



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.003>

· 综述与讲座 ·

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

杨露欣 罗依

【摘要】 虽然成人费城染色体(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。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法迅速发展,极大提高了 B-ALL 缓解及预后。新兴的免疫靶向药物(单克隆抗体及抗体药物偶联物)为复发难治性患者带来新的希望。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是 ALL 最重要的治疗手段。如何将不同治疗有效组合进一步改善成人 Ph 阴性 B-ALL 生存是重要课题。本综述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。

【关键词】 Ph 阴性急性 B 淋巴细胞白血病; 细胞免疫治疗; 靶向药物; 异基因造血干细胞移植

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

虽然成人急性淋巴细胞白血病(ALL)化疗完全缓解(CR)率接近 90%,但长期生存率仅 40%~50%^[1]。急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)中 2/3 患者为费城染色体(Ph)阴性,其临床表现及预后具有较大异质性。传统 Ph 阴性的 B-ALL 治疗以多药联合化疗为主,临床疗效与患者年龄、遗传学特征、化疗敏感性及缓解后微小残留病(MRD)密切相关。目前异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍是治愈 Ph 阴性 B-ALL 最重要的手段,尤其是高危患者^[2-3]。但仍有 24%~58% 患者面临异基因移植后复发,复发后长期生存率不足 20%^[4-6]。随着细胞免疫治疗及靶向药物治疗的快速发展,复发难治性 Ph 阴性 B-ALL 临床疗效有了极大改善。如何将免疫靶向治疗与 allo-HSCT 结合以更好改善 Ph 阴性 B-ALL 患者长期生存是未来研究探索热点。本文将阐述不同靶向药物及免疫治疗与 allo-HSCT 联合治疗 Ph 阴性 B-ALL。

一、贝林妥欧单抗(Blinatumomab)

Blinatumomab 是一种靶向 CD3⁺CD19⁺分子的双特异性单克隆抗体,可同时与 CD19 阳性 B 淋巴细胞(简

称 B 细胞)和内源性 CD3 阳性 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)结合,激活内源性 T 细胞,进而杀伤 CD19 阳性的 B 细胞急淋肿瘤细胞,达到治疗 B-ALL 的目的。CD19 广泛表达在 B 细胞,90% 以上 B-ALL 患者 CD19 表达阳性。多项研究报道 Blinatumomab 治疗复发难治性 Ph 阴性 B-ALL CR 率可达 33%~50%^[7-8]。鉴于其在复发难治性 B-ALL 中的疗效,2014 年 Blinatumomab 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐用于复发难治性或 MRD 阳性的成人及儿童 B-ALL。

1. 作为挽救性化疗桥接移植

复发 B-ALL 再缓解率低,长期生存率约为 25%~50%^[9-10]。化疗后取得再次缓解后桥接 allo-HSCT 有可能改善复发患者的长期生存率。一项全球多中心Ⅲ期研究纳入 208 例 1~30 岁首次复发的 B-ALL 患者,诱导强化疗后随机接受强化疗巩固或 Blinatumomab 治疗,1 个疗程后 Blinatumomab 组患者 MRD 阴性率明显高于强化疗组(75% 比 32%, $P < 0.01$),73% 接受 Blinatumomab 治疗的患者后续衔接 allo-HSCT 巩固治疗,而强化疗组仅 45% 有移植机会($P < 0.001$)^[11]。Ⅲ期 TOWER 研究报道了 65 例成人复发难治性 ALL 患者在 Blinatumomab 治疗缓解后桥接移植,18 个月总生存(OS)率为 57%,其中首次复发且 Blinatumomab 治疗后获得 MRD 阴性后进行 allo-HSCT 患者 OS 率可达 80%^[12]。美国多中心真实世界研究报道 Blinatumomab 桥接 allo-HSCT 治疗(106 例)后 3 年 OS 率和无进展

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970158、82170205)

作者单位:310006 杭州,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心 浙江大学医学中心良渚实验室 浙江大学血液学研究所 浙江省干细胞与细胞免疫治疗工程实验室

