

DOI: 10.12037/YXQY.2024.02-13

成人复发/难治性费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的免疫治疗进展

孙倩倩, 谢芳, 闫凡芝, 闫金松 (大连医科大学附属第二医院 血液科, 辽宁 大连 116023)

【摘要】 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 联合标准化疗显著提高了费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph^+ -ALL) 患者的预后, 化疗联合第一代或第二代 TKI 治疗 Ph^+ -ALL 患者的 3 年总生存 (overall survival, OS) 率为 40%~60%, 联合第三代 TKI 如帕纳替尼, 其 6 年 OS 率可达 75%。但是, 复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者在初次挽救性治疗后 2 年 OS 率仅为 20%, 这需要探索新的治疗策略如免疫治疗。免疫治疗主要包括单克隆抗体的使用如贝林妥欧单抗 (抗 CD3 和 CD19 双特异性抗体)、奥加伊妥珠单抗 (抗 CD22 单克隆抗体), 以及针对不同靶点的嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 疗法。然而, 免疫治疗后长期生存期改善有限, 一般建议患者达到完全缓解后桥接异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。目前部分研究表明 allo-HSCT 能降低 Ph^+ -ALL 复发率, 但对基于免疫治疗后桥接 allo-HSCT 能否改善患者 OS 尚存在争议, 需要进一步开展研究。本篇综述将主要讨论近年来免疫治疗在成人复发/难治性 Ph^+ -ALL 中的显著进展, 期望为提高复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者的缓解率和改善预后提供一些帮助。

【关键词】 费城染色体急性淋巴细胞白血病; 免疫治疗; 异基因造血干细胞移植

Immunotherapy advances in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

Sun Qianqian, Xie Fang, Yan Fanzhi, Yan Jinsong (Department of Hematology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning, China)

Corresponding author: Yan Jinsong, E-mail: yanjsdmu@dmu.edu.cn

【Abstract】 Combination of tyrosine kinase inhibitor (TKI) and standard chemotherapy has greatly improved the prognosis of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph^+ -ALL). Three-year overall survival (OS) rate of Ph^+ -ALL patients treated with chemotherapy combined with first-generation or second-generation TKI was approximately 40%-60%, and 6-year OS approached 75% when combined with the third-generation TKI ponatinib. However, 2-year OS of patients with relapsed/refractory Ph^+ -ALL (R/R Ph^+ -ALL) was only 20% with a salvage therapy, indicating new treatment strategies are on demand, such as immunotherapy. Immunotherapies mainly utilize targeted antibodies including blinatumomab (anti-CD3 and CD19 bispecific antibodies), inotuzumab-ozogamicin (anti-CD22 monoclonal antibodies), and chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy targeted antigen CD19. However, due to the limited improvement in long-term outcome from immunotherapy, a bridged allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was generally recommended after immunotherapy with complete remission. At present, some studies have shown that allo-HSCT was able to reduce relapse rate in Ph^+ -ALL, however, the improvement of overall survival produced by allo-HSCT after immunotherapy presented a controversial opinion nowadays. So further exploration of a bridged allo-HSCT post immunotherapy for R/R Ph^+ -ALL will be needed. This review mainly discussed the significant progress of immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory Ph^+ -ALL in recent years, hoping to improve the remission rate and prognosis of patients with relapsed/refractory Ph^+ -ALL.

【Keywords】 Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; Immunotherapy; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fund Program: Liaoning province governmental guidance fund for local development of science and technology (5021019)

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic

基金项目: 辽宁省中央引导地方科技发展资金 (5021019)

通信作者: 闫金松 E-mail: yanjsdmu@dmu.edu.cn

leukemia, Ph⁺-ALL) 是成人急性淋巴细胞白血病最常见的一种亚型, Ph⁺-ALL 占成人 ALL 的 25%~35%, 其发病率随年龄的增长而增加, 数量占 50 岁以上 ALL 病例的 50% 以上^[1]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 联合标准化疗显著改善了 Ph⁺-ALL 患者的预后, 应用这种方案在获得第一次完全缓解 (complete remission, CR) 时序贯异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是目前 Ph⁺-ALL 患者的标准治疗方案^[1-4]。在这种治疗策略下, 应用第一代或第二代 TKI 治疗 Ph⁺-ALL 患者的 3 年总生存 (overall survival, OS) 率为 40%~60%, 无事件生存 (event-free survival, EFS) 率为 30%~40%^[2-3], 应用第三代 TKI 帕纳替尼治疗 Ph⁺-ALL 患者的 6 年 OS 率和 EFS 率可达 75% 和 65%^[4]。

