

盐酸米托蒽醌脂质体用于淋巴瘤 CAR-T 治疗前桥接的安全性及疗效研究*

吴佳¹ 李春蕊¹ 郑逸¹ 孟凡凯¹ 曹阳¹ 李登举¹ 张义成¹ 周晓曦¹

[摘要] **目的:**目前嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor-T, CAR-T) 细胞疗法在复发/难治性淋巴瘤患者的治疗中取得了突破性疗效,桥接治疗作为 CAR-T 回输前原发病的控制方案与 CAR-T 疗法的成功输注及后期应答密切相关。本研究旨在通过回顾性研究评估盐酸米托蒽醌脂质体用于 CAR-T 前桥接方案对于淋巴瘤治疗的疗效及安全性影响,为临床实践方案提供更多选择和依据。**方法:**回顾性收集和分析 2022 年 3 月至 2024 年 4 月在我院应用包含盐酸米托蒽醌脂质体作为 CAR-T 回输前桥接方案的患者的临床资料。参照 2014 年 Lugano 修订版的淋巴瘤疗效评价标准、2018 年美国移植和细胞治疗协会共识及 CTCAE 5.0 进行疗效评价和安全性分级;通过即时聚合酶链式反应测定的每微克基因组 DNA 的转基因拷贝数作为参数评估 CAR-T 细胞动力学。**结果:**共有 12 例复发/难治性淋巴瘤患者纳入研究,中位年龄为 48.5(25.0~67.0)岁。9 例(75.0%)患者为复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤,1 例为霍奇金淋巴瘤,1 例为伯基特淋巴瘤,1 例为 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤。11 例(91.7%)患者临床分期为 III~IV 期;8 例(66.7%)患者淋巴瘤 IPI 评分 ≥ 3 分;7 例(58.3%)患者结外病灶数量 ≥ 2 个;5 例(41.7%)患者既往接受过 ≥ 3 线治疗;8 例(66.7%)患者为大包块/高肿瘤负荷。在 CAR-T 细胞输注后疗效可评估的 11 例患者中,总有效率为 81.8%(9/11),完全缓解率为 54.5%(6/11),部分缓解率为 27.3%(3/11)。截至 2024 年 4 月 30 日,1 年无进展生存率为 50.0%,中位无进展生存期为 10.42 个月;1 年总生存率为 61.4%,中位总生存期未达到。CAR-T 细胞治疗后,患者均未出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征及 ≥ 3 级细胞因子释放综合征, ≥ 3 级的中性粒细胞减少发生率为 100.0%,血小板减少发生率为 91.7%,贫血发生率为 91.7%,绝大多数患者(81.8%)在 1 个月内恢复到 3 级以下血液学毒性。**结论:**盐酸米托蒽醌脂质体用于 CAR-T 细胞治疗前桥接方案显示出良好的临床应答率,且严重细胞因子释放综合征(≥ 3 级)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征发生率低,血液学毒性可控,是针对多种淋巴瘤(弥漫大 B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤),特别是具有大包块及高肿瘤负荷患者的 CAR-T 前桥接治疗的安全有效的选择。

[关键词] 盐酸米托蒽醌脂质体;淋巴瘤;桥接治疗;嵌合抗原受体 T 细胞治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.006

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Safety and efficacy study of mitoxantrone hydrochloride liposome for pre-treatment bridging of CAR-T therapy in lymphoma

WU Jia LI Chunrui ZHENG Miao MENG Fankai CAO Yang LI Dengju
ZHANG Yicheng ZHOU Xiaoxi

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: ZHOU Xiaoxi, E-mail: cello316@163.com

Abstract Objective: Chimeric antigen receptor-T(CAR-T) cell therapy has made a breakthrough in the treatment of patients with relapsed/refractory lymphoma, and bridging therapy as a regimen for controlling primary disease prior to CAR-T therapy is closely related to the successful infusion and treatment response. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of using mitoxantrone hydrochloride liposome to bridge to CAR-T in a retrospective study, providing more options and rationale for clinical practice. **Methods:** The clinical data of patients who were treated with bridging therapy containing mitoxantrone hydrochloride liposome for CAR-T infusion from March 2022 to April 2024 were retrospectively collected and analyzed. The efficacy evaluation and safety grading was performed with reference to the revised Lugano 2014 criteria, the 2018 ASTCT consensus and the common terminology criteria for adverse events(CTCAE) version 5.0. The transgene copies per microgram of genomic DNA, determined by real-time quantitative polymerase chain reaction, were used as a parameter to assess

