

# 阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年急性髓系白血病患者 临床疗效分析

杨莉莉<sup>1</sup> 王淑君<sup>2</sup> 胡婉贞<sup>3</sup> 张文静<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析阿扎胞苷联合 Bcl-2 抑制剂维奈克拉治疗老年急性髓系白血病(AML)的临床疗效。方法:回顾性分析 2018 年 5 月—2021 年 8 月本院收治的 68 例老年 AML 患者的临床资料,根据治疗方案不同分为 2 组:使用阿扎胞苷联合维奈克拉治疗的患者设为观察组(30 例);使用阿扎胞苷联合半量预激方案化疗的患者设为对照组(38 例)。分别对 2 组患者的疗效、化疗不良反应进行比较。结果:2 个疗程诱导治疗结束后进行疗效评价,观察组的完全缓解率和总有效率均显著高于对照组(63.3% vs 36.8%, 76.6% vs 52.6%,  $P < 0.05$ );观察组血小板恢复时间及中性粒细胞恢复时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ );2 组患者治疗后 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),组间比较差异无统计学意义。中位随访时间 18(5~25)个月,观察组中位生存时间为 17.00(95%CI 13.53~20.46)个月,对照组中位生存时间为 12.00(95%CI 10.00~14.00)个月,观察组中位生存时间较对照组明显延长( $P < 0.05$ )。血液学不良反应方面,2 组患者间Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少发生率、Ⅲ~Ⅳ级血小板减少发生率和Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少伴感染发生率比较差异无统计学意义。非血液学不良反应方面,2 组患者间胃肠道不良反应发生率比较差异无统计学意义;观察组出现 1 例肿瘤溶解综合征,经水化、碱化等综合治疗后好转,诱导化疗期间无患者死亡。结论:与阿扎胞苷联合半量预激方案化疗比较,阿扎胞苷联合维奈克拉方案提高了老年 AML 患者的完全缓解率和总有效率,缩短了化疗后血小板及中性粒细胞的恢复时间,明显延长了患者的中位生存时间,且未明显增加血液学及非血液学不良反应,老年患者可耐受,具有明显优势。

**[关键词]** 急性髓系白血病;老年;Bcl-2 抑制剂;维奈克拉;阿扎胞苷

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.012

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Clinical analysis of azacitidine combined with venetoclax in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia

YANG Lili<sup>1</sup> WANG Shujun<sup>2</sup> HU Wanzhen<sup>3</sup> ZHANG Wenjing<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 211100, China; <sup>2</sup>Department of Blood Transfusion Medicine, Eastern Theater General Hospital, Nanjing; <sup>3</sup>Shunde Hospital of Southern Medical University, Guangdong)

Corresponding author: ZHANG Wenjing, E-mail: wenziz@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the clinical efficacy of azacitidine combined with Bcl-2 inhibitor venetoclax in the treatment of elderly acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** The clinical data of 68 elderly patients with AML admitted to our hospital from May 2018 to August 2021 were retrospectively analyzed, and they were divided into two groups according to different treatment regimens. Patients treated with azacitidine combined with venetoclax were set as the observation group(30 cases), and patients treated with azacitidine combined with half-dose pre-excitation chemotherapy were set as the control group(38 cases). The curative effects and adverse events of chemotherapy were compared between the two groups. **Results:** After two courses of induction therapy, the complete remission rate and total effective rate in the observation group were significantly higher than those in the control group(63.3% vs 36.8%, 76.6% vs 52.6%,  $P < 0.05$ ). The platelet recovery time and neutrophil recovery time in the observation group were significantly shorter than those in the control group( $P < 0.05$ ). After treatment, the counts of CD3<sup>+</sup> T lymphocytes and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in the two groups were significantly lower than those before treatment( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference between the two groups. The median follow-up time was 18(5-25) months. The median survival time in the observation group was 17.00(95%CI

<sup>1</sup>南京医科大学附属江宁医院血液内科(南京,211100)

<sup>2</sup>东部战区总医院输血医学科

<sup>3</sup>南方医科大学顺德医院血液内科

通信作者:张文静,E-mail:wenziz@163.com

13.53-20.46) months, which was significantly higher than that of 12.00(95%CI 10.00-14.00) months in the control group( $P<0.05$ ). In terms of hematological adverse events, there was no significant difference in the incidence of grade III-IV neutropenia, grade III-IV thrombocytopenia, and grade III-IV neutropenia with infection between the two groups. In terms of non-hematological adverse events, there was no significant difference in the incidence of gastrointestinal adverse events between the two groups. There was one case of tumor lysis syndrome in the observation group, which improved after hydration, alkalization and other comprehensive treatment. No patient died during the induction chemotherapy. **Conclusion:** Compared with azacytidine combined with half-dose pre-excitation chemotherapy, azacytidine combined with venetoclax chemotherapy can improve the complete remission rate and total effective rate of elderly patients with AML, shorten the recovery time of platelets and neutrophils after chemotherapy, significantly prolong the median survival time of patients, and does not increase the hematological and non-hematological adverse events. Elderly patients can tolerate it, which has obvious advantages.

