

# 同种异基因CAR-T细胞治疗复发/难治 多发性骨髓瘤四例临床观察并文献复习

颜灵芝<sup>1</sup> 商京晶<sup>1</sup> 施晓兰<sup>1</sup> 瞿苏<sup>2</sup> 康立清<sup>2</sup> 徐南<sup>2</sup> 常伟荣<sup>1</sup> 俞磊<sup>2</sup> 吴德沛<sup>1</sup>  
傅铮铮<sup>1</sup>

<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所,血液学协同创新中心 215006;<sup>2</sup>上海优卡迪生物医药科技有限公司 201203

通信作者:傅铮铮,Email:fuzhengzheng@suda.edu.cn

**【摘要】** 目的 探讨同种异基因CAR-T细胞治疗复发/难治型多发性骨髓瘤(RRMM)的安全性和有效性。方法 采集HLA不全相合健康供者外周血淋巴细胞制备CAR-T细胞治疗4例RRMM患者,男1例、女3例。细胞来源3例为亲缘间HLA半相合供者,1例为HLA完全不合的无血缘供者。4例RRMM患者经FC方案(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理后进行CAR-T细胞的回输,第0天回输CART-19细胞 $1 \times 10^7/\text{kg}$ 、第1~2天分别回输CART-B细胞成熟抗原(BCMA)细胞 $4.7(4.0 \sim 6.8) \times 10^7/\text{kg}$ 的40%和60%(例4于第4天回输CART-BCMA细胞的60%)。结果 4例RRMM患者完成了CAR-T细胞输注后,CAR-T细胞在患者体内中位扩增2.20(1.93~14.01)倍,中位存活时间为10(8~36)d;根据IMWG疗效标准,2例达部分缓解(PR)、1例为微小缓解(MR)、1例为疾病稳定(SD)。不良反应包括血液学和非血液学不良反应, $\geq 3$ 级血液学不良反应2例, $\geq 3$ 级细胞因子释放综合征(CRS)1例、1级CAR-T治疗后急性反应期的中枢神经系统并发症(CRES)1例,3例患者出现APTT延长、1例患者出现肿瘤溶解综合征,1例检测到STR为混合嵌合状态,临床判断出现GVHD。无进展生存时间为4(3~5)周、总生存时间为63(3~81)周。结论 小样本研究显示同种异基因CAR-T细胞治疗RRMM可能会出现GVHD;回输后早期有临床反应,但疗效不能维持。同种异基因CAR-T细胞在体内扩增倍数低,持续时间短,可能是影响疗效持久的主要因素。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 复发/难治; 嵌合型抗原受体T细胞疗法

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20160342、BK20161205)

临床试验注册: ClinicalTrials, NCT03196414

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.005

## Allogeneic CAR-T for treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: four cases report and literatures review

Yan Lingzhi<sup>1</sup>, Shang Jingjing<sup>1</sup>, Shi Xiaolan<sup>1</sup>, Qu Su<sup>2</sup>, Kang Liqing<sup>2</sup>, Xu Nan<sup>2</sup>, Chang Weirong<sup>1</sup>, Yu Lei<sup>2</sup>, Wu Depei<sup>1</sup>, Fu Chengcheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China; <sup>2</sup>Shanghai Unicar-Therapy Biomed-Pharmaceutical Technology CO, LTD, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Fu Chengcheng, Email: fuzhengzheng@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the safety and efficacy of allogeneic CAR-T cells in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** CAR-T cells were prepared from peripheral blood lymphocytes of HLA mismatch healthy donors. Median age was 55 (48–60). Allogeneic cells were derived from 3 HLA haploidentical donors and 1 HLA completely mismatch unrelated donor. Four patients with RRMM were conditioned with FC regimen followed by CAR-T cell transfusion. They were infused into CART-19 ( $1 \times 10^7/\text{kg}$  on day 0) and  $(4.0\text{--}6.8) \times 10^7/\text{kg}$  CART-BCMA cells as split-dose infusions (40% on day 1 and 60% on day 2). The adverse reactions and clinical efficacy were observed during follow-up after infusion, and the amplification and duration of CAR-T cells in vivo were monitored by PCR technique. **Results** CAR-T cells were successfully infused in 3 of the 4 RRMM patients according to the study plan, and the infusion in one patient was delayed by 1 day due to high fever and

