

· 论著 ·

· 临床研究 ·

CAR-T细胞治疗老年急性B淋巴细胞白血病的临床研究*

王楣艳^{1,2} 蔡梦洁¹ 朱明清¹ 仇惠英¹¹苏州大学附属第一人民医院, 苏州 215006; ²昆山市第三人民医院, 昆山 215300

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2024.03.014

*本研究受江苏省老年健康科研面上项目(No.LKM2023015)资助

作者简介: 王楣艳, 主要从事血液病临床工作, (E-mail) 2832714992@qq.com。

通信作者: 仇惠英, 主要从事血液病学研究, (E-mail) qiuhuiying@aliyun.com。

【摘要】 目的 探讨CAR-T细胞疗法治疗老年急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者的安全性和有效性。方法 回顾性分析2020年5月—2022年12月苏州大学附属第一医院收治的接受CAR-T治疗的21例老年急性B淋巴细胞白血病患者临床及随访资料, 探讨CAR-T的有效性及其安全性。结果 21例老年B-ALL患者CAR-T治疗后细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS), 中性粒细胞减少症和中性粒细胞缺乏症发生率分别为: 38.1% (8/21), 42.9% (9/21) 和 28.6% (6/21); 与CAR-T回输前相比, CAR-T后一周白细胞绝对计数无显著差异, 一个月后显著升高($P < 0.001$), 中性粒细胞计数在CAR-T后一周和一个月均无显著差异($P > 0.05$), C反应蛋白在CAR-T后7天显著升高, 30天后显著降低(-3 d vs 7 d, $P = 0.007$; 30 d vs 7 d, $P = 0.0006$); 首次输注CAR-T后完全缓解率(complete remission, CR)为85.7% (18/21), 中位随访时间为17个月; CAR-T后无进展生存率(progression-free survival, PFS)为81.0%, 与性别、CAR-T细胞类型、费城染色体、高肿瘤负荷、桥接造血干细胞移植(HSCT)、治疗次数、LDH值以及血小板计数均无相关性($P > 0.05$), 中位PFS为13个月; R/R B-ALL患者CAR-T治疗后CR率为75% (6/8), PFS率为67.5%, 中位PFS时间为12个月; 回输CAR-T后复发时间平均为10.2个月。结论 CAR-T细胞疗法用于治疗老年B-ALL患者具有较好的缓解率, 为预后差的老年B-ALL患者提供有潜能的治疗手段。

【关键词】 老年急性B淋巴细胞白血病 CAR-T细胞疗法 预后**【中图分类号】** R733.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587 (2024) 03-0381-06

Efficacy and Safety of CAR-T Cell Therapy in Treatment of Elderly Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Study WANG Meiyang^{1,2}, CAI Mengjie¹, ZHU Mingqing¹, QIU Huiying¹. The First Affiliated Hospital of Soochow University, The Third People's Hospital of Kunshan, Suzhou 215006

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of CAR-T cell therapy in treating elderly patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** Follow-up data were retrospectively analyzed for 21 B-ALL patients who underwent CAR-T cell therapy from May 2020 to December 2022 at The First Affiliated Hospital of Soochow University. We evaluated the therapy's outcomes and safety profile. **Results** Among the 21 elderly B-ALL patients treated with CAR-T treatment, the incidence rates of cytokine release syndrome (grade 1-2), neutropenia, and neutropenia were 38.1% (8/21), 42.9% (9/21), and 28.6% (6/21), respectively. One week after CAR-T transfusion, there was no significant difference in absolute white blood cell count compared with pre-infusion levels, but a remarkable increase was observed one month later ($P < 0.001$). Neutrophil counts remained unchanged at one week and one month post the treatment ($P > 0.05$). C-reactive protein significantly increased 7 days after CAR-T and decreased after 30 days (-3 d vs 7 d, $P = 0.007$; 30 d vs 7 d, $P = 0.0006$); After one year following CAR-T-cell transfusion, 85.7% (18 of 21) patients achieved complete remission, with a median follow-up duration of 17 months. The progression free survival rate (PFS) after CAR-T was 81.0%, uncorrelated with the gender, CAR-T cell type, Philadelphia chromosome status, high tumor burden, history of hematopoietic stem cell transplantation, treatment times, LDH concentration and platelet count ($P > 0.05$). The median PFS of elderly B-ALL patients with CAR-T was 13 months. For patients with relapsed or refractory (R/R) B-ALL, the CR rate and PFS rate were 75% and 67.5%, the median PFS was 12 months. The average relapse time was 10.5 months after infusion of CAR-T. **Conclusion** CAR-T cell therapy demonstrates a promising response rate in the treatment of elderly B-ALL patients, which provides a potential therapeutic avenue for this population with a poor prognosis.

