

免疫治疗在复发/难治性急性B淋巴细胞白血病中的应用^Δ

初琪慧^{1*},高彤²,曲素欣¹,闫美兴^{1#}(1. 青岛大学附属妇女儿童医院药学部, 山东青岛 266034; 2. 青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266003)

中图分类号 R973;R733.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0886-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.21



摘要 免疫治疗作为一种新兴的治疗方法,被证实能够改善复发/难治性急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者的预后,具有良好的应用前景。其中,嵌合抗原受体修饰的T细胞免疫疗法(CAR-T)和单克隆抗体免疫疗法显示出巨大的应用潜力,多款药物已被批准上市。本文对上述两种疗法治疗复发/难治性B-ALL的临床应用情况进行归纳总结,得出CAR-T是一种个体化免疫疗法,理想靶标的选择是其发挥作用的重要环节,目前其临床研究中理想的靶点包括CD19、CD22、CD19/CD22;单克隆抗体主要包括博纳吐单抗和奥加伊妥单抗,其对复发/难治性B-ALL显示出良好的疗效。免疫治疗比常规化疗显示出更优异的治疗效果,拓宽了复发/难治性B-ALL治疗方案的选择面。

关键词 复发/难治性急性B淋巴细胞白血病;免疫治疗;CAR-T疗法;单克隆抗体

Application of immunotherapy in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia

CHU Qihui¹, GAO Tong², QU Suxin¹, YAN Meixing¹ (1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Shandong Qingdao 266034, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT Immunotherapy, as an emerging treatment method, has been proven to improve the prognosis of patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and has good application prospects. Immunotherapy, including chimeric antigen receptor T cell immunotherapy (CAR-T) and monoclonal antibodies, has shown great potential for application, and has been approved for marketing. This article summarizes the application of the above two therapies in the treatment of relapsed/refractory B-ALL, and concludes that CAR-T is a kind of personalized immunotherapy, and the selection of ideal targets is an important part of its action. Currently, the ideal targets in clinical studies include CD19, CD22 and CD19/CD22. Monoclonal antibodies, including blinatumomab and inotuzumab ozogamicin, have shown superior therapeutic efficacy for relapsed/refractory B-ALL. Immunotherapy has shown superior therapeutic effects compared to conventional chemotherapy, expanding the selection of treatment options for relapsed/refractory B-ALL.

KEYWORDS relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; immunotherapy; CAR-T therapy; monoclonal antibodies

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种儿童及青少年常见的恶性血液肿瘤,其中急性B淋巴细胞白血病(B cell-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)发病率最高,占85%左右^[1],其特征是骨髓中未成熟淋巴样细胞的异常增殖和堆积^[2]。近年来随着治疗手段的进步,B-ALL患者的长期生存率显著提升,但仍有部分患者初始治疗效果不理想,或在初始治疗完全缓解后出现复发的情况,导致预后不良^[3-5]。因此,临床迫切需要一种新型治疗方案以改善复发/难治性B-ALL患者的治疗效果与预后。免疫治疗通过激活自身免疫系统,增强识别和杀伤肿瘤细胞的能力,能够显

著改善复发/难治性B-ALL患者的预后,为患者治疗带来新的希望^[6]。鉴于此,本文对免疫治疗在复发/难治性B-ALL中的应用进行综述,以为临床治疗方案的选择提供参考。

1 嵌合抗原受体修饰的T细胞免疫疗法

嵌合抗原受体修饰的T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)是将自体T细胞分离并进行基因改造,使其嵌合肿瘤特异性抗原受体,然后将改造后的T细胞重新输入体内使其能够靶向杀伤肿瘤细胞,且其还能在体内增殖从而持续发挥作用。该免疫疗法作为一种个体化免疫治疗手段,在治疗复发/难治性B-ALL中显示出了巨大的应用潜力^[7-9]。目前,CAR-T在全球范围内的临床试验数量激增,见表1。

靶标的选择是CAR-T发挥作用的重要环节,最理想的靶标应该在肿瘤细胞高表达,而在正常细胞几乎不表达。CD19是一种B淋巴细胞表面标志物,在B细胞来

Δ基金项目 山东省药品临床综合评价项目(No.2022YZ021)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 药剂学。E-mail: 451045990@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 医院药学、药事管理、临床药学。E-mail: meixing@163.com

