

# CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤临床反应单组率的 Meta 分析



徐慧, 明静, 陈二玲, 汪健, 李素君, 王祥, 胡艳, 何彩霞, 王兴兵

安徽医科大学附属省立医院血液科(合肥 230001)

**【摘要】** 目的 系统评价 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(CD19CART)治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤临床反应率。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤的队列研究, 检索时限从 2000 年至 2016 年。由 2 位评价者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 R 软件和 SPSS 16.0 软件进行单个率的 Meta 分析。结果 共纳入 13 个前瞻性队列研究。单组率的 Meta 分析结果显示, CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤总体反应率为 68% [95%CI (0.51, 0.82)]。Kaplan-Meier 评估 CD19CART 治疗后的无进展生存率(PFS)分别为[6 个月: 46%, 95%CI (0.35, 0.56); 1 年: 24%, 95%CI (0.16, 0.34)], 中位持续时间为 180 天[95%CI (138, 222)]。COX 回归模型显示淋巴细胞清除术是影响 PFS 的唯一因素。结论 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤具有较好的临床反应率。淋巴细胞清除术是唯一对患者反应率和 PFS 有重要影响的因素。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待开展更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 嵌合抗原受体 T 细胞; CART; 血液系统恶性肿瘤; 免疫治疗; 队列研究; 单个率; Meta 分析

## Clinical response rate of CD19 chimeric antigen receptor modified-T cells in the treatment of B cell hematological malignancies: a single rate meta-analysis

XU Hui, MING Jing, CHEN Erling, WANG Jian, LI Sujun, WANG Xiang, HU Yan, HE Caixia, WANG Xingbing

Department of Hematology of Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, 230001, P.R.China

Corresponding author: WANG Xingbing, Email: wangxingbing91@hotmail.com

**【Abstract】 Objectives** To systematically review the clinical response rate of CD19 chimeric antigen receptor modified-T cells (CD19CART) in the treatment of B cell hematological malignancies. **Methods** PubMed, Embase, CNKI, WanFang Data and VIP databases were searched to collect cohort studies about CD19CART in the treatment of B cell hematological malignancies from 2000 to 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then a single rate meta-analysis was performed by R software and SPSS 16.0 software. **Results** A total of 13 prospective cohort studies were included. The results of single group rate meta-analysis showed that the overall pooled response rate of CD19 CART was 68% (95%CI 0.51 to 0.82). The 6 months and 1-year PFS after CD19 CART infused by Kaplan-Meier were 46% (95%CI 0.35 to 0.56) and 24% (95%CI 0.16 to 0.34), respectively. The median duration was 180 days (95%CI 138 to 222). The COX regression model showed that lymphodepletion was the only influencing factor of PFS. **Conclusion** CD19 CART has a good clinical response rate in the treatment of B cell hematological malignancies. Lymphodepletion is the only important impact on the response rate and PFS. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

**【Key words】** Chimeric antigen receptor T cells; CART; Hematological malignancies; Immunotherapy; Cohort study; Single rate; Meta-analysis

DOI: 10.7507/1672-2531.201705037

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81270573); 安徽省科技攻关项目(编号: 1604a0802071)

通信作者: 王兴兵, Email: wangxingbing91@hotmail.com

B 细胞血液系统恶性肿瘤, 包括急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,

CLL)及非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)等,目前治疗以联合化疗和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)等方法为主。HSCT是目前公认的唯一能治愈恶性血液病的治疗方法。然而干细胞供者、患者年龄、移植后复发等仍然是HSCT面临的重要问题<sup>[1-4]</sup>。嵌合抗原受体T细胞治疗(chimeric antigen receptor modified T cells, CART)是近年来快速发展起来的一个引人注目的新型肿瘤治疗方式。CART是将具有肿瘤抗原特异性的单克隆抗体和T细胞的杀伤机制结合,通过构建嵌合型抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的基因表达载体,转染至T细胞,诱导CAR表达在细胞表面,使T细胞具有特异性识别、杀伤肿瘤细胞的功能。CD19的表达仅限于正常B细胞和大多数恶性B细胞恶性肿瘤细胞上,是目前研究最为广泛的细胞表面抗原之一<sup>[5]</sup>。早期多个临床前试验证实了CD19CAR抗B细胞型恶性肿瘤细胞的功能<sup>[6-10]</sup>。2010年, Kochenderfer等<sup>[11]</sup>第一次应用CD19CAR治疗晚期滤泡性淋巴瘤患者。随后,多家研究中心进行了临床试验,结果均表明CD19CAR在治疗B细胞血液系统恶性肿瘤中具有较好的治疗效果及预后<sup>[12-24]</sup>。2015年,Zhang等<sup>[25]</sup>采用Meta分析方法整合了多项临床试验反应率、总体预后及其影响因素。然而近两年,更多关于CD19CAR研究被发表,各项数据被更新,因此,需要对最新的临床文献进行分析以总结数据并指导临床实践。本文将对2000年至2016年发表的CD19CAR治疗B细胞血液系统疾病的临床研究进行Meta分析,探索影响其疗效的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 前瞻性队列研究。

