

## 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性\*

董斐斐<sup>1</sup> 傅维佳<sup>2</sup> 秦永文<sup>1</sup> 赵仙先<sup>1</sup>

**[摘要]** 近年来,免疫疗法已成为继手术、放疗和化疗之后的第 4 种肿瘤治疗手段。其中,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T 细胞免疫治疗在复发/难治的急、慢性淋巴细胞白血病及非霍奇金淋巴瘤治疗上取得了令人瞩目的成绩。然而该疗法在临床应用过程中,出现了诸如低血压、心律失常、心力衰竭等多种心脏毒性表现,严重时危及生命,限制了该疗法的适应证。本文通过介绍 CAR-T 细胞疗法的心血管毒性的发生机制、临床表现、处理方法等,为识别高危患者、增加治疗安全性、减少心血管不良事件的发生提供参考。

**[关键词]** 嵌合抗原受体;免疫治疗;白血病;心脏毒性

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.018

**[中图分类号]** 541.7 **[文献标志码]** A

## Cardiotoxicity of chimeric antigen receptor T cell therapy

DONG Feifei<sup>1</sup> FU Weijia<sup>2</sup> QIN Yongwen<sup>1</sup> ZHAO Xianxian<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology;<sup>2</sup>Department of Hematology,the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University,Shanghai,200433,China)

Corresponding author:ZHAO Xianxian,E-mail:zhaoxx1112@126.com

**Summary** In recent years,immunotherapy has become the fourth treatment against cancer aside from surgery,radiotherapy and chemotherapy.Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy has made remarkable achievements in the treatment of recurrent / refractory acute and chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma.However,in the course of clinical application,potentially life-threatening cardiotoxicities manifested as hypotension,arrhythmia and heart failure limit the indication of the treatment.This article introduces the mechanism,clinical manifestation and management of cardiotoxicities raised by CAR-T cell therapy for identifying high risk patients,increasing the safety of treatment and reducing the occurrence of cardiovascular adverse events.

**Key words** chimeric antigen receptor;immunotherapy;leukemia;cardiotoxicity

20 世纪 90 年代以来,细胞免疫疗法就开始用于治疗恶性肿瘤。近年来,肿瘤免疫疗法已成为继手术、放疗和化疗之后的第 4 种肿瘤治疗手段,包括肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂治疗、过继性 T 细胞疗法等。嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor,CAR)T 细胞是过继性 T 细胞的一种,从患者体内分离出 T 淋巴细胞,通过基因编辑的方法使其表达嵌合抗原受体,将 T 细胞重新回输给患者<sup>[1]</sup>,在复发/难治的急慢性淋巴细胞白血病及非霍奇金淋巴瘤的治疗上取得了令人瞩目的成绩,也可用于治疗骨髓瘤、黑色素瘤等其他恶性肿瘤,被认为是一种极具临床应用前景的治疗手段<sup>[2]</sup>。

然而,在接受 CAR-T 细胞治疗的过程中,部分患者出现了细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome,CRS)、毛细血管渗漏综合征等抗肿瘤作用外的不良反应,引起心律失常、血流动力学不稳及左室功能衰竭等,降低了患者的生存率<sup>[3]</sup>。本文通过介绍 CAR-T 疗法的心血管毒性的发生机制、临床表现、处理方法等,为进一步探讨其

调节机制、减少心血管不良事件的发生提供参考。

### 1 临床表现及影响因素

接受 CAR-T 细胞治疗的患者出现心血管事件的速度和严重程度与患者肿瘤负荷、用于治疗的 T 细胞数量有关。肿瘤负荷越重,输注的 CAR-T 细胞越多,机体产生的免疫应答越是迅速、强烈,可能在治疗数分钟内就可出现明显的临床症状,并进展成多器官功能不全。

有文献报道接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的患者在 14 d 内大部分都会出现 CRS,CRS 最早可发生于治疗后数小时,高峰为细胞输注后 1 周左右,轻度的 CRS 通常仅表现为发热,而有近一半的患者可发生明显的 CRS<sup>[4]</sup>,累及各个系统并出现相应症状,其中心脏毒性主要表现为电生理异常和心肌损伤,临床可出现各种心律失常,以窦性心动过速最为常见,常合并血清肌钙蛋白升高和左室功能障碍,少数患者出现心房颤动、室上性心动过速、室性心动过速等其他心律失常<sup>[5-8]</sup>,也有 QT 间期延长和心脏骤停的报道<sup>[3,8]</sup>。18%~38% 的患者可发生明显的低血压并需要血管活性药物治疗<sup>[7-8]</sup>,肿瘤负荷重、治疗前已存在左室收缩或舒张功能不全的患者更易发生低血压<sup>[9]</sup>。此外,在 CAR-T 细胞输注前诱导化疗的过程中,一些化疗药物如蒽环类、