通讯作者:罗依, E-mail: luoyijr@zju.edu.cn

生存(PFS)率分别为 48% 及 53.6%^[13]。

2. MRD 阳性患者移植前清除残留

移植前的 MRD 水平与移植后复发及生存密切相关^[12-13], B-ALL 患者移植前达到 MRD 阴性至关重要。NCCN 推荐 Ph 阴性 ALL 患者在诱导巩固过程中应密切监测 MRD, 持续不能转阴患者推荐 Blinatumomab 清除残留治疗^[14]。多中心单臂 BLAST 研究显示对强化疗后 MRD 持续阳性(MRD $\geq 10^{-3}$) 的 116 例 B-ALL 患者予以 Blinatumomab 治疗, 第 1 周期治疗后 78% 患者获得 MRD 阴性, 其中 73% 接受 HSCT; MRD 阴性患者接受 allo-HSCT 后中位 OS 为 36.5 个月, 5 年 OS 率为 43%^[15-16]。Boissel 等^[17]的真实世界研究数据结果显示, 83 例 MRD 阳性 Ph 阴性 B-ALL 患者治疗后 MRD 转阴率可达 93%, 56 例可评估患者移植后 1 年累积非复发死亡率(NRM)为 10.1%。

3. 移植后维持治疗

高危复发 B-ALL 移植后早期预防治疗是否能降低移植后复发及如何选择预防方案是未来的研究方向。复发难治性 B-ALL、移植前 MRD 阳性等高危患者移植后复发率明显较高, 报道约为 48% ~ 59%^[18-19]。一项前瞻性单臂 II 期临床研究对高危复发 B-ALL 患者在 HSCT 后 100 天预防性使用 Blinatumomab (每日 28 μg , 持续静脉输注 28 日, 每隔 3 个月为 1 周期, 共 4 周期), 共 21 例患者接受至少 1 周期治疗, 中位随访时间 14.3 个月, 1 年 OS 率和 PFS 率分别为 85% 及 71%, 累积复发率(CIR)为 29%。Blinatumomab 耐受性良好, 无治疗相关死亡, 最常见的严重不良事件是血细胞减少, 包括白细胞减少(19%)和中性粒细胞减少(19%)。Blinatumomab 预防无效患者多为 T 细胞功能缺陷, T 细胞表面表达更多抑制性免疫检查点, 提示移植后 Blinatumomab 预防治疗疗效依赖于 T 细胞功能^[20]。未来需要更多 allo-HSCT 后维持治疗进一步验证疗效及优化预防方案。

4. 移植后复发治疗

移植后复发患者再次缓解率低, 长期生存率不足 20%, 传统化疗治疗相关死亡率高^[6, 18]。一项多中心回顾性 II 期研究报道 64 例 allo-HSCT 后复发患者接受 Blinatumomab 挽救性治疗, 43% 可获得 CR 或部分血液学恢复的 CR(CRh)^[21]。SFGM-TC 的多中心回顾性研究比较 Blinatumomab 单药(50 例)及 Blinatumomab 联合供者淋巴细胞输注(DLI, 22 例)治疗移植后的复发情况, Blinatumomab 联合 DLI 组 CR 率高于 Blinatumomab 单药组(82% 比 50%, $P=0.018$), 两组 OS 率比较差异无统计学意义(30.5% 比 43.0%, $P=0.31$)^[22]。浙江大学医学院附属第一医院报道 Blinatumomab 治疗 4 例单

倍体 HSCT 后 HLA 单倍体丢失(HLA-Loss)阳性复发患者均获得 CR/CRh, 提示 Blinatumomab 对 HLA-Loss 阳性复发患者仍有效^[23]。

5. 主要不良反应

与传统化疗相比, Blinatumomab 不良反应较低, 临床试验结果提示标准治疗后复发的 B-ALL 患者接受 Blinatumomab 治疗相比传统大剂量化疗疗效及安全性更佳^[24]。Blinatumomab 被报道的常见不良反应为细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性。TOWER 研究显示, 接受 Blinatumomab 治疗患者中 3 级及以上 CRS 的发生率为 4.9%, 3 级及以上神经系统事件的发生率为 9.4%^[12]。值得注意的是, 多数研究中排除了中枢神经系统或有髓外病灶的 B-ALL 患者, 因此 Blinatumomab 对上述疾病疗效并不确切。目前普遍认为 Blinatumomab 治疗期间需要进行中枢神经系统鞘内注射以预防中枢神经系统白血病。

