



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.001

<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.001>

· 综述与讲座 ·

# 靶向治疗药物与嵌合抗原受体 T 细胞疗法的联合治疗模式在血液肿瘤疾病中的应用

唐瑀彤 李杨子 唐晓文

**【摘要】** 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法已改变血液系统恶性肿瘤的治疗格局,在复发难治性急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤中取得了突破性进展。但其仍然存在一些限制,如 CAR-T 的毒性、脱靶效应、肿瘤抗原逃逸、肿瘤的免疫抑制性微环境等,因此探索新的联合治疗模式被认为是进一步提升 CAR-T 抗肿瘤效应的有效策略。各类靶向治疗药物如酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体等在临床前和临床研究中均显示与 CAR-T 具有协同效应,可增强 CAR-T 的功能和(或)降低不良反应。因此,本文将对各类靶向治疗药物与 CAR-T 疗法的联合治疗模式的研究进行综述。

**【关键词】** 嵌合抗原受体 T 细胞疗法; 靶向药物; 联合治疗

**【中图分类号】** R563.3 **【文献标识码】** A

目前血液肿瘤的治疗模式已逐步进入免疫治疗时代,其中嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抗体靶向治疗并称为肿瘤免疫治疗的三大进展。多项临床试验结果已经证实,CAR-T 在治疗复发难治性 B 细胞恶性肿瘤中可显著提高患者缓解率和生存率,但在急性髓系白血病 (AML) 及实体瘤中仍未取得实质性突破<sup>[1]</sup>。同时,CAR-T 治疗后可能出现的严重不良反应如细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征及免疫逃逸导致的耐药复发等,均可使得 CAR-T 治疗失败。因此,我们需要不断探索新的治疗策略以提高 CAR-T 疗效、降低不良反应、扩大适应症和改善 CAR-T 患者的生存与预后。已有大量研究结果证实,各类靶向治疗药物如酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)、布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、免疫检查点抑制剂和其

他单抗等联合 CAR-T 治疗可有效增强其杀伤功能,同时减少 CAR-T 耗竭和改善免疫抑制微环境以克服 CAR-T 耐药,我们在本文总结不同的靶向治疗药物和 CAR-T 联合治疗模式的研究进展。

## 一、小分子抑制剂

### 1. TKI

用于治疗慢性髓系白血病的第二代 TKI 达沙替尼不仅可有效抑制 BCR-ABL 融合基因,还可抑制 Src 家族激酶 Lck。Lck 的激活是 T 淋巴细胞 (简称 T 细胞) 受体通路启动的核心,在嵌合抗原受体与靶细胞抗原相结合后,激活的信号级联反应与 T 细胞受体类似。相关研究发现达沙替尼能有效抑制 T 细胞活化,被视为控制 T 细胞及 CAR-T 活化的开关<sup>[2]</sup>,加入达沙替尼后可使 CAR-T 处于休眠状态,抑制其增殖和炎症因子释放;反之,达沙替尼被清除后,对 CAR-T 的抑制作用可迅速逆转且活性无明显的抑制作用<sup>[3]</sup>。另一方面,Katrin Mestermann 团队发现达沙替尼可有效控制 CD19 CAR-T 输注后小鼠的 CRS 反应,使生存率由 25% 提高至 70%,同样证实达沙替尼可作为 CAR-T 活性的可逆开关<sup>[4]</sup>。因此在临床上 CRS 的早期症状出现时,可尝试使用达沙替尼使 CAR-T 暂时休眠,以控制严重的 CRS 反应。另一方面,CAR-T 耗竭也是 CAR-T 治疗后原发病复发的主要原因,浙江大学附属第一医院黄河团队证实加入达沙替尼可阻止甚至逆转 CAR-T 耗竭和终末分化而不影响 CAR-T 扩增,当靶细胞和 CAR-T

