

关于嵌合抗原受体 T 细胞疗法毒性事件的分级与管理

张红曼, 张 健

(南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510282)

摘 要:嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)治疗是近年来迅速发展的肿瘤过继免疫治疗方法,可用于治疗多种恶性肿瘤,此外还有 TCR-gene 治疗、CAR-NK 细胞治疗以及 TCR-T 细胞免疫治疗等方法。但是 CAR-T 细胞治疗有三大独特的毒性不良事件,即细胞因子释放综合征、CAR-T 细胞治疗相关性脑病综合征、暴发性溶血性淋巴细胞增多症/巨噬细胞活化综合征。此三大毒性事件绝大部分可以控制,但有些也是致命的,所以对毒性事件的正确认知及处理非常重要。全文对 CAR-T 细胞免疫治疗引发的毒性事件的分级和管理行进一步综述。

关键词:嵌合抗原受体 T 细胞治疗;恶性肿瘤;细胞因子释放综合征;脑病综合征;暴发性溶血性淋巴细胞增多症

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)04-0301-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.04.A010

Grading and Management of Toxicities in Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy

ZHANG Hong-man,ZHANG Jian

(Zhujiang Hospital,Southern Medical University,Guangzhou 510282,China)

Abstract:Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy is a rapidly developed method of adoptive cancer immunotherapy in recent years,which can be used to treat a variety of malignant diseases. In addition,there are also TCR-gene therapy,CAR-NK cell therapy,TCR-T cell immunotherapy and other methods. CAR-T therapy has three unique adverse events,namely cytokine release syndrome(CRS),CAR-T related encephalopathy syndrome(CRES),and fulminant hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). Most of these toxicities can be controlled,but some of them are also fatal,therefore,recognition and treatment of toxic events is very important. In this article the grading and management of toxic events induced by CAR-T immunotherapy are reviewed.

Key words:CAR-T cell therapy;malignancy;CRS;CRES;HLH

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)技术和 T 细胞受体嵌合型 T 细胞(T-cell receptor chimeric T cells,TCR-T)技术,是近年来迅速发展的肿瘤过继免疫治疗方法,两者通过基因改造的手段提高 T 细胞受体对特异性癌症细胞抗原的识别能力和攻击能力^[1-3]。临床中应用比较早的 T 细胞治疗是 CD-19 抗体 CAR-T 细胞,用来治疗 CD19⁺的 B 细胞恶性肿瘤,如 B 细胞白血病或 B 细

胞非霍奇金淋巴瘤。单机构数据表明,已经对标准治疗方式耐药的 B 细胞恶性肿瘤患者,接受 CAR-T 细胞治疗的总体缓解率为 50%~90%,而且这种缓解较为持久^[4]。自体 CAR-T 细胞产品制造的可行性已经在多中心临床试验中得到证明,2017 年 8 月 30 日美国 FDA 通过了 CAR-T 细胞的第一个产品“诺华”,用来治疗小儿或成人的复发或耐药 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病^[5]。目前人们正在积极探索基于嵌合抗原受体的免疫治疗方法,用于更多种的恶性肿瘤。

但是,CAR-T 细胞治疗有 3 大独特毒性不良事

收稿日期:2019-01-01;修回日期:2019-02-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81871859)

通信作者:张 健,E-mail:blacktiger@139.com

件,即细胞因子释放综合征(cytokine-release syndrome, CRS)、CAR-T 细胞治疗相关性脑病综合征(CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome, CRES)、溶血性淋巴细胞增多症/巨噬细胞活化综合征(haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS)。CRS 主要表现为高热、低血压、低氧和多器官毒性,CRES 以神经混乱、谵妄等为主要特征,HLH 则主要表现为免疫系统激活、淋巴细胞浸润、免疫介导的多器官功能损害。CRS 可发生在 95% 以上的患者中,这是由于注射 CAR-T 细胞激活了释放促炎细胞因子,但是,不同疾病的发病率不尽相同,如 B-ALL(B-cell acute lymphoblastic leukemia)中高级别 CRS 的发生率高达 46%,而 B-NHL(B-cell non-Hodgkin lymphoma)中高级别 CRS 的发生率为 23%^[6]。值得注意的是,以上三大不良事件的发生率和严重程度在不同的多中心试验中报告结果不尽相同,这种差异可能来源于以下几种因素:如实验的设计、患者数量、疾病类型、毒性使用的分级系统、CAR-T 细胞的应用平台等^[7]。所以,准确评估和及时管理这些毒性不良事件极为重要,管理的总体目标是最大化细胞疗法的疗效,同时尽量降低危及生命的风险^[8-10]。在此,我们总结了国际上对于此类毒性事件的分级和管理方法,这些分级与管理主要依据 Lee 等人 2014 年报告的分级和管理标准^[11],其次还有少部分修订来源于国际上多个机构和多个医学学科的多种 CAR-T 细胞产品治疗过程中的经验总结^[7]。

