



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.002

· 综述与讲座 ·

靶向药物结合异基因造血干细胞移植治疗急性 T 淋巴细胞白血病

肖童 刘嘉 高蕾

【摘要】 急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)是一种由于 T 系淋巴细胞在骨髓内的异常增生导致的血液系统恶性肿瘤,预后较差。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治疗 T-ALL 最有效的方法,疗效优于化疗和自体移植。但 allo-HSCT 治疗 T-ALL 的疗效仍不理想,移植后 1 年内仍有 46% 患者死于复发,5 年生存率仅为 19%。因此移植后复发是影响移植患者长期生存的主要问题。探索降低 T-ALL 患者 allo-HSCT 后复发率的治疗方案是临床研究的难点和热点。近年来,针对 T-ALL 不同发病机制的靶向药物在 T-ALL 治疗中崭露头角,且有可能与 allo-HSCT 联合降低移植后复发率、改善 T-ALL 移植预后,但相关临床研究报道较少。设计多中心、前瞻、对照临床研究探索靶向药物联合 allo-HSCT 治疗 T-ALL 的有效性和安全性,将为 T-ALL 治疗提供新的方向和途径。

【关键词】 急性 T 淋巴细胞白血病; 异基因造血干细胞移植; 靶向药物

【中图分类号】 R4;R55

【文献标识码】 A

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种起源于 B 系或 T 系淋巴细胞的血液系统恶性肿瘤,其发病过程涉及染色体易位、突变、细胞周期异常调控等遗传学改变^[1]。原始淋巴细胞在骨髓内异常增生聚集,抑制机体的造血功能后出现感染、贫血、出血等症状;同时也可侵犯骨髓外组织,如肝脏、脾脏、脑膜、性腺、淋巴结等^[2]。ALL 总发病率为 3.85/10 万人,19 岁以下患者占总 ALL 患者的 60%^[3]。其中,急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)占 ALL 的 15%~25%,被称为 ALL 的侵袭性亚型^[4]。T-ALL 约占儿童 ALL 患者的 10%~15%,占成人 ALL 患者的 20%~25%,发病率在 2~5 岁之间达到高峰,中位年龄为 18 岁,男性多于女性,完全缓解(CR)率较低,中位生存期仅为 11~17 个月^[4,5]。T-ALL 又分为早前 T 细胞型(早前 T-ALL)和成熟 T 细胞型,前者预后常不如后者^[3]。

一、化疗、移植治疗 T-ALL 的进展

联合化疗是治疗儿童 T-ALL 主要手段,其中 ABFM 方案(长春新碱+强的松+蒽环类药物,含或不含门冬酰胺酶和环磷酰胺)是最常用的化疗方案,治愈率近

90%^[3,6]。研究显示青少年和青年(18~30 岁)接受儿童方案疗效明显优于成人治疗方案,5 年生存率为 67%~78%,而成人治疗方案的生存率仅为 34%~41%。受儿童方案启发,强化化疗方案(Hyper-CVAD A/B)可改善成人 T-ALL 患者预后,CR 率达 80% 以上,长期生存率上升至 45%^[6]。近几年来研究发现疏基嘌呤、大剂量甲氨蝶呤、大剂量阿糖胞苷和门冬酰胺酶强化巩固治疗可提高成人 T-ALL 生存率^[3]。但成人 T-ALL 单纯化疗易复发,长期生存率仅为 30%^[7]。

