

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.015

· 综述 ·

多发性骨髓瘤 CAR-T 细胞疗法桥接治疗研究进展

Research progress on bridging therapy for CAR-T cell therapy in multiple myeloma

李卓文 综述;杨继龙,贺艳杰 审阅(南方医科大学珠江医院 血液内科,广东 广州 510000)

[摘要] 嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞(CAR-T 细胞)疗法作为一种新兴的肿瘤免疫治疗方法,突破了传统疗法的局限性,能够精准靶向肿瘤细胞,显著改善了复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的生存预后,为多发性骨髓瘤(MM)的免疫治疗开辟了新的方向。然而,CAR-T 细胞疗法在 MM 的应用中仍存在诸多限制因素。研究发现,CAR-T 细胞桥接治疗在控制肿瘤进展、降低肿瘤负荷和提高适合接受 CAR-T 细胞治疗的患者比例等方面发挥重要作用,但桥接治疗相关规范尚不成熟。本文系统回顾了 RRMM 中 CAR-T 细胞疗法作为桥接治疗的研究进展,深入探讨了桥接治疗的临床价值、适用患者人群以及方案选择,为 CAR-T 细胞疗法的优化和临床应用提供了参考与指导。

[关键词] 多发性骨髓瘤;嵌合抗原受体 T 细胞治疗;桥接治疗

[中图分类号] R733.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 04-0442-07

嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞(CAR-T 细胞)疗法是一种全新的免疫治疗,在复发难治性多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM)患者治疗中表现出显著的疗效和可控制的毒性,是最有效的治疗方法之一^[1]。然而,高肿瘤负荷、髓外病灶、疾病迅速进展、不良反应风险、个体化制备耗时及抗原逃逸等因素是限制 CAR-T 细胞临床应用并导致疗效不佳的危险因素^[2-3];患者未能及时接受 CAR-T 细胞治疗,治疗效果差,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)短^[4]。因此,有效的桥接治疗(bridging therapy)是获得 CAR-T 细胞治疗机会、降低肿瘤负荷及提升疗效的关键环节。然而,目前有关 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的桥接治疗系统性研究仍然有限。本文针对 MM 的 CAR-T 细胞疗法桥接治疗的研究进展进行综述,旨在为 RRMM 的临床治疗提供参考。

1 MM 的 CAR-T 细胞研究现状

ALI 等^[5]于 2016 年首次报道 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)CAR-T 细胞治疗 RRMM 安全有效。随后,国内外开展多项 CAR-T 细胞治疗 RRMM 的临床研究。到目前为止,美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Ide-cel^[6]和 Cilta-cel^[7]2 种 CAR-T 细胞产品用于治疗 MM^[8],国内伊基奥仑赛注射液(eque-cel)和泽沃基奥仑赛注射液(zevor-cel)也已获批上市。在分析各项临床研究数据时发现,部分 RRMM 患者入组后未能接受 CAR-T 细胞治疗。在 CARTITUDE-4^[9]研究中,入组 208 例 RRMM 患者中实际只有 84.6%(176 例)完成 CAR-T 细胞治疗,其余 15.4%

(32 例)患者因疾病进展等原因未能接受 CAR-T 细胞输注。在抗 BCMA/GPRC5D 双靶点 CAR-T 细胞的研究^[10]中,12.5%(3/24)的 RRMM 患者在外周血单个核细胞(PBMC)采集后未能输注 CAR-T 细胞,2 例患者因疾病进展而退组,1 例患者因 CAR-T 细胞制备失败而退出治疗。在 PHE885 研究^[11]中,采用 T-Charge 平台将 CAR-T 细胞制备时间缩短至 2 d,但基线数据提示 28% 的 RRMM 患者在输注前疾病处于侵袭性进展状态,因此方案设计桥接治疗以控制疾病状态。由此可见,有效控制疾病进展速度、降低肿瘤负荷,使 RRMM 患者顺利获得适合 CAR-T 细胞治疗时机,是保障患者临床获益的关键。目前,在 CAR-T 细胞治疗的临床研究中,大部分方案设计均涉及桥接治疗,具体见表 1。