【Key words】 Elderly B-cell acute lymphoblastic leukemia CAR-T cell therapy Prognosis

急性B淋巴细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)是一种以原始及幼稚B淋巴细胞

克隆性增殖为特征的罕见恶性血液肿瘤，诊断时中位年龄为16岁^[1]。虽然B-ALL被认为是儿童高发，但是在成人中呈双峰分布，一半在50岁以下，一半在50岁以上。两组患者的预后差异很大，年轻患者的完全缓解率（complete remission, CR）高达80%以上，预后良好，而老年患者的预后较差，65岁以上患者的预后尤其差，长期生存率低于20%^[2-3]。在费城染色体阳性（Ph+）B-ALL中，各种酪氨酸激酶抑制剂与低剂量化疗和类固醇的联合治疗已显示出显著的疗效，但对于长期生存而言，患者通常仍然需要异体干细胞移植来巩固^[4-6]。但是，老年患者由于伴发基础疾病而不能耐受移植治疗，所以有必要寻求新的治疗手段。嵌合抗原受体T细胞治疗（CAR-T）已经成为对抗癌症的一种基因工程生物疗法，对多种血液恶性肿瘤有效^[7-10]，但在老年患者中报道较少，尤其缺乏大宗病例报道。本研究探讨了CAR-T治疗老年B-ALL的临床疗效及预后因素，现报道如下。

资料与方法

1 一般资料

选取2020年5月—2022年12月苏州大学附属第一医院收治的进行CAR-T治疗的老年急性B淋巴细胞白血病患者21例，其中男5例，女16例，年龄中位数为58岁（范围55~68岁），所有患者的诊断均根据2022版WHO造血和淋巴组织肿瘤的分型诊断标准^[11]。其中，Ph+ALL患者11例，Ph-ALL患者10例。随访日期截至2023年4月13日，中位随访时间为17个月（5~35个月）。疾病诊疗过程获得所有纳入研究组的患者及家属知情同意，并签署知情同意书。

2 治疗方法

本研究中所有CAR-T细胞均来自于自体，在患者状态达到采集标准时，采集80~100 mL血液，并进行体外分离、纯化T细胞，经上海优卡迪公司制备CAR-T细胞。在CAR-T细胞输注前2~4天进行FC方案预处理，具体为氯达拉滨 $30\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3\text{ d}$ +环磷酰胺 $300\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3\text{ d}$ ，辅以水化碱化，止吐护胃利尿等对症处理。CAR-T疗法分三天递增输注完成（10%~30%~60%），输注量范围为 $5.0 \times 10^6/\text{kg}$ ~ $1.0 \times 10^7/\text{kg}$ 。其中，13例患者输注CD19-CAR-T细胞，8例患者输注CD19+CD22-CAR-T细胞。在21例进行CAR-T细胞治疗的老年B-ALL中，有10例患者接受1次CAR-T输注治疗，5例患者接受2次CAR-T输注治疗，6例患者接受3次以上的CAR-T输注治疗。

CAR-T桥接造血干细胞移植（hematopoietic

stem cell transplantation, HSCT）在CAR-T细胞输注后，依据患者的疾病危险分层，判断患者是否需要进一步行HSCT治疗，采用改良BUCY方案或TBI/CY方案预处理，予环孢素、米芙预防移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD），肝素、前列地尔及优思弗预防肝静脉闭塞病（veno-occlusive disease of the liver, VOD），予以常规水化、碱化、止吐、利尿等支持治疗，对供者予以重组人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）进行动员采集。在21例老年B-ALL患者中，有9例患者在CAR-T治疗缓解后桥接HSCT，其中，7例患者进行allo-HSCT（2例为无关供者，5例为亲缘全相合/单倍体供者），2例患者进行自体造血干细胞移植。

3 不良事件处理

在CAR-T后出现发热时，应用非甾体抗炎药降温，若合并粒细胞缺乏及炎症因子升高时，可予以地塞米松或甲泼尼龙和依托珠单抗治疗，当出现血压脉氧下降时，可予低流量吸氧，加强补液，去甲肾上腺素静脉泵入升压同时积极予以抗感染、刺激造血、输血等对症处理。

