

复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤CAR-T细胞治疗进展

乔万芬, 罗伟

青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月25日

摘要

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型, 其具有高度异质性和侵袭性, DLBCL患者在临床特征、形态学、免疫组化、分子遗传学等方面存在显著异质性。尽管许多患者应用R-CHOP (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松)方案一线治疗后达到完全缓解(CR), 但仍有部分患者之后发展为复发和难治性的DLBCL, 而一旦发展为复发难治性的DLBCL, 常规的放疗和化疗则收效甚微。近年来, 免疫治疗逐渐成为研究热点, 嵌合抗原受体T (CAR-T)细胞治疗被认为是复发或难治性肿瘤的有效解决方案, 特别是血液系统恶性肿瘤。嵌合抗原受体CAR-T细胞疗法已经彻底改变了恶性血液病的治疗。大约一半的难治性大B细胞淋巴瘤患者通过CD19靶向CAR-T治疗获得持久缓解; 然而, 只有一小部分情况下可以确定失效机制。本文现就复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤CAR-T细胞治疗进展进行综述。

关键词

复发/难治, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 嵌合抗原受体T细胞

Advances in CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Wanfen Qiao, Wei Luo

Hematology Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 25th, 2023

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), which is highly heterogeneous and aggressive. DLBCL patients have significant heterogeneity in clinical features, morphology, immunohistochemistry and molecular genetics. Although many patients achieve complete remission (CR) after first-line treatment with R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone) regimen, some patients later develop relapsed and refractory DLBCL, and conventional radiotherapy and chemotherapy have little effect once they develop relapsed refractory DLBCL. In recent years, immunotherapy has become a hot research topic, and chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy is considered an effective solution for relapsed or refractory tumors, especially hematologic malignancies. Chimeric antigen receptor CAR-T cell therapy has revolutionized the treatment of malignant hematologic diseases. Approximately half of patients with refractory large B-cell lymphoma achieve durable remission with CD19-targeted CAR-T therapy; however, mechanisms of failure can be identified in only a small percentage of cases. This article now reviews the progress of CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Keywords

Relapse/Refractory, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Chimeric Antigen Receptor T Cells

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 具有较高侵袭性, 在非霍奇金淋巴瘤患者中约占到 30%~40% [1] [2]。目前, 以利妥昔单抗 + 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松 (R-CHOP) 方案为基础的免疫化疗是 DLBCL 的一线治疗方案, 约有 50%~70% 的患者可以获得完全和持续缓解 [3]。然而, 仍有 30%~40% 的患者在接受以利妥昔单抗为基础的化疗后出现复发或难治 [4]。由于 DLBCL 的巨大异质性, 部分患者最终将无法通过 R-CHOP 方案治愈, 并且在如何准确预测治疗结果和提供个性化的挽救疗法方面存在巨大挑战。对 DLBCL 分子发病机理的深入了解揭示了一些可与小分子相互作用的途径, 这些小分子药物有潜力与标准的免疫化学疗法相结合用于 DLBCL 的一线治疗。同时, 已经出现了新的单克隆抗体, 它们或针对先前未在 DLBCL 中靶向的抗原 (CD19), 或作为 ADC 将有效药物递送至淋巴瘤细胞, 或由于其双特异性装置而招募针对 DLBCL 克隆的细胞毒性 T 细胞。激活自身免疫系统对抗 DLBCL 的新方法不断被提出和测试, CAR-T 疗法的出现也为 DLBCL 治疗开辟了新途径 [5]。

CAR-T 细胞疗法包括用 CAR 结构对 T 细胞进行基因修饰, 引导 T 细胞到达特定目标, 然后增强 T 细胞反应、T 细胞增殖和免疫反应。典型的 CAR 结构包括细胞外抗原识别域、铰链区、跨膜域、细胞内 T 细胞刺激域和共刺激域。到目前为止, 三种 CAR-T 细胞治疗产品已经被 FDA 批准, 分别是 axi-cel、tisa-cel 和 liso-cel, 所有这些都是靶向 CD19 的自体产物 [6], 我们将在下面更详细地讨论。这些药物在 R/DLBCL 中的疗效为以前基本上无法治愈的疾病的治疗带来了革命性的变化 [7]。

