

# 探索多学科诊疗模式在嵌合抗原受体 T 细胞治疗中的应用\*

舒畅 杜艾桦\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院药物临床试验机构办公室,湖北武汉 430030

**关键词** 多学科诊疗; MDT; CAR-T; 细胞免疫治疗

**中图分类号** R733.71 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230119

自 2021 年 6 月,治疗成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 Yescarta (阿基仑赛注射液,奕凯达®)在中国上市,嵌合抗原受体 T 细胞治疗(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)进入了一个全新阶段,双靶点、基因编辑等新研究方向也在不断推进。但是 CAR-T 免疫治疗可引发独特的毒性作用,其中细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)最为常见,并具有潜在的致死性,及时识别、干预这些复杂的毒性不良反应是 CAR-T 治疗取得成功的关键。此外, CAR-T 细胞治疗还包括患者筛选、细胞采集、制备、患者随访等诸多过程,涉及多个部门和学科的协调合作。基于此,针对 CAR-T 细胞治疗建设一个参与全程管理的多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)团队是管理 CAR-T 相关毒性、提高患者获益的理想诊疗模式。本文就 CAR-T 细胞治疗的关键阶段:患者筛选、回输前化疗、毒性管理、门诊随访等方面的 MDT 规范化管理进行综述,旨在为规范 CAR-T 免疫疗法的临床应用和患者安全管理提供帮助。

## 背景

CAR-T 细胞治疗是通过基因转导技术,把识别肿瘤相关抗原的单链抗体(scFv)和 T 细胞活化序列的融合蛋白表达在 T 细胞表面,使改装后的 T 细胞能通过非主要组织相容性复合体(MHC)限制性的方式特异性识别并杀伤肿瘤细胞<sup>[1,2]</sup>。相较实体瘤受限于肿瘤微环境等因素的影响,相当数量的临床试验报告显示 CAR-T 免疫疗法在血液肿瘤治疗领域效果更为明显<sup>[3,4]</sup>,如针对 CD19 靶点的 CAR-T

可以显著缓解难治/复发性急性 B 淋巴细胞白血病,完全缓解率在 83% 以上<sup>[5]</sup>,针对 BCMA 靶点的 CAR-T 在难治/复发性多发性骨髓瘤中甚至能取得 100% 的客观缓解率和高达 72.2% 的完全缓解及严格意义的完全缓解率<sup>[6]</sup>。然而,诸多方面也在影响着 CAR-T 疗法临床应用的安全性和疗效<sup>[7]</sup>,如需要采集足够 T 细胞用于 CAR-T 制备、较长的制备周期使得病人可能需要接受桥接治疗、回输之后复杂甚至可能危及生命的不良反应、长期随访的规范化管理等等,此外作为一种新兴治疗手段, CAR-T 治疗费用昂贵,辅助治疗和支持治疗(包括并发症管理、重症监护病房和频繁住院)的代价也很沉重<sup>[8]</sup>。而针对以上问题的 MDT 规范化管理能够实现各科资源和优势的整合,以患者为中心,提高诊治质量,从而降低医疗费用,使患者获益最大化,见图 1。

## 患者筛选

患者筛选应由包括细胞治疗和血液学/肿瘤学专家的 CAR-T 多学科团队评估患者是否适合 CAR-T 治疗,应考虑患者既往治疗史、当前体能状态和 CAR-T 产品的耐受性等。此外, CAR-T 是一种活细胞药物,为每个患者量身定制,需要采集足够多且高质量的 T 细胞用于制备,因此还需评估患者之前的化疗对造血系统的抑制作用。目前商业 CAR-T 的价格比较高昂,并且处理相应并发症也需要巨大的人力物力,因此充足的经济和护理保障也对取得最佳结果至关重要。MDT 团队需要权衡患者接受 CAR-T 治疗的风险与收益,与患者及家属充分沟通,尊重患者自主权,坚持患者利益至上的基本原则。以下为 MDT 团队在患者筛选阶段的主要工作内容,见表 1。

\* 基金项目:湖北省卫健委卫生健康科研项目(No:WJ2021M121)

