

HER2 嵌合抗原受体 T 细胞治疗乳腺癌的进展与展望

孙阳¹, 安改丽², 段兰英¹, 白俊²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安 710068

摘要: 乳腺癌是女性恶性肿瘤死亡的主要原因,全球每年约 60 多万人死于乳腺癌。根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER2)三种标记物的表达,临床上可将其分为 Luminal A、Luminal B、HER2 过表达和三阴性乳腺癌。大约 15%~25%的乳腺癌为 HER2 阳性。当前 HER2 阳性的乳腺癌可以通过使用包含曲妥珠单抗在内的抗 HER2 靶向治疗,使患者生存期得到极大延长,但曲妥珠单抗耐药已经成为限制患者疗效的一个严峻挑战。随着免疫治疗的飞速发展,以及嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(CAR-T)免疫治疗在血液系统恶性肿瘤中获得的突破性进展,其在实体肿瘤治疗中的应用也逐渐受到重视,因此一种新型抗肿瘤模式——HER2 靶向 CAR-T 细胞的免疫治疗应运而生,并表现出巨大的潜力。本文就 HER2 靶向 CAR-T 细胞在乳腺癌免疫治疗的相关研究进行综述,以期 HER2 高表达乳腺癌提供一种新的免疫靶向治疗策略和思路。

关键词: 乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2; 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞过继免疫治疗

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1113-04

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤。尽管手术、化疗、放疗、内分泌治疗以及分子靶向治疗的应用可极大地提高乳腺癌患者的生存率,但其仍然是女性恶性肿瘤死亡的首要原因^[1-2]。全球每年约有 60 多万人死于乳腺癌。抗人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)单克隆抗体的使用可明显改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后,是 HER2 过表达乳腺癌抗肿瘤治疗的重要组成部分^[3-4]。但是曲妥珠单抗耐药已经成为 HER2 阳性乳腺癌患者面临的严峻问题。设计一种针对 HER2 的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)可能是克服曲妥珠单抗耐药性的潜在解决方案。本文就 HER2 靶向的 CAR 修饰的 T 细胞(CAR-T)在乳腺癌免疫治疗的研究进行总结和分析,以期 HER-2 过表达乳腺癌提供一种新的免疫靶向治疗策略。

1 CAR-T 细胞的构造、原理及发展历程

过继细胞转移疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)是将具有免疫活性的细胞从癌症患者体内分离出来,在体外扩增或功能鉴定后转移给患者的一种免疫疗法;过继细胞直接杀伤肿瘤细胞或刺激机体免疫应答^[5]。当前过继免疫治疗主要分为三类:(1)肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TILs):是浸润肿瘤细胞间质的淋巴细胞,在 IL-2 激活后具有较强的抗肿瘤作用,但是由于 TIL 分离和培养较为困难,因此其仅适用于少数高表达 TIL 的肿瘤中。(2)T 细胞受体基因工程改造的 T 细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T):是指将能特异性识别肿瘤抗原的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)基因导入患者外周 T 细胞,使其表达外

