



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.003>

· 综述与讲座 ·

# CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤研究新进展

修冰 刘辉 李玉兰 韩为东 钱文斌 梁爱斌

**【摘要】** 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是治疗包括淋巴瘤在内的复发难治性血液系统肿瘤的重要新方法。近年来, CAR-T 疗法在大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 二线治疗中逐渐显示优势, 备受关注。目前, 国内外已有多个靶向 CD19 的 CAR-T 产品获批用于治疗复发难治性 LBCL, 在套细胞淋巴瘤 (MCL)、其他惰性淋巴瘤和中枢神经系统淋巴瘤 (CNSL) 中的应用也有广阔前景。一些临床和生物学标记与 CAR-T 疗效相关, 有研究尝试使用新型双靶点 CAR-T、自体造血干细胞移植 (ASCT) 序贯 CAR-T、联合免疫检查点抑制剂等有助于改善 CAR-T 疗效, 克服耐药。此外, 降低 CAR-T 治疗引起的细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征等不良反应将进一步确保其临床应用的安全性。

**【关键词】** 嵌合抗原受体 T 细胞; B 细胞非霍奇金淋巴瘤; 复发; 难治; 免疫疗法

**【中图分类号】** R733.1

**【文献标识码】** A

嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是指通过基因工程技术将 CAR 基因转导到 T 细胞, 使 T 细胞识别并激活表达靶抗原的肿瘤细胞, 从而杀伤肿瘤细胞。迄今为止, 国内外已有多个第二代 CD19 特异性 CAR-T (CD19-CAR-T) 产品获批用于治疗复发难治性大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL)。国际多中心临床研究结果显示, 自体 CD19-CAR-T 治疗复发难治性 LBCL 总体缓解率为 50% ~ 80%, 约 40% 患者能获得持久缓解, 因此被认为是复发难治性 LBCL 的治愈性疗法<sup>[1]</sup>。但在临床应用中, CAR-T 疗法仍存在缺陷, 如原发或继发性耐药及相关不良反应。学者基于肿瘤抗原逃逸、T 细胞耗竭等耐药机制, 尝试应用双靶点 CAR-T、自体造血干细胞移植 (ASCT) 序贯 CAR-T、联合免疫检查点抑制剂等方法以期提高 CAR-T 疗效, 克服耐药。而如何防治 CAR-T 治疗相关不良反应 [如细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 等] 进而提高安全性仍是临床研究的关键。本文主要对近年来 CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤的临床进展进行阐述, 探讨 CAR-T 疗法在临床应用中的发展方向。

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81830004); 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划 (2020-2022) 特色专病队列数据库建设项目 (SHDC2020CR6005-001)

作者单位: 200065 上海, 同济大学附属同济医院血液科 (修冰、李玉兰、梁爱斌); 浙江大学医学院附属第二医院血液内科 (刘辉、钱文斌); 中国人民解放军总医院生物治疗科 (韩为东)

通讯作者: 梁爱斌, E-mail: lab7182@tongji.edu.cn

## 一、与 CAR-T 疗效有关的临床和生物学标记

淋巴瘤患者的一些临床和生物学特征会对 CAR-T 疗效产生影响。多项临床研究结果表明, 肿瘤负荷与 CAR-T 疗效有关, 伴有大肿块、高肿瘤负荷患者预后差, 通过正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 评估发现高代谢肿瘤体积 (MTV) 患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 较差<sup>[2]</sup>。一项前瞻性研究发现循环肿瘤 DNA (ctDNA) 与 CAR-T 治疗后的疾病进展有关, ctDNA 阴性者具有更长的 PFS<sup>[3]</sup>。此外, 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 2 ~ 4 分、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平异常与 CAR-T 治疗后较差的 PFS 和 OS 有关<sup>[2,4]</sup>。CAR-T 输注前血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平及 CAR-T 输注后 IL-7 水平均与 CAR-T 疗效相关, 高水平 MCP-1 和 IL-7 的患者具有更长的 PFS 和 OS<sup>[5]</sup>。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 具有高度异质性, 但其亚型分类并不影响 CAR-T 的疗效。P53 突变是 DLBCL 预后不良的因素之一。Shouval 等<sup>[6]</sup>报道了 82 例接受 CD19-CAR-T 治疗的患者, 其中 37% 存在 P53 突变, 其完全缓解 (CR) 率和 OS 均较无 P53 突变者差; 562 例初治 DLBCL 转录组分析显示, P53 突变患者干扰素及死亡受体通路异常, 且肿瘤浸润的 CD8<sup>+</sup> 细胞减少。Kochenderfer 等<sup>[7]</sup>发现应用氟达拉滨和环磷酰胺 (FC 方案) 作为清除淋巴细胞方案时, 患者的血清 IL-15 水平升高, CAR 峰值中位数增加与 CR 相关, 表明 CAR-T 的疗效还与其在淋巴瘤患者体内扩增

