



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.004

· 综述与讲座 ·

CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的进展

王莹 徐开林

[摘要] 蛋白酶体抑制剂 (PIs)、免疫调节剂 (IMiDs)、单克隆抗体等应用显著提高了新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的疗效及预后。然而,患者最终会出现复发或耐药。对 PIs、IMiDs 和 CD38 抗体三重耐药的复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者的预后很差。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法是新型肿瘤免疫疗法之一,其通过基因工程手段修饰 T 细胞,特异性杀伤骨髓瘤细胞。在 RRMM 中,靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的 CAR-T 显示出显著疗效,且获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 RRMM。两个抗原靶点联合或者其他非 BCMA 抗原靶点的 CAR-T 临床试验正在进行中。本文对 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤 (MM) 的应用指征、疗效与安全性、临床方案优化策略、复发后治疗等方面的研究进展进行综述。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; B 细胞成熟抗原

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种较为常见的恶性克隆性浆细胞肿瘤。蛋白酶体抑制剂 (PIs)、免疫调节剂

(IMiDs)、单克隆抗体等新药联合治疗显著改善新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的疗效及预后,但其最终仍出现复发或耐药。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法目前被认为是治疗复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 最有效的手段之一,其利用 T 细胞嵌合胞外区的 T 细胞受体,靶向结合肿瘤抗原并激活胞内信

基金项目:国家自然科学基金重点项目 (81930005)

作者单位:221002 江苏徐州,徐州医科大学血液病研究所 徐州医科大学附属医院血液科 江苏省骨髓干细胞重点实验室

通讯作者:徐开林, E-mail: lihmd@126.com

- [14] Wu J, Meng F, Cao Y, et al. Sequential CD19/22 CAR T-cell immunotherapy following autologous stem cell transplantation for central nervous system lymphoma [J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (7) : 131.
- [15] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial [J]. Nat Med, 2021, 27 (8) : 1419-1431.
- [16] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1-2 trial [J]. Leukemia, 2022, 36 (1) : 189-196.
- [17] Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial [J]. Nat Med, 2020, 26 (10) : 1569-1575.
- [18] Wei J, Xiao M, Mao Z, et al. Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR T-cell cocktail alone or in combination with ASCT [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7 (1) : 101.
- [19] Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (2) : 492-501.
- [20] Sauter CS, Senechal B, Rivière I, et al. CD19 CAR T cells following autologous transplantation in poor-risk relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2019, 134 (7) : 626-635.
- [21] Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas [J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27 (11) : 910. e1-910. e11.
- [22] Wang T, Gao L, Wang Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Immunotherapy, 2020, 12 (13) : 997-1006.
- [23] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (14) : 1331-1342.
- [24] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study [J]. J Clin Oncol, 2022. [Epub ahead of print]
- [25] Bouchkouj N, Zimmerman M, Kasamon YL, et al. FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [J]. Oncologist, 2022, 27 (7) : 587-594.
- [26] Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy [J]. Am J Hematol, 2019, 94 (8) : E209-E213.
- [27] Gauthier J, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies [J]. Blood, 2021, 137 (3) : 323-335.
- [28] Liang Y, Liu H, Lu Z, et al. CD19 CAR-T expressing PD-1/CD28 chimeric switch receptor as a salvage therapy for DLBCL patients treated with different CD19-directed CAR T-cell therapies [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14 (1) : 26.
- [29] Sigmund AM, Denlinger N, Huang Y, et al. Assessment of Salvage Regimens Post-Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28 (6) : 342. e1-342. e5.
- [30] Zurko J, Ramdial J, Shadman M, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma [J]. Haematologica, 2022. [Epub ahead of print]
- [31] 韩为东, 梁爱斌, 钱文斌. CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2021.
- [32] Lei W, Xie M, Jiang Q, et al. Treatment-Related Adverse Events of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR T) in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (15) : 3912.
- [33] Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China [J]. Cancer Med, 2021, 10 (3) : 999-1011.

