

嵌合抗原受体 T 细胞疗法治疗中枢系统血液恶性肿瘤的研究进展

刘一帆¹ 刘碧若² 靖彧¹

[摘要] 中枢神经系统(central nervous system,CNS)是血液系统恶性肿瘤常见的髓外侵犯部位,且往往与不良预后密切相关,然而现有疗法及疗效远不能满足需求。嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法在国内外血液肿瘤的治疗中已表现出较大优势,但由于其治疗不良反应存在神经毒性风险,使得治疗中枢系统血液肿瘤仍饱受争议。因此,文章针对国内外部分 CAR-T 疗法治疗中枢系统血液肿瘤的研究做一综述,探讨此疗法用于治疗中枢系统血液肿瘤的可能性、安全性及有效性,为临床工作提供参考,以期提高中枢系统血液肿瘤患者的缓解率与生存率。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞;中枢神经系统;血液系统恶性肿瘤

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.017

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A

Progress in the study of CAR-T cell therapy in the treatment of hematological tumors of central nervous system

LIU Yifan¹ LIU Biruo² JING Yu¹

(¹Department of Hematology, the First Medical Center, the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100853, China; ²Department of Gynecology, the Third People's Hospital of Kunming)

Corresponding author: JING Yu, E-mail: jingyu301@126.com

Abstract The central nervous system(CNS) is a common site of extramedullary invasion by hematological malignant tumors, and the involvement of the CNS is often closely related to poor prognosis. However, the existing therapies and their curative effects are far from meeting the needs. CAR-T cell therapy has shown great advantages in the treatment of hematological tumors at home and abroad, but the treatment of CNS hematological tumors has been controversial due to the risk of neurotoxicity. Therefore, this article reviews some of the studies on CAR-T in the treatment of CNS hematological tumors, and discusses the possibility, safety and efficacy of the therapy in the treatment of CNS hematological tumors. The purpose is to provide a reference for clinical work and improve the remission rate and survival rate of such patients.

Key words chimeric antigen receptor T cells; central nervous system; hematological malignant tumor

中枢神经系统(central nervous system,CNS)是血液系统恶性肿瘤常见侵犯部位,在初诊白血病患者中占比超过 5%,在复发难治患者中占比更高^[1-2]。尽管目前系统的化疗方案与预防性鞘内注药提高了此类患者的生存率,但整体预后仍欠佳^[3]。中枢神经系统白血病(CNSL)的 5 年生存期不超过 30%,中位生存期仅为 6 个月^[4];原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)中位生存期不到 3 年^[5],5 年生存率仅为 30%^[6],继发性中枢神经系统淋巴瘤中位生存期仅为 4 个月左右,而多发性骨髓瘤(MM)患者发生中枢侵犯后中位生存期不到 6 个月^[7]。因此,迫切需要应对 CNS 血液恶性肿瘤更有效的治疗方法。嵌合抗原受体 T 细胞疗法

(CAR-T)作为近些年最具代表性的免疫疗法,在血液系统恶性肿瘤的治疗中已经占据不可或缺的地位^[8],但因其存在神经系统毒性隐患,而使得中枢系统侵犯往往成为 CAR-T 细胞治疗的禁忌证。有研究证实,CAR-T 细胞可以穿过血脑屏障进入中枢系统,给 CAR-T 细胞治疗中枢系统血液肿瘤提供了理论基础。因此,为了充分发挥 CAR-T 细胞的优势,进一步提高 CNS 血液肿瘤患者的缓解率与生存率,国内外多处医学中心对于 CAR-T 细胞治疗 CNS 血液肿瘤展开大胆尝试^[9-10]。

1 研究背景

多数 CAR-T 细胞治疗的临床研究往往将 CNS 侵犯作为禁忌证,其一是因为 CNS 累及患者常伴有较差的身体状况与血液系统的紊乱无法满足试验研究,另一个主要原因是忌惮 CAR-T 疗法给患者带来更严重的神经不良反应^[11-12]。但在脑

¹解放军总医院第一医学中心血液科(北京,100853)

²昆明市第三人民医院妇产科

通信作者:靖彧,E-mail:jingyu301@126.com

脊液中检测到CAR-T细胞的存在证明了其可以通过血脑屏障^[13],使学者们认为,在谨慎的管理及密切监测下,CAR-T细胞或许可以使CNS血液肿瘤患者获益。因此,越来越多针对CAR-T治疗CNS血液肿瘤的试验与临床研究在世界范围内展开^[14]。

