

• 综 述 •

维奈克拉及联合药物治疗急性髓细胞白血病的研究进展*

张瑞婷 综述, 姚 锦[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院肿瘤内科, 云南 昆明 650101)

[摘要] 急性髓细胞白血病(AML)发病率随着年龄的增加而增加,并且年龄越大,预后相对越差,两者存在一定相关性。在过去的几十年中,AML患者的标准治疗方案没有发生比较大的变化,并且老年、复发和难治性的AML患者的长期生存率也没有明显的改善。B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)是线粒体凋亡途径的关键调节剂,对肿瘤细胞的凋亡有着关键作用,维奈克拉(Ven)是第一个上市的Bcl-2抑制剂,单药治疗AML有较好的安全性,但相比于联合其他化疗方案,其单药疗效相对有限并且容易产生耐药,联合用药方案已经逐渐成为一种治疗趋势。近年来,发现以Ven为基础的诱导化疗方案相比于传统化疗方案有着显著的疗效和较好安全性,Ven的出现可能改变AML患者治疗的格局,尤其是针对复发/难治性AML患者和不适合强化化疗的老年AML患者。该文就Bcl-2抑制剂Ven联合其他化疗药物治疗AML患者的研究进展进行综述。

[关键词] Bcl-2抑制剂; 维奈克拉; 急性髓系白血病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.027

中图法分类号:R733.71

文章编号:1009-5519(2024)01-0137-06

文献标识码:A

Research progress in venetoclax and its combined medication in treatment of acute myeloid leukemia*ZHANG Ruiting, YAO Jin[△]

(Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] The incidence rate of acute myeloid leukemia (AML) is increased with age increase, the older the age, the worse the prognosis, there is a certain correlation between the two. In the last few decades, the standard treatment scheme for the AML patients has no significant change, moreover the survival rate in the patients with senile, recurrent and refractory AML has no significant improvement. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) is a key regulator of mitochondrial apoptosis pathway and plays a key role in the apoptosis of tumor cells. Venetoclax (Ven) is the first commercially available Bcl-2 inhibitor. Its monotherapy for treating AML has a good safety. However, compared with the combination of other chemotherapeutic regimens, its single drug efficacy is relatively limited and easy to produce drug resistance, and the combined medication scheme has gradually become a treatment trend. In recent years, it has been found that VEN-based induction chemotherapeutic regimen has significant efficacy and better safety than traditional chemotherapeutic regimens. The emergence of Ven may change the treatment pattern of AML patients, especially the patients with relapsed/refractory AML and elderly AML patients who are not suitable for intensive chemotherapy. This article reviews the research progress of Bcl-2 inhibitor Ven combined with other chemotherapeutic drugs in the treatment of AML patients.

[Key words] Bcl-2 inhibitor; Venetoclax; Acute myeloid leukemia; Review

急性髓细胞白血病(AML)是一种造血组织中未分化的髓系祖细胞克隆性增生并导致造血功能严重受破坏、起病急且发展迅速、好发于成人的血液系统肿瘤。由于白血病细胞在骨髓和其他造血组织异常增生,抑制正常造血细胞的生长,从而出现感染、贫血、出血和髓外组织器官浸润等临床表现,若不及时治疗会危及患者的健康和生命安全。AML是成人最

常见的急性白血病,该疾病诊断的中位年龄为68岁,大约54%的患者诊断时的年龄大于或等于65岁,>75岁的患者约占66%,随着年龄的增加,其发病率逐渐增高,≥65岁的患者在确诊1年内的死亡率甚至高达70%^[1-2]。目前,国内外AML标准治疗模式包括诱导化疗以期获得完全缓解(CR),再予巩固、强化治疗或同种异体干细胞移植中获得长期生存,临床上常

