

· 综述 ·

BCL-2 抑制剂维奈克拉——革新急性髓系白血病的治疗格局

王小玲, 王研, 吕国庆, 吴隼

新乡医学院第一附属医院血液科, 河南 新乡 453100

摘要: 急性髓系白血病 (AML) 是一种异质性较强的髓系克隆增殖性肿瘤。化疗和造血干细胞移植是 AML 主要的治疗手段, 虽然可以使患者获得较好的疗效, 但老年人由于高龄、生理、认知功能损害及合并症增多等诸多原因不能耐受常规化疗, 治疗选择有限, 生存期更短, 仅有 2 个月。维奈克拉作为全球首个获批的 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (BCL-2) 抑制剂, 多项研究表明, 阿扎胞苷或地西他滨等去甲基化药物 (HMA) 及其他低强度化疗方案联合维奈克拉在老年患者中显示出较好的疗效, 可显著改善其复合总缓解率和总生存期 (CR/CRi 66.4%, 中位 OS 14.7 个月), 使更多患者能够过渡到异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 阶段。本文就维奈克拉的作用机制、在 AML 中的临床应用及包括耐药在内的一些相关问题作一简要综述。

关键词: BCL-2 抑制剂; 非化疗药物; 急性髓系白血病; 维奈克拉; 靶向治疗; 去甲基化药物; 阿扎胞苷; 地西他滨

中图分类号: R456 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)08-1247-05

BCL-2 inhibitor venetoclax-innovating the therapeutic pattern of acute myeloid leukemia

WANG Xiaoling, WANG Yan, LYU Guoqing, WU Sun

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China

Corresponding author: WU Sun, E-mail: 1322098628@qq.com

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a kind of myeloid clonal proliferative tumor with strong heterogeneity. Chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are the main treatment methods for AML. Although patients can achieve better therapeutic effects, the elderly people cannot tolerate conventional chemotherapy due to many reasons such as advanced age, physiological and cognitive impairment, and increased complications, with limited treatment options and shorter survival period (only 2 months). Venetoclax is the first approved B-cell lymphoma/leukemia-2 inhibitor (BCL-2) in the world. Many studies have shown that hypomethylating agents (HMA) such as azacytidine or dexamethasone and other low-intensity chemotherapy regimens combined with venetoclax has good efficacy in elderly patients, significantly improving combined overall response rate and overall survival (CR/CRi 66.4%, median OS 14.7 months), enable more patients to transition to the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation stage (allo-HSCT). This article briefly reviews the mechanism of action of venetoclax, its clinical application in AML and some related issues including drug resistance.

Keywords: B-cell lymphoma/leukemia-2 inhibitor; Non-chemotherapeutic agents; Acute myeloid leukemia; Venetoclax; Targeted therapy; Demethylated drugs; Azacytidine; Dexamethasone

Fund program: Supported by Science and Technology Research Fund of Henan Provincial Science and Technology Department (182102310276)

急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 是较慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 异质性更强的血液系统恶性肿瘤, 是成人中最常见的急性白血病, 具有恶性程度高、易复发、并发症多和预后差的临床特点^[1-2]。通过化疗和造血干细胞移植, 只有约 30% 的非急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelo-

cytic leukemia, APL) 患者存活 5 年以上。近一半的年轻患者和高达 80% 的老年患者死于复发或难治性疾病或治疗相关并发症。诊断时 AML 的年龄是决定患者长期生存、是否可以选异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 或化疗缓解后治疗的关键^[3]。与年

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.08.028

基金项目: 河南省科技厅科技攻关基金资助项目 (182102310276)

通信作者: 吴隼, E-mail: 1322098628@qq.com

出版日期: 2023-08-20

轻患者相比,老年患者因为存在较多的合并症和生理、认知功能、器官功能受损,治疗强度往往不够,所以诱导治疗后早期死亡率高达 5%~40%,3 年总生存(overall survival, OS)率仅有 10%~30%,而复发或难治性 AML 患者 3 年 OS 率甚至低于 10%^[4]。

