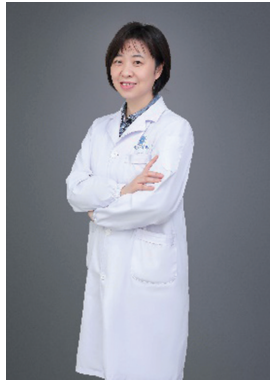


急性淋巴细胞白血病免疫与靶向治疗的临床应用

洪梅¹ 李紫璇¹



专家简介:洪梅, 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科党总支书记, 医疗副主任, 三级教授, 主任医师, 博士生导师。曾赴德国海德堡大学医学院血管内科和萨尔州大学医学院血液科学习, 获医学博士。担任中华血液学会红细胞专业组委员、中国中西医结合学会血液学专委会常委、中国老年医学会血液学移植感染专委会委员、中国女医师协会血栓与止血学组常委、湖北省生物免疫学会血栓与止血 MDT 专委会主任委员、湖北省抗癌协会血液学分会 MDS/MPN 专业组副组长、湖北省中西医结合学会血液病分会常委。主持多项国家自然科学基金项目、省重点研发项目等国家省部级课题, 作为主要负责人参与卫生部临床重点学科、973 计划、教育部重大疾病生物靶向治疗创新团队等重大科研项目。在 *Leukemia*、*Clinical Infectious Diseases* 等期刊发表相关论文 60 余篇, 获湖北省科技进步一等奖两项, 湖北省科技进步三等奖一项。

[摘要] 近年来, 免疫与靶向治疗由于其独特的作用机制及较弱的不良反应成为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 治疗中备受关注的新型疗法, 许多研究致力于推出针对不同疾病阶段, 特别是复发/难治 ALL 患者的新型免疫与靶向药物联合或不联合化疗的治疗方案, 取得了显著的临床疗效, 对 ALL 患者临床用药具有较大的指导价值。现针对 ALL 热点免疫与靶向治疗方案进行综述。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 免疫治疗; 靶向治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.006

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Clinical application of immune and targeted therapy for acute lymphoblastic leukemia

HONG Mei LI Zixuan

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: HONG Mei, E-mail: hmxh@hust.edu.cn

Abstract In recent years, immunotherapy and targeted therapy have attracted great concern in the field of acute lymphoblastic leukemia (ALL) due to its unique mechanism and weak toxicity. Many studies are committed to introducing novel immune and targeted drugs combined with or without chemotherapy for different disease stages, especially for relapsed/refractory ALL patients, and have achieved significant clinical efficacy. These studies have great value for guiding the clinical medication of ALL patients. This article reviews the hotspot immunotherapy and targeted therapy for ALL.

Key words acute lymphoblastic leukemia; immunotherapy; targeted therapy

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种以未成熟淋巴细胞克隆性增殖为特征的血液系统异质性疾病。ALL 常规诱导巩固治疗后高复发率仍是阻碍患者长期生存的

关键^[1], 并且 ALL 患者在确诊时合并高风险细胞遗传学特征 (KMT2A 重排、BCR-ABL 融合、低亚二倍体或接近单倍体甚至其他复杂染色体核型等) 或基因突变包 (TP53、IKZF1 和 JAK2 突变等) 很难通过常规化疗取得良好的预后^[2-3]。因此, 常规化疗效果已达到上限, 近年来免疫与靶向治疗成为 ALL 治疗的前沿。免疫治疗是通过调动机体的免

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所 (武汉, 430022)

通信作者: 洪梅, E-mail: hmxh@hust.edu.cn

疫系统杀死肿瘤细胞,靶向治疗是针对肿瘤细胞的靶点进行特异性治疗,二者可以弥补常规化疗的不足,改善 ALL 患者的预后。

1 免疫治疗

免疫治疗是通过激活免疫系统的抗肿瘤免疫应答能力从而实现利用免疫系统来对抗恶性肿瘤的一种治疗方法,已经广泛应用于各类恶性肿瘤的治疗。根据作用机制恶性血液肿瘤免疫治疗分为免疫调节药物(干扰素等)、单克隆抗体(抗体药物偶联物、双特异性 T 细胞接合器等)、细胞疗法(CAR-T 等)、检查点抑制剂以及疫苗^[4]。其中,单克隆抗体、细胞疗法为 ALL 主要的免疫治疗方案。

