

• 论著-研究报告 •

异基因造血干细胞移植治疗 TEL-AML1 阳性青少年 及年轻成人急性 B 淋巴细胞白血病患者

4 例报道并文献复习*

赵涔竹¹ 周必琪¹ 薛胜利¹ 陈苏宁¹ 金正明¹ 唐晓文¹ 吴德沛¹ 徐杨¹

[摘要] 目的: TEL-AML1 阳性青少年及年轻成人(AYA)急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的临床特征及造血干细胞移植治疗效果尚不明确,本研究总结 4 例患者的临床特征及异基因造血干细胞移植治疗预后并复习相关文献。方法:回顾性报道我中心 4 例接受异基因造血干细胞移植的 TEL-AML1 阳性 AYA 患者,分析其临床特征及预后。结果:4 例患者中位年龄 16.5 岁(15~33 岁),免疫表型均为 B-ALL,经 1~2 个疗程诱导化疗后达完全缓解,后接受异基因造血干细胞移植治疗,其中 2 例移植前接受自体嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗,1 例随访 18 个月持续无病生存,另 1 例移植后复发再次给予供体来源 CD19 CAR-T 治疗后达完全缓解。4 例患者中位随访时间 38 个月(13.3~74.6 个月),均完全缓解状态存活。结论:TEL-AML1 阳性 AYA 患者对化疗敏感,但预后存在异质性。CAR-T 细胞治疗是难治复发 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者的有效治疗手段,微小残留病指导下的异基因造血干细胞移植或可提高该类患者的总体生存。

[关键词] 急性 B 淋巴细胞白血病;青少年及年轻成人;TEL-AML1;CAR-T;异基因造血干细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.011

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute B-lymphoblastic leukemia in TEL-AML1-positive adolescents and young adults: 4 cases report and literature review

ZHAO Cenzhu ZHOU Biqi XUE Shengli CHEN Suning JIN Zhengming
TANG Xiaowen WU Depei XU Yang

(The First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis Under Ministry of Health Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: XU Yang, E-mail: Yangxu@suda.edu.cn

Abstract Objective: The clinical characteristics and effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in TEL-AML1-positive adolescents and young adults(AYA) patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia(B-ALL) remain unclear. This study summarized the clinical features and experience of allo-HSCT in 4 cases, and reviewed the relevant literatures. **Methods:** Four TEL-AML1-positive AYA patients in our center who received allo-HSCT were retrospectively collected, and their clinical characteristics and prognosis were reported. **Results:** The median age of 4 patients was 16.5 years(15-33 years) and the immunophenotype of these patients were B-ALL. All of them achieved complete remission after 1-2 courses of induction chemotherapy. Moreover, they were all received allo-HSCT. Two patients received autologous chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy before transplantation, and one case remained sustained disease-free survival during the follow-up(18 months), the other one relapsed after transplantation and achieved complete remission after donor-derived CD19 CAR-T therapy. Four patients were followed up for 38 months(range 13.3-74.6 months) and they were all

*基金项目:国家重点研发计划(No:2019YFC0840604);江苏省科教强卫工程-临床医学中心(No:YXZXA2016002)

¹苏州大学附属第一医院,国家血液系统疾病临床医学研究中心,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,苏州大学造血干细胞移植研究所(江苏苏州,215006)

通信作者:徐杨,E-mail:Yangxu@suda.edu.cn

引用本文:赵涔竹,周必琪,薛胜利,等.异基因造血干细胞移植治疗 TEL-AML1 阳性青少年及年轻成人急性 B 淋巴细胞白血病患者 4 例报道并文献复习[J].临床血液学杂志,2022,35(5):354-358,363. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.011.

survived with complete remission. **Conclusion:** TEL-AML1-positive AYA patients are sensitive to chemotherapy, while there is heterogeneity in prognosis. CAR-T therapy is an effective treatment method for patients with refractory recurrent TEL-AML1-positive AYA B-ALL. Allo-HSCT monitored by minimal residual disease might improve the overall survival of these patients.

