中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER
SYSUCC SINCE 1964

創新 敬業 友愛 誠實

肿瘤免疫细胞治疗

中山大学肿瘤医院内科
黄河 王钊
2019年10月25日

CONTENTS

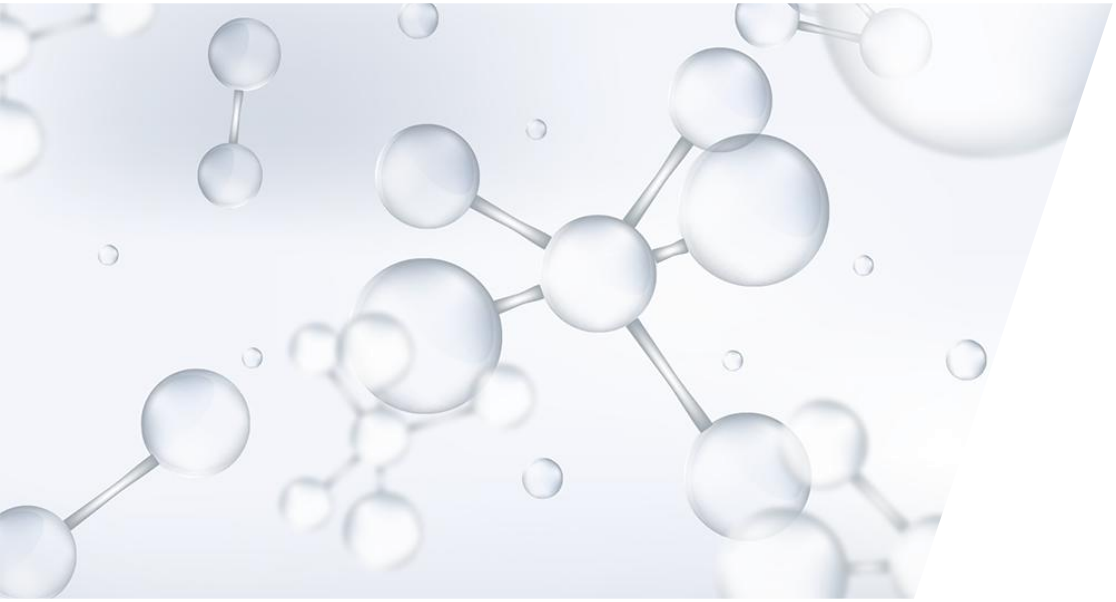
1.肿瘤体细胞免疫治疗概念

2.Car-T原理

3.Car-T临床研究

4.Car-T实施流程

5.Car-T主要安全问题和处理要点



/01 肿瘤免疫细胞治疗概念

肿瘤的主要治疗手段

手术

放疗

化疗

生物治疗

肿瘤生物治疗包括：

1） 非细胞治疗：分子靶向，肿瘤疫苗，基因治疗等

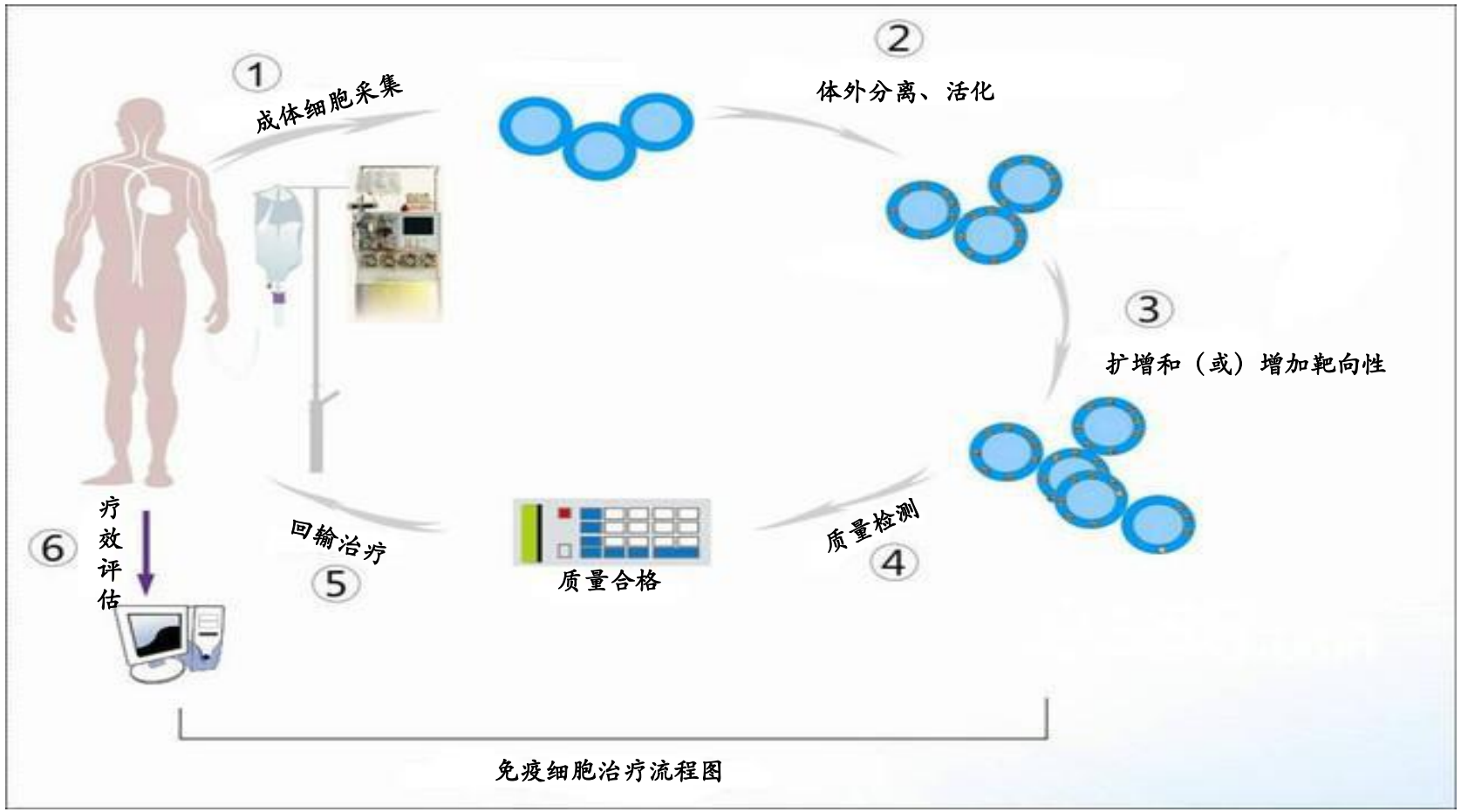
2） 体细胞治疗：DC、LAK、CIK、NK、Car-T等

肿瘤免疫细胞治疗

通过采集成体免疫细胞，经过体外分离、活化、培养扩增或增加靶向性后，再回输至患者体内，以达到杀灭机体内肿瘤细胞或激发机体抗肿瘤免疫反应，打破免疫耐受，激活和增强机体免疫能力

过继

细胞治疗

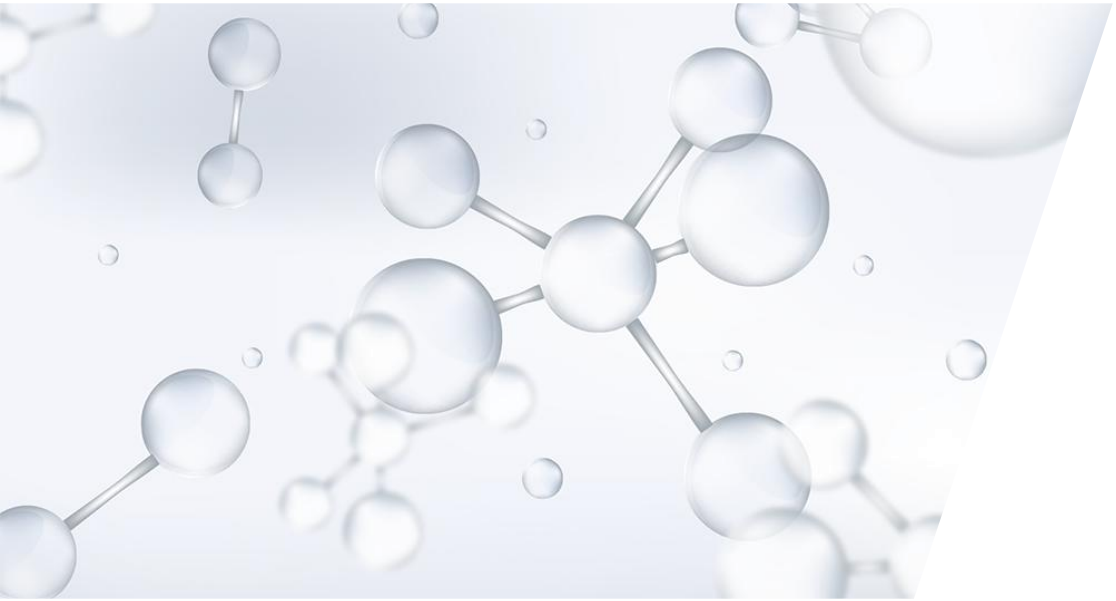


免疫细胞治疗流程图

体细胞免疫治疗

1. 自体树突状细胞（DC 细胞）
2. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞 （CIK 细胞）
3. 自体树突状细胞（DC）刺激CIK细胞（DC-CIK 细胞）
4. 自体自然杀伤细胞（NK 细胞）
5. 经基因修饰的自体DC细胞激活T淋巴细胞（DC-T细胞）
6. 自体链式CIK细胞（Capri 细胞）
7. **嵌合抗原受体T细胞（Car-T）**
8. T细胞受体嵌合型T细胞（TCR-T）