1.1 单克隆抗体

1.1.1 Inotuzumab ozogamicin Inotuzumab ozogamicin 由特异性 CD22 IgG4 单克隆抗体和具有细胞毒性的共价连接小分子(Calich-DMH)组成,是一种抗体药物偶联物。Inotuzumab ozogamicin 可特异性地与表达 CD22 的 ALL 肿瘤细胞连接,在瞬时作用后触发 Calich-DMH 在酸性环境下的释放,从而裂解 ALL 细胞双链 DNA 并诱导细胞周期停止及促进细胞凋亡^[5]。在针对复发/难治 ALL 患者 III 期 INO-VATE ALL 临床试验中,与 FLAG 方案(氟达拉滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子)、阿糖胞苷和米托蒽醌方案或高剂量阿糖胞苷方案相比,Inotuzumab ozogamicin(每个疗程的第 1 天应用 0.8 mg/m²,第 8、15 天应用 0.5 mg/m²)具有较高的完全缓解率(CR)(80.7% vs 29.4%, $P < 0.001$),更长的无进展生存期(5.0 个月 vs 1.8 个月, $P < 0.001$);在 CR 患者中,应用 Inotuzumab ozogamicin 组具有更长的持续缓解期(4.6 个月 vs 3.1 个月, $P = 0.03$),微小残留病灶(MRD)低于 0.01% 的比例更高(78.4% vs 28.1%, $P < 0.001$)^[6]。这项临床试验结果验证了 Inotuzumab ozogamicin 的良好效果,并且被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于复发/难治成人 ALL 治疗^[7]。

Inotuzumab ozogamicin 对于初治的 ALL 患者也具有较好的疗效。GMALL-Initial1 纳入了 45 例年龄 > 55 岁的初治 B-ALL 患者,对其进行 3 个周期的 Inotuzumab ozogamicin 诱导,随后进行化疗巩固(3 个周期中等剂量环磷酰胺/天冬酰胺酶;2 个周期中等剂量环磷酰胺)和 1 种再诱导疗法(伊达比辛/阿糖胞苷/环磷酰胺/地塞米松)联合利妥昔单抗(用于 CD20⁺ ALL),23/43(53%)和 31/42(74%)患者分别在第 2 个周期和第 3 个周期诱导治疗后达到 MRD 阴性,2 年的总生存率(OS)及无事件生存率(EFS)分别为 81%和 73%^[8]。

Inotuzumab ozogamicin 对于 ALL 诱导或造血干细胞移植后 MRD 转阴,避免复发也具有更高的生存获益。Senapati 等^[9]对 27 例化疗后未达到

MRD 阴性的 B-ALL 缓解患者进行 Inotuzumab ozogamicin 巩固治疗,第 1 个周期 MRD 阴性应答率高达 89%,总体 MRD 阴性应答率为 67%。一项 I 期临床研究对 18 例接受异基因造血干细胞移植治疗且达到 CR,但复发风险高的 CD22⁺ ALL 患者进行小剂量 Inotuzumab ozogamicin 维持治疗,1 年 OS 率高达 94%(95%CI 67%~99%),1 年 PFS 率高达 89%(95%CI 59%~95%)。

尽管 Inotuzumab ozogamicin 临床效果肯定,但由于其高昂的费用,大剂量应用的不良反应(肝毒性、血小板及白细胞降低等),许多临床研究将其与化疗联合使用。Jabbour 等^[10]分别对 77 例老年 Ph⁻ ALL 进行标准 HCVAD 方案前瞻性治疗,以及对 58 例患者进行 Inotuzumab ozogamicin 与低强度 CVD 方案联合或不联合 Blinatumomab 前瞻性治疗。在配对评估下,标准剂量化疗组与单克隆抗体联合低剂量化疗组的 3 年 EFS 率分别为 34%和 64%($P = 0.003$),3 年 OS 率分别为 34%和 63%($P = 0.004$),并且较低剂量的 Inotuzumab 可降低肝毒性、静脉闭塞性疾病和血小板减少症的发生率,具有更高的安全性。

