

复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗后的复发机制及应对策略

王诗媛 曹江 徐开林

徐州医科大学附属医院血液科 221002

通信作者:徐开林, Email: lihmd@163.com

基金项目:江苏省科技厅社会发展重点项目(BE2017639)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.017

Mechanisms and countermeasures in relapse of relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma after treatment of CD19 chimeric antigen receptor T cells

Wang Shiyuan, Cao Jiang, Xu Kailin

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Xu Kailin, Email: lihmd@163.com

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一组起源于淋巴结和(或)结外淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤,包括弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)等,其中以DLBCL最为常见。对于复发/难治性(R/R)NHL患者,常规治疗方法如化疗或造血干细胞移植(HSCT)常疗效欠佳^[1]。CAR-T细胞疗法是近年来发展迅速且最具应用前景的肿瘤免疫过继疗法之一。多项临床研究显示CAR-T细胞疗法可使部分R/R NHL患者获得缓解,客观有效率(ORR)达59%~82%,完全缓解(CR)率达43%~59%,但是约60%的患者会复发^[2-3]。本文将对R/R NHL经CAR-T细胞治疗后复发的可能机制及应对策略进行综述。

一、复发机制

1. CD19抗原表达缺失:目前,CD19是CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤最常见、临床应用最广泛的靶点之一。CD19抗原丢失导致急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)复发的机制研究已相对深入,而对于B细胞淋巴瘤CD19阴性复发的研究较少。现有数据显示,CAR-T细胞治疗后DLBCL复发的患者中,CD19阴性复发占10%~20%,其发生机制可能为CD19基因突变或CD19剪接变异体使CD19分子失去了与CAR-T细胞表面结合的多肽等。ZUMA-1临床研究纳入111例R/R NHL,11例患者的病理活组织检查显示,其中3例患者接受以CD3 ζ /CD28为基础的抗CD19 CAR-T细胞疗法后出现CD19抗原丢失^[4]。Bukhari等^[5]的研究中,2例R/R DLBCL患者CAR-T细胞治疗后复发均显示CD19抗原丢失或不伴免疫逃逸,研究者认为CAR-T细胞疗法使目标抗原表达下调,促进了导致肿瘤免疫逃逸的克隆性演变。

2. CAR-T细胞功能不全:

(1)CAR-T细胞耗竭:当CAR-T细胞持续暴露于肿瘤相关抗原(TAA)时,CAR-T细胞亦可出现类似于T细胞耗竭的

CAR-T细胞耗竭,表现为CAR-T细胞功能丧失。临床研究显示,体内常见的T细胞耗竭相关生物标志物有程序性死亡分子(PD-1)及其配体(PD-L1)、细胞溶解性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、B/T淋巴细胞衰减子(BTLA)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)、T细胞膜蛋白3(TIM-3)、腺苷A2a受体(A2aR)等。其中PD-1/PD-L1是目前研究的热点。研究表明体内反复接触抗原后,CAR-T细胞表面的PD-1、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白域蛋白-3、LAG-3表达上调,介导CAR-T细胞耗竭,削弱其抗肿瘤免疫反应,而抑制PD-1或PD-L1可恢复其效应功能^[6]。

嵌合抗原受体(CAR)的免疫原性与CAR-T细胞体内存活密切相关。虽然人源化CAR-T和全人源CAR-T细胞的临床试验逐渐增多,目前临床上CAR-T细胞的单链可变区(scFv)仍以鼠源性为主。CAR-T细胞表面CAR分子是由多个编码蛋白的基因序列整合翻译而来,导致CAR分子具有免疫原性。临床试验已证实鼠源性CAR序列的免疫原性可导致抗CD19 CAR-T细胞在体内无法持续存活^[7-8]。

(2)T细胞功能不良:足够数量和一定质量的自体或同种异体T细胞的成功采集是CAR-T细胞疗法的第一步。临床试验证明有效的CAR-T细胞疗法所需T细胞数量并不多,目前常用治疗方案中CAR-T细胞输注量为(0.2~5) $\times 10^6$ /kg或每次输注CAR-T细胞总量(0.1~2.5) $\times 10^8$,输注后的细胞激活及扩增更为重要^[9]。

供者及患者本身所患疾病类型、自身免疫状态、既往是否接受化疗、化疗药物种类、T细胞采集技术水平等多种因素均可能对T细胞的质量和功能产生影响,从而影响CAR-T细胞的制备及体内扩增杀伤能力。既往长期化疗的患者处于较为长久的骨髓抑制状态,骨髓造血功能受抑,全血细胞减少,T淋巴细胞功能不良,CAR-T细胞的制备和CAR-T细胞产物的质量均会受到较大影响。临床数据表明既往