(收稿日期: 2022-08-10)

(本文编辑: 余晓曼)

号,从而靶向杀伤肿瘤细胞。本文就 CAR-T 治疗 MM 的进展综述如下。

一、CAR-T 治疗 MM 的靶点

目前已获批或正在进行临床研究中治疗 MM 的 CAR-T 涉及靶点主要包括 B 细胞成熟抗原(BCMA)、CD19、信号淋巴细胞激活分子家族成员 7(SLAMF7,又名 CS1)、κ 轻链、CD38、CD138、NKG2D、CD56、CD44v6 和 G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 成员 D(GPRC5D,表 1)。BCMA 特异性表达于 B 细胞谱系,主要是成熟 B 细胞到浆细胞分化的终末阶段,并广泛表达于骨髓瘤细胞,使得 BCMA 成为理想的治疗靶标。2016 年 Ali 等^[1]首次报道 BCMA CAR-T 治疗 RRMM 安全、有效。随后国内外开展大量 BCMA CAR-T 治疗 RRMM 的临床研究^[2-9]。2021 年 3 月和 2022 年 2 月,两款以 BCMA 为靶点的 CAR-T ide-cel 和 cilta-cel 先后获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 RRMM。

表 1 CAR-T 治疗 MM 的靶点

抗原靶点	非恶性肿瘤细胞表达	MM 细胞表达	临床试验
BCMA	浆细胞,少部分成熟 B 细胞	MM 细胞表面	已获批上市
CD19	B 细胞	小部分 MM 细胞表达,CD19 阳性的 MM 细胞可能是骨髓瘤干细胞	NCT02135406
SLAMF7	浆细胞、NK 细胞、CD8 ⁺ 细胞、活化单核和 B 细胞、树突状细胞	MM 细胞强表达	NCT03958656 NCT04499339
κ 轻链	成熟 B 细胞	可能是骨髓瘤干细胞的 B 细胞	NCT00881920
C38	祖 B 细胞、浆细胞、T 细胞、NK 细胞、髓系祖细胞、前列腺细胞、神经系统、破骨细胞、肌肉细胞	MM 细胞泛表达	NCT03464916 NCT00881920
CD138	浆细胞、唾液腺、肝脏、皮肤	MM 细胞表面	NCT01886976 NCT03672318
CD56	NK 细胞、T 细胞、神经元细胞	70% MM 患者强表达	NCT03473496 NCT03271632
NKG2D	浆细胞、毛囊和肺组织	MM 细胞高表达	NCT02203825
CD44v16	活化 T 细胞、活化单核细胞、角质细胞	43% 进展期 MM	NCT04097301
GPRC5D	正常健康组织上未观察到明显表达	MM 细胞表面	NCT05016778 NCT05219721 ChiCTR 2100048888

二、CAR-T 治疗 MM 的应用指征

商业化 CAR-T(ide-cel 和 cilta-cel)被批准用于治疗接受过至少四线治疗(包括 PIs、IMiDs 和 CD38 抗

体)的成人 RRMM。

目前开展的临床试验主要针对 RRMM 患者,但有治疗前移的趋势,正在进行中的 CARTITUDE-2 研究纳入了初治到复发、难治不同治疗阶段的患者。10%~30% 的 MM 患者伴有髓外病变;临床研究结果证实尽管与不伴有髓外病变的患者相比,伴有髓外病变患者远期转归不够理想,但仍可从 BCMA CAR-T 治疗中获益^[10]。约 40% 的 MM 患者合并肾功能不全,临床试验显示出绝大多数合并肾功能不全的 RRMM 患者接受 BCMA CAR-T 治疗后肾功能较前好转,且并未引起严重不良事件^[11]。因此,合并肾功能不全并非 CAR-T 治疗的禁忌。临床试验一般对纳入患者的体能状态有要求,临床数据表明 BCMA CAR-T 对东部肿瘤协作组(ECOG)3~4 的患者也是安全的^[12],目前认为对于无更好治疗选择的患者,体能状态差不是 CAR-T 治疗的绝对禁忌。

三、CAR-T 治疗 RRMM 的临床疗效

1. 靶向 BCMA 的 CAR-T:靶向 BCMA CAR-T 治疗 RRMM 的 4 项 I 期临床试验结果证实了 BCMA 作为 CAR-T 治疗靶点的有效性和安全性^[2-5]。随后国内外开展大量临床试验探索 BCMA CAR-T 在 MM 中的有效性和安全性,包括关键的 II 期 ide-cel 的 KarMMa 研究^[7]和 I b/II 期 cilta-cel 的 CARTITUDE-1 研究^[8,13]。

