



· 论 著 ·

CAR-T治疗B细胞淋巴瘤不良反应的Meta分析

康 勋¹, 张锡友², 陈 峰¹, 李丹丹², 董倩倩², 宋清坤², 钟晓松², 李文斌¹

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤综合治疗病区, 北京 100050 ;
2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院脑胶质瘤科, 北京 100038

[摘要] 背景与目的: 复发、难治性B细胞淋巴瘤患者常规治疗方案难以奏效, 研究新的治疗技术和改善预后迫在眉睫。近年来, 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)技术在B细胞淋巴瘤治疗中的突破, 为复发、难治性B细胞淋巴瘤患者带来了新的希望。探讨在CAR-T技术治疗B细胞淋巴瘤的过程中, 细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性等不良反应的发生率, 为更加合理、安全地应用CAR-T提供理论依据。方法: 检索PubMed数据库和Cochrane Library数据库的英文文献, 研究从建库至2018年1月为止公开发表的CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的10篇文章。发生率作为结局指标, 按照不良反应(CRS和神经毒性)的不同, 采用Meta分析汇总发生率。结果: CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的过程中CRS的总发生率为57% (95% CI: 0.25~0.90), 神经毒性的总发生率为48% (95% CI: 0.30~0.66)。结论: CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的过程中CRS和神经毒性均有较高的发生率, 需要引起足够重视。

[关键词] 淋巴瘤, B细胞; 不良反应; Meta分析; 嵌合抗原受体T细胞; 发生率

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.002

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)08-0568-08

The toxicity of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in B-cell lymphoma: a Meta-analysis KANG Xun¹, ZHANG Xiyu², CHEN Feng¹, LI Dandan², DONG Qianqian², SONG Qingkun², ZHONG Xiaosong², LI Wenbin¹ (1. Department of General Nervous Cancer Therapy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Brain Glioma, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Correspondence to: LI Wenbin E-mail: liwenbin@ccmu.com

[Abstract] **Background and purpose:** For patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma, conventional therapy is not effective. Researching new treatment technology to improve prognosis is imminent. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) technology has high safety and remission rate in B-cell lymphoma. The incidence rates of cytokine release syndrome (CRS) and neurological toxicity in the treatment of B-cell lymphoma with CAR-T were investigated in this study, so as to provide guidance for CAR-T in the treatment of lymphoma. **Methods:** Following comprehensive retrieval of PubMed database and the Cochrane Library database in English literature, a quantitative and comprehensive analysis was conducted for ten articles regarding CAR-T in the treatment of B-cell lymphoma that were published from the establishment of the databases to Jan, 2018. The incidence rate was used as the outcome. According to the difference of toxicity, Meta-analysis of the incidence rate was performed. **Results:** The total incidence rate of CRS in B-cell lymphoma treated with CAR-T was 57% (95% CI: 0.25-0.90), while the total incidence rate of neurological toxicity in B-cell lymphoma treated with CAR-T was 48% (95% CI: 0.30-0.66). **Conclusion:** The incidence rates of CRS and neurological toxicity in B-cell lymphoma treated with CAR-T are both high.

[Key words] Lymphoma; B-cell; Toxicity; Meta-analysis; Chimeric antigen receptor T-cell; Incidence rate

淋巴瘤是一组起源于淋巴结和淋巴组织的恶性肿瘤, 按组织病理学改变, 淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)

基金项目: 国家自然科学基金(81470139); 北京市科技计划“首都临床特色应用研究”专项(Z181100001718127)。
通信作者: 李文斌 E-mail: liwenbin@ccmu.com