基金项目:国家自然科学基金(81873443、82070162);国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2020ZKZC04);江苏省自然科学基金(BK20201169);江苏省卫生健康委员会重点项目(K2019022);苏州市科技计划(医疗卫生科技创新)——临床前沿技术项目(SKY2022001);白求恩·血液科研能力建设项(BCF-IBW-XY-20220930-13);苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目(LCZX202201)

作者单位:215006 江苏苏州,苏州大学附属第一医院血液内科 国家血液系统疾病临床医学研究中心 江苏省血液研究所 血液学协同创新中心 苏州大学造血干细胞移植研究所

通讯作者:唐晓文,E-mail:xwtang1020@163.com

共培养,耗竭相关指标 PD-1、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(TIM)-3、淋巴细胞活化基因(LAG)-3 的表达明显下调,CAR-T 的增殖能力却随之增强<sup>[5]</sup>。此外,在 CAR-T 制备过程中,加入达沙替尼可帮助生产更高质量的细胞,在一项使用 CD5 CAR-T 治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的临床试验中,加入伊布替尼和达沙替尼阻断 tonic 信号制备的 CD5 CAR-T 存留时间更长且效力和抗肿瘤活性增强<sup>[6]</sup>。其他特异性抑制 Src 激酶的 TKI 如普纳替尼和塞卡替尼,使用这些药物时,同样可通过抑制 Src 激酶介导的信号通路来强烈抑制 CAR-T 的细胞毒活性。

## 2. BTK 抑制剂

BTK 是 B 淋巴细胞(简称 B 细胞)受体信号通路的关键调节因子,在几乎所有造血细胞中均有表达,主要参与 B 细胞的增殖、分化与凋亡。在 B 细胞恶性肿瘤中,BTK 的高表达使 B 细胞处于异常增殖活化状态,因此 BTK 抑制剂广泛运用于淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、华氏巨球蛋白血症等疾病,其通过下调 B 细胞抗原受体通路的激活使恶性 B 细胞的增殖受抑制<sup>[7]</sup>。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的 BTK 抑制剂包括伊布替尼、阿卡替尼和泽布替尼,其中伊布替尼已在复发难治性慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症患者中被批准作为一线治疗方案。伊布替尼不仅可抑制 B 细胞信号通路,还可抑制 IL-2 诱导的酪氨酸激酶通路,调节 T 细胞增殖、分化和细胞因子释放,改善免疫抑制微环境和增强免疫监视等<sup>[8]</sup>。许多研究已证实 BTK 抑制剂和 CAR-T 疗法治疗血液系统肿瘤具有显著的协同作用,其中以伊布替尼最为显著。伊布替尼和 CAR-T 的协同作用主要体现在以下几个方面:首先,华中科技大学协和医院梅恒团队将正常 T 细胞和 CD19 CAR-T 分别与 3 种 BTK 抑制剂药物(伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼)共培养 4 天后,伊布替尼组 T 细胞 PD-1、TIM-3 和 CTLA-4 的表达水平均显著降低,泽布替尼次之,而奥布替尼组未出现相应改变,伊布替尼组还可防止 CAR-T 在长期培养和刺激中过度激活,并降低 IL-6 分泌<sup>[9]</sup>;第二,伊布替尼可下调肿瘤细胞趋化因子受体 CXCR4 的表达并抑制下游信号传导,使得肿瘤细胞不能归巢至淋巴结,动员肿瘤细胞进入外周血从而被循环的 CAR-T 识别和杀伤,通过在结外识别和杀伤肿瘤细胞,可减少免疫微环境对 CAR-T 的负性调控,减少 CAR-T 耗竭<sup>[10]</sup>;第三,伊布替尼可抑制 CAR-T 终末分化,增加记忆性 T 细胞比例,CLL 患者随着疾病的进展本身存在一定程度的免疫失衡,其 T 细胞分布呈早期干细胞记忆性 T 细胞比

