

# 维奈克拉治疗急性髓系白血病的疗效与安全性的 单中心真实世界研究\*

龚敏<sup>1</sup> 吴迪<sup>1</sup> 李秋柏<sup>1</sup> 陈智超<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:靶向药物 BCL-2 抑制剂维奈克拉(VEN)在国内于 2020 年底获批上市,其联合去甲基化药物(HMAs)已成为≥60 岁尤其是不适合强化疗的初治急性髓系白血病(AML)患者的新标准治疗方案,但目前真实世界中 VEN 的应用人群、应用方案以及疗效与安全性的数据有限,我们对本中心 VEN 在 AML 患者的应用情况进行了回顾性研究。**方法:**回顾性收集和分析 2019 年 9 月—2021 年 12 月在我院血研所首次接受 VEN 治疗的 52 例 AML 患者的临床资料。**结果:**①VEN 应用人群:目前国内 AML 指南推荐 VEN 应用人群的年龄为 60 岁及以上,疾病状态为初治,本研究中有 67.3% 的患者年龄低于此界限,有 38.5% 的患者为经治。②VEN 应用方案:目前国内 AML 指南推荐 VEN 与 HMAs 联合应用,本研究中初治患者大部分(78.1%)接受此组合方案治疗,且主要为联合阿扎胞苷(64.0%),而经治患者中超半数(55.0%)采用 VEN 联合含细胞毒药物方案;40.4% 的患者 VEN 起始剂量高于推荐剂量 100 mg,30.8% 的患者 VEN 稳定期剂量低于推荐剂量 400 mg;56.5% 的患者在合用唑类抗真菌药物时进行 VEN 剂量调整,但减量程度未达标准,43.5% 的患者未进行剂量调整。③疗效与安全性:初治患者中,VEN 联合阿扎胞苷或地西他滨均能实现较好的完全缓解/完全缓解伴血液学不完全恢复率(分别为 75.0% 和 77.8%, $P>0.999$ ),与 VEN 关键注册研究(M14-358 研究)的长期随访结果报道一致(分别为 71.0% 和 74.0%);本研究中 VEN 联合 HMAs 的≥3 级血液学不良反应的整体发生率(96.6%)较 M14-358 研究中明显升高,其中联合阿扎胞苷组血小板减少和中性粒细胞减少伴发热的发生率低于联合地西他滨组(70.0% vs 100.0%;70.0% vs 100.0%);总队列的非血液学不良反应发生率为 44.2%,均为 1~2 级,所有患者均未见肿瘤溶解综合征发生。**结论:**在真实世界中,VEN 已经应用于当前临床指南尚未覆盖的年轻、经治 AML 患者。大部分初治患者接受指南推荐的 VEN 联合 HMAs 方案,且主要为联合阿扎胞苷。接受 VEN 联合阿扎胞苷或地西他滨治疗的初治患者均能够取得与 VEN 关键注册研究相仿的良好临床效果,严重血液学不良反应则有所升高。

**[关键词]** 维奈克拉;急性髓系白血病;真实世界研究

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.012

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## A single-center, real-world study of the efficacy and safety of venetoclax in the treatment of acute myeloid leukemia

GONG Min WU Di LI Qiubai CHEN Zhichao

(Institute of Haematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Zhichao, E-mail: chenzhichao@hust.edu.cn

**Abstract Objective:** The targeted drug BCL-2 inhibitor Venetoclax(VEN) has been approved for marketing at the end of 2020 in China, and its combination with hypomethylating drugs(HMAs) has become the standard treatment of acute myeloid leukemia(AML) who were 60 years of age or older, especially those ineligible for intensive chemotherapy. However, real-world data is limited on the patient population, treatment regimens, and the efficacy and safety of VEN for AML patients. We conducted a single-center, retrospective study on the application of VEN for AML patients. **Methods:** Clinical data of 52 AML patients who received VEN treatment for the first time from September 2019 to December 2021 were retrospectively analyzed. **Results:** ①VEN patient population: current AML guidelines recommend that VEN be used in those who are 60 years of age or older, and the disease state is newly diagnosed. In this study, 67.3% of the patients were younger than this age limit, and 38.5% of the patients were previously treated. ②VEN treatment regimen: VEN combined with HMAs is the recommended regimen in AML guidelines. In this study, most of the treatment-naive patients(78.1%) received this combi-

