

# 急性T淋巴细胞白血病MRD导向治疗进展

刘子贤<sup>1</sup>, 李莹<sup>2</sup>, 施慧<sup>3</sup>, 高晓晴<sup>3</sup>, 冯钰铭<sup>3</sup>, 张颢<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院临床医学研究中心, 山东 济宁

<sup>3</sup>济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

## 摘要

目的: 梳理急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)中微小残留病(MRD)导向治疗的证据基础及个体化决策价值, 阐明MRD与分子分型、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)、CAR-T细胞治疗及靶向治疗的整合路径。方法: 围绕T-ALL分子异质性、一线治疗优化、MRD检测时点、allo-HSCT、复发/难治救治、CAR-T及靶向药物进展进行综述, 重点分析MRD在治疗强度调整、桥接移植和复发预警中的作用。结果: MRD已由疗效评价指标转变为贯穿诱导、巩固、移植前后及复发监测的核心枢纽。奈拉滨整合、风险适应性强化、allo-HSCT精准选择、CD7/CD5 CAR-T桥接, 以及维奈克拉、达雷妥尤单抗、NOTCH和JAK/IL7R通路抑制等策略, 推动T-ALL由经验性强化走向分子分型与MRD共同驱动的分层管理。结论: 以MRD动态监测为主线, 联合分子分型、细胞治疗、移植和靶向药物制定个体化方案, 是改善T-ALL长期结局的重要方向; 未来需统一MRD平台与阈值, 并明确不同人群MRD阳性后的干预策略。

## 关键词

急性T淋巴细胞白血病, 微小残留病, 异基因造血干细胞移植, CAR-T细胞治疗, 精准治疗

# Progress in MRD-Directed Therapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Zixian Liu<sup>1</sup>, Ying Li<sup>2</sup>, Hui Shi<sup>3</sup>, Xiaqing Gao<sup>3</sup>, Yuming Feng<sup>3</sup>, Hao Zhang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Clinical Medical Research Center, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>3</sup>Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 刘子贤, 李莹, 施慧, 高晓晴, 冯钰铭, 张颢. 急性T淋巴细胞白血病MRD导向治疗进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 240-252. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53204

## Abstract

**Objective:** To review the evidence base and individualized decision-making value of measurable residual disease (MRD)-directed therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), and to clarify the integrated pathway linking MRD with molecular subtyping, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), CAR-T cell therapy, and targeted therapy. **Methods:** This review focuses on the molecular heterogeneity of T-ALL, optimization of frontline therapy, MRD monitoring time points, allo-HSCT, salvage treatment for relapsed/refractory disease, CAR-T cell therapy, and advances in targeted agents, with emphasis on the role of MRD in treatment-intensity adjustment, bridging to transplantation, and early relapse warning. **Results:** MRD has evolved from a response-assessment indicator into a central hub throughout induction, consolidation, pre- and post-transplant evaluation, and relapse monitoring. The incorporation of nelarabine, risk-adapted intensification, precise selection for allo-HSCT, CD7/CD5 CAR-T bridging, and strategies involving venetoclax, daratumumab, NOTCH pathway inhibition, and JAK/IL7R pathway inhibition are promoting a shift in T-ALL management from empirical intensification toward stratified treatment jointly driven by molecular subtyping and MRD. **Conclusion:** Individualized treatment plans based on dynamic MRD monitoring and integrated with molecular subtyping, cellular therapy, transplantation, and targeted agents represent an important direction for improving long-term outcomes in T-ALL. Future studies should standardize MRD platforms and thresholds and clarify intervention strategies for MRD-positive patients across different populations.

## Keywords

T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Measurable Residual Disease, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, CAR-T Cell Therapy, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)由胸腺来源未成熟 T 细胞恶性克隆性增殖所致, 兼具生物学异质性与临床侵袭性。与 B 系 ALL 相比, T-ALL 更常见纵隔肿块、高白细胞计数、中枢神经系统浸润及诱导治疗失败, 且复发后的长期生存仍明显受限[1]-[6]。近年诊疗模式的关键变化, 不在于单纯增加化疗强度, 而在于将微小残留病(measurable residual disease, MRD)、分子分型、移植与新型治疗手段纳入同一决策链条, 使治疗目标由“统一强化”转向“分层管理”。

## 2. 分子异质性与风险分层: 从表型识别走向整合评估

T-ALL 并非单一疾病实体, 国内外研究已明确 NOTCH1、FBXW7、PHF6、PTEN、RAS 通路及细胞周期相关异常与疾病发生、耐药和预后密切相关[7][8]。伴随多组学研究深入, 单纯依赖免疫分型或少数基因事件已不足以解释患者间疗效差异, 国外学者 Pölönen 等提出的分子亚型框架进一步提示, 只有将

临床特征、MRD 动态与分子谱整合评估, 才更接近真正具有临床意义的风险分层[9]-[13]。

早期 T 细胞前体急性淋巴细胞白血病(early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)是其中具有代表性的亚群, 由于该亚型常伴干/髓系相关标志表达、早期化疗清除较慢及复杂信号通路异常, 故长期被视为高危类型; 但在现代治疗背景下, 其结局并不能仅由“ETP”标签简单推断。更具临床可操作性的判断方式, 是结合诱导反应、MRD 清除速度、后续强化落实程度以及患者年龄分层, 分别评估儿童与成人病例的真实风险[4] [10] [14]。由此可见, 分子分型的价值不仅在于描述异质性, 更在于提示潜在的可干预脆弱性, 例如 IL7R/JAK/STAT 通路激活、BCL-2 依赖或 NOTCH 信号异常等[11]-[13] [15]。

### 3. 一线治疗优化: 强化化疗仍为基础, 但实施逻辑已经改变

现阶段 T-ALL 一线治疗仍以多药联合强化化疗为基本框架, 不过“强化”本身的含义已发生变化: 一方面, 临床更强调药物暴露、中枢神经系统防治和毒性管理的平衡; 另一方面, 治疗强度与后续移植、复发后桥接策略之间的衔接也被前移考虑[2] [3] [5] [16]。因此, 一线治疗的评价标准已不再是单纯“更强”, 而是能否在可耐受前提下实现更深缓解并保证全程完成。

AALL0434 证实奈拉滨整合入儿童和青少年 T-ALL/T-LBL 治疗后, 可改善无病生存并降低中枢神经系统复发风险, 这一结果提示 T 细胞特异药物在标准骨架内具有明确增益价值[17]。随后 ALL-T11 进一步将奈拉滨、强化 L-门冬酰胺酶及延长鞘内治疗整合入 BFM 样方案, 在严格风险分层前提下取得较高的 3 年无事件生存率和总生存率, 也减少了部分患者对颅脑放疗及移植的依赖[3]。