表1 CAR-T用于B-ALL的临床试验总结

临床试验号	作用靶点	病例数	患者年龄	患者病情	临床分期
NCT04653493	CD19	22	≤25岁	复发/难治性B-ALL	I
NCT05309213	CD19	58	3~25岁	复发/难治性B-ALL	I/II
NCT05333302	CD19	10	1~30岁	CD19阳性的复发/难治性B-ALL	I
NCT01626495	CD19	73	1~24岁	化疗耐药或CD19阳性的难治性B-ALL和淋巴瘤	I/II
NCT02435849	CD19	97	≤25岁	复发/难治性B-ALL	II
NCT02625480	CD19	116	≤21岁	复发/难治性前体B-ALL或非霍奇金淋巴瘤	I/II
NCT02028455	CD19	167	1~26岁	CD19阳性的复发/难治性白血病	I/II
NCT03573700	CD19	35	≤21岁	CD19阳性的复发/难治性白血病	I/II
NCT03743246	CD19	121	≤25岁	复发/难治性B-ALL和B细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II
NCT01860937	CD19	23	≤26岁	复发性B-ALL	I
NCT04325841	CD19	100	0~18岁	复发/难治性B-ALL或非霍奇金淋巴瘤	II
NCT05613348	CD19	70	1~18岁	复发/难治性B-ALL和淋巴瘤	I/II
NCT05727683	CD19	33	≤30岁	复发/难治性B-ALL	I
NCT04881240	CD19	60	≤21岁	CD19阳性的复发/难治性白血病	I
NCT04787263	CD19	32	1~25岁	复发/难治性ALL、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵膈淋巴瘤	I/II
NCT05334823	CD19	100	3~21岁	复发/难治性B-ALL	II
NCT02650414	CD22	15	1~29岁	复发/难治性B-ALL	I
NCT03244306	CD22	4	1~26岁	CD22阳性的B-ALL和淋巴瘤	I
NCT04340167	CD22	100	0~18岁	复发/难治性B-ALL	II
NCT04571138	CD22	42	≤30岁	复发/难治性B-ALL	I/II
NCT02315612	CD22	208	3~39岁	CD22阳性的复发/难治性B细胞恶性肿瘤	I
NCT03289455	CD19/	23	1~24岁	复发/难治性B-ALL	I/II
NCT03448393	CD22	140	3~39岁	CD19/CD22阳性的复发/难治性B细胞恶性肿瘤	I
NCT04204161	CD22	30	1个月~18岁	CD19/CD22阳性的复发/难治性B-ALL和淋巴瘤	I
NCT04499573	CD22	50	3个月~25岁	复发/难治性B-ALL	I/II
NCT04626765	CD22	50	1~18岁	复发/难治性B-ALL	I
NCT03098355	CD22	30	1~14岁	复发/难治性B-ALL	I/II
NCT05442515	CD22	146	3~35岁	CD19/CD22阳性的复发/难治性B细胞恶性肿瘤	I/II

源的恶性肿瘤细胞中呈现高表达,但在其他谱系的细胞和非造血细胞中不表达^[10-11],因此CD19是CAR-T治疗B-ALL最常用的靶点。CAR-T通过在T细胞中嵌合CD19,可以与CD19高表达的肿瘤细胞特异性结合,实现对肿瘤细胞的精准靶向杀伤^[12-13]。目前美国FDA批准上市的CAR-T药物Kymriah即是基于CD19嵌合改造的,该药可用于治疗3~25岁复发/难治性B-ALL患者。2022年关于Kymriah的一项5年的长期试验结果显示:79例接受Kymriah治疗患者的5年总生存率为55%,5年无事件生存率为42%;82%的患者出现缓解,缓解的患者5年无复发生存率为44%,中位无复发生存期为43个月^[14]。