二、奥加伊妥珠单抗(Inotuzumab Ozogamicin, Ino)

CD22 广泛表达在 B-ALL 细胞表面, 而在正常组织及造血干细胞中不表达, 是理想的 ALL 治疗靶标。Ino 是一种抗体药物偶联物(ADC), 由抗 CD22 人源化单克隆抗体与一种细胞毒制剂卡奇霉素(calicheamicin)偶联组成。当药物与 ALL 细胞表面 CD22 靶向结合后, CD22-结合物复合物被内吞进入胞内, 而后释放细胞毒制剂卡奇霉素, 诱导双链 DNA 断裂从而引发肿瘤细胞凋亡。值得一提的是, 其抗肿瘤作用并不依赖于 T 细胞。Ino 于 2017 年被 FDA 批准用于难治复发性成人 B-ALL, 2021 年 12 月在我国批准上市, 是国内目前唯一批准上市用于治疗 ALL 的 ADC 药物。

1. 作为挽救性化疗桥接移植

INO-VATE 是一项在复发难治性 B-ALL 患者中比较 Ino 与标准化疗的疗效和安全性的随机对照研究。Ino 治疗组(164 例)中有 80.7% 的患者获得 CR 或 CR 伴不完全血液学缓解(CRi), 明显优于传统化疗的缓解率(29.4%), 且 78.4% 的应答患者获得 MRD 阴性。Ino 治疗组 42.7% 的患者接受 HSCT, 而传统化疗组仅 11.1% 患者有条件进行 HSCT。综合 INO-VATE 和早期的 I/II 期 1010 研究中共 101 例患者在 Ino 治疗后接受了 allo-HSCT, 2 年 OS 率为 41.4%^[25]。真实世界研究数据显示复发难治性 B-ALL 应用 Ino 治疗后 CR 率为 62.4% ~ 80.0%^[26-28]。一项回顾性研究报道了 Ino 作为复发难治性 B-ALL 移植前桥接治疗(34 例), 80% 患者可接受 HSCT, 移植后 1 年 OS 率达 58%^[29]。

Ino 治疗肝脏不良事件较为常见。药物中的细胞毒药物卡奇霉素会损伤肝脏上皮细胞及干细胞, 红细

胞聚集阻塞肝静脉窦血流导致肝静脉闭塞病(VOD)发生。INO-VATE 长期随访结果显示接受 Ino 治疗患者移植后 VOD 发生率为 14%, 高于标准治疗组的 2.1%^[30]。HSCT 使用双烷基化剂预处理方案是患者发生 VOD 的关键因素。2021 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议中一项真实世界回顾性研究 17 例患者在 Ino 治疗后接受 HSCT, 结果发现无患者出现 VOD, 此研究中 allo-HSCT 前 Ino 中位治疗周期为 2 个, allo-HSCT 在 Ino 治疗结束后 2 个月实施, 且避免了双烷基化剂预处理^[31]。因此, 目前推荐 Ino 治疗 2 个周期后桥接 allo-HSCT, 建议停药 4 周后再进行移植。移植前后可预防性使用熊去氧胆酸降低 VOD 发生风险。

2. 移植后复发治疗

鉴于 Ino 的高缓解率, 也被应用于 HSCT 后复发 B-ALL 患者。日本一项真实世界研究报道 10 例 HSCT 后复发患者应用 Ino 挽救性治疗, CR 率达 70%, 所有缓解患者均获得 MRD 阴性, 1 年 PFS 率及 OS 率分别为 40% 和 60%^[32]。意大利一项研究将 Ino 联合 DLI 应用于移植后复发, 8 例患者中 75% 获得 CR 且 MRD 阴性, 中位 PFS 为 12 个月, 中位 OS 未达到, 没有患者出现 VOD^[33]。复发难治性 B-ALL 伴髓外侵犯患者化疗反应差、预后不良。Kayser 等^[34]报道了 Ino 治疗 31 例成人伴髓外侵犯的复发难治性 B-ALL, 2 疗程后 17 例(55%)患者取得 CR, 9 例患者(29%)取得部分缓解(PR), 1 年 OS 率为 53%, 但大部分患者再次出现疾病进展, 2 年 OS 率仅 18%。小样本临床研究开始探索高危患者 HSCT 后维持治疗, 临床疗效及安全性有待进一步验证。

