DOI:10.16016/j.2097-0927.202310109

血液肿瘤精准诊治

张 曦[1,2] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军临床重点专科,创伤与化学中毒全国重点实验室,重庆市临床重点专科,血液病与微环境重庆市重点实验室[1];401329 重庆,金凤实验室[2]

[摘要] **目的** 随着对血液肿瘤发病机制的深入研究,血液肿瘤的精准诊断和分层治疗逐年优化提升。近年来在人工智能的推动下,血液肿瘤诊断由人工化、经验化不断向智能化、信息化升级,在未来有望实现高效、高准确率的智能诊断;同时,小分子药物、抗体类药物、免疫细胞治疗及造血干细胞移植新疗法在不断完善,新药不断涌现,为血液肿瘤的治疗提供了更多选择。本文从血液肿瘤的精准/智能诊断、药物治疗和细胞治疗等3个方面探讨血液肿瘤的精准诊断与治疗。

[关键词] 血液肿瘤;精准诊断;靶向治疗

[中图法分类号] R733 [文献标志码] A

Precision diagnosis and treatment for hematological malignancies

ZHANG Xi[1,2] [1]State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Medical Center of Hematology, Military Key Clinical Specialty, Chongqing Key Clinical Specialty, Chongqing Key Laboratory of Hematology and Microenvironment, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [2]Jinfeng Laboratory, Chongqing, 401329, China

[**Abstract**] With the in-depth research on the pathogenesis of hematological malignancies, precision diagnosis and stratified treatment have been continuously enhanced and optimized over the years. In recent years, with the aid of artificial intelligence, the diagnosis of the malignancies has been upgraded from manual and empirical to intelligent and mechanized, and it is expected to realize intelligent diagnosis with high efficiency and high accuracy in the future. At the same time, the evolution of small molecule drugs, antibody drugs, immunotherapy and hematopoietic stem cell transplantation, and the emergence of new drugs expand the treatment options for hematological malignancies. In this article, we review the precision diagnosis and treatment of hematological tumors from 3 aspects: precision/intelligent diagnosis, medication, and cellular therapy.

[**Key words**] hematological malignancies; precision diagnosis; targeted therapy

Supported by the International (Regional) Cooperation and Exchange Program of National Natural Science Foundation of China (82020108004), the Innovation Group Science Foundation of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2021jcyj-cxttX0001), and the Discipline Talent Construction Project of Second Affiliated Hospital of Army Medical University (2022XKRC001). Corresponding author: ZHANG Xi, E-mail: zhangxxi@sina.com

[基金项目] 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(82020108004);重庆市自然科学基金创新群体科学基金(cstc2021jcyj-cxttX0001);陆军军医大学第二附属医院学科人才建设专项项目(2022XKRC001)

[通信作者] 张 曦,博士,主任医师、教授,博士(后)导师,长江学者特聘教授。担任中华医学会血液学分会常务委员、造血干细胞应用学组副组长,中国医师协会血液科医师分会常务委员,中国病理生理学会实验血液学专委会常务委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员,重庆市医学会血液病专委会主任委员(第五、六届),重庆市中西医结合学会常务理事等学术任职。主持国家干细胞重点研发专项、国家自然科学基金重点项目、军队课题重点项目、重庆市自然科学基金重点课题等46项;获国家科技进步二等奖1项,中华医学科技奖一等奖1项,重庆市科技进步一等奖2项、二等奖1项,军队医疗/科技成果二等奖3项,中国抗癌协会科技奖三等奖1项,重庆市高等院校优秀教育科研成果三等奖1项,获批国家发明专利44项。担任 *The Lancet*、*J Hematol Oncol*、*Leukemia*、*Lancet Haematol*、*Science Bulletin*、*Chin Med J* (Engl)等国际知名期刊编委和审稿专家。在SCI收录期刊发表论文122篇,主编专著3部,副主编2部;执笔行业指南10项,参编29项。目前主要从事造血干细胞移植的临床与基础等方面的研究。E-mail: zhangxxi@sina.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

据国家癌症中心发布的2022年中国癌症报告显示,2020年白血病在恶性肿瘤的死亡占比中居第九位,非霍奇金淋巴瘤在男性恶性肿瘤的死亡占比中居第十位。因而,血液肿瘤的精准诊治和疗效提升,对国民健康保障有重要的意义。血液肿瘤是由于造血干细胞分化发育受阻形成的恶性克隆性增殖性疾病,包括急、慢性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等,其临床表现及预后呈现高度的异质性。随着小分子药物、抗体类药物、免疫细胞治疗及造血干细胞移植疗法的日益完善,如何为患者选择适宜疗法成为亟需解决的问题。本文在课题组前期研究[1]基础上针对血液肿瘤的精准/智能诊断及最新临床治疗方案展开讨论。

1 血液肿瘤的精准/智能诊断

1.1 精准诊断

精准诊断是精准医疗的核心部分,是实现精准治疗的基础,通过确定疾病的突变基因、分子分型等,为预后预测、治疗方案选择、疗效监测等提供支持[2]。精准诊断充分运用多项检测方法,包括疾病形态学检测、细胞学检测、血清学检测、高通量测序技术(high-throughput sequencing, HTS)等,通过检测遗传物质(DNA、RNA、染色体)及其产物(蛋白质、酶和小分子),可更深入、准确和全面地反映疾病的本质特征,为疾病诊治以及健康管理提供依据[3-4]。对于血液肿瘤如白血病,基于细胞形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)和分子生物学(molecular biology)的MICM分型精准诊断的检测指标可归纳如表1所示。在精准诊断的多种检测方法中,HTS是精准诊断最主要的技术基础,并且发展迅速,基于HTS的靶向基因组测序、全外显子组测序、全基因组测序、全转录组测序、循环肿瘤DNA分析、单细胞分析和表观遗传学分析等技术日趋成熟,极大地促进了血液肿瘤的精准诊断和病理分型(表2)。