CD19-CAR-T在治疗B-ALL中表现出良好的效果,但CD19下调或丢失是CD19-CAR-T治疗失败的主要原因^[15],因此寻找新的靶点成为解决这一问题的关键。CD22是一种唾液酸结合黏附分子,可在大多数B细胞系恶性肿瘤中表达,且在CD19阴性复发的患者中仍显示高表达^[16],因而可以弥补由于CD19下调或丢失导致B-ALL复发的不足^[17]。一项针对儿童和青少年B-ALL的临床研究中,研究者对CD19-CAR-T治疗产生耐药的患者使用CD22-CAR-T继续治疗,结果表明,CD22-CAR-T显示出良好的临床活性,对于CD19表达阳性和CD19表达阴性的B-ALL患者均能使其缓解,完全缓解率高达73%^[18]。

有效的CAR-T免疫应答依赖于肿瘤细胞表面抗原的表达密度,而同样与细胞表面抗原密度降低相关的耐药也可能发生在单特异性抗体修饰的CD22-CAR-T中。因此,单一抗原靶点均有可能导致免疫逃逸的发生,肿瘤细胞表面抗原缺失是单靶点CAR-T在临床治疗上的限制性因素^[19]。由于双重抗原靶点同时下调的可能性较小,能够克服单一抗原靶点下调导致疾病复发的问题^[20],因此,采用结合了CD19和CD22靶点优势的CAR-T治疗B-ALL,可以覆盖原发与复发B-ALL的各种细胞亚群,即使失去一种靶分子仍能保留CAR-T的细胞杀伤能力^[21-22]。一项I期临床研究结果显示,CD19/CD22-CAR-T治疗儿童和青少年复发/难治性B-ALL的缓解率为86%,患者1年总生存率和无事件生存率分别为60%和32%,提示该免疫疗法具有显著的临床益处,并显示出良好的安全性,未见剂量限制毒性或相关的细胞因子释放综合征或神经毒性^[23]。该临床研究为复发/难治性B-ALL的治疗提供了新的方向,也为CAR-T的多靶点研究提供了依据。

2 单克隆抗体疗法

2.1 博纳吐单抗

T细胞在肿瘤治疗中发挥着重要作用,但由于T细胞缺乏Fcγ受体,使得常规单克隆抗体与目标白细胞结合后并不能招募T细胞^[24]。博纳吐单抗(blinatumomab)作为一种改进的CD3和CD19双特异性T细胞连接器,既能通过与T细胞表面的CD3特异性结合来激活T细胞的细胞毒性,又能通过靶向CD19高表达的B淋巴细胞来杀伤肿瘤细胞^[25]。该药于2014年被美国FDA批准用于治疗费城染色体阴性复发/难治性前体B-ALL,2020年被我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于治疗成人复发/难治性前体B-ALL,并于2022年被NMPA批准用于治疗儿童复发/难治性前体B-ALL。近年来,博纳吐单抗在治疗复发/难治性B-ALL方面显示出良好的疗效,其在全球范围内的临床试验总结见表2。

表2 博纳吐单抗用于B-ALL的临床试验总结

临床试验号	病例数	患者年龄/岁	患者病情	临床分期
NCT01471782	93	<17	复发/难治性前体B-ALL	I/II
NCT02393859	111	0~17	首次复发的高危前体B-ALL	III
NCT04604691	20	0~17	B-ALL微小残留病变	I
NCT02101853	669	1~31	复发性B-ALL	III
NCT03643276	5000	<17	B-ALL	III

博纳吐单抗可使复发性B-ALL儿童患者(本文中的儿童患者指的是年龄不超过18岁的患儿)有明显的获益。在一项患者平均年龄为9岁、中位随访时间为2.9年的随机临床试验中,首次复发的B-ALL患儿分别接受了2个周期的博纳吐单抗($n=105$)或化疗($n=103$)治疗,结果显示,博纳吐单抗组与化疗组患儿的2年无病生存率分别为54.4%、39.0%,2年总生存率分别为71.3%、58.4%^[26]。这提示博纳吐单抗治疗复发性B-ALL较常规

