

维奈克拉联合多药化疗治疗初诊未明系列急性白血病的疗效及安全性分析

罗婷¹ 方怡然¹ 刘文洁¹ 孙倩¹ 徐佩^{1,2} 洪鸣¹ 钱思轩¹

¹南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科, 南京 210029; ²南京医科大学附属泰州人民医院, 泰州 225300

通信作者: 钱思轩, Email: qiansx@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240419-00149

【摘要】 目的 探讨维奈克拉(VEN)联合多药化疗治疗初诊未明系列急性白血病(ALAL)患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2021 年 6 月至 2024 年 7 月在江苏省人民医院住院治疗的 13 例初诊 ALAL 患者的临床资料, 13 例患者的初始诱导治疗方案均为以 VEN 为基础联合多药化疗, 其中 VAA+P(VEN+阿扎胞苷/地西他滨+阿柔比星+醋酸泼尼松)方案治疗 8 例, V+IA(VEN+伊达比星+阿糖胞苷)方案治疗 5 例, FLT3 突变患者联合 FLT3 抑制剂, Ph⁺ 患者联合酪氨酸激酶抑制剂治疗。分析患者的总生存(OS)期、无病生存(DFS)期及不良反应。**结果** 根据 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类第五版关于 ALAL 的免疫表型定义, 13 例 ALAL 患者包括 T/髓系混合表型急性白血病(MPAL) 4 例, B/髓系 MPAL 7 例, ALAL-非特指型 2 例。其中 4 例 B/髓系 MPAL 患者 Ph(+), 属 ALAL 特定的基因异常组别。3 例患者存在 FLT3 突变(FLT3-TKD 突变 1 例, FLT3-ITD 突变 2 例)。于巩固治疗前评估 VEN 联合用药方案的诱导治疗效果: 13 例患者均获完全缓解(CR)。在随后的巩固治疗过程中, 1 例患者放弃治疗失访, 9 例患者进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT), 其中 4 例因移植后并发症死亡, 5 例无病生存。3 例患者(年龄≥70 岁)按原方案巩固治疗, 其中 2 例无病生存, 1 例因白血病中枢神经系统浸润死亡。13 例患者的中位 OS 期未达到, 75% 位 OS 期为 12.0 个月, 12 个月累积 OS 率为 64.5%, 所有患者的中位 DFS 期未达到, 75% 位 DFS 期为 8.2 个月, 12 个月累积 DFS 率为 67.1%。VEN 联合方案诱导治疗期间及治疗后所有患者均发生 3 级或 4 级血液学不良反应, 包括中性粒细胞减少和血小板减少。所有患者经初始诱导治疗后造血功能恢复且无致死性大出血发生; 无患者出现肿瘤溶解综合征及神经系统不良反应; 同时无 3 级及以上脏器不良反应发生(患者治疗前基础病除外)。**结论** VEN 联合多药化疗治疗初诊 ALAL 的疗效值得肯定且治疗的相关不良反应可耐受。

【关键词】 维奈克拉; 未明系列急性白血病; 抗肿瘤联合化疗方案

基金项目: 国家自然科学基金(82170153)

Efficacy and safety analysis of venetoclax in combination with multidrug chemotherapy in patients with newly diagnosed acute leukemia of ambiguous lineage

Luo Ting¹, Fang Yiran¹, Liu Wenjie¹, Sun Qian¹, Xu Pei^{1,2}, Hong Ming¹, Qian Sixuan¹

¹Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²Taizhou People's Hospital, Nanjing Medical University, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Qian Sixuan, Email: qiansx@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of venetoclax in combination with multidrug chemotherapy in patients with newly diagnosed acute leukemia of ambiguous lineage (ALAL). **Methods** A retrospective analysis of clinical data was performed on patients with newly diagnosed ALAL who were hospitalized at Jiangsu Provincial People's Hospital from June 2021 to July 2024. Of the 13 patients who received initial induction therapy with venetoclax combined with multidrug chemotherapy, 8 received VAA+P regimen, and 5 received V+IA regimen. Patients with FLT3 mutation were treated with FLT3 inhibitor, and Ph⁺ patients received an additional tyrosine kinase inhibitor. Overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and adverse events were analyzed. **Results** According to the World Health Organization 5th edition of the classification of hematolymphoid tumors, the immunophenotypes were T/

