

# CD19 CAR-T细胞治疗复发难治Ph<sup>+</sup>急性B淋巴细胞白血病14例疗效及安全性

何彩霞<sup>1,2</sup> 薛磊<sup>2</sup> 强萍<sup>2</sup> 徐慧<sup>2</sup> 张旭晗<sup>2</sup> 刘欣<sup>2</sup> 朱薇波<sup>2</sup> 蔡晓燕<sup>2</sup> 刘会兰<sup>2</sup>  
孙自敏<sup>2</sup> 王兴兵<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>安徽医科大学附属省立医院,合肥 230001;<sup>2</sup>中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科,合肥 230001

通信作者:王兴兵,Email:wangxingbing@ustc.edu.cn

**【摘要】** 目的 研究靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)治疗复发难治Ph染色体阳性急性B淋巴细胞白血病(R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL)的安全性及有效性。方法 对2016年11月至2019年4月采用CD19 CAR-T细胞治疗的14例R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL患者的临床资料进行回顾性分析。结果 14例患者中,男7例,女7例,中位年龄33(7~66)岁。输注CAR-T细胞后第28天近期疗效:总反应率(ORR)为100.0%(14/14),其中完全缓解(CR)率为92.9%(13/14);部分缓解(PR)率为7.1%(1/14)。CAR-T细胞治疗后有12例(85.7%)发生细胞因子释放综合征(CRS),其中1级1例、2级4例、3级6例、4级1例;1例(例3)发生CAR-T细胞相关脑病综合征(CRES);全部14例患者均有Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应;13例CR患者均发生B细胞发育不全。上述不良反应均可控。中位随访441(182~923)d,中位总生存期、无进展生存期分别515(95% CI 287~743)d、207(95% CI 123~301)d。结论 CD19 CAR-T细胞治疗复发难治性Ph<sup>+</sup> B-ALL安全有效,短期疗效显著,长期疗效有待进一步提高。

**【关键词】** 嵌合抗原受体T细胞,CD19; 白血病,B淋巴细胞,急性; 费城染色体; 酪氨酸激酶抑制剂

基金项目:安徽省科技重大专项(18030801126);安徽省科技攻关项目(1604a0802071)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.010

## Safety and efficacy of CD19-targeted CAR-T cells in 14 patients with refractory/relapsed Philadelphia chromosome-positive acute B-precursor lymphoblastic leukemia

He Caixia<sup>1,2</sup>, Xue Lei<sup>2</sup>, Qiang Ping<sup>2</sup>, Xu Hui<sup>2</sup>, Zhang Xuhan<sup>2</sup>, Liu Xin<sup>2</sup>, Zhu Weibo<sup>2</sup>, Cai Xiaoyan<sup>2</sup>, Liu Huilan<sup>2</sup>, Sun Zimin<sup>2</sup>, Wang Xingbing<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Anhui Provincial Hospital Affiliated of Anhui Medical University, Hefei 230001, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

Corresponding author: Wang Xingbing, Email: wangxingbing@ustc.edu.cn

**【Abstract】 Objective** This study aimed to examine the safety and efficacy of CD19 chimeric antigen receptor T cell (CD19 CAR-T) therapy in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute B-precursor lymphoblastic leukemia (R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL). **Methods** The clinical data of 14 patients with R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL treated with CD19 CAR-T cell therapy from November 2016 to April 2019 were retrospectively analyzed. **Results** Among the 14 patients in this study, 7 were male and 7 were female, with a median age of 33 (7 - 66) years old. The efficacy was evaluated on the 28th day following CAR-T cells infusion; the overall response rate was 100.0% (14/14), the complete response (CR) rate was 92.9% (13/14), and the partial response (PR) rate was 7.1% (1/14). After CAR-T cells infusion, 12 cases (85.7%) developed cytokine release syndrome (CRS): 1 case of grade 1 CRS, 4 cases of grade 2 CRS, 6 cases of grade 3 CRS, and 1 case of grade 4 CRS. Moreover, one case developed CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES); 14 cases had Ⅲ - Ⅳ hematological toxicity; and 13 CR cases had B cell dysplasia. These adverse reactions were all controllable. The median follow-up time was 441 (182 - 923)d. The median overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were 515 [95% confidence interval (CI) 287 - 743] days and 207 (95% CI 123 - 301) days, respectively. **Conclusion** CD19 CAR-

T cell therapy is safe and effective for R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL treatment. However, the long-term efficacy needs to be further improved.

