

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.003

· 专家论坛(专题) ·

CAR-T 细胞肿瘤治疗中若干问题的思考

赵玲娣, 韩露, 高全立(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院 生物免疫治疗科, 河南 郑州 450008)

[摘要] 嵌合型抗原受体修饰 T(chimeric antigen receptor modified T, CAR-T) 细胞疗法在血液恶性肿瘤患者(尤其是 CD19 阳性患者)中取得了较好的临床效果, 被认为是近几年肿瘤治疗的重大进步, 引起了研究者对开发 CAR-T 细胞治疗肿瘤的强烈兴趣。但是 CAR-T 细胞肿瘤治疗过程中也存在一些问题, 如部分患者由于需要等待较长的 CAR-T 细胞培养时间, 从而失去治疗机会; CAR-T 细胞治疗过程中一些特有的不良反应甚至危及患者生命, CAR-T 细胞治疗对实体瘤的疗效不尽人意, 即使是对血液恶性肿瘤来说部分患者也终究会复发导致治疗失败; 因此探索提高 CAR-T 细胞疗效的方法、及时发现 CAR-T 细胞治疗的不良反应并给予适当处理、扩大 CAR-T 细胞治疗的可能获益人群是目前 CAR-T 细胞治疗研究需要解决的问题。本文对目前 CAR-T 细胞治疗存在的一些问题进行归纳, 包括通用型 CAR-T 细胞的前景、双靶点 CAR-T 细胞和 CAR-T 细胞在血液肿瘤治疗中的地位及作用、提高 CAR-T 细胞治疗疗效的策略以及 CAR-T 细胞特有的不良反应等进行阐述, 为 CAR-T 细胞肿瘤治疗的基础研究和临床应用提供借鉴。

[关键词] 肿瘤; 嵌合抗原受体修饰 T 细胞; 免疫治疗; 联合治疗; 不良反应

[中图分类号] R730.51; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0859-06

Some considerations in the treatment of CAR-T cell for cancer

ZHAO Lingdi, HAN Lu, GAO Quanli (Department of Immunology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Provincial Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, Henan, China)

[Abstract] Chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell therapy has achieved excellent clinical efficacy in patients with hematological malignancies (especially for patients with CD19 positive), and is regarded as a major advance in cancer therapy in recent years. It aroused scientists' strong interest in developing CAR-T cell products for the treatment of cancers. However, there are still some problems in the treatment of CAR-T cells. For examples, some patients lose the opportunity of CAR-T cell therapy while waiting for CAR-T cell culture, some unique adverse events during treatment of CAR-T cell therapy may endanger the patients' life, and the efficacy of CAR-T cell therapy is unsatisfactory on solid tumors. Even for hematological malignancies, some patients will eventually relapse and lead to treatment failure. Therefore, exploring methods to improve the efficacy, diagnosis the unique adverse events of CAR-T cell therapy early and give appropriately management, expand potentially benefiting populations of CAR-T cell therapy are issues that need to be addressed in current CAR-T cell therapy research.

[Key words] chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell; immunotherapy; combination; adverse events

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(9): 859-864. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.09.003]



高全立, 博士、主任医师, 河南省肿瘤医院生物免疫治疗科主任, 河南省肿瘤生物治疗研究中心主任, 河南抗癌协会肿瘤生物治疗委员会候任主任委员, 中国研究型医院学会肿瘤生物治疗委员会委员及肺癌学组副组长, CSCO 肿瘤免疫治疗委员会委员, 中国免疫学会肿瘤生物治疗委员会委员,

中国抗癌协会肿瘤生物治疗委员会委员。1999 年获中国协和医科大学肿瘤免疫学硕士学位, 2007-2011 年曾先后 2 次到挪威奥斯陆大学肿瘤医院免疫科及细胞治疗科从事博士后研究。2009 年建立了河南省首个临床肿瘤生物免疫治疗专科,

最早报道了 PD-1 抗体联合免疫细胞治疗肾癌效果优良, 开展了河南省首例白血病、淋巴瘤及骨髓瘤的 CAR-T 细胞治疗。近 2 年受邀在 ASCO 国际会议做壁报展示 2 次。

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(No.201701030)。Supported by the Medical Science and Technique Foundation of Henan Province (No. 201701030)