AALL1231 关于硼替佐米的探索则提醒我们, 一线治疗未来更可能朝“选择性强化”而非“普遍加码”发展: 并非所有患者都能从同一种附加药物中获益, 新药前移需在获益与毒性之间权衡[18] [19]。

#### 不同年龄层患者的治疗策略差异

儿童/AYA 患者的策略: 儿童和 AYA 患者接受强化、多阶段、风险适应性方案的证据基础相对充分; 在 MRD 早期转阴、中枢神经系统控制和治疗完成度能够保障时, 一线治疗的重点应放在把奈拉滨、L-门冬酰胺酶暴露和鞘内治疗纳入可执行的标准骨架, 而不是简单延长疗程或叠加药物。与成人相比, 该人群通常具有更好的器官储备和支持治疗耐受性, 但青春期后血栓、胰腺炎、肝功能损害和骨坏死风险增加, AYA 患者尤其不能被机械归入“儿童方案”。因此, 儿童/AYA 患者的临床决策需要同时考虑 MRD 动态、剂量完成度、毒性负荷和复发后可桥接资源, 避免在低危快速清除 MRD 者中过度强化, 也避免在 MRD 清除迟缓者中延误后续干预[3] [4] [16]-[18]。

成人患者的考量: 成人 T-ALL 的治疗难点并不只是年龄较大, 还包括 ETP 样表型、不良分子事件、合并症和器官耐受性差异更为突出。儿科启发方案可改善部分年轻成人结局, 但高强度 L-门冬酰胺酶、糖皮质激素和密集鞘内治疗并不适用于所有成人; 一旦出现诱导后 MRD 持续阳性、清除速度缓慢或合并高危分子背景, 治疗路径往往需要更早转入移植评估、低强度联合靶向药物或临床试验。换句话说, 成人管理的关键不是简单复制儿童强度, 而是在可耐受范围内尽快降低疾病负荷, 并把患者带入能够真正完成的巩固或移植路径, 这也是成人长期预后仍弱于儿童/AYA 人群的重要临床原因[2] [5] [14] [19]。

### 4. MRD 导向决策: T-ALL 治疗路径的核心枢纽

在现代 T-ALL 管理中, MRD 已从单纯的疗效评估指标转变为贯穿全程的决策工具。它不仅影响诱导后风险重分层, 也直接关系到巩固强度、移植时机、复发预警及 CAR-T 或靶向治疗后的再评价[5] [6] [20]-[23]。有研究显示, 诱导结束及巩固结束时的 MRD 均具有稳定预后价值, 其中巩固结束后持续高 MRD 尤其提示不良结局[4]; 临床实践中, 与其机械依据一次阳性结果立即推导“必须移植”, 不如结合

MRD 持续时间、下降斜率及合并高危因素进行综合判断。

从检测技术看，流式细胞术、PCR 和高通量测序各有适用场景。流式细胞术速度快、可重复性较好，仍是多数中心的现实选择；PCR 对特定重排具有较高灵敏度；高通量测序则在深度缓解状态下具有进一步提升检测下限的潜力[20] [22]。不过，T-ALL 治疗过程中免疫表型可能漂移，ETP 样病例又常表现复杂，因此流式 MRD 的统一抗体面板、门控策略和报告阈值尤为关键[22] [24]。

更重要的是，MRD 必须嵌入具体治疗节点：诱导后 MRD 用于重新定义风险，移植前 MRD 用于判断桥接是否充分，移植后 MRD 则关系到复发监测和早期干预时机[21] [23] [25]。这也是 MRD 能够真正改变治疗路径，而不仅仅改变预后评估语言的原因。

### 年龄分层下的 MRD 解释与治疗衔接

同一 MRD 结果在不同年龄层中的处理不宜等同。儿童/AYA 患者若诱导或巩固后 MRD 快速转阴，可在严密监测下保证原方案完成并减少额外毒性；持续阳性者则需及时衔接强化巩固、奈拉滨、细胞治疗或移植。成人患者应同时评估 MRD、感染风险、器官功能和供者条件，避免因单次 MRD 阳性而忽视治疗可执行性。

## 5. 异基因造血干细胞移植的再定位：从经验性强化到精准整合

随着新药和细胞治疗的发展，异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)在 T-ALL 中的作用并未削弱，而是更加依赖 MRD、分子高危特征及桥接治疗反应进行精准选择。对于诱导失败、持续 MRD 阳性、早期复发及多次复发患者，移植仍是实现长期疾病控制的重要手段[2] [5] [21] [23] [25]。

当前临床更强调在疾病负荷最低、患者状态最稳定时完成移植，这也意味着复发/难治 T-ALL 的救治目标已由单纯获得形态学缓解转向争取 MRD 阴性或尽可能低的肿瘤负荷[21] [26]-[28]。在预处理方面，FORUM 研究重新巩固了 TBI 联合依托泊苷在儿童 ALL 中的地位；对无法接受 TBI 者，白消安或曲奥舒凡基础方案可在特定情境下作为替代[29]。成人注册研究亦提示，近年来移植结局虽有所改善，但复发风险控制仍是决定长期获益的关键[25]。

移植后的难点主要集中于分子学复发与免疫重建。MRD 转阳往往先于形态学复发出现，但何时在不显著增加移植抗宿主病风险的前提下实施干预，仍缺乏统一方案[21] [23]。因此，未来移植研究的重点，更可能落在“如何更好地桥接到移植”及“如何维持移植后缓解”两个层面。

## 6. 复发/难治 T-ALL 的救治路径：奈拉滨、嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)与桥接策略

T-ALL 一旦进入复发/难治阶段，疾病克隆演化、既往治疗毒性累积和感染风险会同步加重，传统再诱导方案虽仍有价值，但其定位已经改变：临床更强调尽快获得足以桥接移植、细胞治疗或联合靶向治疗的深度缓解，而非仅追求一次形态学完全缓解[2] [30]-[33]。

奈拉滨仍是当前复发/难治 T-ALL 最具代表性的 T 细胞特异药物。多中心分析和成人桥接移植经验均表明，奈拉滨联合方案能够提高再缓解率并为后续移植创造机会，但感染和神经毒性监测不可放松[34]-[36]。对儿童和青少年患者而言，首次缓解持续时间、复发时间窗、MRD 状态以及再次进入强化治疗和移植流程的可行性，仍是决定结局的关键因素[31]-[33]。

ETP-ALL 及混合表型相关病例更需要个体化策略。部分患者对常规再诱导反应有限，但对去甲基化药物、BCL-2 抑制剂或类 AML 低强度骨架可能更敏感[37]；与此同时，复发后免疫表型可以明显变化，

