

· 临床研究 ·

# 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

钱娟, 黄红铭, 王信峰, 王菲, 颜春霞

南通大学附属医院血液内科, 江苏 南通 226001

**摘要:** **目的** 探讨维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年不适合强化疗的急性髓系白血病(AML)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 8 月在南通大学附属医院接受维奈克拉联合去甲基化药物(地西他滨,阿扎胞苷)治疗的 42 例老年 AML 的临床资料,临床观察主要终点为完全缓解率(CR)、复合完全缓解率[CR+CR 伴血细胞不完全恢复(CRi)]、总反应率(ORR),次要终点是总生存(OS)及药物安全性。**结果** 所有患者中位随访时间为 5.0 个月,CR 为 9.5%,CRi 为 23.8%,CR+CRi 为 33.3%,ORR 为 66.7%。亚组分析示,初诊患者 ORR 为 66.7%,中位生存时间为 11 个月;复发患者 ORR 为 57.1%,中位生存时间为 12 个月;难治患者 ORR 为 85.7%,中位生存时间为 14 个月,三者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,缓解患者中位生存时间 14.0 个月,其 95%CI(12.3~15.7)个月,未缓解患者中位生存时间 2.0 个月,其 95%CI(0.1~6.1)个月,缓解患者的中位生存时间显著高于未缓解患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。42 例患者的血细胞发生了不同程度减少,其中粒细胞减少 35 例(83.3%),贫血 16 例(38.1%),血小板减少 10 例(23.8%);血液系统以外常见的主要为胃肠道反应,均能控制,未出现肿瘤溶解综合征。**结论** 维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年 AML 患者是安全有效的,且耐受性好,给无法进行强化疗的老年 AML 患者多一种治疗选择。

**关键词:** 急性髓系白血病; 老年; 维奈克拉; 去甲基化; 安全性; 地西他滨; 阿扎胞苷

**中图分类号:** R733.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)03-0415-06

## Venetoclax combined with demethylation agents in the treatment of 42 elderly patients with acute myeloid leukemia

QIAN Juan, HUANG Hong-ming, WANG Xin-feng, WANG Fei, YAN Chun-xia

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Corresponding author: HUANG Hong-ming, E-mail: hhmme@163.com

**Abstract: Objective** To explore the efficacy and safety of venetoclax combined with demethylation drugs in the treatment of elderly patients with AML unsuitable for intensive chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 42 elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) who were treated with venetoclax combined with demethylation drugs (decitabine, azacitidine) in the Affiliated Hospital of Nantong University from January 2020 to August 2022. The primary-end points in clinical observation were complete remission (CR), composite complete remission [CR+CR with incomplete blood count recovery (CRi)] and overall response rate (ORR), and the secondary end points were overall survival (OS) and drug safety. **Results** The median follow-up time of all patients was 5.0 months. The efficacy results were as follows: 9.5% CR, 33.3% CR+CRi and 66.7% ORR. Subgroup analysis showed that the ORR of newly diagnosed patients was 66.7%, with 11 months of the median survival time; the ORR of recurrent patients was 57.1%, with 12 months of the median survival time; and the ORR of refractory patients was 85.7%, with 14 months of the median survival time. There was no significant difference among three subgroups ( $P>$

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.020

基金项目: 南通市科技项目 (JCZ21030); 南通大学附属医院 2020 年教学研究项目 (Tfj20003)

通信作者: 黄红铭, E-mail: hhmme@163.com

出版日期: 2023-03-20

0.05). The median survival time of remission patients was significantly higher than that of patients without remission [14.0(12.3–15.7) months vs 2.0(0.1–6.1) months,  $P < 0.05$ ]. The blood cells of 42 patients decreased to different degrees, including 35 cases of granulocytopenia (83.3%), 16 cases of anemia (38.1%) and 10 cases of thrombocytopenia(23.8%). In addition, the common side effects were mainly gastrointestinal reactions, which were controlled, and no tumor lysis syndrome occurred. **Conclusion** In the treatment of elderly AML patients, venetoclax combined with demethylation drugs is safe, effective and well tolerated, and provides a treatment option for elderly AML patients who are not suitable for intensive chemotherapy.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia; Elderly; Venetoclax; Demethylation; Safety; Descitabine; Azacytidine

