

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.003

· 专家论坛(专题) ·

## CAR-T 细胞在肿瘤治疗中的机遇与挑战

姚超,钱程(第三军医大学附属西南医院生物治疗中心,重庆 400038)

**[摘要]** 近年来,嵌合抗原受体基因修饰 T (CAR-T) 细胞作为“活的药物”在血液肿瘤治疗中取得了令人振奋的效果,成为肿瘤治疗新的发展方向,得到了医学界广泛的认可。纵观免疫细胞治疗技术的发展历程,任何一项新的治疗手段从实验室到临床应用都需要一个不断完善的过程,CAR-T 细胞治疗技术同样如此。虽然它在血液系统恶性肿瘤的治疗中显示出前所未有的疗效,如对晚期复发难治性急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗的完全缓解(CR)可达到 90%,对慢性淋巴细胞白血病(CLL)和部分 B 细胞淋巴瘤的 CR 达到 50% 以上,但目前 CAR-T 细胞疗法在血液肿瘤的治疗过程中尚存在脱靶效应、毒副作用、体内持续时间短、复发率高等问题;在 CAR-T 细胞治疗实体瘤方面,其安全性和有效性已得到证实,但疗效还有待提高。针对上述问题,笔者总结出提高 CAR-T 细胞治疗效果的六大策略:(1)克服患者本身 T 细胞的缺陷;(2)选择 CAR-T 细胞的最佳培养条件;(3)制定靶细胞刺激的最佳方案;(4)确定化疗预处理方案;(5)实现 CAR 的人源化;(6)加强共刺激信号的组合。本文对近年来 CAR-T 细胞治疗技术的研究进展及该领域中亟需解决的问题作一分析与展望。

**[关键词]** 肿瘤;嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞;免疫治疗

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)01-0006-06

## Opportunities and challenges of CAR-T cell for tumor therapy

YAO Chao, QIAN Cheng (Biotherapy Center, Southwest Hospital Affiliated to Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** Currently, chimeric antigen receptor gene-modified T (CAR-T) cell as a viable medicine has achieved exciting efficacy in therapies of blood cancers, which has been widely recognized as a new direction of tumor treatment by the medical community. Throughout the development course of cellular immunotherapy technology, any novel therapy approach needs a continuous improvement process from laboratory to clinical application, does as the CAR-T cell therapy technique. Although it showed unprecedented efficacy in the therapy for hematologic malignancies: the CR rate of advanced recurrent relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) can reach 90%, and the CR rate of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and partial B-cell lymphoma can also reach more than 50%, some problems still exist in the course of treating hematologic malignancies with the CAR-T, such as off-target effect, toxic side effects, short duration of *in vivo*, high rate of recurrence and so on. It has been conformed that treatment of solid tumors with the CAR-T is safe and effective, but its efficacy remains to be improved. In view of the above problems, the author summarizes six strategies to improve the therapeutic efficacy of the CAR-T: (1) Overcoming defects of T cells in the patients; (2) Selecting optimal culture conditions for the CAR-T cell; (3) Instituting Optimal program of target cell stimulation; (4) Confirming approach of pre-condition by chemotherapy; (5) Achieving the humanized CAR; (6) Enhancing combination of co-stimulatory signals. This article reviewed recent progresses of the CAR-T cytotherapy technique and urgently solved problems in this field.

**[Key words]** cancer; chimeric antigen receptor modified-T (CAR-T) cell; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(1): 6-11. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.003]



**钱程** 教授、博士生导师,现任第三军医大学西南医院生物治疗中心主任、国家精准医学生物治疗国际联合研究中心主任、国家重点研发计划首席科学家等。美国基因治疗协会和肝病协会、欧洲基因治疗协会会员。主持完成欧共体第五框架科研项目、西班牙科技部和卫生部重点项目、中国国家重点研发计划、国家“863”、“973”、自然科学基金重大、重点项目及重大国际合作等课题 30 项,发表 SCI 论文 142 篇,总影响因子超过 700,被引 3 000 余次。

**[基金项目]** 国家重点研发计划资助项目(No. 2016YFC1303400); 国家自然科学基金资助项目(No. 81520108025, No. 81330048)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303400), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81520108025, No. 81330048)

