DOI:10.16016/j.1000-5404.202008080

血液肿瘤的精准诊治



张 曦,饶 军 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,全军血液病中心,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

[摘要] 血液肿瘤是原发于造血器官并主要累及造血系统的高度异质性恶性疾病。传统的治疗手段主要包括放疗及化疗,但效果不佳。高通量基因测序技术及分子诊断技术的迅速发展为血液肿瘤的分型、危险度分层及治疗提供了理论依据,极大地推动了靶向治疗、免疫治疗、细胞治疗及造血干细胞移植技术的发展,并取得了较好的临床应用效果。基于患者的临床信息及危险度分层,选择合适的治疗药物,进行个体化治疗有利于提高患者的临床疗效,延长患者的生存期。

[关键词] 血液肿瘤;分子分型;危险度分层;精准诊治

[中图法分类号] R733 [文献标志码] A

Precision diagnosis and treatment for hematological tumors

ZHANG Xi, RAO Jun State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] Hematological tumors are one of the most common malignant tumors with high heterogenicity originated from the hematopoietic organs, and mainly damage the hematopoietic system. Traditional treatment methods mainly include radiotherapy and chemotherapy, but their effects are limited. The development of high-throughput gene sequencing technology and molecular diagnostic technology provides a theoretical basis for the disease classification, risk stratification and individualized treatment of hematological tumors, which greatly promotes the development of targeting therapy, immunotherapy, cell therapy and hematopoietic stem cell transplantation technology, and achieves good clinical application results. Based on the patients' clinical information and risk stratification, selecting appropriate treatment drugs and performing personalized treatment are beneficial to improve the clinical efficacy of the patient and prolong the life of the patients.

[**Key words**] hematological tumors; molecular classification; risk stratification; precision diagnosis and treatment

Supported by the Science and Technology Innovation Special Project of Social Undertakings and People's Livelihood Security of Chongqing (CSTC2016shms-ztzx10003). Corresponding author: ZHANG Xi, E-mail: zhangxxi@sina.com; RAO Jun, E-mail: raojun1129@126.com

---

[基金项目] 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(CSTC2016shms-ztzx10003)

[作者简介] 张 曦,博士,主任医师,教授,博士生导师,教育部长江学者特聘教授。担任中华医学会血液学分会常委,重庆市医学会血液病专委会主委,中国医师协会血液科医师分会常委,中国抗癌协会血液肿瘤专委会常委,中国血液病专科联盟副理事长。荣获中国肿瘤青年科学家,重庆市首席医学专家,重庆市学术技术带头人,重庆市医学领军人才,重庆市科技创新领军人才,全军创新工程学科拔尖人才,首批陆军科技英才。主持国家干细胞重点研发课题(1项)、国家自然科学基金(5项)及省部级课题共30项。获得中华医学科技奖一等奖1项、重庆市科技进步一等奖2项,省部级科技成果二等奖4项。以通信/第一作者发表SCI论文56篇。主编/副主编专著4部。研究主要聚焦"造血干细胞移植和微环境的基础与临床转化研究"。E-mail:zhangxxi@sina.com

饶 军,博士,主治医师,讲师。担任中国抗癌协会血液病转化委员会青年委员,重庆市中西医结合学会血液病专委会委员。陆军军医大学"苗圃工程"培养对象,发表SCI论文7篇,主持国家自然科学基金和省部级课题共3项,主要从事造血干细胞移植、淋巴瘤等恶性血液病的诊治及造血微环境及淋巴瘤的发生、发展方面的研究。E-mail:raojun1129@126.com

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,其临床表现及预后呈现高度的异质性,主要包括急慢性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等。放化疗、靶向治疗及造血干细胞移植是血液肿瘤的主要治疗手段,相较其他实体肿瘤而言,血液肿瘤有较好的治疗效果和预后,但仍然有相当部分患者在治疗过程中会出现难治复发。因此,需要根据患者的危险度分层实施个体化治疗。随着高通量基因测序技术和医学生物技术的迅猛发展,"发现靶点-精准治疗"的医学模式贯穿了整个领域的发展,各种血液肿瘤的危险度分层逐渐被细化。因此,根据患者的临床信息进行针对性的精准治疗对提高患者的疗效具有重要的意义。

