



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.005

· 综述与讲座 ·

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

张潇予 张荣莉 姜尔烈

【摘要】 造血干细胞移植(HSCT)目前仍是成人急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者获得长期无病生存的最重要的治疗方式。相比于异基因 HSCT(allo-HSCT),自体 HSCT(auto-HSCT)具有非常明显的优势,包括较低的治疗相关死亡率、患者年龄限制放宽、无供者限制等。但 auto-HSCT 后的复发仍是需要解决的重要问题。近年来,越来越多患者通过新型靶向药物或免疫治疗获得了更迅速、更持续的深度缓解,为桥接 auto-HSCT 治疗创造了条件与机会,也为移植后的维持治疗提供了更多选择。在靶向药物及免疫治疗时代,auto-HSCT 迎来了发展的重大契机。

【关键词】 急性 B 淋巴细胞白血病; 自体造血干细胞移植; 微小残留病; 靶向治疗; 免疫治疗

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是成人常见的急性白血病类型之一,化疗后完全缓解(CR)率达 70%~90%,但仍有超过一半的患者在强化巩固化疗期间出现复发,故成人 B-ALL 长期无病生存(DFS)率仍有较大的提高空间。目前缓解后的巩固强化治疗方案主要包括巩固化疗、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。单纯化疗不能使患者获得长期持续缓解,allo-HSCT 被认为是缓解后长期生存的标准治疗方案^[1],但急性移植抗宿主病等移植后并发症、相对较高的治疗相关死亡率、缺乏合适供者等均是 allo-HSCT 不可忽视的重要障碍。auto-HSCT 是在大剂量化疗/放疗后,将患者自身造血干细胞回输,重建其造血系统,相较于 allo-HSCT 具有独特的优势^[2],包括移植相关死亡率更低、患者年龄限制放宽、不受供者限制、移植后生活质量较高、更易开展等。但由于移植后较高的复发率,早期的临床试验结果认为 auto-HSCT 与化疗相比并无显著优势。本文探讨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 auto-HSCT 在治疗新时代的应用。

一、auto-HSCT 治疗 B-ALL 的研究进展

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)引入治疗后显著提高了 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)患者化疗的缓解率及缓解深度,越来越多的临床医生开始重新审视 auto-HSCT 的应用及疗效。欧洲骨髓移植协作组(EBMT)曾报道了不同年代 auto-HSCT 疗效的改善,对于纳入的 CR1 Ph⁺ ALL 患者,1996~2001 年、2002~2006 年、2007~2010 年的 auto-HSCT 后 3 年总生存期(OS)率分别为 16%、48%、57%,3 年无白血病生存(LFS)率分别为 11%、39%、52%^[2]。2018 年 EBMT 的急性白血病工作组的一项研究回顾性分析了 569 例 Ph⁺ ALL 患者,结果发现,相比于同胞全相合 HSCT(MSD-HSCT)和无关供者 HSCT(URD-HSCT),auto-HSCT 后复发率更高(28%比 19%比 48%),但非复发死亡率(NRM)显著更低(18%比 22%比 2%)。尤其 auto-HSCT 后 2 年 OS 率及 LFS 率分别达 70%及 52%,与 allo-HSCT 的 OS 率和 LFS 率比较差异均无统计学意义^[3]。同时,越来越多的临床研究结果均表明,自体移植前获得深度缓解可显著降低 auto-HSCT 后复发率,改善移植后疗效^[4-6],提示 auto-HSCT 可考虑作为低水平微小残留病(MRD)患者的治疗方案^[5]。最新美国血液和骨髓移植协会(ASBMT)指南推荐,对于成人 B-ALL,不论是否存在费城染色体,移植前 MRD 的状态是影响 auto-HSCT 后复发率、OS 率及 DFS 率的重要影响因素,对于达到 MRD 阴性状态且不适合 allo-

基金项目:细胞生态海河实验室创新基金(HH22KYX0034)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室 国家血液系统疾病临床医学研究中心 细胞生态海河实验室(张潇予、张荣莉、姜尔烈);天津医学健康研究院(张潇予、张荣莉、姜尔烈)

通讯作者:张荣莉,E-mail:zhangrongli@ihcams.ac.cn;姜尔烈,E-mail:jianglerlie@ihcams.ac.cn

HSCT 的患者, auto-HSCT 可作为一种可能的巩固方案^[7]。我中心近 10 年在 B-ALL auto-HSCT 中积累了较多经验, 我们认为对于 3 个疗程后获得 MRD 阴性且至移植前持续阴性的患者, auto-HSCT 的 OS 率不低于 allo-HSCT, 且 auto-HSCT 患者可获得更低的非复发死亡率^[8]。最近一项回顾性研究结果发现移植前获得 MRD 阴性患者 auto-HSCT 与 allo-HSCT 的 3 年 OS 率 (72.7% 比 68.5%) 及 LFS 率 (62.8% 比 56.1%) 比较差异均无统计学意义^[9]。