两大类。绝大多数NHL是B细胞淋巴瘤，其中以弥漫性大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）最为常见。B细胞淋巴瘤的治疗已取得很大进步，逐步形成以化疗、放疗、自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation, ASCT）等多种治疗为核心的综合治疗模式。但是，对于多次复发、难治性B细胞淋巴瘤患者，常规治疗方案难以奏效，研究新的治疗技术改善预后迫在眉睫。近年来，嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T）技术在B细胞淋巴瘤中的突破，为复发、难治性B细胞淋巴瘤患者带来了新的希望。在已有报道的治疗B细胞淋巴瘤的临床试验中，CAR-T取得了非常显著的疗效。但是，如同其他肿瘤治疗措施，CAR-T治疗过程中的不良反应是不可忽视的，其中以细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）和神经毒性尤为突出。CRS是指输注CAR-T后，大量细胞因子释放，诱导组织损伤，表现为一种包括发热、心动过速、低血压等急性症状的综合征^[1]，亦称细胞因子风暴（cytokine storm）。在CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的研究中，部分患者出现神经毒性，包括意识模糊、震颤、共济失调、失语、昏睡和癫痫发作等^[2]。本研究通过Meta分析的方法，探讨CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的过程中，CRS和神经毒性等不良反应的发生率，旨在为更加合理、安全地应用CAR-T提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

全面检索PubMed数据库和Cochrane Library数据库的英文文献，检索日期从建库至2018年1月止，采用主题词和自由词结合的检索方法，使用的检索字符串包括：① lymphoma、lymphomas、lymphoma、malignant、lymphomas、malignant、malignant lymphoma、malignant lymphomas；② CAR、CAR-T、CAR-T cell、CAR-T cells、chimeric antigen receptor、chimeric antigen receptor T-cell、chimeric antigen receptor T-cells、chimeric antigen receptor-modified

T-cell、chimeric antigen receptor-modified T-cells、chimeric antigen receptor-transduced T-cell、chimeric antigen receptor-transduced T-cells。并且对检索出的文献的参考文献进行二次检索，保证全面获取数据。

1.2 文献纳入标准

文献纳入标准：① 国内外公开发表的关于CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的研究；② 研究对象为B细胞淋巴瘤患者；③ 提供患者总数、CRS发生例数或神经毒性发生例数等Meta分析必要的信息；④ 文献语言限定为英文。

1.3 文献排除标准

文献排除标准：① 所有不符合纳入标准的文献；② 原始数据不完整，或前后不一致；③ 重复发表的研究；④ 完全没有提供诸如患者总数、CRS发生例数、神经毒性发生例数等Meta分析必要信息的文献；⑤ 综述、个案报道和动物实验；⑥ 低质量文献或严重偏倚的文献。

1.4 数据提取

由两名研究员根据文献的纳入标准和排除标准筛选所需的文献，对符合要求的文献进行质量评价并从中提取数据，包含文献作者、出版时间、患者总数、病理类型、目标抗原、不良反应发生例数等信息，整理数据并汇总。

1.5 结局指标

发生率（incidence rate）为发生例数占患者总数的百分比。

1.6 统计学处理

所有的数据处理均使用Stata 12.0软件完成。按照不同的不良反应（CRS和神经毒性），采用Meta分析汇总总反应率^[3]。异质性分析使用 I^2 检验和Q检验两种方法，当 $I^2 < 50\%$ ，且Q检验 $P > 0.1$ 时，可认为不存在异质性，采用固定效应模型进行分析，反之则存在异质性，选用随机效应模型进行合并分析。分别采取随机效应模型和固定效应模型对各因素进行合并，进行敏感性分析，若两项结果间未见明显差异，提示结果稳定。分别应用Begg法和Egger法检测文献的发表偏倚，Begg法 $P > 0.05$ ，Egger法 $P > 0.05$ ，提示无发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献的基本特征

初步检索出文献248篇, 根据纳入标准和排除标准, 最终纳入10篇文献, 均为高质量研究, 文献筛选流程图见图1。所有入选文献情况见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 CRS的总发生率

