

2024 年 CAR-T 疗法在多发性骨髓瘤的临床研究进展

刘穗萍, 耿素霞, 赖沛龙, 杜欣

(血液内科, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080)

[关键词] 多发性骨髓瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞免疫治疗; 研究进展

[中图分类号] R733.7

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202412016

Research Advances in CAR-T Cell Therapy for Multiple Myeloma in 2024 // LIU Sui-ping, GENG Su-xia, LAI Pei-long, DU Xin

Key words: multiple myeloma; chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy; cellular immunotherapy; research advance

Authors' address: Department of Hematology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞的恶性肿瘤,占血液肿瘤的 10%,尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物、单克隆抗体以及造血干细胞移植等多种疗法拓宽了 MM 患者的治疗选择,但目前 MM 仍然无法治愈,复发总是出现在疾病的不同阶段^[1]。近年嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor T cell, CAR)T 细胞疗法在 MM 的治疗中取得了很大进展,此前,两款针对 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)靶点的 CAR-T 产品(idecabtagene vicleucel, ide-cel 和 ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel)已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(relapsed/

refractory multiple myeloma, R/R MM)。但是,由于 BCMA 表达的异质性、下调或者阴性,抗 BCMA CAR-T 治疗仍然面临一些复发的挑战^[2]。克服单靶点 CAR-T 细胞治疗局限性和增强 CAR-T 细胞功能的策略之一是双靶点 CAR-T 的开发。G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor class C group 5 member D, GPRC5D)被认为是 R/R MM 的另一个有前景的靶点,多项临床试验曾报道过抗 GPRC5D CAR-T 细胞疗法在 R/R MM 患者的成功应用,总体反应率(overall response rate, ORR)超过 90%^[3,4]。CD19 虽然在 MM 中低表达,但此前研究显示 CD19 阳性细胞具有很强的骨髓瘤增殖能力^[5],同时靶向 BCMA 和 CD19 是一个防止 MM 复发的有效策略。

本文主要针对 2024 年涉及 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤,并且能够改变临床实践的重大研究的最新进展进行阐述与讨论。

1 抗 BCMA CAR-T 的研究进展

1.1 LEGEND-2, 单臂、开放标签、多中心、I/II 期临床研究, 5 年随访结果

2022 年, cilta-cel^[6] 被 FDA 批准用于治疗 R/R MM, LCAR-B38M 具有与 cilta-cel 相同的 CAR 结构, LEGEND-2 是 LCAR-B38M 的首次人体试验,并显示了其深度而持久的治疗反应。2024 年 4 月, *Journal of Hematology & Oncology* 上报了 LCAR-B38M CAR-T 细胞的 LEGEND-2 试验的 5 年随访结果^[7]。入组患者 74 例,在基于环磷酰胺的预处理后, LCAR-B38M 的剂量为 0.5×10^6 cells/kg, 分次或单次输注,中位随访时间 65.4 个月。结果显示: 5 年无进展生存(progression-free survival, PFS)率和总生存(overall survival, OS)率分别为 21.0% 和 49.1%,随着时间的推移,生存曲线逐渐变平。完全缓解(complete response, CR)患者的 PFS 和 OS 较长,其 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 28.4% 和 65.7%。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82270161, 82100238);广东省人民医院“登峰计划”科研专项(DFJHBF202107)。

[作者简介] 刘穗萍(1998-),女,江西赣州人,在读博士研究生,主要从事肿瘤免疫治疗, CAR-T 疗法研究。

[通讯作者] 杜欣, E-mail: miyadu@hotmail.com。

无复发患者 12 例(16.2%),与基线高危细胞遗传学异常无关,且都恢复了正常的体液免疫。持续 CR 与几个预后基线指标(良好的体能状态、免疫球蛋白 G 亚型、无髓外疾病)以及环磷酰胺和氟达拉滨联合预处理策略密切相关。83.8% 患者疾病进展(progressive disease, PD)和/或死亡,然而,61.1% 的 PD 患者对后续治疗反应良好,其中基于蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)的治疗方案获益最大。关于安全性,非 PD 组和 PD/死亡组的血液学和肝功能恢复没有显著差异。第二原发性恶性肿瘤的发生率较低(5.4%),没有观察到严重的病毒感染。COVID-19 检测呈阳性的患者仅表现出自限性症状。

1.2 LEGEND-2, 单臂、开放标签、多中心、I/II 期临床研究, 回顾性分析

2024 年 5 月, *British Journal of Haematology* 报道了 LEGEND-2 的回顾性分析^[8], 展示了 MM 患者抗 BCMA 特异性 CAR-T 治疗后接受挽救治疗的结果。