[作者简介] 赵玲娣(1977-), 女, 副主任医师, 主要从事肿瘤免疫细胞治疗的相关研究, E-mail: lingdi1010@126.com

[通信作者] 高全立(GAO Quanli, coresponding author), E-mail: gaoquanli1@aliyun.com

肿瘤的治疗仍然是目前临床医学的难题,传统的治疗手段如手术、放疗、化疗在为患者带来获益的同时也会带来一些不良后果,利用患者自身免疫系统攻击肿瘤的CAR-T细胞疗法是有前景的人类恶性肿瘤治疗模式,在B细胞恶性肿瘤中已经取得了较好的临床疗效^[1-3]。表达CAR的T细胞可以识别多种细胞表面抗原,包括糖脂、多糖蛋白,通过激活表达相应抗原的胞质内信号攻击肿瘤细胞^[4]。目前已有2种CAR-T细胞被美国FDA批准用于临床肿瘤治疗^[5-6];CAR-T细胞也对其他肿瘤具有疗效,如非小细胞肺癌、恶性胸膜间皮瘤、转移性肾癌及成胶质细胞瘤等。尽管CAR-T细胞在实体瘤中的疗效不甚理想,但也为实体瘤的治疗提供了方案选择。本文对目前CAR-T细胞肿瘤治疗中存在的一些问题进行分析,如CAR-T细胞应用前景、双靶点CAR-T细胞和CAR-T细胞在血液肿瘤治疗中的作用及地位、提高CAR-T细胞疗效的策略以及CAR-T细胞治疗特有的不良反应等问题,为CAR-T细胞治疗肿瘤的临床应用提供参考。

1 通用型CAR-T细胞

复发难治的恶性血液病患者输注自体CAR-T细胞可以诱导持久完全缓解,然而部分患者由于疾病进展太快,在对T细胞进行基因改造与培养过程中死亡,从而失去CAR-T细胞治疗的机会;部分患者由于既往多次化放疗不能从患者体内成功提取足够数量的T细胞进行基因改造和CAR-T细胞培养。因此,开发出成型的、可供临床应用的通用型CAR-T细胞可解决上述问题。通用型CAR-T细胞是将健康供者的T细胞通过基因编辑阻止其表达内源性T细胞受体(TCR),避免在人类淋巴细胞抗原(HLA)非匹配受者中产生移植物抗宿主病(GVHD)以及移植排斥,从而在GMP实验室中获得类似药物的、可供临床应用的CAR-T细胞^[7]。根据供者T细胞的来源可分为HLA匹配供者及非相关供者来源的CAR-T细胞。

1.1 HLA匹配供者来源的CAR-T细胞治疗

接受异基因干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后复发的白血病患者,可从原干细胞供者提供T细胞进行CAR-T细胞制备。在20例既往HSCT后复发的B细胞恶性肿瘤患者接受来源于原供者的针对CD₁₉的CAR-T细胞治疗,在回输CAR-T细胞前未进行淋巴细胞清除性化疗,其中6例患者完全缓解(CR)、2例部分缓解(PR);其对B细胞急性淋巴细胞白血病(B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患者的有效率高,其中微小残留病(MRD)阴性的CR达80%,更主要的是没有GVHD发生;该研究表明异基因源性CAR-T细

胞的临床可行性、安全性,说明基因靶向的T细胞有可能将移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)与GVHD分开^[8]。另有研究^[9]表明,含有CD₂₈共刺激分子的异基因CAR-T细胞在降低GVHD的同时具有GVL作用,显示异基因的一代CAR-T和具有4-1BB共刺激分子的二代CAR-T均增加了GVHD的发生率。

1.2 非相关健康供者细胞进行基因编辑制备的异基因CAR-T细胞

应用基因编辑方法敲除健康供者T细胞的TCR基因,然后通过病毒载体将CAR基因转导至T细胞形成缺失TCR基因的CAR-T细胞,再体外扩增培养获得异基因CAR-T细胞。以健康供者T细胞为CAR-T细胞来源,可以预先选择CD₄⁺和CD₈⁺细胞的数量和比例,如果制备条件优化能够在最终的产品中保持所需的T细胞表型,可以制备用于过继细胞免疫治疗所需特性的CAR-T细胞产品^[10]。

