

综 述

嵌合抗原受体 T 细胞药物 YESCARTA 在非霍奇金淋巴瘤临床治疗中的研究进展

王晓露, 贾 蒙综述, 张 纓审校

【摘要】 YESCARTA (KTE-C19) 是一种抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗药物, 对于非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 和急性白血病疗效显著, 具有毒性作用小、安全性高的特点, 被美国食品和药品管理局 FDA 批准作为一种二线或多线疗法治疗复发性或难治性 NHL。文章主要就 YESCARTA 在 NHL 临床治疗中的研究进展进行综述, 对目前 YESCARTA 治疗手段的优势和存在的问题进行分析, 也对未来 CAR-T 细胞治疗的优化提供可行性建议和参考。

【关键词】 YESCARTA; CAR-T 疗法; 临床试验; 细胞治疗

【中图分类号】 R73-3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)01-0064-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.01.014

Research progress of chimeric antigen receptor T cell drug YESCARTA in clinical treatment of non Hodgkin's lymphoma

WANG Xiao-lu¹, JIA Meng² reviewing, ZHANG Ying³ checking

(1. Department of Oncology, the Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. The University of Queensland, Brisbane 4072, Australia; 3. Department of Pathology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 YESCARTA (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19) is a kind of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) treatment drug. In clinical treatment, YESCARTA can significantly prolong the survival time of patients, suggesting its significant therapeutic effect and high safety. YESCARTA has been approved by the food and Drug Administration of the United States as a second-line or multiple line therapy for recurrent or refractory non Hodgkin's lymphoma. This paper reviews the research progress of YESCARTA in clinical treatment of non Hodgkin's lymphoma, analyzes the advantages and existing problems of the current treatment of YESCARTA, and provides feasible suggestions and reference for the optimization of CAR-T cell therapy in the future.

【Key words】 YESCARTA; CAR-T cell therapy; clinical trials; cell therapy

0 引 言

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是一种常见的淋巴系统恶性肿瘤, 根据细胞来源可分为三种基本类型: B 细胞、T 细胞和 NK/T 细胞 NHL^[1]。B 细胞淋巴瘤是 NHL 最常见的亚型, 约占

NHL 的 85%^[2]。其组织学常见类型包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、MALT 淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等。其中 DLBCL 最为常见, 约占 NHL 的 30%~40%^[3]。NHL 具有很强的异质性, 不同类型的淋巴瘤有各自独特的组织形态和临床特点, 且具有跳跃性侵犯和较多结外侵犯的生物学特征, 使其在治疗上更加困难, 尤其对于复发难治性 B 细胞 NHL 患者, 常规放疗和全身化疗效果不佳。随着免疫学研究的飞速进展, 为肿瘤治疗策略上带来

作者单位: 210029 南京, 江苏省中医院肿瘤科 (王晓露); 4072 布里斯班, 昆士兰大学 (贾 蒙); 210002 南京, 东部战区总医院 (原解放军第八一医院) 病理科 (张 纓)

通信作者: 张 纓, E-mail: 1738876035@qq.com

了重大的变革和突破,使更多肿瘤患者成功地延长了生存周期,提高了生活质量^[4]。与传统的肿瘤治疗手段相比,免疫细胞治疗技术具有疗效显著,不良反应减少等优势。本文就 YESCARTA 在 NHL 临床治疗中的研究进展作一综述。

1 CAR-T 技术原理及 YESCARTA 研发过程

嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 是指通过基因修饰技术将具有特异性抗原识别域和 T 细胞激活信号的遗传物质转移到 T 细胞中,使 T 细胞与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合,直接激活 T 细胞,从而通过释放穿孔素、颗粒酶 B 等物质直接杀死肿瘤细胞。另外,还可通过释放细胞因子去收集人体内源性免疫细胞,从而达到肿瘤治疗的目的。除此之外,还可形成记忆 T 细胞,从而获得特异性的长期抗肿瘤机制。