3. Ino 的剂量探索

近期来自 MD Anderson 的研究提出一种 mini-hyper-CVD 联合剂量调整 Ino 的挽救性治疗方案, 分为两个阶段: 早期诱导阶段 Ino 每个疗程总剂量为 1.3~1.8 mg/m², 巩固阶段 Ino 每个疗程总剂量为 1.0~1.3 mg/m², 方案调整后 Ino 诱导及巩固阶段总剂量分别为 0.9 mg/m² 及 0.6 mg/m², 且加入 Blinatumomab 巩固治疗。110 例患者总体反应率及 CR 率分别为 82% 及 63%, 53 例患者后续接受了 allo-HSCT。方案调整后 Ino 剂量下调, VOD 发生率由 13% 下降至 2%^[28]。国内各中心也尝试了剂量调整的 Ino 挽救性治疗方案, 中国医学科学院血液病医院采用 Ino 0.6 mg/m² 联合或者不联合化疗; 博仁医院采用 2 次给药方案(成人每次最大给药剂量分别为 1 mg)均取得不错疗效, 相关研究结果在 2023 年第 28 届欧洲血液学协会年会上展示^[35-36]。Ino 剂量调整及联合治疗方案需要更大病例数的临床研究探索及证实。

三、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法

CAR-T 免疫疗法采用经过基因工程改造的能表达靶向特定抗原的嵌合抗原受体 T 细胞。CAR-T 精确识别体内肿瘤细胞, 并高效、定向杀灭肿瘤细胞, 从而达到治疗恶性肿瘤的目的。过去十年, CAR-T 疗法取得较大进展, 极大提高了血液系统恶性肿瘤的缓解率和长期生存率。目前, 全球共有 9 款 CAR-T 产品获批上市, 6 款靶向 CD19, 其中 Tisagenlecleucel 被批准用于复发难治性 B-ALL。

1. CAR-T 治疗桥接 allo-HSCT

CAR-T 治疗复发难治性 B-ALL 疗效明确, 缓解率可达 80% 以上^[37-39], 相关报道结果显示 CAR-T 治疗后 B-ALL 远期复发率为 20%~70%^[40]。CAR-T 治疗获得缓解 B-ALL 患者是否需要桥接移植仍存在争议。一项 Tisagenlecleucel 的全球 II 期临床试验中, 61 例缓解患者中仅 8 例接受 allo-HSCT, 随访 12 个月无事件生存(EFS)率及 OS 率分别为 50% 及 76%。此研究中 CAR-T 持续存在时间较长, 输注 6 个月后仍有 83% 存在 B 细胞缺乏^[38]。然而, 在 Fred Hutchinson 癌症研究中心的一项 1/2 期临床试验中, 接受 CD19 CAR-T 治疗的 53 例患者中 45 例获得 MRD 阴性 CR, 其中 18 例接受 allo-HSCT, 多因素分析结果证明 CAR-T 治疗后桥接 allo-HSCT 患者具有较好的 EFS^[41]。国内胡豫团队报道 58 例复发难治性 B-ALL 接受 CAR-T 治疗后, 无既往 HSCT 及移植禁忌患者均推荐 allo-HSCT 巩固。Allo-HSCT 可提高患者的无复发生存期, 尤其是 HSCT MRD 阳性或具有不良遗传学改变的患者^[42]。陆佩华团队开展的 I/II 期临床研究报道 110 例 B-ALL 患者接受 CD19 CAR-T 治疗, 其中 73.5% 接受 allo-HSCT, 结果显示 1 年无白血病生存(LFS)率(76.9% 比 11.6%, $P < 0.0001$)及 OS 率(79.1% 比 32.0%, $P < 0.0001$)明显优于未接受移植患者, 多因素分析结果证实 allo-HSCT 可改善 CAR-T 的预后^[43]。黄河团队开展了一项多中心回顾性研究评估患者在 CAR-T 治疗后是否可以从单倍体 HSCT 中受益, 共入组 122 例接受 CD19 CAR-T 治疗患者, 其中 55 例进行单倍体 HSCT, 67 例未接受 allo-HSCT; 与非移植相比, 接受单倍体 HSCT 患者 2 年 OS 率(77.0% 比 36.4%, $P < 0.001$)和 LFS 率(65.6% 比 32.8%, $P < 0.001$)更高。此外, 移植前 MRD 阴性预示着 allo-HSCT 较好的临床预后^[44]。因此, CAR-T 治疗后是否需要衔接 allo-HSCT 取决于许多因素, 包括 CAR-T 的特性和持久性、B 细胞缺乏持续时间、医疗中心治疗经验及患者基础情况及意愿。虽然国内外许多中心倾向于 CAR-T 治疗后巩固 allo-