例下降而终末效应型 T 细胞比例升高的状态,Leopold Sellner 团队采集了 9 例健康供者和 8 例 CLL 患者外周血分离 T 细胞制备 CAR-T,随后发现 CLL 患者来源 T 细胞加入伊布替尼共培养后,在第 14 天检测 CAR-T 转染效率由 47% 提升至 59%,同时 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞中的干细胞样记忆性 T 细胞的比例和绝对计数显著提高<sup>[11]</sup>;第四,伊布替尼可降低 CAR-T 治疗中 CRS 风险,减少相关炎症因子分泌。Ruella 等<sup>[12]</sup>发现在体外联合伊布替尼和 CD19 CAR-T 治疗套细胞淋巴瘤,与 CAR-T 组比较,伊布替尼联合组显著降低了 IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和干扰素(IFN)- $\gamma$  等多种细胞因子分泌水平,但细胞毒性效果增强,随后进一步在动物模型中证明在体内伊布替尼联合 CD19 CAR-T 治疗可显著降低复发率而 T 细胞增殖无明显受抑。Qin 等<sup>[13]</sup>同样证实伊布替尼可显著降低 CD19 CAR-T 组 IL-2、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的分泌且呈浓度依赖趋势,阿卡替尼组则无类似现象。在临床研究方面,Gil 等<sup>[14]</sup>开展了一项对伊布替尼单药治疗至少 6 个月而未获得完全缓解(CR)的晚期或高危 CLL 患者中进行人源化 CD19 CAR-T 治疗的临床试验,共 19 例患者进行 CD19 CAR-T 治疗,中位随访时间为 42 个月,CR 率为 43%,骨髓 CR 率高达 94%,微小残留病(MRD)阴性率 78%,所有患者均发生 1 次不良事件,18 例患者发生 CRS,但 63.2% 为 1 级 CRS,显著降低了 3~4 级 CRS 发生率;2021 年 Siddiqi 教授团队报道的研究结果同样证实伊布替尼和 CD19 CAR-T 联合治疗有利于提高 CLL 患者缓解率,该研究对比了接受 CD19 CAR-T 单药治疗的患者(对照组)和入组时继续或重新服用伊布替尼治疗并在输注后接受 90 天伊布替尼巩固治疗方案的患者(联合治疗组),与对照组相比较,联合治疗组总缓解率为 95%,第 30 天时达到 MRD 阴性患者比例 100%<sup>[15]</sup>。此外,在弥漫大 B 淋巴瘤中,Chavez 教授团队报告了在白细胞采集前 4 周接受伊布替尼每日 560 mg 的治疗组患者 T 细胞及干细胞样中心记忆细胞的比例更高,且在抗原刺激下能分泌更高水平的 IL-2 和 IFN- $\gamma$ ,随后 CAR-T 的扩增数也明显高于对照组( $3.9 \times 10^8$  比  $1.7 \times 10^8$ )<sup>[16]</sup>。综上所述,临床研究数据结果已证实,伊布替尼联合 CAR-T 的治疗方案有望改善 B 细胞恶性肿瘤患者的疗效,在 B 细胞恶性肿瘤中是具有前景的治疗选择,但联合治疗的方案(序贯/联合)、最佳剂量、治疗时机仍在探索中。