* 基金项目:昆明医科大学研究生创新基金项目(20235332)。

[△] 通信作者, E-mail: kmyaojin@163.com。

用的化疗方案是去甲氧红霉素 (IDA) 或柔红霉素 (NDR) 联合阿糖胞苷 (Ara-C) 组成的 IA 或 DA 的“3+7”方案 (即 3 d 的蒽环类药物联合 7 d 的 Ara-C), 具体剂量根据患者的病情严重程度决定^[3]。老年 AML 患者由于高龄、并发症多和不良基因组特征的发生率高等因素, 化疗耐受力差、感染率高、生存期短和死亡率高, 通常不适合标准化疗或对标准化疗不敏感。并且前期有研究发现, 老年 AML 患者随着治疗强度的增加, 死亡率也出现增加的趋势^[4-5]。国外研究发现, 维奈克拉 (Ven) 对于老年不适合强化化疗的 AML 患者和复发/难治性 AML 患者有着显著疗效。由于我国人口老龄化问题日益严重, 老年 AML 患者的治疗越来越引起重视, Ven 的出现可能改变这一状况。本文主要对 Ven 联合其他化疗药物对 AML 的疗效进行介绍和总结。

1 作用机制

B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 蛋白家族是线粒体凋亡途径的关键调节剂, 是抗凋亡蛋白亚家族中的重要一员, 具有抑制细胞凋亡的作用, 是癌细胞赖以生存和繁殖的“生存蛋白质”^[6]。随着对 AML 研究的深入, 发现大多数 AML 干细胞表达异常高水平的 Bcl-2 蛋白, 这些 AML 的干细胞依赖 Bcl-2 生存; 并且研究发现 Bcl-2 高表达的 AML 患者, CR 率和总生存期 (OS) 相对较差^[7]。

Ven 是艾伯维公司和罗氏基因泰克公司合作研发的全球首个具有高亲和性靶向肿瘤细胞凋亡独特作用机制、可口服的选择性小分子 Bcl-2 抑制剂, 其主要是通过诱导内源性凋亡途径杀伤肿瘤细胞, 并且根除静止期的白血病干细胞。研究发现在健康细胞中, 促凋亡蛋白 BAX 和 BAK 因为受到 Bcl-2 和类似蛋白质的抑制而处在非活性状态, Ven 通过直接与 Bcl-2 蛋白结合, 使促凋亡蛋白 BAX、BAK、Bim 失去上游的抑制而发挥作用, 释放游离促凋亡蛋白启动凋亡级联反应, 使肿瘤细胞发生去极化, 从而导致线粒体外膜的通透性增加, 释放细胞色素 C, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, 导致恶性细胞凋亡^[8]。Ven 还可通过触发对肿瘤细胞上的促生存蛋白 (例如 MCL-1、BCL-XL) 的次级抑制效应而使细胞凋亡^[9]。

2 临床研究

2.1 单用 Ven 2016 年一项开放、单臂、多中心的 II 期临床 (NCT01994837) 试验共纳入不适合强化化疗的初发和难治性 AML 患者 32 例, 中位年龄 71 岁, 口服 800 mg 的 Ven, 每例患者至少口服过 1 次, 其中 26 例患者至少接受了不少于 4 周的 Ven 治疗。根据修订后的国际工作组标准, 试验结果显示 CR+形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复 (CRi) 率为 19%, 另外有 19% 的患者达到部分缓解, 而在以前接受过去甲基化药物 (HMA) 治疗的患者中有 25% 达到了客观缓解率, 长期治疗效果显示, 中位无进展生存期为 2.3