相关。Awasthi 等<sup>[8]</sup>的研究也证明了这一观点。

## 二、CD19-CAR-T 疗法作为 LBCL 二线治疗的疗效和安全性

CAR-T 疗法在美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南中被推荐用于治疗二线或二线以上复发难治性 DLBCL 患者。ZUMA-7 试验中,研究者对复发难治性 LBCL 二线给予 Axi-cel 治疗或标准治疗 (SOC) 的安全性和疗效进行比较,结果显示 Axi-cel 二线治疗组患者的总反应率 (ORR)、无事件生存期 (EFS)、PFS 和 OS 均显著优于 SOC 组;且无论是否进行自体干细胞移植,二线采用 CAR-T 疗法的预后均优于 SOC 组<sup>[9]</sup>。因此, CAR-T 疗法端口能否前移到二线备受关注。另一项国际多中心 III 期临床试验也显示 Tisa-cel 治疗侵袭性复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 组 CR 率、中位 EFS 和 PFS 均显著优于 SOC 组<sup>[10]</sup>。Puckrin 等<sup>[11]</sup>回顾性研究 125 例复发难治性 LBCL 患者后发现,尽管只有 14% 符合 ZUMA-7 研究的纳入标准,但一线化疗后 1 年内进展的患者高达 65% 可耐受二线 CAR-T 治疗,在二线治疗中使用 CAR-T 疗法能显著增加 LBCL 首次进展后接受根治治疗的患者比例,提高复发难治性 LBCL 患者疗效,延长其 OS。

## 三、CD19-CAR-T 治疗中枢神经系统淋巴瘤 (CNSL)

CNSL 是一种预后不良的罕见恶性肿瘤。目前, CAR-T 治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤 (PCNSL) 和继发性中枢神经系统淋巴瘤 (SCNSL) 的疗效尚待证实。有研究报道接受 CAR-T 治疗的 7 例 CNSL 患者中,1 例获得 CR,4 例获得部分缓解 (PR)<sup>[12]</sup>。另一项研究报道 5 例接受 CD19-CAR-T 和 CD22-CAR-T 联合治疗的患者,其中 1 例为 PCNSL,4 例为 SCNSL,结果 1 例获得 CR,4 例获得 PR<sup>[12]</sup>。这些研究结果初步显示了 CAR-T 治疗 CNSL 的潜力。近期 Frigault 等<sup>[13]</sup>报道了 Tisa-cel 治疗 12 例复发难治性 PCNSL 的 I/II 期临床试验结果,中位随访 12.2 个月,7 例患者治疗有效,其中 6 例获得 CR;安全性方面,58.3% 的患者发生 I 级 CRS,41.6% 发生低级别 ICANS,仅 1 例患者发生 3 级 ICANS,提示 CAR-T 疗法在 PCNSL 中具有较好的应用前景。此外,华中科技大学同济医学院附属同济医院应用 ASCT 序贯输注 CD19-和 CD22-CAR-T 治疗 12 例复发难治性 CNSL,在可评估的 11 例患者中 6 例获得 CR,3 例达到 PR,11 例患者出现低级别 CRS, ICANS 发生率仅为 27.27%<sup>[14]</sup>,提示 ASCT 联合 CAR-T 治疗可能是治疗 CNSL 重要的新方法。