**Fund program:** Nantong Science and Technology Project(JCZ21030); Teaching Research Project of Affiliated Hospital of Nantong University in 2020(Tfj20003)

急性髓系白血病(AML)是老年性疾病,大部分患者发病时超过65岁,诊断时中位年龄达到68岁<sup>[1]</sup>。与年轻患者相比,老年AML患者存在较多的不良预后因素,如AML的细胞生物学特征<sup>[2]</sup>;基础疾病和器官功能受损,导致对化疗的耐受性下降,治疗相关死亡率升高<sup>[3-5]</sup>。因此,急需一种老年不适合强化疗的AML患者耐受且有效的治疗方法。

在血液恶性肿瘤疾病的治疗中,作为口服型Bcl-2选择性抑制剂的维奈克拉(venetoclax, VEN)被国内外研究者以单药或与其他药剂联用的形式用于临床治疗研究中<sup>[6-7]</sup>。对于不适合强化疗的老年AML患者,国外多项报道已经指出且认同VEN与去甲基化药物联合应用可以有效治疗疾病且具有安全性<sup>[8-9]</sup>。该药自上市以来,在复发/难治AML及老年AML中的疗效国内有零星报道<sup>[10]</sup>。本中心在治疗老年AML的前期探索中发现,VEN联合去甲基化药物的疗效尚可,因此继续扩大样本量,进一步评估该治疗方案在不适合强化疗的老年AML患者中的疗效和安全性。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2020年1月至2022年8月在南通大学附属医院进行VEN与去甲基化药物[地西他滨7例,阿扎胞苷(AZA)35例]联用的老年AML患者共42例,根据2013年意大利血液学学会、意大利实验血液学学会和意大利骨髓移植学会(SIE/SIES/GITMO)小组提出的Ferrara 2013标准<sup>[11]</sup>,该标准主要结合了年龄、体能状态及合并症等预后因素,42例患者参照标准均不适合进行强化疗。其中男性26例,女性16例,患者年龄为(71.6±7.4)岁。42例患者中初诊21例(50.0%),复发14例(33.3%),难治7例(16.7%)。主要基础疾病是高血压和糖尿病等,其中有2例患者伴有恶性肿瘤(1例肺癌,1例肠癌)。常见基因突变类型的患者中,发生

DNMT3A、FLT3-ITD、CEBPA及IDH2基因突变的患者分别有10、8、7、7例,两例患者未发生基因突变,其中有1例患者有10个基因突变。见表1。

**表1** 老年急性髓系白血病患者的临床特征  
**Tab. 1** Clinical characteristics of elderly patients with acute myeloid leukemia

项目	数据	项目	数据
基因突变[例(%)]		AML类型[例(%)]	
CEBPA	7(16.7)	M1	3(7.1)
DNMT3A	10(23.8)	M2	14(33.3)
FLT3-ITD	8(19.0)	M4	11(26.3)
IDH2	7(16.7)	M5	14(33.3)
NPM1	8(19.0)	缓解状态[例(%)]	
NRAS	6(14.3)	CR	4(9.5)
SRSF2	6(14.3)	CRi	10(23.8)
TET2	11(26.2)	PR	14(33.3)
白细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	5.5(2.4,23.4)	NR	14(33.3)
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	1.2(0.5,3.3)	血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	75.0±16.4
血小板( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	48.0(35.0,75.0)	骨髓原始细胞(%) <sup>a</sup>	53.5(34.0,81.9)