化疗的效果更好,接受该药治疗的患者疾病复发风险更低,无事件生存率更高。

婴儿患B-ALL更为凶险,整体生存率只有58%,其中75%的患儿携带赖氨酸甲基转移酶2A(lysine methyltransferase 2A, KMT2A)编码基因重排,恶性程度高、预后差^[27-28]。在一项大规模的婴儿B-ALL临床试验(Interfant-06试验)中,携带KMT2A基因重排患儿的6年无事件生存率仅为36%^[29],因此,这类患者急需更新更好的治疗方案。荷兰Princess Máxima儿童肿瘤中心联合多国研究团队开展了一项在Interfant-06试验原有化疗方案基础上加入博纳吐单抗的临床试验,结果表明,加入博纳吐单抗在治疗携带KMT2A基因重排的B-ALL婴儿中安全可行,且与原来的治疗方案相比有效性更高,该方案有望成为预后长期得不到改善的婴儿B-ALL的标准治疗方案^[30]。

2.2 奥加伊妥珠单抗

奥加伊妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)是一种新型的CD22靶向抗体药物偶联物,由CD22单克隆抗体和具有细胞毒性的卡奇霉素结合组成。该药与肿瘤细胞表面的CD22结合后,能内化进入细胞内释放卡奇霉素从而杀死肿瘤细胞^[31]。该药近年来在全球范围内的临床试验总结见表3。

表3 奥加伊妥珠单抗用于B-ALL的临床试验总结

临床试验号	病例数	患者年龄/岁	患者病情	临床分期
NCT05748171	100	0~17	首次复发的儿童B-ALL	II
NCT03913559	32	1~21	B-ALL微小残留病变	II
NCT03959085	4 772	1~25	高危B-ALL、混合表型急性白血病、B淋巴瘤细胞淋巴瘤	III
NCT02981628	80	1~21	复发/难治性CD22阳性的急性B淋巴瘤细胞淋巴瘤	II

奥加伊妥珠单抗于2017年8月获得美国FDA批准用于治疗复发/难治性B-ALL的成人患者,2021年经NMPA批准在中国上市,用于治疗复发/难治性前体B-ALL的成年患者,对于儿童的治疗仍在临床试验阶段。Brivio等^[32]以成人II期临床试验推荐剂量用于多次复发/难治性B-ALL患儿,并对其疗效和安全性进行了研究。结果表明患儿第1个疗程后的总缓解率为80%,其中84%的患儿B-ALL微小残留病灶达到了完全缓解,12个月的总存活率为40%;在安全性方面,患儿在治疗过程中出现了转氨酶升高,但经转氨酶监测及按照“剂量延迟标准(dose delay criteria)”操作,后续疗程未出现肝脏剂量限制性毒性。因此,儿童II期临床试验推荐剂量与成人患者一致,被确定为每周期1.8 mg/m²。该研究结果可为后续奥加伊妥珠单抗在儿童患者中的应用研究提供参考。

Pennesi等^[33]采用推荐剂量——每周期1.8 mg/m²的奥加伊妥珠单抗单药治疗复发/难治性B-ALL儿童患者,可使患儿的总体缓解率达到81.5%,其中81.8%的患儿可达到微小残留病灶阴性;随后16个月的随访观察发现,患儿的1年无事件生存率为36.7%,总体生存率为55.1%,表明奥加伊妥珠单抗单药治疗复发/难治性B-ALL即显示出良好的疗效。

3 总结与展望

大量国内外临床试验结果已证明免疫治疗对复发/难治性B-ALL的有效性及安全性,包括CAR-T和单克隆抗体在内的免疫疗法在复发/难治性B-ALL中的临床应用前景广阔。然而上述免疫疗法仍存在一些局限性,如肿瘤抗原丢失会导致治疗效果不佳、接受治疗的患者可能会发生免疫反应和细胞因子释放综合征等,这使其仍未发展成为B-ALL的一线治疗方案。未来应着眼于新的特异性生物标志物的开发,重点解决免疫逃逸问题,从而进一步提高免疫治疗的效果;还应聚焦于规避由免疫治疗引起的非特异性免疫反应,降低毒性风险,从而提高复发/难治性B-ALL患者尤其是儿童患者的生存获益。近年来,随着各项医疗技术尤其是基因组测序技术的发展,临床在应用免疫疗法时,通过制定个体化治疗策略,在治疗过程中密切监控各环节并做好并发症处理预案,实现了较大的临床获益,造福了更多的患者。相信随着上述研究的不断突破,免疫治疗将得到进一步的发展和优化,成为复发/难治性B-ALL一线治疗方案的重要组成部分。