4 疗效分析

疗效评估参考2021版《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南》^[12]，CR定义为患者本病症状及体征消失，并达以下5项标准：（1）外周血无原始细胞，无髓外白血病；（2）骨髓三系造血恢复，原始细胞 $<5\%$ ；（3）外周血中性粒细胞绝对计数（ANC） $>1.0 \times 10^9/\text{L}$ ；（4）外周血血小板计数（PLT） $>100 \times 10^9/\text{L}$ ；（5）4周内无复发。CR伴不完全血液缓解（CRi）：ANC $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 和（或）PLT $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ，其他满足CR的标准，总CR为CR和CRi之和。

疾病复发：已取得CR的患者外周血或骨髓又出现原始细胞（比例 $>5\%$ ），或出现髓外疾病。

总体生存期（overall survival, OS）：定义为患者进行CAR-T治疗开始时至死亡或末次随访截止日期之间的时间。

无进展生存期（progression-free survival, PFS）为自首次CAR-T治疗开始至疾病进展或者任何原因的死亡或末次随访的时间。

5 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件，计量资料符合正态分布以均数±标准差表示，比较用t检验，计量资料不符合正态分布的以中位数±四分位数表示，比较用Mann-Whitney检验；两组间显著性差异通过单因素

方差分析，计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行组间比较。生存分析采用Kaplan-Meier模型进行，各组间PFS率比较均采用Log-rank检验进行估计；危险因素分析采用COX比例风险回归模型， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究对象一般资料

共统计到18例患者初诊时的白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)和PLT，WBC计数为 $26.5 (6.9\sim 103.7) \times 10^9/L$ ，Hb值为 $(91.2 \pm 29.7) g/L$ 和PLT值为 $(73.8 \pm 38.8) \times 10^9/L$ ，表现为高白细胞计数，低血小板和贫血。R/R B-ALL患者8例(38%)，Ph+B-ALL患者11例(52.3%)，其中10例患者同时使用二代TKI药物治疗，MLL-AF4、TP53、IgH、IKZF1、TCF3各1例。输注抗CD19 CAR-T治疗患者13例(61.9%)，抗CD19/CD22

的CAR-T治疗患者8例(38.1%)。CAR-T回输后不良反应观察：发热8例(38.1%)，细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)评估 ≥ 3 级0例，2级6例(28.6%)，1级2例(9.5%)，无患者出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)(0%)，中性粒细胞减少症9例(42.9%)，中性粒细胞缺乏症6例(28.6%)，见表1。

2 老年B-ALL患者CAR-T前后白细胞、中性粒细胞、C-反应蛋白和血小板的差异

老年B-ALL患者CAR-T后1周内WBC计数无显著差异，1个月后WBC计数显著升高($P < 0.001$ ，图1A)。与CAR-T回输前相比，患者中性粒细胞计数在CAR-T后一周和一个月无显著差异($P > 0.05$ ，图1B)。与CAR-T回输前相比，CAR-T回输后患者C反应蛋白7天显著升高，随后30天显著降低(-3 d

表1 21例老年B-ALL患者的一般临床资料

临床特征	病例数 (n=21)	概率 (%)	临床特征	病例数 (n=21)	概率 (%)
融合基因			不良事件		
BCR-ABL	11	52.3	发热	8	38.1
MLL-AF4	1	4.8	CRS1级	2	9.5
TP53	1	4.8	CRS2级	6	28.6
JAK	2	9.5	CRS ≥ 3 级	0	0.00
Ig-H+	1	4.8	ICANS	0	0.00
IKZF1	1	4.8	粒细胞减少症	9	42.9
TCF3	1	4.8	粒细胞缺乏症	6	28.6
染色体			CAR-T类型		
t(4;11)	1	4.8	CD19-CAR-T	13	61.9
t(9;22)	11	52.3	CD19+CD22-CAR-T	8	38.1