Key words B-cell acute lymphoblastic leukemia; adolescents and young adults; TEL-AML1; CAR-T; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

TEL-AML1 又称 ETV6-RUNX1, 是儿童急性 B 淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 中较常见的融合基因(发生率约 20%), 中位发病年龄约 4 岁(5~14 岁)^[1-2], 成人患者 TEL-AML1 发生率远低于儿童患者^[3]。目前 TEL-AML1 阳性的青少年及年轻成人(adolescents and young adults, AYA) B-ALL 患者的单独报道较少, 亦无造血干细胞移植治疗该人群的大宗病例报道。我中心 2009—2021 年诊治 2047 例 B-ALL 患者, 其中 TEL-AML1 阳性 AYA 患者 4 例, 4 例患者均接受异基因造血干细胞移植治疗, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析苏州大学附属第一医院血液内科 2009—2021 年诊治的 TEL-AML1 阳性 B-ALL 患者, 总结分析其临床特征及诊疗经过。随访时间截止至 2021 年 6 月 1 日。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 治疗及异基因造血干细胞移植流程详见我中心闫梦等^[4]报道。依据 NCCN 指南及目前通用, AYA 定义为 15~39 岁青少年及年轻成人, 流式检测微小残留病(flow cytometry-based minimal residual disease, FCM-MRD) 阳性定义为 $\geq 1 \times 10^{-4}$, TEL-AML1 融合基因检测采用定量 RT-PCR 检测。

1.2 病例报道

病例 1: 男, 15 岁, 因“发热 7 d”于 2015 年 4 月至我院就诊, 完善 MICM 检查后诊断为 TEL-AML1 阳性 B-ALL。给予甲氧柔红霉素+长春新碱+泼尼松(IVP) 联合培门冬酶诱导化疗, +33 d 复查骨髓提示原幼 3%, TEL-AML1 289 copies/10 000 abl copies, FCM-MRD 2×10^{-2} 。给予 1 个疗程甲氨蝶呤+培门冬酶巩固治疗后骨髓形态学缓解, TEL-AML1 51 copies/10 000 abl copies, FCM-MRD 3×10^{-3} 。患者移植前骨髓形态学缓解, FCM-MRD 3.7×10^{-3} , 2015 年 8 月经改良 BU/CY 预处理后行父供子半相合造血干细胞移植(HLA 配型 6/10 相合), 回输单个核细胞 $12.19 \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞 $3.65 \times 10^6/\text{kg}$, CD3⁺ 细胞 $1.17 \times 10^8/\text{kg}$ 。移植后出现出血性膀胱炎, 给予对症支持后好转, 随访期间患者骨髓形态学持续缓解。患者 TEL-AML1 及 FCM-

MRD 变化见图 1a。

病例 2: 男, 16 岁, 因“两系减少 2 周”于 2020 年 4 月我院就诊, 完善 MICM 检查后诊断为 TEL-AML1 阳性 B-ALL。2020 年 5 月 2 日经 CCCG-ALL-2015 方案化疗, +19 d 骨髓原幼细胞由初诊 95% 降至 2.5%。因感染性休克暂停 2 周。+46 d 复查骨髓未见原始细胞, TEL-AML1 基因突变转阴, 因 MRD 持续阳性, 2020 年 6 月给予自体 CD19 CAR-T 细胞回输治疗(细胞数 $5 \times 10^6/\text{kg}$), 细胞因子释放综合征(CRS) 反应 1 级, 1 个月后复查骨髓未见原始细胞, FCM-MRD 7.1×10^{-4} 。患者移植前骨髓形态学缓解, FCM-MRD 3.5×10^{-4} , 2020 年 10 月经改良 BU/CY 方案预处理后行无关全相合造血干细胞移植, 回输单个核细胞 $3.79 \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞 $3.64 \times 10^6/\text{kg}$, CD3⁺ 细胞 $1.16 \times 10^8/\text{kg}$ 。患者移植后 2 个月复查骨髓达形态学缓解, TEL-AML1 复阳, 拷贝数 45 copies/10 000 abl copies, FCM-MRD 4×10^{-5} 。患者移植后 3 个月复发(骨髓原始细胞 53%), 给予 IVP 联合维奈托克治疗后, 复查骨髓增生低下, FCM-MRD 2.1×10^{-3} , 2021 年 2 月接受供体 CD19 CAR-T 细胞治疗($5.8 \times 10^6/\text{kg}$), CRS 反应 1 级。后给予地西他滨 3 个疗程巩固, 随访期间复查骨髓形态学完全缓解。患者 TEL-AML1 及 FCM-MRD 变化见图 1b。