个月, 中位 OS 为 4.7 个月, 无法产生持久反应。试验结果表明, 单用 Ven 安全性较好, 但治疗效果有限^[10]。

2.2 Ven 联合 HMA Ven 或 HMA 单药治疗 AML 均有一定疗效, 但多药联合具有协同作用。HMA 单药治疗不适合强化疗的老年 AML 和复发/难治性 AML 患者, 反应率、缓解率和缓解持续时间差, 有明显的局限性, 但与 Ven 联用具有协同作用, 具体机制可能如下: (1) Bcl 超家族中 Bcl-XL、Mcl-1 蛋白表达上调是 Ven 耐药的主要决定因素, HMA 可明显降低细胞中 Mcl-1 的浓度, 联合 Ven 增加了线粒体凋亡途径的诱导, 并可有效减低 Ven 的耐药^[11-13]; (2) BOGENBERGER 等^[14]进行的一项体外试验证实, Bcl-2 抑制剂能显著增加 AML 细胞对 HMA 的敏感性, 使去甲基化效果更显著, 并且在耐药的 AML 细胞中也能观察到相同作用, 两者联合使用会实现“1+1>2”的效果。(3) 活性氧 (ROS) 在细胞信号传导和体内平衡中发挥重要作用, 能直接或间接地损伤细胞蛋白质、脂质和 DNA 等细胞成分, 是治疗 AML 的关键一环, 包括 HMA 在内的多种化疗药物在诱导 ROS 产生的同时也会过度激活 NF- κ B 相关因子 2 (Nrf2), 促进肿瘤细胞生长, 使其免于凋亡和衰老, 对肿瘤细胞产生一种保护作用, Ven 联合 HMA 可抑制 Nrf2 产生, 具有更显著的抗白血病细胞作用^[13,15]。(4) Ven 能够同时在体内和体外激活 T 细胞, 抑制呼吸链超复合物的形成, 在增加活性氧的同时, 增加 T 细胞效应因子功能^[16]。多项研究得出, 对于那些不适合强化化疗和复发/难治性 AML 患者, HMA 联合 Ven 治疗效果均优于单用 HMA 或 Ven, 因此 FDA 加速批准了 Ven 联合 HMA 治疗不能耐受强化化疗和复发/难治性 AML 患者。

2019 年 DINARDO 等^[17]进行了一项前瞻性多中心的 I B 期临床试验 (NCT02203773), 共纳入 145 例患者 (109 例是原发 AML, 其余的 36 例为继发 AML), 中位年龄 74 岁, 以 28 d 为 1 个治疗周期, 分为 3 组: 分别为 Ven 400 mg ($n=60$)、800 mg ($n=74$) 或 1 200 mg ($n=11$), 联合 HMA 阿扎胞苷或地西他滨, 具体剂量和用药时长为阿扎胞苷每天 75 mg/m² 第 1~7 天或地西他滨每天 20 mg/m² 第 1~5 天, 中位随访时间为 15.1 个月, 统计分析得出所有患者 CR+CRi 率为 67% (CR 为 37%, CRi 为 30%), 其中 Ven 400 mg/d 剂量组联合 HMA 的 CR+CRi 率可达 73%, 中位总生存期 (mOS) 为 17.5 个月, 整个试验过程中无肿瘤溶解综合征 (TLS) 发生。试验结果表明, Ven 联合 HMA 治疗老年初诊 AML 患者有着较高的缓解率和安全性。

2020 年 DINARDO 等^[18]进行了一项前瞻性多中心的 II 期临床试验 (NCT03404193), 共纳入 168 例不适合强化化疗的老年 AML (年龄 > 60 岁) 或复发/难

治性 AML 患者,排除既往接受过 Bcl-2 抑制剂治疗或者细胞遗传学低危患者,所有入组患者在诱导治疗的第 1~10 天静脉注射地西他滨 20 mg/m²,达到 CR 或者 CRi 后,给予每周 5 倍诱导剂量的地西他滨维持治疗。在第 1 个疗程的 1~28 d,推荐口服 Ven 进行治疗,患者缓解后,则在第 2 个疗程开始时 1~21 d 口服 Ven 治疗,后期时间逐渐缩短至 14、10 d 或者 7 d,该临床试验中位随访时间为 16 个月,其中新诊断的不适合强化化疗的 AML 患者、经治疗的继发 AML 患者、未经治疗的继发 AML 和复发/难治性 AML 患者中位 OS 分别为 18.1、7.8、6.0、7.8 个月。总缓解率为 74%,CR+CRi 率为 61%,其中发现缓解率最高的是新诊断的不适合强化化疗的 AML 患者,其总缓解率为 89%;经治疗的继发性 AML 患者和复发/难治性 AML 患者总缓解率偏低,分别为 61%和 62%;在未经治疗的继发性 AML 患者中,总缓解率为 80%。试验结果表明,地西他滨联合 Ven 在初治及复发/难治性 AML 患者中有较好的疗效和安全性。