因此,临床上更多采用造血干细胞移植(HSCT)治疗 T-ALL,移植后 50% 的成人患者可获得长期无病生存^[7]。自体造血干细胞移植(ASCT)治疗 T-ALL 仅见于少量小样本研究,主要用于经化疗达到 CR、微小残留病(MRD)阴性,且无条件行异基因(allo)-HSCT 的 T-ALL 患者^[8]。采用 ASCT 的 T-ALL 患者通常在移植后 2~3 年内接受维持化疗或靶向药物治疗,减少移植后复发及提高患者无白血病生存率及总生存率^[7]。但是对于 MRD 阳性或高危 T-ALL 患者来说,ASCT 并不是最优选择,移植后长期生存率较低^[9]。Allo-HSCT 是目前治愈高危 T-ALL 的主要方法,也是复发难治性患者挽救性治疗的重要途径^[3,10],但移植后发生感染性肺部并发症的几率高达 44.1%^[11]。有研究对比了高危 T-ALL 患者接受 allo-HSCT 和 ASCT 两种治疗方式的疗效,结果表明前者复发率仅为 9%,而后者复发率为 52%。这说明,相比于 ASCT,allo-HSCT 治疗高

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82170161);重庆市科卫联合医学科研项目重点项目(2023ZDXM022)

作者单位:400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心

通讯作者:高蕾,E-mail:gaolei7765@163.com

危 T-ALL 患者的疗效更好^[12]。

尽管如此,allo-HSCT 治疗 T-ALL 疗效仍不理想,移植后 1 年内仍有 46% 患者死于复发,5 年生存率仅为 19%^[13]。如在非 CR 状态下接受 allo-HSCT,T-ALL 患者 5 年生存率小于 14%^[14]。即便接受了各种挽救性治疗,allo-HSCT 后患者一旦复发,1 年和 5 年生存率也仅为 30% 和 8%^[15]。移植后复发是影响 T-ALL 移植后患者长期生存的主要问题^[12],探索降低 T-ALL 患者 allo-HSCT 后复发的治疗方案是临床研究的难点和热点。

二、靶向药物治疗 T-ALL 的进展

T-ALL 的发病机制涉及多种信号通路,如表观遗传学修饰、NOTCH1 信号通路、Janus 激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)信号通路等,针对这些信号通路的靶向药物可能对 T-ALL 产生治疗作用。

1. 组蛋白去乙酰化修饰:组蛋白去乙酰化酶(HDACs)是一种平衡机体内组蛋白乙酰化水平的调节酶。HDACs 使组蛋白发生去乙酰化,参与 DNA 损伤与修复、蛋白质功能调节、细胞周期调控等生命活动,同时可抑制抑癌基因表达,参与肿瘤发生发展过程。HDACs 抑制剂(HDACi)在 T-ALL 靶向治疗中研究较少,在其他血液肿瘤治疗中的经验可借鉴。2006 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准 HDACi 伏立诺他用于治疗进展性、持续性或复发性皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)^[16]。另外,2014 年 FDA 批准 HDACi 罗米地辛用于治疗既往接受过 ≥ 1 次全身治疗的外周 T 细胞淋巴瘤患者,其中位缓解持续时间长达 48 个月^[17]。西达苯胺是我国具有自主知识产权的 HDACi^[18],研究发现其具有抑制 NOTCH1-MYC 信号轴,对 T-ALL 细胞系和原代细胞的抗肿瘤等作用,且耐受性良好,具有可靠的安全性^[19]。潘越等^[20]的研究发现,西达苯胺联合传统化疗药物伊达比星或左旋门冬酰胺酶具有抑制 T-ALL 细胞系增殖、促进细胞凋亡的协同作用。Zhou 等^[21]设计了一个开放、单臂、多中心临床试验以探索西达苯胺对成人早期 T 细胞前体急性淋巴细胞白血病(ETP-ALL)的疗效和安全性,研究共纳入 24 例 ETP-ALL 患者,其中女 4 例、男 20 例,中位年龄 22 岁(14~22 岁);从诱导治疗到巩固治疗均按精准分层指导(PDT)-ETP-ALL 方案加用西达本胺每日 10 mg 治疗;结果表明诱导治疗后 CR 率为 87%;其中 6 例(25%,6/24)ETP-ALL 患者接受 allo-HSCT 后 2 年无事件生存率(EFS)为 83%。于力教授团队对比了单纯化疗(化疗组)和西达苯胺联合化疗(联合治疗组)治疗复发难治性 T-ALL 患者的疗效差别,结果显示联合治疗