挽救治疗的选择是根据国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)指南进行的, 治疗选择通常基于对先前治疗的反应, 首选与患者以前未接触过的药物联合治疗。在 45 例符合条件的患者中, 34 例(76%)出现 PD。挽救治疗的 ORR 为 50.0%, 挽救治疗后的中位 PFS 为 16.3 个月。接受基于 PI 联合治疗的患者的中位 PFS(28.2 个月)比接受第二次抗 BCMA CAR-T(包括 LCAR-B38M; 3.9 个月, $P = 0.002$ 2)或化疗(1.67 个月, $P = 0.000$ 1)的患者长。所有在基线时患有髓外疾病的患者($n = 11$) 在 CAR-T 治疗后均有进展, 挽救治疗的 ORR 为 25.0%, 中位 PFS 为 9.7 个月。总之, 在接受 LCAR-B38M CAR-T 细胞治疗后, PD 患者的挽救治疗效果中等, 基于 PI 的挽救方案效果更好。

1.3 NCT04720313, 单臂、开放标签的 I 期临床研究, 抗 BCMA CAR-T HBI0101 在 BCMA 表达的 MM 和轻链淀粉样变患者中的剂量递增和安全性研究

2024 年 8 月, *Blood Advances* 首次报道了 HBI0101 治疗 R/R MM 的临床评价和疗效决定因素^[9]。HBI0101 是一种优化的抗 BCMA CAR-T 细胞, 用于治疗 R/R MM 和轻链淀粉样变。该研究介绍了 50 例 R/R MM 患者接受 HBI0101 治疗的

I b/II 期结果, 注射剂量为 800×10^6 个 CAR-T 细胞。90% 的患者获得了治疗反应, 56% 获得了严格的完全缓解, 70% 达到了最小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性。在 12.3 个月的中位随访期内, 中位 PFS 为 11.0 个月 [95% 可信区间(confidence interval, CI) 6.2~14.6], 未达到 OS (95%CI 13.3~未达到)。多变量分析表明, 高危细胞遗传学异常、髓外疾病和 CAR-T 产品中效应记忆 T 细胞数量与较差的 PFS 独立相关。

1.4 KarMMa-3, 多中心、随机、开放标签、III 期研究, 比较了 bb2121 与标准方案在 R/R MM 患者中的疗效和安全性

2024 年 8 月, *Blood* 更新了 bb2121 相比于标准方案在 R/R MM 患者中的疗效和安全性^[10]。在 III 期 KarMMa-3 试验中, 三级暴露(triple-class-exposed, TCE) R/R MM 患者和前期经历 2~4 个治疗方案的患者以 2:1 的比例随机分配到 ide-cel 或标准方案(standard regimens, SR)。中期分析结果显示, 与 SR 相比, ide-cel 的中位 PFS 明显更长(主要终点; 13.3 个月 vs. 4.4 个月; $P < 0.000$ 1), ORR 更高。在最终的 PFS 分析中(中位随访, 30.9 个月), ide-cel 与 SR 相比进一步延长了中位 PFS[13.8 个月 vs. 4.4 个月; 风险比(hazard ratio, HR) = 0.49; 95%CI 0.38~0.63], 在经过 2 线治疗的患者观察到 ide-cel 相比于 SR 的 PFS 获益最大(16.2 个月 vs. 4.8 个月)。以患者为中心的设计允许在疾病进展时从 SR(56%)交叉到 ide-cel, 从而影响了 OS 的解释。在 OS 的中期分析时, ide-cel 和 SR 的中位数分别为 41.4 个月(30.9 个月~未到达)和 37.9 个月(23.4 个月~未到达); 两组的中位 OS 均优于历史数据(9 个月~22 个月), 交叉调整的分析结果表明, OS 倾向于 ide-cel。该试验强调了个体化桥接治疗的重要性, 与 SR 相比, ide-cel 改善了患者的疗效。

1.5 CARTITUDE-1, JNJ-68284528 的 I b~II 期开放标签研究, 评估 R/R MM 患者使用 cilta-cel 治疗的安全性和有效性

2024 年 10 月, *Blood* 报道了在标准护理环境中使用 cilta-cel 的结果^[11]。该研究纳入了 16 个美国医疗中心接受 cilta-cel 治疗的 236 例 R/R MM 患者。结果显示: 在接受治疗的患者中, 75% 的患者出现细胞因子释放综合征(≥ 3 级: 5%), 14% 的患者出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,

