

酪氨酸激酶抑制剂时代成人Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的治疗进展

沈焱佳 主鸿鹄

浙江大学医学院附属第一医院血液科 310003

通信作者:主鸿鹄,Email:zhuhhdoc@163.com

Current treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the TKI era

Shen Yaojia, Zhu Honghu

The Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Zhu Honghu, Email: zhuhhdoc@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.017

成人Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)占ALL的20%~30%,在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世前,Ph⁺ALL患者预后极差,单纯化疗的患者完全缓解(CR)率虽可达50%~80%,但大多于1年内复发,5年总生存(OS)率低于20%^[1-2],异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)被认为是CR后获得长期生存的唯一手段,但5年OS率最高仅为50%左右。而随着TKI联合化疗的应用,Ph⁺ALL患者的预后显著改善,5年OS率升至40%~70%^[1-3],非移植治疗的疗效逐步接近allo-HSCT。随着更多的新药和免疫治疗的应用,Ph⁺ALL患者的治疗也有了更多的选择。本文对TKI时代成人Ph⁺ALL最新治疗进展进行综述。

一、TKI联合化疗

1. 第一代TKI伊马替尼联合化疗:该方案的CR率可达91%~98%,5年OS率可提高至50%左右^[1]。美国MD Anderson癌症中心进行了伊马替尼联合Hyper-CVAD方案的II期临床试验,共入组54例患者,中位年龄51(17~84)岁,CR率为93%,治疗3个月内获完全分子学反应(CMR)的患者达45%,在CR_i期有30%的患者行allo-HSCT,5年OS率为43%^[4]。3个月内达到CMR的患者与未达到CMR患者的中位OS时间分别为127个月和38个月($P=0.009$),中位无复发生存(RFS)时间分别为126个月和18个月($P=0.007$)^[5],差异均有统计学意义。该中心随后研究证实治疗后3个月内达到CMR是OS的独立预后指标,对于后续治疗方案是选择allo-HSCT或者化疗有重要的指导作用^[1]。日本ALL协作组的JALSG ALL202研究也得到了类似的结果,该研究包括99例中位年龄45(15~64)岁的患者,采用伊马替尼联合化疗,CR率为97%,CMR率为72%,近60%的患者在CR_i期接受了allo-HSCT,5年OS率为50%^[6]。这些结果均肯定了伊马替尼联合标准化疗的临床疗效。浙江大学医学院附属第一医院对153例患者进行分析,中位年龄40

(18~68)岁,采用伊马替尼(400 mg/d)联合化疗(CALLG2008),CR率为96.7%,缓解后38%(58例)患者接受allo-HSCT,3年EFS率和OS率分别为49.2%和49.5%^[7]。北京大学人民医院对145例Ph⁺ALL患者进行分析,中位年龄37(14~65)岁,诱导期使用伊马替尼(400 mg/d)联合化疗,CR率为95.8%,缓解后57.9%(77例)患者接受allo-HSCT,4年累积复发率、无病生存(DFS)率和OS率分别为29.4%、60.9%和69.2%,初诊时WBC $<30\times 10^9/L$ 并且在巩固2个疗程后获得主要分子学反应(BCR-ABL转录本下降 >3 个数量级,MMR)者定义为低危组(占32%),其余为中危和高危组。低危组后续接受化疗者和allo-HSCT者预后差异无统计学意义(4年复发率分别为7.7%和8.5%,DFS率分别为83.9%和88.2%),提示这组患者可首选化疗而非allo-HSCT。在中高危组,allo-HSCT较化疗具有生存优势^[8]。提示预后分层对于缓解后选择化疗还是移植非常重要。

对于不能耐受标准化疗的患者,伊马替尼联合小剂量化疗亦有良好的疗效。Chaladon等^[9]开展的GRAAPH-2005临床试验中,268例患者被随机分成两组,在诱导期分别接受伊马替尼联合小剂量化疗(长春新碱+地塞米松,VP方案)和伊马替尼联合Hyper-CVAD化疗,达到CR_i后接受allo-HSCT或自体造血干细胞移植(auto-HSCT),CR率分别为98%和91%($P=0.006$),2个疗程后的CMR率分别为29%和23%,5年OS率分别为48%和43%,两组中均有60%的患者在CR_i期接受了allo-HSCT,研究表明TKI即使联合小剂量的化疗方案,CR率并未明显降低,甚至有所提高,这可能是由于小剂量化疗降低了早期死亡率^[1]。

