

维奈克拉治疗急性髓系白血病的临床疗效分析

——维奈克拉用于急性髓系白血病诱导治疗

屈梦妮, 曾庆曙*

安徽医科大学第一附属医院血液内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月13日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

目的: 探讨维奈克拉(Venetoclax, VEN)联合去甲基化药物(Hypomethylating agents, HMAs)在不适合强化疗的初诊急性髓系白血病(Newly diagnosed acute myeloid leukemia, ND-AML)患者中的疗效及安全性。方法: 回顾性收集2020年10月至2024年1月在安徽医科大学第一附属医院收治的120例AML患者的临床资料, 对患者的疗效及不良反应进行分析。结果: 在疗效评估中, AML患者的完全缓解(complete response, CR)率为49.2%, CR/完全缓解伴血液学不完全恢复(CR with incomplete hematologic recovery, CRi)率为63.3%, 总有效率(overall response rate, ORR)为75%, 可检测残留病变(measurable residual disease, MRD)转阴率为62.8%。伴CEBPA突变或低中危染色体核型可能与更好的CR/CRi率相关。在安全性评估中, 血液系统不良反应发生率为100%, 不同VEN服用疗程之间的血液学毒性和三系脱输注时间无显著差异。结论: VEN + HMAs在初诊AML患者中疗效肯定。几乎所有接受该方案治疗的患者均会出现不良反应, 但大多数患者可耐受。

关键词

维奈克拉, 去甲基化药物, 急性髓系白血病

Clinical Efficacy Analysis of Venetoclax in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia

—VEN for Induction Therapy in AML

Mengni Qu, Qingshu Zeng*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of Venetoclax (VEN) combined with hypomethylating agents (HMAs) in newly diagnosed acute myeloid leukemia (ND-AML) patients ineligible for intensive chemotherapy. **Methods:** Clinical data of 120 AML patients treated at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from October 2020 to January 2024 were retrospectively collected, and the efficacy and adverse reactions were analyzed. **Results:** In efficacy evaluation, the complete response (CR) rate was 49.2%, the CR/complete response with incomplete hematologic recovery (CRi) rate was 63.3%, the overall response rate (ORR) was 75%, and the measurable residual disease (MRD) negativity rate was 62.8% of AML patients. Patients with CEBPA mutations or low-intermediate-risk chromosomal karyotypes were associated with higher CR/CRi rates. In the safety assessment, the incidence of hematologic adverse reactions was 100%, with no significant differences in hematologic toxicity or time to three-lineage transfusion independence between different VEN treatment cycles. **Conclusion:** The VEN + HMAs regimen demonstrates significant efficacy in newly diagnosed AML patients. Although adverse reactions occur in almost all patients, most are tolerable.

Keywords

Venetoclax, Hypomethylating Agents, Acute Myeloid Leukemia

Copyright © 2025 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

急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)的发生是由于骨髓和外周血中骨髓前体细胞恶性扩增,以及造血干/祖细胞无法正常分化和凋亡,导致未成熟的原始细胞在骨髓和外周血中积聚[1],其发病率随着年龄的增加而增长,超过约 67%的患者诊断时年龄 ≥ 55 岁,中位诊断年龄为 68 岁[2]。AML 的经典疗法为采用阿糖胞苷和蒽环类药物的强化治疗,即“7 + 3”方案:强化治疗后,采用大剂量阿糖胞苷进行巩固治疗,符合条件的患者可行造血干细胞移植[3]。这种传统的治疗方式使年轻患者的生存率得到了 30%左右的提升,而高龄、体质虚弱、合并症较多的老年患者常不能耐受上述强化治疗[4]。对此类患者,临床通常采用细胞毒性较弱的低强度化疗,如去甲基化药物(Hypomethylating agents, HMAs)、低剂量阿糖胞苷(Low-dose Cytarabine, LDAC)等,然而这种治疗的疗效有限,相比于标准诱导治疗方案,缓解率仅为 10%~50%,中位生存期约为 1 年[5]~[8]。而 Bcl-2 抑制剂维奈克拉(Venetoclax, VEN)的问世,使以上情况得到了一定的改善。在一项多中心的、随机、双盲的临床试验(VIALE-A 试验)中,接受 VEN 联合治疗组的缓解率为 66.8%,中位生存期(OS)为 14.7 个月,相较于单用阿扎胞苷组(缓解率: 29%,中位 OS: 9.6 个月),该联合治疗方案对于改善患者的预后及提高生存率有着明显优势[9]。因此,2020 年 FDA 批准了 VEN + HMAs 联合用于 75 岁以上患者及不适合强化疗的 AML 患者的一线治疗;然而在临床实践中该联合方案的疗效存在显著个体差异,部分患者应答率欠佳或早期复发。本研究旨在系统分析维奈克拉联合去甲基化药物治疗不能耐受强化疗的初诊 AML 的临床疗效,并探讨影响疗效的关键因素,为优化个体治疗策略提供依据,进一步改善 AML 患者的预后。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