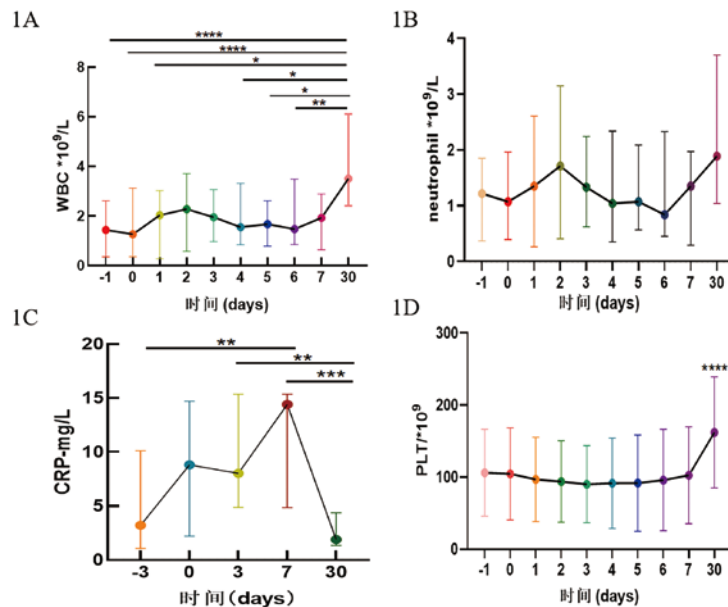


图1 CAR-T治疗前后白细胞、中性粒细胞、CRP和血小板计数的差异

vs 7 d, $P=0.007$; 30 d vs 7 d, $P=0.0006$; 30 d vs 3 d, $P=0.0123$, 图1C)。老年B-ALL患者CAR-T后, 1周内血小板无显著差异, 1个月后显著升高 ($P<0.0001$, 图1D)。

3 老年B-ALL患者CAR-T后疗效分析、生存分析及影响因素

老年B-ALL患者CAR-T后总CR率为85.7%, PFS率为81.0%, 中位PFS时间为13个月(图2A)(1例患者复发时间为CAR-T后3个月, 2例患者复发时间在CAR-T后7个月, 1例患者复发时间为CAR-T后25个月, 平均复发时间为10.5个月)。对21例老年B-ALL患者进行单因素分析, 结果显示性别、CAR-T细胞类型、费城染色体、高肿瘤负荷(骨髓肿瘤细胞大于30%)、桥接HSCT、治疗次数、LDH值以及血小

板计数均对患者预后无显著统计学意义 ($P>0.05$, 表2)。其中, 在Ph+B-ALL老年患者中, 10例患者CAR-T前均应用过TKI, 复发率为40% (4/10), CAR-T后CR率为81.8% (9/11), 3例CAR-T前复发的患者得到了缓解。CAR-T治疗后的Ph+ALL老年患者的后续治疗情况如下: 3例患者继续回输CAR-T细胞并接受伊马替尼治疗, 1例患者接受CAV方案, 2例患者接受氟马替尼治疗, 2例患者接受达沙替尼, 1例患者接受地西他滨巩固治疗, 截至2023年4月, 只有1例患者在CAR-T和TKI联合治疗后复发, 未出现死亡病例。R/R B-ALL患者CAR-T治疗后CR率为75% (6/8), PFS率为67.5%, 中位PFS时间为12个月。截至随访时间, 老年B-ALL患者的OS率为100%, 中位OS时间为17个月。

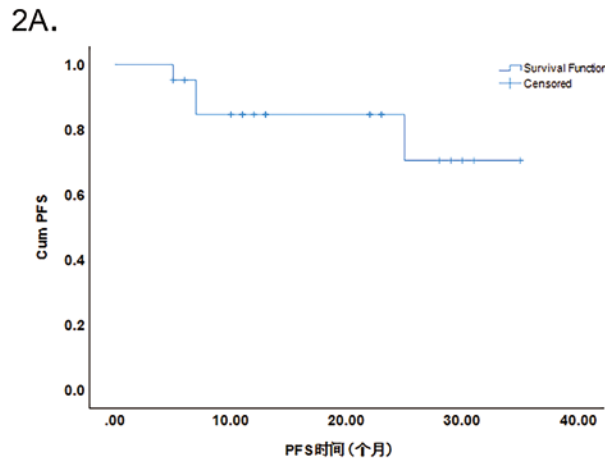


图2 CART治疗的老年B-ALL患者PFS

表2 20例老年急性淋巴细胞白血病患者CAR-T后单因素分析

项目	HR	95%CI	P
性别 (男/女)	0.979	0.101~9.532	0.985
CAR-T类型 (CD19/CD19+CD22)	0.625	0.086~4.526	0.642
费城染色体 (是/否)	0.873	0.123~6.213	0.892
高肿瘤负荷 (是/否)	2.979	0.414~21.426	0.278
桥联HSCT (是/否)	0.708	0.089~5.616	0.744
治疗次数 (1次/多次)	0.204	0.018~2.263	0.195
CAR-T前LDH值	0.999	0.979~1.019	0.912
CAR-T前PLT值	1.004	0.986~1.022	0.683

