

维奈克拉在急性髓系白血病中的研究进展

李 贺, 陈智超*

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘 要

维奈克拉(venetoclax, VEN)是一种靶向B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2)的特异性抑制剂。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, VEN单药表现出良好的耐受性, 但是疗效有限。VEN联合低甲基化药物或低剂量阿糖胞苷在AML中取得了显著的疗效, 为老年或无法耐受强化化疗的AML患者带来了新的治疗选择。VEN联合强化化疗、靶向治疗和免疫治疗等临床试验的初步结果也表现出良好的疗效, 为AML患者提供更多治疗可能。同时, 使用VEN引发的不良反应和治疗过程中可能产生的耐药问题也需要关注。本文对VEN在AML中的最新研究进展以及其不良反应和耐药机制进行综述, 以期为AML治疗提供更多可行方案。

关键词

维奈克拉, 急性髓系白血病

Progress of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia

He Li, Zhichao Chen*

Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Venetoclax (VEN) is a specific inhibitor that targets B-cell lymphoma-2 (BCL-2). In acute myeloid leukemia (AML), VEN monotherapy shows good tolerability, but its efficacy is limited. However, when combined with hypomethylating agents or low-dose cytarabine, VEN has shown high effec-

*通讯作者。

文章引用: 李贺, 陈智超. 维奈克拉在急性髓系白血病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4004-4011.
DOI: 10.12677/acm.2024.142556

tiveness in AML treatment. This combination therapy provides a new opportunity for patients with AML, especially the elderly or those who cannot tolerate intensive chemotherapy. Preliminary results from clinical trials combining VEN with intensive chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy have also demonstrated good efficacy. These findings offer more treatment options for patients with AML. It is also important to note that adverse reactions and drug resistance may occur due to the use of VEN. This review reports the latest research progress of VEN in AML as well as its adverse reactions and drug resistance mechanisms, aiming to present more viable therapeutic options for AML.

Keywords

Venetoclax, Acute Myeloid Leukemia

Copyright © 2024 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

AML 是一组以未成熟的髓系造血干细胞增殖和异常分化为特征的血液恶性肿瘤,是成人最好发的一种急性白血病。目前 AML 的治疗方案以联合化疗、造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)为主[1]。然而,大多数患者还是会复发,5 年总生存(OS)率较低。根据 SEER 数据库,65 岁以下患者 5 年 OS 不足 40%,65 岁及以上患者的 5 年 OS 仅为 11%。随着细胞遗传学和分子学方面的研究进展,确定了多种 AML 的分子和免疫治疗靶点,靶向药物的发展为 AML 的治疗带来了新突破。

BCL-2 家族蛋白在线粒体凋亡途径中起重要作用。当细胞内出现死亡信号时,促凋亡蛋白 BH3-only 蛋白抑制抗凋亡蛋白 BCL-2,刺激凋亡效应分子 BAX/BAK, BAX/BAK 激活并发生寡聚化,使线粒体外膜透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),进而导致线粒体细胞色素 C 释放、caspase 级联激活,最终导致细胞凋亡。BCL-2 蛋白可以拮抗 BH3-only 蛋白,抑制这一过程[2]。这三组蛋白通过相互作用调控线粒体外膜的通透性,平衡细胞的生存与死亡。然而,抗凋亡蛋白 BCL-2 在 AML 等多种血液系统恶性肿瘤和实体瘤中过表达,打破了促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的平衡,抑制肿瘤细胞凋亡,并导致肿瘤细胞化疗耐药。

VEN 是抗凋亡蛋白 BCL-2 的特异性抑制剂,靶向结合 BCL-2,释放出 BCL-2 螯合的 BIM 蛋白,后者激活 BAX/BAK,导致 MOMP 和细胞凋亡[3]。目前,VEN 已获得 FDA 批准联合低甲基化药物(HMAs)或低剂量阿糖胞苷(LDAC)治疗老年或不适合强化化疗的 AML 患者。国内也已经将 VEN 联合 HMAs/LDAC 作为不适合强化化疗的 AML 患者的治疗方案[4][5]。此外,VEN 联合强化化疗、靶向治疗和免疫治疗等临床试验都在进行中。本文将对 VEN 在 AML 中的研究进展进行概述。