1.1.2 研究对象 ①确诊为B细胞型血液系统恶性肿瘤(ALL、CLL、NHL);②无性别、年龄、种族、临床分期的差别。

1.1.3 暴露因素 CD19CAR。

1.1.4 结局指标 总反应率、无进展生存率(PFS)。总反应率=完全缓解(complete remission, CR)和部分缓解(partial remission, PR)患者占比之和。

1.1.5 排除标准 ①非英文文献;②重复发表的文章或数据;③纳入病例数<3例。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、CNKI、

WanFang Data和VIP数据库,搜索关于CD19治疗血液系统恶性肿瘤的队列研究,检索时限从2000年1月1日至2016年12月31日。此外,追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。英文检索词包括:chimeric antigen receptor T cell、Chimeric antigen receptor modified T cell、CART、CD19。以PubMed为例,其具体检索策略见框1。

### 1.3 文献筛选、资料提取与偏倚风险评价

由2位评价员独立筛选文献、提取数据并进行交叉核对,如果意见不统一,则征求第三方的意见并讨论解决,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本特征:包括第一作者、出版年份等;②研究组的基本信息:患者例数、性别、年龄、恶性肿瘤类型、CAR结构、T细胞来源、淋巴细胞清除术(是或否)等;③偏倚风险评价的关键要素;④所关注的结局指标和结果测量数据。采用The Newcastle-Ottawa量表(NOS)评价纳入研究的偏倚风险。

### 1.4 统计分析

采用R软件和SPSS 16.0软件进行统计分析。采用Logit转换法进行率的合并计算。先进行Q检验评估纳入研究的异质性,若 $P < 0.1$ 和(或) $I^2 > 50\%$ ,则认为各研究结果间存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析,反之采用固定效应模型合并分析。本文按照疾病类型(ALL、CLL、NHL)、淋巴细胞清除术(是或否)、CART细胞来源(自体或异体)、CART细胞在体内存在时间(<3月或≥3月)、输注CART细胞剂量(<3剂剂量/kg或≥3剂剂量/kg)进行亚组分析,并对可能影响反应率的因素进行Meta回归分析。同时利用Kaplan-Meier绘制PFS曲线,并根据亚组因素,应用log-rank法进行两两比较。最后,应用Cox回归模型进行PFS的多因素分析。

#### 框1 PubMed检索策略

```
#1 chimeric antigen receptor T cell
#2 CART
#3 Chimeric antigen receptor modified T cell
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 CD19
#6 #4 AND #5
```

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 720 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 13 个研究<sup>[12-24]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征及偏倚风险评价结果

见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 总反应率** 共纳入 13 个研究<sup>[12-24]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤总体反应率为 68% [95%CI (0.51, 0.82)] (图 2)。

**2.3.2 亚组分析** 进一步按照疾病类型 (ALL、CLL、NHL)、淋巴细胞清除术 (是或否)、CART 细胞来源 (自体或异体)、CART 细胞在体内存在时间 (<3 月或 ≥3 月)、输注 CART 细胞剂量 (<3×10<sup>6</sup>/kg 或 ≥3×10<sup>6</sup>/kg) 分为 5 个亚组进行分析。亚组分析结果显示, ALL 病人对 CD19CART 总反应率 [82%, 95%CI (0.67, 0.91)] 明显高于 CLL 患者 [56%, 95%CI (0.28, 0.81)] 和 NHL 患者 [51%, 95%CI (0.22, 0.8)] (表 3)。接受淋巴细胞清除术患者的总反应率 [77%, 95%CI (0.63, 0.86)] 高于未进行淋