但对于复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者, TKI 联合化疗并未显著改善患者预后。美国国立综合癌症网络对于难治性 ALL 的定义为诱导治疗结束未能取得 CR 的 ALL 患者; 复发性 ALL 的定义为达到 CR 的患者原始细胞再次出现于血液或骨髓 (原始细胞 > 5%), 或其他任何髓外组织中。另外, 对于复发次数 ≥ 2 次、髓外白血病持续存在、微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 呈持续阳性的 ALL 成年患者尚无明确划分标准, 但大部分临床试验将该类患者划分为难治性病例。T315I 突变在复发/难治患者中可在高达 75%, T315I 突变是 Ph⁺-ALL 患者应用第一代或第二代 TKI 耐药的主要机制^[5], 但在未检测到 BCR-ABL1 突变时, Ph⁺-ALL 也会复发, 表明存在激活 Ph⁺-ALL 的独立途径。复发 ALL 可分为分子学复发和形态学复发。分子学复发通常替换为另一种 TKI 治疗, 形态学复发考虑化疗联合另一种 TKI 序贯二次 allo-HSCT。通常情况下, 复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的预后很差, 在初次挽救性治疗后 2 年 OS 率仅为 20%^[6], 说明需要探索新的治疗策略以提高复发/难治性 Ph⁺-ALL 的疗效。

免疫治疗的快速进展显著改善了 Ph⁺-ALL 患者的预后。贝林妥欧单抗 (blinatumomab)、奥加伊妥珠单抗 (inotuzumab-ozogamicin) 等药物及

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 疗法治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者可获得高 CR 率, 但是免疫治疗后复发仍然是临床上尚未解决的问题。目前为止, allo-HSCT 可作为复发患者的潜在治疗方法, 但是获得第二次 CR 是再次移植获得良好预后的先决条件。因此应用免疫治疗实现 CR 后桥接二次 allo-HSCT, 这应该是一种有前途的治疗策略, 为复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者带来了新的希望。本篇综述将主要讨论近年来免疫治疗在成人复发/难治性 Ph⁺-ALL 中的显著进展, 对提高复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的治疗和预后提供一些帮助。

1 新型单克隆抗体的种类

对于复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的治疗, 目前常规化疗联合 TKI 治疗的长期生存改善有限。随着免疫治疗的兴起, 为复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的治疗带来了希望, 特别是新型单克隆抗体, 如贝林妥欧单抗 (一种抗 CD3 和 CD19 的双特异性抗体) 和奥加伊妥珠单抗 (一种抗体偶联药物, 由靶向 CD22 的单克隆抗体和卡奇霉素组成) 等。这些单克隆抗体在复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的治疗中显示出了不同程度的抗白血病活性。

1.1 抗 CD3 和 CD19 双特异性抗体

贝林妥欧单抗作用机制在 Ph⁺-ALL 中独立于 BCR-ABL 融合蛋白, 它允许内源性 CD3 阳性的细胞毒性 T 细胞靶向并消除 CD19 阳性的 B 淋巴细胞, 在复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者中显示出了高度的抗白血病活性^[7]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准贝林妥欧单抗治疗复发/难治性 B 细胞 ALL 患者, 贝林妥欧单抗可消除 MRD, 它可作为移植前根除 MRD 的桥梁, 也可作为无法接受移植的患者的新选择。2017 年贝林妥欧单抗被 FDA 批准用于成人复发/难治性 Ph⁺-ALL 的治疗, 批准的主要依据来自一项贝林妥欧单抗治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 的单臂试验: Martinelli 等^[8] 纳入了 45 例复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者, 总体 CR 率为 35.6%, 中位无复发生存期 (relapse-free survival, RFS) 和 OS 期分别为 6.8 个月、9.0 个月 (表 1)。贝林妥欧单抗单药治疗对于应用 TKI 治疗后复发/难治的

高危 Ph⁺-ALL 患者显示出了抗白血病效应。Boissel 等^[9]在近期的一项观察性研究中，入组了 34 例复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，总体 CR 率为 41.2%，中位 OS 期为 16.3 个月（表 1）。证实了

贝林妥欧单抗单药治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 的有效性。然而贝林妥欧单抗单药治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 的长期生存率改善不佳，需要联合新的药物以改善长期预后。