理想的通用型CAR-T细胞应具有以下方面特性:(1)无天然TCR以避免GVHD;(2)具有匹配性或无HLA限制性以避免排斥;(3)大量天然和干细胞样的记忆T细胞存在以确保体内足够数量的T细胞扩增及维持。目前已发展了数种制备通用型CAR-T细胞的策略,部分已进入早期临床研究;T细胞的基因编辑(主要是基因敲除和靶基因转导技术)拓宽了基因工程T细胞的应用范围。

2 双靶点CAR-T(bispecific CAR-T, Bis CAR-T)细胞

肿瘤逃逸和免疫编辑是肿瘤细胞逃避免疫系统攻击常用的方法,CAR-T细胞治疗后复发的血液病患者一半是由于靶抗原丢失造成的,克服这种肿瘤免疫逃逸的方法之一就是设计针对细胞膜上的2种抗原如同时靶向CD20和CD22,也就是所谓的双靶点CAR-T细胞^[11-12]。在荷有ALL的动物模型中的研究^[12]表明,与单靶点CAR-T细胞相比,抗CD20⁺CD19⁺双靶点CAR-T细胞对CD20⁺CD19⁺的双阳性细胞亲和力更高,尤其是在抗原密度低的情况下这种作用更明显,有利于清除体内的MRD;另外在控制CD19⁺CD20⁺白血病方面,抗CD20⁺CD19⁺的双靶点CAR-T细胞也具有优势。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)动物模型中,抗CD33⁺CD123⁺的双靶点CAR-T细胞表现出强抗AML活性,在体内可以被阿伦单抗快速清除^[13]。抗CD33⁺CD123⁺的双靶点CAR-T细胞为AML治疗提供了临床治疗方案选择,由于多数AML患者在诱导治疗后短时间内复发,而抗CD33⁺CD123⁺的双靶点CAR-T细胞可有效根除AML细胞,可作为桥接HSCT的手段,从而为部分AML患者提供治愈的希望。在多发性骨髓瘤中已构建有针对BCMA和CS₁的双靶点CAR-T

细胞并在小鼠模型中显示较好的疗效^[14]。目前进入临床研究的双靶点的CAR-T细胞有CD19-CD20、CD19-CD22、CD33-CD123和EGFR-Her₂等。另一种方法是靶向多种肿瘤抗原的抗原特异性T淋巴细胞,包括肿瘤相关的病毒抗原和癌胚抗原。有研究^[15]表明,用多种肿瘤抗原特异性的T淋巴细胞治疗EB病毒阴性或者阳性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),CR约50%。

3 CAR-T细胞在血液肿瘤治疗中的作用

虽然CAR-T细胞对血液肿瘤的良好疗效,然而部分患者中肿瘤细胞很快发生基因突变丢失靶分子或将靶分子隐藏起来仍将导致治疗失败^[11]。HSCT为复发难治性ALL患者(尤其是经过治疗达到MRD阴性的患者)潜在的治愈方案^[16]。尽管将来CAR-T细胞产物有可能针对肿瘤细胞的多个分子,在肿瘤细胞失去一种靶分子后CAR-T细胞仍然可以识别它们,但是目前必须首先保证其具有临床疗效或者临床疗效比目前的标准治疗效果好;目前已有研究探索CAR-T细胞治疗后是否需要移植。HANEEN等^[17]研究表明,CAR-T治疗达MRD阴性患者行HSCT具有较高的无白血病存活率;该研究纳入分析的患者包括抗CD19-CAR-T细胞治疗的55例和或抗CD22-CAR-T细胞治疗的36例儿童及年轻的复发难治CD19⁺或CD22⁺的ALL患者,51例患者达CR,其中43例通过流式细胞技术检测实现了MRD阴性,25例接受了HSCT,移植后24个月累计复发率为13.5%。对于高危ALL来说部分患者从未获得过缓解,CAR-T细胞治疗后接受移植对他们来说可能是最佳治疗方案。目前已有多个探索CAR-T细胞治疗后进行HSCT的注册临床研究。尽管对MRD阴性患者进行清髓性移植体内检测不到CAR-T细胞存在,但CAR-T细胞治疗后未进行HSCT患者的复发有约一半是由于抗原丢失造成的^[11],说明在移植前后CAR-T细胞的存在与否并不重要,若HSCT是一种随时可用的选择时短效CAR可能是首选的。

