

维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的 价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的 疗效与安全性分析

李可芯¹ 赵薇薇¹ 刘瑶¹ 高新宇¹ 周芳卉¹ 陈青鹏¹ 常玉莹¹ 王巍¹

[摘要] 目的:评价维奈克拉血药浓度对治疗急性髓系白血病(AML)疗效及安全性的影响,并分析维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 AML 的疗效与安全性。方法:回顾性分析 2020 年 7 月—2021 年 12 月我院接受维奈克拉联合治疗的 40 例 AML 患者的临床资料,维奈克拉血药浓度检测采用 HPLC-MS/MS 法。结果:随访 2.5~17.5 个月,中位随访 6.1 个月。总缓解率为 70.0%(28/40),其中 16 例(40.0%)获得完全缓解,8 例(20.0%)获得骨髓完全缓解伴不完全血液学恢复,4 例(10.0%)获得部分缓解。发生Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少、血小板计数下降的患者分别为 23 例(57.5%)和 22 例(55.0%),1 例患者因Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性和感染而停药,无临床肿瘤溶解综合征发生。40 例患者的中位维奈克拉血药浓度为 1.6(0.2~7.8) μg/mL,血药浓度 <1.0 μg/mL、1.0~3.2 μg/mL、>3.2 μg/mL 组的总有效率分别为 36.4%(4/11)、89.5%(17/19)、70.0%(7/10),≥Ⅲ级中性粒细胞减少的发生率分别为 36.4%(4/11)、47.4%(9/19)、100.0%(10/10),≥Ⅲ级血小板计数降低的发生率分别为 45.5%(5/11)、42.1%(8/19)、90.0%(9/10)。维奈克拉血药浓度与中性粒细胞计数($R^2=0.485$)及血小板计数($R^2=0.457$)存在一定的线性关系(均 $P<0.05$)。40 例患者中 15 例(37.5%)死亡,中位总生存期为 10.1(0.3~17.5)个月。结论:维奈克拉联合阿扎胞苷较维奈克拉单药治疗缓解率高,总生存时间长,且严重不良反应少。监测维奈克拉血药浓度可以提高用药安全性,减少不良反应的发生。

[关键词] 急性髓系白血病;维奈克拉;阿扎胞苷;疗效;血药浓度

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.012

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

The value of venetoclax blood concentration monitoring in the treatment of acute myeloid leukemia and the efficacy and safety of combined azacytidine in the treatment of acute myeloid leukemia

LI Kexin ZHAO Weiwei LIU Yao GAO Xinyu ZHOU Fanghui
CHEN Qingpeng CHANG Yuying WANG Wei

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150000, China)

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: ww0543@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of venetoclax in the treatment of acute myeloid leukemia(AML), and to analyze the efficacy and safety of venetoclax combined with azacytidine in the treatment of AML. **Methods:** Clinical data of 40 patients with AML who received venetoclax combination therapy in our hospital from July 2020 to December 2021 were retrospectively analyzed. Plasma concentration of venetoclax was determined by HPLC-MS/MS. **Results:** The median follow-up time was 6.1(2.5 to 17.5) months. The overall response rate was 70.0%(28/40), of which 16 cases(40.0%) achieved complete response, 8 cases(20.0%) achieved complete response with incomplete hematologic recovery, and 4 cases(10.0%) achieved partial response. There were 23 cases(57.5%) and 22 cases(55.0%) with grade Ⅲ-Ⅳ neutropenia and thrombocytopenia, respectively. One case stopped medication due to grade Ⅲ-Ⅳ hematological toxicity and infection. There was no clinical tumor lysis syndrome. The median plasma concentration of venetoclax in 40 patients was 1.6(0.2-7.8) μg/mL. In groups of venetoclax concentration <1.0 μg/mL, 1.0-3.2 μg/mL, >3.2 μg/mL, the overall response rate was 36.4%(4/11), 89.5%(17/19) and 70.0%(7/10), the incidence of grade ≥Ⅲ neutropenia was 36.4%(4/11), 47.4%(9/19) and 100.0%(10/10), and the incidence of grade ≥Ⅲ thrombocytopenia was 45.5%(5/11),

¹哈尔滨医科大学附属第二医院血液内科(哈尔滨,150000)
通信作者:王巍,E-mail:ww0543@163.com

引用本文:李可芯,赵薇薇,刘瑶,等.维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析[J].临床血液学杂志,2022,35(11):812-816. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.012.