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82170167)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(武汉,430030)

通信作者:周晓曦,E-mail:cello316@163.com

引用本文:吴佳,李春蕊,郑逸,等. 盐酸米托蒽醌脂质体用于淋巴瘤 CAR-T 治疗前桥接的安全性及疗效研究[J]. 临床血液学杂志,2024,37(9):625-630. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.006.

CAR-T cellular kinetics. **Results:** A total of 12 patients with relapsed/refractory lymphoma were eventually enrolled in this study. The median age was 48.5 (25.0-67.0) years. Nine cases (75.0%) were diagnosed with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, one case was diagnosed Hodgkin lymphoma, one case was diagnosed Burkitt lymphoma, and one case was diagnosed T-lymphoblastic lymphoma. Eleven patients (91.7%) had advanced-stage III-IV; 8 patients (66.7%) had a lymphoma IPI score of more than 3; 7 patients (58.3%) had 2 or more extranodal lesions; and 5 patients (41.7%) had received 3 or more previous treatment lines; 8 patients (66.7%) had a bulky disease (≥ 7.5 cm) or high tumor burden (MTV > 147.5 mL). Among the 11 evaluable patients after CAR-T cell infusion, the objective response rate was 81.8% (9/11), with a complete remission rate of 54.5% (6/11) and a partial remission rate of 27.3% (3/11). Up to April 30, 2024, the 1-year progression-free survival rate was 50.0%, with a median progression-free survival of 10.42 months; the 1-year overall survival rate was 61.4%, with a median overall survival not reached. None of the patients in the cohort suffered from immune effector cell related neurotoxicity syndrome and \geq grade 3 cytokine release syndrome, and the incidence of \geq grade 3 hematologic toxicity was 100.0% (neutropenia), 91.7% (thrombocytopenia), and 91.7% (anemia), respectively, while the majority of patients (81.8%) recovered to lower than grade 3 hematologic toxicity within 1 month. **Conclusion:** It indicates that mitoxantrone hydrochloride liposome for bridging to CAR-T therapy shows favorable clinical response and manageable adverse events, suggesting it is a safe and effective option for bridging to CAR-T therapy for a wide range of lymphomas (diffuse large B-cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, and T-lymphoblastic lymphoma), especially for patients with bulky diseases and/or high tumor burden.

Key words mitoxantrone hydrochloride liposome; lymphoma; bridging therapy; chimeric antigen receptor-T cell therapy

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor-T, CAR-T) 通过表达特异性受体将 T 细胞重定向至肿瘤细胞表面介导靶向杀伤效应^[1], 在复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤及复发/难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病的临床治疗中疗效显著^[2]。CAR-T 细胞的成功输注与一系列因素有关, 其中 CAR-T 制备期间的桥接治疗对 CAR-T 细胞治疗的疗效及安全性均发挥至关重要的作用: 一方面大包块、高肿瘤负荷是 CAR-T 细胞治疗的不利因素, 需要利用 CAR-T 前桥接治疗克服这些不利因素从而使 CAR-T 发挥更好的作用; 另一方面 CAR-T 治疗相关细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS), 乃至噬血细胞综合征 (HLH) 是临床应用 CAR-T 需要注意的安全性事件, 需要通过桥接治疗降低这些不良事件风险, 而又不会增加过多的血液学毒性, 提高治疗的安全性。因此, 选择合适的桥接治疗方案就显得尤为重要。临床实践中桥接方案多样, 主要由医师根据患者个体情况及既往治疗方案进行制定。化疗为临床上最为常见的桥接方案^[3-5], 回顾性数据显示异环磷酰胺及依托泊苷为最常用的桥接方案, 其次为该方案基础上添加米托蒽醌的化疗方案; 然而, 上述方案对大包块及高肿瘤负荷患者 CAR-T 细胞治疗后的预后改善有限^[6]。盐酸米托蒽醌脂质体 (Lipo-MIT) 于 2022 年 1 月获批用于治疗复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤, 目前已在非霍奇金淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤、移植预处理、乳腺癌等治疗领域中获得了良好的临床应答^[7-10]。Lipo-MIT 在米托蒽醌的基础上加入脂质体包裹, 提高了被动靶向性, 使更多的药物能够募集到肿瘤