表1 基于MICM的白血病精准诊断检测指标

疾病类型	细胞形态学检测	免疫学检测	细胞遗传学检测	分子生物学检测	文献
急性髓系白血病(AML)	外周血或骨髓原始细胞	CD34、CD117、CD13、CD33、CD14、CD64	有克隆性、重现性细胞遗传学异常t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13q22)或t(16;16)(p13;q22)及t(15;17)(q22;q12)	融合基因:PML::RARα、RUNX1::RUNX1T1、CBFβ::MYH1、BCR::ABL1、DEK::NUP214、RBM15::MRTFA;重排:KMT2A、MECOM、NUP98;突变:NPM1、FLT3-ITD、CEBPA、RUNX1、ETO、ASXL1	[5-6]
急性淋巴细胞白血病(ALL)	骨髓中原始/幼稚淋巴细胞	B-ALL:CD34、CD19、CD79a、CD22、CD10、胞质IgM、胞质或膜κ或λ;T-ALL:胞质/膜CD3、CD34、CD7、CD2和(或)CD5和(或)CD8、CD1a、膜CD3和CD1a、抗TCRα/β、抗TCRγ/δ	MLL、CRLF2、JAK2等基因重排和TP53基因缺失	融合基因:BCR::ABL1、BCR::ABL1样(ABL1级重排、JAK-STAT激活)、ETV6::RUNX1、IL3::IGH、TCF3::PBX1、UBTF::ATXN7L3/PAN3和CDX2过表达;重排:KMT2A、MYC、DUX4、MEF2D、ZNF384(362)、NUTM1、HLF;突变:IKZF1、PAX5	[5,7]
慢性髓系白血病(CML)	外周血白细胞增多且可见髓系不成熟细胞		Ph染色体	BCR:ABL融合基因	[6]
骨髓增生异常综合征(MDS)	外周血WBC、HGB、PLT;骨髓异常细胞、原始细胞、环形铁粒幼红细胞检查		5q-、7q-、-7	突变:SF3B1、biTP53	[6]
慢性粒单核细胞白血病(CMML)	外周血单核细胞、白细胞;骨髓环形铁粒幼细胞	CD34、CD68、CD163和CD16	5q31、cep7、7q31、20g、cep8、cepY和TP53,TET2(位于4q24)、NF1(位于17q11)和ETV6(位于12p13)	融合基因:BCR::ABL、PCM1::JAK2;重排:PDGFRA、PDGFRB、FGF1;突变:ASXL1、EZH2、TET2、DNMT3A、CBL、NRAS、KRAS、PTPN11、FLT3、SRSF2、SF3B1、U2AF1、ZRSR2、RUNX1、SETBP1、TP53、PHF6、IDH1/2、TP53	[8]
慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)	外周血单克隆B淋巴细胞	CD19、CD5、CD23、CD200、CD10、FMC7、CD43,低表达CD20、CD22及CD79b;B细胞表面限制性表达κ或λ轻链(κ∶λ>3∶1或<0.3∶1)或>25%的B细胞sIg不表达	11q-、13q-、17p-和12三体综合征	突变:TP53、IGHV、TBK、PLCG、BCL2	[9-10]

表 2 WHO-HAEM5 和 ICC 中血液肿瘤分类指南新增病理亚型诊断标志物

病理类型实体	诊断标志物	文献
具有双等位基因 TP53 失活的 MDS	具有 17 p 异常(缺失或杂合性的拷贝中性缺失)的 TP 53 突变或具有相似 VAF 的 2 个 TP 53 突变或具有 VAF>50%的 1 个 TP 53 突变	[11]
MDS-*SF3B1*	环形铁粒幼细胞含量≥5%	[6]
骨髓增生异常慢性粒单核细胞白血病	WBC<13×10^9/L	[6]
骨髓增生性慢性粒单核细胞白血病	WBC≥13×10^9/L	[6]
血小板浆细胞性淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症	*MYD*88 和 *CXCR*4 突变	[3]
具有 11q 畸变的高级别 B 细胞淋巴瘤	12q12-q21.1 获得和 6q12.1-q21 丢失;缺乏 MYC 重排,GNA13 突变频率高;淋巴增强子结合因子 1 减少	[12-14]
伴显著核仁的脾 B 细胞淋巴瘤白血病	不表达 HCL 标志物 CD25、Annexin A1、TRAP 及 CD123	[10]
原发性皮肤边缘区淋巴瘤	*FAS* 突变	[15]
纤维蛋白相关的大 B 细胞淋巴瘤	CD20+、CD30+、CD79a+、PAX-5+、PD-L1+、Ki-67>90%、少有 MYC 重排	[16]
体液过载相关大 B 细胞淋巴瘤	CD45、CD20、PAX-5、MUM-1、BCL2、BCL6 和 MYC 蛋白呈阳性,CD3、CD10、CD138 和 HHV-8 阴性,EBER 多为阴性	[17]
EBV 阳性结节性 T/NK 细胞淋巴瘤	CD274/PD-L1 上调和 EBV miRNA 下调,TET2、PIK3CD、DDX3X 和 STAT3 多有突变	[18]
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	*CYTOR*、*CXCL*13、*VCAM*1 和 *TIMD*4 高表达	[19]
乳房植入物相关间变大细胞淋巴瘤	*STAT*3、*JAK*1、*JAK*3、*DNMT*3 和 *TP*53 突变	[20]

WHO-HAEM5:WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类指南第 5 版;ICC:国际共识分类

精准分子分型不仅丰富我们对血液肿瘤发病机制的认识,更重要的是为个体化治疗提供了可靠依据,并为明确新的治疗靶点提供线索。最近的研究已将 MDS-*SF3B1* 确定为一种独特的疾病类型,囊括了 90%以上环形铁粒幼细胞含量≥5%的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者[21]。WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类指南第 5 版(WHO-HAEM5)把具有 11q 畸变的高级别 B 细胞淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma with 11q aberration, HGBL-11q)从 Burkitt 样淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)中分类出来,通过对 HGBL-11q 与 BL 石蜡包埋组织进行蛋白质组学和转录组学分析,确定了淋巴增强子结合因子 1 可作为 HGBL-11q 的诊断标志物[13]。此外,影响 ID3-TCF3 复合物(BL 的分子标志之一)的基因组改变在 HGBL-11q 中也很少见[6]。WHO-HAEM5 把 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性结节性 T/NK 细胞淋巴瘤(EBV+ nTNKTL)从外周 T 细胞淋巴瘤非特指型(peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified, PTCL-NOS)中分离成一个病理亚型,EBV+ nTNKTL 预后比结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural kill/T-cell lymphoma, ENKTL)更差,其分子特点是基因组不稳定性低、免疫通路(包括 CD274/PD-L1)上调和 EBV miRNAs 下调,经常突变的基因包括 *TET*2、*PIK*3*CD*、*DDX*3*X* 和 *STAT*3[18]。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)与 T 细胞受体(TCR)和 B 细胞受体(BCR)测序相结合,通过分析肿瘤细胞和组织微环境揭示患者同时患有蕈样肉芽肿和原发性皮肤毛囊中心淋巴瘤[22]。把皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL)患者肿瘤 T 细胞和正常 T 细胞进行 scRNA-seq,发现在恶性细胞中高表达 *CYTOR*、*CXCL*13、*VCAM*1 和 *TIMD*4,这些基因可以作为诊断 SPTCL 新的标志物[19]。最近,KORNAUTH 等[23]把患者活检标本裂解成单细胞后进行药物反应分析,为侵袭性血液肿瘤患者提供基于药物反应的实时离体功能评估,既可以“个性化诊断”,也把精准诊断与精准治疗联系更为紧密,这种诊疗兼顾的检测方式为以后的精准诊疗提供了很好的思路。