组 CR 率、总缓解率(ORR)和无进展生存(PFS)率均优于化疗组,两组患者总生存期(OS)比较差异无统计学意义^[22]。Li 等^[23]设计了一项前瞻性研究证明西达本胺联合化疗治疗儿童 T-ALL 显示出良好的临床疗效和安全性,西达本胺治疗组患者 OS 率和 EFS 分别为 94.1% 和 95.2%。来自广东省人民医院的一个小样本研究结果^[24]显示,在 5 例 NOTCH1 和 RAS/PTEN 突变成人 T 淋巴母细胞淋巴瘤(T-LBL)患者的维持化疗中加入西达苯胺(每次 10 mg,每周 2 次),在最后一次随访时(122.0 个月),这些患者均没有复发。

2. NOTCH 信号通路:Weng 等^[25]发现人 T-ALL 细胞中 NOTCH1 基因发生突变。NOTCH1 是白血病细胞生长和代谢的主要调控因子,编码一种跨膜受体。此受体可定向调控多能祖细胞向 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)分化,同时在未成熟胸腺细胞的前 T 细胞受体复合物组装中起重要作用。NOTCH1 受体与配体结合后释放 NOTCH 胞内结构域(NICD)转移至细胞核中,并激活基因的表达。NOTCH 反应的程度和时间受到 NICD1 的非泛素依赖性蛋白酶体降解程度的控制,此反应的异常表现往往标志着 T-ALL 的发生。Ferrante 等^[26]研究证明 HDAC3 控制着 NICD1 乙酰化水平,影响 NICD1 蛋白的稳定性。另外,泛 HDACi 曲霉毒素 A(TSA)显著降低了 T-ALL 细胞系和移植小鼠的原代人 T-ALL 细胞中的 Notch3 全长蛋白水平,促进 T-ALL 细胞凋亡^[27]。另一项来自于 Ben 等^[28]的研究结果表明,NOTCH1 或 FBXW7(N/F)突变导致的 NOTCH 通路过度激活的 T-ALL 患儿在成人急性淋巴细胞白血病研究小组(GRAALL)方案^[29]强化治疗后预后良好,同时此方案对低 ERG 和 BAALC 表达突变类型的 T-ALL 患者预后无明显影响。然而,另一项研究尝试使用基于柏林-法兰克福-明斯特(BFM)方案衍生的欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)的儿童白血病小组治疗方案 58881 和 58951^[30]治疗 N/F 突变 T-ALL 患儿,结果表明,与 N/F 突变阴性患儿相比,N/F 突变患儿早期治疗反应较好,但两者预后差别无统计学意义^[31]。在成人 N/F 突变 T-ALL 患者中,GRAALL 方案治疗的结局也显著优于其他方案。由此可推测,突变状态和治疗方案两个因素可作为 T-ALL 患者预后的决定因素,在 GRAALL 方案下,N/F 突变亚型治疗效果较显著^[28]。

3. 免疫检查点:程序性死亡受体 1(PD-1) + 白血病干细胞(LSCs)具有较高的 NOTCH1-MYC 活性。一项研究使用 PD-1 单抗联合化疗治疗 T-ALL 小鼠模型后其生存期显著延长^[32]。程序性死亡配体 1(PD-L1)/PD-1 单抗联合表观遗传药物将为 T-ALL 治疗提供一个全新的方向。一项研究通过联合 HDACi 和 PD-L1/

PD-1 单抗,全面激活了免疫系统并有效逆转 T 细胞耗竭和免疫检查点抑制。因此 HDACi 联合 PD-L1/PD-1 单抗有望成为临床上抑制肿瘤生长、复发和转移的有效治疗手段^[33]。然而,也有小样本研究发现 T-ALL 患者在接受纳武利珠单抗治疗后,疾病出现快速进展^[34],进一步研究发现 T-ALL 细胞和调节性 T 细胞(Tregs)之间存在联系,PD-1 抑制剂对髓外组织中的 T-ALL 细胞作用有限,导致 T-ALL 细胞的髓外浸润^[35]。这表明,临床上 PD-L1/PD-1 单抗治疗 T-ALL 仍需进一步研究和探索。