基于以上研究结果, 对于治疗早期就获得缓解且 MRD 持续阴性的患者, auto-HSCT 后复发风险低, 是最适宜 auto-HSCT 的患者群。近年, 新型靶向药物和免疫治疗使更多的患者迅速获得 MRD 持续阴性, 伴随 auto-HSCT 技术的进展并结合 MRD 等结果对患者危险程度分层进一步优化, 为 auto-HSCT 创造了重大的发展契机。

二、靶向药物及免疫治疗结合 auto-HSCT 的治疗模式探索

以三代 TKI、抗体偶联类药物、免疫靶向抗体为代表的新型治疗方式大大提高了 B-ALL 患者的缓解率及缓解深度, 使得更多患者有机会接受 auto-HSCT。但在新药时代背景下, 探究靶向药物与自体移植的协同增效治疗方案, 设计出提高生存率及生存质量的治疗策略, 将会进一步提高自体移植的疗效。

1. 新型 TKI 的应用: 在过去的 20 多年内, TKI 的应用已极大改善了 Ph⁺ ALL 患者的治疗缓解率及预后^[10]。值得提到的是, TKI 治疗后的分子生物学缓解给患者行 auto-HSCT 提供了机会及良好预后的基础。二代 TKI 的应用, 包括移植前加强缓解深度及移植后的维持治疗, 已大大改善了 auto-HSCT 患者的生存情况^[9]。然而, 一代、二代 TKI 联合强化疗的分子生物学缓解 (CMR) 率仅 50% ~ 60%, 且仍有许多患者进展为复发难治, 包括发生 ABL 激酶区突变^[11]。三代 TKI 对更广谱的激酶区突变有抑制活性的作用, 尤其可有效克服 T315I 突变, 已有越来越多的研究开始探索如何更有效的应用三代 TKI 以期提高 CMR 率, 改善患者长期预后^[12]。奥雷巴替尼 (Olverembatinib) 是由我国本土团队原创研发的、目前我国唯一的第三代 TKI, 目前已获批的临床适应证为慢性粒细胞性白血病, 前期多项临床试验证明了奥雷巴替尼对白血病细胞的高度选择性及高效抑制性^[13]。与普纳替尼比较, 奥雷巴替尼在临床前研究中也表现出相当甚至更强的抗肿瘤增殖活性^[14]。目前, 奥雷巴替尼在 Ph⁺ ALL 治疗中的临床数据仍在积累中。Li 等^[15]报道了奥雷巴替尼在治

疗儿童复发 Ph⁺ ALL 患者中的疗效, CMR 率达 80%。Wen 等^[16]报道了奥雷巴替尼联合化疗或免疫疗法治疗 5 例移植后复发 Ph⁺ ALL 患者疗效, 1 例患者应用奥雷巴替尼联合贝林妥欧单抗治疗, 2 例患者接受奥雷巴替尼联合供者淋巴细胞输注治疗, 2 例患者应用奥雷巴替尼联合 CD19 + 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗, 所有患者均获得了 CMR。在一项纳入 10 例合并 T315I 突变或疾病进展的 Ph⁺ ALL 患者的临床研究中, 应用奥雷巴替尼单药或联合化疗的 CR 率达 70%, CMR 率达 57.1%^[17]。另一方面, 早期即启动三代 TKI 治疗可使患者获得更高比例的早期 CMR^[18], 取得 CMR 后桥接 HSCT 则可能使更多患者获益。目前三代 TKI 奥雷巴替尼联合 auto-HSCT 尚无较大病例数据结果报道, 我们期待三代 TKI 的应用使更多 Ph⁺ ALL 患者获得更快、更深及更持久的疾病缓解, 为更多的患者提供 auto-HSCT 的机会及条件。

2. 免疫疗法的应用: 目前 CAR-T 在 B-ALL 治疗中的主要靶点包括 CD19、CD22 及 CD20, 并且取得了较为满意的 CR 率。虽然 CAR-T 治疗后桥接 allo-HSCT 显著降低了复发率, 但非复发死亡率增高, 患者并未在生存率的提高上显著获益^[19], 因此这一治疗模式仍有较大探索空间。那么, 患者接受 CAR-T 治疗后获得深度缓解并序贯 auto-HSCT, 有可能既降低了白血病的复发率又降低了治疗相关死亡率。Qiu 等^[20]报道了应用 CD22/CD19 双靶点 CAR-T 治疗桥接 auto-HSCT 在治疗青少年及年轻成人、成人 B-ALL 中的有效性及安全性; 入组的 12 例患者在 CAR-T 治疗前, 9 例 (75%) 为血液学 CR 且 MRD 阴性, 2 例为 MRD 阳性的血液学缓解, 1 例为血液学未缓解; 经 CD22/CD19 双靶点 CAR-T 治疗后, 所有患者均获得 MRD 阴性的血液学 CR, 并全部桥接 auto-HSCT; 自体移植后, 有 6 例患者持续 MRD 阴性已达 2 年, 3 例患者持续 MRD 阴性已达 1 年。这项临床研究数据为 CAR-T 治疗桥接 auto-HSCT 治疗 B-ALL 提供了较为重要的临床经验。