1.1.2 Blinatumomab Blinatumomab 为 CD19/CD3 双特异性 T 细胞接合器,可将 CD19⁺ 的 B 细胞和 CD3⁺ 的 T 细胞瞬时连接起来,其 CD3 侧臂可增强 CD3⁺ T 细胞活性并诱导其对 CD19 侧臂上结合的 CD19⁺ 淋巴细胞产生直接细胞毒作用,使肿瘤细胞崩解。Blinatumomab 已经获批应用于复发/难治成人前体 B-ALL 患者^[11]。Kantarjian 等^[12]发表在新英格兰医学杂志上的研究 Ph⁻ B-ALL 首次诱导后复发的 III 期临床试验 TOWER 中,以 2:1 的比例随机将 271 例纳入 Blinatumomab 组和 124 例纳入挽救化疗组。应用 Blinatumomab 组的 OS 明显长于化疗组(中位 OS 7.7 个月 vs 4.0 个月, $P = 0.01$),治疗后 12 周 Blinatumomab 组 CR、部分缓解(PR)、不完全缓解及无失败生存效果均优于化疗组。在针对复发难治 Ph⁺ B-ALL 的 II 期研究中,12 例复发/难治患者[9 例 ALL 患者,3 例慢性髓系白血病(CML)急变期患者]在接受 Blinatumomab 联合 Ponatinib 5 个周期治疗后,75%(9/12)的受试者获得完全分子遗传学反应^[13]。因此,与常规化疗相比,Blinatumomab 治疗复发/难治 B-ALL 成人患者有更显著的效果。

除了治疗复发/难治 ALL 患者,Blinatumomab 在初治及维持巩固 ALL 患者中也具有良好的作用。一项发表在新英格兰医学杂志的研究报道在初治 Ph⁺ ALL 患者应用 Blinatumomab、达沙替尼及激素进行诱导,入组的 63 例患者中 98%达 CR;中位随访 18 个月时 OS 率为 95%;并且清除了 7 例患者的 ABL1 激酶耐药突变(6 例 T315I 和 1 例

E255K)^[14]。一项开放性、多中心、单臂 II 期临床研究中,处于完全血液学缓解期 MRD $\geq 10^{-3}$ 的成人前体 B-ALL 患者接受最多 4 个周期的 Blinatumomab 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的维持治疗。在 113 例可评估的患者中,88 例(78%)在第 1 个 Blinatumomab 疗程后获得了 MRD 阴性^[13]。因此,Blinatumomab 用于巩固及维持治疗具有促进 MRD 阴性、避免患者复发以及延长患者生存期的作用。

对于移植后的患者,Blinatumomab 可以诱导特异性更强的针对 CD19⁺ ALL 细胞的靶向移植物抗白血病效应,同时避免非特异性 T 细胞作为供者淋巴细胞输注给药的不良移植物抗宿主病效应。因此,对于此类患者在 MRD 复阳后、形态学复发前,密切监测 MRD 和应用 Blinatumomab 是可以改善预后的策略。一项研究针对 4 例异基因造血干细胞移植后 CD19⁺ MRD 复阳的 B-ALL 患者进行 Blinatumomab 治疗,治疗后 4 例患者 MRD 再次转阴,提示 Blinatumomab 具有维持长期缓解避免第 2 次移植的潜在作用^[15]。

Blinatumomab 治疗虽然效果显著,但有研究发现单用 Blinatumomab 治疗后期出现髓外复发^[16],Blinatumomab 联合小剂量化疗的治疗方案也有临床研究报告。Richard-Carpentier 等发表在 *Blood* 的一项 II 期单臂研究评估了初诊 ALL 患者接受 4 轮 HCVAD 后加入 4 个周期 Blinatumomab 的疗效。在最新结果中,14 例患者完成 HCVAD 并开始了 Blinatumomab 治疗,1 年无复发生存率为 77%(95%CI 42%~93%),1 年 OS 率为 90%(95%CI 47%~99%)^[17]。

在合并有特殊细胞遗传学改变的 ALL 患者中,Blinatumomab 也具有一定的疗效。KMT2A (MLL)是婴幼儿 ALL 患者的常见基因突变,约发生在 60%以上的婴幼儿 ALL 患者中。Interfant-06 试验中 30 例 KMT2A 阳性婴幼儿 ALL 接受了化疗后 Blinatumomab 诱导,治疗后 CR 率为 100%,2 年无病生存率和 OS 率分别为 81.6%和 93.3%,与 Interfant-06 试验的历史对照数据(49.4%和 65.8%)相比有显著改善^[18]。