部位对肿瘤细胞进行杀伤^[11], 而脂质体载体能够帮助清除肿瘤微环境中的巨噬细胞^[12], 同时血液学毒性较传统米托蒽醌有显著改善^[13]。基于以上理论, 以 Lipo-MIT 为基础的方案有可能成为有效的, 特别是针对于大包块、高肿瘤负荷患者的桥接治疗策略。本研究首次回顾性分析了本中心在 CAR-T 细胞治疗桥接方案中应用 Lipo-MIT 的 12 例患者的临床资料, 用以评估该药物用于 CAR-T 细胞桥接治疗的疗效及安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究回顾性收集 2022 年 3 月至 2024 年 4 月在我院血液内科接受 CAR-T 细胞疗法, 并采用含 Lipo-MIT 方案作为桥接治疗的 12 例淋巴瘤患者的电子病历资料及随访信息, 随访截止时间为 2024 年 4 月 30 日。淋巴瘤诊断依据 2022 年第 5 版 WHO 造血和淋巴肿瘤标准^[14]。桥接治疗定义为在白细胞单采和清淋之间给予的淋巴瘤治疗方案。排除桥接治疗后未成功进行 CAR-T 细胞输注的患者。其中瑞基奥仑赛 1 例, 3 例回输 CD19 单靶点 CAR-T (ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 1); 1 例 CD19/CD20 双靶点 CAR-T (ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 2); 4 例自体造血干细胞移植序贯 CD19/CD20 双靶点 CAR-T (ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 3); 1 例 CD19/CD22 双靶点 CAR-T (ClinicalTrials, ChiCTR2000038641); 1 例 CD7 CAR-T (ClinicalTrials, NCT05398614); 1 例自体造血干细胞移植序贯 CD30 CAR-T (ClinicalTrials, ChiCTR2100053662)。

通过手动利用商业软件对基线正电子发射计

算机断层显像(PET/CT)的代谢性肿瘤体积(MTV)进行计算,并依据既往文献报道的中位MTV值(147.5 mL)对患者进行肿瘤负荷划分, >147.5 mL为高肿瘤负荷, ≤ 147.5 mL为低肿瘤负荷^[15]。大包块定义为肿瘤最大直径 ≥ 7.5 cm。

1.2 疗效评价

本研究依据2014年Lugano修订版的淋巴瘤疗效评价标准进行疗效评估^[16]。通过电子病历回顾性收集队列中患者于桥接治疗前(基线水平)、桥接治疗后及CAR-T回输后3个独立时间点的影像学检查信息,包括全身CT及PET/CT,系统性评估桥接治疗及CAR-T细胞治疗的临床应答情况。具体疗效评价标准包括:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD),客观缓解率(objective response rate, ORR)为患者在治疗后达到CR和PR的比例之和。总生存期(overall survival, OS)定义为CAR-T细胞输注日起至任何原因所致死亡或未次随访的时间。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为CAR-T细胞输注日起至疾病进展、复发、任何原因所致死亡或未次随访的时间。回顾性分析各时间点的影像学检查结果,明确靶病灶(可测量病灶)的大小及数量,并进行肿瘤垂直直径乘积之和(SPD)的计算。通过即时聚合酶链式反应测定的外周血中每微克基因组DNA的转基因拷贝数作为参数评估CAR-T细胞动力学。