1 急性白血病

急性白血病是由造血干/祖细胞恶性转变而来的恶性血液系统肿瘤,按其来源可分为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL),其中 AML 发病率较高。基于基因检测的结果,结合 MICM 分型,可将 AML 患者分为预后良好、中等和不良 3 类,如含有单独的 CEBPA 双等位基因突变的患者往往被定义为低危,其对治疗的反应也较好,单独的 NPM1 突变(nucleophosmin 1)合并 FLT3-ITD(FMS-like tyrosine kinase, FMS 样的酪氨酸激酶 3)低等位基因突变负荷的患者预后往往较好,具有较高的存活率。然而,具有单独 TP53、RUNX1(runt related transcription factor 1)、ASXL1(additional sex combs like 1)突变或 FLT3-ITD 高突变负荷的患者皆被定义为高危患者,预后较差,3 年总生存率仅有 20%[1]。对于 ALL 而言,患者对泼尼松反应不良,或 BCR/ABL 融合基因阳性,或 MLL/AF4 融合基因阳性等皆被定义为高危组。对于不同危险度的患者,治疗方案不一。对于低危 AML 患者而言,常规化疗 6~8 个疗程即可取得较好的效果,对于低危 ALL 患者而言,经过初始诱导、缓解后巩固、强化及维持治疗后,即可取得很好的疗效;对于高危患者,无论是 NCCN 指南还是中国急性白血病诊疗指南皆推荐达到完全缓解后进行造血干细胞移植。

1.1 组学技术的应用促进 AML 新型分子靶向药物的研发和应用

在成人 AML 领域,在原始的"3+7 方案"诱导缓解治疗、巩固治疗和维持治疗的基础上,基于基因组学及蛋白组学的研究结果,急性白血病的治疗药物也取得了重大进展。根据 AML 患者高度激活的信号通路,新型分子靶向药物的研发及临床应用取得了巨大的进展,如 FLT3 抑制剂、IDH1/IDH2(isocitrate dehydrogenase 1/2)抑制剂、BCL2 抑制剂等。研究提示,FLT3 抑制剂吉列替尼能明显提高 FLT3 突变阳性的复发/难治 AML 患者的总生存率和完全缓解率,并且具有更好的安全性[2];IDH1 抑制剂艾伏尼布[3]和 IDH2 抑制剂恩西地平[4]联合阿扎胞苷治疗携带相应突变的 AML 患者的完全缓解率和总体有效率更高,且安全性良好;BCL2 抑制剂维奈托克[5]单药或联合化疗对年龄>65 岁未接受过化疗的 AML 患者或复发/难治患者展现了较好的反应率。同时,免疫检查点抑制剂 PD-1(programmed cell death protein 1)单抗及 CTLA-4 单抗(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)[6]等也是 AML 患者治疗的新选择。此外,在 AML 的发病机制中,特别是年龄较大的患者,表观遗传学的异常发挥了重要作用。阿扎胞苷用于老年 AML 患者的诱导治疗时,与传统化疗相比,明显延长了患者总生存时间(10.4 *vs* 8.6 个月)和 1 年存活率(46.5% *vs* 34.2%)[7],用于维持治疗时能显著改善患者无疾病生存率(1 年无病生存时间,64% *vs* 42%)[8]。

