

## 血液系统恶性肿瘤治疗研究热点

吕萌 黄晓军

**Advances of therapeutic strategies in hematological malignancies** Lyu Meng, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

近年来,“发掘靶点——精准治疗”的总体策略贯穿血液系统恶性肿瘤治疗新方法的研究,促成分子靶向治疗、免疫治疗、单倍体造血干细胞移植(HSCT)的长足进步乃至重要突破,有望形成一批可推广应用的新诊疗体系<sup>[1]</sup>。我们就其中的热点问题综述如下。

### 一、靶向治疗

分子靶向药物近改变了整个血液病的治疗模式,“基础研究转化——根据分子靶点精准医疗”的路径引领了当代医学发展。急性髓系白血病(AML)中FLT3抑制剂、慢性淋巴细胞白血病(CLL)中BCL-2抑制剂、急性早幼粒细胞白血病(APL)砷剂耐药机制等是近一年最受瞩目的血液学进展。

1. 自20世纪90年代,蒽环类药物及“7+3方案”统领了AML的治疗,包括克拉屈滨等新化疗药物的应用未带来本质性突破。新一代测序技术锁定十余种高频AML突变基因,FLT3抑制剂率先从实体瘤跨界应用,成为近年AML新药核心焦点<sup>[2-4]</sup>。FLT3-ITD突变可见于30% AML患者,因较高复发率和复发后低缓解率成为AML预后不良标志<sup>[5-6]</sup>。第一代FLT3抑制剂索拉非尼(Sorafenib),第二代Quizartinib联合化疗将难治、复发AML挽救治疗反应率由10%~20%提高到30%~54%<sup>[7]</sup>,但造血恢复困难且3个月内复发率仍超过50%;而在初治AML中疗效尚存争议:如德国SORAML研究显示Sorafenib联合化疗组与对照组3年无事件生存(EFS)率分别为40%及22%<sup>[8]</sup>;目前最大宗的FLT3<sup>+</sup> AML临床研究中,FLT3、C-kit等多重激酶抑制剂米喹妥林(Midostaurin)可以改善5年EFS和总生存(OS)率<sup>[9]</sup>;但也有临床试验提示Sorafenib未能改善生存,推测高龄患者不良反应使其获益减少<sup>[10]</sup>。鉴于D835点突变及FLT3-TKD耐药是上述抑制剂失效的重要原因<sup>[11]</sup>,FLT3-ITD/TKD双效抑制剂如Crenolanib和Gilteritinib被寄予厚望,初步结果显示有

望获得更高的完全缓解率,但对于前代FLT-3抑制剂无效患者挽救治疗效果尚不明确<sup>[12]</sup>。对于其他高频突变,针对IDH的抑制剂如AG-221等,在难治、复发AML患者中总体有效率为30%~40%,BCL-2、DOT1L抑制剂则更低,尚未展现出突破优势。综上,考虑到AML为复杂的多基因驱动疾病,且克隆演变容易在较短时间内导致耐药,AML分子靶向药物目前作为争取异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)机会的“桥梁”作用更为肯定,也适合在移植后进行维持治疗研究。

继BTK激酶抑制剂伊鲁替尼(Ibrutinib)和PI3K $\delta$ 抑制剂idelalisib后,BCL-2抑制剂Venetoclax (ABT-199)成为CLL治疗的又一新药,联合利妥昔单抗对于难治、复发CLL总体缓解率约80%,虽然肿瘤溶解综合征发生率较高,但侧面提示其较强的抗肿瘤活性。目前Venetoclax已经FDA批准用于17p-/TP53mut的难治、复发CLL<sup>[13-14]</sup>。

相对异质性较强的AML、APL等单基因驱动血液肿瘤焦点更为明确。砷剂联合维甲酸已成为APL标准一线治疗,根治率达90%以上<sup>[15]</sup>。一线治疗效果欠佳患者再用砷剂疗效较差,新一代测序技术逐渐发现系列PML-RARA融合基因新的突变位点<sup>[16]</sup>,体外实验提示PML-RARA融合基因点突变的生物学功能存在差异,进而导致砷剂对PML-RARA融合蛋白的命运产生不同影响,为克服砷剂耐药奠定基础<sup>[17]</sup>。