10项研究^[4-13]记录了CAR-T治疗B细胞淋巴瘤过程中CRS的发生率, 文献之间存在异质性 ($I^2=99.1\%$, $P=0.000$), 采用随机效应模型分析, 结果显示, 总发生率为57% (95% CI: 0.25~0.90), 提示CAR-T治疗过程中出现CRS的可能性较大 (图2)。

2.2.2 神经毒性的总发生率

6项研究^[5,8,10-13]记录了CAR-T治疗B细胞淋巴瘤过程中神经毒性的发生率, 文献之间存在异质性 ($I^2=81.8\%$, $P=0.000$), 采用随机效应模

型分析, 结果显示, 总发生率为48% (95% CI: 0.30~0.66), 提示CAR-T治疗过程中出现神经毒性的可能性亦较大 (图3)。

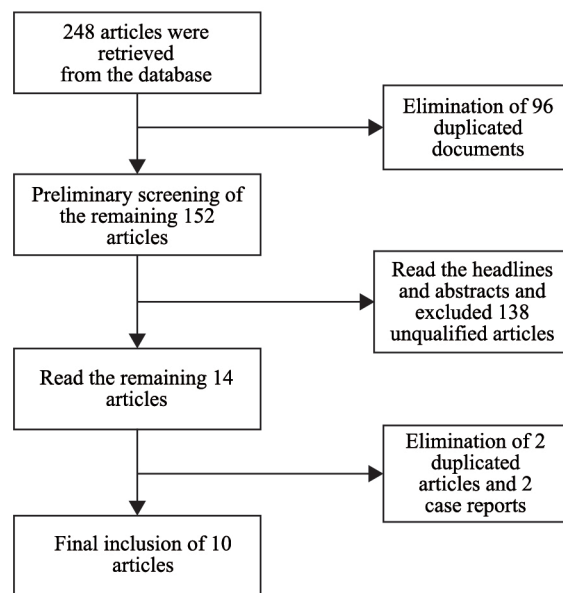


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Process of literature screening

表 1 所有入选文献情况

Tab. 1 Basic characteristics of the literature

Author	Year	Pathological type	Targets	CRS	Neurotoxicity
Jensen ^[4]	2010	FL/DLBCL	CD19/CD20	2/4	-
Kochenderfer ^[5]	2012	FL/SMZL	CD19	4/5	1/5
Till ^[6]	2012	FL/MCL	CD20	1/3	-
Wang ^[7]	2014	DLBCL	CD20	4/7	-
Kochenderfer ^[8]	2015	SMZL/PMBCL/DLBCL/low-grade NHL	CD19	11/11	5/11
Ramos ^[9]	2016	DLBCL/TFL/MCL/LPL	CD28	0/7	-
Turtle ^[10]	2016	LBCL/TFL/MCL/FL	CD19	4/32	9/32
Locke ^[11]	2017	DLBCL	CD19	6/7	6/7
Schuster ^[12]	2017	DLBCL/FL	CD19	16/28	11/28
Neelapu ^[13]	2017	DLBCL/FL/PMBCL	CD19	94/101	65/101

FL: Follicular lymphoma; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; SMZL: Splenic marginal zone lymphoma; PMBCL: Primary mediastinal B-cell lymphoma; Low-grade NHL: Low-grade non-Hodgkin lymphoma; MCL: Mantle cell lymphoma; PCMZL: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma; TFL: Transformed follicular lymphoma; LPL: Lymphoplasmacytic lymphoma; LBCL: Large B-cell lymphoma