42.1%(8/19) and 90.0%(9/10), respectively. There was a certain linear relationship between the serum concentration of venetoclax and neutrophil count ($R^2 = 0.485$, $P < 0.05$) and platelet count ($R^2 = 0.457$, $P < 0.05$). Among the 40 patients, 15 cases (37.5%) died, and the median overall survival was 10.1 (0.3-17.5) months.

Conclusion: Compared with venetoclax monotherapy, venetoclax combined with azacitidine has a higher remission rate, longer overall survival time, and less serious adverse events. Monitoring the blood concentration of venetoclax can improve drug safety and reduce adverse events.

Key words acute myeloid leukemia; venetoclax; azacitidine; curative effect; blood concentration

维奈克拉(venetoclax)是一种新型选择性生物可利用的小分子靶向抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)口服抑制剂,2018 年 11 月 FDA 批准将去甲基化药物与其联合应用,治疗新诊断的不适合强诱导化疗的老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者^[1]。维奈克拉与去甲基化药物联合应用时,部分 AML 患者可获得完全缓解(complete remission, CR)状态,为后续桥接异基因造血干细胞移植治疗创造条件。维奈克拉是一种口服小分子靶向药物,影响其血药浓度方面的因素较多,且目前维奈克拉血药浓度监测在 AML 患者中的应用少有报道。本研究对我中心 40 例应用维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗的 AML 患者进行回顾性分析,探讨其临床疗效和安全性,并探索维奈克拉血药浓度与疗效及安全性的关系以及维奈克拉血药浓度监测在 AML 治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2020 年 7 月—2021 年 12 月我院收治的 40 例接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的 AML 患者的临床资料。诊断根据 2017 版 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类诊断标准^[2-3]。所有患者经分子生物学、细胞遗传学、白血病免疫分析、骨髓细胞形态学等检查确诊。40 例 AML 患者中男 21 例,女 19 例,服药时中位年龄 55.5(16~75)岁,60 岁以上 18 例。按照 2017 年欧洲白血病网络(ELN)AML 危险度分层体系,预后良好组 10 例(25.0%),预后中等组 8 例(20.0%),预后不良组 22 例(55.0%)。

1.2 治疗方法

维奈克拉采用逐级增量的方法给药(口服,1 次/d,100 mg 第 1 天,200 mg 第 2 天,400 mg 第 3~28 天),以 100~400 mg 维持治疗。阿扎胞苷 75 mg/m²,第 1~7 天。所有药物剂量及疗程根据患者情况及时调整,如患者出现不可耐受的不良反应时,药物减量或暂停、延长治疗间歇期;骨髓抑制期出现明显贫血症状或血红蛋白 < 60 g/L 时输注悬浮红细胞,有明显出血倾向或血小板计数 < 20 × 10⁹/L 时输注血小板。因各种原因换用其他方案则停止观察随访。定期进行血药浓度、骨髓细胞形态学、血常规、肝肾功能、生物分子学及相关检查。

1.3 血药浓度检测

患者连续规律服药后检测,每周 1 次,取峰浓度,服药后 6~8 h 采血,取肘前静脉血 2 mL,肝素抗凝,3500 r/min 离心 10 min,取上清液,−20℃ 保存。所有标本均采用 HPLC-MS/MS 法测定^[4],使用蛋白沉淀法进行样品前处理,以维奈克拉-d8 为内标,用维奈克拉标准品建立标准曲线,使用 Jasper 高效液相色谱仪串联 AB Sciex Triple Quad 4500 MD 型质谱仪进行测定,用 Analyst[®] 1.6.3 软件进行方法建立及结果分析。

1.4 疗效和不良反应评估

疗效评估参照《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(2021 年版)》^[2]。疗效评估的主要指标包括①CR:骨髓原始细胞 < 5%,原始细胞内不含有 Auer 小体,无髓外白血病;外周血中性粒细胞绝对值 > 1.0 × 10⁹/L 且血小板计数 > 100 × 10⁹/L。②CR 伴血液学不完全恢复(CRi):外周血中性粒细胞绝对值 < 1.0 × 10⁹/L 或血小板计数 < 100 × 10⁹/L,其他满足 CR 的标准。③部分缓解(PR):化疗后骨髓原始细胞比例减少至少 50%,且下降到 5%~25%,外周血细胞计数正常。④未缓解:诱导治疗后未获得 CR 或 PR。总反应率(ORR)定义为患者在治疗后达 CR、CRi 和 PR 的比例。总生存(OS)时间:服药第 1 天起至末次随访或因任何原因死亡的时间。与治疗相关的不良反应定义为:从第 1 次服药到治疗后 30 d 内发生的不良反应,所有不良反应按照 2017 年美国卫生及公共服务部常见不良反应评价标准(CTCAE)5.0 版进行分级和报告。