**[作者简介]** 姚超(1985-),男,硕士,主要从事肿瘤生物治疗、肿瘤干细胞和上皮间质转化的基础研究,E-mail: leon-yao@163.com

**[通信作者]** 钱程(QIAN Cheng, corresponding author), E-mail: cqian3184@163.com

**[优先发表]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170110.1422.004.html>

自 1985 年以来,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)就把肿瘤的生物治疗列为肿瘤综合治疗第四大模式。2000 年举行的国际肿瘤生物基因治疗年会也指出:“生物治疗是目前知道的唯一有望完全消灭癌细胞的治疗手段,21 世纪是肿瘤生物治疗的世纪”。2011 年国际权威杂志《自然》及《临床肿瘤学》分别发表题为“肿瘤免疫治疗的时代已经来临”的评论文章,指出未来免疫细胞治疗可能在肿瘤综合治疗中占据非常重要的位置<sup>[1-2]</sup>。美国《科学》杂志更是将肿瘤免疫治疗列在 2013 年度突破性研究进展第一位,认为其是肿瘤治疗的重大转折点<sup>[3]</sup>。2015 年美国临床肿瘤学会年会发布的《ASCO 年度报告:2015 临床肿瘤学进展》中,将嵌合抗原受体基因修饰 T(chimeric antigen receptor, CAR-T)细胞治疗技术作为实现复发性白血病治疗突破的前兆。近期,麻省理工科技评论公布了“2016 年十大突破技术”,这些技术代表了当前世界科技的发展前沿和未来发展方向,反映了近年来世界科技发展的新特点和新趋势;而“免疫工程-杀伤性 T 细胞”位居榜首。由此可见,免疫细胞治疗尤其是 CAR-T 细胞治疗技术已经成为癌症综合治疗中最前沿的疗法之一。笔者以 CAR-T 细胞治疗技术的机遇和挑战为出发点,将 CAR-T 细胞的临床研究进展进行总结,并对未来 CAR-T 细胞治疗技术的发展和须要解决的问题作一展望。

## 1 CAR-T 细胞的概念和发展历程

### 1.1 CAR-T 细胞的概念

CAR-T 细胞治疗是通过将外源性人工设计的 CAR 基因导入 T 细胞内进行基因修饰改造后得到表达有 CAR 的 T 细胞<sup>[4]</sup>,继而将这些细胞体外规模化扩增后,回输给患者进行治疗的方法。CAR-T 细胞通过其表达的 CAR 能特异性地识别并杀伤肿瘤细胞,属于精准肿瘤免疫细胞治疗。CAR 的基础设计中包括一个胞外的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)结合区,通常来源于多克隆抗体抗原结合区域的 scFv 段(single-chain variable fragment),一个穿膜区和一个胞内信号区<sup>[5]</sup>,将其有序地结合在一起,并组装在 T 细胞上。当 CAR 受到特异性抗原识别后可为 T 细胞提供活化信号并通过胞内结构域转导该信号,引起 T 细胞的活化,从而发挥 T 细胞杀伤作用,并释放大量细胞因子对肿瘤细胞进行攻击。

### 1.2 CAR-T 细胞的发展历程

CAR-T 细胞的出现与研究已经有 20 多年的历

史了,随着免疫学和基因工程学的发展,CAR-T 细胞的设计和应用已经取得了长足的进展。第一代的 CAR 只有一个胞内信号组分 CD3 $\zeta$  或者 Fc $\gamma$ RI 分子<sup>[6]</sup>,由于胞内只有一个活化结构域,因此它只能引起短暂的 T 细胞增殖和较少的细胞因子分泌,并不能提供长时间的 T 细胞扩增信号和持续的体内抗肿瘤效应,所以并没有取得很好的临床疗效。第二代的 CAR 在原有构造的基础上引入了一个共刺激分子,如 CD28、4-1BB、OX40 或 ICOS<sup>[7]</sup>,这样的组合极大程度上改善了第一代 CAR 的短板。共刺激分子可活化 T 细胞内的 JNK、ERK、NF- $\kappa$ B 等信号通路<sup>[8]</sup>,不仅可以促进 T 细胞的增殖还可以增加 IL-2 等细胞因子的分泌<sup>[9]</sup>。不难看出,搭载了“第二信号”的第二代 CAR 较之第一代 CAR 抗原特异性不变,而 CAR-T 细胞在体内的持续时间更持久,杀伤肿瘤细胞能力更强。为了进一步加强 CAR-T 细胞的持续时间和对肿瘤细胞的杀伤能力,研究者<sup>[10]</sup>在 CAR 的设计上串联了一些新的免疫共激活信号分子,如 CD27、CD134 等,从而发展到第三代和第四代的 CAR。由于第三代和第四代的 CAR 共刺激信号更多,可分泌更多的细胞因子,在体内的免疫反应更加的强烈,所以基于安全性和有效性的全面考虑,目前在血液肿瘤的临床试验中应用更多的依然是第二代 CAR-T 细胞治疗技术。