ICANS)(≥ 3 级: 4%), 10% 的患者出现迟发性神经毒性; 最佳总缓解率和 $\geq$ CR 率分别如下: 输注患者($n = 236$)分别 89% 和 70%; 接受符合标准的 CAR-T 产品的患者($n = 191$)分别为 94% 和 74%; 接受符合标准的 CAR-T 产品并接受氟达拉滨/环磷酰胺淋巴瘤清除的患者($n = 152$)分别为 95% 和 76%。非复发死亡率为 10%, 最常来自感染。在 CAR-T 的中位随访 13 个月后, 未达到中位 PFS, 12 个月中位 PFS 率估计为 68%(95%CI 62%~74%)。更差的 PFS 与高铁蛋白水平、高危细胞遗传学和髓外疾病独立相关。除黑色素瘤、皮肤癌外的第二原发性恶性肿瘤发生率为 5.5%, 髓系恶性肿瘤/急性白血病发生率为 1.7%。尽管超过一半的患者不符合 CARTITUDE-1 资格标准, 但观察到标准护理下 cilta-cel 在 R/R MM 中的疗效良好。

2 双靶点 CAR-T 治疗

2.1 ChiCTR2000033567, 开放标签、单臂、I/II 期临床研究, 在 50 个 R/R MM 患者中评估靶向 BCMA 和 CD19 的双靶点 CAR-T 细胞治疗的安全性及有效性

2024 年 4 月 *Nature Communications* 报道了针对 BCMA 和 CD19 的双特异性 CAR-T 细胞(BC19 CAR-T)治疗 R/R MM 的 I/II 期试验^[12], 主要终点是安全性。结果显示: 患者对 BC19 CAR-T 细胞具有良好的耐受性, 8% 的患者出现 3 级或更高级别的细胞因子释放综合征, 4% 的患者出现 1 级神经毒性事件。次要终点包括 ORR(92%)、中位 PFS(19.7 个月)、中位 OS(19.6 个月)和中位反应持续时间(未达到)。研究表明, 双特异性 BC19 CAR-T 细胞在治疗 R/R MM 患者方面是可行、安全和有效的。

2.2 NCT04935580, 单臂、开放标签的 I 期队列研究, 评估 GC012F 在高危、符合移植条件的新诊断的 MM 患者(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)中的安全性和有效性

2024 年 9 月, 在 *JAMA Oncology* 上发表的 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 治疗 NDMM 的 I 期临床试验结果^[13]。新诊断的高危 MM 患者在标准治疗下往往预后不佳, 需要新的、有效的一线疗法来提高临床疗效。GC012F 是一种 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 细胞疗法, 已在新型 FasTCAR 平台上开发。该研究结果显示: 在接受 GC012F 治疗的

22 例患者中, 6 例出现轻度至中度细胞因子释放综合征(1~2 级), 没有一例出现神经毒性作用。19 例患者被纳入疗效评估, 所有 19 例患者均获得严格的 CR, 并达到 MRD 阴性。治疗的有效性在不同剂量水平上是一致的, 且治疗反应快速, 首次严格 CR 的中位时间为 84 天(范围为 26~267 天), 在 28 天内达到 MRD 阴性(范围为 23~135 天)。CAR-T 细胞扩增稳健, 中位峰值拷贝数为 60 652 copies/ μ g 基因组 DNA, 达到中位峰值的中位时间为 10 天(范围为 9~14 天)。这项研究的结果表明, GC012F 可能是一种安全的治疗方法, 与符合移植条件的高危 NDMM 患者的积极健康和生存结果相关。由于样本量较小, 需要进一步研究更大的队列和更长的随访时间。

2.3 NCT05509530, 开放标签、单臂、II 期临床研究, 旨在评估抗 BCMA/GPRC5D CAR-T 在 R/R MM 患者中的疗效和安全性

2024 年 10 月, *The Lancet Haematology* 报道了一项在徐州医科大学附属医院进行的单臂 I 期临床试验^[14]。在剂量递增阶段, 以 0.5×10^6 、 1.0×10^6 、 2.0×10^6 和 4.0×10^6 CAR-T cells/kg 的剂量给 21 例患者输注 BCMA/GPRC5D 双特异性 CAR-T 细胞, 中位随访时间为 5.8 个月(IQR 5.2~6.7), 中位年龄为 62 岁[四分位距(interquartile range, IQR) 56~67], 男性 8 例, 女性 13 例。在输注 4.0×10^6 CAR-T cells/kg 剂量时, 2 例患者出现剂量限制性毒性, 最大耐受剂量被确定为 2.0×10^6 CAR-T cells/kg。最常见的 3 级或更严重的不良事件是血液学毒性(90%), 15 例(71%)患者有细胞因子释放综合征, 均为 1 级或 2 级, 接受 4.0×10^6 CAR-T cells/kg 治疗的患者中观察到 1 例 1 级 ICANS, 在注射 $0.5 \sim 2.0 \times 10^6$ CAR-T cells/kg 的患者中没有观察到 ICANS 或 3 级或更严重的器官毒性。ORR 为 86%, 62% 的患者获得 CR 或更好, 81% 患者 MRD 阴性。输注 2.0×10^6 CAR-T cells/kg 治疗的 12 例患者中, 92% 获得 ORR, 75% 的患者达到 CR 或更好。