myeloid mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) ($n=4$), B/myeloid MPAL ($n=7$), and ALAL- not otherwise specified ($n=2$). Of the seven patients with B/myeloid MPAL, four were Ph⁺ and belonged to the group with specific gene abnormalities of ALAL. Three patients had FLT3 mutation (one with FLT3-TKD mutation and two with FLT3-ITD mutation). Prior to the second course of consolidation therapy, the efficacy of venetoclax induction therapy was evaluated, and a complete response rate of 100% was achieved in 13 patients. In the subsequent consolidation therapy phase, one patient discontinued treatment and was lost to follow-up; nine patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, four of whom died due to posttransplant complications and five achieved DFS. Of the three patients (≥ 70 years old) who received consolidation therapy as before, two achieved DFS and one died due to central nervous system leukemia. The median OS time was not reached in 13 patients; the 75th percentile survival time was 12.0 months, with a 12-month cumulative survival rate of 64.5%. The median DFS time was not reached in all patients; the 75th percentile DFS time was 8.2 months, with a 12-month cumulative DFS rate of 67.1%. All patients experienced grade 3 or 4 hematologic toxicity, including neutropenia and thrombocytopenia, during and after induction therapy. All patients recovered hematopoietic function after the initial induction therapy, with no fatal hemorrhage, tumor lysis syndrome, neurological adverse events, or grade 3 or higher organ toxicity, excluding preexisting conditions. **Conclusion** Venetoclax in combination with multidrug chemotherapy was effective and associated with tolerable adverse reactions in patients with newly diagnosed ALAL.

【Key words】 Venetoclax; Acute leukemia of ambiguous lineage; Anti-tumour combination chemotherapy programme

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170153)

未明系列急性白血病 (acute leukemia of ambiguous lineage, ALAL) 是指一部分急性白血病的原始细胞缺乏向单一造血系列分化的特征, 发展为一组罕见的、异质性强的恶性血液系统疾病。鉴于临床和免疫表型特征有重叠, 第五版《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类》(WHO-HAEM5) 将 ALAL 和混合表型急性白血病 (MPAL) 归为同一个类别。ALAL 根据免疫表型定义分为 5 类: ① B/髓系 MPAL; ② T/髓系 MPAL; ③ 罕见类型 MPAL; ④ ALAL-非特指型 (NOS); ⑤ 缺乏系列特异性抗原的急性未分化细胞白血病 (AUL)^[1]。既往文献报道, 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 样治疗方案相较于急性髓系白血病 (AML) 样治疗方案或“混合”方案 (ALL+AML) 可改善 ALAL 特别是 MPAL 的结局, 但一部分患者仍发展为复发难治性 ALAL^[2-6]。

维奈克拉 (VEN) 是一种 B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 抗凋亡蛋白抑制剂^[7], 可特异性结合 BCL-2 蛋白, 阻断其与其他促凋亡蛋白的结合, 通过释放促凋亡蛋白恢复细胞内源性凋亡途径, 致癌细胞凋亡^[8]。VEN 已在各种血液系统恶性肿瘤中表现出临床疗效, 且现已批准用于 AML 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的治疗^[9-10]。除了 AML 和 CLL 外, 越来越多的研究提出在 ALL 患者中使用 VEN 的可行性^[11-13]。

一些病例报告显示以 VEN 为基础的联合方案在 ALAL 中具有较好的治疗效果^[14-23], 但其疗效及

安全性尚未在 ALAL 患者中得到大规模研究证实。在本研究中, 我们回顾性分析了江苏省人民医院既往初诊的 MPAL 及 ALAL-NOS 患者基于 VEN 联合化疗方案的治疗效果, 现就其有效性和安全性报道如下。

病例与方法

1. 病例资料: 以 2021 年 6 月至 2024 年 7 月在江苏省人民医院住院治疗的 13 例初诊 ALAL 患者为研究对象, 回顾性分析患者的临床资料。13 例患者的诊断符合 WHO-HAEM5 免疫表型定义, 所有患者均根据骨髓细胞形态学、流式细胞术免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学 (MICM) 进行诊断分型并确诊^[1]。

2. 治疗方法: 13 例患者的初始诱导治疗是以 VEN 为基础联合多药化疗, 所有患者均签署了使用 VEN 联合方案的知情同意书。诱导治疗包括两种不同的 VEN 联合用药方案: 5 例年轻及体能状态良好的患者应用 V+IA (VEN+伊达比星+阿糖胞苷) 方案, 8 例老年或初诊体能状态差的患者应用 VAA+P (VEN+阿扎胞苷/地西他滨+阿柔比星+醋酸泼尼松) 方案。其中, 合并 FLT3 突变患者联合应用 FLT3 抑制剂 (吉瑞替尼或索拉菲尼), 合并 BCR::ABL 突变患者联合应用酪氨酸激酶抑制剂 (达沙替尼或氟马替尼) 治疗。为避免肿瘤溶解综合征, VEN 采用爬坡治疗, 具体用法为 100 mg, 第 1 天; 200 mg, 第 2

天;400 mg,第3~21天;患者化疗后骨髓抑制期内发生粒细胞缺乏(粒缺)时,依据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则》^[24],联合应用泊沙康唑预防真菌感染,联合泊沙康唑时 VEN 减量至 100 mg/d。

诱导治疗的联合用药方案中除 VEN 外其他药物的用法如下:VAA+P 方案:阿扎胞苷 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,分别于 2 个部位皮下注射,第 1~7 天;地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,第 1~5 天;阿柔比星 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,第 1~4 天;醋酸泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,口服,第 1~14 天,第 15 天开始可降至 1/3 剂量用药,后逐渐减量至停用,共用 28 d。V+IA 方案:伊达比星 $12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 1~3 天;阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 1~7 天。