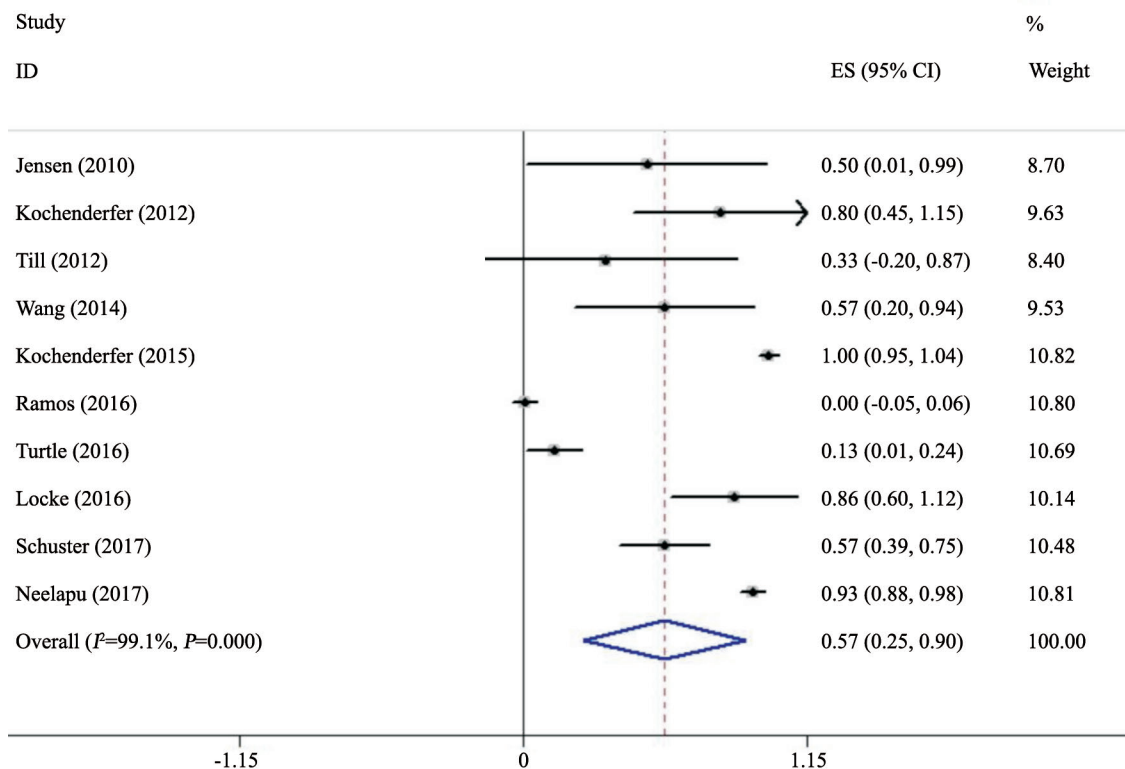


图 2 CRS总发生率的Meta分析结果

Fig. 2 Meta-analysis of the total incidence rate of CRS

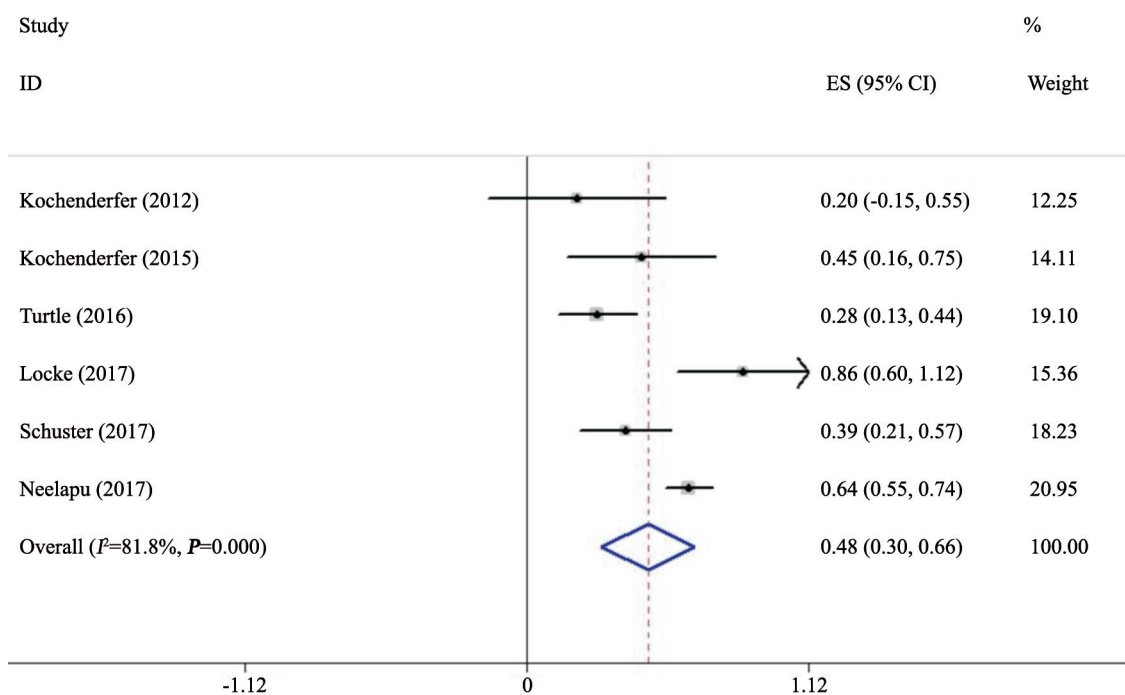


图 3 神经毒性总发生率的Meta分析结果

Fig. 3 Meta-analysis of the total incidence rate of neurological toxicity

现将上述2组Meta分析结果汇总如下(表2)。

2.3 敏感性分析

采取随机效应模型和固定效应模型对发生率分别进行合并, 具体结果见表3。其中CRS组的两项结果间存在较大差异, 神经毒性组的两项结

果间未见明显差异, 提示CRS组的合并结果不稳定, 神经毒性组的合并结果基本稳定。

2.4 发表偏倚

分别应用Begg法和Egger法检测文献的发表偏倚(表2), 结果显示Begg法和Egger法 P 值均大于0.05, 提示两组Meta分析无发表偏倚存在。

表2 Meta分析结果汇总

Tab. 2 Summary of Meta-analysis

Item	Accurance (95%CI)	I^2	P value (Q test)	P value (Begg method)	P value (Egger method)
CRS	57% (0.25-0.90)	99.1%	0.000	0.371	0.664
Neurological toxicity	48% (0.30-0.66)	81.8%	0.000	0.707	0.470

表3 敏感性分析

Tab. 3 Analysis of the sensitivity

