维奈克拉联合方案一线治疗新诊断急性髓系白血病的单中心真实世界研究*

吴迪[1]　陈智超[1]　黎纬明[1]

［摘要］ **目的**：靶向药物 BCL-2 抑制剂维奈克拉(venetoclax，VEN)的出现革新了急性髓系白血病(acute myeloid leukemia，AML)的治疗格局，尤其是对于老年或不适合强化疗的患者，其与去甲基化药物(hypomethylating agents，HMAs)的联合方案在临床中得以广泛应用。我们对本中心近 4 年余 VEN 联合方案一线治疗在新诊断 AML 患者的真实世界应用情况进行回顾性研究，以期为临床实践提供参考。**方法**：回顾性收集和分析 2019 年 8 月至 2024 年 2 月首次接受 VEN 联合方案一线治疗的 110 例新诊断 AML 患者的临床资料，后续治疗策略由临床医生根据患者综合情况进行动态调整。**结果**：中位随访时间 14.8(0.2～37.1)个月，中位 VEN 一线联合方案疗程数 1(1～8)个，中位总抗 AML 治疗(非临床试验)疗程数 3(1～10)个。应用人群：VEN 一线联合方案已广泛应用于患者相关特征和 AML 疾病相关特征各异的新诊断 AML 患者，应用人群多伴有基础合并症(74.5%)，且绝大多数在启动 VEN 联合治疗前存在≥3 级血常规异常(98.2%)。应用方案：诱导治疗以 VEN＋阿扎胞苷(azacitidine，AZA)为主(78.2%)，29.1%的患者在仅接受诱导治疗后即失访或死亡，诱导治疗后继续治疗的患者中 44.9%进行治疗策略调整，仅 23.6%的患者持续接受≥4 个疗程 VEN＋HMAs±FLT3 抑制剂治疗。治疗反应：VEN 一线联合方案诱导治疗的复合完全缓解率(composite complete response，cCR)为 80.2%，微小残留病(minimal residual disease，MRD)转阴率为 69.2%；总队列中达到 cCR 或 MRD 转阴患者的中位总生存期(overall survival，OS)和中位无事件生存期(event-free survival，EFS)均显著优于未达到者［达到 cCR 组 vs 未达到 cCR 组中位 OS：37.1 vs 3.5 个月($P<0.001$)，中位 EFS：14.8 vs 0.9 个月($P<0.001$)；达到 MRD^- 组与未达到 MRD^- 组中位 OS：37.1 vs 3.5 个月($P<0.001$)，中位 EFS：14.8 vs 1.3 个月($P<0.001$)］；总队列复发率为 30.8%。安全性：总体耐受性较好，VEN＋HMAs 持续治疗的血液学毒性以第 1 个疗程为著，第 2～4 个疗程 VEN＋AZA 组的 3～4 级血液学毒性和感染发生率总体低于 VEN＋地西他滨组，且 VEN＋AZA 组随疗程增加呈下降趋势。**结论**：VEN 联合方案一线治疗新诊断 AML 患者能够较快获得高治疗反应率，不良反应总体可耐受，且以第 1 个疗程为著。真实世界中 VEN 一线联合方案诱导后进行治疗策略调整情况常见，获得缓解或 MRD 转阴的患者生存获益显著。仍有相当比例的患者未能从 VEN 一线联合方案中获益或复发，亟待寻求优化解决方案。

［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.1004-2806.2024.05.008

［中图分类号］ R733.71　［文献标志码］ A

A single-center, real-world study of efficacy and safety of first-line venetoclax-based regimens in treating newly diagnosed acute myeloid leukemia