3 讨论

抗 BCMA CAR-T 细胞疗法是近年来治疗 MM 的一项重大突破, 尤其对于那些传统治疗方法效果不佳的复发/难治性患者, 提供了新的治疗选择^[15]。BCMA 作为 MM 治疗的一个重要靶点, 因其在浆细胞表面的高表达而成为了 CAR-T 细胞治疗的理

想目标。已有的临床研究(如 CRB-401^[16]、KarMMa-3^[17]、CARTITUDE-1^[6]、LEGEND-2^[18] 试验等)为抗 BCMA CAR-T 治疗提供了强有力的临床数据支持,展示了其在 MM 患者中的疗效和安全性,尤其是对复发/难治性患者的深远影响。LEGEND-2 试验作为抗 BCMA CAR-T 治疗 MM 较深入全面的临床研究^[7],提供了最长的随访期数据。这些数据展示了抗 BCMA CAR-T 在 MM 治疗中的有效性和安全性方面的优势,特别是在治疗反应和 OS 方面的显著改善。然而,在 LEGEND-2 中,有>65% 对 CAR-T 治疗有反应的患者随后发展为 PD。对 LEGEND-2 的回顾性分析显示,在接受 LCAR-B38M CAR-T 细胞治疗后,PD 患者的挽救治疗效果中等。

随着对 MM 免疫治疗的不断深入研究,双靶点或多靶点治疗策略也开始成为关注焦点。除了 BCMA,其他靶点如 GPRC5D^[4]、CS1^[19]、FcRL5^[20]、CD19^[5] 等也被认为是潜在的治疗靶点,并且有相应的 CAR-T 细胞疗法进入临床试验^[21, 22]。尽管抗 BCMA CAR-T 显示出良好的疗效,但患者往往复发,新靶点或双特异 CAR-T 可能弥补这一局限性。此前临床试验结果显示,对于既往接受过抗 BCMA CAR-T 治疗患者($n=10$),7 例显示出对抗 GPRC5D CAR-T 治疗有应答,4 例达到了 CR 或者更好^[4]。在临床前研究的异种移植物模型中,双靶点的 BCMA/GPRC 5D CAR-T 缓解了 BCMA 逃逸驱动的复发^[23]。最新的临床研究结果也显示双特异性 CAR-T 产品(BC19 CAR-T^[12] 和抗 BCMA GPRC5D)在 R/R MM 较高的 ORR(90% 左右)^[14],抗 BCMA/GPRC5D CAR-T 治疗使得 BCMA 阴性患者 ORR 达到了 100%,GPRC5D 阴性患者 ORR 达到了 83%^[14]。因此,结合 BCMA 与其他靶点的双靶点或多靶点的 CAR-T 治疗,可能有助于克服单一靶点治疗的局限性,特别是在靶点逃逸和肿瘤异质性较大的情况下^[24]。这类治疗方法能够提升疗效并延长患者的生存期,同时降低耐药性发生的风险。GPRC5D 和 CS1^[25] 作为新的靶点正在成为研究的热点,初步临床数据也显示了较为积极的疗效。这些新靶点与 BCMA 联合使用,或与其他疗法如免疫检查点抑制剂联合治疗,可能会开启治疗多发性骨髓瘤的新篇章。

[参 考 文 献]