Group	Incidence of consolidation of random effect models (95% CI)	Incidence of merger of fixed-effect models(95% CI)
CRS	57% (0.25-0.90)	67% (0.65-0.70)
Neurotoxicity	48% (0.30-0.66)	53% (0.46-0.60)

3 讨 论

淋巴瘤临床表现具有多样性, 可发生在身体的任何部位, 发病率有逐年增多的趋势。据报道在2016年美国DLBCL新增27 650例, 约占成熟B细胞淋巴瘤的26%, 其次较为常见的依次为滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL), 约占成熟B细胞淋巴瘤的13%、7%和3%^[14]。在以化疗、放疗、ASCT等多种治疗为核心的综合治疗模式下, 某些B细胞淋巴瘤亚型已有治愈的可能。以DLBCL为例, DLBCL的一线治疗方案是以蒽环类药物为基础的化疗方案, 如经典的R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松), 疗效是显著的。但是, 对于某些DLBCL患者, 常规治疗方案难以奏效, 对R-CHOP方案无应答, 称为原发难治性DLBCL。此外, 对一线治疗敏感的DLBCL患者中, 约40%在5年内会复发^[15]。对于这两类DLBCL患者, 标准的二线治疗方案是补救性化疗+ASCT^[16-17], 但是据报道二线治疗仅对

23%~29%的原发难治性DLBCL起作用^[18], 其中位无进展生存期仅3个月^[19]。经二线治疗再次复发的患者, 其中位总生存期仅10个月^[20-21]。因此, 对于复发、难治性B细胞淋巴瘤患者, 研究新的治疗技术和改善预后迫在眉睫。