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974221)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:陈智超,E-mail:chenzhichao@hust.edu.cn

nation, and the majority of them received VEN combined with azacitidine (64.0%). In previously treated AML patients, more than half (55.0%) treated with VEN combined with cytotoxic drugs. 40.4% of the patients had a higher VEN initial dose than the recommended dose of 100 mg, 30.8% of the patients had a lower stable VEN dose than the recommended dose of 400 mg; Of the patients who concurrently received azole antifungal drugs, 56.5% received VEN dose modification, whereas the degree of reduction did not meet standard requirements, and 43.5% of the patients did not receive VEN dose modification. ③ The efficacy and safety: In the treatment-naive patients, VEN combined with azacitidine or decitabine both achieved favorable CR/CRi rates (75.0% and 77.8%, respectively,  $P > 0.999$ ), which was consistent with the long-term follow-up results reported in the VEN pivotal registry study (M14-358 study) (71.0% and 74.0%, respectively); The overall incidence of grade  $\geq 3$  hematological adverse events (96.6%) in patients who received VEN combined with HMAs was significantly higher in this study than that in the M14-358 study. The incidence of grade  $\geq 3$  thrombocytopenia and febrile neutropenia was lower in the azacitidine-combined group than that in the decitabine-combined group (70.0% vs 100.0%; 70.0% vs 100.0%). The incidence of non-hematologic adverse events in the total cohort was 44.2%, were all grade 1-2 and no tumor lysis syndrome was observed. **Conclusion:** In the real-world setting, VEN has been applied to young or previously treated AML patients, who are currently not covered by clinical guidelines. Most of the treatment-naive patients receive the guideline-recommended VEN and HMAs combination regimen, and mainly combined with azacitidine. Treatment-naive patients who received VEN combined with azacitidine or decitabine could both achieve favorable clinical response, similar to the results in the VEN pivotal registry study, but serious hematological adverse events are more common.

**Key words** venetoclax; acute myeloid leukemia; real-world study

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤, 其中位诊断年龄 68 岁, 是一种老年性疾病。化疗和造血干细胞移植是近 40 余年来治疗 AML 的主要手段, 但老年 AML 因难以承受大剂量化疗和移植所带来的风险, 治疗效果一直不尽如人意<sup>[1-2]</sup>。维奈克拉 (venetoclax, VEN) 是全球首个获批的靶向肿瘤细胞凋亡通路的口服 BCL-2 抑制剂, 在我国于 2020 年底获批上市, 目前其与去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMAs) 的组合已经成为权威指南推荐的对于  $\geq 60$  岁尤其是不适合强化疗的初治 AML 患者的新标准治疗方案<sup>[3-5]</sup>。但 VEN 获批时间较短, 国内目前临床应用经验较少<sup>[6]</sup>, 与临床试验相比, 真实世界应用中的情况更为复杂, 尤其是针对 AML 这一极具异质性的群体。为进一步了解 VEN 在国内实际临床应用中的现状, 我们对本中心 VEN 的应用情况进行了回顾性研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2019 年 9 月—2021 年 12 月在中国科技大学同济医学院附属协和医院血研所接受 VEN 治疗的 AML 患者。AML 诊断标准依据 2016 版 WHO 造血和淋巴组织肿瘤标准<sup>[7]</sup>, 根据 2017 年欧洲白血病网络 (the European Leukemia-Net, ELN) 标准进行细胞遗传学危险度分层。根据首次接受 VEN 前的疾病情况, 细分为新诊断组、复发/难治组、首次诱导化疗失败组、巩固维持组。排除既往接受过 VEN 治疗及缺少治疗关键数据的患者。