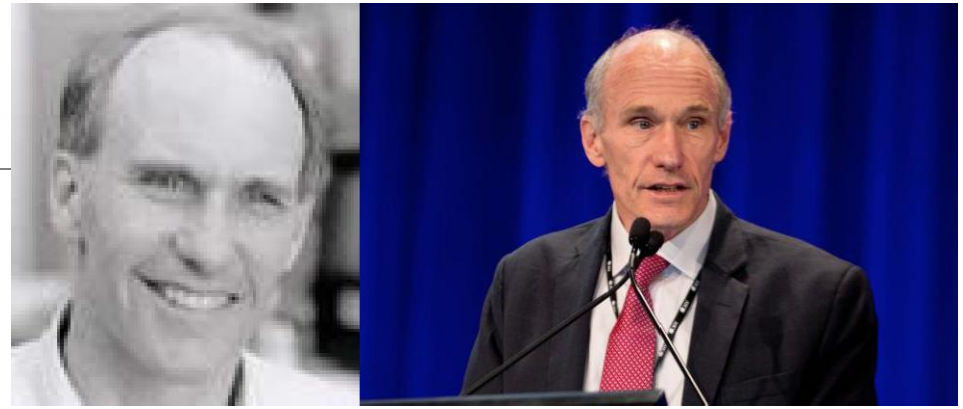
……



/02 Car-T概念及原理

首例Car-T治疗成功ALL

2012年美国7岁女孩Emily身患B-ALL并两次复发，接受CD19-Car-T治疗，至今已7年



Prof. Carl June

Father of CAR-T Therapy

Emily Whitehead

CAR-T 上市时间

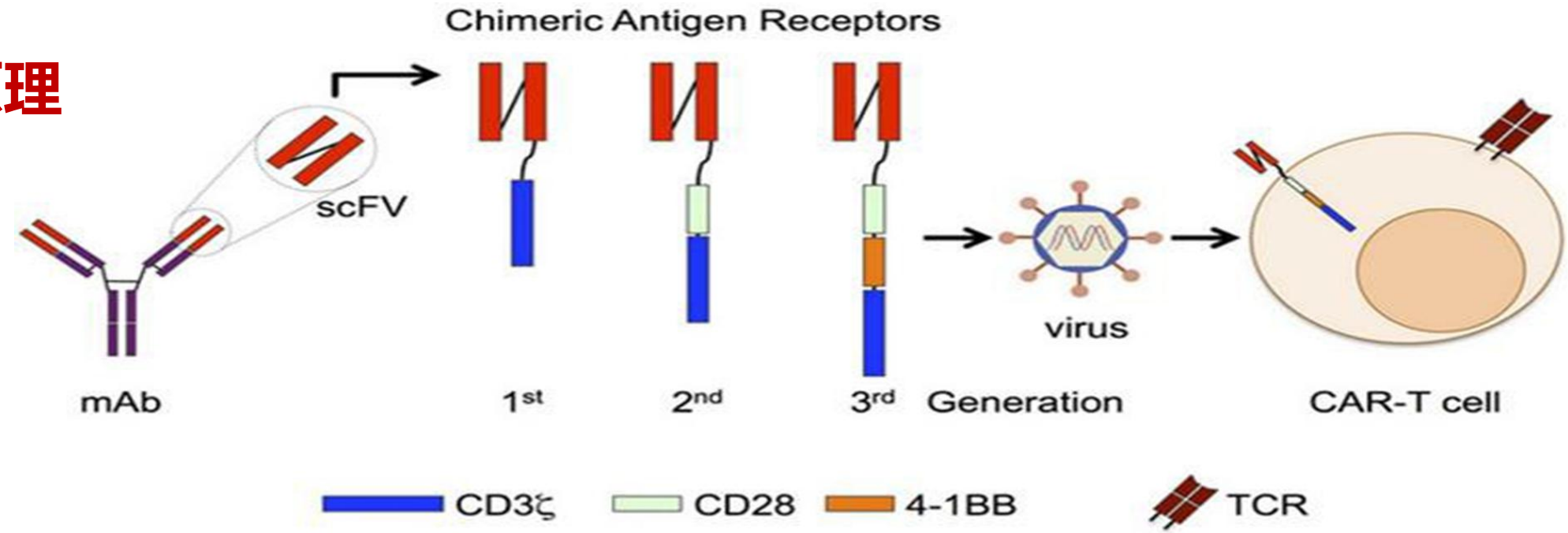
- 2017年8月FDA批准诺华（Novartis） CTL019（tisagenlecleucel）上市，适应证：儿童或年轻成年人复发B-ALL

- 2017年10月，Gilead/Kite Pharma 的 CAR-T 疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）被批准上市，适应证：两线失败后的成人B-NHL

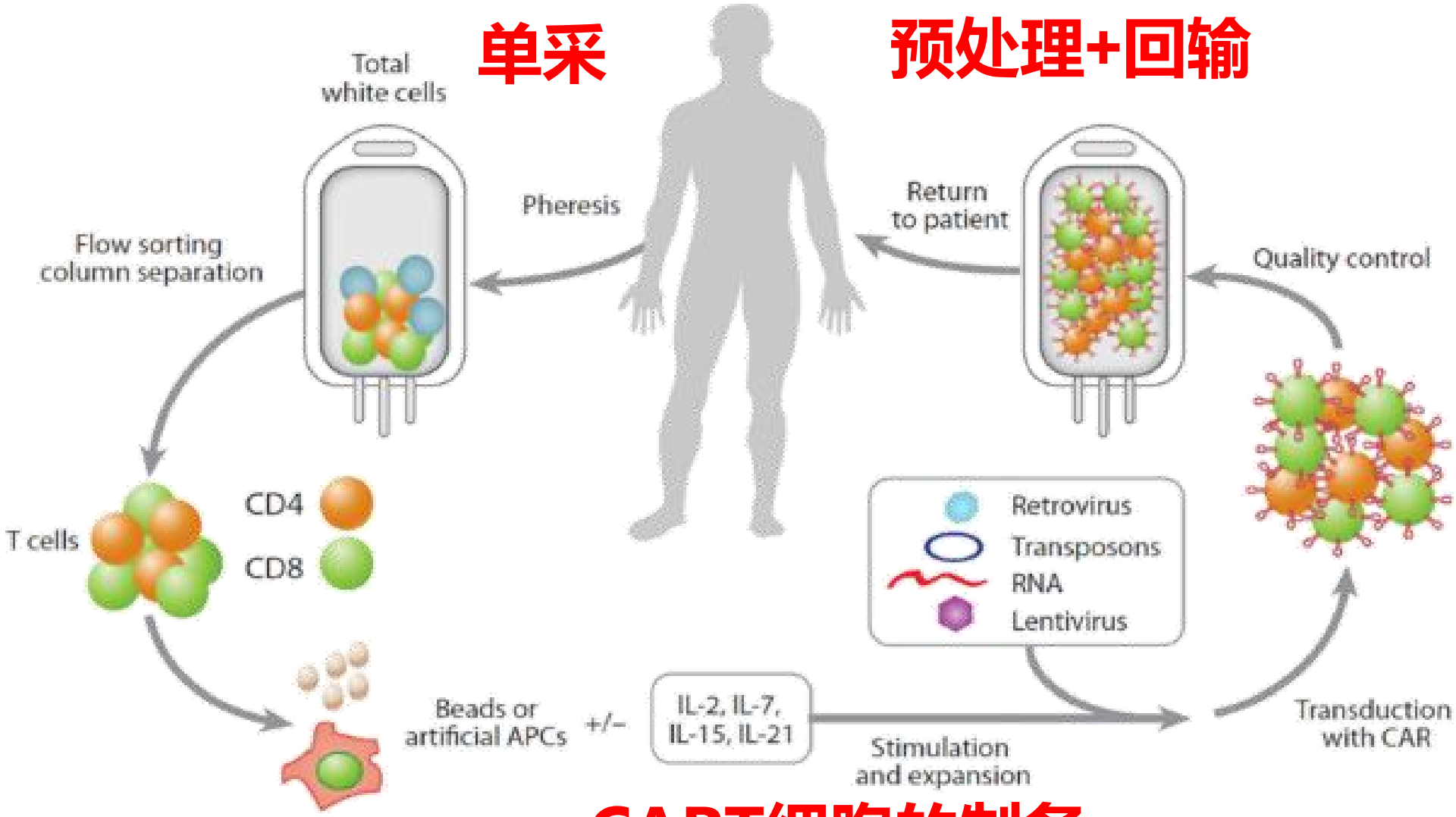
Car-T
(ChimericAntigen Receptor T-Cell Immunotherapy)