HSCT, 仍需大规模多中心随机临床研究进一步证实。

CAR-T 治疗后桥接 allo-HSCT 是否增加移植过程的感染、植入不良及其他相关并发症也是关注的热点。浙江大学医学院附属第一医院报道 CAR-T 治疗后取得 MRD 阴性 CR 的 B-ALL 患者 allo-HSCT 后生存与一线巩固 allo-HSCT 的患者比较差异无统计学意义, 且两组患者在植入情况、感染病毒、EB 病毒/巨细胞病毒(CMV)感染及移植物抗宿主病(GVHD)发生率方面比较差异均无统计学意义^[45]。陆佩华团队报道 27 例患者 CAR-T 治疗后桥接 allo-HSCT, 其血小板植入时间晚于化疗后桥接 allo-HSCT 的患者(14 天比 12 天, $P=0.026$), 且 II 度急性 GVHD(aGVHD)发生率(48.1% 比 25.6%, $P=0.016$)更高, 但其他并发症及生存时间比较差异无统计学意义^[46]。

2. 治疗移植后复发

Brudno 等^[47]首次在 allo-HSCT 后复发且化疗和 DLI 无效的患者中回输供者来源 CD19 CAR-T。20 例 B 系淋巴瘤患者中 6 例患者取得 CR, 2 例 PR。其中 5 例 B-ALL 中 4 例取得 MRD 阴性 CR。德国多中心真实世界研究报道了 allo-HSCT 后复发接受 Tisagenlecleucel 治疗结果, 65 例患者为 allo-HSCT 后复发, 16 例既往未接受过 HSCT, 共 71 例 CAR-T 治疗后获得疾病缓解。既往是否接受 allo-HSCT 患者在 CRS 及免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)发生率方面比较差异均无统计学意义。HSCT 后复发早晚与 CAR-T 治疗后疗效密切相关。Allo-HSCT 后 6 个月内复发患者 EFS 率(18.4% 比 55.5%)及 OS 率(16.0% 比 74.8%)明显低于远期复发患者^[48]。研究者进一步纳入欧洲多中心回顾性数据, 145 例 HSCT 后复发 B-ALL 患者接受 Tisa-cel 治疗, 63% 发生 CRS, 11% 发生 ICANS, 2 年 EFS 率和 OS 率分别为 44.3% 和 64.0%。同样, 早期复发患者的 2 年 EFS(19.5% 比 53.0%, $P=0.001$)、OS 率(35.9% 比 78.2%, $P=0.001$)及 CIR(43.5% 比 24.6%, $P=0.001$)更低^[49]。对于难治复发性 B-ALL, 尤其是 HSCT 后复发, 前期多线化疗会不同程度影响 T 细胞功能, 且肿瘤负荷较高状态下患者体内难以采集足够自体 T 细胞, 导致自体 CAR-T 制备存在困难, 供者来源 CAR-T 更具有临床可及性。Zhang 等^[50]报道 43 例 allo-HSCT 后复发回输供者来源 CD19 CAR-T, CR 率为 79%, 88% 患者出现 CRS, 2 例并发 II 度以下 aGVHD, 1 年 EFS 为 43%。博仁医院报道了 21 例移植后复发 B-ALL 序贯接受 CD19 CAR-T 及 CD22 CAR-T 治疗患者, 其 18 个月 OS 率及 EFS 率分别为 88.5% 和 67.5%^[51]。Del Bufalo 等^[52]在 13 例儿童/年轻成人中开展供者来源二代 CD19 CAR-T 治疗移植后复发, 整