轴细胞的制造是一个复杂和多步骤的过程。最初, 患者通常要进行 3~4 小时的门诊白细胞抽取, 在此过程中收集外周血单个核细胞, 并将其冷却到 1°C~10°C, 然后运送到中央制造设施。然后利用 CD3 单克隆抗体富集白细胞分离产物活化 t 细胞。激活的 T 细胞与含有抗 CD19CAR 基因的逆转录病毒载体进行转导, 产生具有 CD19 特异性的 CAR-T 细胞。然后将 T 细胞进行培养和扩增, 直到获得每公斤 2×10^6 个 CAR-T 细胞的轴向靶剂量。在冷冻保存并将最终产品运回相应的处理中心之前, 制造商将进行一系列质量控制测试。根据关键的多中心 ZUMA-129 研究, 99% 以上的样品制造成功, 其中 1 个轴芯样品由于设备故障而丢失。此外, ZUMA-1 从样品采集到轴向装运的平均周转时间为 17 天[8]。

2. CAR-T 细胞治疗目前上市的药物

1) *Axicabtagene ciloleucel* (axi-cel or Yescarta): CD19 表面蛋白仍然是 CAR-t 细胞治疗的一个诱人靶点, 因为它是大多数 b 细胞恶性肿瘤的常见抗原, 包括 LBCL、CLL 和 b 细胞急性淋巴瘤白血病(ALL)。axi-cel 是一种 CD19 特异性的 CAR-t 细胞产品, 包含第二代 CAR 结构(CD3 ζ 激活域和 CD28 共刺激域), 通过 CD19 的 scFv 结合和共刺激激活, 以 MHC 独立的方式根除肿瘤细胞。通过靶向 CD19, axi-cel 避免了大多数正常细胞中的细胞毒性作用。axi-cel 于 2017 年 10 月获得美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗 R/R 大 B 细胞淋巴瘤[9]。在关键的 ZUMA-1 试验的 1 期和 2 期的 119 名患者中, 108 名接受了 axi-cel 治疗。在 2 期可评估的 101 例患者中, 中位随访时间为 27.1 个月, ORR 为 83%, CR 为 59%。包括转化滤泡性淋巴瘤和原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)在内的亚组的有效率相似。中位缓解时间为 11.1 个月, 中位 PFS 为 5.9 个月, 未达到中位 OS。48% 的患者发生 3 级或更高级别的不良事件, 分别有 11% 和 35% 的患者发生 3 级或更高级别的 CRS 或神经毒性。在伴有 myc 和 bcl2 或 bcl6 易位的双表达和高级别 B 细胞淋巴瘤患者中, ORR 为 91%, CR 率为 70% [10] [11]。治疗期间最常见的 3 级或更高的不良事件是中性粒细胞减少症(占 78%)、贫血(占 43%)和血小板减少症(占 38%)。在至少两次系统治疗后复发或难治性大 b 细胞淋巴瘤的成人患者中使用 axi-cel 作为一种有效的治疗选择。不良事件包括骨髓抑制、细胞因子释放综合征和神经事件。axi-cel 为难治性疾病患者提供了实质性的临床获益[12]。

2) *Tisagenlecleucel* (tisa-cel): 为靶向 CD19 的包含 4-1BB 共刺激结构域的第 2 代 CAR-T 细胞产品, 依据 JULIET 研究结果[13], 2018 年 5 月美国 FDA 批准 tisa-cel 用于治疗 R/RDLBCL、转化性滤泡性淋巴瘤(TFL)和高级别 B 细胞淋巴瘤。柳叶刀 2021 年发布了 JULIET 研究的 II 期长期随访结果, 115 例未进行移植复发的 R/R 大 B 细胞淋巴瘤患者, 接受单剂 tisa-cel, 中位随访 40.3 个月, ORR 为 53%, CRR 为 39%, 细胞因子释放综合征(CRS)发生率为 57%, 无治疗相关死亡[14]。Tisagenlecleucel 发生严重 CRS 的风险较高, 但严重神经毒性的风险较低[15]。

3) *lisocabtagene maraleucel* (liso-cel): 同样是包含 4-1BB 共刺激结构域的第 2 代 CAR-T 细胞产品, liso-cel 与 tisa-cel 不同之处是由纯化的 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞以 1:1 组成, 根据 TRANSCEND 研究结果[16], 2021 年 2 月美国 FDA 批准 liso-cel 用于治疗 R/RDLBCL。在 R/RDLBCL 患者中, 与挽救化疗比较[17], 匹配分析均显示 liso-cel 组较挽救化疗组具有优势, ORR 分别为 71% 对 26%, CRR 分别为 49% 对 7%, OS 为 20.5 个月对 6 个月。liso-cel 患者发生 ≥ 3 级延长性中性粒细胞减少症的概率较低, 不再显著降低以下症状: ≥ 3 级延长性贫血、 ≥ 3 级延长性血小板减少症和全级别低丙种球蛋白血症[18]。

