

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240510.1843.011\(2024-05-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240510.1843.011(2024-05-11))

## 慢性髓细胞白血病免疫细胞特点与免疫疗法的新进展\*

各力生强<sup>1</sup>, 陈舒<sup>2</sup>, 王晓冬<sup>1</sup>, 代景莹<sup>1△</sup>

(1. 电子科技大学附属医院/四川省医学科学院·四川省人民医院血液内科, 成都 610072;

2. 川北医学院药学院, 四川南充 637000)

**[摘要]**慢性髓细胞白血病(CML)是一种以出现 Ph 染色体并形成 BCR-ABL 融合基因为特征的血液系统恶性肿瘤。随着酪氨酸激酶抑制剂的出现, CML 的疗效和生存期得到了明显改善。然而, 仍有部分患者不可避免地发生疾病进展、复发。CML 患者机体自身的抗肿瘤免疫可发挥监视、识别及清除白血病细胞的作用, 与疾病发生、发展、疗效及预后密切相关。而自然杀伤(NK)细胞、T 细胞、树突状细胞(DC)、调节性 T 细胞(Treg)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等免疫细胞在 CML 患者抗肿瘤免疫中发挥关键作用。由此, 该文对 CML 免疫细胞的特点、机体自身抗肿瘤免疫状态与疗效相关性和目前 CML 免疫疗法的进展进行综述。

**[关键词]** 慢性髓细胞白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 自然杀伤细胞; T 细胞; 树突状细胞; 髓源性抑制细胞; 调节性 T 细胞; 综述

**[中图法分类号]** R733.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3173-06

## New progress in immune cells characteristics and immunotherapy of chronic myeloid leukemia\*

GELI Shengqiang<sup>1</sup>, CHEN Shu<sup>2</sup>, WANG Xiaodong<sup>1</sup>, DAI Jingying<sup>1△</sup>

(1. Department of Hematology, Affiliated Hospital, University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. School of Pharmacy, North Sichuan

Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematological system malignant tumor characterized by the appearance of Ph chromosomes and the formation of BCR-ABL fusion gene. With the emergence of tyrosine kinase inhibitors, the efficacy and survival of CML have been improved significantly. However, there are still some patients with inevitable disease progression and recurrence. In CML patients, the body's own anti-tumor immunity can play a role in monitoring, recognizing and eliminating the leukemia cells, which is closely correlated with the occurrence, development, curative efficacy and prognosis of the disease. The immune cells such as natural killer (NK) cells, T cells, dendritic cells, Treg and MDSC play a key role in anti-tumor immunity. Therefore, this article reviews the characteristics of CML immune cells, correlation between the body's own anti-tumor immune status and therapeutic effect, and the recent progress of CML immunotherapy.

**[Key words]** chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitor; natural killer cell; T cell; dendritic cell; myeloid-derived suppressor cells; Treg; review

慢性髓细胞白血病(CML)是一种出现 Ph 染色体并形成 BCR-ABL 融合基因为特征的血液系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。针对酪氨酸激酶的靶向药物-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)可以使 CML 患者获得深层缓解(DMR), 使患者进入并维持长期、持续稳定的慢性期(CML-CP), 明显提高了患者的总体生存率<sup>[2]</sup>, 在停药实验中近一半获得持久 DMR 的 CML 患者在停止 TKI 治疗后可以获得长期、持续的无治疗缓解(TFR)<sup>[3]</sup>。由此, TFR 是现在 CML-CP 患者追求的更高的理想治疗目

标。但目前有研究发现, 在部分持续获得 TFR 的 CML 患者体内仍有 CML 肿瘤细胞残留, 这些 CML 患者体内残留的肿瘤细胞没有复发、进展而是处于静止状态, 表明患者抗肿瘤免疫在阻止 CML 复发中具有重要作用<sup>[2]</sup>。

患者机体自身的抗肿瘤免疫可发挥免疫监视、免疫识别以及免疫杀伤效应, 而有效清除体内 CML 细胞、消灭微小残留病灶、阻止疾病进展、复发, 而维持患者体内持续、长期的 DMR, 甚至达到治愈。抗肿瘤