近年来,随着越来越多的分子靶向药物诸如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(B-cell CLL/lymphoma 2, BCL-2)抑制剂、FMS 样的酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase-3, FLT-3)抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH) 1/2 抑制剂、核输出蛋白 1 (exportin 1, XPO1)抑制剂等的不断问世,AML 的治疗环境发生了变化,化疗联合靶向药物治疗已成为 AML 指南推荐的治疗方案,尤其是 BCL-2 抑制剂——维奈克拉(venetoclax)的联合治疗方案,自从在 2021 年的临床肿瘤学会(CSCO)指南大会上大放光彩后,关于这方面的临床研究也越来越多。

1 BCL-2 抑制剂作用机制

维奈克拉(旧称 ABT-199、GDC-0199)是一种“BH3 模拟物”,是高度选择性的 BCL-2 抑制剂,可以诱导肿瘤细胞凋亡^[5-6]。ABT-737 是第一种被发现的 BH3 模拟物,可以靶向抑制抗凋亡蛋白 BCL-2、BCL-XL 和 BCL-W,但在临床实验过程中发现该药也可以通过抑制血小板促生存因子 BCL-XL、BCL-W,导致血小板减少,最终限制了其临床应用^[7]。因此专门针对 BCL-2 的分子,即维奈克拉的前身 ABT-199,随即应运而生^[8]。

BCL-2 蛋白过度表达与恶性肿瘤之间的联系已十分明确^[9-10]。作为一种关键的生存机制,BCL-2 蛋白过度表达可通过使癌细胞逃避细胞凋亡来促进肿瘤发生和治疗抵抗。而高度保守的凋亡内在途径受到促凋亡蛋白(即 BAX、BAK、BIM

等)和抗凋亡蛋白(即 BCL-2、BCL-XL、MCL-1 等)的调节^[11-12]。BAX 和 BAK 通过触发线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),即线粒体途径的细胞死亡来执行细胞凋亡。图 1 描述了维奈克拉的作用机制^[7],维奈克拉在体内口服吸收良好,单次口服给药后 5~8 h 达到最大血浆浓度,半衰期为 17~41 h,主要通过肝脏代谢清除,其余部分以原形及其硝基还原代谢产物的形式通过肠道排出体外^[13]。

2 维奈克拉在 AML 患者中的应用

BCL-2 作为增强细胞存活的机制之一,在许多骨髓和淋巴系统恶性肿瘤中过度表达。相关临床前研究表明,AML 细胞依赖 BCL-2 生存,尤其是白血病干细胞,而 BCL-2 抑制剂可导致 AML 细胞凋亡的快速启动。自 2015 年以来,低强度化疗与新型靶向治疗(如维奈克拉)相结合的治疗方案得到了一些包括完全缓解(complete response, CR)率、低死亡率在内的令人鼓舞的结果,并且估计老年(≥75 岁)AML 和不适合强化疗的初治 AML 患者的 3 年 OS 率接近 40%^[14]。针对这些结果提出了一个问题,即对于所有老年 AML 患者,低强度靶向治疗能否成为“3+7”方案的更有效替代^[15]?

2.1 单药治疗的开端 一项 II 期临床研究(NCT01994837)首次探索评估维奈克拉单药治疗在复发难治 AML 患者中的疗效和安全性,因 BCL-2 的异质性表达,研究中客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为 19%,反应持续时间也短,易发生耐药,但是在用标准诱导和低甲基化药物预处理的亚组患者中观察到,既往低甲基化药物治疗的患者有 25%获得了 CR 或完全缓解伴骨髓恢复不完全(complete responses with incomplete blood count recovery, CRi),提示将维奈克拉与 AML 经典化疗药物联合,可能会提高疗效和降低耐药率。另外安全性良好,包括恶心、腹泻和呕吐、发热性中性粒细胞减少和低钾