## 四、双靶点 CAR-T 治疗复发难治性 LBCL

肿瘤细胞抗原丢失或低表达是 CAR-T 耐药的重要机制,约 20% ~ 30% 淋巴瘤患者因基因突变或剪接异常导致 CD19 表达阴性<sup>[15]</sup>。临床前研究发现双靶点 CAR-T 能克服抗原阴性导致的耐药。在 Spiegel 等<sup>[15]</sup>、解放军总医院<sup>[16]</sup>、Shah 等<sup>[17]</sup>报道的 CD19-22 双靶点 CAR-T 治疗 B 细胞肿瘤病例结果显示,CD19-20 双靶点各项临床数据 (如患者的 ORR、CR 率及 OS 等) 均优于 CD19 单靶点及 CD19-22 双靶点,且双靶点 CAR-T 治疗淋巴瘤安全性良好,CRS 和 ICANS 发生率和严重程度与 CD19 单靶点比较差异均无统计学意义。Wei 等<sup>[18]</sup>研究序贯输注 CD19-和 CD22-CAR-T 联合 ASCT 能否克服伴有 P53 突变的侵袭性 B-NHL 患者的不良预后,最终经多因素分析结果显示这种联合治疗可改善患者的 OS。

## 五、CD19-CAR-T 的联合治疗

基于肿瘤抗原逃逸、T 细胞耗竭等耐药机制,若干联合治疗策略能否提高 CAR-T 疗效是目前临床研究的热点。Wrzesinski 等<sup>[19]</sup>研究结果表明 ASCT 能使过继性 T 细胞免疫治疗时产生的特异性 CD8<sup>+</sup> 细胞扩增,增强抗肿瘤作用。Sauter 等<sup>[20]</sup>在 15 例成人高侵袭性 B-NHL 患者中采用 ASCT 序贯 CD19-CAR-T 治疗,最终 8 例获得 CR,且 2 年 PFS 率为 30%。Cao 等<sup>[21]</sup>在 ASCT 后应用 CD19-22 双靶点 CAR-T 治疗,结果发现治疗后不良反应发生率低,而 ORR 高达 90.5%,且复发患者均未发现 CD19 和 CD22 抗原阴性表达。Wang 等<sup>[22]</sup>报道的 ASCT 后续贯 CD19-CAR-T 治疗 14 例 DLBCL 患者的 ORR 和 CR 率也较高,分别为 78.6% 和 71.4%,且无 ICANS 发生,但 50% 患者发生 2 ~ 3 级 CRS。

## 六、CD19-CAR-T 治疗套细胞淋巴瘤和惰性淋巴瘤

KTE-X19 是 CAR-T 制备前清除了外周血 CD19<sup>+</sup> 肿瘤细胞的自体 CD19-CAR-T。Wang 等<sup>[23]</sup>报道了 KTE-X19 治疗 68 例复发难治性套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者的结果,在所有患者接受过布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂 (伊布替尼、阿卡替尼) 的基础上, CAR-T 治疗的 ORR 为 93%,CR 率高达 67%,表明 CAR-T 疗法治疗复发难治性 MCL 的有效性<sup>[24]</sup>。国际多中心单臂临床研究 ZUMA-5 应用 Axi-cel 治疗 124 例复发难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 和 24 例边缘区淋巴瘤时发现,患者 ORR 和 CR 率分别为 92% 和 74%。仅 7% 患者发生 3 级以上 CRS,19% 患者发生 3 ~ 4 级 ICANS,

1 年持续缓解率为 76%。与 LBCL 不同, 惰性淋巴瘤 CAR-T 治疗中位反应时间为 1 个月, 而 LBCL 一般为 3 个月评价疗效<sup>[25]</sup>。

### 七、CD19-CAR-T 治疗失败患者的治疗策略

CAR-T 治疗失败后, 75% 患者仍有机会进行挽救治疗, 其余 25% 只能姑息治疗<sup>[26]</sup>。Chow 等<sup>[26]</sup> 分析了 61 例 CD19-CAR-T 治疗失败的患者, 他们后续接受的挽救治疗包括二次 CAR-T、新型靶向治疗、免疫化疗、放疗、程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂和异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)。Gauthier 等<sup>[27]</sup> 应用二次 CD19-CAR-T 作为挽救治疗后 B-NHL 患者的 CR 率仅为 19%, 且疗效持续时间仅为 6 个月。我们团队应用携带 PD-1/CD28 转换受体的 CD19-CAR-T 作为复发难治性 DLBCL 的挽救治疗, 结果 6 例患者中 3 例获得 CR, 且疗效持久, 但样本量小, 疗效及安全性有待进一步研究<sup>[28]</sup>。Sigmund 等<sup>[29]</sup> 报道 24 例 CAR-T 治疗无效者分别接受了来那度胺为基础的治疗 (34%)、BTK 抑制剂治疗 (20%)、免疫检查点抑制剂为基础的治疗 (14%)、免疫化疗 (10%)、allo-HSCT (10%) 和其他 (12%), 不同治疗方案的 OS 无差异。Zurko 等<sup>[30]</sup> 报道了 88 例 CAR-T 治疗失败后采用 allo-HSCT 治疗的患者, 中位随访 15 个月, 1 年 OS 率和 PFS 率分别为 59% 和 45%, 提示 allo-HSCT 可能是 CAR-T 失败者挽救治疗的一个选择, 但长期疗效有待观察。