对于BCR-ABL阳性血液恶性肿瘤,靶向T315I突变的三代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)不出意外地在Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病(ALL)中展示出很强的诱导分子学缓解能力,但长期应用仍缺乏循证医学证据<sup>[18]</sup>。在CML-CP患者管理中,标准剂量400 mg的伊马替尼治疗越来越受到二代TKI及800 mg伊马替尼挑战<sup>[19-20]</sup>。同时越来越多的患者在生存之外对生活质量提出了更高要求,对于育龄妇女患者,如何兼顾疗效和生育愿望,成为近期CML治疗讨论热点。

在这个分子靶向新药辈出的时代,一方面需要更多转化研究发掘新靶点,另外重要的一方面则是分子新药如何规范应用。化疗时代的危险分层经验是否能保持常青,继续用于指导新药?如何根据患者危险分层实现药物选择“精准组合”?剂量、疗程如何避免千篇一律,根据微小残留病(MRD)实现分层、个性化?新药如何与HSCT等治疗实现“强强联手”?这些焦点问题都亟需严谨的前瞻性临床试验予以解惑。

### 二、免疫治疗

细胞治疗、单克隆抗体、免疫检查点疗法等免疫治疗策略的更新升级成为血液恶性肿瘤患者治疗手段。

1. 细胞治疗:嵌合抗原受体T细胞(Chimeric antigen

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.018

基金项目:国家自然科学基金(81230013、81530046、81400146)

作者单位:100871 北京大学-清华大学生命联合中心(吕萌);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,造血干细胞移植北京市重点实验室(黄晓军)

通信作者:黄晓军, Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn

receptors T cell, CAR-T)通过基因改造患者自身T细胞实现对肿瘤相关抗原特异性识别,使效应T细胞充分发挥抗肿瘤作用,是目前细胞治疗的焦点。

CAR-T发展的两个核心问题为杀伤持久性和靶向性。CAR-T技术的升级为更持久的作用时间奠定基础;第一代CAR-T由抗体scFv段直接链接T细胞受体CD3 $\zeta$ 胞内信号信号域,但因缺乏共刺激信号而杀伤力有限;第二代CAR-T和第三代CAR-T在此基础上分别增加了单个或两个共刺激信号域(CD28/4-1BB以及CD27/ICOS/OX40)达到增强CAR-T增殖、分泌细胞因子和肿瘤杀伤能力的效果;最新的第四代CAR-T可表达细胞因子或共刺激分子,如携带T淋巴细胞的第三信号分子——IL-12,可逆转被耗竭的肿瘤浸润性T淋巴细胞并招募NK细胞,克服肿瘤免疫抑制微环境增强疗效。靶向CD19抗原的B系血液恶性肿瘤迄今仍为CAR-T技术的主战场,针对难治复发ALL-B的系列临床试验取得高达70%~90%的缓解率,CTL019也因此获得FDA突破性药物认证;靶向多发性骨髓瘤BCMA抗原的临床试验在安全性和有效性上取得初步进展,靶向髓系CD33、CD123抗原,以及泛白血病基因WT-1的CAR-T临床试验仍在进行中。

目前CAR技术仍有一定局限性尚待解决:如诱导缓解持续时间仍较短,缺乏长期生存数据;患者疾病状态下T细胞难堪重任,基因改造减少免疫原性的健康供者来源CAR-T、iPS诱导产生CAR-T、扩增淋巴祖细胞来源CAR-T哪种更适合临床应用,如何降低工具病毒潜在风险?新一代测序发现新靶点有助于应对肿瘤脱靶现象以及降低CAR-T对正常免疫系统的影响?

其他细胞治疗,如CAR-NK、靶向WT-1的DC疫苗、微移植等也通过前期临床试验逐渐崭露头角,值得在未来一段时间关注。

2. 单克隆抗体:针对淋巴系统的CD20、CD30单抗,针对髓系的CD33共轭单抗、针对浆细胞的CD38单抗是近年来焦点治疗靶标,抗体-药物共轭(ADC)及双特异抗体(Bispecific antibodies, BiTE)技术进一步增强了单克隆抗体的疗效。

Graall-R2005临床试验结果对于CD20阳性、Ph染色体阴性的前体急性B淋巴细胞白血病具有重要意义,针对CD20抗原的利妥昔单抗(Rituximab)联合化疗与单独化疗对照组相比,2年累积复发率(CIR)低,2年EFS率(65%对52%)、OS率(71%对64%)显著优于对照组。已在淋巴瘤领域取得支柱地位的利妥昔单抗有望改变ALL的治疗模式,也为第二代CD20单抗及CD22、CD19单抗,乃至CD3/CD19双抗等新药在该领域应用奠定基础。

