

嵌合抗原受体 T 细胞的联合疗法在肿瘤治疗中的研究进展

许卓, 唐铁军, 汤磊, 郭薇

(中国药科大学 生命科学与技术学院, 南京 210009)

摘要: 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法作为新型的免疫疗法发展迅速, 显示出良好的疗效, 并已被批准用于治疗血液系统恶性肿瘤。然而 CAR-T 免疫治疗在实体瘤中的疗效却未有较大突破。以 CAR-T 免疫疗法为基础的联合治疗近年来已成为研究的新热点, 并为 CAR-T 免疫疗法治疗血液系统肿瘤和实体瘤提供了广阔的应用前景。CAR-T 免疫疗法与免疫检查点、溶瘤病毒等免疫疗法的联合应用, 抑制了肿瘤细胞的免疫逃逸, 可从不同角度提高机体的抗肿瘤免疫力, 显示出了协同增效的作用。CAR-T 免疫疗法联合放疗、化疗等传统疗法可以重塑肿瘤免疫微环境, 增强抗肿瘤作用。建立以 CAR-T 为基础的治疗模式是肿瘤免疫治疗的一个新方向, 也是对肿瘤治疗新模式的探索。该文概述 CAR-T 免疫疗法与其他疗法联合治疗的进展, 并介绍它们目前的应用状况。

关键词: 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法; 联合疗法; 免疫检查点; 溶瘤病毒; 放射疗法

中图分类号: R730.58

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2022)03-0243-06

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法在经过不断的开发和改进后被广泛应用到临床治疗中。该疗法在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效, 被认为是最有应用前景的肿瘤治疗方法之一。正如所有的技术一样, CAR-T 免疫疗法也经历了一个漫长的演化过程, 在这一系列的演化过程中, CAR-T 免疫疗法正逐渐走向成熟。目前, CAR-T 免疫疗法与免疫检查点、溶瘤病毒等免疫疗法的联合应用已成为新的研究热点, 联合疗法可以弥补各自疗法中的不足, 从而取得更好的疗效并降低毒副作用。本文将简要概述 CAR-T 免疫疗法与其他疗法联合治疗的最新进展。

1 CAR-T 免疫疗法简介

几十年来, 肿瘤的治疗主要依靠手术、化疗和放疗。近年来, 免疫疗法成为一系列肿瘤的新治疗方法。其中一种有希望的方法是用过继转移基因工程的 T 细胞来表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫治疗过程一

般是从患者或捐献者的血液中分离 T 细胞, 激活后通过基因工程表达 CAR 结构以产生 CAR-T, 然后将其注入同一患者。这种 CAR-T 独立于 MHC 限制识别表面抗原, 当以肿瘤表面抗原为靶点时, CAR-T 在与抗原接触后增殖并杀死肿瘤细胞^[1]。CAR 由一个细胞外结合域、一个铰链区、一个跨膜区和一个或多个细胞内信号域组成。来源于肿瘤抗原反应性抗体的单链可变区通常被用作细胞外结合结构域。CD3 ζ 链存在于所有的 CAR 中, 是细胞内信号域。第 2 代或第 3 代 CAR 包含共刺激结构域, 如 CD28 或 4-1BB, 可促进细胞增殖和细胞因子分泌, 抗细胞凋亡等。而第 4 代 CAR 还将第 2 代 CAR 与增强抗肿瘤活性的分子(如细胞因子、共刺激配体或降解实体瘤细胞外基质的酶)进行了结合^[2]。

2 CAR-T 联合疗法

经过临床试验验证, CAR-T 治疗血液系统肿瘤的有效性、安全性等均高于传统的化疗和放疗。然而, CAR-T 治疗实体肿瘤却因为缺乏特异性靶点、肿瘤微环境的免疫抑制、归巢和维持困难等原因无法达到与血液系统肿瘤相同的治疗效果。同时, 随着 CAR-T 的体内扩增性能和抗肿瘤活性的提高, CAR-T 在临床应用时也导致了一系列的不良反应, 如细胞因子释放综合征、靶点毒性和肿瘤溶解综合征等^[3]。因此, 进行单一的 CAR-T 免疫治