2 CAR-T疗法在CNS血液肿瘤中的临床应用

2.1 治疗中枢神经系统淋巴瘤

Abramson等^[13]报道了首个CAR-T细胞治疗中枢神经系统淋巴瘤病例。入组前患者经使用强化输注化疗、剂量调整的依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺加长春新碱和泼尼松加利妥昔单抗(DA-EP-OCH-R),以及异基因造血干细胞移植等方案均无效,且颅脑MRI与PET-CT提示右中颅窝和右耳后区皮下组织病灶,考虑DLBCL伴中枢侵犯。患者接受氟达拉滨-环磷酰胺(FC方案)清淋治疗后输注CAR-T细胞,回输后该患者并未观察到明显的细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性事件(NE)等并发症。1个月后复查颅脑影像学显示病灶消失,完全缓解(CR)。回输2个月后病理活检提示肿瘤在未进一步治疗的情况下消退,在后续的随访中观察到长达12个月的持续缓解且在脑脊液中检测到CAR-T细胞,提示CAR-T细胞治疗有效。

Frigault等^[15]报道了8例CAR-T治疗PCNSL病例,回输前1例接受过异基因造血干细胞移植,2例除中枢侵犯外还伴有全身性疾病,3例实质受累,3例软脑膜受累,2例实质软脑膜皆受累,所有患者都接受了抗惊厥药物预防性治疗神经毒性。回输后反应提示,2例CR,2例PR,4例患者病情进展(疾病进展患者治疗前肿瘤负荷较重),值得一提的是,该组所有患者没有出现严重CRS和神经毒性反应,第90天的进一步随访显示,最初对CAR-T细胞有反应的4例患者中3例正在进行疾病控制,且其中1例患者监测到持续长达180d的CR。

Hocine等^[16]开创性地将CAR-T疗法应用于PCNSL的小鼠模型中,实验结果不仅发现CAR-T细胞可以有效抑制肿瘤生长,诱导PCNSL消退,且在动物体内持续监测到长达159d CAR-T细胞的存在,证实了CAR-T细胞对于PCNSL同样可以发挥作用。2019年,Tu等^[17]在前人试验的基础上报道了CAR-T治疗PCNSL的1例病例:患者确诊淋巴瘤,通过替莫唑胺和大剂量甲氨蝶呤治疗后获得CR,在第2次复发时查颅脑MRI提示中枢侵犯,并出现中枢累及的神经系统症状,在接受清淋治疗后输注第4代CAR-T细胞。回输后1个月,患者神经系统症状改善,查脑部MRI提示CR,回输后10个月时体内依然检测到CAR-T细胞,在回输后长达17个月的随访监测显示患者无复发,且在治疗和随访期间,无任何CRS和神经毒性

发生。

此外,Siddiqi等^[18]发表了CAR-T治疗PCNSL的5例临床报告。回输CAR-T细胞前5例患者均常规使用FC方案进行清淋治疗,且都预防性使用左乙拉西坦抗癫痫。回输后5例患者都出现了大于1级的CRS反应和NE,2例CRS2级(其中1例伴有3级NE),3例CRS1级,除给予CRS2级的患者妥珠单抗和地塞米松治疗外,余无特殊治疗。回输后1个月复查颅脑影像学,3例CR,2例PR,其中1例CR患者在随访中有长达520d的无疾病进展期。最终接受CAR-T细胞治疗的5例患者中4例存活,1例失访。

2.2 治疗CNSL

晋梦莹等^[19]较早报道了2例CAR-T细胞治疗CNSL的病例。病例1,诊断AML-M2的患者经IA方案达到CR后3个月复发,同时出现中枢侵犯的症状和影像学表现,经米托蒽醌+阿糖胞苷(MA)、阿克拉霉素+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子(CAG)、克拉屈滨+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子(CLAG)等多方案联合化疗均未能缓解后,因肿瘤存在CD19的表达选择抗CD19的CAR-T细胞治疗,回输后出现CRS,给予妥珠单抗效果不佳,加用地塞米松后中枢症状明显缓解。复查颅脑MRI显示病灶消失,提示CAR-T细胞治疗有效。病例2,诊断急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)的患者经环磷酰胺+伊达比星+长春地辛+地塞米松(CIOP)方案达CR,给予巩固化疗后行造血干细胞移植治疗,移植后50d患者出现中枢侵犯症状,脑脊液检查MRD92.6%佐证B-ALL伴中枢侵犯复发,给予FC方案处理后开始CAR-T细胞治疗,回输后无明显CRS发生,且患者血常规指标回升,末次复查脑脊液可测量残留病灶阴性,提示CAR-T细胞治疗有效。