elevated creatinine levels on day 3. The side effects included hematological and non-hematological toxicity, grade 3 hematological toxicity in 2 patients, grade 3 CRS in 1 one, grade 1 CRES in 1 one, prolonged APTT in 3 ones, tumor lysis syndrome in 1 one, mixed chimerism detected STR and clinical GVHD manifestation in 1 one. According to the efficacy criterias of IMWG, 2 patients acquired PR, 1 MR, and 1 SD respectively. Progression-free survival was 4 (3-5) weeks and overall survival was 63 (3-81) weeks. CAR T cells were amplified 2.2 (2-14) times in the patients with a median survival time of 10 (8-36) days. **Conclusions** Small sample studies suggested that GVHD may be present in the treatment of RRMM with allogeneic CAR-T cells. There were early clinical transient events after transfusion. Low amplification and short duration of CAR-T cells in vivo may be the main factors affecting the efficacy.

**【Key words】** Multiple myeloma; Relapsed and/or refractory; Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy

**Fund program:** Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20160342, BK20161205)

**Trial Registration:** ClinicalTrials, NCT03196414

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.005

蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及造血干细胞移植的应用提高了多发性骨髓瘤(MM)的缓解率和缓解深度,并延长患者生存时间,但其最终仍会复发<sup>[1-2]</sup>。嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T)是一种新兴的细胞免疫疗法,借助特异的靶抗原识别肿瘤细胞,进而杀伤和消灭肿瘤<sup>[3]</sup>。目前国内外针对MM的CAR-T细胞主要由患者自身的T淋巴细胞制备<sup>[4-7]</sup>,但部分复发难治MM(RRMM)患者在复发进展阶段的T细胞功能极差<sup>[8]</sup>,难以制备CAR-T细胞。至今,国内外尚未见采集正常供者淋巴细胞制备CAR-T细胞治疗RRMM的正式报道,现将我中心临床试验中采用同种异基因CAR-T细胞治疗4例RRMM患者的临床资料总结如下,并进行文献复习。

## 病例与方法

1. 病例:病例为2016年12月至2018年2月CAR-T临床试验(NCT03196414)入组患者,4例RRMM患者由于自身T淋巴细胞采集或CAR-T制备失败,进行了正常供者来源的T淋巴细胞制备的CAR-T细胞治疗。诊断符合文献<sup>[9]</sup>的标准。研究经我院伦理委员会批准[批件号:(2016)伦审批第035号],并获患者本人及家属知情同意。

2. 主要的实验室方法:①MM分型分期相关实验方法同文献<sup>[10]</sup>;②靶抗原表达的检测:采用FACS Calibur型流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司产品)间接免疫荧光法检测肿瘤细胞的表面抗原;③HLA配型分析:采用高分辨基因分型方法检测供受者的HLA-A、B、Cw、DRB1和DQB1位点;④细胞因子释放综合征(CRS)评估:采用Th1/Th2/Th17细胞因子试剂盒(美国BD公司产品)检测IL-2、

IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-17A共7种细胞因子评估CRS反应,不良反应参考文献<sup>[11]</sup>标准以及CTCAE 4.03进行评价与分级;⑤CAR-T细胞在体内的扩增情况检测:Q-PCR方法扩增外周血单个核细胞DNA样本,以检测CAR-T细胞在体内的扩增情况;⑥供受者嵌合情况监测:通过短串联重复序列(STR)来检测供受者的嵌合状况。

3. CAR-T治疗方案:例1~3采集HLA位点5/10相合的亲缘供者淋巴细胞,例4采集完全不合(HLA位点0/10相合)的无血缘供者淋巴细胞。经3~4周的CAR-T细胞制备完成冻存储备用。患者经FC方案(氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>, -5~-3 d;环磷酰胺300 mg/m<sup>2</sup>, -5~-3 d)预处理后,在第0天回输CART-19细胞1 $\times$ 10<sup>7</sup>/kg,第1~2天回输的CART-B细胞成熟抗原(BCMA)细胞中位数为4.7(4.0~6.8) $\times$ 10<sup>7</sup>/kg,第1天和第2天依次分40%和60%输注,期间密切观察患者的临床表现,同时监测患者的血常规、生化、细胞因子、凝血等相关指标,并对疗效和安全性进行评估。