1.3 安全性评估

CAR-T治疗相关CRS和ICANS的分级标准参照2018年美国移植和细胞治疗协会(ASTCT)发布的ASTCT共识^[17]。其他不良反应依据美国国家癌症研究所(NIH)制定的常见不良反应事件评价标准(CTCAE)进行评估和等级划分。CAR-T相关HLH定义为CAR-T治疗后因巨噬细胞的过度活化导致血细胞减少、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症和(或)转氨酶的进展或新发的一种高度炎症反应综合征^[18]。

1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以例(%)表示,应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。

2 结果

2.1 基线临床特征

研究共纳入12例桥接治疗中使用Lipo-MIT的复发/难治性淋巴瘤患者。其中男、女各6例,中位年龄为48.5(25.0~67.0)岁;9例(75.0%)患者淋巴瘤诊断亚型为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL),其余3例患者分别诊断为霍奇金淋巴瘤(HL)、伯基特淋巴瘤(BL)、T淋巴瘤母细胞淋巴

瘤(TLBL);11例(91.7%)患者临床分期为III~IV期,仅1例患者为II期;7例(58.3%)患者结外病灶数量 ≥ 2 个;8例(66.7%)患者为大包块和(或)高肿瘤负荷(MTV >147.5 mL)。既往治疗线数的中位数为2,其中5例(41.7%)患者既往接受过 ≥ 3 线治疗;1例(8.3%)患者在既往治疗中接受过自体造血干细胞移植。12例患者的临床基线特征见表1。

表1 12例患者的临床基线特征 例(%)

临床特征	患者
年龄/岁	48.5(25.0~67.0)
性别	
男	6(50.0)
女	6(50.0)
病理亚型	
DLBCL	9(75.0)
BL	1(8.3)
HL	1(8.3)
TLBL	1(8.3)
ECOG评分	
0~1	6(50.0)
2	6(50.0)
遗传学异常	
二次/三次打击重排	1(8.3)
TP53缺失/突变	2(16.7)
临床分期	
I~II	1(8.3)
III~IV	11(91.7)
IPI评分	
0~2	4(33.3)
3~5	8(66.7)
结外灶数量 ≥ 2 个	7(58.3)
大包块(≥ 7.5 cm)	4(33.3)
MTV	
高MTV	4(33.3)
低MTV	4(33.3)
不详	4(33.3)
既往治疗线数	
中位数	2(1.0~5.0)
≥ 3 线	5(41.7)
既往移植	
有	1(8.3)
无	11(91.7)
难治/复发	
原发难治	6(50.0)
复发	6(50.0)

2.2 治疗方案及疗效评价

2.2.1 治疗方案 研究中纳入患者所用桥接方

案均包含 Lipo-MIT,其中 3 例(25.0%)采用 Lipo-MIT 单药治疗,2 例(16.7%)采用 Lipo-MIT 联合抗体类药物,2 例(16.7%)采用含 Lipo-MIT 的化疗联合方案,其余 5 例(41.7%)采用含 Lipo-MIT 的免疫化疗联合方案(表 2)。桥接治疗后,6 例(50.0%)患者接受自体造血干细胞移植序贯 CAR-T 细胞方案,6 例(50.0%)患者为 CAR-T 细胞回输方案;CAR-T 细胞治疗靶向包括 CD19、CD19/CD20、CD19/CD22、CD7、CD30 等多个靶点,具体应用情况见表 2。

2.2.2 疗效评价 12 例患者中 11 例在 CAR-T 回输后进行疗效评价,其中 CR 率为 54.5%(6/11),PR 率为 27.3%(3/11),总队列 ORR 为 81.8%(9/11),1 例(9.1%)患者出现 PD,1 例(9.1%)为 SD。截至 2024 年 4 月 30 日,中位随访时间 248(17~407) d,1 年 PFS 率为 50.0%,中位 PFS 为 10.42 个月,1 年 OS 率为 61.4%,中位 OS 未达到(图 1)。研究中 6 例患者于桥接治疗前(基线)、桥接治疗后及 CAR-T 输注后均进行相应的影像学检查评估,分别计算相较于基线水平的靶病灶 SPD 变化比例,结果显示 2 例患者在桥接治疗后获得 PR,并在 CAR-T 细胞治疗后达 CR;3 例患者在桥接治疗后评估为 SD,其中 1 例患者在 CAR-T 输注后获得 CR,1 例 PR,1 例 SD;仅 1 例患者在接受桥接治疗后出现 PD,并在 CAR-T 细胞治疗后得到缓解,疗效评估为 PR(图 2a)。