尽管 Blinatumomab 是治疗复发/难治 ALL 患者的有效方案,但仍有一部分患者对其反应不佳,其机制尚不明确,但有研究指出 PD-1/PD-L1 阳性 ALL 细胞发生免疫逃逸是导致 Blinatumomab 耐药的原因之一^[19],并且已经有动物实验验证 Blinatumomab 联合 PD-1 抑制治疗具有增加小鼠 MRD 的作用^[20]。因此,Blinatumomab 联合 PD-1 抑制剂可能会改善 Blinatumomab 耐药患者的结局。此外,有研究报告 Blinatumomab 耐药的患者的外周血调节性 T 细胞的水平较有应答者高(10.25% vs 4.82%),因此治疗前检测外周血调节

性 T 细胞水平可以在一定程度上预测 Blinatumomab 治疗的疗效^[21]。

1.1.3 其他单克隆抗体 CD20 抗原在 20%~40%的 B-ALL 细胞表面表达,也是 ALL 治疗的潜在靶点。第一代人鼠嵌合型 CD20 单抗利妥昔单抗已被广泛应用于各类 B 细胞来源疾病的治疗。Ofatumumab 是第二代抗 CD20 单克隆抗体,其诱导抗体介导和补体依赖的细胞毒作用更强。在多药化疗中加用抗 CD20 单克隆抗体是 CD20⁺ B 细胞 ALL 年轻患者(<60 岁)的标准治疗(CD20 表达 $\geq 20\%$),但在老年患者中的作用尚不肯定^[22]。

除了 Blinatumomab 以外,CD22 和 CD3 双特异性 T 细胞接合器的研发弥补了 ALL 细胞表面(CD19 丢失或 CAR-T 细胞的效力降低所致)疗效不佳,目前的实验室数据证明 CD22 和 CD3 双特异性 T 细胞接合器在体外及动物模型中对 CD22 细胞均具有细胞毒性,但尚需临床数据验证其安全性和有效性^[23]。

1.2 CAR-T 细胞治疗

CAR-T 细胞治疗即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,使用慢病毒载体修饰自体 T 细胞以表达抗 CD19 嵌合受体抗原(CAR),从而识别肿瘤细胞上的特异性抗原,在临床试验中对复发/难治 B-ALL 表现出较强的抗肿瘤疗效^[24]。自 2017 年以来,FDA 已批准 6 种 CAR-T 细胞疗法用于治疗 25 岁以下复发/难治前体 B-ALL 等恶性血液病^[25]。Maude 等^[26]在 2014 年对 30 例复发/难治 ALL 患者输注了用 CD19 定向嵌合抗原受体(CTL019)慢病毒载体转导的自体 T 细胞,其中 2 例为 Blinatumomab 耐药患者,15 例既往接受过干细胞移植。治疗后 27 例(90%)患者达 CR,6 个月 EFS 率为 67%。

尽管 CAR-T 细胞治疗在原理上和临床实践中对复发/难治 ALL 患者有良好的疗效,但仍有 39%~49%的患者面临复发,大多数是 CD19⁺ 复发,主要由于 CAR-T 细胞的效力低和(或)CD19 丢失所致^[24]。为了克服这种类型的复发,人们尝试将 CAR-T 与其他方法联合,如利用人工抗原呈递细胞诱导并增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性(NCT03186118)。此外,仍有 10%~20%的 CD19⁻ 复发,设计更多靶点如 CD22、CD22 和 CD19 双靶点的 CAR,或者联合其他治疗方案或可解决这一难题。Pan 等^[27]入组了 34 例 CD19 CAR-T 治疗失败的患者并进行 CD22 CAR-T,24 例达 CR 或不完全缓解;11 例患者进行了后续移植,其中 8 例在移植后 4.6~13.3 个月仍处于缓解状态,1 年 EFS 率为 71.6%。Spiegel 等^[28]在 17 例 CAR19 治疗后进展的 B-ALL 患者中应用 CD19-22. BB. z-CAR-T,88%的患者获得 MRD 转阴的缓解。