1 CRS 的分级与管理

1.1 CRS 的病理生理

CRS 是细胞免疫疗法中最常见的毒性事件。由于嵌合抗原受体带有肿瘤细胞表达的同源抗原,所以当其与 T 细胞结合时会激活 T 细胞,激活的 T 细胞就会像免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞等)一样释放细胞因子和趋化因子,包括 IL-2、IL-2R α 、IFN γ 、IL-6、IL-6R、GM-CSF 等,由此导致细胞因子释放综合征即细胞因子风暴。CRS 典型表现为全身症状,如发热、萎靡、食欲减退、肌肉疼痛等,同时 CRS 会影响身体的多个系统,如心血管系统、呼吸系统、消化系统、血液系统和神经系统,尤其影响肝脏、肾

脏等器官。CRS 的高危因素主要有肿瘤负荷大(肿瘤大)、存在并发症、首次 CRS 在回输 CAR-T 细胞后 3 天内发生^[8]。但是严重 CRS 的发展规律与临床参数之间的关系还不是很完善,还需要研究预测毒性事件的生物标志物。有研究发现,输注 CAR-T 细胞之前以及输注后第一天的血清学 IL-6 水平、以及 gp130、IFN γ 、IL-15、IL-8、IL-10 的水平与随后的 CRS 发展程度有关^[12]。当然,这还需要前瞻性研究来证实。

1.2 一般预防性措施和护理

一般 CRS 发生在细胞回输后第一周内,高峰在第 1~2 周。所以我们应该对患者实施至少一周的密切监测,包括每 4 小时一次的生命体征监测,每天的器官功能检测、体格检查、血常规、凝血功能以及血清 CRP、IL-6、铁蛋白水平检测。严重的 CRS、CRES 患者应该增加检测次数。因为 CAR-T 细胞回输后可能会导致心律失常,所以有时我们也需要检查心电图、胸片、心脏彩超等。另外,我们应密切关注患者的体液平衡及体重变化,最好使用静脉输液,甚至在回输 CAR-T 细胞之前建立中心静脉通道,以便管理毒性不良事件。根据标准指南,当患者需要时可以输注红细胞或血小板,但是应避免在发热或输血前用药时使用激素,以免影响 CAR-T 细胞治疗的有效性。针对中性粒细胞减少的症状可以使用非格司亭。出现发热的患者应尽快行血尿培养及胸片检查,以明确诊断,而且在输注细胞之前就需要控制好感染,有报道称如若患者输注细胞之前存在感染,可能会发生输注后炎症加重而导致死亡。所以应由经验丰富的临床工作者对这些患者进行护理和治疗^[13]。

1.3 IL-6 与 IL-6R 拮抗剂

CAR-T 细胞回输后血清 IL-6 水平和体内 CAR-T 细胞水平与 CRS 严重程度呈正相关。IL-6 是一种重要的多效能细胞因子,具有广泛的生物学活性,主要参与调节炎症、细胞增殖及肿瘤形成。其引发炎症机制需依赖两种膜蛋白:IL-6 受体(IL-6R)和 gp130。一般情况下,IL-6 可以直接与 IL-6R 和 gp130 结合达到细胞信号转导,然而 IL-6 的表达仅在某些特定细胞间进行,当缺乏表达时,可通过一种可溶性 IL-6R(sIL-6R)与 IL-6 结合,继而与 gp130 相关联,最终激活 JAK/STAT 信号通路^[14]。托珠单抗(tocilizumab)是一种重组人源化抗人白介素 6(IL-6)受体单克隆抗体,被用于 2 级以上 CRS。托珠单抗在 2017 年 8 月已