He等^[20]发表在*Leukemia*的3例CAR-T疗法治疗CNSL的临床病例:患者1为孤立性CNSL,对大剂量甲氨蝶呤联合长春新碱和L-天冬酰胺酶无效,鞘内注射化疗药物后骨髓持续缓解,可测量微小残留病阴性。患者2是ALL经过多方案治疗后出现中枢及骨髓复发,并接受了鞘内注射、全身化疗以及放疗多种方法后CNSL控制不佳。患者3在首次CR后接受预防性鞘内化疗,但还是出现中枢和骨髓的复发。3例患者选择CAR-T细胞治疗前均接受常规清淋方案及鞘内注射化疗药以减少脑脊液中原细胞,回输CAR-T细胞后2周左右均达CR,患者2在CR后1个月接受异基因造血干细胞移植,在之后的随访中无病生存已经超过2个月。值得一提的是,患者1和患者3在回输CAR-T细胞后未进行任何进一步的CNSL治疗依然达到超过5个月的持续缓解,提示CAR-T细胞治疗CNSL有明显临床疗效。

Chen等^[21]报道了3例CAR-T细胞治疗

CNSL 的临床病例:患者 1 确诊 ALL 并在脑脊液中发现原始细胞后先后接受鞘内注射化疗药和异基因造血干细胞移植后仍然发生中枢复发;患者 2 确诊 Ph⁺ ALL,接受诱导和巩固化疗方案缓解后口服伊马替尼治疗,后出现头痛、呕吐及视力下降症状且脑脊液发现原始细胞,并经过大剂量甲氨蝶呤和鞘内化疗后脑脊液原始细胞转阴;患者 3 诊断 B-ALL,巩固治疗后复发,随即接受造血干细胞移植治疗后缓解,移植后 8 个月出现复视症状,颅脑 MRI 提示鞍区肿块且流式细胞仪检测脑脊液 MRD 为 3.1%,提示 ALL 中枢复发。3 例患者同样在接受常规清淋方案后连续 3 d 回输 CAR-T 细胞,输注后监测症状与实验室检查,发现患者神经症状几乎完全消失且影像学提示颅内侵犯病灶有明显消退。患者 1 癫痫发作得到有效控制,治疗期间未进一步恶化,CAR-T 细胞输注 1 个月后脑水肿明显减轻,眼底镜检查发现视乳头水肿逐渐减轻;患者 2 在接受 CAR-T 细胞治疗后经历了长达 1 年的缓解期,但最终死于白细胞减少相关的肺部感染;患者 3 回输 CAR-T 细胞后经过 10 个月的无病生存期后发生肺移植抗宿主病,并死于随后的肺部感染。值得说明的是,3 例患者在治疗期间均未发生超过 2 级的 CRS,神经毒性脑病较治疗前也未见加重,总体治疗有效,不良反应轻微。

徐州医科大学徐开林团队在 *Blood* 杂志发表的国内多中心 CAR-T 细胞治疗 CNSL 的临床试验成果显示^[14]:48 例伴 CNSL 的 R/R B-ALL 患者接受 CAR-T 细胞治疗,中位年龄为 31 岁,回输前 36 例(75.0%)合并骨髓和中枢系统受累,12 例(25.0%)为孤立性中枢受累。所有患者既往均接受过强化细胞毒化疗,中位治疗线为 4 次,其中低危细胞遗传学变异 31 例(64.6%)。根据 CAR-T 细胞回输前末次评估,其中 CNS-1 状态 3 例(6.3%),CNS-2 状态 15 例(31.3%),CNS-3 状态 30 例(62.5%)。37 例(77.1%)患者接受单独的靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗,11 例(22.9%)患者接受抗 CD19/CD22 CAR-T 细胞治疗。在第 30 天评估疗效,42 例(87.5%)达到 CR/CRi,35 例(72.9%)达到 MRD-CR,41 例(85.4%)达到 CNSL 缓解,1 例(2.1%)仅骨髓 CR,4 例(8.3%)骨髓和中枢均未获得缓解。所有患者的中位总生存期(OS)为 16.0 个月,中位无事件生存期(EFS)为 8.7 个月,6 个月的 OS 和 EFS 率分别为 72.0% 和 53.3%。安全性方面,43 例(89.6%)患者 CAR-T 细胞输注后出现 CRS 反应,其中发生 ≥3 级重度 CRS 反应有 9 例(18.8%),其中 6 例(66.7%)发生重度 CRS 反应患者接受妥珠单抗治疗后好转,联合与不联合皮质类固醇治疗各 3 例。发生 NE 或免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)患者 18(37.5%)例,其中 ≥3 级的重度 NE 11 例(22.9%),主要神经系统毒性事件为 CAR-T 治疗