注:a为以 $M(Q_L, Q_U)$ 的形式表示。

**1.2 治疗方法** AZA 75 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天,或者地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天,VEN第1~2天剂量分别为100 mg和200 mg,从第3天起直至第28天保持400 mg剂量,这个过程中,6例患者因考虑肺部真菌感染,使用泊沙康唑或伏立康唑抗真菌治疗,调整VEN剂量至100 mg/d;8例患者有FLT3-ITD基因突变,加用FLT3抑制剂治疗;9例患者因用药后出现持续粒细胞缺乏(粒缺),故将VEN调整至200 mg/d;3例患者治疗过程中粒缺伴发热、感染,暂停口服VEN,患者的治疗时间最长为4个周期。发生骨髓抑制时予以抗感染、成分血输注、升白细胞、升血小板等对症治疗,直至将中性粒细胞绝对计数(ANC)控制在 $1.0 \times 10^9/L$ 以上,且脱离血小板及红细胞输注,感染控制后,VEN用量调整为200 mg/d或400 mg/d。

**1.3 疗效和不良反应** (1) 完全缓解(CR):表现为

没有髓外白血病出现, Auer 小体没有出现在原始细胞中, 骨髓原始细胞比例低于 5%,  $PLT > 100 \times 10^9/L$ 。以及外周血  $ANC > 1.0 \times 10^9/L$ 。(2) CR 伴血液学不完全恢复 (CRi) 的表现: 除了  $PLT < 100 \times 10^9/L$ , 或者外周血  $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ , 其他标准同 CR 一样。(3) 部分缓解 (PR): 是在药物治疗后, 骨髓原始细胞的降低程度高于 50%, 下降至 5%~25%, 且外周血细胞数目无异常<sup>[12]</sup>。(4) 形态学无白血病状态 (MLFS): 骨髓原始细胞比例在 5% 以下, 无白血病的体征和症状, 也无白血病细胞, 同时也无髓外白血病。用药治疗后, 疗效达到 CR、CRi、PR、MLFS 的患者比例总和为 ORR<sup>[13]</sup>。(5) 若患者状态未达到 CR 或 PR 则表示未缓解 (NR)。患者从开始 VEN 治疗到最后一次随访、失访或死亡的时间被定义为总生存时间 (OS)。本研究以 NCI 常见不良事件术语标准 4.0 版为准, 报告和分级全部不良事件<sup>[14]</sup>。

1.4 随访 随访方式为微信或电话, 随访截止日期为 2022 年 8 月 31 日。

1.5 统计学方法 所有分析均使用 SPSS 23.0 软件进行。分析连续性资料前需要采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验其正态性, 具有正态性的数据以  $\bar{x} \pm s$  的形式展示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 而非正态分布的定量数据则以  $M(Q_L, Q_U)$  的形式展示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。分类资料采用样本量 (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。用 Kaplan-Meier 法对生存信息作图, Log-rank 检验进行组间比较。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疗效评价 本研究 42 例老年 AML 患者, 随访时间以  $M(Q_L, Q_U)$  表示, 为 5.0(2.0, 8.8) 个月 (图 1)。复合完全缓解率 (CR+CRi) 为 33.3%, 总反应率 (ORR, CR+CRi+PR) 为 66.7%。在常见基因突变类型的患者中, CEBPA、DNMT3A、SRSF2 和 TET2 基因突变患者的缓解情况较好, 缓解率分别为 85.7% (6/7), 90.0% (9/10), 83.3% (5/6) 和 72.7% (8/11), 而 FLT3 基因和 TP53 基因突变患者恢复较差, 分别为 37.5% (3/8) 和 40.0% (2/5), 此外, NPM1 和 NRAS 基因突变的患者缓解例数和未缓解例数相同, 均占 50% (图 2)。亚组分析, 初诊患者 ORR 为 66.7%, 中位生存时间为 11 个月; 复发患者 ORR 为 57.1%, 中位生存时间为 12 个月; 难治患者 ORR 为 85.7%, 中位生存时间为 14 个月, 差异无统计学意义, 并且患者的 ORR 与 AML 分型、初诊时骨髓原始细胞比例及