被美国 FDA 批准治疗 CAR-T 细胞回输后的 CRS^[5,15]。

1.4 糖皮质激素的应用

糖皮质激素可以抑制炎症反应,所以其对 CRS、CRES、HLH 也是有效的。但是,由于糖皮质激素会抑制 T 细胞功能,促进 T 细胞凋亡,所以糖皮质激素应避免用于 CAR-T 细胞回输治疗后的一些症状,如发热,另外输注红细胞前也应避免使用糖皮质激素^[10,16]。值得注意的是,对于同种异体干细胞移植的细胞受者,即使使用糖皮质激素,巨细胞病毒特异性 T 细胞仍会存留,但其产生的细胞因子会减少。这就表明,糖皮质激素会影响基于免疫疗法针对肿瘤的 T 细胞治疗的疗效^[17]。然而,一项临床研究的初步数据表明,用糖皮质激素来处理 CAR-T 细胞回输导致毒性事件时,不会影响完全缓解率以及缓解的持续性^[18]。综合考虑以上问题,只有当 IL-6 与 IL-6R 拮抗剂不能控制毒性事件时,才会使用糖皮质激素。

1.5 CRS 分级与管理

在细胞免疫治疗后的前 3 周内,出现以下至少一项时应考虑 CRS:体温 $>38^{\circ}\text{C}$;收缩压 $<90\text{mmHg}$;室内空气状态下血氧饱和度 $<90\%$;有器官毒性证据 (Table 1)^[19]。以上这些症状也会出现在其他疾病

中,应予仔细区别。医务工作者每天至少要对 CRS 进行 2 次等级确定,目前国际上建议采用 Lee 等^[11]人的 CRS 等级分类标准。这里包括 4 个参数,其中 3 个为生命体征,即体温、收缩压和血氧饱和度,另一个为器官毒性检测,器官毒性判断根据 CTCAE v4.03 来评估^[20]。通常,我们把是否使用高剂量的血管升压药治疗低血压,认为是区分 CRS 2 级和 CRS 3 级的标志。然而 CRS 导致的血流动力学休克应该作为一种动态参数,此时不可依赖于升压药的使用剂量来判断等级,当一个患者需要迅速增加升压药剂量或者检测到终末器官灌注不足时,应按照 CRS 3 级加强治疗^[11]。

1 级 CRS 一般需要支持治疗及静脉输液保持体液平衡,避免发生肺淤血。2 级 CRS 需要针对低血压行生理盐水补液治疗,如果单纯补液无法改善低血压,应及时予 IL-6 或 IL-6R 拮抗剂治疗,如托珠单抗等。对于持续低血压的患者应给予低剂量血管升压药,使收缩压 $>90\text{mmHg}$,并考虑转入 ICU 治疗。如果反复低血压,应考虑行床旁心脏彩超监测射血分数,避免发生左心室功能障碍。此外,一些监测血流动力学的非创伤性监测指标,如下肢静脉填充压力、

Table 1 Grading of cytokine-release syndrome (CRS)^[11]

Symptoms or signs of CRS	CRS grade 1	CRS grade 2	CRS grade 3	CRS grade 4
Vital signs				
Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (fever)	Yes	Any	Any	Any
Systolic blood pressure $<90\text{mmHg}$ (hypotension)	No	Responds to IV fluids or low-dose vasopressors	Needs high-dose or multiple vasopressors*	Life-threatening
Needing oxygen for $\text{SaO}_2 > 90\%$ (hypoxia)	No	$\text{FiO}_2 < 40\%$	$\text{FiO}_2 \geq 40\%$	Needing ventilator support
Organ toxicities[#]				
Cardiac:tachycardia, arrhythmias, heart block, low ejection fraction	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or grade 4 transaminitis	Grade 4 except grade 4 transaminitis
Respiratory:tachypnoea, pleural effusion, pulmonary oedema				
GI:nausea, vomiting, diarrhoea				
Hepatic:increased serum ALT,AST or bilirubin levels				
Renal:acute kidney injury (increased serum creatinine levels) decreased urine output				
Dermatological:rash (less common)				
Coagulopathy:disseminated intravascular coagulation(less common)				