2 靶向治疗

靶向治疗是使用化学药物与基因调控相结合,通过干扰癌细胞生长、分裂和扩散过程中的信号传导、蛋白合成及血管生成等达到抑制其过度增殖、诱导凋亡的目的,主要分为核苷酸类似物、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、蛋白酶体抑制剂、DNA甲基化转移酶抑制剂、信号通路抑制剂、基因拮抗剂等^[29]。下面将介绍 ALL 治疗中有潜力的靶向药物。

2.1 TKI

BCR-ABL 融合蛋白是形成 Ph⁺ ALL 的遗传学基础,具有酪氨酸激酶活性,导致随后许多底物的磷酸化,包括 GRB2/GAB2、CRKL、JAK/STAT 家族成员、MAPK 和 PI3K/AKT 途径,从而抑制白血病细胞进行凋亡程序并使之过度增殖。1996年,第一代 TKI 伊马替尼问世并能有效抑制 BCR-ABL 与 ATP 结合从而抑制其活性,延长 CML 及 Ph⁺ ALL 患者的生存期。而 ABL1 激酶 gatekeeper(T315 和 F317)、P-loop 等残基突变的发生使 TKI 与 BCR-ABL 激酶结合受限,成为 TKI 耐药最主要的因素^[30]。第二代 TKI 如达沙替尼是双重 ABL-SRC 家族 TKI,与 BCR-ABL 的结合能力高于伊马替尼,并且对某些 ABL1 激酶突变也有抑制作用。第三代 TKI 普纳替尼能够形成结合 T315I 突变侧链异亮氨酸的范德华力,同时能够调节异亮氨酸突变体的空间位阻,从而与 T315I 突变结合抑制 ABL1 激酶活性。奥雷巴替尼(Olverembatinib)是我国自主研发的新型三代 TKI,其不需与 T315 残基的羟基形成氢键,因此在 T315I 突变存在下也能发挥作用,对包含 T315I 突变在内的 ABL 激酶区突变患者有效。在中国的一项 I/II 期奥雷巴替尼的临床试验中,127 例 CML 慢性期和 38 例 CML 急变期患者 3 年累积主要细胞遗传学缓解率分别为 79.0%和 47.4%,完全细胞遗传学反应率分别为 69.0%和 47.4%,主要细胞遗传学反应率分别为 56.0%和 44.7%,MR^{4.0} 分别为 44.0%和 39.3%,MR^{4.5} 分别为 39.0%和 32.1%,在 TKI 耐药的 CML 慢性期和急变期成人患者,尤其是 T315I 突变患者中具有显著的抗白血病活性^[31]。

2.2 BCL-2 抑制剂

细胞凋亡通路的失调是许多肿瘤发生及治疗失败的原因,而内在凋亡信号传导受促凋亡 BCL-2 同源结构域 3 蛋白(BH3)和反调节细胞凋亡诱导的抗凋亡分子 BCL-2 蛋白家族(主要包括 BCL-2、BCL-X_L、BCL-W、MCL1 和 A1)调节^[32]。因此,BCL-2 蛋白抑制剂如维奈克拉可以促进线粒体凋亡程序激活,从而达到抑制肿瘤细胞的功能^[33]。维奈克拉已获得 FDA 和 EMA 批准用于成人慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤患者。

在一项维奈克拉联合低剂量 HCVD(环磷酰胺和地塞米松剂量减少 50%,无蒽环类药物,甲氨蝶呤剂量减少 75%,阿糖胞苷 0.5 g/m²×4 次)治疗 Ph⁻ ALL 患者的 II 期临床试验中,4 例初治患者(1 例 B-ALL、2 例 T-ALL 和 1 例 T-LBL)在治疗后第 1 个周期缓解(3 例 CR、1 例 PR),3 例患者在治疗中 MRD 转阴;19 例复发患者中(14 例 B-ALL、4 例 T-ALL 和 1 例 T-LBL)12 例在治疗后缓解(11 例 CR、1 例 PR)^[34]。在 BCL-2 抑制剂联合化疗针对 ALL 患者最大规模的 I 期临床研究中,纳入了 47 例复发/难治 ALL 患者进行维奈克拉和 Navitoclax(BCL-X_L 抑制剂)联合化疗(VCR、地塞米松±培门冬酰胺酶)。28 例(60%)患者达到缓解(CR、不完全缓解、完全缓解伴血小板计数不完全恢复),包括 9 例儿童。18 岁及以下患者的总缓解率为 75%。16 例(34%)患者实现了 MRD 阴性,其中 6 例为 18 岁及以下。研究期间 30 例(64%)患者死亡,其中 26 例死于疾病进展^[35]。总体而言,BCL-2 抑制剂在初治及复发 ALL 患者中具有较好的反应性及安全性。