## 2 CAR-T 细胞的临床研究进展

### 2.1 CAR-T 细胞在血液肿瘤治疗中的研究成果

CAR-T 细胞技术目前在血液肿瘤的治疗中已经取得了巨大成功,前期的临床研究<sup>[11-13]</sup>显示,特异性靶向 CD19 分子的 CAR-T(CD19-CAR-T)细胞能有效地靶向治疗 B 细胞性恶性肿瘤(CD19 分子表达阳性),包括复发难治性的 B 急性淋巴细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphomas)。有数据<sup>[14]</sup>表明,其对晚期复发难治性 ALL 的治疗有效率可达到 90%,对 CLL 和部分 B 细胞淋巴瘤的有效率 >50%<sup>[15-16]</sup>,其疗效令人振奋。

2012 年,美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)报道了使用 CD19-CAR-T 细胞治疗 8 例 B-ALL 的研究<sup>[17]</sup>,最终有 6 例获得了完全缓解,CR 达 75%。此后两年内,分别由 4 个研究小组进行了 20 多例血液系统肿瘤 CAR-T 细胞治疗,但患者例数均较少<sup>[18-20]</sup>。2014 年之后,有病例数较多的研究报道出现,并且 CAR-T 细胞治疗后的生存率和

复发情况分析也相继披露。有研究<sup>[21]</sup>报道了16例病例的治疗情况,15例完全缓解,CR为94%。June等<sup>[14]</sup>报道CD19-CAR-T细胞治疗30例ALL患者,27例完全缓解,CR为90%;持续6个月无病生存期(DFS)为67%,总生存率是78%。2015年Rosenberg与其研究小组<sup>[15-16]</sup>报道了CD19-CAR-T细胞治疗包括ALL、CLL和淋巴瘤这三种疾病的数据。7例可评估的弥漫大B淋巴瘤患者中有4例获得了CR,其中的3例获得了部分缓解(PR)(9~22个月),所有6例慢性B细胞恶性患者都获得了CR或PR,4例CLL患者有3例获得了持续性的CR。20例ALL患者中,8例患者在回输之前接受过异体造血干细胞移植,回输后14例患者有反应,反应率为70%,而且12例患者达到了微小残留病变(minimal residual disease, MRD)阴性的效果。

CD19-CAR-T细胞治疗血液恶性疾病疗效显著,大多数研究数据显示其治疗的反应率和6个月的DFS在50%以上,可以说是血液恶性疾病治疗史的重大突破。因此相对于目前血液恶性疾病的常规治疗手段,CAR-T细胞治疗比化疗杀瘤更为有效,比造血干细胞移植节约费用且无需配型,优势非常明显,已经成为攻克血液肿瘤的一件利器。

## 2.2 CAR-T细胞在实体瘤中的研究动态

CAR-T细胞治疗实体瘤大约从2006年开始,美国NIH的Grover等<sup>[22]</sup>开始靶向FR- $\alpha$ 阳性的10例卵巢癌的CAR-T细胞治疗临床试验,荷兰的Lamers等<sup>[23]</sup>开发了靶向CAIX阳性的12例肾细胞癌的CAR-T细胞治疗临床试验,均是使用了没有带共刺激信号的第一代CAR,治疗效果均不理想,但安全性较高。近几年的CAR-T细胞治疗研究中,研究者们开展了一系列针对实体瘤靶点的CAR-T细胞治疗,靶点包括CEA、HER2、GD2、EGFR、GPC3等肿瘤相关抗原,并且使用了第二代或第三代CAR-T,引入了共刺激信号CD28和CD137等,大大增强了CAR-T细胞的增殖、存活和杀伤能力。2015年Brown等<sup>[24]</sup>报道的结直肠癌的CAR-T治疗中的8例可评估患者中,仅有1例患者疗效评价为疾病稳定(SD)。Ahmed等<sup>[25]</sup>报道的HER2阳性肉瘤的CAR-T治疗中,17例病灶可评估患者中,有15例患者疗效评价为疾病进展(PD),仅2例患者达到了SD。