注: CR: 完全缓解; HR: 危险比; CI: 可信区间。

讨 论

目前, 老年急性B淋巴细胞白血病由于异质功能状态、潜在疾病或既往治疗导致的免疫功能低下、疾病本身更具耐药性以及强化治疗的耐受性差等因素, 其长期预后比儿童以及非老年组成人患者差, 新的生物、靶向和免疫疗法的出现为改善老年B-ALL患者长期预后和降低毒性提供了新的途径。在这些新疗法

中, CAR-T已经成为对抗癌症的一种基因工程生物武器, 对多种血液恶性肿瘤有效, 并有证据表明, 在老年患者中, 疗效非常好, 是具有很大潜力的治疗手段^[13]。

本研究中, 老年ALL男性患者所占比例低于老年ALL女性患者, 这与SHIN和周喜连等人的研究相反, 可能与本研究收集的病例数量较少有

关^[14-15]。CAR-T后的不良事件也是影响CAR-T广泛应用的原因之一，主要为细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性（ICANS）。本研究中老年B-ALL患者回输CAR-T后发生CRS 8例（38.1%），其中，CRS 1级2例（9.5%）、CRS 2级6例（28.6%），未出现3级以上的CRS，这些毒性通过支持措施和抗细胞因子治疗得到有效管理，本研究所有患者在输注CAR-T细胞时均未出现ICANS。本研究中，老年B-ALL患者出现≥3级CRS的概率低于已报道的非老年组的概率（16.1%~48.1%），有研究显示CRS与不同结构的CAR-T无显著差异^[16]，因此，没有进行分组比较。中性粒细胞减少和中性粒细胞缺乏也是CAR-T后的不良事件之一，本组老年B-ALL患者CAR-T后一周出现中性粒细胞减少9例（42.9%）、中性粒细胞缺乏6例（28.6%），但是，其中大部分患者CAR-T前已出现中性粒细胞减少。本研究进一步对老年B-ALL患者CAR-T前后白细胞计数、中性粒细胞计数以及C反应蛋白（CRP）进行统计分析，结果显示与CAR-T前相比，老年B-ALL患者在CAR-T后白细胞和血小板计数波动较大，但是在一个月后均显著升高，CRP在CAR-T后先逐渐升高，在第7天达到高峰，在第30天显著降低，然而，中性粒细胞计数在CAR-T前后均无显著变化。由此可见，CAR-T后老年B-ALL患者血细胞计数会发生波动，但常在一个月后恢复正常。

一项多中心ZUMA-3研究显示^[17]，55名R/R B-ALL患者接受brexus-cel治疗，CR率为56%。中位CR期为12.8个月，PFS为11.6个月，中位OS为18.2个月。在达到CR的患者中，MRD阴性率为97%，中位OS未达到。该试验中接受治疗的患者中位年龄为40岁，只有15%的患者年龄在65岁及以上。有趣的是，65岁及以上老年人的CR率更高，但没有达到统计学意义。本研究显示老年B-ALL患者回输CAR-T后CR率为85.7%，中位随访时间为17个月，PFS率为81.0%，R/R B-ALL患者CAR-T治疗后CR率为75%，PFS率为67.5%，中位PFS时间为12个月，这与上述研究结果一致。多项研究显示，R/R B-ALL患者接受CD19-CAR-T细胞疗法后，CR率可达到81%~90%，但是，大约20%的患者在6个月复发^[18-20]。本研究结果显示，老年B-ALL患者在回输CAR-T后平均复发时间为10.5个月，其中，75%复发患者发生在首次输注CAR-T后7个月内，这与上述研究结果相似。TURTLE报道，在接受4-1BB共刺激CD19 CAR-T细胞输注的成人R/R B-ALL患者中，MRD阴性的CR率