2. 第二代TKI达沙替尼/尼洛替尼联合化疗:二代TKI可用于伊马替尼耐药或不耐受患者,如达沙替尼、尼洛替尼。达沙替尼活性较伊马替尼强300倍,并且对因ABL突变(T315I除外)导致伊马替尼耐药者仍有效。达沙替尼在联合

化疗药物后疗效较伊马替尼有提升,CMR率为61%,2年OS率为64%^[2]。美国MD.Anderson癌症中心的Ⅱ期临床试验共入组72例患者,中位年龄55(21~80)岁,采用达沙替尼(前14 d 100 mg/d,之后巩固期和维持期均为70 mg/d)联合Hyper-CVAD方案治疗,CR率为96%,治疗3个月内CMR率为65%,其中17%的患者接受allo-HSCT,5年OS率为46%^[10]。鉴于既往伊马替尼联合小剂量化疗有效,有学者研究了达沙替尼联合小剂量化疗的临床疗效。欧洲EWALL组研究了达沙替尼(100~140 mg/d)联合小剂量化疗方案(包括诱导期长春新碱、地塞米松,巩固期左旋天冬酰胺酶、甲氨蝶呤和阿糖胞苷)的临床疗效,共入组71例老年患者,中位年龄69(55~83)岁,CR率为96%,CMR率为24%,MMR率为65%,仅10%的患者接受了allo-HSCT,5年RFS率和OS率分别为28%和36%^[11]。这些结果显示在无法耐受标准化疗的患者中,TKI联合小剂量化疗的临床疗效仍较单独化疗更好。尼洛替尼相较伊马替尼,对BCR-ABL的亲合力更高^[12]。韩国一个多中心Ⅱ期临床试验^[12]中,90例中位年龄47(17~71)岁患者入组,采用尼洛替尼(400 mg每日2次)联合化疗(长春新碱、柔红霉素、泼尼松),CR率为91%,治疗3个月内达到CMR的比例为77%,2年RFS率和OS率均为72%(包括63%接受移植的患者)。欧洲EWALL组的研究人员对于年龄稍大的患者,也进行了相关临床试验。对56例中位年龄65(55~85)岁在诱导期和缓解期采用尼洛替尼联合小剂量化疗方案的患者进行疗效观察,CR率为87%,在未行allo-HSCT的基础上,2年OS率为73%^[13]。表明对于老年患者,如无法耐受标准化疗方案,采用二代TKI联合小剂量化疗的治疗方案具有临床可行性。

3. 第三代TKI普那替尼联合化疗方案:复发的Ph⁺ALL患者中,超过50%的患者可能发生T315I突变,T315I突变患者对伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼均耐药。三代TKI普那替尼被证实能有效抑制T315I突变克隆^[14]。在一项Ⅱ期临床试验中,普那替尼联合化疗,可使78%的患者达到CMR,2年OS率将近80%^[15]。美国MD.Anderson癌症中心目前正在进行的一个Ⅱ期临床试验中,共入组76例成人Ph⁺ALL患者,中位年龄47(39~61)岁,采用普那替尼联合Hyper-CVAD的治疗方案,其中普那替尼的剂量为第1疗程45 mg/d,因心血管风险,37例第2疗程起改为30 mg/d,达到CMR后减为15 mg/d,CR率为100%,MMR率为97%,CMR率为83%,治疗后3个月内达到CMR的比例为73%,3年EFS率为70%,3年OS率为76%,5年EFS率为67%,5年OS率为71%。该试验中大部分不良事件属于1/2级,3/4级不良事件中最常见的为感染(86%),共9例患者死亡,其中2例死于普那替尼相关的恶性心血管事件,且在普那替尼减量后,未再次出现相关死亡事件^[3]。由此可看出,相对低剂量的普那替尼可以维持相应药效,同时减少心血管恶性事件的发生率。Jabbour等^[2]统计了26个TKI联合化疗或激素的治疗Ph⁺ALL临床试验结果,分析得出普那替尼联合化疗的CMR率为79%,2年OS率83%,3年OS率79%,而第一代或第二代