源性 TCR,从而特异性抑制细胞增殖或杀死癌细胞^[6]。

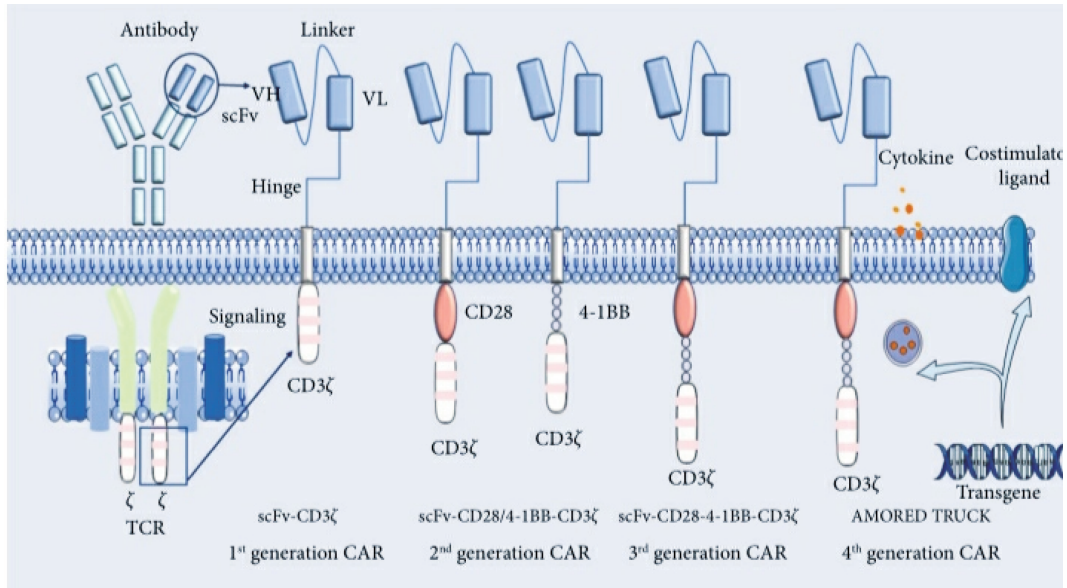
(3)CAR-T 细胞:目前已经成为治疗癌症的一种强有力的方法^[5]。CAR 由抗原特异性单链抗体可变片段(single chain variable fragment, scFv)融合到细胞内信号域,这些信号域来自参与淋巴细胞活化的受体^[7-8]。CAR 能够功能性地特异性高的 T 细胞定向到肿瘤细胞的各种表面抗原上,而不依赖 MHC 限制和抗原提呈,从而绕过肿瘤逃避免疫识别的主要机制^[9],以达到特异性杀伤靶细胞的作用。自 2010 年以来,许多临床试验已证明 CAR-T 细胞用于血液系统肿瘤具有良好的临床反应,这也为 CAR-T 细胞应用于实体肿瘤中奠定坚实的基础。

1.1 雌激素受体(ER)-2 靶向 CAR 的构造 CAR-T 细胞由 scFv 的胞外配体结合结构域、铰链、跨膜结构域、细胞质信号链和/或协同刺激分子组成。其胞外结构域细胞外抗原识别区域单链可变片段 scFv,能用于识别肿瘤相关抗原。CAR 跨膜结构来自 I 型膜蛋白,其结构突变会导致 CAR 对抗原反应能力下降。CAR 细胞内区域包含细胞内重组免疫受体酪氨酸激活序列(ITAMs),激活共刺激信号在 T 细胞增殖、活化及细胞毒性方面关键作用^[10]。HER2 也称为 HER2/neu 或 ErbB2,是跨膜表皮生长因子受体家族成员,是研究最多的用于癌症免疫治疗的肿瘤相关抗原之一^[11]。曲妥珠单抗的应用明显改善 HER2 过表达乳腺癌患者的预后^[12]。然而,有相当数量的 HER2 阳性肿瘤患者对曲妥珠单抗治疗无反应或产生耐药性,使得这种靶向治疗的效率大大降低^[13]。这也表明需要针对 HER2 开发新的治疗方法。因此,将 CAR-T 细胞与 HER2 相结合可能会明显增加对曲妥珠治疗无反应性及耐药患者的预后及生存质量。

1.2 原理及发展历程 CAR-T 细胞是近年来迅速发展起来

的一种过继免疫细胞治疗技术。其主要是将自体 T 细胞经过基因工程加工并表达相关 CAR 后,再回输到患者体内,经过修饰的 T 细胞不但能增强其结合肿瘤细胞能力,而且可以激活 T 细胞的细胞毒性作用,CAR-T 细胞既保留了高杀伤力和自我更新能力,又有抗体对肿瘤细胞的高亲和力,可特异性识别杀伤肿瘤细胞而不损害正常组织^[14]。CAR-T 细胞发展已有 20 多年历史,根据其胞内信号转导区的结构不同分为 4 代,最早在 1989 年,Gross 等^[8]成功构建出第 1 代 CAR,其由单链可变区及 CD3 (ITAMs) 构成,但抗肿瘤效果较差。因此,第 2 代 CAR 中增加了共刺激分子 CD28、CD134、CD137 (4-1BB),其中 CD28 结构域构建的 CAR 可防止活化 T 细胞

抗原诱导的细胞死亡,提高 CAR-T 细胞的抵抗力、体外增殖能力及杀伤肿瘤能力^[15]。与第 2 代相比,第 3 代 CAR 包含 2 个或以上共刺激分子,常为 CD27、CD28、CD137 或 OX40 等,具有更强的抗肿瘤能力^[14]。第 4 代 CAR-T 又称为 TRUCK (T cell redirected for universal cytokine killing) T 细胞,其增加了编码细胞因子的基因,通过分泌多种细胞因子,如 IL-12、IL-15 等,进一步活化并招募更多的免疫细胞,以增加清除肿瘤细胞的能力^[16](图 1)。然而,最近有研究结果表明,只有第 2 代 CAR-T 细胞能够激活 CD3 的转录因子,并且第 2 代 CAR-T 细胞比第 3 代 CAR-T 细胞具有更强的信号转导和抗肿瘤作用^[17]。