对于未进行移植的CAR-T细胞治疗患者来说,CAR-T细胞治疗后体内CAR-T细胞的持续存在或B细胞再生障碍超过6个月的患者预后良好,但是目前尚不能预测这6个月内哪些患者会出现B细胞再生障碍^[18]。因此对于那些既往没有接受HSCT的难治性ALL患者经过CAR-T细胞治疗达到MRD阴性的,如果有合适供者最好接受HSCT,不能因为有一部分CAR-T细胞在体内会持续存在而过早地将CAR-T细胞治疗的尚不成熟的临床研究结果推广于临床实践改变数十年的临床治疗标准。

4 CAR-T细胞与其他治疗手段联合使用

尽管CAR-T细胞治疗白血病取得了不错的成绩,但在淋巴瘤中的疗效则不尽人意,主要原因在于淋巴瘤中存在类似于实体瘤中的免疫抑制性微环境抑制了淋巴瘤局部免疫细胞的活性,在分子水平上,多种具有免疫抑制效应的分子上调,可以通过调节这一途径以促使淋巴瘤微环境中的CAR-T细胞发挥作用^[20]。另外由于肿瘤细胞的免疫逃逸及免疫编辑有可能导致CAR-T细胞治疗失败,因此,可将CAR-T细胞与其他治疗手段相结合以改善CAR-T细胞治疗效果。

4.1 CAR-T细胞联合PD-1阻断剂

PD-L1为PD-1的配体,在抑制T细胞介导的免疫效应过程中发挥重要作用,肿瘤细胞可通过表达PD-L1而逃脱宿主的免疫监视,在多种肿瘤中均有PD-L1表达^[21]。当肿瘤细胞遭到T细胞攻击时也可使肿瘤细胞PD-L1表达上调^[22]。CAR-T细胞也可使免疫检查点分子(如CTLA-4、PD-L1、LAG-3)表达上调。体内外研究^[8, 23]表明,PD-L1阻断可使CD4⁺/CD8⁺细胞比例正常化,恢复CD8⁺T细胞的细胞毒活性。CAR-T细胞也可获得与PD-1表达增加相关的分化和耗竭表型,当去除肿瘤中的T细胞后,这种功能减低可被逆转。BRUDNO等^[23]报道11例输注CD19CAR-T细胞的淋巴瘤患者中,8例CD4⁺CAR⁺细胞上PD-1表达明显升高,异基因HSCT失败后的B细胞肿瘤患者接受单次输注CD19特异性CAR-T细胞,表达PD-1的CD8⁺CAR⁺和CD4⁺CAR⁺T细胞的比例均显著升高^[8]。已有报道^[24-25]显示,在抗CD19-CAR-T细胞治疗失败的复发/难治性B-NHL患者应用PD-1阻断剂治疗显示出较好的临床疗效,表明免疫检查点抑制剂具有增强CD19CAR-T细胞疗效的作用,为免疫检查点抑制剂序贯CAR-T细胞治疗具有协同作用提供了临床证据。目前已有在抗CD19-CAR-T细胞治疗失败的复发或难治性CD19⁺的淋巴瘤患者中观察派姆单抗疗效的临床研究(NCT02650999)。

4.2 CAR-T细胞的序贯治疗

CAR-T细胞是目前B细胞恶性肿瘤的极具有应用前景的治疗,但是抗原丢失复发是长期疾病控制所面临的挑战^[11]。以CD19为靶标的CAR-T细胞治疗B-ALL或B-NHL取得了较好的疗效,单一抗CD19的CAR-T细胞治疗后有相当高比例的患者会出现CD19阴性的靶点丢失逃逸^[11],CD22可在正常B细胞和B细胞相关恶性肿瘤中表达,包括CAR-T细胞治疗后CD19阴性复发患者。将CD19和CD22的CAR-T细胞序贯应用,可以起到协同或叠加作用。我国血液病学家周剑锋教授牵头的一项临床研究^[26],评估序贯输注CD22和CD19 CAR-T细胞治疗成人难治/复发B细胞