表 1 基于免疫治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者的疗效

治疗方案	发表年份 (年)	例数 (例)	中位年龄 (范围) (岁)	总体 CR [例 (%)]	allo-HSCT [例 (%)]	中位 OS 期 (月)	中位 RFS (月)	参考文献
贝林妥欧单抗	2021	45	55 (23~78)	16 (35.6)	9 (20.0)	9	6.8	[8]
贝林妥欧单抗	2023	34	51 (37~64)	14 (41.2)	11 (32.3)	16.3	6.7	[9]
贝林妥欧单抗 + 帕纳替尼	2021	26	58 (18~81)	25 (96.2)	8 (30.8)	20	15.3	[10]
奥加伊妥珠单抗	2021	22	47 (18~78)	16 (72.7)	9 (40.9)	8.7	3.9	[11]
标准化疗	2021	27	47 (18~79)	15 (56.0)	5 (18.5)	8.4	3.1	[11]
奥加伊妥珠单抗	2021	16	45 (20~79)	9 (56.3)	3 (18.8)	7.4	4.4	[11]
奥加伊妥珠单抗 + 博舒替尼	2021	18	62 (19~74)	15 (83.3)	6 (33.3)	13.5	7.7	[12]
CAR-T	2020	14	33 (7~66)	13 (92.9)	0	17.2	6.9	[13]

注：CAR-T，嵌合抗原受体 T 细胞；CR，完全缓解；allo-HSCT，异基因造血干细胞移植；OS，总生存；RFS，无复发生存期。

在 TKI 时代，Ph⁺-ALL 患者的预后不断改善，并正在转向 TKI 联合贝林妥欧单抗的无化疗时代。由于大多数复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者合并 T315I 突变，帕纳替尼是目前唯一针对这一突变的 TKI。因此帕纳替尼可能是贝林妥欧单抗的最佳联合药物。相较于贝林妥欧单抗单药治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，帕纳替尼联合贝林妥欧单抗治疗 Ph⁺-ALL 患者具有显著优势。Couturier 等^[10]应用贝林妥欧单抗联合帕纳替尼治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，入组 26 例患者中有 23 例获得了完全分子学缓解（complete molecular remission, CMR），2 例获得完全血液学缓解，1 例未缓解，中位 OS 期和 RFS 分别为 20 个月、15.3 个月（表 1）。Jabbour 等^[14]进行了一项帕纳替尼联合贝林妥欧单抗治疗 Ph⁺-ALL 的 II 期临床试验，入组了 14 例复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，CMR 率为 79%，1 年 OS 率为 79%。

基于帕纳替尼联合贝林妥欧单抗的无化疗方案表现出强大的临床活性，获得了高 CMR 率和持久缓解，证实了帕纳替尼和贝林妥欧单抗联合鞘内化疗的可行性，并且未发生 4~5 级药物相关不良事件，表明帕纳替尼联合贝林妥欧单抗可作为行 allo-HSCT 的桥梁。对于老年及不适合高强度化疗的复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，帕纳替尼联

合贝林妥欧单抗也可作为一种低毒性的无化疗挽救性方案。帕纳替尼联合贝林妥欧单抗的神经系统事件及细胞因子释放综合征尚可耐受，需要更多前瞻性的研究评估联合治疗的安全性，耐受性及有效性。

1.2 抗 CD22 单克隆抗体

奥加伊妥珠单抗，曾用名伊珠单抗奥唑米星（inotuzumab ozogamicin），是一款抗体偶联药物，由靶向 CD22 抗原的单克隆抗体与一种 DNA 损伤细胞毒制剂卡奇霉素偶联而成。CD22 是一种在几乎所有 B 细胞 ALL 患者的癌细胞上表达的细胞表面抗原，当奥加伊妥珠单抗与恶性 B 细胞的 CD22 抗原结合时，它会内化进入癌细胞，进而释放其自身携带的 DNA 损伤细胞毒制剂卡奇霉素。它激活诱导双链 DNA 断裂，随后引起肿瘤细胞周期停滞和凋亡性细胞死亡^[15]。2017 年被 FDA 批准用于治疗复发/难治性 Ph⁺-ALL。该批准基于 III 期 INO-VATE ALL 试验，Stock 等^[11]入组了 49 例复发/难治性 Ph⁺-ALL 患者，比较奥加伊妥珠单抗（22 例）与标准化疗（27 例）治疗复发/难治患者的疗效，总体 CR 率分别为 72.7%、56%，在获得血液学缓解的患者中，MRD 阴性率分别为 81%、33%，中位 RFS 分别为 3.9 和 3.1 个月，中位 OS 期分别为 8.7 和 8.4 个月（表 1）。与标准