有研究通过对肿瘤细胞中线粒体凋亡途径状态进行 BH3 分析,预测 KMT2A (MLL)-重排 ALL^[36]、Ph⁺ ALL^[37-38] 以及 TCF-HLF⁺ ALL^[39] 等细胞对 BCL-2 均具有依赖性,维奈克拉可能对其有靶向治疗作用。一项病例研究报道了 1 例 KMT2A-AFF1 阳性、CD19、CD20 和 CD22 阴性、CD38 阳性的复发 B-ALL 患者,应用维奈克拉、Daratumumab 联合化疗(氯法拉滨、阿糖胞苷)后 MRD 转阴,KMT2A-AFF1 由 40.6%降至 0。并且在维奈克拉维持治疗下自体干细胞移植 1 年后保持 CR^[40]。维奈克拉对某些基因靶点有独特的治疗作用,但仍需要更多的临床研究明确疗效。

2.3 Menin 抑制剂

混合谱系白血病(MLL、KMT2A、MLL1)基因的染色体易位导致 MLL 融合蛋白的产生,MLL 蛋白和 Menin 蛋白的氨基末端之间的高亲和力相互作用是 MLL 融合蛋白致癌转化所必需的。因此,Menin 抑制剂是 MLL 重排白血病的潜在治疗策略^[41]。VTP50469 是一种强效、高选择性和口服利用的小分子 Menin-MLL 蛋白抑制剂。在一项动物试验中,8 只 MLL 重排 ALL 幼体小鼠接受 VTP50469 口服给药后骨髓、脾脏及肝脏的白血病细胞浸润显著减少,生存率明显提高^[42]。Menin 抑制剂 SNDX-5613 和 KO-539 已应用于复发/难治急性髓系白血病并伴有 KMT2A 重排或 NPM1 突变的临床研究,并取得令人鼓舞的治疗效果^[43]。期待有更多的研究明确 Menin 抑制剂对于伴有 KMT2A 重排的复发/难治 ALL 患者的临床效果。

3 Chemo-free 方案及部分 Chemo-free 方案的探索

Chemo-free 方案是一种新型的治疗方法,旨在利用免疫系统的生理活性来控制恶性肿瘤。某些不能经受化疗不良反应的群体(老人或化疗耐受不良患者),可以应用 Chemo-free 方案在靶向免疫治疗的加持下取得与化疗几乎相等甚至更优越的治疗效果。一项发表在欧洲血液学年会上的研究(ALLIANCE A041703)报道了 Inotuzumab ozogamicin 诱导治疗(I)序贯 Blinatumomab 巩固治疗(II)在 33 例 >60 岁 Ph⁻ ALL 患者中的疗效,诱导 I A/B/C 和阶段 II 的累积 CR 率分别为 85% 和 97%。中位随访 22 个月,1 年 EFS 率为 75% (95%CI 61%~92%)。

对于复发/难治 Ph⁺ ALL 患者,一项回顾性分析报道了 Blinatumomab + Ponatinib 对于这些患者的疗效。26 例患者治疗后 25 例获得 CR,23 例获得完全分子遗传学反应,OS 和 EFS 分别为 20 个月和 15.3 个月,8 例患者行同种异体移植,移植后复发率显著下降(12.5% vs 82.3%, $P = 0.003$)^[44]。对于 T-ALL 患者,有病例报道对应用 BFM95 方案耐受不良并 T 细胞高表达 CD3、CD3CD4、CD3CD8 的患者,每 3 周应用 PD-1 抗体 Sintilimab 及每周 2 次组蛋白脱乙酰酶抑制剂西达本胺作为维持治疗持续 24 个月,MRD 监测未检测到原始 T 淋巴细胞^[45]。