2. VEN 在 AML 中的应用

2.1. VEN 单药

VEN 单药治疗 AML 的 II 期临床试验共纳入 32 例 AML 患者,其中 30 例复发/难治 AML (R/R AML) 患者,2 例不适合强化化疗的初诊 AML (ND AML)患者[6]。仅 2 例患者(6%)达到完全缓解(CR),4 例患者(13%)达到 CR 伴血液学不完全恢复(CRi),CR/CRi 为 19%,中位总生存期(mOS)为 4.7 个月。其中携带

IDH1/2 突变的患者 CR/CRi 率达到 33%; 但是 3 例同时伴有 IDH1/2 突变和 FLT3-ITD 突变的患者未达到 CR/CRi, 且对 VEN 反应持续时间较短。这表明 IDH1/2 突变的 AML 细胞可能对 VEN 具有一定的敏感性, 且 AML 患者中可能存在对 VEN 敏感/耐药的亚群。

患者的主要不良反应为胃肠道和血液学反应, 主要表现为恶心、呕吐、腹泻, 以及粒细胞缺乏伴发热。该项研究中未出现肿瘤溶解综合征(tumour lysis syndrome, TLS)事件。总体而言, VEN 单药在 AML 患者中疗效有限, 但是耐受性良好, 为评估 VEN 联合其他药物治疗 AML 提供了可靠的研究基础。

2.2. VEN 联合用药

2.2.1. VEN 联合 HMAs/LDAC

基于 Venetoclax 在 R/R AML 患者中显示出一定的疗效和良好的耐受性[6], VEN 联合 HMAs/LDAC 开展了一系列临床试验。

VIALE-A III 期临床试验显示, 与 AZA 单药相比, VEN 联合 AZA 能够明显提高不适合强化化疗的老年 ND AML 患者的 CR/CRi 率(66.4% vs 28.3%) [7]。在 IDH1/2 突变(75.4% vs 10.7%)、FLT3 突变(72.4% vs 36.4%)、NPM1 突变(66.7% vs 23.5%)和 TP53 突变(55.3% vs 0%)等分子亚组中的 CR/CRi 率也显著提高。AZA 联合 VEN 还显著延长了患者的 Mos (14.7 个月 vs 9.6 个月)。然而, 与单独使用 AZA 相比, AZA 联合 VEN 的副作用发生率也升高, 其中粒细胞缺乏伴发热的发生率明显高于对照组(42% vs 19%)。虽然 VEN 联合 DEC 没有进行 III 期临床试验, 但是 D. Kwag 等人进行了一项倾向评分匹配分析, 首次提供真实世界证据证明 VEN 联合 DEC 比 DEC 单药治疗≥65 岁的 ND AML 患者具有更好的疗效。VEN + DEC 组 mOS 长于 DEC 组(13.4 个月 vs 8.3 个月)。两组患者 30 天(2.7% vs 9.5%)和 60 天(9.5% vs 18.9%)死亡率无差异, 住院率和输血率中位数无差异[8]。

VIALE-C III 期临床试验评估了 VEN 联合 LDAC 在不适合强化化疗的 ND AML 患者中的疗效和安全性[9]。与 LDAC 单药相比, VEN 联合 LDAC 能够显著提高患者的 CR/CRi (48% vs 13%), 延长患者的 Mos (8.4 个月 vs 4.1 个月), 患者的输血独立率也明显更高。在分子亚组分析中, VEN 联合 LDAC 在大多数亚组中(FLT3 突变除外)也显示出更长的 mOS 和更高的缓解率, 特别是在携带 NPM1 和 IDH1/2 基因突变的患者中, 生存结果得到显著改善。而对于无 NPM1 突变的 FLT3 突变患者, 无论是联合组还是安慰剂组的 CR/CRi 率都较低, NPM1 和 FLT3 均突变的患者, 两组的 CR/CRi 率达到了 100%。VEN 联合 LDAC 在 AML 患者中的主要不良反应为粒细胞缺乏伴发热(32%和 29%)、粒细胞减少(47%和 16%)、血小板减少(45%和 37%)。