病例 3: 女, 17 岁, 因“口唇发麻 1 个月”于 2016 年 11 月我院就诊, 完善 MICM 检查后诊断为 TEL-AML1 阳性 B-ALL。给予环磷酰胺+去甲氧柔红霉素+长春新碱+泼尼松(CIVP) 方案诱导, +30 d 骨髓原幼 10%; 加用大剂量阿糖胞苷+培门冬酶再诱导后复查骨髓提示完全缓解, FCM-MRD 2.1×10^{-2} , TEL-AML1 转阴。给予大剂量甲氨蝶呤巩固, 移植前骨髓增生低下, FCM-MRD 2.8×10^{-4} , 2017 年 2 月经改良 BU/CY 方案预处理后行同胞全相合外周血干细胞移植, 2 d 共回输细胞数: 单个核细胞 $8.46 \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞 $4.23 \times 10^6/\text{kg}$, CD3⁺ 细胞 $2.73 \times 10^8/\text{kg}$ 。+10 d 粒系造血重建, 供受体嵌合度 98.8%。随访期间患者骨髓形态学持续缓解。患者 TEL-AML1 及 FCM-MRD 变化见图 1c。

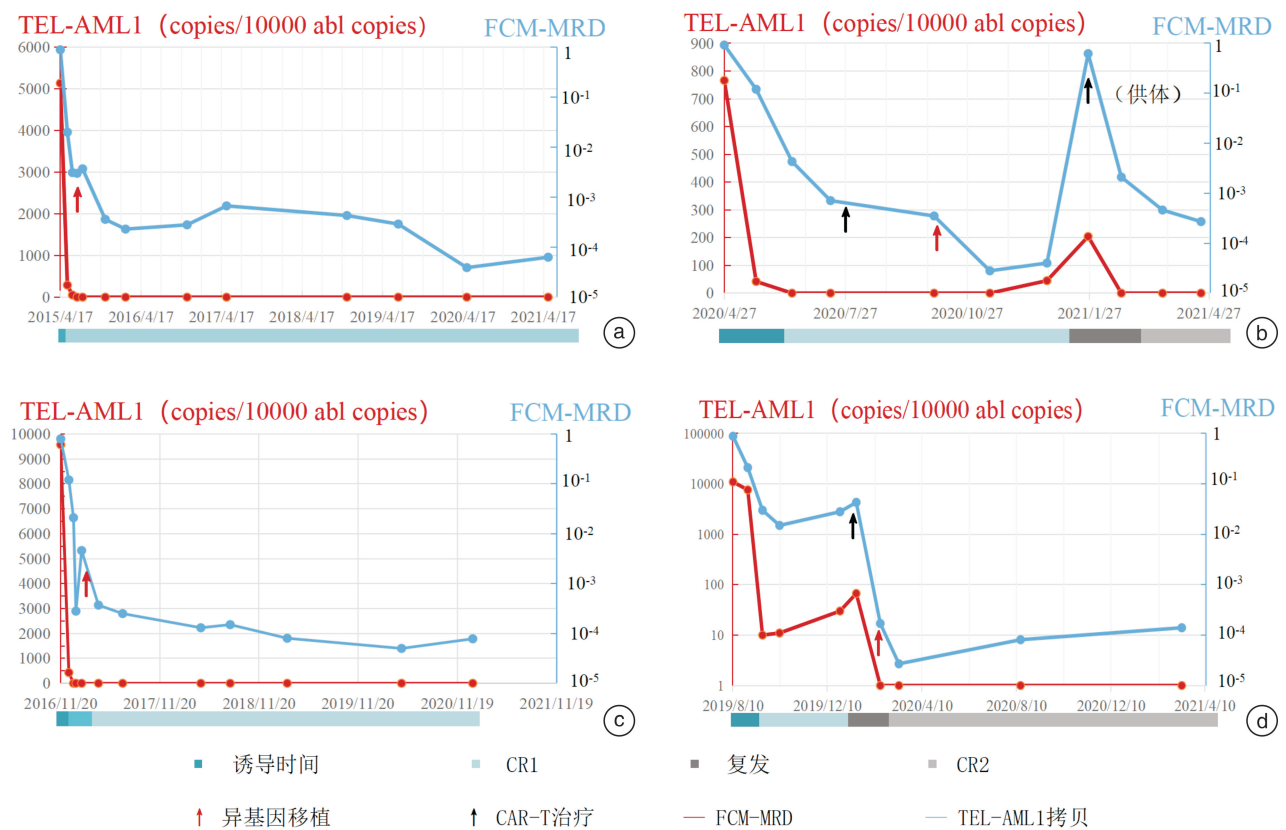
病例 4: 女, 33 岁, 因“右耳后肿块 1 个月”于 2019 年 7 月我院就诊, 右侧耳下淋巴结活检病理示: PAX-5(+), CD34(+), CD79a(+), TdT(+),