收稿日期: 2020-07-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973221); 江苏省前沿引领技术基础研究专项(BK20192005)

作者简介: 许卓(1998—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫疗法研究

通信作者: 郭薇(E-mail: guowei1205@cpu.edu.cn)

疗目前仍具有一定的难度。CAR-T 免疫治疗联合其他免疫疗法、化疗、放疗等时具有协同增效作用,不仅能够提高近期疗效,而且还能改善远期预后,已逐渐成为临床应用的主要模式。

本文就目前主流的肿瘤治疗方法(免疫疗法、放疗和化疗等)与 CAR-T 免疫疗法的联合应用进行阐述。CAR-T 免疫疗法与免疫检查点、溶瘤病毒等免疫疗法的联合应用,可以改善肿瘤细胞的免疫逃逸,逆转与肿瘤相关的免疫抑制,起到协同增效作用;联合放疗、化疗等传统疗法有利于 CAR-T 向肿瘤浸润并发挥免疫作用,重塑免疫治疗微环境,提高 CAR-T 的增殖和免疫活性。建立以 CAR-T 为基础的治疗模式是肿瘤免疫治疗的一个新方向,也是对肿瘤治疗新模式的尝试。

2.1 CAR-T 与免疫检查点的联合治疗 当单独使用 CAR-T 治疗时,肿瘤细胞会通过免疫检查点效应产生免疫逃逸;而单独阻断免疫检查点时,整个抗肿瘤机制又显得过于被动,仅增强了患者自身的免疫力来对抗肿瘤。将两者有力联合则可互补这两种技术的抗肿瘤“短板”。

2.1.1 CAR-T 与免疫检查点抑制剂的联合治疗 免疫检查点抑制剂和 CAR-T 疗法分别是基于抗体和细胞的疗法,它们都显示出一定的疗效,但均有严重的副作用且具有临床疗效持续时间短的缺点。目前, CAR-T 与 PD-1 阻断剂的联合疗法已被用于增强临床前模型和临床试验的治疗效果。CAR-T 识别细胞表面的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA),然后特异性攻击肿瘤细胞。但是肿瘤细胞也会通过 PD-1/PD-L1 轴激活 CAR-T 抑制信号,从而导致免疫逃逸。PD-1 检查点抑制剂可以阻断这种识别,然后重塑免疫系统。一项治疗前列腺癌的研究发现,与 PD-1 阻断剂联合使用时,针对人前列腺特异膜抗原(human prostate-specific membrane antigen, hPSMA)的 CAR-T 免疫疗法的疗效得到增强^[4]。2019 年报道的病例证明,低剂量的 PD-1 阻断剂可以提高 CD19-CAR-T 免疫疗法的治疗成功率,使病例实现了 10 个月以上的临床缓解并减少了不良反应^[5]。

2.1.2 分泌免疫检查点抗体的 CAR-T 用免疫检查点抗体基因对 CAR-T 进行修饰是一种创新的方法,这可使 T 细胞疗法在对抗实体瘤的治疗中更加有效。设计分泌抗 PD-1 单链抗体(single chain antibody fragment, scFv)的 CAR-T 可有效消灭

肿瘤^[6-7]。通过持续分泌抗 PD-1 抗体来阻断 PD-1,在体内外均可减弱 T 细胞的抑制信号传导,并增强 T 细胞的扩增和效应子功能^[6]。这种 CAR-T 通过自身的嵌合抗原效应,以及通过远距离分泌和旁分泌大大促进了其本身的抗肿瘤效果。CAR-T 所分泌的抗 PD-1 scFv 可增强肿瘤微环境中肿瘤特异性 T 细胞的功能^[7]。在不久的将来,这种嵌合 CAR-T 免疫疗法的双重抗肿瘤技术将实现从基础向临床应用的转化。