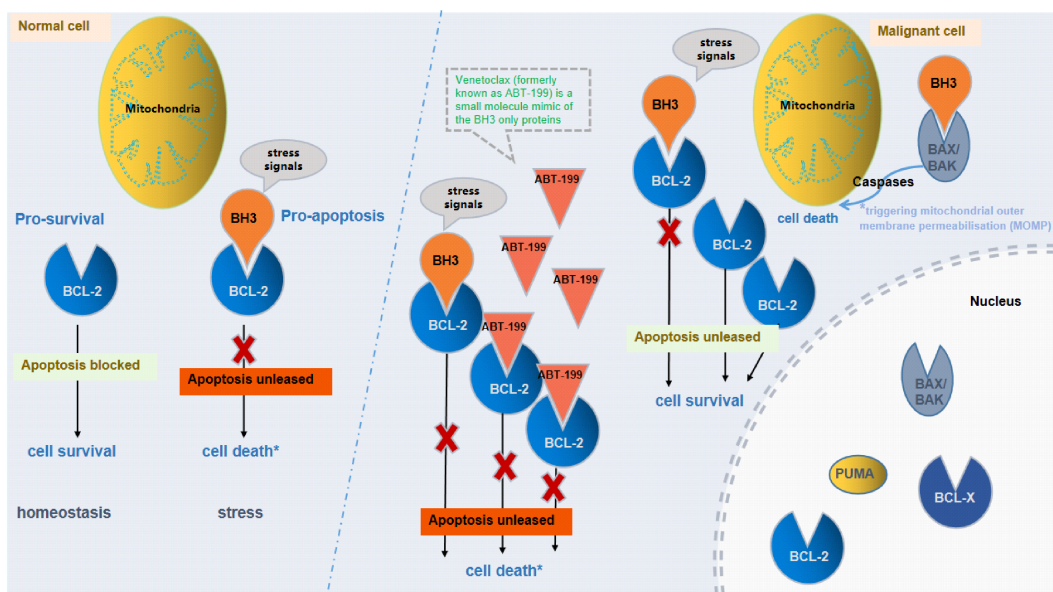


图 1 维奈克拉作用机制示意图^[7]

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of action of venetoclax

血症在内的 ≥ 3 级不良反应均可耐受,并且与其他维奈克拉单药治疗的临床试验相比,没有肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)事件发生,也没有发现新的安全事件^[7, 16]。

2.2 联合用药的疗效及安全性 基于维奈克拉单药在复发难治 AML 患者中的疗效和安全性,以该药为基础化疗方案的临床研究陆续开展并获得了意想不到的疗效,其中在未经治疗的 AML 中使用维奈克拉联合去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)的 I b 期研究就是代表。该研究以 ≥ 60 岁、不符合标准诱导治疗的初治 AML 患者为研究对象,将其分为剂量递增的三组:A 组维奈克拉 d1 400 mg, d2 800 mg, d3 1 200 mg 联合静脉应用地西他滨 20 mg/m² d1~d5; B 组维奈克拉 d1 400 mg, d2 800 mg, d3 1 200 mg 联合皮下或静脉内应用阿扎胞苷 75 mg/m² d1~d5; C 组是维奈克拉 400 mg 联合地西他滨的亚组研究。结果显示总体反应率为 62%,维奈克拉联合阿扎胞苷组 CR 率达到 27%,地西他滨组达 35%;另外 CR/CRi 的患者比例和中位 OS 似乎优于 HMA 单药治疗的 3 期试验中报告的患者比例(地西他滨组 CR/CRi 26%,中位 OS 为 7.7 个月;阿扎胞苷组 CR/CRi 28%,中位 OS 为 10.4 个月)^[17-18]。由此得出,维奈克拉与阿扎胞苷等 HMA 联用,在老年不适合标准诱导方案的初治 AML 患者中不失为一种耐受性良好、早期死亡率低的方案。