## 3. Janus 激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)

JAK/STAT 通路是细胞因子刺激的信号转导通路,异常的 JAK/STAT 通路激活可引起血液系统肿瘤在内的多种肿瘤的发生,使白血病细胞异常增殖,并与

不良预后有关。JAK 激酶是一类胞质非受体酪氨酸激酶,共有 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 四种亚型<sup>[17]</sup>。其中,JAK1 在 IL-6、IL-2、IL-4、IL-27、IL-9、IL-11 等多种细胞因子和胸腺基质淋巴细胞生成素等的信号转导中发挥重要作用,突变常见于与 AML 和 ALL;JAK2 则参与红细胞生成、血小板活化和骨髓造血等功能,该基因突变常见于骨髓增殖性疾病如骨髓纤维化、原发性血小板增多症和真红细胞增多症等;JAK3 仅表达于造血组织中,主要与 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫功能及自然杀伤(NK)细胞发育增殖、T 细胞白血病、淋巴瘤和类风湿关节炎等有关。目前共有十余种 JAK 抑制剂批准上市,包括第一个获批的 JAK 抑制剂芦可替尼,二代 JAK2 抑制剂非卓替尼等。由于 JAK/STAT 通路和多种细胞因子信号转导通路密切相关,目前主要认为 JAK 抑制剂可降低 CAR-T 治疗后 CRS 的风险。Kenderian 等<sup>[18]</sup>首先在 AML 动物模型中证实,在输注 CD123 CAR-T 的同时给予芦可替尼可有效降低炎症因子的释放,但并不影响 CAR-T 抗白血病效应,与对照组比较,小鼠体重减轻症状得到改善且提高了生存率,将芦可替尼和 CD19 CAR-T 在体外进行联合培养,CAR-T 在体内外的增殖和扩增受到抑制但杀伤功能不受影响。Xu 等<sup>[19]</sup>同样证实芦可替尼可暂时抑制 CAR-T 的增殖、杀伤和细胞因子释放,芦可替尼撤药后,CAR-T 的杀伤能力恢复但细胞因子释放能力仍被抑制。在临床研究中,使用芦可替尼可有效控制 CAR-T 治疗过程中发生的糖皮质激素耐药的 CRS。Pan 等<sup>[20]</sup>在一项临床研究中报道 14 例复发难治性小细胞淋巴瘤儿童在接受 CD19/CD22 CAR-T 治疗过程中,4 例出现了 3 级以上激素耐药 CRS,接受芦可替尼治疗后,CRS 都在 24 小时内得到控制,所有患者在回输后第 30 天评估时都达到了 CR。除 JAK2 的抑制剂芦可替尼外,近期 Huarte 等<sup>[21]</sup>研究报道治疗移植物抗宿主病的 JAK1 抑制剂伊他替尼也可以剂量依赖性方式在体内外降低 IL-6、IL-8、IL-12、IFN- $\gamma$  的分泌,采用临床相关剂量进行模拟时,伊他替尼并未抑制 CAR-T 增殖或抗肿瘤杀伤能力,证实伊他替尼或可用于预防 CAR-T 诱导的 CRS 发生,目前已开展伊他替尼用于预防 CAR-T 疗法治疗后 CRS 的 II 期临床试验(NCT04071366)。虽然芦可替尼证实可降低 CAR-T 治疗后 CRS 发生的风险,但其对 CAR-T 扩增的抑制作用和降低 Granzyme B 和 IFN- $\gamma$  的水平仍值得关注,因此对于 CAR-T 扩增不佳的患者,不建议使用芦可替尼,另一方面,芦可替尼治疗过程中的潜在并发症如血小板减少和出血风险仍值得关注。