ECOG 评分无关。见表 2。

患者的缓解状态与初诊原始细胞比例、中性粒细胞计数、治疗的疗程数有关 ( $P < 0.05$ ), 即缓解患者的初始原始细胞比例和中性粒细胞计数均低于未缓解患者, 且缓解患者的疗程数高于未缓解患者。而患者的年龄和性别、白细胞计数、血红蛋白水平和血小板计数, 以及患者的疾病亚型和诊断均与患者的缓解状态无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。缓解患者中位生存时间 14.0 个月, 其 95% CI (12.3~15.7) 个月, 未缓解患者中位生存时间 2.0 个月, 其 95% CI (0.1~6.1) 个月, 缓解患者的中位生存时间显著高于未缓解患者, 且差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 19.537, P < 0.01$ )。见图 3。

2.2 不良反应 截至 2022 年 8 月 31 日, 42 例患者中, 有 22 例 (52.4%) 存活, 15 例 (35.7%) 死亡, 5 例 (11.9%) 失访。死亡原因包括疾病进展 7 例、复发 4 例、死于并发症 4 例。所有患者均出现了三级以上的血液学不良反应, 表现为中性粒细胞减少的有 32 例 (76.2%), 贫血 23 例 (54.8%), 血小板减少 30 例 (71.4%), 同时还有肺部感染 (23.8%)、恶心 (45.2%)、呕吐 (38.1%) 等最普遍存在的非血液学不良反应。此外, 这期间有 3 例因重度粒缺合并感染停用 VEN 一段时间。无肿瘤溶解综合征 (TLS) 发生。

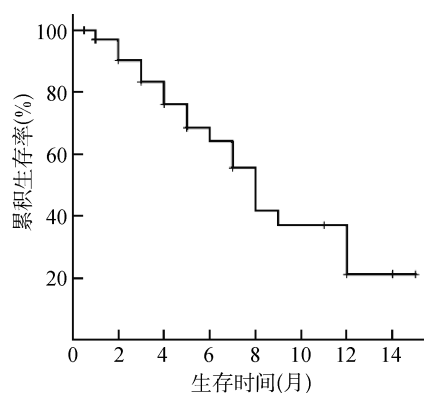


图 1 患者生存曲线

Fig. 1 Patient's survival curve

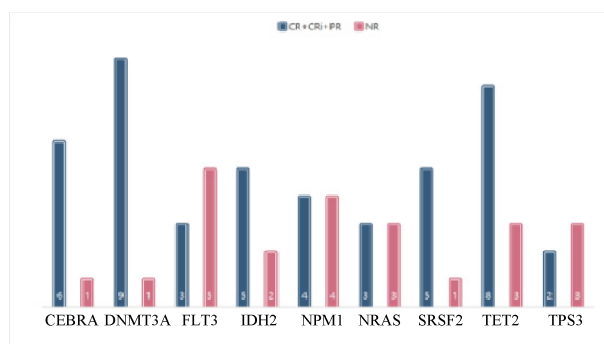


图 2 不同基因类型的缓解情况

Fig. 2 Remission of different gene types

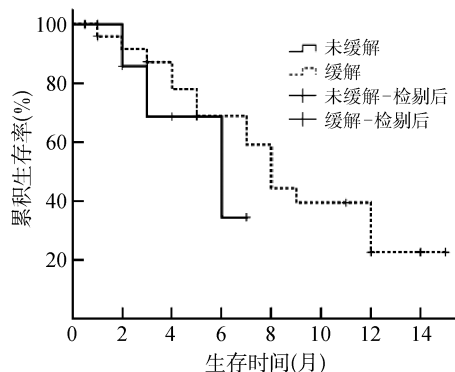
**表 2** 患者疗效评价及生存情况  
**Tab. 2** Efficacy evaluation and survival of patients