免疫分为抗肿瘤固有免疫和抗肿瘤适应性免疫,而抗肿瘤适应性免疫包括细胞免疫和体液免疫。自然杀伤(NK)细胞是抗肿瘤固有免疫的主要效应细胞,CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞是参与抗肿瘤特异性细胞免疫的主要免疫细胞。髓源性抑制细胞(MDSC)和调节性 T 细胞(Treg)均为免疫抑制性细胞,对抗肿瘤免疫应答起着重要调控作用。虽然 TKI 的出现明显改善 CML 患者的预后,但仍然有部分 CML 患者出现疾病复发、进展。而免疫疗法有望清除 CML 患者体内残留的白血病干细胞,使 CML 患者获得长期、持续的 TFR。由此,本文将对 CML 患者免疫细胞的特点、机体自身抗肿瘤免疫状态与疗效/预后的相关性和目前 CML 患者免疫疗法的新进展进行综述。

## 1 CML 患者免疫细胞在发病机制中的研究进展

CML 患者在确诊时免疫功能出现障碍,表现为患者免疫活化效应减弱,免疫抑制效应增强。这种免疫功能障碍抑制了患者自身抗肿瘤免疫效应,可能促进了 CML 患者肿瘤细胞的免疫逃逸,导致了 CML 的发生、发展。

### 1.1 CML 患者确诊时 NK 细胞、树突状细胞(DC)、细胞毒性 T 淋巴(CTL)细胞存在功能障碍

在 CML 患者抗肿瘤免疫中,NK、DC 细胞和 T 细胞是重要的免疫细胞,与 CML 患者预后密切相关,但 CML 患者诊断时 NK 细胞、DC、T 细胞存在功能障碍。SCHÜTZ 等<sup>[4]</sup>报道,与健康人相比,CML 患者 DC 和浆细胞样树突状细胞(PDCs)的数量减少,呈递抗原的能力减弱。HARADA 等<sup>[5]</sup>通过分析新诊断的 CML 患者骨髓祖细胞发现,对常规树突状细胞(CDC)的分化至关重要的转录因子——干扰素调节因子 8(IRF8)的下调导致 CDC 的分化从早期的造血祖细胞阶段就受到限制。CHEN 等<sup>[6]</sup>发现,与健康人相比慢性期 CML 患者初诊时 NK 细胞数量减少和功能缺陷,功能缺陷包括 NK 细胞的体外扩增能力及 NK 细胞的脱颗粒能力。CML 患者肿瘤细胞过表达程序性死亡受体-配体-1(PD-L1),PD-L1 作用于 CTL 上的程序性死亡受体 1(PD-1)受体,从而导致 CTL 功能减弱<sup>[7]</sup>。同样,NG 等<sup>[8]</sup>发现,与健康人相比,CML 患者 NK 细胞数量减少和细胞毒性明显降低。HUGHES 等<sup>[9]</sup>发现 CML 患者在诊断时,NK 细胞和 CTL 对白血病相关抗原,包括肾母细胞瘤基因 1(WT1)、B 淋巴瘤 Mo-MLV 插入区-1(BMI-1)、蛋白酶 3(PR3)和黑色素瘤优先表达抗原(PRAME)的免疫效应受损。上述免疫细胞功能障碍可能促进了 CML 的发生与进展。