1.2 CAR-T 在成人 ALL 治疗领域的应用效果好

在成人 ALL 治疗领域,预计 5 年生存仅有 50%~60%,是目前血液肿瘤中整体疗效较差的病种。有研究报道,化疗联合第三代 BCR-ABL 抑制剂 ponatinib 可有效治疗初治 Ph+ ALL 患者,但长期安全性和有效性还有待进一步观察[9]。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell,CAR-T)治疗在本领域有重大进展和划时代意义。CD19-CAR-T 已被证实对复发/难治 B-ALL 患者的效果显著[10]。一项针对 75 例复发/难治 B-ALL 患者的Ⅱ期临床研究表明,在 CAR-T 治疗 3 个月后患者总体有效率达 81%;治疗 6 个月后无疾病进展生存率为 73%,总生存率为 90%;治疗 12 个月后无疾病进展生存率为 50%,总生存率为 76%[11]。在具体临床研究中,CAR-T 治疗也面临不少挑战,比如治疗靶点较少、细胞因子释放综合征、中枢神经系统毒性等并发症危及患者治疗安全和生命、如何应对 CAR-T 治疗后复发等[12],仍需要进行大量研究,比如新靶点探索、CAR 分子优化(如使用人源化 CAR-T 细胞或使用双靶点 CAR-T 疗法)、去除免疫负向调控因子等,以提高临床有效性和安全性[13]。

2 恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤现已经成为血液肿瘤发病率第一的病种,位列世界发病率较高的十大肿瘤之一。按照病理类型分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,后者按来源又可进一步分为 B 细胞来源和 T/NK 细胞来源,其发病率在逐年升高。

2.1 淋巴瘤高异质性需通过分子分型进行精准分型

在 B 细胞淋巴瘤方面,SCHMITZ 等[14]对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)进行了外显子组及转录组测序,根据检测基因的结果又将患者分为 MCD 亚型(主要为 MYD88 和 CD79B 共突变)、BN2 亚型(主要为 BCL6 融合和 NOTCH2 突变)、N1 亚型(主要为 NOTCH1 突变)和 EZB 亚型(主要为 EZH2 突变和 BCL2 易位)。对比传统的 COO 分型(cell of origin classification),MCD 及 N1 亚型主要来源于 ABC 亚型,EZB 亚型主要来源于 GCB 亚型,而对于 BN2 亚型,GCB 和 ABC 亚型各占一定的比例。四种亚型在无进展生存和总生存方面存在显著差异,BN2 和 EZB 亚型的预后优于 MCD 和 N1 亚型,其中 MCD、BN2、N1 及 EZB 亚型的预测 5 年总生存率分别为 26%、36%、65%和 68%。LACY 等[15]对 928 例 DLBCL 患者进行了 293 基因的靶向测序,根据不同的基因突变特征,将患者分为 5 个分子亚型:MYD88 亚型、BCL2 亚型、SOCS1/SGK1 亚型、TET2/SGK1 亚型及 NOTCH2 亚型。该研究进一步揭示了 DLBCL 的异质性,并从分子分型的角度探讨了不同分子亚型与临床因素相互作用对患者预后的影响,为实现基于分子亚型的精准治疗提供了很好的基础。

2.2 循环肿瘤 DNA 检测在疾病过程中的应用前景

循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)为出现在肿瘤患者外周血循环中来源于肿瘤细胞的 DNA,为淋巴瘤的早期诊断、个体化治疗、预后评估、微小残留病监测提供了灵敏度和特异性高的微创检测方法。对于 DLBCL,ctDNA 的浓度与肿瘤的分级呈正相关,也与患者肿瘤负荷密切相关。监测 ctDNA 可以在大多数患者获得临床证据之前识别出有复发风险的患者,减少复发时的肿瘤负荷,是识别治疗失败高风险患者的有前途的生物标志物,同时 ctDNA 监测到患者再次出现基因突变的时间比临床确诊复发的时间平均提前 3.5 个月。因此,ctDNA 检测技术是患者疾病监测的有效手段[16]。ctDNA 检测技术在 NK/T 细胞淋巴瘤中也是可行的,本中心前期对 65 例初诊 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行了外周 ctDNA 检测,并绘制了 NK/T 患者 ctDNA 突变图谱,发现突变率最高的基因为 KMT2D(23.1%)、APC(12.3%)、ATM(10.8%)、ASXL3(9.2%)、JAK3(9.2%)、SETD2(9.2%)、TP53(9.2%)、NOTCH1(7.7%),ctDNA 突变谱与肿瘤组织的突变谱具有较好的一致性,连续检测患者外周血 ctDNA 可很好地反映疾病状态,同时比传统疗效监测手段(如 PET/CT、EBV-DNA 拷贝数)具有更好的优势[17]。