### 1.2 疗效评估

根据 2017 年 ELN 疗效判定标准评估患者化疗效果<sup>[8]</sup>, 具体包括完全缓解 (complete remission, CR)、CR 伴血液学不完全恢复 (CR with incomplete hematologic recovery, CRi)、形态学无白血病状态、部分缓解。总体反应率 (overall response rate, ORR) 定义为患者在治疗后达 CR、CRi、部分缓解和形态学无白血病状态的比例, 总生存 (overall survival, OS) 时间为首次确诊至患者死亡或末次随访的时间 (失访时间)。

### 1.3 不良反应分析

不良反应依据美国国家癌症研究所常见毒性分级标准 (CTCAE 5.0 版)<sup>[9]</sup> 进行分级与评估。

### 1.4 随访

通过医院住院及门诊电子病历系统进行随访, 随访截止时间为 2022 年 1 月 30 日。

### 1.5 统计学处理

连续变量以中位数 (范围) 表示, 分类变量以例 (百分比) 表示, 组间率的比较采用 Fisher 确切概率法, 使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 基线临床特征

共纳入 AML 患者 52 例, 其中以  $< 60$  岁患者为主 (35 例, 67.3%), 超半数均为男性患者 (29 例, 55.8%); 初治患者占比较高 (32 例, 61.5%), 13 例 (25.0%) 患者既往接受 HMAs 治疗; 绝大多数患者属于细胞遗传学中危风险 (39 例, 75.0%), 常见基因突变为 IDH1/2 (10 例, 19.2%)、FLT3-ITD (9 例, 17.3%) 和 NPM1 (9 例, 17.3%); 绝大多数患者 (51 例, 98.1%) 存在  $\geq 3$  级基线血常规异常。

在35例<60岁患者中, ECOG评分<2分(23例, 65.7%)、无基础合并症(26例, 74.3%)、经治(19例, 54.3%)的患者占主要比例。在17例≥60岁患者中, ECOG评分≥2分(10例, 58.8%)、有基础合并症(14例, 82.4%)、初治(16例, 94.1%)的患者占主要比例(表1)。

表1 52例AML患者基线临床特征 例(%)

临床特征	总队列 (52例)	<60岁 (35例)	≥60岁 (17例)
性别			
男	29(55.8)	16(45.7)	13(76.5)
女	23(44.2)	19(54.3)	4(23.5)
ECOG PS评分			
<2	30(57.7)	23(65.7)	7(41.2)
≥2	22(42.3)	12(34.3)	10(58.8)
伴基础合并症			
有	27(51.9)	9(25.7)	14(82.4)
无	25(48.1)	26(74.3)	3(17.6)
疾病情况			
初治	32(61.5)	16(45.7)	16(94.1)
经治	20(38.5)	19(54.3)	1(5.9)
既往接受HMAs	13(25.0)	12(34.3)	1(5.9)
细胞遗传学预后分层			
低危	7(13.5)	5(14.3)	2(11.8)
中危	39(75.0)	25(71.4)	14(82.4)
高危	6(11.5)	5(14.3)	1(5.9)
分子生物学特征			
IDH1/2	10(19.2)	7(20.0)	3(17.6)
FLT3-ITD	9(17.3)	6(17.1)	3(17.6)
NPM1	9(17.3)	5(14.3)	4(23.5)
K/NRAS	7(13.5)	5(14.3)	2(11.8)
CEBPA 双突变	6(11.5)	6(17.1)	0
ASXL1	5(9.6)	2(5.7)	3(17.6)
RUNX1	5(9.6)	4(11.4)	1(5.9)
NOTCH1	4(7.7)	3(8.6)	1(5.9)
TP53	3(5.8)	1(2.9)	2(11.8)
≥3级血常规异常			
中性粒细胞减少	51(98.1)	34(91.7)	17(100.0)
贫血	46(88.5)	30(85.7)	16(94.1)
血小板减少	45(86.5)	30(85.7)	15(88.2)

