

# 成人急性淋巴细胞白血病免疫治疗进展\*

张宜婧<sup>1</sup> 沈利<sup>1</sup> 向春丽<sup>1</sup> 陈秋妮<sup>1</sup> 史玉叶<sup>1</sup> 于亮<sup>1</sup>

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;免疫治疗;Inotuzumab ozogamicin;Blinatumomab;嵌合抗原受体 T 细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.016

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

## Progress in immunotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia

**Summary** Adult acute lymphoblastic leukemia is a disease with poor prognosis. In recent years, in addition to the standard chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation, immunotherapy based on monoclonal antibody has played an important role in treating adult acute lymphoblastic leukemia. This review focuses on new immunotherapies for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia.

**Key words** acute lymphoblastic leukemia; immunotherapy; Inotuzumab ozogamicin; Blinatumomab; chimeric antigen receptor modified T-cells

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种淋巴细胞恶性增殖性疾病, 多见于儿童, 且儿童 ALL 获得了高于 90% 的临床治愈, 然而成人 ALL 预后依然较差<sup>[1]</sup>。对于成人 ALL 来说, 除标准化疗及造血干细胞移植外, 免疫治疗的出现拓宽了 ALL 的治疗方案选择, 如抗 CD22 抗体药物 Inotuzumab 治疗急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL), 双特异性抗体药物 Blinatumomab 在复发/难治性 ALL 中应用<sup>[2-3]</sup>。近年来, 迅速发展的嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T 细胞) 治疗 ALL, 特别是对复发/难治性 ALL 的患者带来了新的希望。本文就 ALL 的研究进展及免疫治疗现状进行综述。

### 1 生物标志

根据免疫表型, ALL 可分为 B-ALL 和急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL)<sup>[4-5]</sup>。B-ALL 患者有 B 细胞特异性抗原表达, 如 PAX5、CD19、CD20、CD22、CD24 和 CD79a 的表达, 其中 PAX5 为 B 细胞特异性激活蛋白, 而 CD19、CD20、CD22 在 B 细胞的细胞表面和(或)细胞质中表达, CD20 也是典型的成熟 B 细胞抗原之一, CD79a 在 B 细胞的细胞质中表达<sup>[6]</sup>, CD34 也可表达于白血病干细胞, 通常在前体 B 淋巴细胞中表达<sup>[7]</sup>。而 T-ALL 患者多表达 T 系表面抗原, 包括 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD1a、CD10、CD34、CD52、CD99 和 HLA-DR<sup>[6]</sup>。这些特异性的表面抗原为 ALL 的单克隆抗体治疗及新的免疫治疗方法提供了不可或缺的线索。

### 2 单克隆抗体治疗

#### 2.1 抗 CD22 单克隆抗体

**2.1.1 Inotuzumab ozogamicin** Inotuzumab ozogamicin 是一种 CD22 单抗偶联细胞毒药物 ozogamicin 的特殊抗 CD22 单克隆抗体, 可直接与肿瘤细胞的 CD22 表面抗原结合, 后释放水杨酸, 再与 DNA 螺旋小槽结合, 使得 DNA 双链破坏以及细胞凋亡<sup>[8]</sup>。Inotuzumab ozogamicin 可用于治疗复发/难治性 ALL, Jabbour 等<sup>[9]</sup> III 期临床对照试验入组 326 例复发/难治性患者, 分为 Inotuzumab ozogamicin 治疗组与标准化疗组, 其中标准化疗组患者选择以下 3 种方案之一: 4 个周期 (每个周期 28 d) 的 FLAG (氟达拉滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子) 方案; 4 个周期 (每个周期 15~20 d) 阿糖胞苷和米托蒽醌方案; 高剂量阿糖胞苷方案。其中 164 例患者接受每个疗程开始剂量为 1.8 mg/m<sup>2</sup> 的 Inotuzumab ozogamicin (每个疗程的第 1 天应用 0.8 mg/m<sup>2</sup>, 第 8、15 天应用 0.5 mg/m<sup>2</sup>)。Inotuzumab ozogamicin 组患者的无进展生存时间 (PFS) 明显长于标准化疗组 (5.0 个月 vs 1.8 个月,  $P < 0.001$ ), 进展或死亡的风险低于标准化疗组 ( $HR 0.45; 97.5\% CI 0.34 \sim 0.61, P < 0.001$ ), Inotuzumab ozogamicin 显著延长了总生存时间 (OS) ( $HR 0.77, 97.5\% CI 0.58 \sim 1.03, P = 0.0203$ )。Kantarjian 等<sup>[10]</sup> 临床研究亦证实 Inotuzumab ozogamicin 组的 OS 明显高于标准化疗组, 中位 PFS 明显延长, 且在完全缓解 (CR) 患者中, Inotuzumab ozogamicin 组 MRD 阴性比例更高。这些临床试验结果加速了 Inotuzumab ozogamicin 在 ALL 治疗中的应用。