4. Bcl-2 家族蛋白:Bcl-2 是一个进化相关蛋白家族,这些蛋白质控制线粒体外膜通透性,可以促凋亡(Bax、Bad、Bak 和 Bok 等),也可以抗凋亡(包括 Bcl-2 proper、Bcl-xl 和 Bcl-w 等)。研究发现 ETP-ALL 依赖 Bcl-2, T-ALL 其余亚型依赖 Bcl-xl。Bcl-2 家族成员抑制剂 navitoclax 在 T-ALL 患者来源的异种移植(PDX)模型中均诱导了显著的细胞凋亡。一项 I 期研究表明,选择性 Bcl-2 抑制剂维奈克拉/navitoclax 联合化疗在复发难治性 T-ALL 或淋巴母细胞淋巴瘤患者中具有较好的耐受性和疗效,CR 率为 60%^[36]。

5. JAK/STAT 通路:T-ALL 中 JAK/STAT 通路激活主要在 IL-7 诱导的信号通路中,由 IL-7R 基因或编码下游效应基因激活突变引起。激活的 JAK/STAT 信号通路导致各种抗凋亡因子上调。芦可替尼(Ruxolitinib)是 JAK1/2 抑制剂,基础研究结果显示其对 IL-7 应答性 T-ALL 和 ETP-ALL 显示出良好的疗效。芦可替尼与地塞米松联合可产生协同作用,克服 T-ALL 和 ETP-ALL 中 IL-7 诱导对糖皮质激素的耐药性^[37],但目前尚缺乏相关临床报道。

6. CDK4/6 抑制剂:相关研究表明 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 诱导 T-ALL 细胞细胞周期阻滞,并在动物模型中抑制白血病进展^[38]。另一项临床前研究证明 NOTCH1 突变型和野生型 T-ALL 对药物抑制 CDK4/6 高度敏感,同时 CDK4/6 抑制剂与许多用于治疗复发性 T-ALL 的药物同时使用或依次使用时会产生拮抗作用,但与糖皮质激素、mTOR 抑制剂和 γ 分泌酶抑制剂具有协同作用,其中证明了 CDK4/6 抑制剂 LEE011 与糖皮质激素地塞米松或 mTOR 抑制剂依维莫司的组合延长了 3 种 T-ALL 原位小鼠模型的生存期^[39]。因此,CDK4/6 抑制剂也可能是 T-ALL 患者的潜在治疗选择,但目前尚无相关临床研究的报道。

7. 甲基化修饰:DNA 甲基转移酶抑制剂诱导染色质低甲基化,改变基因转录,通过重新表达髓系和淋巴系肿瘤抗原增强免疫系统对 T 淋巴母细胞反应。其中地西他滨和阿扎胞苷已被 FDA 批准用于骨髓增生异

常综合征和老年急性髓系白血病的治疗^[40]。2016 年 Lu 等^[41]研究发现地西他滨预处理提高了 ETP-ALL 临床前模型的化学敏感性,其机制可能是通过显著下调 ETP-ALL 中的 LYL1 和 BCL2 基因来发挥抗白血病作用。2017 年 El 等^[42]采用地西他滨联合供体淋巴细胞输注成功治疗了 1 例复发 4 次的成年 ETP-ALL 患者。因此 DNA 甲基转移酶抑制剂可能是治疗 T-ALL 的有效途径,但目前仍无大规模临床报道。