4) *relmacabtagene autoleucel* (relma-cel): 是中国生产的 CD19 靶向第二代 CAR-T 细胞产品, 具有 4-1BB 共刺激结构域[19]。relma-cel 由自体 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞组成, 这些 t 细胞被转导为表达 CD19 特异性嵌合抗原受体(CAR)和截断表皮生长因子受体(EGFRt) [20]。一项中国 IND 进行的首个前瞻性、单臂、多中心的 cd19 特异性 CAR-T 研究, 以支持 nmpa 接受的 LBCL 患者 BLA 提交。在这项研究中, relma-cel 在一个 r/rLBCL 患者队列中显示了近 76% ORR 和近 52% 的 CRR [21]。使用 relma-cel 观察到的持久缓解

率和安全性为中国成年 r/rLBCL 患者提供了一种新的选择。

3. CAR-T 治疗的主要不良反应

CAR-T 细胞的治疗导致的 3 个最重要的并发症包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)和 B 细胞再生障碍性发育不良。

细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS): 是 CAR-T 细胞治疗和其他靶向细胞治疗中常见的一类现象[22]。CRS 是一种严重程度不同的全身性炎症反应, 从轻度发热和体质症状到危及生命的血流动力学不稳定和末端器官损伤[23]。CRS 的主要症状是发热、低血压和缺氧。其他常见症状包括关节痛、头痛、肌痛和心动过速[24]。ZUMA-1 报道称, 45% 的患者在轴线输注后接受托珠单抗治疗 CRS。预防性治疗和 tocilizumab 的早期干预可能有助于减少严重 CRS 的发生率, 而不影响疗效[25]。3 级和 4 级 CRS 通常需要 ICU 住院, 并采取积极的支持性护理措施, 可能包括高剂量加压药、皮质类固醇、血液透析和补充氧合或呼吸机支持[26]。

免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity, syndrome, ICANS): ICANS 是与细胞基因治疗相关的另一种常见的并发症。症状包括精神错乱、谵妄、脑病、头痛、嗜睡和可能的癫痫发作。由于 ICANS 的非特异性表现, 必须考虑神经功能障碍的其他潜在原因。导致 ICANS 的潜在病理生理机制需要进一步阐明。神经功能障碍可能与中枢神经系统(CNS)炎症细胞因子的激活有关[27]。

B 细胞再生障碍: B 细胞再生障碍是抗 CD19CAR-T 细胞治疗的一种预期的靶向但非肿瘤并发症, 因为 CD19 出现在健康 B 细胞上。在 ZUMA-1 中, 52% 的研究参与者先前患有抗 CD20 免疫治疗继发的 B 细胞再生障碍性贫血和低丙种球蛋白血症[28]。

4. 小结与展望

CAR-T 细胞疗法是血液系统恶性肿瘤治疗的一大进步。虽然 CRS 和神经毒性仍然是广泛使用该疗法的障碍, 但提高对这些过程的病理生理学的理解将有助于制定免疫抑制和支持治疗的最佳策略。CAR-T 细胞的应用可以在特定造血癌症的情况下避免异基因干细胞抢救的需要。CD19 在 B 细胞恶性肿瘤中普遍表达。除了 CAR-T 细胞, CD19 还可以被单克隆抗体、抗体-药物偶联物和双特异性抗体有效靶向, 从而为没有其他可用治疗方案的 DLBCL 患者带来有临床意义的结果。随着改进的细胞制造技术、新的细胞工程方法、精确基因组编辑技术和联合治疗策略的出现, 我们相信 CAR-T 细胞将很快成为一种现成的、具有成本效益的、潜在的治疗人类癌症的方法。CAR-T 细胞治疗的成本应该通过技术进步和 CAR-T 细胞治疗的发展而降低, 以被大多数患者和付款人接受。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [3] Li, S., Young, K.H. and Medeiros, L.J. (2018) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Pathology*, **50**, 74-87. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
- [4] 王伟婷, 徐卫. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2019, 28(12): 719-723.
- [5] 肖远喆, 张清媛. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤免疫治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3441-3444.
- [6] Kersten, M.J., Spanjaart, A.M. and Thieblemont, C. (2020) CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in B-Cell NHL. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 408-417. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000668>