与传统疗法相比,CAR-T 细胞治疗具有以下优势。首先,不受组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的限制,CAR 结构使 T 细胞能够在 MHC 呈现机制之外直接识别肿瘤细胞,同时获得共刺激信号,这些信号被“单键”激活。这是 CAR-T 细胞的最大优势,通过抗原抗体结合机制特异性识别肿瘤抗原,避免了肿瘤细胞通过 MHC 下调而逃逸的机制。其次,CAR 不仅能识别肽抗原,而且能识别糖和糖脂抗原,扩大了肿瘤抗原靶点的范围。CAR-T 治疗除不受 MHC 的限制外,也不受肿瘤细胞蛋白抗原的限制。因此,CAR-T 可利用肿瘤细胞糖脂的非蛋白抗原进行多维度识别。第三,CAR-T 细胞治疗使用低剂量,因为 CAR-T 细胞治疗有明确的治疗靶点,对识别肿瘤表面抗原有很高的特异性,同时克服了 MHC 的局限性,因此在同样的治疗效果下,CAR-T 治疗的单次输注细胞数少于其他细胞疗法。第四,CAR-T 具有一定的广谱重现性。由于某些位点在多个肿瘤细胞中表达,如 EGFR,一旦该抗原的 CAR 基因被构建出来,可得到广泛应用。最后,药物将继续在体内扩散。当 CAR-T 细胞输回患者体内后,将有效识别肿瘤细胞,被激活并继续增殖,形成持续的杀伤性。之后,越来越多的免疫细胞将通过释放细胞因子和其他方式参与战斗。这些特性使得 CAR-T 疗法比传统药物、单克隆抗体和小分子靶向药物具有更大的优势,因为

其血药浓度会随着时间的推移而降低。目前,CAR-T 在血液系统恶性肿瘤的治疗方面取得了重大进展,但在实体瘤治疗中尚未显示出足够的疗效性和优势。

CAR 有三个主要组成部分:胞外区、跨膜区和胞内信号转导区^[5],其胞外区来源于单链抗体片段 (scFv)。单链抗体 scFv 由轻链、重链和铰链区组成,能够识别肿瘤特异性抗原,具有非 MHC 限制性和高亲和力的特点。

第一代 CAR-T 免疫治疗是通过识别肿瘤表面抗原的单链抗体和免疫受体酪氨酸激活基序^[5,7]的组成来治疗 B 细胞淋巴瘤,因为其含有活化的受体,T 细胞可被激活,但只会使 T 细胞短时间增殖。因此,由于缺乏合适的共刺激信号,这种 T 细胞不能有效地扩增,其应用价值会受到限制^[8]。Turtle 等^[9]根据 Kevin Lafferty 提出的 T 细胞激活双信号假说,加入了一种共刺激分子 CD28,研发了第二代 CAR-T 免疫疗法。相比于第一代,第二代 CAR-T 免疫治疗能增强肿瘤的杀伤能力,临床疗效理想,YESCARTA 就属于第二代 CAR-T 免疫疗法^[10]。目前,第三代 CAR-T 免疫疗法也在研发中,包括多个共刺激分子。

YESCARTA 的发展源于美国国家癌症研究所 (NCI, Bethesda, MD) 外科分院的 James Kochenderfer 和 Steven A. Rosenberg 早期的临床前研究。Kochenderfer 等^[11]2009 年首次对其进行了描述,YESCARTA 的 CD19 特异性 CAR 除了包含一个针对 CD19 的细胞外单链抗体,还包含 CD3 ζ 和 CD28 的信号结构域。本研究证明,表达抗 CD19 CAR 的 T 细胞能产生 CD19+靶细胞刺激的细胞因子,并能有效杀伤原发性慢性淋巴细胞白血病细胞。在后来的一项研究中,用免疫活性同系小鼠淋巴瘤模型评估一种设计类似但对小鼠 CD19 具有特异性并带有鼠源性细胞内信号转导域的 CAR^[12]。结果显示,抗 CD19CAR-T 细胞具有强大的抗淋巴瘤活性,同时观察到 B 细胞再生障碍鼠的脱靶效应。这些临床前研究为首次临床报告描述的抗 CD19 CAR T 细胞治疗奠定了基础^[11]。这些早期的 CD19 CAR 实验促进了 YESCARTA 的产生,也促进了其他抗 CD19 的 CAR-T 细胞治疗的研究^[13-15]。YESCARTA 是一种引入抗 CD19CAR 基因的 CAR-T 细胞药物,能长时间表达抗 CD19 CAR 分子,结合了抗体的