这对 MRD 判读及后续靶点选择都提出了更高要求[24]。

CAR-T 治疗则为高危复发/难治 T-ALL 提供了新的抗肿瘤方案。由于存在自相残杀、肿瘤细胞污染、正常 T 细胞长期缺失及抗原逃逸等障碍, T-ALL 的 CAR-T 更适合被理解为“桥接策略”而非成熟的终点治疗[38]。目前 CD7 和 CD5 是最具临床转化前景的靶点: BE-CAR7、fratricide-resistant CD7 PEBL-CAR-T 及同种异体 CD5 CAR-T 均获得了较高的早期 MRD 阴性缓解率, 但长期持续性、感染负担以及序贯移植的必要性仍需更长随访回答[27] [28] [39] [40]。

### CAR-T 治疗的局限性与挑战

CAR-T 在 T-ALL 中的主要限制来自靶点与正常 T 细胞之间的重叠。CD7 或 CD5 并非肿瘤特异抗原, 制备过程中可能出现自相残杀, 回输后还可能造成较长时间 T 细胞缺失、病毒再激活和侵袭性感染; 同种异体或基因编辑产品虽然可以绕开部分制备障碍, 但也带来免疫重建、移植物抗宿主病样反应和长期安全性随访问题。另一个现实难点是抗原逃逸与持久性不足: 早期 MRD 阴性并不等同于长期治愈, 尤其在高肿瘤负荷、既往多线治疗和感染控制不佳的患者中, CAR-T 更像是把疾病短时间压低到可巩固状态的“桥”, 而不是所有患者的终点治疗。

从临床试验设计看, 后续研究不宜只报告完全缓解率或短期 MRD 阴性率, 还应同步记录 CAR-T 细胞扩增与持续时间、T 细胞再生、严重感染、桥接移植比例、非复发死亡和生活质量。儿童/AYA 患者可更积极利用 CAR-T 争取移植前深缓解, 但成人患者常伴感染、器官功能和供者条件限制, 是否序贯移植需要更谨慎分层。只有把年龄、治疗前负荷、MRD 清除深度和后续巩固方式一并纳入分析, CAR-T 在 T-ALL 中的真实位置才能被界定清楚[27] [28] [38] [40]。

## 7. 分子靶向治疗: 以生物学脆弱性和 MRD 桥接目标为依据的联合策略

与 B 系 ALL 相比, T-ALL 至今缺乏一种已经被广泛纳入标准治疗且适用于大多数患者的普适性靶向药物。现有证据提示, BCL-2 依赖、IL7R/JAK/STAT 激活和 NOTCH1 异常等属于相对明确的分子机制基础[11] [15] [19]; 达雷妥尤单抗、维奈克拉联合方案和 CD7/CD5 CAR-T 则已进入小样本或早期临床研究阶段[26] [28] [30] [38]-[40]; CDK4/6、表观遗传调控和 PI3K/AKT 相关通路仍主要停留在前临床、转化研究或小样本探索阶段[41]-[48]。

从证据层级看, 复发/难治 T-ALL 中最接近临床应用的仍是可形成桥接策略的联合方案。维奈克拉、达雷妥尤单抗和 CD7/CD5 CAR-T 均已在小样本或早期前瞻性研究中显示较高早期缓解率, 但这些研究普遍存在入组人群高度选择、随访时间较短、缺少随机对照和后续移植干预不一致等问题[26]-[28] [30] [39] [40]。因此, 靶向治疗在当前阶段更应被定位为“提高缓解深度和争取治疗窗口的工具”, 而不是独立的终末治疗方案。

### 7.1. BCL-2 抑制剂

ETP-ALL 和部分早期分化阶段 T-ALL 常表现出较强 BCL-2 依赖性, 这是维奈克拉用于 T-ALL 的主要生物学基础。已有研究中, 维奈克拉与化疗、navitoclax、低强度方案或表观遗传药物联合时, 可在部分复发/难治(relapsed/refractory, R/R) T-ALL 患者中诱导 CR/CRi 或 MRD 阴性缓解[30] [49]-[58]。但这些结果不能简单外推至所有 T-ALL 患者, 因为 T-ALL 不同分子亚型对 BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1 的依赖程度并不一致, 既往治疗暴露和融合基因背景也会影响药物敏感性。

近年来多项病例系列和小样本临床研究进一步强化了维奈克拉在 ETP-ALL 及 R/R T-ALL 中的应用基础。例如一项维奈克拉联合阿扎胞苷的多中心单臂 II 期研究, 该研究在中国 10 家医院开展, 实际入组

25例15~70岁的R/R T-ALL患者，方案为维奈克拉第1天100 mg、第2天200 mg、第3~21天400 mg口服联合阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>第1~7天皮下注射，主要终点为总体反应率[30]。研究报道总体反应率为76% (19/25)，其中CR为36%，另有CR<sub>p</sub>、CR<sub>i</sub>和MLFS患者；后续接受HSCT者显示出更好的生存趋势。由此可得，不管与CAG/HAG等低强度骨架联用，或与阿扎胞苷或其他表观遗传药物联用，均提示其可在部分高危患者中快速降低白血病负荷、提高MRD转阴概率，并为后续移植争取时间窗[54]-[58]。

不过，维奈克拉并非对所有T-ALL亚群均同样有效。对于ETP-ALL、PHF6异常、BCL-2高依赖或既往强化治疗耐受性差的患者，可考虑将该方案作为临床试验或个体化救治框架下的选择；对于伴明显MCL-1/BCL-XL依赖或特定融合基因背景者，则需警惕早期耐药[54]-[59]。

## 7.2. CD38 单抗靶向治疗

除BCL-2抑制外，CD38靶向策略也在T-ALL中快速升温。前临床研究首先证实达雷妥尤单抗对CD38阳性T-ALL具有明确活性；随后病例报道、单中心经验及早期前瞻性研究进一步提示，达雷妥尤单抗可与维奈克拉、阿扎胞苷及CAGE等方案联用，在高CD38表达的复发/难治患者中实现较高缓解率，并可作为桥接移植或桥接进一步细胞治疗的过渡策略[60]-[63]。

## 7.3. NOTCH 信号抑制

NOTCH1异常在T-ALL中常见， $\gamma$ -分泌酶抑制剂可以抑制NOTCH通路，但临床转化长期受到胃肠道毒性、耐药和治疗窗口窄的限制[8][15][64]。换句话说，NOTCH通路已经完成机制验证，但其临床应用需要依赖更精准的患者筛选和联合策略。

