

CAR-T细胞桥接异基因造血干细胞移植 治疗复发/难治急性B淋巴细胞 白血病的临床分析

闫梦 吴艳珺 陈峰 唐晓文 韩悦 仇惠英 孙爱宁 薛胜利 金正明 王荧
苗瞄 吴德沛

苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室,苏州大学省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室 215123

通信作者:陈峰,Email:13584861215@163.com

【摘要】 目的 研究嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)细胞治疗桥接异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗复发/难治急性B淋巴细胞白血病(R/R B-ALL)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2017年1月至2019年5月于苏州大学附属第一医院行CAR-T细胞治疗桥接allo-HSCT的50例R/R B-ALL患者的临床资料,分析CAR-T细胞治疗前、后及allo-HSCT前不同骨髓微小残留病(MRD)水平患者总生存(OS)率、无事件生存(EFS)率、累积复发率(CIR)、移植相关死亡率(TRM)。结果 全部患者共行55例次CAR-T细胞治疗,CAR-T细胞治疗反应率、严重细胞因子释放综合征(CRS)发生率分别为92%、28%。未发生治疗相关死亡。CAR-T细胞输注至allo-HSCT的中位时间为54(26~232)d。CAR-T细胞输注后中位随访637(117~1097)d,1年OS、EFS率分别为(80.0±5.7)%、(60.0±6.9)%。移植后1年CIR、TRM分别为(28.0±0.4)%、(8.0±0.2)%。CAR-T细胞输注后及allo-HSCT前骨髓MRD<0.01%患者1年EFS率更高[(70.0±7.2)%、(20.0±12.6)%、 $P<0.001$;(66.7±7.5)%对(36.4±14.5)%、 $P=0.008$],CIR更低[(25.0±0.5)%、(70.0±2.6)%、 $P<0.001$;(23.1±0.5)%、(45.4±2.6)%、 $P=0.038$]。结论 CAR-T细胞治疗桥接allo-HSCT对于复发/难治B-ALL是一种安全有效的治疗策略。

【关键词】 嵌合抗原受体; 难治; 复发; 白血病; 异基因造血干细胞移植

基金项目:江苏省科教强卫工程-临床医学中心资助项目(YXZX2016002);江苏省高等学校重点学科建设项目(PAPD)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.002

CAR T-cell bridging to allo-HSCT for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: the follow-up outcomes

Yan Meng, Wu Yanjun, Chen Feng, Tang Xiaowen, Han Yue, Qiu Huiying, Sun Aining, Xue Shengli, Jin Zhengming, Wang Ying, Miao Miao, Wu Depei

Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, NHC Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Chen Feng, Email: 13584861215@163.com

【Abstract】 Objective This study aims to investigate the efficacy and safety of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell bridging allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of recurrent and refractory acute B-lymphocytic leukemia (R/R B-ALL). **Methods** A total of 50 R/R B-ALL patients who underwent CAR T-cell therapy to bridge allo-HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2017 to May 2019 were retrospectively analyzed. The overall survival (OS) rate, event-free survival (EFS) rate, cumulative recurrence rate (CIR), and transplant-related mortality (TRM) of patients with different bone marrow minimal residual disease (MRD) levels were analyzed before and after CAR T-cell infusion and before allo-HSCT. **Results** The

response rate of CAR T-cell therapy and the incidence rate of severe cytokine release syndrome were 92% and 28%, respectively. During 55 infusions, no treatment-related deaths occurred in any of the patients. The median time of CAR T-cell infusion to allo-HSCT was 54 (26 - 232) days, the median follow-up time after CAR T-cell infusion was 637 (117 - 1097) days, and the 1-year OS and EFS rates were (80.0±5.7)% and (60.0±6.9)%. The 1-year CIR and TRM after allo-HSCT were (28.0±0.4)% and (8.0±0.2)%. After CAR T-cell infusion and before allo-HSCT, patients with bone marrow MRD < 0.01% had a significantly longer EFS [(70.0±7.2)% vs (20.0±12.6)%, $P < 0.001$; (66.7±7.5)% vs (36.4±14.5)%, $P = 0.008$] and lower CIR [(25.0±0.5)% vs (70.0±2.6)%, $P < 0.001$; (23.08±0.47)% vs (45.45±2.60)%, $P = 0.038$].