CD10(+)、Ki67(+)(约 80%),2019 年 8 月完善骨穿:原幼细胞占 90.5%,结合 MICM 诊断为 TEL-AML1 阳性 B-ALL。TEL-AML1 10 923 copies/10 000 abl copies,给予环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松(hyper-CVAD A)方案化疗,+12 d 加用培门冬酶 3750 U。+33 d 复查骨髓达完全缓解,PET-CT 未见明显强化灶,TEL-AML1 11 copies/ 10 000 abl copies,FCM-MRD 1.5×10^{-3} ,TEL-AML1 转阴。给予中剂量阿糖胞苷+培门冬酶巩固 1 个疗程后,复查骨穿形态示增生低下,TEL-AML1 67 copies/10 000 abl copies,FCM-MRD 4.3×10^{-2} ,考虑分子学复发,2020 年 1 月给予自体 CD19 CAR-T 细胞治疗(细胞数 2.0×10^7 /kg),CRS 反应 0 级。移植前骨髓增生低

下,FCM-MRD 1.7×10^{-4} ,2020 年 2 月经改良 BU/CY 方案预处理后行亲缘单倍体外周血干细胞移植(HLA 配型 6/10 相合),回输单个核细胞 14.79×10^8 /kg,CD34⁺细胞 3.96×10^6 /kg,CD3⁺细胞 2.15×10^8 /kg。+10 d 粒系造血重建,供受体嵌合度 91.7%。后给予 3 个疗程地西他滨巩固化疗,随访期间患者骨髓形态学持续缓解。患者 TEL-AML1 及 FCM-MRD 变化见图 1d。

4 例 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者的初诊基本信息,详见表 1。

4 例患者中位随访时间 38 个月(13.3~74.6 个月),均完全缓解状态存活,移植后中位无复发时间 34 个月(3~70 个月)。



a: 病例 1; b: 病例 2; c: 病例 3; d: 病例 4。

图 1 4 例 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者的治疗过程及 MRD 变化

2 讨论及文献复习

t(12; 21)(p13; q22)/TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)是由 12 号染色体上 TEL(ETV6)的前 5 个外显子与 21 号染色体上 AML1(RUNX1)的几乎整个编码区融合形成的融合基因,通过负性调控细胞分化发育^[5]。成人 TEL-AML1 阳性患者在 B-ALL 中仅占 1%^[6]。现有报道中,儿童(< 15 岁)患者有以下临床特征^[2,7]:①由于基因片段大小相似,重排后不易人工识别,染色体假阴性率高,针

对该亚型 FISH 或 PCR 更有诊断意义;②免疫表型可为前 B 或普通 B,多伴有髓系抗原表达(CD33/CD13/CD117);③儿童患者化疗敏感,总生存及无病生存时间均优于 TEL-AML1 阴性患者;④8%~20%的儿童患者出现复发,且以晚期复发为主。目前暂无 AYA 这一群体的系列报道,本研究总结了我中心 2009—2021 年收治的 4 例 AYA TEL-AML1 阳性 B-ALL 患者的临床诊治经过,其预后不同于既往儿童患者报道。

表 1 4 例 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者的初诊基本信息

病例	性别	年龄/岁	外周血原始细胞/%	WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/ ($g \cdot L^{-1}$)	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	骨髓原始细胞/%	免疫表型	细胞遗传学	基因突变	TEL-AML1 拷贝数/ (copies/10 000 abl copies)
1	男	15	80	2.76	92	134	91.0	B(CD34/CD10/ CD19/CD13/CD79a)	(-)	(-)	5136
2	男	16	59	6.13	88	30	95.0	B(CD19/CD10/ CD34,CD45,CD38, CD22,CD81)	(-)	NRAS,DDX3X, EZH2,JAK1 突变	766
3	女	17	70	6.50	63	126	77.0	B(CD10/CD34/ CD19/CD13/CD79a)	复杂核型 Δ	BCOR 基因 J103A 突变	9572
4	女	33	80	5.02	78	13	90.5	B(CD10/CD19/ CD13/CD33/CD34/ CD81)	(-)	(-)	10 923