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81570208)

<sup>1</sup>海军军医大学第一附属医院心血管内科(上海,200433)

<sup>2</sup>海军军医大学第一附属医院血液内科

通信作者:赵仙先,E-mail:zhaoxx1112@126.com

铂类、紫杉醇、环磷酰胺等也可能引起心肌损伤,导致心肌炎、心肌病、心包炎、心肌缺血等,并出现相应症状<sup>[10-12]</sup>。

检测细胞因子水平可以发现 CRS,但由于费用高昂,无法纳入常规检测项目。每天监测 C 反应蛋白(CRP)有助于尽早发现 CRS 患者并进行及时的支持治疗<sup>[13]</sup>。但由于肿瘤本身或其他一些合并症如感染也可引起炎症指标升高,需注意记录治疗前的 CRP 水平进行对比。

## 2 发生机制

CAR-T 细胞治疗导致心脏毒性的可能机制有很多,如 CRS、脱靶效应、毒性代谢产物、肿瘤溶解综合征、T 细胞受体错配、交叉免疫反应和其他特殊机制<sup>[14-16]</sup>。其中,免疫细胞识别非肿瘤特异性抗原和 CRS 是 CAR-T 在抗肿瘤过程中产生心脏毒性的 2 个最主要的原因。Linette 等<sup>[17]</sup>报道了 2 例无基础心脏病的黑色素瘤患者在接受 T 细胞免疫疗法后突发心源性休克死亡,尸检显示心肌细胞周围出现 T 细胞浸润。进一步研究表明,是由于 T 细胞识别了心肌细胞肌联蛋白的某种多肽而导致心肌细胞的损伤<sup>[18]</sup>。CRS 又称为非抗原特异性的细胞因子风暴,是在免疫治疗过程中,免疫效应细胞杀伤肿瘤细胞,使其释放出大量细胞因子并产生一系列免疫反应、导致器官功能障碍综合征<sup>[19]</sup>,其中最重要的效应分子是白细胞介素(IL)-6,阻断 IL-6 可有效缓解 CRS。Giavridis 等<sup>[20]</sup>通过动物实验发现严重的 CRS 还与巨噬细胞释放的 IL-1 和诱导型一氧化氮合成酶(inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)有关,可能为 CRS 的治疗提供新的靶点。CRS 引起左室功能不全的机制尚不清楚。此外,CAR-T 细胞回输前进行的免疫抑制治疗也可能导致心脏毒性。

## 3 预防策略

对于肿瘤负荷重的患者,CRS 严重程度高,可适当减少 CAR-T 细胞治疗剂量<sup>[21]</sup>;双 CAR 系统分别表达第 1 信号和第 2 信号,可以提高肿瘤抗原识别的特异性<sup>[22]</sup>;制备 CAR-T 细胞时加入“自杀”基因、使用抑制性的 CAR、利用抗体或小分子药物对 CAR-T 细胞进行特异性消除,可以减少 CAR-T 细胞对正常组织细胞的杀伤作用。但由于体内免疫系统作用的复杂性,这些方法都存在一些局限,仍有待进一步研究。

如出现血流动力学不稳、心肌损伤标志物明显升高或严重的左室功能不全(射血分数 $<40\%$ ),患者需要密切心电监护,建立静脉通路,扩充血容量、恢复灌注,严重的低血压需要使用血管活性药物<sup>[23]</sup>;对于所有出现心动过速和低血压的患者,都应该检测肌钙蛋白;对发生心律失常和心肌损伤标志物升高的患者,都需要行经胸超声心动图检查,

对需要升压药维持循环的患者,建议 2~3 天复查 1 次心脏彩超以排除严重的心脏功能衰竭。此外,应当治疗有临床意义的心律失常,纠正电解质紊乱,必要时使用抗心律失常药。