在近期的“2016下一代CAR-T&TCR-T研讨会”的会议报道中,针对EGFR、GPC3阳性肿瘤的CAR-T细胞治疗中,少部分瘤荷较轻的患者取得了CR或PR,虽然CR和PR比例仍然较低,但效果已

经明显优于之前所发表的其他结果。这些结果均提示利用CAR-T细胞治疗实体瘤是安全可靠的,但是疗效还有待于提高。所以,目前实体瘤CAR-T细胞治疗的研究热点主要集中在如何提高CAR-T细胞疗效,包括延长CAR-T细胞在患者体内的存活时间,增加CAR-T细胞的归巢能力等。临床前研究<sup>[26]</sup>已证实,转入并表达趋化因子受体(CXCR2等)或细胞因子(IL-12等)的CAR-T细胞的肿瘤杀伤能力有明显提高。另外,联合免疫检验点抑制剂,如PD-1抑制剂,或联合靶向PD-1和肿瘤相关抗原的CAR-T细胞治疗效果也有明显提高<sup>[27]</sup>。

## 3 CAR-T细胞治疗技术的优势

在过继免疫疗法(adoptive immunotherapy)的道路上研究者也进行了诸多的探索,如淋巴因子激活的杀伤(lymphokine activated killer, LAK)细胞、DC、CIK细胞都曾作为肿瘤的免疫治疗手段,但是由于以上各种治疗方法均缺乏特异性识别TAA和杀伤特定肿瘤靶细胞的能力,在临床上并未取得预期的疗效。相比较而言,CAR-T细胞治疗在血液恶性肿瘤治疗中取得了非常高的临床反应率,这样的高反应率是以往任何一种治疗手段都无法达到的,所以得到了国际上一些著名学术期刊的报道,并在世界各引发了临床研究的热潮。CAR-T细胞较其他基于T细胞的治疗方式存在以下优势:(1)CAR-T细胞的作用过程不受MHC的限制;(2)鉴于很多肿瘤细胞表达相同的肿瘤抗原,针对某一种肿瘤抗原的CAR基因构建一旦完成,便可以广泛利用;(3)CAR既可以利用肿瘤蛋白质抗原,又可利用糖脂类非蛋白质抗原,扩大了肿瘤抗原的靶点范围;(4)降低了使用患者自体细胞的排异反应风险;(5)CAR-T细胞具有免疫记忆功能,可以长期在体内存活。

## 4 CAR-T细胞治疗肿瘤面临的挑战

### 4.1 CAR-T治疗血液肿瘤的瓶颈

虽然,CAR-T细胞治疗在血液肿瘤中已经取得了很瞩目的疗效,但是依然面临着挑战:(1)CAR-T细胞治疗过程中可能会发生脱靶效应。其原因是CAR-T细胞进入患者体内不仅会杀伤表达靶向抗原的肿瘤细胞,而且也会对某些同样表达靶向抗原的人体正常细胞或组织器官进行攻击,从而造成器官衰竭等严重后果。例如2010年在对一位ERBB2高表达的癌症患者进行CAR-T细胞治疗时,在细胞回输后5d患者死亡,可能与心肺等正常组织表达

相应抗原而受到攻击有关<sup>[28]</sup>。如果靶抗原分子仅是肿瘤特异的表面分子,而其他的人体正常组织不表达该分子就可避免脱靶效应的发生,不过严格意义上的肿瘤特异性分子目前还是极其缺少的。因此,寻找仅存在于肿瘤细胞表面的特异性分子是推动 CAR-T 细胞治疗技术发展的首要任务。(2)毒副作用的产生。CAR-T 细胞治疗过程中可能会出现的一些毒副作用,如感染、发热、焦虑、乏力、急性呼吸窘迫综合征、严重神经毒性(serious neurotoxicity, SNT)、肿瘤裂解综合征(tumorlysis syndrome, TLS)、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等。单纯的发烧、焦虑、乏力等全身症状经对症处理即可控制,而 CRS 需要全程严格监控和治疗。目前已报道的血液肿瘤的 CAR-T 细胞治疗过程中均出现了不同程度的 CRS 反应,其主要原因是患者注射 CAR-T 细胞后,体内的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-12、IFN- $\alpha$ 、GM-CSF 等细胞因子水平迅速上升引起的全身性炎症反应<sup>[29]</sup>。严重的 CRS 反应可能会危及患者的生命,因此如何正确并及时地处理 CRS 是值得深究的课题。目前在临床试验过程中可采用妥珠单抗(IL-6 特异性的单克隆抗体)来控制严重的 CRS(severe CRS, sCRS)反应<sup>[30]</sup>。(3)治疗后疾病复发的问题。很多患者在治疗前期的反应率很高,疗效也非常好,但是一段时间后就会病灶复发,其原因可能与 CAR-T 细胞在体内的持续时间有关。(4)患者的个体差异性会导致制备出的细胞也不一样,那么疗效可能也会存在差异。将来通过生物学大数据和患者个体化序列的比对分析,预先发现其中的个体差异则会制备出特异性更高、安全性更好的 CAR-T 细胞。