部分 Chemo-free 方案或者去强化化疗既可以保证肿瘤清除效果,又能减轻化疗不良反应,对于中老年患者的诱导维持治疗,甚至是青年患者也不失为一项可行的方案。2022 年 MD Anderson 癌症中心进行了一项 II 期临床研究,对 38 例初治 B-ALL 患者(29~45 岁)应用 4 个周期的强化化疗(HCVAD)序贯 4 个周期的 Blinatumomab 巩固治疗,维持治疗包括 15 个循环,3 个周期 POMP 化疗(6-巯基嘌呤、长春新碱、甲氨蝶呤和泼尼松)和 1 个周期 Blinatumomab 交替,在随访的 37 个月中 3 年无复发生存率为 73%^[46]。一项随机 3 期临床试验(GRAAPH 2005)纳入 268 例新诊断的 Ph⁺ ALL 患者(18~59 岁),随机分组以比较强化化疗(HCVAD 方案)与低强度化疗(V-P 方案)作为诱导治疗的效果,TKI 为伊马替尼。由于诱导死亡较少,低强度组的 CR 率显著更高(98.5% vs 91%, $P = 0.006$)。2 组的分子学反应相似,表明低强度组的非劣效性^[47]。

目前免疫靶向治疗正逐步替代化疗应用于不适合化疗的患者及替代化疗疗程,因此 Chemo-free 方案作为未来 ALL 的主流治疗方案具有可靠的安全性及有效性,具有较高的应用前景,Chemo-free 涉及的人群正逐步从老年患者扩展至青年甚至儿童患者^[48],但仍需要通过更长时间的随访和大型

前瞻性试验来确认疗效。

4 结语

免疫和靶向治疗在 ALL 治疗中,尤其是在复发/难治或伴有高危遗传学特征及基因突变患者中具有显著的临床疗效,但不可否认的是传统化疗方案在 ALL 治疗中基石的作用。除了各类免疫和靶向治疗规定的适应证及使用外,大量的临床研究希望发现更多这些药物的潜在适应证及联合化疗方案,使更多 ALL 患者获益^[49]。此外,一些新兴的免疫靶点正逐步由实验室走进临床,相信不久后会有更多有价值的临床研究结果公布。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (11): 2524-2539.
- [2] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 22.
- [3] Barsan V, Ramakrishna S, Davis KL. Immunotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(2): 11.
- [4] Przespolewski A, Szeles A, Wang ES. Advances in immunotherapy for acute myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(10): 963-978.
- [5] Lamb YN. Inotuzumab Ozogamicin: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1603-1610.
- [6] 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.
- [7] Tivito A, Rowe JM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(12): 1557-1564.
- [8] Stelljes M, Alakel N, Wäsch R, et al. Inotuzumab Ozogamicin Induction Followed By Standard Chemotherapy Yields High Remission Rates and Promising Survival in Older (>55 Years) Patients with De Novo B-Lymphoblastic Leukemia (GMALL-Initial I Trial) [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 510-512.
- [9] Senapati J, Short N, Alvarado Y, et al. A Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin for the Treatment of Measurable Residual Disease-Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 3253-3255.
- [10] Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis [J]. *Cancer*, 2019, 125 (15): 2579-2586.