注:第一代 CAR-T 细胞由免疫球蛋白 scFv 和 CD3 复合物组成,大部分实验在细胞扩张、体内存活时间、细胞因子分泌等方面反应不佳,治疗效果也不理想;第二代和第三代 CAR 将共刺激分子 CD28、CD134、CD137 添加到嵌合受体中,使细胞获得持久的体外增殖能力和强的细胞因子分泌能力;第四代 CAR-T 可以解决传统 CAR-T 不能识别和去除一些 T 细胞不能明确识别的抗原的问题。

图 1 CAR-T 四代的设计原理

2 HER2 靶向 CAR-T 细胞治疗乳腺癌的研究进展

当前乳腺癌主要治疗方法仍为手术、化疗、放疗、内分泌及靶向治疗,随着免疫治疗迅速发展,CAR-T 细胞疗法在乳腺癌治疗中逐渐显现出强大的优势。尽管乳腺癌作为整体被认为是低免疫原性的肿瘤。然而回顾性分析显示肿瘤微环境中淋巴细胞浸润的程度在不同分子分型之间存在相当大的差异,提示免疫原性在不同的分子分型中存在差异,HER2 阳性和三阴性乳腺癌通常比 ER+/HER2- 的乳腺癌具有更高的 TILs 水平,这意味 TNBC 或 HER2+乳腺癌比激素敏感性乳腺癌具有更高的免疫原性,因此 HER2 可以作为 CAR-T 细胞免疫治疗的重要靶点^[18-19]。多个临床前研究表明 CAR-T 免疫治疗可能为此提供重要途径。Szöör 团队研究表明曲妥珠单抗衍生的 HER2 特异性 CAR-T 细胞不但可以有效地消除已建立的临床来源和体外产生的曲妥珠单抗耐药肿瘤,而且可以有效克服细胞外基质 (ECM) 屏障并穿透和破坏已经建立的移植瘤,产生明显的肿瘤杀伤效应^[20]。因此曲妥珠单抗衍生的 HER2 特异性 CAR-T 细胞可以作为治疗曲妥珠单抗耐药肿

瘤的一种选择。有研究表明,HER2 靶向 CAR-T 细胞能够在体外识别和杀死 HER2 肿瘤细胞,并显著提高对人类乳腺癌的异种免疫反应,在抗曲妥珠单抗小鼠异种移植模型中表现出强大的抗肿瘤活性,即使在非常低的数量时,也可以导致肿瘤完全消退,并具有显著的生存优势^[21]。Cesca 等^[22]研究表明第三代抗 HER2 CAR-T 细胞能够特异性、高效地清除体内外 HER2+曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞,当其抗 PD1 抗体联合时,对 HER2 阳性曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞有更强的治疗作用。这些研究均为对曲妥珠单抗耐药的的患者提供了新的思路。

如何通过增强 HER2 靶向 CAR-T 细胞的体外增殖能力、功能作用及产生细胞因子能力来增强其对 HER2 阳性乳腺癌抗肿瘤活性是今后研究重点,Sun 等^[23]首次构建了人源化 chA21-28ζCAR-T 细胞(由 chA21 的单链可变区及含 CD28/CD3ζ 的蛋白激酶内域),其不仅可以对体外 HER2+乳腺及卵巢癌细胞进行识别并杀死,而且能有效的诱导体内乳腺癌消退。Zhang 等^[24]研究 sCAR-T 的体内抗肿瘤活性,设计构建不同的 sCAR-T 细胞,并在 HER2 3+ (HCC1954) 和 HER2 2+