#### 4.2 CAR-T 细胞治疗实体瘤的困难

相对于 CAR-T 细胞治疗血液系统肿瘤令人振奋的疗效,CAR-T 细胞治疗实体瘤的效果目前则没有那么理想。归纳总结目前在 CAR-T 细胞治疗实体瘤中存在的诸多困难。(1)肿瘤特异性抗原的选择:如前所述,虽然现在已经有了如 CEA、HER2 等靶点,但是它们依然存在脱靶效应的风险,所以选择一个更加特异的抗原分子靶标是未来的研究重点。(2)CAR-T 细胞的归巢能力:CAR-T 细胞要到达肿瘤组织,它需要穿过细胞外基质(extracellular matrix, ECM),再克服免疫抑制环境,所以当 CAR-T 细胞到达肿瘤组织后,其活性及数量可能已经大打折扣,治疗效果也就无法到达预期目标。所以,如何提高 CAR-T 细胞归巢肿瘤组织的能力也是一个重要的研究方向。Caruana 等<sup>[31]</sup>研究发现,使 CAR-T 细

胞高表达肝素酶可提高其归巢实体瘤的能力。(3)肿瘤微环境可以影响免疫细胞功能:有研究<sup>[26]</sup>显示,肿瘤微环境中的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)可明显地抑制 CAR-T 细胞的功能和活性,将 CAR-T 细胞转入并表达 IL-12 可以克服肿瘤微环境对 CAR-T 细胞的抑制作用,从而增强治疗效果。(4)肿瘤细胞的异质性和可塑性:不同的肿瘤细胞,其形态、表型和功能可能也存在差异,部分具有启动肿瘤的能力,部分负责侵袭转移,部分具有耐药作用<sup>[32]</sup>。正是肿瘤细胞存在异质性和可塑性,研究靶向多种不同表型肿瘤细胞的 CAR-T 细胞可能是未来重要发展方向。(5)肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的存在:CSC 是一群具有自我更新、多向分化潜能、可起始肿瘤细胞,CSC 参与肿瘤的侵袭、转移、复发以及对放化疗的耐受<sup>[33]</sup>。CSC 的存在,可能是癌症患者预后差和难以治愈的关键,那么靶向 CSC 的 CAR-T 细胞治疗则是从根源上解决肿瘤转移复发的关键。前期笔者在肝癌细胞中建立了 CSC 的研究平台,发现 NANOG 阳性细胞具有 CSC 的特征<sup>[34]</sup>。利用该平台,笔者研究团队获得了一些靶向 CSC 的特异性单克隆抗体,这些抗体可以用作新的肿瘤诊断分子标志物、分选肿瘤干细胞新的分子标志物、构建靶向 CSC 双特异性抗体,以及笔者正在开展的靶向 CSC 的 CAR-T 细胞治疗技术。

#### 5 提高 CAR-T 细胞治疗效果的策略

笔者总结出提高 CAR-T 治疗效果的策略:(1)克服患者本身 T 细胞的缺陷;(2)选择 CAR-T 细胞的最佳培养条件;(3)制定靶细胞刺激的最佳方案;(4)确定化疗预处理的方案;(5)实现 CAR 的人源化;(6)加强共刺激信号的组合。