Kadia 等人发现交替使用克拉屈滨(CLAD) + LDAC + VEN 和 AZA + VEN 在老年或不适合强化化疗的 ND AML 患者中疗效显著[10]。患者在第 1 和第 2 疗程接受 CLAD + LDAC + VEN 治疗, 在第 3 和第 4 疗程接受 AZA + VEN 治疗。第 1 个疗程根据伴随的 CYP3A4 抑制剂调整 VEN 剂量, 后续疗程根据可检测残留病(Measurable residual disease, MRD)和耐受性确定。2 个疗程 CLAD + LDAC + VEN 和 2 个疗程 AZA + VEN 之间交替进行巩固治疗, 中位疗程数为 3 (范围 1~18)。93%的患者达到 CR/CRi, 其中 84%的患者达到 MRD 阴性。首次缓解后, 34%的患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。随访 22.1 个月, mOS 未达到, 估计 1 年和 2 年 OS 率分别为 72.9%和 63.5%。此方案为老年或者不适合强化化疗的 ND AML 患者提供了一种有效的治疗选择。

R/R AML 患者的缓解率低、生存期短、预后较差, 需探索新的治疗方案。在 R/R AML 患者中, VEN 联合 HMAs/LDAC 的总体 CR/CRi 率约为 24%~45%, mOS 约 6~9 个月[11] [12] [13]。此外, VEN + AZA 联合高三尖杉酯碱(HHT)在 R/R AML 患者中的 CR/CRi 率达到 70.8%, 其中 58.8%的患者达到 MRD 阴性, 患者的 mOS 为 22.1 个月[14]。最常见的 3~4 级不良反应为粒细胞缺乏伴发热(37.4%)、败血症(11.4%)和

肺炎(21.9%)。VAH 是一种很有潜力的挽救治疗方案,且患者的耐受性良好。目前 VAH 方案治疗 R/R AML 患者的 III 期临床试验(NCT05457361)正在进行中。

2.2.2. VEN 联合强化化疗

33 例 AML 患者接受 VEN 联合柔红霉素和阿糖胞苷(DA)方案治疗,1 个周期后,总体 CR/CRi 率达 91%。在获得 CR/CRi 的患者中,97%的患者 MRD 水平为阴性。中位随访时间为 11 个月,mOS 尚未达到,估计 1 年 OS 率为 97%[15]。

在氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和去甲氧柔红霉素联合 VEN (FLAG-IDA + VEN)治疗 ND-AML 和 R/R-AML 的临床试验中,ND AML 的总体反应率(ORR)达到 98%,复合缓解率(CR + Cri + 完全缓解伴部分血液学恢复[CRh])为 89% [16]。在获得缓解的患者中,93%的患者 MRD 为阴性。此外,60% 的患者在获得缓解后进行了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。中位随访时间约 20 个月,中位无事件生存期(EFS)和 OS 尚未达到。估计 1 年 EFS 和 OS 率分别为 64%和 76%。在 R/R-AML 中,ORR 为 70%,复合缓解率为 61%。在获得缓解的患者中,79%达到 MRD 阴性。46%的患者接受 allo-HSCT,allo-HSCT 使患者的 OS (mOS 未达到;1 年 OS 为 87%)得到显著改善[17]。FLAG-IDA 联合 VEN 可使大部分患者获得较高的 MRD 阴性缓解率,并在适当的情况下过渡到 allo-HSCT。

VEN 联合克拉屈滨、去甲氧柔红霉素和阿糖胞苷(CLIA)的临床试验共纳入 46 例 ND AML 患者和 4 例高危 MDS 患者,其中 41 例接受 VEN 联合 CLIA 治疗方案,9 例 FLT3 突变患者接受 VEN + CLIA + FLT3 抑制剂治疗[18]。总体 CR/CRi 为 94% (其中 VEN + CLIA 治疗组为 95%,VEN + CLIA + FLT3 抑制剂为 89%)。45 例可评估 MRD 的患者中 37 例(82%)达到 MRD 阴性,29 例(62%)在首次缓解后进行 allo-HSCT。中位随访时间为 13.5 个月,mOS 未达到。估计 1 年 OS 为 85%。