2 MM 的 CAR-T 细胞桥接治疗

2.1 桥接治疗定义

桥接治疗是在成分血采集后、CAR-T 细胞输注前给予的不同于淋巴细胞清除化疗(简称清淋化疗)的治疗,旨在减轻疾病负担,提高 CAR-T 细胞治疗的安全性、有效性并减少免疫毒性^[32]。根据产品和生产工艺的不同,CAR-T 细胞的制备一般需要几天到 8 周的时间。研究^[33]提示,大约 7% 的患者在等待 CAR-T 细胞制备时死亡。有效的桥接治疗可为肿瘤患者创造输注机会,改善 CAR-T 细胞疗法的疗效。

[基金项目] 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(No. 2023ZD0502400)

[作者简介] 李卓文(1998—),女,硕士,主要从事血液肿瘤的临床研究

[通信作者] 贺艳杰(扫码获取作者联系方式)



表1 MM的CAR-T细胞治疗进展

CAR-T细胞产品	抗原靶点	N	治疗线数[n(范围)]	≥3级CRS/ ICANS(%)	ORR(%)	PFS(月)	桥接治疗
抗BCMA ^[3]	BCMA	16	9.5(3~19)	60/6	81	7.1	否
Ide-cel ^[6]	BCMA	128	6(3~16)	5/3	73	8.8	是
Cilta-cel ^[7]	BCMA	97	6(3~18)	4/10	98	34.9	是
CARTITUDE-4 ^[10]	BCMA	208	2(1~3)	1/0	85	NR	是
PHE885 ^[11]	BCMA	46	4(2~10)	11/7	98	NR	是
Eque-cel ^[12-13]	BCMA	105	4(3~6)	1/0	96	NR	是
Zevor-cel ^[14-15]	BCMA	102	4(3~15)	7/0	92	NR	是
KarMMA-3 ^[16]	BCMA	254	3(2~4)	5/3	71	13.3	是
LCAR-B38M ^[17]	BCMA	74	3(1~9)	9/1	88	18	否
ARI0002h ^[18]	BCMA	30	3.5(2~5.0)	0/0	100	NR	是
Orva-cel ^[19]	BCMA	51	6(3~18)	3/4	92	NR	是
P-BCMA-101 ^[20]	BCMA	43	7(3~18)	2/0	100	NA	否
ALLO-715 ^[21]	BCMA	53	5(3~1)	2/0	64/80	NA	否
FHVH-T ^[22]	BCMA	25	6(3~10)	24/8	92	15	否
CART-ddBCMA ^[23]	BCMA	13	5(3~16)	8/8	100	NR	是
BMS-986354 ^[24]	BCMA	55	5(3~13)	2/2	98	NR	否
MCARH109 ^[25]	GPRC5D	17	6(4~14)	5/5	71	7.8	是
Anti-GPRC5D ^[26]	GPRC5D	33	4(2~12)	0/3	91	NR	否
OriCAR-017 ^[27]	GPRC5D	13	6(3~17)	0/0	100	NR	是
BMS-986393 ^[28]	GPRC5D	64	NA	4/3	86	NR	是
抗BCMA/CD19 ^[29]	BCMA/CD19	62	4(2~17)	10/3	92	18.3	否
GC012F ^[30]	BCMA/CD19	22	NA	0/0	100	NR	是
BM38 ^[31]	BCMA/CD38	23	4(2~9)	17/0	87	17.2	否
抗BCMA/GPRC5D ^[10]	BCMA/GPRC5D	21	3(3~5)	0/0	86	NR	是

GPRC5D: G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 成员 D(G protein-coupled receptor class C group 5 member D); CRS: 细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome); ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrom); ORR: 客观缓解率(objective response rate); NA: 未报告(not available); NR: 未达到(not reached)。

2.2 桥接治疗的获益

研究^[34]证实, CAR-T 细胞治疗后持久缓解的相关因素包括深度初始缓解、较低的肿瘤负荷、无髓外病变、较高的循环 CAR-T 细胞峰值水平和接受清淋化疗强度。在 KarMMA-3 研究^[35]中, 84% 的 RRMM 患者在 CAR-T 细胞回输前接受桥接治疗。结果显示, 桥接后肿瘤负荷增加亚组和肿瘤负荷降低亚组患者的 3/4 级不良反应(84% vs 81%)、CRS 发生率(94% vs 80%)相似; 与肿瘤负荷增加亚组患者相比, 桥接后肿瘤负荷降低亚组患者 ORR(97% vs 56%)、完全缓解(CR)率(56% vs 32%)、中位 PFS(20.7 vs 6.9 个月)均降低, 但中位缓解持续时间(18.6 vs 9.3 个月)明显升高; 神经毒性发生率更低(3% vs 24%), 提示桥接后肿瘤负荷降低亚组患者的缓解时间更长、反应更深、更持久, 安全性与整体一致。CAR-T 细胞治疗时肿瘤负荷较高的患者获得和维持深度缓解能力不足, 通过桥接治疗降低 CAR-T 细胞治疗前的肿瘤负荷, 可改善疗效, 尽可能延长 PFS。