后脑病(22.9%)、意识水平下降(20.8%)、谵妄(16.7%)、头痛(14.6%)和癫痫发作(8.3%)。在发生较重 ICANS 不良事件的 11 例患者中,10 例(90.9%)接受了全身性皮质类固醇治疗后好转,其他包括妥珠单抗、甘露醇、抗癫痫药物以及预防性使用左乙拉西坦辅助治疗。该研究表明,含 CD19 的 CAR-T 细胞疗法可在 BM 和 CNS 病变中诱导可达到高缓解率,尽管有较高的不良反应发生率,但整体安全性可控,可作为 CNSL 患者的治疗选择。

2.3 治疗 CNS 的 MM

CNS 并不是 MM 的常见侵犯部位,在 MM 患者中只有不到 1% 有中枢侵犯^[22]。因此 CAR-T 疗法应用于累及中枢的 MM 中并不多见。

Wang 等^[23]报道了 CAR-T 细胞治疗 MM 的 4 例病例:4 例患者在 MM 初诊时,国际分期 III 期 1 例,II 期 2 例,I 期 1 例。根据 Durie-Salmon 分期,3 例为 III A 期,1 例为 II A 期。单纯 λ 轻链病 2 例,单克隆免疫球蛋白 IgA 阳性 1 例,单克隆 IgG 阳性 1 例。4 例患者在接受 CAR-T 治疗前均接受多种治疗方案(包括 1 例接受自体造血干细胞移植)效果不佳,且都出现至少 2 次复发,影像学检查提示在中枢出现不同位置的侵犯。常规淋巴清除治疗后输注 CAR-T 细胞,回输后均发生 CRS(2 例 1 级,2 例 2 级),无免疫效应细胞相关神经毒性综合征发生,对于发生 2 级的 CRS 患者给予妥珠单抗治疗,在之后 257 d 的中位随访时间中,结果显示 4 例患者中 3 例在回输后骨髓和脑脊液均获得 CR,1 例 PR,随后的监测中在脑脊液发现了 CAR-T 细胞的升高和骨髓瘤细胞的下降,尽管脑脊液中 CAR-T 细胞的数量明显低于外周血,但足以杀死 CNS 中的骨髓瘤细胞。说明 CAR-T 细胞治疗中枢系统累及的 MM 有效。

3 讨论

CAR-T 细胞回输后出现较高发生率的 CRS 反应和 ICANS 反应是限制 CAR-T 疗法广泛应用的主要障碍之一。CRS 反应是输注 CAR-T 细胞后在体内扩增时诱导参与免疫的细胞表达细胞因子,并启动一系列以 IL-6 为中心介质的多种细胞因子释放所导致的临床症状。ICANS 是以中枢系统神经症状为主要表现的 CAR-T 细胞输注后主要不良反应之一,常于回输 CAR-T 细胞后 1 周内出现,并且通常发生在 CRS 开始之后,同时可发现脑脊液中淋巴细胞数目升高,因此有学者认为神经毒性是 CRS 累及神经系统后的表现,是受到细胞因子风暴影响而被动产生,但由于其较高的发生率往往被单独归为一类。考虑到 CAR-T 细胞治疗有加重伴中枢侵犯患者神经系统毒性症状的风险,故多数 CAR-T 细胞相关临床试验往往将中枢侵犯作为 CAR-T 细胞治疗的排除标准。