**Key words** acute myeloid leukemia; elderly; Bcl-2 inhibitor; venetoclax; azacitidine

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种老年性疾病,确诊时中位年龄68岁<sup>[1]</sup>。由于老年AML患者合并症多,通常不适合进行强烈化疗。因此,大部分老年AML患者可选择的治疗方案有限<sup>[2]</sup>。低强度治疗包括去甲基化药物(HMA)阿扎胞苷和地西他滨,一直是不耐受强化诱导化疗的老年AML的主要治疗方法。HMA单药治疗的AML患者获得完全缓解率(CR)和血细胞计数不完全恢复(CRi)率 $<30\%$ ,中位反应时间3~4个月,中位生存时间 $<12$ 个月<sup>[3-5]</sup>。由于HMA的临床疗效不理想,需寻求HMA联合其他药物治疗老年AML,以期提高患者的疗效,延长生存期。地西他滨联合预激方案显示出与强化化疗相似的反应率、总生存(OS)时间和无复发生存时间,且感染发生率更低、血小板恢复时间短<sup>[6]</sup>。阿扎胞苷联合预激化方案与地西他滨联合预激方案具有相似的疗效,是治疗老年AML的安全可行方案。但目前HMA联合化疗的研究与应用主要限于国内,且病例数较少,仍需国内外大量病例的证实。这些研究结果表明,对于不能耐受强化化疗的老年AML患者,缺乏高效、耐受良好的治疗方案。近年来,小分子靶向治疗药物的不断出现,使AML的治疗模式发生了重大转变。维奈克拉(venetoclax)是一种有效的、选择性的小分子Bcl-2抑制剂,2018年被美国FDA批准与阿扎胞苷联合用于unfit或年龄 $\geq 75$ 岁新诊断的AML,也是目前唯一被中国药品监督管理局(NPMA)批准上市的Bcl-2抑制剂。维奈克拉已在几种血液系统恶性肿瘤中作为单一疗法并与其他药物联合使用进行了研究,取得了令人鼓舞的临床效果。本研究采用回顾性分析,通过2种治疗方法对比分析,评估阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年AML的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择2018年5月—2021年8月在我院接受治疗的老年AML患者76例,其中8例患者不符合

条件而排除,共68例患者被纳入研究。排除标准:①年龄 $<60$ 岁;②既往因其他疾病接受过去甲基化、维奈克拉治疗;③合并严重心血管疾病、肝肾功能异常及凝血功能紊乱;④中枢神经侵犯;⑤治疗开始前7天使用过中、高强度细胞色素P450 3A酶(CYP3A)诱导剂或抑制剂;⑥临床数据不全。所有患者均为初治老年AML。

根据化疗方案不同将68例患者分为2组:使用阿扎胞苷联合维奈克拉治疗的患者设为观察组(30例);使用阿扎胞苷联合半量预激方案化疗的患者设为对照组(38例)。2组患者间年龄、性别、治疗前白细胞计数、骨髓原始细胞比例、FAB分型、分子遗传学异常等比较,差异均无统计学意义(表1),具有可比性。收集2组患者的临床资料,并对2种治疗方案的临床疗效及不良反应进行分析。

表1 2组患者基本临床资料比较

临床特征	观察组 (30例)	对照组 (38例)	<i>P</i>
男:女/例	18:12	24:14	0.79
年龄/岁	68.13 $\pm$ 7.42	67.82 $\pm$ 5.55	0.83
ECOG评分/例(%)			0.85
1	9(30.0)	13(34.2)	
2	13(43.3)	17(44.7)	
3	8(26.7)	8(21.1)	
FAB分型/例(%)			0.85
M1	2(6.7)	1(2.6)	
M2	16(53.3)	23(60.5)	
M4	2(6.7)	3(7.9)	
M5	7(23.3)	9(23.7)	
M6	3(10.0)	2(5.3)	
分子遗传学/例(%)			0.81
低危	9(30.0)	12(31.6)	
中危	11(36.7)	16(42.1)	
高危	10(33.3)	10(26.3)	
白细胞计数/( $\times 10^9$ $\cdot L^{-1}$ )	5.21(2.80~ 15.70)	8.50(2.90~ 21.30)	0.26
骨髓原始细胞比 例/%	42.82 $\pm$ 19.39	42.10 $\pm$ 17.91	0.86