### 八、CAR-T 治疗 B-NHL 的不良反应

与传统化疗和靶向药物治疗不同, CAR-T 疗法具有独特的不良反应, 包括 CRS 和 ICANS 等。CAR-T 不良反应处理遵循分级管理原则, 可参考中国研究型医院学会生物治疗专业委员会组织专家编写的“CAR-T 治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则”<sup>[31]</sup>。我们团队对国际上 84 个 CAR-T 疗法临床研究中发生的不良反应进行 Meta 分析<sup>[32]</sup>, 结果显示 CAR-T 治疗血液系统肿瘤治疗相关死亡率为 1%, 其主要原因包括 CRS (43.4%)、ICANS (15.1%)、凝血功能障碍 (15.1%)、脓毒症 (9.4%)、肺炎 (5.6%) 等, 表明预防和处理好 CRS、ICANS、凝血功能异常和感染是提高 CAR-T 疗法安全性和有效性的主要途径。我国患者 CAR-T 治疗后 ICANS 等发生率低于国际报道<sup>[33]</sup>。Ying 等<sup>[33]</sup> 报道在 Relma-cel 治疗的 59 例 LBCL 患者中, 3 级以上 CRS 发生率仅为 5.1%, 3 级以上 ICANS 发生率也仅为 5.1%。CAR-T 治疗后 3 级以上 CRS 和 ICANS 发生率与共刺激分子及细胞输注剂量有关, CD28 共刺激分子和细胞输注剂量  $> 10^6/\text{kg}$  的患者 CRS 发生率高; CD28 共刺

激分子、细胞输注剂量  $> 10^6/\text{kg}$  和自体 CAR-T 者 ICANS 发生率高。

### 九、结语

长期研究数据显示, CD19-CAR-T 是治疗复发难治性 LBCL 的一种治愈性疗法。近年来随着基础研究的进展, 双靶点 CAR-T、自体干细胞移植联合治疗等方法进一步提高了 CAR-T 疗法的疗效。2 项国际多中心临床研究显示, CAR-T 作为复发难治性 LBCL 的二线治疗优于 SOC, 但由于目前自体 CAR-T 临床应用成本较高, 且有一定比例的不良反应发生, 如何筛选适合 CAR-T 治疗的患者是今后值得探讨的重要问题。对 LBCL 而言, 目前层出不穷的靶向药物 (如 BTK 抑制剂) 和新型免疫治疗药物 (如双特异性抗体) 等能否作为桥接或维持治疗方式也是今后探索的方向。此外, CD19-CAR-T 在复发难治性 MCL 和惰性淋巴瘤治疗中显示出巨大潜力, 值得我们关注。我国患者 CAR-T 治疗后不良反应与国际报道有所差异, 探索有我国特色的、系统的不良反应防治策略和体系对提高 CAR-T 疗法的安全性和疗效至关重要。

### 参 考 文 献

- [1] Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 78-93.
- [2] Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma [J]. Blood Adv, 2020, 4(14): 3268-3276.
- [3] Frank MJ, Hossain NM, Bukhari A, et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Improves Early Relapse Detection After Axicabtagene Ciloleucel Infusion in Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3034-3043.
- [4] Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3119-3128.
- [5] Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells [J]. Blood, 2019, 133(17): 1876-1887.
- [6] Shouval R, Alarcon Tomas A, Fein JA, et al. Impact of TP53 Genomic Alterations in Large B-Cell Lymphoma Treated With CD19-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4): 369-381.
- [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] Awasthi R, Pacaud L, Waldron E, et al. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL [J]. Blood Adv, 2020, 4(3): 560-572.
- [9] Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? [J]. Blood, 2022, 139(18): 2737-2746.
- [10] Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(7): 629-639.
- [11] Puckrin R, Stewart DA, Shafey M. Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(4): 218. e1-218. e4.
- [12] Karschnia P, Blobner J, Teske N, et al. CAR T-Cells for CNS Lymphoma: Driving into New Terrain? [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10): 2503.
- [13] Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial [J]. Blood, 2022, 139(15): 2306-2315.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.004