TKI联合化疗的CMR率为34%,2年OS率为58%,3年OS率为50%左右。可见普那替尼联合化疗较一代/二代TKI对成人Ph⁺ALL的治疗效果有明显改善。普那替尼对于Ph⁺ALL的复发患者也有效。美国MD.Anderson癌症中心的Abou等^[14]研究了不同TKI联合化疗对Ph⁺ALL首次复发者的疗效,57例患者在中位时间15.9个月后出现第1次复发,74%的患者复发时处于维持期治疗阶段。首次复发后共有41例(81%)达到CR₂期,其中三代TKI的CR₂率为100%,二代TKI的CR₂率为92%,一代TKI的CR₂率为80%,未采用TKI的CR₂率为25%。共有21例达到MMR,其中三代TKI的MMR率为55%(5/9),二代TKI的MMR率为71%(15/21),一代TKI的MMR率为0(0/4),未采用TKI的MMR率为9%(1/11)。共有8例达到CMR,其中三代TKI的CMR率为33%(3/9),二代TKI的CMR率为25%(5/21),一代TKI与未采用TKI者均为0。在CR₂期共有17例患者接受allo-HSCT,与未接受allo-HSCT患者相比,两者的中位RFS时间(11个月对12.9个月, $P=0.84$)以及中位OS时间(15.4个月对19.9个月, $P=0.45$)差异均无统计学意义,并且移植后出现非复发相关的死亡率高达53%。上述结果提示普那替尼联合化疗对第1次复发后的成人Ph⁺ALL患者的临床疗效较前二代更好。

二、TKI联合糖皮质激素

虽然TKI联合化疗的临床疗效获得肯定,但并非所有患者都可以耐受化疗,大剂量化疗往往会产生严重的骨髓抑制或感染、出血等并发症而导致早期死亡。欧洲学者进行了TKI联合糖皮质激素口服无化疗诱导方案的探索。Foà等^[16]的研究中采用了达沙替尼(70 mg每日2次)联合泼尼松(10~60 mg/m²)治疗84 d。此临床试验中,共53例患者入组,中位年龄54(24~76)岁,CR率为93%,MMR率为52%,CMR率为15%,20个月的OS率为69%。在另一个临床试验中也得到了类似结果,60例患者的CR率为97%,CMR率为19%,3年OS率为58%^[17]。除了达沙替尼以外,也有学者研究了普那替尼联合糖皮质激素的临床疗效,在GIMEMA LAL 1811临床试验中,42例患者(中位年龄68岁)使用普那替尼联合糖皮质激素后CR率为95%,CMR率为46%,1年OS率接近87%^[18]。根据上述结果可发现,TKI联合糖皮质激素的诱导方案缓解率高,早期死亡率<5%,但是因化疗剂量不足或无allo-HSCT导致生存率偏低,因此对于不能耐受强化疗的患者,如何优化其缓解后疗效是今后面临的问题。

三、其他治疗方案

在成人Ph⁺ALL的治疗中,免疫效应在ALL的治疗过程中亦发挥了重要的作用,衍生了许多新的具有治疗前景的药物。Blinatumomab是一个双特异性抗CD3和CD19的T细胞联合体,通过将CD3⁺T细胞重定向至CD19⁺B-ALL细胞导致B细胞裂解,主要用于复发或难治的Ph染色体阴性的B-ALL^[1]。目前也有不少学者报道了Blinatumomab对Ph⁺ALL的临床疗效。在一个多中心的Ⅱ期临床试验中,

Martinelli 等^[19]对 45 例曾接受过至少一种二代或三代 TKI 治疗无效或出现血液学复发(骨髓原始细胞 > 5%)的患者进行了 Blinatumomab 治疗, 2 个疗程后, CR/CRi 率为 36%。表明即使当 TKI 无效时, Blinatumomab 仍旧有一定疗效, 可用于挽救治疗, 同时也预示着 Blinatumomab 联合 TKI 的治疗效果可能会超过两药单独治疗时的效果。