Δ 复杂核型为 84-90,XXXX,-2,2p+,-3,-4,-4,-6,-6,-6,-7,-7,-8,-8,+9,+9,+? 10,+11,-12,12p+,12p+,,+14,14q-,14q-,15,-16,+17,+18,-19,-20,-20,+22,+M \times 1-4[cp7]。

本研究中 4 例 AYA 患者的中位年龄 16.5 岁 (15~33 岁),3 例伴髓系抗原表达,染色体均未检出典型核型异常,与儿童患者报道相似。但 3 例患者合并不同的分子生物学异常及高危因素:1 例髓外起病,2 例伴基因突变,其中 1 例复杂核型。虽然所有患者均在 1~2 个诱导化疗后达完全缓解,但 4 例患者治疗后 MRD 均较高。其中病例 2 虽接受 CAR-T 桥接异基因造血干细胞移植,仍在移植后早期出现复发,这提示 TEL-AML1 阳性在 AYA B-ALL 患者中预后可能差于儿童患者。

目前单独针对 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者治疗疗效的报道有限,但研究表明,相较于成人方案,儿童治疗方案在治疗 AYA B-ALL 患者中是有效和有益的^[8],在成人治疗方案中加入 L-天冬酰胺酶可显著提高缓解率。此外,一项体外研究发现 TEL-AML1 阳性细胞的自噬激活可能在化疗期间发挥重要作用,自噬抑制(如羟氯喹)可使 TEL-AML1 阳性的白血病细胞对 L-天冬酰胺酶敏感^[9]。本研究 4 例患者在应用培门冬酶后也表现出较好的药物敏感性,但在化疗药物应用中,AYA 患者似乎更容易出现药物毒性反应^[10],化疗期间应加以警惕与监测。

CAR-T 细胞治疗是将 T 细胞基因修饰,使其特异性识别肿瘤抗原并靶向杀伤肿瘤细胞的治疗方法,目前 CD19 CAR-T 细胞主要用于难治复发 B-ALL^[11-12]。据报道复发难治性 B-ALL AYA 患者接受 CD19 CAR-T 细胞治疗 3 个月的总缓解率为 81%^[13],一项长期随访的临床试验发现^[14],接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的复发成人 B-ALL 患者中,自体 CAR-T 或移植后供体 CAR-T 细胞治疗对患者预后影响似乎无明显差异,而治疗前疾病

负担低(<5%原始细胞)的患者缓解期和生存期显著延长。左英熹等^[15]报道了 1 例伴 TEL-AML1 融合基因的 11 岁 B-ALL 患儿,在 CR2 后行异基因造血干细胞移植,但患儿移植后 FCM-MRD 反复阳性,给予供者来源的 CD19 CAR-T 细胞输注持续无病生存 10 个月。此外,研究表明 CAR-T 后桥接移植可以延长患者的无病生存率^[16]。本研究中 2 例复发难治患者接受 CD19 CAR-T 细胞治疗桥接异基因造血干细胞移植,CRS 反应 0~1 级。1 例随访 18 个月持续无病生存,1 例移植后复发,再次予以供体来源 CD19 CAR-T 细胞治疗,继续随访 5 个月余无不良反应,骨髓完全缓解状态,提示 CD19 CAR-T 细胞治疗针对该类患者相对安全有效。

据报道单纯化疗的 TEL-AML1 阳性 B-ALL 复发率约为 20%^[17],结合既往研究总结发现,TEL-AML1 阳性患者复发后再行造血干细胞移植的疗效不佳^[17-18],而处于 CR1 期的 TEL-AML1 阳性患者接受移植治疗的预后更佳^[19-20]。韩国一项回顾性报道中^[18],9 例 TEL-AML1 阳性患儿复发后接受造血干细胞移植,其中 8 例在移植后较短时间内再次复发(中位复发时间 4.9 个月)且最终均死于疾病进展,仅有 1 例移植后无病生存 14.2 个月。而在“FRALLE”临床试验中^[19],16 例 TEL-AML1 阳性 B-ALL 患者接受异基因造血干细胞移植后,3 年总生存率为 50.0%(30.6%~81.6%),相较于化疗或自体移植差异无统计学意义,研究者分析可能与移植相关死亡率过高有关,首次缓解时间 \geq 36 个月是影响 3 年总生存率的危险因素。在本研究中,4 例因出现分子学复发或 MRD 持续高水平均接受了造血干细胞移植治疗。中位随访时