此后,关于维奈克拉联合用药治疗 AML 在内的多种血液系统肿瘤的研究全面开花,其中一项全球 III 期临床研究 VIALE-A,维奈克拉联合阿扎胞苷治疗新诊断的年龄 ≥ 75 岁的 AML 初治患者。该试验纳入了 431 例患者,将其随机分配到阿扎胞苷联合维奈克拉或安慰剂组,所有患者均接受标准剂量的阿扎胞苷(75 mg/m², d1~d7,皮下或静脉应用);维奈克拉目标剂量 400 mg/d 或匹配的安慰剂口服给药,周期 28 d,中位随访时间为 20.5 个月。结果表明,对于不能耐受标准化疗的老年初诊 AML 患者,维奈克拉联合治疗组中位 OS 为 14.7 个月,明显高于安慰剂组的 9.6 个月($HR = 0.66, P < 0.01$),患者的死亡风险降低了 34%;另外 CR/CRi 也明显高于单药阿扎胞苷组(66.4% vs 28.3%, $P < 0.01$),几乎是单药治疗组的 2 倍,且近一半(43%)接受阿扎胞苷联合维奈克拉联合治疗的患者在第 2 周期开始前出现首次反应(CR/CRi),中位缓解持续时间为 17.5 个月(安慰剂组 13.4 个月);此外,在亚组分析中,微小残留病灶(MRD)缓解率也提升了近 3 倍(23.4% vs 7.6%)^[14]。另外一项关于维奈克拉联合低剂量阿糖胞苷(low-dose cytarabine, LDAC)治疗不适合强化治疗的初诊 AML 患者,一项 III 期随机安慰剂对照试验也肯定了维奈克拉联合用药的疗效,其中维奈克拉联合 LDAC 组患者的中位 OS 为 8.4 个月,而 LDAC 组的患者仅为 4.1 个月^[19]。并且在一项关于 AML 真实世界证据(ARC)倡议研究中报告的治疗结果与 VIALE-A 中观察到的结果一致[ARC 研究中,接受低强度维奈克拉方案的患者的总有效率(CR+CRh+CRi)为 58.5%,而 VIALE-A 达到 CR+CRh 的患者为 64.7%]^[20]。

尽管维奈克拉单药治疗 AML 的临床疗效有限,但当与阿扎胞苷或 LDAC 联合使用时,临床反应和生存率显著提高。

2018 年 12 月,阿扎胞苷/地西他滨等 HMA 药物及 LDAC 联合维奈克拉方案获 FDA 批准用于新诊断的老年(年龄 ≥ 75 岁)或不能耐受标准化疗的年轻 AML 患者的治疗。虽然没有明确的实验数据说明一种 HMA 药物优于其中另一种,但是阿扎胞苷联合治疗的试验组明显高于其他 HMA 药物。

除此之外,基于此种联合方案在老年患者中的疗效,已经有研究者着手研究维奈克拉联合方案在年轻 AML 患者一线治疗(NCT03709758、NCT04038437)疗效的临床研究,也包括复发难治(NCT04070768、NCT03625505、NCT04330820、NCT04887857)、异基因 HSCT 移植后 MRD 阳性的 AML 或者骨髓增生异常综合征(MDS)患者(NCT04809181)的临床疗效,最终的结果拭目以待^[21]。

3 临床应用中尚需进一步完善的相关问题

新版 CSCO 恶性血液病诊疗指南对 Fit、Unfit、Frail 的成人 AML 患者(≥ 60 岁)的诱导缓解治疗,均有推荐应用维奈克拉在内的联合治疗方案。另外对在推荐人群中的详细用法用量也进行了规范,使其可以愈加规范地指导血液肿瘤科医生的临床用药。但是在实际的临床工作中仍然存在许多需要细化的问题。