嵌合抗原受体(CAR)是将识别肿瘤相关抗原(TAA)的单链抗体和T细胞的活化序列结合为一体，通过基因转导方法转染T淋巴细胞，使其能特异性地识别和杀伤肿瘤细胞。

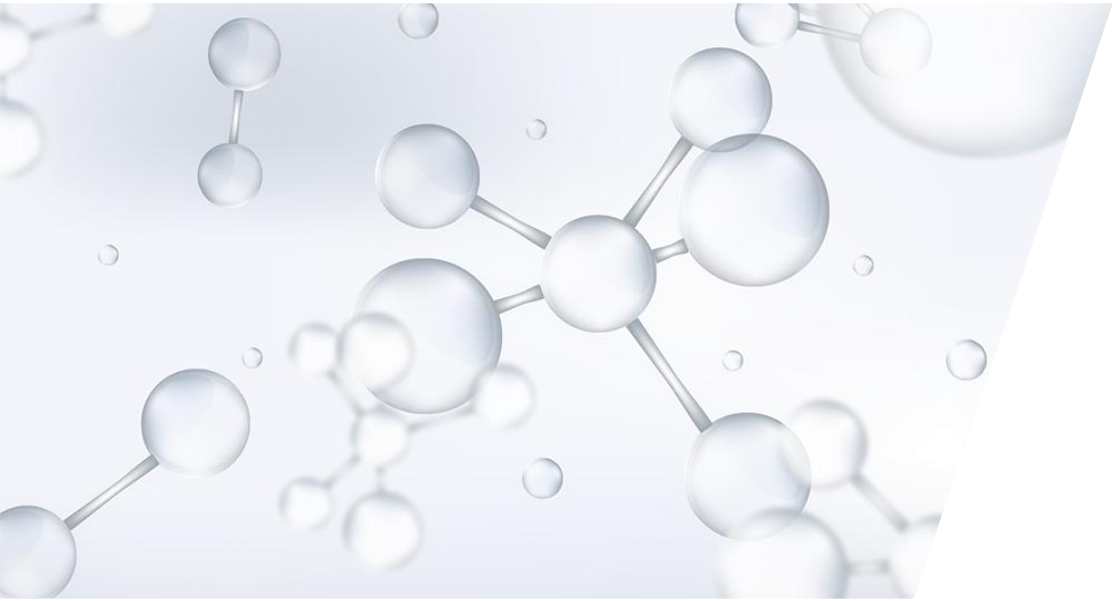
基本原理



Car-T基本流程



CART细胞的制备



/03 Car-T临床研究

早期Car-T临床研究

机构	病种	Car-T类型	疗效
Upenn+Novartis	rrCLL 3 B-ALL 30	Lenti/4-1BB	CR2，PR1 CR27
MSKCC+JUNO	rrCLL 3 rrB-ALL 32	Rv/CD28	PD3 CR29
NCI+KITE	rrNHL 20 rrB-ALL 21	Rv/CD28	CR10 CR4
Baylor Cancer Center	rrNHL 6 B-ALL 4	Rv/CD28	SD2，PD4 CR2

B-ALL CRR 90%！！

JULIET: Phase II Primary Analysis of CAR T-Cell Therapy Tisagenlecleucel in Adult Patients With Relapse RRDLBCL

Response, %	Best ORR (n = 81)	3-Mo Response (n = 81)	6-Mo Response (n = 46)
ORR (CR + PR)	53	38	37
CR	40	32	30
PR	14	6	7

- Study met primary endpoint with ORR of 53% (95% CI: 42% to 64%)
  - Significantly greater than null hypothesis ORR ⩽ 20% ($P < .0001$)
  - No relationship apparent between tisagenlecleucel dose and 3-mo response
  - Responses observed across entire dose range

国内临床数据：RR-DLBCL

医院	患者数	CR	PR	SD	CRS反应
1	23	10	8	5	4例高负荷III级，其余轻度
2	5	3	1	1	1例III级
3	1	1	0	0	II
4	1	0	1	0	II
5	3	1	1	1	II
6	2	1	0	1	II
总计	35	16	11	8	
		45.71%	31.43%	22.86%	

实体瘤研究：胶质母细胞瘤，神经母细胞瘤，黑色素瘤，胰腺癌，恶性间皮瘤，头颈部癌，乳腺癌，肠癌，肺癌...

Clinical trials using gene modified T cells.

Cell type	Antigen	Cancer type	Toxicities	Comments
TCR-T cells	MART1	Melanoma	No toxicity	No toxicities because of the low avidity TCR
	MART1 and gp100	Melanoma	Inflammation and destruction of normal melanocytes in the skin, eye, and ear	Various on-target toxicities due to the high-avidity TCRs
	CEA	Colorectal cancer	Colitis	On target toxicity due to the TCR-T cells recognizing CEA expressed within normal colonic mucosa
	NY-ESO-1	Synovial sarcoma and melanoma	No toxicity	No on-target toxicities were seen because of the lack of NY-ESO-1 expression of normal tissues
CAR-T cells	CAIX	Renal cell carcinoma	Liver toxicity	On-target toxicity because of unanticipated expression of CAIX in biliary epithelium
	L1-CAM (CD171)	Neuroblastoma	Grade 3 lymphopenia, neutropenia, low hemoglobin, bacteremia and pneumonitis	No apparent evidence of toxicities to tissues known to express CD171 (e.g. adrenal medulla, central nervous system and sympathetic ganglia)
	Her2	Colorectal cancer	Lung toxicity	Patient passed away may due to the cytokine storm and respiratory failure triggered by the recognition of low levels of Her2 on lung epithelial cells
	FRα	Ovarian cancer	No toxicity	FRα is relative safe target because the expression in normal tissues is restricted to the apical surface of some polarized epithelial cells of normal tissues
	CD19	Lymphoma	Depletion of normal B cells	CD19 expression in normal tissues is limited to “non-vital” tissues, and thus represents attractive tumor target
	CD20	Lymphoma	No toxicity	Like CD19, CD20 is also an attractive tumor target

Abbreviations: CEA, carcinoembryonic antigen; CA IX, carbonic anhydrase IX; L1-CAM, L1-cell adhesion molecule; FRα, Folate receptor-alpha.

CD19 CARs 应用于淋巴细胞白血病的治疗

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia

David L. Porter, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., Adam Bagg, M.D., and Carl H. June, M.D.

慢性淋巴细胞白血病

2019年美国宾夕法尼亚大学的研究人员将通过慢病毒载体构建的以CD19为靶点的CAR（包含CD19、CD137和CD3-ζ）导入患者自身T淋巴细胞中，体外扩增培养后回输，用于治疗3名CLL患者。结果发现这群T细胞可以在体内持续作用达6个月，骨髓监测到特异性免疫反应，治疗后的缓解期达10个月。

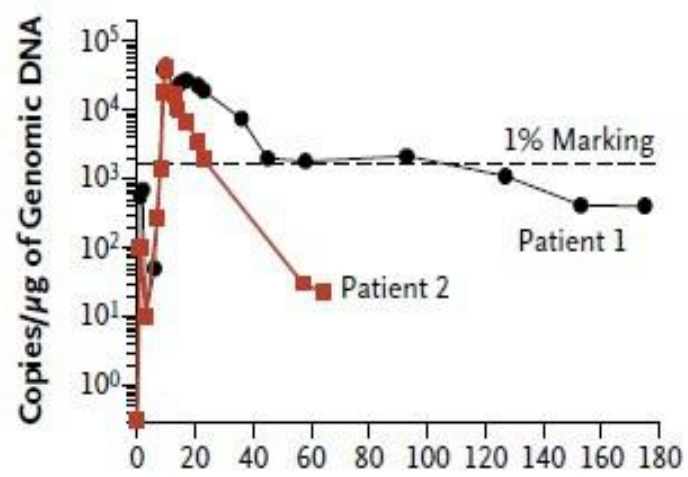
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia

Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., David Barrett, M.D., Ph.D., Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David L. Porter, M.D., Susan R. Rheingold, M.D.,