(1)Ide-cel 的 KarMMa 研究:Ide-cel 是首款 FDA 批准治疗 RRMM 鼠源抗 BCMA 的二代 CAR-T 产品。II 期临床试验 KarMMa 研究评估了 $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 的 ide-cel 治疗前期接受包括 PIs、IMiDs 和 CD38 单抗在内的至少 3 种治疗 RRMM 患者的疗效及安全性。128 例患者接受 ide-cel 输注,中位随访 13.3 个月,既往接受治疗方案数量的中位数为 6(3~16)种,84%(108/128)的患者为三重耐药。所有患者的客观缓解率(ORR)为 73%(94/128),33%(42/128)达到完全缓解(CR)或更好。26%(33/128)患者获得微小残留病灶(MRD)阴性;CR 患者中,MRD 转阴率为 79%。中位无进展生存期(PFS)为 8.8 个月。其中最大剂量组(450×10^6)的患者 ORR 达 81%,中位缓解持续时间(DOR)为 11.3 个月,中位 PFS 为 12.1 个月^[7]。此外,伴有细胞遗传学高危、髓外病变和高肿瘤负荷的患者也获得深度和持久缓解。

(2)Cilta-cel 的 CARTITUDE-1 研究:Cilta-cel 是另一款 FDA 批准的抗 BCMA 二代 CAR-T,其具有 2 个 BCMA 结合域。I b/II 期多中心 CARTITUDE-1 研究招募曾接受至少 3 种治疗的 RRMM 患者,一次性输注 $0.75 \times 10^6/\text{kg}$ CAR-T,评估 cilta-cel 治疗 RRMM 的安

全性及疗效。入组 113 例患者中 97 例接受 cilta-cel 输注,中位随访 12.4 个月,既往治疗方案数量的中位数为 6 种。患者 ORR 为 97% (94/97), 67% (65/97) 达到严格意义的完全缓解 (sCR)。中位 DOR 和中位 PFS 尚未达到。12 个月 PFS 率为 77%, OS 率为 89%^[8]; 随访 2 年的数据显示, ORR 为 97.9% (95/97), 27 个月 PFS 率为 54.9%, OS 率为 70.4%^[13]。相较于 ide-cel, cilta-cel 具有更显著的疗效,且输注的剂量较少,提示后者在患者体内增殖更强、扩增更持久。

2. 双靶点 CAR-T: 临床前研究结果显示,多种抗原靶点联合 CAR-T 可能克服骨髓瘤细胞异质性及抗原逃逸复发,具有更强的抗骨髓瘤活性^[14]。临床研究中,靶向 BCMA + CD19^[15-16] 或 BCMA + CD38^[17] 的双靶点 CAR-T 治疗 RRMM 取得了显著的疗效; 靶向 BCMA + CS1、BCMA + GPRC5D 或 BCMA + CD138 的双靶点 CAR-T 的临床试验正在进行中 (NCT04156269、NCT05325801、ChiCTR1900023624 等)。

徐州医科大学附属医院开展了抗 BCMA 和抗 CD19 CAR-T 序贯输注治疗 RRMM 患者的 II 期临床研究^[15-16]。长期随访数据显示,62 例患者序贯输注抗 BCMA 和抗 CD19 CAR-T 各 1×10^6 个/kg,中位随访 21.3 个月, ORR 为 92% (57/62), 37 例 (60%) 患者达到 CR 或 sCR,其中 MRD 转阴率达 77% (43/56); 中位 DOR 为 20.3 个月,中位 PFS 为 18.3 个月,中位 OS 未达到。华中科技大学同济医学院附属协和医院开展的靶向 BCMA 和 CD38 的人源化双特异性 BM38 CAR 的 I 期临床研究中,23 例 RRMM 患者接受了 BM38 CAR-T 的输注,中位随访 9.0 个月,20 例 (87%) 患者获得了临床反应及 MRD 阴性,其中 12 例 (52%) 获得了 sCR; 中位 PFS 为 17.2 个月^[17]。

3. 靶向非 BCMA 的 CAR-T: 目前开展的非 BCMA CAR-T (包括靶向 κ 轻链、CD138、SLMAF7、NKG2D、GPRC5D 等) 治疗 RRMM 的多数临床研究样本较小,但可控的安全性为进一步研究奠定了基础^[18-20]; 其中个别靶点的 CAR-T 可能成为 BCMA CAR-T 复发后再治疗的选择。抗 GPRC5D CAR-T 治疗 RRMM 患者初步显示出显著疗效: 2022 年美国临床肿瘤协会 (ASCO) 会议上报道了 OriCAR-017 (一种自体 GPRC5D CAR-T) 治疗 10 例 RRMM 患者的 ORR 为 100%, sCR/CR 为 60%; 其中 5 例为 BCMA CAR-T 治疗后复发的患者,均获得治疗反应: 2 例达到 sCR, 2 例达到非常好的部分缓解 (VGPR), 1 例达到部分缓解 (PR); 所有患者均获得 MRD 阴性^[21]。