4. 随访:CAR-T治疗后对不良反应和疗效进行密切的定期观察。通过门诊复查及电话联系进行随访,随访截止日期为2019年2月28日,CAR-T治疗当天起开始随访,中位随访时间为63(3~81)周。回输后第7天第1次复查疗效,3个月内每月复查1次,随后每3个月复查1次,1年之后每6个月复查1次。

## 结 果

4例患者的临床特征见表1。4例患者在接受CAR-T临床试验前均为临床侵袭性复发,其中3例曾接受自体造血干细胞移植,2例伴有髓外侵犯。

MM 细胞表面 BCMA 的表达均在 50% 以上,而 CD19 表达均为阴性。CAR-T 细胞回输及治疗后的临床反应见表 2,不良反应见表 3。4 例患者的详细治疗经过如下:

例 1 于 2013 年 5 月确诊为伴 t(4;14) 异常的 MM (IgG-κ 型, D-S 分期 III 期 A 组, ISS 分期 II 期, R-ISS 分期 II 期), 先后经硼替佐米、来那度胺、泊马度胺、卡非佐米、环磷酰胺、美法仑等药物治疗, 在病程第 48 个月时再次出现临床复发, 入组 CAR-T 临床试验。治疗前 HGB 64 g/L, 骨髓涂片瘤细胞占 80%, 骨髓异常单克隆浆细胞表达 BCMA 为 55.7%, CD19 阴性。血清学评估 M 蛋白为 20.3 g/L, 受累的 κ 轻链定量为 307.5 mg/L。X 线显示左侧第 5 肋骨新发骨质破坏。患者于 2017 年 6 月开始回输其 5/10 相合胞弟来源的 CAR-T 细胞, 回输 CART-CD19 后约 30 h 患者开始出现发热, 波动于 38.0 °C ~ 39.5 °C, 5 d 后消退, 期间收缩压较基础水平最高下

降 10 ~ 15 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 需要 0.1 ~ 0.3 μg · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> 去甲肾上腺素短暂支持, 且出现了主要表现为计算能力下降的 1 级 CAR-T 治疗后急性反应期的中枢神经系统并发症 (CRES), 热退后血压恢复。回输后 7 d M 蛋白下降 52.2%, 达部分缓解 (PR), 疗效持续 4 周后疾病再次进展, 于第 53 周死于疾病进展。

例 2 于 2010 年 12 月因“腰背酸痛”确诊为 MM (IgA-κ 型, D-S 分期 III 期 A 组, ISS 分期 II 期, R-ISS 分期 II 期), 经硼替佐米为主方案达非常好的部分缓解 (VGPR), 后行自体造血干细胞移植, 移植后多次疾病进展, 先后使用共 5 种治疗方案控制。在 2017 年 6 月再次进展, 入组 CAR-T 临床试验。采集其儿子 HLA 位点 5/10 相合的外周血 T 淋巴细胞制备 CAR-T 细胞并回输, 回输 CART-CD19 细胞约 14 h 时开始出现发热, 回输后第 2 天血压下降, 需要 0.5 ~ 1.0 μg · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> 去甲肾上腺素维持, 后出现

表 1 4 例复发难治多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗前的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	M 蛋白类型	CAR-T 治疗前遗传学异常	复发类型	骨髓瘤细胞表面 BCMA 表达 (%)
1	女	60	IgG-κ	1q21 扩增、t(4;14)	侵袭性	55.7
2	男	58	IgA-κ	1q21 扩增、复杂异常	侵袭性	94.6
3	女	48	IgG-κ	1q21 扩增	侵袭性	88.0
4	女	53	IgG-λ	未查	侵袭性	55.1