贝林妥欧单抗是一种结合 CD3 和 CD19 的双特异性 T 淋巴细胞接合剂, 根据最新美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南, 已推荐应用于 MRD 持续阳性的 B-ALL 患者以清除 MRD。根据 TOWER 研究结果, 贝林妥欧单抗相比于传统化疗, 可有效清除 MRD^[21]。对于复发难治性 Ph⁺ ALL 患者, 贝林妥欧单抗联合 TKI 的治疗也获得了满意的 CMR^[22]。值得注意的是, 诱导化疗中应用贝林妥欧单抗可达 78% 的 MRD 转阴率, 可使患者迅速获得 CMR^[23]。贝林妥欧单抗在加强患者缓解深度中的有效性, 为桥接 auto-HSCT 提供了条件和机会。Ghobadi 等^[24]报道过应用贝林妥单抗

用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 自体移植后的维持治疗,结果提示 auto-HSCT 后应用贝林妥欧单抗安全有效,且移植后复发的患者对于贝林妥欧单抗疗效比较理想。

奥加伊妥珠单抗即 CD22 单抗-刺孢霉素偶联物。INO-VATE 研究中,奥加伊妥珠单抗相比于传统化疗,在治疗复发难治性 B-ALL 的 CR 率和完全缓解但血细胞计数未完全恢复 (Cri) 率分别为 80.7%、29.4%,且同时获得 MRD 缓解率显著升高 (78.4% 比 28.1%)^[25]。奥加伊妥珠单抗联合 TKI 在治疗复发难治性 Ph⁺ ALL 中也被证明安全有效^[26]。虽然目前没有较大的临床数据报道贝林妥欧单抗或奥加伊妥珠单抗联合 auto-HSCT 的疗效研究,但免疫治疗的早期应用使得患者获得早期缓解,甚至持续的深度缓解,为更多 B-ALL 患者提供了自体移植的机会。

三、总结

auto-HSCT 具有治疗相关死亡率低、患者年龄限制放宽、较易开展、移植后患者生活质量高等优点,适合治疗早期就获得缓解且 MRD 持续阴性的患者。新型靶向药物及免疫治疗可使更多 B-ALL 患者获得早期缓解及持续深度缓解,为患者桥接 auto-HSCT 提供了条件与机会,如何将靶向药物及免疫治疗与 auto-HSCT 更好地结合,值得进一步探索与尝试。

参 考 文 献

- [1] Chang YJ, Pei XY, Huang XJ. Haematopoietic stem-cell transplantation in China in the era of targeted therapies: current advances, challenges, and future directions[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12): e919-e929.
- [2] Giebel S, Labopin M, Gorin NC, et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 411-417.
- [3] Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96: 73-81.
- [4] Dhédin N, Dombret H, Thomas X, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials[J]. *Leukemia*, 2006, 20(2): 336-344.
- [5] Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance)[J]. *Haematologica*, 2014, 99(1): 111-115.
- [6] Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6): 1095-1101.
- [7] DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2113-2123.
- [8] Lyu M, Jiang E, He Y, et al. Comparison of autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-pos-

- itive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 65-74.
- [9] Lv M, Liu L, He Y, et al. Outcomes of allogeneic or autologous stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy in adult patient with B-ALL in CR1 with no detectable minimal residual disease[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(2): 369-378.
- [10] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3711-3719.
- [11] Ribera JM, García O, Moreno MJ, et al. Incidence and outcome after first molecular versus overt recurrence in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia included in the ALL Ph08 trial from the Spanish PETHEMA Group[J]. *Cancer*, 2019, 125(16): 2810-2817.
- [12] Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(12): e618-e627.
- [13] Jiang Q, Li Z, Qin Y, et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T3151-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 113.
- [14] Liu X, Wang G, Yan X, et al. Preclinical development of HQP1351, a multikinase inhibitor targeting a broad spectrum of mutant KIT kinases, for the treatment of imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 88.
- [15] Li X, Zhang J, Liu F, et al. Olverembatinib Treatment in Pediatric Patients With Relapsed Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(9): 660-666.
- [16] Wen Z, Zhou X, Fan Z, et al. Outcomes of Olverembatinib Based Regimen in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Advanced Leukemias: A Real-World, Single-Center Experience[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 12217.
- [17] Liu W, Liu Y, Zhu Y, et al. The First Report of Third-Generation TKI Olverembatinib in Adult Ph/BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia with T3151 Mutation and Relapsed Disease[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 3266-3267.
- [18] Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(18): 5395-5402.
- [19] Park JH, Rivière 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.
- [20] Qiu Y, Wan CL, Xu MZ, et al. Safety and efficacy of CD22 and CD19 CAR-T bridging auto-HSCT as consolidation therapy for AYA and adult B-ALL[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 66.
- [21] Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847.
- [22] 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.
- [23] Gökbuğut 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.
- [24] Ghobadi A, Rettig MP, Cashen AF, et al. Blinatumomab Consolidation Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 3-4.
- [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] 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.

(收稿日期: 2023-09-07)

(本文编辑: 余晓曼)