近期研究开始把NOTCH从单一靶点转向网络节点来处理。例如，PSEN1选择性 $\gamma$ -分泌酶抑制剂与地塞米松、XPO1抑制剂联合的研究，提示NOTCH抑制可能需要与耐药旁路共同处理；NOTCH1与neddylation、MYC等程序的交叉，也为联合治疗提供了机制依据[64]-[66]。由此可见，NOTCH通路未来更可能作为“组合治疗支点”，而非独立替代标准治疗的单一药物靶点。

## 7.4. IL7R/JAK/STAT 通路抑制

数据显示部分T-ALL存在该通路异常，尤其ETP样病例中具有明确生物学意义。Courtois等研究提示，IL7R表达可预测JAK抑制敏感性，且JAK抑制与维奈克拉联用可能产生协同效应[12]。同时，Fries等从评论角度指出，双重抑制IL-7R轴可能是精准治疗的一个有前景的方向[67]。这提示未来靶向研究不应只看“单药是否有效”，更要关注“生物标志物是否足以筛出真正依赖该通路的患者”。

## 7.5. 其他候选策略

达沙替尼联合糖皮质激素在前临床模型中显示逆转糖皮质激素耐药的潜力[68]；部分研究也在探索CDK4/6抑制、表观遗传治疗以及其他与代谢或微环境相关的干预[19]；CDK4/6抑制剂的依据主要来自CDK6在T-ALL/LBL细胞周期推进和白血病细胞存活中的作用，以及与化疗或其他靶向药物联合的实验基础[41][42]；表观遗传和染色质重塑研究则提示cBAF/SWI-SNF等复合体可维持部分T-ALL的异常转录程序[43]-[45]；PI3K/AKT/mTOR轴相关研究多显示抑制该通路可增强凋亡或逆转耐药，但目前仍以细胞系、动物模型或早期转化研究为主[46]-[48]。

值得注意的是，以JAK/IL7R的精准治疗正在不断发展，过去的研究重点在于“信号传导通路的异常”，而如今已进入以“可测量的生物标志物”和“双重抑制”为特征的新阶段。最新研究发现，表面pT $\alpha$ 表达可预测LCK活化，并提示LCK与JAK协同抑制在成人T-ALL中具有可重复的前临床协同效应；这说明未来JAK轴治疗不应停留在IL7R突变或表达层面，而应结合pre-TCR信号状态进行更精细

的患者分选[69]。

综合来看, T-ALL 分子靶向治疗的真正进步, 不在于某一单药“替代化疗”, 而在于逐步形成以 MRD、分子分型和桥接目标为核心的分层联合框架: 一方面, 靶向药物可用于提高复发/难治患者的抗肿瘤深度并创造移植窗口; 另一方面, 儿童与成人患者在药物耐受性、生物学依赖和试验可及性方面存在明显差异, 要求未来研究更多采用精准分层、平台化组合和临床试验验证并行的策略[70]。

## 7.6. 分子靶向治疗的局限性与挑战

靶向治疗目前面临的主要问题是证据层级不足。维奈克拉、达雷妥尤单抗、NOTCH 抑制和 JAK/IL7R 通路抑制均具有明确的生物学依据, 但临床数据多来自小样本、单臂研究、病例系列或高度选择的人群, 患者既往治疗暴露、MRD 状态、是否桥接移植以及联合方案差异较大, 导致不同研究之间很难直接比较。更重要的是, T-ALL 的分子依赖并非固定不变, 复发时克隆结构和免疫表型可能改变, 诊断时的靶点表达不能完全代表治疗时的真实脆弱性。

因此, 靶向药物在现阶段更适合作为“分层联合”和“桥接加深缓解”的组成部分, 而不是脱离化疗、细胞治疗或移植单独使用。未来试验应尽量采用生物标志物入组或富集设计, 例如按 ETP 样表型、BCL-2/BCL-XL/MCL-1 依赖、CD38 表达、NOTCH 活化或 IL7R/JAK 信号状态分层; 同时将 MRD 转阴率、转阴持续时间、桥接成功率和后续巩固方式作为共同终点。对于儿童/AYA 患者, 研究重点应关注疗效增益能否换来减毒空间; 对于成人患者, 则更应评估低强度靶向联合能否在不增加治疗相关死亡的前提下提高可移植率和长期无病生存。

## 8. 当前争议与未来方向

一是分子分型距离直接指导日常治疗仍有距离, Pölönen 等提出的分子分类框架和后续多组学研究, 可以帮助识别治疗抵抗相关亚群和潜在药物脆弱性[9]-[11] [13], 但同时分类本身还需要与治疗动作建立稳定对应关系, 例如某一亚型是否应改变诱导方案、是否提前进入移植评估, 或是否应优先纳入特定靶向药物临床试验。在缺乏这些前瞻性验证前, 分子分型更适合作为 MRD 判读和复发风险解释的辅助工具。

此争议的核心不在于分子分型价值与否, 而在于它何时能够触发明确治疗动作。若某一分子亚型只能解释预后, 却不能改变诱导强度、移植时机或靶向药物选择, 其临床意义就会停留在“描述风险”。未来需要前瞻性、年龄分层的伞式或平台试验: 需在入组时同步完成分子检测与 MRD 评估, 并在诱导后依据 MRD 清除速度和可干预脆弱性调整治疗, 以验证分型是否真正改善结局。

二是, MRD 平台、阈值和时间点尚未完全统一, 不同研究之间的可比性仍受方法学差异限制, 未来需要建立兼容流式、PCR 和高通量测序的分层框架[5] [6] [20] [22] [23]。

MRD 标准化还需要从实验室问题上升为临床路径问题。流式、PCR 和高通量测序的灵敏度不同, 报告阈值、样本质量和免疫表型漂移均会影响判断; 如果各中心只使用各自阈值, MRD 阳性后的治疗建议就难以比较。研究设计建议在同一队列并行比较流式、PCR 和高通量测序, 固定诱导末、巩固末、移植前后等关键时点, 并通过中心实验室质控统一阈值, 明确哪些 MRD 结果可触发强化、减量、桥接或抢先干预。

三是, CAR-T 后是否必须序贯移植, 现阶段尚无统一结论。已有研究更支持高危复发/难治患者在获得深度缓解后尽早进入移植程序, 但是否所有 MRD 阴性患者都需要执行这一策略, 仍缺乏足够的比较性证据[27] [28] [39] [40]。与此同时, 复发/难治 T-ALL 研究的终点也应从单一完全缓解率升级为 MRD 阴性率、桥接移植成功率、移植后复发率、感染负担和生活质量等更具临床解释力的复合指标[26]-[28] [32]