使用环磷酰胺和阿糖胞苷治疗可选择性减少处于发育早期的T细胞数量,从而降低CAR-T细胞体内扩增效率和存活时间^[10]。

3. 肿瘤微环境:应用CAR-T细胞后,血清细胞因子和肿瘤微环境可能影响细胞的活化和分化潜能。为调节肿瘤免疫微环境,有研究者研发了可分泌细胞因子(如IL-18)的CAR-T细胞,并在体外实验和动物模型中证实此CAR-T细胞杀瘤能力明显增强。Yan等^[11]通过RNA测序对复发B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者的肿瘤微环境进行研究。结果表明肿瘤微环境对CAR-T细胞增殖具有免疫抑制作用,其成分能调控肿瘤内CAR-T细胞的存活时间,肿瘤相关巨噬细胞、趋化因子、树突状细胞和成纤维细胞可能会介导T细胞功能失效。该研究还发现,获得CR的B-NHL患者的肿瘤微环境能使CAR-T细胞有效靶向肿瘤细胞,并通过产生适量的趋化因子促进T细胞的活化和增殖。

4. 预处理方案:Turtle等^[12]的研究结果显示,与单独接受环磷酰胺进行淋巴细胞清除性预处理相比,患者接受环磷酰胺+氟达拉滨联合预处理方案后CAR-T细胞扩增比例更高,存活时间更长,有效率更高。考虑其机制为联合预处理方案延缓并减轻人体对CAR受体中单链抗体(scFv)的免疫效应,通过激活内环境稳定因子抑制咪唑胺脱氧酶的表达改善肿瘤微环境,从而提高了CAR-T细胞扩增比例及临床有效率。另外,Qu等^[13]在肿瘤负荷较重的R/R DLBCL患者回输CAR-T细胞前分别应用化疗和放疗进行预处理。结果显示,放疗预处理的治疗有效率提高,治疗后神经不良反应的发生率下降。研究提示,对于R/R DLBCL患者,应用放疗预处理可能产生较化疗更好的效果,但仍需临床试验证实。

5. 治疗前疾病负荷及患者自身免疫功能:对于应用CAR-T细胞疗法的ALL患者,其疾病负荷已被证明为治疗后不良反应及不良预后的主要原因之一。但由于NHL的疾病负荷量化困难且肿瘤微环境对NHL的预后和复发可能起重要作用,NHL疾病负荷与预后的关系尚不明确。Gauthier等^[14]在2018年ASCO会议上报道,对于R/R DLBCL患者,高水平肿瘤负荷与患者的无进展生存(PFS)期和总生存(OS)期呈负相关。

Kochenderfer等^[15]在对R/R NHL患者的研究中发现,CAR-T细胞治疗有效病例多为治疗早期有反应的患者。此研究认为导致这种现象的主要原因可能是不同患者自身免疫功能有差异,而不同发病机制通过影响患者自身的免疫状态调节CAR-T细胞的功能,回输CAR-T细胞后也调动了自身免疫系统。

6. CAR-T细胞的性质:CAR的不同结构可影响CAR-T细胞的功能。有研究显示,作为CAR-T细胞共刺激域,4-1BB可使CAR-T细胞体内存活的时间延长,其机制可能是促进CAR-T细胞的氧化磷酸化及抑制CAR-T细胞耗竭^[16]。不同的scFv通过对CD19产生不同的亲和力影响CAR-T细胞的增殖能力及肿瘤杀伤能力^[17]。

CAR-T细胞中不同亚群的比例与临床预后相关。研究

表明,对CD19 CAR-T细胞疗效显著患者的CAR-T细胞多为记忆T细胞表型,富含记忆相关基因并具有较高水平的活化STAT3/IL-6信号^[18]。Turtle等^[12]的研究显示,CAR-T细胞回输前不同淋巴细胞清除方案与特定比例CD4/CD8 CAR-T细胞结合可减少CAR-T细胞输注剂量,抑制细胞因子释放综合征等不良事件发生,提高临床治疗效果。Sommermeyer等^[19]的研究认为,按1:1比例输注CD4⁺原始CAR-T细胞及CD8⁺中枢记忆性CAR-T细胞可提高B细胞恶性肿瘤的治疗有效率。

