临床研究 ·论 著·

嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病的长期疗效分析

喻南州 隗佳 黄亮 郑邈 肖毅 黄梅 李春蕊 孟力 周剑峰 张义成*

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:评价嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)序贯治疗复发/难治成人急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的长期疗效。方法:收集接受 CAR19/22 T 细胞序贯治疗的 35 例复发/难治 B-ALL 成人患者的临床资料。统计分析其 CAR-T 疗效、不良反应和转归,应用 Kaplan-Meier 法分析患者总生存率和无进展生存率的特征。随访截至 2023 年 2 月 28 日。结果:所有患者的 CAR-T 治疗总反应率为 77.1%(27/35),中位总生存期为 12.2(0.3~59.5)个月,中位无进展生存期为 7.5(0.3~57.3)个月。治疗无反应组患者回输前均伴高肿瘤负荷和高危遗传学/分子学异常,其总生存期和无进展生存期显著低于有反应组(P 均 <0.0001)。27 例(77.1%)携带高危遗传学异常患者的总生存期(P=0.0344)和无进展生存期(P=0.0244)显著低于低危组。回输后细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征的发生率分别为 91.4%(32/35)和 17.1%(6/35)。10 例(28.6%)CAR-T 治疗后复发患者的 CD19/CD22 表达仍为双阳性(2 例 CD19 弱表达)。结论:CAR19/22 T 细胞序贯治疗能有效降低抗原逃逸复发率,不良反应可控。伴高肿瘤负荷或高危遗传学异常的患者预后不佳,回输前降低肿瘤负荷、回输后予以积极抗炎治疗以及长期病情监测有助于改善其预后。此外,回输 2 年后处于存活状态患者的长期生存率可能更好。

关键词 急性 B 淋巴细胞白血病; 嵌合抗原受体 T 细胞; 复发/难治; 成人; 长期疗效

中图分类号 R552 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230207

Long-term efficacy of chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy in adults with relapsed/refractory acute B lymphoblastic leukemia

YU Nan-zhou, *WEI Jia*, *HUANG Liang*, *ZHENG Miao*, *XIAO Yi*, *HUANG Mei*, *LI Chun-rui*, *MENG Li*, *ZHOU Jian-feng*, *ZHANG Yi-cheng**. *Department of Hematology*, *Tongji Hospital*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science and Technology*, *Hubei Wuhan 430030*, *China*

Corresponding author: *ZHANG Yi-cheng*, *E-mail*: *yczhang@tjh.tjmu.edu.cn*

Abstract Objective: To evaluate the long-term outcomes of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) sequential therapy in adults with relapsed/refractory acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL). Methods: A retrospective analysis was performed on the clinical data of 35 adult patients with relapsed/refractory B-ALL who underwent sequential CAR19/22 T cell therapy. The CAR-T efficacy, adverse effects and long-term outcomes were analyzed. The Kaplan-Meier method was applied to analyze overall survival and progression-free survival of patients. The date of the last follow-up was February 28, 2023. Results: The overall response rate was 77.1% (27/35) in all patients, with a median overall survival of 12.2 (0.3-59.5) months and a median progression-free survival of 7.5 (0.3-57.3) months. Patients in the non-response group were found to hold high tumor burden and high-risk genetic abnormalities prior to CAR-T therapy, and they had significantly worse overall survival and progression-free survival than those achieving complete remissions (all P < 0.0001). A total of 27 patients (77.1%) carrying high-risk genetic abnormalities also had significantly worse overall survival (P = 0.0344) and progression-free survival (P = 0.0244) than those in the low risk group. Cytokine release syndrome and immune effect or cell-associated neurotoxicity syndrome developed in 91.4% (32/35) and 17.1% (6/35) of patients, respectively. A total of 10 patients (10/35, 28.6%) who relapsed after this sequential CAR-T therapy remained double positive in CD19/CD22 expression (2 cases with CD19 + dim). Conclusions: Sequential CAR19/22 T-cell therapy can effectively reduce the rate of antigen escape relapse with manageable adverse effects. Patients with high tumor burden or high-risk genetic abnormalities might have poor outcomes. Therefore, tumor load reduction before CAR-T cell infusion, early onset of anti-inflammatory therapy after infusion, and long-term disease monitoring may help improve their prognosis. In addition, long-term survival may be longer in patients who survive for 2 years after CAR-T therapy.