[33] [52]。

CAR-T 后是否移植问题，不能只用“移植”或“不移植”二分法处理。如果患者 CAR-T 后 MRD 转阴但 T 细胞恢复差、感染持续或存在明显非复发死亡风险，立即移植未必带来净获益；相反，若患者既往复发早、肿瘤负荷高或抗原表达不稳定，即使短期 MRD 阴性，也可能需要尽早利用移植巩固。可采用前瞻性注册队列结合嵌入式随机研究：对达到 MRD 阴性且具备移植条件者，按年龄、CAR-T 产品类型、MRD 深度、供者来源和感染状态分层，比较序贯移植、延迟移植与严密监测策略的无事件生存、非复发死亡、感染负担和生活质量。

最后，成人 T-ALL 证据基础仍弱于儿童和青少年。许多治疗路径来自儿科启发式方案，而成人患者在生物学特征、器官耐受性和合并症方面并不完全等同，因此建立更有针对性的成人临床研究，是未来提高总体疗效的重要前提[2] [5] [14] [19]。

成人研究需要避免把儿科方案简单外推为标准答案。研究设计需将年龄、合并症和耐受性作为设计变量：年轻且可耐受者验证儿科启发方案与 MRD 导向移植边界，年长或不适合强化者重点评估低强度靶向联合的疗效与安全性。

## 9. 结语

综上，T-ALL 治疗已由单纯依赖强化化疗的模式，逐步转入以 MRD 为中心、以分子分层为支撑，并联合移植、细胞治疗和靶向治疗实施精准决策的新阶段。对初治患者而言，优化的儿科启发式强化化疗联合奈拉滨仍是基础；对持续 MRD 阳性、高危分子亚型及复发/难治患者而言，如何通过桥接策略获得更深缓解并在恰当时点整合 allo-HSCT 或 CAR-T，才是决定长期结局的关键[2]-[6] [21] [25] [27] [28] [38]-[40]。同时为进一步对应上述治疗路径与证据层级，本文将近年 T-ALL 关键临床研究及其对治疗决策的影响汇总于表 1，并对当前主要候选靶向及细胞治疗策略的适用场景、证据定位和主要局限进行归纳，见表 2。

**Table 1.** Key clinical studies on T-ALL in recent years and their implications for treatment pathways  
**表 1.** 近年 T-ALL 关键临床研究及其对治疗路径的影响

研究	人群	核心结果	临床启示
AALL0434 [17]	儿童/AYA 初治 T-ALL/T-LBL	奈拉滨改善无病生存并降低 CNS 复发风险，确立其在一线强化方案中的重要地位。	证明 T 细胞特异药物可在标准骨架内带来额外获益。
ALL-T11 [3]	儿童/青年 初治 T-ALL	在 BFM 样方案基础上整合奈拉滨、强化 L-门冬酰胺酶和延长鞘内治疗，获得较高 3 年 EFS/OS。	提示优化化疗可减少不必要的颅脑放疗和移植。
AALL1231 [18]	儿童 中/高危 T-ALL	探索硼替佐米加入强化方案的价值，并提示存在潜在生物标志物相关获益人群。	一线治疗正在向“选择性强化”过渡。
AIEOP-BFM ALL 2009 [4]	儿童 T-ALL	EOI 与 EOC 时 PCR-MRD 均具有稳定预后价值，EOC 持续高 MRD 提示显著高危。	支持以 MRD 为中心的动态风险重分层。

续表

DELPHINUS [26]	儿童/青年 R/R T-ALL/T-LBL	达雷妥单抗联合骨架化疗可诱导缓解并帮助部分患者成功桥接 HSCT。	复发治疗目标由再次缓解转向获得可桥接的深度缓解。
BE-CAR7 [39]	R/R T-ALL	多重碱基编辑同种异体 CD7 CAR-T 可实现分子学缓解。	验证 T-ALL CAR-T 的可行性，强调后续桥接策略的重要性。
CD7 PEBL-CAR-T [40]	高负荷 R/R T-ALL	早期 MRD 阴性 CR 率高，但需警惕感染和持续性不足。	高效降瘤，但更适合作为桥接而非终点治疗。
CD5 CAR-T [28]	R/R T-ALL	基因编辑同种异体 CD5 CAR-T 获得很高的早期缓解率。	为抗原逃逸后补救提供新路径，亦提出序贯移植问题。

注：AYA 为青少年和青年成人(adolescent and young adult)；T-ALL 为急性 T 淋巴细胞白血病；T-LBL 为 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤；CNS 为中枢神经系统；BFM 为 Berlin-Frankfurt-Münster 方案；EFS 为无事件生存；OS 为总生存；EOI 为诱导结束；EOC 为巩固结束；PCR-MRD 为聚合酶链反应检测的微小残留病；MRD 为微小残留病；R/R 为复发/难治；HSCT 为造血干细胞移植；DFS 为无病生存；CR 为完全缓解；PEBL 为蛋白表达阻断(protein expression blocker)；CAR-T 为嵌合抗原受体 T 细胞。

**Table 2.** Major candidate targeted and cellular therapeutic strategies for T-ALL and the current evidence positioning  
**表 2.** T-ALL 主要候选靶向/细胞治疗策略与当前证据定位

治疗策略	适用场景	代表证据/当前定位	主要局限
奈拉滨	R/R 与部分一线整合	单药已获批，联合方案和前移使用证据持续增加[17] [34] [35]	神经毒性、往治暴露后的衔接
达雷妥单抗	R/R 桥接治疗	DELPHINUS 提示可作为化疗联合的桥接手段[26]	最佳联用骨架和长期获益仍待明确
维奈克拉 ± navitoclax	ETP-ALL、R/R T-ALL	在 BCL-2 依赖亚群中显示较强早期活性[12] [30] [52] [53]	样本量小，最佳联合与时机未定
CD7 CAR-T	高危 R/R T-ALL	可快速实现深度降瘤，适合作为桥接移植工具[27] [39] [40]	感染、T 细胞再生受损、抗原逃逸
CD5 CAR-T	CD7 阴性或逃逸后补救	早期缓解率高，为替代靶点提供可行性[28]	随访短，长期持续性未知
NOTCH 抑制	NOTCH 异常亚群	完成机制验证，联合策略仍在探索[8] [15] [64]	胃肠毒性和耐药限制临床转化
JAK/IL7R 抑制	IL7R/JAK/STAT 异常亚群	具明确生物学合理性，可能与 BCL-2 抑制联用[12] [67]	需以生物标志物驱动患者筛选