2.3 B 细胞淋巴瘤靶向药物的临床应用

针对 B 细胞淋巴瘤的治疗,目前主要以免疫化疗为主,R-CHOP 是主要的方案。对于复发/难治患者则亟需更多新的治疗选择,目前靶向药物治疗取得了较好的效果。①Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,如伊布替尼。BTK 酶在 B 细胞发育和发挥功能、特别是 B 细胞受体信号传导中起到关键作用,而这一受体途径经常被 B 细胞肿瘤用于产生过量的生长信号,因此 BTK 已成为 B 细胞恶性肿瘤重要的治疗靶标[18]。②B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(BCL2)抑制剂,如维奈托克,能够直接且特异性地抑制 BCL2,从而在 BCL2 超表达时诱导恶性细胞凋亡,对 BCL2 的选择性靶向具有可控的安全性。在 116 例接受 venetoclax 的复发/难治 CLL/SLL 患者中,92 例(79%)有反应,预后不良的亚组患者的缓解率在 71%~79%之间,20%的患者达到完全缓解,5%的患者流式检测没有微小残留病灶[19]。③组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi),如西达本胺,通过抑制相关 HDAC 亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑,产生针对多条信号转导通路基因表达的改变。④抑制肿瘤细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡,如免疫检查点(PD-1)抑制剂 nivolumab。在 R/R 霍奇金淋巴瘤中显示出高应答率和持久缓解,一项临床研究显示,在经过大量治疗的经典霍奇金淋巴瘤患者人群中,87%的患者对 nivolumab 有客观反应,其中包括完全缓解率 17%,24 周无进展生存率 86%[20]。

2.4 复发/难治淋巴瘤的靶向治疗

CD19-CAR-T 在复发/难治淋巴瘤的治疗方面也取得了可喜效果。JULIET 试验使用 tisagenlecleucel,纳入 93 例复发/难治 DLBCL 患者,总体有效率为 52%,其中完全缓解(complete remission, CR)率为 40%,部分缓解(partial remission, PR)率为 12%[21]。ZUMA-1 试验使用 axicabtagene ciloleucel,该研究纳入 111 例 DLBCL 患者,其中 101 例患者(91%)成功输

注,总体有效率为 82%,CR 率为 54%;中位随访时间 15.4 个月时总体有效率为 42%,CR 率为 40%;18 个月时总生存率为 52%[22]。相比急性白血病而言,淋巴瘤的 CAR-T 治疗效果较差,主要和免疫微环境的抑制作用有关。

靶向 CD30 的抗体-药物结合物 brentuximab vedotin(SGN-35),在 45 例复发性霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和 CD30 阳性血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤患者临床试验中,17 例患者有客观反应,包括 11 例 CR;在接受最大耐受剂量 1.8 mg/kg 的 12 例患者中,6 例(50%)患者有客观反应;在 17 例有客观反应的患者中,有 15 例(88%)在 4 个治疗周期(2.8 个月)内出现初始反应;可以评估的 44 例患者中有 19 例(43%)病情稳定[23]。