IL-6 是介导全身毒性反应和 CRS 的关键分子,FDA 批准 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗用于治疗 CRS<sup>[24]</sup>,在 CAR-T 细胞抗肿瘤治疗过程中出现 CRS 的患者都可以考虑使用托珠单抗,有报道托珠单抗能迅速且有效地改善部分患者的血流动力学不稳<sup>[25-26]</sup>,且托珠单抗在抑制 CRS 免疫反应的同时,不影响 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用<sup>[27]</sup>。但托珠单抗不是对所有患者都有效,有患者使用托珠单抗后 CRS 并未得到缓解<sup>[28]</sup>,也有患者不使用托珠单抗 CRS 也可自行缓解<sup>[29]</sup>。Lee 等<sup>[30]</sup>还发现托珠单抗可能会增加 CAR-T 细胞治疗过程中神经毒性的发生率和严重程度。尽管糖皮质激素可有效治疗 CRS 并抑制心肌炎症反应<sup>[31-32]</sup>,但同时也会影响 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性(尤其是糖皮质激素剂量较大时),因此有学者认为应将其作为二线治疗药物,对托珠单抗无效的难治性 CRS 患者再考虑使用激素<sup>[33]</sup>,对危险度较高的 CRS 患者是否初始治疗即加用糖皮质激素仍存在争议<sup>[34]</sup>。

此外,患者的年龄、合并症、支持治疗的方案等也会影响心血管事件的治疗效果和预后。

尽管近年来 CAR-T 细胞疗法在难治/复发的 B 细胞淋巴瘤、淋巴细胞白血病的治疗中大放异彩,并有望延伸至实体肿瘤的治疗,具有广泛的应用前景,但其治疗过程中的心血管并发症及其带来的死亡风险很可能会抵消抗癌治疗的益处,且 CAR-T 细胞在体内长期存在,可能对正常组织细胞产生影响,因此治疗的安全性必须引起重视。但 CAR-T 细胞治疗引起心血管毒性的机制研究仍十分有限,更加缺乏有指导意义的临床数据和经验,目前仍以对症治疗为主,疗效不确定,尽管第 3 代 CAR-T 细胞的安全性已经较前大大提高,但由于缺乏高度特异的肿瘤抗原及 CRS 的产生,仍有一些患者死于严重的循环衰竭和恶性心律失常,对 CAR-T 细胞治疗安全性和并发症的研究仍需长期的探索。

## 参考文献

- [1] Asnani A. Cardiotoxicity of immunotherapy: incidence, diagnosis, and management [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6): 44.
- [2] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management [J]. *Blood Rev*, 2019, 34: 45-55.
- [3] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528.

- [4] Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3:16011.
- [5] Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(13):1688—1700.
- [6] Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1112—1121.
- [7] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16):1803—1813.
- [8] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2267—2280.
- [9] Burstein DS, Maude S, Grupp S, et al. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8):1590—1595.
- [10] Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15):1457—1467.
- [11] 郭琳娟,俞建华,李菊香,等.持续静脉缓慢滴注和静脉推注降低蒽环类药物心脏毒性风险的荟萃分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(1):34—39.
- [12] 赖玮,帅维,洪葵.肿瘤药物治疗引发的心功能不全的心脏评估[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(3):221—224.
- [13] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19—28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224):224ra25.
- [14] Gross G, Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T cell therapy [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56:59—83.
- [15] Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(1):325—376.
- [16] Kizhedath A, Wilkinson S, Glassey J. Applicability of predictive toxicology methods for monoclonal antibody therapeutics: status quo and scope[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4):1595—1612.
- [17] Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma [J]. *Blood*, 2013, 22(6):863—871.
- [18] Cameron BJ, Gerry AB, Dukes J, et al. Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(197):197ra03.
- [19] 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.
- [20] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):731—738.
- [21] DeFrancesco L. CAR-T cell therapy seeks strategies to harness cytokine storm [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(7):604.
- [22] Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3:16011.
- [23] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321—3330.
- [24] Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *Oncologist Aug*, 2018, 23(8):943—947.
- [25] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2545—2554.
- [26] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6):664—679.
- [27] Singh N, Hofmann TJ, Gershenson Z, et al. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(7):867—880.
- [28] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol Aug 1*, 2018, 36(22):2267—2280.
- [29] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16):1803—1813.
- [30] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188—195.
- [31] Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(303):303ra139.
- [32] 李亮,王梅,刘涛等.扩张型心肌病的免疫治疗研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11):1031—1035.
- [33] Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, et al. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4):218.
- [34] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47—62.