### 1.2 治疗方案

观察组:阿扎胞苷 75 mg/(m<sup>2</sup>·d),皮下注射,第 1~7 天,维奈克拉口服 100 mg 第 1 天、200 mg 第 2 天、400 mg 第 3~28 天。

对照组:阿扎胞苷 75 mg/(m<sup>2</sup>·d),皮下注射,第 1~7 天。半量 HAG 方案:高三尖杉酯碱 1 mg/d,静脉滴注,第 4~10 天;阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>,q12 h,皮下注射,第 4~10 天;粒细胞集落刺激因子 300 μg/d,皮下注射,第 4~10 天。半量 CAG 方案:阿柔比星 10 mg/d,静脉滴注,第 4~7 天;阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>,q12 h,皮下注射,第 4~10 天;粒细胞集落刺激因子 300 μg/d,皮下注射,第 4~10 天。半量 IAG 方案:去甲氧柔红霉素 5 mg/d,静脉滴注,第 4~6 天;阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>,q12 h,皮下注射,第 4~10 天;粒细胞集落刺激因子 300 μg/d,皮下注射,第 4~10 天。同时每日监测血常规,当白细胞计数>20×10<sup>9</sup>/L 时暂停粒细胞集落刺激因子。

2 组均 28 d 为 1 个疗程。为避免肿瘤溶解综合征发生,所有确诊时高白细胞患者均服用羟基脲治疗,待白细胞计数降至 20×10<sup>9</sup>/L 以下后开始化疗。第 1 个疗程诱导化疗后获得 CR 的患者继续原方案治疗直至疾病进展或不能耐受;获得部分缓解(PR)的患者按原方案再次诱导治疗 1 个疗程,获得 CR 后巩固治疗继续原方案治疗直至疾病进展或不能耐受;无效患者更换治疗方案。

### 1.3 疗效评估标准及时间

每个化疗周期开始前及结束后均进行骨髓评估。疗效和预后评估主要指标包括:CR、PR、未缓解;总有效率(ORR)为全部患者在随访期间最佳的应答率,即(PR+CR)例数/总例数;OS 时间定义为开始治疗的第 1 天起至末次随访时间或因任何原因死亡的时间。

### 1.4 安全性评估标准

药物不良反应采用常见不良事件评价标准(CTCAE)4.03 版进行分级。对 2 组患者接受治疗时出现的严重(Ⅲ~Ⅳ级)血液学及非血液学不良反应进行评价。2 组患者均未出现治疗相关早期死亡(30 d 内死亡)。

### 1.5 随访

随访截止日期为 2021 年 12 月,主要通过住院评估、门诊随访及电话随访。

### 1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。连续变量的比较采用 Student's *t* 检验,分类变量的比较采用  $\chi^2$  检验,多组等级资料的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析对 2 组患者的生存时间进行分析,采用回归分析进一步对可能造成偏倚的临床资料进行筛选。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组疗效比较

2 个疗程诱导治疗结束后,观察组 30 例患者中 19 例(63.3%)获得 CR,4 例(13.3%)获得 PR,ORR 为 76.6%(23/30);对照组 38 例患者中 14 例(36.8%)获得 CR,6 例(15.8%)获得 PR,ORR 为 52.6%(20/38)。观察组的 CR 率和 ORR 均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

对照组 38 例患者中 11 例使用阿扎胞苷联合半量 HAG 方案,14 例使用阿扎胞苷联合半量 CAG 方案,13 例使用阿扎胞苷联合半量 IAG 方案。11 例使用阿扎胞苷联合半量 HAG 方案患者中 4 例(36.4%)获得 CR,1 例(9.1%)获得 PR,ORR 为 45.5%(5/14);14 例使用阿扎胞苷联合半量 CAG 方案患者中 6 例(42.9%)获得 CR,3 例(21.4%)获得 PR,ORR 为 64.3%(9/14);13 例使用阿扎胞苷联合半量 IAG 方案患者中 4 例(30.8%)获得 CR,2 例(15.4%)获得 PR,ORR 为 46.2%(6/13)。对照组内不同化疗方案的 CR 率和 ORR 比较,差异均无统计学意义。