二、应对策略

1. 应对CD19抗原丢失的策略:CD20、CD22、CD79b较高特异性地表达于大多数B-NHL细胞表面,包括MCL、DLBCL、伯基特淋巴瘤、FL等,是维持成熟B细胞发育和体内存活的重要受体。同时,CD79b也是B细胞受体信号转导复合物的的重要组成部分。有研究证实B细胞抗原CD22、CD20、CD79b可作为治疗CD19阴性R/R NHL的靶点。Till等^[20]在7例难治性MCL/FL患者中应用CD20 CAR-T细胞疗法,9个月后对患者病情进行评估,2例达到CR,1例达到部分缓解(PR),4例达到疾病稳定状态。Shalabi等^[21]的研究纳入22例DLBCL和ALL患者,应用CD22 CAR-T细胞疗法治疗后,12例患者获得CR。Ormhøj等^[22]在淋巴瘤小鼠模型中证实输注靶向CD79b的CAR-T细胞可有效杀伤CD19⁺或CD19⁻淋巴瘤细胞。此研究还发现DNA或RNA水平CD19抗原丢失并不影响CD79b在B淋巴细胞表面的表达。此研究提示CD79b可作为CD19阴性淋巴瘤的替代靶点,靶向CD79b或CD79b、CD19双靶点的CAR-T细胞有望成为R/R DLBCL患者的新选择。

近期有数据显示,靶向单个抗原(CD19、CD22等)容易导致抗原逃逸^[23]。为防止抗原逃逸,CD19和CD22、CD19和CD20双靶点的CAR-T细胞正在临床研究中^[23-24]。Zah等^[25]利用CD19阴性的突变型B细胞淋巴瘤小鼠模型证实CD19和CD20双靶点的CAR-T细胞能有效靶向NHL肿瘤细胞并预防CD19抗原丢失。Hossain等^[26]构建并利用CD19和CD22双靶点CAR-T细胞治疗7例R/R B-NHL、R/R B-ALL成年患者,其中2例获得CR,其安全性和有效性仍在继续跟踪评估。

2. 延长CAR-T细胞存活时间、改善其功能:免疫检查点抑制剂通过免疫抑制通路抑制肿瘤细胞激活,加强T细胞的抗肿瘤活性。小鼠模型的临床前研究已证实联合应用CAR-T细胞疗法和PD-1阻断疗法可以增加CAR-T细胞的抗肿瘤活性,但在临床试验中联合应用CAR-T细胞疗法和免疫检查点抑制剂仍处于早期阶段^[27]。Chong等^[28]报道了1例CD19 CAR-T治疗失败的R/R DLBCL患者,此患者接受派姆单抗(Pembrolizumab)治疗后体内CAR-T细胞增殖活性增高,最终获得PR。Cao等^[29]应用CD19 CAR-T细胞疗法联合纳武单抗(Nivolumab)治疗11例R/R NHL,其ORR和CR率达81.81%和45.45%。

其他抑制PD-1激活影响CAR-T细胞功能的方法包括

CD28与PD-1共刺激受体的细胞外信号激活域共表达^[30],或修饰CAR-T细胞使其表达PD-1抑制性受体^[31]。与单独表达CAR的T细胞相比,这两种方法均可提高CAR-T细胞的杀伤效率和细胞因子分泌水平,同时可有效增强体内抗肿瘤效应。Rafiq等^[32]在CAR-T细胞的CAR结构中插入分泌PD-1阻断剂的基因片段,这种CAR-T细胞通过旁分泌和自分泌PD-1阻断剂的方式加强CAR-T细胞的杀瘤效应,并能在小鼠骨髓中获得长期存活。

3. 改善肿瘤微环境:机体内源性免疫抑制活动可使CAR-T细胞功能受到肿瘤微环境的影响。修饰CAR-T细胞使其分泌IL-12、IL-18、CD40配体(CD40L)等能保护CAR-T细胞免受肿瘤微环境的影响,提高CAR-T细胞的治疗有效率,延长其存活时间。

(1)IL-12:IL-12由p35亚基和p40亚基通过二硫键连接,又称为IL-12 p70。IL-12能够自分泌并减轻Treg细胞的抑制作用,通过肿瘤相关巨噬细胞和树突状细胞等调节肿瘤微环境,提高CAR-T细胞的抗肿瘤活性。Pegram等^[33]在表达人源性CD19的同源基因小鼠模型体内回输分泌IL-12的CAR-T细胞,在未进行化疗预处理的情况下,肿瘤清除能力明显提高。