DINARDO 等^[19]于 2020 年 8 月公布了一项全球随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(NCT02993523),共纳入 431 例之前未使用过 HMA 治疗的年龄大于 75 岁或有基础疾病不适合强化化疗的 AML 患者,按 2:1 随机分为两组:其中 286 例患者为试验组(阿扎胞苷+Ven),其余 145 例患者为对照组(阿扎胞苷+安慰剂)。试验组患者在 1~7 d 皮下或静脉注射 75 mg/m²阿扎胞苷,第 1~28 天每天口服 1 次 400 mg Ven,对照组阿扎胞苷用法剂量同试验组,但第 1~28 天每天口服 1 次形状类似 Ven 的无有效成分的片剂,中位随访时间 20.5 个月,对照组 CR+CRi 为 28.3%,实现首次 CR+CRi 的中位时间为 18 个月,微小残留病灶(MRD)缓解率达 7.6%,缓解持续时间为 13.4 个月,中位 OS 时间为 9.6 个月;试验组阿扎胞苷+Ven 其 CR+CRi 达 66.4%,实现首次 CR+CRi 的中位时间为 1.3 个月,MRD 缓解率达 23.4%,缓解持续时间为 17.5 个月,中位 OS 为 14.7 个月。试验结果表明,Ven 联合阿扎胞苷较阿扎胞苷单药治疗 AML 有着较高的 CR 及 CRi 率、更短的起效时间、更长的生存时间,且更可控的安全性。

2.3 Ven 联合阿糖胞苷 WEI 等^[20]于 2019 公布了一项非随机、开放性、前瞻性 I b/II 期临床试验(NCT02287233),共纳入了 82 例年龄大于 60 岁不适合强化化疗的初诊断的未经治疗的急性 AML 患者,包括以前因为骨髓增生异常综合征等血液系统疾病而使用过 HMA 治疗的患者,28 d 为 1 个周期,第 1~10 天皮下注射阿糖胞苷 20 mg/m²,第 1~28 天口服 600 mg Ven,中位年龄 74 岁,随访结束时所有患者的 CR+CRi 为 54%,中位 OS 为 10.1 个月,既往未接受 HMA 的 AML 患者 CR+CRi 率较所有患者的总缓解率高,为 62%,中位 OS 13.5 个月。试验结果表明

Ven 联合低剂量的阿糖胞苷对老年性初诊的 AML 具有可控的安全性,并且能产生快速和持久的缓解,高缓解率和低死亡率使 Ven 联合低剂量的阿糖胞苷成为一种新型且有前景的治疗方案,特别是对于那些不适合强化化疗的初诊老年 AML 患者。WEI 等^[21]于 2020 公布了一项随机、双盲、对照性的 III 期临床试验(NCT03069352),共纳入了 211 例年龄大于或等于 18 岁新诊断的不适合强化化疗的 AML 患者,中位年龄 76 岁,28 d 为 1 个周期,按 2:1 随机分为两组:143 例患者为 Ven+阿糖胞苷组(试验组),68 例为阿糖胞苷+安慰剂组(对照组)。试验组第 1 天口服 Ven 100 mg,4 d 内剂量爬坡至目标剂量 600 mg,具体为:第 1 天 100 mg,第 2 天 200 mg,第 3 天 400 mg,第 4 天 600 mg,第 4~28 天每天口服 600 mg Ven,随后所有治疗周期中,Ven 都以目标剂量开始给药。对照组用外观同 Ven 相同的片剂,以 Ven 相同的给药方式和时间给药。两组患者第 1~10 天皮下注射阿糖胞苷 20 mg/m²,治疗过程中水化、碱化尿液,疾病进展或者达到终止试验标准的时候终止试验,最后得出试验组中位 OS 为 7.2 个月,对照组中位 OS 为 4.1 个月(试验结束后研究人员额外又随访了 6 个月发现试验组的中位 OS 为 8.4 个月),CR 和 CRi 率分别为 48%、13%,≥3 级不良事件试验组和对照组分别为:中性粒细胞减少伴发热(32% vs. 29%)、血小板减少(45% vs. 37%)。试验结果表明,Ven 联合阿糖胞苷与单独使用阿糖胞苷患者相比,具有可控的临床安全性和较高的缓解率和生存期。