2.1.3 沉默免疫检查点表达的 CAR-T 具有沉默 PD-1 表达的工程化 CAR-T 是一种新出现的疗法。在常规慢病毒载体基础上进行选择分子改造,使病毒载体不仅可以表达嵌合体单链抗体 CD19,同时也能够转录沉默 PD-1 的短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA),从而为构建更有效的 CD19-CAR-T 提供了便利^[8]。同时,将人工核酸酶介导的基因组编辑技术与慢病毒转导结合,产生具有 PD-1 缺陷的 CD19-CAR-T,其可导致体外肿瘤细胞杀伤力增强和体内 PD-L1 肿瘤异种移植物的消除^[9]。有研究发现,PD-1 基因敲除增强了 CAR-T 对 PD-L1⁺EGFRvIII⁺胶质母细胞瘤细胞的裂解活性^[10]。

以 PD-1 为例阐述目前应用的几种联合方法。详见图 1。为了验证和更好地利用这种联合疗法,已经进行了许多临床前模型和临床试验。详见表 1。

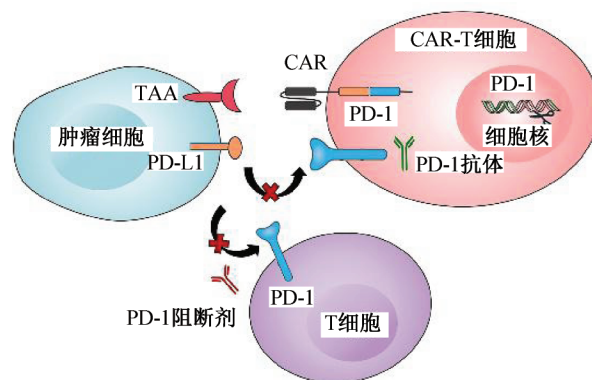


图 1 CAR-T 与免疫检查点的组合疗法(以 PD-1 为例)

2.2 CAR-T 与溶瘤病毒联合治疗 溶瘤病毒疗法的功效在很大程度上受到病毒抗原的免疫反应性的限制。另一方面,当前 CAR-T 免疫治疗也面临着缺乏可靶向的肿瘤特异性表面抗原、肿瘤细胞异质性、免疫抑制性肿瘤微环境以及高昂的成本等挑战。将两种方法结合起来可能有助于解决其各自的瓶

颈, 溶瘤病毒是 CAR-T 克服多种肿瘤内屏障的理想伴侣。病毒对肿瘤细胞的直接裂解会促进 CAR-T 的浸润。病毒感染的肿瘤细胞会发出危险信号, 从而逆转肿瘤中的免疫抑制作用, 确保肿瘤内 CAR-T 的运输、增殖和持久性^[11]。结合病毒和

CAR-T 介导的细胞毒性可以增加免疫原性细胞碎片的产生并有效提呈肿瘤新抗原, 有效招募自体的免疫细胞攻击肿瘤细胞。表 2 列举了基于 CAR-T 和溶瘤病毒的联合治疗实例。