很高（93%）^[21]。在多变量分析中，与较好的EFS相关的因素是：较低的LDH浓度，淋巴细胞清除前较高的血小板计数，以及在淋巴细胞清除方案中使用氟达拉滨^[22]。本研究中老年B-ALL患者在回输CAR-T细胞前均接受FC处理，对21例老年急性淋巴细胞患者进行单因素分析，结果显示性别、CAR-T细胞类型、Ph、高肿瘤负荷、桥接HSCT、治疗次数、LDH值以及血小板计数均无显著预后意义。在费城染色体阳性（Ph+）B-ALL中，各种酪氨酸激酶抑制剂与低剂量化疗和类固醇的联合治疗已显示出显著的疗效，但是，由于BCR-ABL1激酶突变和TKI的耐药，目前仍需要寻找新的联合治疗的手段来提高患者的总体生存期和缓解率。本研究结果显示，Ph+ALL老年患者中，接受TKI治疗的10例患者复发率为40%，CAR-T治疗后缓解率为81.8%，3例CAR-T前复发的患者得到缓解，1例患者在CAR-T后1个月缓解，但是7个月后再次复发。在这些患者中，只有3例患者接受异基因造血干细胞移植（HSCT）治疗，并且1例患者在接受HSCT和TKI后37个月复发，进行CAR-T治疗后缓解，地西他滨巩固治疗，截至随访末期，PFS为29个月。由此可见，CAR-T疗法可以在一定程度上减少Ph⁺ALL老年患者的复发，成为TKI联合治疗的重要手段，而异基因造血干细胞移植治疗有空可能成为次要的治疗手段。

总之，CAR-T疗法对B-ALL老年患者是一种非常有效的治疗方法，但是，CAR-T细胞治疗后仍有部分患者近期复发，且CRS及神经毒性等严重毒性可能会限制其使用，提高CAR-T细胞制备质量、桥接异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）以及减轻CAR-T细胞治疗前高肿瘤负荷可能减少复发及不良反应，在老年B-ALL中达到与年轻患者同样的疗效而且不良反应无明显增加，是老年B-ALL的重要治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 83-103.
- [2] LUSKIN M R. Acute lymphoblastic leukemia in older adults: curtain call for conventional chemotherapy?[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021, 2021(1): 7-14.
- [3] GEYER M B, HSU M, DEVLIN S M, et al. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: seer analysis[J].

- Blood, 2017, 129(13):1878-1881.
- [4] MIZUTA S, MATSUO K, NISHIWAKI S, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2014, 123(15):2325-2332.
- [5] MIZUTA S, MATSUO K, YAGASAKI F, et al. Pretransplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2011, 25(1):41-47.
- [6] 吕翠翠, 李新, 李青, 等. 酪氨酸激酶抑制剂对CD19 CAR-T细胞在难治/复发Ph阳性急性淋巴细胞白血病中扩增的影响[J]. 临床荟萃, 2020, 35(10):909-913.
- [7] NEELAPU S S, JACOBSON C A, OLUWOLE O O, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2020, 135(23):2106-2109.
- [8] 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.
- [9] JACOBSON C A, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1):91-103.
- [10] GIRI S, BAL S, GODBY K N, et al. Real-world applicability of commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy among older adults with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. Am J Hematol, 2022, 97(4):E153-E155.
- [11] NARESH K N, MEDEIROS L J, FIFTH EDITION CLASSIFICATION PROJECT W H O. Introduction to the fifth edition of the World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Mod Pathol, 2023, 36(12):100330.
- [12] 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(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9):705-716.
- [13] SHOUSE G, DANILOV A V, ARTZ A. CAR T-cell therapy in the older person: indications and risks[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(9):1189-1199.
- [14] 周喜连, 葛峥, 顾岩, 等. 老年人急性淋巴细胞白血病的特点及预后[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(2):91-96.
- [15] SHIN D Y, KIM I, KIM K H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: a single institution's experience[J]. Korean J Intern Med, 2011, 26(3):328-339.
- [16] MARTINO M, ALATI C, CANALE F A, et al. A review of clinical outcomes of CAR T-cell therapies for B-acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):2150.
- [17] SHAH B D, GHOBADI A, OLUWOLE O O, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study[J]. Lancet, 2021, 398(10299):491-502.
- [18] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1507-1517.
- [19] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):439-448.
- [20] PARK J H, 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.
- [21] TURTLE C J, HANAFI L A, 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.
- [22] HAY K A, GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, 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.

(收稿日期: 2024-02-08)

(本文编辑: 陈莉)