**2.1.2 Epratuzumab** CD22 抗原在 90% 以上的 B-ALL 患者中表达, Epratuzumab 是一种机制特殊的抗 CD22 单克隆抗体, 它能与 CD22 表面抗原

\*基金项目: 2018 年江苏省卫生健康委员会项目 (No: H2018085)

<sup>1</sup>南京医科大学附属淮安第一医院血液科 (江苏淮安, 223300)

通信作者: 于亮, E-mail: yuliangha@163.com

结合,通过内化后调节 B 细胞的激活与信号传导<sup>[11-12]</sup>。Chevallier 等<sup>[13]</sup> II 期临床试验中评估了将 Epratuzumab 联合长春新碱和地塞米松方案治疗年龄较大的复发/难治性 ALL 患者(>55 岁),试验入组 26 例患者,1 例患者因提前治疗排除在外,参与评估的 25 例患者的总有效率(ORR)为 40%,包括 4 例 CR 和 1 例血小板未完全恢复的完全缓解患者以及 5 例部分缓解患者,这项研究表明 Epratuzumab 联合长春新碱和地塞米松化疗方案对于高危、复发/难治性 CD22 阳性的老年 ALL 患者来说是不错的选择。Advani 等<sup>[14]</sup> II 期临床试验中,成人 CD22 阳性复发/难治性 ALL 患者均给予化疗(氟达拉滨+阿糖胞苷)并联合 Epratuzumab, ORR 为 52%,明显高于未加 Epratuzumab 组的 17%。此研究表明对 ALL 患者来说,Epratuzumab 联合化疗可能带来治疗获益,但这一结论仍需更多的随机对照试验来证明。

## 2.2 抗 CD3 和 CD19 双特异性抗体 Blinatumomab

Blinatumomab 是一种双特异性抗体,可特异性结合 CD3、CD19,通过连接 T 细胞受体(TCR)复合物中的 CD3 和 B 细胞上的 CD19 来激活内源性 T 细胞,裂解肿瘤细胞<sup>[15]</sup>。Blinatumomab 开始在美国(2014)和欧盟(2015)用于成人和儿童 Ph<sup>-</sup>复发/难治性急性 B 前体细胞白血病<sup>[16]</sup>,2018 年美国 FDA 批准用于治疗成人和儿童 MRD 阳性急性 B 前体细胞白血病。Topp 等<sup>[17]</sup> II 期单臂临床试验入组 21 例成人 MRD 阳性的 B-ALL 患者,连续 4 周每天静脉输注 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  的 Blinatumomab,在可评估的 20 例患者中,16 例 MRD 阴性,在 405 d 的中期随访中无复发生存率达 78%。Klinger 等<sup>[18]</sup> II 期临床试验中,21 例成年 B-ALL 患者入组,所有患者都有高风险因素,包括 14 例存在 TCR/Ig 基因重排,5 例存在 BCR-ABL 基因重排,2 例存在 MLL-AF4 基因重排。所有患者均接受连续 4 周静脉注射 Blinatumomab 15  $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$  然后休息 2 周。在 20 例可评估患者中,16 例在 1 个疗程后达 MRD 阴性,9 例在接受 Blinatumomab 治疗后接受造血干细胞移植。平均随访时间为 33 个月,无复发生存率为 61%。研究结果表明 Blinatumomab 使 ALL 患者有了更多的治疗方案选择,也给难治/复发 ALL 患者带来了新的希望。

## 2.3 抗 CD20 单克隆抗体

### 2.3.1 第一代抗 CD20 单抗 Rituximab

Rituximab 是第一代针对 CD20 表面抗原的一种人鼠嵌合型抗体<sup>[19]</sup>,可用于治疗成人 B-ALL。Thomas 等<sup>[4]</sup>试验中共有 282 例青少年和成人 Ph<sup>-</sup>急性 B 前体细胞白血病入组,分为 Hyper-CVAD 化疗方案和 Rituximab 联合 Hyper-CVAD 方案组,Rituximab 用量为 375  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,分别在 Hyper-CVAD