高亲和力和 T 细胞的杀伤力,以表达 CD19 的 B 细胞为靶点。另外,YESCARTA 能通过 CD3 ζ /CD28 共刺激激活下游信号通路,使 T 细胞活化、增殖、分泌炎症因子和趋化因子,达到杀伤肿瘤细胞的目的^[16]。

2 YESCARTA 治疗 NHL 的相关临床实验

2.1 YESCARTA 临床 I/II 期试验 2015 年, Kochenderfer 首次报道抗 CD19 CAR-T 细胞 (YESCARTA) 疗法被成功用于治疗难治性和复发性 B 细胞淋巴瘤^[17]。本研究包括 5 例 DLBCL 患者,其中 4 例为化疗治疗难治性原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤,1 例为自体造血干细胞移植术后复发。在 YESCARTA 细胞治疗后,2 例完全缓解 (CR),2 例部分缓解 (PR),1 例无法评价 (NE)。其中化疗治疗难治性 PMBCL 4 例,CR 2 例,病情稳定 (SD) 1 例,NE 1 例。在 4 例 CR 中,3 例仍在持续缓解期,缓解期已达 9~22 个月。

ZUMA-1 试验是一项多机构 I/II 期研究,评估 YESCARTA 在复发和难治性大 B 细胞淋巴瘤患者中的应用的安全性。在 I 期中,引入 7 例难治性 DLBCL 患者。7 例患者在输注 YESCARTA 后 30 d 内出现不良事件 (AES),其中 4 例 (57%) 的不良事件为 3 级,1 例 (14%) 为 4 级不良事件。14% (1 例) 和 57% (4 例) 患者出现 3 级及以上的细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和神经毒性。1 例 (14%) 有剂量限制毒性。在这例 29 岁的女性患者中,美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 的身体素质得分为 1。给药当天发生低血压 3 级,代谢性酸中毒 3 级,脑损害 4 级。第 1 天插管,第 2 天发生急性收缩性心力衰竭,第 6 天出现 CRS。经托吡单抗、激素和透析治疗后病情好转。尽管患者最终死亡,研究人员认为这与 YESCARTA 治疗无关。

在 ZUMA-1 的 II 期临床试验中,20% 的患者具有 3 级或以上的 CRS,29% 的患者具有 3 级或以上的神经毒性。严重的神经毒性与血清 IL-15、IL-6、IL-10 升高有关。在 ZUMA-1 的 I 期临床试验中,7 例患者中有 5 例 (71%) 在输注 YESCARTA 后 1 个月内达到客观缓解,7 例患者中有 4 例 (57%) 获得 CR。3 例患者在输注 YESCARTA 后 12 个月仍在进行 CR。所有 3 例进行性 CR 的患者都曾在自体造血干细胞移植术后 5.8 个月内复发。在 ZUMA-1 的

II 期临床试验中,共有 111 例 (B 细胞淋巴瘤) 参与试验,其中 99% (110 例) 成功制备了 YESCARTA,其中 91% (101 例) 接受了治疗,客观缓解率 (ORR) 为 82%,完全缓解率 (CR) 为 54%,中位随访时间为 15.4 个月,42% 的患者达到保持缓解,40% 的患者保持 CR,18 个月的总生存率为 52%^[18]。

这些临床研究表明,YESCARTA 免疫疗法治疗 NHL 是成功的,尤其是在治疗复发和难治性 NHL 方面。然而,Kochenderfer 的研究也表明,靶向 CD19 在正常 B 细胞上表达,有损害正常 B 细胞的副作用,因此虽然有毒性,但其安全性在可靠范围内。