Key words Acute B lymphoblastic leukemia; Chimeric antigen receptor-modified T-cell; Relapsed/refractory; Adults; Long-term efficacy

* 通信作者:张义成,E-mail:yczhang@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

急性 B 淋巴细胞白血病(acute B lymphoblastic leukemia,B-ALL)是最常见的 ALL 类型[1]。复发/难治性(relapsed/refractory,R/R)成人 B-ALL 患者的预后极差,临床缺乏有效治疗手段[2]。近年来,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)疗法因其特异性识别和杀伤肿瘤的能力为 R/R B-ALL 患者提供了新的治疗选择。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗在 R/R B-ALL 患者中的完全缓解率可达 90%[3,4]。然而,目前关于 R/R B-ALL 成人患者 CAR-T 治疗后长期预后的数据尚不充足,本研究回顾性分析接受 CAR-T 治疗的 35 例 R/R B-ALL 成人患者的临床资料,总结其 CAR-T 治疗的长期预后和转归。

资料与方法

一般资料 纳入 2018 年 1 月 5 日至 2020 年 1 月 11 日在华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科接受 CAR19/22 T 细胞序贯治疗的35 例 R/R B-ALL 成人患者(期间共 38 例患者顺利接受 CAR19/22 T 细胞序贯治疗,排除 3 例失访患者),收集其临床资料并进行回顾性分析。患者诊断标准参照文献[5],具体临床特征,见表 1。本研究方案经同济医院医学伦理委员会批准,并按照《赫尔辛基宣言》获得每位患者的书面知情同意。

表 1 35 例 R/R B-ALL 成人患者 CAR-T 细胞回输前基线特征

基线特征	结果#(n=35)
男性	13(37.1)
年龄(岁)	
中位数(范围)	34(18~58)
治疗前疾病状态	
难治性	8(22.9)
规律化疗后复发	18(51.4)
异基因造血干细胞治疗后复发	9(25.7)
骨髓原始细胞比例*	
≥5%	27(77.1)
<5%且伴髓外受累	2(5.7)
<5%不伴髓外受累	6(17.1)
髓外受累	9(25.7)
中枢神经系统	7(20.0)
生殖系统(睾丸/乳腺)	2(5.8)
皮肤软组织(大腿内侧/眼眶)	2(5.8)
细胞遗传学及分子学特征	
费城染色体阳性(Ph+)	14(40.0)
伴 T315I 突变	3(8.6)
费城染色体样(Ph-like)	2(5.7)
复杂核型	9(25.7)
亚二倍体	1(2.9)
E2A-PBX1 融合基因	3(8.6)
MLL-AF4 融合基因	2(5.7)
Ikaros6 剪接变异体	5(14.3)
TP53 缺失	3(8.6)
JAK-STAT 通路基因突变	2(5.7)

注:#如无特殊说明,结果以[例(%)]表示;* 应用多参数流式细胞仪检测和定量

治疗方法 患者的 CAR-T 细胞均来源于自身。应用的 2 个单靶点 CAR(第 3 代)由抗人 CD19/CD22 的单链可变片段、共刺激结构域(CD28 和 4-1BB)以及 CD3ζ 链组成。回输前 10~14d 采集并分选得到患者外周血中 T 细胞,通过慢病毒载体分别将上述 2 种 CAR 转染进活化 T 细胞中,并对其进行体外扩增、质控和安全检查。回输前第 4 日起给予患者 FC 清淋预处理方案(每日氟达拉滨 25 mg/m^2 +环磷酰胺 300 mg/m^2),连续给药 3 d(D -4 至 D -2)。CAR22 和 CAR19 T 细胞先后从 D0 开始连续静脉输注,33 例(94.3%)患者先输注 CAR22 T 细胞。输注前常规给予葡萄糖酸钙,输注中予以心电监护,未观察到输注相关不良反应。35 例患者共接受 137 次 CAR-T 细胞输注,中位输注次数为 4(2~8)次。CAR19 T 细胞中位输注剂量为 2.0(1.0~9.0)×10^6/kg;CAR22 T 细胞则为 3.0(1.5~7.8)×10^6/kg。