**【Key words】** Chimeric antigen receptor T cell, CD19; Leukemia, B-precursor lymphoblastic, acute; Philadelphia chromosome; Tyrosine kinase inhibitors

**Fund program:** Major Science and Technology Project of Anhui (18030801126); Science and Technology Research Project of Anhui (1604a0802071)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.010

Ph 染色体阳性急性 B 淋巴细胞白血病 (Ph<sup>+</sup> B-ALL) 约占成人前体 B-ALL 的 25%, 占儿童 ALL 的 3% ~ 5%, 其特征是 t(9;22) 染色体易位, 产生典型的 p190 或 p210 BCR-ABL 融合蛋白, 可持续促进白血病细胞增殖<sup>[1-2]</sup>。Ph<sup>+</sup> ALL 患者预后差, 复发难治患者缺乏有效治疗方案<sup>[3]</sup>。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T 细胞) 治疗是目前过继性免疫治疗的研究热点, 本研究我们采用 CD19 CAR-T 细胞治疗 14 例难治复发 Ph<sup>+</sup> B-ALL 患者, 现将疗效及安全性报道如下。

### 病例与方法

1. 临床资料: 回顾性分析 2016 年 11 月至 2019 年 4 月采用 CD19 CAR-T 细胞治疗的难治复发 Ph<sup>+</sup> B-ALL 患者。纳入标准: ① 年龄 3 ~ 70 岁; ② 流式细胞术检测白血病细胞 CD19 表达 > 30%; ③ 具有可供检测或评估疾病的指标 [如微小残留病 (MRD)]; ④ ECOG 评分 0 ~ 2 分; ⑤ 左室射血分数 ≥ 40%; ⑥ 血清肌酐 ≤ 16 mg/L 及尿素氮 ≤ 15 mg/L; ⑦ 血清天冬氨酸转氨酶及丙氨酸转氨酶 ≤ 5 倍正常值。排除标准: ① 怀孕或哺乳期妇女; ② 合并活动性乙型或丙型肝炎、感染 HIV 或其他未控制的感染; ③ 合并 II ~ IV 度 GVHD; ④ 合并活动性中枢神经系统白血病 (CNSL); ⑤ 采集细胞前 2 周内接受化疗或采集前 3 周内接受放疗。本研究经安徽省立医院伦理委员会批准 (批件号: 2016-101), 所有患者 (或其家属) 均知情同意并签署知情同意书。

2. 方法: 经博生吉安科细胞技术有限公司制备第二代靶向 CD19 的鼠源 CAR-T 细胞, 共刺激阈为 CD28。全部细胞均在 GMP 车间中严格按已有的 SOP 进行处理。慢病毒的包装制备采用第三代慢病毒包装系统, 将 4 种质粒 (CD19 CAR 质粒、pMDLg/pRRE、pMD2.G、pRSV-Rev) 按照一定质量比例通过磷酸钙沉淀法共转染至 293T 细胞 (中国科学院上海生命科学研究院提供), 表达慢病毒载体各组分原液并最终包装成完整病毒颗粒释放至细胞培养上清, 收集上清作为慢病毒原液, 将慢病毒

原液通过基于阴离子交换层析、超滤浓缩、分子筛层析的慢病毒纯化工工艺制备成慢病毒终产品, 经过 QC 检测合格后应用于 CAR-T 细胞的制备。筛选实验结束 30 d 内, 根据患者外周血常规和 T 淋巴细胞数静脉抽取采集适量的外周血, 通过密度梯度离心法使用 Ficoll-Paque™ (美国 GE 公司产品) 提取外周血单个核细胞 (PBMC)。采用 CD4 磁珠及 CD8 磁珠 (德国美天旎公司产品) 富集 T 细胞。使用激活剂 Transact 对 T 细胞进行激活, 在激活 24 h 后直接按感染复数 = 4 加入慢病毒进行转染, 待转染 48 h 后去除慢病毒及激活剂。更换新鲜培养基进行扩增培养直至细胞收获。并对完成制备的 CAR-T 细胞进行 CAR<sup>+</sup> 检测及体外杀伤实验。在输注 CAR-T 细胞前 5 ~ 10 d, 给予患者 FC 方案预处理 (氟达拉滨 30 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup> × 3 d + 环磷酰胺 300 mg · m<sup>-2</sup> · d<sup>-1</sup> × 3 d)。一般在化疗结束后 2 ~ 4 d 后输注鼠源 CD19 CAR-T 细胞。CAR-T 细胞治疗后定期监测血常规、实时荧光定量 PCR (qPCR) 监测 BCR-ABL、多参数流式细胞仪 (MFC) 监测骨髓 MRD 等指标。