2.2 YESCARTA 临床 III/IV 期试验 安德森肿瘤中心的 Nastoupil 博士报告了来自 17 个医疗中心的 295 例患者^[19]。截至 2018 年 10 月 31 日,共有 274 例患者接受了 YESCARTA 治疗。患者的基本特征与 ZUMA-1 基本相似,但其中 19% 的患者 ECOG 为 2 分或更高,43% 的患者不符合 ZUMA-1 的纳入标准。然而,中位数随访 3.9 个月的数据显示,ORR 和 CR 与 ZUMA-1 相似,安全性数据也与 ZUMA-1 相似。更长时间的后续行动仍在进行中。Dana farber 中心的 Jacobson 博士回顾了 6 个中心的 104 例淋巴瘤患者的资料 (平均年龄 63.8 岁。年龄范围:21~80 岁)。50% 的 PR 患者在随访期间保持 CR,总体 ORR、DOR 和安全性与 ZUMA-1 相当。中位反应时间为 4.9 个月。在毒性预测方面,高 CRP 峰值与神经毒性相关,高铁蛋白峰值与 CRS 和神经毒性相关。通过回顾性研究发现,在现实世界的临床数据中,YESCARTA 与 ZUMA-1 临床试验相比,其治疗反应和毒性反应也极为相似。

从临床试验统计可看出,虽然 YESCARTA 给一些晚期肿瘤患者带来了治愈的希望,但在治疗过程中也有一些不良反应,有些甚至是致命的。因此,在进行 CAR-T 细胞治疗时,首先要考虑可能的不良反应^[20-22]。①CRS 与 CAR 结构、肿瘤负荷及类型、患者基因多态性有关。通过设计安全的 CARs 或 CAR-t 细胞并严格限制每次输注的细胞数量,可减少这种情况^[23-24]。②肿瘤溶解综合征主要与 CAR-T 细胞的增殖和细胞因子的释放有关^[25]。在输注 CAR-T 细胞后的几周内,通过严密监测和及时预防可以使其得到控制。③神经毒性可能表现为注意力下降、头痛、混乱、协调能力受损、言语变化、颤抖和嗜睡等症状。Anakinra 是一种 IL-1 抑制剂,常用

于控制神经毒性^[26]。④脱靶效应,肿瘤表面抗原可分为两类:相关抗原(TAA)和特异性抗原(TSA)。传统的 CAR-T 细胞只能识别一种抗原。但对于抗 CD19 细胞的药物 YESCARTA 来说,其靶点是 TAA,并且对 TAA 有很高的亲和力。当与正常组织中表达的 TAA 结合后,B 细胞会急剧减少,临床缓解可通过注射球蛋白来实现。

3 结 语

CAR-T 细胞药物在血液系统恶性肿瘤的治疗中具有里程碑意义,被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一^[27]。第一代 CAR 设计中没有共刺激区,CAR-T 细胞活性差,在体内存活时间短;第二代 CAR 将 CD28 共刺激区插入到 CAR 结构中,使 CAR-T 细胞存活时间更长,攻击肿瘤细胞的速度更快,强度更高。YESCARTA 作为第二代抗 CD19 CAR-T 细胞药物,具有特异性高、不受 MHC 限制、抗肿瘤作用强、持久性好等特点。2017 年 10 月 18 日,FDA 批准 CAR-T 疗法 YESCARTA 用于治疗复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者 2018-2019 年,YESCARTA 在欧盟、日本厚生劳动省(MHLW)、加拿大卫生部相继获批,给全球 CAR-T 研究者带来了极大的信心,有望成为针对 NHL 二线或一线的标准治疗方法。但是,该药不适合治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤。