疗效及不良反应评估 通过多参数流式细胞术监测可测量残留病灶(measurable residual disease,MRD)。通过染色体核型分析、实时定量聚合酶链式反应、荧光原位杂交和下一代外显子组测序检测细胞遗传学和分子学异常。完全缓解(complete remission,CR)被定义为:①骨髓中原始细胞比例<5%且无髓外病灶;②造血恢复(中性粒细胞计数>1.0×10^9/L;血小板计数>100×10^9/L);③多参数流式细胞术和/或融合基因检测提示 MRD 阴性(<0.01%)[5,6]。达到 CR 标准但造血未完全恢复被定义为 CR 伴不完全血液学缓解(CRi)。不良反应的评估参照美国卫生及公共服务部不良事件通用术语评价标准(5.0 版)。细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,ICANS)的分级参考美国移植和细胞治疗学会共识[7]。

随访方法 所有患者均通过门诊、住院和电话方式定期进行随访,直至观察到患者死亡。总生存期(overall survival,OS)定义为首次输注 CAR-T 细胞起至任何原因导致的死亡或随访截止的间隔时间段。无进展生存期(progression free survival,PFS)定义为首次输注起至疾病进展、复发或随访截止的间隔时间段。随访截至 2023 年 2 月 28 日,中位随访时间为 12.2(0.3 ~59.5)个月。

统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,非正态分布的计量资料通过中位数(最小值~最大值)来描述,并采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较;计数资料通过各类别的例数及率(百分比)来描述,组间比较使用卡方检验或 Fisher 精确检验。应用 Kaplan-Meier 生存分析计算生存率和绘制生存曲线,使用 log-rank 检验方法完成组间比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。使用 GraphPad Prism 8.0 软件来绘制图表。

结 果

基线特征 35 例患者回输前的基线特征详见表 1,其中男性 13 例,女性 22 例;中位年龄为 34(18 ~58)岁;包含难治患者 8 例,规律化疗后复发 18 例,异基因造血干细胞移植后复发 9 例且有 1 例为髓外复发(大腿内侧软组织病灶)。回输前骨髓原始细胞高比例(≥5%)患者 27 例(77.1%),另有 2 例(5.7%)低比例患者伴髓外病灶。共 9 例(25.7%)伴髓外受累,其中累及睾丸和眼眶软组织的 2 例患者同时伴 CNS 浸润。28 例(80.0%)携带高危细胞遗传学和分子生物学异常:费城染色体阳性(Ph^+)14 例(40.0%),其中 3 例伴 T315I 突变,费城染色体样(Ph-like)2 例(5.7%),伴复杂核型患者 9 例(25.7%),伴亚二倍体 1 例(2.9%),伴 E2A-PBX1 融合基因 3 例(8.6%),伴 MLL-AF4 融合基因 2 例(5.7%),伴 Ikaros 剪接变异体 5 例(14.3%),伴 TP53 基因缺失 3 例(8.6%),还有 2 例(5.7%)伴 JAK-STAT 通路基因突变(JAK1&SH2B3)。