CAR-T 细胞需要激活多种免疫细胞产生协同

效应从而增强肿瘤清除能力,进而引起的细胞因子风暴可危及患者生命,但一定水平的细胞因子释放又是 CAR-T 细胞作用的必然结果,故早期积极介入可能影响 CAR-T 细胞的体内增殖并削减 CAR-T 细胞疗效,反之则可能面临失控的毒性不良反应^[24-27]。目前临床上主要应用 IL-6 受体拮抗剂-Tocilizumab(妥珠单抗)和糖皮质激素来应对 CAR-T 不良反应,但仍存在较多问题^[28-29]。其一,妥珠单抗可能干扰 T 细胞的激活而使 CAR-T 细胞体内增殖受限,且有研究发现妥珠单抗无法穿过血脑屏障进入 CNS,这意味着其可能无法应对中枢 CRS 反应^[30]。

在 ZUMA-1 研究的队列 1 和 2 中,在发生 ≥ 2 级 CRS 或 NE 时进行干预,最终 3 级以上 CRS 反应发生率为 13%,3 级以上 NE 发生率为 28%。队列 4 中,发生 1 级 CRS 反应或 NE 时即应用激素和(或)妥珠单抗进行干预,结果提示可降低 3 级以上 CRS 或 NE 发生率,同时并不影响 CAR-T 细胞扩增和缓解的持久性。在队列 6 中,基于队列 4 毒性管理方案进一步早期即预防性应用激素,结果显示 3 级以上 CRS 反应发生率为 0,3 级以上 NE 发生率为 15%,较队列 1/2 有明显下降,且 CAR-T 细胞扩增峰值略高于队列 1/2,炎症标志物(IFN- γ 、IL-2 和铁蛋白等)峰值明显低于队列 1/2,包括 CR

率、ORR、PFS 和 OS 率在内的疗效评估中,较队列 1/2 均相似。因此,根据 ZUMA-1 研究队列 6 的结果提示,预防性应用激素或妥珠单抗早期干预对 CAR-T 细胞药代动力学或最终疗效并无负面影响,可有效降低治疗后不良反应的发生率和严重程度^[31]。

目前,国内外多个医学中心已经展开了更大规模的 CAR-T 疗法治疗伴中枢侵犯的血液肿瘤相关研究^[14,32],见表 1。尽管目前得出 CAR-T 细胞治疗 CNS 血液系统恶性肿瘤安全有效的结论仍为时尚早,需要更大样本量的前瞻性、多中心研究进一步验证。但现有研究显示,中枢系统侵犯并非 CAR-T 细胞治疗的绝对禁忌证,在有经验的团队以及恰当的管理下,CAR-T 细胞疗法或许可以成为此类患者的治疗选择。建议在治疗中枢系统侵犯的血液肿瘤真实世界中,在已经应用鞘内注射化疗药物或全脑全脊髓放疗后效果不佳,或者对常规治疗方法不耐受的老年患者,可尝试选择 CAR-T 细胞治疗,同时建议早期应用糖皮质激素或妥珠单抗,减少累积激素用量,降低严重不良反应的发生率。未来针对激素如何早期应用,如何应对 CAR-T 细胞治疗后复发或进展,以及如何提高 CAR-T 细胞的疗效和持久扩增性等问题做进一步探讨。

表 1 CAR-T 细胞治疗伴中枢系统侵犯血液肿瘤相关的临床试验

编号	CAR-T 类型	人群	中枢受累 例数/例	BM 缓解率 /%	中枢缓解率 /%	≥ 3 级 CRS/%	≥ 3 级 NE/%
NCT02782351	CD19/CD22	R/R B-ALL	48	87.5	85.4	18.8	22.9
NCT02445248	CD19、Tisa-cell	PCNSL	12	50.0	42.9	0	8.3
NCT02153580	CD19	PCNSL	5	—	60.0	0	20.0
NCT04572308	CD7	R/R T-ALL/T-LBL	3	94.1	—	5	0
NCT04916860	CD7	R/R T-LBL	2	75.0	—	12.5	0
NCT03064269	ssCART-19s	R/R B-ALL	3	—	—	0	0
Pedi CART19、 13BT022、ENSIGN、 ELIANA、16CT022	CD19、Tisa-cell、 huCART19	R/R B-ALL/LBL	66	—	97.0	25.6	11.8