Inotuzumab ozogamicin 是 CD22 单抗与细胞毒药物奥唑米星耦联而成, FDA 已批准用于 B-ALL 治疗。在一项 III 期临床试验中, 对 22 例 TKI 治疗失败出现血液学复发的 Ph⁺ ALL 患者进行了 Inotuzumab ozogamicin 单药治疗, 结果发现 CR/CRi 率为 73% (16/22), 预计的中位 EFS 时间和中位 OS 时间分别为 3.9 个月和 8.7 个月^[20-22]。上述试验表明单用 Inotuzumab ozogamicin 对 TKI 治疗失败的 Ph⁺ ALL 具有一定疗效。有学者进而研究了两药联合对 Ph⁺ ALL 的治疗效果。在一项 I/II 期临床试验中, 入组 14 例 Ph⁺ ALL 患者(无 T315I 突变), 中位年龄 62 (19~74) 岁, 采用 Inotuzumab ozogamicin 联合二代 TKI bosutinib 进行一线治疗, 发现 CR/CRi 率达到 79% (11/14), 达到微小残留病(MRD, 流式细胞术检测)阴性的患者占 73%, 达到 CMR 的患者占 55%, 并且中位 EFS 时间长达 8.1 个月, 中位 OS 时间为 8.2 个月^[23]。

CAR-T 细胞是一种基因编辑的 T 细胞, 通过联合胞外抗原结合的结构域和 T 细胞胞内信号转导的结构域, 引导 T 细胞活化, 进而杀伤白血病细胞^[23-25]。CD19 几乎在所有的 B 细胞上表达, 因此, CD19 是 CAR-T 细胞杀伤 B-ALL 最常用靶点^[26]。Park 等^[27]报道了关于 53 例(年龄 23~74 岁) B-ALL 患者复发(伴有外周血或骨髓复发或髓外复发)后采用 CAR-T 细胞治疗的随访结果。其中, 83% 患者重新达到 CR, 中位 OS 时间为 12.9 个月, 治疗前骨髓原始细胞 < 5% 的患者具有有更长的中位 OS 时间(20.1 个月)。中国苏州大学报道了抗 CD19 的 CAR-T 细胞对伴有 T315I 突变的 Ph⁺ ALL 复发(血液学复发)患者具有一定疗效, 且该疗法与普那替尼具有同时适用性。7 例患者在 allo-HSCT 前后接受抗 CD19 的 CAR-T 细胞治疗, 6 例在 1 个月内达到 CR, MRD 快速转阴, 其中 5 例 MRD < 0.1%, 另 2 例分别为 0.58% 和 12.9%, 4 例患者 BCR-ABL 转录本转阴, 此试验中 6 例患者的 OS 时间均超过 8 个月, 1 例患者由于 CAR-T 细胞治疗过程中引发细胞因子风暴而早期死亡^[28]。何彩霞等^[29]报道了 14 例复发/难治 Ph⁺ ALL 患者接受抗 CD19 的 CAR-T 细胞治疗, 13 例获得 CR, 短期疗效显著, 但是获得缓解的 13 例患者中 7 例再次复发, 提示对于该类患者挽救治疗获得 CR 后仍需要进行更强的治疗如 allo-HSCT。

BCL-2 抑制剂 venetoclax 是一种针对细胞凋亡的靶向性药物, 可促进对线粒体凋亡程序的启动^[30]。venetoclax 在很多癌症治疗中均有一定疗效, 血液系统肿瘤主要集中在淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等, 其对 Ph⁺ ALL 的临床疗效罕有报道^[30-32]。2019 年 Scherr 等^[33]证实 venetoclax、地塞米松和 TKI 的三联组合具有协同作用, 可显著减弱细胞系和 PDX 小鼠模型中的白血病进展, 明显延长 OS 时间, 期待该三药联合方

案在临床中的疗效。

在 TKI 出现之前, 常规化疗获得缓解后行 allo-HSCT 一直是 Ph⁺ ALL 的首选治疗策略。但是随着 TKI 的出现, Ph⁺ ALL 的 CR 率接近 100%, 长期生存时间也逐步延长^[34], 尤其是三代 TKI 联合 hyper-CVAD 的使用, 令大部分患者在治疗 3 个月内达到 CMR, 在未行 allo-HSCT 情况下 4 年 OS 率达 66%^[1], 这使得 allo-HSCT 的治疗地位受到了挑战。对于 Ph⁺ ALL 应根据治疗前危险因素和 MRD 情况进行危险分层治疗。WBC < 30 × 10⁹/L 且巩固化疗 3 个月内达到 CMR 者首选 TKI 联合化疗; 其余患者首选 allo-HSCT, 无合适供者再选择 TKI+化疗治疗, 随着新型靶向性药物和细胞治疗的不断涌现, 相信成人 Ph⁺ ALL 的治疗效果会有进一步提高, 以靶向药物联合细胞治疗为主的非移植时代即将来临。