### 1.2 CML 患者初诊时免疫抑制性细胞和免疫抑制性分子效应增强

CML 患者确诊时免疫抑制效应增强,表现为免疫抑制细胞——髓源性抑制细胞 MDSCs 和 Treg 数量增加;免疫检查点分子,如 PD-1、T 细胞免疫球蛋白

黏蛋白 3(TIM3)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)表达增加。PD-1、TIM3 和 CTLA-4 作为 T 细胞的抑制性受体,与相应配体结合后会抑制 T 细胞的免疫活化效应,与 CML 的免疫逃避相关。IRANI 等<sup>[10]</sup>发现 CML 患者确诊时免疫抑制细胞——Treg 和 MDSCs 数量增加,它们抑制 T 细胞和 NK 细胞功能,从而抑制 T 细胞和 NK 细胞对 CML 患者肿瘤细胞的杀伤效应,治疗后 Treg 和 MDSCs 数量减少及 NK 细胞数量增加的患者更容易达到 TFR。HSIEH 等<sup>[11]</sup>也报道 CML 患者确诊时免疫功能存在障碍,表现为 Treg 和 MDSCs 数量增加,NK 细胞、T 细胞功能抑制。LINDAU 等<sup>[12]</sup>亦发现 MDSCs 可以促进 Treg 的激活和扩增,抑制 NK 细胞毒性,抑制 T 细胞激活和扩增,抑制患者的抗肿瘤免疫效应,从而影响 CML 的发生和发展。此外,HUGHES 等<sup>[9]</sup>研究者也观察到 CML 患者确诊时免疫抑制细胞——MDSCs 和 Tregs 数量增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞上表达 PD-1 明显增加。BRÜCK 等<sup>[13]</sup>还发现 CML 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞比健康人 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞表达更高水平的免疫检查点受体——PD-1、TIM3 和 CTLA-4。

因此,CML 患者抗肿瘤免疫细胞——NK 细胞、DC、T 细胞存在功能障碍,同时免疫抑制细胞数量增加、免疫抑制分子表达增加,这种免疫功能障碍可能促进了 CML 患者肿瘤细胞免疫逃逸,导致了 CML 的发生、发展。

## 2 CML 患者治疗后的免疫状态及其与疗效的相关性

CML 患者经过 TKI 治疗后免疫状态较前恢复,表现为免疫效应细胞功能增强,免疫抑制细胞功能减弱。缓解程度越深的患者免疫状态恢复越好,而较好的免疫状态可能促进了 TFR。

### 2.1 CML 患者免疫活化效应增强与更好预后相关

治疗后获得良好治疗反应的 CML 患者免疫效应细胞——NK 细胞、CTL 细胞功能增强,并且免疫状态越好的患者更有可能获得 TFR。HUGHES 等<sup>[9]</sup>发现 CML 患者经过治疗后 NK 细胞数量明显增加,有更成熟的细胞表型,NK 细胞表面的激活受体和抑制受体恢复到健康人水平;CTL 细胞对白血病相关抗原 PRAME、WT1、BMI-1 和 PR3 的免疫效应增强。而且缓解程度越深的患者免疫状态恢复越好,较好的免疫状态可能有助于患者获得持续的 DMR 并促进患者停止 TKI 治疗后实现 TFR。同样,IRANI 等<sup>[10]</sup>也发现 CML 患者经过 TKI 治疗后获得 TFR 的患者 NK 细胞数量明显增加,NK 细胞表面的细胞毒性受体 NKp30 与 NK 细胞表面激活受体 NKG2C 明显增加,表明免疫效应细胞功能增强可能促进了 CML 患者持续获得 TFR。IRIYAMA 等<sup>[14]</sup>报道 CML 患者经过达沙替尼治疗后 NK 细胞和 T 细胞数量增加与

患者成功实现 DMR 相关。NK 细胞中表达 CD56dim 表型 NK 细胞的分化程度高,细胞毒性强。CML 患者 TKI 停药后持续获得分子缓解的患者与 NK 细胞数量的增加,尤其是 CD56dim 表型 NK 细胞增加相关<sup>[15]</sup>。杀伤性免疫球蛋白样受体(KIR)是常见的 NK 细胞表面受体,具有丰富的结构和功能多态性,可调节 NK 细胞的功能,KIR 的单倍型与 TFR 相关<sup>[16]</sup>。与其他 KIR 单倍型相比,KIR A 单倍型纯合子的患者具有更好的分子反应和更高的 TFR 率<sup>[17]</sup>。相关研究显示,CD8<sup>+</sup>T 细胞数量增加的患者更有可能获得 TFR,表明 TFR 的成功维持和 CML 患者增加的 CD8<sup>+</sup>T 细胞相关<sup>[18]</sup>。MATSUSHITA 等<sup>[19]</sup>发现一种新型白血病相关抗原——CXorf48,它可以被 T 细胞识别,诱导 CXorf48 特异性 CTL 产生。在停药或无治疗至少 37 个月的患者中,具有 CXorf48 特异性 CTL 的患者更有可能达到 TFR。

