

北京大学人民医院黄晓军团队最新单中心研究发表 随访17年 为这类难治白血病患者“画像”

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜) 异基因造血干细胞移植(allo-HCT)被认为是费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)的一种治愈性治疗方式,自将酪氨酸激酶抑制剂(TKI)纳入化疗和移植后维持治疗以来,已改善长期生存率。然而,高达30%的患者仍然会复发。在过去20年里,治疗Ph⁺ALL移植后复发的新策略越来越多,但此类患者的生存结局仍然不尽如人意。日前,北京大学人民医院黄晓军团队以通讯的形式发表了一项跨越17年的回顾性分析,报告了该中心接受allo-HCT后复发的Ph⁺ALL患者管理的经验。研究显示,尽管移植后复发,患者仍能通过综合治疗策略获得长期生存,两年总生存(OS)率达40.2%。(Bone Marrow Trans. 8月18日在线版)

患者和移植相关数据
2006—2023年,在1156

例接受首次allo-HCT的Ph⁺ALL患者中(94%接受了TKI维持治疗),共102例患者复发。

复发时间 结果显示,从移植到微小残留病(MRD)阳性的中位时间为6个月,从首次MRD阳性到血液学复发的中位时间为14个月。

复发类型及治疗 23例患者为孤立性髓外复发(全部为中枢神经系统白血病),56例为

单纯骨髓复发,23例为骨髓合并髓外复发。治疗方面,从TKI干预到供体淋巴细胞输注的中位间隔为1个月。5例患者接受了抗体免疫治疗(2例贝林妥欧单抗,3例奥加伊妥珠单抗),两组完全分子学缓解率分别为50%和66%。3例患者接受了二次移植,中位间隔31个月,其中1例因T3151突变对Ponatinib耐药再次复发死亡,另2例患者死于治疗

相关并发症。

生存结果 全组患者复发后两年总生存率为40.2%±5.1%。多因素分析发现,移植前非第一次完全缓解以及骨髓复发或合并髓外复发是预后不良因素。值得注意的是,孤立性中枢神经系统白血病复发患者通过联合治疗(包括鞘内化疗、中枢神经系统放疗和新一代TKI)显示出更好的生存趋势。



尽管大多数患者在allo-HCT后接受了TKIs维持治疗,但复发仍然发生;复发归因于新的ABL激酶域突变的出现,使患者对初始TKI维持治疗产生耐药性。

新一代TKIs作为复发的初始干预措施,并未显著改善OS。TKI与化疗+/-DLI的联合使用是管理MRD阳性和

明显复发的常用策略,但本研究中未发现其能改善生存。孤立性中枢神经系统白血病复发的患者在接受包括鞘内化疗、中枢神经系统放疗和新一代TKI的联合治疗后,OS较好。

移植前非第一次完全缓解患者及复发患者的预后较差,需要探索早期干预策略。未来



黄晓军 院士

的研究需要探讨新型免疫疗法的早期使用和序贯第二次移植对生存的影响。

中国医学科学院血液病医院竺晓凡教授新研究发表

白血病患者口服砷剂 “剂量如何定、疗程怎么算”

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜 通讯员 常丽贤 张丽) 源自“砷霜”的三氧化二砷注射液,早已成为治愈成人急性早幼粒细胞白血病(APL)的利器,为世界恶性血液病贡献了“中国方案”。如今,我国学者在儿童APL治疗领域再次取得进展。针对口服砷剂治疗儿童APL“剂量如何定、疗程怎么算”的核心临床问题,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)竺晓凡牵头国内多家中心开展的临床研究,为此提供了关键答案:明确了复方黄黛片在儿童中的最佳用药剂量与疗程,患儿6年总生存率达到99.5%。该研究同时提出发生诱导致命并发症——分化综合征的危险因素,揭示了儿童APL患者的临床表型和突变基因的关系。研究结果具有独创性,为疾病的治疗和预测提供了突破性的创新策略。(Signal Transduct Tar. 8月22日在线版)

APL是由t(15;17)(q24;q21)染色体易位产生PML(早幼粒细胞白血病)和RARA(维甲酸受体α)的融合基因导致的白血病。全反式维甲酸(ATRA)和三氧化二砷(ATO)等治疗方法的出现,将其转变为可治愈的恶性肿瘤。口服砷剂-复方黄黛片(RIF)早已用于成人APL患者,而在儿童的应用剂量及疗程尚存相当大的差异。此外,如何更好地预测和治疗分化综合征也至关重要。