## 2.2 VEN应用方案

**2.2.1 VEN联合用药** 52例患者均采用VEN联合方案:超半数患者接受目前指南推荐的VEN+HMAs的联合方案(29例, 55.8%),其中大多数采用联合阿扎胞苷(AZA)(20例, 69.0%),其余患者接受VEN+含细胞毒药物的联合方案(14例, 26.9%)或VEN+含靶向药物和(或)免疫疗法的联合方案(9例, 17.3%)。

32例初治患者中,绝大多数(25例, 78.1%)接受VEN+HMAs,其中主要为联合AZA(16例, 64.0%),4例(12.5%)接受VEN+含靶向药物和(或)免疫疗法的联合方案,3例(9.4%)接受VEN+含细胞毒药物的联合方案。20例经治(11例复发/难治,5例首次诱导失败,4例巩固维持治疗)患者中,超半数患者(11例, 55.0%)接受VEN+含细胞毒药物的联合方案,其余患者接受VEN+AZA的联合方案(4例, 20.0%)或含靶向药物和(或)免疫疗法的联合方案(5例, 25.0%)(表2)。

**2.2.2 VEN剂量与调整方案** 30例(57.7%)患者的VEN起始剂量为推荐剂量100mg;1例(1.9%)患者的VEN起始剂量低于推荐,为20mg;21例(40.4%)患者的VEN起始剂量高于推荐,分别为200mg(12例, 23.1%)和400mg(9例, 17.3%)。36例(69.2%)患者的VEN稳定期剂量为推荐剂量400mg,16例(30.8%)患者的VEN稳定期剂量低于推荐,分别为100mg(5例, 9.6%)、200mg(10例, 19.2%)和300mg(1例, 1.9%)。本组患者VEN中位服用时间为21(7, 28)d,低于指南推荐时间28d,其中4例患者由于严重的骨髓抑制及感染而停用VEN,用药时间分别为10、16、18和19d。

44.2%(23例)的患者同时进行唑类抗真菌药物治疗,超半数(56.5%, 13例)的患者接受VEN减量,43.5%(10例)的患者未进行剂量调整。VEN剂量具体为:19例患者接受伏立康唑治疗,其VEN中位剂量为200(100, 400)mg;4例患者接受泊沙康唑治疗,VEN中位剂量为200(100, 400)mg;1例患者接受氟康唑治疗,但治疗期间VEN剂量仍为400mg。

## 2.3 VEN疗效

**2.3.1 VEN反应率** 52例患者接受VEN治疗1个疗程后ORR为73.1%(38/52),CR/CRi为69.2%(36/52),VEN+AZA组和VEN+DEC组患者的CR/CRi率分别为75.0%(15/20)和77.8%(7/9)( $P=1.000$ )。初治患者中,VEN+AZA组和VEN+DEC组的CR/CRi分别为75.0%(12/16)和77.8%(7/9)( $P>0.999$ )。总队列中含细胞毒药物方案的CR+CRi率为64.3%(9/14)。

**2.3.2 生存情况** 中位随访时间为5(1, 17)个月。截至2022年1月30日,52例患者中34例(65.4%)存活,7例(13.5%)死亡,11例(21.2%)失访。中位OS为8个月(95%CI 6.3~9.7个月)。

## 2.4 安全性

除1例患者发生1级血液学不良反应外,其余51例(98.1%)患者的血液学不良反应均为≥3级,

VEN+HMAs 患者 $\geq 3$ 级血液学不良反应发生率为 96.6%(28/29),其中 VEN+AZA 组和 VEN+DEC 组的中性粒细胞减少(95.0% vs 100.0%)及贫血(90.0% vs 100.0%)的发生率相近,VEN+AZA 组的小血小板减少(70.0% vs 100.0%)和中性粒细胞减少伴发热(70.0% vs 100.0%)的发生率

较 VEN+DEC 组更低(表 3)。

共 23 例(44.2%)患者出现非血液学不良反应,均为 1~2 级。胃肠道反应 16 例(30.8%),低蛋白血症 8 例(15.4%),口腔黏膜炎 2 例(3.8%),药物性肝损害 1 例(1.9%),药物性皮炎 1 例(1.9%),所有患者均未见肿瘤溶解综合征发生。