回顾性收集和分析 2020 年 12 月至 2024 年 1 月在安徽医科大学第一附属医院接受维奈克拉联合去甲基化药物方案治疗的 120 例不适合强化治疗的初诊急性髓系白血病(ND-AML)患者的临床资料。所有患者均参照 2022 年欧洲白血病网(ELN)发布的 AML 诊断和管理指南进行预后危险度分层[10]。该研究主要纳入标准: 1) 根据世界卫生组织的定义确诊为急性髓系细胞白血病; 2) 首次采用维奈克拉联合去甲基化药物方案治疗, 合并使用或不使用 FLT3 抑制剂索拉菲尼或吉瑞替尼; 3) 不适合强化化疗的急性髓系白血病患者, 其主要标准如下: ① 东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≥ 2 分; ② 年龄 ≥ 75 周岁; ③ 合并严重心、肺、肝、肾功能不全者; ④ 存在严重感染或肺部真菌感染; ⑤ 其它任何不适合接受强化疗的合并症。主要排除标准: 1) 维奈克拉使用天数 < 7 天; 2) 同时合并使用如蒽环类等细胞毒性药物、来那度胺或西达苯胺等非 FLT3 抑制剂者; 3) 急性早幼粒白血病; 4) 病史资料严重不全者。

2.2. 治疗方案

所有患者均接受至少 7 天的 VEN + HMAs $\pm$ FLT3 抑制剂(索拉菲尼或吉瑞替尼)方案治疗。维奈克拉采用口服爬坡给药, 第 1 天给予 100 mg, 第 2 天增量至 200 mg, 第三天起 400 mg/天, 直至第 21~28 天, 若合并使用 CYP3A 抑制剂, 维奈克拉剂量降至 100~200 mg/天, 若患者出现严重骨髓抑制或合并其它严重并发症(如严重出血或感染等), 临床医师可调整维奈克拉服用天数。阿扎胞苷为第 1~7 天皮下注射给药, 剂量为 75 mg/(m²/d)。地西他滨为第 1~5 天静脉输注给药, 剂量为 20 mg/(m²/d)。伴发 FLT3 突变的 AML 患者由临床医师决定是否加用 FLT3 抑制剂索拉菲尼或吉瑞替尼。

为预防患者发生肿瘤溶解综合征(Tumor lysis syndrome, TLS), 用药前若患者白细胞大于 $25 \times 10^9/L$, 给予羟基脲降白处理; 治疗时预防性给予水化、碱化尿液等药物来防止 TLS 的发生。在治疗期间出现血红蛋白 $< 60 g/L$, 血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 时可给予促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)或重组人血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)皮下注射或输注血液制品; 当出现粒细胞减少、粒缺时可应用粒细胞集落刺激因子刺激造血, 并应用抗细菌、真菌药物预防感染。

2.3. 疗效及安全性评估

疗效评估时间由临床医师决定, 大部分接受 VEN 治疗一个周期后进行骨髓检查和可检测微小残留病变(Minimal Residual Disease, MRD)进行疗效评估。疗效评价标准参考 2022 年 ELN 对成人 AML 诊断与管理指南, 治疗效果分为形态学缓解(Complete remission, CR)、形态学缓解伴血液学不完全恢复(CR with incomplete blood count recovery rate, CRi)、部分缓解(Partial Remission, PR)、未缓解(no remission, NR)。MRD 采用多参数流式细胞术测定, 骨髓中的白血病细胞 $< 1/1000$ (即每 1000 个有核细胞中白血病细胞 < 1 个)定义为阴性, 其主要疗效评估指标为 CR 率、CR/CRi 率, 总有效率(Overall Response Rate, ORR: CR + CRi + PR)、MRD 转阴率。

安全性评估: 记录首次给药至下一疗程前发生的血液学不良反应, 在满足基线中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\geq 60 g/L$, 血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$, 且获得 ORR 的患者出现的血液学毒性, 被视为 VEN + HMAs 治疗产生的毒性。记录患者首次给药后三系脱抑制天数, 其三系脱抑制标准为血红蛋白 $\geq 60 g/L$, 血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析。计量资料不符合正态分布, 以中位数(上四分位数, 下四分位数)表示; 计

数资料以频数(%)表示, 采用卡方检验、连续校正的卡方检验、Fisher 确切概率法或非参数检验对可能影响疗效的因素进行单因素分析, 并将 $P < 0.05$ 的因素纳入 logistic 回归进行多因素分析。采用卡方检验、连续校正的卡方检验、Fisher 确切概率法探索不同 VEN 服用天数与血液学毒性的关系, 使用非参数检验探索不同 VEN 服用天数与三系脱输注时间的关系。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究人群基线特征

纳入研究的 120 例患者的一般特征如下。患者中位年龄为 68.5 (16~90 岁), 其中男性 66 例(55%), 女性 54 例(45%)。从疾病来源分类, 原发性 AML 为 95 例(79.2%), 另有 22 例(18.3%)由骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative Neoplasm, MPN)或骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)等恶性血液系统疾病转化而来, 其中由 MDS 转化的患者 20 例, 由慢性粒单核细胞白血病-2 型(Chronic Myelomonocytic Leukemia-2, CMML-2)、慢性髓系白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)转化 AML 的患者各 1 例。此外, 还有 3 例(2.5%)患者临床考虑由实体瘤且接受 4 疗程以上化疗的治疗相关毒性诱发。既往是否有去甲基化药物暴露的调查中, 有 5 例(4.2%)有 HMAs 暴露史。从患者接受不同治疗方案分类为, 117 例(97.5%)AML 患者采用维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗, 另外 3 例 AML 患者采用维奈克拉联合地西他滨方案治疗, 此外, 18 例患者明确为 FLT3-ITD 突变, 其中 3 例加用 FLT3 抑制剂索拉菲尼靶向治疗。