恶性肿瘤的疗效与安全性,截止至2017年8月共纳入59例患者,近一半患者为3次以上的复发,30%以上患者为移植后复发,约90%以上的患者有高危的分子遗传学标志(TP53突变等),B-ALL中有14.3%的患者先前已接受过CAR-T细胞治疗。所有患者序贯输注CD22和CD19 CAR-T细胞,平均间隔时间为2 d,结果显示,B-ALL患者治疗后CR率为90.5%、PR率为7.1%、分子学缓解率为78.6%,6个月无事件生存(event free survival,EFS)为60.5%,6个月OS为80.0%,12个月EFS为41.2%,OS为57.1%;淋巴瘤患者治疗后客观有效率(ORR)达到82.3%,其中CR为52.9%,PR为29.4%;6个月OS为93.8%,EFS为59.2%;毒副反应与历史对照相比没有明显增加。上述结果表明CAR-T细胞序贯治疗可以提高B-ALL和B-NHL的疗效,根据肿瘤分子生物学特点及细胞膜表面标志选择合适的CAR-T细胞序贯治疗。

5 CAR-T细胞肿瘤治疗中不良反应的处理

CAR-T细胞治疗最常见的不良反应为细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和CAR-T细胞相关脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome,CRES),特点为免疫系统过度活化、淋巴细胞浸润及免疫介导的多器官功能衰竭。准确评估和及时处理这些毒性可以减轻这些潜在可治愈行免疫疗法的不良后果,处理的总体目标是在将危及生命的并发症尤其使CRS和CRES风险降至最低的同时最大限度地使CAR-T细胞发挥作用。

5.1 CRS

CRS是CAR-T细胞免疫治疗最常见的不良反应,T细胞上的CAR与肿瘤细胞表面抗原共价结合后引起T细胞活化,活化的T细胞释放细胞因子和趋化因子(如IL-2、可溶性IL-2R α 、IFN- γ 、IL-6、可溶性IL-6R以及GM-CSF等),同时激活旁观免疫细胞(如单核细胞)和/或巨噬细胞(它们分泌IL-1R α 、IL-10、IL-6、IL-8、CXCL10、CXCL9、IFN- α 、CCL-3、CCL-4及可溶性IL-6R等)、DC及其他细胞等^[23,27-30]。CRS通常表现为全身症状如发热、乏力、厌食和肌痛等,也可影响其他器官和系统,包括心血管系统、呼吸系统、皮肤、胃肠道、肝脏、肾脏、血液系统以及神经系统等^[31-33]。出现严重CRS的高危因素包括肿瘤负荷大、合并症多、既往化疗周期数及方案数多,以及在输注3 d内即出现CRS等,但是目前尚无预测严重CRS的有效指标。有研究^[27-28]表明,在CAR-T细胞输注前或后1 d血中IL-6、可溶性gp130、IFN- γ 、IL-15、IL-8和/或IL-10水平明显升高与之后发生严重CRS相关,但这为回顾性结果,需要在前瞻性研究中得以证实;另外

这些标志物的预测价值可能与所有CAR-T细胞产品的类型有关^[29]。

目前公认的CRS分级是根据LEE等^[33]和NEELAPU等^[34]研究的标准进行的,根据体温、血压、吸氧等指标将其分为1~5级,根据分级相应的治疗,CRS1级患者症状轻微仅给予对症治疗或观察即可,若患者存在中性粒细胞减少可考虑应用集落刺激因子,根据经验选择合适的抗生素治疗;CRS2级需要进行适当干预,比如低氧血症者给予小流量吸氧,低血压给予加大补液量、酌情考虑应用小剂量血管活性药物、对症处理等,必要时可考虑糖皮质激素;CRS3级需要加强监测护理及处理,有条件的话最好入住ICU,比如高流量吸氧、血管活性药物应用、保肝、糖皮质激素及妥珠单抗的应用等;CRS4级威胁生命的症状需要机械通气或出现4级器官毒性,需要给予加强补液、血管活性药物应用、血流动力学监测、大剂量糖皮质激素及妥珠单抗的应用、对症处理。

5.2 CRES

CRES为一种中毒性脑病状态,最早出现的症状为注意力减弱、语言和书写障碍,其他的症状还有混淆、定向障碍、情绪激动、失语、嗜睡和震颤;严重的有癫痫发作、运动无力、尿失禁、精神迟钝、颅内压增高、视乳头水肿及脑水肿^[23,29-30,35-36]。CRES的表现是双向的,第一阶段与发热和其他的CRS症状同时发生,通常在输注细胞后的前5 d内出现;第二阶段在发热及其他的CRS症状消退后出现^[34],妥珠单抗可以逆转第一阶段的CRES,但通常不能有效逆转第二阶段的CRES,第二阶段CRES通常首选糖皮质激素治疗^[34]。在这2个阶段妥珠单抗获益不同在于在CRS期间血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的通透性强弱,更多的妥珠单抗通过血脑屏障进入中枢^[37]。一般来说与CRS同时发生的CRES通常比CRS后发生的CRES持续时间短且为低级(通常为1~2级),而CRS后发生CRES通常为高级(≥ 3 级)且持续时间长;而且CRES严重程度可能迅速变化,需要密切监测。