综上,在可耐受化疗的患者中,VEN 联合强化化疗疗效确切,患者可获得较高的 CR/CRi 率和 MRD 转阴率。然而,在 VEN+DA 临床试验中,患者恢复血细胞计数的中位时间为 21 天,在 VEN 联合 FLAG-IDA 和 VEN 联合 CLIA 的临床试验中则需要约一个月[15] [16] [18]。骨髓抑制仍是一大问题。

VEN 联合 DA (2 + 6)方案诱导治疗 1 个周期后,患者的 CR/CRi 率为 90.5%,MRD 阴性率为 87.9%。患者 mOS 未达到,估计 1 年 OS 率为 83.1% [19]。所有患者都出现中性粒细胞和血小板减少。中性粒细胞和血小板的中位恢复时间分别为 13 天(5~26)和 12 天(8~26)。VEN 联合 DA (2 + 5)方案诱导治疗 1 个周期后,CR 率为 83.3% [20]。经过 2 个周期的诱导治疗后,CR 率为 91.7%,MRD 阴性率为 83.3%。患者 mOS 也未达到。所有患者均在诱导治疗期间出现中性粒细胞减少、贫血和血小板减少。第一个诱导周期后,患者中性粒细胞和血小板的中位恢复时间为 20.0 (18.75~22.0)天。

综上,在 ND AML 患者中,VEN 联合减低剂量 DA 方案方案耐受性好,并且疗效显著。能够与 VEN 联合 DA/FLAG-IDA/CLIA 方案获得相似的 CR/CRi 率,同时使患者的骨髓抑制期缩短。

2.2.3. VEN 联合靶向治疗

FLT3 突变是 AML 最常见的突变之一,与野生型 FLT3 相比,FLT3 突变的 AML 患者预后较差[1]。目前,FDA 批准的 FLT3 抑制剂包括索拉菲尼(sorafenib)、米哚妥林(midostaurin)、奎扎替尼 (quizartinib)、吉列替尼(gilteritinib)等。临床前研究表明,FLT3 抑制剂与 VEN 在 FLT3 突变的 AML 中具有协同作用[21]。Gilteritinib 与 VEN 的 I 期临床试验显示出较高的 mCRc (CR + CRh + Cri + MLFS)率和 FLT3 分子应答率 [22],但是需要中断剂量以减轻骨髓抑制。Quizartinib 联合 VEN 的临床研究(NCT03735875、NCT03661307)正在进行中。

IDH1/2 突变发生在约 20%的 AML 患者中,其与疾病进展及治疗相关[23]。研究发现,IDH1/2 突变 AML 患者对 VEN 治疗更为敏感[24]。艾伏尼布(ivosidenib)和恩西地平(enasidenib)分别是 IDH1 和 IDH2

抑制剂。临床前研究表明, enasidenib 能够增强 VEN 在 IDH2 突变 AML 中的敏感性[25], 提示 VEN 联合 IDH1/2 抑制剂的治疗潜能。Jasra 等报道 1 例 60 岁女性难治性 AML 患者, 经过 AZA + VEN + enasidenib 治疗后取得 CR [26]。目前 ivosidenib 和 enasidenib 联合 VEN 在 IDH1/2 突变的 AML 中的 I/II 期临床试验 (NCT04774393、NCT04092179) 正在进行中。

2.2.4. VEN 联合免疫治疗

CD33 是一种糖基化跨膜蛋白, 其在 AML 细胞中普遍高表达, 因此是一个非常有潜力的 AML 治疗靶点[27]。吉妥珠单抗奥佐米星 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO) 是一种靶向 CD33 的单克隆抗体, 2017 年, GO 被 FDA 批准用于治疗 CD33+ AML 患者。目前评估 GO 联合 VEN 治疗 CD33+ R/R AML 患者的安全性和有效性的 Ib 期临床试验 (NCT04070768) 正在进行中。