#### 4. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂

mTOR 通过参与信号通路 PI3K-Akt-mTOR 和 Akt-

TSC1-TSC2-mTOR-S6K 调控细胞的生长,mTOR 的激活可诱发凋亡,使细胞周期 G1 向 S 期的转换,在肿瘤的生长和转移中发挥着重要作用。此外,mTOR 激活后的下游效应还包括促进代谢、调控糖酵解及脂肪和蛋白质合成,可帮助在低氧和营养缺乏下肿瘤细胞的增殖、调控肿瘤微环境和免疫反应。mTOR 同样参与 T 细胞的调控包括发育、激活和迁移,在 T 细胞的分化中,mTOR 是记忆 CD8<sup>+</sup>T 细胞分化的调节因子,抑制 mTOR 的活性可显著提高记忆性 T 细胞的生成;而在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中,mTOR 信号的活化可促进 Th1、Th2、Th17 细胞分化,并抑制 Treg 细胞的分化<sup>[22]</sup>。目前,FDA 批准的 mTOR 的抑制剂包括雷帕霉素、依维莫司和坦西莫司。Leclercq 等<sup>[23]</sup>证实特定浓度范围内的 mTOR 抑制剂在体内和与人源化淋巴瘤小鼠模型中可显著降低 CD19<sup>-</sup>T 细胞双特异性抗体释放的细胞因子而不影响其抗肿瘤能力,由于 mTOR 不影响 T 细胞的杀伤功能,因此,该研究团队认为 mTOR 相较于激素、JAK 抑制剂或 Src 抑制剂更适合于防治 CRS。雷帕霉素是最早批准上市的 mTOR 抑制剂,除直接抗肿瘤细胞杀伤能力外,也可抑制 T 细胞和 B 细胞活化,可能对 CAR-T 存在一定抑制作用,因此 Huye 等<sup>[24]</sup>设计了对雷帕霉素不敏感的 CD19 CAR-T,发现和雷帕霉素联用可在体外提高杀伤淋巴瘤和急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)肿瘤细胞。此外,中国科学技术大学魏海明团队报道 CAR-T 活化过程中 mTOR 信号还可下调 CXCR4 的表达,导致 CAR-T 迁移能力受损,使用雷帕霉素预处理 CAR-T,可增强 CAR-T 的骨髓迁移能力,增强治疗效果<sup>[25]</sup>。综上所述,mTOR 抑制剂和 CAR-T 联用可有效干预 CRS 反应和增强 CAR-T 抗肿瘤的能力。

## 二、免疫检查点抑制剂

免疫检查点是指免疫系统中存在的抑制性信号通路,即所谓的“刹车”系统,以保护机体免受自身免疫反应的损害和过度的炎症反应。但肿瘤细胞可通过上调 T 细胞表面的免疫检查点表达以抑制 T 细胞的活性和杀伤作用,进而发生免疫逃逸。美国国家癌症研究所将免疫检查点抑制剂定义为对“检查点”的蛋白质具有阻断效应的药物。当检查点如 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等被阻断时,T 细胞可更有效的发挥杀伤作用。虽然 CAR-T 不受主要组织相容性复合体限制,增强了 CAR-T 抗肿瘤逃逸的能力,但在肿瘤抑制性免疫微环境中,免疫检查点的过表达仍可限制 CAR-T 发挥正常的杀伤能力。当 CAR-T 受到持续性的肿瘤抗原刺激时,CTLA-4、PD-1 及 TIM-3 等免疫检查点分子过

表达导致 CAR-T 耗竭,因此联合免疫检查点抑制剂成为提高 CAR-T 治疗抗肿瘤能力的新选择。目前主要研究的免疫检查点包括 PD-1、CTLA-4、TIM-3 等。