基于以上的 6 方面策略,针对 CAR-T 细胞治疗的一系列关键环节,笔者团队前期已经构建了 CAR 的完备分子平台和单链抗体储备,目前已成功开发出嵌合 CD28、CD137、CD27 等多信号的新一代 CAR 分子,并已成功完成 CD19、CD20、Her2、CEA、GPC3 等 CAR-T 细胞靶点库。以 CEA 和 CD19 为靶点串联不同的穿膜部分,不同的共刺激信号组合,而且考虑到安全性的问题,还设计了 Caspase-9 自杀基因来构建多种 CAR 载体。为了更好更快地推进体内外验证实验,笔者建立了一个高内涵筛选平台,以区分哪种 CAR-T 细胞的杀伤性更好。然后,通过不同培养条件的摸索建立了最优的 CAR-T 细胞培养方案。通过建立的 GMP 级别慢病毒生产系统,可获得大量

临床级的慢病毒载体。

目前 CD19-CAR-T 细胞和靶向 CEA 的 CAR-T 细胞已经进入笔者研究中心的临床试验,完成了多例白血病、结直肠癌患者的临床治疗。其中 10 例可评估的白血病患者中有 9 例达到了 CR;可评估的 10 例结直肠癌肝转移患者中 9 例达 SD 和 1 例达 PD。同时,本研究中心前期已经开发了 PD-1 受体信号转接的 CEA 靶向 CAR-T 载体,临床前研究效果显著优于现有的一、二、三代 CAR-T 载体。开发并建立了临床级 CAR-T 细胞制备技术,使 CAR-T 细胞在体外获得数千倍的增殖能力,经过特殊优化的培养试剂可以扩增出高比例的记忆性干细胞样 T 细胞(memory stem cell-like T cell, Tscm),这类细胞与肿瘤细胞反应更激烈,在体内存活时间更长。经过上述技术培养得到的 CAR-T 细胞在总细胞中的比例在 50% 以上。