- [1] MALARD F, NERI P, BAHLIS N J, et al. Multiple myeloma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 45. doi: 10.1038/s41572-024-00529-7.
- [2] LEE H, AHN S, MAITY R, et al. Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma[J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2295–2306. doi: 10.1038/s41591-023-02491-5.
- [3] HUANG H, HU Y X, ZHANG M M, et al. OriCAR-017, a novel GPRC5D-targeting CAR-T, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: long term follow-up results of phase 1 study (POLARIS)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16S): Abstr7511. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7511.
- [4] XIA J Y, LI H J, YAN Z L, et al. Anti-G protein-coupled receptor, class C group 5 member D chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(14): 2583–2593. doi: 10.1200/JCO.22.01824.
- [5] GARFALL A L, MAUS M V, HWANG W T, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11): 1040–1047. doi: 10.1056/NEJMoa1504542.
- [6] BERDEJA J G, MADDURI D, USMANI S Z, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- [7] XU J, WANG B Y, YU S H, et al. Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment with LCAR-B38M CAR T cells: 5-year follow-up of the LEGEND-2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 23. doi: 10.1186/s13045-024-01530-z.
- [8] LIU R, YANG R, XU X Z, et al. Outcomes in patients with multiple myeloma receiving salvage treatment after BCMA-specific CAR-T therapy: A retrospective analysis of LEGEND-2[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(5): 1780–1789. doi: 10.1111/bjh.19340.
- [9] KFIR-ERENFELD S, ASHERIE N, LEBEL E, et al. Clinical evaluation and determinants of response to HBI0101 (BCMA CART) therapy in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(15): 4077–4088. doi: 10.1182/bloodadvances.2024012967.
- [10] AILAWADHI S, ARNULF B, PATEL K, et al. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses[J]. *Blood*, 2024, 144(23): 2389–2401. doi: 10.1182/BLOOD.2024024582.
- [11] SIDANA S, PATEL K K, PERES L C, et al. Safety and efficacy of standard of care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2025, 145(1): 85–97. doi: 10.1182/BLOOD.2024025945.
- [12] SHI M, WANG J J, HUANG H M, et al. Bispecific CAR T

- cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3371. doi: [10.1038/s41467-024-47801-8](https://doi.org/10.1038/s41467-024-47801-8).
- [13] QIANG W T, LU J, JIA Y C, et al. B-cell maturation antigen/CD19 dual-targeting immunotherapy in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(9): 1259–1263. doi: [10.1001/jamaoncol.2024.2172](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.2172).
- [14] ZHOU D, SUN Q, XIA J Y, et al. Anti-BCMA/GPRC5D bispecific CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, single-centre, phase 1 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(10): e751–e760. doi: [10.1016/S2352-3026\(24\)00176-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00176-5).
- [15] SWAN D, MADDURI D, HOCKING J. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current status and future challenges[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 206. doi: [10.1038/s41408-024-01191-8](https://doi.org/10.1038/s41408-024-01191-8).
- [16] 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. doi: [10.1056/NEJMoa1817226](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817226).
- [17] RODRIGUEZ-OTERO P, AILAWADHI S, ARNULF B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(11): 1002–1014. doi: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614).
- [18] ZHAO W H, WANG B Y, CHEN L J, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase I, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2)[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 86. doi: [10.1186/s13045-022-01301-8](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01301-8).
- [19] LI C G, XU J, LUO W J, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2024, 38(1): 149–159. doi: [10.1038/s41375-023-02065-x](https://doi.org/10.1038/s41375-023-02065-x).
- [20] YU Z Y, LI H X, LU Q Z, et al. Fc receptor-like 5 (FCRL5)-directed CAR-T cells exhibit antitumor activity against multiple myeloma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 16. doi: [10.1038/s41392-023-01702-2](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01702-2).
- [21] MAILANKODY S, DEVLIN S M, LANDA J, et al. GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(13): 1196–1206. doi: [10.1056/NEJMoa2209900](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209900).
- [22] ZHANG M M, WEI G Q, ZHOU L H, et al. GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase 1 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(2): e107–e116. doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00372-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00372-6).
- [23] FERNÁNDEZ DE LARREA C, STAEHR M, LOPEZ A V, et al. Defining an optimal dual-targeted CAR T-cell therapy approach simultaneously targeting BCMA and GPRC5D to prevent BCMA escape-driven relapse in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer Discov*, 2020, 1(2): 146–154. doi: [10.1158/2643-3230.BCD-20-0020](https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0020).
- [24] FANG Y, HOU J. Immunotherapeutic strategies targeting B cell maturation antigen in multiple myeloma[J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 9. doi: [10.1186/s40779-021-00302-x](https://doi.org/10.1186/s40779-021-00302-x).
- [25] PROMMERSBERGER S, REISER M, BECKMANN J, et al. CARAMBA: a first-in-human clinical trial with SLAMF7 CAR-T cells prepared by virus-free *Sleeping Beauty* gene transfer to treat multiple myeloma[J]. *Gene Ther*, 2021, 28(9): 560–571. doi: [10.1038/s41434-021-00254-w](https://doi.org/10.1038/s41434-021-00254-w).

[收稿日期] 2024-12-06