三、靶向药物联合 allo-HSCT 治疗 T-ALL 的进展

在 allo-HSCT 之前,靶向药物治疗对提高移植疗效具有重要的作用。一项 I 期研究通过无基因操作的新方法,从体 T 细胞中获得自然选择的 CD7 CAR-T(NS7CAR)治疗 T-ALL。与分选或敲除获得的 CAR-T 相比,NS7CAR 具有更好的治疗特性。入组的 20 例患者中,14 例为复发难治性 T-ALL,6 例为 T-LBL。治疗后,19 例患者在第 28 天达到骨髓 MRD 阴性的 CR,其中 14 例在输注 NS7CAR 后接受了 allo-HSCT,迄今为止没有复发^[43]。CAMPATH-1H 是一种基因重塑的人 IgG1 抗 CD52 单克隆抗体,研究表明其在化疗耐药的 T 细胞前淋巴细胞白血病(T-PLL)中有较高的缓解诱导率,30 例患者 ORR 为 76%,60% 达到 CR,16% 达到部分缓解(PR)。其中 4 例患者接受了 allo-HSCT,且 3 例在移植后存活至 24 个月^[44]。

靶向药物与 allo-HSCT 过程中的结合主要体现在其与移植预处理的结合。移植预处理是 allo-HSCT 的起始治疗,与患者的复发、移植并发症密切相关。是否将靶向药物与移植预处理结合在一起,提升 T-ALL 移植疗效,值得临床探索。目前,这一领域尚无大规模临床报道。在其他血液肿瘤移植领域中的相关报道,可为靶向药物联合 allo-HSCT 预处理治疗 T-ALL 患者提供经验。季杰等^[45]将西达苯胺-克拉立滨-吉西他滨-白消安(ChiCGB)联合疗法作为一种新的预处理方案,4 年 PFS 率和 OS 率分别为 80.6% 和 86.1%。这一研究结果证明了 HDACi 联合移植预处理治疗高危/复发难治性淋巴瘤疗效肯定。Xia 等^[46]评估了西达苯胺联合卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和环磷酰胺(Chi-BEAC)调节方案与 ASCT 治疗高危/复发难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的有效性和安全性。其中 T 细胞淋巴瘤患者治疗效果十分明显。治疗后第 1 次随访评估时,CR 率为 79.7%(55/69),PR 率为 13.0%(9/69),疾病进展(PD)率为 7.2%(5/69);在 ASCT 前获得 PR 的外周 T 细胞淋巴瘤和结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中,4 例在 ASCT 后改善至 CR。外周 T 细

胞淋巴瘤和结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的 2 年 PFS 率为 84.8%, 优于既往研究显示的 ASCT 后长期生存率为 50.0% ~ 70.0%。因此, 在 ASCT 预处理方案中加入 HDACi 可能是一种重要的治疗选择。上述研究为 HDACi 在 T-ALL allo-HSCT 预处理中的应用提供了重要的可供借鉴的经验。

T-ALL 患者 allo-HSCT 术后仍有较高的复发风险, 复发是 T-ALL 患者移植后最主要的死亡原因, 移植后给予靶向药物维持治疗是否能够降低移植后复发风险, 值得临床深入研究。一项研究探索了西达苯胺联合移植后治疗 T-ALL 儿童患者的效果^[47], 其中西达苯胺 0.5 mg/kg, 每 4 天 1 次, 维持治疗于移植后 4 ~ 8 周开始, 至移植后 2 年。维持治疗后 ORR 和 EFS 分别为 94.1% 和 95.2%。有研究探讨了小剂量地西他滨预防成人 ALL allo-HSCT 后复发的疗效和安全性。结果表明 12 例 T-ALL/LBL 患者的 2 年累积复发率、OS 率和无疾病生存 (DFS) 率分别为 8.3%、90.0% 和 81.5%, 7 例 T-ALL 患者均无复发^[48]。达雷妥尤单抗是一种靶向 CD38 的人 IgG-K 单克隆抗体。一项回顾性研究探索了含达雷妥尤单抗治疗方案治疗 allo-HSCT 后复发患者的安全性和有效性^[49]。首次移植后复发的 12 例患血液系统恶性肿瘤的儿童接受了“达雷妥尤单抗每日 400 mg, 阿糖胞苷每日 100 mg、3 ~ 5 日, 阿扎胞苷每日 100 mg、3 ~ 5 日, 依托泊苷每日 100 mg、3 ~ 5 日, 维奈克拉每日 200 mg、14 日”方案的治疗, DFS 率和 OS 率分别为 46.2% 和 53.8%。其中 T-LBL/ALL 患者的反应更好^[50]。