\* 通信作者:杜艾桦, E-mail: Ahdu@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

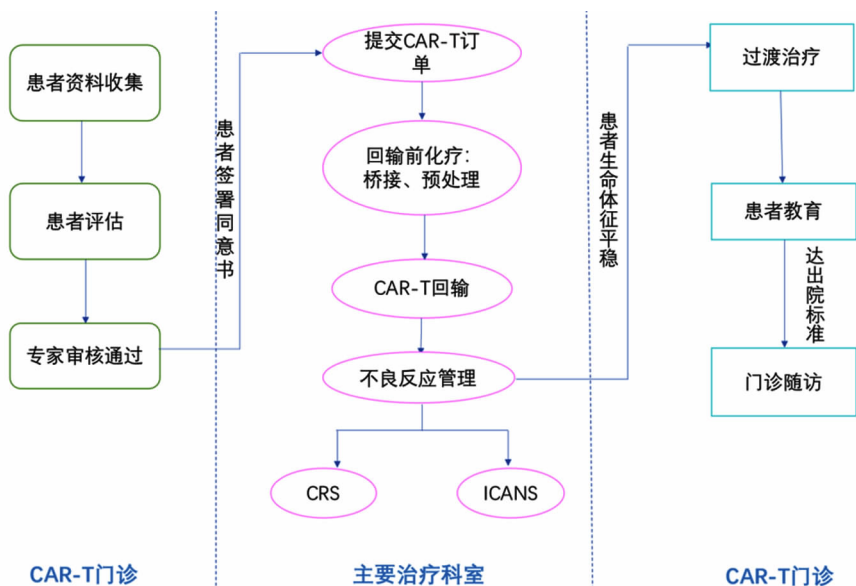


图1 CAR-T 治疗主要阶段的MDT管理

表1 患者筛选阶段的MDT管理内容

| MDT 成员       | CAR-T 回输前主要任务                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------|
| 多学科诊疗团队      | 了解本医院可用的 CAR-T 细胞治疗、每种 CAR-T 细胞产品之间的异同及其适应证               |
| CAR-T 门诊引导护士 | 收集和审查患者信息:包括病史、体能评估、合并疾病、病理报告等                            |
| 首诊医生         | 决定是否进行进一步检查,如流式细胞学和免疫组化,以确认 CAR-T 靶点阳性                    |
| 细胞治疗科室       | 再次审查患者的病史、诊断和病理结果,最终确认患者是否适合接受 CAR-T 治疗                   |
| CAR-T 产品公司   | 就患者的适应证、CAR-T 细胞制备、回输时间、治疗输注前的化疗计划进行沟通                    |
| 主要责任医生和护士    | 向患者告知关于 CAR-T 细胞治疗的目标、风险和益处,包括治疗资格标准、治疗过程、毒性的风险和管理,并签署同意书 |

## 回输前的化疗

在采集 T 细胞后,临床医生还要关注患者是否能安全度过 3~4 周的 CAR-T 细胞制备周期。如果患者病情进展较快,肿瘤负荷较高,可能需要进行桥接治疗,以降低肿瘤负荷,延缓病情进展,同时也能在一定程度上减轻回输后的 CRS 反应。CAR-T 细胞制备完成后,患者还会接受淋巴细胞清除(清淋)治疗,目的是通过化疗清除患者体内尚存的淋巴细胞、消除免疫抑制因素、诱导共刺激分子等机制,减少患者免疫系统对 CAR-T 细胞的攻击,以确保 CAR-T 产品的耐受性和持久性<sup>[9]</sup>。以下我们展示了在 CAR-T 细胞回输前--桥接治疗、清淋治疗的 MDT 管理主要内容,见表 2。

## 毒性管理

CAR-T 相关毒性是大量 T 细胞激活导致 CAR-T 细胞或其他免疫细胞分泌的炎性细胞因子大量释

放的结果<sup>[10]</sup>,主要包括 CRS 及 ICANS 等<sup>[11,12]</sup>。及时识别和多学科协调诊疗是管理 CAR-T 相关毒性的关键组成部分。目前仍缺乏预测毒性事件的生物指标来预防严重 CRS、ICANS<sup>[13]</sup>,准确评估和及时管理这些毒性不良事件极为重要,在该阶段 MDT 管理的总体目标是最大化细胞疗法的疗效,同时尽量降低危及生命的风险<sup>[14]</sup>。

CRS 通常在 CAR-T 细胞输注后的 1~5 d 内发生,但发生时间也可能延迟在 14 d 后出现症状<sup>[15]</sup>。轻者出现高热、恶心、头痛、肌痛、心动过速;重者则出现低血压、缺氧、器官功能障碍、细胞减少、凝血障碍和噬血淋巴组织细胞增多等<sup>[16,17]</sup>。CAR-T 相关毒性的发生率和严重程度可能与高肿瘤负荷、外周血中更高 CAR-T 细胞扩增峰值和高基线炎症活性有关<sup>[10]</sup>。考虑到死亡风险,MDT 团队及时识别并处理 CRS 至关重要。下表展示了 MDT 在处理 CRS 时主要任务,见表 3。