Note: CRS: cytokine-release syndrome; IV: intravenous; SaO_2 : arterial oxygen saturation; FiO_2 : fraction of inspired oxygen; GI: gastrointestinal; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; *: high-dose vasopressors are defined as any of the following: noradrenaline $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$; dopamine $\geq 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; phenylephrine $\geq 200\mu\text{g}/\text{min}$; adrenaline $\geq 10\mu\text{g}/\text{min}$; if on vasopressin, vasopressin plus noradrenaline equivalent of $\geq 10\mu\text{g}/\text{min}$; and if on combination vasopressors (not including vasopressin), noradrenaline equivalent of $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$. The noradrenaline equivalent dose is calculated using the VASST trial^[19] vasopressor equivalent equation: $[\text{noradrenaline}(\mu\text{g}/\text{minute})] + [\text{dopamine}(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute})/2] + [\text{adrenaline}(\mu\text{g}/\text{minute})] + [\text{phenylephrine}(\mu\text{g}/\text{minute})/10]$; #: Grading of organ toxicities is performed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03^[20].

脉压、每搏量等可以协助管理低血压。与非心源性肺水肿和胸腔积液相关的缺氧,应予吸氧、利尿或胸腔穿刺引流治疗。对于持续缺氧吸入氧浓度 $<40\%$ 的患者或有2级器官毒性的患者,IL-6或IL-6R拮抗剂治疗在必要时可重复使用。其他器官毒性应按照指南对症处理。对于持续性的2级CRS或高危的3、4级CRS即使使用了IL-6或IL-6R拮抗剂治疗,也可以使用糖皮质激素治疗。3、4级的CRS患者,应转入ICU治疗,以保证持续的生命体征监测,以便及时处理危及生命的心律失常、血流动力学性休克等病症,对此类患者应同时予IL-6或IL-6R拮抗剂和糖皮质激素控制病情^[11]。

由于IL-6会诱导肝细胞产生C反应蛋白(CRP),所以CRP一般是在CAR-T细胞回输后才会升高,所以血清CRP水平被认为是患者在经历细胞免疫治疗的重要标志^[21]。当CRP恢复到基线水平时,说明CAR-T细胞回输导致的CRS已经结束^[22]。

2 CRS的分级与管理

2.1 CRS的症状和体征

CRS典型表现为毒性脑病,早期体征为注意力下降、语言混乱、书写能力受损,伴有意识混乱、定向障碍、躁动、失语、嗜睡、震颤等。对于严重的CRS(等级 >2),癫痫发作、肺水肿、脑水肿等都有可能发生。一般认为CRS分为两个阶段,第一阶段发生在细胞回输后的前5天内,通常与发热和其他CRS症状同时存在;第二阶段在细胞回输后的5天之后,发生在发热及CRS症状缓解之后。IL-6或IL-6R拮抗剂治疗只在CRS的第一阶段起作用,无法在第二阶段起作用,所以第二阶段要使用糖皮质激素治疗。两个阶段的IL-6或IL-6R拮抗剂治疗受益不同,大概是由于单克隆抗体在CRS阶段比CRS后的阶段更能渗透入血脑屏障,以此加强了对脑部症状的治疗。一般情况下,CRS会持续2~4天,短至几小时长至几周。通常,与CRS同时发生的CRS比在CRS之后发生的CRS要持续时间短、级别低,前者一般为1~2级,后者一般 ≥ 3 级且持续时间长。值得注意的是,CRS的严重程度可以迅速波动,一定要专业的医护人员积极管理^[23,24]。

2.2 CRS的病理生理

CRS的病理生理还有待探究和确定,目前有

两种可能的解释,第一,细胞因子通过被动扩散进入大脑,其支持点是,CAR-T细胞回输治疗后血清IL-6、IL-15水平与严重神经毒性有关。第二,T细胞进入中枢神经系统(CNS),其表现为在CAR-T细胞回输治疗后的患者脑脊液中检测到CAR-T细胞,这些患者没有其他神经系统基础疾病,但是存在T细胞回输后的神经毒性^[25]。一项研究表明,有神经毒性的患者比没有神经毒性的患者脑脊液中的循环T细胞会多一些。另外,CRS患者脑脊液中的蛋白质水平较基线值升高,可能与血脑屏障的破坏有关^[23,24]。当然,其他器官(如肝、肾)的功能障碍、感染、低血压等也会导致脑病发生。所以CRS的病理生理还有待进一步探究。