巴细胞消除术的患者 [26%, 95%CI (0.05, 0.71)] (表 3)。接受自体 CART 细胞的患者总反应率 [72%, 95%CI (0.57, 0.84)] 高于异基因 CART 细胞来源患者 [26%, 95%CI (0.08, 0.57)] (表 3)。其他两个亚组总反应率分析未见明显差异。亚组分析结果提示, 疾病类型、淋巴细胞清除术、CART 细胞来源很可能影响总反应率 (表 2)。

**2.3.3 Meta 回归分析** 为验证亚组分析的结果, 采用 Meta 回归进一步分析影响总反应率的因素。结果提示, 疾病类型 ( $P=0.047$ ) 和淋巴细胞清除术 ( $P=0.018$ ) 是影响总反应率的因素 (表 2)。

**2.3.4 发表偏倚** 漏斗图结果见图 3, 提示各点基本分布对称。同时, Egger's 检测结果显示存在发表偏倚可能性小, 结论较为可靠。

**2.3.5 预后** 共纳入 9 个研究<sup>[12-14, 17-20, 22, 23]</sup>。采用 Kaplan-Meier 估计生存曲线, 得出 6 个月和 1 年 PFS 分别为 46% [95%CI (0.35, 0.56)] 和 24% [95%CI (0.16, 0.34)], 中位持续时间为 180 天 [95%CI (138, 222)] (图 4)。进一步根据疾病类型、淋巴细胞清除术、CART 细胞来源、CART 细胞在体内存在时间、输注 CART 细胞剂量进行单因素分析。结果显示, 输注前接受淋巴细胞清除术患者