四、CAR-T 治疗相关不良反应及处理

CAR-T 治疗 MM 的不良事件与其他 B 细胞肿瘤

相似,主要为细胞因子释放综合征 (CRS)、神经毒性 (NT)、血液学毒性和免疫学毒性。随着临床经验的不断积累及规范化的管理, CAR-T 治疗 MM 不良反应的危险性已大大降低,绝大多数的不良事件是可控的。

1. CRS: MM 患者 CAR-T 治疗后 CRS 的发生率可达 90% 以上,大多数为 1~2 级, 3~5 级 CRS 发生率约 4%~10%^[2-9,15,17]。KarMMa 研究中, CRS 发生率为 84% (107/128), 5% (7/128) 为 3 级; CARTITUDE-1 研究中, 95% (92/97) 患者发生 CRS, 4% (4/97) 为 3 或 4 级。CRS 的主要表现为发热、低血压、低氧血症,并与受累的组织器官有关。有研究结果表明,在 RRMM 中,严重 CRS 与基线较高肿瘤负荷相关^[22]。大多数 CRS 在托珠单抗和 (或) 糖皮质激素及其他支持治疗后可得到有效控制。对于一线干预后 12 小时内发热、终末器官毒性等无改善者,需要警惕有无并发噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征 (HLH/MAS)^[23]。

2. NT: MM 患者 CAR-T 治疗后 NT 发生率为 10%~42%, 其中 3 级及以上的发生率为 1%~9%, 大多为 1 或 2 级,且发生早、消退快^[7,24]。KarMMa 研究中, 18% (23/128) 的患者发生 NT, 3% (4/128) 为 3 级或以上; CARTITUDE-1 研究中, 21% (20/97) 患者发生 NT, 9% (9/97) 为 3 或 4 级, 17% (16/97) 患者发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)。NT 主要表现为中毒性脑病,伴有语言障碍、注意力降低、书写障碍,还包括定向障碍、思维混乱、嗜睡和震颤、肌无力、颅内压升高、精神迟钝、视神经乳头水肿和脑水肿等。对于 NT 的管理策略包括应用糖皮质激素和积极的支持治疗; 同时合并 CRS 的患者,可联合使用托珠单抗治疗。

CAR-T 治疗后运动和神经认知不良事件 (MNTs) 引起了更多关注和重视,包括一系列运动、认知和性格变化。虽然有些症状与 ICANS 症状重叠,但 MNTs 发生在 CRS 和 (或) ICANS 恢复一段时间后,持续时间比 ICANS 长,通常对糖皮质激素无反应。CARTITUDE-1 研究中,5 例患者发生 MNTs, 这些患者至少存在以下任两项特征: 高肿瘤负荷、2 级及以上 CRS 或任何级别 ICANS、高 CAR-T 扩增且持久^[25]。早期积极治疗 CRS 和 ICANS、尤其是高肿瘤负荷的患者,增强桥接治疗的强度以降低基线肿瘤负荷有助于减少 MNTs 的发生,早期症状的监测和评估及延长 (细胞输注后 100 天后) NT 监测有助于鉴别 MNTs^[25]。

3. 非特异性不良反应: 常见的非特异性不良事件包括血细胞减少、低丙种球蛋白血症、感染等。3 级或以上的粒细胞、贫血和血小板减少的发生率可分别达

90%、60%、60% 以上,几乎 100% 的患者出现免疫学毒性^[7,16-17,26-27],可能会导致住院时间延长、生活质量下降、经济负担增加,因此需要密切监测并及时处理。针对 CAR-T 治疗 MM 患者发生的骨髓抑制,需注意隔离保护、应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)及成分输血等支持治疗^[23]。低免疫球蛋白血症是 MM 患者 CAR-T 治疗后常见的并发症,BCMA CAR-T 治疗后几乎所有患者均发生低免疫球蛋白血症和 B 细胞缺失^[27],可能导致感染发生率较高。CAR-T 治疗前需全面筛查和控制活动性感染;预处理开始可给予预防性抗感染治疗;CAR-T 治疗后应监测患者血清免疫球蛋白(Ig)G 水平,并适时应用丙种球蛋白替代治疗^[23]。