2.5 双次自体造血干细胞移植治疗 T 淋巴母细胞淋巴瘤

值得再次指出的是,尽管靶向药物、单克隆抗体和免疫治疗等改善了患者的生存,但自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation,ASCT)在淋巴瘤治疗中仍然具有重要地位,ASCT 安全性很高,不良反应也在可控范围内,不仅能作为对化疗敏感、年轻且体能较好地具有不良预后因素的 NHL 患者一线诱导化疗后的巩固治疗,也可作为一线治疗失败后挽救治疗敏感患者的巩固治疗[24]。本中心前期在 T 淋巴母细胞淋巴瘤上进行了尝试,针对Ⅲ/Ⅳ级的 T 淋巴母细胞淋巴瘤患者,分别进行了传统单纯化疗、单次造血干细胞移植及双次造血干细胞移植,双次自体移植组 3 年无病生存率及总生存率分别为 73.5%、76.3%,单次自体移植组分别为 46.9%、58.3%,而单纯化疗组分别为 42.3%、56.1%,结果提示双次造血干细胞移植能明显提高患者的无病生存率及总生存率,并能降低患者的复发率[26.5% *vs* 53.1%(单次移植)、57.7%(单纯化疗)][25]。双次自体造血干细胞移植对于我国尚不能充分得到新型靶向药物和小分子药物的现实情况下也是一种可以考虑的选择。

3 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病,由于人口老年化发病率逐年增高。近年来其药物治疗方面经历了以来那度胺和硼替佐米等为代表的第 1 代新药、第 2 代蛋白酶体抑制剂卡非佐米和伊沙佐米、第 3 代免疫调节剂泊马度胺,再到目前新药联合单克隆抗体 daratumumab、elotuzumab、isatuximab 等,除此之外还有其他不同作用机制的药物,如核蛋白输出抑制剂、BCL2 抑制剂和 CAR-T 治疗等[26]。

3.1 选择性核输出抑制剂塞利尼索

塞利尼索(selinexor)是全球首款用于治疗 MM 的口服、选择性核输出抑制剂(selective inhibitor of nuclear export,SINE),一项多中心、单组无对照、开标的Ⅱb 期临床试验评估了塞利尼索联合低剂量地塞米松的疗效和安全性[27]。该研究纳入了 122 例既往对 5 种不同疗法产生耐药的难治性 MM 患者,给予塞利尼索(80 mg,口服,每周 2 次)联合低剂量地塞米松(20 mg,每周 2 次)治疗。数据显示,塞利尼索在这类高度难治性 MM 患者中具有可预测和可管理的耐受性,安全性研究与以往一致。塞利尼索与低剂量地塞米松治疗的总缓解率为 25.4%,中位缓解持续时间为 4.4 个月。获得部分缓解以上的疗效为 32 例(26.2%),包括严格意义的完全缓解 2 例(1.6%)、很好的部分缓解 6 例(4.9%)和部分缓解 24 例(19.7%)。

3.2 BCL2 抑制剂维奈托克

BCL2、MCL-1 和 BCL-XL 能促进多发性骨髓瘤细胞的生存,BCL2 抑制剂 venetooclax(维奈托克,Ven)是一种口服 BCL2 选择性抑制剂,其单药使用或与 PI(地塞米松+蛋白酶体抑制剂)联合均可诱导 MM 细胞凋亡。一项Ⅲ期 RCT 研究显示,Ven 联合硼替佐米+地塞米松治疗复发/难治 MM,其总有效率达到 95.8%,至少获得很好的部分缓解的患者比例为 96%。相较于硼替佐米联合地塞米松组,该方案可显著改善复发/难治 MM 患者的无进展生存、临床缓解率和微小残留病阴性率,但其会导致死亡率增加[28]。

3.3 抗 CD 38 的人 IgG 单抗达拉木单抗

达拉木单抗(daratumumab,Dar)是一种作用于 CD 38 的人 IgG 单克隆抗体,目前已经在美国、日本和欧盟等国家和地区获批准用于 MM 的治疗。一项Ⅲ期临床试验,纳入复发/难治性 MM 患者 498 例,比较联合达拉木单抗治疗的治疗组和单独使用硼替佐米联合地塞米松的对照组,治疗 12 个月,治疗组无进展生存率为 60.7%,对照组为 26.9%。在中位随访期 7.4 个月时,治疗组总体有效率为 82.9%[29]。由此可见,达拉木单抗联合硼替佐米和地塞米松治疗 MM 效果令人满意。