1.2 智能诊断

人工智能(artificial intelligence, AI)技术在血液病诊断中得以应用以辅助血液病专家的临床决策。机器学习(machine learning, ML)是人工智能的一个子集,神经网络特别是卷积神经网络(convolution neural networks, CNN)是最丰富、最有效,也是最常用的机器学习方法之一。其他几种常见机器学习的算法包括:支持向量机(SVM)、K-最近邻算法、决策树、随机森林等[24]。在血液病诊断中,基于 ML 的方法已经被成功应用于外周血细胞和骨髓细胞自动分类,且在疾病鉴别诊断中也显示出一定的临床价值[25-27]。利用 CNN 可以区分不同类型淋巴瘤的 HE 染色组织载玻片的图像数据[28]。采用 V-Net 和 W-Net 两种 CNN 方法分析 PET/CT 影像数据能对 MM 骨病变进行准确识别[29]。ML 方法还能分析多参数流式细胞术的数据以辅助血液病的诊断[30]以及微小残留病(minimal residual disease, MRD)的监测[31]。在临床实践过程中,医师需要结合多种检查结果进行综合诊断,因此将数据化的图像与流式细胞术及细胞遗传学等其他临床数据相结合,构建集成多个数据集的深度学习网络,开发个性化的 ML 模型,提高诊断过程的完整性,是未来 AI 大规模辅助血液病诊断的发展趋势。随着人工智能驱动的诊断方法在血液病中的开展,伦理挑战、数据的标准化和规范化以及相应 AI 辅助诊断的指南和法律法规制定,也是值得进一步思考的问题。

综上,由于血液恶性肿瘤的高度异质性和侵袭性,早期正确诊断是改善预后的关键。高通量测序方法、生物信息学工具和人工智能技术的巨大进步有助于血液肿瘤的精准诊断,其发展方向是从 bulk 测序向单细胞测序和空间组测序、单组学到多组学、形态学和细胞遗传学向分子生物学、单纯对标本测序到对标本直接量化化疗药物效应、劳动密集型到人工智能。相信随着血液肿瘤诊断的精准化乃至个性化,会为患者带来更好的治疗方案。

2 血液肿瘤的药物治疗

2.1 小分子药物

2013 年全球首个布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)伊布替尼问世,开启了小分子靶向药物治疗 B 细胞淋巴瘤的新时代。目前国内上市的 4 种 BTKi,大多用于治疗慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)。BTKi 联合 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、R2 方案(利妥昔单抗+来那度胺)等方案治疗 MCD 分子亚型以及老年体弱的侵袭性 B 细胞淋巴瘤,有缓解率及预后的获益[32]。新型 BTKi 结构上的优化和改进使其具有脱靶效应减少和中枢神经系统等结外药物浓度增高等优势,使得在特殊部位的 B 细胞淋巴瘤及有心血管基础疾病的患者治疗上,显示出预后更佳和安全性更好的优势。此外随着新型非共价 BTKi 临床研究的开展,或可解决 BTKi 耐药的困局[33]。

PI3Kδ 激酶也成为治疗血液肿瘤的一个理想靶点,美国食品药物管理局(FDA)先后批准了 4 款 PI3Kδ 抑制剂用于 CLL、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)及 MZL 的治疗。林普利塞和度维利塞是我国近期上市的 2 种 PI3Kδ 抑制剂,临床试验结果显示其在复发/难治 CLL、复发/难治 FL 中表现出高缓解率和长期生存的优势[34],安全性较第一代更优。目前临床研究正在评估度维利塞联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)治疗复发/难治 T 细胞淋巴瘤的疗效。PI3Kδ 抑制剂或可成为治疗 T 细胞淋巴瘤极具潜力的靶向药物。

基于表观遗传的肿瘤免疫药物他泽司他(Tazemetostat)是全球首款获批用于治疗复发/难治 FL 的 EZH2 抑制剂,今年也首次进入 CSCO 指南推荐。临床研究显示,他泽司他对于 EZH2 突变型/野生型的 FL 患者具有良好的疗效和安全性[35]。目前有不少研究发现 EZH2 在肿瘤免疫方面发挥着重要的微环境调控作用和对部分外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)患者存在潜在的治疗价值[36]。

多项临床试验显示,新型核输出蛋白抑制剂塞利尼索对于 MM 患者有较为确切的抗肿瘤活性,特别是在治疗髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMD)时显示出较高的有效率(33.3%)[37]。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最常见的白血病类型,但长期生存率仍最低。近年来 FLT3 抑制剂、IDH1/IDH2 抑制剂、BCL-2 抑制剂等新药不断涌现,改变了 AML 治疗格局。吉瑞替尼(Gilteritinib)等作为第二代 FLT3 抑制剂,在移植后维持治疗有助于预防移植时 MRD 阳性患者移植后复发[38]。吉瑞替尼联合阿扎胞苷和维奈克拉,治疗 FLT3 突变的复发/难治 AML 患者有效且安全[39]。艾伏尼布和恩西地平是分别治疗 IDH1 或 IDH2 突变 AML 的靶向药,也是首个靶向肿瘤代谢相关药物,有望为具有 IDH 突变的 AML 患者提供治疗获益[40]。但

此类药物的皮肤类不良反应需引起注意。IDH1/2 抑制剂与细胞毒药物、去甲基化药物或者是 BCL-2 抑制剂联用正在开展临床研究,联合策略有望增加 IDH 突变的 AML 患者的疗效和减少复发的可能性。