我们对 120 例患者进行了 ELN2022 风险分层。其中 99 例患者为 ELN 2022 染色体核型风险分层的可评价病例, 有 77 例(77.8%) AML 患者被评为低中危, 余下的 22 (22.2%)例 AML 患者被评为高危。106 例 AML 患者完善白血病相关基因突变检测, 其中 12 例 AML 患者因基因检测 panel 涵盖的靶基因有限, 无法准确评估分子遗传学预后分层, 因此我们对余下的 94 例患者进行了 ELN 2022 的分子遗传学分层, 其中 48 例(51.1%) AML 患者被评为低中危, 46 例(48.9%) AML 患者被评为高危。综合 ELN 2022 的染色体核型和分子遗传学分层, 93 例为可评价病例, 其中预后良好及中等 40 例(43%), 预后不良 53 例(57%)。

以下是本研究纳入的所有患者白血病相关基因检测的图谱, 涉及 FLT3 突变 30 例/106 例(28.3%), 其中明确为 FLT3-ITD 突变 18 例/106 例(17.0%), DNMT3A 突变 37 例/105 例(35.2%), NPM1 突变 25 例/106 例(23.6%), TET2 突变 24 例/104 例(23.1%), CEBPA 突变 24 例/105 例(22.9%), 其中明确为 CEBPA-bZIP15 例/105 例(14.3%), NRAS 突变 21 例/104 例(20.2%), IDH1 突变 15 例/105 例(14.3%), IDH2 突变 15 例/105 例(14.3%), TP53 突变 15 例/105 例(14.3%), ASXL1 突变 14 例/105 例(13.3%), RUNX1 突变 13 例/103 例(12.6%), KRAS 突变 13 例/100 例(11.0%), SRSF2 突变 8 例/93 例(8.6%), WT1 突变 8 例/100 例(8.0%)。120 例患者的详细临床特征见表 1。

Table 1. Clinical characteristics of 120 newly diagnosed acute myeloid leukemia patients stratified by CR/CRi after induction therapy with VEN + HMAs

表 1. 120 例 ND-AML 患者经 VEN + HMAs 诱导治疗后经 CR/CRi 分层的临床特征

Variables	stratified by CR/CRi				
	All patients N = 120	Patients in CR/CRi N = 76	Patients not in CR/CRi N = 44	Univariate P value	Multivariate P value OR (95%CI)
Age, M (Q1, Q3)	68.5 (59.8, 74.0)	67.5 (58.8, 73.3)	69.0 (61.5, 74.3)	0.391	
Male, N (%)	66/120 (55%)	38 (57.6%)	28 (42.4%)	0.148	

续表

AML type, N (%)					
De novo	95/120 (79.2%)	65 (68.4%)	30 (31.6%)	0.024	0.513
Secondary or therapy-related	25/120 (20.8%)	11 (44.0%)	14 (56.0%)		
FAB classification, N (%)					
M5	47/120 (39.2%)	32 (68.1%)	15 (31.9%)	0.386	
Non-M5	73/120 (60.8%)	44 (60.3%)	29 (39.7%)		
ECOG grade, N (%)					
≤2	31/120 (25.8%)	19 (61.3%)	12 (38.7%)	0.784	
>2	89/120 (74.2%)	57 (64.0%)	32 (36.0%)		
Hemoglobin, g/L, M (Q1, Q3)	64.0 (53.8, 78.0)	66.0 (55.8, 82.0)	61.5 (50.5, 72.3)	0.093	
Platelet count 10 ⁹ /L, M (Q1, Q3)	36.5 (20.0, 58.5)	35.5 (19.8, 55.3)	40.5 (21.5, 87.5)	0.240	
Leukocyte count 10 ⁹ /L, M (Q1, Q3)	6.1 (2.1, 41.0)	7.0 (2.2, 43.4)	3.9 (1.9, 29.7)	0.315	
Bone marrow blasts, N (%)					
≤50%	44/120 (36.7%)	25 (56.8%)	19 (43.2%)	0.260	
>50%	76/120 (63.3%)	51 (67.1%)	25 (32.9%)		
HMA, N (%)					
Azacitidine	117/120 (97.5%)	74 (63.2%)	43 (36.8%)	1.000	
Decitabine	3/120 (2.5%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)		
Maintenance dose of Venetoclax, mg, M (Q1, Q3)	200 (100, 400)	200 (100, 400)	200 (100, 400)	0.887	
Duration of Venetoclax, N (%)					
7 d~14 d	32/120 (26.7%)	20 (62.5%)	12 (37.5%)	0.941	
14 d~21 d	21/120 (17.5%)	14 (66.7%)	7 (33.3%)		
21 d~28 d	67/120 (55.8%)	42 (62.7%)	25 (37.3%)		
Molecular genetic risk stratification, N (%)					
Favorable/Intermediate	48/94 (51.1%)	34 (70.8%)	14 (29.2%)	0.718	
Adverse	46/94 (48.9%)	31 (67.4%)	15 (32.6%)		
Cytogenetic risk stratification, N (%)					
Favorable/Intermediate	77/99 (77.8%)	53 (68.8%)	24 (31.2%)	0.044	0.574
Adverse	22/99 (22.2%)	10 (45.5%)	12 (54.5%)		
ELN 2022 cytogenetic risk stratification, N (%)					
Favorable/Intermediate	40/93 (43.0%)	30 (75.0%)	10 (25.0%)	0.139	
Adverse	53/93 (57.0%)	32 (60.4%)	21 (39.6%)		
Mutations on NGS, evaluable, N (%)					