CRS 和 ICANS 等不良反应是 MM 的 CAR-T 细胞治疗后的重点关注问题。CRS 发生率大部分高于 90%, 其中 3~5 级 CRS 发生率约为 5%^[36], 轻度 ICANS 的发生率为 2%~64%, 重度 ICANS 的发生率为 0%~50%, 目前证实高肿瘤负荷是 CAR-T 细胞治疗后出现严重 CRS、ICANS 的高危因素之一^[37]。在 Cilta-cel 研究^[38]中, 通过增强桥接治疗以降低基线肿瘤负荷, 使运动和神经认知治疗相关不良反应的发生率从 5% 下降到 1%, 这一结果验证了桥接治疗能够有效降低不良反应的发生率。

研究^[4]发现, 在 CAR-T 细胞输注前存在髓外病灶的 RRMM 患者发生更严重的 CRS 反应和早期的血小板减少, 这些患者对 CAR-T 细胞治疗反应差, 且 OS 较短。通过放疗或联合化疗的桥接治疗, 降低肿瘤负荷、延缓疾病进展, 有可能协同提高 CAR-T 细胞对肿瘤的敏感性、疗效及安全性。

2.3 桥接治疗前评估

桥接治疗的应用需考虑多方面因素。在获益的

同时,存在治疗无效、血细胞减少、药物相关毒性、感染等风险,及时辨别是否需要桥接治疗是RRMM患者在接受CAR-T细胞治疗前的重要步骤,建议根据患者状态评估桥接治疗的获益风险比^[39]。

桥接治疗前需要评估RRMM患者的身体状态、并发症、肿瘤负荷及肿瘤侵犯部位、疾病的遗传学特征、既往治疗方案/药物的反应性及疗效、计划PBMC采集的时机、CAR-T细胞制备预计时间等。桥接治疗在就诊医院进行,以便医患双方对所选桥接方案进行充分沟通,及时处理并发症,协调CAR-T细胞回输时间^[40]。对于患者选择,高肿瘤负荷与较差的预后、CAR-T细胞扩增受限及不良反应发生率增加密切相关^[39-40]。游离轻链水平高且快速升高、高血清乳酸脱氢酶及髓外病灶是影响CAR-T细胞输注的不良因素^[41]。因此,存在以上风险的RRMM患者在CAR-T细胞制备期间接受抗MM的桥接治疗是必要的;反之,对于进展缓慢、低肿瘤负荷(低游离轻链水平、低血/尿M蛋白水平)、无髓外疾病的患者无需接受桥接治疗。

3 桥接治疗方案选择

PBMC采集前T细胞质量可能会影响CAR-T细胞质量。研究^[42]表明,化疗对T细胞有持久的影响,在侵袭性疾病中使用烷化剂可能会影响CAR-T细胞治疗反应。KAUER等^[43]研究表明,在PBMC采集前

6个月内接触烷化剂、拓扑异构酶抑制剂或蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)的患者在CAR-T细胞治疗后结果较差。因此,在PBMC采集前应避免对T细胞产生毒性的药物。目前,常规要求清淋化疗前2周停止桥接治疗用药^[25],建议严格遵守药物洗脱周期,以避免额外的毒性反应和长期的血细胞减少症。从桥接治疗至清淋化疗,建议严格遵守以下药物洗脱时间:大剂量化疗3~4周,鞘内治疗1周,短效细胞毒性或抗增殖药物3 d,放疗1周,酪氨酸激酶抑制剂1周^[44]。

CAR-T细胞桥接治疗可选择化疗、靶向治疗、免疫治疗和放疗等方法^[44]。受限于前期获得的多项桥接治疗数据来源于临床试验,研究设计中对桥接方案有特定限制(如要求使用既往应用药物/方案组合),因此可以发现桥接治疗用药以糖皮质激素、PI、免疫调节剂(IMiD)、单克隆抗体(mAb)和常规化疗为主(表2)。