3.1 维奈克拉治疗中的疗效监测及缓解后的细胞减少问题

与维奈克拉在 CML 患者中观察到的 TLS 相比,在 AML 患者群体中未发现相关的实验室或临床事件^[22]。但是指南中提出,针对初治 AML 患者,为了降低 TLS 临床事件的潜在风险,尤其是在第一治疗周期维奈克拉剂量递增阶段,仍建议住院治疗,如基线白细胞计数 $\geq 25 \times 10^9/L$ 或肾功能不全,建议治疗前增加相应处理措施降低 TLS 的发生风险。相关文献中也有人建议对于白细胞增多 $\geq 25 \times 10^9/L$ 的患者,应使用羟基脲降低循环负荷及水化和碱化尿液减少相关症状的发生,如果是有症状的白细胞增多,则考虑进行白细胞分离术。一旦白细胞计数低于 $25 \times 10^9/L$,可考虑再继续维奈克拉治疗^[17]。

另外需注意的是开始治疗后的血象包括骨髓象的监测问题及相应的处理措施,如是否可以常规使用细胞因子支持或是在低于一定水平后再对症给予输血支持,有人认为不鼓励常规使用,但如果达到形态学无白血病状态(morphologic leukemia-free state, MLFS)或 CRi,而在不明原因感染或骨髓抑制延长、血象难以恢复的情况下是可以考虑生长因子等对症支持治疗^[18, 23]。骨髓评估问题及后续方案调整问题目前也没有十分明确的说法。查阅文献发现,无论外周细胞计数如何,都建议在第 1 周期结束后,进行骨髓活检评估治疗反应。在第 1 周期达到 CR 后,如果血小板 $> 100 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophilic count, ANC) $> 1.0 \times 10^9/L$,建议继续进行第 2 周期的治疗,并且无需调整剂量。如果在第 1 周期后出现 CRi,可以中断治疗最多 2 周,使血液学得到恢复。如果血液学在 2 周之内恢复,仍可继续原剂量进行第 2 周期治疗。一旦达到 CR/CRi 后,骨髓抑制持续时间超过 2 周,考虑中断治疗直至血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 和 ANC $> 0.5 \times 10^9/L$,在第 2 周期中给予维奈克拉 21 d 一个周期治疗而非 28 d。如果在

第1周期治疗后,仍有白血病细胞残留,可考虑继续行第2周期治疗,如果第2周期仍未获得形态学缓解,提倡患者参与临床试验。一般长时间的骨髓抑制和后续周期的治疗中断是经常发生的,建议在每个周期延迟时逐步调整剂量^[24]。此外,关于维奈克拉联合用药产生的严重血液学不良反应,最近美国发表的一项真实世界研究显示,对于维奈克拉治疗周期延迟或给药持续时间的缩短所带来的治疗计划改变并不会改变疗效结果,但较长的中位 OS 却与维奈克拉治疗计划的改变相关($P=0.02$),强调了适当的维奈克拉管理对优化患者预后的重要性^[25]。

3.2 维奈克拉治疗过程中是否应该预防性抗真菌治疗 在考虑是否应该对接受维奈克拉(与 HMA 联合)治疗的成人 AML 进行抗真菌预防时,结合文献数据来看,预防抗真菌治疗的证据似乎并不高。但是对于接受联合治疗且具有侵袭性真菌感染高风险的成人 AML 患者,仍然有人建议预防性抗真菌治疗^[26],尤其是三唑类抗真菌药物,通常推荐在诱导治疗期间使用,泊沙康唑是首选药物。另外考虑三唑类抗真菌药物如泊沙康唑、伏立康唑等属于 CYP3A4 的强效抑制剂,所以在预防性抗真菌治疗时,药物相互作用问题不容忽视。在保证疗效的同时,一定要严密监测不良事件的发生,即使抗真菌治疗时维奈克拉的剂量调整可以降低成本,也必须在随机观察研究和专门的药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)研究中进行仔细评估^[27]。

