

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.013

## CAR-T 治疗急性 B 淋巴细胞白血病后出现靶抗原丢失及疾病复发 1 例

邓小娟,王平,杨武晨,墙星,张洪洋,彭贤贵<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

[中图分类号] R557+.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0329-01

难治性和复发性急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)经规范化治疗后仍有较高的复发率和病死率,这使得临床治疗需要新的方法或手段。大多数 B-ALL 细胞表面没有 CD20 抗原,而有 CD19 抗原。针对 B-ALL 的 CD19 抗原,目前国内外通过输注 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)来进行免疫治疗的这种新手段文献报道不少。CD19 特异性 CAR-T 细胞能够识别白血病的特异性 CD19 靶点,通过释放多种细胞因子,攻击具有 CD19 抗原的 B 细胞,促使机体清除恶性肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。

## 1 临床资料

患者女,60 岁,于 2014 年 10 月出现全身乏力,皮肤苍白,活动后心累,全身痒点、瘀斑,右上肢和右下肢尤为明显,偶有低热,血常规:白细胞  $3.11 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞  $1.26 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 88 g/L,红细胞  $2.91 \times 10^{12}/L$ ,血小板  $15 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺提示“急性淋巴细胞白血病(ALL)”,流式白血病免疫分型结果为 CD45dim、CD19+、CD10+、CD34-、CD20part+、CD22+、CD79a+、CD38+、HLA-DR++、MPO-、cCD3-;白血病相关基因 PCR 检测:BCR-ABL/MLL-AF4/SIL-TAL1/E2A-HLF/HOX12/CAML-AF10 均为阴性;染色体核型:46XX(5)/CD48+4dic(7)(q11;34)+9 16q+(5)。予 VTLP 方案诱导化疗后细胞形态学完全缓解(流式残留病灶检测阳性);以 CAM 方案化疗结束后复查骨髓涂片,细胞学结果显示原幼淋巴细胞占 9.00%,流式微小残留病灶(MRD)检测结果阳性,提示 ALL 复发。后采用 CTOD+大剂量甲氨蝶呤(MTX)方案和 CVLDP 方案化疗,骨髓细胞学示原幼淋巴细胞比例 40.00%~60.00%,提示 ALL 未缓解。患者及家属同意行 CAR-T 治疗。治疗前复查骨髓白血病细胞占 66.40%,白血病免疫表型为 CD45-CD19+CD34-CD10+CD20p+。

CAR-T 细胞输注后患者白细胞介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)等指标 2 周内明显增高,并出现发热、血压下降、谷氨酰氨基转移酶增高、白细胞下降,考虑炎症因子释放综合征,予以升血压、保肝、升白细胞等对症治疗后好转<sup>[2-3]</sup>。CAR-T 细胞输注后第 1 周复查骨髓,白血病细胞下降至 20.10%;第 2 周下降至 8.60%;第 3 周,骨髓细胞形态学达到缓解,分类未见原始幼稚淋巴细胞;流式残留病检测阴性,且 CD19 阳性细胞仅占 0.04%,为此确认高危难治复发 ALL 经 CAR-T 细胞输注治疗后达到完全缓解。2 个月后复查骨髓涂片,细胞形态学提示 ALL 复发,且白血病细胞形态变化不显著;流式细胞术提示复发,免疫表型为 CD45dim、CD19-、CD22+、CD79a+、CD38+、CD10++、CD34+、CD20-、HLA-DR++、MPO-、cCD3-。

CAR-T 细胞输注治疗前后白血病免疫表型及 MRD 结果,见表 1。初诊、CAR-T 治疗前后及复发时的免疫表型结果比较,见表 2。

表 1 CAR-T 细胞输注治疗后 MRD 结果

时间	CD19	CD34	CD10	CD20	CD45	MRD
第 1 周	21.20%	-	+	部分+	--弱阳性	+
第 2 周	9.60%	-	+	部分+	--弱阳性	+
第 3 周	0.04%	-	-	-	-	-
第 5 周	0.01%	-	-	-	-	-