续表

FLT3 (106)	30/106 (28.3%)	20 (66.7%)	10 (33.3%)	0.932	0.222
FLT3-ITD (106)	18/106 (17.0%)	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.628	
DNMT3A (105)	37/105 (35.2%)	24 (64.9%)	13 (35.1%)	0.656	
TET2 (104)	24/104 (23.1%)	16 (66.7%)	8 (33.3%)	0.847	
CEBPA (105)	24/105 (22.9%)	20 (83.3%)	4 (16.7%)	0.049	
CEBPA-bZIP (105)	15/105 (14.3%)	12 (80.0%)	3 (20.0%)	0.237	
NPM1 (106)	25/106 (23.6%)	20 (80.0%)	5 (20.0%)	0.092	
NRAS (104)	21/104 (20.2%)	12 (57.1%)	9 (42.9%)	0.220	
IDH1 (105)	15/105 (14.3%)	12 (80.0%)	3 (20.0%)	0.419	
IDH2 (105)	15/105 (14.3%)	12 (80.0%)	3 (20.0%)	0.419	
TP53 (105)	15/105 (14.3%)	9 (60.0%)	6 (40.0%)	0.702	
ASXL1 (105)	14/105 (13.3%)	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0.526	
RUNX1 (103)	13/103 (12.6%)	7 (53.8%)	6 (46.2%)	0.396	
KRAS (100)	11/100 (11.0%)	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0.187	
SRSF2 (93)	8/93 (8.6%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	1.000	
WT1 (100)	8/100 (8.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1.000	
Special Cytogenetics, N (%)					
Complex karyotype (99)	7/99 (7.1%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1.000	
-5/5q-/-7 (99)	9/99 (9.1%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.327	

3.2. 疗效分析

依照纳入和排除标准, 本研究总体 120 例初诊 AML 患者均接受至少 7 天的 VEN + HMAs 的治疗, 其中有 90 例(75%)获得 ORR, 76 例(63.3%)获得 CR/CRi, 其中 59 例(49.2%)获得 CR, 其余有 14 例(11.7%)获得 PR, 30 例(25%)患者为 NR, 94 例 MRD 可评价患者中有 59 例(62.8%)获得 MRD 阴性。

3.3. 疗效影响因素分析

本研究发现原发性 AML、中低危染色体核型及 CEBPA 突变可能与患者获得更好的 CR/CRi 相关。

在基于 CR/CRi 的单因素分析中, 原发性 AML 较继发性 AML 有更好的 CR/CRi 率(68.4% vs 44%, $P = 0.024$), 详见表 1; 其次, 在 ELN 2022 的染色体核型风险分层亚组中, 有利和中等风险组的 AML 患者较不良风险遗传组的 AML 患者对维奈克拉联合去甲基化治疗反应更好(68.8% vs 45.5%, $P = 0.044$), 详见表 1。然而, 在基于 MRD 阴性的单因素分析中, 原发性 AML 与继发性 AML 患者之间的 MRD 阴性率无统计学意义(64.5% vs. 55.6%; $P = 0.482$), 并且 ELN2022 染色体核型风险分层亚组在 MRD 阴性率上亦无显著差异($P > 0.05$), 详见表 2。此外, 多个纳入因素在患者能否获得 CR/CRi 以及 MRD 阴性上未发现相关性, 包括 ELN 2022 及其分子遗传学风险分层、年龄、性别、FAB 分型、骨髓原始细胞比例、ECOG 评分、HMA、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量、维奈克拉服用天数和服用剂量等均不影响患者在维奈克拉联合去甲基化治疗下 CR/CRi、MRD 阴性的获得。详见表 1、表 2。

Table 2. Clinical characteristics of 120 newly diagnosed acute myeloid leukemia patients stratified by MRD negativity after induction therapy with VEN + HMAs**表 2.** 120 例 ND-AML 患者经 VEN + HMAs 诱导治疗后经 MRD 阴性分层的临床特征