周期的第 1 天和第 11 天、柔红霉素和阿糖胞苷或大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷周期的第 1 天和第 8 天使用,研究对比年轻人(<60 岁)与老年患者( $\geq 60$  岁),结果发现 CD20 阳性的年轻患者中,Rituximab 联合 Hyper-CVAD 方案组患者的 3 年完全缓解持续时间(CRD)率与 OS 率明显高于单纯 Hyper-CVAD 方案组(CRD 率:70% vs 38%, $P < 0.001$ ;OS 率:75% vs 47%, $P = 0.003$ );而老年患者两组方案的 3 年 CRD 率与 OS 率比较差异无统计学意义(CRD 率:45% vs 50%, $P > 0.05$ ;OS 率:28% vs 32%, $P > 0.05$ ),结果表明 Rituximab 联合 Hyper-CVAD 方案可以明显改善年轻 ALL 患者的预后。此后,Maury 等<sup>[20]</sup> III 期随机对照试验中共入组 220 例 Ph<sup>-</sup> ALL 患者,随机分为 Rituximab 联合化疗组和单纯化疗组,Rituximab 组在治疗期间共接受 16~18 个剂量的 Rituximab (375  $\text{mg}/\text{m}^2$ ),结果显示 Rituximab 组的 2 年无事件生存率明显优于单纯化疗组( $HR 0.66, 95\% CI 0.45 \sim 0.98, P < 0.05$ ),Rituximab 组患者的复发风险显著下降( $HR 0.52, 95\% CI 0.31 \sim 0.89, P < 0.05$ ),但 2 组患者的 2 年 OS( $HR 0.70, 95\% CI 0.46 \sim 1.07, P = 0.10$ )并无显著差别。这些临床试验结果表明 Rituximab 能够改善年轻 CD20 阳性 ALL 患者的预后。

### 2.3.2 第二代抗 CD20 单抗 Ofatumumab

Ofatumumab 是第二代抗 CD20 单克隆抗体,可与 CD20 表面抗原的近端小环表位结合,比第一代 Rituximab 在诱导抗体介导的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用要更强<sup>[21]</sup>。Sasaki 等<sup>[22]</sup> II 期临床试验中将 Ofatumumab 联合 Hyper-CVAD/MTX-Ara-C 方案应用于 CD20 阳性 ALL 患者,共入组 59 例患者,其中包括 55 例初诊患者和 4 例既往接受过治疗达 CR 后复发患者(其中 2 例患者既往应用 1 个疗程的 Hyper-CVAD 方案,1 例接受氟达拉滨-阿糖胞苷方案,1 例接受环磷酰胺和地塞米松治疗),均接受 8 个周期的 Ofatumumab 治疗。58 例(98%)患者在第 1 个周期后达 CR,53 例(90%)患者达 MRD 阴性。3 年的 CRD 率和 OS 率分别为 78% 和 68%。CD20 表达 <20% 和  $\geq 20\%$  患者的 3 年 OS 率分别为 82% 和 64%,差异无统计学意义( $P = 0.96$ ),证实了 Ofatumumab 在 CD20 阳性 ALL 患者治疗中的安全性和有效性。Bazarbachi 等<sup>[23]</sup>正在进行的 II 期临床试验中,研究了 Ofatumumab 联合 Hyper-CVAD 方案在 Ph<sup>-</sup> CD20 阳性 ALL 患者的作用,共入组 68 例患者,其中 65 例接受了疗效评估,64 例(98%)患者达 CR/血小板未完全恢复的完全缓解,39 例(60%)患者在 CR 时达 MRD 阴性,62 例(95%)患者达完全 MRD 阴性。在 27 个月的平均随访期,2 年 CRD

率和 OS 率分别为 79% 和 81%，但根据 CD20 表达水平分为 <20% 组和 ≥20% 组时，2 年 OS 率均为 80%。然而，Maiti 等<sup>[24]</sup>正在进行的 Ofatumumab 联合 Hyper-CVAD 的 II 期临床试验中，发现 CD20 表达 ≥20% 时，Ofatumumab 联合 Hyper-CVAD 组比 Rituximab 联合 Hyper-CVAD 组有 OS 延长的趋势。这些研究表明第二代的 CD20 单抗可能比一代的 Rituximab 在成人 Ph<sup>-</sup> CD20 阳性 ALL 患者治疗中效果更好，但仍需要更多的病例和临床试验来证实。