注: CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; BCMA: B 细胞成熟抗原

表 2 4 例复发难治多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗情况

例号	CAR-T 回输量		CAR-T 在体内情况		CRS/CRES 分级	临床反应		转归
	CART-CD19	CART-BCMA	扩增倍数	持续时间(d)		最大疗效	持续时间	
1	1×10 <sup>7</sup> /kg	6.8×10 <sup>7</sup> /kg	14.01	36	2/1	部分缓解	4 周	第 53 周死于疾病进展
2	1×10 <sup>7</sup> /kg	4.8×10 <sup>7</sup> /kg	1.93	10	3/0	部分缓解	5 周	第 73 周死于疾病进展和重症感染
3	1×10 <sup>7</sup> /kg	4.6×10 <sup>7</sup> /kg	2.25	8	1/0	微小缓解	4 周	随访 81 周仍存活
4	1×10 <sup>7</sup> /kg	4.0×10 <sup>7</sup> /kg	2.15	10	2/0	疾病稳定	3 周	第 3 周死于多脏器功能衰竭

注: CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; BCMA: B 细胞成熟抗原; CRS: 细胞因子释放综合征; CRES: CART 治疗后急性反应期的中枢神经系统并发症

表 3 4 例复发难治多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗的不良反应

例号	4 级不良反应	3 级不良反应	2 级不良反应
1	发热、淋巴细胞减少、血小板减少	白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白减少	头晕、乏力、肌肉酸痛、恶心呕吐、心动过速
2	淋巴细胞减少	白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、低氧血症、肿瘤溶解综合征	发热、恶心、乏力和肌肉酸痛、心动过速、肌酐升高、低血钾
3	中性粒细胞减少、淋巴细胞减少	白细胞减少	血红蛋白减少、血小板减少、发热
4	白细胞减少、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、胆红素升高	发热、转氨酶升高、心动过速、乏力和肌肉酸痛	肌酐升高、恶心呕吐

注: CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞

脉氧下降、肿瘤溶解综合征等临床表现。经利尿、退热等对症处理后发热消退,临床改善,综合评估 CRS 反应 3 级。回输后 7 d 评估疗效为 PR(M 蛋白下降 60.5%),疗效持续 5 周后疾病进展,后给予美法仑、CD38 单克隆抗体等挽救治疗。第 73 周死于疾病进展和重症感染。

例 3 于 2015 年 4 月因“头晕乏力伴右肋部疼痛”确诊为 MM(IgG- $\kappa$ 型, D-S 分期 III 期 A 组, ISS 分期 II 期, R-ISS 分期 II 期), 硼替佐米为主方案诱导化疗后行自体造血干细胞移植, 移植后 20 个月疾病进展, 先后经 DT-PACE(地塞米松+沙利度胺+阿霉素+顺铂+环磷酰胺+依托泊苷)和来那度胺治疗, 疾病再次进展, 肋骨有新发病灶, MM 细胞表面 BCMA 表达 88%。FISH 示 1q21 扩增阳性。于 2017 年 9 月入组 CAR-T 临床试验, 回输其女儿 HLA 位点 5/10 相合外周血来源的 T 淋巴细胞制备的 CAR-T 细胞。在回输 CART-CD19 后 26 h 出现发热, 最高达 39.5 °C, 持续 1.5 d 后热退, 期间血压、脉氧、肝肾功能及凝血功能均在正常范围内, 评估 CRS 反应 1 级。回输后 7 d 评估疗效为最小缓解(MR)(M 蛋白下降 32.1%), 疗效持续 4 周复查疾病进展, 后行美法仑等药物挽救治疗, 随访至 2019 年 2 月 28 日仍存活。

例 4 于 2015 年 6 月因“右侧颞部肿胀疼痛伴右眼球突出”就诊, 确诊为 MM(IgG- $\lambda$ 型, D-S 分期 III 期 A 组, ISS 分期 III 期, R-ISS 分期 II 期)伴髓外浸润, 经硼替佐米一线诱导化疗达 VGPR, 2016 年 2 月行自体造血干细胞移植, 移植后 18 个月疾病进展, 经 DECP(地塞米松+环磷酰胺+依托泊苷+顺铂)和 MPT(沙利度胺+美法仑+泼尼松)方案达 VGPR, 2017 年 11 月再次疾病进展并伴有肾功能损害, 调整为 Rd(来那度胺+地塞米松)方案治疗, 疾病未能控制。CT 显示右侧眼眶内视神经上方长径约 7 mm 的异常信号结节、左肺下叶 1.8 cm×1.1 cm 软组织团块影、胃体小弯侧 2.8 cm 肿块, 胰腺体部 1.4 cm×1.1 cm 占位、脾中下部近脾门处 13.7 cm×6.4 cm 占位, 均考虑为髓外侵犯; 胸腹盆腔少-中等量积液。M 蛋白 43.03 g/L,  $\lambda$ 轻链 282.5 mg/L。MM 细胞表面 BCMA 表达为 55.1%, CD19 阴性。2018 年 1 月入组 CAR-T 临床试验。FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案预处理后输注 CART-CD19, 约 8 h 患者即出现高热(39.7°C), 予非甾体类消炎药对症退热处理, 第 1 天输注 CART-BCMA(总量的 40%), 由于患者高热不退和肌酐上升, 待第 4 天肌酐下降后于回输剩余