最近在 VIALE-A 试验基础上开展的一项事后分析描述了启动维奈克拉+阿扎胞苷时早期 CYP3Ai 使用后的 OS、应答率和真菌感染率数据,同样得出对 AML 患者同时使用中/强效 CYP3Ai 和适当的维奈克拉剂量减少可能不会降低缓解率或生存率的结论。但是考虑到接受抗真菌药物治疗的人群数量有限,维奈克拉剂量减少与中强效的 CYP3Ai 长期影响仍需要在大型研究中加以解决^[28]。

3.3 维奈克拉在 AML 治疗中可能的耐药机制 尽管维奈克拉的初始反应率很高,但单独或联合使用维奈克拉治疗的 AML 患者通常会获得耐药性。有数据显示仍有 34% 的新诊断 AML 患者对维奈克拉与阿扎胞苷联合用药没有反应,且所有最初有反应的患者最终都会复发^[14,29]。耐药性发展对患者预后的临床影响尚不清楚。

Mecklenbrauck 等^[30]提出,通过使用靶向疗法,耐药克隆将比敏感克隆更具有增殖优势,抑制一个克隆可能不会阻止其他克隆的扩增。因此,针对不同途径的序贯疗法可能是克服耐药的一种方法。多项研究表明 BCL-XL 和 MCL-1 作为 BCL-2 的同系物,可以发挥与 BCL-2 相同的抗凋亡作用,但不会受到维奈克拉的抑制^[31-32]。Hormi 等^[33]提出 MCL-1 选择性抑制剂 AZD5991 可以显著并协同增强维奈克拉对 AML 细胞的抗白血病活性,其他几项研究也提出 MCL-1 抑制剂联合维奈克拉对 AML 细胞,特别是 AraC 耐药的 AML 细胞系表现出协同抗白血病活性^[34],在临床前模型中同样有效^[35]。除了直接靶向抑制 MCL-1 与 BCL-2 发挥协同作用外,研究指出可能存在一些其他通路途径间接作用于 MCL-1 发挥其协同抗肿瘤

瘤作用。目前这些耐药机制还都只是猜测,多项关于维奈克拉联合 MCL-1 抑制剂及其他靶向药物治疗 AML 的临床试验还在进行中,结果如何,尚不可知,以期在耐药性方面能够实现一定的突破。

4 总结

维奈克拉在临床上获批尚不足 1 年,便在老年不耐受标准化疗的 AML 患者治疗中取得了重大突破,也被纳入新版 CSCO 恶性血液病诊疗指南。但是考虑到联合方案中 AML 患者的两年生存率仍然低于 50%,目前可用疗法仍不太可能治愈,所以治疗方案尚需进一步改进。

虽然当前涉及维奈克拉在治疗过程中的一些剂量优化、疗效监测及原发或获得性耐药等细节问题尚未解决,但这仍然为加速新药研发,促进科研开展进步起到了正向循环作用,使得在临床工作中规范用药的同时,可以在实践中发现更多的问题,都有助于未来进一步完善指南,更好地造福广大血液肿瘤患者,助力早日实现“健康中国 2030”的目标。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 钱娟,黄红铭,王信峰,等.维奈克拉联合去甲基化药物治疗 42 例老年急性髓系白血病的疗效及安全性[J].中国临床研究,2023,36(3):415-420.
- [2] Qian J, Huang HM, Wang XF, et al. Venetoclax combined with demethylation agents in the treatment of 42 elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Chin J Clin Res, 2023, 36(3): 415-420.
- [3] 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.
- [4] Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy[J]. Ther Adv Hematol, 2019, 10: 2040620719882822.
- [5] DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(10): e724-e736.
- [6] Vogler M, Weber K, Dinsdale D, et al. Different forms of cell death induced by putative BCL2 inhibitors[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 1030-1039.
- [7] Albershardt TC, Salerni BL, Soderquist RS, et al. Multiple BH3 mimetics antagonize antiapoptotic MCL1 protein by inducing the endoplasmic reticulum stress response and up-regulating BH3-only protein NOXA[J]. J Biol Chem, 2011, 286(28): 24882-24895.
- [8] Lasica M, Anderson MA. Review of venetoclax in CLL, AML and multiple myeloma[J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 463.
- [9] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(9): 2026-2039.