四、展望

Allo-HSCT 是目前治愈 T-ALL 最主要的方法, 但移植后复发率仍然居高不下。近年来, 靶向药物治疗 T-ALL 方面初见成效, HDACi、Bcl-2 家族成员抑制剂、去甲基化药物、CD7 CAR-T 等在复发难治性 T-ALL 患者治疗中的疗效可见一斑。靶向药物联合 allo-HSCT 治疗 T-ALL 有望提高患者生存率, 改善其预后并减少移植后患者复发。但靶向药物与 allo-HSCT 如何联合才能获得更好的疗效并保证治疗的安全性, 需要高级别临床研究的临床验证。

参 考 文 献

- [1] 王晶, 杨明珍. 152 例成人急性淋巴细胞白血病患者临床特点、治疗效果及预后分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(22): 104-107.
- [2] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2020, 105(11): 2524-2539.
- [3] 王建祥, 肖志坚, 沈志祥, 等. 邓家桥临床血液学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2020: 751-760.
- [4] 刘夫红, 薛松, 张永平, 等. 异基因造血干细胞移植治疗急性 T 淋巴细胞白血病和淋巴瘤: 附 50 例临床报告[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(1): 81-86.

- [5] 马瑞, 刘欣童, 常英军. 成人急性淋巴细胞白血病的异基因造血干细胞移植适应证变迁[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(10): 983-987.
- [6] Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5): 532-543.
- [7] 王晶, 杨明珍. 152 例成人急性淋巴细胞白血病患者临床特点、治疗效果及预后分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(22): 104-107.
- [8] Helbig G, Krawczyk-Kulis M, Kopera M, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia; non-Randomized Study with a maximum Follow-up of more than 22 Years[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014, 6(1): e2014047.
- [9] Ray P, Bhawna S, Jennifer T, et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. [J]. Blood, 2002, 100(5): 1641-1647.
- [10] Xu LP, Lu PH, Wu DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019; a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2940-2947.
- [11] Huang QX, Tu SF, Huang R, et al. [Clinical Summarization of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia; A Report of 100 Cases][J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 24(2): 556-561.
- [12] 王晓刚. 异基因外周血造血干细胞移植治疗 45 例急性白血病的临床研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 41-43.
- [13] Ferra Coll C, Morgades de la Fe M, Prieto García L, et al. Prognosis of patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation[J]. Eur J Haematol, 2023, 110(6): 659-668.
- [14] Mari FM, Yasuyuki A, Satoshi Y, et al. Indication and benefit of upfront hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphoblastic lymphoma in the era of ALL-type induction therapies[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21418.
- [15] Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT[J]. Leukemia, 2012, 26(6): 1211-1217.
- [16] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21): 3109-3115.
- [17] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses[J]. J Hematol Oncol, 2014, 7: 11.
- [18] 李志英, 李西川. 表观遗传调控类新药西达苯胺的抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 611-615.
- [19] Xi M, Guo S, Bayin C, et al. Chidamide inhibits the NOTCH1-MYC signaling axis in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Front Med, 2022, 16(3): 442-458.
- [20] 潘越, 朱学海. 西达苯胺联合传统化疗药物促进急性 T 淋巴细胞系的凋亡[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 148-152.
- [21] Zhou HS, Gao Y, Wang Q, et al. A Novel Oral Histone Deacetylase Inhibitor Chidamide Is Highly Effective and Well-Tolerated in Adult Early T-Cell Precursor and Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1): 4011.
- [22] Guan W, Jing Y, Dou L, et al. Chidamide in combination with chemotherapy in refractory and relapsed T lymphoblastic lymphoma/leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(4): 855-861.
- [23] Li XY, Han XW, Huang K, et al. Chidamide as maintenance after chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation in 27 children with T-cell lymphoblastic leukemia; A real-world prospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1096529.
- [24] Chen F, Pang D, Guo H, et al. Clinicopathological Characteristics and Mutational Profiling of Adult T-Cell Lymphoblastic Lymphoma in a Chinese Population[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 3003-3012.
- [25] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Science, 2004, 306(5694): 269-271.
- [26] Ferrante F, Giaimo BD, Bartkuhn M, et al. HDAC3 functions as a positive regulator in Notch signal transduction [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(7): 3496-3512.
- [27] Marica P, Margherita G, Sonia M, et al. Histone deacetylase 6 controls Notch3 trafficking and degradation in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Oncogene, 2018, 37(28): 3839-3851.
- [28] Ben Abdelali R, Asnafi V, Leguay T, et al. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression; a GRAALL study[J]. Blood, 2011, 118(19): 5099-5107.
- [29] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(6): 911-918.
- [30] Vilmer E, Suciu S, Ferster A, et al. Long-term results of three random-