注：R/R 为复发/难治；T-ALL 为急性 T 淋巴细胞白血病；ETP-ALL 为早期 T 细胞前体急性淋巴细胞白血病；BCL-2 为 B 细胞淋巴瘤 2；MRD 为微小残留病；CAR-T 为嵌合抗原受体 T 细胞；CD 为分化簇；NOTCH 为 Notch 信号通路；IL7R 为白细胞介素 7 受体；JAK/STAT 为 Janus 激酶/信号转导及转录激活蛋白通路；navitoclax 为 BCL-2/BCL-XL 抑制剂。

## 基金项目

1. 济宁市重点研发计划(Jining Research and Development Program, 2024YXNS236)。
2. 山东省中医药科技项目(Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, M20244404)。
3. 山东省自然科学基金项目(Natural Science Foundation of Shandong Province, China, 张颢, ZR2021MH320)。
4. 济宁医学院科研培育项目(Scientific research cultivation project of Jining Medical University, 张颢, JYGC2022FKJ004)。
5. 中国医药卫生事业发展基金会项目(jyfyhxkt202508)。
6. 山东省自然科学基金项目(陶艳玲, ZR2023MH208)。

## 参考文献

- [1] Pagliaro, L., Chen, S., Herranz, D., Mecucci, C., Harrison, C.J., Mullighan, C.G., *et al.* (2024) Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00525-x>
- [2] Kantarjian, H. and Jabbour, E. (2025) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *American Journal of Hematology*, **100**, 1205-1231. <https://doi.org/10.1002/ajh.27708>
- [3] Sato, A., Hatta, Y., Imai, C., Oshima, K., Okamoto, Y., Deguchi, T., *et al.* (2023) Nelarabine, Intensive L-Asparaginase, and Protracted Intrathecal Therapy for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults (ALL-T11): A Nationwide, Multicenter, Phase 2 Trial Including Randomisation in the Very High-Risk Group. *The Lancet Haematology*, **10**, e419-e432. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00072-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00072-8)
- [4] Cario, G., Valsecchi, M.G., Conter, V., Gotti, G., Möricke, A., Stanulla, M., *et al.* (2025) Results in Pediatric T-ALL Patients Treated in Trial AIEOP-BFM ALL 2009: Prognostic Factors in the Context of Modern Risk-Adapted Therapy. *HemaSphere*, **9**, e70206. <https://doi.org/10.1002/hem3.70206>
- [5] Gökbuğut, N., Boissel, N., Chiaretti, S., Dombret, H., Doubek, M., Fielding, A., *et al.* (2024) Management of ALL in Adults: 2024 ELN Recommendations from a European Expert Panel. *Blood*, **143**, 1903-1930. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023568>
- [6] Short, N.J., Aldoss, I., DeAngelo, D.J., Konopleva, M., Leonard, J., Logan, A.C., *et al.* (2025) Clinical Use of Measurable Residual Disease in Adult ALL: Recommendations from a Panel of US Experts. *Blood Advances*, **9**, 1442-1451. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024015441>
- [7] Chang, Y.H., Yu, C.H., Jou, S.T., *et al.* (2021) Targeted Sequencing to Identify Genetic Alterations and Prognostic Markers in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 769. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80613-6>
- [8] Buckley, M., Yeung, D.T., White, D.L. and Eadie, L.N. (2025) T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia: Subtype Prevalence, Clinical Outcome, and Emerging Targeted Treatments. *Leukemia*, **39**, 1294-1310. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02599-2>
- [9] Pölönen, P., Di Giacomo, D., Seffernick, A.E., Elsayed, A., Kimura, S., Benini, F., *et al.* (2024) The Genomic Basis of Childhood T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nature*, **632**, 1082-1091. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07807-0>
- [10] Pölönen, P., Mullighan, C.G. and Teachey, D.T. (2025) Classification and Risk Stratification in T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **145**, 1464-1474. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022920>
- [11] Xu, J. and Teachey, D.T. (2025) Emerging Genomic Biomarkers in Diagnosis and Classification of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*, **2025**, 262-269. <https://doi.org/10.1182/hematology.2025000713>
- [12] Courtois, L., Cabannes-Hamy, A., Kim, R., Delecourt, M., Pinton, A., Charbonnier, G., *et al.* (2023) IL7-Receptor Expression Is Frequent in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Predicts Sensitivity to JAK-Inhibition. *Blood*, **142**, 158-171. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017948>
- [13] Xu, J., Chen, C., Sussman, J.H., Yoshimura, S., Vincent, T., Pölönen, P., *et al.* (2025) A Multiomic Atlas Identifies a Treatment-Resistant, Bone Marrow Progenitor-Like Cell Population in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nature Cancer*, **6**, 102-122. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00863-5>
- [14] Onishi, Y., Furukawa, E., Kamata, M., Fukatsu, M., Kameoka, Y., Hatta, S., *et al.* (2023) Outcomes of Adult Patients with Early T-Cell Precursor (ETP) Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL) and Non-ETP T-ALL.