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)是一种人工融合蛋白, 由3个部分组成, 包括细胞内的信号转导区域、跨膜区域和细胞外的抗原结合区域, 表面嵌合CAR蛋白的T细胞即为CAR-T^[22]。CAR的分子机制, 与其特殊的分子结构密切相关。CAR的抗原结合区域本质上是抗体单链可变区(single chain fragment variable, scFv), 可以特异性地识别肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)。当CAR的细胞外抗体结构特异性地识别TAA后, CAR将活化T细胞的信号通过跨膜区域传递至细胞内, 通过一系列信号转导, 引起T细胞的活化和增殖。CAR-T通过两种途径杀死肿瘤细胞, 一是释放穿孔素/颗粒酶等细胞毒素介导靶细胞凋亡, 二是表达介导细胞凋亡的细胞因子FasL, 同时分泌TNF- α 等效应分子, 进一步诱导靶细胞凋亡^[23]。CD19的表达几乎贯穿于整个B细胞发育的过程, 因此CD19成为CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的理想靶点, 靶向

CD19的CAR-T是临床上应用最广、研究最全面的过继性细胞免疫治疗方法^[24]。除CD19外, CD20^[4]、CD22^[25]、κ轻链^[9]、ROR1^[26]也是具有一定潜力的靶点。

近年来, 多家临床中心进行了CAR-T的临床试验, 在治疗B细胞淋巴瘤中取得了令人印象深刻的成效。CAR-T技术虽然已经在B细胞淋巴瘤中显示出巨大的潜力, 其不良反应仍是一个不可忽视的问题, 严重的不良反应是限制CAR-T疗效的最大障碍。CAR-T治疗过程中常见的问题包括CRS、神经毒性、肿瘤溶解综合征及脱靶效应等。

① CRS: 输注CAR-T后T细胞、B细胞、NK细胞及单核-巨噬细胞释放大量细胞因子, 诱导组织损伤, 出现包括发热、心动过速、低血压等症状的综合征, 即CRS, 是CAR-T治疗过程中最常见的急性不良反应。除上述症状外, CRS还包括乏力、恶心、头痛、胸闷、呼吸困难、腹泻、皮疹、谵妄等症状, 实验室检查可发现肝酶升高、肌酐升高、急性肾衰竭, 超声心动图还可发现心脏射血分数降低^[27]。CRS的严重程度与CAR-T输注量、血中CAR-T数量峰值、血清细胞因子水平(包括IFN- γ 、TNF- α 、IL-6等)及C反应蛋白水平有关^[5,8,10]。Turtle等^[10]报道的一项抗CD19的CAR-T治疗淋巴瘤的试验中, 12.5%的患者存在严重的CRS, 需要进入重症监护病房并服用免疫抑制类药物。Kochenderfer等^[2]报道的另一项抗CD19的CAR-T治疗淋巴瘤的试验中, 部分患者亦存在严重的CRS, 13.6%的患者需要应用升压类药物, 9%的患者需要机械通气辅助呼吸。② 神经毒性: 严重CRS患者可出现可逆性神经系统综合征, 包括意识模糊、震颤、共济失调、失语、昏睡和癫痫发作等症状。神经毒性的发病机制不明, 神经毒性可以与CRS同时存在, 亦可以单独存在, 提示两者的病理生理学机制并不完全相同^[11], 此外, 中枢神经系统组织并不表达CD19等TAA, 无法单纯用脱靶效应解释其原因^[8,28]。Kochenderfer等^[29]认为严重的神经毒性可能与CAR-T治疗前未进行预处理有关, Turtle等^[30]认为严重的神经毒性