疗效 CAR-T 治疗总反应率(CR + CRi)为 77.1%(27/35),发生于 D12 ~ D43,其中 26 例(26/27,96.3%)发生于回输后 30 d 内。8 例治疗无反应患者回输前骨髓原始细胞中位比例为 38.0%(8.4% ~90.0%),3 例(37.5%)伴髓外受累(睾丸和中枢)且 8 例均伴高危遗传学或分子学异常:3 例 Ph + B-ALL(1 例伴 T315I 突变,1 例还伴复杂核型),3 例伴复杂核型,并各有 1 例伴 E2A-PBX1 融合基因阳性、MLL-AF4 融合基因阳性和亚二倍体。

不良反应 35 例患者回输后主要不良反应详见表 2。CRS 的发生率为 91.4%,包括 1 ~ 2 级 20 例,3 级 9 例,4 级 1 例,5 级 2 例(分别死于 D 10 和 D 14)。CRS 的中位起始时间为回输后第2(1 ~ 8)d,中位持续时间为 6(2 ~10)d,主要症状为发热、缺氧和低血压,发生率分别为 91.4%、42.9% 和 51.4%。ICANS 发生于 6 例(17.1%)患者,其中 1 ~2 级 3 例,3 级 3 例,主要症状包括烦躁、谵妄和癫痫发作,中位起始时间为回输后第 5(3 ~16)d,中位持续时间为 2(1 ~5)d。除退热、补液、吸氧、脱水等支持治疗外,16 例患者还接受了糖皮质激素治疗,9 例接受了血浆置换,5 例接受了血液透析,仅 4 例接受了托珠单抗治疗。2 例死于 CRS 的患者还接受了≥3 种血管活性药物和有创机械通气等高级生命支持治疗;3 级 ICANS 患者还接受了镇静药物(异丙嗪、地西泮、咪达唑仑)和抗癫痫药物(苯巴比妥)治疗,神经症状均有效改善且未观察到长期后遗症状。

最常见的不良反应为血细胞减少,其中严重血液学毒性的发生率分别为贫血(≥3 级,74.3%)、白细胞减少(≥3 级,94.3%)、中性粒细胞减少(≥3 级,94.3%)、淋巴细胞减少(≥3 级,94.3%)、和血小板减少(≥3 级,71.4%)。回输后继发感染的 9 例患者包括 5 例(14.3%)肺部感染、1 例(2.9%)巨细胞病毒血症、1 例(2.9%)真菌血症(热带念珠菌)以及 2 例(5.7%)死亡病例:1 例在回输后出现严重肛周脓肿,手术切排后继发气性坏疽而死亡,另 1 例死于多重耐药肺炎克雷伯菌和多重耐药大肠杆菌血流感染累及中枢。

生存分析 35 例患者的中位 OS 为 12.2(0.3 ~59.5)个月,中位 PFS 为 7.5(0.3 ~57.3)个月,见 4A。回输后 6 个月、1 年、2 年、3 年和 4 年生存率分别为(65.7 ±8.0)%、(48.6 ±8.4)%、(34.3 ±8.0)%、(34.3 ±8.0)% 和(34.3 ±8.0)%;对应节点的无进展生存率分别为(54.3 ±8.4)%、(42.7 ±8.4)%、(33.5 ±8.1)%、(33.5 ±8.1)% 和(30.5 ±8.0)%;患者的总生存率和无进展生存率均在 CAR-T 细胞治疗 2 年后趋于平稳,见图 1A。治疗有反应组(CR + CRi)的中位 OS 和中位 PFS 分别为 23.1(1 ~59.5)个月和 18.5(1 ~57.3)个月,显著高于无反应组的 1.2(0.3 ~ 3.8)个月和 0.7(0.3 ~2.6)个月(OS:$P<0.0001$;PFS:$P<0.0001$),

表 2 35 例 R/R B-ALL 成人患者 CAR-T 治疗相关不良反应[例(%)]