2.2 抗体类药物

新型靶向抗体药物是近年开展的拟用于提升一线治疗失败患者疗效的重要部分,包括单抗类药物、新型抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)类药物、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)。奥妥珠单抗(Obinutuzumab)作为一种单抗类药物,是人源化糖基化修饰的Ⅱ型抗 CD20 单抗。研究显示,奥妥珠单抗联合化疗方案可改善惰性淋巴瘤患者疗效,显著降低进展/复发或死亡风险[41-42]。Tafasitamab 是靶向 CD19 的新型人源化单克隆抗体,Ⅱ期 L-MIND 研究表明在不适合自体造血干细胞移植(autologous stem-cell transplantation, ASCT)的复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者中,Tafasitamab 联合来那度胺治疗后客观缓解率(objective response rate, ORR)为 57.5%,完全缓解率(complece response, CR)为 41.3%[43]。靶向 CC 趋化因子受体 4(CCR4)单抗如莫格利珠单抗,已用于复发/难治蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征的治疗。CD38 单抗如达雷妥尤单抗(Daratumumab),针对适合大剂量治疗和 ASCT 的新诊多发性骨髓瘤患者,早期联合可以获得更持久的疗效[44]。DRd 方案(达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松)或者 DVd 方案(达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松)均可显著延长复发/难治 MM 患者特别是首次复发患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)时间,提高 MRD 阴性率[45]。

ADC 类药物如靶向 CD30 的维布妥昔单抗(BV),既可单药治疗或 ASCT 后维持治疗经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin's lymphoma, cHL),也可联合 AVD 方案(多柔比星+长春新碱+达卡巴嗪)治疗初治Ⅲ~Ⅳ期 cHL、联合 CHP 方案(环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)治疗初治 PTCL,可改善总生存率(overall survival, OS),死亡风险降低 28%[46]。维泊妥珠单抗(Pola)是靶向 CD79b 的新型 ADC 药物,其联合化疗用于初治或复发/难治 DLBCL,可有效降低疾病进展或死亡风险[47-48]。奥加伊妥珠单抗由靶向 CD22 的单克隆抗体和细胞毒性药物刺孢霉素组成,该药可显著提升复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者 CR 率和 MRD 阴性率[49]。奥加伊妥珠单抗用于基础方案治疗新诊断及缓解后 B-ALL 患者的治疗上展现出令人期待的疗效[50-51],值得进一步研究探索。Moxetumomab pasudotox 是另一款批准上市的由抗 CD22 抗体的结合域与细胞毒性药物假单胞菌外毒素 A(PE38)融合而成的 ADC 药物,用于治疗复发/难治毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)成人患者。

BsAb 药物的出现让人眼前一亮,靶向 CD20×CD3 的 BsAb,可连接 T 细胞表面的 CD3 与恶性 B 细胞表面的 CD20。Mosunetuzumab 为老年初治且无法接受标准免疫化疗的 DLBCL 患者提供了新的靶向选择[52]。格菲妥单抗(Glofitamab)联合 R-CHOP 方案治疗 DLBCL 显示较好的疗效,接受格菲妥单抗治疗后,患者具有更低的复发率[53]。靶向 CD19 和 CD3 的贝林妥欧单抗用于治疗成人及儿童复发/难治性前体 B-ALL,一项关于 MRD 阳性 B-ALL 患者的 2 期研究显示,患者 MRD 转化率为 73%,3 年 PFS 为 63%,3 年 OS 为 67%,证实了其优异的疗效[54]。

2.3 表观遗传学调控药物

近年来,表观遗传异常已被证明在血液肿瘤的发生和进展中起着至关重要的作用。表观遗传学分为 3 个层次的修饰和改变:转录、转录后和翻译后。转录调控涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑,转录后主要为 RNA 修饰和 ncRNA,而翻译后修饰是在翻译过程中或翻译后蛋白质的共价修饰[55]。目前,靶向表观遗传药物如去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)和组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDACi)在血液系统恶性肿瘤中也取得了明显的治疗效果。

HMA 最早被用于治疗 MDS,单药总缓解率约 30%[56]。随后 HMA 被扩展应用于不适合强化疗的 AML 患者及老年 AML 患者,HMA 单药诱导虽然安全性可,但缓解率不高,目前主要和一些靶向药物如维奈克拉、FLT3-ITD 抑制剂吉瑞替尼、IDH1 抑制剂艾伏尼布、IDH2 抑制剂恩西地平等或小剂量化疗药物阿糖胞苷联合应用以提高缓解率,艾伏尼布联合阿扎胞苷治疗 IDH1 突变的 ND-AML 患者的 CR 为 47%[57]。另一项Ⅰ/Ⅱ期研究中,恩西地平联合阿扎胞苷在 IDH2 突变的 ND-AML 患者中的 ORR 为 74%,CR 为 54%[58]。阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年 AML 患者完全缓解率 60%~70%,已成为老年 AML 的标准诱导方案,完全缓解后进行上述方案的维持治疗可显著延长老年 AML 患者生存[59]。HMA 还被用于复发/难治的 AML,联合化疗或者小分子靶向药物,能获得 30%~50%的 ORR[60-61]。另外还有少量报道将 HMA 联合小剂量化疗治疗复发/难治的急性淋巴细胞白血病,也能

取得一定疗效[62]。

西达苯胺是我国自主研发的一种新型口服HDACi,被批准用于复发或难治性PTCL。在一项真实世界研究中,西达本胺单药治疗的ORR为39.06%,西达本胺联合化疗的ORR为51.18%[63]。本中心将西达苯胺用于外周T细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植后维持治疗,2年PFS为60.9%,OS为69.6%[64]。同时,西达苯胺在多发性骨髓瘤、白血病及其他类型淋巴瘤的相关临床研究正在探索阶段,期待有更好的结果。

此外,靶向其他组蛋白修饰、染色质重塑的药物也在开发及研究中,如EZH2、PRMT5、DOTL1、JAK2、PHF6等抑制剂。其他表观遗传调节因子也是有潜力的治疗靶点,如miRNA、lncRNA、sncRNA,本中心前期研究观察到AML患者骨髓和外周血中的tsRNA表达较正常人显著增高,且与风险水平具有相关性[65],进一步研究有望产生更有价值的结果。