Variables	stratified by MRD				Multivariate P value OR (95% CI)
	MRD, evaluable N = 94	Patients in MRD ≤ 10 ⁻³ N = 59	Patients in MRD > 10 ⁻³ N = 35	Univariate P value	
Age, M (Q1, Q3)	67.0 (59.0, 73.0)	68.0 (59.0, 73.0)	66.0 (58.5, 73.5)	0.833	0.308
Male, N (%)	50/94 (53.2%)	29 (58.0%)	21 (42.0%)		
AML type, N (%)					
De novo	76/94 (80.9%)	49 (64.5%)	27 (35.5%)	0.482	
Secondary or therapy-related	18/94 (19.2%)	10 (55.6%)	8 (44.4%)		
FAB classification, N (%)					
M5	39/94 (41.5%)	26 (66.7%)	13 (33.3%)	0.510	
Non-M5	55/94 (58.5%)	33 (60%)	22 (40.0%)		
ECOG grade, N (%)					
≤2	27/94 (28.7%)	15 (55.6%)	12 (44.4%)	0.359	
>2	67/94 (71.3%)	44 (65.8%)	23 (34.3%)		
Hemoglobin, g/L, M (Q1, Q3)	64.0 (54.3, 78.0)	63.0 (53.5, 81.5)	65.0 (56.5, 75.5)	0.888	
Platelet count 10 ⁹ /L, M (Q1, Q3)	36.0 (21.0, 57.0)	32.0 (19.5, 55.5)	40.0 (26.0, 63.5)	0.125	
Leukocyte count 10 ⁹ /L, M (Q1, Q3)	6.1 (2.0, 36.9)	6.4 (2.1, 39.3)	4.6 (1.8, 27.3)	0.814	
Bone marrow blasts, N (%)					
≤50%	35/94 (37.2%)	23 (65.7%)	12 (34.3%)	0.649	
>50%	59/94 (62.8%)	36 (61.0%)	23 (39.0%)		
HMA, N(%)					
Azacitidine	91/94 (96.8%)	57 (62.6%)	34 (37.4%)	1.000	
Decitabine	3/94 (3.2%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)		
Maintenance dose of Venetoclax, mg, M (Q1, Q3)	200 (100, 400)	300 (100, 400)	200 (200, 400)	0.748	
Duration of Venetoclax, N (%)					
7 d~14 d	24/94 (25.5%)	17 (70.8%)	7 (29.2%)	0.621	
14 d~21 d	16/94 (17.0%)	10 (62.5%)	6 (37.5%)		
21 d~28 d	54/94 (57.5%)	32 (59.3%)	22 (40.7%)		
Molecular genetic risk stratification, N (%)					
Favorable/Intermediate	39/79 (49.4%)	26 (66.7%)	13 (33.3%)	0.699	
Adverse	40/79 (50.6%)	25 (62.5%)	15 (37.5%)		
Cytogenetic risk stratification, N (%)					

续表

Favorable/Intermediate	65/81 (80.3%)	44 (67.7%)	21 (32.3%)	0.076
Adverse	16/81 (19.8%)	7 (43.8%)	9 (56.3%)	
ELN 2022 cytogenetic risk stratification, N (%)				
Favorable/Intermediate	35/78 (44.9%)	23 (65.7%)	12 (34.3%)	0.789
Adverse	43/78 (55.1%)	27 (62.8%)	16 (37.2%)	
Mutations on NGS, evaluable, N (%)				
FLT3 (84)	23/84 (27.4%)	15 (65.2%)	8 (34.8%)	0.805
FLT3-ITD (84)	13/84 (15.5%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)	1.000
DNMT3A (84)	26/84 (31.0%)	17 (65.4%)	9 (34.6%)	0.888
TET2 (84)	18/84 (21.4%)	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.751
CEBPA (83)	20/83 (24.1%)	16 (80.0%)	4 (20.0%)	0.085
CEBPA-bZIP (83)	13/83 (15.7%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0.451
NPM1 (84)	18/84 (21.4%)	13 (72.2%)	5 (27.8%)	0.365
NRAS (84)	16/84 (19.0%)	10 (62.5%)	6 (37.5%)	0.868
IDH1 (84)	12/84 (14.3%)	9 (75.0%)	3 (25.0%)	0.609
IDH2 (84)	13/84 (15.5%)	11 (84.6%)	2 (15.4%)	0.177
TP53 (84)	11/84 (13.1%)	7 (63.6%)	4 (36.4%)	1.000
ASXL1 (84)	13/84 (15.5%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)	1.000
RUNX1 (84)	12/84 (14.3%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0.889
KRAS (83)	9/83 (10.8%)	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0.198
SRSF2 (76)	7/76 (9.2%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0.375
WT1 (82)	7/82 (8.5%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0.960
Special Cytogenetics, N (%)				
Complex karyotype (81)	7/81 (8.6%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0.118
-5/5q-/-7 (81)	5/81 (6.2%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1.000

在可比较的所有 AML 患者中, 按照不同基因突变分组, 各基因亚组中均可观察到维奈克拉联合去甲基化治疗的获益, 其中携带 CEBPA 突变($P = 0.049$)的患者人群能获得更高的 CR/CRi 率, 但是否携带 CEBPA 突变与 MRD 阴性率并无显著相关性。详见表 1 和表 2。此外, 在本研究中 18 例携带 FLT3-ITD 突变的患者在是否获得 CR/CRi 率与 MRD 阴性率之间无统计学差异, 这可能与仅有 3 例 FLT3-ITD 突变患者使用了 FLT3 抑制剂有关。而在其它基因亚组中, 其与 CR/CRi 率及 MRD 阴性率亦均没有显著差异。详见表 1 和表 2。