ICANS 是仅次于 CRS 的第二大常见急性毒性

反应,可与 CRS 同时发生,或在其消退后发生,或不伴有 CRS<sup>[20]</sup>,其特征为脑病、谵妄、癫痫,以及罕见的脑水肿,其中表达性失语是 ICANS 最典型的特征表现<sup>[17-20]</sup>,与 CRS 一样,ICANS 在大多数患者中也是可逆的,并且往往具有自限性过程<sup>[21]</sup>。CAR-T 导致的神经毒性的确切机制不明,可能与高细胞因子水平、高肿瘤负荷、血脑屏障功能异常、CAR-T 的结构以及颅内血管组织可能表达 CAR-T 针对的靶点抗原(如 CD19)等因素有关<sup>[22,23]</sup>。ICANS 主要发生于 CAR-T 细胞回输后的 8 周内,中位持续时间为 4~6 d<sup>[23]</sup>,我们建议患者在 CAR-T 输注后至少住院 10 d。下表展示了 MDT 团队在检测和处理 ICANS 时的主要管理内容,见表 4。

长期规范化随访

由于 CAR-T 细胞具有活性,且在人体中持续存在,随访观察阶段要重点关注 CAR-T 细胞在患者体内是否持续扩增,扩增是否在掌控之内,患者病情是否稳定。此外,在 CAR-T 细胞制造过程中使用具有复制能力的病毒载体可能对患者或其密切接触者造成理论上的风险,如成瘤风险、插入性突变、移植导

致的传染性病毒扩散等<sup>[29]</sup>。CAR-T 全流程管理按照临床试验的要求为 15~17 年,这是一个长期随访的过程,建立 CAR-T 随访专科门诊,患者教育、CAR-T 治疗科普等是增加患者依从性,确保长期随访的重点。另外我们还建议医院建立一个电子随访登记系统,以便确保 CAR-T 治理的溯源性和安全性检测。MDT 团队在长期随访中的主要工作内容,见表 5。

总结和展望

CAR-T 作为一种新型治疗手段已经取得了可喜的疗效,但是随着商业化 CAR-T 产品的陆续上市,病人筛选、回输前治疗、CAR-T 相关毒性、CAR-T 后患者随访以及疾病复发等环节中的一系列问题也为临床医生带来了新的挑战。由于单一学科团队在不同细节问题的处置上往往逊色于相应专科,可能导致对应不足,而由一支专业、高效的 MDT 团队进行 CAR-T 治疗全程管理,可以在不同时期由不同的专科对整体进程进行把控,提出专业性的意见和建议,保障 CAR-T 治疗以及长期随访的顺利进行,从而提高医疗水准,保障患者利益。此外,我们还应该

表 2 CAR-T 细胞回输前的 MDT 管理内容

| MDT 成员 |        | CAR-T 细胞回输前化疗                                                                                                        |
|--------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要责任医师 | 细胞治疗科室 | 需要注意尽量减少对后续清除淋巴细胞化疗及 CAR-T 细胞的不良影响;选择最佳桥接治疗方案                                                                        |
|        |        | 再次评估患者功能状态、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、是否合并感染等,确保清淋和回输顺利进行。目前常用的预处理方案包括环磷酰胺联合氟达拉滨或者环磷酰胺单药等 |

表 3 CRS 的 MDT 管理内容

| MDT 成员         |      | CRS 管理主要内容                                                                                                                 |
|----------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 细胞治疗科室         | 责任护士 | 应对本医院每种 CAR-T 的 CRS 的发生、持续时间、CRS 的评估、监测和治疗有全面的了解                                                                           |
|                | 责任医生 | CRS 的监测和识别;输注后应密切监测生命体征(如体温、血压、呼吸、血氧等)                                                                                     |
|                |      | 系统审查和重点体格检查,尤其是针对心血管、肺和神经系统,注意隐匿性感染等 <sup>[18]</sup> 。在输注后 28d 内,要重点观察有无 CRS 的症状和体征以及神经系统事件,注意防范 CRS 的再次发生 <sup>[17]</sup> |
| 检验科、细胞治疗实验室    |      | 监测血 C 反应蛋白(CRP)、细胞因子、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)等炎症性标记物及凝血功能谱 <sup>[21]</sup> ;监测外周血 CAR-T 细胞拷贝数                                        |
| 心功能室、影像科室等辅助科室 |      | 低血压时行超声心动图检查以评估射血分数下降的程度。心动过速时应请 MDT 团队的心功能室人员尽快行心电图检查以评估心律失常 <sup>[19]</sup> 。发热时尽快对潜在感染源进行靶向性影像学检查,如胸部 CT 等。             |
| 血液科等治疗科室       |      | 根据 CRS 管理共识 <sup>[14-19]</sup> 和临床经验进行快速准确分级并及时干预                                                                          |
| 责任护士和医生        |      | 患者教育:向患者或其家属介绍病情、当前治疗策略,如何自我监测(如频繁测量体温、二便形状、神志改变等)并及时向医护人员反应。注意心理疏导,提高治疗质量                                                 |

