

【2019EHA 直击】中肿张翼鹭教授带您走进急淋 CAR-T 疗法

整理：肿瘤资讯 来源：肿瘤资讯

2019年6月13日—16日，欧洲血液病学会（EHA）年会于荷兰阿姆斯特丹召开。作为全球最重要的血液学会议之一，EHA大会主题涵盖了血液学研究的各个方面，其中也有不少儿童血液肿瘤方面的进展。CAR-T治疗近年来在血液肿瘤领域发展迅速，尤其在儿童肿瘤领域取得了一系列良好的成果。【肿瘤资讯】特邀中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科的张翼鹭教授针对CAR-T疗法在儿童急性淋巴细胞白血病的有关研究进行了采访，让我们一起倾听大咖点评。



张翼鹭教授、主任医师、博士生导师

中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科主任

华南肿瘤学国家重点实验室PI

中国抗癌协会血液病转化研究专委会副主任委员 秘书长

中国临床肿瘤学会（CSCO）抗淋巴瘤联盟常委

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委（第四、第五届）

中国研究型医院儿童肿瘤专业委员会常委

中国医药教育协会造血干细胞移植及细胞治疗专业委员会常委

背景

细胞遗传学和分子遗传学的异常是 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL) 重要的独立预后因素和危险分层因素。某些高危 (HR) 细胞遗传学不良因素与较差的预后相关，特别是一些患有复发/难治性 (r/r) 疾病的患者。 tisagenlecleucel 是一种抗 CD19 嵌合抗原受体 (CAR) -T 细胞疗法，在多个国家/地区被批准用于治疗患有 r/r ALL (r/r pALL) 的儿童和年青成人。 tisagenlecleucel 在 ELIANA 和 ENSIGN 试验中被证明疗效较好，且安全可控。

目的

对 ELIANA 和 ENSIGN 研究进行亚组分析，入组患者存在高危细胞遗传学不良因素，即亚二倍体;t (9; 22) (q34; q11.2) / BCR-ABL1; KMT2A (MLL) 重排;21 号染色体内部扩增 (iAMP21) ; t (17; 19) (q23; p13)，编码 TCF3-HLF 融合; BCR-ABL1 样; CRLF2 重排;和/或 TP53 突变/缺失。

方法

ELIANA 和 ENSIGN 研究是在 r/r pALL 患者中使用 tisagenlecleucel 治疗的单臂、多中心、2 期试验。主要终点是独立审查委员会 (IRC) 评估的在 3 个月内的总体缓解率 (ORR: 完全缓解[CR] + CR 与不完全血细胞计数恢复[CRi])。该亚组分析主要针对 ELIANA 和 ENSIGN 研究中具有高危细胞遗传学不良因素的患者。

结果

共有 29/137 例输注患者 (ELIANA 13/79, ENSIGN 16/58) 被鉴定为具有高危细胞遗传学不良因素 (表)。中位年龄为 12 岁 (范围 3~21 岁);之前的中位治疗线数为 3 (范围, 1~8);有 15/29 患者接受了至少 1 次造血干细胞移植。在所有输注患者(完整分析组)中,通过 IRC 评估确认缓解的患者中有 19/29(65.5%) 存在高危细胞遗传学不良因素的患者 (无高危细胞遗传学不良因素的患者为 81/108 [75.0%])，其中应答患者中有 18/19 经过流式细胞计检测其微小残留疾病是阴性的。在剩下的 10 例患者中，4 例在数据截止时未达到第 28 天评估，3 例在第 28 天评估前死亡 (1 例为进行性白血病，脑出血和栓塞性中风)，2 例缺失评估，1 例对治疗无应答未。在 19 例应答者中，4 例复发;中位反应持续时间未达到，缓解发作后 12 个月和 24 个月的无复发概率估计为 74.6% (无高危细胞遗传学不良因素的患者则分别为 61.7%和 58.5%)。具有高危细胞遗传学

不良因素的患者中位总生存期未达到，12个月和24个月的生存概率分别为74.9%和66.6%（无高危细胞遗传学不良因素的患者则分别为70.7%和58.8%）。具有高危细胞遗传学不良因素的患者输注后8周内发生的选择性不良事件为：细胞因子释放综合征（3级，17.2%；4级，27.6%），感染（3级，13.8%；4级，3.4%），第28天血细胞减少症未解决（3级，17.2%；4级，13.8%）和神经事件（3级，3.4%；无4级事件）。

结论

在具有高危细胞遗传学不良因素并且既往预后较差的患者中，tisagenlecleucel似乎是有效的，可获得较高的持续缓解、较长的存活率和可控的安全性。

张翼鷲教授点评

在今年EHA会议上涌现出许多有关CAR-T疗法的报道，特别是看到中国学者也有相关的研究进行了口头报告，非常值得祝贺。在此次会议中，我也关注到一项关于CAR-T疗法在儿童和年青成人的急性淋巴细胞白血病的研究，在此给大家做一简要介绍。

众所周知，在2017年，诺华的CAR-T疗法获得美国FDA批准上市，便是基于ELIANA研究，主要针对复发/难治性25岁以下的儿童和年青成人用于治疗B细胞急性淋巴细胞白血病。摘要编号为S1618的这项研究便是结合ELIANA和ENSIGN研究，对其中的病例进行亚组分析，单独研究CAR-T疗法对具有高危细胞遗传学不良因素的患者疗效。其中细胞遗传学不良因素主要是费城染色体阳性和费城染色体样急性淋巴细胞白血病，包括MLL基因重排、TP53缺失和/或突变、亚二倍体等细胞遗传学异常。在近140例患者中共有29例具有高危细胞遗传学不良因素的患者，在经过tisagenlecleucel治疗后，这些患者获得了非常好的缓解，其中有19例获得了完全缓解或是血象完全恢复的缓解，有18例微小残留病（MRD）阴性。在不良反应方面，不论是下肢反应、血细胞减少、感染，还是神经毒性等方面都是可以耐受的。所以此项研究最后得出一个结论，便是对于使用诺华tisagenlecleucel治疗的复发/难治性急性淋巴细胞白血病的患者，尤其是伴有高危细胞遗传学不良因素的患者，能够取得非常好的疗效，并且在安全性上可以接受。该项研究的主要意义便是为这些高危的复发/难治性的儿童及年青成人急性淋巴细胞白血病提供了一个新的治疗手段，使这部分患者从传统的化疗向更精准的治疗方向发展，是非常值得期待的治疗方案。目前，CAR-T疗法已在很多国家和地区中普遍应用，为高危急性淋巴细胞白血病患者带来了福音。



张翼鸢教授在 2019EHA 现场

参考文献

Grupp S, Maude S, Baruchel A, et al. Tisagenlecleucel appears effective and safe in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia with high-risk cytogenetic abnormalities [EB/OL]. EHA Library. A. Grupp S. (2019-06-16) [2019-06-16].