化疗相比,应用奥加伊妥珠单抗治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者时获得 CR 的可能性更大,表明奥加伊妥珠单抗可使更多患者桥接 allo-HSCT 以改善预后。在一项 I/II 期临床试验中,Stock 等^[11]应用奥加伊妥珠单抗单药治疗,入组了 16 例复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者,总体 CR 率为 56.3%,在获得血液学缓解的患者中,MRD 阴性率为 100%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为 4.4 个月,中位 OS 期为 7.4 个月(表 1)。该试验表明奥加伊妥珠单抗单药治疗复发/难治 Ph^+ -ALL 患者疗效及耐受性良好,并且可获得高 MRD 阴性率。

尽管奥加伊妥珠单抗作为单药对复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者治疗有效,但总体预后仍低于费城染色体阴性 ALL 患者。因此,奥加伊妥珠单抗与 TKI 联合使用可以提高 CR 率和 OS 率。在一项 I/II 期研究中,Jain 等^[12]应用奥加伊妥珠单抗联合第二代 TKI 博舒替尼方案,入组了 18 例患者(16 例复发/难治性 Ph^+ -ALL,2 例慢性粒细胞白血病急淋变),总体 CR 率为 83.3%,56% 的患者获得 CMR,中位缓解持续时间和 OS 期分别为 7.7 个月和 13.5 个月(表 1)。该试验表明奥加伊妥珠单抗联合博舒替尼治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 中疗效和耐受性良好,并且确定了奥加伊妥珠单抗联合博舒替尼方案中博舒替尼最大耐受剂量为每天 400 mg。这些 I/II 期临床试验加速了奥加伊妥珠单抗在复发/难治性 Ph^+ -ALL 治疗中的应用。也有病例报道^[16]1 例复发/难治 Ph^+ -ALL 应用奥加伊妥珠单抗联合帕纳替尼治疗,可改善预后。对于不能耐受 allo-HSCT 的老年患者,奥加伊妥珠单抗联合帕纳替尼也可作为一种低毒性的无化疗方案。

1.3 基于单克隆抗体联合方案的探索

奥加伊妥珠单抗比常规化疗可获得更高的 CR 率,但由于持续应用奥加伊妥珠单抗会增加静脉闭塞性疾病/窦状静脉阻塞综合征的风险,因此要尽量减少应用奥加伊妥珠单抗的次数。贝林妥欧单抗可实现或维持 MRD 阴性,细胞因子释放综合征发生概率较低。为了同时利用贝林妥欧单抗和奥加伊妥珠单抗两种药物的优势,Ueda 等^[17]采用

单周期奥加伊妥珠单抗序贯贝林妥欧单抗,成功桥接 allo-HSCT 治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者。Papayannidis 等^[18]报道了 3 例应用奥加伊妥珠单抗联合淋巴细胞输注治疗移植后复发的 Ph^+ -ALL 患者,提示该方案一种安全且有效的方案。Tinajero 等^[19]报道了 1 例复发/难治 Ph^+ -ALL 应用帕纳替尼、新型 BCR-ABL 变构抑制剂阿西米尼联合奥加伊妥珠单抗的方案治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者,获得了良好的耐受性及疗效,并桥接 CAR-T 治疗。这些新方案的联合需要更多大型临床研究验证它们对于复发/难治患者长期生存的改善,进一步改善这些患者的预后。

2 CAR-T 疗法

CAR-T 疗法即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,通过重建 T 细胞表面 CAR 受体,以识别肿瘤细胞表面特异性抗原^[20]。ZUMA-3 是针对成人复发/难治性 B 细胞 ALL 患者一项 I/II 期临床研究,Shah 等^[21]使得 CAR-T 被美国 FDA 批准用于复发/难治性 B 细胞 ALL 的治疗,55 例患者接受了 CAR-T 输注,56% 的患者获得 CR,中位 RFS 和 OS 期分别为 11.6 个月和 18.2 个月。验证了 CAR-T 有治疗复发/难治性 B 细胞 ALL 的巨大潜力。

以 CD19 为靶点的 CAR-T 治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者的研究中,何彩霞等^[13]入组了 14 例复发/难治患者,CAR-T 治疗复发/难治患者的 CR 率可达 92.9%,中位 OS 期为 17.2 个月(表 1)。Yang 等^[22]纳入了 7 例合并 T315I 突变的复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者,6 例患者在 1 个月内获得了总体缓解,且 MRD 迅速下降,截至随访终点,仍有 3 例患者维持 MRD 阴性,其中有 2 例患者同时应用 CAR-T 和帕纳替尼。验证了 CAR-T 治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者的疗效,CAR-T 疗法联合帕纳替尼效果更佳并且能减轻 CAR-T 相关毒性。CAR-T 疗法联合帕纳替尼治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 的数据有限,需要更多的临床研究进一步评估这一方案的疗效及耐受性。