可能与IL-6浓度有关。与CRS相似, 神经毒性的严重程度与CAR-T输注量、血液中CAR-T数量峰值、血清细胞因子水平(包括IL-2、IL-6、IL-10、IL-15、IL-18、IFN- γ 等)以及C反应蛋白、铁蛋白、TIM-3和颗粒酶B水平有关^[2,10]。③ 肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS): TLS指肿瘤细胞大量溶解破坏, 细胞内物质快速释放, 超过了肝脏代谢和肾脏排泄的能力, 使代谢产物蓄积而引起高尿酸血症、高钾血症、高磷血症等代谢紊乱, 进而导致严重的心律失常或急性肾功能衰竭。输注CAR-T后的几周内应给予相应措施预防TLS。④ 脱靶效应: CAR-T与正常组织表达的TAA结合后对正常组织产生的毒性即为脱靶效应, 例如B细胞发育不全便是抗CD19的CAR-T治疗的一种脱靶毒性, B细胞发育不全可引起长期的低 γ 球蛋白血症, 增加机会性感染的概率^[31-32]。

CRS和神经毒性是CAR-T治疗常见的两种不良反应, 多数文献均报道了上述两种不良反应的发生例数, 因此本文选择CRS和神经毒性的发生率进行Meta分析。本Meta分析结果显示, CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的过程中CRS的发生率为57%, 神经毒性的发生率为48%, 提示CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的过程中CRS和神经毒性均有较高的发生率, 应该予以重视。但是, 本研究存在一定的局限性: ① 由于CAR-T是一种新兴的治疗手段, 开展时间较短, 缺乏大规模研究的数据, 进行Meta分析的样本量过少。② 可能存在未公开发表的阴性结果文章。③ 目前未见关于CAR-T疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 多数文献为病例数较少的临床前研究, 研究中分组的随机性较小, 无法保证变量的控制。④ 临床多关注3级以上的不良反应, 鉴于部分文献没有对不良反应进行分级, 本文未进行分级的研究。

研究表明, 绝大多数CAR-T治疗相关的不良反应可在输注CAR-T的两周内消除, 但是这些短期的不良反应可能相当严重, 甚至是致命的, 因此针对这些不良反应的治疗尤其重要。根据CRS的最新管理指南, CRS分为5个级别。1级一般以

发热为主, 无生命危险, 对症处理即可。2级及以上级别均需不同的干预及支持治疗, 例如抗IL-6受体抗体托珠单抗以及类固醇激素。Turtle等^[10]报道应用托珠单抗已成功减轻了B细胞淋巴瘤患者中CRS的毒性, 是治疗CRS首选药物, 但是Kochenderfer等^[8]报道已经出现部分对托珠单抗耐药的病例。类固醇激素可能导致CAR-T功能减弱、诱导凋亡, 目前作为CRS的二线用药^[33]。出现神经毒性的患者脑脊液中IL-6水平升高, 托珠单抗无法通过血脑屏障, 无法降低脑脊液中IL-6水平, 而且阻断外周IL-6受体有令脑脊液中IL-6水平进一步升高的风险, 因此托珠单抗并非神经毒性的一线用药^[34]。Brudno等^[33]发现类固醇激素可以通过血脑屏障, 选择其作为治疗神经毒性的一线用药。此外, 尚有研究发现可以将一种“自杀基因”导入CAR-T中, 当出现CRS时可以启动“自杀基因”, 降低CRS发生^[35]。

针对B细胞淋巴瘤多种靶点的CAR-T, 不少国家和地区的医疗机构已进行了大量的临床试验, 在已有报道的治疗B细胞淋巴瘤的临床试验中CAR-T表现出卓越的疗效。相信在不久之后, CAR-T治疗必将在人类征服B细胞淋巴瘤的战斗中再建奇功。

[参 考 文 献]