60%的 CART-BCMA 细胞。回输后球蛋白逐步下降, 但出现肌肉骨骼酸痛, 天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、胆红素和肌酐指标恶化; 第 7 天复查血清学指标 M 蛋白下降 72.67%, 但腹部 B 超提示髓外侵犯肿块未见明显缩小, STR 为 25%, 初步评估疗效为疾病稳定。患者持续发热, IL-6、C 反应蛋白(CRP)升高, 结合肝肾功能 CRS 综合评估为 2 级。加用甲泼尼龙干预, 第 12 天 STR 达 60%, 患者自动出院, 第 3 周死于多脏器功能衰竭。

## 讨论及文献复习

自体 CART-BCMA 细胞治疗 RRMM 已经显示有杀伤骨髓瘤细胞的作用<sup>[4-7]</sup>, Graff 等<sup>[12]</sup>曾报道 CART-CD19 对瘤细胞表面 CD19 表达极低的 MM 患者也有一定的临床疗效。有研究表明 MM 患者中部分 CD19<sup>+</sup> B 细胞具有与克隆浆细胞类似的分子学改变, 推测其可能也起着骨髓瘤干/祖细胞的作用<sup>[13-14]</sup>, 为尽可能清除不同克隆的 MM 细胞, 我中心在国际上最早尝试应用针对 CD19 和 BCMA 两种靶点的自体 CAR-T 细胞联合输注治疗 RRMM, 小样本的数据显示总有效率达 100%<sup>[15]</sup>, 中位随访 19 个月, 57.1% 的患者获得了 VGPR 以上的持续疗效。但在上述研究中遇到部分 RRMM 患者自身的 T 淋巴细胞增殖功能较差, 难以培养出足量合格的 CAR-T 细胞去实施自体 CAR-T 治疗。我中心在上述联合输注的方案下首次进行了同种异基因 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的临床观察研究。

本研究中观察到同种异基因 CAR-T 治疗 RRMM 的不良反应在多个方面类似于自体 CAR-T, 如发热、细胞因子上升、肝肾毒性、凝血异常以及血液学毒性<sup>[4-7]</sup>; 主要不同且需要关注的是导入 CAR 的 T 细胞上的 TCR 是否会介导 GVHD。Brudno 等<sup>[16]</sup>曾报道异基因造血干细胞移植术后复发的 20 例 B 系肿瘤患者行 CAR-T 治疗的结果, 均是从原供者外周血采集 T 细胞制备 CART-CD19, 在 CAR-T 输注后没有发现 GVHD, 推测可能因为移植受者已经耐受了从供者采集的细胞。但近来 Hu 等<sup>[17]</sup>发现异基因移植后复发 B-ALL 患者使用受者体内或原供者来源的 CAR-T 细胞, 21.4% (3/14) 发生急性 GVHD。本组例 1~3 未观察到明显 GVHD 表现, STR 均在 5% 以下。但例 4 在回输后持续出现发热, 回输后第 10 天胆红素进行性升高, 且监测外周血 STR 呈嵌合趋势(达到 60%), 判断发生了 GVHD。该例系多药耐药、髓内髓外全面复发的患者, 处于