参考文献

- [1] JĘDRASZEK K, MALCZEWSKA M, PARYSEK-WÓJCIK K, et al. Resistance mechanisms in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3067.
- [2] MALARD F, MOHTY M. Acute lymphoblastic leukemia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230):1146-1162.
- [3] SHANG M X, ZHOU F, JIN R M. Novel treatments for pediatric relapsed or refractory acute B-cell lineage lymphoblastic leukemia: precision medicine era[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:923419.
- [4] INABA H, MULLIGHAN C G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(11):2524-2539.
- [5] HUNGER S P, RAETZ E A. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population[J]. *Blood*, 2020, 136(16):1803-1812.
- [6] CRADDOCK C, FRIEDBERG J W. Immunotherapy for hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(5):343-345.
- [7] ZHANG X M, ZHU L L, ZHANG H, et al. CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:927153.
- [8] LAETSCH T W, YANIK G A, BOYER M W, et al. An owner's manual for CD19 "CAR" -T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Rev*, 2021, 50:100848.
- [9] SCHULTZ L, MACKALL C L. The future of CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatrics and adolescents[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(7):633-640.

- [10] WITKOWSKI M T. Modulation of CD19 surface expression in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1410-1411.
- [11] MILONE M C, XU J, CHEN S J, et al. Engineering enhanced CAR T-cells for improved cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(8): 780-793.
- [12] PACENTA H L, LAETSCH T W, JOHN S. CD19 CAR T cells for the treatment of pediatric pre-B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(1): 1-11.
- [13] YANG J F, HE J P, ZHANG X, et al. Next-day manufacture of a novel anti-CD19 CAR-T therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human clinical study[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(7): 104.
- [14] NOVARTIS. Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL[EB/OL]. (2022-06-12) [2024-03-15]. <https://finance.yahoo.com/news/novartis-five-kymriah-data-show-093000684.html>.
- [15] KOKALAKI E, MA B, FERRARI M, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 against B-ALL using a novel high-sensitivity aCD22 CAR[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(2): 556-558.
- [16] ZANETTI S R, VELASCO-HERNANDEZ T, GUTIERREZ-AGÜERA F, et al. A novel and efficient tandem CD19- and CD22-directed CAR for B cell ALL[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 550-563.
- [17] SHAH N N, HIGHFILL S L, SHALABI H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1938-1950.
- [18] FRY T J, SHAH N N, ORENTAS R J, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 20-28.
- [19] COHEN A D, GARFALL A L, STADTMAUER E A, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2210-2221.
- [20] HU Y X, ZHOU Y L, ZHANG M M, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2764-2772.
- [21] SHALABI H, QIN H Y, SU A, et al. CD19/22 CAR T cells in children and young adults with B-ALL: phase I results and development of a novel bicistronic CAR[J]. *Blood*, 2022, 140(5): 451-463.
- [22] SPIEGEL J Y, PATEL S, MUFFLY L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase I trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1419-1431.
- [23] CORDOBA S, ONUOHA S, THOMAS S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase I trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1797-1805.
- [24] BOURNAZOS S, GUPTA A, RAVETCH J V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(10): 633-643.
- [25] LOCATELLI F, ECKERT C, HRUSAK O, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(8): e29715.
- [26] BROWN P A, JI L Y, XU X X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs. chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 833-842.
- [27] ISSA G C, ALDOSS I, DIPERSIO J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia[J]. *Nature*, 2023, 615(7954): 920-924.
- [28] WEN J Q, ZHOU M, SHEN Y L, et al. Poor treatment responses were related to poor outcomes in pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A rearrangements[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 859.
- [29] PIETERS R, LORENZO P D, ANCLIFFE P, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2246-2256.
- [30] VAN DER SLUIS I M, LORENZO P D, KOTECHE R S, et al. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(17): 1572-1581.
- [31] RUBINSTEIN J D, O' BRIEN M M. Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical considerations[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237738.
- [32] BRIVIO E, LOCATELLI F, LOPEZ-YURDA M, et al. A phase I study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study)[J]. *Blood*, 2021, 137(12): 1582-1590.
- [33] PENNESI E, MICHELS N, BRIVIO E, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1516-1524.

(收稿日期:2023-08-20 修回日期:2024-03-15)
(编辑:胡晓霖)