## 2.2 CML 患者免疫抑制效应减弱与更好预后相关

获得良好治疗反应的 CML 患者免疫抑制效应减弱,并且免疫抑制效应减弱可能促进 TFR。AHMAD 等<sup>[7]</sup>发现 CML 患者用 TKI 治疗后外周血中免疫抑制细胞——MDSCs 和 Treg 数量减少。HUGHES 等<sup>[9]</sup>报道 CML 患者经过 TKI 治疗后外周血中 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞上免疫抑制分子——PD-1 表达减少,甚至在获得 MR4.5 时 PD-1 降到正常水平。IRANI 等<sup>[10]</sup>也报道 CML 患者经过 TKI 治疗后获得 TFR 的患者免疫抑制细胞——MDSCs 和 Treg 数量明显减少,表明免疫抑制功能减弱可能促进了 CML 患者持续获得 TFR。HONG 等<sup>[20]</sup>比较了新诊断的慢性期 CML 患者和 TKI 治疗期间 CML 患者外周血中 MDSCs 的比例后发现,TKI 治疗 3~48 个月时 CML 患者的外周血中 MDSCs 的比例均较新诊断的慢性期 CML 患者明显降低。SABIR 等<sup>[21]</sup>在比较了经过伊马替尼治疗至少 12 个月后获得分子缓解的 30 例 CML 患者、30 例未获得分子缓解的 CML 患者和 30 例健康人外周血中 Treg 的百分比,结果发现经过 TKI 治疗后获得分子缓解的 CML 患者外周血中 Treg 百分比明显减少,甚至降低至健康人水平。

因此,经过治疗后获得良好治疗反应的 CML 患者免疫效应细胞——NK 细胞、T 细胞数量增加和免疫功能较治疗前有一定恢复,免疫活化效应增强;同时免疫抑制细胞数量减少、免疫抑制分子表达减少,免疫抑制效应减弱。患者缓解程度越深,免疫状态越好,获得 TFR 的可能性越高。

## 3 免疫疗法在 CML 中的应用及前景

目前 TKI 已经明显提高了 CML 患者的生存期,约 1/2 达到 DMR 至少两年的患者可获得 TFR,TFR 已成为目前治疗 CML 患者的理想目标;但仍然有 5%~10% 的 CML 患者由于对 TKI 的耐药性出现疾病进展<sup>[22]</sup>。而机体的抗肿瘤免疫可发挥免疫监视、免

疫识别及免疫杀伤效应,有效清除体内 CML 细胞、消灭微小残留病灶、阻止疾病进展,甚至达到治愈。由此,免疫疗法是目前解决复发难治难题、有望达到治愈 CML 的重要方法。当前有关 CML 的免疫疗法主要包括嵌合抗原受体(CAR-T)细胞治疗、免疫检查点抑制、DC 疫苗、 $\alpha$ -干扰素(IFN- $\alpha$ )、白血病相关抗原(LAAs)、异基因干细胞移植(Allo-SCT)与供体淋巴细胞注射(DLI)等。

### 3.1 CAR-T 细胞治疗

CAR-T 细胞能与肿瘤表面抗原结合,并启动肿瘤细胞杀伤效应。CAR-T 细胞治疗在血液恶性肿瘤中的疗效明显,目前已用于部分血液恶性肿瘤中,如恶性 B 细胞淋巴瘤、急性 B 淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤等<sup>[23]</sup>。但 CAR-T 细胞治疗 CML 的基础及临床研究目前仍较少。IL-1 受体相关蛋白(IL-1RAP)是 IL-1 和 IL-13 的受体,在慢性髓细胞白血病干细胞(CML-LSCs)中表达,但正常的造血干细胞不表达。IL-1RAP CAR-T 细胞可以在体外和 CML 小鼠模型中特异性杀伤 CML-LSCs<sup>[24]</sup>。ZHOU 等<sup>[25]</sup>也报道成功构建了靶向 CML-LSCs 的 CD26 CAR-T 细胞。在体外和体内,CD26 CAR-T 细胞对 CML 细胞——表达 CD26 的 K562 细胞和 CD34<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup>细胞表现出细胞毒性。CAR-T 可以特异性杀伤 CML-LSCs,但需进一步研究 CML-LSCs 的特异性肿瘤抗原,基于此构建有效针对 CML-LSCs 特异性靶点的 CAR-T 细胞,需进一步开展相关基础及临床研究,从而为难治、复发、TKI 耐药 CML 提供基于 CAR-T 的治疗新策略。