表 2 VEN 联合方案与反应率<sup>△</sup>

例(%)

疾病情况		HMAs		含细胞毒药物方案 <sup>▲</sup>	其他联合方案 <sup>▼</sup>
		AZA	DEC <sup>▽</sup>		
总队列(52 例)	方案	29(55.8)		14(26.9)	9(17.3)
		20(69.0)	9(31.0)		
CR+CRi	方案	22(75.8)		9(64.3)	5(55.6)
		15(75.0)	7(77.8)		
初治(32 例)	方案	25(78.1)		3(9.4)	4(12.5)
		16(64.0)	9(36.0)		
CR+CRi	方案	19(76.0)		/	/
		12(75.0)	7(77.8)		
经治(20 例)	方案	4(20.0)		11(55.0)	5(25.0)

<sup>△</sup> 本研究中缓解率基于 VEN 使用后第 1 个疗程的数据得出;<sup>▽</sup> DEC:地西他滨;<sup>▲</sup> 细胞毒药物:去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷、高三尖杉酯碱、氟达拉滨、阿克拉霉素;<sup>▼</sup> 其他联合方案:靶向药物(HMAs、索拉非尼、吉瑞替尼)和(或)免疫疗法(PD-1 抑制剂替雷利珠单抗)。

表 3 VEN+HMAs 使用中血液学不良反应

例(%)

血液学不良反应	VEN+AZA (20 例)	VEN+DEC (9 例)
分级		
1~2 级	1(5.0)	0
$\geq 3$ 级	19(95.0)	9(100.0)
中性粒细胞减少	19(95.0)	9(100.0)
贫血	18(90.0)	9(100.0)
血小板减少	14(70.0)	9(100.0)
中性粒细胞减少伴发热	14(70.0)	9(100.0)

### 3 讨论

本研究通过对单中心应用 VEN 治疗 AML 的应用人群、应用方案以及疗效与安全性情况进行分析,为了解真实世界中 VEN 的应用情况提供参考。

目前 VEN 获批适应证的目标人群是因年龄 $\geq 75$  岁和(或)合并症而不适合强化疗的初治 AML,权威临床指南则将 VEN 推荐应用人群的年龄放宽至 $\geq 60$  岁<sup>[3-5]</sup>。然而本研究中 $< 60$  岁的患者比例高达 67.3%,说明在真实世界中有相当一部分非老年的初治患者被认为不适合接受强化疗,提示临床医生在决定 AML 患者治疗方案的强度时,除患者的日历年龄外应注意生理年龄的问题,如何评估 AML 患者的生理年龄目前尚缺乏统一标准<sup>[10]</sup>。

本研究中初治组高达 78.1%的患者接受 VEN 联合 HMAs 这一指南推荐的组合方案,且以联合

AZA 为主(64.0%),经治组中 VEN 联合含细胞毒药物的方案占主要比例(55.0%),其余患者接受 VEN 联合靶向药物和(或)免疫疗法的多种、多重组合,反映临床医生在遵循指南推荐的同时,应结合 AML 疾病特征和患者特征,在实践决策中探索更为丰富的药物组合可能<sup>[11-13]</sup>,有望为设计开展新型临床试验提供思路。本研究中有相当比例的患者在 VEN 的起始、爬坡与稳定期剂量以及伴随使用唑类抗真菌药物的剂量调整未遵循目前专家共识,考虑为目前真实世界中 VEN 用药不规范,也可能为医护在医嘱系统中未按照向患者口头交代的起始剂量进行规范记录和核实;VEN 稳定期剂量低于推荐剂量 400 mg,考虑为如下原因:①合用唑类抗真菌药物后减量;②联合细胞毒药物后减量;此外,合用唑类抗真菌药物的患者均未进行 VEN 血药浓度检测;以上均说明 VEN 应用的临床质控工作需要加强<sup>[3,14]</sup>。