参考《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》^[25],所有患者的巩固治疗方案如下:以 VAA+P 方案诱导治疗的患者,如诱导治疗取得完全缓解(CR),继续原方案巩固治疗;以 V+IA 方案诱导治疗的患者,取得 CR 后,巩固治疗方案为 VEN+大剂量阿糖胞苷(3 g/m^2 ,每日 2 次,第 1~3 天)。巩固治疗过程中,合并 FLT3 突变患者继续联合应用 FLT3 抑制剂(吉瑞替尼或索拉菲尼),合并 BCR::ABL 突变患者继续联合应用酪氨酸激酶抑制剂(达沙替尼或氟马替尼)治疗。13 例患者中,仅例 7 因心电图 QTc 间期延长,酪氨酸激酶抑制剂由达沙替尼更换为氟马替尼,后因中枢神经系统白血病复发,再次调整为达沙替尼治疗,其余患者均按照上述方案进行。

治疗期间定期监测血常规和肝肾功能,针对药物引起的骨髓抑制,采取输注相应血制品及使用促造血药物:所有患者骨髓抑制期内 $\text{HGB} < 60 \text{ g/L}$ 或出现明显症状时输注悬浮少白红细胞, $\text{PLT} < 20 \times 10^9/\text{L}$ 或出现出血倾向时输注血小板。当患者出现发热或寒战合并感染时,常规进行血培养及病原学检测,按照经验及病原学结果予抗生素/抗真菌药物治疗。

3. 疗效和不良反应评估:所有患者治疗前完成以下检查:血细胞计数及分类,心、肝、肾功能检查,骨髓细胞形态学,流式细胞术免疫表型,染色体核型分析及二代测序基因突变检测。在 VEN 联合方案诱导治疗 1 个疗程结束后、巩固治疗前进行疗效评估:疗效判定分为:①CR:骨髓三系造血恢复,原始细胞 $< 5\%$;外周血无原始细胞;无髓外白血病;外周血 $\text{ANC} > 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且 $\text{PLT} > 100 \times 10^9/\text{L}$;4 周内

无复发。②CR 伴血液学不完全恢复(CR_i):外周血 $\text{ANC} \leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 和(或) $\text{PLT} \leq 100 \times 10^9/\text{L}$,其他满足 CR 的标准。③未缓解(NR):未达到 CR 或 CR_i。疾病复发指已取得 CR 的患者外周血或骨髓又出现原始细胞(比例 $> 5\%$),或出现髓外疾病。采用流式细胞术检测微小残留病(MRD)、PCR 检测基因突变及融合基因评估患者各个疗程后的深度缓解情况。难治性疾病定义为治疗结束未能取得 CR/CR_i。总生存(OS)期为开始应用 VEN 联合方案诱导治疗至患者死亡或随访截止时间(失访患者 OS 期为初始治疗到末次随访时间)。无病生存(DFS)期为获得 CR 的患者,从获得 CR 之日起至复发或死亡的时间。药物不良反应根据《常见不良反应事件评价标准(CTCAE)》5.0 版进行报告和分级。

4. 随访:随访截止日期为 2024 年 7 月 21 日。末次随访患者转归/疾病状态包括疾病持续缓解、死亡、失访。随访方式包括查阅患者住院及门诊病历、电话随访。其中 1 例患者失访。

5. 统计学处理:采用 IBM SPSS Statistics 25 软件分析数据。

结 果

1. 一般临床特征:13 例 ALAL 患者中,男 8 例,女 5 例,中位年龄 55 (27~77) 岁。根据 WHO-HAEM5 免疫表型定义,13 例 ALAL 患者包括 MPAL 11 例(T/髓系 MPAL 4 例,B/髓系 MPAL 7 例),ALAL-NOS 2 例。其中例 4 骨髓免疫分型提示早期前体 T 急性淋巴细胞白血病(ETP-ALL)合并母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)。通过文献复习,我们发现同时显示 ETP-ALL 和明显的浆细胞样树突状细胞(pDC)增殖的病例极其罕见,且并没有将其归为某一类别。考虑到 pDC 通常与髓系恶性肿瘤有关,ETP-ALL 合并 BPDCN 的肿瘤干细胞向淋巴、髓系或树突状细胞谱系渐进发展,我们认为,该例患者按照 WHO 综合诊断可考虑混合细胞白血病,故将其暂时归类为 T/髓系 MPAL^[26]。13 例 ALAL 患者中 4 例患者 Ph(+),属 ALAL 特定的基因异常组别,均为 B/髓系 MPAL 患者;3 例患者存在 FLT3 突变。化疗前中位 WBC 为 $9.33 \times 10^9/\text{L}$,中位骨髓原始细胞比例为 74.4%。13 例患者二代测序共检出 42 个基因突变,详见表 1。所有患者的骨髓免疫表型结果见表 2。