### 2.2 2 组患者化疗后中性粒细胞及血小板恢复时间比较

观察组和对照组患者化疗后中性粒细胞恢复时间分别为(13.5±1.3) d、(14.7±1.9) d,血小板恢复时间分别为(15.2±1.8) d、(16.3±1.5) d。观察组患者化疗后中性粒细胞及血小板恢复时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 2 组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗前,2 组患者 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数比较差异无统计学意义;治疗 2 个疗程后,2 组患者 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数均明显低于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但 2 组间比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 2 组治疗前后免疫功能指标变化

$\bar{X} \pm S$

组别	CD3 <sup>+</sup> T 淋巴细胞/%		CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(30 例)	66.1±13.4	56.1±12.7 <sup>1)</sup>	47.4±11.1	41.7±10.3 <sup>1)</sup>
对照组(38 例)	67.5±12.3	58.2±11.6 <sup>1)</sup>	50.0±9.9	42.9±7.4 <sup>1)</sup>

与同组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 2组生存时间比较

中位随访时间18(5~25)个月,观察组中位生存时间为17.00(95%CI 13.53~20.46)个月,对照组中位生存时间为12.00(95%CI 10.00~14.00)个月,观察组中位生存时间较对照组明显延长( $P<0.05$ )。

## 2.5 2组不良反应发生率比较

2组患者治疗期间均发生了纳差、乏力等I~II级非血液学不良反应,经对症处理后均得到缓解。血液学不良反应方面,观察组和对照组间III~IV级中性粒细胞减少发生率分别为56.7%(17/30)、68.4%(26/38),III~IV级血小板减少发生率分别为46.7%(14/30)、52.6%(20/38),III~IV级中性粒细胞减少伴感染发生率分别为53.3%(16/30)、65.8%(25/38),2组比较差异均无统计学意义。

观察组出现1例肿瘤溶解综合征,经水化、碱化等综合治疗后好转,诱导化疗期间无患者死亡。

## 3 讨论

老年AML患者(年龄 $\geq 65$ 岁)预后不佳,且无有效的标准诱导治疗方案。近年来阿扎胞苷和地西他滨等HMA普遍应用于临床,但反应率低且缓解时间短暂,5年存活率低于15%<sup>[7]</sup>。减低强度的化疗如CAG或HAG等预激方案多在中国、日本等国家应用,近年来上述方案与HMA联合应用取得了一定的临床效果。随着分子生物学技术的不断发展,AML的诊断和治疗也更加精准化。现阶段对于老年AML而言更侧重于寻求新的分子靶向药物及靶向联合治疗。

AML作为一种具有许多高危分子和细胞遗传学特征的异质性疾病,对于具有FLT3、IDH1/2以及潜在的TP53突变的AML患者治疗领域也已扩展到新的分子靶向治疗,包括IDH1/2抑制剂Ivosidenib、Enasidenib,FLT3抑制剂米哚妥林及Bcl-2抑制剂维奈克拉等。Bcl-2是细胞凋亡途径的关键调控因子,对肿瘤细胞的存活起重要作用。维奈克拉是BH3类似物,选择性地抑制Bcl-2,释放出Bim、Bax等促凋亡蛋白,使线粒体膜通透性发生改变,并活化胱冬肽酶,从而启动经典细胞凋亡途径<sup>[8-10]</sup>。

维奈克拉作为最早上市的Bcl-2抑制剂,在AML患者治疗中有较好的安全性。一项II期临床试验<sup>[11]</sup>使用单药维奈克拉治疗AML的ORR仅为19%,中位复发时间仅为2.5个月。提示维奈克拉单药治疗AML具有明显的局限性,缓解率低、易产生耐药。其耐药机制考虑与Mcl-1表达上调有关,而蒽环类药物及阿糖胞苷等化疗药物及HMA可以下调Mcl-1的表达,与维奈克拉联合应用可发挥协同抗AML作用。维奈克拉与HMA