WU Di　CHEN Zhichao　LI Weiming

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

Corresponding author: LI Weiming, E-mail: lee937@126.com

Abstract　**Objective**: The advent of targeted drug BCL-2 inhibitor venetoclax(VEN) has revolutionized the treatment pattern of acute myeloid leukemia(AML), especially for elderly patients or those ineligible for intensive chemotherapy. Its combination regimens with hypomethylating agents(HMAs) have been widely used in clinical practice. We conducted a single-center, retrospective study on the real-world application of VEN-based first-line treatment in newly diagnosed AML patients over the past four years in aim of providing reference for clinical practice. **Methods**: The clinical data of 110 newly diagnosed AML patients who received VEN first-line combination treatment for the first time from August 2019 to February 2024 were retrospectively analyzed. **Results**: The median follow-up time was 14.8(0.2-37.1) months, with a median of 1(1-8) courses of first-line VEN combination

*基金项目：十四五国家重点研发计划专项项目(No：2021YFA1101500)

[1]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：黎纬明，E-mail：lee937@126.com

引用本文：吴迪，陈智超，黎纬明. 维奈克拉联合方案一线治疗新诊断急性髓系白血病的单中心真实世界研究[J]. 临床血液学杂志，2024，37(5)：326-332. DOI：10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.008.

therapy and a median of 3(1-10) courses of total treatment courses applied(clinical trials excluded). Application population: The VEN first-line combination therapy has been widely used in newly diagnosed AML patients with different patient-related and AML disease-related characteristics. The application population was often accompanied by underlying comorbidities(74.5%), and the vast majority had ≥ grade 3 blood routine tests abnormalities (98.2%) before initiating VEN combination therapy. Treatment regimens: VEN+azacitidine(AZA) was the main choice of induction therapy(78.2%). 29.1% of patients were lost to follow-up or died after only receiving induction therapy. Among patients who continued treatment after induction therapy, 44.9% underwent treatment strategy adjustments, and only 23.6% continued to receive ≥ 4 courses of VEN+HMAs±FLT3 inhibitor treatment. Treatment response: The composite complete response rate(cCR) induced by VEN first-line combination therapy was 80.2%, and the rate of achieving negative minimal residual disease(MRD) was 69.2%. The median overall survival(OS) and median event-free survival(EFS) of patients who achieved cCR or MRD negative in the overall cohort were significantly better than those without cCR or MRD negative(the median OS of cCR vs non-cCR: 37.1 vs 3.5 months[$P<0.001$], the median EFS of cCR vs non-cCR: 14.8 vs 0.9 months[$P<0.001$]; the median OS of MRD$^-$ vs non-MRD$^-$: 37.1 vs 3.5 months[$P<0.001$], the median EFS of MRD$^-$ vs non-MRD$^-$: 14.8 vs 1.3 months[$P<0.001$]). The overall recurrence rate was 30.8%. Safety: Overall toxicities were tolerable, and hematological toxicities of continuous treatment with VEN+HMAs were mainly observed in the first course. The incidence of grade 3-4 hematological toxicities and infection in the VEN+AZA group was generally lower than that in the VEN+decitabine group, and the VEN+AZA group showed a decreasing trend with the increase of treatment courses. **Conclusion**: VEN first-line combination therapy can achieve quick and high response in newly diagnosed AML patients, overall adverse events are tolerable, with the first course being the most notable. In real-world settings, it is common to adjust treatment strategies after first-line VEN induction therapy, patients who achieve remission or MRD negative can benefit from significant survival advantage. However, there is still a considerable proportion of patients who could not benefit from VEN-based first-line therapy or experienced relapse, optimized solutions are urgently needed.

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

靶向肿瘤细胞凋亡通路的口服 BCL-2 选择性抑制剂维奈克拉(venetoclax，VEN)的问世突破性转变了急性髓系白血病(acute myeloid leukemia，AML)的治疗局面，基于关键注册研究中显示出的良好疗效和耐受性，VEN 联合去甲基化药物(hypomethylating agents，HMAs)方案已成为年龄≥75 岁或不适合强化疗的新诊断 AML 患者的一线治疗，于 2021 年 2 月在中国上市[1-2]。然而真实世界中的 AML 患者异质性更大，诊疗策略也会基于患者病情和需求而调整。为进一步了解 VEN 一线联合方案在国内实际临床应用中的现状、疗效和安全性，我们对本中心近 4 年余 VEN 一线联合方案在新诊断 AML 患者的应用情况进行了回顾性研究。