## 6 展 望

CAR-T 细胞治疗是免疫细胞治疗领域中的焦点,极有希望彻底改变某些肿瘤的临床治疗现状,甚至被医学界认为是肿瘤治疗领域最有可能治愈癌症的方向<sup>[35]</sup>。美国是全球最早开启 CAR-T 细胞治疗临床试验的国家,在 2010 年以前,全球注册的 CAR-T 细胞治疗临床试验都集中在美国;至 2011 年,欧洲也开始有 CAR-T 细胞治疗临床注册;至 2013 年起,中国开始 CAR-T 细胞治疗的临床注册,而且中国 CAR-T 细胞治疗临床试验数目呈逐年递增趋势,目前已成为全球第二大开展 CAR-T 细胞治疗临床试验的国家。我国的 CAR-T 细胞治疗研究虽然较国外整体起步较晚,但后期发展突飞猛进,有望全面赶超欧美等发达国家。期盼通过专家学者、临床医生和政府部门三方的共同努力,建立高水准的标准化治疗流程以及制定一系列相关法规、政策,推动我国 CAR-T 细胞治疗技术临床应用的快速发展,使更多的癌症患者获益。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[ J ]. *Nature*, 2011, 480( 7378 ):480-489. DOI: 10. 1038/nature10673.
- [ 2 ] TOPALIAN S L, WEINER G J, PARDOLL D M. Cancer immunotherapy comes of age[ J ]. *J Clin Oncol*, 2011, 29( 36 ):4828-4836. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 38. 0899.
- [ 3 ] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[ J ]. *Science*, 2013, 342( 6165 ):1432-1443. DOI: 10. 1126/science. 342. 6165. 1432.
- [ 4 ] FESNAK A D, JUNE C H, LEVINE B L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy[ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16( 9 ):566-568. DOI: 10. 1038/nrc. 2016. 97.
- [ 5 ] DENIGER D C, SWITZER K, MI T, et al. Bispecific T-cells expressing polyclonal repertoire of endogenous  $\gamma\delta$  T-cell receptors and introduced CD19-specific chimeric antigen receptor[ J ]. *Mol Ther*, 2013, 21( 3 ):638-647. DOI: 10. 1038/mt. 2012. 267.
- [ 6 ] ESHHAR Z, WAKS T, GROSS G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors[ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90( 2 ):720-724.
- [ 7 ] JENSEN M C, RIDDELL S R. Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells [ J ]. *Immunol Rev*, 2014, 257( 1 ):127-144. DOI: 10. 1111/imr. 12139.
- [ 8 ] CROFT M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases[ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9( 4 ):271-285. DOI: 10. 1038/nri2526.
- [ 9 ] PULE M A, STRAATHOF K C, DOTTI G, et al. A chimeric T cell antigen receptor that augments cytokine release and supports clonal expansion of primary human T cells[ J ]. *Mol Ther*, 2005, 12( 5 ):933-941.
- [ 10 ] WANG J, JENSEN M, LIN Y, et al. Optimizing adoptive polyclonal T cell immunotherapy of lymphomas, using a chimeric T cell receptor possessing CD28 and CD137 costimulatory domains[ J ]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18( 8 ):712-725.
- [ 11 ] KALOS M, LEVINE B L, PORTER D L, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[ J ]. *Sci Transl Med*, 2011, 3( 95 ): 95ra73. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3002842.
- [ 12 ] GRUPP S A, 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.
- [ 13 ] PORTER D L, LEVINE B L, KALOS M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia[ J ]. *N Engl J Med*, 2011, 365( 8 ): 725-733. DOI: 10. 1056/NEJMoa1103849.
- [ 14 ] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, 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.
- [ 15 ] 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. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 56. 2025.
- [ 16 ] LEE D W, KOCHENDERFER J N, 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.
- [ 17 ] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- [ 18 ] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-10-387969.
- [ 19 ] 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- [ 20 ] CRUZ C R, MICKLETHWAITE K P, SAVOLDO B, et al. Infusion of donor-derived CD19-redireceted virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study[ J ]. *Blood*, 2013, 122( 17 ): 2965-2973. DOI: 10.1182/blood-2013-06-506741.
- [ 21 ] DAVILA M L, 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.
- [ 22 ] GROVER A, KIM G J, LIZEE G, et al. Intralymphatic dendritic cell vaccination induces tumor antigen-specific, skin-homing T lymphocytes[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12( 19 ):5801-5808.
- [ 23 ] LAMERS C H, SLEIJFER S, VAN STEENBERGEN S, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity[ J ]. *Mol Ther*, 2013, 21( 4 ):904-912. DOI: 10.1038/mt.2013.17.
- [ 24 ] BROWN C E, BADIE B, BARISH M E, et al. Bioactivity and safety of IL13R $\alpha$ 2-redireceted chimeric antigen receptor CD8<sup>+</sup> T cells in patients with recurrent glioblastoma[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21( 18 ):4062-4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428.
- [ 25 ] AHMED N, BRAWLEY V S, HEGDE M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 ( HER2 )-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma[ J ]. *J Clin Oncol*, 2015, 33( 15 ): 1688-1696. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225.
- [ 26 ] PEGRAM H J, LEE J C, HAYMAN E G, 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.
- [ 27 ] JOHN L B, DEVAUD C, DUONG C P, 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 ] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[ J ]. *Mol Ther*, 2010, 18( 4 ):843-851. DOI: 10.1038/mt.2010.24.
- [ 29 ] MAUDE S L, BARRETT D, TEACHEY D T, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies[ J ]. *Cancer J*, 2014, 20( 2 ):119-122. DOI: 10.1097/PPO.000000000000035.
- [ 30 ] TEACHEY D T, RHEINGOLD S R, MAUDE S L, 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.
- [ 31 ] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redireceted T lymphocytes[ J ]. *Nat Med*, 2015, 21( 5 ):524-529. DOI: 10.1038/nm.3833.
- [ 32 ] POLYAK K, WEINBERG R A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9( 4 ):265-273. DOI: 10.1038/nrc2620. Epub 2009 Mar 5.
- [ 33 ] MAGEE J A, PISKOUNOVA E, MORRISON S J. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty[ J ]. *Cancer Cell*, 2012, 21( 3 ):283-296. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.03.003.
- [ 34 ] SHAN J, SHEN J, LIU L, et al. Nanog regulates self-renewal of cancer stem cells through the insulin-like growth factor pathway in human hepatocellular carcinoma[ J ]. *Hepatology*, 2012, 56( 3 ): 1004-1014. DOI: 10.1002/hep.25745. Epub 2012 Jul 12.
- [ 35 ] FARKONA S, DIAMANDIS E P, BLASUTIG I M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? [ J/OL ]. *BMC Med*, 2016, 14:73[ 2016-12-19 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858828/>. DOI: 10.1186/s12916-016-0623-5.

[ 收稿日期 ] 2016 - 12 - 10

[ 修回日期 ] 2016 - 12 - 27

[ 本文编辑 ] 王映红

热烈庆祝《中国肿瘤生物治疗杂志》改为月刊