3. 疗效及不良反应判定标准: 在输注 CAR-T 细胞后第 28 天根据 NCCN 指南中疗效评估标准进行疗效评估。形态学完全缓解 (CR) 定义为骨髓中原始细胞比例低于 5%, 外周血中性粒细胞绝对计数 (ANC) ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/L, PLT ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L, 且无髓外浸润。其中包括: ① 完全分子学缓解 (CMR) —— qPCR 没有可检测的 BCR-ABL mRNA 转录本; ② CR 伴血细胞计数不完全恢复 (CRi) —— 符合形态学 CR 的标准, 但外周血 ANC < 1 × 10<sup>9</sup>/L 或 PLT < 100 × 10<sup>9</sup>/L; ③ MRD 阴性 CR —— 应用 MFC 无可检测的骨髓原始细胞, 且没有髓外浸润或 CNSL。部分缓解 (PR) 定义为血细胞计数符合 CR 标准, 骨髓中原始细胞比例为 5% ~ 25% (同时较治疗前下降 50% 以上)。不良反应主要关注细胞因子释放综合征 (CRS), CRS 根据 Lee 等<sup>[4]</sup> 采用的 CRS 评分系统进行评价。严重的 CRS 被定义为低血压, 需要使用两种或两种以上的血管加压剂, 或呼吸衰竭需要机械通气, 即评分 ≥ 3 级。

4. 随访:治疗结束后对所有患者进行随访,主要随访方式为电话随访和住院或门诊复查。随访截止时间为2019年10月1日。中位随访441(182~923)d。总生存(OS)期定义为输注CAR-T细胞当天至任何原因导致死亡或末次随访的时间。无进展生存(PFS)期定义为输注CAR-T细胞当天至疾病进展、任何原因导致死亡或末次随访的时间。

### 结 果

1. 患者特征及CAR-T细胞治疗的情况:共14例R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL患者入组,其中男7例,女7例,中位年龄33(7~66)岁,p190 Ph<sup>+</sup> ALL 11例,p210 Ph<sup>+</sup> ALL 3例。既往平均接受过强化疗方案中位次数为5(2~15)次。1例(例3)在CAR-T细胞治疗前存在ABL激酶区结构域基因突变(T315I突变);2例(例2、例11)合并HOX11基因阳性;4例为接受过allo-HSCT复发的患者(例11移植前曾接受CAR-T细胞治疗)、2例合并非活动性CNSL。骨髓原始细胞比例中位数为58%(0.5%~92%)。输注CAR-T细胞剂量中位数为0.81(0.18~2.23)×10<sup>6</sup>/kg;基因转染效率中位数27%(4%~44%)。具体基线资料见表1。

2. 疗效:14例患者中,输注CAR-T细胞后第28天的总反应率(ORR)为100.0%(14/14),CR率为92.9%(13/14),PR率为7.1%(1/14)。CR后9例口服伊马替尼/达沙替尼维持治疗,均非T315I突变6个月复发率为44.4%(4/9)。所有CR患者均未接受其他治疗。CR患者有7例复发,其中例3以CD19阴性形式复发,予以化疗诱导达再次缓解后接受allo-HSCT。14例患者中7例存活,7例死亡(其中例10死于消化道大出血,余死于疾病进展),中位OS、PFS期分别515(95% CI 287~743)d、207(95% CI 123~301)d。

3. 不良反应:在本研究中,14例患者中有12例(85.7%)发生CRS,其中1级1例、2级4例、3级6例、4级1例。CRS主要发生在输注后1周以内,平均持续时间为6.5(3~13)d。12例CRS患者均有不同程度发热。通过对症支持处理、糖皮质激素和(或)托珠单抗,CRS症状均可逆。例3于输注CAR-T细胞第12天出现癫痫症状,头颅影像学无特征性改变,考虑为CRES,予地塞米松、抗癫痫等对症处理后症状缓解。全部14例患者治疗期间均发生Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应。所有CR患者均发生B细胞发育不全,中位持续时间为197(44~393)d,外周血IgG低于4 g/L时静脉输注丙种球蛋白。

表1 CD19 CAR-T细胞治疗14例R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL患者基线资料