- [9] Marzo I, Naval J. Bcl-2 family members as molecular targets in cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(8): 939-946.
- [10] Lessene G, Czabotar PE, Colman PM. BCL-2 family antagonists for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 989-1000.
- [11] Delbridge ARD, Grabow S, Strasser A, et al. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 99-109.
- [12] Scarfò L, Ghia P. Reprogramming cell death: BCL2 family inhibition in hematological malignancies[J]. *Immunol Lett*, 2013, 155(1/2): 36-39.
- [13] Liu H, Michmerhuizen MJ, Lao YB, et al. Metabolism and disposition of a novel B-cell lymphoma-2 inhibitor venetoclax in humans and characterization of its unusual metabolites[J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(3): 294-305.
- [14] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-629.
- [15] Kantarjian H, Short NJ, DiNardo C, et al. Harnessing the benefits of available targeted therapies in acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(12): e922-e933.
- [16] Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1106-1117.
- [17] DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 216-228.
- [18] Gangat N, Tefferi A. Venetoclax-based chemotherapy in acute and chronic myeloid neoplasms: literature survey and practice points[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(11): 122.
- [19] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
- [20] Garcia JS, Wolach O, Vachhani P, et al. Comparative effectiveness of venetoclax combinations vs other therapies among patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the AML real world evidence (ARC) initiative[J]. *Blood*, 2021, 138: 2328.
- [21] Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(2): 316-328.
- [22] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 311-322.
- [23] Griffiths EA, Roy V, Alwan L, et al. NCCN guidelines[®] insights: hematopoietic growth factors, version 1.2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5): 436-442.
- [24] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1345-1377.
- [25] Vachhani P, Flahavan EM, Xu T, et al. Venetoclax and hypomethylating agents as first-line treatment in newly diagnosed patients with AML in a predominately community setting in the US [J]. *Oncologist*, 2022, 27(11): 907-918.
- [26] Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHHS) and the European Leukemia Net (ELN)[J]. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1215-1226.
- [27] Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(5): e361-e373.
- [28] Jonas BA, DiNardo C, Fracchiolla N, et al. Use of CYP3A4 and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-a study [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(11): E422-E425.
- [29] Zhang Q, Riley-Gillis B, Han LN, et al. Activation of RAS/MAPK pathway confers MCL-1 mediated acquired resistance to BCL-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 51.
- [30] Mecklenbrauck R, Heuser M. Resistance to targeted therapies in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2023, 40(1): 33-44.
- [31] Punnoose EA, Levenson JD, Peale F, et al. Expression profile of BCL-2, BCL-XL, and MCL-1 predicts pharmacological response to the BCL-2 selective antagonist venetoclax in multiple myeloma models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 1132-1144.
- [32] Grant S. Rational combination strategies to enhance venetoclax activity and overcome resistance in hematologic malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1292-1299.
- [33] Horni M, Birsén R, Belhadj M, et al. Pairing MCL-1 inhibition with venetoclax improves therapeutic efficiency of BH3-mimetics in AML[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(5): 588-596.
- [34] Ramsey HE, Fischer MA, Lee T, et al. A novel MCL1 inhibitor combined with venetoclax rescues venetoclax-resistant acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12): 1566-1581.
- [35] Moujalled DM, Pomilio G, Ghiurau C, et al. Combining BH3-mimetics to target both BCL-2 and MCL1 has potent activity in pre-clinical models of acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 905-917.

收稿日期: 2022-12-27 修回日期: 2023-03-17 编辑: 叶小舟