CD47 是一种用于逃避吞噬信号的跨膜蛋白, 在 AML 细胞中表达上调, 使 AML 细胞逃避吞噬[28]。Magrolimab 是一种抗 CD47 的单克隆抗体, 与 AZA 联合治疗 AML 的 Ib 期临床试验显示出良好的疗效和耐受性[29]。目前, Magrolimab 联合 VEN + AZA 在 AML 中的临床试验 (NCT04435691、NCT04778397、NCT05079230) 正在进行中。

CD123 是白细胞介素-3 (IL-3) 受体的一个亚基, 约 80% 的 AML 表达 CD123 [30]。Tagraxofusp (TAG) 是首个获批靶向 CD123 的药物。TAG 联合 AZA + VEN 治疗 AML 的 Ib 期临床试验中, 患者的应答 (CR/CRi/MLFS) 率为 69% [30], 其中 71% 的患者 MRD 阴性。中位 OS 和 EFS 分别为 14 个月和 8.5 个月。

3. VEN 在 AML 中的问题

3.1. VEN 不良反应

AML 患者对 VEN 治疗的总体耐受性良好, 最常见的不良反应为胃肠道和血液学反应, 主要为恶心、呕吐、腹泻、贫血、粒细胞减少和粒细胞缺乏伴发热等[6]。导致减量或停药的主要不良反应是粒细胞缺乏伴发热、粒细胞减少和血小板减少[7]。因此, 在 VEN 整个治疗期间需监测血常规, 发生严重粒细胞缺乏时, 需暂停用药, 同时采用支持治疗, 包括抗真菌感染和使用生长因子等。AML 患者发生 TLS 的风险相对较低, 但仍应予以足够重视, 预防 TLS 发生, 例如控制 WBC、服用别嘌醇[31]。与 CYP3A 抑制剂联用时, VEN 需要减量 50%~75%。VEN 与 P-糖蛋白 (P-gp) 底物联用时, 也需适当减量[31]。

3.2. VEN 耐药机制

目前, 30%~40% 的 AML 患者对以 VEN 为基础的治疗耐药[32]。在 AML 中, VEN 耐药的主要机制包括其他 BCL-2 家族抗凋亡蛋白 (MCL-1、BCL-XL) 的表达上调, TP53 突变或缺失导致的 p53 蛋白失活, FLT3 和 RAS 激活激酶突变, 线粒体结构改变以及异常氧化磷酸化 (OXPHOS) 等。

MCL-1 和 BCL-XL 与 BCL-2 同为 BCL-2 家族中的抗凋亡蛋白, 它们发挥作用的方式与 BCL-2 蛋白相似, 通过与 BIM 结合, 阻止 BIM 与 BAX/BAK 结合, 进而抑制 BAX/BAK 的募集, 最终阻止细胞凋亡[6]。当抗凋亡蛋白 MCL-1 或 BCL-XL 是 AML 细胞的主要的抗凋亡因子时, 患者对 VEN 耐药。部分患者经 VEN 治疗后 MCL-1 表达上调, 发生 VEN 耐药。此外, MCL-1 还可以调节 AML 细胞的能量代谢, 包括三羧酸 (TCA) 循环、糖酵解和磷酸戊糖途径, 促进 AML 细胞耐药[33]。BAX/BAK 基因编码的 BAX/BAK 蛋白是线粒体凋亡途径的凋亡效应因子, 对于线粒体凋亡途径是不可或缺的。包括 VEN 在内的任何 BH3 类似物的功能都需要下游 BAX/BAK 的寡聚化激活才能发挥作用。在缺乏 BAX 基因的 AML 细胞中, VEN 基本不能诱导细胞凋亡[34]。

与 AML 其他亚型相比, NPM1 突变和 IDH1/2 突变通常对 VEN 的反应更好, 而 FLT3 突变、RAS

突变和 TP53 突变可能导致 VEN 耐药[35]。RAS/MAPK 通路激活是 MCL-1 介导的 VEN 耐药的关键机制[36]。FLT3 突变、TP53 突变通过激活 MAPK 通路, 上调 MCL-1 蛋白水平, 导致 VEN 耐药。此外, TP53 缺失导致 BCL-2 的表达下调, 对 VEN 的敏感性降低[37]。