3.4 CAR-T 免疫治疗的应用

免疫治疗方面,CAR-T 已被证实具有治疗 MM 的

潜力。在使用靶向 B 细胞成熟抗原(BCMA)的 CAR-T 疗法 bb2121 研究中,纳入 33 例 MM 患者,总体有效率为 85%,完全缓解率为 45%,中位无进展生存期为 11.8 个月[30]。除 BCMA 外,还在积极寻找其他骨髓瘤靶抗原,包括 CD138、CD19、NK 细胞配体和 kappa 轻链等[31]。对于药物治疗无效的多发性骨髓瘤患者,CAR-T 治疗给患者带来再次生存的希望。

3.5 自体造血干细胞移植

同淋巴瘤情况类似,虽然新药日趋增加,明显改善了诱导缓解治疗阶段的疗效,但 ASCT 对于适合移植的患者仍然是首选,年轻体能状态好适合大剂量化疗的患者,经过 3~4 个疗程的诱导治疗后,推荐进行 ASCT 一线巩固治疗,复发难治的多发性骨髓瘤患者如果体能状态好,干细胞采集顺利,也推荐进行 ASCT 治疗[32]。MM 患者接受 ASCT 后仍需进行巩固维持治疗,要高度重视 MM 患者的全程管理。

综上,血液肿瘤的遗传与表观遗传学背景高度异质,不同肿瘤的发生、发展机制及临床表现不一致,即使是同一肿瘤,亦存在不同的亚型。在大数据时代下,随着测序技术的进步,通过整合多组学研究,血液肿瘤的分子分型也一定会朝更为精细的方向发展,结合多组学研究结果及患者的临床特征,患者的预后预测模型也在不断更新,可为患者的治疗方式的选择提供精确的参考。同时,随着测序技术的不断更新,外周血游离肿瘤 DNA 这种新兴的液体活检技术亦能准确地反映肿瘤的突变状态,对患者的疗效可实现实时监测,有望取代传统的疗效监测手段,为推进患者的个体化治疗提供了重要的理论依据。随着各种激活的信号通路在各类型的血液肿瘤中被揭示,针对血液肿瘤的独有激活的信号通路的靶向药物也在尝试中,而新型靶向药物和小分子药物的临床应用,也将会为精确诊断和精准治疗提供更多的参考和选择。精准诊治,未来可期。

参考文献:

[1] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152. DOI:10.1056/NEJMra1406184.

[2] PERL A, MARTINELLI G, CORTES J, *et al*. Gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with flt3-mutated (flt3mut+) relapsed/refractory (r/r) acute myeloid leukemia (aml): results from the phase 3 admiral trial[J]. Hema Sphere, 2019, 3: 392-393. DOI:10.1097/01.hs9.0000561784.84381.11.

[3] DINARDO C D, STEIN E M, DE BOTTON S, *et al*. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. N Engl J Med, 2018, 378(25): 2386-2398. DOI:10.1056/NEJMoa1716984.

[4] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, *et al*. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2017, 130(6): 722-731. DOI:10.1182/blood-2017-04-779405.

[5] DINARDO C D, RAUSCH C R, BENTON C, *et al*. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies[J]. Am J Hematol, 2018, 93(3): 401-407. DOI:10.1002/ajh.25000.

[6] BODDU P, KANTARJIAN H, GARCIA-MANERO G, *et al*. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(4): 790-802. DOI:10.1080/10428194.2017.1344905.

[7] DOMBRET H, SEYMOUR J F, BUTRYM A, *et al*. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts[J]. Blood, 2015, 126(3): 291-299. DOI:10.1182/blood-2015-01-621664.