2. 疗效评价:13 例患者的初始诱导治疗均以 VEN 为基础联合多药化疗,其中 VAA+P 方案治疗 8

例,例 1 的联合方案中去甲基化药物为地西他滨,其余 7 例均为阿扎胞苷;V+IA(VEN+伊达比星+阿糖胞苷)方案治疗 5 例。FLT3 突变患者联合 FLT3 抑制剂,Ph⁺患者联合酪氨酸激酶抑制剂治疗。巩固治疗前评估 VEN 联合方案诱导治疗效果:13 例患者首疗程诱导治疗后 CR 率为 100%,在随后的巩固治疗过程中,1 例患者放弃治疗失访,9 例患者进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),其中 4 例因移植后并发症死亡,5 例无病生存。3 例患者(年龄≥70 岁)按原方案巩固治疗,其中 2 例无病生存,1 例因白血病中枢神经系统浸润死亡。13 例患者的中位 OS 期未达到,75%位 OS 期为 12.0 个月,12 个月累积生存率为 64.5%,所有患者的中位 DFS 期未达到,75%位 DFS 期为 8.2 个月,12 个月累积 DFS 率为 67.1%。除放弃治疗的 1 例患者外,其余 12 例患者所有疗程后骨髓形态学均 CR。流式细胞术检测 12 例患者 MRD,所有疗程后均持续阴性。所有患者初诊时存

在的基因突变及融合基因(包括 FLT3-ITD、FLT3-TKD、BCR::ABL、WT1、HOX11L2、AML1::ETO、MLL-PTD)转阴情况详见表 3。

3. 不良反应:VEN 联合方案诱导治疗期间最常见的非血液学不良事件是 1 级或 2 级恶心呕吐及便秘,所有患者几乎均见。所有患者均有 3 级或 4 级血液学不良反应,包括中性粒细胞减少和小血小板减少。1 例患者在诱导治疗过程中出现难以忍受的疼痛,需要药物干预。4 例患者治疗过程中发生凝血功能障碍,纤维蛋白原降低。7 例患者出现不同部位的感染,详见表 4。所有患者经初始诱导治疗后造血功能恢复且无致死性大出血发生;无患者出现肿瘤溶解综合征及神经系统不良反应;同时无 3 级及以上脏器不良反应发生(患者治疗前基础病除外)。没有患者因不良反应停药,截至 2024 年 7 月 21 日,13 例患者中 7 例存活,5 例死亡,1 例失访。其中,4 例患者死亡原因均为 allo-HSCT 后的移植并

表 1 13 例初诊未明系列急性白血病(ALAL)患者的临床资料

例号	年龄(岁)	性别	诊断	初诊 WBC (×10 ⁹ /L)	初诊骨髓原始细胞比例(%)	染色体核型	基因突变(二代测序)
1	77	男	T/髓 MPAL	2.58	45.2	46,XY	FLT3-TKD、SRSF2、NRAS、EZH2、RUNX1、TET2
2	30	女	T/髓 MPAL	3.71	55.2	46,XX,del(6)(q23),del(12)(p12)[3]/46,idem,del(11)(p12)[2]/46,XX[7]	ASXL2、PHF6、CCND2、CREBBP、JAK3、NCOR2、NOTCH1
3	27	男	T/髓 MPAL	1.80	26.4	46,XY	HOX11L2、WT1、CEBPA
4	55	女	T/髓 MPAL	5.56	92.0	46,XX	阴性
5	63	男	B/髓 MPAL	10.56	69.0	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[7]/46,idem,add(12)(q24)[1]/46,idem,add(5)(q35)[1]/46,idem,t(4;5)(q35;q22)[1]	EZH2、RUNX1、ARID1B、JAK2、SMARCA2、WT1
6	36	男	B/髓 MPAL	9.33	95.0	48,XY,+8,t(9;22)(q34;q11),+21[6]/46,XY[4]	SETD2
7	75	男	B/髓 MPAL	19.10	77.6	46,XY,add(8)(p23),add(9)(p24),t(9;22)(q34;q11)[3]/46,XY[7]	WT1
8	36	男	B/髓 MPAL	25.21	80.0	46,XY,t(9;14)(q34;q32),ins(22;9)(q11;q34)[9]/46,XY[1]	DNM2、FAT3
9	70	女	B/髓 MPAL	93.93	84.8	46,XX	FLT3-ITD、DNMT3A、WT1
10	52	男	B/髓 MPAL	19.96	61.2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q31)[6]/46,XY[1]	FLT3-ITD、CSF3R、EP300、JAK2、SMC1A、WT1
11	70	女	B/髓 MPAL	2.45	82.4	47,XX,+8,t(8;21)(q22;q22)[2]/47,idem,add(15)(q26)[7]/46,XX[1]	KIT、STAG2、WT1
12	32	男	ALAL-NOS	0.71	74.4	46,XY	EZH2、FAT4、KMT2D、RAD21、TTN、CIITA、ETV6、KMT2C、KMT2D、PTPN1、DIS3、EPPK1、TTN、WT1
13	57	女	ALAL-NOS	20.08	72.8	46,XX	ASXL1、DNMT3A、IDH2、KRAS、DNMT3A、WT1