### 3.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂,如抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体在多种实体肿瘤的治疗中疗效明显,改变了癌症的治疗方式<sup>[26-28]</sup>。目前上述免疫检查点抑制剂在血液系统恶性肿瘤的治疗中已取得一定疗效,尤其在淋巴瘤的治疗中疗效明显<sup>[29]</sup>,但应用免疫检查点抑制剂治疗 CML 仍处于研究阶段。

有研究者在 CML 小鼠模型中发现 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞高表达 PD-1,它可以促进 T 细胞耗竭,抑制 T 细胞功能,促进 CML 进展<sup>[30]</sup>。他们用表达 PD-1 缺陷 CML 小鼠或用抗体阻断 CML 小鼠模型 PD-1 受体后发现 CML 小鼠 T 细胞功能恢复,并且明显延长了 CML 小鼠的生存期。LEE 等<sup>[31]</sup>也发现 CML 患者经过 TKI 治疗后 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞表达 PD-1 减少的患者缓解程度更深,预后越好。尽管免疫检查点抑制剂目前未应用于 CML 治疗领域,但随着研究的深入,免疫检查点抑制剂在未来 CML 患者的治疗中具有重要潜力。

### 3.3 DC 疫苗

目前,以 DC 为基础的免疫治疗策略在 CML 治疗领域亦处于研究与实践中。在一项 I~II 期临床

研究中,自体 DC 疫苗被皮下注射到经 IFN- $\alpha$  或伊马替尼治疗后未获得充分细胞遗传学反应的 CML-CP 患者体内,10 例患者中有 4 例检测到细胞遗传学反应改善,这 4 例患者中 3 例患者还进一步检测到可以识别白血病相关抗原的 T 细胞<sup>[32]</sup>。王文文等<sup>[33]</sup>报道,用携带有 BCR/ABL 融合基因的 DC 疫苗或肽脉冲 DC 诱导特异性 CTL,观察 DC 疫苗或肽脉冲 DC 诱导特异性 CTL 对白血病 K562 细胞的体外杀伤作用。结果发现,DC 疫苗诱导特异性 CTL 对 K562 细胞的杀伤率为(47.6 $\pm$ 4.7)% ,而肽脉冲 DC 组诱导特异性 CTL 对 K562 细胞的杀伤率仅为(25.8 $\pm$ 4.4)% ,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明携带有 BCR/ABL 融合基因的 DC 疫苗比其他抗原蛋白或肽脉冲对应物更能诱导特异性 CTL 杀伤 CML 细胞。DONG 等<sup>[34]</sup>采用携带 BCR/ABL 和 WT1 基因的重组慢病毒载体转导 DC 构建 DC 疫苗,用 DC 疫苗刺激 T 淋巴细胞,然后分别与 CML 或急性淋巴细胞白血病(ALL)患者外周血单个核细胞(PBMCs)体外共培养,发现该 DC 疫苗诱导产生的 CTL 对患者肿瘤细胞有很强的细胞毒性。

目前 DC 疫苗在 CML 治疗中应用很少,但新型抗 CML DC 疫苗的构建及其激发出的有效抗 CML 免疫效应为其应用于难治、耐药 CML 治疗中提供了新思路。