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

[1] Kopmar NE, Cassaday RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2023, 141 (12): 1379-1388.
[2] Chen X, Huang J, Xu N, et al. A phase 2 study of sorafenib combined with conventional therapies in refractory central nervous system leukemia [J]. Cancer, 2022, 128(11): 2138-2147.
[3] Thastrup M, Marquart HV, Schmiegelow K. Flow Cytometric Detection of Malignant Blasts in Cerebrospinal Fluid: A Biomarker of Central Nervous System Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leuke-

mia [J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 813.
[4] Tang J, Yu J, Cai J, et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation [J]. Blood, 2021, 138(4): 331-343.
[5] 柴志诚, 姚书娜, 严正, 等. 塞利尼索联合 PD-1 单抗治疗复发难治性原发中枢神经系统淋巴瘤 1 例报道 [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(7): 533-536.
[6] Shao L, Xu C, Wu H, et al. Recent Progress on Primary Central Nervous System Lymphoma—From Bench to Bedside [J]. Front Oncol, 2021, 11: 689843.
[7] Cowan AJ, Pont MJ, Sather BD, et al. γ -Secretase inhibitor in combination with BCMA chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for individuals with

- relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, first-in-human trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 811-822.
- [8] 付方方, 陈欣, 邢璐宇. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗心肌病理性纤维化研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(9): 734-737.
- [9] Jacoby E, Ghorashian S, Vormoor B, et al. CD19 CAR T-cells for pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia with active CNS involvement: a retrospective international study [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1525-1532.
- [10] Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial[J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2306-2315.
- [11] Karschnia P, Blobner J, Teske N, et al. CAR T-Cells for CNS Lymphoma: Driving into New Terrain? [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(10): 2503.
- [12] Tan Y, Pan J, Deng B, et al. Toxicity and effectiveness of CD19 CAR T therapy in children with high-burden central nervous system refractory B-ALL[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1979-1993.
- [13] Abramson JS, McGree B, Noyes S, et al. Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma [J]. *N Eng J Med*, 2017, 377(8): 783-784.
- [14] Qi Y, Zhao M, Hu Y, et al. Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL[J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3376-3386.
- [15] Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(11): 860-866.
- [16] Hocine HR, Quach HT, Adusumilli PS. Commentary: Long-term in vivo microscopy of CAR T cell dynamics during eradication of CNS lymphoma in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1503.
- [17] Tu S, Zhou X, Guo Z, et al. CD19 and CD70 Dual-Target Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Treatment of Relapsed and Refractory Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1350.
- [18] Siddiqi T, Wang X, Blanchard MS, et al. CD19-directed CAR T-cell therapy for treatment of primary CNS lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4059-4063.
- [19] 晋梦莹, 韩悦, 刘跃均, 等. 抗 CD19 CAR-T 细胞治疗中枢神经系统白血病两例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(8): 650-653.
- [20] He X, Xiao X, Li Q, et al. Anti-CD19 CAR-T as a feasible and safe treatment against central nervous system leukemia after intrathecal chemotherapy in adults with relapsed or refractory B-ALL [J]. *Leukemia*, 2019, 33(8): 2102-2104.
- [21] Chen LY, Kang LQ, Zhou HX, et al. Successful application of anti-CD19 CAR-T therapy with IL-6 knocking down to patients with central nervous system B-cell acute lymphocytic leukemia [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(11): 100838.
- [22] Egan PA, Elder PT, Deighan WI, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse[J]. *Haematologica*, 2020, 105(7): 1780-1790.
- [23] Wang Y, Zu C, Teng X, et al. BCMA CAR-T Therapy Is Safe and Effective for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma With Central Nervous System Involvement[J]. *J Immunother*, 2022, 45(1): 25-34.
- [24] Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3978-3992.
- [25] Tvedt T, Vo AK, Bruserud Ø, et al. Cytokine Release Syndrome in the Immunotherapy of Hematological Malignancies: The Biology behind and Possible Clinical Consequences[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5190.
- [26] Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2): 85-96.
- [27] Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001511.
- [28] Tudesq JJ, Yakoub-Agha M, Bay JO, et al. [Management of cytokine release syndrome and macrophage activation syndrome following CAR-T cell therapy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SF-GM-TC)] [J]. *Bull Cancer*, 2021, 110(2S): S116-S122.
- [29] Pennisi M, Jain T, Santomaso BD, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4): 676-686.
- [30] Perrinjaquet C, Desbaillets N, Hottinger AF. Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(3): 500-510.
- [31] Sun Z, Xun R, Liu M, et al. The Association Between Glucocorticoid Administration and the Risk of Impaired Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Treatment: A Systematic Review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 646450.
- [32] Leahy AB, Newman H, Li Y, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(10): e711-e722.
- (收稿日期: 2023-06-28 修回日期: 2024-04-05)