- ized trials(58831,58832,58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia;a CLCG-EORTC report. Children Leukemia Cooperative Group [J]. Leukemia,2000,14(12):2257-2266.
- [31] Clappier E, Collette S, Gardel N, et al. NOTCH1 and FBXW7 mutations have a favorable impact on early response to treatment, but not on outcome, in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL) treated on EORTC trials 58881 and 58951 [J]. Leukemia, 2010, 24(12):2023-2331.
- [32] Xu X, Zhang W, Xuan L, et al. PD-1 signalling defines and protects leukaemic stem cells from T cell receptor-induced cell death in T cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(1):170-182.
- [33] Lu F, Hou L, Wang S, et al. Lysosome activable polymeric vorinostat encapsulating PD-L1 KD for a combination of HDACi and immunotherapy [J]. Drug Deliv, 2021, 28(1):963-972.
- [34] Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, et al. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy [J]. N Engl J Med, 2018, 378(20):1947-1948.
- [35] Rauch DA, Conlon KC, Janakiram M, et al. Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade [J]. Blood, 2019, 134(17):1406-1414.
- [36] Pullarkat VA, Lacayo NJ, Jabbour E, et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma [J]. Cancer Discov, 2021, 11(6):1440-1453.
- [37] Delgado-Martin C, Meyer LK, Huang BJ, et al. JAK/STAT pathway inhibition overcomes IL7-induced glucocorticoid resistance in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias [J]. Leukemia, 2017, 31(12):2568-2576.
- [38] Sawai CM, Freund J, Oh P, et al. Therapeutic targeting of the cyclin D3;CDK4/6 complex in T cell leukemia [J]. Cancer Cell, 2012, 22(4):452-465.
- [39] Pikman Y, Alexe G, Roti G, et al. Synergistic Drug Combinations with a CDK4/6 Inhibitor in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(4):1012-1024.
- [40] Kim N, Norsworthy KJ, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Decitabine and Cedazuridine Tablets for Myelodysplastic Syndromes [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16):3411-3416.
- [41] Lu BY, Thanawala SU, Zochowski KC, et al. Decitabine enhances chemosensitivity of early T-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia cell lines and patient-derived samples [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(8):1938-1941.
- [42] El Chaer F, Holtzman N, Binder E, et al. Durable remission with salvage decitabine and donor lymphocyte infusion(DLI) for relapsed early T-cell precursor ALL [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(11):1583-1584.
- [43] Lu P, Liu Y, Yang J, et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL; first-in-human phase I clinical trial [J]. Blood, 2022, 140(4):321-334.
- [44] Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H [J]. Blood, 2001, 98(6):1721-1726.
- [45] Ji J, Liu Z, Kuang P, et al. A new conditioning regimen with chidamide, cladribine, gemcitabine and busulfan significantly improve the outcome of high-risk or relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas [J]. Int J Cancer, 2021, 149(12):2075-2082.
- [46] Xia Y, Wang L, Ding K, et al. Chidamide-BEAC plus autologous stem cell transplantation in high-risk non-Hodgkin lymphoma; a phase II clinical trial [J]. Chin Med J(Engl), 2023, 136(12):1491-1493.
- [47] Li XY, Han XW, Huang K, et al. Chidamide as maintenance after chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation in 27 children with T-cell lymphoblastic leukemia; A real-world prospective study [J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10:1096529.
- [48] Liu J, Jiang ZX, Xie XS, et al. Maintenance Treatment With Low-Dose Decitabine After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Front Oncol, 2021, 11:710545.
- [49] Li ZH, Wang XX, Wen XP, et al. Daratumumab-containing regimen in the treatment of relapsed hematological malignancies in children after allogeneic stem cell transplantation [C]. Prague Congress Centre, European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation, 2022.
- [50] 刘燕平, 缪扣荣. 异基因造血干细胞移植后复发防治新进展 [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(3):219-224.