1　资料与方法

1.1　资料

回顾性收集和分析 2019 年 8 月至 2024 年 2 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院血研所接受 VEN 联合方案一线治疗的新诊断 AML 患者，一线治疗为 VEN 联合阿扎胞苷(azacitidine，AZA)或地西他滨(decitabine，DEC)，VEN 联合方案的用法、用量参照临床指南[2]，具体由临床医生决定；伴 FLT3 基因突变的患者由临床医生决定是否加用 FLT3 抑制剂(FLT3 inhibitor，FLT3i)索拉非尼或吉瑞替尼；后续治疗策略由临床医生根据患者综合情况进行动态调整。AML 诊断标准依据 2022 版 WHO 造血和淋巴组织肿瘤标准[3]，根据 2022 年欧洲白血病网络(the European Leukemia Net，ELN)标准进行遗传风险分层[4]。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 2022 年 ELN 疗效判定标准评估治疗效果[4]，流式细胞术方法检测微小残留病(measurable residual disease，MRD)，MRD 水平＜0.1%定义为阴性，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)、CR/CRi 伴微小残留病阴性(without MRD，CR_{MRD-}/CRi_{MRD-})、形态学无白血病状态、部分缓解。复合完全缓解(composite complete response，cCR)定义为 CR＋CRi。总体反应率(overall response rate，ORR)定义为患者在治疗后达到 CR、CRi、部分缓解和形态学无白血病状态的比例。总生存期(overall survival，OS)定义为从进入 VEN 联合用药治疗起至任何原因所致死亡或末次随访的时间。无事件生存期(event-free survival，EFS)定义为从进入 VEN 联合用药治疗起至疾病进展、复发、任何原因所致死亡或末次随访的时间。

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(NCI CTCAE 5.0 版)[5]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 2024 年 2 月 29 日。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。结果以中位数(范围)或例(%)表示。应用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行差异性检验，生存分析应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，应用 log-rank 法进行单因素检验，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 基线临床特征

共纳入新诊断 AML 患者 110 例，其中以年龄≥60 岁为主(63 例，57.3%)，中位发病年龄 61(19～86)岁；超半数为男性(58 例，52.7%)；半数患者 ECOG PS 评分为 2～4 分(55 例，50.0%)；大多数患者伴有基础合并症(82 例，74.5%)，以心脑血管疾病为主(38 例，34.5%)；ELN 中危风险患者比例较高(34 例，30.9%)，常见的基因突变为 FLT3-ITD/TKD (30 例，27.3%)、IDH1/2 (23 例，20.9%)、DNMT3A(20 例，18.2%)和 NPM1(19 例，17.3%)；绝大多数患者在启动 VEN 联合方案治疗时存在≥3 级血常规异常(108 例，98.2%)，分别为贫血(88 例，80.0%)、血小板减少(67 例，60.9%)、中性粒细胞减少(63 例，57.3%)，见表 1。

2.2 治疗方案

绝大多数患者诱导治疗接受 VEN＋AZA 联合方案(86 例，78.2%)，15 例(13.6%)接受 VEN＋DEC 联合方案，9 例(17.3%)采用 VEN＋AZA＋FLT3i 联合方案。总队列诱导治疗疗效评估前的中位总输注红细胞量为 6(0～26) U，中位总输注血小板量为 4(0～28)人份，中位诱导治疗住院时长为 31(10～94) d。

VEN＋HMAs±FLT3i 联合方案的中位治疗总疗程数为 1(1～8)个，总队列中位总抗 AML 治疗(非临床试验)疗程数为 3(1～10)个。仅 26 例(23.6%)持续接受≥4 个疗程 VEN＋HMAs±FLT3i 联合方案治疗，而 32 例(29.1%)在仅接受诱导治疗后失访或死亡，19 例(17.3%)未行疗效评价即失访或死亡。诱导治疗后共 78 例(70.9%)继续治疗，其中 43 例(55.1%)继续 VEN＋HMAs±FLT3i 治疗，35 例(44.9%)进行治疗策略动态调整[21 例(26.9%)采用含 VEN 的其他方案，14 例(17.9%)采用未含 VEN 的其他方案]。共 13 例(11.8%)患者桥接异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT)。4 例(3.6%)因疾病复发/进展参加临床试验。