特征	例数	疗效评价				生存评估		
		CR/CRi/PR (例)	ORR [例(%)]	$\chi^2$ 值	P 值	中位生存时间(月)	$\chi^2$ 值	P 值
患者总数	42	4/10/14	28 (66.7)			12		
诊断				1.588	0.510		0.239	0.887
初诊	21	2/6/6	14 (66.7)			11		
复发	14	1/1/6	8 (57.1)			12		
难治	7	1/3/2	6 (85.7)			14		
AML 类型				1.913	0.701		1.935	0.586
M1	3	0/0/1	1 (33.3)			0.5		
M2	14	0/5/5	10 (71.4)			11		
M4	11	1/3/4	8 (72.7)			7		
M5	14	3/2/4	9 (64.3)			12		
骨髓原始细胞数				1.152	0.629		0.007	0.997
<30%	9	1/3/3	6 (77.8)			5		
30%~50%	11	1/3/4	8 (72.7)			8		
>50%	22	2/4/7	14 (59.1)			12		
ECOG 评分				8.004	0.013		0.212	0.899
2 分	3	1/1/0	2 (66.7)			14		
3 分	24	3/7/10	20 (83.3)			11		
4 分	15	0/2/4	6 (40.0)			14		

**表 3** 患者临床特征与缓解状态的相关分析  
**Tab. 3** Correlation analysis between clinical characteristics and remission status of patients

临床特征	缓解 (n=28)	未缓解 (n=14)	t/Z/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	72.7 $\pm$ 8.0	68.6 $\pm$ 5.7	1.321	0.194
初始原始细胞 (%) <sup>a</sup>	43.0 (32.0, 73.0)	76.0 (49.1, 91.0)	2.267	0.029
白细胞 ( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	3.3 (2.4, 18.6)	0.8 (0.3, 1.7)	0.784	0.433
中性粒细胞 ( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	0.8 (0.3, 1.7)	3.0 (1.1, 5.2)	2.075	0.038
血红蛋白 (g/L, $\bar{x}\pm s$ )	76.9 $\pm$ 18.2	71.4 $\pm$ 11.9	1.026	0.311
血小板 ( $\times 10^{12}/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	55.1 $\pm$ 31.2	52.9 $\pm$ 32.5	0.208	0.837
性别 (例)			3.231	0.072
男	20	6		
女	8	8		
疗程数 (例)			13.793	<0.001
$\leq 1$ 次	9	13		
>1 次	19	1		
诊断 (例)			1.588	0.510
初诊	14	7		
复发	8	6		
难治	6	1		
AML 类型 (例)			1.913	0.701
M1	1	2		
M2	10	4		
M4	8	3		
M5	9	5		

注: a 为以  $M(Q_L, Q_U)$  的形式表示。



**图 3** 缓解患者与未缓解患者的中位生存时间  
**Fig. 3** Median survival time between patients with remission and patients without remission

### 3 讨论

老年 AML 患者与 <60 岁 AML 患者相比,基础疾病多、体能状态差,不良生物学特征多,难以耐受高强度化疗,早期病死率高,容易复发,长期生存率低,整体预后差,因此,临床上一直在寻求老年患者高效且安全的治疗方案。

VEN 是小分子抑制剂,它作用于 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (BCL-2),可以直接结合 BCL-2 蛋白的 BH3 结合槽,释放促凋亡蛋白,聚合、破坏线粒体外膜,然后将细胞色素 C 放出,并激活半胱天冬酶,促使肿瘤

细胞凋亡,且与去甲基化药物联合用于体外 AML 细胞系亦表现出明显的抑制作用,其机制是通过抑制氨基酸摄取从而减少白血病干细胞氧化磷酸化,导致白血病干细胞的死亡<sup>[15-18]</sup>。近年来,国内外均有相关文献报道 VEN 联合去甲基化药物的治疗效果<sup>[19-24]</sup>。Pratz 等<sup>[19]</sup>报道初治不适合强诱导化疗的 AML 患者 AZA+VEN 组 CR/CRi 达到 23.4%,而单用 AZA 组仅 7.6%,进一步分析,AZA+VEN 组 CR/CRi 中有 41% 的患者可测量的残留疾病 (MRD) < 10<sup>-3</sup>,而取得 MRD 阴性 (MRD-) 患者的总生存 (OS)、无事件生存 (EFS)、应答持续时间 (DOR) 更长。