联合应用比两药单用取得了更高的缓解率,显著延长了患者的生存时间<sup>[12-13]</sup>,为两药联合应用提供了理论依据。

国外一项大型、多中心、1b期剂量递增和扩大研究中报道了维奈克拉联合HMA治疗不耐受标准诱导化疗的初治、年龄 $\geq 65$ 岁AML患者的安全性和有效性。研究共纳入145例患者,中位研究时间8.9个月,67%的患者(所有剂量)达CR/CRi,CR/CRi的中位持续时间为11.3个月,中位OS为17.5个月,未发生肿瘤溶解综合征。其中维奈克拉400mg联合HMA治疗的患者CR/CRi高达73%<sup>[14]</sup>。

一项真实世界的回顾性分析显示<sup>[15]</sup>,接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的33例AML患者,CR/CRi率为63.3%,中位OS为381d。治疗效果明显低于该机构同时进行的临床试验,但不低于常规诱导化疗,且毒性更小。

本研究回顾分析了68例初治老年AML患者,观察组的CR率和ORR分别为63.3%、76.6%,显著高于对照组的36.8%、52.6%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与上述国外一项大型1b期临床研究报道相符<sup>[15]</sup>。观察组的中位生存时间明显延长,达17.00(95%CI 13.53~20.46)个月,显著高于对照组的12.00(95%CI 10.00~14.00)个月( $P<0.05$ ),观察组患者治疗后中性粒细胞及血小板恢复时间均显著短于对照组( $P<0.05$ ),提示阿扎胞苷联合维奈克拉方案治疗老年AML的临床疗效显著优于阿扎胞苷联合半量预激方案,且能改善血液学指标。对照组内阿扎胞苷与不同预激方案联合在CR率及ORR方面均差异无统计学意义,故未再进行对照组内各方案的中位OS等指标分析。

本研究中接受阿扎胞苷联合维奈克拉方案治疗的患者ORR及中位生存时间均优于既往真实世界的研究,考虑可能与以下因素有关:①不同研究纳入的老年AML患者在细胞遗传学及分子生物学特征方面存在差异,具有WT1、IDH1突变的AML患者对维奈克拉有较高的敏感性,相反,具有TP53、KRAS、SF3B1突变的AML患者容易对维奈克拉产生耐药<sup>[16-17]</sup>。②本研究纳入的病例数较少,也造成了偏倚存在可能性,未来需要随机对照研究进一步证实本研究结论。

本研究中阿扎胞苷联合维奈克拉方案的CR率及ORR明显高于阿扎胞苷联合半量预激方案,考虑可能有以下原因:①Bcl-2增强细胞对大多数DNA损伤因子的抵抗性,抑制大多数化疗药物所引起的靶细胞凋亡,Bcl-2抑制剂维奈克拉可阻断这一过程。②维奈克拉作用于AML中普遍表达的免疫标记,而非某个特定的基因突变,对AML

患者的普适性较高。③活性氧损伤是促进细胞死亡的主要诱因, Bcl-2 具有间接抗氧化作用; HMA 及其他多种化疗药物在诱导活性氧产生的同时也会激活 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)抗氧化反应通路, 防止细胞氧化损伤; Bcl-2 与 HMA 联合应用可抑制 Nrf2 的产生, 促进细胞氧化损伤死亡, 起到更显著的抗 AML 细胞作用<sup>[18]</sup>。

治疗后 2 组患者 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ), 但组间比较差异无统计学意义。既往研究表明 T 细胞的表型和功能可由表观遗传学调节, DNA 甲基化对 T 细胞亚群的影响成为使用 HMA 治疗的一个重要考虑因素<sup>[19]</sup>。国外学者研究了在干细胞移植后的环境中, 使用 HMA 治疗复发性 AML 的 T 细胞亚群影响, 其中 3 例患者接受 1~2 个周期的阿扎胞苷治疗后, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>调节性 T 细胞明显增加, CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞相应减少, CD8<sup>+</sup>T 细胞毒性减低<sup>[20]</sup>。本研究中 2 组患者治疗后 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数均低于治疗前, 与既往研究相符。治疗后 2 组患者 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数比较差异无统计学意义, 表明阿扎胞苷联合维奈克拉方案与对照组比较, 并未对 AML 患者免疫功能产生显著影响。

安全性方面, 2 组患者间 III~IV 级中性粒细胞减少发生率、III~IV 级血小板减少发生率和 III~IV 级中性粒细胞减少伴感染发生率比较差异无统计学意义。2 组患者的非血液学不良反应主要为胃肠道反应, 包括恶心、呕吐、便秘、腹泻等, 为 I~II 级, 均可控、耐受。阿扎胞苷联合维奈克拉方案组诱导过程中 1 例患者发生肿瘤溶解综合征, 经积极对症处理后好转, 并未因上述不良反应增加患者的早期死亡。