表 1 CAR-T 联合免疫检查点治疗肿瘤的临床试验

题目	靶向疾病	干预措施	临床阶段	NCT 编号
表达 IL-7 和 CCL19 的 CD19 CAR-T 与 PD1 mAb 联合用于复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	CD19-7×19 CAR-T+PD-1 单克隆抗体	1	NCT04381741
CD19-PD-1-CAR-T 细胞在复发/难治性 B 细胞淋巴瘤中的安全性和有效性研究	淋巴瘤, B 细胞	CD19-PD-1-CAR-T 细胞	2	NCT04163302
BCMA ^① -PD-1-CAR-T 细胞在复发/难治性多发性骨髓瘤中的安全性和有效性研究	多发性骨髓瘤	BCMA-PD-1-CAR-T 细胞	2	NCT04162119
食管癌的 CAR-T 和 PD-1 基因敲除的 CAR-T 细胞	晚期食管癌	抗 MUC1 ^② CAR-T 细胞+PD-1 敲除工程 T 细胞·组合产物: CAR-T 与 PD-1 敲除 T 细胞结合	1, 2	NCT03706326
c-Met ^③ /PD-L1 CAR-T 细胞注射液治疗肝癌的疗效和安全性的临床研究	原发性肝细胞癌	注射 C-Met/PD-L1 CAR-T 细胞	早期 1	NCT03672305
难治性/复发性 B 细胞淋巴瘤的细胞质激活 PD-1 CAR-T 细胞	复发非霍奇金淋巴瘤	携带细胞质活化 PD-1 的 CAR-T 细胞	1	NCT03540303
NSCLC 的抗 MUC1 CAR-T 细胞和 PD-1 敲除工程 T 细胞	肺部恶性肿瘤 非小细胞肺癌	CAR-T 细胞·组合产物: CAR-T 结合 PD-1 敲除·PD-1 敲除·药物: PD-1mAb·其他: 假手术对照	1, 2	NCT03525782
iPD-1 CD19 eCAR-T 细胞在复发性或难治性 B 细胞淋巴瘤中的安全性和有效性	复发性 B 细胞淋巴瘤 难治性 B 细胞淋巴瘤	iPD-1 CD19 eCAR-T 细胞 药物: 氟达拉滨和环磷酰胺	1	NCT03208556
CD30. CAR-T 细胞治疗复发/难治性霍奇金淋巴瘤后 PD-1 抑制剂的研究	复发性霍奇金淋巴瘤 难治性霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗克隆抗体 派姆单抗克隆抗体	早期 1	NCT04134325
MC-19PD-1 CAR-T 在复发性或难治性 B 细胞淋巴瘤中的治疗	淋巴瘤	MC-19 PD-1 CAR-T 细胞	1	NCT03932955
CD19 CAR 和 PD-1 基因敲除工程化 T 细胞, 用于 CD19 阳性恶性 B 细胞来源的白血病和淋巴瘤	急性淋巴细胞白血病 伯基特淋巴瘤	CD19 CAR 和 PD-1 敲除的工程化 T 细胞 CD19 CAR-T 细胞	1	NCT03298828
针对间皮素阳性晚期实体瘤的表达 PD-1 抗体的 mesoCAR-T 细胞	晚期实体瘤	表达 PD-1 抗体的 mesoCAR-T 细胞	1, 2	NCT03615313
针对 EGFR ^④ 阳性晚期实体瘤的 CTLA-4 和 PD-1 抗体表达的 EGFR-CAR-T 细胞	晚期实体瘤	表达 CTLA-4/PD-1 抗体的 EGFR-CAR-T	1, 2	NCT03182816
针对间皮素阳性晚期实体瘤的表达 CTLA-4 和 PD-1 抗体的皮素-CAR-T 细胞	晚期实体瘤	表达 CTLA-4/PD-1 抗体的 mesoCAR-T	1, 2	NCT03182803
针对 MUC1 阳性晚期实体瘤的表达 CTLA-4 和 PD-1 抗体的 MUC1-CAR-T 细胞	晚期实体瘤	表达 CTLA-4/PD-1 抗体的 MUC1-CAR-T	1, 2	NCT03179007

注: ①BCMA 为 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen); ②MUC1 为 Mucin-1; ③C-Met 为间质表皮转化因子(c-mesenchymal-epithelial transition factor); ④EGFR 为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor)。

表 2 基于 CAR-T 和溶瘤病毒的联合治疗的实例

病毒株	转基因	CAR 特异性	参考文献
腺病毒 ICOVIR 15(Ad5-D24 纤维修饰)	EGFR-特异性 BiTE	FR- α ^①	[12]
腺病毒 Ad5-D24(E1A 基因部分缺失)	趋化因子 RANTES+细胞因子 IL-15	GD2	[13]
病毒 CAD-VEC(Ad5D24 和非复制型 HD Δ 28E4 变异体的混合)	PD-L1 阻断型微抗体	HER2	[14]
腺病毒 Ad5-D24 和非复制型 HD Δ 28E4 的混合物	IL12 p70+PD-L1 阻断型微抗体	HER2	[15]
腺病毒 Ad5/3-D24(E1A 基因部分缺失和嵌合 3/5 血清型)	TNF- α +IL-2	间皮素	[16]