2.4 Ven 联合 FLAG-IDA 2021—2022 年 DINARDO 等^[22-23]进行了一项 I B/II 期临床试验,评估了 FLAG-IDA(氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和伊达比星)联合 Ven 用于新诊断和复发/难治性 AML 患者的安全性和有效性,截至分析日期,共纳入了 68 例患者,其中 I B 期纳入 16 例复发/难治 AML 患者,II A 期分组纳入 29 例初治 AML 患者,II B 期纳入 23 例复发/难治 AML 患者,结果显示,中位随访 12 个月,II 期临床试验的中位 OS 未达到,初治 AML 患者总反应率(ORR)为 97%,CR+CRi 为 90%,I B 和 II B 期复发/难治 AML 患者的 ORR 分别为 75%和 70%,CR+CRi 率分别为 75%和 61%,I B 期、II A 期和 II B 期 AML 患者的 CR+CRi 分别为 75%、97%和 61%,CR 率分别为 75%、90%和 61%。试验结果表明,Ven 联合 FLAG-IDA 对新诊断和复发/难治 AML 患者有着较高的缓解率。

2.5 Ven 联合 FMS 样酪氨酸激酶 3(FLT3)抑制剂 研究发现,90%以上的 AML 患者中存在至少一种基因突变,FLT3 突变是 AML 中常见的一种与不良预后相关的突变类型,大约有 30%新诊断的 AML 患者具有 FLT3 突变,是目前成人 AML 最常见的突变类型^[24]。FLT3-ITD 突变与 AML 患者的不良预后

相关,该类基因突变的 AML 患者 OS、无病紧张生存期短,且复发率高,更易早期复发。有研究证明,30%~40% FLT3 突变的 AML 患者不适合强化疗^[25-26]。目前已经上市的 FLT3 靶向药物有第一代的索拉非尼、米喹妥林,第二代的吉瑞替尼、奎扎替尼等。MA 等^[27]在临床前模型研究中发现,FLT3 抑制剂和 Ven 联合具有高效协同诱导 FLT3 阳性的 AML 细胞系和原发性患者样本凋亡,其机制是 FLT3 抑制剂可诱导 MCL-1 下调,增强 Ven 的活性,Ven 抑制 Bcl-2,导致 Bim 蛋白游离,协同诱导白血病细胞凋亡,并且 Ven 可以诱导 ebk 磷酸化表达,并联合 FLT3 抑制剂消灭磷酸化的 ebk。DAVER 等^[28]于 2022 年公布了一项开放性、剂量递增的 Ib 期临床研究试验(NCT03625505),共纳入了 61 例复发/难治性 AML 患者(其中 56 例 FLT3 突变),56 例 FLT3 突变 AML 患者中有 36 例既往接受过 FLT3 抑制剂的治疗。所有患者口服 400 mg Ven 每天 1 次,口服吉瑞替尼 80/120 mg 每天 1 次,中位随访时间 17.5 个月,中位缓解时间 0.9 个月,中位缓解持续时间 4.9 个月,FLT3 阳性患者的中位 OS 为 10.0 个月,FLT3 阳性患者的复合完全缓解率为 76%。试验结果表明,无论是否既往接触过 FLT3 抑制剂治疗,Ven 联合 FLT3 抑制剂吉瑞替尼对复发/难治性 AML 患者有较高的复合完全缓解率。

2.6 Ven 联合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)
allo-HSCT 是唯一可能治愈 AML 的方法,临床上常采用强化化疗后达到 CR 后进行 allo-HSCT 来治愈 AML。2020 年一项回顾性分析发现,32 例中位年龄为 62 岁(新发 AML 13 例,复发/难治 AML 19 例)接受 Ven+HMA 治疗后进行 allo-HSCT 的患者,中位随访时间 14.4 个月,有 22 例(68.5%)达到 CR+CRi,结果显示 1 年 OS 为 62.5%,移植前达到 CR+CRi 的 1 年 OS 为 77.3%,未达到 CR/CRi 的患者 1 年内的 OS 为 43.8%,无病生存率分别为 50.0%和 43.8%。研究结果表明,Ven 联合 HMA 后进行 allo-HSCT 有较高的安全性和较长的生存期^[29]。