体骨髓抑制、CRS 及 ICANS 情况与自体 CAR-T 类似, 仅 1 例患者并发急性 GVHD 且在治疗后迅速缓解。在浙江大学医学院附属第一医院与新桥医院共同开展的 I 期临床试验(NCT04516551)中, 9 例 allo-HSCT 后复发患者应用供者来源 CD19 CAR-T 治疗, 所有患者均获得 CR/CRi, 1 年的 PFS 率和 OS 率分别是 76.2% 及 85.7%。主要不良事件为血液学毒性, 3 例患者合并急性 GVHD, 经过治疗均获得 CR^[53]。河北燕达陆道培医院报道了 41 例 B-ALL 患者 CAR-T 序贯二次 allo-HSCT 的疗效, 3 年 OS 率为 48.9%, LFS 率为 41.8%, 累计复发率为 8.8%, 非复发死亡率为 51.1%。首次移植后复发时间 >6 个月组生存率较差(45% 比 75%, $P=0.017$)。因此 CAR-T 序贯二次移植使得部分患者获得长期生存, 但 NRM 较高^[54]。

黄晓军团队报道对移植后 MRD 阳性患者抢先性输注供者来源 CAR-T 治疗, 12 例患者均获得 MRD 转阴, 2 例患者后续疾病复发, 1 例患者 BCR-ABL 基因转阳, 余 9 例患者持续 MRD 阴性存活^[55]。以上回顾性研究提示供者来源 CAR-T 可进一步提高移植后复发患者缓解率, 但需要更多前瞻性临床研究进一步验证安全性及优化治疗方案。

3. 作为 allo-HSCT 一部分

虽然同种异体 CAR-T 制备的可行性高, 但是异体 CAR-T 存在易被患者免疫迅速清除的问题。因此, CAR-T 作为预处理清除肿瘤细胞和 B 细胞, 随后输注造血干细胞, 有望实现达到植入状态且异体 CAR-T 细胞的扩增和持续存在。解放军军事医学科学院纳入了 1 例 71 岁复发难治性 ALL 患者, 在疾病复发状态接受 VILD(长春地辛 + 伊达比星 + 培门冬酶 + 地塞米松)化疗后分次递增回输供者单倍体来源 CD19 CAR-T(d0), 在第 4 天回输同一供者造血干细胞, 在 CAR-T 回输后第 15 天患者体内检测不到肿瘤细胞, 第 21 天达到供者完全嵌合^[56]。该团队后续报道此方案应用于 2 例 B-ALL 患者均获得了 MRD 阴性缓解且供者完全植入。2 例患者合并 GVHD, 1 例无病生存 20 个月, 1 例未能获得血液学恢复死于严重感染^[57]。新桥医院报道了 1 例 B-ALL 接受 FBC(氟达拉滨 + 白消安 + 环磷酰胺)联合供者来源 CD19 CAR-T 预处理后, 回输供者造血干细胞, 成功植入并获得完全供者嵌合, 并且无 GVHD 及严重 CRS 的发生^[58]。目前, CAR-T 与造血干细胞共输注移植方案仍处于临床前研究及少量个案报道, 未来需要更多研究探索。

四、抗 CD20 单克隆抗体

大约 30% 的 B-ALL 表达 CD20, 既往 MD Anderson

肿瘤研究中心的研究报道 CD20 表达与 B-ALL 较高复发率相关,预示不良预后^[59]。利妥昔单抗为抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体,1997 年被 FDA 批准上市,可迅速减少 CD20 阳性的正常细胞或者 B-ALL。标准化疗中加入 CD20 单抗是否能改善 CD20 阳性 B-ALL 疗效存在争议。Maury 等^[60]报道,相比于单纯化疗治疗复发难治性 B-ALL,加入利妥昔单抗后接受 allo-HSCT 比例更高,且具有较低复发率和较高的 PFS 率和 OS 率。然而 UKALL14 III 期临床试验(NCT01085617)数据提示加入利妥昔单抗并不能改善 B-ALL(不论 CD20 表达状态)的 PFS 率或 OS 率^[61]。MD Anderson 肿瘤研究中心发现 hyper-CVAD 联合奥法木单抗治疗成人初诊 Ph 阴性 B-ALL 的 EFS 率及 OS 率优于利妥昔单抗联合治疗^[62]。因此新的抗 CD20 单抗,如奥法妥木单抗、奥妥珠单抗是否可改善 B-ALL 的预后,如何与其他靶向药物或化疗联合,都需要更多的研究来解答。