不良反应	例(%)	1~2 级	3~4 级	5 级
CRS	32(91.4)	20(57.1)	10(28.6)	2(5.7)
ICANS	6(17.1)	3(8.6)	3(8.6)	0
发热	32(91.4)	24(68.6)	8(22.9)	0
窦性心动过速	26(74.3)	26(74.3)	0	0
低血压	18(51.4)	11(31.4)	7(20.0)	0
恶心/呕吐	16(45.7)	16(45.7)	0	0
缺氧	15(42.9)	8(22.9)	7(20.0)	0
腹泻	13(37.1)	13(37.0)	0	0
感染[a]	9(25.7)	6(17.1)	1(2.9)	2(5.7)
贫血	34(97.1)	8(22.9)	26(74.3)	0
白细胞减少	34(97.1)	1(2.9)	33(94.3)	0
中性粒细胞减少	33(94.3)	0	33(94.3)	0
淋巴细胞减少	35(100.0)	2(5.7)	33(94.3)	0
血小板减少	33(94.3)	8(22.9)	25(71.4)	0
ALT 升高	8(22.9)	7(20.0)	1(2.9)	0
AST 升高	7(20.0)	5(14.3)	2(5.7)	0
电解质紊乱[b]	23(65.7)	21(60.0)	2(5.7)	0
APTT 延长[c]	20(57.1)	17(48.6)	3(8.6)	0
纤维蛋白原降低	15(42.9)	10(28.6)	5(14.3)	0
毛细血管渗漏综合征	4(11.4)	2(5.7)	2(5.7)	0

注:[a]感染类型包括菌血症、真菌血症、巨细胞病毒感染、肛周脓肿、肺部感染和颅内感染;[b] 具体类型包括低钠血症、低钾血症和低钙血症;[c]2 例确诊弥漫性血管内凝血; ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;APTT:活化部分凝血活酶时间

见图 1B~C。携带高危遗传学和分子学异常的患者,其中位 OS 和中位 PFS 分别为 10.8(0.3~59.4)个月和 5.7(0.3~57.2)个月,而未携带高危遗传学/分子学异常的低危组患者的中位 OS 和中位 PFS 均未达到,差异具统计学意义(OS:$P=0.0344$;PFS:$P=0.0244$)(图 1 D~E)。此外,低危组患者的无进展生存率和总生存率均在回输1 年后保持稳定。

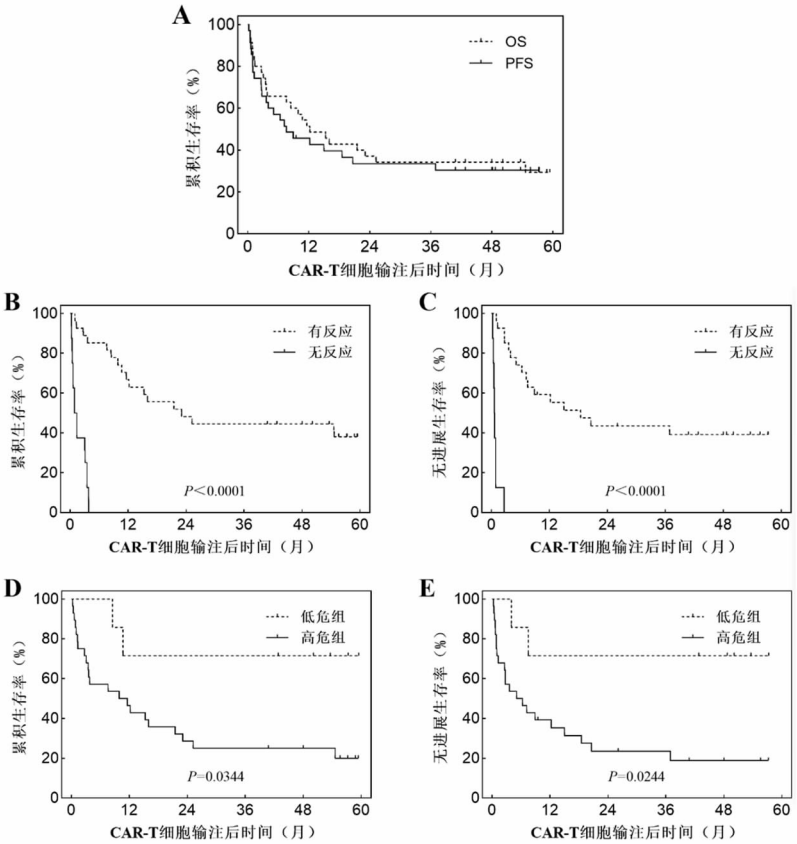
转归 治疗无反应的 8 例患者均在回输后 4 个月内迅速死亡。治疗有反应的 27 例患者中,2 例在回输后骨髓抑制期死于严重感染;9 例在 MRD 阴性状态下行异基因移植,其中移植后 3 例维持 CR,3 例死于移植并发症,3 例死于移植后复发;余下 16 例患者中,6 例维持 CR 至随访截止(2 例持续应用 TKI 药物),另外 10 例于 CAR-T 治疗 14.8(2.2~47.7)个月后病情复发。