本研究初治患者中,VEN 联合 AZA 或 DEC 均能实现较好的 CR/CRi 率(分别为 75.0% 和 77.8%, $P > 0.999$ ),与 VEN 关键注册研究(M14-358 研究)的长期随访结果报道一致(分别为 71.0% 和 74.0%)<sup>[15]</sup>。需注意本研究患者随访时间短,缓解率基于 VEN 使用后第 1 个疗程的数据得出,长期疗效及远期生存有待追踪随访。目前对于 VEN 联合 AZA 或 DEC 的严重血液学不良反应相对程度尚无定论,VEN 关键注册研究(M14-

358 研究)长期随访结果报道显示 AZA 的 $\geq 3$  级中性粒细胞减少伴发热的发生率较 DEC 组更低(39% vs 65%), $\geq 3$  级中性粒细胞减少的发生率更高(20% vs 10%), $\geq 3$  级贫血(30% vs 26%) 和 $\geq 3$  级血小板减少(25% vs 23%) 的发生率相仿<sup>[15]</sup>;而本研究中 VEN 联合 AZA 或 DEC 的严重血液学不良反应整体发生率较 M14-358 研究明显升高,考虑与本组患者的基线血常规异常更为严重有关;本研究中患者接受 VEN 联合 AZA 组中性粒细胞减少伴发热和血小板减少的发生率低于联合 DEC 组(70.0% vs 100.0%;70.0% vs 100.0%),中性粒细胞减少和贫血的发生率相仿(95.0% vs 100.0%;90.0% vs 100.0%)。

综上所述,在真实世界中,VEN 已经应用于当前临床指南尚未覆盖的年轻、经治 AML 患者,且联合方案更为多样,相关经验需要进一步开展研究以明确能否扩大 VEN 适应证。接受 VEN 联合 HMAs 治疗的初治患者能够取得与关键注册研究相仿的良好临床效果,严重血液学不良反应发生率则有所升高。本研究为单中心、回顾性,随访时间短,VEN 用药欠规范,病例数较少,因此结果仅供参考,所得出的结论有待前瞻性、多中心的真实世界研究以及临床试验确证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2018, 392(10147):593-606.
- [2] 魏辉, 杨秒, 李寿芸. 老年急性髓系白血病的整体治疗策略[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3):297-301.
- [3] 中国临床肿瘤学会白血病专家委员会. 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.
- [4] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):16-27.
- [5] 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.
- [6] 王淡瑜, 崔海燕, 金梦迪, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年人急性髓系白血病五例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(8):489-492.
- [7] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-405.
- [8] Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447.
- [9] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1):90-92.
- [10] Loh KP, Klepin HD. Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7):225.
- [11] 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.
- [12] 张仪, 金洁. Bcl-2 抑制剂 venetoclax 在急性髓系白血病中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5):438-440.
- [13] Siddiqui M, Konopleva M. Keeping up with venetoclax for leukemic malignancies: key findings, optimal regimens, and clinical considerations [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(12):1497-1512.
- [14] Rausch CR, Dinardo CD, Maiti A, et al. Venetoclax Dosing in Combination with Antifungal Agents: Real World Experience in Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134:2640.
- [15] Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2):208-217.

(收稿日期:2022-04-02)

(上接第 358 页)

- [18] Lee JW, Kim SK, Jang PS, et al. Outcome and Prognostic Factors for ETV6/RUNX1 Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at a Single Institution in Korea [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(2):446-453.
- [19] Gandemer V, Chevret S, Petit A, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11):1743-1750.
- [20] 洪艳, 秦亚溱, 徐永艳, 等. 伴 ETV6-RUNX1 融合基因阳性的儿童急性淋巴细胞白血病患者造血干细胞移植后监测该融合基因的意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(8):680-684.
- [21] Hoffmann J, Krumbholz M, Gutiérrez HP, et al. High sensitivity and clonal stability of the genomic fusion as single marker for response monitoring in ETV6-RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(8):e27780.

(收稿日期:2021-09-14 修回日期:2022-03-03)