### 3.4 IFN- $\alpha$ 治疗

IFN- $\alpha$  具有诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[35-36]</sup>。此外,KWAA 等<sup>[37]</sup>发现 IFN- $\alpha$  还可以通过促进 NK 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 DC 增殖来调节免疫。由于 IFN- $\alpha$  与 TKI 具有协同作用,GUILHOT 等<sup>[38]</sup>比较了伊马替尼 400 mg 加聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 2a(PegIFN- $\alpha$ 2a)与单用伊马替尼 400 mg 治疗 CML-CP 患者的疗效。结果发现,12 个月时前组主要分子学反应率和深度分子学反应率明显高于后组,表明 IFN- $\alpha$  与 TKI 联合使用能提高 CML 治疗疗效。HJORTH-HANSEN 等<sup>[39]</sup>纳入 40 例新诊断的慢性期 CML 患者接受达沙替尼治疗,然后在第 3 个月时加入 PegIFN- $\alpha$ 2b 治疗。结果,在加入 PegIFN- $\alpha$ 2b 治疗后,这些 CML 患者反应率急剧上升。第 3、6、12 个月和第 18 个月分别有 10%、57%、84% 和 89% 的患者达到主要分子学反应。在第 12 个月时,46% 的患者达到分子学反应 4.0,27% 的患者达到分子学反应 4.5。

由此,基于 IFN- $\alpha$  的上述作用机制及疗效,目前临床中对于 TKI 耐药及反应深度不理想 CML 患者可考虑联合 IFN- $\alpha$  治疗以有效提升疗效及反应深度,为患者治疗提供了更好的选择。

### 3.5 LAAs 有潜力作为肿瘤疫苗应用于 CML 免疫治疗策略

LAAs 在 CML 中过度表达或异常表达,包括 BCR-ABL1 融合肽、PR1 和 WT1,而 CD8<sup>+</sup> T 在抗原

递呈细胞递呈抗原、共刺激分子提供共刺激信号及 Th1 的协助下可以识别白血病细胞上的多种 LAAs,并进一步分化成熟,形成特异性 CTL,进而杀伤肿瘤细胞,增强抗白血病免疫效应。PR1 是一种髓性白血病相关抗原,PR1 可以诱导特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 PR1-CTL 形成,PR1-CTL 可以选择性杀伤 CML 肿瘤细胞,有助于完全细胞遗传学缓解<sup>[40]</sup>。Wilm 肿瘤基因编码的转录因子 WT1 可以诱导特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 WT1-CTL 形成,WT1-CTL 可以选择性杀伤白血病(CD34<sup>+</sup>)祖细胞,有助于改善 CML 患者预后<sup>[41]</sup>。BMI-1 是维持 LSCs 自我更新的聚梳组(PcG)蛋白,在 CML 患者中检测到 BMI-1 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞 BMI-1 CTL,BMI-1 特异性 CTL 介导的免疫反应在移植物抗白血病效应中可能与疾病控制相关<sup>[42]</sup>。黑色素瘤抗原(PRAME)在许多血液系统恶性肿瘤如 CML、急性髓系白血病和霍奇金淋巴瘤中高表达,PRAME 特异性 CTL 对白血病母细胞和白血病前体细胞都具有细胞毒性<sup>[43]</sup>。MAT-SUSHITA 等<sup>[19]</sup>在 CML 患者体内发现一种新型白血病相关抗原-CXorf48,它可以诱导 CXorf48 特异性 CTL 产生。在停药至少 37 个月后维持完全分子缓解(CMR)的 7 例患者中,3 例(43%)检测到 CXorf48 特异性 CTL,而分子复发的 7 例患者中都没有检测到 CXorf48 特异性 CTL;CXorf48 特异性 CTL 阴性患者的复发率为 63.6%,而 CXorf48 特异性 CTL 阳性患者的复发率为 0%,表明停药后具有 CXorf48 特异性 CTL 的患者更有可能达到 TFR。

由此,白血病相关抗原,包括 PR1、WT1、BMI-1、PRAME、CXorf48 有潜力作为肿瘤疫苗应用于 CML 治疗,以激发出针对 CML 肿瘤抗原特异性免疫应答,通过激发出有效抗白血病免疫效应而达到有效治疗 CML 的作用。

### 3.6 Allo-SCT 与 DLI

Allo-SCT 是 TKI 耐药及急变 CML 患者有效且可以持续获得完全缓解的重要治疗方法<sup>[44-45]</sup>,对于多线 TKI 治疗失败的慢性期及急变期 CML 患者,Allo-SCT 仍然是一种重要的治疗选择,基于移植物抗肿瘤效应和重建免疫可有效地清除肿瘤细胞,然而移植后复发和移植物抗宿主病等问题依然存在<sup>[46]</sup>。但既往有报道证实,移植后复发的 CML 患者通过 DLI 增强 T 细胞免疫效应后缓解率达到 70%~80%<sup>[47]</sup>。因此,移植后复发的 CML 患者可通过 DLI 改善治疗疗效。