基于 CR/CRi 的单因素分析结果, 将 $P < 0.05$ 的因素纳入 logistics 模型中, 多因素分析结果显示原发性 AML、染色体核型风险分层及 CEBPA 突变对 CR/CRi 率的显著性影响消失。详见表 1。

3.4. 安全性分析

在接受维奈克拉联合去甲基化方案治疗后, 所有患者均出现了血液学不良反应, 其中 118 例患者出

现 ≥ 3 级血液学不良反应。其中以贫血最为常见,有118例(98.3%)患者出现贫血,其中117例(97.5%)为 ≥ 3 级贫血。其次,117例(97.5%)患者出现中性粒细胞减少,其中114例(95%)为 ≥ 3 级中性粒细胞减少。115例(95.8%)患者发生血小板减少,其中107例(89.2%)为 ≥ 3 级血小板减少。此外,我们还归纳了不同VEN疗程之间血液学不良反应的严重程度发生率,发现VEN服用时间的更长, ≥ 3 级血液学不良反应发生率更高。见表3。

在纳入的120例患者中满足基线中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白 $\geq 60 \text{ g/L}$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 并获得ORR的患者仅33例,将其纳入安全性分析发现在接受VEN治疗7~14天、14~21天和21~28天后的AML患者在 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{PLT} < 20 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{Hb} < 60 \text{ g/L}$ 等三方面的发生率无显著差异,同样地,在接受VEN治疗7~14天、14~21天和21~28天后的患者三系脱输注时间大致相似。详见表4。

Table 3. Comparison of the severity of hematological adverse reactions among different VEN treatment courses

表 3. 不同 VEN 疗程之间血液学不良反应严重程度比较

Duration of Venetoclax, N(%)	Grade 3 Neutropenia	Grade 4 Neutropenia	Grade 3 Thrombocytopenia	Grade 4 Thrombocytopenia	Grade 3 Anemia	Grade 4 Anemia
VEN 7~14 days	1 (3.1%)	28 (87.5%)	7 (21.9%)	22 (68.8%)	3 (9.4%)	27 (84.4%)
VEN 14~21 days	0 (0.0%)	20 (95.2%)	4 (19.0%)	14 (66.7%)	0 (0.0%)	20 (95.2%)
VEN 21~28 days	4 (6.0%)	61 (91.0%)	11 (16.4%)	49 (73.1%)	6 (9.0%)	61 (91.0%)

Table 4. Hematologic toxicity analysis in 120 ND-AML patients, with pretreatment $\text{ANC} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$ and $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ and $\text{Hb} \geq 60 \text{ g/L}$, and who achieved at least an ORR with induction therapy

表 4. 120 例 ND-AML 患者的血液学毒性分析,采用基线 $\text{ANC} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和 $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 和 $\text{Hb} \geq 60 \text{ g/L}$,并在诱导治疗中达到 ORR

treatment-emergent toxicity	Neutropenia, $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$, n = 33	Time to $\text{ANC} \geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (days), median (range)	Thrombocytopenia, $\text{PLT} < 20 \times 10^9/\text{L}$, n = 33	Time to platelet $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ (days), median (range)	Anemia, $< 60 \text{ g/L}$, n = 33	Time to $\text{Hb} \geq 60 \text{ g/L}$ (days), median (range)
all patients	30/33 (90.9%)	32.5 (9.0~65.0)	16/33 (48.5%)	25.0 (7.0~49.0)	23/33 (69.7%)	25.0 (6.0~62.0)
VEN 7~14 days	7/9 (77.8%)	33.0 (23.0~47.0)	3/9 (33.3%)	46.0 (7.0~49.0)	5/9 (55.6%)	32.0 (6.0~47.0)
VEN 14~21 days	7/7 (100.0%)	26.0 (23.0~52.0)	4/7 (57.1%)	21.0 (10.0~28.0)	6/7 (85.7%)	27.0 (16.0~44.0)
VEN 21~28 days	16/17 (94.1%)	32.5 (9.0~65.0)	9/17 (52.9%)	25.0 (14.0~43.0)	12/17 (70.6%)	18.0 (8.0~62.0)
P value	0.280	NA	0.651	0.559	0.475	0.813
VEN [7~14] days vs. VEN (14~21) days	0.475	0.848	0.615	0.480	0.308	0.855
VEN [7~14] days vs. VEN (21~28) days	0.268	0.570	0.429	0.405	0.667	1.000
VEN (14~21) days vs. VEN (21~28) days	1.000	0.92	1.000	0.440	0.629	0.453

4. 讨论

AML 是一种高度异质性的造血系统恶性肿瘤,其特征是髓系母细胞在外周血、骨髓和/或其他组织中的克隆性扩增[1]。对于老年患者和那些不适合强化化疗的患者,指南推荐 HMAs 或低剂量化疗,然而应

答率仅从 10%到 50%不等, 生存期较短[5]-[8]。VEN 的引入显著改变了 AML 的治疗前景。多项研究和临床试验表明, 当 VEN 与 HMAs 或低剂量阿糖胞苷(LDAC)联合使用时, 可显著提高 AML 患者的缓解率和延长生存期[11]-[15]。然而在临床实践中, 维奈克拉联合方案的疗效在不同的患者中存在显著差异。本节将基于本研究结果分析维奈克拉联合方案在新诊断的不适合强化疗的 AML 患者的疗效和安全性。