根据神经学评估分数、颅内压、癫痫发作或运动无力等症状可将CRES分为1~4级^[34]。CRES 1级:加强支持治疗、吸氧补液,禁止口服食物、药物及液体并评估吞咽情况,如有吞咽受损,将所有口服药物和/或营养物质转变为静脉输注;避免使用中枢神经抑制药物;有激动的患者可使用低剂量的劳拉西泮或氟哌啶醇并密切观察;可同时请神经内科会诊;行眼底检查评估视乳头水肿情况、脑部平扫及增强MR检查、诊断性腰穿测颅压等;若患者有局灶性周围神经功能受损行脊髓MR检查,不能行MR检查的患者推荐CT检查;30 min/d动态脑电图监测直至毒性症状

消失,如果脑电图显示非惊厥性癫痫持续状态应按癫痫持续状态进行治疗;如果CRES与CRS同时存在考虑妥珠单抗治疗。CRES 2级:按照CRES1级继续支持治疗及神经系统相关检查;若并发有CRS则应用妥珠单抗治疗;若妥珠单抗无效或无CRS的CRES,可应用地塞米松或甲强龙治疗;如果CRES与2级以上的CRS相关最好转入ICU。CRES 3级:按照CRES 1级继续支持治疗级神经系统相关检查;建议转ICU治疗;如果同时存在CRS应用妥珠单抗治疗;对于妥珠单抗效果不好的或者无CRS的CRES需要应用糖皮质激素治疗直至减轻至1级;如果 ≥ 3 级CRES持续则应每2~3 d进行脑部MR或CT检查;对于无颅内压升高的视乳头水肿应按照颅内压升高进行治疗。CRES 4级:按照CRES 3级继续支持治疗及神经系统相关检查,转ICU监测中,考虑机械通气行气道保护;按照3级CRES的抗IL-6治疗及重复神经系统影像检查,大剂量糖皮质激素治疗至症状减轻至1级进行逐渐减量;对于惊厥性癫痫持续状态按照癫痫持续状态进行治疗;对于 ≥ 3 期的视乳头水肿伴有颅内压升高或脑水肿的应按照颅内压升高进行治疗。

6 结 语

CAR-T细胞治疗已为部分血液肿瘤患者带来曙光,部分患者实现了治愈的目标。尽管CAR-T细胞的疗效还不尽人意,但是随着新的技术及方法的出现,纳米CAR-T细胞、分泌细胞因子的CAR-T细胞、携带有胞质活化PD-1的CAR-T细胞、表达趋化因子的CAR-T细胞以及CAR-T细胞与其他治疗模式的联合等逐渐出现并进入临床研究,临床治疗学家对CAR-T细胞不良反应的认知逐渐深入,相信不久的将来CAR-T细胞定能为更多恶性肿瘤患者带来更大的获益。

[参 考 文 献]