本研究中,老年 AML 患者 CR 4 例 (9.5%), CRi 患者 10 例 (23.8%), PR 患者 14 例 (33.3%), 复合完全缓解率为 33.3%, 总反应率为 66.7%, 与国外报道的 VEN 联合用药对复发/难治性 AML 的治疗反应率为 18%~63.6% 相符<sup>[23]</sup>。在亚组分析中,患者的 ORR 与疾病状态 (初诊、复发、难治)、AML 类型、骨髓原始细胞及体能状态无关,但与基因突变类型相关,CEBPA、DNMT3A、SRSF2 和 TET2 基因突变类型的缓解率较 FLT3、TP53 基因突变的缓解率高,而预后不良基因更多见于复发/难治的 AML 患者。VEN 联合 AZA 显著提高伴有重要基因突变患者的缓解率,比如 IDH1/IDH2、NPM1 等<sup>[24]</sup>。Aldoss 等<sup>[25]</sup>在针对复发/难治 AML 患者进行药物联用的研究中得出 AZA+VEN 联合用药的 CR/CRi 率为 46%。表示这两种药物或许是协同发挥作用的,主要体现为 AZA 降低 MCL-1 水平的同时,延缓 VEN 耐药性的出现,又能激活 AML 细胞中的 BAX 和线粒体凋亡,二者在体外协同杀伤白血病细胞,并在体内表现出联合抗肿瘤活性<sup>[26]</sup>。在 CR/CRi 患者中,52% 患者在联合治疗 4 个疗程后达到 MRD-, 另有 48% 患者需要 4 个以上的疗程达到 MRD-, 已取得缓解,但暂时未能达到 MRD- 的患者,继续治疗以获得 MRD- 可延长生存<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,患者的缓解状态与治疗的疗程数有关,获得 CR/CRi 的中位疗程为 1.4 个疗程,获得首次 CR 大多在 1 个疗程治疗后。因此,如果患者 2 个疗程联合方案未能达到缓解,可以考虑调整治疗方案,有助于降低因持续接受 VEN 联合治疗出现的感染和出血风险<sup>[27]</sup>。而有效的患者继续原方案治疗,以期获得深度的缓解,因此缓解患者的疗程数高于未缓解患者,且进一步分析提示缓解患者的中位生存时间显著高于未缓解患者。

药物安全性方面,患者均出现血细胞计数异常减少的情况,且减少程度不一。其中,粒细胞减少、血小

板减少、贫血等血液学不良反应均为 3 级以上,对症处理后能恢复,不影响药物的持续使用,23% 患者出现粒细胞缺乏伴发热,严重者败血症,予以暂停化疗并积极抗感染治疗,部分患者血细胞能恢复,但仍有小部分患者持续 3 级以上血细胞减少,因此采用 VEN 减量、延长治疗间歇期的策略。非血液系统不良反应为 1~2 级,包括胃肠道功能或肝功能异常等,这些症状可通过治疗缓解,所有患者都未出现肿瘤溶解综合征。