因此,目前 Allo-SCT 和 DLI 可通过移植物抗肿瘤效应及免疫重建为多线 TKI 耐药和急变期 CML 患者提供重要且有治愈希望的有效治疗手段。

## 4 总结与展望

目前 TKI 让 CML 患者的疗效得到了里程碑式的改善,伊马替尼的出现使患者十年生存率提高至

80%~90%。达到 DMR 至少两年的 CML 患者约 50% 可以获得长期、持续的 TFR, 实现长期生存。第二代、第三代 TKI 的出现使更多的患者获得更深层次的缓解、达到 TFR。但 5%~10% 的患者由于对 TKI 耐药而疗效不理想, 甚至不可避免地发生疾病进展。因此, 如何维持患者长期稳定的深度缓解状态, 阻止疾病进展, 甚至达到治愈为目前研究与临床治疗的目标。免疫疗法如 CAR-T、DC 疫苗和 LAAs 有望消灭微小残留病灶、靶向清除 CML 患者体内对 TKI 不敏感的处于静止期的 CML-LSCs, 甚至实现治愈, 未来在 CML 治疗中前景广阔, 而 Allo-SCT 和 DLI 是传统且重要的 CML 免疫治疗手段。基于上述 CML 免疫细胞相关研究进展, CML 患者机体自身抗肿瘤免疫与疾病发生、发展、治疗疗效及预后密切相关。患者机体内 NK、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、DC、Treg、MDSCs 参与机体抗肿瘤免疫并发挥重要作用。对它们进行免疫监测及免疫评估, 对于临床 CML 疗效及预后的评估、预测具有一定指导意义。而对它们进行以提升抗肿瘤免疫效应为目的的免疫治疗研究、探索, 可为 CML 的治疗及疗效提供新思路。

## 参考文献

[1] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 353-364.

[2] MUGHAL T I, RADICH J P, DEININGER M W, et al. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams[J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 541-558.

[3] URESHINO H. Treatment-free remission and immunity in chronic myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 642-647.

[4] SCHÜTZ C, INSELMANN S, SAUSSELE S, et al. Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 829-836.

[5] HARADA I, SASAKI H, MURAKAMI K, et al. Compromised anti-tumor-immune features of myeloid cell components in chronic myeloid leukemia patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18046.

[6] CHEN C I, KOSCHMIEDER S, KERSTIENS L, et al. NK cells are dysfunctional in human chronic myelogenous leukemia before and on imatinib treatment and in BCR-ABL-positive mice[J]. *Leukemia*, 2012, 26(3): 465-474.

[7] AHMAD S M, SVANE I M, ANDERSEN M H.

The stimulation of PD-L1-specific cytotoxic T lymphocytes can both directly and indirectly enhance antileukemic immunity [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(7): e230.

[8] NG J J, ONG S T. Therapy resistance and disease progression in CML: mechanistic links and therapeutic strategies[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2022, 17(6): 181-197.

[9] HUGHES A, CLARSON J, TANG C, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors[J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1166-1176.

[10] IRANI Y D, HUGHES A, CLARSON J, et al. Successful treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia and its association with reduced immune suppressors and increased natural killer cells[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3): 433-441.

[11] HSIEH Y C, KIRSCHNER K, COPLAND M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape [J]. *Leukemia*, 2021, 35(5): 1229-1242.

[12] LINDAU D, GIELEN P, KROESEN M, et al. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells[J]. *Immunology*, 2013, 138(2): 105-115.

[13] BRÜCK O, BLOM S, DUFVA O, et al. Immune cell contexture in the bone marrow tumor micro-environment impacts therapy response in CML [J]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1643-1656.

[14] IRIYAMA N, FUJISAWA S, YOSHIDA C, et al. Early cytotoxic lymphocyte expansion contributes to a deep molecular response to dasatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase: results of the D-first study[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9): 819-824.