例号	性 别	年龄(岁)	合并其他分子生物学异常	HSCT	非活动性CNSL	肿瘤负荷(%)	CAR-T细胞输注		CAR-T细胞输注第28天疗效	CRS			是否应用TKI	预后		转归
							基因转染效率(%)	输注量(×10 <sup>6</sup> /kg)		分级	糖皮质激素治疗	托珠单抗治疗		PFS时间(d)	OS时间(d)	
1	女	51	否	否	无	92	10	1.82	PR、MRD+、p190+	0	否	否	是	182	182	死亡
2	女	32	是(HOX11+)	是	无	10	28	2.23	CMR、MRD-、p190-	1	否	否	是	273	767	死亡
3	男	44	否	否	无	82	28	0.18	CMR、MRD-、p190-	4	是	是	否	107	923	生存
4	男	34	否	否	有	1	5	0.55	CMR、MRD-、p190-	0	否	否	是	247	416	死亡
5	女	66	否	否	无	76	43	2.10	CMR、MRD-、p190-	3	否	是	否	182	314	死亡
6	女	16	否	是	无	64	4	0.57	CMR、MRD-、p190-	2	否	否	是	113	515	死亡
7	女	29	否	否	无	1	9	0.90	CMR、MRD-、p190-	2	是	是	是	441	441	生存
8	男	20	否	是	无	74	9	1.06	CMR、MRD-、p190-	2	否	是	是	393	393	生存
9	女	16	否	否	无	79	31	0.80	CMR、MRD-、p190-	3	是	是	是	384	384	生存
10	男	54	否	否	无	48	44	0.79	CRi、MRD+、p190+	3	是	是	否	207	207	死亡
11	男	7	是(HOX11+)	是	否	10	29	2.20	CMR、MRD-、p210-	2	否	是	否	143	184	死亡
12	男	44	否	否	否	58	26	0.82	CMR、MRD-、p210-	3	是	是	是	135	260	生存
13	女	49	否	否	否	39	36	0.75	CR、MRD-、p210+	3	是	否	是	197	197	生存
14	男	31	否	否	有	62	26	0.75	CMR、MRD-、p190-	3	是	是	是	190	190	生存

注:CAR-T细胞:嵌合抗原受体T细胞;R/R Ph<sup>+</sup> B-ALL:复发难治Ph染色体阳性急性B淋巴细胞白血病;HSCT:造血干细胞移植;CNSL:中枢神经系统白血病;CRS:细胞因子释放综合征;PR:部分缓解;MRD:微小残留病;CMR:完全分子学缓解;CR:完全缓解;CRi:CR伴血细胞计数不完全恢复;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;PFS:无进展生存;OS:总生存

## 讨 论

近年来,CD19 CAR-T细胞疗法的临床试验显示复发难治B-ALL患者的CR率为70%~90%<sup>[5-9]</sup>,其中Yang等<sup>[8]</sup>报道CD19 CAR-T细胞治疗T315I突变的Ph<sup>+</sup>B-ALL的CR率为85.71%(6/7),应用普纳替尼的CR患者6个月复发率为40%(2/5)。本研究CR率达92.9%(13/14),口服伊马替尼/达沙替尼维持治疗的CR患者(非T315I突变)6个月复发率为44.4%(4/9),与之前的研究结果相当。

目前,CRS和CRES是CAR-T细胞治疗的主要不良反应。在MSKCC、UPENN、NCI的早期临床试验中,研究者报告的严重CRS发生率分别为43.75%(7/16)、26.67%(8/30)、28.57%(6/21)<sup>[6-7,9]</sup>。本研究严重CRS的发生率为50%(7/14),与之相当。值得注意的是,例10在CAR-T细胞治疗后持续半年血象未恢复,完善相关检查提示噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),考虑可能与CRS的发生(包括T细胞和巨噬细胞的激活导致全血细胞减少)有关<sup>[10-13]</sup>。CRES与CRS可以独立发生,也可以同时发生。本研究仅例3于CAR-T细胞输注第12天出现CRES,临床表现为癫痫,予以地塞米松、抗癫痫等对症处理后症状控制。虽然糖皮质激素已成功用于治疗CRS、CRES,但有数据显示其可能会影响CAR-T细胞的疗效,并且随着时间的推移可能会抑制CAR-T细胞的扩增<sup>[14-15]</sup>。但是,Liu等<sup>[16]</sup>在2019年美国血液学学会(ASH)年会上报告了在CAR-T细胞治疗过程中应用糖皮质激素代替托珠单抗作为一线药物来控制R/R B-ALL患者的CRS,认为糖皮质激素不会降低CAR-T细胞的疗效且不会抑制外周血中CAR-T细胞的扩增。因此,及早识别重度CRS和CRES并应用糖皮质激素干预可能有助于降低治疗风险,且并不影响疗效。