表 4 ICANS 的 MDT 管理

| MDT 成员               | ICANS 管理主要内容                                                                                                                                                                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 责任护士                 | 进行基线神经系统评估,严密监测患者体温、血压、意识、瞳孔、语言表达,有无抽搐的发生及抽搐发生的前兆表现等,如果怀疑有神经毒性,应每天重复进行 <sup>[14]</sup>                                                                                        |
| 责任医生                 | 可通过脑部 MRI、脑电图、腰椎穿刺、神经内科会诊,客观地评估 CAR-T 治疗相关的神经毒性,及时发现中枢毒性反应 <sup>[24]</sup>                                                                                                    |
| 影像等相关<br>辅助科室        | 对于神经毒性患者,继发脑水肿是神经毒性致死的重要原因 <sup>[25,26]</sup> ,无论哪种级别的 ICANS,都要予神经系统检查,神经、影像等科室需要及时介入                                                                                         |
| 血液、ICU、血液<br>透析等治疗科室 | ICANS 的分级和处理方法,建议采用《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022 年版)》的推荐。如果患者的神经毒性持续≥3 级,则应尽早实施血浆置换,及时转入 ICU 进行管理 <sup>[14~27]</sup> ,器官功能障碍或衰竭的支持性管理遵循各自的标准重症监护指南 <sup>[17~28]</sup> |
| 责任护士和医生              | 患者及家属教育:告知病情,治理策略,可能风险等。指导家属注意观察患者神经系统症状和体征变化,如神志是否清晰,语言表达有无问题,时空意识是否混乱等,并及时告知医护人员                                                                                            |

表 5 CAR-T 治疗患者随访的 MDT 管理

| MDT 成员     | 门诊随访的主要内容                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CAR-T 门诊护士 | 明确接受细胞治疗患者的 CAR-T 治疗过程及恢复情况                                                                                                                                                                                       |
| CAR-T 门诊医生 | 明确患者接受 CAR-T 治理后的相关禁忌证:如使用细胞毒性药物、免疫抑制剂、活病毒疫苗免疫接种 <sup>[30]</sup> 等,及时向细胞治疗科室医生沟通患者病情变化。向患者提供 CAR-T 细胞治疗处方信息、相关住院记录                                                                                                |
| CAR-T 门诊   | 患者教育:出院后的感染风险,强调卫生和预防感染的重要性 <sup>[31,32]</sup> ;注意自行监测异常症状,包括发热、盗汗和消瘦、体重减轻、可触及的淋巴结病等。及时解答患者疑问,及时指导生活方式和用药方案,促进其生存质量的提高。<br>实验室指标监测:血常规、生化全套、炎症因子、CAR-T 细胞拷贝数、淋巴细胞亚群分析、免疫功能全套、肿瘤相关指标等。<br>其他随访内容:病灶影像学评估、骨髓穿刺及活检等。 |
| 细胞治疗科室     | 健康手册:为患者制定针对性的健康手册,将疾病知识、用药方案、饮食计划、随访时间、化疗周期以及医护人员联系方式等注意事项纳入手册中,以保证出院后的干预效果                                                                                                                                      |

对每一位接受 CAR-T 患者的诊疗经过进行回顾分析,从中总结出 CAR-T 细胞治疗过程中需要注意的各个环节和规范化处理流程,进一步提高 MDT 团队对 CAR-T 治疗的认知,进而指导未来治疗模式的改变。

参 考 文 献

1 Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(7).

2 Demaria O, Cornen S, DAËRON M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy[J]. Nature. 2019, 574(7776):45-56.

3 Cerrano M, Ruella M, Perales MA, et al. The advent of CAR T-Cell therapy for lymphoproliferative neoplasms: integrating research into clinical practice[J]. Front Immunol, 2020, 11:888.

4 Han D, Xu Z, Zhuang Y, et al. Current progress in CAR-T Cell therapy for hematological malignancies[J]. J Cancer, 2021, 12(2):326-334.

5 Park JH, RiviÅRE I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):449-459.

6 Wang D, Wang J, Hu G, et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2021, 137(21):2890-2901.

7 Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges [J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(4):539-551.

8 Prasad V. Immunotherapy: tisagenlecleucel - the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1):11-12.

9 Tyagarajan S, Spencer T, Smith J. Optimizing CAR-T cell manufacturing processes during pivotal clinical trials[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 16(1):136-144.

10 Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(1):34-48.

11 Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Crit Care Med, 2017, 45(2):e124-e131.

(下转第 77 页)