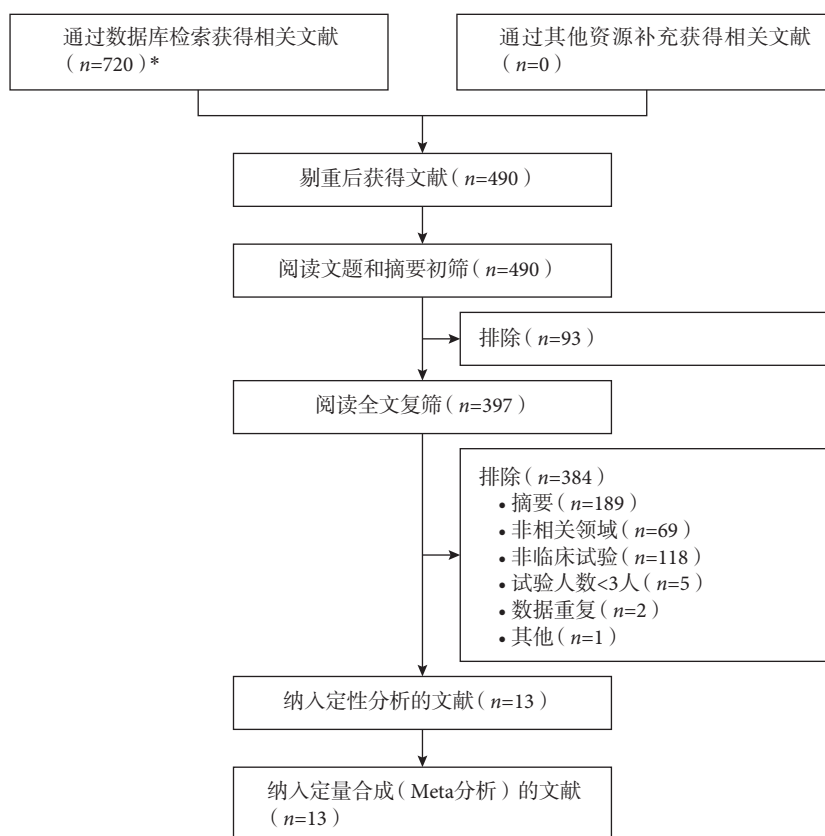


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究	例数	年龄 (岁)	诊断	CAR 结构*	T 细胞来源	淋巴细胞清除术 (是或否)	结局指标	NOS 评分 (分)
Savoldo 2011 <sup>[12]</sup>	6	46 ~ 59	NHL	scFv-CD28-CD3ζ/scFv-CD3ζ	自体	否	①②	5
Kalos 2011 <sup>[13]</sup>	3	64 ~ 77	CLL	scFv-CD137-CD3ζ	自体	是	①②	7
Kochenderfer 2014 <sup>[14]</sup>	15	30 ~ 68	NHL、CLL	scFv-CD28-CD3ζ	自体	是	①②	8
Davila 2014 <sup>[15]</sup>	16	50*	ALL	scFv-CD28-CD3ζ	自体	是	①	6
Lee 2015 <sup>[16]</sup>	21	5 ~ 25	ALL、NHL	scFv-CD28-CD3ζ	自体	是	①	7
Dai 2015 <sup>[17]</sup>	9	15 ~ 65	ALL	scFv-CD137-CD3ζ	自体、异基因	否/是	①②	7
Kochenderfer 2012 <sup>[18]</sup>	8	47 ~ 63	NHL、CLL	scFv-CD28-CD3ζ	自体	是	①②	7
Porter 2015 <sup>[19]</sup>	14	51 ~ 78	CLL	scFv-CD137-CD3ζ	自体	是	①②	7
Kochenderfer 2013 <sup>[20]</sup>	10	44 ~ 63	CLL、NHL	scFv-CD28-CD3ζ	异基因	-	①②	7
Turtle 2016 <sup>[21]</sup>	32	36 ~ 70	NHL	scFv-CD28-CD137-CD3ζ	自体	是	①	5
Brentjens 2011 <sup>[22]</sup>	9	44 ~ 66	CLL、ALL	scFv-CD28-CD3ζ	自体	否/是	①②	6
Turtle 2016 <sup>[23]</sup>	30	20 ~ 73	ALL	scFv-CD137-CD3ζ	自体	是	①②	7
Maude 2014 <sup>[24]</sup>	30	5 ~ 60	ALL	scFv-CD137-CD3ζ	自体	是	①	6

\*: CAR 由细胞外抗原结合区、跨膜区和胞内 T 细胞受体信号传导域组成。胞外结合区是由抗原特异性单克隆抗体的 V<sub>H</sub> 和 V<sub>L</sub> 结构域的单链可变区 (即 scFv 构成), 胞内信号转导区是由 T 细胞受体信号传导区, 通常是 CD3ζ 链或 FcR-γ 链, 加或不加共刺激分子组成。第一代 CAR 由单抗的 scFv 片段直接与 CD3ζ 链融合; 第二代 CAR 在将编码 CD28 或 4-1BB (CD137) 等单个共刺激分子片段基因序列插入 scFv 与 CD3v 之间; 第三代 CAR 胞内则包含两种及两种以上共刺激分子。①: 总反应率; ②: PFS。

表 2 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤亚组分析及 Meta 回归结果

组别	异质性		反应率 (95%CI)	P 值 (meta 回归)
	I <sup>2</sup> (%)	P 值		
疾病类型				
ALL	46	0.10	0.82 (0.67, 0.91)	0.047
CLL	44	0.11	0.56 (0.28, 0.81)	
NHL	58	0.04	0.51 (0.22, 0.80)	
淋巴细胞清除术				
是	54	0.02	0.77 (0.63, 0.86)	0.018
否	49	0.14	0.26 (0.05, 0.71)	
CART 细胞在体内持续时间				
<3 个月	73	<0.01	0.71 (0.42, 0.89)	0.869
≥3 个月	63	<0.01	0.73 (0.55, 0.86)	
输注 CART 细胞剂量				
<3×10 <sup>6</sup> /kg	57	0.02	0.68 (0.49, 0.82)	0.946
≥3×10 <sup>6</sup> /kg	44	0.04	0.67 (0.48, 0.81)	
CART 细胞来源				
异体	0	0.39	0.26 (0.08, 0.57)	0.071
自体	64	<0.01	0.72 (0.57, 0.84)	