注 MPAL:混合表型急性白血病;NOS:非特指型

发症。例 7 未进行 allo-HSCT,因白血病中枢神经系统浸润死亡。

讨 论

ALAL 是指一部分急性白血病的原始细胞缺乏向单一造血系列分化的特征,发展为一组罕见的、异质性强的恶性血液系统疾病。ALAL 患者起病急,现临床病例较少,表现为异常原始细胞浸润导致骨髓正常造血功能受抑制,从而出现贫血、感染、出血等骨髓衰竭表现。ALAL 患者在细胞形态学表现上并无明显特异性,甚至有较大一部分病例单从形态学上并不能区分白血病细胞所属系列。其诊断是基于形态学、细胞化学、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学结果。

我们对 ALAL 相关临床和遗传生物学表现的认知较模糊,ALAL 也不具备明确的预后因素和治疗分层,在治疗方面缺乏一致性。既往文献报道,ALL 样治疗和 allo-HSCT 改善了 ALAL 特别是 MPAL 的

结局。一项荟萃分析和系统评价检索了到 2017 年 6 月止 7 个数据库 MPAL 患者的治疗类型(ALL 方案/AML 方案/“混合”方案)及疾病反应和患者生存。meta 分析显示,ALL 样方案治疗与 MPAL 较高的初始缓解率相关(73.9%对 53.5%)^[2]。Rasekh 等^[3]和 Lazzarotto 等^[4]也发现与基于髓系的方案治疗 MPAL 相比,基于淋系的治疗方案显示出更好的应答率。此外 Lazzarotto 等^[4]提出 ALL 样方案诱导治疗后 MPAL 的巩固治疗应尽可能包括 allo-HSCT。一些病例也显示 ALL 样初始诱导化疗或“混合”方案治疗 ALAL 患者的 CR 率高于接受基于 AML 样治疗的患者^[5-6],并强调强化方案后的 allo-HSCT 可能有利于成人 ALAL^[6]。

VEN 在多种血液肿瘤,包括 AML、CLL 及 ALL 中已有广泛应用,表现出良好的抗肿瘤作用及安全性,并且已有多篇病例报告表明 VEN 在 ALAL 中同样具有疗效^[14-23]。我们分析既往病例报告中经 VEN 联合方案治疗的 19 例 ALAL 患者的临床资料和治

表 2 13 例初诊未明系列急性白血病患者骨髓免疫表型结果

例号	免疫表型
1	群① LAIP: 表达 TDT、cCD79a、cCD3、CD34、CD117、HLADR、CD13、CD15、CD38、CD2、CD7、CD99; 部分表达 CD36; 不表达 cMPO 群② LAIP: 表达 cMPO、HLA-DR、CD33、CD13、CD11b、CD15、CD38、CD66c、CD64、CD36、CD14、CD11c、CD2
2	LAIP: 表达 cCD3、CD33、CD38hi、CD81、CD58、CD71、CD7hi、CD5dim、CD99、CD1a; 部分表达 cMPO、CD34、TDT
3	LAIP: 表达 cCD3dim、CD7、TDT、CD2dim、CD117、CD34、CD13、HLA-DR、CD33、CD38、CD58、CD81、CD66c、CD56; 不表达 cMPO、CD99
4	群① LAIP: 表达 cCD3、TDT、CD34、CD99、CD7hi、CD13、CD5dim、CD81、CD71、CD33、CD38、CD58; 不表达 CD1a、CD48 群② LAIP: 表达 HLA-DR、CD13、CD5dim、CD7、CD123hi、CD38、CD303、CD304、CD48、CD4; 部分表达 CD33、CD81、CD71
5	LAIP: 表达 CD34、CD117dim、HLA-DR、CD13、CD19、CD81、CD38、CD58、CD22dim; 部分表达 cCD79a、CD33、CD10、CD9、CD66c
6	群① LAIP: 表达 cCD79a、CD34、CD13、CD33、HLA-DR、CD10、CD19、CD58、CD81、CD9、CD56、CD66c、CD38; 部分表达 CD22、CD71 群② LAIP: 表达 cMPO、cCD79a、CD34、CD13、CD33、HLA-DR、CD10、CD19、CD20dim、CD58、CD81、CD9、CD56、CD66c、CD38; 部分表达 CD22、CD71
7	群① LAIP: 表达 cCD79a、CD34、HLA-DR、CD20、CD38、CD19、CD22、CD81、CD71; 部分表达 CD13、CD33 群② LAIP: 表达 cMPO、cCD79a、CD34、CD11b、CD13、CD33、HLA-DR、CD38、CD19、CD22、CD20、CD81、CD71; 部分表达 CD11c
8	群① LAIP: 表达 cCD79a、CD34、CD117、HLA-DR、CD33、CD13、CD38、CD81、CD123、CD58、CD22、CD19、CD10、CD11c; 部分表达 CD66c、CD9; 不表达 CRLF2 群② LAIP: 表达 cCD79a、CD10、CD19、CD22、CD81、CD38、HLA-DRdim; 部分表达 CD9; 不表达 CRLF2
9	LAIP: 表达 cMPO、CD117、CD34、CD13、CD33、HLA-DR、CD123、CD38、CD19、CD81、CD36、CD71、CD7、cCD79; 部分表达 CD22、CD11c
10	LAIP: 表达 cMPO、cCD79a、CD117、CD34、CD19、HLA-DR、CD13、CD33、CD38、CD56、CD71、CD11c、CD58、CD81; 部分表达 CD123
11	LAIP: 表达 cMPO、cCD79a、CD117、CD34、CD13、HLA-DR、CD33、CD123、CD19、CD22dim、CD58、CD81、CD38、CD7; 部分表达 CD11b、CD10、CD11c
12	LAIP: 表达 CD117、CD34、HLA-DR、CD13dim、CD33、CD19dim、CD38、CD7、CD58、CD71dim; 部分表达 cCD79a、CD56、CD11c; 不表达 cMPO
13	LAIP: 表达 CD117、CD34、CD33、CD38、CD81、CD58、CD11c、CD56、CD7hi; 部分表达 cCD79a、HLA-DR、CD11b、CD123、CD19; 不表达 cMPO、cCD3、TdT