- [1] LEE W L, SLUTSKY A S. Sepsis and endothelial permeability [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 689-691.
- [2] 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.
- [3] WILLIAMSON P R, SMITH C T, HUTTON J L, et al. Aggregate data Meta-analysis with time-to-event outcomes [J]. *Stat Med*, 2002, 21(22): 3337-3351.
- [4] JENSEN M C, POPPLEWELL L, COOPER L J, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(9): 1245-1256.
- [5] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, FELDMAN S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells [J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2709-2720.
- [6] TILL B G, JENSEN M C, WANG J, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results [J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3940-3950.
- [7] WANG Y, ZHANG W Y, HAN Q W, et al. Effective response and delayed toxicities of refractory advanced diffuse large B-cell lymphoma treated by CD20-directed chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(2): 160-175.
- [8] 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.
- [9] RAMOS C A, SAVOLDO B, TORRANO V, et al. Clinical responses with T lymphocytes targeting malignancy-associated kappa light chains [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2588-2596.
- [10] TURTLE C J, SOMMERMEYER D, BERGER C, et al. Therapy of B cell malignancies with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells of defined subset composition [J]. *Blood*, 2014, 124: 384.
- [11] 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.
- [12] SCHUSTER S J, SVOBODA J, CHONG E A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554.
- [13] 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.
- [14] TERAS L R, DESANTIS C E, CERHAN J R, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(6): 443-459.
- [15] FEUGIER P, VAN HOOFF A, SEBBAN C, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) [J]. *Blood*, 2010, 107(12): 4636-4642.
- [16] PHILIP T, GUGLIELMI C, HAGENBEEK A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23): 1540-1545.
- [17] VOSE J M, ZHANG M J, ROWLINGS P A, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2): 406-413.
- [18] ELSTROM R L, MARTIN P, OSTROW K, et al. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications

- for the development of novel therapeutic strategies [J] . Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(3): 192-196.
- [19] TELIO D, FERNANDES K, MA C, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma: outcomes and prognostic factors [J] . Leuk Lymphoma, 2012, 53(5): 836-841.
- [20] VAN DEN NESTE E, SCHMITZ N, MOUNIER N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study [J] . Bone Marrow Transplant, 2017, 52(2): 216-221.
- [21] NAGLE S J, WOO K, MICK R, et al. Outcomes of patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who progress after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. [J] . Am J Hematol, 2013, 88(10): 890-894.
- [22] CHEADLE E J, GORNALL H, BALDAN V, et al. CAR T cells: driving the road from the laboratory to the clinic [J] . Immunol Rev, 2014, 257(1): 91-106.
- [23] ASCIERTO P A, ADDEO R, CARTENI G, et al. The role of immunotherapy in solid tumors: report from the Campania Society of Oncology Immunotherapy (SCITO) meeting, Naples 2014 [J] . J Transl Med, 2014, 12(1): 291.
- [24] DAI H, WANG Y, LU X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy [J] . J Natl Cancer Inst, 2016, 108(7): 439.
- [25] HASO W, LEE D W, SHAH N N, et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J] . Blood, 2013, 121(7): 1165-1174.
- [26] BERGER C, SOMMERMEYER D, HUDECEK M, et al. Safety of targeting ROR1 in primates with chimeric antigen receptor-modified T cells [J] . Cancer Immunol Res, 2015, 3(2): 206-216.
- [27] BRENTJENS R J, DAVILA M L, 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.
- [28] UCKUN F M, JASZCZ W, AMBRUS J L, et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins [J] . Blood, 1988, 71(1): 13-29.
- [29] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, FELDMAN S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells [J] . Blood, 2012, 119(12): 2709-2720.
- [30] 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.
- [31] 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 [J] . PloS One, 2013, 8(4): e61338.
- [32] SHANK B R, DO B, SEVIN A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in hematologic malignancies [J] . Pharmacotherapy, 2017, 37(3): 334-335.
- [33] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J] . Blood, 2016, 127(26): 3321-3330.
- [34] 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.
- [35] DI STASI A, TEY S K, DOTTI G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy [J] . N Engl J Med, 2011, 365(18): 1673-1683.

(收稿日期: 2019-01-23 修回日期: 2019-07-03)