桥接效果在各项研究中不均一。例如在II期KarMMa研究^[6]中,88%的RRMM患者接受了桥接治疗,其中5例(4%)患者桥接治疗后肿瘤负荷减轻。在CARTITUDE-1研究^[7]中,73例(75%)患者进行桥接治疗,其中34%的患者在Cilta-cel细胞输注前肿瘤负荷减轻^[45]。在CRB401研究^[46]中,42%(14例)患者接受桥接治疗,其CAR-T细胞治疗后的ORR达100%。

表2 临床试验中的桥接治疗[n(%)]

CAR-T细胞产品	N	桥接治疗	BT后缓解	激素	烷化剂	IMiD	PI	mAb	其他
KarMMa-2 ^[6]	128	112(88)	5(4)	94(73)	52(41)	29(23)	54(42)	38(30)	NA
CARTITUDE-1 ^[7]	97	73(75)	NA	63(65)	32(33)	26(27)	45(46)	15(16)	28(29)
CARTITUDE-4 ^[9]	208	208(100)	152(73)	208(100)	0	208(100)	26(12)	182(88)	0
抗BCMA/GPRC5D ^[10]	21	2(10)	0	2(10)	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)
KarMMa-3 ^[16-35]	214	170(79)	21(9)	NA	76(35)	30(14)	25(12)	NA	19(8)
MCARH109 ^[25]	17	16(94)	NA	18(94)	9(47)	7(37)	11(58)	7(37)	6(32)
OriCAR-017 ^[27]	13	2(15)	NA	2(15)	2(15)	2(15)	0	0	0
CRB-401 ^[46]	33	14(42)	14(100)	12(36)	6(18)	5(15)	5(15)	3(9)	4(12)

PI:硼替佐米、伊沙佐米、卡非佐米等;IMiD:沙利度胺、来那度胺、泊马度胺等;mAb:CD38单抗、CS1单抗等。

3.1 化疗

化疗是RRMM患者CAR-T细胞桥接治疗最常用方案。在KarMMa-2、CARTITUDE-1等研究^[6-7]中,以激素联合烷化剂(环磷酰胺、马法兰)、PI(硼替佐米、卡非佐米)、IMiD(泊马度胺)、靶向药物(维奈克拉)、铂类(顺铂)、蒽环类药物(多柔比星)等药物不同组合作为桥接化疗方案。传统化疗药物仍有一定的治疗价值。在KAUER等^[43]的研究队列中,使用

CED(环磷酰胺+依托泊苷+地塞米松)桥接方案,有6例患者成功获得CAR-T细胞输注。在OriCAR-017研究^[27]中,选择PCD方案(泊马度胺+环磷酰胺+地塞米松)桥接的2例患者CAR-T细胞治疗后的ORR为100%。

烷化剂的应用需谨慎。研究^[47-48]发现,大剂量环磷酰胺方案并没有有效控制疾病或改善CAR-T细胞治疗的预后,且治疗后患者血小板恢复时间更长,总

体治疗预后更差。设计化疗桥接方案时,必须权衡化疗引起的毒性风险和感染风险,充分考虑药物的不良反应可能对后续 CAR-T 细胞治疗造成的影响,避免阻碍清淋化疗或 CAR-T 细胞输注。

3.2 放疗和冷冻消融

对于高肿瘤负荷合并髓外病灶的患者,放疗治疗是桥接可选择方案之一。MANJUNATH 等^[49]研究表明,在接受 BCMA CAR-T 细胞治疗的 RRMM 患者中,桥接放疗组与对照组的 ORR 无明显差异(50% vs 54%),桥接放疗与 CRS、神经毒性及血液学毒性之间无相关性,证实桥接放疗的安全性及有效性。

对于多线治疗后出现疾病进展或存在较大肿瘤(最大肿瘤直径 ≥ 7.5 cm)的患者,桥接治疗的需求仍未得到满足。ZHANG 等^[50]首次报道了冷冻消融桥接, CAR-T 细胞输注前 1 周 CT 引导下经皮冷冻消融快速诱导颈部肿块(2.4 cm $\times$ 7.8 cm $\times$ 8.2 cm)液化坏死,输注 1 月后 PET/CT 评估显示颈部肿块消失,且输注 80 d 后疾病仍处于缓解期,提示冷冻消融桥接也是一种可选择方案。虽然,更多的疗效及不良反应需要更大规模前瞻性研究进一步验证,但局部放疗和冷冻消融对于肿瘤负荷较大的 RRMM 患者是有效的桥接治疗。