注 LAIP: 白血病相关免疫表型

疗效果。19例患者中,B/T系MPAL 2例,T/髓系MPAL 5例,B/髓系MPAL 6例,ALAL-NOS 6例。其中无Ph⁺患者,1例患者存在FLT3-ITD突变^[19]。7例患者在首次治疗时使用VEN联合方案,12例在VEN联合方案治疗前存在既往化疗/移植处理。11例患者的VEN联合方案为VEN+去甲基化药物;3例患者的方案为VEN+FLAG(氟达拉滨+阿糖胞苷+非格司亭);2例方案为VEN+AAVP(阿柔比星+阿糖胞苷+长春新碱+泼尼松);2例为VEN+HOAP(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+长春新碱+泼尼松);1例为VEN+克拉屈滨+低剂量阿糖胞苷。19例患者中,2例患者经VEN联合方案治疗后NR^[17,19],其余17例患者应用VEN联合方案治疗后均获得复合CR,其中15例达到CR,2例达到CRi^{:[21,23]}。

目前,作为病例数最多的研究,我们纳入并随访了13例初诊ALAL患者,他们均接受了VEN联合多药化疗的诱导治疗及巩固治疗。在诱导治疗的联合方案选择方面,我们针对年轻及一般状况较好的患者(5例)使用V+IA方案,针对年纪较长或体

表4 维奈克拉联合多药化疗诱导治疗13例初诊未明系列急性白血病患者不良反应(例)

不良反应	1级	2级	3级	4级
中性粒细胞减少	0	0	0	13
血小板减少	0	0	0	13
血红蛋白减少	0	0	11	0
发热性中性粒细胞减少	0	0	11	0
肺炎	0	2	0	0
败血症	0	4	0	0
凝血功能障碍	0	4	0	0
恶心	8	4	0	0
呕吐	4	0	0	0
腹泻	3	1	0	0
便秘	1	0	0	0
口腔黏膜炎	1	0	0	0
疼痛	1	0	0	0
心脏疾病	1(阵发性房颤) ^a	0	0	0
脑血管疾病	1(急性脑梗) ^b	0	0	0

注 ^a无症状,无需治疗;^b轻度症状,不需要干预

能状态差的患者(8例)使用VAA+P方案治疗,所有13例患者诱导治疗后均达到CR(100%),对于初诊

表3 维奈克拉(VEN)联合多药化疗治疗13例初诊未明系列急性白血病(ALAL)患者的疗效及转归

例号	年龄(岁)	诊断	诱导治疗方案	巩固治疗方案	骨髓形态	MRD ^d	突变及融合基因(1个疗程后)	突变及融合基因(2个疗程后)	移植	转归	OS期(月)
1	77	T/髓MPAL	VAA+P+吉瑞替尼	同方案8个疗程	CR	-	FLT3-TKD 0.16%	-	否	存活	37.2
2	30	T/髓MPAL	V+IA	VEN+Ara-C 1个疗程	CR	-	WT1(-)	-	是	存活	32.4
3	27	T/髓MPAL	V+IA	VEN+Ara-C 1个疗程	CR	-	WT1(-)、H0X11L2(-)	-	是	存活	13.9
4	55	T/髓MPAL	VAA+P	同方案3个疗程	CR	-	WT1(-)	-	是	死亡	10.0
5	63	B/髓MPAL	VAA+P+氟马替尼	同方案3个疗程	CR	-	BCR::ABL 0.026%	-	是	死亡	12.0
6	36	B/髓MPAL	VAA+P+达沙替尼	同方案1个疗程	CR	-	BCR::ABL(-)	-	是	死亡	5.3
7	75	B/髓MPAL	VAA+P+达沙替尼	同方案3个疗程 VAA+P+氟马替尼 2个疗程 VEN+阿扎胞苷+达沙替尼 2个疗程	CR	-	BCR::ABL(-)	-	否	死亡	25.3
8	36	B/髓MPAL	VAA+P+达沙替尼	未知 ^a	CR	-	BCR::ABL(-)	-	是	存活	26.9
9	70	B/髓MPAL	VAA+P+索拉菲尼	未知 ^b	CR ^c	/	/	/	否	未知	13.6 (至随访)
10	52	B/髓MPAL	V+IA+索拉菲尼	VEN+Ara-C+索拉菲尼 1个疗程	CR	-	FLT3-ITD(-)、WT1(-)、AML1::ETO(-)	-	是	死亡	7.1
11	70	B/髓MPAL	VAA+P	同方案3个疗程	CR	-	WT1(-)、AML1::ETO(-)、MLL-PTD(-)	-	否	存活	9.8
12	32	ALAL-NOS	V+IA	VEN+Ara-C 2个疗程	CR	-	WT1(-)	-	是	存活	7.1
13	57	ALAL-NOS	V+IA	VEN+Ara-C 1个疗程	CR	-	WT1(-)	-	是	存活	10.9