#### 2.4 抗 CD52 单克隆抗体 Alemtuzumab

Alemtuzumab 是针对 CD52 表面抗原的单克隆抗体，作用机制是通过 ADCC 作用诱导 CD52 阳性细胞的裂解<sup>[25]</sup>。Gorin 等<sup>[26]</sup> II 期临床试验中入组 12 例难治/复发(11 例复发, 1 例难治) ALL 患者, 其中包括 4 例同种异体干细胞移植后复发患者, 采用 Alemtuzumab 联合 G-CSF 治疗, 以提高 ADCC 作用。Alemtuzumab 应用分两个阶段: 诱导期和维持期。诱导期分为两个阶段: 第一阶段患者每隔 1 天接受 1 周剂量的 Alemtuzumab, 增加剂量为 3、10、30 mg 以测试耐受性, 最大耐受剂量为 30 mg, 如果能耐受, 患者则接受每周 3 次 30 mg, 共注射 12~18 次的治疗。若患者达 CR, 则需进行每 2 个月接受 1 周剂量的 Alemtuzumab 维持治疗; 第二阶段以 30 mg/次的剂量应用 Alemtuzumab, 治疗期间给予 G-CSF 5 μg/(kg·d)。维持期: CR 患者和细胞学检查无残留白血病细胞的患者则每 2 个月注射 3 次 Alemtuzumab, 每隔 1 天 30 mg, 时间为 1 周。结果显示共有 4 例(33.3%) 患者达 CR。在另 1 例患者的外周血观察到白血病细胞清除, 但骨髓中没有观察到。最常见的不良事件为发热寒颤(3 例)、皮疹(3 例)、支气管痉挛(2 例)。1 例达 CR 的患者在开始治疗时出现肿瘤溶解综合征, 仅 1 例死亡。幸存的患者在复发和第二次异基因干细胞移植后仍然存活。结果显示反应都是短暂的, 仍需更多的临床研究资料来评估 Alemtuzumab 在 ALL 中的疗效。

#### 3 CAR-T 细胞治疗

CAR-T 细胞即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法, 这种方法包括重建 T 细胞上的 CAR 受体, 以识别肿瘤细胞上的特异性抗原<sup>[27]</sup>。CD19 是在 B-ALL 的原始细胞中广泛表达的表面抗原, 自体嵌合抗原受体修饰针对 CD19 的 CAR-T 细胞, 在临床试验中对复发/难治性 B-ALL 表现出较强的抗肿瘤疗效<sup>[28-31]</sup>。Park 等<sup>[28]</sup>进行的 I 期临床试验中入组了 53 例成人复发性 B-ALL, 输注了 MSKCC 生产的 CD19 CAR-T 细胞。53 例患者中 14 例(26%) 出现严重的细胞因子释放综合征(CRS); 44 例(83%) 患者达 CR, 32 例(60%) CR 患者 MRD

阴性。平均随访 29 个月, 中位无事件生存期为 6.1 个月(95% CI 5.0~11.5), 中位 OS 为 12.9 个月(95% CI 8.7~23.4), 1 例死亡, 该研究证实了 CD19 CAR-T 细胞的强大抗肿瘤作用。然而仍有部分 ALL 患者对 CD19 CAR-T 治疗无应答或在 1 年内复发, 此类复发/难治性 ALL 患者大多为 CD19 缺失或 CD19 突变, 因此需要新的治疗方法或新的治疗靶点。Pan 等<sup>[32]</sup>临床试验共入组 34 例既往 CD19 CAR-T 细胞治疗失败的复发或难治性 B-ALL 儿童和成人患者, 进行了 CD22 CAR-T 细胞治疗。24 例(70.5%) 在应用后第 30 天达 CR 或血小板未完全恢复的完全缓解, 7 例 CR 患者未接受进一步治疗, 其中 3 例分别在应用后 6 个月、6.6 个月和 14 个月仍处于缓解状态。11 例患者后续进行了移植, 其中 8 例在移植后 4.6~13.3 个月仍处于缓解状态, 1 年无白血病细胞生存率为 71.6% (95% CI 44.2~99.0)。此项研究表明 CD22 CAR-T 细胞疗法在 CD19 CAR-T 治疗后复发/难治性 B-ALL 患者取得很好疗效, 为后续移植实现持久缓解提供了时间窗。Dai 等<sup>[33]</sup>进行的临床试验中共入组 6 例复发/难治性前体 B-ALL 患者, 应用双特异性 CD19/CD22 CAR-T 细胞治疗, 全部达 MRD 阴性的 CR, 1 例治疗 5 个月后复发, 6 例患者均未出现神经毒性, 此项研究证明了双特异性 CD19/CD22 CAR-T 细胞治疗的安全性和诱导复发/难治性 B-ALL 患者缓解的可靠性。以上临床试验均表明复发/难治性 ALL 患者可在 CAR-T 治疗中获益。