五、改善 CAR-T 疗效的策略

尽管 CAR-T 治疗 RRMM 显示出显著的疗效,但部分患者反应不持久,中位 PFS 为 8.8~18.3 个月左右,获得 sCR 或 CR 的患者 1 年持续缓解率约 70%^[5]。少部分患者在 CAR-T 治疗后不久出现疾病进展或复发。复发已成为 RRMM 患者接受 CAR-T 治疗面临的主要挑战之一。CAR-T 治疗后的复发或耐药机制主要包括 CAR-T 耗竭、肿瘤自身特征及免疫抑制骨髓微环境等;目前认为 T 细胞耗竭是 CAR-T 治疗 RRMM 复发的主要机制。改善 CAR-T 治疗 MM 疗效的策略主要包括以下 3 点:

1. 提高 CAR-T 活性及持久性

(1) 淋巴细胞采集或 CAR-T 治疗时机提前:MM 患者前期接受的治疗药物包括 PIs、烷化剂、糖皮质激素等可能影响单采物中 T 细胞的活性,因此可以考虑提前采集淋巴细胞以备用。与 RRMM 的患者相比,早期诱导治疗后 MM 患者的单采物中具有较好的表型(CD45RO⁺CD27⁺)的 CD8⁺T 细胞比例更高,进一步支持在疾病早期采集 T 细胞^[28]。上述研究同时也支持将 CAR-T 治疗的时机提前,目前有探索性临床试验评估了高危 NDMM 患者在自体干细胞移植(ASCT)后序贯输注抗 CD19 和 BCMA CAR-T,随后应用来那度胺维持治疗的安全性和有效性^[29]。

(2) CAR-T 的优化:BCMA CAR-T 治疗 RRMM 的反应持久性与 CAR-T 产品中干细胞样记忆性 T 细胞(Tscm)比例及淋巴增强因子 1(LEF1,一种与干细胞干性相关的转录因子)表达有关^[30]。因此,优化 CAR-T 非常必要,如在体外培养过程中添加了额外的 PI3K 抑制剂结构域以富集低分化表型 T 细胞^[31],从而增强 CAR-T 的抗骨髓瘤活性及持久性。

此外,CAR-T 的优化策略还包括研发人源化和全人源 CAR-T(CT053、CT103A 等)以降低免疫原性、延

长 CAR-T 在体内的持久性;设计新型 CAR 以限制紧张信号^[9]、CRISPR-CAS9 等基因编辑技术阻断免疫检查点通路,如程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)^[32]抑制 T 细胞衰竭。

(3) CAR-T 联合其他的药物:抗 PD-1 抗体联合 BCMA/CS1 双靶点 CAR-T^[14]具有协同抗骨髓瘤活性作用,提示免疫检查点可能会影响 CAR-T 疗效。免疫调节剂作为 CAR-T 维持治疗的相关研究正在进行^[29]。CAR-T 治疗后是否应维持治疗或如何维持尚无基于循证医学的证据。

2. 克服肿瘤抗原异质性或免疫逃逸:尽管抗原逃逸在 BCMA CAR-T 治疗后的复发中并不常见^[7,16],联合靶点治疗策略可阻止抗原丢失相关复发并克服抗原异质性。同时靶向 BCMA 和其他骨髓瘤表面抗原(如 GPRC5D、SLAMF7、CD19、CD38、CD138)有助于克服肿瘤逃逸及骨髓瘤细胞异质性。此外, γ -分泌酶抑制剂可能通过减少 BCMA 从细胞表面脱落,增加骨髓瘤细胞 BCMA 受体密度和减少可溶性 BCMA(sBCMA)的潜在干扰^[33],从而增强 BCMA CAR-T 疗效。然而,有报道显示在 BCMA 高表达或低表达的患者中,BCMA CAR-T 治疗的 ORR 相似^[3];目前尚无临床证据表明 sBCMA 水平会对 BCMA CAR-T 产生明显的负面影响。

3. 靶向免疫抑制骨髓微环境:靶向免疫抑制性骨髓微环境以改善 CAR-T 活性的策略,包括耗尽免疫抑制细胞或减少免疫抑制分子浓度、应用装甲 CAR-T 技术分泌炎性细胞因子或 PD-1/PD-L1 阻断 scFvs^[34-35],以提高抗肿瘤环境的能力。