注 ^a患者转院进行异基因造血干细胞移植治疗;^b患者放弃治疗;^c初次诱导治疗后骨髓形态CR,后失访;^d采用流式细胞术检测方法,微小残留病(MRD)阴性指MRD水平<10⁻⁴;VAA+P:VEN+阿扎胞苷/地西他滨+阿柔比星+醋酸泼尼松;V+IA:VEN+伊达比星+阿糖胞苷;Ara-C:阿糖胞苷;CR:完全缓解;OS:总生存

接受 VAA+P 方案诱导治疗的老年及体能状态差的 8 例患者, 4 例老年患者(年龄 ≥ 70 岁)持续采用原方案巩固治疗(1 例巩固治疗前失访), 4 例患者缓解且体能状态恢复后, 尽快行 allo-HSCT。以 V+IA 方案为诱导治疗的 5 例患者, 采用 VEN+大剂量阿糖胞苷方案巩固治疗 1~2 个疗程后, 尽快行 allo-HSCT。VEN 联合多药化疗在 ALAL 中的治疗优势主要体现在以下几个方面: ①所有 13 例患者诱导治疗 1 个疗程即获得 CR, 且获 MRD 阴性, 说明该方案在 ALAL 患者中具有非常好的敏感性; ②13 例患者中, 除 1 例失访, 3 例年龄大于 70 岁的患者外, 其余 9 例患者均顺利桥接移植, 且无复发相关死亡, 说明该方案在 ALAL 中具有很强的缓解深度; ③13 例患者中, 无患者发生早期死亡, 治疗相关不良反应可耐受, 具有很好的安全性。这提示以 VEN 为基础的联合化疗方案是 ALAL 的潜在有效、安全的治疗方案。并且我们认为患者在疾病 CR 后应尽快进行 allo-HSCT。研究表明, 相比于相合亲缘供者或相合无关供者 HSCT, 半相合 HSCT 因其更高的可获得性和更强的移植物抗白血病效应在 MPAL 中具有良好的 OS 和无事件生存^[27]。后续我们将进一步设计临床试验验证经 VEN 联合方案治疗后 CR 的患者桥接半相合 HSCT 的有效性 & 安全性, 更好地为治疗这一疾病提供最佳治疗策略。

由于 ALAL 发病率较低, 我们的研究仅纳入了 13 例患者, 且为单中心回顾性分析, 因此本研究结果具有部分局限性。后续我们将纳入更多的患者, 进行多中心前瞻性队列研究, 并延长随访时间, 以进一步证实 VEN 联合多药化疗治疗 ALAL 患者的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 罗婷: 采集并分析数据、起草文章; 方怡然: 研究设计及实施; 钱思轩: 论文审阅、经费支持; 其他作者: 协助研究

