

第64届美国血液学年会召开
国人35项口头报告闪耀国际年会

医师报讯 (融媒体记者 王丽娜 刘则伯) 第64届美国血液学年会(ASH)于2022年12月10日~13日以线下(美国新奥尔良)及线上的形式召开。ASH作为全世界血液学工作者的盛会,每年都会公布和发表世界各国的最新血液学进展,今年也不例外,ASH会务组从5000份摘要中选择了3000份进行口头报告和壁报展示。中国有35项研究入选年会口头报告。本版特摘取其中几篇进行报道,以飨读者。

TKI 耐药性慢性粒细胞白血病(CML)患者治疗新选择



黄晓军教授

北京大学人民医院黄晓军团队报告的这项首次人体试验的5年随访结果表明,奥维伦替尼在经过大量预处理的CML患者中具有持久的反应和良好的耐受性。TKI改善了CML

患者的结局。然而,治疗耐药仍然是一个临床挑战。BCR-ABL1 T315I 突变患者对第一代和第二代TKI不敏感。Olverembatinib是一种具有抗肿瘤活性的口服活性BCR-ABL1 TKI。

这项首次人体I期试验评估了奥维伦替尼在对第一代或第二代TKI耐药或不耐受的CML-CP或CML-AP成人中的安全性和有效性。报告了长期随访患者的数据。101例CML-CP(n

=86)和CML-AP(n=15)患者入组并接受奥维伦替尼治疗。

在101例患者中,79例(78.2%)治疗>3年,21例(20.8%)>4年,3例(3.0%)>5年。在可评估的CML-CP患者中,100%经历了完全血液学反应(CHR),80%的主要细胞遗传学反应(MCyR),71.3%的完全细胞遗传学反应(CCyR)和55.3%的主要分子反应(MMR)。在CML-AP患者中,85.7%CHR,

MCyR, CCyR 和 MMR 各占40%。

在可评估的T315I突变患者中,100%的CML-CP患者经历了CHR,83.7%的MCyR和73.1%的MMR以及80.0%的CML-AP患者有CHR,MCyR和MMR各有54.5%。CML-CP患者48个月时的PFS为85.6%(95%CI: 70.6%~93.3%),CML-AP患者为50.0%(95%CI: 22.9%~72.2%)。

探索初治晚期ENKTL的临床新疗法



蔡清清教授

来自中山大学附属肿瘤医院蔡清清教授一项口头报告备受关注。该报告详细阐述了一项PD-1单抗联合P-GemOx一线治疗晚期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)的前瞻性临床试验。研究发现该联合治疗方案疗效显著,起效时间快且疗效持久,同时安全性可管理,提示该联合疗法是初治晚期ENKTL患者的潜在治

疗选择。

SPIRIT研究为目前首个探索PD-1单抗联合P-GemOx一线治疗晚期ENKTL的前瞻性临床试验,研究发现,27例可评估疗效患者中,所有患者均获得缓解,完全缓解率为88.9%。6个月诱导治疗后完全缓解率为80.8%。中位随访18.6个月,大部分患者获得快速和持续缓解,中位至缓解时间为1.57个月,中位缓解持续时间为11.5个月。预计2年无进展生存率和总生存率分别为79.4%和100%。在24例获得完全缓解患者中,EBV-DNA检测发现:23例患者免疫治疗后清除了EBV-DNA。

CAR-T 为 B 细胞恶性肿瘤提供全新治疗手段



王建祥教授

中国医学科学院血液学研究所王建祥教授两项研究入选大会口头报告,两项研究均关注于CAR-T治疗侵袭性B细胞淋巴瘤,并且取得一定进展。肿瘤的靶向抗原丢失及免疫逃逸导致的疾病复发,仍然是CAR-T

治疗面临的一项严峻挑战,王建祥教授在口头报告中提出,构建双靶点CAR-T因其可同时靶向双抗原、减少肿瘤免疫逃逸,从而降低肿瘤复发。该研究构建了多个新型的CD22/CD19双靶点CAR-T,并从中筛选出最优的结构以进行临床试验。

Loop 22×19 CAR-T可以减少因抗原丢失而导致的疾病复发,在复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)患者中显示出

持久的疗效和可控的安全性。以此为基础制作的CAR-T药物在II期临床试验中效果较好,该研究共纳入6例r/r B-ALL患者。研究结果显示,所有患者在接受CAR-T细胞输注后32天内均达到微小残留病(MRD)阴性,在安全性方面,除感染外,所有患者均未发生≥3级非血液学毒性不良反应。