2.3 CRS的分级

CRS的分级(Table 2)^[26]采用CARTOX-10点神经系统评估工具(CARTOX-10)。CARTOX-10包含了30点简易神经状态量表(MMES)的关键因素,主要是与CRS相关的注意力集中、语言能力、书写能力的改变。在CARTOX-10中,每一点被分配到以下几个评估任务中:对所居地年、月、城市、医院以及国家主席或总理的了解情况(前5点);命名3个对象(中间3点);写一句标准的句子(1点);从100倒数到10(最后1点)。正常认知功能定义为10分。CARTOX-10评估应该根据患者的教育水平有所调整,且要对比基线值,以保证后续评估的准确性,一般建议每8小时评估一次。对于失语的患者无论其合并与否其他神经症状或体征,应评分0分并评为3级CRS。除了CARTOX-10评分工具,一般还将视盘水肿、脑脊液开放压、影像学诊断作为CRS的分级因素,这也是为了监测颅高压、脑水肿。

2.4 CRS的管理

与CRS管理一样,CRS也是根据毒性分级来进行管理。无论哪种级别的CRS,都要予神经系统检查,包括脑电图检查、眼底检查以排除视盘水肿。对于无瞳孔扩张且精神不安的患者来说,神经影像学检查和脑脊液开放压比视乳头水肿检查更能检测颅高压和脑水肿。然而,腰椎穿刺在患者焦虑时或有禁忌证时不能执行。多次影像学检查可以预测3级或4级CRS脑水肿的早期体征,及时发现患者的病情变化,一般成人会用MRI检查,对于焦躁不安的患者应予CT检查。

Table 2 Grading of CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES)^[26]

Symptoms or signs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neurological assessment score(by CARTOX-10 ^β)	7~9 (mild impairment)	3~6 (moderate impairment)	0~2 (severe impairment)	Patient in critical condition, and/or obtunded and can not perform assessment of tasks
Raised intracranial pressure	NA	NA	Stage 1~2 papilloedema ^γ or CSF opening pressure<20mmHg	Stage 3~5 papilloedema ^γ or CSF opening pressure ≥20mmHg, or cerebral oedema
Seizures or motor weakness	NA	NA	Partial seizure, or non-convulsive seizures on EEG with response to benzodiazepine	Partial seizure, or non-convulsive seizures on EEG with response to benzodiazepine

Note: CAR: chimeric antigen receptor; CARTOX-10: CAR-T-cell-therapy-associated toxicity 10-point neurological assessment CSF, cerebrospinal fluid; EEG: electroencephalogram; NA: not applicable; β: In the CARTOX-10, one point is assigned for each of the following tasks that is performed correctly (normal cognitive function is defined by an overall score of 10): orientation to year, month, city, hospital and President/Prime Minister of country of residence (total of 5 points); name three objects—for example, point to clock, pen, button (maximum of 3 points); write a standard sentence, for example, 'our national bird is the bald eagle' (1-point); count backwards from 100 in tens (1 point); γ: Papilloedema grading is performed according to the modified Frisén scale.

一级 CRES 予对症处理,抬高患者头部约 30°,避免患者误吸并增加脑部静脉回流;CRES≥1 级合并 CRS 时应使用 IL-6 或 IL-6R 拮抗剂治疗;CRES≥2 级未合并 CRS 时,可予糖皮质激素治疗,并且逐渐减量至 CRES 改善到 1 级;3 级 CRES 的患者建议进入 ICU,4 级 CRES 的患者必须进入 ICU。非痉挛类和痉挛类的癫痫都应使用苯二氮卓类药物治疗,有些患者对苯二氮卓类药物反应良好,可以从精神状态、脑电图上看到改善;有颇高压的 3 级 CRES 应予糖皮质激素和利尿剂治疗;有脑水肿的 4 级 CRES 应予高剂量糖皮质激素、过度通气、高渗治疗。

3 HLH 的分级与管理

暴发性溶血性淋巴细胞增多症(HLH)是由 T 细胞和巨噬细胞过度活化引起的,包括以巨噬细胞和淋巴细胞超活化为特征的严重免疫失常、促炎细胞因子生成、淋巴组织浸润以及免疫介导的多器官衰竭。CAR-T 细胞治疗后患有 HLH 的患者,一般有以下几种症状或体征:发热、多器官衰竭、中枢神经系统障碍、血清蛋白、乳酸脱氢酶、细胞因子如 IL-6 升高、血清纤维蛋白原水平低下^[27]。由此看来,HLH 与 CRS 或许属于同一范畴的系统炎症性反应。HLH 患者一般需要像治疗 CRS 时的对症支持治疗、糖皮质激素治疗、IL-6 或 IL-6R 拮抗剂治疗等方式,还有约<1%的患者需要其他额外治疗,高致死率多与 HLH 没有及时治疗有关^[28,29]。然而,合并 CRS 的 HLH 并不容易诊断。有研究建议,当患者合并 CRS