Blood



其他应用：

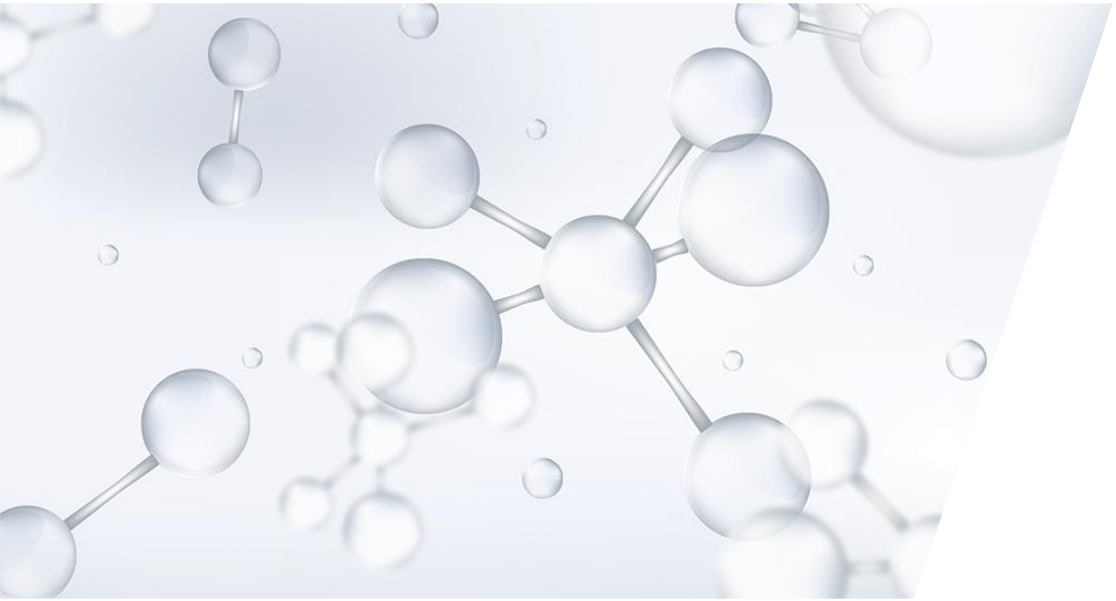
黑色素瘤：

Morgen RA, Science,2019.

Parkhurst MR, Mol Ther,2019.

卵 巢 癌：

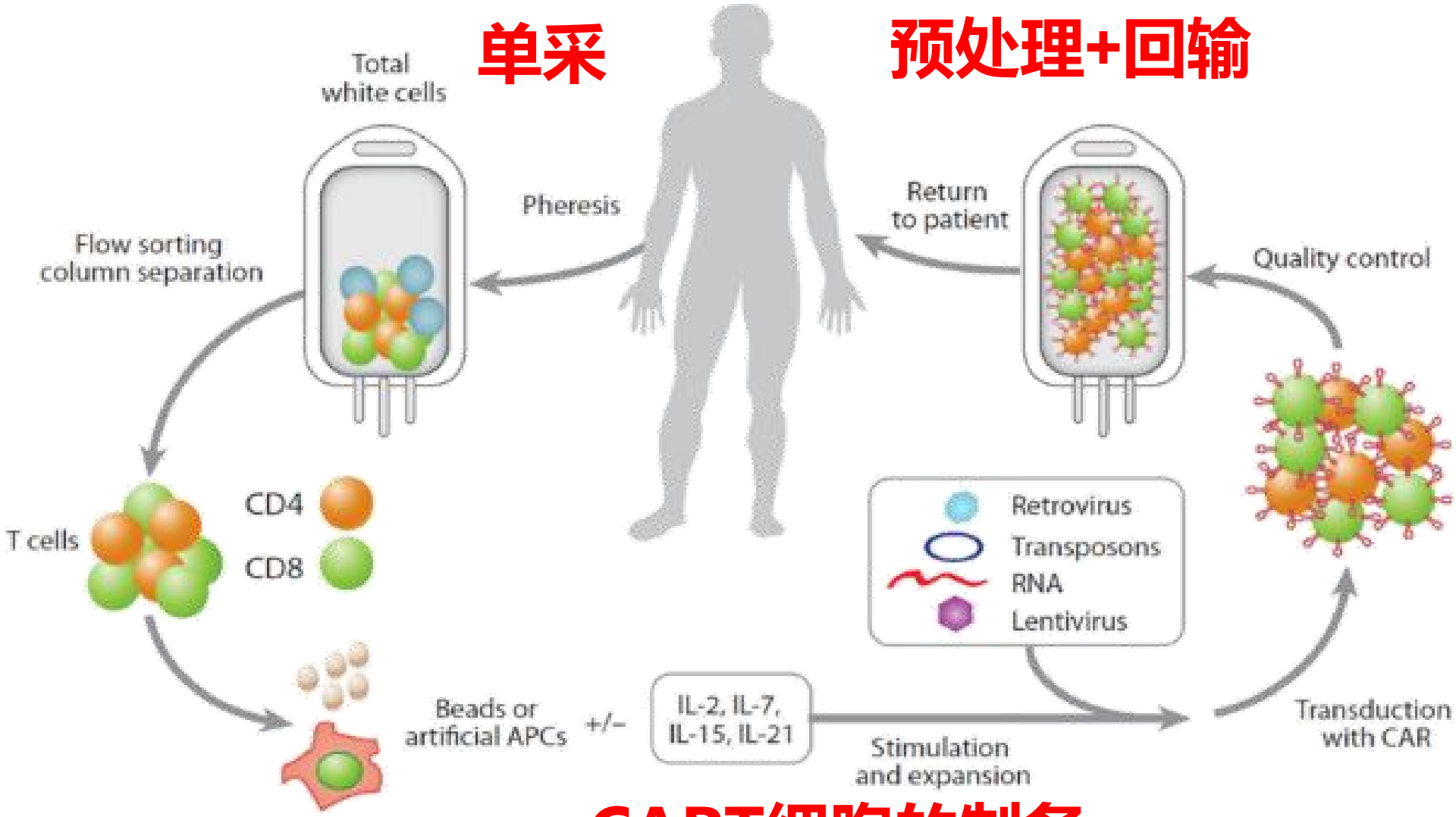
Kandalaft LE, J Transl Med. 2019 Aug 3.