重度免疫抑制状态。且使用了含氟达拉滨的预处理,该患者3 d内输注的CAR-CD19和CAR-BCMA细胞,制备时的转染效率分别为32.5%和46.0%,输注物未经CAR-T细胞的纯化,提示患者接受的输注物中含有总T细胞共约 $7.23 \times 10^9$ ,即 $1.2 \times 10^8/\text{kg}$ ,说明CAR-T的回输物中实际上存在较多的未经处理的多克隆T细胞,我们推测可能是造成其混合嵌合状态的原因之一,进而导致其肝肾功能损害。但由于患者很快脏器衰竭死亡,未能进一步动态监测确认其最终的嵌合程度以及活组织病理结果以证实。

同种异基因环境中,由于TCR和CAR抗原同时存在。在特定的T细胞表面TCR丰度可能比CAR更多,T细胞可能更倾向于天然的TCR信号传导,导致了TCR优势<sup>[18]</sup>。TCR信号的主导地位可能导致增加GVHD并削弱CAR介导的抑制物抗白血病(GVL)效应。导入CAR的异源T细胞,输注到患者体内,也可能发生TCR和CAR的双激活情况,但易被很快耗竭<sup>[8]</sup>;也有可能是因为受者对供者细胞产生了排斥反应,从而影响了临床应答。目前已报道的自体CAR-T治疗RRMM的总有效率为20%~100%,中位的疗效持续时间达4~15个月不等<sup>[4,7,15]</sup>。本研究中提示健康供者来源的同种异基因CAR-T治疗RRMM患者早期起效迅速,总有效率类似,但疗效的深度及维持时间明显劣于自体CAR-T治疗的疗效<sup>[4,7]</sup>。Hu等<sup>[17]</sup>也报道了异基因CAR-T在体内扩增峰值劣于自体CAR-T。该研究中的同种异基因CAR-T回输后可能迅速被耗竭从而影响了CAR-T细胞在体内的扩增倍数以及持续时间,进而导致了弱且短暂的临床疗效。

为尽量控制和减少同种异基因CAR-T治疗引起的GVHD反应,许多学者一直在进行着大量的尝试<sup>[19]</sup>,具体的措施包括:①增加T细胞的转染效率或改造CAR结构,同时在回输前对CAR-T细胞进行分选,控制总T细胞以及CAR-T细胞的有效输注剂量;②利用病毒特异性T细胞(VST)制备CAR-T可以筛选不含有同种异基因TCR的T细胞,而且在CAR-T细胞过继免疫后使用疫苗(如水痘带状疱疹病毒疫苗)的方法刺激T细胞的扩增,目前已开展有自体抗GD2 CAR-T细胞临床试验(NCT01953900);③利用抗原刺激后的记忆T细胞进行CAR转导:在小鼠模型中,记忆T细胞被证明有更低的GVHD发生率,一些临床试验(NCT02051257、NCT01815749、NCT02146924、NCT2153580、

NCT01318317、NCT 01475058)正在选用中央记忆T细胞制备CAR-19用于B-NHL和B-ALL的治疗;④由于 $\gamma\delta$ T细胞具有较低的排异反应且能介导抗肿瘤效应,有学者尝试在体内或体外扩增 $\gamma\delta$ T细胞,将其用于CAR-T的制备,在此研究领域,尤其是高效筛选分泌IFN- $\gamma$ 型 $\gamma\delta$ T细胞更具应用前景;⑤通过核酸酶,如锌指核酸酶、转录激活因子样效应物核酸酶和CRISPR/Cas9系统敲除等基因编辑技术,制备选择性删除内源性TCR而只表达特异性CAR的T细胞,也可以通过基因编辑技术去除MHC-I类分子从而改善CAR-T细胞在不同机体内环境中的持久性。内源性TCR的缺乏消除了GVHD的可能性以及潜在的TCR受体信号干扰<sup>[20]</sup>。但上述探索多限于临床前研究和I期的临床试验阶段,故尚需进一步临床观察评价其可行性。