1.5 随访

随访资料来自门诊病历、住院病历及电话访问,随访截止日期为 2021 年 12 月 30 日。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料如服从正态分布以 $\bar{X} \pm S$ 表示,不服从正态分布以中位数(范围)表示。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法和二元 logistic 回归分析法。对于生存预后分析,缺失的数据会作为截尾数据进行估算。OS 采用 Kaplan-Meier 生存曲线计算。中位随访时间使用反向 Kaplan-Meier 法计算。所有检验均是双尾检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

中位随访时间 6.1 (2.5 ~ 17.5) 个月, 40 例 AML 患者接受维奈克拉联合阿扎胞苷化疗的中位周期数为 1 (1 ~ 3) 个, ORR 为 70.0% (28/40), 其中 16 例 (40.0%) 获得 CR, 8 例 (20.0%) 获得 CRi, 4 例 (10.0%) 获得 PR。2 例 (5.0%, 均为预后不良组) 患者对维奈克拉治疗无反应, 整个疗程均未缓解。对患者临床特征与 CR 的相关性分析发现, 年龄、性别、既往治疗次数、维奈克拉治疗的总疗程数、造血干细胞移植及预后情况与是否获得 CR 均无关 ($P > 0.05$), 见表 1。

40 例患者中位 OS 时间为 10.1 (0.3 ~ 17.5) 个月 (图 1), 其中 1 例患者接受了异基因造血干细胞移植。

2.2 血药浓度检测评价

40 例患者共检测维奈克拉血药浓度 74 次, 中位血药浓度为 1.6 (0.2 ~ 7.8) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 个体间差异较大, 血药浓度 $< 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 组 19 次, 其中发生 III ~ IV 级血液学不良反应 5 次 (26.3%); 血药浓度 1.0 ~ 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组 38 次, 其中发生 III ~ IV 级血液学不良反应 10 次 (26.3%); 血药浓度 $> 3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 组 17 次, 其中发生 III ~ IV 级血液学不良反应 10 次 (58.8%)。血药浓度过低时疗效较差, 血药浓度过高时 III ~ IV 级血液学不良反应发生率明显升高 (表 2)。血药浓度 $> 3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 组 10 例患者中 9 例 (90.0%) 发生感染, 其余 2 组各 2 例 (10.5%、18.2%) 发生感染。维奈克拉血药浓度与检测血药浓度当日中性粒细胞计数及血小板计数之间存在一定的线性关系 ($R^2 = 0.485, 0.457$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 不良反应

截至 2021 年 12 月 30 日, 40 例患者中 23 例 (57.5%) 存活, 15 例 (37.5%) 死亡, 2 例 (5.0%) 失访。15 例死亡患者的死亡原因包括疾病进展 13 例和感染 2 例。40 例患者中 33 例发生 III ~ IV 级血液学不良反应, 分别为中性粒细胞减少 23 例 (57.5%)、血小板计数下降 22 例 (55.0%), 最常见的非血液学不良反应为感染 (13 例, 32.5%)、胃肠道反应 (10 例, 25.0%)、疲乏 (9 例, 22.5%) 和低钾

血症 (4 例, 10.0%)。1 例患者由于发生 III ~ IV 级血液学毒性合并感染停药, 其余患者均由减量或短暂停药恢复。所有患者均未见临床肿瘤溶解综合征发生。

表 1 患者临床特征与 CR 的相关性分析 例

临床特征	获得 CR (16 例)	未获得 CR (24 例)	P
年龄			
<60 岁	7	11	1.00
≥ 60 岁	9	13	
性别			
男	8	13	1.00
女	8	11	
既往治疗次数			
0	6	8	0.81
<3 次	5	8	
≥ 3 次	5	8	
维奈克拉总疗程			
<3 个	11	21	0.29
≥ 3 个	5	3	
移植情况			
否	15	24	0.83
是	1	0	
预后情况			
预后良好	7	3	0.79
预后中等	1	7	
预后不良	8	14	