2.7 Ven 联合异柠檬酸(IDH)抑制剂 IDH 主要包含 IDH1 和 IDH2 两种亚型,在 AML 患者中突变频率分别为 8%和 12%,是 AML 常见的突变类型,主要参与细胞有氧代谢的三羧酸循环过程,与 DNA 高甲基化和造血分化损伤有关。IDH1 和 IDH2 的突变会导致肿瘤代谢产物 2-羟基戊二酸产生,其可介导抑制细胞色素 C 的活性,降低细胞凋亡阈值,引起一系列下游反应从而促进肿瘤的发生、发展^[30-31]。Ivosidenib 是 IDH1 的口服靶向小分子抑制剂,Enasidenib 是 IDH2 的抑制剂,目前 2 种药物均已被 FDA 批准,分别用于 IDH1 和 IDH2 基因突变的复发/难治性 AML 患者。一项挑选 III 期临床试验(NCT02993523)和 Ib 期临床试验(NCT02203773)中的年龄大于或

等于 75 岁或有并发症不适合强化化疗的患者分为口服 Ven+阿扎胞苷和单用阿扎胞苷两组,具体方案:口服 Ven 400 mg 第 1~28 d,阿扎胞苷 75 mg/m² 第 1~7 d,28 d 为 1 个周期,两组中 IDH1/2 突变率分别为 26%和 22%。研究发现,IDH1/2 突变的患者 CRc 两组中分别为 79%和 11%,中位缓解时间分别为 29.5、9.5 个月,中位 OS 分别为 24.5、6.2 个月。试验结果表明,Ven+阿扎胞苷对 IDH1/2 突变的 AML 患者具有高反应性、较长生存期和持久缓解率^[32]。2023 年 LACHOWIEZ 等^[33]公布了 Ven 联合 Ivosidenib 治疗 IDH1 突变的 AML 患者疗效评价的 I B/II 期临床试验(NCT03471260),共纳入 31 例患者,分为 4 组:Ven 组、阿扎胞苷组、Ven 联合 Ivosidenib 组和 Ven+阿扎胞苷+Ivosidenib 组,63%的患者达到 MRD(-),接受大于或等于 5 个疗程的 64%患者实现了 IDH1 突变的清除,Ven 联合 Ivosidenib 组和 Ven+阿扎胞苷+Ivosidenib 组的 CR+CRi 分别为 90%和 83%。试验结果表明,联合治疗可能克服对 Ivosidenib 单药的耐药,可能成为一种有前景的治疗方案。

3 Ven 治疗的并发症及预防

Ven 属于口服制剂,其常见的不良反应有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、骨髓抑制、呼吸道感染等,严重不良反应包括 TLS、严重粒细胞减少、肺部真菌感染。TLS 是一种肿瘤细胞大量凋亡导致的以高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症为表现的危及患者生命的诱导化疗并发症,Ven 剂量使用不当导致白血病细胞快速凋亡等因素可能会导致 TLS 的发生^[34]。但根据目前的研究报道,Ven 治疗 AML 发生 TLS 的患者较少,仅有个别试验中非常少一部分患者发生了 TLS。为了防止出现 TLS,Ven 联合其他化疗方案治疗 AML 患者时,Ven 可采用剂量爬坡模式开始逐渐增加到推荐剂量,并且将白细胞控制在小于 $10 \times 10^9/L$,并且在开始口服 Ven 前至少 1 d 服用别嘌醇等降尿酸和其他水化尿液的药物,根据研究该方法可在一定程度上避免 TLS 的发生^[18,35]。此外需要注意的是,Ven 是通过细胞色素 P450 酶尤其是 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,唑类抗真菌药(比如三唑类抗真菌药)可抑制该酶的表达,因此两者同时使用时 Ven 需要减量,不然容易增加血液中 Ven 的药物浓度产生药物不良反应^[36]。

4 小结与展望

老年性 AML 和复发/难治性 AML 是髓系白血病中治疗的难点,Bcl-2 抑制剂 Ven 在治疗不适合强化化疗的老年 AML 患者和复发/难治性 AML 患者的过程中已经取得了显著的疗效,更多的老年和复发/难治性 AML 患者可以通过 Ven 联合其他化疗方案实现有意义的疾病控制,提高生存率。Ven 作为第一个上市的 Bcl-2 抑制剂,已有多项研究证明,Ven 对

AML 患者的 CR 和 OS 有着明显的提高,应用前景非常广阔。Ven 单药治疗效果不明显并且容易产生耐药,联合用药有助于改善整体的疗效,在最大限度减少治疗不良反应的同时,能更好地治疗 AML 并且减少复发,是一种非常有前景的 AML 患者化疗药物。