表 1 110 例新诊断 AML 患者基线临床特征

例(%)

临床特征	总队列
年龄	
＜60 岁	47(42.7)
≥60 岁	63(57.3)
性别	
男	58(52.7)
女	52(47.3)
疾病类型	
原发性	103(93.6)
继发性	7(6.4)
ECOG PS 评分	
0～1 分	55(50.0)
2～4 分	55(50.0)
伴基础合并症	
是	82(74.5)
心脑血管疾病	38(34.5)
内分泌代谢疾病	26(23.6)
呼吸系统疾病	14(12.7)
否	28(25.5)
ELN 危险度分层	
低危	26(23.6)
中危	34(30.9)
高危	33(30.0)
结果缺失	17(15.5)
分子生物学特征	
FLT3-ITD/TKD	30(27.3)
IDH1/2	23(20.9)
DNMT3A	20(18.2)
NPM1	19(17.3)
TET2	11(10.0)
TP53	10(9.1)
RUNX1	9(8.2)
K/N-RAS	9(8.2)
ASXL1	8(7.3)
CEBPA	8(7.3)
BCOR	7(6.4)
结果缺失	14(12.7)
≥3 级血常规异常	108(98.2)
贫血	88(80.0)
血小板减少	67(60.9)
中性粒细胞减少	63(57.3)

2.3 治疗反应与生存

2.3.1 治疗反应 19 例(17.3%)患者未进行疗效评价即失访或死亡。在 91 例可评价疗效的患者中，VEN＋HMAs±FLT3i 诱导治疗的 ORR 为 92.3%(84/91)，cCR 率为 80.2%(73/91)，CR_{MRD-}/CRi_{MRD-} 率为 69.2%(63/91)。总队列接受所有疗程抗 AML 治疗(非临床试验)的 ORR 为

96.7%（88/91），cCR 率为 92.3%（84/91），CR_{MRD-}/CRi_{MRD-} 率为 89.0%（81/91）；复发率为 30.8%（28/91），23.1%（3/13）的患者出现移植后复发。

VEN＋AZA 组、VEN＋DEC 组、VEN＋AZA＋FLT3i 组患者诱导治疗的 ORR 分别为 91.5%（65/71）、90.9%（10/11）和 100.0%（9/9），cCR 率分别为 81.7%（58/71）、63.6%（7/11）和 88.9%（8/9），CR_{MRD-}/CRi_{MRD-} 率分别为 67.6%（48/71）、63.6%（7/11）和 88.9%（8/9），VEN＋AZA 组和 VEN＋DEC 组的反应率差异均无统计学意义；3 组患者接受所有疗程抗 AML 治疗（非临床试验）的 ORR 分别为 95.8%（68/71）、100.0%（11/11）和 100.0%（9/9），cCR 率分别为 93.0%（66/71）、81.8%（9/11）和 100.0%（9/9），CR_{MRD-}/CRi_{MRD-} 率分别为 88.7%（63/71）、81.8%（9/11）和 100.0%（9/9），而复发率分别为 31.0%（22/71）、27.3%（3/11）和 33.3%（3/9）。

VEN＋HMAs±FLT3i 联合方案诱导治疗在年龄＜60 岁、伴 IDH1/2 突变、伴 NPM1 突变患者的 ORR、cCR 和 cCR 中实现 MRD^- 率更佳，伴 FLT3 突变患者的 ORR 和 cCR 中实现 MRD^- 率更佳，但上述差异均无统计学意义；伴 TP53 突变患者的 ORR、cCR 更差，ORR 差异有统计学意义（$P=0.009$），但实现 cCR 的 6 例患者 MRD 均转阴（表 2）。