(收稿日期:2023-08-15)

(本文编辑:余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2023年10期《临床内科杂志》综述与讲座——“靶向药物结合造血干细胞治疗血液系统恶性肿瘤”栏目导读

常见的血液系统恶性肿瘤主要包括各类白血病、多发性骨髓瘤以及恶性淋巴瘤等,造血干细胞移植(HSCT)是血液系统恶性肿瘤最有效的治疗手段之一。近年来随着靶向免疫治疗新药的不断涌现,血液系统恶性肿瘤治疗手段日益丰富、疗效明显提升,正在逐渐重塑治疗格局。本期“综述与讲座”栏目特别邀请北京大学人民医院王昱教授为“靶向药物结合造血干细胞治疗血液系统恶性肿瘤”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法已改变血液系统恶性肿瘤的治疗格局,在复发难治性急性淋巴白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤中取得了突破性进展,苏州大学附属第一医院唐晓文教授撰写的《靶向治疗药物与嵌合抗原受体T细胞疗法的联合治疗模式在血液肿瘤疾病中的应用》对各类靶向治疗药物与CAR-T疗法的联合治疗模式的研究进行综述。急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)是一种由于T系淋巴细胞在骨髓内的异常增生导致的血液系统恶性肿瘤,预后较差,陆军军医大学第二附属医院高蕾教授撰写的《靶向药物结合异基因造血干细胞移植治疗急性T淋巴细胞白血病》从化疗、移植治疗T-ALL的进展、靶向药物治疗T-ALL的进展、靶向药物联合异基因HSCT(allo-HSCT)治疗T-ALL的进展3个方面逐一阐述,旨在为临床T-ALL治疗提供参考。成人费城染色体(Ph)阴性急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)化疗缓解率较高,但缓解后易复发,长期生存率仍有待提高,浙江大学医学院附属第一医院罗依教授撰写的《免疫靶向治疗结合异基因造血干细胞移植治疗成人Ph阴性急性B淋巴细胞白血病》总结了目前免疫靶向治疗联合allo-HSCT治疗成人Ph阴性B-ALL的最新进展,希望为临床治疗提供参考。急性髓系白血病(AML)是成人中最常见的急性白血病类型,严重危害人类健康,南方医科大学南方医院宣丽教授撰写的《急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后靶向药物维持治疗研究进展》总结了靶向药物在AML患者allo-HSCT后维持治疗的研究进展,值得临床医师参考。HSCT目前仍是成人B-ALL患者获得长期无病生存的最重要的治疗方式,中国医学科学院血液病医院姜尔烈教授和张荣莉教授撰写的《新型靶向药物及免疫治疗结合自体造血干细胞移植治疗成人急性B淋巴细胞白血病》研究了在靶向治疗及免疫治疗时代对B-ALL患者治疗模式的改变,并探讨自体HSC(auto-HSCT)在治疗新时期的应用。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部