放疗或和冷冻消融可直接破坏肿瘤细胞降低肿瘤负荷,同时激活内源性固有免疫反应和肿瘤特异性免疫反应,使 CAR-T 细胞增敏,激活内源性效应 T 细胞协同抗肿瘤,防止肿瘤转移和复发。虽然更多的疗效及不良反应需要更大规模的前瞻性研究进一步验证,但局部放疗和冷冻消融对于肿瘤负荷较大的 RRMM 患者是有效的桥接治疗。

3.3 免疫治疗

mAb、抗体偶联药物(ADC)、双特异性抗体(BsAb)等免疫疗法在 MM 治疗中被证实是安全有效的^[51]。多项研究探讨了其作为 CAR-T 细胞治疗的桥接方案的可行性和前景。

CD38 mAb 联合激素、PI 和激素的三药方案是 CRB401 临床试验^[46]中最常用方案,该研究中 14 例(42%)接受桥接 RRMM 患者 CAR-T 细胞治疗后的 ORR 为 100%。在 ide-cel 真实世界研究^[52]中,部分患者采用 ADC 药物贝兰他单抗作为桥接治疗,但例数较少,暂未有明确的疗效及安全性分析结果。FANDREI 等^[53]分析在 52 例 RRMM 患者中用 BsAb 作为桥接治疗方案对后续 BCMA CAR-T 细胞治疗的影响,与其他(化疗、抗 CD38 或抗 SLAMF7 抗体)桥接方案组相比, BsAb 组的 ORR 显著升高(100% vs 46%), CRS 发生率显著下降(50% vs 81%),且 BsAb 使用不会影响清淋化疗的效果,证实 BsAb 是有效且

安全的桥接方案。

值得关注的是, CARTITUDE-2(队列 C)研究^[54]证明,既往暴露于 BCMA 靶向治疗的患者中, Cilta-cel 治疗后的 ORR 为 60%, CR/严格完全缓解(sCR)率为 30%,中位 PFS 为 9.1 个月,结局劣于既往未接受过此类治疗的队列结局。同样, ide-cel 真实世界数据^[55]中证实,接受 BCMA 靶向药物的 MM 患者组在 CAR-T 细胞治疗后 ORR(74% vs 87%)、CR/sCR 率(33% vs 44%)、中位 PFS(3.2 vs 9.0 个月)均显著低于未暴露组。因此,桥接治疗方案是否可选择同靶点免疫疗法以及应用时长仍存在争议,值得更多研究去探索。

从临床实际应用的角度分析,桥接治疗应该根据既往治疗、疾病特征和肿瘤负荷对每个患者进行个性化设定^[56]。2024 年,国际骨髓瘤工作组^[57]发布 RRMM 的 CAR-T 细胞指南建议,桥接方案的制定应优先考虑肿瘤负荷和既往疾病发展动力学,高肿瘤负荷和疾病快速进展的患者发生较严重的 CRS、ICANS、免疫效应细胞相关噬血细胞综合征及晚期神经系统症状的风险增加。因此,选择桥接方案时应优先考虑尚未成为难治性药物的治疗方案,还需兼顾药物影响、洗脱期、特殊药物、并发症等因素。

4 桥接治疗在 MM 的 CAR-T 细胞疗法中的应用现状与挑战

临床研究中有关桥接治疗对 MM 的 CAR-T 细胞疗效影响的数据参差不齐,桥接治疗与较高的不良反应发生率和较差的 OS 率相关^[58]。HASHMI 等^[59]对 ide-cel 真实世界应用数据的多因素分析结果显示,髓外疾病、既往 BCMA 靶向治疗、清淋化疗时高铁蛋白水平、接受桥接治疗处理与 CAR-T 细胞输注 ≤ 3 个月疾病进展具有相关性(均 $P < 0.05$); AFROUGH 等^[48,52]汇总在 MM 的 CAR-T 细胞疗法真实世界数据表明,79% 的患者接受桥接治疗,无桥接治疗组较桥接治疗组患者的 PFS 显著延长(11.48 vs 6.68 个月)、OS 延长(未达到 vs 13.85 个月)、住院时间缩短(10 vs 8 d)、ICANS 发生率有降低趋势。虽然统计数据提示,桥接治疗与疾病早期进展及不良预后有相关性,但综合人群的基线数据分析,选择接受桥接治疗患者多存在高肿瘤负荷、多药暴露/难治、高危细胞遗传学、髓外病灶等因素,因此对于回顾性数据存在显著的选择偏倚,需要更为系统完善的客观分析。