参考文献

- [1] DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL-HAY M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(7): e441.
- [2] POLLYEA D A, BIXBY D, PERL A, et al. NCCN guidelines insights: Acute myeloid leukemia [J]. *Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 16-27.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(7): 617-623.
- [4] 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.
- [5] KANTARJIAN H, RAVANDI F, O'BRIEN S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4422-4429.
- [6] MEI M, ALDOSS I, MARCUCCI G, et al. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3): 358-362.
- [7] BOSE P, GANDHI V, KONOPLEVA M. Pathways and mechanism venetoclax resistance [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2017, 58(9): 1-17.
- [8] CORYS, ADAMS J M. The Bcl2 family, regulators of the cellular life or-death switch [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 647-656.
- [9] KLUCK R M, BOSSY-WETZEL E, GREEN D R, et al. The release of cytochrome c from mitochondria: A primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis [J]. *Science*, 1997, 275(5303): 1132-1136.
- [10] KONOPLEVA M, POLLYEA D A, 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.
- [11] BOSE P, GANDHI V, KONOPLEVA M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9): 1-17.
- [12] POLLYEA D A, STEVENS B M, JONES C L, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1859-1866.
- [13] NGUYEN L X T, TROADEC E, KALVALA A, et al. The BCL-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14040-14049.
- [14] BOGENBERGER J M, KORNBLAU S M, PIERCEALL W E, et al. BCL-2 family proteins as 5-azacytidine-sensitizing-targets-and-determinants of response in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1657-1665.
- [15] FANDY T E, JIEMJIT A, THAKAR M, et al. Decitabine induces delayed reactive oxygen species (ROS) accumulation in leukemia cells and induces the expression of ROS generating enzymes [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1249-1258.
- [16] LEE J B, KHAN D H, HURREN R, et al. Venetoclax enhances T cell-mediated antileukemic activity by increasing ROS production [J]. *Blood*, 2021, 138(3): 234-245.
- [17] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [18] DINARDO C D, MAITI A, RAUSCH C R 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.
- [19] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-629.
- [20] WEI A H, STRICKLAND S A, HOU J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase

- I b/ II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1277-1284.
- [21] WEI A H, MONTESINOS P, IVANOV V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive-chemotherapy: A phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2020, 135(24): 2137-2145.
- [22] DINARDO C D, LACHOWIEZ C A, TAKAHASHI K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25): 2768-2778.
- [23] DINARDO C D, LACHOWIEZ C A, TAKAHASHI K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(8): 1035-1043.
- [24] PAPAEMMANUILE, GERSTUNG M, BULLINGER L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.
- [25] PORT M, BÖTTCHER M, THOL F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(8): 1279-1286.
- [26] QIN Y Z, ZHU H H, JIANG Q, et al. Prevalence and prognostic significance of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: A comprehensive large-scale study from a single Chinese center [J]. *Leukemia Research*, 2014, 38(12): 1435-1440.
- [27] MA J, ZHAO S, QIAO X, et al. Inhibition of Bcl-2 synergistically enhances the antileukemic activity of midostaurin and gilteritinib in pre-clinical models of FLT3-Mutated acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6815-6826.
- [28] DAVER N, PERL A E, MALY J, et al. Venetoclax plus gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed Refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4048-4059.
- [29] SANDHU K S, DADWAL S, YANG D, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation after venetoclax and hypomethylating agent therapy for acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(12): e322-e327.
- [30] DINARDO C D, RAVANDI F, AGRESTA S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 732-736.
- [31] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [32] POLLYEA D A, DINARDO C D, ARELLANO M L, et al. Impact of venetoclax and azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutations [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2753-2761.
- [33] LACHOWIEZ C A, LOGHAVI S, ZENG Z, et al. A phase I b/ II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in IDH1-mutated myeloid malignancies [J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(4): 276-293.
- [34] ROBERTS A W, DAVIDS M S, PAGEL J M, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 311-322.
- [35] ESPARZA S, MULUNEH B, GALEOTTI J, et al. Venetoclax-induced tumour lysis syndrome in acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(1): 173-177.
- [36] KOEHLER P, HAMPRECHT A, BADER O, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: The SEPIA study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 218-223.

(收稿日期: 2023-06-10 修回日期: 2023-10-23)