注：①FR α 为叶酸受体 α (folate receptor alpha)。

负载细胞因子的溶瘤病毒与 CAR-T 的联合使用表现出较好的效果，表达 IL-15 和转基因的重组腺病毒可延长双唾液酸神经节苷脂 2(disialoganglioside 2, GD2)-CAR-T 在人类神经母细胞瘤细胞中作用的持久性^[13]；编码 IL-2 和 TNF- α 的溶瘤腺病毒与表达间皮素的特异性 CAR-T 联合治疗胰腺癌获得了相似的效果^[16]。有研究将表达小鼠趋化因子 CXCL11 和间皮素特异性 CAR-T 的重组痘苗病毒依次接种同基因肺肿瘤小鼠，结果显示，联合治疗较单独使用其中一种疗法具有更强的抗肿瘤作用^[17]。

近年来，新型的联合治疗方式为其发挥作用提供极大可能。编码 EGFR 双特异性 T 细胞活化子(bispecific T-cell engager, BiTE)的重组腺病毒与 FR α 特异性 CAR-T 的联合使用可克服肿瘤中抗原表达的异质性^[16]，同时 CAR-T 和未转导的 T 细胞均被激活；人表皮生长因子受体 2(human epidermal growthfactor receptor 2, HER2)特异性的 CAR-T 与表达 PD-L1 阻断小分子的辅助依赖型腺病毒的组合可逆转肿瘤中 T 细胞的功能障碍^[14]。

2.3 CAR-T 与放疗的联合治疗 放疗是重塑肿瘤免疫微环境的重要方法之一，放疗可以诱导新的免疫平衡状态，是一种有效的 CAR-T 免疫疗法的增效方法。在联合治疗的背景下，放疗可以通过肿瘤细胞表面 MHC-I 类分子的增加、抗原提呈的增强以及 CTL 的识别来产生疗效^[18]。同时，辐射可激活 NF- κ B 和 I 型 IFN，导致促炎细胞因子的释放^[19]。在一项联合治疗的二期临床试验(NCT03196830)中，对复发肿瘤或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者进行了 CAR-T 输注，与强化化疗或放疗比较，放疗(40 Gy/20 次)更能提高 CAR-T 的疗效并降低其神经毒性^[20]。有临床数据支持放疗可以促进实体肿瘤中 CAR-T 的活性。有研究发现，表达 CD314 的 CAR-T 与放疗具有协同作用，可以治疗原位胶质母细胞瘤小鼠模型^[21]。然而，辐射也可以在非恶性肿瘤细胞中诱导

CD314 配体的水平提高，潜在地加剧非肿瘤杀伤。也有研究发现，放疗和 CAR-T 联合应用可以克服抗原逃逸，有效消除 TAA 表达不均匀的肿瘤，在缺乏 sialyl Lewis A 的原位胰腺癌模型中，肿瘤不能被 CAR-T 单一疗法根除，但当小鼠第 1 次接受低剂量增敏放疗时，其对 CAR-T 治疗的完全和部分反应率增加^[22]。

2.4 CAR-T 与化疗的联合治疗 CAR-T 免疫治疗联合化疗或低剂量化疗预处理可以改善肿瘤微环境的免疫抑制性，调控 T 细胞和免疫抑制性细胞的状态，为 CAR-T 发挥作用塑造免疫治疗的微环境，提高 CAR-T 的增殖和免疫活性。有研究发现，在前列腺癌的 CAR-T 免疫治疗中，全身性静脉给予 PSMA-CAR-T 联合非消融低剂量多西紫杉醇化疗可显著抑制肿瘤生长，而单独使用多西紫杉醇或 CAR-T 则无效^[23]。一项临床试验(NCT01869166)显示，在用白蛋白结合型紫杉醇和环磷酰胺进行预处理后，以剂量递增的方式注入 EGFR-CAR-T，17 例患者中有 1 例获得了完全缓解^[24]。基础研究和临床研究的新成果显示，化疗预处理将逐渐成为 CAR-T 免疫疗法的主要联合治疗方法之一。