针对髓系白血病的抗原,如CD33、CD123的非共轭抗体一直未能改善AML和APL患者预后,针对CD33的人源化共轭抗体(GO单抗)也因疗效有限在2010年退市。随着高细胞毒物质与连接子技术升级,如GO单抗的继任者SGN-CD33A和IMGN779,已经在难治复发AML的I期临

床试验中取得令人鼓舞的效果。CD33/CD3和CD123/CD3 BiTE以其双亲附活性促细胞毒性T淋巴细胞杀伤,在体外试验中展现出强大的抗AML能力并进入I期临床。

针对浆细胞CD38的单抗Daratumumab 2015年获得FDA加速审批上市,成为多发性骨髓瘤(MM)领域人源化抗体类孤儿药。Daratumumab对于来那度胺和蛋白酶体抑制剂耐药的MM患者的有效率达29%~36%,缓解作用时间持久,不良反应小,有望未来在初诊MM患者中发挥更为重要的作用<sup>[21-22]</sup>。

3. 免疫检查点治疗:靶向T细胞负性共刺激信号从而唤醒抗肿瘤免疫的检查点治疗(Check point therapy)在恶性血液病中逐渐崭露头角。在多种实体瘤的挽救治疗中取得良好疗效的PD-1抗体(如Nivolumab、Pembrolizumab、Pidilizumab)及PD-L1抗体MEDI4736在AML、MM等多种血液系统肿瘤体外研究中已展现很强的抗肿瘤能力<sup>[23-25]</sup>,有望与化疗、细胞治疗、HSCT实现“强强联手”,尤其是HSCT中如何应用检查点治疗但不增加移植抗宿主病(GVHD)风险成为近期研究焦点。

上述免疫治疗将成为近期血液病学发展的持续热点,并有可能与HSCT逐渐融合、殊途同归,成为恶性血液病的主流疗法。

### 三、单倍体HSCT

在新药辈出的时代,HSCT仍为诸多血液病有效乃至唯一的治愈方案,同时涌现的分子靶向药物及免疫疗法成为HSCT重要“加分项”。

如何实现“人人都有供者”一直是血液肿瘤诊疗焦点,而单倍体移植则是这其中最为重要的解决方案。以抗胸腺细胞球蛋白和粒细胞集落刺激因子为基础的“北京方案”、以移植后环磷酰胺为基础的“巴尔的摩”方案和以体外分选全部/部分去除T细胞为基础的“去T方案”是全球三大主流单倍体移植模式<sup>[26]</sup>,其中北京方案占据全球50%以上份额<sup>[27]</sup>,在GVHD防治、供者选择等方面取得系列进展。

通过移植组中细胞组预测急性GVHD(aGVHD)风险,北京大学前瞻随机对照研究结果显示根据风险分层可以使高危患者aGVHD发生率降至与低危患者水平,而不增加复发风险,充分体现了“精准医学”的诊疗思路<sup>[28]</sup>。而在移植前通过供受者关系,供者来源特异性的抗体(DSA)<sup>[29]</sup>,NK细胞受体(KIR)<sup>[30]</sup>等供者选择方法可以进一步降低GVHD、复发风险。

单倍体移植的普及也为移植技术之间的对比带来了可能,国际上不同多中心报告均确认单倍体移植可以获得与同胞全合、非血缘相合移植相似的疗效<sup>[31-35]</sup>。与之对应,近3年中国造血干细胞移植登记组资料显示,单倍体移植已经成为我国排名第一的移植类型,占异基因移植的48%<sup>[1]</sup>;欧洲骨髓移植登记组(EBMT)资料显示单倍体移植比例持续上升,占异基因移植比例超过10%<sup>[36]</sup>。

随着跨越HLA机制研究不断进展,未来有望涌现更多单倍体移植模式,并覆盖更多血液病病种,从HSCT的“小

众”走向“主流”。

综上,“转化医学”实现促成恶性血液病实验室前沿进入临床,在“精准医学”指导下实践分层乃至个体化治疗,最后通过完善的“循证医学”相关临床研究实现治疗规范化,这一整套创新体系不仅带来了血液恶性肿瘤快速进展,给全球血液病患者带来了福音,也为其他临床学科的发展提供了宝贵的经验借鉴。