线粒体结构异常和异常 OXPHOS 也是导致 VEN 耐药的关键机制。正常 AML 细胞在 VEN 作用后, 线粒体的嵴数量减少, 嵴管腔宽度增加, 使细胞色素 C 更容易释放到胞浆, 导致细胞凋亡。而在 VEN 耐药的 AML 细胞中, 线粒体嵴数量增多, 并且线粒体蛋白 OPA1 和线粒体伴侣蛋白(CLPB)的表达水平显著上调, OPA1 与 CLPB 相互作用, 维持正常的线粒体嵴形态, 使 AML 细胞逃避 caspase 依赖的细胞凋亡[38]。在代谢方面, 白血病干细胞(LSCs)存活依赖于线粒体氨基酸代谢。VEN 联合 AZA 通过减少 LSCs 的氨基酸摄取, 下调其 OXPHOS [39]。然而, Stevens 等人发现 LSCs 能够利用脂肪酸代谢代替氨基酸代谢, 导致其对 VEN 的敏感性显著降低[40]。此外, LSCs 代谢的成分也发生了改变, 其烟酰胺水平升高导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的产量增加, NAD⁺促进氨基酸和脂肪酸进入 TCA 循环来维持 LSCs 的 OXPHOS [41]。

此外, VEN 对髓系分化不同阶段的 AML 细胞具有不同的疗效[42]。Pei 等回顾性分析了 100 例接受 VEN 联合治疗的 ND AML 患者, 发现具有单核细胞表型的原代 AML 细胞比分化程度较低的 AML 细胞更容易产生耐药。进一步分析凋亡基因的表达发现, 单核细胞表型的原代 AML 细胞中 BCL-2 的表达降低, 而 MCL-1 的表达升高[43]。此外, White 等人通过贝叶斯线性回归分析发现, 单核细胞相关基因与 VEN 耐药相关[44], 与此前研究结果一致。

4. 总结与展望

VEN 在 AML 治疗中展现出巨大的潜力。对于不适合强化化疗的患者, VEN 联合低甲基化药物或低剂量阿糖胞苷可作为一种治疗选择, 并且疗效显著; 对于可耐受化疗的患者, VEN 联合强化化疗可实现更高的缓解率和 MRD 转阴率。目前, 多种靶向药物和免疫药物联合 VEN 治疗 AML 的临床试验正在进行中, 有望进一步拓宽 VEN 在 AML 中的应用。可以预见, VEN 未来将在 AML 的治疗中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel on Behalf of the ELN. *Blood*, **140**, 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- [2] Czabotar, P.E. and Garcia-Saez, A.J. (2023) Mechanisms of BCL-2 Family Proteins in Mitochondrial Apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 732-748. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>
- [3] Diepstraten, S.T., Anderson, M.A., Czabotar, P.E., *et al.* (2022) The Manipulation of Apoptosis for Cancer Therapy Using BH3-Mimetic Drugs. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 45-64. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00407-4>
- [4] 中国临床肿瘤学会白血病专业委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(12): 710-718.
- [5] 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.
- [6] Konopleva, M., Pollyea, D.A., Potluri, J., *et al.* (2016) Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discovery*, **6**, 1106-1117. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0313>
- [7] DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., *et al.* (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 617-629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>
- [8] Kwag, D., Cho, B.S., Bang, S.Y., *et al.* (2022) Venetoclax with Decitabine versus Decitabine Monotherapy in Elderly Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score-Matched Analysis. *Blood Cancer Journal*, **12**, Article No. 169.