Conclusion CAR T-cell therapy bridging allo-HSCT is safe and effective for recurrent and refractory B-ALL.

【Key words】 Chimeric antigen receptors; Relapsed; Refractory; Leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fund program: Jiangsu Provincial Key Medical Center (YXZX2016002); Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.002

复发/难治急性B淋巴细胞白血病(R/R B-ALL)预后不佳。Gökuşet等^[1]报道难治性B-ALL患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后2年总生存(OS)、无事件生存(EFS)率仅为36%、28%。Pavlů等^[2]报道复发性B-ALL患者挽救性化疗的完全缓解(CR)率仅为30%,allo-HSCT后3年OS率仅为24%。R/R B-ALL患者接受强化化疗、靶向药物和allo-HSCT等治疗,缓解及生存情况均不理想^[3-6]。近年来,嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)治疗R/R B-ALL缓解率高(>80%),不良事件相对可控,已成为R/R B-ALL最令人鼓舞的治疗方法之一^[7-11]。但由于肿瘤细胞表面抗原丢失、CAR-T细胞功能受损、数量衰减以及抑制性免疫微环境等原因,CAR-T细胞治疗获CR的患者1年累积复发率(CIR)超过50%^[12-13]。CAR-T细胞治疗后桥接allo-HSCT可使R/R B-ALL患者获得更长的生存时间^[8,14-17]。本研究中,我们总结了本中心接受CAR-T细胞治疗桥接allo-HSCT的临床资料,报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2017年1月至2019年5月在我院接受CAR-T细胞治疗桥接allo-HSCT的50例R/R B-ALL患者。男32例,女18例,中位年龄23.5(6~51)岁。所有患者诊断均符合WHO 2016版标准^[18],形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)资料完整。其中Ph⁺B-ALL 10例,Ph⁻B-ALL 33例,Ph-like B-ALL 3例,慢性髓性白血病(CML)急淋变4例。

50例患者中难治性B-ALL 19例,规律化疗后复发31例。根据2016年NCCN指南定义,早期复发(诊断至复发时间<18个月)26例,中期复发(诊

断至复发时间18~36个月)4例,晚期复发(诊断至复发时间>36个月)1例。具体临床特征见表1。

2. CAR-T细胞治疗:CAR-T细胞回输前均给予常规FC方案(氟达拉滨30 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d,环磷酰胺300 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d)化疗。化疗结束后1~2 d输注靶向CD19和(或)CD22 CAR-T细胞(均为第二代CAR结构)。CD19 CAR-T细胞回输总量为(3.5~5)×10⁶/kg,CD19CD22 CAR-T细胞回输总量为(1~1.5)×10⁷/kg,采用10%、30%、60%或40%、60%分次递增方案输注。应用多参数流式细胞术(FCM)监测骨髓微小残留病(MRD)水平。

3. allo-HSCT:49例患者采用清髓性预处理(MAC)方案,其中44例采用改良Bu/Cy(白消安+环磷酰胺)方案,5例采用TBI/Cy(全身照射+环磷酰胺)方案。1例患者采用以氟达拉滨为基础的减低强度(RIC)方案。HLA全相合供者移植予环孢素A(CsA)联合短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD,HLA不全相合供者移植采用CsA、霉酚酸酯(MMF)联合短程MTX预防GVHD,并加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。粒细胞及血小板植活标准参照文献^[19]。以短串联重复序列(STR)检测评估供者造血细胞植入嵌合状况。

4. 疗效及不良反应评估:CR、CR伴血细胞不完全恢复(CRi)及未缓解(NR)标准参照NCCN指南定义^[20]。CAR-T细胞治疗前后定期复查骨髓,FCM监测患者骨髓MRD水平。高肿瘤负荷定义为骨髓MRD≥5%。CAR-T细胞治疗后骨髓形态学CR且MRD低于输注前基线水平,且无髓外病灶进展,判定为有治疗反应;骨髓形态学未达CR、MRD高于输注前基线水平或髓外病灶进展判定为无治疗反应。细胞因子释放综合征(CRS)的分级按照CRS