- [7] Crump, M., Neelapu, S.S., Farooq, U., *et al.* (2017) Outcomes in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. *Blood*, **130**, 1800-1808. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
- [8] Roberts, Z.J., Better, M., Bot, A., *et al.* (2018) Axicabtagene Ciloleucel, a First-in-Class CAR T Cell Therapy for Aggressive NHL. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 1785-1796. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1387905>
- [9] Wang, K., Wei, G. and Liu, D. (2012) CD19: A Biomarker for B Cell Development, Lymphoma Diagnosis and Therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, **1**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-36>
- [10] Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., *et al.* (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2531-2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>
- [11] Locke, F.L., Ghobadi, A., Jacobson, C.A., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1): A Single-Arm, Multicentre, Phase 1-2 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 31-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
- [12] Schuster, S.J., Tam, C.S., Borchmann, P., *et al.* (2021) Long-Term Clinical Outcomes of Tisagenlecleucel in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas (JULIET, a Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 1403-1415. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2)
- [13] Quintás-Cardama, A. (2018) CD19 Directed CAR T Cell Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncotarget*, **9**, 29843-29844. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25688>
- [14] Abramson, J.S., Palomba, M.L., Gordon, L.I., *et al.* (2020) Lisocabtagene Maraleucel for Patients with Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A Multicentre Seamless Design Study. *The Lancet*, **396**, 839-852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)
- [15] Salles, G., Spin, P., Liu, F.F., *et al.* (2021) Indirect Treatment Comparison of Liso-Cel vs. Salvage Chemotherapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1. *Advances in Therapy*, **38**, 3266-3280. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01756-0>
- [16] Maloney, D.G., Kuruville, J., Liu, F.F., *et al.* (2021) Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Liso-Cel versus Axi-Cel in Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01144-9>
- [17] Horton, H.M., Burnett, M.J., Pong, E., *et al.* (2008) Potent *in Vitro* and *in Vivo* Activity of an Fc-Engineered Anti-CD19 Monoclonal Antibody against Lymphoma and Leukemia. *Cancer Research*, **68**, 8049-8057. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2268>
- [18] Kellner, C., Zhukovsky, E.A., Pötzke, A., *et al.* (2013) The Fc-Engineered CD19 Antibody MOR208 (XmAb5574) Induces Natural Killer Cell-Mediated Lysis of Acute Lymphoblastic Leukemia Cells from Pediatric and Adult Patients. *Leukemia*, **27**, 1595-1598. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.373>
- [19] Abramson, J.S., Palomba, M.L., Gordon, L.I., *et al.* (2017) High Durable CR Rates in Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-NHL Treated with the CD19-Directed CAR T Cell Product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): Defined Composition Allows for Dose-Finding and Definition of Pivotal Cohort. *Blood*, **130**, Article No. 581.
- [20] Ying, Z., Yang, H., Guo, Y., *et al.* (2021) Relmacabtagene Autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T Therapy for Adults with Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in China. *Cancer Medicine*, **10**, 999-1011. <https://doi.org/10.1002/cam4.3686>
- [21] Ying, Z., Xu, P., Hao, M., *et al.* (2019) Cellular Kinetics and Anti-Therapeutic Antibody in Relapsed/Refractory B-NHL Patients Treated with JWCAR029. *Blood*, **134**, Article No. 4083. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126408>
- [22] Riedell, P.A. and Bishop, M.R. (2020) Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphomas. *Therapeutic Advances in Hematology*, **11**. <https://doi.org/10.1177/2040620720902899>
- [23] Lee, D.W., Gardner, R., Porter, D.L., *et al.* (2014) Current Concepts in the Diagnosis and Management of Cytokine Release Syndrome. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **124**, 188-195.
- [24] Bonifant, C.L., Jackson, H.J., Brentjens, R.J., *et al.* (2016) Toxicity and Management in CAR T-Cell Therapy. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **3**, Article No. 16011. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.11>
- [25] Maude, S.L., Teachey, D.T., Porter, D.L., *et al.* (2015) CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **125**, 4017-4023. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-580068>
- [26] Gardner, R., Leger, K.J., Annesley, C.E., *et al.* (2016) Decreased Rates of Severe CRS Seen with Early Intervention Strategies for CD19 CAR-T Cell Toxicity Management. *Blood*, **128**, Article No. 586. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.586.586>
- [27] Lee, D.W., Santomasso, B.D., Locke, F.L., *et al.* (2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**,

625-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>

- [28] Gust, J., Hay, K.A., Hanafi, L.A., *et al.* (2017) Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells Neurotoxicity Associated with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discovery*, **7**, 1404-1419. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>