(2)IL-18:促炎性细胞因子IL-18通过招募NK细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T细胞、B细胞调节机体内源性和适应性免疫应答。研究显示,分泌免疫调节因子IL-18的CAR-T细胞扩增活性增强、存活时间延长、抗肿瘤活性加强^[34]。同时,IL-18能够自分泌、耗竭巨噬细胞使其表型改变、加强内源性T细胞抗肿瘤活性,从而调节肿瘤微环境。因此IL-18可直接或通过内源性免疫系统加强CAR-T细胞的抗肿瘤活性。

(3)CD40L:CD40L是相对分子质量为33 000的II型跨膜糖蛋白,属于TNF- α 超家族。CD40与其同源性受体CD40L结合能促进T细胞增殖并提高CD8⁺T细胞的免疫活性。持续性表达CD40L的CAR-T细胞通过促进树突状细胞分泌IL-12、IFN- γ 提高CAR-T细胞抗肿瘤活性^[35]。

4. 联合放射性疗法:CAR-T细胞疗法是靶向某种特定抗原的免疫疗法,而放疗能激活NF- κ B和干扰素、增加促炎性细胞因子释放、诱导树突状细胞激活、使肿瘤细胞表面MHC I类分子表达增多,从而改善肿瘤微环境,使定位在肿瘤细胞上的CAR-T细胞发挥更强大的抗肿瘤作用^[36]。DeSelm等^[37]在小鼠胰腺肿瘤模型中发现CAR-T细胞疗法联合放疗使小鼠的CR率和PR率显著提高,此实验结果也在1例R/R DLBCL患者中得到证实。研究认为此高反应率主要由TRAIL配体介导,该配体由CAR-T细胞产生,并在放疗下促进肿瘤细胞死亡。

三、结语

随着分子免疫学迅速发展,CAR-T细胞疗法在血液系统恶性肿瘤中的应用已受到全世界的关注,许多血液系统恶性肿瘤患者获得缓解甚至可能治愈。尽管目前已取得显著的临床疗效,治疗后复发仍然是限制CAR-T细胞疗法临床应用的主要原因之一,尤其是对于R/R NHL患者。相信筛

选理想的靶向抗原、探索最佳靶抗原组合、改善肿瘤微环境、联合免疫检查点抑制剂或放疗等方法能够降低CAR-T细胞治疗R/R NHL的复发率,使患者获得更长的生存期。

参考文献

- [1] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleu- cel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(26):2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoal707447.
- [2] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 45-56. DOI:10.1056/NEJ- Moal804980.
- [3] Abramson JS. Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non- Hodgkin Lymphoma [J]. Transfus Med Rev, 2020, 34(1):29-33. DOI:10.1016/j.tmr.2019.08.003.
- [4] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleu- cel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1):31-42. DOI:10.1016/S1470- 2045(18)30864-7.
- [5] Bukhari A, El Chaer F, Koka R, et al. Rapid relapse of large B-cell lymphoma after CD19 directed CAR-T-cell therapy due to CD-19 antigen loss [J]. Am J Hematol, 2019, 94(10): E273- 273E275. DOI: 10.1002/ajh.25591.
- [6] Abramson JS, Lunning M, Palomba ML. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Aggressive B-Cell Lymphomas: Current and Future State of the Art [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39:446-453. DOI: 10.1200/EDBK_238693.
- [7] Turtle CJ, Hanafi LA, 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.
- [8] Cao J, Wang G, Cheng H, et al. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR- T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Am J Hematol, 2018, 93(7): 851-858. DOI: 10.1002/ajh.25108.
- [9] Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al. Intent-to-treat leuke- mia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults [J]. Blood, 2017, 129(25): 3322-3331. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769208.
- [10] Jiang P, Gu S, Pan D, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J]. Nat Med, 2018, 24(10):1550-1558. DOI:10.1038/s41591-018-0136-1.
- [11] Yan ZX, Li L, Wang W, et al. Clinical Efficacy and Tumor Microenvironment Influence in a Dose-Escalation Study of Anti- CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 6995-7003. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0101.
- [12] Turtle CJ, Hanafi LA, 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/scitrans- lmed.aaf8621.