3 血液肿瘤的细胞治疗

3.1 新时代免疫细胞治疗

以嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)为代表的免疫细胞疗法在复发/难治血液肿瘤治疗中取得了突破性疗效。国内已有两项靶向CD19的CAR-T细胞疗法获批上市,用于治疗复发/难治非霍奇金B细胞淋巴瘤,针对急性B-ALL、MM的CD19、BCMA CAR-T细胞治疗正处于药物确证性研究阶段[66]。虽然CAR-T细胞治疗相比传统疗法在疗效上有一定突破,但是仍面临一些挑战。首先,CAR-T细胞制备需要一定时间,对于疾病迅速进展的患者,快速制备CAR-T细胞和把握治疗时机是成功的关键,本中心牵头的CD19新型FAST CAR-T细胞治疗复发/难治B-ALL,制备时间仅需要1 d,大大缩短了等待时间,入组21例复发/难治B-ALL患者,28 d达到CR,MRD阴性的CR高达94.4%[67]。另外,患者经过多轮化疗后,免疫系统经过多轮打击,约有10%患者无法通过单采的方法采集到足量的正常T细胞。针对这一问题,目前解决方案有以下两种,一是供者来源的CAR-T细胞对于接受过异基因造血干细胞移植的患者是较优的选择[68];本中心报道供者CD19 CAR-T细胞治疗移植后复发B-ALL的研究结果,CR达79.07%,1年无病生存及总生存率43.33%[69]。二是通用型免疫细胞[包括通用CAR-T、CAR-NK及CAR巨噬细胞(CAR-Mø)]治疗也是解决的途径,通用型CAR-T细胞治疗的实现主要依靠基因编辑技术躲避HLA识别导致的排异,但由于排异机制复杂,治疗需要较大剂量预处理,且续存时间有限[70]。本中心报道通用型CD7 CAR-T细胞治疗T细胞恶性肿瘤的探索性临床试验结果,首次CR达91.7%[71];CAR-NK细胞及CAR-Mø因自身免疫原性低可直接用于同种异体治疗,但抗肿瘤效能有待提升。本中心首次在国际上报道了CD33 CAR-NK治疗难治性AML的临床研究结果,60%的患者再次CR[72]。针对AML及T细胞白血病/淋巴瘤,虽然近几年有CD123、CD7等靶点的发掘,但是临床效果仍无法令人满意,主要原因是靶点相关性毒性的限制及靶点本身特异性问题,仍有待进一步发现有效靶点[73]。CAR-T细胞治疗掀起了血液恶性肿瘤免疫细胞治疗的浪潮,总体趋势是去定制向通用化、去体外向体内制备及降低成本的方向发展。基础研究已表明小分子药物可作为CAR-T细胞激活开关,而表观遗传学调控药物可调节CAR-T细胞代谢水平,免疫细胞治疗与表观遗传学药物及小分子药物的深度联合仍大有可为[74]。随着基因编辑技术的发展,CD45、CD33等肿瘤相关抗原可作为靶点应用于血液肿瘤治疗,可进一步为免疫细胞治疗靶点的拓展提供助力。

3.2 造血干细胞移植

目前,造血干细胞移植技术在血液恶性肿瘤的治疗中仍有不可撼动的地位,中国造血干细胞移植数量逐年上升,2022年当年移植总数达到了18 165例,其中12 756例为异基因移植[75]。单倍体造血干细胞(haplo-HSCT)是中国异基因移植的主要术式,移植后严重并发症主要包括本病复发、移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)及其他并发症。

为进一步降低移植后复发,研究主要致力于预处理方案的改良及移植后的药物维持,预处理清髓化疗的主要问题在于部分静息的白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)难以被放/化疗清除,我中心创建粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)预激+小剂量地西他滨序贯治疗AML/MDS移植后复发新方案,患者2年累积复发率下降23.3%[76]。南方医科大学南方医院刘启发教授团队联合G-CSF、地西他滨与白消安和环磷酰胺的G-DAC-BuCy预处理方案有效降低高危MDS和MDS继发AML患者2年累积复发率达13.9%[77]。因此靶向药物与HSCT的有机结合必然是移植疗效提升的有效方法。

GVHD的预防往往作为一个整体进行统筹,慢性GVHD的预防一般是在急性GVHD预防的基础上,较

少有专门针对慢性 GVHD 的预防方案,移植中应充分评估患者的疾病状态、HLA 相合情况等选择合适的预防方案。本中心率先提出了间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)输注预防 GVHD 的设想并针对不同输注时间点(100、45、0 d)输注展开临床研究,首次国际上报道 MSCs 移植后 100 d 输注,cGVHD 总发生率降低 21.6%,肺部 GVHD 零发生,且不增加白血病的复发率[78];创建的 MSCs 移植后 45 d 输注新方案,严重慢性 GVHD 和Ⅲ~Ⅳ 级急性 GVHD 的发生率较对照组降低 12.1%和 10.8%,并且有效提升 Haplo-HSCT 后无 GVHD-无复发生存(GRFS);MSCs 移植 0 d 输注能够有效减低慢性 GVHD 发生率 21.87%,2 年 GRFS 提高 24.8%。对于 GVHD 的治疗,急慢性 GVHD 一线治疗还是以糖皮质激素为基础,急慢性 GVHD 二线治疗无标准方案,北京大学人民医院黄晓军院士团队的荟萃分析表明巴利昔单抗可有效治疗激素耐药急性 GVHD(SR-aGVHD),总有效率达 83.3%[79],南方医院刘启发教授团队进一步联合 MSCs、巴利昔单抗和钙调磷酸酶抑制剂(CNI)治疗 SR-aGVHD,总反应率为 82.8%,慢性 GVHD 2 年累计发病率有效减低 23.2%[80]。慢性 GVHD 治疗药物之间可以互换,也可依据个体化状况和靶器官特点尝试选择[81]。布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂伊布替尼(推荐剂量 420 mg, 1 次/d)、选择性酪氨酸激酶-Janus 激酶(JAK)抑制剂芦可替尼(推荐剂量 10 mg, 2 次/d)以及 ROCK2 抑制剂(Belumosudil 推荐剂量 200 mg, 1 次/d)是近年来 FDA 批准治疗慢性 GVHD 的药物。国内多团队报道芦可替尼 5~10 mg 2 次/d 治疗激素耐药慢性 GVHD,OR 为 70.7%~74.3%[82-83]。国内多移植中心已开展 Belumosudi 临床研究,结果尚未发表。

总的来说,GVHD 发病机制复杂,通过单通路难以达到满意疗效,但盲目叠加免疫抑制剂会提高复发与感染风险,所以预后评估模型建立和 GVHD 分层治疗在后续研究中十分重要;此外 GVHD 的治疗目的除了缓解症状,还应配合综合治疗(如感染预防、营养支持、功能锻炼、心理干预等),提升患者生活质量,帮助患者回归社会。