复发是CAR-T细胞治疗面临的一个主要问题。Kenderian等<sup>[17]</sup>和Lee等<sup>[9]</sup>报道显示CD19 CAR-T细胞治疗后达CR患者在1年内的复发率为43%~55%。本组病例复发率为53.8%(7/13),与之相当。CAR-T细胞治疗后复发可能归因于靶向抗原的丢失或突变。Sotillo等<sup>[18]</sup>报道在靶向CD19 CAR-T细胞治疗后,CD19阴性B-ALL复发率高达20%。本组病例CD19阴性复发率为14.3%(1/7)。CD19阴性复发的机制尚不完全清楚,可能的原因包括<sup>[19-20]</sup>:CD19表位的缺失;在CD19 CAR-T细胞治疗的强选择压力下可能导致CD19阴性骨髓克隆

的生长;CD19 CAR-T细胞治疗选择性压力下的谱系转换可能通过先前定型的B淋巴样细胞的重编程和去分化发生,或BCR-ABL1<sup>+</sup>的CD19 CAR-T细胞治疗后非定型白血病干细胞的髓样分化发生或先前存在的髓系优势克隆。

针对R/R Ph<sup>+</sup> ALL患者,应持续监测BCR-ABL基因水平、ABL激酶结构域、CAR-T细胞、B细胞和细胞表面标志物的水平以确定复发的早期迹象,并对其进行适当的巩固治疗维持长期缓解。Hay等<sup>[21]</sup>提出与未接受allo-HSCT患者比较,CAR-T细胞达缓解后行allo-HSCT巩固治疗可获得更持久的无事件生存(EFS)期。同样,Jiang等<sup>[22]</sup>研究也得出类似的结果,在47例MRD阴性CR患者中有21例随后接受allo-HSCT,接受allo-HSCT的MRD阴性CR患者与未接受allo-HSCT的MRD阴性CR患者的OS无差异,但allo-HSCT组的EFS和无复发生存(RFS)期明显延长。然而,也有研究人员持有不同的观点,如Park等<sup>[23]</sup>未能观察到桥接allo-HSCT显著改善EFS和OS率。在本研究中,13例患者在CAR-T治疗达CR后因个人意愿均未行allo-HSCT。此外,本组病例中CR后9例口服伊马替尼/达沙替尼维持治疗患者的6个月复发率为44.4%(4/9)。有研究证实了在CRS小鼠模型中,于CAR-T细胞输注后早期给予达沙替尼的短期治疗过程可以保护一部分小鼠免受致命CRS的伤害,这与应用达沙替尼可阻止静息状态和激活阶段早期捕获CAR-T细胞的激活有关;同时,停用达沙替尼后,CAR-T细胞的非活性功能关闭状态可以迅速恢复<sup>[24]</sup>。因此,加用TKI的时机以及加用TKI治疗能否减轻CAR-T细胞治疗Ph<sup>+</sup>B-ALL的不良反应和降低复发风险有待于进一步研究。

总之,我们初步证实了靶向CD19 CAR-T细胞治疗在复发难治的Ph<sup>+</sup>B-ALL治疗中的安全性和有效性,长期疗效有待进一步提高。本研究是小样本回顾性分析,随访时间相对较短,还需要进一步的大规模和前瞻性研究,并进行长期随访。

## 参 考 文 献

- [1] Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (16):1795-1802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.

- [2] Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- [3] El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F, et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): 286-295. DOI: 10.1002/ajh.24926.
- [4] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [5] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- [6] 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [7] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [8] Yang F, Yang X, Bao X, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells induce durable remission in relapsed Philadelphia chromosome-positive ALL with T315I mutation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(2): 429-436. DOI: 10.1080/10428194.2019.1663417.
- [9] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [10] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(26):5154-5157. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485623.
- [11] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
- [12] Fried S, Avigdor A, Bielora B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10):1643-1650. DOI: 10.1038/s41409-019-0487-3.
- [13] Giavridis T, van der Stegen S, 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. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7.
- [14] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- [15] Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1):567-572. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.567.
- [16] Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2):15. DOI: 10.1038/s41408-020-0280-y.
- [17] Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric Antigen Receptor T Cells and Hematopoietic Cell Transplantation: How Not to Put the CART Before the Horse [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(2): 235-246. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.002.
- [18] Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1282-1295. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020.
- [19] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [20] Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2406-2410. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665547.
- [21] Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2019, 133(15):1652-1663. DOI: 10.1182/blood-2018-11-883710.
- [22] Jiang H, Li C, Yin P, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):1113-1122. DOI: 10.1002/ajh.25582.
- [23] Park JH, Riviere 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [24] Mestermann K, Giavridis T, Weber J, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499). DOI: 10.1126/scitranslmed.aau5907.

(收稿日期:2020-01-10)

(本文编辑:刘爽)