参考文献

- [1] Khoury JD, 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.
- [2] Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, et al. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1515-1528. DOI: 10.1038/s41375-018-0058-4.
- [3] Rasekh EO, Osman R, Ibraheem D, et al. Acute lymphoblastic leukemia-like treatment regimen provides better response in mixed phenotype acute leukemia: a comparative study between adults and pediatric MPAL patients [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(3): 699-707. DOI: 10.1007/s00277-020-04354-2.
- [4] Lazzarotto D, Tanasi I, Vitale A, et al. Multicenter retrospective analysis of clinical outcome of adult patients with mixed-phenotype acute leukemia treated with acute myeloid leukemia-like or acute lymphoblastic leukemia-like chemotherapy and impact of allogeneic stem cell transplantation: a Campus ALL study [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(5): 1099-1109. DOI: 10.1007/s00277-023-05162-0.
- [5] Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia [J]. *Blood*, 2018, 132(3): 264-276. DOI: 10.1182/blood-2017-12-821363.
- [6] Liu QF, Fan ZP, Wu MQ, et al. Allo-HSCT for acute leukemia of ambiguous lineage in adults: the comparison between standard conditioning and intensified conditioning regimens [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(5): 679-687. DOI: 10.1007/s00277-012-1662-4.
- [7] Deeks ED. Venetoclax: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(9): 979-987. DOI: 10.1007/s40265-016-0596-x.
- [8] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63. DOI: 10.1038/nrm3722.
- [9] Othman TA, Azenkot T, Moskoff BN, et al. Venetoclax-based combinations for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(23): 2989-3005. DOI: 10.2217/fon-2021-0262.
- [10] Huang JJ, Baek GT, Cohen J, et al. Clinical Relevance of Intensive Laboratory Monitoring With Standard Venetoclax Ramp-Up for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Real-World Experience [J]. *JCO Oncol Pract*, 2024; OP2400416. DOI: 10.1200/OP.24.00416.
- [11] Aumann S, Shaulov A, Haran A, et al. The Emerging Role of Venetoclax-Based Treatments in Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18) DOI: 10.3390/ijms231810957.
- [12] Bazinet A, Bravo GM. New Approaches to Myelodysplastic Syndrome Treatment [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(5): 668-687. DOI: 10.1007/s11864-022-00965-1.
- [13] Soekkojo CY, Chng WJ. Treatment horizon in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(5): 425-440. DOI: 10.1111/ejh.13840.
- [14] Liu S, Cui Q, Li M, et al. Successful treatment of a B/T MPAL patient by chemo-free treatment with venetoclax, azacitidine, and blinatumomab [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(4): 1397-1402. DOI: 10.1007/s00277-024-05644-9.
- [15] Ségot A, Stalder G, de Leval L, et al. Venetoclax combined with FLAG-based chemotherapy induces an early and deep response in mixed-phenotype-acute leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): E91-E93. DOI: 10.1002/ajh.26436.
- [16] Klocke H, Dong ZM, O'Brien C, et al. Venetoclax and Decitabine for T/Myeloid Mixed-Phenotype Acute Leukemia

- Not Otherwise Specified (MPAL NOS)[J]. Case Rep Hematol, 2020, 2020: 8811673. DOI: 10.1155/2020/8811673.
- [17] Wu X, Zhang J, Chen Q, et al. Efficacy of venetoclax in combination with azacitidine followed by haploidentical transplantation in refractory acute myeloid leukaemia and mixed phenotype acute leukaemia [J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): e200-e204. DOI: 10.1111/bjh.16622.
- [18] Park S, Jeong EJ, Kang JH, et al. T/myeloid mixed-phenotype acute leukemia treated with venetoclax and decitabine: A case report [J]. World J Clin Cases, 2023, 11(26): 6200-6205. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i26.6200.
- [19] Drozd-Sokolowska J, Mądry K, Siewiorek K, et al. The Clinical Tumor Lysis Syndrome in a Patient with Mixed Phenotype Acute Leukemia Undergoing Induction with Venetoclax and Azacitidine: A Case Report [J]. Chemotherapy, 2022, 67(3): 173-177. DOI: 10.1159/000524182.
- [20] Wang N, He J, Liu F. Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents for the Treatment of Treatment-Naïve B/Myeloid Mixed-Phenotype Acute Leukemia and Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Report of 3 Cases [J]. Chemotherapy, 2022, 67(3): 178-182. DOI: 10.1159/000519882.
- [21] Wu D, Chen W, Chen Z, et al. Venetoclax Combined with Hypomethylating Agents for Treatment-Naïve B/Myeloid Mixed Phenotype Acute Leukemia [J]. Case Rep Hematol, 2021, 2021: 6661109. DOI: 10.1155/2021/6661109.
- [22] Bacchiari F, Sammartano V, Santoni A, et al. First reported case of secondary mixed phenotype acute leukemia after multiple myeloma [J]. Am J Blood Res, 2021, 11(1): 123-131.
- [23] Liu KQ, Li Y, Qiu SW, et al. Efficacy of combination of venetoclax with azacitidine or chemotherapy in refractory/relapse acute leukemias of ambiguous lineage, not otherwise specified [J]. Exp Hematol Oncol, 2021, 10(1): 46. DOI: 10.1186/s40164-021-00239-w.
- [24] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- Chinese Association Hematologists; Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision) [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [25] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001.
- Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia(not APL) (2023) [J]. Chin J Hematol, 2023, 44(9): 705-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001.
- [26] Liao H, Yu J, Liu Y, et al. Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia accompanied by prominent blastic plasmacytoid dendritic cell proliferation mimicking blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: an exceptional case report and literature review [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(10): 2911-2919. DOI: 10.1007/s00432-022-04238-0.
- [27] Huang J, Feng B, Cheng YF, et al. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for mixed phenotype acute leukemia: a single center study [J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(1): 147-149. DOI: 10.1038/s41409-023-02141-x.

(收稿日期: 2024-04-19)

(本文编辑: 王叶青)

·读者·作者·编者·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号, 这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部, 杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社