- [11] Maese LD, Pulsipher MA. Blinatumomab Conundrum in Low-Risk Relapsed B-Cell ALL[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(25):4087-4092.
- [12] Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.
- [13] Gokbuget 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.
- [14] Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17):1613-1623.
- [15] Ali H, Salhotra A, Stein AS, et al. Efficacy of blinatumomab for MRD relapse in ALL post allogenic HCT [J]. *Leuk Res*, 2021, 104:106579.
- [16] Velasquez MP, Bonifant CL, Gottschalk S. Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies[J]. *Blood*, 2018, 131(1):30-38.
- [17] Liu D, Zhao J, Song Y, et al. Clinical trial update on bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, and antibody-containing regimens for acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):15.
- [18] Van Der Sluis IM, De Lorenzo P, Kotecha RS, et al. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(17):1572-1581.
- [19] Kobayashi T, Ubukawa K, Fujishima M, et al. Correlation between increased immune checkpoint molecule expression and refractoriness to blinatumomab evaluated by longitudinal T cell analysis[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(4):600-605.
- [20] Wunderlich M, Manning N, Sexton C, et al. PD-1 Inhibition Enhances Blinatumomab Response in a UCB/PDX Model of Relapsed Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:642466.
- [21] Duell J, Dittrich M, Bedke T, et al. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2181-2190.
- [22] Samra B, Jabbour E, Ravandi F, et al. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):70.
- [23] Meckler JF, Levis DJ, Vang DP, et al. A Novel bispecific T-cell engager (BiTE) targeting CD22 and CD3 has both in vitro and in vivo activity and synergizes with blinatumomab in an acute lymphoblastic leukemia(ALL) tumor model[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(9):2939-2948.
- [24] Martino M, Alati C, Canale FA, et al. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2150.
- [25] Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T; What Is Next? [J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(3):663.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1419-1431.
- [29] Lejman M, Kusmierczuk K, Bednarz K, et al. Targeted Therapy in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-Therapy and Toxicity Mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9827.
- [30] Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4):530-542.
- [31] Jiang Q, Li Z, Qin Y, et al. Olverembatinib(HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):113.
- [32] Cao Q, Wu X, Zhang Q, et al. Mechanisms of action of the BCL-2 inhibitor venetoclax in multiple myeloma: a literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1291920.
- [33] Brivio E, Baruchel A, Beishuizen A, et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 164:1-17.
- [34] Venugopal S, Kantarjian H, Short NJ, et al. A Phase II Study of Mini-Hyper-CVD Plus Venetoclax in Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):1239.
- [35] 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.
- [36] Blackmon AL, Hourigan CS. Test Then Erase? Current Status and Future Opportunities for Measurable Residual Disease Testing in Acute Myeloid Leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2024, 147(2):133-146.
- [37] Massimino M, Tirrò E, Stella S, et al. Targeting BCL-2 as a Therapeutic Strategy for Primary(p210) BCR-ABL1-positive B-ALL Cells[J]. *In Vivo*, 2020, 34(2):511-516.
- [38] Boudny M, Trbusek M. ATR-CHK1 pathway as a therapeutic target for acute and chronic leukemias[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88:102026.

- [23] Badr P, Elsayed GM, Eldin DN, et al. Detection of KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res Rep*, 2018, 10: 20-25.
- [24] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [25] Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFβ-MYH11[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 66-75.
- [26] Yui S, Kurosawa S, Yamaguchi H, et al. D816 mutation of the KIT gene in core binding factor acute myeloid leukemia is associated with poorer prognosis than other KIT gene mutations[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(10): 1641-1652.
- [27] Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFβ-MYH11[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 66-75.
- [28] Schessl C, Rawat VP, Cusan M, et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2159-2168.
- [29] Kim HG, Kojima K, Swindle CS, et al. FLT3-ITD cooperates with inv(16) to promote progression to acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1567-1574.
- [30] Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG) [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 170-177.
- [31] Kayser S, Kramer M, Martínez-Cuadrón D, et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and FLT3-ITD: results from an international collaborative study [J]. *Haematologica*, 2022, 107(4): 836-843.

(收稿日期:2024-03-19)

(上接第317页)

- [39] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1020-1029.
- [40] Voruz S, Blum S, De Leval L, et al. Daratumumab and venetoclax in combination with chemotherapy provide sustained molecular remission in relapsed/refractory CD19, CD20, and CD22 negative acute B lymphoblastic leukemia with KMT2A-AFF1 transcript [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 92.
- [41] Bai H, Zhang S Q, Lei H, et al. Menin-MLL protein-protein interaction inhibitors: a patent review (2014-2021) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(5): 507-522.
- [42] Krivtsov AV, Evans K, Gadrey JY, et al. A Menin-MLL Inhibitor Induces Specific Chromatin Changes and Eradicates Disease in Models of MLL-Rearranged Leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(6): 660-673. e11.
- [43] Dinardo KW, Leblanc TW, Chen H. Novel agents and regimens in acute myeloid leukemia: latest updates from 2022 ASH Annual Meeting [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 17.
- [44] Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1805.
- [45] Song Y, Chen S, Liu C, et al. Chemo-free maintenance therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1051305.
- [46] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab for newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, single-centre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12): e878-e885.
- [47] 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.
- [48] Hoelzer D. Chemotherapy-free treatment—a new era in acute lymphoblastic leukemia? [J]. *Mass Medical Soc*, 2020, 383(17): 1673-1674.
- [49] 王迎. 抗体治疗急性淋巴细胞白血病的临床应用 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3): 155-158.

(收稿日期:2024-03-19)