CAR-T 治疗常见的不良反应为 CRS 和免疫效应细胞相关神经综合征(ICANS)<sup>[28,34-37]</sup>。CRS 是大量炎性细胞因子释放的结果, 这些细胞因子大大超过了生理水平, 是由效应 T 细胞与靶细胞相互作用时激活所触发的, 刺激 T 细胞和单核/巨噬细胞等免疫细胞, 诱导细胞因子和趋化因子的释放, 从而介导全身炎症反应<sup>[36]</sup>。IL-6 在介导 CRS 中起重要作用, 其他细胞因子如 IL-2、IFN- $\alpha$ 、GM-CSF、MIP1 $\alpha$ 、MCP1、IL-5、IL-8 和 IL-10 等均参与 CRS 的发生<sup>[38-39]</sup>。Maude 等<sup>[40]</sup>单臂 II 期临床试验中入组 30 例复发/难治性 ALL 患者, 所有患者均发生 CRS, 27% 的患者出现严重的 CRS, 与输注前白血病细胞负荷有关, 抗 IL-6 受体单克隆抗体 Tocilizumab 可有效治疗 CRS。CAR-T 细胞治疗临床试验中, 需要对患者进行安全监测<sup>[41]</sup>。ICANS 可与 CRS 同时发生或单独发生, 在 CAR-T 细胞输注后几天到几周出现<sup>[28,34-35]</sup>。ICANS 在两项临床试验中的发生率约为 40%<sup>[34,40]</sup>, 发生机制目前尚不清楚, 有研究表明来自宿主巨噬细胞的 IL-1 和 IL-6 是 ICANS 的主要介质<sup>[42-43]</sup>。大多数研究机构选择糖皮质激素作为

ICANS的一线治疗,同时使用Tocilizumab联合地塞米松治疗CRS合并ICANS,但仍缺乏临床试验数据来支持这一结论<sup>[44]</sup>。

除了不良反应外,CAR-T治疗费用昂贵成为患者选择这一方案的巨大障碍。2017年8月30日,FDA批准Tisagenlecleucel作为首项CAR-T细胞治疗成功上市,用于治疗难治或至少接受二线方案治疗后复发的B-ALL,但费用昂贵,1年约47.5万美元。Tisagenlecleucel的长期疗效是决定其成本效益的关键因素,以其目前的价格,如果能使相当一部分患者在没有移植的情况下长期处于缓解状态,那么Tisagenlecleucel就是合理的价值,但如果所有患者最终都需要移植以保持缓解状态,那么它的成本效益有待商榷,而且CAR-T治疗作为新免疫治疗方法在发达国家应用较多,在发展中国家成本效益有待更多临床研究资料来证实<sup>[45-46]</sup>。