间 38 个月(13.3~74.6 个月),截至随访日期均完全缓解状态存活,移植后中位无复发时间 34 个月(3~70 个月),其中 3 例患者在 CR1 时行异基因造血干细胞移植,2 例患者获得持续缓解(>2 年)。异基因造血干细胞移植可作为复发难治 B-ALL 患者的有效治疗选择,但由于病例数较少,且缺乏对照研究,该类患者预处理的选择、接受异基因移植时机的选择以及相较于单纯化疗巩固疗效是否存在差异,仍有待进一步讨论研究。

此外,我们认为 FCM-MRD 及 TEL-AML1 水平检测在该类患者的疾病监测中是必要的。造血干细胞移植前后 MRD 阳性是决定造血干细胞移植预后的重要因素。一项报道中^[20],TEL-AML1 阳性接受移植的儿童 13 例,3 例年龄 ≥ 15 岁患者 CR1 期接受造血干细胞移植,2 例移植后 MRD 持续阴性且缓解时间 > 360 d,1 例在移植 2 个月后 TEL-AML1 复阳,移植后 5 个月血液学复发最终进展死亡,提示移植后 TEL-AML1 融合基因复阳患者的预后差。本研究中 4 例患者 TEL-AML1 动态变化与疾病缓解复发存在相关性,其中 1 例复阳时间早于 FCM-MRD 阳性,随后骨髓复发。有研究认为 TEL-AML1 融合基因或可作为单独监测 MRD 的指标,该指标不受克隆进化和选择的影响^[21]。

综上,TEL-AML1 阳性的 AYA 患者在临床少见,本研究中 4 例患者对诱导化疗敏感,但预后存在异质性。动态监测 TEL-AML1 融合基因对患者诊疗有重要意义。CAR-T 细胞治疗是难治复发 TEL-AML1 阳性 AYA B-ALL 患者的有效治疗手段,MRD 指导下的异基因造血干细胞移植或可提高该类高危患者的总生存。由于报道病例较少,本研究存在一定的局限,仍需更多病例累积以明确异基因造血干细胞移植治疗该类患者的预后及可能的影响因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蔡玉丽,邹尧,陈晓娟,等. 982 例儿童急性淋巴细胞白血病流行病学研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(2):371-376.
- [2] 郑湧智,潘丽丽,李健,等. ETV6-RUNX1 融合基因阳性儿童急性前体 B 淋巴细胞白血病的临床特征及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2021,42(1):45-51.
- [3] Jawdat D, Almashaqbeh W, Sumaily A, et al. Screening for pre-leukemia TEL-AML1 chromosomal translocation in banked cord blood units: cord blood bank perspective[J]. Cell Tissue Bank, 2020, 21(4): 625-630.
- [4] 闫梦,吴艳碧,陈峰,等. CAR-T 细胞桥接异基因造血干细胞移植治疗复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2020,41(9):710-715.
- [5] Xu LS, Francis A, Turkistany S, et al. ETV6-RUNX1 interacts with a region in SPIB intron 1 to regulate gene expression in pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Exp Hematol, 2019, 73:50-63. e2.
- [6] Gupta DG, Varma N, Naseem S, et al. Characterization of the immunophenotypic aberrancies with respect to common fusion transcripts in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia—a report of 986 Indian patients[J]. Turk J Haematol, 2022, 39(1):1-12.
- [7] Mattano LA Jr, Devidas M, Maloney KW, et al. Favorable Trisomies and ETV6-RUNX1 Predict Cure in Low-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group Trial AALL0331[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1540-1552.
- [8] Derwich K, Brzezinski A, Karpenko C, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults: A Polish Perspective[J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2022, 11(1):1-5.
- [9] Polak R, Bierings MB, van der Leije CS, et al. Autophagy inhibition as a potential future targeted therapy for ETV6-RUNX1-driven B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2019, 104(4):738-748.
- [10] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 [J]. Blood, 2019, 133(14):1548-1559.
- [11] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management[J]. Blood Rev, 2019, 34:45-55.
- [12] 熊润毅,张冰玉,金润铭. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(11):825-828, 832.
- [13] Maude SL, Laetsch TW, 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.
- [14] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):449-459.
- [15] 左英熹,王静波,陆爱东,等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后复发一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2):115-118.
- [16] 赵艳丽,陆佩华. CAR-T 细胞治疗在急性 B 细胞淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(9):603-607.
- [17] Lee JW, Kim S, Jang PS, et al. Differing Outcomes of Patients with High Hyperdiploidy and ETV6-RUNX1 Rearrangement in Korean Pediatric Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2):567-575.