的 PFS 明显高于未接受患者 ( $P < 0.0001$ ) (图 5)。接受自体 T 细胞制备 CART 的患者 PFS 明显高于异基因患者 ( $P = 0.003$ ) (图 6)。而疾病类型 ( $P = 0.44$ )、CART 在体内存在的时间 ( $P = 0.28$ )、输注 CART 细胞剂量 ( $P = 0.62$ ) 对患者的 PFS 无明显影响。COX 回归模型显示淋巴细胞清除术是唯一影响 PFS 的因素 ( $P = 0.043$ )。

### 3 讨论

CD19CART 是目前治疗复发难治 B 细胞型血液系统恶性肿瘤最有希望的疗法之一。近年来, 多

家临床中心进行了相关的临床试验。然而各家临床试验的样本量较小、反应率差异很大 (0% ~ 100%)。本文纳入 13 个前瞻性队列研究, 共 196 例患者, Meta 分析结果显示, CD19CART 治疗 B 细胞型恶性血液系统肿瘤的总反应率是 68% [95%CI (0.51, 0.82)]。疾病类型及淋巴细胞清除术是影响临床总反应率最主要的因素。Kaplan-Merier 评估结果表明 6 个月及 1 年 PFS 分别为 46% [95%CI (0.35, 0.56)]、24% [95%CI (0.16, 0.34)] , 中位持续时间为 180 天 [95%CI (138, 222)]。同样, 淋巴细胞清除术是唯一能够影响预后的因素。