并出现铁蛋白水平>10 000ng/ml 时,以及发生以下任何 2 种情况之一时:肝、肾、肺等其他器官出现器官毒性≥3 级,或出现骨髓噬红细胞,应诊断 HLH^[7]。

对于 HLH 患者应予 IL-6 或 IL-6R 拮抗剂治疗,针对 3 级及其以上器官毒性应行糖皮质激素治疗。当患者的病情在 48 小时之内没有临床上或实验室水平上的改善时,应考虑予依托泊苷 75~100mg/m² 治疗,有证据表明这是治疗难治性 HLH 的首选方法。依托泊苷可以在 4~7 天之后重复使用,直到急性症状缓解。当 HLH 合并神经毒性时,应当考虑鞘内注射阿糖胞苷,联合或不联合氢化可的松进行治疗^[28,30,31]。

4 结 语

CAR-T 细胞治疗为难治性癌症患者带来了新的希望,但是它特有的毒性有时也是致命的,这就需要加强监测和及时管理。许多因素都会影响各种各样 CAR-T 细胞药品治疗所带来的毒性事件的发病、高峰和持续时间等,而且在监测和管理每一位患者的同时我们都应注意到这些变化。这些因素可能包括:患者的前期化疗、CAR 构造的设计、CAR-T 细胞的剂量、CAR-T 细胞产品的细胞成分、CAR-T 细胞的生产过程以及患者本身的特征,如患者年龄、肿瘤类型、肿瘤负荷以及发病部位等。

我们有必要找到能够预测疗效和毒性的因子,比如 IL-6。IL-6 或 IL-6R 拮抗剂治疗可以有效缓解 CAR-T 细胞带来的毒性不良事件。事实上,血清 IFN γ 水平也在 CAR-T 细胞回输后与 CRS 的严重程

度相关,所以未来 IFN γ 或许会成为另一个管理 CRS 的药物作用靶点^[8,12]。为了提高 CAR-T 细胞治疗的安全性,目前正在研究的还有优化基因构造等项目,比如“安全(自杀)开关”、“消除基因”等,能够在致命毒性发生时消除 CAR-T 细胞^[32,33]。

以上综述了 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤时所产生的特有性事件的分级和管理,这同样可以用于其他细胞免疫治疗,如 TCR-gene 治疗、CAR-NK 细胞治疗等。以上提出的建议将会在未来不断完善,尤其在毒性的病理生理学方面需要我们更深入的探究。

参考文献:

- [1] Rosenberg SA, NP Restifo. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62–68.
- [2] June CH, Riddell SR, Schumacher TN. Adoptive cellular therapy: a race to the finish line [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(280): 280ps287.
- [3] Sadelain M, Riviere I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1): 35–45.
- [4] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-cd19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1803–1813.
- [5] Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *Oncologist*, 2018, 23(8): 943–947.
- [6] Hunter BD, Jacobson CA. Car T-cell associated neurotoxicity: mechanisms, clinicopathologic correlates, and future directions[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019. [Epub ahead the print]
- [7] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47–62.
- [8] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 664–679.
- [9] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507–1517.
- [10] Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies[J]. *Cancer J*, 2014, 20(2): 119–122.
- [11] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188–195.
- [12] 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[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355): 355ra116.
- [13] Frey NV, Levine BL, Lacey SF, et al. Refractory cytokine release syndrome in recipients of chimeric antigen receptor (car) T cells[J]. *Blood*, 2014, 124(21): 2296.
- [14] Rose-John S. Il-6 trans-signaling via the soluble il-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of il-6[J]. *Int J Bio Sci*, 2012, 8(9): 1237–1247.
- [15] Ureshino H, Ando T, Kizuka H, et al. Tocilizumab for severe cytokine-release syndrome after haploidentical donor transplantation in a patient with refractory epstein-barr virus-positive diffuse large b-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 324–327.
- [16] Franchimont D, Louis E, Dewe W, et al. Effects of dexamethasone on the profile of cytokine secretion in human whole blood cell cultures[J]. *Regul Pept*, 1998, 73(1): 59–65.
- [17] Ozdemir E, St John LS, Gillespie G, et al. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific cd8+ T cells[J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3690–3697.
- [18] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel; kte-c19) in patients with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (nhl): long-term follow-up of the pivotal zuma-1 trial [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3): S66–S67.
- [19] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(9): 877–887.
- [20] U.S. Department of health & human services. Common terminology criteria for adverse events (ctcae) version 4.0 [S]. https://evsncinihgov/ftp1/CTCAE/CTCAE_40/.
- [21] Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid a protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1990, 20(3): 129–147.
- [22] Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in car T-cell therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16011.
- [23] Santomasso B, Park JH, Riviere I, et al. Biomarkers associated with neurotoxicity in adult patients with relapsed or refractory b-all (r/r b-all) treated with cd19 car T cells[J]. *J*