2.2.3 CAR-T 细胞动力学 11 例患者在回输 CAR-T 细胞后对每微克基因组 DNA 的转基因拷贝数进行了监测,结果显示回输后 CAR 拷贝数峰值 Cmax 的中位数为 70 946(2 962~210 756),CAR 扩增达峰时间 Tmax 的中位数为 14(6~44) d,以及从 CAR-T 回输日至第 28 天的 CAR 拷贝数曲线下面积 AUC_{0~28 d} 的中位数为 447 329(28 105~2 022 051)(图 2b)。

表 2 12 例患者的治疗方案

例号	桥接方案	免疫治疗方案	CAR-T 治疗靶点
1	BiTE+Lipo-MIT	CAR-T	CD19 ¹⁻¹
2	Lipo-MIT	ASCT+CRA-T	CD19/CD20 ¹⁻³
3	R-MINE	ASCT+CRA-T	CD19/CD20 ¹⁻³
4	阿糖胞苷+维奈克拉+阿扎胞苷+Lipo-MIT	CAR-T	CD7 ²
5	Lipo-MIT	ASCT+CRA-T	CD19 ³
6	BV-MINE	ASCT+CRA-T	CD30 ⁴
7	R-MINE	CAR-T	CD19/CD22 ⁵
8	R-CMOP	CAR-T	CD19/CD20 ¹⁻²
9	G+达雷妥尤单抗+地塞米松+Lipo-MIT	ASCT+CRA-T	CD19/CD20 ¹⁻³
10	G-MINE	CAR-T	CD19 ¹⁻¹
11	MINE	ASCT+CRA-T	CD19/CD20 ¹⁻³
12	Lipo-MIT	CAR-T	CD19 ¹⁻¹

BiTE: CD3-CD19 双特异性抗体;R:利妥昔单抗;MINE:美司钠+异环磷酰胺+Lipo-MIT+依托泊苷;BV:维布妥昔单抗;CMOP:地塞米松+环磷酰胺+长春地辛+Lipo-MIT;G:奥妥珠单抗;ASCT:自体造血干细胞移植。¹⁻¹CD19 单靶点 CAR-T(ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 1);¹⁻³自体造血干细胞移植序贯 CD19/CD20 双靶点 CAR-T(ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 3);²CD7 CAR-T(ClinicalTrials, NCT05398614);³瑞基奥仑赛注射液;⁴自体造血干细胞移植序贯 CD30 CAR-T(ClinicalTrials, ChiCTR2100053662);⁵CD19/CD22 双靶点 CAR-T(ClinicalTrials, ChiCTR2000038641);¹⁻²CD19/CD20 双靶点 CAR-T(ClinicalTrials, NCT05388695, 队列 2)。