(MDA-MB453)乳腺癌小鼠移植瘤模型中进行实验,结果表明 scCAR-T 可以特异性靶向和消除高表达 HER2 的肿瘤,其疗效与传统 CAR-T 方法相当,这一策略可提供类似的疗效和改进的安全性,从而促进免疫治疗在实体肿瘤上的应用。Globerson-Levin 等^[25] 研究显示 HER2 靶向 CAR-T 细胞具有预防或延缓乳腺肿瘤出现的能力,多个疗程的 CAR-T 细胞治疗可以消除已形成的乳腺肿瘤,并且瘤内注射可降低肿瘤负荷,从而降低继发乳腺肿瘤的发生率。CAR-T 细胞的另一个特殊优势是能够穿过血脑屏障^[26]。肿瘤转移是乳腺癌患者死亡的主要原因,脑转移的总发生率约为 30%^[27]。而 CAR-T 细胞易通过血脑屏障,这对治疗涉及中枢神经系统或转移到中枢神经系统的恶性肿瘤非常有用,有研究发现在乳腺癌并脑转移的异种移植模型中,HER2 靶向 CAR-T 细胞在治疗脑膜病变及多灶性脑转移瘤也具有强大的抗肿瘤效果^[28]。目前已有多个 CAR-T 细胞治疗晚期乳腺癌的实验在进行中,其中 NCT02713984 试验就是通过静脉注射 CAR-T 细胞来治疗 HER2 阳性乳腺癌,并评估治疗后 CAR-T 细胞的持久性、肿瘤消除程度和疾病状态;截止目前仍有多个临床试验正在进行中。

3 不良反应及对策

3.1 细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome CRS)

CRS 是 CAR-T 细胞治疗最常见的毒副作用^[29],其总的发生率可达 78.3%^[30]。当 CAR-T 细胞的 scFv 与靶抗原接触后,CAR-T 细胞在短时间内增殖并被激活,分泌大量的 IL-6、IL-10、TNF- α 、INF- γ 等细胞因子,引起全身炎症反应,导致多器官功能衰竭^[29]。目前临床上针对严重 CRS 一般采用托珠单抗来控制^[31],托珠单抗是一种 IL-6 抑制剂,有研究表明使用托珠单抗不仅不会减弱 CAR-T 抗肿瘤效应,而且患者的症状会迅速缓解。因此,该药物已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为控制 CRS 的一线治疗药物^[32]。

3.2 脱靶效应 T 细胞表面的抗原受体经过基因修饰,通过识别肿瘤细胞表面的特异性抗原而靶向肿瘤细胞^[33]。然而,这些特殊的抗原也可能存在于正常的组织细胞中,因此 CAR-T 细胞的注射可能会损害正常的组织和器官,这被称为靶向/脱靶肿瘤效应(on-target/off-tumor toxicity)^[34-35]。HER2 在人体其他正常组织也会有少量表达,这将导致 CAR-T 细胞在杀伤肿瘤细胞时,不可避免的损伤正常组织^[36]。章浩等^[37] 研究发现,如果使 CAR-T 细胞的亲和能力下降,那么其杀伤特异性会明显增强,“脱靶效应”会明显降低,使得 HER2 靶向 CAR-T 细胞免疫治疗的安全性明显提高。另外,也有研究表明可以构建双靶或多靶的 CAR-T 细胞,使得 CAR-T 细胞与肿瘤细胞结合特异性增加,从而减低脱靶效应发生,降低正常组织损伤^[38]。

3.3 归巢障碍 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤的前提是其在输入体内后能够迁移至肿瘤组织中,相关实验表明 CAR-T 细胞疗效欠佳的主要原因是肿瘤内 T 细胞穿透能力不足^[39],而穿透能力不足的主要原因是趋化因子受体表达不足及物理屏障

的抑制。因此,增加 CAR-T 细胞归巢能力首先应突破肿瘤的物理屏障,目前已有多项实验通过设计靶向周围成纤维细胞、肿瘤血管系统及肿瘤基质的 CAR-T 细胞来突破肿瘤屏障^[40-41];另外,通过设计表达特定趋化因子受体的 CAR-T 细胞能够明显改善 T 细胞的归巢能力,有研究发现表达 CCR2B 的 T 细胞能更好靶向治疗神经母细胞^[42]。虽然目前在 CAR-T 细胞在归巢方面取得很大进展,但这一问题仍然是目前 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤的难点。

4 展望

目前 CAR-T 细胞作为一种新型过继免疫疗法已经在血液系统恶性肿瘤中显现出强大的治疗作用,但其在实体肿瘤治疗中的应用仍处于探索及发展阶段。虽然已经有大量基础及临床研究表明 HER2 可以做为 CAR-T 的治疗靶点,但是其在临床上应用仍然需要大量基础实验和大规模、高质量及多中心的临床随机对照试验及循证医学证据支持。同时 CAR-T 细胞治疗往往伴随着许多不良反应,如何有效减少各项不良反应,也是需要密切关注的。如何能让 CAR-T 疗法应用于各类实体瘤时能有更强的特异性和更好的疗效,克服肿瘤微环境,避免肿瘤细胞逃逸以及增强 CAR-T 细胞归巢能力等都是需要不断探索和解决的难点;但是随着对 CAR-T 细胞治疗研究的不断深入及完善,HER2 靶向 CAR-T 细胞将会成为 HER2 阳性乳腺癌及其他表达 HER2 实体肿瘤的安全且高效的治疗方法。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [4] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(2): 109-119.
- [5] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2018, 359(6382): 1361-1365.
- [6] Hinrichs CS, Restifo NP. Reassessing target antigens for adoptive T-cell therapy [J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(11): 999-1008.
- [7] Barrett DM, Singh N, Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor therapy for cancer [J]. Annu Rev Med, 2014, 65: 333-347.
- [8] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. PNAS, 1989, 86(24): 10024-10028.
- [9] Eshhar Z. The T-body approach: redirecting T cells with antibody specificity [J]. Handb Exp Pharmacol, 2008(181): 329-342.
- [10] Figueroa JA, Reidy A, Mirandola L, et al. Chimeric antigen receptor