- <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00770-x>
- [9] Wei, A.H., Montesinos, P., Ivanov, V., *et al.* (2020) Venetoclax plus LDAC for Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. *Blood*, **135**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004856>
- [10] Kadia, T.M., Reville, P.K., Wang, X., *et al.* (2022) Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine plus Low-Dose Cytarabine Alternating with 5-Azacitidine in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3848-3857. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02823>
- [11] Stahl, M., Menghrajani, K., Derkach, A., *et al.* (2021) Clinical and Molecular Predictors of Response and Survival Following Venetoclax Therapy in Relapsed/Refractory AML. *Blood Advances*, **5**, 1552-1564. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003734>
- [12] Weng, G., Zhang, Y., Yu, G., *et al.* (2023) Genetic Characteristics Predict Response to Venetoclax plus Hypomethylating Agents in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 329-339. <https://doi.org/10.1111/joim.13581>
- [13] Todisco, E., Papayannidis, C., Fracchiolla, N., *et al.* (2023) AVALON: The Italian Cohort Study on Real-Life Efficacy of Hypomethylating Agents plus Venetoclax in Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*, **129**, 992-1004. <https://doi.org/10.1002/cncr.34608>
- [14] Jin, H., Zhang, Y., Yu, S., *et al.* (2023) Venetoclax Combined with Azacitidine and Homoharringtonine in Relapsed/Refractory AML: A Multicenter, Phase 2 Trial. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01437-1>
- [15] Wang, H., Mao, L., Yang, M., *et al.* (2022) Venetoclax plus 3 + 7 Daunorubicin and Cytarabine Chemotherapy as First-Line Treatment for Adults with Acute Myeloid Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet. Haematology*, **9**, E415-E424. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00106-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00106-5)
- [16] Di Nardo, C.D., Lachowicz, C.A., Takahashi, K., *et al.* (2022) Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology*, **97**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1002/ajh.26601>
- [17] Di Nardo, C.D., Lachowicz, C.A., Takahashi, K., *et al.* (2021) Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2768-2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03736>
- [18] Kadia, T.M., Reville, P.K., Borthakur, G., *et al.* (2021) Venetoclax plus Intensive Chemotherapy with Cladribine, Idarubicin, and Cytarabine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Cohort from a Single-Centre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet. Haematology*, **8**, E552-E561. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00192-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00192-7)
- [19] Suo, X., Zheng, F., Wang, D., *et al.* (2023) Venetoclax Combined with Daunorubicin and Cytarabine (2 + 6) as Induction Treatment in Adults with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Trial. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00409-y>
- [20] Wang, H., Yao, Y., Mao, L., *et al.* (2023) Venetoclax plus “2 + 5” Modified Intensive Chemotherapy with Daunorubicin and Cytarabine in Fit Elderly Patients with Untreated De Novo Acute Myeloid Leukaemia: A Single-Centre Retrospective Analysis. *British Journal of Haematology*, **201**, 568-572. <https://doi.org/10.1111/bjh.18709>
- [21] Janssen, M., *et al.* (2022) Venetoclax Synergizes with Gilteritinib in FLT3 Wild-Type High-Risk Acute Myeloid Leukemia By Suppressing MCL-1. *Blood*, **140**, 2594-2610. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014241>
- [22] Daver, N., Perl, A.E., Maly, J., *et al.* (2022) Venetoclax plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **40**, 4048-4059. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00602>
- [23] Issa, G.C. and Di Nardo, C.D. (2021) Acute Myeloid Leukemia with IDH1 and IDH2 Mutations: 2021 Treatment Algorithm. *Blood Cancer Journal*, **11**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00497-1>
- [24] Pollyea, D.A., Di Nardo, C.D., Arellano, M.L., *et al.* (2022) Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations. *Clinical Cancer Research*, **28**, 2753-2761. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467>
- [25] Cathelin, S., Sharon, D., Subedi, A., *et al.* (2022) Enasidenib-Induced Differentiation Promotes Sensitivity to Venetoclax in IDH2-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **36**, 869-872. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01468-y>
- [26] Jasra, S., Kazemi, M., Shah, N., *et al.* (2021) Case Report of Combination Therapy with Azacytidine, Enasidenib and Venetoclax in Primary Refractory AML. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00186-y>
- [27] Molica, M., Perrone, S., Mazzone, C., *et al.* (2021) CD33 Expression and Gentuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia: Two Sides of the Same Coin. *Cancers*, **13**, Article No. 3214. <https://doi.org/10.3390/cancers13133214>