表 2 初诊、CAR-T 治疗前、CAR-T 治疗后及复发时的免疫表型结果比较

时间	CD19	CD34	CD10	CD20	CD45
初诊	88.20%	-	+	部分+	--弱阳性
CAR-T 治疗前	69.90%	-	+	部分+	--弱阳性
CAR-T 治疗后	0.04%	-	-	-	--弱阳性
复发时	0.01%	+	++	-	--弱阳性

%;CD19 阳性细胞占有核细胞百分比

## 2 讨论

在 ALL 中约 20% 儿童和 65% 成人对化疗药物不敏感或缓解后复发<sup>[4]</sup>。CAR-T 细胞输注是治疗难治复发性白血病的一种新的途径。对于 B-ALL,CAR-T 细胞是通过组织学特点识别白血病细胞的 CD19 特异性靶点<sup>[5]</sup>,直接与细胞表面的 CD19 结合,结合后的抗原可作为一种细胞信号传导区域,增强 T 细胞的活性,攻击肿瘤相关抗原。

虽然抗 CD19 CAR-T 细胞治疗存在着一定潜在风险,如免疫风暴等,但对于复发、难治或者原发耐药的 B 细胞恶性肿瘤,该方案仍不失为一个选择。但 CD19 抗原的变异,以及具有干细胞样特征的 B-ALL 白血病起始细胞不表达 CD19 也同样会影响治疗的效果<sup>[6-7]</sup>。

本例患者采用 CAR-T 细胞治疗技术取得了白血病的完全缓解。CAR-T 细胞输注治疗后 MRD 监测结果表明 CD19 阳性细胞从第 1 周开始下降到第 5 周至最低值,说明 CAR-T 细胞的作用显著,呈一个循序渐进的过程。

BRENTJENS 等<sup>[8]</sup>研究发现,1 例 B-ALL 患者缓解 2 个月后再度复发,其体内出现的白血病细胞不表达 CD19,推测是由于 CAR-T 细胞治疗后体内的白血病细胞发生了克隆演化,出现新的白血病细胞克隆。

本例患者 2 个月后再出现复发,其白血病细胞同样不表达 CD19,且出现 CD34 表达和 CD10 过度表达。其复发的机理可能是由于 ALL 的白血病干细胞分化模式多为分支模式,而不是单一的线性模式<sup>[9]</sup>,机体内可能至少存在 CD19 阳性和 CD19 阴性的两种以上的白血病细胞克隆。CAR-T 细胞治疗在大量杀灭 CD19 阳性优势克隆后,原不占优势的 CD19 阴性的白血病细胞克隆不受影响而优势克隆,其大量增殖导致白血病复发。另一种可能是 CD19 阳性的白血病细胞发生了免疫逃逸或免疫漂移,干细胞标志(CD34+)的出(下转第 332 页)

状及问题研究。程杰等<sup>[8]</sup>指出目前我国护理院的设施和数量不足以满足服务需求。邱苗苗等<sup>[9]</sup>总结了苏州护理院的发展模式。韩会娟等<sup>[10]</sup>研究了长期护理保险的需求与供给。季晓颖等<sup>[11]</sup>提出要加强对老年护理人才的培养,提高老年护理人员的整体素质。综上,我国学者在除了探索以上 4 方面问题的同时也应努力探寻通过大数据收集和临床试验的护理院研究。

**3.3 护理院研究仍有很大上升空间** 发文量排名前 10 位的期刊中护理专业期刊占据大部分,但是 SCI 期刊只有 4 种,且其影响因子较低,形成这一结果的原因可能是护理学科的发展本身滞后于临床医学,专业期刊的影响因子普遍较低。其次可能是有关护理院的研究还不够深入有待进一步挖掘。同时,发文量排名前 10 位作者中有 9 位来自于学校,无一来自护理院。这也可能是造成护理院研究不够深入的原因之一。此外,有关护理院的未来研究趋势可能集中于以下 2 个方面:社区护理(community health)、长期照护(long-term Care)。