五、总结

在靶向药物及细胞免疫治疗迅速发展的时代,Ph 阴性 B-ALL 患者的诊治有了很多新选择的同时也带来了新的挑战。如何将新的治疗方案与 allo-HSCT 更好地联合以进一步改善患者的缓解率及长期预后是未来的重要课题,需要更多的研究来探索。

参 考 文 献

- [1] Gupta A, Nshuti L, Grewal US, et al. Financial Burden of Drugs Prescribed for Cancer-Associated Symptoms [J]. JCO Oncol Pract, 2022, 18(2): 140-147.
- [2] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; 2021 update [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 145.
- [3] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients; final results of the International ALL Trial (MRC UKALL X II/ECOG E2993) [J]. Blood, 2008, 111(4): 1827-1833.
- [4] Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia; analysis of the LALA-94 trial [J]. J Clin Oncol 2004, 22(20): 4075-4086.
- [5] Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission; a prospective sibling donor versus no-donor comparison [J]. Blood, 2009, 113(6): 1375-1382.
- [6] Poon LM, Hamdi A, Saliba R, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(7): 1059-1064.
- [7] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 836-847.
- [8] Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia; a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 57-66.
- [9] Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2016, 101(12): 1524-1533.
- [10] Mi JQ, Wang X, Yao Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (II): prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1091 cases [J]. Leukemia, 2012, 26(7): 1507-1516.
- [11] Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(9): 833-842.
- [12] Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study [J]. Cancer, 2019, 125(23): 4181-4192.
- [13] Badar T, Szabo A, Litzow M, et al. Multi-institutional study evaluating clinical outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after blinatumomab in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia; real-world data [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(8): 1998-2004.
- [14] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(9): 1079-1109.
- [15] Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2018, 131(14): 1522-1531.
- [16] Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(11): 2665-2673.
- [17] 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.
- [18] Piemontese S, Boumendil A, Labopin M, et al. Leukemia relapse following unmanipulated haploidentical transplantation; a risk factor analysis on behalf of the ALWP of the EBMT [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 68.
- [19] Zhao XS, Liu YR, Xu LP, et al. Minimal residual disease status determined by multiparametric flow cytometry pretransplantation predicts the outcome of patients with ALL receiving unmanipulated haploidentical allografts [J]. Am J Hematol, 2019, 94(5): 512-521.
- [20] Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2022, 139(12): 1908-1919.
- [21] Stein AS, Kantarjian H, Gökbuget N, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(8): 1498-1504.
- [22] Chauvet P, Paviglianiti A, Labopin M, et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation; a study of the SFGM-TC [J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(1): 72-79.
- [23] Wu H, Cai Z, Shi J, et al. Blinatumomab for HLA loss relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. Am J Cancer Res 2021, 11(6): 3111-3122.
- [24] Maese LD, Pulsipher MA. Blinatumomab Conundrum in Low-Risk Relapsed B-Cell ALL [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(25): 4087-4092.
- [25] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 740-753.
- [26] Badar T, Szabo A, Wadleigh M, et al. Real-World Outcomes of Adult B-Cell Acute Lymphocytic Leukemia Patients Treated With Inotuzumab Ozogamicin [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(8): 556-560. e552.
- [27] Jabbour E, Sasaki K, Short NJ, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2021, 127(12): 2025-2038.