表 2　91 例可评价疗效的新诊断 AML 患者治疗反应率　　例（%）

组别	总例数	第 1 个疗程疗效			最佳疗效		
		ORR	cCR	cCR_{MRD-}	ORR	cCR	cCR_{MRD-}
年龄							
＜60 岁	44	42(95.5)	36(81.8)	32(88.9)	43(97.7)	42(95.5)	41(97.6)
≥60 岁	47	42(89.4)	37(78.7)	31(83.8)	45(95.7)	42(89.4)	40(95.2)
危险度分层							
低危	21	21(100.0)	15(71.4)	13(86.7)	21(100.0)	20(95.2)	19(95.0)
中危	31	27(87.1)	25(80.6)	20(80.0)	30(96.8)	28(90.3)	26(92.9)
高危	28	25(89.3)	23(82.1)	20(87.0)	26(92.9)	25(89.3)	25(100.0)
分子学特征							
FLT3 突变							
是	28	26(92.9)	22(78.6)	19(86.4)	27(96.4)	25(89.3)	25(100.0)
否	55	50(90.9)	44(80.0)	37(84.1)	52(94.5)	51(92.7)	48(94.1)
IDH1/2 突变							
是	20	20(100.0)	18(90.0)	17(94.4)	20(100.0)	19(95.0)	19(100.0)
否	63	56(88.9)	48(76.2)	38(79.2)	60(95.2)	57(90.5)	54(94.7)
NPM1 突变							
是	17	17(100.0)	15(88.2)	14(93.3)	17(100.0)	16(94.1)	16(100.0)
否	66	59(89.4)	51(77.3)	41(80.4)	63(95.5)	60(90.9)	57(95.0)
TP53 突变							
是	10	7(70.0)	6(60.0)	6(100.0)	8(80.0)	7(70.0)	7(100.0)
否	73	69(94.5)	60(82.2)	49(81.7)	72(98.6)	69(94.5)	66(95.7)

2.3.2　生存　中位随访时间为 14.8（0.2～37.1）个月。截至 2024 年 2 月 29 日，110 例患者中 39 例（35.5%）存活，26 例（23.6%）死亡，45 例（40.9%）失访。30 d 死亡率为 6.4%（7/110），10 例（9.1%）未接受第 2 个疗程治疗即死亡。13 例桥接 allo-HSCT 患者中 9 例（69.2%）存活，2 例（15.4%）死亡，中位 OS 未达到。

总队列的中位 OS 为 37.1（0.2～37.1）个月，中位 EFS 为 11.5（0.2～34.1）个月。达到 cCR 组与未达到 cCR 组的中位 OS 分别为 37.1 vs 3.5 个月（$P<0.001$），中位 EFS 分别为 14.8 vs 0.9 个月（$P<0.001$）；达到 MRD^- 组与未达到 MRD^- 组的中位 OS 分别为 37.1 vs 3.5 个月（$P<0.001$），中位 EFS 分别为 14.8 vs 1.3 个月（$P<0.001$）。