综上所述,VEN 联合去甲基化药物对于老年不适合强化疗的 AML 患者,安全、低毒、有效、耐受性良好。但本研究样本量较小,且属于单中心结果,未来将扩大病例数,进一步探索该联合方案对于不同基因组合的疗效,以及获得 CR 后的维持治疗。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Kreutmair S, Pfeifer D, Waterhouse M, et al. First-in-human study of WT1 recombinant protein vaccination in elderly patients with AML in remission: a single-center experience [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(12): 2913-2928.
- [2] 田发青,张连生,李举亨,等. Venetoclax 联合阿扎胞苷治疗老年急性髓系白血病/髓系肉瘤三例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8): 694-696.  
Tian FQ, Zhang LS, Li JH, et al. Venetoclax combined with azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia or myeloid sarcoma: three cases reports and literature review [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(8): 694-696.
- [3] Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive therapies [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 280.
- [4] Kantarjian HM, DiNardo CD, Noguera-Gonzalez GM, et al. Results of second salvage therapy in 673 adults with acute myelogenous leukemia treated at a single institution since 2000 [J]. *Cancer*, 2018, 124(12): 2534-2540.
- [5] Chen Y, Yang T, Zheng X, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4182.
- [6] Scheffold A, Jebaraj BMC, Stilgenbauer S. Venetoclax: targeting BCL2 in hematological cancers [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 212: 215-242.
- [7] 金洁. 急性髓系白血病的新药治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(3): 174-176.  
Jin J. New drug therapy for acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Hematol*, 2019, 32(3): 174-176.
- [8] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.

- [9] 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.
- [10] 黄磊,叶晨静,吴超,等.阿扎胞苷联合 venetoclax 治疗新诊断老年急性髓系白血病的临床观察[J].*内科理论与实践*,2021,16(3): 178-182.
- Huang L, Ye CJ, Wu C, et al. Clinical observation of the combination therapy of azacitidine and venetoclax in newly diagnosed, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Intern Med Concepts & Pract*, 2021, 16(3): 178-182.
- [11] Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making[J]. *Leukemia*, 2013, 27(5): 997-999.
- [12] Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1020-1030.
- [13] Liu B, Guo Y, Deng L, et al. The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hematology*, 2020, 25(1): 414-423.
- [14] Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, et al. Feasibility of implementing the patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events in a multicenter trial: NCCTG N1 048[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): 3120-3125. JCO2018788620.
- [15] Yalniz FF, Wierda WG. Targeting BCL2 in chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1287-1304.
- [16] Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, et al. 5-azacitidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3371-3383.
- [17] Bogenberger JM, Delman D, Hansen NN, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacitidine in myeloid malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(1): 226-229.
- [18] Jones CL, Stevens BM, D'Alessandro A, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 724-740.e4.
- [19] Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Measurable residual disease response and prognosis in treatment-naïve acute myeloid leukemia with venetoclax and azacitidine[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8): 855-865.
- [20] 于文静,贾晋松,王婧,等.维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的近期疗效:单中心数据[J].*中华血液学杂志*,2022,43(2):134-140.
- Yu WJ, Jia JS, Wang J, et al. Short-term efficacy of venetoclax combined with azacitidine in acute myeloid leukemia: a single-institution experience[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(2): 134-140.
- [21] 刘霄虹,武莹,黄晓军,等.维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 NPM1/IDH1 突变急性髓系白血病复发患者获持久分子学缓解 1 例[J].*中华血液学杂志*,2022,43(2):166.
- Liu XH, Wu Y, Huang XJ, et al. Durable molecular remission in a patient with relapsed NPM1/IDH1 mutant acute myeloid leukemia treated with venetoclax combined with azacitidine: a case report[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(2): 166.
- [22] 杨莉莉,王淑君,胡婉贞,等.阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效分析[J].*临床血液学杂志*,2022,35(7):512-516,521.
- Yang LL, Wang SJ, Hu WZ, et al. Clinical analysis of azacitidine combined with venetoclax in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Hematol*, 2022, 35(7): 512-516, 521.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Aldoss I, Yang D, Pillai R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): E253-E255.
- [26] Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, et al. 5-azacitidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3371-3383.
- [27] 张文荟,陈香丽,陈玉清,等.高三尖杉酯碱联合阿扎胞苷与 Venetoclax 治疗难治/复发急性髓系白血病疗效观察[J].*新乡医学院学报*,2021,38(6):580-584.
- Zhang WH, Chen XL, Chen YQ, et al. Effect of the combination of homoharringtonine, azacitidine and venetoclax in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2021, 38(6): 580-584.

收稿日期:2022-10-15 修回日期:2022-12-14 编辑:王宇