本研究以护理院为对象,以 GoPubMed 为研究工具,探寻了有关护理院研究领域的特征,分析了该研究领域的研究趋势,明确了护理院研究的主要国家、发期刊、发文作者以及高度相关主题等,为国内进行护理院相关研究提供了参考借鉴。

#### 参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会. 卫生部关于印发《护理院基本标准(2011 版)》的通知[EB/OL]. (2011-03-21)[2016-10-17]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3593/201103/50988.shtml>.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 国家卫生计生委关于印发全国护理事业发展规划(2016—2020 年)的通知[EB/OL]. (2016-11-24)[2017-01-17]. <http://www.moh.gov.cn/zyzyj/s3593/201611/92b2e8f8cc644a899e9d0fd572ae>

(上接第 329 页)

现和祖细胞标志增加(CD10++)的情况说明白血病细胞向更加原始幼稚化发展,从而逃脱了免疫打击和监控而至的白血病复发。因此,CAR-T 治疗后,MRD 的监测不应该局限于 CD19 阳性细胞群,关注 CD19 阴性细胞群以及 CD34 和 CD10 阳性细胞群的免疫表型变化尤为重要。

#### 参考文献

- [1] SCHOLLER J, BRADY T L, BINDER-SCHOLL G, et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(132):132ra53.
- [2] LEEN A M, CHRISTIN A, MYERS G D, et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy with donor T cells prevents and treats adenovirus and Epstein-Barr virus infections after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2009, 114(19):4283-4292.
- [3] BRENTJENS R, YE H R, BERNAL Y, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4):666-668.
- [4] GADNER H, HAAS O A, MASERA G, et al. 'Ponte di legno' working group—report on the fifth international

fef3.shtml? COLLCC=827146615&.

- [3] 安源,张玲. 文献计量学在我国图书情报领域的应用研究进展综述[J]. *图书馆*, 2014, 5(5):63-68.
- [4] 刘文. 人口老龄化的全球发展趋势[J]. *劳动经济评论*, 2015, 8(1):84-106.
- [5] CASTLE N G, ENGBERG J, LAVE J, et al. Factors associated with increasing nursing home closures[J]. *Health Serv Res*, 2009, 44(3):1088-1109.
- [6] WIRTH R, STREICHER M, SMOLINER C, et al. The impact of weight loss and low BMI on mortality of nursing home residents—results from the nutritionday in nursing homes[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4):900-906.
- [7] DÖRKS M, HERGET-ROSENTHAL S, SCHMIEMANN G, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents—results of the study “inappropriate medication in patients with renal insufficiency in nursing homes”[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(7/8):287-290.
- [8] 程杰. 长期护理保险在我国的有效需求分析[J]. *黑龙江对外经贸*, 2011, 11(11):137-138.
- [9] 邱苗苗, 马伟玲, 蔡滨, 等. 苏州市老年护理院运行现状[J]. *卫生经济研究*, 2013, 18(8):31-33.
- [10] 韩会娟. 老年长期护理保险的需求与供给研究[D]. 石家庄:河北经贸大学, 2015.
- [11] 季晓颖, 陈继根, 刘德红. 上海市老年护理院人力资源现状调查与分析[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(11):927-928.

(收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-09-02)

childhood acute lymphoblastic leukemia workshop: Vienna, Austria, 29 April - 1 May 2002[J]. *Leukemia*, 2003, 17(4):798-803.

- [5] JUNE C H, BLAZAR B R, RILEY J L. Engineering lymphocyte subsets: tools, trials and tribulations[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(10):704-716.
- [6] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16):1509-1518.
- [7] LE VISEUR C, HOTFINDER M, BOMKEN S, et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(1):47-58.
- [8] BRENTJENS R J, RIVIERE I, PARK J H, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias[J]. *Blood*, 2011, 118(18):4817-4828.
- [9] BOZIC I, ANTAL T, OHTSUKI H, et al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(43):18545-18550.

(收稿日期:2017-06-14 修回日期:2017-08-28)