- Clin Oncol, 2017, 35: 6.
- [24] Turtle CJ, Hay KA, Gust J, et al. Cytokine release syndrome (crs) and neurotoxicity (nt) after cd19-specific chimeric antigen receptor(car-) modified T cells[J]. J Clin Oncol, 2017, 35: 5.
- [25] 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[J]. Lancet, 2015, 385(9967): 517–528.
- [26] Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982, 45(1): 13–18.
- [27] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. Hlh-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124–131.
- [28] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How i treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2011, 118(15): 4041–4052.
- [29] Tamamyian GN, HM Kantarjian, J Ning, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. Cancer, 2016, 122(18): 2857–2866.
- [30] Schram AM, Berliner N. How i treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. Blood, 2015, 125(19): 2908–2914.
- [31] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, 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.
- [32] Zhou X, Brenner MK. Improving the safety of T-cell therapies using an inducible caspase-9 gene [J]. Exp Hematol, 2016, 44(11): 1013–1019.
- [33] Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy [J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1673–1683.

《中国肿瘤》稿约

《中国肿瘤》杂志创办于1986年,1992年经国家科委批准公开发行人。由国家卫生健康委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊,《中文核心期刊要目总览》(第8版)核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大16开,80页,单价15元,全年180元,邮发代号:32-100。主编赫捷院士。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。以肿瘤控制为特色,在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。主要栏目有:病情监测、防治工作、专题报道、医院管理、研究进展、论著等。有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料可靠,数据准确,论据充足,结论明确。文字通顺、准确和简练、重点突出,层次清楚。
2. 文稿作者顺序请自行排列,并注明前3位作者以及通讯作者的单位名称、邮政编码以及详细的联系方式、邮箱等。
3. 需附中英文摘要和关键词,结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论四部分。英文摘要务必与中文摘要一一对应。英文摘要前需加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在地名及邮政编码。作者列出前3位后加“et al”。关键词3~8个。
3. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理,数字用阿拉伯数字。务请稿件中图表的所有内容均中英文各一份。
4. 所列参考文献为作者亲自阅读的已发表的近5年内主要文献,按文内引用先后顺序列于文末,并在文内引用处右上角以[]号注明序号;并且文献需采用中英文对照。具体格式如下:
期刊: [序号] 作者(3位以下全部写出,姓名中间加逗号;3位以上时只写前3位于后加“,等”)。文题[J].刊名,年,卷(期):起页-止页。
书籍: [序号] 作者.书名[M].卷(册)次.版本.出版地:出版者,年.起页-止页。
中文期刊文献举例如下:Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1–10.[陈万青,张思维,曾红梅,等.中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014, 23(1): 1–10.]

5. 《中国肿瘤》已启用稿件远程处理系统,只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

6. 网上投稿成功后,请将单位介绍信、基金项目批文复印件邮寄至编辑部。本刊对所有来稿一律不收审稿费。
7. 编辑部对来稿有文字修改权,凡涉及内容的修改,则提请作者考虑,文责自负。自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知,作者欲改投它刊,请函告编辑部。
8. 来稿一经录用,收取一定版面费,发表后寄赠当期杂志2册。

地址:浙江省杭州市拱墅区半山山东路1号(310022) 咨询电话和传真: 0571-88122280