/04

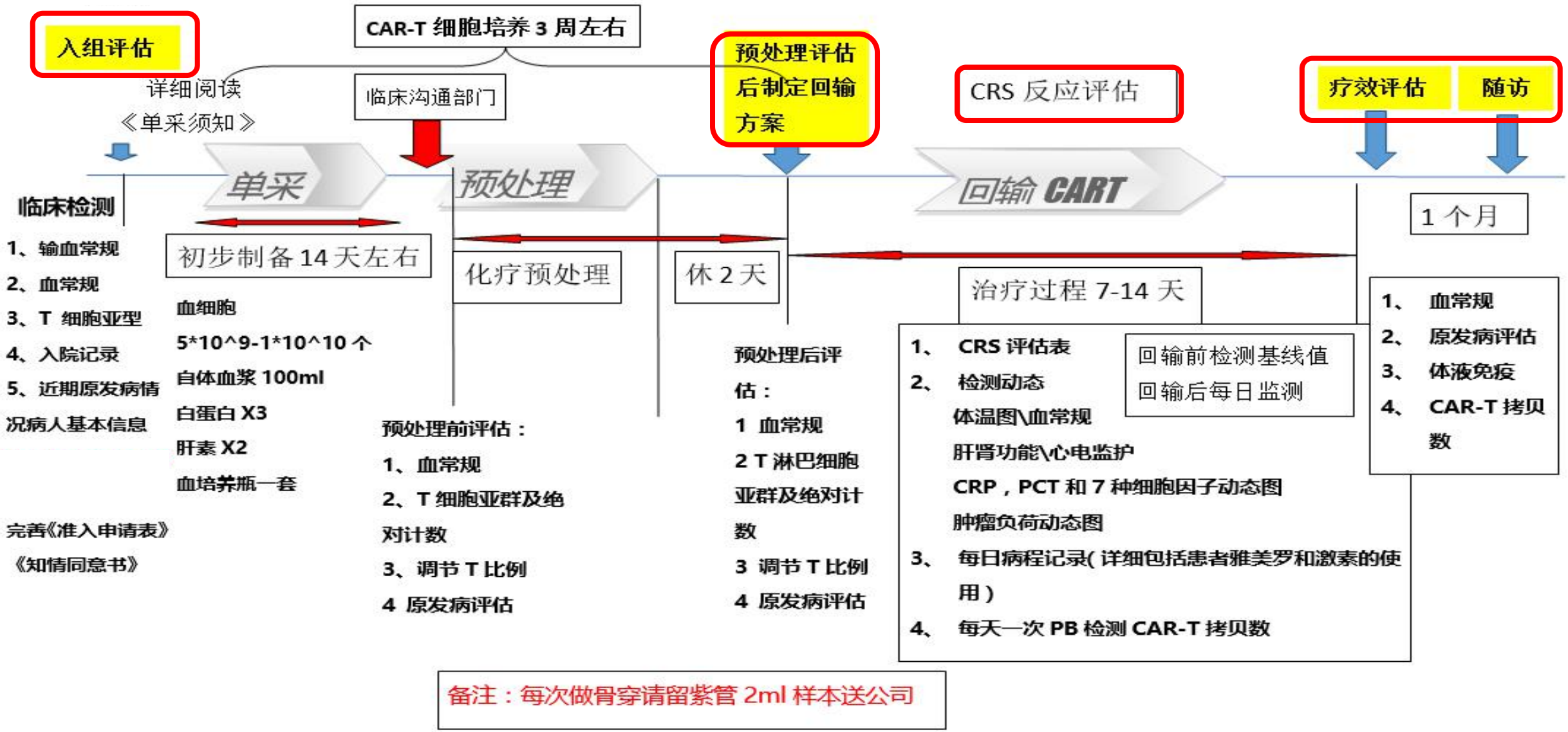
Car-T实施流程及护理要点

Car-T基本流程



CART细胞的制备

CAR-T 治疗流程


入组评估
详细阅读
《单采须知》
CAR-T 细胞培养 3 周左右
临床沟通部门
预处理评估
后制定回输
方案
CRS 反应评估
疗效评估
随访
单采
预处理
回输 CART
临床检测
1、输血常规
2、血常规
3、T 细胞亚型
4、入院记录
5、近期原发病情
况病人基本信息
完善《准入申请表》
《知情同意书》
初步制备 14 天左右
血细胞
5*10^9-1*10^10 个
自体血浆 100ml
白蛋白 X3
肝素 X2
血培养瓶一套
化疗预处理
预处理前评估：
1、血常规
2、T 细胞亚群及绝
对计数
3、调节 T 比例
4 原发病评估
休 2 天
预处理后评
估：
1 血常规
2 T 淋巴细胞
亚群及绝对计
数
3 调节 T 比例
4 原发病评估
治疗过程 7-14 天
1、 CRS 评估表
2、 检测动态
体温图\血常规
肝肾功能\心电监护
CRP，PCT 和 7 种细胞因子动态图
肿瘤负荷动态图
3、 每日病程记录(详细包括患者雅美罗和激素的使
用)
4、 每天一次 PB 检测 CAR-T 拷贝数
回输前检测基线值
回输后每日监测
1 个月
1、 血常规
2、 原发病评估
3、 体液免疫
4、 CAR-T 拷贝
数
备注：每次做骨穿请留紫管 2ml 样本送公司

Car-T第一步：病人筛选

主组入选标准（以下任何一项回答“否”，则不能入组）
1. 病理免疫组化或流式细胞学检测证实的 CD19 阳性的恶性淋巴瘤 a、 弥漫大 B 细胞淋巴瘤：一线治疗后疾病残留且无法接受自体干细胞移植，自体干细胞移植后难治或复发，之后治疗 CR 后复发且无法接受自体或异体干细胞移植 b、 滤泡性淋巴瘤：至少接受过 2 线化疗或免疫化疗药物，二线治疗后 2 年疾病进展 c、 套细胞淋巴瘤：之前治疗 CR 后复发、美罗华-化疗联合后疾病进展或难治且无法接受自体或异体干细胞移植，自体干细胞移植后复发
2. 患者通过免疫组化或者流式细胞学检测证实 CD19 肿瘤表达；
3. 有可测量的靶病灶
4. 适当的器官功能定义如下： a. 心脏超声或 MUGA 扫描提示心脏射血分数≥40%； b. 肌酐≤1.6 mg/dl； c. ALT 和 AST≤3 倍正常值范围，总胆红素≤2.0mg/dl；
5. 年龄为 18-65 岁；
6. 须获得书面知情同意书；

病史符合

病理诊断

影像检查

心脏超声

生化常规

血常规

知情同意

排除标准

排除标准（以下任何一项回答“是”，则不能入组）	
1. 先天性免疫缺陷患者	病史符合
2. 同时使用全身类固醇	
3. 入组前一周内使用过免疫抑制药物或激素	
4. 接受过抗 CD19 或抗 CD3 疗法或其他抗 CD19 疗法的治疗；	
5. 活跃或潜伏的乙型肝炎或活动性丙型肝炎，或任何不受控制的感染；	传染病检查
6. 筛查时存在艾滋病毒感染；	
7. 存在 2 至 4 级急性或慢性移植物抗宿主病（GVHD）；	
8. 患者在筛查前最近 30 天内参加了使用试验药物的研究性研究；	
9. 怀孕或哺乳（哺乳期）妇女；	妊娠试验

Car-T第二步：单采

- 单采是指采出供血者全血，分离出某种或某些成分，将其余成分回输给献血者的过程。设备：细胞分离仪器

- Car-T单采的目标是获得至少$10^7$1-10^8/kg水平级白细胞，即总数至少10^9水平级白细胞，以及100 ml以上的患者自体血浆 ，以供自备CAR细胞T之用。

- 对应的单采循环血量约为10-12 L，受限于血流速度，单采时间大约为2-3小时。

单采前准备

一、单采禁忌:

1	活动性肝炎，乙肝梅毒，艾滋病等
2	一个月内有大剂量化疗或免疫抑制剂使用
3	严重感染尤其血培养阳性患者

原则上，GM-CSF 或 G-CSF 等药品在单采前 14 天之内不应使用，化疗药、甾体抗炎药或免疫抑制剂不应在单采前 14 天内使用，回输血小板、特比澳等血小板生成类药物不应在单采前 14 天内使用 。如特殊情况必须使用，则应在主治医师批准后使用，并在单采前 3 天停药。

单采需要中心静脉置管置管—颈静脉置管

单采风险：

- 常见不适包括发冷，恶心，呕吐，轻度头痛或偏头痛，此类不适可按照正常医疗护理方式（例如热敷）来缓解，必要时可减缓或者停止单采
- 单采相关风险包括：小概率导致局部感染、疼痛或出血、静脉炎等
- 有可能因为仪器故障导致本应回输患者体内的血浆没有回输，从而导致患者失血。如果出现此类故障，应立即停止单采，并对患者进行补液、输血等处理
- 单采时会使用枸橼酸葡萄糖等药品，因此患者可能会出现低钙症状，感觉到口、手、脚轻微刺痛，或者肌肉轻微抽搐。这些状况可以通过减慢单采过血速度并给予钙离子补充来缓解（2g，po*2次）。回病房后再静脉补钙2g

单采的要点：

1. 单采时机的选择

2. 细胞分离仪专人操作，单采过程人不离机

3. 单采过程实时监控，及时对症支持处理

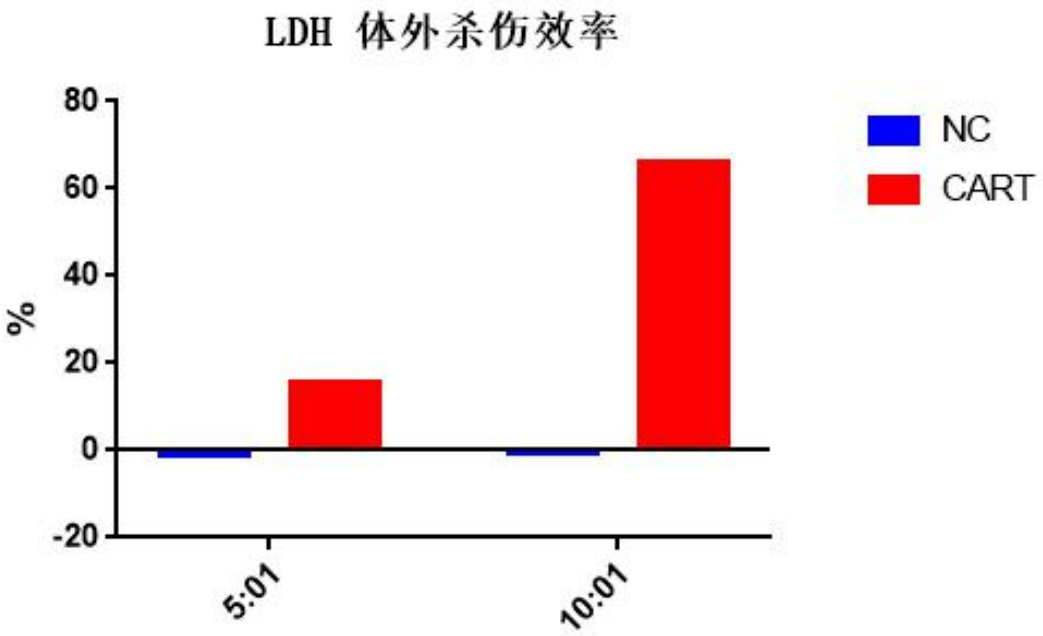
4. 冷链运输

Car-T第三步：细胞制备

- 细胞制备大约3周时间
- 样本和成品运输全程冷链，成品保存于-80℃冰箱
- 制成品需要进行有效细胞成分、病原微生物、细胞分类等多项检查，同时本单位要求回输前需要出具本单位的病原检测报告
- 注意防止污染

Car-T制成品病原学及细胞分类检测报告

CAR-T细胞质量检测报告						
检测项目	检测方法	标 准	检测结果	检测者	复核人	检测日期
细胞活率	台盼蓝排斥试验法	> 90%	90.00%	徐泽鹏	余宙	2018.02.10
无菌	血平板检测法	无细菌生长	阴性	徐泽鹏	康立清	2018.02.10
	血培养瓶	无细菌生长		苏大附一	康立清	2018.02.23
支原体	PCR检测法	无特异性条带	阴性	高露露	康立清	2018.02.10
转导效率	FACS	> 10%	50%	陈智赟	康立清	2018.1.26
$CD3^+$比例	FACS	>95%	100.00 %	陈智赟	康立清	2018.1.26
$CD3^+CD8^+$ %	FACS	---	45.00%	陈智赟	康立清	2018.1.26
$CD3^+CD4^+$ %	FACS	---	44.00%	陈智赟	康立清	2018.1.26
CAR-T^+CD8^+%	FACS	---	56.00%	陈智赟	康立清	2018.1.26
CAR-T^+CD4^+%	FACS	---	33.00%	陈智赟	康立清	2018.1.26
$CD19^+$%	FACS	0.00%	0.00%	陈智赟	康立清	2018.1.26
杀伤效率	LDH释放法	5:1>30%	30.12%	李家豪	余宙	2018.1.31