在另一项口头报告中,王建祥教授介绍了CNCT19细胞注射液治疗r/r B-ALL的前期临

床研究结果。该研究纳入63例既往二线及以上治疗失败的r/r B-ALL患者,成人患者32例,儿童患者31例。

入组患者根据医院标准操作程序进行细胞单采获取T细胞,并于清淋预处理2-14天后回输CNCT19细胞注射液。所有患者回输后住院观察2周,在至少一年的随访时间中,有59例患者达到完全缓解,全部患者的6个月和12个月总生存率分别达到91.4%和74.1%。

自噬作用使肿瘤逃避CAR-T治疗



梅恒教授

华中科技大学同济医学院附属协和医院梅恒教授新研究揭示,自噬基因(ATG3, BECN1, RB1CC1等)的富集为癌细胞提供了CD19 CAR-T细胞介导的细胞毒性的保护。临床样本的批量RNA测序也表明自噬与接受CAR-T细胞治疗的患者的治疗反应和复发的临床相关性,表明自噬可能促进对CAR介导的B细胞恶性肿瘤细胞毒性的耐药。

在与B细胞恶性肿瘤细胞共培养过程中加入自噬抑制剂(雷帕霉素)显著增强了CD19 CAR-T细胞的杀伤作用,而添加自噬诱导剂(雷帕霉素)显示出相反的效果。正如预期的那样,在敲除关键自噬基因时观察到一致的结果,进一步验证了自噬的保护作用。与CD19 CAR-T细胞共培养时,自噬基因BECN1和RB1CC1

的敲除也表现出细胞凋亡的显著增加。自噬在CAR-T细胞杀伤背景下的保护作用主要是通过抑制TNF-α诱导的细胞凋亡来介导的。

尽管在体外细胞毒性测定中观察到对CD19 CAR-T驱动杀伤的抑制,同时也观察到SAR405治疗对肿瘤生长的一致抑制。在小鼠体内移植RB1CC1-KO Raji-luc细胞表现出对CD19 CAR-T细胞的减弱抗性。值得注意的是,流式细胞术和免疫组织化学染色进一步证实了总CD3⁺T和CD19 CAR-T细胞对SAR405治疗的Raji-luc淋巴瘤肿瘤的浸润增加。

细胞因子分析数据确定CXCL10和CXCL11至少部分从肿瘤中释放,以响应自噬抑制。利用ChIP-Atlas中现有的ChIP-seq数据集,发现STAT1和IRF1在CXCL10和CXCL11的启动子区域中具有结合峰。此外,autophinib和SAR405在没有STAT1或IRF1的情况下未能诱导CXCL10和CXCL11 mRNA和蛋白质表达。因此,进一步验证了STAT1/IRF1通过自噬靶向诱导趋化因子激活在逆转肿瘤免疫逃逸中的作用。

JAK3/STAT3 通路异常激活指导儿童SAA预后判断



竺晓凡教授

在儿童重型再生障碍性贫血(SAA)方面,中国医学科学院血液病医院竺晓凡教授团队的一项基础研究入选,研究揭示了CD4+CAMK4+naïve T细胞JAK3/STAT3的激

活及潜在的Th17极化是SAA免疫失衡的重要分子机制之一。

儿童获得性再生障碍性贫血(acquired aplastic anemia, aAA)是一类由于自身免疫性T细胞激活攻击骨髓正常造血干/祖细胞为主要病理生理表现的骨髓衰竭性疾病。急性进展的重型再生障碍性贫血(SAA)免疫介导骨髓衰竭机制目前仍是研究焦点。

为进一步明确儿童

SAA发病阶段这群激活的T细胞的功能,本研究对5例Dx-SAA和2例HD BMMCs分选出的CD3⁺T细胞的scRNA-seq结果完成比对。

研究通过对CD4+CAMK4+naïve T细胞这一亚群转录特征的深入剖析及体外流式的磷酸化检测,证实在儿童SAA中显著上调的CD4+CAMK4+naïve T细胞存在JAK3/STAT3信号通路激活及Th17分化通

路的激活。大队列研究初步显示,JAK3/STAT3通路异常激活的儿童SAA对IST治疗反应不佳且远期预后不良。

扫一扫
关联阅读原文