### 参考文献

- [1] Lv M, Huang X. Fighting against hematological malignancy in China: from unique system to global impact[J]. *Sci China Life Sci*, 2015,58(12):1183-1190. doi: 10.1007/s11427-015-4926-0.
- [2] Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (22):2059-2074. doi: 10.1056/NEJMoa1301689.
- [3] Erratum for the Research Article: "Integration of Hedgehog and mutant FLT3 signaling in myeloid leukemia" by Y. Lim, L. Gondek, L. Li, Q. Wang, H. Ma, E. Chang, D. L. Huso, S. Foerster, L. Marchionni, K. McGovern, D. N. Watkins, C. D. Peacock, M. Levis, B. D. Smith, A. A. Merchant, D. Small, W. Matsui [J]. *Sci Transl Med*, 2015,7(295):295er6. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9303.
- [4] Stein EM. Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:579-583. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.579.
- [5] Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008,111 (5):2776-2784. doi: 10.1182/blood-2007-08-109090.
- [6] Wagner K, Damm F, Thol F, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (5):681-686. doi: 10.3324/haematol.2010.034074.
- [7] Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (29):3681-3687. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8783.
- [8] Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (16):1691-1699. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00362-9.
- [9] Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and As Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute My. *Blood*, 2015, 126(23):6-6.
- [10] Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (25):3110-3118. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4990.
- [11] Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation [J]. *Blood*, 2012, 119 (22): 5133-5143. doi: 10.1182/blood-2011-06-363960.
- [12] Fathi AT. Emergence of crenolanib for FLT3-mutant AML [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3547-3548. doi: 10.1182/blood-2013-10-528992.
- [13] Brower V. Venetoclax targets BCL2 in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (1):e11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00576-8.
- [14] Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status [J]. *Blood*, 2015, 126 (4):463-470. doi: 10.1182/blood-2015-04-585067.
- [15] Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (33): 4215-4221. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8312.
- [16] Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (19):1864-1866.
- [17] Liu J, Zhu HH, Jiang H, et al. Varying responses of PML-RARA with different genetic mutations to arsenic trioxide [J]. *Blood*, 2016, 127(2):243-250. doi: 10.1182/blood-2015-04-637678.
- [18] Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):1547-1555. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00207-7.
- [19] Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? [J] *Blood*, 2015, 126(21):2370-2375.
- [20] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. *Blood*, 2015, 125(18):2771-2778. doi: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [21] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10027):1551-1560. doi: 10.1016/S0140-6736 (15) 01120-4.
- [22] van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 127 (6):681-695. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810.

- [23] Paiva B, Azpilikueta A, Puig N, et al. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2015, 29(10):2110-2113. doi: 10.1038/leu.2015.79.
- [24] Blank CU. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation[J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(2):204-214. doi: 10.1097/CCO.000000000000054.
- [25] Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, et al. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(1):25-40. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.187.
- [26] Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(1):10-24.
- [27] Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor[J]. *Blood*, 2014, 124(6):827-828. doi: 10.1182/blood-2014-06-582460.
- [28] Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Controlled, Randomized, Open-Label Trial of Risk-Stratified Corticosteroid Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease After Haploidentical Transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1855-1863. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8817.
- [29] Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:84. doi: 10.1186/s13045-015-0182-9.
- [30] Zhao XY, Chang YJ, Zhao XS, et al. Recipient expression of ligands for donor inhibitory KIRs enhances NK-cell function to control leukemic relapse after haploidentical transplantation [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(8):2396-2408. doi: 10.1002/eji.201445057.
- [31] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study[J]. *Blood*, 2015, 125(25):3956-3962. doi: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [32] Luo Y, Xiao H, Lai X, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT [J]. *Blood*, 2014, 124(17):2735-2743. doi: 10.1182/blood-2014-04-571570.
- [33] Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, et al. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1069-1075. doi: 10.1038/leu.2014.336.
- [34] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors [J]. *Blood*, 2016, 127(7):938-947. doi: 10.1182/blood-2015-09-671834.
- [35] Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(8):1033-1040. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.
- [36] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(4):476-482. doi: 10.1038/bmt.2014.312.

(收稿日期:2016-04-12)

(本文编辑:董文革)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的人名、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部