- International Journal of Hematology*, **117**, 738-747. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03546-6>
- [15] Sergio, I., Varricchio, C., Squillante, F., Cantale Aeo, N.M., Campese, A.F. and Felli, M.P. (2024) NOTCH Inhibitors and BH3 Mimetics in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 12839. <https://doi.org/10.3390/ijms252312839>
- [16] Inaba, H., Teachey, D., Annesley, C., Batra, S., Beck, J., Colace, S., *et al.* (2025) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **23**, 41-62. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0006>
- [17] Dunsmore, K.P., Winter, S.S., Devidas, M., Wood, B.L., Esiashvili, N., Chen, Z., *et al.* (2020) Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3282-3293. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00256>
- [18] Teachey, D.T., Devidas, M., Wood, B.L., Chen, Z., Hayashi, R.J., Hermiston, M.L., *et al.* (2022) Children's Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 2106-2118. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02678>
- [19] Thomas, X. (2023) T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Promising Experimental Drugs in Clinical Development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 37-52. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2161361>
- [20] Saygin, C., Cannova, J., Stock, W. and Muffly, L. (2022) Measurable Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Methods and Clinical Context in Adult Patients. *Haematologica*, **107**, 2783-2793. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280638>
- [21] Yang, Y., Zhang, X., Jiang, N., Jin, Y., Liu, Y. and Liao, H. (2025) Prognostic Value of Dynamic Minimal Residual Disease Monitoring for Adolescent and Adult T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Annals of Hematology*, **104**, 5935-5946. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06535-3>
- [22] Reiterová, M., Kohlscheen, S., Maglia, O., Sala, S., Schumich, A., Maurer-Granofszky, M., *et al.* (2025) Flow-Cytometric MRD Detection in Pediatric T-ALL: A Multicenter AIEOP-BFM Consensus-Based Guided Standardized Approach. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **63**, 1419-1426. <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-1503>
- [23] Chen, Y., Li, S., Zhao, X., *et al.* (2025) Adapting Measurable Residual Disease Evaluation to Clinical Practice for Patients with Acutely Mphoblastic Leukemia Who Underwent Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Chinese Journal of Cancer Research*, **37**, 667-685. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2025.05.02>
- [24] Demina, I., Dagestani, A., Borkovskaia, A., Semchenkova, A., Soldatkina, O., Kashpor, S., *et al.* (2024) Immunophenotypic but Not Genetic Changes Reclassify the Majority of Relapsed/refractory Pediatric Cases of Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 5610. <https://doi.org/10.3390/ijms25115610>
- [25] El Cheikh, J., Ngoya, M., Galimard, J., Reményi, P., Kulagin, A., Aljurf, M., *et al.* (2024) Prognostic Factors Impacting Post-Transplant Outcomes in Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Registry-Based Study by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, **59**, 1239-1246. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02300-8>
- [26] Bhatla, T., Hogan, L.E., Teachey, D.T., Bautista, F., Moppett, J., Velasco Puyó, P., *et al.* (2024) Daratumumab in Pediatric Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma: The DELPHINUS Study. *Blood*, **144**, 2237-2247. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024493>
- [27] Li, Z., Zheng, Q., Yang, K., Xu, T., Wang, L., Wang, X., *et al.* (2025) CD7 CART Therapy Bridging Allo-HSCT Remarkably Improves Long-Term DFS in Refractory/Relapsed T-ALL/LBL. *Transplantation and Cellular Therapy*, **31**, 73.e1-73.e11. <https://doi.org/10.1016/j.tct.2024.11.009>
- [28] Pan, J., Tan, Y., Shan, L., Seery, S., Deng, B., Ling, Z., *et al.* (2025) ALLogeneic CD5-Specific CAR-T Therapy for Relapsed/refractory T-ALL: A Phase I Trial. *Nature Medicine*, **31**, 126-136. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03282-2>
- [29] Peters, C., Dalle, J.H., Locatelli, F., Poetschger, U., Sedlacek, P., Buechner, J., *et al.* (2021) Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 295-307. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02529>
- [30] Cao, H.Y., Zhang, H., Zhang, Y., Hu, X., Yang, L., Yang, Y., *et al.* (2025) Venetoclax plus Azacitidine in Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **12**, e946-e955. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(25\)00284-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(25)00284-4)
- [31] Rheingold, S.R., Bhojwani, D., Ji, L., Xu, X., Devidas, M., Kairalla, J.A., *et al.* (2024) Determinants of Survival after First Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *Leukemia*, **38**, 2382-2394. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02395-4>
- [32] Hughes, A.D., Pölönen, P. and Teachey, D.T. (2025) Relapsed Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Haematologica*, **110**, 1934-1950. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285643>

- [33] Amaral, P., Christie, R., Gresham, D.O.F., Lucas, E.J.M., Xu, L.K., Behrmann, L., *et al.* (2025) Underlying Biology, Challenges and Emergent Concepts in the Treatment of Relapsed and Refractory Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **39**, 2575-2589. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02723-2>
- [34] Shimony, S., Liu, Y., Valtis, Y.K., Paolino, J.D., Place, A.E., Brunner, A.M., *et al.* (2023) Nelarabine Combination Therapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Lymphoma/Leukemia. *Blood Advances*, **7**, 1092-1102. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008280>
- [35] Shimony, S., DeAngelo, D.J. and Luskin, M.R. (2024) Nelarabine: When and How to Use in the Treatment of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Advances*, **8**, 23-36. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010303>
- [36] Candoni, A., Lazzarotto, D., Ferrara, F., Curti, A., Lussana, F., Papayannidis, C., *et al.* (2020) Nelarabine as Salvage Therapy and Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplant in 118 Adult Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL Study. *American Journal of Hematology*, **95**, 1466-1472. <https://doi.org/10.1002/ajh.25957>
- [37] Liu, S., Cui, Q., Dai, H., Song, B., Cui, W., Xue, S., *et al.* (2021) Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and T/Myeloid Mixed Phenotype Acute Leukemia Possess Overlapping Characteristics and both Benefit from CAG-Like Regimens and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, **27**, 481.e1-481.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.02.032>
- [38] Oh, B.L.Z., Vinanica, N., Wong, D.M.H. and Campana, D. (2024) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, **109**, 1677-1688. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283848>
- [39] Chiesa, R., Georgiadis, C., Syed, F., Zhan, H., Etuk, A., Gkazi, S.A., *et al.* (2023) Base-Edited CAR7 T Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **389**, 899-910. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2300709>
- [40] Oh, B.L.Z., Shimasaki, N., Coustan-Smith, E., Chan, E., Poon, L., Lee, S.H.R., *et al.* (2024) Fratricide-Resistant CD7-CAR T Cells in T-ALL. *Nature Medicine*, **30**, 3687-3696. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03228-8>
- [41] Li, W., Hu, J.K. and Hu, M.G. (2023) CDK6: An Attractive Therapeutic Target for T-ALL/LBL. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **27**, 1087-1096. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2285775>
- [42] Bride, K.L., Hu, H., Tikhonova, A., Fuller, T.J., Vincent, T.L., Shraim, R., *et al.* (2022) Rational Drug Combinations with CDK4/6 Inhibitors in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, **107**, 1746-1757. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279410>
- [43] Walia, Y., de Bock, C.E. and Huang, Y. (2024) The Landscape of Alterations Affecting Epigenetic Regulators in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Roles in Leukemogenesis and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Cancer*, **154**, 1522-1536. <https://doi.org/10.1002/ijc.34819>
- [44] Aoki, K., Hyuga, M., Tarumoto, Y., Nishibuchi, G., Ueda, A., Ochi, Y., *et al.* (2024) Canonical BAF Complex Regulates the Oncogenic Program in Human T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **143**, 604-618. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020857>
- [45] Kim, H., Tan, T.K., Lee, D.Z.Y., Huang, X.Z., Ong, J.Z.L., Kelliher, M.A., *et al.* (2024) Oncogenic Dependency on SWI/SNF Chromatin Remodeling Factors in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **38**, 1906-1917. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02331-6>
- [46] Luo, D., Li, S., Guo, J., Yue, H., Shi, L., Liu, R., *et al.* (2024) The Role and Mechanism of AZD5363 Anti-Leukemia Activity in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *European Journal of Pharmacology*, **963**, Article ID: 176268. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176268>
- [47] Yang, A., Luo, D., Jia, Y., Liu, Y., Zhang, Z., Li, S., *et al.* (2023) Targeted Delivery of AZD5363 to T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia by mSiO<sub>2</sub>-Au Nanovehicles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **230**, Article ID: 113505. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113505>
- [48] Dong, Y.Q., Sun, N., Yang, X.C., *et al.* (2023) Suppression of Autophagy Can Augment PIK3 Inhibitor-Induced Apoptosis in T Lymphoblastic Leukemia Cell Lines. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **53**, 598-606.
- [49] Richard-Carpentier, G., Jabbour, E., Short, N.J., Rausch, C.R., Savoy, J.M., Bose, P., *et al.* (2020) Clinical Experience with Venetoclax Combined with Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **20**, 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.608>
- [50] Pullarkat, V.A., Lacayo, N.J., Jabbour, E., Rubnitz, J.E., Bajel, A., Laetsch, T.W., *et al.* (2021) Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discovery*, **11**, 1440-1453. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1465>
- [51] Canaani, J., Frisch, A., Pollyea, D.A., Schwartz, M., Aumann, S., Ganzel, C., *et al.* (2023) Venetoclax-Based Salvage Therapy for Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *European Journal of Haematology*, **111**, 365-372. <https://doi.org/10.1111/ejh.14015>
- [52] Short, N.J., Kantarjian, H., Jain, N., Kadia, T.M., Senapati, J., Haddad, F.G., *et al.* (2026) Mini-Hyper-CVD Plus