评级标准^[21]。

5. 随访:随访截至2020年3月30日。EFS中的事件指复发或其他原因导致的死亡。

6. 统计学处理:组间分类变量采用卡方或Fisher精确检验,连续变量采用秩和检验。采用Kaplan-Meier绘制OS、EFS生存曲线,Log-rank进行组间比较。CIR、移植相关死亡率(TRM)采用竞争风险模型进行计算。数据分析采用SPSS 20.0软件和R 3.6.1软件完成。

结 果

一、CAR-T细胞治疗疗效评估

全部患者在CAR-T细胞输注前均评估骨髓MRD,其中30例(60%)患者CAR-T细胞输注前具有高肿瘤负荷(表1)。50例患者共行55例次CAR-T细胞输注,46例(92%)患者达CR,评估为有治疗反应,4例(8%)患者为NR,评估为无治疗反应。其中6例CAR-T细胞输注后达CR患者,疗效维持112(50~232)d后血液学复发。

二、CAR-T细胞治疗不良反应及影响因素

36例次(72%)CAR-T细胞输注后出现CRS:其中17例次为1级CRS反应,主要表现为不同程度发热、疲劳、肌肉酸痛和精神萎靡;5例次为2级CRS反应,主要表现为粒缺伴反复发热、轻度转氨酶升高;12例次为3级CRS反应,主要表现为持续高热、胸闷需辅助吸氧、肝功能异常、凝血功能异常、低血压及炎症细胞因子升高;2例次为4级CRS反应,表现为多脏器功能障碍、水钠潴留、意识障碍或休克。严重CRS(≥ 3 级)发生率为28%(14/50),所有患者均治疗好转,未发生治疗相关死亡。另有4例(8%)患者出现神经毒性症状,表现为头晕、头痛、烦躁及轻度意识障碍。单因素分析显示,CAR-T细胞输注前骨髓MRD $\geq 5\%$ 是发生严重CRS的危险因素 [$HR = 14.529$ (95% CI 1.715 ~ 123.074), $P = 0.014$]。

三、allo-HSCT及移植相关并发症

全部患者均为首次移植,移植前11例(20%)患者骨髓MRD $\geq 0.01\%$,其中6例NR,5例骨髓形态学CR。CAR-T细胞输注至allo-HSCT的中位时间为54(26~232)d。中位输注单个核细胞(MNC)11.0(3.8~19.8) $\times 10^8/kg$,中位输注CD34⁺细胞4.0(1.6~13.6) $\times 10^6/kg$ 。所有受者均获得完全供者植入。粒细胞植入中位时间为12(11~17)d,血小板植入中位时间为14(11~39)d。

表1 50例复发及难治性急性B淋巴细胞白血病患者临床特征

临床特征	例数	构成比(%)
性别		
男	32	64
女	18	36
年龄		
0~17岁	15	30
18~30岁	20	40
31~60岁	15	30
疾病状态		
难治	19	38
复发	31	62
早期复发(<18个月)	26	52
中期复发(18~36个月)	4	8
晚期复发(>36个月)	1	2
CAR-T输注前骨髓MRD		
$\geq 5\%$	30	60
0.01%~<5%	7	14
<0.01%	11	22
仅髓外累及	2	4
移植前骨髓MRD		
<0.01%	39	78
$\geq 0.01\%$	11	22
高危遗传学改变		
FLT3突变	4	8
TET2突变	3	6
TP53缺失/突变	5	10
IKZF1缺失	1	2
BCR-ABL阳性	14	28
BCR-ABL样阳性	3	6
MLL-AF4阳性	3	6
E2A-PBX1阳性	1	2
复杂核型	19	38
移植类型		
同胞相合移植	8	16
无关供者移植	6	12
单倍型移植	36	72
移植植物类型		
骨髓	3	6
外周血干细胞	19	38
骨髓+外周血干细胞	28	56
预处理方案		
清髓性	49	98
非清髓性	1	2

注:CAR-T:嵌合抗原受体T细胞;MRD:微小残留病

21例(42%)患者移植后发生病毒血症(6例EBV,9例CMV,6例EBV+CMV)。20例(40%)患

者伴出血性膀胱炎(HC)。32例(64%)患者发生急性GVHD, II级3例, III级4例, IV级3例。48例可评估病例中17例(35.4%)发生慢性GVHD, 其中1例为广泛型, 16例为局限型。