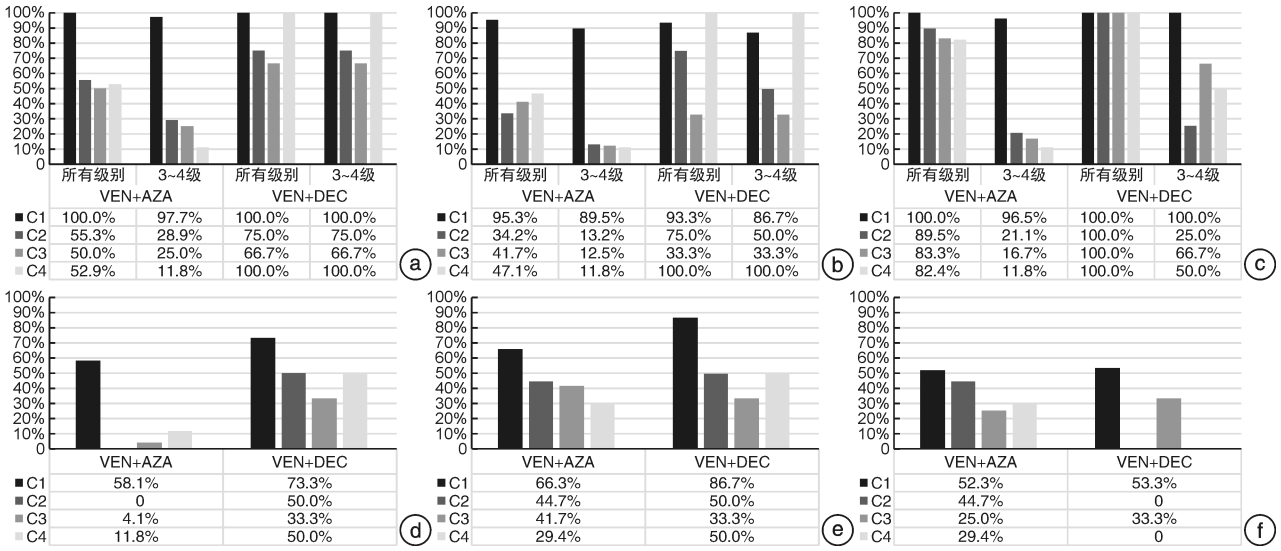
2.4　安全性

对 VEN＋AZA 和 VEN＋DEC 持续治疗新诊断 AML 患者第 1～4 个疗程的安全性进行比较，VEN＋AZA 组第 1～4 个疗程分别有 86 例、38 例、24 例和 17 例患者，VEN＋DEC 组分别有 15 例、4 例、3 例和 2 例患者。

3～4 级血液学毒性方面：①VEN＋AZA 组的中性粒细胞减少发生率在第 1 个疗程最高（97.7%），第 2～4 个疗程则较前显著降低，且随疗程增加呈下降趋势（第 2、3、4 个疗程：28.9% vs

25.0% vs 11.8%),而 VEN+DEC 组第 1～4 个疗程的中性粒细胞减少发生率均处于较高水平,且并未随疗程增加而明显降低(第 1、2、3、4 个疗程:100.0% vs 75.0% vs 66.7% vs 100.0%)(图 1a);②VEN+AZA 组的血小板减少发生率在第 1 个疗程最高(89.5%),第 2～4 个疗程则较前显著降低,疗程间发生率相近(第 2、3、4 个疗程:13.2% vs 12.5% vs 11.8%),而 VEN+DEC 组第 1～4 个疗程的血小板减少发生率均处于较高水平(第 1、2、3、4 个疗程:86.7% vs 50.0% vs 33.3% vs 100.0%)(图 1b);③VEN+AZA 组的 3～4 级贫血发生率在第 2～4 个疗程较前显著降低,且随疗程增加呈下降趋势(第 1、2、3、4 个疗程:96.5% vs 21.1% vs 16.7% vs 11.8%),VEN+DEC 组的贫血发生率随疗程增加仅有所下降(第 1、2、3、4 个疗程:100.0% vs 25.0% vs 66.7% vs 50.0%)(图 1c);④VEN+AZA 组和 VEN+DEC 组的发热性中性粒细胞减少发生率均在第 1 个疗程最高(58.1%、73.3%),VEN+AZA 组在第 2～4 个疗程的发热性中性粒细胞减少发生率较前显著降低(第 2、3、4 个疗程:0 vs 4.1% vs 11.8%),而 VEN+DEC 组较前仅有所降低(第 2、3、4 个疗程:50.0% vs 33.3% vs 50.0%)(图 1d)。