- [28] Morse, J.W., Rios, M., Ye, J., *et al.* (2023) Antibody Therapies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: Exploring Current and Emerging Therapeutic Targets. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 107-125. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2179482>
- [29] Daver, N.G., Vyas, P., Kambhampati, S., *et al.* (2023) Tolerability and Efficacy of the Anticlust of Differentiation 47 Antibody Magrolimab Combined with Azacitidine in Patients with Previously Untreated AML: Phase 1b Results. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4893-4904. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02604>
- [30] Lane, A.A., Garcia, J.S., Raulston, E.G., *et al.* (2023) Phase 1b Trial of Tagraxofusp in Combination with Azacitidine with or without Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia. *Blood Advances*, **8**, 591-602. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011721>
- [31] DiNardo, C.D., Rausch, C.R., Benton, C., *et al.* (2018) Clinical Experience with the BCL2-Inhibitor Venetoclax in Combination Therapy for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia and Related Myeloid Malignancies. *American Journal of Hematology*, **93**, 401-407. <https://doi.org/10.1002/ajh.25000>
- [32] Dhakal, P., Bates, M., Tomasson, M.H., *et al.* (2023) Acute Myeloid Leukemia Resistant to Venetoclax-Based Therapy: What Does the Future Hold? *Blood Reviews*, **59**, Article ID: 101036. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101036>
- [33] Carter, B.Z., Mak, P.Y., Tao, W., *et al.* (2022) Targeting MCL-1 Dysregulates Cell Metabolism and Leukemia-Stroma Interactions and Resensitizes Acute Myeloid Leukemia to BCL-2 Inhibition. *Haematologica*, **107**, 58-76. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.260331>
- [34] Moujalled, D.M., Brown, F.C., Chua, C.C., *et al.* (2023) Acquired Mutations in BAX Confer Resistance to BH3-Mimetic Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **141**, 634-644. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016090>
- [35] DiNardo, C.D., Tiong, I.S., Quaglieri, A., *et al.* (2020) Molecular Patterns of Response and Treatment Failure after Frontline Venetoclax Combinations in Older Patients with AML. *Blood*, **135**, 791-803. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003988>
- [36] Zhang, Q., Riley-Gillis, B., Han, L., *et al.* (2022) Activation of RAS/MAPK Pathway Confers MCL-1 Mediated Acquired Resistance to BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00958-4>
- [37] Nechiporuk, T., Kurtz, S.E., Nikolova, O., *et al.* (2019) The TP53 Apoptotic Network Is a Primary Mediator of Resistance to BCL2 Inhibition in AML Cells. *Cancer Discovery*, **9**, 910-925. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0125>
- [38] Chen, X., Glytsou, C., Zhou, H., *et al.* (2019) Targeting Mitochondrial Structure Sensitizes Acute Myeloid Leukemia to Venetoclax Treatment. *Cancer Discovery*, **9**, 890-909. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0117>
- [39] Pollyea, D.A., Stevens, B.M., Jones, C.L., *et al.* (2018) Venetoclax with Azacitidine Disrupts Energy Metabolism and Targets Leukemia Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Nature Medicine*, **24**, 1859-1866. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0233-1>
- [40] Stevens, B.M., Jones, C.L., Pollyea, D.A., *et al.* (2020) Fatty Acid Metabolism Underlies Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Nature Cancer*, **1**, 1176-1187. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00126-z>
- [41] Jones, C.L., Stevens, B.M., Pollyea, D.A., *et al.* (2020) Nicotinamide Metabolism Mediates Resistance to Venetoclax in Relapsed Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **27**, 748-764.E4. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.07.021>
- [42] Kuusanmäki, H., Leppä, A.M., Pölönen, P., *et al.* (2020) Phenotype-Based Drug Screening Reveals Association between Venetoclax Response and Differentiation Stage in Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **105**, 708-720. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.214882>
- [43] Pei, S., Pollyea, D.A., Gustafson, A., *et al.* (2020) Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax-Based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discovery*, **10**, 536-551. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0710>
- [44] White, B.S., Khan, S.A., Mason, M.J., *et al.* (2021) Bayesian Multi-Source Regression and Monocyte-Associated Gene Expression Predict BCL-2 Inhibitor Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *NPJ Precision Oncology*, **5**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00209-9>