3 结语

CAR-T 免疫疗法在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了巨大的成功。然而，CAR-T 免疫治疗仍面临着对实体瘤的效果较差、免疫抑制的肿瘤微环境以及细胞增殖和持久性差等众多阻碍。目前，将免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒、放疗及化疗等疗法与 CAR-T 联合治疗以及 CAR-T 的修饰已成为改进 CAR-T 免疫治疗的新途径，为其临床和临床前研究提供了广阔前景。

参考文献

- [1] Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the

- promise and challenges of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 566-581.
- [2] Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8): 1145-1154.
- [3] 闵静婷, 李正红. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗实体瘤的研究进展和挑战[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(18): 3271-3275.
- [4] Serganova I, Moroz E, Cohen I, *et al.* Enhancement of PSMA-directed CAR adoptive immunotherapy by PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2017, 4: 41-54.
- [5] Wang J, Deng Q, Jiang YY, *et al.* CAR-T 19 combined with reduced-dose PD-1 blockade therapy for treatment of refractory follicular lymphoma: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4415-4420.
- [6] Li S, Siriwon N, Zhang X, *et al.* Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor-modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6982-6992.
- [7] Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, *et al.* Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy *in vivo* [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9): 847-856.
- [8] 龚玉芳, 刘峰, 袁海花, 等. 表达 anti-CD19-CAR 协同沉默 PD-1 的慢病毒载体重构[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(4): 287-293.
- [9] Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 737.
- [10] Zhu H, You Y, Shen Z, *et al.* EGFRvIII-CAR-T cells with PD-1 knockout have improved anti-glioma activity[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2135-2141.
- [11] Endo Y, Sakai R, Ouchi M, *et al.* Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation[J]. *Oncogene*, 2008, 27(17): 2375-2381.
- [12] Wing A, Fajardo CA, Posey AD, *et al.* Improving CART-cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell engager[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 605-616.
- [13] Nishio N, Diaconu I, Liu H, *et al.* Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5195-5205.
- [14] Tanoue K, Rosewell Shaw A, Watanabe N, *et al.* Armed oncolytic adenovirus-expressing PD-L1 mini-body enhances antitumor effects of chimeric antigen receptor T cells in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2040-2051.
- [15] Rosewell Shaw A, Porter CE, Watanabe N, *et al.* Adenovirotherapy delivering cytokine and checkpoint inhibitor augments CAR T cells against metastatic head and neck cancer[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(11): 2440-2451.
- [16] Watanabe K, Luo Y, Da T, *et al.* Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(7): e99573.
- [17] Moon EK, Wang LS, Bekdache K, *et al.* Intra-tumoral delivery of CXCL11 via a vaccinia virus, but not by modified T cells, enhances the efficacy of adoptive T cell therapy and vaccines[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1395997.
- [18] Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, *et al.* Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271.
- [19] Ko EC, Raben D, Formenti SC. The integration of radiotherapy with immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5792-5806.
- [20] Qu C, Ping N, Kang L, *et al.* Radiation priming chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with high tumor burden[J]. *J Immunother*, 2020, 43(1): 32-37.
- [21] Weiss T, Weller M, Guckenberger M, *et al.* NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 1031-1043.
- [22] DeSelm C, Palomba ML, Yahalom J, *et al.* Low-dose radiation conditioning enables CAR T cells to mitigate antigen escape[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(11): 2542-2552.
- [23] Alzubi J, Dettmer-Monaco V, Kuehle J, *et al.* PSMA-directed CAR T cells combined with low-dose docetaxel treatment induce tumor regression in a prostate cancer xenograft model [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 226-235.
- [24] Guo Y, Feng K, Liu Y, *et al.* Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1277-1286.

Advances in combination therapy with chimeric antigen receptor T cell immunotherapy in tumor therapy

XU Zhuo, TANG Tie-jun, TANG Lei, GUO Wei (*School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

(下转第 272 页)