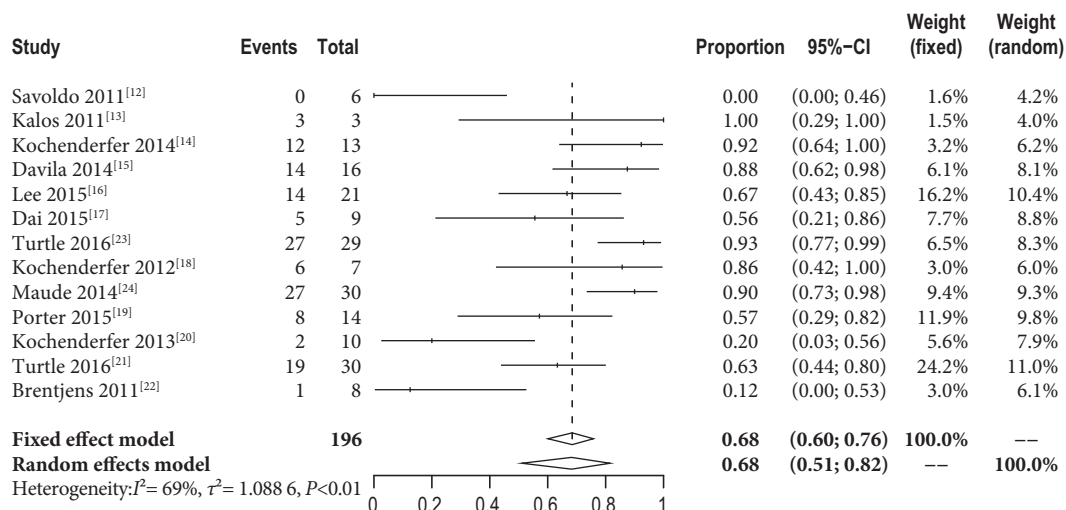


图2 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤临床反应率的 Meta 分析

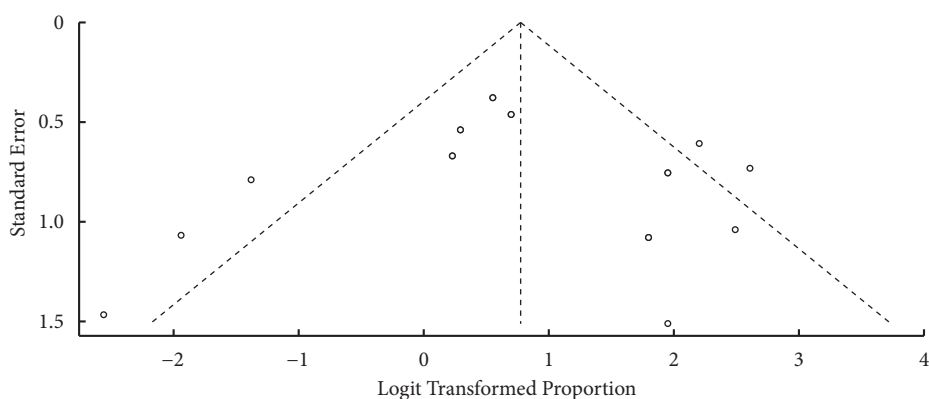


图3 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤临床总反应率的漏斗图

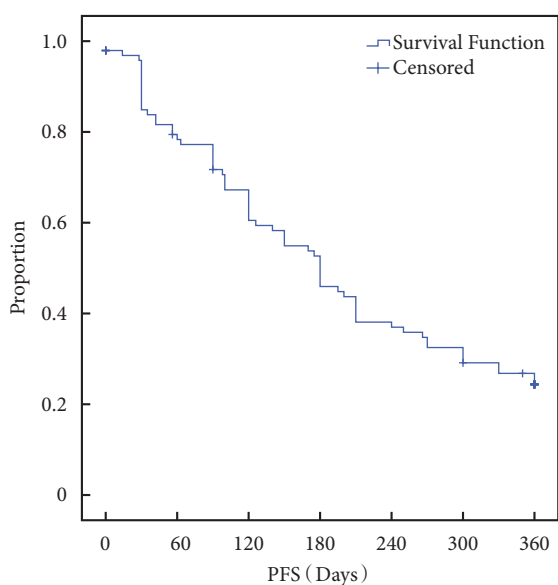


图4 CD19CART 治疗 B 细胞血液系统恶性肿瘤的生存曲线图

CD19CART 在治疗难治复发性 B 细胞型血液系统恶性肿瘤中展示出显著的临床效果。B 细胞

型血液系统恶性肿瘤的传统治疗方案以联合化疗和造血干细胞移植为主。然而对于难治复发性患者，传统治疗方案的反应率低 (ALL: 30% ~ 45%、CLL: 50% ~ 80%、NHL: 30% ~ 70%)，预后较差<sup>[1, 26-28]</sup>。而 CD19CART 治疗的临床总反应率更高，对 ALL 效果明显优于 CLL 和 NHL。前期许多研究表明人类肿瘤细胞中存在恶性肿瘤微环境的特征，如 CLL 细胞，可利用各种机制逃避内源性免疫消除、上调抑制性配体损伤 T 细胞免疫突触、诱导 T 细胞功能障碍/衰竭。这些机制限制了 CD19CART 在 CLL/NHL 患者体内功能。为克服这种抑制性的微环境，提高 CD19CART 疗效，一些研究者改进了对其细胞遗传学修饰，如增加共刺激分子配体 (4-1BBL 或 CD40L) 或合并促炎因子 IL-12，这就是第四代 CART<sup>[29]</sup>。目前关于第四代 CD19CART 临床试验尚未发表。

本 Meta 分析结果显示，CART 细胞输注前进行淋巴细胞清除术是影响总反应率和预后最主要的因素。接受淋巴细胞清除术患者反应率明显高

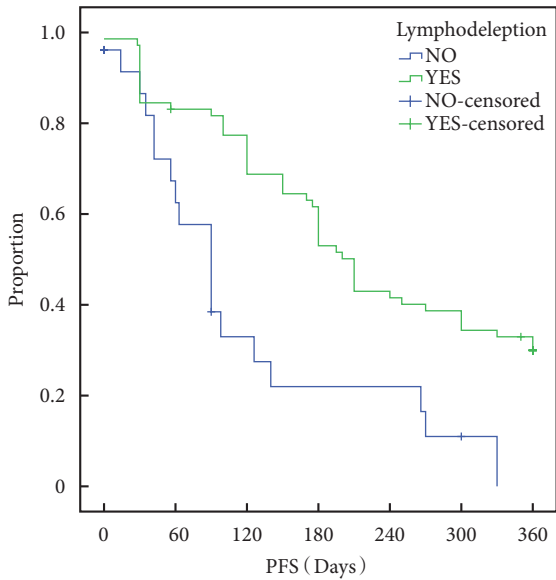


图5 Log-rank 单因素分析影响生存曲线的因素 (淋巴细胞清除术)



图6 Log-rank 单因素分析影响生存曲线的因素 (CART 来源)