四、生存与复发

CAR-T细胞输注后, 中位随访时间637(117~1097)d。50例患者中35例(70%)存活, 15例(30%)死亡, 其中11例死于移植后复发, 2例死于急性GVHD, 1例死于移植相关血栓性微血管病(TA-TMA), 另有1例死于脓毒血症伴感染性休克。allo-HSCT后14例患者复发, 8例复发患者再次行CAR-T细胞输注, 其中5例达CR(2例CR后再次复发), 3例NR; 另6例患者中1例口服博纳替尼达CR后再次复发。截至随访终点, 14例复发患者中3例存活, 11例死亡。

50例R/R B-ALL患者CAR-T细胞输注后1年OS、EFS率分别为(80.0±5.7)%、(60.0±6.9)%, 移植后1年CIR、TRM分别为(28.0±0.4)%、(8.0±0.2)%。

CAR-T细胞输注前骨髓MRD≥5%和<5%组相比, CAR-T细胞输注后1年OS率[(80.0±7.3)%对(80.0±8.9)%, $P=0.945$]、EFS率[(56.7±9.0)%对(65.0±10.7)%, $P=0.662$]差异均无统计学意义, 移植后1年TRM[(6.7±0.2)%对(10.0±0.5)%, $P=0.675$]及CIR[(33.3±0.8)%对

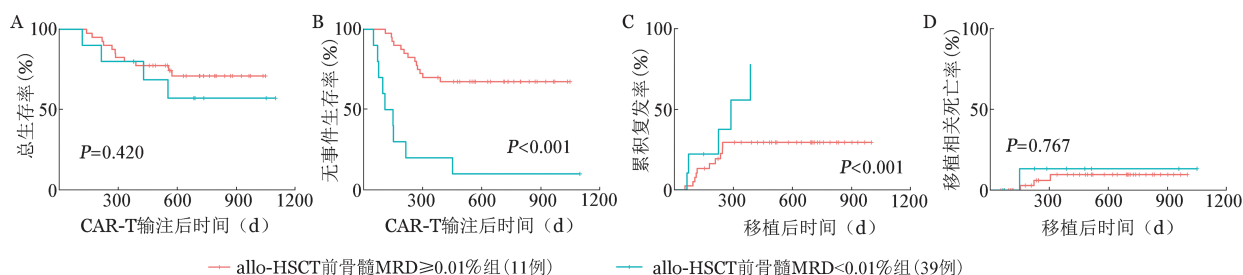
(20.0±0.8)%, $P=0.502$]差异均无统计学意义。

CAR-T细胞输注后骨髓MRD≥0.01%与<0.01%患者相比, CAR-T细胞输注后1年OS率[(80.0±6.3)%对(80.0±12.6)%, $P=0.420$]、移植后1年TRM[(7.5±0.2)%对(10.0±1.0)%, $P=0.767$]差异无统计学意义, CAR-T细胞输注后EFS率更低[(20.0±12.6)%对(70.0±7.2)%, $P<0.001$], 移植后1年CIR更高[(70.0±2.6)%对(25.0±0.5)%, $P<0.001$](图1)。

移植前骨髓MRD≥0.01%与<0.01%患者相比, 移植后1年OS率[(72.7±13.4)%对(82.1±6.1)%, $P=0.168$]、TRM[(9.1±0.9)%对(7.7±0.2)%, $P=0.892$]差异无统计学意义, EFS率更低[(36.4±14.5)%对(66.7±7.5)%, $P=0.008$]、CIR更高[(45.4±2.6)%对(23.1±0.5)%, $P=0.038$](图2)。