值得注意的是,这 10 例 CAR-T 治疗后复发患者的肿瘤细胞 CD19/CD22 表达仍为双阳性(2 例 CD19 弱表达)。复发后,2 例患者选择再次行 CD19+CAR-T 细胞治疗,最终 1 例治疗无效死亡,1 例在达到 CR 后口服维奈克拉维持疗效;其他 8 例患者在复发后选择化疗和/或靶向药物治疗,最终 6 例死于病情进展,2 例维持 CR 至随访截止。

至随访截止,死亡患者共计 24 例(68.6%),其中 16 例(66.7%)死于疾病进展/复发,3 例(12.5%)死于移植相关并发症,2 例(8.3%)死于回输期严重感染,2 例(8.3%)死于严重 CRS,还有 1 例(4.2%)患者于回输后第 55 个月于 CR 状态下死于新冠病毒感染。

讨 论

纳入的 35 例 R/R B-ALL 成人患者的治疗总反应率为 77.1%(27/35),中位总生存期为 12.2(0.3~59.5)个月,中位无进展生存期为 7.5(0.3~57.3)个月,略低于既往报道[8,9],其原因可能与患者基线肿瘤负荷较高且均为成年患者有关。本研究中 27 例(77.1%)患者在回输前具有高骨髓原始细胞比例(≥5%),且低比例组中 25%(2/8)的患者伴髓外受累。此外,治疗无反应组患者回输前的骨髓原始细胞比例均≥5%(43.6%,8.4%~90.0%),有 3 例伴睾丸和中枢受累,8 例均伴高危遗传学和分子学异常。该组患者在 CAR-T 治疗后病情快速进展,最长生存期不足4个月。既往研究



注：A：所有患者的 OS 和 PFS；B：CAR-T 治疗有反应组和无反应组患者的 OS（$P<0.0001$）；C：CAR-T 治疗有反应组和无反应组患者的 PFS（$P<0.0001$）；D：携带高危遗传学/分子学异常的患者与不携带高危遗传学/分子学异常患者的 OS（$P=0.0344$）；E：携带高危遗传学/分子学异常的患者与不携带高危遗传学/分子学异常患者的 PFS（$P=0.0244$）

图 1　35 例患者 CAR-T 治疗后的 OS 和 PFS 特征

也表明，治疗前低肿瘤负荷（＜5% 骨髓原始细胞）和低髓外受累患者的 CAR-T 疗效和生存期显著改善[10, 11]。因此，早期（分子学复发）进行 CAR-T 治疗或在回输前通过桥接化疗或手术等其他方案降低骨髓肿瘤负荷、清除髓外病灶，将有助于改善 B-ALL 患者的 CAR-T 治疗有效率和长期预后。