[15] DUMAS P Y, BÉRARD E, BRÉAL C, et al. Killer immunoglobulin-like receptor genotypes and chronic myeloid leukemia outcomes after imatinib cessation for treatment-free remission [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 4976-4985.

[16] SHINDO T, URESHINO H, KOJIMA H, et al. Allelic polymorphisms of KIRs and antitumor immunity against chronic myeloid leukemia[J]. *Immunol Med*, 2021, 44(2): 61-68.

- [17] REA D, HENRY G, KHAZNADAR Z, et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study[J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): 1368-1377.
- [18] CAYSSIALS E, JACOMET F, PICCIRILLI N, et al. Sustained treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia is associated with an increased frequency of innate CD8<sup>+</sup> T-cells[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(1): 54-59.
- [19] MATSUSHITA M, OZAWA K, SUZUKI T, et al. CXorf48 is a potential therapeutic target for achieving treatment-free remission in CML patients[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(9): e601.
- [20] HONG Y, WEN R, WU G, et al. Abnormal immune function of MDSC and NK cells from chronic phase CML patients restores with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108821.
- [21] SABIR S F, MATTI B F, ALWATAR W M A. Assessment of regulatory T cells (Tregs) and Foxp3 methylation level in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Immunogenetics*, 2023, 75(2): 145-153.
- [22] OSMAN A E G, DEININGER M W. Chronic Myeloid Leukemia: modern therapies, current challenges and future directions[J]. *Blood Rev*, 2021, 49: 100825.
- [23] HASLAUER T, GREIL R, ZABORSKY N, et al. CAR T-cell therapy in hematological malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8996.
- [24] WARDA W, LAROSA F, NETO DA ROCHA M, et al. CML hematopoietic stem cells expressing IL1RAP can be targeted by chimeric antigen receptor-engineered T cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(3): 663-675.
- [25] ZHOU S, LI W, XIAO Y, et al. A novel chimeric antigen receptor redirecting T-cell specificity towards CD26<sup>+</sup> cancer cells[J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 119-129.
- [26] DOROSHOW D B, SANMAMED M F, HASTINGS K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4592-4602.
- [27] TOLBA M F. Revolutionizing the landscape of colorectal cancer treatment: the potential role of immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11): 2996-3006.
- [28] KWAPISZ D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 607-617.
- [29] HATIC H, SAMPAT D, GOYAL G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 1037.
- [30] CAO H, WU T, ZHOU X, et al. Progress of research on PD-1/PD-L1 in leukemia[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1265299.
- [31] LEE M Y, PARK C J, CHO Y U, et al. Differences in PD-1 expression on CD8<sup>+</sup> T-cells in chronic myeloid leukemia patients according to disease phase and TKI medication[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2223-2232.
- [32] O'BRIEN L J, GUILLEREY C, RADFORD K J. Can dendritic cell vaccination prevent leukemia relapse[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 875.
- [33] 王文文, 黄仁魏, 胡元, 等. bcr/abl 基因修饰树突细胞疫苗诱导 CTLs 杀伤 K562 细胞体外实验研究[J]. *癌症*, 2009, 28(6): 602-606.
- [34] DONG W, ZHANG J, SHAO N, et al. Development and immunological evaluation of HLA-specific chronic myeloid leukemia polyepitope vaccine in Chinese population [J]. *Vaccine*, 2014, 32(28): 3501-3508.
- [35] FUCHS S Y. Hope and fear for interferon: the receptor-centric outlook on the future of interferon therapy[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(4): 211-225.
- [36] BRECCIA M, SAGLIO G. Interferon in chronic myeloid leukaemia: is it useful for treatment-free remission? [J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(6): 1087-1088.
- [37] KWAA A K R, TALANA C A G, BLANKSON J N. Interferon Alpha enhances NK cell function and the suppressive capacity of HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *J Virol*, 2019, 93(3): e01541-18.
- [38] GUILHOT F, RIGAL-HUGUET F, GUILHOT J, et al. Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial[J]. *Leukemia*, 2021, 35(8): 2332-2345. (下转第 3183 页)