4 总结和展望

2015 年初,我国启动精准医疗计划,同年成立“中国个体化用药-精准医学科学产业联盟”。在血液肿瘤领域,高通量测序技术给予医疗人员在基因层面深度观测疾病特征的机会并指导患者精准用药。在治疗的过程中,血液肿瘤的高度异质性和侵袭性要求精确把握个体的疾病特征以及后续的药物效应,个性化给予相应的治疗。测序技术、组学技术、分子生物学技术的进步是“个性化治疗”的基础,而人工智能技术则将在未来进一步辅助血液病专家进行临床诊断,同时为精确医疗决策提供依据。尤其是在小分子药物、免疫细胞治疗、表观遗传学药物、抗体类药物以及造血干细胞移植技术不断发展的今天,各类新型疗法和药物与传统化疗药物共同存在,为治疗血液肿瘤提供了诸多的选择。

本文主要从精准/智能诊断、药物治疗和细胞治疗 3 个方面阐述血液肿瘤的精准诊断与治疗,每个方面均体现了技术的进步和医疗水平的提升。对于药物靶向治疗,如何选择血液肿瘤的最优化疗法,如何联合治疗达到最优化的疗效以及针对不同患者的个性化治疗都值得进一步研究;药物的选择和配伍过程是一个探索、相互补位、促进和更新的过程,也需医药工作者和临床医务工作者不断配合,不断研发出更好的药物和提出更佳的治疗方案。同样,在细胞治疗中,一方面随着 CAR-T 技术的不断研发、优化和疗效的提升,是否能够取代 HSCT 的疑问时有发声,对于血液系统恶性肿瘤,目前仅靠一种治疗手段治愈或者 CAR-T 取代 HSCT 暂时是不现实的。CAR-T 细胞治疗的短期缓解效果显著,不过预后也应该进一步改善,如何在 HSCT 中有效桥接 CAR-T 细胞治疗延长患者长期生存需要进一步探索。此外,如何合理应用单抗、疫苗和酶类抑制剂联合 CAR-T 细胞治疗提高疗效并降低其毒副作用也是将来的方向。另一方面对于免疫调节细胞输注治疗,输注的时间、剂量以及针对优势功能亚群的深入研究都是进一步提高疗效的有效手段。

可以预见,精准诊断与精准治疗的紧密结合是提高血液肿瘤治疗效果和改善患者生存的“必由之路”。但是治疗手段的最优化和个性化选择也需要进一步探索,最终实现血液肿瘤患者的临床治愈,回归社会。

参考文献:

[1] 张曦, 饶军. 血液肿瘤的精准诊治[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17): 1675-1680. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202008080.
ZHANG X, RAO J. Precision diagnosis and treatment for hematological tumors[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(17): 1675-1680. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202008080.

[2] TSAKIROGLOU M, EVANS A, PIRMOHAMED M.

Leveraging transcriptomics for precision diagnosis: lessons learned from cancer and sepsis[J]. Front Genet, 2023, 14: 1100352. DOI: 10.3389/fgene.2023.1100352.

[3] DE LEVAL L, ALIZADEH A A, BERGSAGEL P L, *et al*. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2022, 140(21): 2193-2227. DOI: 10.1182/blood.2022015854.

[4] DUNCAVAGE E J, BAGG A, HASSERJIAN R P, *et al*. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2022, 140(21): 2228-2247. DOI:10.1182/blood.2022015853.

[5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志,2021, 42(8): 617-623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.001.
Leukemia and Lymphoma Group of Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL) (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.001.

[6] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, *et al*. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

[7] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, *et al*. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. Blood, 2022, 140(11): 1200-1228. DOI:10.1182/blood.2022015850.

[8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 慢性粒-单核细胞白血病诊断与治疗中国指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志,2021, 42(1): 5-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.002.
Leukemia and Lymphoma Group of Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. Guideline of the diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(1): 5-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.002.

[9] 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, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.001.
Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Hematology Committee of Chinese Medical Association, Chinese Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China(2022) [J]. Chin J Hematol, 2022, 43(5): 353-358. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.001.

[10] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, *et al*. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

[11] FALINI B, MARTELLI M P. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 481-492. DOI: 10.1002/ajh.26812.

[12] WAGENER R, SEUFERT J, RAIMONDI F, *et al*. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma[J]. Blood, 2019, 133(9): 962-966. DOI: 10.1182/blood-2018-07-864025.

[13] HURWITZ S N, LOCKHART B, ÖNDER Ö, *et al*. Proteogenomic profiling of high-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations and Burkitt lymphoma reveals lymphoid enhancer binding factor 1 as a novel biomarker[J]. Mod Pathol, 2023, 36(7): 100170. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100170.

[14] GONZALEZ-FARRE B, RAMIS-ZALDIVAR J E, SALMERON-VILLALOBOS J, *et al*. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma [J]. Haematologica, 2019, 104(9): 1822-1829. DOI: 10.3324/haematol.2018.207928.

[15] MAURUS K, APPENZELLER S, ROTH S, *et al*. Panel sequencing shows recurrent genetic FAS alterations in primary cutaneous marginal zone lymphoma[J]. J Investig Dermatol, 2018, 138(7): 1573-1581. DOI: 10.1016/j.jid.2018.02.015.

[16] MARTIN DE BUSTAMANTE J M, MENDOZA A, LÓPEZ-MUÑOZ S, *et al*. A new face of fibrin-associated large B-cell lymphoma: Epstein-Barr virus-positive breast implant-associated diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Med, 2023, 12(11): 3614. DOI: 10.3390/jcm12113614.

[17] BAHMAD H F, GOMEZ A S, DEB A, *et al*. Fluid overload-associated large B-cell lymphoma: a case report and review of literature[J]. Hematol Rep, 2023, 15(3): 411-420. DOI: 10.3390/hematolrep15030042.

[18] OISHI N, AHMED R, FELDMAN A L. Updates in the

classification of T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2023: 1-12. DOI: 10.1007/s11899-023-00712-9.

[19] LI Z F, WANG H S, DONG R, *et al*. Single-cell RNA-seq reveals characteristics of malignant cells and immune microenvironment in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 611580. DOI: 10.3389/fonc.2021.611580.

[20] OISHI N, BRODY G S, KETTERLING R P, *et al*. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood, 2018, 132(5): 544-547. DOI:10.1182/blood-2017-12-821868.

[21] MALCOVATI L, STEVENSON K, PAPAEMMANUIL E, *et al*. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS[J]. Blood, 2020, 136(2): 157-170. DOI: 10.1182/blood.2020004850.

[22] JONAK C, ALKON N, RINDLER K, *et al*. Single-cell RNA sequencing profiling in a patient with discordant primary cutaneous B-cell and T-cell lymphoma reveals micromilieu-driven immune skewing[J]. Br J Dermatol, 2021, 185(5): 1013-1025. DOI: 10.1111/bjd.20512.