对于老年 AML 患者而言, 目前可供临床选择的治疗方案难以取得令人满意的治疗效果, 老年 AML 患者的治疗仍需不断探索。本研究结果提示阿扎胞苷联合维奈克拉的 ORR 及中位生存时间均明显优于阿扎胞苷联合半量预激方案, 且不良反应相似。说明对于大多数老年 AML 患者来说该方案安全性好, 耐受性高, 临床疗效确切, 可作为老年 AML 患者的一种治疗选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 李秋柏, 吴迪. 老年急性髓系白血病诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5): 308-313.  
 [2] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. Blood, 2008, 113(18): 4179-4187.  
 [3] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al.

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[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2670-2677.

- [4] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts[J]. Blood, 2015, 126(3): 291-300.  
 [5] Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(1): 110-117.  
 [6] Huang J, Hong M, Zhu Y, et al. Decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin is as effective as standard dose chemotherapy in the induction treatment for patients aged from 55 to 69 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(11): 2570-2579.  
 [7] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. Results of a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of azacitidine(AZA) vs conventional care regimens(CCR) in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) [J]. Haematologica, 2014, 99: 788-789.  
 [8] Lever JR, Fergason-Cantrell EA. Allosteric modulation of sigma receptors by BH3 mimetics ABT-737, ABT-263(Navitoclax) and ABT-199(Venetoclax)[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 87-100.  
 [9] Invernizzi R, Pecci A, Bellotti L, et al. Expression of p53, bcl-2 and ras oncoproteins and apoptosis levels in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(3): 481-489.  
 [10] Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 Inhibition by ABT-199 Causes On-Target Cell Death in Acute Myeloid Leukemia[J]. Cancer Discov, 2014, 4(3): 362-375.  
 [11] Konopleva M, Pollyea DA, 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.  
 [12] 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.  
 [13] Zhang Y, Asghari HH, Chan O, et al. Hypomethylating agent and venetoclax combination therapy yields superior outcomes when compared to hypomethylating agent monotherapy in patients  $\geq 70$  years with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2019, 134 Suppl 1: 1368.

(下转第 521 页)

- eloid leukemia [J]. *Front Med*, 2021 Dec 27. doi: 10.1007/s11684-020-0815-4. Online ahead of print.
- [7] Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):934-946.
- [8] Haferlach T, Stengel A, Eckstein S, et al. The new provisional WHO entity 'RUNX1 mutated AML' shows specific genetics but no prognostic influence of dysplasia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(10):2109-2112.
- [9] Tsai SC, Shih LY, Liang ST, et al. Biological Activities of RUNX1 Mutants Predict Secondary Acute Leukemia Transformation from Chronic Myelomonocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndromes [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3541-3551.
- [10] Wang K, Zhou F, Cai X, et al. Mutational landscape of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes in the context of RUNX1 mutation [J]. *Hematology*, 2020, 25(1):211-218.
- [11] Stengel A, Kern W, Meggendorfer M, et al. Number of RUNX1 mutations, wild-type allele loss and additional mutations impact on prognosis in adult RUNX1-mutated AML [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2):295-302.
- [12] Nguyen L, Zhang X, Roberts E, et al. Comparison of mutational profiles and clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia with mutated RUNX1 versus acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes with mutated RUNX1 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6):1395-1405.
- [13] Behrens K, Maul K, Tekin N, et al. RUNX1 cooperates with FLT3-ITD to induce leukemia [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3):737-752.
- [14] Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations [J]. *Blood*, 2009, 114(26):5352-5361.

(收稿日期:2021-12-04)

(上接第 516 页)

- [14] Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1):7-17.
- [15] 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.
- [16] Guerra VA, Dinardo C, Konopleva M, et al. Venetoclax-based Therapies for Acute Myeloid Leukemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(2):145-153.
- [17] Aldoss I, Yang D, Pillai R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):E253-E255.
- [18] Nguyen LXT, Troade 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.
- [19] Suarez-Álvarez B, Rodríguez RM, Schlangen K, et al. Phenotypic characteristics of aged CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> T lymphocytes are determined by changes in the whole-genome DNA methylation pattern [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2):293-303.
- [20] Stubig T, Badbaran A, Luetkens T, et al. 5-Azacytidine Promotes an Inhibitory T-Cell Phenotype and Impairs Immune Mediated Antileukemic Activity [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:1-12.

(收稿日期:2022-02-11)