PD-1 主要表达在活化的 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞,与其配体 PD-L1 结合后,可抑制 T 细胞活化和增殖。在肿瘤抗原持续性的刺激下,CAR-T 过表达 PD-1 从而发生耗竭导致 CAR-T 治疗失败。2013 年,John 等<sup>[22]</sup>首次将 PD-1 抗体和靶向人类表皮生长因子受体 2 的 CAR-T 在小鼠乳腺癌肿瘤模型中联合使用发现可显著提高 CAR-T 内 IFN- $\gamma$  分泌,且 PD-1 抗体的联合使用降低了肿瘤微环境中髓系来源的抑制性细胞(MDSC)的比例,延长了小鼠的生存率,在靶向间皮素(mesothelin)的 CAR-T 和癌胚抗原的 CAR-T 均证实有同样的效应。Cherkassky 等<sup>[26]</sup>在 2016 年报道当肿瘤负荷过大时,mesothelin CAR-T 出现耗竭,而使用 PD-1 抑制剂可重新激活 CAR-T 进而发挥抗肿瘤能力。随后 Adusumilli 团队报告了 mesothelinCAR-T 和 PD-1 单抗联合治疗恶性胸膜间皮瘤(MPM)的 I 期临床试验研究数据,在接受联合治疗的 MPM 患者中,中位生存期为 23.9 个月,1 年生存率高达 83%,39% 患者 CAR-T 存在时间超过 100 天,显著高于其他研究。同时患者在接受 CAR-T 及 PD-1 单抗后出现新的 IgG 应答,说明患者体内的内源性 T 细胞发生了激活<sup>[27]</sup>,目前该治疗策略的 II 期临床试验也正在开展中。Chong 等<sup>[28]</sup>在 2017 年报道 1 例难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤经 CD19 CAR-T 治疗无效后使用 PD-1 单抗获得缓解,同时在使用 PD-1 单抗后,发现 CAR-T 的增殖活性显著提高并具有显著抗肿瘤反应;随后其开展了相应的临床试验,入组了 12 例接受过 CD19 CAR-T 治疗后复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者,10 例患者在接受 PD-1 单抗后外周血 CAR-T 重新扩增,有疗效的患者在 PD-1 单抗给药后,CAR-T 的活化和增殖上调,耗竭程度降低。除将 PD-1 抗体和 CAR-T 进行直接组合治疗外,Fang 等<sup>[29]</sup>尝试开发了可持续分泌 PD-1 抗体的 CAR-T,用非病毒载体的 piggyBac 转座子系统构建两个重组质粒分别编码 PD-1 和嵌合抗原受体然后共转染 T 细胞,使靶向 mesothelin 的 CAR-T 可正常分泌抗 PD-1 抗体并成功治疗 1 例患有晚期卵巢浆液性腺癌的患者,在其体内的 CAR-T 不仅实现了自我扩增,且可持续分泌 PD-1 抗体,仅出现了高血压 1 级和乏力等轻微的不良反应。我中心曾成功使用治疗 PD-1 敲减的 CLL-CAR-T 治疗 2 例移植后复发且 CD38 CAR-T 治疗无效的 AML 患者,回输后第 28 天评估达到分子学 CR,治疗过程仅发生 1~2 级 CRS<sup>[30]</sup>。综上,PD-1 抑制剂联合 CAR-T 治疗可有效改善 CAR-T 耗竭,增强 T 细胞

的杀伤和增殖及细胞因子的分泌,减少免疫抑制性细胞 MDSC 等改善免疫抑制性微环境,从而增强 CAR-T 疗效。

除 PD-1 外,免疫检查点通路 CTLA-4、TIM-3、LAG-3 等均会影响 CAR-T 的功能,但目前上述免疫检查点与 CAR-T 的联合研究尚处于体内外实验阶段,临床试验报道少见。Liu 等<sup>[31]</sup>报道 PD-1 或 TIM-3 敲减的 CAR-T 在体内外显示出更强的抗肿瘤效应。Kenderian 等<sup>[18]</sup>同样证实用肿瘤抗原刺激 CAR-T 1 周后,PD-1 和 TIM-3 均上调,而抑制 TIM-3 和 PD-1 后,CAR-T 分泌的细胞因子增加。Condomines 等<sup>[32]</sup>利用 RNA 干扰技术下调 CTLA-4 在 CD19 CAR-T 上的表达,使其在体内扩增及抗肿瘤的能力均增强。

### 三、其他单克隆抗体药物

贝林妥欧双抗是首个 CD19/CD3 双特异性抗体,可同时靶向结合患者恶性增殖 B 细胞表面的 CD19,同时特异性结合 T 细胞表面的 CD3,主要运用于儿童复发难治性 B-ALL 治疗。2023 年欧洲血液学会(EHA)会议上北京高博医院童春容团队报告了一项 CAR-T 治疗无效或复发的 B-ALL 患者中观察贝林妥欧单抗挽救治疗疗效的研究,回顾性分析了 10 例 CAR-T 治疗失败患者接受贝林妥单抗治疗,7 例患者全部达到流式细胞术(FCM)-MRD 阴性,证明作为挽救治疗贝林妥欧单抗仍可使大多数 CAR-T 治疗失败的患者再次获得缓解的机会。