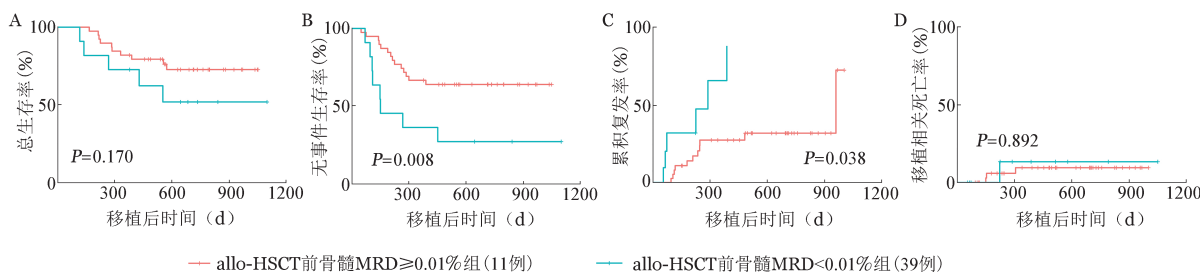
讨 论

目前, allo-HSCT仍然是R/R B-ALL的重要治疗方法, 但由于多种原因, 部分患者无移植机会。近年针对B淋系血液系统肿瘤的CAR-T细胞治疗技术显示了比当前其他治疗方案更高的治疗反应和生存获益^[22]。CAR-T细胞疗法通过对T细胞进行基因修饰, 使其表达嵌合抗原受体(chimeric anti-



CAR-T: 嵌合抗原受体T细胞; MRD: 微小残留病

图1 CAR-T输注后骨髓MRD<0.01%与≥0.01%患者总生存(A)、无事件生存(B)、累积复发(C)及移植相关死亡(D)曲线



allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; MRD: 微小残留病

图2 allo-HSCT前骨髓MRD<0.01%与≥0.01%患者总生存(A)、无事件生存(B)、累积复发(C)及移植相关死亡(D)曲线

gen receptor, CAR),以针对白血病细胞表面特异抗原并避免了肿瘤细胞通过受体下调逃避免疫系统的问题^[23],具有特异性、高效性识别和杀伤肿瘤细胞的能力^[24-25]。

尽管 CAR 的构建和转染方法不同,其治疗 R/R B-ALL 均有较高的 CR 率^[8,14-16]。与复发后接受标准化疗相比,CAR-T 细胞治疗的缓解率均显著提高^[1,8,26],但若不桥接 allo-HSCT,约半数患者在 CAR-T 细胞治疗后一年内再次复发^[14]。Pan 等^[16]观察到 93.3% 的患者 CAR-T 输注后第 30 天外周血未检出 CAR-T 细胞拷贝数,同时,未桥接 allo-HSCT 的患者中位复发时间为 64 d。本研究中 6 例达 CR 患者再次复发,中位复发时间为 CAR-T 细胞输注后 112 d。CAR-T 细胞输注后及 allo-HSCT 前骨髓 MRD \geq 0.01% 的患者移植后 CIR 更高。因此,我们建议 CAR-T 细胞治疗达 CR 患者应尽快桥接 allo-HSCT,以获得持续缓解。

CAR-T 细胞治疗最常见的不良事件为 CRS。几乎所有接受 CAR-T 细胞治疗的患者均会发生 CRS,但严重 CRS 发生率较低^[15,27]。本研究中,CRS 发生率为 72%,严重 CRS 发生率为 28%,神经系统症状发生率仅为 8%,均低于既往相关研究。考虑与本研究中 40% 患者 CAR-T 细胞输注前肿瘤低负荷有关。单因素分析结果显示,严重 CRS 反应与输注前高肿瘤负荷相关,提示 CAR-T 细胞输注前尽可能降低肿瘤负荷可提高 CAR-T 细胞治疗的安全性。

通过 CAR-T 细胞治疗获得 CR 似乎已成为 R/R B-ALL 患者 allo-HSCT 的桥梁^[14-17]。Davila 等^[8]发现,7 例患者在 CAR-T 细胞输注达 CR 后桥接 allo-HSCT,在 2~24 个月的随访时间内无复发。Lee^[14]和 Maude 等^[15]报道了类似结果,显示 CAR-T 细胞治疗桥接 allo-HSCT 患者可保持长达 12 个月的无白血病生存(LFS)。Pan 等^[16]报道了 23 例复发/难治 B-ALL 患者 CAR-T 细胞治疗桥接 allo-HSCT 后,LFS 最长达 330 d,同时 CIR 降低。