六、CAR-T 治疗后复发的治疗

CAR-T 治疗后复发的再治疗尚需积累更多的资料和经验。CAR-T 治疗后复发的再治疗包括临床试验、既往敏感的药物和未使用的新药或新的联合治疗方案^[23]。再次 CAR-T 治疗也值得临床尝试,但使用相同 CAR-T 再治疗有效率不高,可选择具有不同免疫源性或不同共刺激分子的 CAR-T 产品,或可检测到的其他靶抗原的 CAR-T,或双靶点 CAR-T 联合。

七、小结

靶向 BCMA 的 CAR-T 已越来越多应用于前期接受多线治疗的 RRMM 患者。临床研究有将 CAR-T 治疗指征前移的趋势,尤其是高危的 NDMM 患者。尽管目前 CAR-T 治疗 RRMM 可获得深度的缓解,但大部分患者最终复发。如何改善 CAR-T 治疗 RRMM 的远期疗效仍需要进一步研究。此外,未来的 CAR-T 临床研究过程中,还需要考虑患者疾病的生物学特征、优化

CAR-T 的结构、减少不良事件的发生率、降低 CAR-T 制备成本,以增加 CAR-T 疗法的可及性。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2267-2280.
- [3] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18):1726-1737.
- [4] Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2210-2221.
- [5] 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.
- [6] Li CR, Wang QW, Zhu H, et al. T cells expressing anti B-cell maturation antigen chimeric antigen receptors for plasma cell malignancies[J]. *Blood*, 2018, 132:1013.
- [7] Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8):705-716.
- [8] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297):314-324.
- [9] Wang D, Wang J, Hu G, et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2021, 137(21):2890-2901.
- [10] Que Y, Xu M, Xu Y, et al. Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With Extramedullary Disease: A Single Center Analysis of Two Clinical Trials[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:755866.
- [11] Li H, Yin L, Wang Y, et al. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(11):2215-2218.
- [12] Du J, Wei RH, Jiang SF, et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(7):933-941.
- [13] Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up[J]. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2200842. [Online ahead of print]
- [14] Zah E, Nam E, Bhuvan V, et al. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2283.
- [15] Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10):e521-e529.
- [16] Wang Y, Cao J, Gu W, et al. Long-Term Follow-Up of Combination of B-Cell Maturation Antigen and CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20):2246-2256.
- [17] Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):161.

- [18] Ramos CA, 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.
- [19] Sun C, Mahendravada A, Ballard B, et al. Safety and efficacy of targeting CD138 with a chimeric antigen receptor for the treatment of multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(24):2369-2383.
- [20] Baumeister SH, Murad J, Werner L, et al. Phase I Trial of Autologous CAR T Cells Targeting NKG2D Ligands in Patients with AML/MDS and Multiple Myeloma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1):100-112.
- [21] Huang H, Hu Y, Zhang M, et al. Phase I open-label single arm study of GPRC5D CAR T-cells (OriCAR-017) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (POLARIS) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, suppl 16:8004.
- [22] Yan Z, Zhang H, Cao J, et al. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:611366.
- [23] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(43):265-271.
- [24] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638.
- [25] Cohen AD, Parekh S, Santomaso BD, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(2):32.
- [26] Strati P, Varma A, Adkins S, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10):2667-2672.
- [27] Wang Y, Li C, Xia J, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23):5290-5299.
- [28] Garfall AL, Dancy EK, Cohen AD, et al. T-cell phenotypes associated with effective CAR T-cell therapy in postinduction vs relapsed multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(19):2812-2815.
- [29] Shi X, Yan L, Shang J, et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5):537-547.
- [30] Thompson EG, Jiang Y, Campbell TB, et al. Markers of Initial and Long-Term Responses to Idecabtagene Vicleucel (Idec-Cel; bb2121) in the CRB-401 Study in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1):4328.
- [31] Alsina M, Shah N, Raje NS, et al. Updated Results from the Phase I CRB-402 Study of Anti-Bcma CAR-T Cell Therapy bb21217 in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Correlation of Expansion and Duration of Response with T Cell Phenotypes[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):25-26.
- [32] Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer[J]. *Science*, 2020, 367(6481):eaba7365.
- [33] Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al. gamma-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(19):1585-1597.
- [34] Yeku OO, Purdon TJ, Koneru M, et al. Armored CAR T cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10541.
- [35] 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.

(收稿日期:2022-07-18)

(本文编辑:余晓曼)