· 综述与讲座 ·

# CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的进展

王莹 徐开林

**[摘要]** 蛋白酶体抑制剂 (PIs)、免疫调节剂 (IMiDs)、单克隆抗体等应用显著提高了新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的疗效及预后。然而,患者最终会出现复发或耐药。对 PIs、IMiDs 和 CD38 抗体三重耐药的复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者的预后很差。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是新型肿瘤免疫疗法之一,其通过基因工程手段修饰 T 细胞,特异性杀伤骨髓瘤细胞。在 RRMM 中,靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的 CAR-T 显示出显著疗效,且获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 RRMM。两个抗原靶点联合或者其他非 BCMA 抗原靶点的 CAR-T 临床试验正在进行中。本文对 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤 (MM) 的应用指征、疗效与安全性、临床方案优化策略、复发后治疗等方面的研究进展进行综述。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; B 细胞成熟抗原

**[中图分类号]** R551.3

**[文献标识码]** A

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种较为常见的恶性克隆性浆细胞肿瘤。蛋白酶体抑制剂 (PIs)、免疫调节剂

(IMiDs)、单克隆抗体等新药联合治疗显著改善新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的疗效及预后,但其最终仍出现复发或耐药。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法目前被认为是治疗复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 最有效的手段之一,其利用 T 细胞嵌合胞外区的 T 细胞受体,靶向结合肿瘤抗原并激活胞内信

基金项目:国家自然科学基金重点项目 (81930005)

作者单位:221002 江苏徐州,徐州医科大学血液病研究所 徐州医科大学附属医院血液科 江苏省骨髓干细胞重点实验室

通讯作者:徐开林, E-mail:lihmd@126.com

- [14] Wu J, Meng F, Cao Y, et al. Sequential CD19/22 CAR T-cell immunotherapy following autologous stem cell transplantation for central nervous system lymphoma [J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (7) : 131.
- [15] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial [J]. Nat Med, 2021, 27 (8) : 1419-1431.
- [16] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1-2 trial [J]. Leukemia, 2022, 36 (1) : 189-196.
- [17] Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial [J]. Nat Med, 2020, 26 (10) : 1569-1575.
- [18] Wei J, Xiao M, Mao Z, et al. Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR T-cell cocktail alone or in combination with ASCT [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1) : 101.
- [19] Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (2) : 492-501.
- [20] Sauter CS, Senechal B, Rivière I, et al. CD19 CAR T cells following autologous transplantation in poor-risk relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2019, 134 (7) : 626-635.
- [21] Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas [J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27 (11) : 910. e1-910. e11.
- [22] Wang T, Gao L, Wang Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Immunotherapy, 2020, 12 (13) : 997-1006.
- [23] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (14) : 1331-1342.
- [24] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study [J]. J Clin Oncol, 2022. [Epub ahead of print]
- [25] Bouchkouj N, Zimmerman M, Kasamon YL, et al. FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [J]. Oncologist, 2022, 27 (7) : 587-594.
- [26] Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy [J]. Am J Hematol, 2019, 94 (8) : E209-E213.
- [27] Gauthier J, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies [J]. Blood, 2021, 137 (3) : 323-335.
- [28] Liang Y, Liu H, Lu Z, et al. CD19 CAR-T expressing PD-1/CD28 chimeric switch receptor as a salvage therapy for DLBCL patients treated with different CD19-directed CAR T-cell therapies [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14 (1) : 26.
- [29] Sigmund AM, Denlinger N, Huang Y, et al. Assessment of Salvage Regimens Post-Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28 (6) : 342. e1-342. e5.
- [30] Zurko J, Ramdial J, Shadman M, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma [J]. Haematologica, 2022. [Epub ahead of print]
- [31] 韩为东, 梁爱斌, 钱文斌. CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2021.
- [32] Lei W, Xie M, Jiang Q, et al. Treatment-Related Adverse Events of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR T) in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (15) : 3912.
- [33] Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China [J]. Cancer Med, 2021, 10 (3) : 999-1011.

(收稿日期: 2022-08-10)

(本文编辑: 余晓曼)