- engineering; a right step in the evolution of adoptive cellular immunotherapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(2): 154-187.
- [11] Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer; current status and future perspectives[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 9(1): 16-32.
- [12] Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1734-1736.
- [13] Lavaud P, Andre F. Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers; focus on new data from clinical trials[J]. *BMC Med*, 2014, 12: 132.
- [14] 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.
- [15] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. A fully human chimeric antigen receptor with potent activity against cancer cells but reduced risk for off-tumor toxicity[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21533-21546.
- [16] Maus MV, Grupp SA, Porter DL, et al. Antibody-modified T cells; CARs take the front seat for hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2014, 123(17): 2625-2635.
- [17] Ramello MC, Benzaïd I, Kuenzi BM, et al. An immunoproteomic approach to characterize the CAR interactome and signalosome[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(568): eaap9777.
- [18] Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer; from TILs to the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228-241.
- [19] Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 202.
- [20] Szörőc, Tóth G, Zsebik B, et al. Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer; CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies[J]. *Cancer Lett*, 2020, 484: 1-8.
- [21] Tóth G, Szöllösi J, Abken H, et al. A small number of HER2 redirected CAR T cells significantly improves immune response of adoptively transferred mouse lymphocytes against human breast cancer xenografts[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1039.
- [22] Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, et al. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102033.
- [23] Sun M, Shi H, Liu C, et al. Construction and evaluation of a novel humanized HER2-specific chimeric receptor[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): R61.
- [24] Zhang Q, Ping J, Huang Z, et al. CAR-T cell therapy in cancer; tribulations and road ahead[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1924379.
- [25] Globerson-Levin A, Waks T, Eshhar Z. Elimination of progressive mammary cancer by repeated administrations of chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(5): 1029-1038.
- [26] Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 958-971.
- [27] Boogerd W. Central nervous system metastasis in breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 1996, 40(1): 5-22.
- [28] Priceman SJ, Tilakawardane D, Jeang B, et al. Regional delivery of chimeric antigen receptor-engineered T cells effectively targets HER2+ breast cancer metastasis to the brain[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 95-105.
- [29] Kalaitidou M, Kueberuwa G, Schütt A, et al. CAR T-cell therapy; toxicity and the relevance of preclinical models[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(5): 487-497.
- [30] Gutgarts V, Jain T, Zheng J, et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy; low incidence and rapid recovery[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6): 1071-1076.
- [31] 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.
- [32] Gödel P, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(3): 371-373.
- [33] Leyfman Y. Chimeric antigen receptors; unleashing a new age of anti-cancer therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 182.
- [34] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851.
- [35] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31): 4722-4729.
- [36] Mo Z, Du P, Wang G, et al. The multi-purpose tool of tumor immunotherapy; gene-engineered T cells[J]. *J Cancer*, 2017, 8(9): 1690-1703.
- [37] 章浩, 叶真龙, 钱其军. 降低亲和力提高 HER2-CAR-T 细胞治疗的安全性[J]. *药学实践杂志*, 2016, 34(3): 261-266.
- [38] Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(1): 71-75.
- [39] Jindal V, Arora E, Gupta S. Challenges and prospects of chimeric antigen receptor T cell therapy in solid tumors[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(6): 87.
- [40] Lo A, Wang LS, Scholler J, et al. Tumor-promoting desmoplasia is disrupted by depleting FAP-expressing stromal cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2800-2810.
- [41] Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirection T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529.
- [42] Craddock JA, Lu A, Bear A, et al. Enhanced tumor trafficking of GD2 chimeric antigen receptor T cells by expression of the chemokine receptor CCR2b[J]. *J Immunother*, 2010, 33(8): 780-788.