Car-T第四步：预处理（回输前3-5天）

预处理，即在CART细胞会输前3-5天，接受FC方案化疗

药物	剂量
CTX	750mg/m2 d1
氟达拉滨	25mg/m2 d1-d3

预处理前	1、血常规 2、淋巴细胞亚群（含 CD3 绝对定量） 4、调节性 T 细胞比例 （通过以上的指标已了解病人免疫状况） 5、原发病情况	**血常规 淋巴细胞亚群**	以下情况不建议预处理化疗： 1、病人骨髓在免疫抑制状态，有严重粒缺。

第五步：细胞回输-1

回输前检查

预处理后	1、血常规 2、淋巴细胞亚群（含 CD3 绝对定量） 3、调节性 T 细胞比例 （与预处理前的数据比较，以了解病人化疗预处理的效果）。		
回输前一天或回输当天（一般状态评估+基底值检测）	1、血常规、 2、肝肾功、 3、凝血四项、 4、CRP 5、PCT 6、炎性因子（IL-2、IL-4、IL-6、Il-10、TNF-a。IFN-r、IL-17A） （CBA 检测法） 7、原发病评估 8、PD-1 和 PD-L1 检测 骨髓样本： 1、PD-1 和 PD-L1 检测	采集下面的血和骨髓样本 （基底， EDTA 抗凝 2ml）	以下情况不 严重损害。

血常规
淋巴细胞亚群

血常规
生化常规
CB4
PCT
细胞因子测定
肿瘤组织标本检测PD1
骨髓组织标本检测PD1

细胞回输-2 细胞复苏

- 细胞从深低温冰箱中取出到输注完成，所有操作控制在20min之内
- 复苏在水浴锅内38℃下进行，时间控制在1-2分钟
- 尽量减少中间运输时间（复苏地点选择在病床附近），复苏后细胞尽快输入患者体内（复苏后细胞不可再次冻存使用）
- 减少污染

细胞回输-3 回输

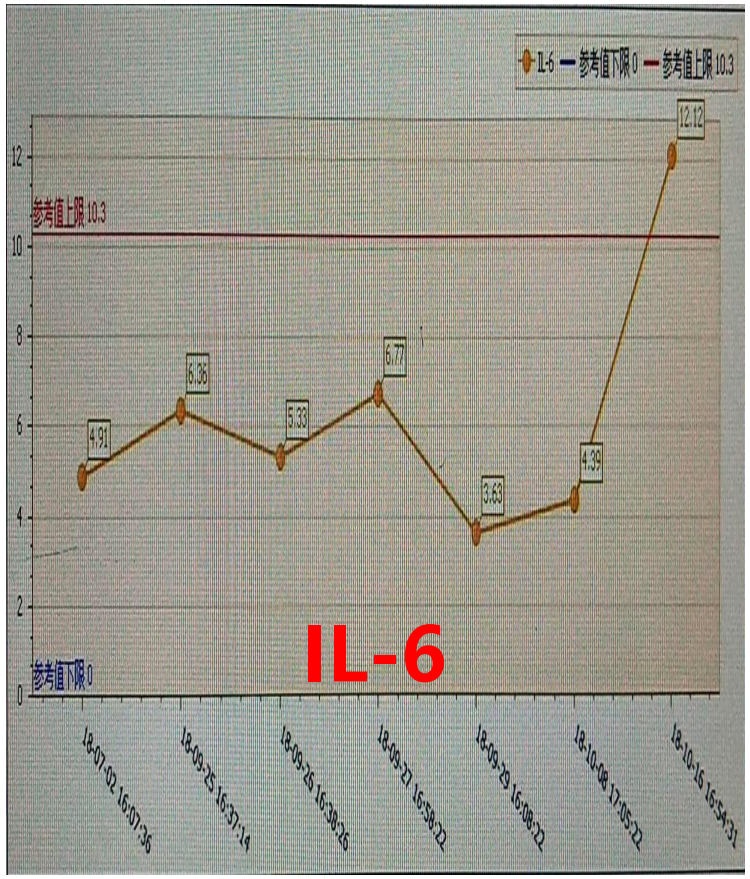
- 回输前准备：静脉输液常规器械，复苏的细胞，冲管盐水，心电监测及吸氧设备，保暖设备
- 回输安排在早上为宜，嘱病人于早餐后饮热水500ml
- 病人预处理：苯海拉明，布洛芬
- 在建立静脉通路以后再安排细胞复苏
- 复苏后尽快完成输注，输注时间不超过10分钟
- 输注前“三查七对”
- 输注过程全程监控