移植后复发患者,如无有效治疗,OS 期仅 3~4 个月。移植后无病生存时间是决定能否再次获得缓解的最主要影响因素。本研究中 28% 的患者 allo-HSCT 后再次复发,也是患者死亡的主要原因。其中 8 例复发患者再次行 CAR-T 细胞治疗 5 例获 CR。考虑复发患者肿瘤细胞表面抗原丢失产生脱靶效应,同时白血病细胞可能发生新的克隆演变以躲避免疫杀伤。对于移植后复发患者可考虑新靶点 CAR-T 细胞治疗、供者淋巴细胞输注(DLI)、

TKI 或其他靶向药物(PD-1/PD-L1 单抗)等^[28]。

另外,急性 GVHD 也是影响患者预后的危险因素之一。一般认为 MAC 方案急性 GVHD 发生率更高,北京博仁医院采用 RIC 方案,观察到更低的急性 GVHD 发生率^[29]。本研究中仅 1 例患者采用 RIC 方案,急性 GVHD 发生率为 64%。考虑 MAC 方案及 CRS 反应均可导致内皮细胞损伤,因此对于 CAR-T 细胞治疗后发生严重 CRS 反应的患者,移植前可考虑采用 RIC 方案以减少急性 GVHD 发生,进一步改善 TRM。

本研究显示,CAR-T 细胞治疗桥接 allo-HSCT 是复发/难治 B-ALL 的有效治疗模式。尤其 CAR-T 细胞治疗后及 allo-HSCT 前骨髓 MRD $<$ 0.01% 的患者获益更多。

参考文献

- [1] Gökbuğut N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 120(10):2032-2041. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399287.
- [2] Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Cancer*, 2017, 123 (11):1965- 1970. DOI: 10.1002/ncr.30604.
- [3] Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 944-950. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.
- [4] Gökbuğut N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 120(10):2032-2041. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399287.
- [5] Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6):e205- e217. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
- [6] Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult [J]. *Blood*, 2013, 121 (7):1077-1082. DOI: 10.1182/blood-2012-08-234492.
- [7] Gill S, June CH. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies [J]. *Immunol Rev*, 2015, 263(1):68-89. DOI: 10.1111/imr.12243.
- [8] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (224):224ra25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [9] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of

- defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (6):2123- 2138. DOI: 10.1172/JCI85309.
- [10] Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults [J]. *Blood*, 2017, 129 (25): 3322-3331. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769208.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [12] Wang J, Hu Y, Huang H. Acute lymphoblastic leukemia relapse after CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102 (6):1347- 1356. DOI: 10.1189/jlb.5RU0817-315R.
- [13] 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. DOI: 10.1186/s13045-018-0593-5.
- [14] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9967):517- 528. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [15] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [16] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- [17] 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. DOI: 10.1182/blood-2018-11-883710.
- [18] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127 (20):2391- 2405 [J]. *Blood*, 2016, 128 (3):462- 463. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
- [19] 周洁, 周海侠, 张日, 等. 17例Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者单倍体异基因造血干细胞移植疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(02):170-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.025.
- [20] Alvarnas JC, Brown PA, Advani A, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia (2020. V1) [OL]. National Comprehensive Cancer Network. Version 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
- [21] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124 (2):188- 195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [22] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16):1509- 1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [23] Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1):35-45. DOI: 10.1038/nrc971.
- [24] Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, et al. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9 (9):1183-1197. DOI: 10.15252/emmm.201607485.
- [25] Tomuleasa C, Fuji S, Berce C, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00239.
- [26] O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6):676-683. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2309.
- [27] 左英熹, 贾月萍, 吴珺, 等. 嵌合抗原受体T细胞治疗儿童复发、难治急性B淋巴细胞白血病48例的长期疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(4):270-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.002.
- [28] 余晓, 李彩霞, 吴小津, 等. 二代酪氨酸激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植治疗Ph染色体阳性白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (2):129- 133. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.015.
- [29] Zhang Y, Chen H, Song Y, et al. Chimeric antigens receptor T cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189 (1):146- 152. DOI: 10.1111/bjh.16339.

(收稿日期:2020-02-25)

(本文编辑:刘爽)