- [1] GHORASHIAN S, PULE M, AMROLIA P. CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4): 463-478. DOI: 10.1111/bjh.13340.
- [2] LEE D W, KOCHENDERFER J N, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [3] PARK J H, GEYER M B, BRENTJENS R J. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3312-3320. DOI: 10.1182/blood-2016-02-629063.
- [4] MORELLO A, SADELAIN M, ADUSUMILLI P S. Mesothelin-targeted CARs: Driving T cells to solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 133-146. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0583.
- [5] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [6] RUELLA M, KENDERIAN S S. Next-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy: going off the shelf[J]. *Bio Drugs*, 2017, 31(6): 473-481. DOI: 10.1007/s40259-017-0247-0.
- [7] MCCREEDY B J, SENYUKOV V V, AND NGUYEN K T. Off the shelf T cell therapies for hematologic malignancies[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(2): 166-175. DOI: 10.1016/j.beha.2018.03.001.
- [8] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
- [9] GHOSH A, SMITH M, JAMES S E, et al. Donor CD19 CAR-T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity[J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 242-249. DOI: 10.1038/nm.4258.
- [10] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138. DOI: 10.1172/JCI85309.
- [11] WANG Z, WU Z, LIU Y, et al. New development in CAR-T cell therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 53-55. DOI: 10.1186/s13045-017-0423-1.
- [12] MARTYNISZYN A, KRAHL A C, ANDRE M C, et al. CD20-CD19 bispecific CAR-T cells for the treatment of B-cell malignancies[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(12): 1147-1157. DOI: 10.1089/hum.2017.126.
- [13] PETROV J C, WADA M, PINZ K G, et al. Compound CAR-Tcells as a double-pronged approach for treating acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1317-1326. DOI: 10.1038/S41375-018-0075-3.
- [14] CHEN K H, WADA M, PINZ K G, et al. A compound chimeric antigen receptor strategy for targeting multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 402-412. DOI: 10.1038/leu.2017.302.
- [15] ROSSIG C, PULE M, ALTVATER B, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19 CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(5): 1087-1095. DOI: 10.1038/leu.2017.39.
- [16] GORIN N C, GIEBEL S, LABOPIN M, et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia in 2015: time to rethink? Present status and future prospects[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(12): 1495-1502. DOI: 10.1038/bmt.2015.179.
- [17] SHALABI H, DELBROOK C, STETLER-STEVENSON M, et al. Chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapy can render patients with ALL into pcr-negative remission and can be an effective bridge to transplant (HCT) [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3): S25-S26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.018>.
- [18] DAVILA M L, KLOSS C C, GUNSET G, et al. CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B cell aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia

- mia[J / OL]. PLoS One, 2013, 8(4): e61338[2018-06-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621858/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0061338.
- [19] KIESGEN S, CHICAYBAM L, CHINTALA N K, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for thoracic malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 16-26. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.001.
- [20] NINOMIYA S, NARALA N, HUYE L, et al. Tumor indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs[J]. *Blood*, 2015, 125(25): 3905-3916. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621474.
- [21] WANG X, TENG F, KONG L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(112): 5023-5039. DOI: 10.2147/OTT.S105862.
- [22] SZNOL M, CHEN L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1021-1034. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063.
- [23] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
- [24] CHONG E A, JOSEPH MELENHORST J, LACEY S F, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor(CAR) - modified T cells: refueling the CAR[J]. *Blood*, 2017, 129(22): 1039-1041. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738245>.
- [25] HILL B T, ROBERTS Z J, ROSSI J M, et al. Marked re-expansion of CAR-T cells and tumor regression following nivolumab treatment in a patient treated with axicabtagene ciloleucel for refractory diffuse large B cell lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130(33): 2825-2833. DOI: 10.1182/blood-2012-03-63065.
- [26] HUANG L, WANG N, LI C, et al. sequential infusion of anti-CD22 and anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for adult patients with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6):846-851. DOI: 10.1182/blood-2017-04-632065.
- [27] TEACHEY D T, LACEY S F, SHAW P A, 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
- [28] LOCKE F L, NEELAPU S S, BARTLETT N L, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR-T cell therapy in refractory aggressive lymphoma[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 285-295. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020.
- [29] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8⁺ and CD4⁺ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355): 355ra116. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621.
- [30] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. KTE-C19 (anti-CD19 CAR-T cell) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the pivotal phase 2 zuma-1[J]. *Blood*, 2016, 128(2): LBA-6. DOI: bloodjournal.org/content/128/2/LBA-6.
- [31] MAUDE S L, BARRETT D, TEACHEY D T, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies[J]. *Cancer J*, 2014, 20(2): 119-122. DOI: 10.1097/PPO.000000000000035.
- [32] BRUDNO J N AND KOCHENDERFER J N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751.
- [33] LEE D W, GARDNER R, PORTER D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [34] NEELAPU S S, 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. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [35] JOHNSON L A, JUNE C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 38-58. DOI: 10.1038/cr.2016.154.
- [36] KOCHENDERFER J N, SOMERVILLE R P T, 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3024.
- [37] ABRAMSON J S, MCGREE B, NOYES S, et al. Anti-CD19 CAR-T cells in CNS diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 783-784. DOI: 10.1056/NEJMc1704610.

[收稿日期] 2018-08-20

[修回日期] 2018-08-25

[本文编辑] 王映红