[23] KORNAUTH C, PEMOVSKA T, VLADIMER G I, *et al*. Functional precision medicine provides clinical benefit in advanced aggressive hematologic cancers and identifies exceptional responders[J]. Cancer Discov, 2022, 12(2): 372-387. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0538.

[24] RADAKOVICH N, NAGY M, NAZHA A. Machine learning in haematological malignancies[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(7): e541-e550. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30121-6.

[25] KIMURA K, TABE Y, AI T, *et al*. A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13385. DOI: 10.1038/s41598-019-49942-z.

[26] WANG W N, LUO M G, GUO P R, *et al*. Artificial intelligence-assisted diagnosis of hematologic diseases based on bone marrow smears using deep neural networks[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2023, 231: 107343. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107343.

[27] MATEK C, KRAPPE S, MÜNZENMAYER C, *et al*. Highly accurate differentiation of bone marrow cell morphologies using deep neural networks on a large image data set[J]. Blood, 2021, 138(20): 1917-1927. DOI: 10.1182/blood.2020010568.

[28] MOHLMAN J S, LEVENTHAL S D, HANSEN T, *et al*. Improving augmented human intelligence to distinguish Burkitt lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma cases[J]. Am J Clin Pathol, 2020, 153(6): 743-759. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa001.

[29] XU L N, TETTEH G, LIPKOVA J, *et al*. Automated whole-body bone lesion detection for multiple myeloma on ^{68}Ga-pentixafor PET/CT imaging using deep learning methods[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 2391925. DOI: 10.1155/2018/2391925.

[30] CLICHET V, LEBON D, CHAPUIS N, *et al*. Artificial intelligence to empower diagnosis of myelodysplastic syndromes by multiparametric flow cytometry[J]. Haematologica, 2023, 108(9): 2435-2443. DOI: 10.3324/haematol.2022.282370.

[31] NGUYEN P C, NGUYEN V, BALDWIN K, *et al*. Computational flow cytometry provides accurate assessment of measurable residual disease in chronic lymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2023, 202(4): 760-770. DOI: 10.1111/bjh.18802.

[32] ZHU H Y, SHA Y Q, WU W, *et al*. Zanubrutinib, lenalidomide plus R-CHOP (ZR 2-CHOP) as the first-line treatment for diffused large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 3559. DOI:10.1182/blood-2021-150510.

[33] LEVY A. A study of pirtobrutinib (LOXO-305) versus bendamustine plus rituximab (BR) in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-313)[R/OL]. (2021-08-27). [2023-01-01]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05023980.

[34] DREYLING M, SANTORO A, MOLLICA L, *et al*. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study[J]. Am J Hematol, 2020, 95(4): 362-371. DOI: 10.1002/ajh.25711.

[35] MORSCHHAUSER F, TILLY H, CHAIDOS A, *et al*. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11): 1433-1442. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30441-1.

[36] KANG N, ECCLESTON M, CLERMONT P L, *et al*. EZH2 inhibition: a promising strategy to prevent cancer immune editing[J]. Epigenomics, 2020, 12(16): 1457-1476. DOI:10.2217/epi-2020-0186.

[37] YEE A J, HUFF C A, CHARI A, *et al*. Response to therapy and the effectiveness of treatment with selinexor and dexamethasone in patients with penta-exposed triple-class

refractory myeloma who had plasmacytomas[J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 3140. DOI:10.1182/blood-2019-129038.

[38] TERAO T, MATSUOKA K I, UEDA H, *et al*. Gilteritinib maintenance therapy post-allogenic stem-cell transplantation improves the prognosis of patients with FLT3-mutated AML[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 3290-3291. DOI: 10.1182/blood-2022-163876.

[39] KENNEDY V E, PERETZ C, LEE P, *et al*. Multi-omic single-cell sequencing reveals genetic and immunophenotypic clonal selection in patients with FLT3-mutated AML treated with gilteritinib/venetoclax[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 2244-2246. DOI: 10.1182/blood-2022-160304.

[40] YAO K, LIU H, YU S, *et al*. Resistance to mutant IDH inhibitors in acute myeloid leukemia: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Cancer Lett, 2022, 533: 215603. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215603.

[41] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, *et al*. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1331-1344. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.

[42] SEHN L H, CHUA N, MAYER J, *et al*. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): 1081-1093. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.

[43] DUELL J, ABRISQUETA P, ANDRE M, *et al*. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety in the phase Ⅱ L-MIND study[J]. Haematologica, 2023. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3324/haematol.2023.283480.

[44] MOREAU P, ATTAL M, HULIN C, *et al*. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 29-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.

[45] MATEOS M V, SONNEVELD P, HUNGRIA V, *et al*. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of *CASTOR*[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(8): 509-518. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623.

[46] HORWITZ S M, SAVAGE K J, ILLIDGE T, *et al*. The echelon-2 trial: 5-year exploratory subgroup analyses of a randomized, double-blind, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) *vs* CHOP in frontline treatment of pts with CD30-positive peripheral T-cell lymphoma[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 135. DOI: 10.1182/blood-2021-145124.

[47] SEHN L H, HERTZBERG M, OPAT S, *et al*. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL): final results of a phase ib/Ⅱ randomized study and single-arm extension (ext) study[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 9464-9467. DOI: 10.1182/blood-2022-157679.

[48] TILLY H, MORSCHHAUSER F, SEHN L H, *et al*. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 351-363. DOI: 10.1056/nejmoa2115304.

[49] KANTARJIAN H M, DEANGELO D J, STELLJES M, *et al*. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 740-753. DOI: 10.1056/nejmoa1509277.

[50] SHORT N J, KANTARJIAN H, ALVARADO Y, *et al*. A phase Ⅱ study of inotuzumab ozogamicin for the treatment of measurable residual disease-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 2299. DOI:10.1182/blood-2021-154124.

[51] CHEVALLIER P, LEGUAY T, DOUBEK M, *et al*. Fractionated inotuzumab ozogamicin combined with low-intensity chemotherapy provides very good outcome in older patients with newly diagnosed CD22+ Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: first results from the EWALL-INO study[J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 511. DOI: 10.1182/blood-2021-148625.

[52] OLSZEWSKI A J, AVIGDOR A, BABU S, *et al*. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate promising efficacy and durable complete responses in elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 1778-1780. DOI: 10.1182/blood-2022-157768.

[53] TOPP M S, TANI M, DICKINSON M, *et al*. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates and a favorable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from a phase ib study[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 1775-1777. DOI: 10.1182/blood-2022-157732.