- Venetoclax and Navitoclax for Relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Advances*, **10**, 25-28. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016565>
- [53] Borah, P., Dayal, N., Pathak, S. and Naithani, R. (2023) Short-Course Venetoclax with Standard Chemotherapy Is Effective in Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **45**, 271-274. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000002672>
- [54] Zhao, Y., Jiang, S., Tang, Y. and Zhao, L. (2023) Venetoclax with CAG Regimen for Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Literature Review. *International Journal of Hematology*, **118**, 483-488. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03623-w>
- [55] Zheng, B., Fu, J., Wang, Y., Wu, J., Wang, J. and Li, H. (2025) Preclinical and Case Series Studies on the Combination of Venetoclax with Epigenetic Drugs in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Management and Research*, **17**, 2513-2521. <https://doi.org/10.2147/cmar.s523414>
- [56] Suo, S., Sun, S., Nguyen, L.X.T., Qian, J., Li, F., Zhao, D., *et al.* (2024) Homoharringtonine Synergizes with Venetoclax in Early T Cell Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia: Bench and Bed. *Med*, **5**, 1510-1524.e4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.07.018>
- [57] Zhang, X., Li, J., Jin, J. and Yu, W. (2020) Relapsed/Refractory Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Was Salvaged by Venetoclax Plus HAG Regimen. *Annals of Hematology*, **99**, 395-397. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03902-9>
- [58] Xu, F., Bao, X., Huang, W. and Zhou, K. (2025) Venetoclax-Based Low-Intensity Chemotherapy in the Salvage Treatment of Relapsed/Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical and Experimental Medicine*, **25**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01638-7>
- [59] Shi, T., Cheng, Z., Zhang, Z., Jiang, X., Zhao, Y., Wu, Y., *et al.* (2025) Venetoclax-Based Chemotherapy Failure in Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with NUP98::ADD3 Fusion: A Case Report. *Annals of Hematology*, **104**, 6085-6089. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06702-6>
- [60] Bride, K.L., Vincent, T.L., Im, S., Aplenc, R., Barrett, D.M., Carroll, W.L., *et al.* (2018) Preclinical Efficacy of Daratumumab in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **131**, 995-999. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-794214>
- [61] Prejzner, W., Piekos, O., Beldzińska, K., Sadowska-Klasa, A., Zarzycka, E., Bieniaszewska, M., *et al.* (2023) The Role of Daratumumab in Relapsed/Refractory CD38 Positive Acute Leukemias—Case Report on Three Cases with a Literature Review. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1228481. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1228481>
- [62] Shi, H., Yang, F., Cao, M., Xu, T., Zheng, P., Guo, Y., *et al.* (2024) Daratumumab and Venetoclax Combined with CAGE for Late R/R T-ALL/LBL Patients: Single-Arm, Open-Label, Phase I Study. *Annals of Hematology*, **103**, 2993-3004. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05775-z>
- [63] Yiğit Kaya, S., Vatani, M., Akil, R., Cakir, T., Maral, S., Kaynar, L., *et al.* (2025) A Complete Response with Daratumumab, Venetoclax, Azacitidine and Dexamethasone in a Heavily Pre-Treated, Chemo-Refractory Early T-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Patient. *Annals of Hematology*, **104**, 829-833. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-06118-8>
- [64] Vandersmissen, C., Prieto, C., Gielen, O., Jacobs, K., Nittner, D., Maertens, J., *et al.* (2023) Combination Therapy of a PSEN1-Selective Gamma-Secretase Inhibitor with Dexamethasone and an XPO1 Inhibitor to Target T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, **108**, 2507-2512. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282144>
- [65] Bertulfo, K., Perez-Duran, P., Miller, H., Ma, C., Ambesi-Impiombato, A., Samon, J., *et al.* (2025) Therapeutic Targeting of the NOTCH1 and Neddylation Pathways in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **122**, e2426742122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2426742122>
- [66] Suo, S., Zhao, D., Li, F., Zhang, Y., Rodriguez-Rodriguez, S., Nguyen, L.X.T., *et al.* (2024) Homoharringtonine Inhibits the NOTCH/MYC Pathway and Exhibits Antitumor Effects in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **144**, 1343-1347. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023400>
- [67] Fries, C. and Hermiston, M.L. (2023) Challenging T-ALL to IL-7Rp Dual Inhibition. *Blood*, **142**, 124-126. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020566>
- [68] Shi, Y., Beckett, M.C., Blair, H.J., *et al.* (2021) Phase II-Like Murine Trial Identifies Synergy between Dexamethasone and Dasatinib in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, **106**, 1056-1066. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.241026>
- [69] Courtois, L., Pinton, A., Cabannes-Hamy, A., Simonin, M., Andrieu, G.P., Queri, M., *et al.* (2025) Surface pTα Expression Predicts LCK Activation and Preclinical Synergy of LCK and JAK Coinhibition in Adult T-ALL. *Blood*, **145**, 2903-2913. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027982>
- [70] Peccatori, N., Brivio, E., Lissat, A., Bautista Sirvent, F., Salzer, E., Biondi, A., *et al.* (2025) Molecularly Targeted Small Molecule Inhibitor Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review of Clinical Trials. *Cancers*, **17**, Article No. 3322. <https://doi.org/10.3390/cancers17203322>