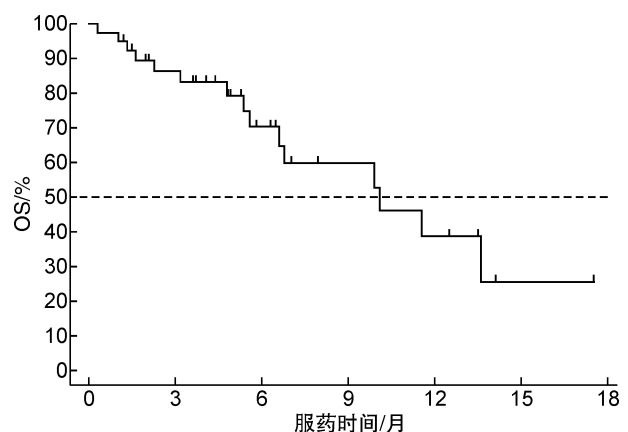


图 1 40 例 AML 患者生存曲线

表 2 维奈克拉最高血药浓度不同分组的临床疗效及不良反应比较

维奈克拉血药浓度	例数	ORR/例 (%)	不良反应/例 (%)	
			\geq III 级中性粒细胞减少	\geq III 级血小板计数降低
$< 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$	11	4 (36.4)	4 (36.4)	5 (45.5)
1.0 ~ 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	19	17 (89.5)	9 (47.4)	8 (42.1)
$> 3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$	10	7 (70.0)	10 (100.0)	9 (90.0)

3 讨论

AML 是一种以原始造血干细胞或祖细胞异常生长和分化为特征的恶性疾病, 据统计美国每年 AML 发病率超过 2 万例^[5], 年龄 < 60 岁的患者 5 年 OS 率为 35%~40%, 而年龄 ≥ 60 岁的患者 5 年 OS 率仅 5%~15%^[6]。中国每年 AML 发病人数约 7.53 万, 每年因 AML 死亡的人数可达 5.34 万^[7]。维奈克拉通过选择性靶向抑制抗凋亡蛋白 BCL-2, 辅助修复肿瘤细胞的凋亡过程, 取代促凋亡蛋白, 对过度表达的 BCL-2 肿瘤细胞显示出细胞毒活性^[8], 促进细胞凋亡。有研究显示维奈克拉联合去甲基化药物治疗 AML 的疗效好、耐受性及安全性高, 较维奈克拉单药和联合低剂量阿扎胞苷治疗 AML 的 CR 率和 ORR 更高^[9-16], 可见维奈克拉联合阿扎胞苷很有可能成为治疗 AML 的一种新选择。而目前国内关于维奈克拉的报道多为疗效与安全性方面, 关于血药浓度方面的报道较少^[17-18]。鉴于上述原因, 本研究应用回顾性分析方法, 将本中心使用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 AML 患者的临床数据进行归纳总结。

据报道维奈克拉血药浓度影响因素包括: ①与空腹比较, 进餐时服药, 药物的接触量增加 3.4~5.3 倍^[19]; ②强细胞色素 P450 3A 抑制剂可使维奈克拉的 C_{max} 和 AUC_{0-24} 分别增加 7.1 倍和 8.8 倍, 两药联用时维奈克拉至少减少 75% 的剂量^[20], 减量的同时可以降低维奈克拉不良反应肿瘤溶解综合征的风险^[21]; ③维奈克拉主要由肝脏清除, 严重肝受损患者的半衰期比正常肝功能或轻、中度肝受损患者更长^[22]。除此之外, 由于维奈克拉是一种口服小分子靶向药物, 口服过程中患者的血药浓度个体差异性也较大, 尽管在用药过程中通过调整用药剂量降低上述因素的影响, 但在现实用药过程中这些因素对维奈克拉血药浓度的影响仍较大且无法消除。患者维奈克拉血药浓度的测定结果显示, 血药浓度个体差异性较大, 血药浓度 1.0~3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组疗效 (ORR 为 89.5%) 优于其他 2 组 (ORR 分别为 36.6%、70.0%), 不良反应发生率 (≥ III 级中性粒细胞减少和血小板计数降低发生率分别为 47.4% 和 42.1%) 低于血药浓度 > 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组 (≥ III 级中性粒细胞减少和血小板计数降低发生率分别为 100.0% 和 90.0%)。40 例患者的维奈克拉中位血药浓度及血药浓度 1.0~3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组的疗效及不良反应发生率与文献报道一致^[23]。

在整个随访过程中, 本研究 40 例 AML 患者的 ORR 为 70.0% (28/40), CR/CRi 率为 60.0% (24/40), 1 例患者对维奈克拉联合治疗无反应, 与研究报道结果一致^[9-14]。根据美国得克萨斯大学安德森癌症中心报道, 接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的 AML 患者 1 年 OS 率为 66.8%^[10], 中位生