CD20 是大多数 B 细胞从前 B 细胞阶段开始表达的分化抗原,为 B 细胞肿瘤的特异性靶点,利妥昔单抗(CD20 单抗)是全球第一个应用于肿瘤治疗的靶向性单抗类药物,首先应用于治疗非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病。既往临床前研究已提示,利妥昔单抗可增强 CD19 CAR-T 功能,发挥协同抗肿瘤作用,2022 EHA 中,II 期多中心单臂设计的 ZUMA-14 研究数据呈现了 CD19 CAR-T 联合利妥昔单抗用于 R/R LBCL 三线及以上治疗的疗效和安全性,两者联合治疗的客观缓解率高达 88%,CR 率达 65%,较 ZUMA-1 研究中单用 CD19 CAR-T 的 CR 率(58%)明显提升且并未增加不良反应<sup>[33]</sup>。我中心也开展了利妥昔单抗联合 CAR-T 治疗多线治疗失败的复发难治性 B-ALL 患者的临床研究,共入组 10 例 CD20 高表达患者,CAR-T 治疗前给予利妥昔单抗治疗,对照组为 10 例未接受利妥昔单抗治疗患者,两组基线资料一致,随访时间分别为 29.27 个月和 9.23 个月,利妥昔单抗组患者总生存率及无白血病生存率均显著高于对照组(90% 比 26.7%, $P=0.034$ ;41.7% 比 25%, $P=0.14$ ),同时

我们在体外证实利妥昔单抗预处理肿瘤细胞能有效提高 CAR-T 杀伤活性,并且有效降低 CAR-T 的耗竭(未发表)。

#### 四、总结

CAR-T 治疗是目前血液肿瘤乃至实体瘤和自身免疫疾病等最具潜力的治疗方式,显著改变了肿瘤免疫治疗的格局。但其治疗效果仍受到诸多限制,如不良反应严重、抗原逃逸、治疗持续性、异质性、复发和免疫抑制性微环境等,特别是在实体瘤中治疗效果有限等,通过设计上的不断优化及寻找可协同增效 CAR-T 疗效的联合治疗是克服 CAR-T 自身缺陷的有效策略,除与靶向治疗药物联用等,联合化疗放疗、造血干细胞移植、溶瘤病毒、肿瘤疫苗等都是未来联合治疗探索的方向。然而目前关于联合疗法的临床数据仍有限,还需要更大规模的临床试验来与单一疗法进行比较。诸多联合疗法发挥作用的机制也需进一步探究,探索更加合理的组合方案和最佳治疗时机及剂量是未来研究的主要方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20 (6) : 359-371.
- [2] Schade AE, Schieven GL, Townsend R, et al. Dasatinib, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor, inhibits T-cell activation and proliferation [J]. *Blood*, 2008, 111 (3) : 1366-1377.
- [3] Weber EW, Lynn RC, Sotillo E, et al. Pharmacologic control of CAR-T cell function using dasatinib [J]. *Blood Adv*, 2019, 3 (5) : 711-717.
- [4] Mestermann K, Giavridis T, Weber J, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (499) : eaau5907.
- [5] Zhang H, Hu Y, Shao M, et al. Dasatinib enhances anti-leukemia efficacy of chimeric antigen receptor T cells by inhibiting cell differentiation and exhaustion [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1) : 113.
- [6] Hill LC, Rouce RH, Smith TS, et al. Enhanced anti-tumor activity of CD5 CAR T cells manufactured with tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed/refractory T-ALL [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16 suppl) : 7002.
- [7] Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17 (1) : 57.
- [8] Bansal R, Reshef R. Revving the CAR-Combination strategies to enhance CAR T cell effectiveness [J]. *Blood Rev*, 2021, 45 : 100695.
- [9] Luo W, Li C, Wu J, et al. BTK Inhibitors Improve CART19 Cell Therapy By Modulating Immune System [J]. *Blood*, 2022, 140 : 10294-10295.
- [10] Chen SS, Chang BY, Chang S, et al. BTK inhibition results in impaired CXCR4 chemokine receptor surface expression, signaling and function in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (4) : 833-843.
- [11] Fan F, Yoo HJ, Stock S, et al. Ibrutinib for improved chimeric antigen receptor T-cell production for chronic lymphocytic leukemia patients [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148 (2) : 419-428.
- [12] Ruella M, Kenderian SS, Shestova O, et al. The Addition of the BTK Inhibitor Ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) Improves Responses against Mantle Cell Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (11) : 2684-2696.
- [13] Qin JS, Johnstone TG, Baturevych A, et al. Antitumor Potency of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, Lisocabtagene Maraleucel in Combination With Ibrutinib or Acalabrutinib [J]. *J Immu-*