总之,由于RRMM疾病本身存在的免疫抑制状态及前期多次的治疗,造成此类患者的T细胞数量减少或功能缺陷,难以实施自体CAR-T的挽救治疗。使用供者来源的细胞,尤其是现成的T细胞制备通用CAR-T是未来的趋势。小样本病例观察发现直接导入CAR的异源T细胞治疗未移植或自体造血干细胞移植后的RRMM,疗效短暂且有发生GVHD的可能,临床应用需谨慎。目前已采用多种技术以避免出现GVHD和供者细胞被排斥,提高其治疗的安全性和疗效。也非常有必要透彻地研究TCR/CAR的相互作用,以及内源性TCR敲除是否会影响CAR-T治疗效果。这种即用型细胞制品也使需要的患者减少了等待制备的时间,降低了成本,从而使更多的MM患者从CAR-T治疗中真正获益。

#### 参考文献

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2011, 364(11):1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [2] Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study [J]. Leukemia, 2017, 31(11):2443-2448. DOI: 10.1038/leu.2017.138.
- [3] Jena B, Moyes JS, Huls H, et al. Driving CAR-based T-cell therapy to success [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2014, 9(1):50-56. DOI: 10.1007/s11899-013-0197-7.
- [4] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.
- [5] Cohen AD, Melenhorst JJ, Garfall AL, et al. Predictors of T cell

- expansion and clinical responses following B- cell maturation antigen- specific chimeric antigen receptor T cell therapy (CART- BCMA) for relapsed/refractory multiple myeloma (MM) [J]. Blood (Annual Meeting Abstracts), 2018, 132 (Suppl 1):1974. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119665>.
- [6] Raje NS, Berdeja JG, Lin Y, et al. bb2121 anti-BCMA CAR T cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_suppl):8007.
- [7] Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 141. DOI: [10.1186/s13045-018-0681-6](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0681-6).
- [8] Kasakovski D, Xu L, Li Y. T cell senescence and CAR-T cell exhaustion in hematological malignancies[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):91. DOI: [10.1186/s13045-018-0629-x](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0629-x).
- [9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11):866-870. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021).
- [10] 姚颖, 魏伟, 王攀峰, 等. 109例多发性骨髓瘤患者的染色体核型分析及荧光原位杂交检测[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 293- 296. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.034](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.034).
- [11] 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. DOI: [10.1038/nrclinonc.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148).
- [12] Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(11):1040- 1047. DOI: [10.1056/NEJMoa1504542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542).
- [13] Pilarski LM, Masellis-Smith A, Szczepek A, et al. Circulating clonotypic B cells in the biology of multiple myeloma: speculations on the origin of myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 1996, 22(5-6):375-383. DOI: [10.3109/10428199609054775](https://doi.org/10.3109/10428199609054775).
- [14] Pilarski LM, Hipperson G, Seeberger K, et al. Myeloma progenitors in the blood of patients with aggressive or minimal disease: engraftment and self-renewal of primary human myeloma in the bone marrow of NOD SCID mice[J]. Blood, 2000, 95(3):1056-1065.
- [15] Yan L, Shang J, Kang L, et al. Combined Infusion of CD19 and Bcma-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells for RRMM: Initial Safety and Efficacy Report from a Clinical Pilot Study [J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1):506.
- [16] 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. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.5929](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.5929).
- [17] Hu Y, Wang J, Wei G, et al. A retrospective comparison of allogeneic and autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2018. DOI: [10.1038/s41409-018-0403-2](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0403-2).
- [18] Harris DT, Kranz DM. Adoptive T Cell Therapies: A comparison of T cell receptors and chimeric antigen receptors [J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(3):220-230. DOI: [10.1016/j.tips.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.11.004).
- [19] Yang Y, Jacoby E, Fry TJ. Challenges and opportunities of allogeneic donor- derived CAR T cells [J]. Curr Opin Hematol, 2015, 22(6):509-515. DOI: [10.1097/MOH.000000000000181](https://doi.org/10.1097/MOH.000000000000181).
- [20] Ren J, Liu X, Fang C, et al. Multiplex genome Editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(9):2255-2266. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1300](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1300).

(收稿日期:2019-03-30)

(本文编辑:刘爽)

## 更正

本刊2019年第4期第333页题目有误,原题目“抗CD38抗体Daratumumab治疗复发/难治性原发性轻链型淀粉样变二例报告并文献复习”应改为“供者淋巴细胞鞘内注射治疗异基因造血干细胞移植后EB病毒相关中枢神经系统疾病三例报告并文献复习”,特此更正并致歉!

本刊编辑部