以 CD19 和 CD22 为靶点的 CAR-T 治疗复发/难治性 Ph^+ -ALL 患者的研究中,Niu 等^[23]应用 CD19/CD22 双特异性 CAR-T 治疗 4 例复发/难治

患者长期生存率改善尚可,中位随访时间为15.3个月,截止至随访终点,2例患者单用CAR-T治疗获得了持续缓解,1例患者应用CAR-T治疗序贯allo-HSCT后获得了持续缓解,1例患者复发。需要更多大型临床试验验证CD19/CD22双特异性CAR-T疗法对于复发/难治患者长期生存的改善。

在治疗复发/难治性Ph⁺-ALL患者时,CAR-T疗法CR率及长期生存期均优于单克隆抗体,CAR-T疗法可使更多的患者获得CR后桥接allo-HSCT,提高患者预后^[24]。CAR-T疗法常见的不良反应为细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经综合征,目前根据分期和分级的不同采取相应的治疗策略,不良反应在可控范围内^[20]。因此,CAR-T疗法有很大的治疗前景。

3 免疫治疗后桥接异基因造血干细胞移植

allo-HSCT被强烈推荐作为复发/难治性Ph⁺-ALL患者可能的治愈方法,并且在移植时获得二次CR是获得良好预后的先决条件^[25]。免疫治疗可使复发/难治性Ph⁺-ALL患者获得早期缓解,然而免疫治疗后复发仍然是一个尚未解决的临床问题。因此,免疫治疗作为allo-HSCT前的桥梁治疗应该是一种很有前途的治疗策略。

基于贝林妥欧单抗方案桥接移植的数据中,贝林妥欧单抗单药治疗复发/难治性Ph⁺-ALL患者中,是否接受allo-HSCT对OS和RFS无显著影响^[8-9];接受贝林妥欧单抗联合帕纳替尼治疗的26例复发/难治性Ph⁺-ALL患者中,8例患者接受allo-HSCT,18例患者未接受allo-HSCT,移植组复发率显著低于未移植组,但两组的OS和RFS相似^[10];接受贝林妥欧单抗联合帕纳替尼治疗的14例复发/难治性ALL患者中,6例患者接受allo-HSCT并观察到了持久缓解^[14]。基于奥加伊妥珠单抗方案桥接移植的数据中,有研究报道,接受奥加伊妥珠单抗单药治疗后序贯allo-HSCT的复发/难治性Ph⁺-ALL患者中位PFS和OS期与未移植患者差异无统计学意义^[11]。基于CAR-T疗法桥接移植的数据,Yao等^[24]应用CAR-T治疗后桥接移植与常规TKI联合化疗比较,OS和EFS未见显著差异。

目前对于基于免疫治疗桥接allo-HSCT的长

期生存改善尚不确切,但大部分研究表明免疫治疗桥接allo-HSCT能降低复发率,并且复发/难治患者的持续缓解,仍很大一部分依赖于allo-HSCT的巩固治疗^[8-11,14,24]。因此,免疫治疗后可选择进行allo-HSCT,但需要更多临床数据验证长期生存率的改善。

4 总结

目前的临床数据均证实了TKI在治疗Ph⁺-ALL的中心位置,无化疗方案的演变也证实了TKI是治疗Ph⁺-ALL的支柱。然而TKI单药或联合化疗治疗复发/难治性Ph⁺-ALL长期生存无显著改善,提示需要联合更有效的药物进行治疗以提高长期生存。

基于化疗方案及TKI的发展,免疫疗法迎来了完全缓解率创新高的新时代,但仍需选择有效且耐受性良好的药物进行个体化治疗。CMR率的提高是与Ph⁺-ALL患者生存率的提高密切相关的终点,对于复发/难治性Ph⁺-ALL患者,应用贝林妥欧单抗、奥加伊妥珠单抗和CAR-T疗法可获得高CR率及CMR率,联合TKI可获得更高的CMR率和持久缓解,并能减轻免疫治疗相关毒性,可使更多的患者桥接allo-HSCT。基于单克隆抗体的联合方案的探索为复发/难治性Ph⁺-ALL患者的治疗提供了新思路,需要更多大型前瞻性研究评估这一方案的疗效和安全性。免疫治疗后复发仍是尚未解决的问题,通常建议患者在免疫治疗后桥接allo-HSCT。