CCCG-APL-2017方案是一项多中心、单臂临床研究,纳入来自全国10家医院的200例儿童APL患者,旨在分析ATRA和RIF治疗小儿APL的疗效、长期生存率和不良反应,尤其是诱导分化综合征的危险因素及二代测序结果与临床表型的关系。

入组200例APL患者中,高危患者(HR)82例,低危患者(LR)118例。方案中RIF给药剂量为60mg/kg/d,每疗程时长为3~4周,患儿取得满意疗效,6年总生存(OS)率99.5%,HR组OS率97.6%,LR组OS率100%,两组差异无统

计学意义。

6年无事件生存(EFS)率为98%,HR组的EFS率为97.6%,LR组的EFS率为98.3%。是否发生诱导分化综合征患儿的OS及EFS差异无统计学意义。

诱导分化综合征(DS)总体发生率为38.7%。在儿童APL中首次应用列线图工具进行DS评估,WBC计数控制在低于 $30 \times 10^9/L$ 水平将减少DS的发生。该结果可帮助临床医生更精准评估患者的个体风险,从而提高医生的临床决策和患者管理水平。

本队列的199例患者中,有138例可获得基因突变数据。在104例患者中检测到了基因突变,34例患者突变阴性。通过功能聚类分析发现,这些基因突变主要与血细胞分化相关,提示血细胞分化的基因调控网络可能在儿童APL的发病机制中发挥重要作用。



扫码阅读全文

解放军总医院韩为东团队、北京大学魏文胜团队联合攻关 基因改造CAR-T“糖盾护体” 躲宿主“追杀”能力提升

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜) 过去十余年,CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤治疗中取得革命性突破,但作为临床中常用的“通用型CAR-T(健康供体T细胞改造的CAR-T)”,如何躲避宿主免疫系统的“追杀”,规避宿主T细胞和NK细胞的双重清除,仍是尚未攻克的核心瓶颈。日前,解放军总医院韩为东团队、北京大学魏文胜团队新研究发布。团队通过全基因组CRISPR筛选,鉴定出糖基化调控基因SPPL3,并提出“糖盾护体”策略。研究显示,在供体T细胞中敲除SPPL3并导入抗CD19 CAR-T,可在细胞表面形成致密的“糖苷盾”,从而通过降低HLA-I分子暴露以削弱宿主T细胞识别、下调NK细胞活化配体以增强抵御NK细胞杀伤能力、以及抑制Fas/FasL途径介导的细胞死亡这三重机制,实现免疫保护,且不影响CAR-T的抗肿瘤效能。体外试验和动物模型均证实,SPPL3缺失的CAR-T在清除靶肿瘤方面与对照组表现相当,却显著提升了免疫耐受性和持久性。(Cell. 8月21日在线版)



韩为东 教授



魏文胜 教授

为寻找能够同时规避宿主与CAR-T细胞免疫互斥的工程化策略,魏文胜团队利用全基因组CRISPR敲除文库,系统筛选影响异体T细胞持久性的关键基因及其调控网络。最终筛选结果指向关键基因——SPPL3,其敲除不仅可同时降低HLA-ABC的表面可及性、增强抗NK细胞能力并延长T细胞存活,还揭

示了一个保守而普遍的免疫调控机制。已有研究证实,肿瘤细胞缺失SPPL3后可借此机制逃避免疫清除。

研究发现,敲除SPPL3能显著提高T细胞表面的整体糖基化水平,形成致密的糖基修饰层,即所谓的“糖苷盾”。这一“护盾”在多个免疫识别环节中发挥保护作用。更为关键的是,SPPL3的基因

编辑并未损害CAR-T的肿瘤杀伤效能。无论在体外细胞毒性实验,还是在动物模型验证中,SPPL3缺失的CAR-T清除靶肿瘤的效率均与未编辑的对照相当,且患者体内的CAR-T可持续存在6个月以上,未观察到典型GvHD或严重免疫并发症,部分患者获得持久缓解。这表明,“糖苷盾”策略不仅显著提

升了免疫耐受性和持久性,同时仍保留CAR-T分子介导的强大抗肿瘤活性。

这一结果首次证明:SPPL3缺失诱导的糖基化重塑能够突破异体CAR-T的免疫屏障,而内源性TCR信号对细胞持久性具有不可替代的作用。该发现为通用型CAR-T的设计与开发提供了全新的策略范式。



该研究结果为儿童APL中RIF的剂量选择和应用时长提供了标准化依据,也为诱导治疗中分化综合征这一常见和致命性的并发症提供了解决方案。CCCG-APL-2017方案是国内至今报道的例数最多、随访时间较长、疗效佳的方案,且



竺晓凡 教授

降低了化疗药物的应用剂量,安全可行,值得临床推广应用。