参考文献

- [1] Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, et al. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(1): DOI: 10.1007/s11864-019-0603-z.
- [2] Jabbour E, DerSarkissian M, Duh MS, et al. Efficacy of Ponatinib Versus Earlier Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Front-line Treatment of Newly Diagnosed Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(4):257-265. DOI: 10.1016/j.clml.2018.02.010.
- [3] Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(12):e618-e627. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30176-5.
- [4] Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):653-661. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588.
- [5] Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(4):504-507. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707562.
- [6] Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9):1535-1545. DOI: 10.1007/s00277-018-3323-8.
- [7] Lou Y, Ma Y, Li C, et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Med*, 2017, 11(2):229-238. DOI: 10.1007/s11684-017-0506-y.
- [8] Wang J, Jiang Q, Xu LP, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(4):741-750. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.777.
- [9] 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. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
- [10] Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121(23):4158-4164. DOI: 10.1002/cncr.29646.
- [11] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *Blood*, 2016, 128(6):774-782. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
- [12] Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multi-agent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(6):746-756. DOI: 10.1182/blood-2015-03-636548.
- [13] Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela JM, et al. Nilotinib (Tasigna®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with Gem9De NovoG/em9 Philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): a trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02) [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 798.
- [14] Abou DI, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(12):1388-1395. DOI: 10.1002/ajh.25648.
- [15] 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.
- [16] Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(25):6521-6528. DOI: 10.1182/blood-2011-05-351403.
- [17] Chiaretti S, Vitale A, Elia LFA, et al. Multicenter total therapy Gimema LAL 1509 Protocol for De Novo Adult Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients. Updated results and refined genetic-based prognostic stratification [J]. *Blood*, 2015, 126(23): 81.
- [18] Martinelli GPA, Papayannidis C, Paolini S, et al. First report of the Gimema LAL1811 Phase II Prospective Study of the Combination of Steroids with ponatinib as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1): 99.
- [19] Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B- Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16):1795-1802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.
- [20] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.
- [21] DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(15):1167-1180. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001925.
- [22] Stock WMG, Stelljes M, Deangelo DJ, et al. Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 7030.
- [23] Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): djv439. DOI: 10.1093/jnci/djv439.
- [24] Frey N. The what, when and how of CAR T cell therapy for ALL [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30(3):275-281. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.009.
- [25] Maude SL, Shpall EJ, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for ALL [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1):559-564. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.559.
- [26] Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 1995, 18(5-6):385-397. DOI: 10.3109/10428199509059636.
- [27] 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.
- [28] Yang F, Yang X, Bao X, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T- cells induce durable remission in relapsed Philadelphia chromosome-positive ALL with T315I mutation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(2):429-436. DOI: 10.1080/10428194.2019.1663417.
- [29] 何彩霞, 薛磊, 强萍, 等. CD19 CAR-T细胞治疗复发难治Ph+急性B淋巴细胞白血病14例疗效及安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(6): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.010.
- [30] Benito JM, Godfrey L, Kojima K, et al. MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemias Activate BCL-2 through H3K79 Methylation and Are Sensitive to the BCL-2-Specific Antagonist ABT-199 [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(12):2715-2727. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.003.
- [31] Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, et al. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:129. DOI: 10.1186/s13045-015-0224-3.
- [32] Patel VM, Balakrishnan K, Douglas M, et al. Duvelisib treatment is associated with altered expression of apoptotic regulators that helps in sensitization of chronic lymphocytic leukemia cells to venetoclax (ABT-199) [J]. *Leukemia*, 2017, 31(9): 1872-1881. DOI: 10.1038/leu.2016.382.
- [33] Scherr M, Kirchhoff H, Battmer K, et al. Optimized induction of mitochondrial apoptosis for chemotherapy-free treatment of BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(6): 1313-1323. DOI:10.1038/s41375-018-0315-6.
- [34] 王婧, 黄晓军, 江滨, 等. 伊马替尼联合化疗治疗Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的分子学疗效与预后因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2): 120-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.013

(收稿日期:2020-03-26)

(本文编辑:王叶青)