[8] HULS G, CHITU D A, HAVELANGE V, *et al*. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients[J]. Blood, 2019, 133(13): 1457-1464. DOI:10.1182/blood-2018-10-879866.

[9] CORTES J E, KIM D W, PINILLA-IBARZ J, *et al*. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial[J]. Blood, 2018, 132(4): 393-404. DOI:10.1182/blood-2016-09-739086.

[10] ATRASH S, BANO K, HARRISON B, *et al*. CAR-T treatment for hematological malignancies[J]. J Investig Med, 2020, 68(5): 956-964. DOI:10.1136/jim-2020-001290.

[11] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1709866.

[12] AHMAD A, UDDIN S, STEINHOFF M. CAR-T cell therapies: an overview of clinical studies supporting their approved use against acute lymphoblastic leukemia and large B-cell lymphomas[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3906. DOI:10.3390/ijms21113906.

[13] ABREU T R, FONSECA N A, GONÇALVES N, *et al*. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies[J]. J Control Release, 2020, 319: 246-261.

DOI:10.1016/j.jconrel.2019.12.047.

[14] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, *et al*. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1396-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445.

[15] LACY S E, BARRANS S L, BEER P A, *et al*. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a haematological malignancy research network report[J]. Blood, 2020, 135(20): 1759-1771. DOI:10.1182/blood.2019003535.

[16] ROSCHEWSKI M, DUNLEAVY K, PITTALUGA S, *et al*. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5): 541-549. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70106-3.

[17] LI Q, ZHANG W, LI J L, *et al*. Plasma circulating tumor DNA assessment reveals KMT2D as a potential poor prognostic factor in extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. Biomark Res, 2020, 8: 27. DOI:10.1186/s40364-020-00205-4.

[18] PONADER S, BURGER J A. Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(17): 1830-1839. DOI:10.1200/jco.2013.53.1046.

[19] ROBERTS A W, DAVIDS M S, PAGEL J M, *et al*. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 4(374): 311-322. DOI:10.1056/NEJMoa1513257.

[20] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, *et al*. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 311-319. DOI:10.1056/NEJMoa1411087.

[21] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, *et al*. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 45-56. DOI:10.1056/NEJMoa1804980.

[22] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447.

[23] YOUNES A, BARTLETT N L, LEONARD J P, *et al*. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas[J]. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1812-1821. DOI:10.1056/NEJMoa1002965.

[24] ZAHID U, AKBAR F, AMARANENI A, *et al*. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2017, 12(3): 217-226. DOI:10.1007/s11899-017-0382-1.

[25] LIU Y, RAO J, LI J L, *et al*. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of adult T-cell lymphoblastic lymphoma: a multiple center prospective study in China[J]. Haematologica, 2019. [Online ahead of print]. DOI:10.3324/haematol.2019.226985.

[26] JOSHUA D E, BRYANT C, DIX C, *et al*. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. Med J Aust, 2019, 210(8): 375-380. DOI:10.5694/mja2.50129.

[27] CHARI A, VOGL D T, GAVRIATOPOULOU M, *et al*. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(8): 727-738. DOI:10.1056/NEJMoa1903455.

[28] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, *et al*. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2019, 133(1): 7-17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.

[29] PALUMBO A, CHANAN-KHAN A, WEISEL K, *et al*. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 754-766. DOI:10.1056/NEJMoa1606038.

[30] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, *et al*. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(18): 1726-1737. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.

[31] TIMMERS M, ROEX G, WANG Y, *et al*. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in multiple myeloma: beyond B cell maturation antigen[J]. Front Immunol, 2019, 10:1613. DOI:10.3389/fimmu.2019.01613.

[32] PALUMBO A, CAVALLO F, GAY F, *et al*. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(10): 895-905. DOI:10.1056/nejmoa1402888.

(收稿:2020-08-10;修回:2020-08-14)

(编辑 汪勤俭)