基于目前已有的研究,免疫治疗桥接allo-HSCT可降低复发/难治性Ph⁺-ALL患者复发率,但免疫治疗桥接allo-HSCT对于长期生存的改善尚不明确。目前治疗的主要目标是诱导缓解,使患者接受allo-HSCT以维持患者缓解状态,改善长期生存。随着多种免疫治疗方案进一步优化及疗效的提高,会使更多的复发/难治性Ph⁺-ALL患者受益。

参考文献

- [1] FOÀ R, CHIARETTI S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. N Engl J Med, 2022, 386 (25): 2399-2411.
- [2] DAVER N, THOMAS D, RAVANDI F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-

- CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (5): 653-661.
- [3] RAVANDI F, OTHUS M, O'BRIEN SM, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL [J]. *Blood Adv*, 2016, 1 (3): 250-259.
- [4] KANTARJIAN H, SHORT NJ, JAIN N, et al. Front-line combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; 80-months follow-up results [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (3): 493-501.
- [5] ROUSSELOT P, COUDÉ MM, GOKBUGET N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *Blood*, 2016, 128 (6): 774-782.
- [6] ABOU DALLE I, KANTARJIAN HM, SHORT NJ, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (12): 1388-1395.
- [7] MOCQUOT P, MOSSAZADEH Y, LAPIERRE L, et al. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47 (9): 1337-1351.
- [8] MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 146: 107-114.
- [9] BOISSEL N, CHIARETTI S, PAPAYANNIDIS C, et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study [J]. *Blood cancer J*, 2023, 13 (1): 2.
- [10] COUTURIER MA, THOMAS X, RAFFOUX E, et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62 (3): 620-629.
- [11] STOCK W, MARTINELLI G, STELLJES M, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2021, 127 (6): 905-913.
- [12] JAIN N, MAITI A, RAVANDI F, et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96 (8): 1000-1007.
- [13] 何彩霞, 薛磊, 强萍, 等. CD19 CAR-T 细胞治疗复发难治 Ph+急性 B 淋巴细胞白血病 14 例疗效及安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (6): 490-494.
- [14] JABBOUR E, SHORT NJ, JAIN N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial [J]. *The Lancet Haematol*, 2023, 10 (1): e24-e34.
- [15] SHAH NN, SOKOL L. Targeting CD22 for the Treatment of B-Cell Malignancies [J]. *ImmunoTargets Ther*, 2021, 10: 225-326.
- [16] MOLICA M, MAZZONE C, CORDONE I, et al. Durable Molecular Remission in an Elderly Patient Affected by Relapsed Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia with T315I and Concomitant p190 and p210 Expression Achieved by Inotuzumab and Ponatinib [J]. *Chemotherapy*, 2021, 66 (3): 78-81.
- [17] UEDA T, FUKUSHIMA K, KUSAKABE S, et al. Inotuzumab ozogamicin and blinatumomab sequential therapy for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *LRR*, 2022, 17: 100294.
- [18] PAPAYANNIDIS C, SARTOR C, DOMINIETTO A, et al. Inotuzumab ozogamicin and donor lymphocyte infusion is a safe and promising combination in relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplant [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39 (4): 580-583.
- [19] TINAJERO J, KOLLER P, ALI H. Ponatinib, asciminib and inotuzumab ozogamicin: A novel drug combination in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia Res*, 2023, 129: 107299.
- [20] FEINS S, KONG W, WILLIAMS EF, et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (S1): S3-s9.
- [21] SHAH BD, GHOBADI A, OLUWOLE OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study [J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 398 (10299): 491-502.
- [22] YANG F, YANG X, BAO X, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells induce durable remission in relapsed Philadelphia chromosome-positive ALL with T315I mutation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61 (2): 4294-36.
- [23] NIU J, QIU H, XIANG F, et al. CD19/CD22 bispecific CAR-T cells for MRD-positive adult B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase I clinical study [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13 (1): 44.
- [24] YAO Z, GU B, ZHANG Y, et al. CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy as a bridge therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *BMT*, 2023, 58 (1): 103-105.
- [25] GÖKBUGET N, STANZE D, BECK J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 120 (10): 2032-2041.

收稿日期: 2023-10-16

修回日期: 2023-12-11

本文编辑: 潘麒羽 周子一