目前,有多项 FasT CAR-T 细胞或通用 CAR-T 细胞产品的临床研究在进行中,为缩短 CAR-T 细胞制备至回输的时间,防止患者在等待期间疾病进展,为患者争取治疗机会。然而,即使在不需等待 CAR-T

细胞制备的患者中,桥接治疗在减轻肿瘤负荷和优化结局方面仍有重要价值。桥接治疗的应用仍面临诸多挑战,包括治疗方案的选择、时机的把握及疗效评估等关键问题。由于前期临床研究的局限性和真实世界数据尚在积累阶段,需要依托大数据的持续评估,不断优化CAR-T细胞桥接治疗的各个环节。

5 结语

CAR-T细胞疗法已广泛应用于血液系统恶性肿瘤,桥接治疗在CAR-T细胞治疗全流程中具有控制疾病进展、降低肿瘤负荷、获得输注机会、减少不良反应、提高治疗有效性等作用。尽管桥接治疗在CAR-T细胞疗法中的作用仍存在争议,但通过优化患者选择、制定标准化策略、加强前瞻性研究和新型CAR-T细胞产品的应用,可以更好地发挥其潜在价值,提高治疗效果。

[参考文献]

- [1] PARIKH R H, LONIAL S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: a comprehensive review of current data and implications for clinical practice[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 275-285. DOI:10.3322/caac.21771.
- [2] 陈新峰, 刘莎莎, 张毅, 等. CAR-T细胞治疗的临床关键问题和对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(1): 9-13. DOI: 10.3872/j. issn.1007-385X.2025.01.002.
- [3] BRUDNO J N, MARIC I, HARTMAN S D, *et al.* T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2267-2280. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8084.
- [4] GAGELMANN N, AYUK F A, KLYUCHNIKOV E, *et al.* Impact of high-risk disease on the efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a meta-analysis of 723 patients[J]. *Haematologica*, 2023, 108(10): 2799-2802. DOI: 10.3324/haemaol.2022.282510.
- [5] ALI S A, SHI V, MARIC I, *et al.* T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(13): 1688-1700. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.
- [6] MUNSHI N C, ANDERSON L D Jr, SHAH N, *et al.* Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 705-716. DOI:10.1056/NEJMoa2024850.
- [7] 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.
- [8] MANIER S, INEGNERE T, ESCURE G, *et al.* Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma[J/OL]. *Blood Rev*, 2022, 54: 100929[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131139/>. DOI:10.1016/j.blre.2022.100929.
- [9] SAN-MIGUEL J, DHAKAL B, YONG K, *et al.* Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(4): 335-347. DOI:10.1056/NEJMoa2303379.
- [10] 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.
- [11] SPERLING A S, DERMAN B A, NIKIFOROW S, *et al.* Updated phase I study results of PHE885, a T-Charge manufactured BCMA-directed CAR-T cell therapy, for patients (pts) with r/r multiple myeloma (RRMM) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 8004. DOI:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8004.
- [12] WANG D, WANG J, HU G, *et al.* A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2021, 137(21): 2890-2901. DOI:10.1182/blood.2020008936.
- [13] KEAM S J. Equecabtagene autoleucel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27(6): 781-787. DOI:10.1007/s40291-023-00673-y.
- [14] KUMAR S K, BAZ R C, ORLOWSKI R Z, *et al.* Results from lummicar-2: a phase 1b/2 study of fully human B-cell maturation antigen-specific CAR T cells (CT053) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136: 28-29. DOI: 10.1182/blood-2020-139802.
- [15] CHEN W M, FU C C, FANG B J, *et al.* Phase II study of fully human BCMA-targeting CAR-T cells (zevorcabtagene autoleucel) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 4564-4565. DOI: 10.1182/blood-2022-168610.
- [16] RODRIGUEZ-OTERO P, AILAWADHI S, ARNULF B, *et al.* Idecel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(11): 1002-1014. DOI: 10.1056/NEJMoa2213614.
- [17] 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/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 23[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38659046/>. DOI: 10.1186/s13045-024-01530-z.
- [18] OLIVER-CALDÉS A, GONZÁLEZ-CALLE V, CABAÑAS V, *et al.* Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(8): 913-924. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00222-X.
- [19] MAILANKODY S, JAKUBOWIAK A J, HTUT M, *et al.* Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 8504. DOI:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8504.
- [20] COSTELLO C L, COHEN A D, PATEL K K, *et al.* Phase 1/2 study of the safety and response of P-BCMA-101 CAR-T cells in patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM) (PRIME)