本研究中，B-ALL 成年患者 CAR-T 序贯治疗后 CRS 和 ICANS 的发生率分别为 91.4% 和 17.1%，与既往研究结果相当[8]。然而严重 CRS（≥3 级）和致死病例的发生率分别为 34.3%（12/35）和 5.7%（2/35），略高于既往研究结果和国外文献报道[8, 12, 13]，其原因可能与成人患者较高的基线肿瘤负荷以及治疗中未能积极应用托珠单抗和未能早期联合应用糖皮质激素有关[14]。此外，较为严重的不良反应还包括血液学毒性和严重感染，这在一定程度上与患者的高肿瘤负荷以及清淋预处理强度较重有关。总体而言，除 5 级 CRS 和感染以外，其他所有 CAR-T 治疗相关不良反应都是可逆的，未观察到相关长期后遗症。

通过分析患者 OS 和 PFS 的变化可以发现，成人 B-ALL 患者的总生存率和无进展生存率在回输后 2 年内迅速下降至（34.3 ± 8.0）% 和（33.5 ± 8.1）%，而在 2 年及后续的长期随访中趋于平稳。与此同时，CAR-T 治疗有反应组患者的 OS 和 PFS 较无反应组显著改善，提示 CAR-T 治疗的早期反应和患者 2 年内的存活状态是 B-ALL 患者长期预后的重要影响因素。高危组患者在回输 3 年后仍可出现疾病进展或死亡病例，提示对携带高危遗传学和分子学异常的患者，应在 CAR-T 治疗后接受长期、持续的病情监测，以及时发现可能的病灶复燃并予以早期处理。

CD19 是 R/R B-ALL/NHL 应用最广泛的免疫治疗靶点，然而其单靶点 CAR-T 治疗的复发率较高（25.0% ～50.0%）[15, 16]。为减少 CD19 阴性复发对 CAR-T 疗效的负面影响，本研究应用了 CAR19/22 T 细胞序贯治疗方案[8]。值得注意的是，10 例

CAR-T 治疗后复发的患者，其 CD19/CD22 表达均为双阳性，抗原阴性复发比例为 0%，低于 CD19 单靶点 CAR-T 治疗报道的结果[3, 17]，表明该序贯疗法可有效降低成人 B-ALL 患者 CAR-T 治疗后抗原丢失导致的复发率。

参 考 文 献

1 Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007[J]. Blood, 2012, 119(1): 34-43.

2 Wang Y, Wei X, Yan D, et al. Sustained remission and decreased severity of CAR T-cell related adverse events: a pivotal study report of CNCT19 (inaticabtagene autoleucel) treatment in adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-Cell ALL) in China [J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 1598-1600.

3 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.

4 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.

5 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.

6 Saygin C, Cannova J, Stock W, et al. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients [J]. Haematologica, 2022, 107(12): 2783-2793.

7 Lee DW, Santomasso 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.

8 Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies [J]. Blood, 2020, 135(1): 17-27.

9 Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15): 1650-1659.

10 Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(32): 3805-3815.

11 An F, Wang H, Liu Z, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5928.

12 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.

13 Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(9): 1664-1669.

14 潘静，陈炳珍，晏炬. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗技术运用于急性淋巴细胞白血病患者面临的问题和思考[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2): 97-103.

15 Whittington MD, Mcqueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia [J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(12): 1161-1168.

16 Park JH, Riviere 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.

17 Majzner RG, Mackall CL. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy [J]. Cancer Discov, 2018, 8(10): 1219-1226.

(2023-03-31 收稿 2023-04-15 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词，不应一义多词或一词多义。

2. 未经审定公布的词语，可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。

3. 尚无统一译名的名词术语，于文内第 1 次出现时注明原词或注释。

4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准，不得使用商品名。

5. 中药药典未收录者附注拉丁文。

6. 冠以外国人名的体征、病名等人名后不加“氏”或“s”，如帕金森病；若为单字名，则保留“氏”字，如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。

7. 名词术语一般应用全称，若全称较长且反复使用，可用缩略语或简称，第 1 次出现时写出全称，并加括号写出简称，后文用简称。已通用的中文简称可用于文题，但在文内仍应写出全称，并注简称。

8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准，外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。

9. 复合名词用半字线连接，如下丘脑-垂体-肾上腺轴。

10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外，其余均小写。德文名词首字母大写。