然而,YESCARTA 更加迅速的作用模式可能是导致患者出现严重细胞因子风暴和毒性作用的重要因素,必须经过严格的随机对照临床试验进行验证,以及监管部门的批准和许可。因此,我们还需要大量的研究来筛选或预测对 CAR-T 产品敏感的患者,以及哪种患者在治疗过程中会出现严重的细胞因子释放综合征或神经毒性,从而进行预防性干预,降低风险。此外,该疗法价格昂贵也是其不能广泛推广的原因。因此,降低制造成本并发展同种异体细胞技术至关重要。如果可使用来自健康捐赠者的免疫细胞,通过基因编辑技术去除引起移植物抗宿主和宿主对移植物排斥反应的所有基因,然后转移 CAR 基因以最大限度地扩增转化的 T 细胞,制成可治疗多个患者剂量的产品,这将大大降低成本,占领更大的市场。一旦像 YESCARTA 这样的 CAR-T 产品的临床应用能够向前推进,相信更多的患者将会从中受益。

【参考文献】

- [1] Seer. Cancer stat facts; non - Hodgkin lymphoma [EB/OL]. (2017 -12-21) [2018 -01 -18].
- [2] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B- cell non- Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 613-626.
- [3] Chagantis, Illidge T, Barrington S, *et al.* Guidelines for the management of diffuse large B- cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(1):43-56.
- [4] Baybutt TR, Flickinger JC Jr, Caparosa EM, *et al.* Advances in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Solid Tumors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1):71-78.
- [5] Cheadle EJ, Gornall H, Baldan V, *et al.* CAR T cells: driving the road from the laboratory to the clinic[J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1):91-106.
- [6] Qian LL, Chen JQ, Wu XY, *et al.* Cell therapy's poster child: Chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Chin J Biotech*, 2019, 35(12): 2339-2349.
- [7] 支黎明,姚 玮,李文娟. 嵌合抗原受体 T 细胞功能设计与运用的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(1):70-75.
- [8] Thistlethwaite FC, Gilham DE, Guest RD, *et al.* The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient pre-conditioning-dependent respiratory toxicity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(11):1425-1436.
- [9] Turtle CJ, Riddell SR, Maloney DG. CD19-Targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy for B-cell malignancies[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(3):252-258.
- [10] Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for B-cell lymphoma[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2018, 60(1551):e122-e123.
- [11] Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, *et al.* Construction and preclinical evaluation of an anti- CD19 chimeric antigen receptor[J]. *Immunother*, 2009, 32:689-702.
- [12] Kochenderfer JN, Yu Z, Frasheri D, *et al.* Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells[J]. *Blood*, 2010, 116:3875-3886.
- [13] Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, *et al.* Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19[J]. *Blood*, 2010, 116:4099-4102.
- [14] Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B- cell biology and development[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4):959-971.
- [15] Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 18(5-6):385-397.
- [16] Poe JC, Minard-colin V, Kountikov EI, *et al.* A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lym-

- phoma development and progression in mice [J]. *J Immunol*, 2012, 189(5): 2318-2325.
- [17] Neelapu SS. An interim analysis of the ZUMA-1 study of KTE-C19 in refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2017, 15(2): 117-120.
- [18] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim, *et al.* Chemotherapy - refractory diffuse large B - cell lymphoma and indolent B - cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti - CD19 chimeric antigen receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549.
- [19] Locke F, Neelapu, Bartlett, *et al.* Phase 1 Results of ZUMA-1; A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma [J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(1), 285 -295.
- [20] De Lima Lopes G, Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(2): 21.
- [21] Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(2): 131-146.
- [22] Zheng PP, Kros JM, Li J. Approved CAR T cell therapies; ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts [J]. *Drug Discov Today*. 2018, 23(6): 1175-1182.
- [23] Xu XJ, Tang YM. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 172-178.
- [24] Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 689- 691.
- [25] Porter DL, Levine BL, Kalos M, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733.
- [26] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, *et al.* Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 739-748.
- [27] 唐家优. NK 细胞相关免疫检查位点的研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2): 183-187.
- (收稿日期: 2020-07-16; 修回日期: 2020-08-14)
(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 朱一超)