- [13] Qu CJ, Ping NN, Wu Q, et al. Radiotherapy priming chimeric antigen receptor T cell therapy is a safe and promising approach in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients with high tumor burden [J]. *J Immunother*, 2019. DOI:10.1097/CJI.0000000000000284.
- [14] Gauthier J, Hirayama AV, Hay KA, et al. Factors associated with duration of response after CD19-specific CAR-T cell therapy for refractory/relapsed B cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (suppl):abstr 7567.
- [15] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, 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.
- [16] Long AH, Haso WM, Shern JF, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6):581-590. DOI: 10.1038/nm.3838.
- [17] Kramer AM, Ghorashian S, Cheung GW, et al. Construction and pre-clinical evaluation of a new anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. *Blood*, 2016, 128(22):1627. DOI:10.1182/blood.V128.22.1627.1627.
- [18] Blaesche F, Stenger D, Kaeuferle T, et al. Induction of a central memory and stem cell memory phenotype in functionally active CD4+ and CD8+ CAR T cells produced in an automated good manufacturing practice system for the treatment of CD19+ acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7):1053-1066. DOI:10.1007/s00262-018-2155-7.
- [19] Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo [J]. *Leukemia*, 2016, 30(2):492-500. DOI: 10.1038/leu.2015.247.
- [20] Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells [J]. *Blood*, 2008, 112(6):2261-2271. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843.
- [21] Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic Evaluation of Neurotoxicity in Children and Young Adults Undergoing CD22 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy [J]. *J Immunother*, 2018, 41(7):350-358. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000241.
- [22] Ormhøj M, Scarfò I, Cabral ML, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD79b Show Efficacy in Lymphoma with or without Cotargeting CD19 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23):7046-7057. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1337.
- [23] Qin H, Ramakrishna S, Nguyen S, et al. Preclinical Development of Bivalent Chimeric Antigen Receptors Targeting Both CD19 and CD22 [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2018, 11:127-137. DOI: 10.1016/j.omto.2018.10.006.
- [24] Schneider D, Xiong Y, Wu D, et al. A tandem CD19/CD20 CAR lentiviral vector drives on-target and off-target antigen modulation in leukemia cell lines [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5:42. DOI: 10.1186/s40425-017-0246-1.
- [25] Zah E, Lin MY, Silva-Benedict A, et al. T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(6):498-508. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0231.
- [26] Hossain N, Sahaf B, Abramian M, et al. Phase I Experience with a Bi-Specific CAR Targeting CD19 and CD22 in Adults with B-Cell Malignancies [J]. *Blood*, 2018, 132 (Supplement 1): 490. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110142.
- [27] John LB, Devaud C, Duong CP, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20):5636-5646. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0458.
- [28] Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR [J]. *Blood*, 2017, 129(8):1039-1041. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738245.
- [29] Cao Y, Lu W, Sun R, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Combination With Nivolumab Are Safe and Effective Against Relapsed/Refractory B-Cell Non-hodgkin Lymphoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:767. DOI: 10.3389/fonc.2019.00767.
- [30] Prosser ME, Brown CE, Shami AF, et al. Tumor PD-L1 co-stimulates primary human CD8(+) cytotoxic T cells modified to express a PD1:CD28 chimeric receptor [J]. *Mol Immunol*, 2012, 51(3-4):263-272. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.03.023.
- [31] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8):3130-3144. DOI: 10.1172/JCI83092.
- [32] Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, et al. Targeted delivery of a PD-1 blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9):847-856. DOI: 10.1038/nbt.4195.
- [33] Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning [J]. *Blood*, 2012, 119(18):4133-4141. DOI: 10.1182/blood-2011-12-400044.
- [34] Avanzi MP, Yeku O, Li X, et al. Engineered Tumor-Targeted T Cells Mediate Enhanced Anti-Tumor Efficacy Both Directly and through Activation of the Endogenous Immune System [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7):2130-2141. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.051.
- [35] Kuhn NF, Purdon TJ, van Leeuwen DG, et al. CD40 Ligand-Modified Chimeric Antigen Receptor T Cells Enhance Antitumor Function by Eliciting an Endogenous Antitumor Response [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3):473-488.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.02.006.
- [36] Minn I, Rowe SP, Pomper MG. Enhancing CAR T-cell therapy through cellular imaging and radiotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8):e443-e451. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30461-9.
- [37] DeSelm C, Palomba ML, Yahalom J, et al. Low-Dose Radiation Conditioning Enables CAR T Cells to Mitigate Antigen Escape [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(11):2542-2552. DOI: 10.1016/j.yth.2018.09.008.

(收稿日期:2019-11-07)

(本文编辑:律琦)