于未接受者。接受淋巴细胞清除术患者 PFS 明显高于未接受者。淋巴细胞清除术是免疫治疗重要的一部分，因它可以清除调节 T 细胞 (Treg) 以及淋巴细胞，后两者与输注的 T 细胞竞争内源性的细胞因子，如 IL-7 和 IL-15<sup>[30]</sup>。Wang 等<sup>[31]</sup>证实淋巴细胞清除术主要清除 CD122<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Treg，清除后可以观察到肿瘤特异性 T 细胞快速扩增以及增强效应/记忆 T 细胞肿瘤浸润。

尽管 CD19CART 在治疗 B 细胞型血液系统恶性肿瘤中取得了令人印象深刻的成绩，但其在临床实践中仍存在一些挑战。① 细胞因子释放综合征 (CRS)。这是 CD19CART 治疗最普遍导致的急性毒性反应，是由于 T 细胞增殖、活化及细胞因子升高造成的一种可能危及生命的系统炎症反应。升高的细胞因子包括干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8 和 IL-10 等，其中以 IL-6 升高最为显著。临床表现主要包括发热、低血压、血管渗漏和器官功能衰竭，严重者可危及生命。托珠单抗是阻断 IL-6 受体和后续信号传导的人源化单克隆抗体，能减少促炎介质的产生，是治疗 CRS 首选药物。皮质类固醇能够导致 CART 细胞功能减弱、诱导凋亡，因此出现 CRS 后

使用皮质醇仍存在争议，目前作为 CRS 的二线用药<sup>[15, 19, 24, 32, 33]</sup>。② B 细胞发育不全。B 细胞发育不全导致低丙种蛋白血症是 CD19CART 治疗另一种常见的并发症。Porter 等<sup>[19]</sup>在治疗中发现，在所有获得 CR 的患者以及 2 例 PR 患者中无法检测到 B 细胞，而对 CD19CART 细胞无反应的患者未发生 B 细胞发育不全。有研究发现 B 细胞消失是 CD19CART 治疗中发生的一种脱靶效应，是由于正常 B 系细胞中也表达 CD19。B 细胞发育不全增加了机会性感染的几率，患者可接受输注丙种球蛋白替代治疗<sup>[32]</sup>。③ 神经毒性。严重 CRS 患者可出现可逆性神经系统综合征<sup>[14, 15, 23]</sup>，临床表现轻重不一，严重者表现为精神错乱、癫痫。Turtle 等<sup>[23]</sup>证明 IL-6 浓度与患者可能发生 3 级或更高的神经毒性有关。尽管脑脊液中 IL-6 浓度升高，但托珠单抗无法通过血脑屏障，可能不会缓解症状。Brudno 等<sup>[33]</sup>选择全身糖皮质激素作为一线用药，如地塞米松由于其优良的中枢渗透作用，是治疗神经毒性的常用药。

值得注意的是，尽管患者对 CD19CART 有较好的反应率，但是 6 个月 PFS、1 年 PFS 相对较低，中位持续时间短，疾病易复发。有研究发现，疾病的复发可能与肿瘤细胞的免疫逃避机制有关，如抗原丢失、下调抗原提呈机制及抗原加工缺陷<sup>[34]</sup>。其他复发机制如 CD19 仍然存在，但是不能被抗 CD19CART 细胞识别，因为 CD19CART 细胞含有同源表位的细胞表面片段因有害突变和选择性剪接而缺失<sup>[35]</sup>。此外，白血病谱系转换为靶向免疫治疗免疫逃逸的机制提供了新的观点<sup>[36]</sup>。生产能够识别多种抗原的 T 细胞是解决免疫逃避问题的方法之一。这种方法能够彻底降低免疫逃避，因为肿瘤同时丢失多种抗原的可能性很低。Ruella 等<sup>[37]</sup>设计了一种结合 CD19 和 CD123 介导的 T 细胞活化的双重 CAR 表达载体，并在异种移植模型中证实结合 CD19CART 和 CD123CART 能够阻止抗原丢失。

本研究的局限性：① 本文纳入的研究大部分样本量少，缺乏大样本、多中心研究；② 各研究之间年龄分组、性别差异、肿瘤负荷等不完全一致，影响了分析结果，需进一步深入探讨；③ 所纳入的研究均为阳性结果，本次 Meta 分析结果未纳入阴性结果的文章，特别是未公开发表的阴性结果文章，可能存在发表偏倚。