在初诊 AML 患者中, VEN + HMAs 方案始终显示出良好的治疗结果。在本研究中, 新诊断的不适合强化疗的患者的 ORR 为 75%, CR/CRi 率为 63.3%, 与 VIALE-A 临床试验的 VEN + AZA 组观察到的 CR/CRi 率相当, 显著高于接受 HMAs 单药治疗的患者[12] [13]。在其他关于 VEN + HMAs 治疗 ND-AML 患者的真实世界回顾性研究中也报道了类似的结果[16]。这些研究均证实了 VEN + AZA 联合方案可以为初诊的不适合强化疗的 AML 患者带来更大的获益。

维奈克拉联合方案治疗 AML 患者的疗效受到多种因素的影响, 已有研究表明, 患者的年龄、骨髓原始细胞的比例、是否由 MDS 转化而来, 以及 TP53、PTPN11、FLT3、IDH1/2 等基因突变状态, 均可能对治疗结局产生重要影响[17]-[19]。本研究发现, 染色体风险分层和某些基因突变可能与 ND-AML 患者的疗效相关。在基于 CR/CRi 的单因素分析中, 结果显示与染色体核型预后不良组相比, 有利或中等风险组患者的 CR/CRi 率更高。这与最近的报道相似。Apel Arie 等人的研究报道不良染色体核型与较低的 CR/CRi 率和较短的 OS 显著相关[20]。此外, 在特殊细胞遗传学方面, 文献报道伴-5/5q-/7、复杂核型患者接受 VEN + HMAs 治疗的 CR/CRi 率和 OS 不佳[21] [22], 而在本研究中伴-5/5q-/7 患者的 CR/CRi 率和 MRD 阴性率分别为 4/9 (44.4%), MRD 阴性率为 3/5 (60%); 复杂核型患者的 CR/CRi 率为 4/7 (57.1%), MRD 阴性率为 2/7 (28.6%)。尽管未见显著意义, 但其总体缓解率及 MRD 率偏低, 暗示此类患者可能对 VEN + HMAs 疗效欠佳, 但未来仍需在更大的样本量中验证。

关于基因突变, 我们发现 CEBPA 突变可能与 CR/CRi 率相关。在本研究中单因素分析显示 CEBPA 突变与更好的 CR/CRi 率相关。虽然 CEBPA 突变在多变量分析中和基于 MRD 阴性率的分析中无统计学意义, 但伴 CEBPA 突变的 ND-AML 患者表现出较高的治疗反应, 其 CR/CRi 率及 MRD 阴性率分别为 83.3%和 80%。另外, 明确 CEBPA-bZIP 突变的患者的 CR/CRi 率及 MRD 阴性率分别为 80.0%和 76.9%。这提示 CEBPA 突变可能是 AML 患者的良好预后因素。Morsia E 等人的研究中报道 CEBPA 双突变与较高的 CR/CRi 率相关[21], 这与我们的结果一致。此外, 在 DiNardo 的 VIALE-A 研究中报道, 伴有 NPM1、IDH1 或 IDH2 突变的 AML 患者与良好的治疗反应相关[13]。最近一项接受 VEN + HMAs 联合治疗 301 例 AML 患者的真实世界研究报道, NPM1 和 IDH2 突变是 CR/CRi 的良好预测因子[23]。尽管本研究中未观察到 NPM1、IDH1/2 与 CR/CRi 率和 MRD 阴性率的相关性, 但伴 NPM1 或 IDH1/2 突变患者均可观察到高反应率, 这可能暗示了一种预后良好的倾向。因此, 未来的研究应在规范 AML 患者的基因检测范围和突变位点的选择下, 在更大的样本量中探索与 VEN 联合方案的疗效和持久性相关的分子谱。

本研究中所有患者均发生了血液学不良反应, 其中 98.4%的患者出现 3 级及以上血液学不良反应。与 VIALE-A 研究结果相比, 其发生率偏高, 这可能与本研究中大部分患者治疗前存在 3 级及以上血细胞减少有关。此外, 本研究还比较了不同维奈克拉疗程(7~14 天、14~21 天、21~28 天)与血液学毒性和治疗期间全血细胞减少恢复时间的关系, 结果显示不同 VEN 疗程与血液毒性和全血细胞减少恢复时间没有显著差异。这与最近的报告相一致[24]。然而, 由于本研究样本量有限, 结果可能存在偏倚, 未来需要进一步扩大样本量去验证维奈克拉联合方案的安全性。

5. 结论

综上所述, VEN + HMAs 方案在新诊断的不适合强化疗的 AML 患者中显示出了良好的结果, 具有较高的总体缓解率和显著的完全缓解率。其次, 细胞学异常和分子遗传学异常, 如不良核型或 CEBPA 突

变,可能作为治疗反应的预测标志物,突出了个性化治疗的潜力。最后,与 VEN 相关的不良事件的管理,特别是血液学毒性,仍然是一个挑战,未来仍需要进一步的研究以优化患者的疗效和安全性。