[54] JABBOUR E J, SHORT N J, JAIN N, *et al*. Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10^{-4} and higher [J]. Am J Hematol, 2022, 97(9): 1135-1141. DOI: 10.1002/ajh.26634.

[55] YAO L, YIN H, HONG M, *et al*. RNA methylation in hematological malignancies and its interactions with other epigenetic modifications[J]. Leukemia, 2021, 35(5): 1243-1257. DOI: 10.1038/s41375-021-01225-1.

[56] SEKERES M A, OTHUS M, LIST A F, *et al*. Randomized phase Ⅱ study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American intergroup study SWOG S1117[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(24): 2745-2753. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2510.

[57] WEI A H, DÖHNER H, POCOCK C, *et al*. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission[J]. N Engl J Med, 2020, 383(26): 2526-2537. DOI: 10.1056/nejmoa2004444.

[58] MONTESINOS P, RECHER C, VIVES S, *et al*. Ivosidenib and azacitidine in *IDH*1-mutated acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1519-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa2117344.

[59] DINARDO C D, SCHUH A C, STEIN E M, *et al*. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11): 1597-1608. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00494-0.

[60] WANG L, LUO J, CHEN G, *et al*. Chidamide, decitabine, cytarabine, aclarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor (CDCAG) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single-arm, phase 1/2 study[J]. Clin Epigenet, 2020, 12(1): 132. DOI: 10.1186/s13148-020-00923-4.

[61] DAVER N, GARCIA-MANERO G, BASU S, *et al*. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase Ⅱ study [J]. Cancer Discov, 2019, 9(3): 370-383. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0774.

[62] BURKE M J, KOSTADINOV R, SPOSTO R, *et al*. Decitabine and vorinostat with chemotherapy in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia: a TACL pilot study [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(10): 2297-2307. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1251.

[63] SHI Y K, JIA B, XU W, *et al*. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 69. DOI: 10.1186/s13045-017-0439-6.

[64] 刘红云, 董松, 曾韫璟, 等. 西达本胺维持治疗预防外周T细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植术后复发的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17): 1724-1729. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202006020.
LIU H Y, DONG S, ZENG Y J, *et al*. Maintenance therapy with chidamide prevents from postoperative recurrence after autologous hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphoma[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(17): 1724-1729. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202006020.

[65] XIA L, GUO H P, WU X, *et al*. Human circulating small non-coding RNA signature as a non-invasive biomarker in clinical diagnosis of acute myeloid leukaemia [J]. Theranostics, 2023, 13(4): 1289-1301. DOI: 10.7150/thno.80054.

[66] WEI J S, GUO Y L, WANG Y, *et al*. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(4): 792-804. DOI: 10.1038/s41423-020-00555-x.

[67] ZHANG C, HE J P, LIU L, *et al*. Novel CD19 chimeric antigen receptor T cells manufactured next-day for acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(6): 1-9. DOI: 10.1038/s41408-022-00688-4.

[68] CHEN Y H, CHENG Y F, SUO P, *et al*. Donor-derived CD19-targeted T cell infusion induces minimal residual disease-negative remission in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukaemia with no response to donor lymphocyte infusions after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2017, 179(4): 598-605. DOI: 10.1111/bjh.14923.

[69] ZHANG C, WANG X Q, ZHANG R L, *et al*. Donor-derived CD19 CAR-T cell therapy of relapse of CD19-positive B-ALL post allotransplant[J]. Leukemia, 2021, 35(6): 1563-1570. DOI: 10.1038/s41375-020-01056-6.

[70] WANG Y Q, HUANG R H, WANG Z, *et al*. Facing challenges with hope: universal immune cells for hematologic malignancies[J]. Cancer Biol Med, 2023, 20(4): 229-247. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0759.

[71] LI S Q, WANG X X, LIU L, *et al*. CD7 targeted "off-the-shelf" CAR-T demonstrates robust *in vivo* expansion and high efficacy in the treatment of patients with relapsed and

refractory T cell malignancies[J]. Leukemia, 2023, 37(11): 2176-2186. DOI: 10.1038/s41375-023-02018-4.

[72] HUANG R H, WEN Q, ZHANG X. CAR-NK cell therapy for hematological malignancies: recent updates from ASH 2022[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 35. DOI: 10.1186/s13045-023-01435-3.

[73] HUANG R H, WANG X Q, ZHANG X. Unity brings strength: combination of CAR-T cell therapy and HSCT[J]. Cancer Lett, 2022, 549: 215721. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215721.

[74] LIU Y, AN L N, HUANG R H, *et al*. Strategies to enhance CAR-T persistence[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 1-18. DOI: 10.1186/s40364-022-00434-9.

[75] WANG X Q, HUANG R H, ZHANG X H, *et al*. Current status and prospects of hematopoietic stem cell transplantation in China[J]. Chin Med J, 2022, 135(12): 1394-1403. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002235.

[76] GAO L, ZHANG Y Q, WANG S B, *et al*. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4249-4259. DOI: 10.1200/JCO.19.03277.

[77] XUAN L, DAI M, JIANG E L, *et al*. The effect of granulocyte-colony stimulating factor, decitabine, and busulfan-cyclophosphamide versus busulfan-cyclophosphamide conditioning on relapse in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukaemia evolving from myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2023, 10(3): e178-e190. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00375-1.

[78] GAO L, ZHANG Y Q, HU B Y, *et al*. Phase Ⅱ multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24): 2843-2850. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3642.

[79] 王景枝, 刘开彦, 许兰平, 等. 嵌合型CD25单抗治疗造血干细胞移植术后急性移植物抗宿主病[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(11): 923-925. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.11.014.
WANG J Z, LIU K Y, XU L P, *et al*. Chimeric anti-CD25 monoclonal antibody for treating acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Intern Med, 2008, 47(11): 923-925. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.11.014.

[80] ZHAO K, LIN R, FAN Z P, *et al*. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 22. DOI: 10.1186/s13045-022-01240-4.

[81] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.
Hematopoietic Stem Cell Application Group of Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association, China Association for the Prevention of Hematology Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(4): 265-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001.

[82] FAN S, HUO W X, YANG Y, *et al*. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: a meta-analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 954268. DOI: 10.3389/fimmu.2022.954268.

[83] WU H W, SHI J M, LUO Y, *et al*. Evaluation of ruxolitinib for steroid-refractory chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(1): e2034750. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34750.

(**收稿**:2023-10-30;**修回**:2023-12-22)

(编辑 汪勤俭)