存期为 12.3 个月^[23]。另一项以维奈克拉为基础治疗的 32 例 AML 患者的回顾性研究中, 中位生存期为 5.7 个月^[24]。而本研究中位随访时间 6.1 (2.5~17.5) 个月, 40 例患者中位 OS 时间为 10.1 (0.3~17.5) 个月, 与既往研究报道一致。在安全性方面, 由于维奈克拉的抗肿瘤活性较强, 肿瘤溶解综合征是一种具有致命性的并发症^[8], 据研究报道慢性淋巴细胞性白血病患者应用维奈克拉治疗时肿瘤溶解综合征的发生率约 20%^[25]。本中心采用逐级增量的给药方法, 明显降低了肿瘤溶解综合征的发生率, 无患者发生临床肿瘤溶解综合征。血液学不良反应以 I~II 级为主, III~IV 级血液学不良反应以中性粒细胞计数减少 (57.5%) 和血小板计数降低 (55.0%) 为主。有研究表明维奈克拉联合去甲基化药物治疗时 ≥ III 级中性粒细胞减少发生率可达 72%, 血小板计数降低发生率为 60%^[23]。本研究中血液系统毒性的发生率明显降低, 可能与我们根据血药浓度调整患者用药剂量有关。

综上所述, 本研究回顾性分析了 40 例 AML 患者使用维奈克拉联合阿扎胞苷方案的临床资料, 结果显示患者维奈克拉血药浓度个体差异性较大, 且与疗效及不良反应具有相关性, 有必要对应用维奈克拉的患者进行血药浓度检测。但鉴于本研究纳入样本量少、随访时间短, 可能存在偏倚, 且回顾性分析具有一定的局限性, 所得结论还有待多中心、大规模临床研究确证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Estey E, Karp JE, Emadi A, et al. Recent drug approvals for newly diagnosed acute myeloid leukemia: gifts or a Trojan horse? [J]. *Leukemia*, 2020, 34(3): 671-681.
- [2] 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(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [3] Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2708-2715.
- [4] 王磊, 代玉超, 李梦, 等. 测定血液病患者血浆 Venetoclax 浓度的 HPLC-MS/MS 方法 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(3): 413-417.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [6] Ali S, Dunmore HM, Karres D, et al. The EMA review of mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): e171-e179.

- [7] Wei W, Zeng H, Zheng R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): e342-e349.
- [8] King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, et al. Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(5): 410-416.
- [9] Maiti A, DiNardo CD, Qiao W, et al. Ten-day decitabine with venetoclax versus intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A propensity score-matched analysis [J]. *Cancer*, 2021, 127(22): 4213-4220.
- [10] 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.
- [11] Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(20): 2911-2919.
- [12] Yang Y, Fu LJ, Chen CM, et al. Venetoclax in combination with chidamide and dexamethasone in relapsed/refractory primary plasma cell leukemia without t(11;14): A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(5): 1175-1183.
- [13] Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2659-2663.
- [14] Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1277-1284.
- [15] 盘婉盈, 张映璇, 涂三芳, 等. Venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病的疗效及预后分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9): 650-654.
- [16] 战榕. Bcl-2 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展: 第 62 届美国血液学年会报道 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5): 298-301.
- [17] 黄凯凯, 吴微, 朱华民, 等. BCL-2 抑制剂 Venetoclax 联合阿扎胞苷治疗难治复发急性髓系白血病 1 例 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(1): 132-134.
- [18] 赵爽, 赵宏伟, 马威. 维奈托克对急性髓系白血病肿瘤标志基因和炎症因子的影响 [J]. *医药导报*, 2018, 37(1): 31-34.
- [19] Salem AH, Dunbar M, Agarwal SK. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(8): 911-914.
- [20] Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2): 359-367.
- [21] Cheng FM, Tien JZ, Chen TT, et al. Venetoclax plus cytochrome P450 inhibitors without ramp-up strategy led to low risk of tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(9): 2193-2195.
- [22] Salem AH, Dave N, Marbury T, et al. Pharmacokinetics of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Subjects with Hepatic Impairment [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(8): 1091-1100.
- [23] 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.
- [24] Schuler E, Wagner-Drouet EM, Ajib S, et al. Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents—a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4): 959-968.
- [25] Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, et al. Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents [J]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1283-1291.

(收稿日期: 2022-02-06)

(本文编辑: 段炼)