#### 4 结语

以单克隆抗体为基础的免疫治疗在成人ALL的治疗中发挥非常重要的作用,特别是Inotuzumab ozogamicin和Blinatumomab在复发/难治性ALL的成功应用。Blinatumomab已被FDA批准用于所有成人MRD阳性急性B前体细胞白血病的治疗,大量临床试验表明单克隆抗体联合化疗可提高ALL的临床疗效,提高CR率和长期生存率。而CAR-T细胞治疗作为近年来新出现的免疫治疗方法,在ALL的治疗中发挥非常重要的作用,而且目前发展迅速,但不良反应和费用昂贵等问题成为了制约其发展的主要因素,国内许多中心都在进行CAR-T细胞治疗的各种临床试验,相信不久将会有更多的有价值的临床试验结果公布。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6): e577.
- [2] Ali S, Moreau A, Melchiorri D, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody to Be Approved by the EMA for Minimal Residual Disease [J]. *Oncologist*, 2020, 25(4): e709-e715.
- [3] Fujishima N, Uchida T, Onishi Y, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in Asian patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(6): 709-722.
- [4] Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24): 3880-3889.
- [5] Hong Z, Wei Z, Xie T, et al. Targeting chemokines for acute lymphoblastic leukemia therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 48.
- [6] Simioni C, Bergamini F, Ferioli M, et al. New biomarkers and therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemias: Recent advances [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(1): 22-33.
- [7] Hanekamp D, Cloos J, Schuurhuis GJ. Leukemic stem cells: identification and clinical application [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(5): 549-557.
- [8] Lanza F, Maffini E, Rondoni M, et al. CD22 Expression in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biological Significance and Implications for Inotuzumab Therapy in Adults [J]. *Cancers*, 2020, 12(2): 303.
- [9] Jabbour E, Advani A S, Stelljes M, et al. Prognostic implications of cytogenetics in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(4): 408-416.
- [10] 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.
- [11] Afzali S, Salehi S, Shahi A, et al. B cell modulation strategies in the improvement of transplantation outcomes [J]. *Mol Immunol*, 2020, 125: 140-150.
- [12] Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 39-54.
- [13] Chevallier P, Hugué F, Raffoux E, et al. Vincristine, dexamethasone and epratuzumab for older relapsed/refractory CD22 + B-acute lymphoblastic leukemia patients: a phase II study [J]. *Haematologica*, 2015, 100(4): e128-e131.
- [14] Advani AS, McDonough S, Coutre S, et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(4): 504-509.
- [15] Einsele H, Borghaei H, Orłowski RZ, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types [J]. *Cancer*, 2020, 126(14): 3192-3201.
- [16] Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, et al. Blinatumomab: a historical perspective [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(3): 334-342.
- [17] Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): 2493-2498.
- [18] Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody bli-

- natumomab[J]. *Blood*, 2012, 119(26):6226-6233.
- [19] Alduailej H, Kanfar S, Bakhit K, et al. Outcome of CD20-positive Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and the Impact of Rituximab Therapy[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(9):e560-e568.
- [20] 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.
- [21] Wei G, Wang J, Huang H, et al. Novel immunotherapies for adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):150.
- [22] Sasaki K, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Frontline Ofatumumab in Combination with Hyper-CVAD for Adult Patients with CD-20 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL): Interim Results of a Phase II Clinical Trial[J]. *Blood*, 2016, 128(22):2783.
- [23] Bazarbachi AH, Yilmaz M, Ravandi F, et al. A phase 2 study of hyper-CVAD plus ofatumumab as frontline therapy in CD20 + acute lymphoblastic leukemia (ALL): Updated results [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl):7041.
- [24] Maiti A, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD Plus Ofatumumab As Frontline Therapy in CD20+ Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Results of a Phase II Trial[J]. *Blood*, 2017, 130(Supplement 1):3876.
- [25] Caracciolo D, Riillo C, Ballerini A, et al. Therapeutic afucosylated monoclonal antibody and bispecific T-cell engagers for T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):e002026.
- [26] Gorin NC, Isnard F, Garderet L, et al. Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results of a phase II study[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(4):315-321.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 花京剩, 张剑, 陈苏宁, 等. CAR-T 细胞技术在复发或难治急性淋巴细胞白血病中的临床应用进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1):78-82.
- [30] 糜坚青, 田洁. 老年急性淋巴细胞白血病的治疗策略 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5):293-297.
- [31] 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.
- [32] Pan J, Niu Q, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(12):2854-2866.
- [33] Dai H, Wu Z, Jia H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):10-30.
- [34] 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.
- [35] Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(3):552-566.
- [36] Aldoss I, Khaled SK, Budde E, et al. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1):4.
- [37] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):83-85.
- [38] Yan Z, Zhang H, Cao J, et al. Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:611366.
- [39] Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor(CAR) T-cell therapy [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1):34-48.
- [40] 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.
- [41] Crowther MD, Svane IM, Met Ö. T-Cell Gene Therapy in Cancer Immunotherapy: Why It Is No Longer Just CARs on The Road [J]. *Cells*, 2020, 9(7):1588.
- [42] Giavridis T, van der Stegen S, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):731-738.
- [43] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):739-748.
- [44] Santomaso B, Bachier C, Westin J, et al. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39:433-444.
- [45] Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, et al. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(7):719-726.
- [46] Aldoss I, Forman SJ. How I treat adults with advanced acute lymphoblastic leukemia eligible for CD19-targeted immunotherapy [J]. *Blood*, 2020, 135(11):804-813.