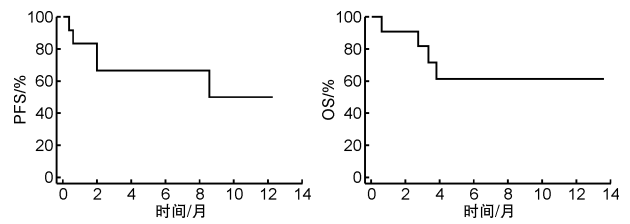


图 1 CAR-T 细胞治疗后疗效评估

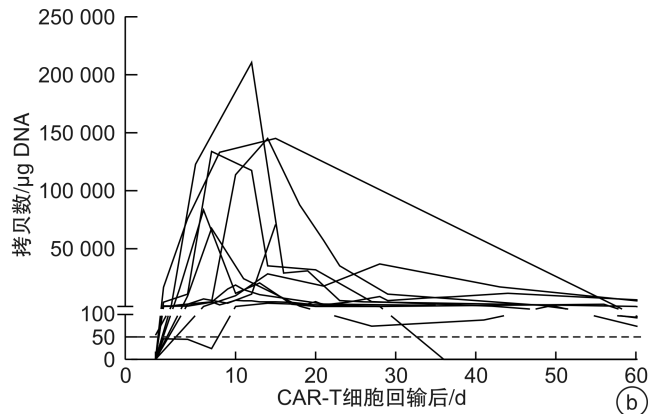
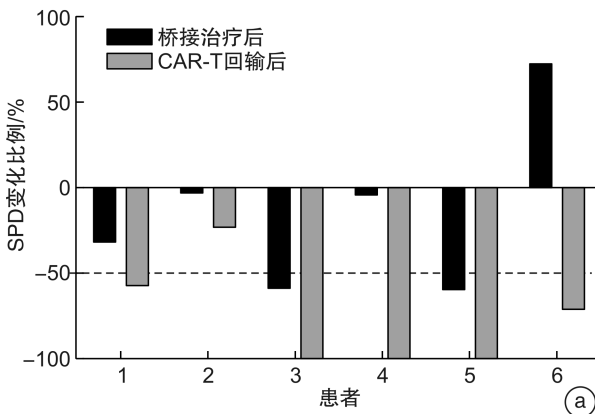


图 2 影像学评估 SPD 变化水平(a)及 CAR-T 细胞动力学(b)

2.3 安全性评估

研究中所有患者均出现 CRS(4 例 1 级, 8 例 2 级), 中位持续时间为 14.5(1~51) d, 但未观察到 CAR-T 相关的 ICANS 和 HLH。CAR-T 细胞治疗后 ≥ 3 级中性粒细胞减少的发生率为 100.0%(12/12), 中位持续时间为 16.5(2~27) d。11 例(91.7%)患者出现 ≥ 3 级血小板减少合并 ≥ 3 级贫血, 其中位持续时间分别为 16(3~86) d 和 22(4~47) d, 绝大多数患者(81.8%)的血液毒性能够在 1 个月内恢复至 3 级以下水平, 见表 3。

表 3 CAR-T 细胞治疗后不良反应发生情况

CAR-T 毒性	例数(%)	持续时间	
		持续 ≤ 1 个月 /d	持续 ≤ 1 个月 /例(%)
CRS			
1 级	4(33.3)	9.5(2~17)	4(100.0)
2 级	8(66.7)	14.5(4~51)	7(87.5)
血液学毒性			
≥ 3 级中性粒细胞减少	12(100.0)	16.5(2~27)	12(100.0)
≥ 3 级血小板减少	11(91.7)	16(3~86)	9(81.8)
≥ 3 级贫血	11(91.7)	22(4~47)	9(81.8)

3 讨论

本研究纳入患者大多为高肿瘤负荷或大包块, 占队列总人数的 66.7%。既往研究显示, 该类患者 CAR-T 细胞治疗的疗效不佳。大包块的患者较普通患者有更差的 CR 率(48% vs 68%) 和 1 年 PFS 率(36% vs 49%)^[4]。此外, 高肿瘤负荷(MTV)的患者同样具有更差的 CAR-T 治疗应答率、OS 和 PFS^[15,19]。为改善这一类患者 CAR-T 细胞治疗的疗效, 我们尝试使用 Lipo-MIT 作为桥接, 队列中 6 例复发/难治性淋巴瘤患者可以进行桥接疗效评估, 其中 2 例获得 PR, 1 例肿瘤消减超过 30%, 2 例 SD, 仅 1 例无效(PD), 且在 CAR-T 细胞治疗后的疗效优于既往相关高肿瘤负荷/大包块患者中的报道(CR 率 54.5% vs 48.0%; 1 年 PFS 率 50.0% vs 36%)^[4]。

既往研究显示在大包块及高肿瘤负荷患者中观察到更高级别的 CRS 及 ICANS^[4,15], 甚至会出现 CAR-T 相关 HLH^[20]。大包块及高肿瘤负荷是影响 CAR-T 细胞疗效及安全性的低风险因素^[21], 该类患者 CAR-T 细胞治疗的安全性亟待关注。CAR-T 细胞治疗相关 CRS 的发生主要归因于 CAR-T 细胞的杀伤和炎症因子的大量释放, 同时肿瘤微环境中的细胞成分, 包括巨噬细胞也同样参与 CRS 的发生^[22]。Lipo-MIT 具有被动靶向性, 能够相对更多地分布到肿瘤组织降低肿瘤负荷^[11], 同时利用脂质体特性清除巨噬细胞进而改