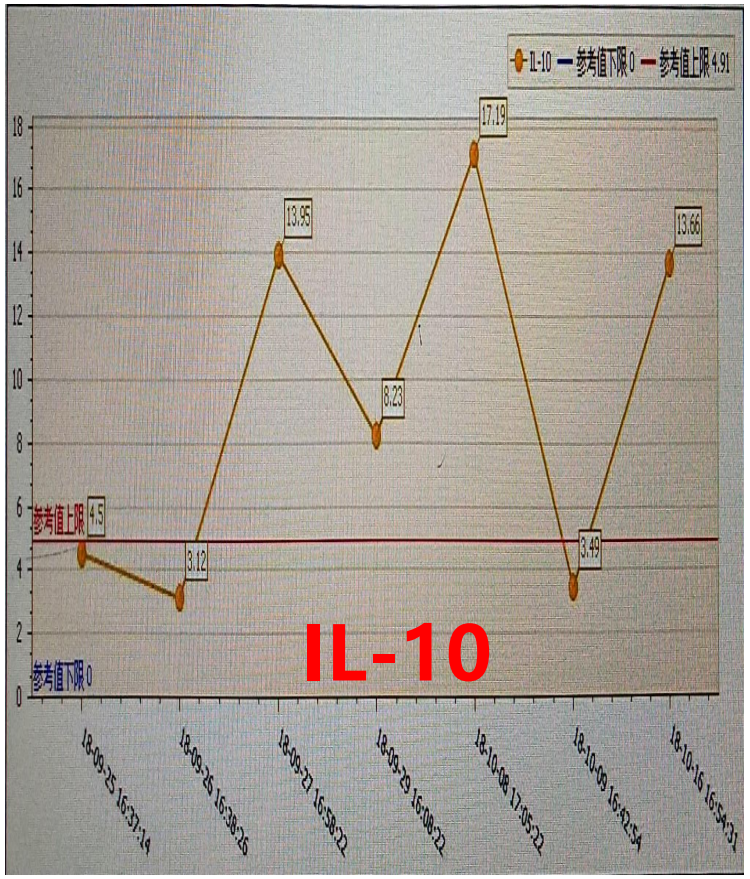
细胞回输-4 回输后观察与评估

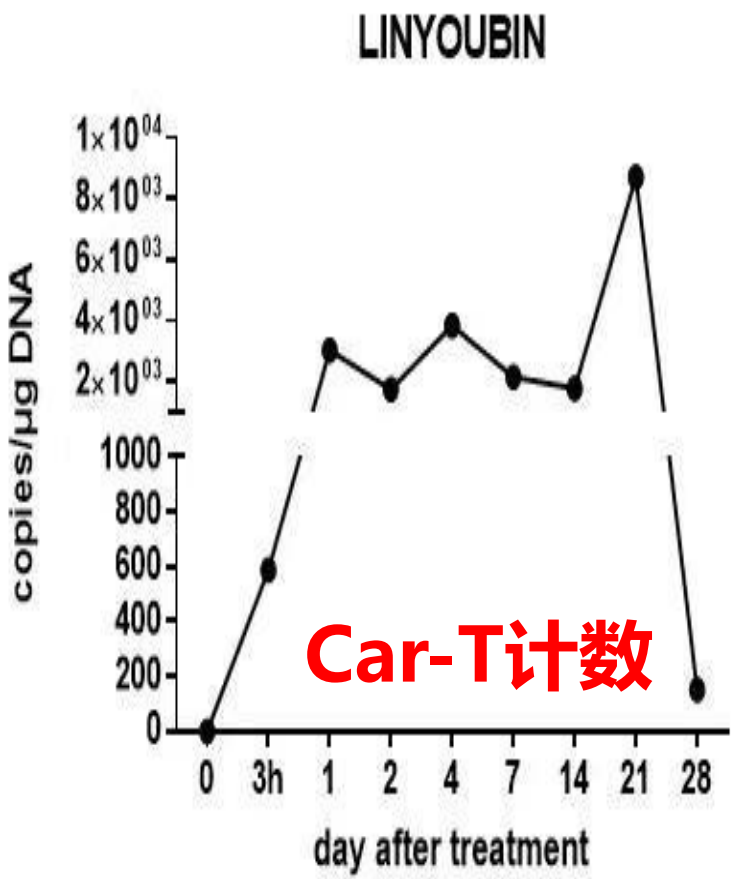
检测项目

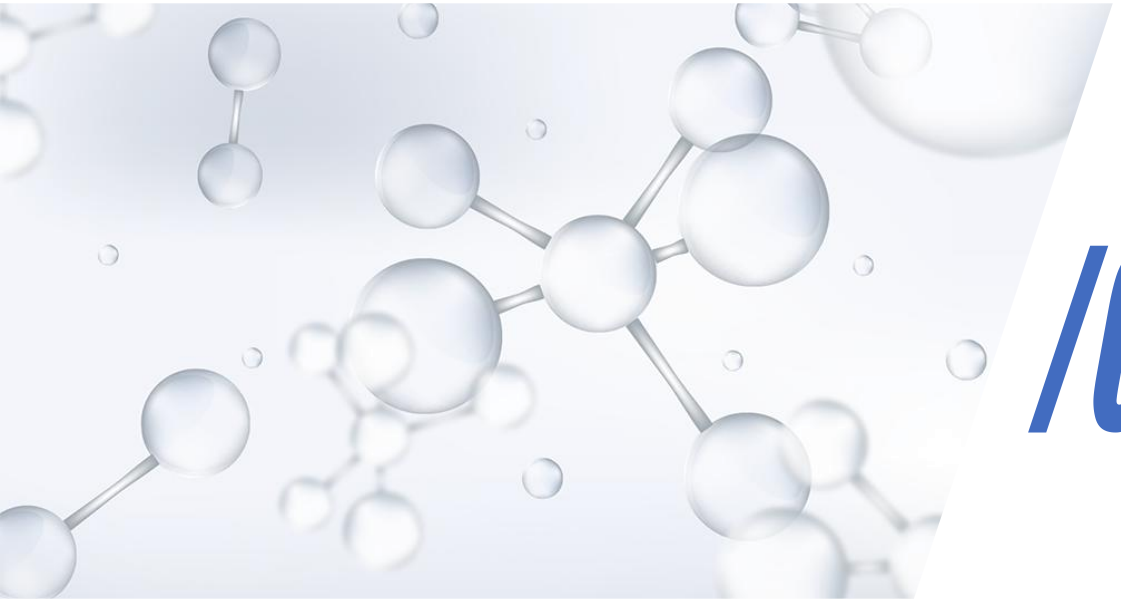
回输后 d0-d10（CRS 反应后基本平稳为止） 每天监测	1、 血常规、 2、 肝肾功 3、 凝血四项 4、 CRP （必须） 5、 PCT （必须） 6、 炎性因子（IL-2、IL-4、IL-6、Il-10、TNF-a。IFN-r、IL-17A） 7、 原发病病情评估（或者患者 CRS 已经基本结束，生命体征平稳）	外周血 CAR-T 拷贝数（紫管 2ml） **血常规** **生化常规** **CB4** **PCT** **细胞因子测定**	如果患者发热情况不明显或者病人经济条件有限可以考虑隔天检测，请临床医生根据具体情况斟酌。

回输后监测：细胞因子及Car-T细胞计数









/05 主要安全问题和处理要点

Car-T不良反应多，有致死性毒性

毒性	比例
CRS	94%
3°以上	13%
死亡	4%
神经毒性	87%
3°以上	31%
死亡	2%

FDA黑框警告

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGIC TOXICITIES

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving YESCARTA. Do not administer YESCARTA to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab or tocilizumab and corticosteroids (2.2, 2.3, 5.1).**
- **Neurologic toxicities, including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving YESCARTA, including concurrently with CRS or after CRS resolution. Monitor for neurologic toxicities after treatment with YESCARTA. Provide supportive care and/or corticosteroids, as needed (2.2, 2.3, 5.2).**
- **YESCARTA is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the YESCARTA REMS (5.3).**

https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf

Car-T治疗相关死亡

Reported causes of death after CAR-T-cell therapies (excluding progressive disease)

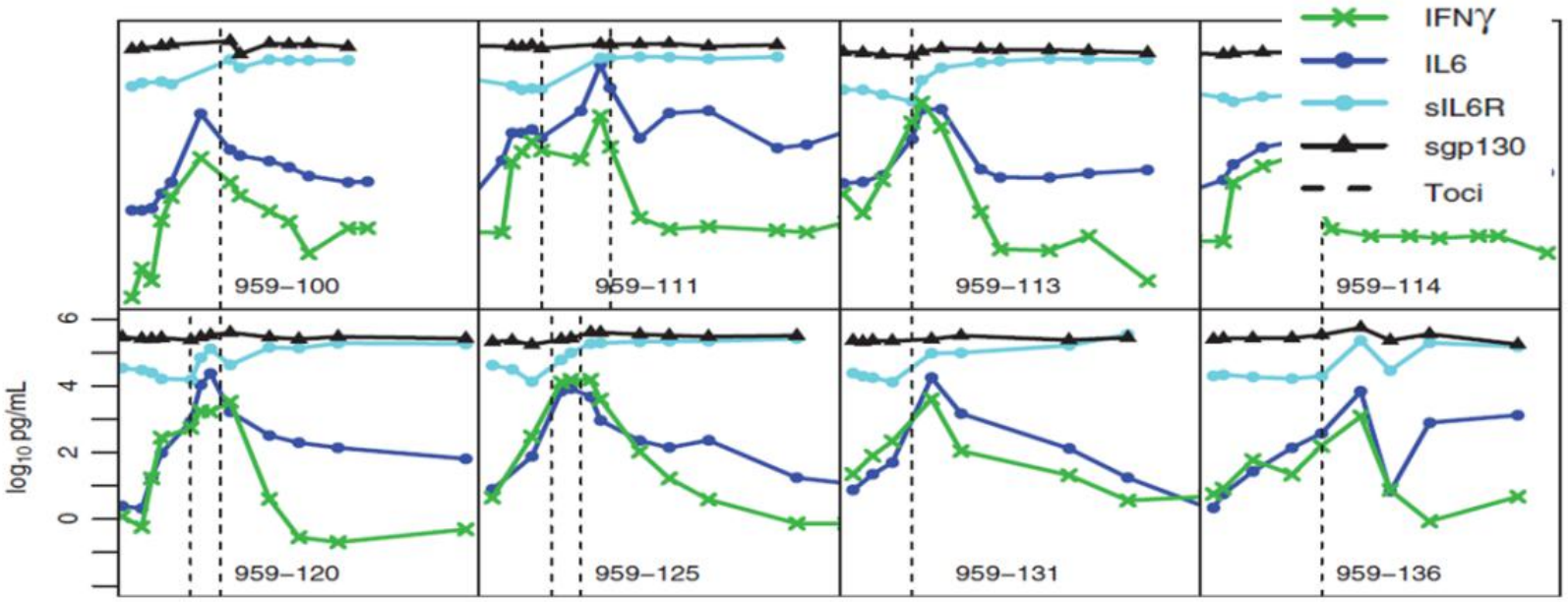
Study	Malignancy	Patient age (years)	CAR-T-cell product* (designation or name)	CAR-T-cell dose (per kg)	Day of death after CAR-T-cell infusion	Cause of death‡
Morgan *et al.* (2010)[88]	Metastatic colon cancer	39	HER2-28-137-ζ	1×10^{10} total cells	5	ARDS
Brentjens *et al.* (2010)[94]	CLL	69	CD19-28-ζ (19-28z)	$1.2–3.0\times10^{7}$	2	CRS
Frey *et al.* (2014)[44]	B-ALL	>18	CD19-137-ζ (tisagenlecleucel, previously known as CTL019)	6.5×10^{6}	5	CRS (+ Influenza B)
				6.7×10^{6}	15	CRS (+ Pseudomonas sepsis, pneumonia)
				8.4×10^{6}	15	CRS (+ Stenotrophomonas sepsis, pneumonia)
Kochenderfer *et al.* (2015)[11]	PMBCL	30	CD19-28-ζ	2.5×10^{6}	16	Unknown (possibly cardiac arrhythmia)
Chong *et al.* (2016)[95]	FL	>18	CD19-137-ζ (tisagenlecleucel)	NA	NA	Encephalitis
Neelapu *et al.* (2016)[24] (ZUMA-1)	DLBCL	>18	CD19-28-ζ (axicabtagene ciloleucel; axi-cel, also known as KTE-C19)	2×10^{6}	NA	HLH
Locke *et al.* (2016)[96] (ZUMA-1)	NHL	>18	CD19-28-ζ (axi-cel)	2×10^{6}	NA	Cardiac arrest
Turtle *et al.* (2016)[17]	B-ALL	48	CD19-137-ζ	11.6×10^{6} $CD4^{+}$ + 8.4×10^{6} $CD8^{+}$	3	CRS
		52	CD19-137-ζ	1×10^{6} $CD4^{+}$ + 1×10^{6} $CD8^{+}$	122	Neurotoxicity
Turtle *et al.* (2016)[18]	NHL	>18	CD19-137-ζ	10×10^{6} $CD4^{+}$ + 10×10^{6} $CD8^{+}$	30	CRS (+ GI bleed)
				10×10^{6} $CD4^{+}$ + 10×10^{6} $CD8^{+}$	13	Neurotoxicity (+ CNS bleed)
ROCKET (2017)[64,69]	B-ALL	NA	CD19-28-ζ (JCAR015)	NA	NA	Cerebral oedema (5 cases)
ZUMA-1 (2017)[70]	NHL	>18	CD19-28-ζ (axi-cel)	NA	NA	Cerebral oedema
Turtle *et al.*	CLL	62	CD19-137-ζ	1×10^{6} $CD4^{+}$ + 1×10^{6} $CD8^{+}$	11	Cerebral oedema