致 谢

在本文完成之际,谨向给予我帮助的师长与亲友致以诚挚的谢意。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Döhner, H., Weisdorf, D.J. and Bloomfield, C.D. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/nejmra1406184>
- [2] Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., *et al.* (2009) Age and Acute Myeloid Leukemia: Real World Data on Decision to Treat and Outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, **113**, 4179-4187. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007>
- [3] Estey, E. and Döhner, H. (2006) Acute Myeloid Leukaemia. *The Lancet*, **368**, 1894-1907. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69780-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69780-8)
- [4] Ferrara, F. and Schiffer, C.A. (2013) Acute Myeloid Leukaemia in Adults. *The Lancet*, **381**, 484-495. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61727-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61727-9)
- [5] Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J.H., *et al.* (2015) International Phase 3 Study of Azacitidine vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with > 30% Blasts. *Blood*, **126**, 291-299. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
- [6] Kantarjian, H.M., Thomas, X.G., Dmoszynska, A., Wierzbowska, A., Mazur, G., Mayer, J., *et al.* (2012) Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine versus Patient Choice, with Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2670-2677. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.9429>
- [7] Al-Ali, H.K., Jaekel, N., Junghanss, C., Maschmeyer, G., Krah, R., Cross, M., *et al.* (2011) Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemia Medically Unfit for or Resistant to Chemotherapy: A Multicenter Phase I/II Study. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 110-117. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.606382>
- [8] Cashen, A.F., Schiller, G.J., O'Donnell, M.R. and DiPersio, J.F. (2010) Multicenter, Phase II Study of Decitabine for the First-Line Treatment of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 556-561. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.9178>
- [9] DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., Thirman, M.J., Garcia, J.S., Wei, A.H., *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>
- [10] Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., *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>
- [11] Xia, L., Tian, W., Zhao, Y., Jiang, L., Qian, W., Jiang, L., *et al.* (2023) Venetoclax and Azacitidine in Chinese Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01394-8>
- [12] DiNardo, C.D., Pratz, K., Pullarkat, V., Jonas, B.A., Arellano, M., Becker, P.S., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naïve, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **133**, 7-17. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>
- [13] 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>
- [14] Wei, A.H., Strickland, S.A., Hou, J., Fiedler, W., Lin, T.L., Walter, R.B., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase Ib/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1277-1284. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01600>
- [15] DiNardo, C.D., Maiti, A., Rausch, C.R., Pemmaraju, N., Naqvi, K., Daver, N.G., *et al.* (2020) 10-Day Decitabine with

- Venetoclax for Newly Diagnosed Intensive Chemotherapy Ineligible, and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Single-Centre, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, 7, e724-e736. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30210-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30210-6)
- [16] Brandwein, J., Page, D., Liew, E., *et al.* (2025) A Real-World Evaluation of Frontline Treatment for Acute Myeloid Leukemia with Azacitidine plus Venetoclax. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 25, e435-e442. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.01.024>
 - [17] Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., *et al.* (2017) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*, 129, 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
 - [18] Vachhani, P., Wolach, O., Garcia, J.S., Zeidner, J.F., Talati, C., Pollyea, D.A., *et al.* (2021) Real-World Management of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax-Based Regimens: Results from the AML Real World Evidence (ARC) Initiative. *Blood*, 138, 1271-1271. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-151586>
 - [19] Daver, N.G., Maiti, A., Kadia, T.M., Vyas, P., Majeti, R., Wei, A.H., *et al.* (2022) *tp53*-Mutated Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Biology, Current Therapy, and Future Directions. *Cancer Discovery*, 12, 2516-2529. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0332>
 - [20] Apel, A., Moshe, Y., Ofran, Y., Gural, A., Wolach, O., Ganzel, C., *et al.* (2021) Venetoclax Combinations Induce High Response Rates in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Ineligible for Intensive Chemotherapy in Routine Practice. *American Journal of Hematology*, 96, 790-795. <https://doi.org/10.1002/ajh.26190>
 - [21] Morsia, E., McCullough, K., Joshi, M., Cook, J., Alkhatieb, H.B., Al-Kali, A., *et al.* (2020) Venetoclax and Hypomethylating Agents in Acute Myeloid Leukemia: Mayo Clinic Series on 86 Patients. *American Journal of Hematology*, 95, 1511-1521. <https://doi.org/10.1002/ajh.25978>
 - [22] Venugopal, S., Maiti, A., DiNardo, C.D., Qiao, W., Ning, J., Loghavi, S., *et al.* (2021) Prognostic Impact of Conventional Cytogenetics in Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax and Decitabine. *Leukemia & Lymphoma*, 62, 3501-3505. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1973675>
 - [23] Gangat, N., Karrar, O., Iftikhar, M., McCullough, K., Johnson, I.M., Abdelmagid, M., *et al.* (2023) Venetoclax and Hypomethylating Agent Combination Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Genotype Signatures for Response and Survival among 301 Consecutive Patients. *American Journal of Hematology*, 99, 193-202. <https://doi.org/10.1002/ajh.27138>
 - [24] Karrar, O., Abdelmagid, M., Rana, M., Iftikhar, M., McCullough, K., Al-Kali, A., *et al.* (2023) Venetoclax Duration (14 vs. 21 vs. 28 Days) in Combination with Hypomethylating Agent in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Comparative Analysis of Response, Toxicity, and Survival. *American Journal of Hematology*, 99, E63-E66. <https://doi.org/10.1002/ajh.27180>