善肿瘤微环境^[12], 理论上有利于改善这类患者 CAR-T 细胞治疗的安全性。相应地, 本研究也未观察到 ICANS 以及 ≥ 3 级 CRS, 也未出现 CAR-T 相关 HLH。既往研究显示经过系统性桥接治疗的患者, CAR-T 细胞治疗后会呈现更显著的血液学毒性^[3,23]。Lipo-MIT 作为抗淋巴瘤的二线化疗药物, 我们也关注了这组患者 CAR-T 细胞治疗后的血液学毒性, 在 CAR-T 回输 1 个月时, 81.8% 的患者血液学毒性已恢复到 2 级以下水平, 并没有出现无法耐受的血液学毒性。

综上所述, 本研究尽管样本量不大, 但通过回顾性分析已经显示出 Lipo-MIT 用于 CAR-T 前桥接的良好疗效和安全性。基于以上结论, 目前已开展相关前瞻性研究, 旨在进一步明确可能受益于 Lipo-MIT 桥接方案的淋巴瘤患者群体及药物剂量等, 为临床实践提供更多的研究性证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.
- [2] Elsallab M, Levine BL, Wayne AS, et al. CAR T-cell product performance in haematological malignancies before and after marketing authorisation[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): e104-e116.
- [3] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 45-56.
- [4] Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3119-3128.
- [5] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(14): 1331-1342.
- [6] Sesques P, Ferrant E, Safar V, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center[J]. Am J Hematol, 2020, 95(11): 1324-1333.
- [7] Duan Y, You T, Xu P, et al. Effectiveness and Safety of a Cmpo±R Regimen for the Initial Treatment of Patients with NHL[C]. 65th ASH Annu Meet Abstr, 2023, 142: 6244.
- [8] Wang L, Cao J, Li C, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone hydrochloride liposome injection in Chinese patients with advanced breast cancer: a randomized, open-label, active-controlled, single-center, phase II clinical trial[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(2): 330-339.
- [9] Cai Q, Xia Y, Wang L, et al. Combination of Mitox-

- antrone Hydrochloride Liposome with Tislelizumab in Patients with Relapsed or Refractory NK/T Cell Lymphoma: A Phase Ib/II Clinical Trial [C]. 65th ASH Annu Meet Abstr, 2023, 142:4470.
- [10] Wang X, Ren J, Zhu H, et al. Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection Combined with Carmustine, Etoposide, and Cytarabine As Conditioning of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in NHL Patients: a Prospective Single-Arm Clinical Trial [C]. 65th ASH Annu Meet Abstr, 2023, 142: 7062.
- [11] Song G, Wu H, Yoshino K, et al. Factors affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposomal drugs [J]. *J Liposome Res*, 2012, 22(3):177-192.
- [12] Zhang H, Sheng D, Han Z, et al. Doxorubicin-liposome combined with clodronate-liposome inhibits hepatocellular carcinoma through the depletion of macrophages and tumor cells [J]. *Int J Pharm*, 2022, 629:122346.
- [13] 赵倩, 王彩霞, 邱云良, 等. 盐酸米托蒽醌脂质体的药效学及毒性研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(12): 4-4.
- [14] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [15] Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(14):3268-3276.
- [16] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [17] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638.
- [18] Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(7):438. e1-438. e16.
- [19] Iacoboni G, Simó M, Villacampa G, et al. Prognostic impact of total metabolic tumor volume in large B-cell lymphoma patients receiving CAR T-cell therapy [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(9):2303-2310.
- [20] Zhou L, Yu N, Li T, et al. Clinical characteristics and prognosis of 16 relapsed/refractory B-cell malignancy patients with CAR T-cell-related hyperferritinaemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:912689.
- [21] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259-275.
- [22] Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):940-948.
- [23] Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):2871-2883.

(收稿日期:2024-06-04)