综上所述，相对于传统化疗，CD19CART 对治疗复发难治 B 细胞血液系统恶性肿瘤具有更好的临床疗效。疾病类型及淋巴细胞清除术是影响其总反应率的重要因素，同时淋巴细胞清除术也是唯

## —能够影响患者 PFS 的因素。

## 参考文献

- Gökbuğet N, Stanze D, Beck J, *et al.* Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 2012, 120(10): 2032-2041.
- Schwarzlich MA, Mcclanahan F, Dsc JG. Allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the age of novel treatment strategies. *Oncology*, 2016, 30(6): 526-533.
- Nivison-Smith I, Barty P, Dodds AJ, *et al.* A review of hematopoietic cell transplantation in Australia and New Zealand, 2005-2013. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 22(2): 284-291.
- Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol*, 2016, 173(2): 190-205.
- Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, *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. *Blood*, 1988, 71(1): 13-29.
- Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, *et al.* CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 10995-11004.
- Kochenderfer JN, Yu Z, Frasheri D, *et al.* Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood*, 2010, 116(19): 3875-3886.
- Kochenderfer JN, Feldman SY. Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Immunother*, 2008, 32(7): 689-702.
- Cooper LJ, Topp MS, Serrano LM, *et al.* T-cell clones can be rendered specific for CD19: toward the selective augmentation of the graft-versus-B-lineage leukemia effect. *Blood*, 2003, 101(4): 1637-1644.
- Brentjens RJ, Santos E, Nikhamin Y, *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1): 5426-5435.
- Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, *et al.* Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*, 2010, 116(20): 4099-4102.
- Savoldo B, Ramos CA, Liu E, *et al.* CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1822-1826.
- Kalos M, Levine BL, Porter DL, *et al.* T Cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*, 2011, 3(95): 95ra73.
- 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 Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, *et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T Cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*, 2011, 6(224): 224ra25.
- Lee DW, Kochenderfer JN, 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. *Lancet*, 2014, 385(9967): 517-528.
- Dai H, Zhang W, Li X, *et al.* Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. *Oncoimmunology*, 2015, 4(11): e1027469.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, *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. *Blood*, 2012, 119(12): 2709-2720.
- Porter DL, Hwang WT, Frey NV, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*, 2015, 7(303): 303ra139.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, *et al.* Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2013, 122(25): 4129-4139.
- 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. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355): 355ra116.
- Brentjens RJ, Isabelle R, Park JH, *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*, 2011, 118(18): 4817-4828.
- Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, *et al.* CD19 CAR-T cells of defined CD4+: CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138.
- Maude SL, Frey N, Shaw P A, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
- Zhang T, Cao L, Xie J, *et al.* Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33961-33971.
- Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, *et al.* Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*, 2010, 116(24): 5568-5574.
- Police RL, Trask PC, Wang J, *et al.* Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(4): 199-207.
- Colosia A, Njue A, Trask PC, *et al.* Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(5): 343-355.
- Geyer MB, Brentjens RJ. Review: current clinical applications of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells. *Cytotherapy*, 2016, 18(11): 1393-1409.
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, *et al.* Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(4): 299-308.

- 31 Wang LX, Li Y, Yang G, *et al.* CD122+CD8+ Treg suppress vaccine-induced antitumor immune responses in lymphodepleted mice. *Eur J Immunol*, 2010, 40(5): 1375-1385.
- 32 Shank BR, Do B, Sevin A, *et al.* Chimeric antigen receptor T Cells in hematologic malignancies. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(3): 334-345.
- 33 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330.
- 34 Uslu U, Schuler G, Dörrie J, *et al.* Combining a chimeric antigen receptor and a conventional T-cell receptor to generate T cells expressing two additional receptors (TETARs) for a multi-hit immunotherapy of melanoma. *Exp Dermatol*, 2016, 25(11): 872-879.
- 35 Sotillo E, Barrett DM, Black KL, *et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1282-1295.
- 36 Perna F, Sadelain M. Myeloid leukemia switch as immune escape from CD19 chimeric antigen receptor (CAR) therapy. *Transl Cance Res*, 2016, 5(S2): S221-S225.
- 37 Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, *et al.* Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3814-3826.

收稿日期: 2017-05-09 修回日期: 2018-01-15

本文编辑: 樊斯斯