- with novel therapeutic strategies[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 29-30. DOI:10.1182/blood-2020-142695.
- [21] MAILANKODY S, MATOUS J V, LIEDTKE M, *et al.* Universal updated phase 1 data highlights role of allogeneic anti-BCMA ALLO-715 therapy for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl 1): 4620-4622. DOI: 10.1182/blood-2022-158231.
- [22] MIKKILINENI L, MANASANCH E E, NATRAKUL D, *et al.* T cells expressing a fully-human anti-BCMA chimeric antigen receptor with a heavy-chain-only antigen-recognition domain exhibit rapid and durable activity against multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl 1): 7433-7434. DOI: 10.1182/blood-2022-159156.
- [23] FRIGAULT M J, BISHOP M R, ROSENBLATT J, *et al.* Phase 1 study of CART-ddBCMA for the treatment of subjects with relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (5): 768-777. DOI:10.1182/bloodadvances.2022007210.
- [24] COSTA L J, KUMAR S K, ATRASH S, *et al.* Results from the first phase 1 clinical study of the B-cell maturation antigen (BCMA) nex T chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy CC-98633/BMS-986354 in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl 1): 1360-1362. DOI:10.1182/blood-2022-160038.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] BAL S, HTUT M, NADEEM O, *et al.* BMS-986393 (CC-95266), a G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPRC5D)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from a phase 1 study[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 219. DOI:10.1182/blood-2023-181857.
- [29] WANG Y, CAO J, GU W Y, *et al.* Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20): 2246-2256. DOI:10.1200/JCO.21.01676.
- [30] DU J, QIANG W T, LU J, *et al.* Updated results of a phase I open-label single-arm study of dual targeting BCMA and CD19 fastcar-T cells (GC012F) As first-line therapy for transplant-eligible newly diagnosed high-risk multiple myeloma[J/OL]. *Blood*, 2023, 142: 1022[2024-11-09]. [http://dx. doi. org/10.1182/blood-2023-174841](http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-174841). DOI:10.1182/blood-2023-174841.
- [31] MEI H, LI C G, JIANG H W, *et al.* A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 161[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627333/>. DOI:10.1186/s13045-021-01170-7.
- [32] HOLSTEIN S A, GRANT S J, WILDES T M. Chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma: moving into the future[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27): 4416-4429. DOI:10.1200/JCO.23.00512.
- [33] MOHTY M, DULERY R, GAUTHIER J, *et al.* CAR T-cell therapy for the management of refractory/relapsed high-grade B-cell lymphoma: a practical overview[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(8): 1525-1532. DOI:10.1038/s41409-020-0892-7.
- [34] CAPPELL K M, KOCHENDERFER J N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-371. DOI:10.1038/s41571-023-00754-1.
- [35] EINSELE H, RODRIGUEZ-OTERO P, ARNULF B, *et al.* P-008 Idecabtagene vicleucel (ide-cel) vs standard regimens in triple-class-exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): KarMMa-3 subgroup analysis in patients receiving bridging therapy [J/OL]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23: S37[2024-11-09]. [http://dx. doi. org/10.1016/S2152-2650\(23\)01626-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01626-9). DOI: 10.1016/S2152-2650(23)01626-9.
- [36] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体T细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(4): 265-271. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.001.
- [37] LUDWIG H, TERPOS E, VAN DE DONK N, *et al.* Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): e255-e269. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00159-6.
- [38] COHEN A D, PAREKH S, SANTOMASSO B D, *et al.* Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(2): 32[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210399/>. DOI: 10.1038/s41408-022-00629-1.
- [39] AMINI L, SILBERT S K, MAUDE S L, *et al.* Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(5): 342-355. DOI:10.1038/s41571-022-00607-3.
- [40] RICARDO V, HANSEN DORIS K, PETTER T R, *et al.* High metabolic tumor volume is associated with higher toxicity and decreased efficacy of BCMA CAR-T cell therapy in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(S1): 10402-10404. DOI: 10.1182/blood-2022-167804.
- [41] BAL S, COSTA L J. Bridging treatment prior to chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(2): 449-454. DOI:10.1111/bjh.19227.
- [42] DAS R K, O'CONNOR R S, GRUPP S A, *et al.* Lingering effects of chemotherapy on mature T cells impair proliferation[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4653-4664. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001797.
- [43] KAUER J, SESTER L S, KRIEGSMANN K, *et al.* Cyclophosphamide etoposide dexamethasone as salvage and bridging therapy in relapsed refractory and extramedullary multiple myeloma[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(3): 453-462. DOI:10.1002/hon.3123.
- [44] HAYDEN P J, RODDIE C, BADER P, *et al.* Management of adults