- [28] Kantarjian H, Haddad FG, Jain N, et al. Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):44.
- [29] Stelmach P, Wethmar K, Groth C, et al. Blinatumomab or Inotuzumab Ozogamicin as Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(10):e724-e733.
- [30] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study [J]. *Cancer*, 2019, 125(14):2474-2487.
- [31] Cahill K, Alban J, Mortel M, et al. Low incidence of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (INO) followed by allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) [C]. 2021 ASCO Annual Meeting, 2021.
- [32] Izumi A, Tachibana T, Ando T, et al. A case series of patients treated with inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2022, 115(1):69-76.
- [33] 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.
- [34] Kayser S, Sartor C, Luskun MR, et al. Outcome of relapsed or refractory acute B-lymphoblastic leukemia patients and BCR-ABL-positive blast cell crisis of B-lymphoid lineage with extramedullary disease receiving inotuzumab ozogamicin [J]. *Haematologica*, 2022, 107(9):2064-2071.
- [35] Lv M, He Y, Yang DL, et al. PBI731 Inotuzumab ozogamicin in lymphoid b-cell malignancy: a single center analysis in the real world [C]. European Hematology Association, 2023.
- [36] Liu S, An L, Zhao D, et al. The treatment response of a two-dose regimen of dose-adjusted Inotuzumab in relapsed/refractory B-ALL [C]. European Hematology Association, 2023.
- [37] Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):449-459.
- [38] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.
- [39] Hu Y, Wu Z, Luo Y, et al. Potent Anti-leukemia Activities of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells against CD19 in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13):3297-3306.
- [40] Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):41.
- [41] Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2019, 133(15):1652-1663.
- [42] Jiang H, Li C, Yin P, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):1113-1122.
- [43] Zhang X, Lu XA, Yang J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(10):2325-2338.
- [44] Zhao H, Wei J, Wei G, et al. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):42.
- [45] Yang TT, Meng Y, Kong DL, et al. Comparable outcomes in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia receiving haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Pretransplant minimal residual disease-negative complete remission following chimeric antigen receptor T-cell therapy versus chemotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:934442.
- [46] Zhao YL, Liu DY, Sun RJ, et al. Integrating CAR T-Cell Therapy and Transplantation: Comparisons of Safety and Long-Term Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CAR T-Cell or Chemotherapy-Based Complete Remission in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:605766.
- [47] Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1112-1121.
- [48] Bader P, Rossig C, Hutter M, et al. CD19 CAR-T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11):2436-2448.
- [49] Bader P, Alonso A, Attarbaschi A, et al. Treatment of post-transplant relapse in children, adolescents and young adults with BCP ALL using CD19-CAR-T: a European retrospective analysis or real-world data [C]. European Hematology Association, 2023.
- [50] Zhang C, Wang XQ, Zhang RL, et al. Donor-derived CD19 CAR-T cell therapy of relapse of CD19-positive B-ALL post allotransplant [J]. *Leukemia*, 2021, 35(6):1563-1570.
- [51] Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(6):671-679.
- [52] Del Bufalo F, Becilli M, Rosignoli C, et al. Allogeneic, donor-derived, second-generation, CD19-directed CAR-T cells for the treatment of pediatric relapsed/refractory BCP-ALL [J]. *Blood*, 2023, 142(2):146-157.
- [53] Luo Y, Gao L, Liu J, et al. Donor-derived Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T cells GC007g for r/r B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allo-HSCT: A Phase 1 Trial [C]. European Hematology Association, 2023.
- [54] Cao XY, Qiu LY, Zhang JP, et al. [CART therapy followed by allo-HSCT for patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after the first hematopoietic stem cell transplantation] [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 42(4):318-323.
- [55] Zhao XY, Xu ZL, Mo XD, et al. Preemptive donor-derived anti-CD19 CAR T-cell infusion showed a promising anti-leukemia effect against relapse in MRD-positive B-ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2022, 36(1):267-270.
- [56] Cai B, Guo M, Wang Y, et al. Co-infusion of haplo-identical CD19-chimeric antigen receptor T cells and stem cells achieved full donor engraftment in refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):131.
- [57] Yu C, Cai B, Wang Y, et al. Co-infusion of high-dose haploidentical donor cells and CD19-targeted CART cells achieves complete remission, successful donor engraftment and significant CART amplification in advanced ALL [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920927605.
- [58] Zhang C, Kong PY, Li S, et al. Donor-derived CAR-T Cells Serve as a Reduced-intensity Conditioning Regimen for Haploidentical Stem Cell Transplantation in Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of the Literature [J]. *J Immunother*, 2018, 41(6):306-311.
- [59] Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 113(25):6330-6337.
- [60] Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11):1044-1053.
- [61] Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(4):e262-e275.
- [62] Sasaki K, Kantarjian HM, Morita K, et al. Hyper-CVAD plus ofatumumab versus hyper-CVAD plus rituximab as frontline therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis [J]. *Cancer*, 2021, 127(18):3381-3389.

(收稿日期:2023-09-10)

(本文编辑:余晓曼)