- nother, 2020, 43 (4) : 107-120.
- [14] Gill S, Vides V, Frey NV, et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (21) : 5774-5785.
- [15] Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, et al. Updated Follow-up of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Treated with Lisocabtagene Maraleucel in the Phase I Monotherapy Cohort of Transcend CLL 004, Including High-Risk and Ibrutinib-Treated Patients [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1) : 40-41.
- [16] Chavez JC, Locke FL, Napier E, et al. Ibrutinib before Apheresis May Improve Tisagenlecleucel Manufacturing in Relapsed/Refractory Adult Diffuse Large B-Cell Lymphoma; Initial Results from a Phase 1b Study [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1) : 3-4.
- [17] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1) : 402.
- [18] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. Ruxolitinib Prevents Cytokine Release Syndrome after CART Cell Therapy without Impairing the Anti-Tumor Effect in a Xenograft Model [J]. *Blood*, 2016, 128 (22) : 652.
- [19] Xu N, Yang XF, Xue SL, et al. Ruxolitinib reduces severe CRS response by suspending CAR-T cell function instead of damaging CAR-T cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 595 : 54-61.
- [20] Pan J, Deng B, Ling Z, et al. Ruxolitinib mitigates steroid-refractory CRS during CAR T therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (2) : 1089-1099.
- [21] Huarte E, O'Connor RS, Peel MT, et al. Itacitinib (INCB039110), a JAK1 Inhibitor, Reduces Cytokines Associated with Cytokine Release Syndrome Induced by CAR T-cell Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (23) : 6299-6309.
- [22] John LB, Devaud C, Duong CP, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potentially enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (20) : 5636-5646.
- [23] Leclercq G, Haegel H, Toso A, et al. JAK and mTOR inhibitors prevent cytokine release while retaining T cell bispecific antibody in vivo efficacy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (1) : e003766.
- [24] Huye LE, Nakazawa Y, Patel MP, et al. Combining mTOR inhibitors with rapamycin-resistant T cells: a two-pronged approach to tumor elimination [J]. *Mol Ther*, 2011, 19 (12) : 2239-2248.
- [25] Nian Z, Zheng X, Dou Y, et al. Rapamycin Pretreatment Rescues the Bone Marrow AML Cell Elimination Capacity of CAR-T Cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (21) : 6026-6038.
- [26] 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.
- [27] Adusumilli PS, Zauderer MG, Riviere I, et al. A Phase I Trial of Regional Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapy in Patients with Malignant Pleural Disease, in Combination with the Anti-PD-1 Agent Pembrolizumab [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (11) : 2748-2763.
- [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.
- [29] Fang J, Ding N, Guo X, et al.  $\alpha$ PD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (2) : e001162.
- [30] Ma Y, Dai H, Cui Q, et al. Successful application of PD-1 knockdown CLL-1 CAR-T therapy in two AML patients with post-transplant relapse and failure of anti-CD38 CAR-T cell treatment [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12 (2) : 615-621.
- [31] Liu X, Zhang Y, Cheng C, et al. CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells [J]. *Cell Res*, 2017, 27 (1) : 154-157.
- [32] Condomines M, Arnason J, Benjamin R, et al. Tumor-Targeted Human T Cells Expressing CD28-Based Chimeric Antigen Receptors Circumvent CTLA-4 Inhibition [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6) : e130518.
- [33] Strati P, Leslie L, Shiraz P, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx) of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (suppl) : 7567.

(收稿日期: 2023-08-15)

(本文编辑: 余晓曼)