直接死因

ARDS
CRS
HLH
CRES
Bleed
…

细胞因子释放综合征 Cytokine Release Syndrome（CRS）

- CRS是Car-T主要副作用之一，回输后1-14天均可发生，一般从回输后4天开始出现，严重者可以在回输后1天出现
- CAR-T细胞在体内大量增殖后诱导产生大量细胞因子，引起全身症状：寒战、高热、恶心、头痛、低血压、皮疹、肌痛等，严重者可出现危及生命的脏器功能紊乱。回输后两周内出现上述症状，均认为是CRS



部分患者的IL6、IFNγ等细胞因子水平可成百倍上升，与CRS的进程密切相关，可以作为治疗目标，以及监测对象

CRS发生时间及表现

高热出现时间越早，CRS严重程度越高；低血压是CRS爆发的表现

CRS症状出现（时间顺序）

时机	症状与特点
CART回输	
高热，心动过速，肌肉疼痛（第1-8天）	•体温达39-40℃ •心跳170/分钟
心血管异常（第3-10天）	•低血压 •血管麻痹性休克 •心室收缩功能减弱 •血小板和纤维蛋白原下降，凝血障碍
肾功异常（第3-10天）	•轻度的急性肾损伤 •肌酐升高
呼吸抑制（第4-16天）	•需给予呼吸辅助
肝功异常（第6-20天）	•转氨酶升高
神经系统异常（第8-18天）	•一般为CRS已结束或快结束时出现 •一定时间后自行缓解

CRS应对策略（CRS分级）

分级	临床表现	治疗措施建议
1级	轻度反应，如发热，恶心，呕吐，出汗，皮疹，疲乏，疲惫，肌痛等。	可给予**解热镇痛药、抗呕吐药物**，密切观察。
2级	症状需要适度的干预。低血压（通过补液或单个低剂量血管升压药可恢复），缺氧（吸氧浓度<40%），2级器官毒性。	密切监护心脏及其它器官功能，需要干预，如快速的对症治疗（补液或低剂量升压药），抗组胺药，NSAIDS，麻醉药物等静脉给药。
3级	症状需要强烈的干预。低血压（需通过高剂量血管升压药或者两种及两种以上血管升压药恢复），缺氧（吸氧浓度≥40%），3级器官毒性或4级转氨酶升高。	时刻监护，支持治疗（如多种或单一高剂量升压药，吸氧），可考虑给予**细胞因子拮抗剂**（IL-6受体拮抗剂托珠单抗，TNF-α相关抗体如英夫利昔单抗、阿达木单抗、恩利（注射用依那西普））等药物。
4级	危及生命，或需机械通气，或4级器官毒性	时刻监护，高剂量升压药，呼吸机支持，给予细胞因子拮抗剂（IL-6受体拮抗剂托珠单抗、TNF-α相关抗体如英夫利昔单抗、阿达木单抗、恩利（注射用依那西普））及**皮质类固醇类药物**等药物。
5级	死亡。	---

CRS的发生与疾病缓解呈正相关，CRS评级3级以上患者基本全部为CR

CRS应对策略（时间顺序）

时机	处理方法
预处理	扑热息痛和苯海拉明（或其他H1抗组胺药） 预防TLS的常规措施
CART回输	
出现CRS征兆：低烧、疲乏、厌食；出现时间为回输后几小时至几天	密切观察，排除感染的可能 如出现发热性中性粒减少，则考虑给予抗生素 对症给予支持性治疗
CRS进展：高热、缺氧、中度低血压	**第一防线：** 吸氧，输液，低剂量升压药，解热药 注意监测和控制TLS相关症状
CRS继续进展： ① 给予输液和中高剂量升压药之后仍然低血压或其他血液动力学问题； ② 不断恶化的呼吸窘迫，包括肺浸润，需要高流量吸氧或者呼吸机； ③ 其他不断恶化的症状，并且给予对症治疗无效的	**第二防线：** 托珠单抗：4mg/kg iv，一般成人给予160mg，单次给药 血压和呼吸支持
等待托珠起效时患者情况恶化	**第三防线：** 甾体激素（一周内削减用药量），建议起始给予2mg/kg 甲强龙，之后给予总量2mg/kg/天，分4次/天给药 伊纳西普：25 mg，单次给药，儿童酌减
患者情况继续恶化（时间不超过首次给予托珠后3-5天）	**第四防线：** 第二次给予托珠：4mg/kg iv 血压和呼吸支持

严重CRS

- 严重CRS（sCRS）：①连续三日发热（体温超过38℃）；②两种细胞因子升高超过基线75倍，或者一种因子超过250倍；③严重临床毒性反应，如：低血压，低血氧，神经系统症状（如：精神错乱、癫痫、失语、迟钝等）；④C反应蛋白>20mg/L，满足这一项即可断定。少部分CRS可演变为暴发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）

- sCRS，临床上利用IL-6R受体拮抗托珠单抗、TNF-α单抗（如英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗）以及皮质类固醇药物一般都能够控制，严重者可能用到血浆置换等处理；以及相关脏器的支持治疗。

CAR-T相关脑病综合征
CAR- T- cell- related encephalopathy syndrome，CRES

- 表现为：头痛 、 呕吐 、视力改变 、震颤 、语言障碍、失语 、嗜睡、偏瘫、癫痫、肌阵挛和谵妄等中枢症状

- 症状多数为自限性，神经毒性可能与患者脑脊液中出现 CAR-T 细胞相关，更容易发生于中枢有病变患者，使用 IL-6效果欠佳，发生机制尚不清楚

- CRES是CAR-T细胞治疗后最常见的毒性反应之一

- 处理：对症支持，与CRS协同处理

脱靶效应 （CAR-T Off Tumor/On Target Effect)

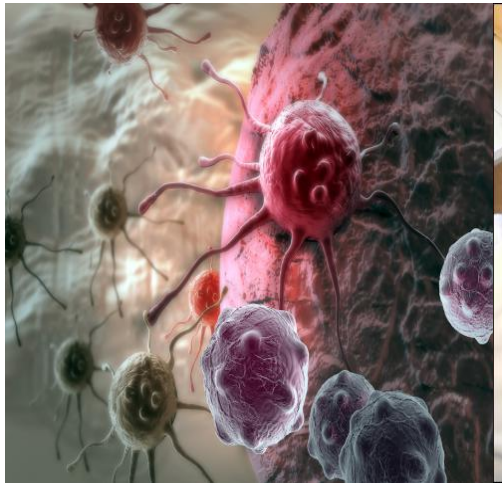
- Car-T细胞攻击与靶细胞抗原相同的正常机体细胞产生的反应
- 表现：回输后急性起病，单一或多脏器功能进行性恶化，类似sCRS，如可出现肝脾肿大、ARDS等
- 处理：改进Car-T设计，参考sCRS处理

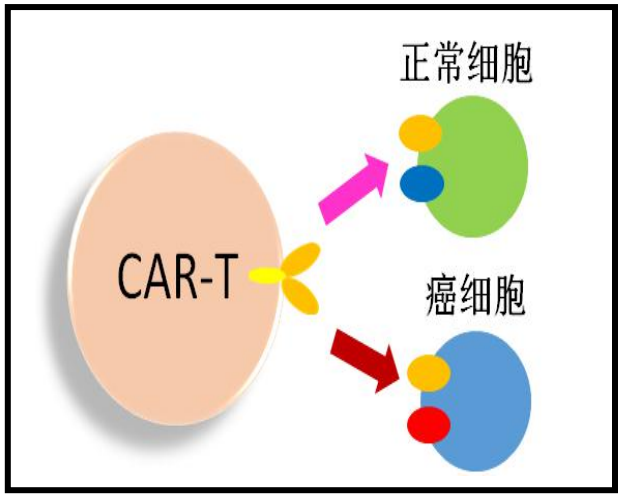
其它不良反应

- 低蛋白血症
- 合并感染
- 血细胞下降
- 颅内压升高
- 脑水肿
- 噬血细胞综合征
- 弥漫性血管内凝血
- 毛细血管渗漏综合症
- ……

Car-T是把双刃剑

Car-T在淋巴造血系统肿瘤等多个领域中显示出巨大的应用前景，在追求更高疗效的目标下，做好病人的毒性管理、全程管理是保障治疗成功的关键。





感谢聆听