- and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259-275. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [45] BERDEJA J G, MADDURI D, USMANI S Z, *et al*. Update of cartitude-1: a phase 1b/2 study of jnj-68284528 (jnj-4528), a B-cell maturation antigen (bcma)-directed chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2020, 42: 279-280. DOI: 10.1016/j.htct.2020.10.466.
- [46] 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.
- [47] ZAFAR A, HUANG C Y, LO M, *et al*. Intensity of cyclophosphamide-based bridging therapy before chimeric antigen receptor T cell therapy in myeloma[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(8): 504.e1-504504.e7. DOI:10.1016/j.jtct.2023.05.016.
- [48] AFROUGH A, HASHMI H, HANSEN D K, *et al*. Real-world impact of bridging therapy on outcomes of ide-cel for myeloma in the U.S. Myeloma Immunotherapy Consortium[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 63[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38609386/>. DOI:10.1038/s41408-024-00993-0.
- [49] MANJUNATH S H, COHEN A D, LACEY S F, *et al*. The safety of bridging radiation with anti-BCMA CAR T-cell therapy for multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6580-6590. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0308.
- [50] ZHANG X M, WU J M, QIAO L L, *et al*. Case report: Cryoablation as a novel bridging strategy prior to CAR-T cell therapy for B cell malignancies with bulky disease[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1008828[2024-11-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776338/>. DOI:10.3389/fonc.2023.1008828.
- [51] XU J Y, AN G, QIU L G. Immunotherapy for multiple myeloma: new chances and hope[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(10): 695-700. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0258.
- [52] AFROUGH A, HASHMI H, HANSEN D K, *et al*. Impact of bridging therapy (BT) on outcome of relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) with Ide-cel CAR T-cell therapy: Real-world experience from the US myeloma CAR T consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 8013. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8013.
- [53] FANDREI D, SEIFFERT S, RADE M, *et al*. Bispecific antibodies as bridging to BCMA CAR-T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood Cancer Discov*, 2025, 6(1): 38-54. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0118.
- [54] COHEN A D, MATEOS M V, COHEN Y C, *et al*. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents[J]. *Blood*, 2023, 141(3): 219-230. DOI:10.1182/blood.2022015526.
- [55] NERI P, LEBLAY N, LEE H, *et al*. Just scratching the surface: novel treatment approaches for multiple myeloma targeting cell membrane proteins[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(8): 590-609. DOI:10.1038/s41571-024-00913-y.
- [56] MANIER S, JURCZYSZYNA, VESOLE D H. Bridging chemotherapy: multiple myeloma[M]//The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Cham: Springer International Publishing, 2022: 127-129. DOI:10.1007/978-3-030-94353-0_24.
- [57] LIN Y, QIU L G, USMANI S, *et al*. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee [J/OL]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(8): e374-e387. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00094-9.
- [58] BHASKAR S T, DHOLARIA B R, SENGSAAYADETH S M, *et al*. Role of bridging therapy during chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *EJHaem*, 2021, 3(Suppl 1): 39-45. DOI:10.1002/jha2.335.
- [59] HASHMI H, HANSEN D K, PERES L C, *et al*. Factors associated with refractoriness or early progression after idecabtagene vicleucel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: US Myeloma Immunotherapy Consortium real world experience[J]. *Haematologica*, 2024, 109(5): 1514-1524. DOI:10.3324/haematol.2023.283888.

[收稿日期] 2024-11-11

[修回日期] 2025-03-10

[本文编辑] 党瑞山