358 研究)长期随访结果报道显示 AZA 的 ≥ 3 级中性粒细胞减少伴发热的发生率较 DEC 组更低(39% vs 65%), ≥ 3 级中性粒细胞减少的发生率更高(20% vs 10%), ≥ 3 级贫血(30% vs 26%) 和 ≥ 3 级血小板减少(25% vs 23%) 的发生率相仿^[15];而本研究中 VEN 联合 AZA 或 DEC 的严重血液学不良反应整体发生率较 M14-358 研究明显升高,考虑与本组患者的基线血常规异常更为严重有关;本研究中患者接受 VEN 联合 AZA 组中性粒细胞减少伴发热和血小板减少的发生率低于联合 DEC 组(70.0% vs 100.0%;70.0% vs 100.0%),中性粒细胞减少和贫血的发生率相仿(95.0% vs 100.0%;90.0% vs 100.0%)。

综上所述,在真实世界中,VEN 已经应用于当前临床指南尚未覆盖的年轻、经治 AML 患者,且联合方案更为多样,相关经验需要进一步开展研究以明确能否扩大 VEN 适应证。接受 VEN 联合 HMAs 治疗的初治患者能够取得与关键注册研究相仿的良好临床效果,严重血液学不良反应发生率则有所升高。本研究为单中心、回顾性,随访时间短,VEN 用药欠规范,病例数较少,因此结果仅供参考,所得出的结论有待前瞻性、多中心的真实世界研究以及临床试验确证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2018, 392(10147): 593-606.
- [2] 魏辉, 杨秒, 李寿芸. 老年急性髓系白血病的整体治疗策略[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3): 297-301.
- [3] 中国临床肿瘤学会白血病专家委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(12): 710-718.
- [4] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 16-27.
- [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.
- [6] 王淡瑜, 崔海燕, 金梦迪, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年人急性髓系白血病五例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(8): 489-492.
- [7] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-405.
- [8] Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- [9] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.
- [10] Loh KP, Klepin HD. Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7): 225.
- [11] 战榕. Bcl-2 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展: 第 62 届美国血液学年会报道[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5): 298-301.
- [12] 张仪, 金洁. Bcl-2 抑制剂 venetoclax 在急性髓系白血病中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5): 438-440.
- [13] Siddiqui M, Konopleva M. Keeping up with venetoclax for leukemic malignancies: key findings, optimal regimens, and clinical considerations [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(12): 1497-1512.
- [14] Rausch CR, Dinardo CD, Maiti A, et al. Venetoclax Dosing in Combination with Antifungal Agents: Real World Experience in Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134: 2640.
- [15] Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2): 208-217.

(收稿日期: 2022-04-02)

(上接第 358 页)

- [18] Lee JW, Kim SK, Jang PS, et al. Outcome and Prognostic Factors for ETV6/RUNX1 Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at a Single Institution in Korea [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(2): 446-453.
- [19] Gandemer V, Chevret S, Petit A, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11): 1743-1750.
- [20] 洪艳, 秦亚溱, 徐永艳, 等. 伴 ETV6-RUNX1 融合基因阳性的儿童急性淋巴细胞白血病患者造血干细胞移植后监测该融合基因的意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(8): 680-684.
- [21] Hoffmann J, Krumbholz M, Gutiérrez HP, et al. High sensitivity and clonal stability of the genomic fusion as single marker for response monitoring in ETV6-RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(8): e27780.

(收稿日期: 2021-09-14 修回日期: 2022-03-03)