非血液学不良反应方面以感染常见,部位以肺部为主,VEN+AZA 组的 3～4 级感染发生率随疗程增加呈下降趋势(第 1、2、3、4 个疗程:66.3% vs 44.7% vs 41.7% vs 29.4%),而 VEN+DEC 组的 3～4 级感染发生率以第 1 个疗程最高,第 2～4 个疗程较前有所下降(第 1、2、3、4 个疗程:86.7% vs 50.0% vs 33.3% vs 50.0%)(图 1e);肺部感染以第 1 个疗程最为常见(图 1f)。VEN+HMAs 诱导治疗的其他常见不良反应包括胃肠道反应(25 例,22.7%)、肝功能不全(20 例,18.2%)、心房颤动(7 例,6.4%)和出血(4 例,3.6%)。



a:中性粒细胞减少;b:血小板减少;c:贫血;d:发热性中性粒细胞减少;e:3～4 级感染,f:肺部感染。C1:第 1 个疗程,C2:第 2 个疗程,C3:第 3 个疗程,C4:第 4 个疗程。

图 1 持续应用 4 个疗程 VEN+HMAs 联合方案治疗新诊断 AML 患者的血液学毒性及感染情况

3 讨论

本研究通过对单中心应用 VEN 联合方案一线治疗新诊断 AML 的实际应用方案、疗效及安全性进行分析,为了解真实世界中 VEN 的应用情况提供参考。

国内外临床指南推荐 VEN 一线联合方案为联合 AZA、DEC 或低剂量阿糖胞苷,根据患者不同情况(年龄、是否适合强诱导化疗、是否存在不良预后因素、是否存在特定基因突变、是否存在严重非血液学合并疾病),所推荐联合方案的证据等级有所区别[2]。本研究中诱导方案以 VEN+AZA 两药联合为主(78.2%),与国内其他真实世界研究(real world study,RWS)相仿[6-8]。部分伴 FLT3 基因突变患者选择 VEN+AZA+FLT3i 三药联合,在 VEN 联合 HMAs 基础上增加第 3 种药物是否会起到增效作用是 VEN 研究的热点之一[9],美国 MD Anderson 癌症研究中心已将 VEN+HMAs+吉瑞替尼作为伴 FLT3 基因突变的老年或不适合强化疗 AML 的规范处理方案[10]。VEN 说明书中建议 VEN 联合 AZA 应持续治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性,然而本研究中 29.1%的患者仅接受诱导治疗后即失访或死亡,继续治疗的患者中分别有 26.9%和 17.9%接受了含或未含 VEN 的其他联合方案治疗(标准或小剂量化疗、靶向药物组合联合化疗、VEN 联合其他靶向药物治疗等),考虑与真实世界中部分患者经 VEN 一线方案诱导

后转变为适合强化疗状态、部分患者接受 VEN 一线方案未达理想疗效有关。国内亦有 RWS 显示在新诊断且不适合强化疗 AML 患者中，43.8%的患者终止了 VEN 联合方案治疗（35.6%为治疗策略调整，8.2%为白血病复发）[6]。尽管诸多研究报道了 VEN 一线联合方案在治疗反应、生存获益、减轻疾病治疗负担等多方面的显著优势[11-14]，真实世界中仍有相当比例的患者未从中获益[15]，值得引起重视，在考虑 AML 疾病本身复杂性的同时，还需关注靶向药物时代如何有效落实疾病管理的问题。

本研究队列接受 VEN＋HMAs±FLT3i 联合方案诱导治疗实现了较高的 cCR 率（80.2%），Qin 等[16]对 4 项临床试验进行 meta 分析显示，VEN 联合 HMAs 或低剂量阿糖胞苷方案作为初治且不适合强化疗 AML 患者诱导治疗的 cCR 率为 64%（95%*CI* 49%～77%），国外 RWS 报道为 58%～71%[17-20]，国内 RWS 报道为 65.8%～78.8%[6-8]。伴 IDH1/2、FLT3、NPM1 突变亚组的反应率更佳，与国内外研究相似[6-8,21]。伴 TP53 突变亚组的反应率相对较差，迫切需要研发新型有效治疗[22]。在后续持续治疗或调整为其他不同策略治疗后，反应率得到进一步提升。国内一项 RWS 分析显示，VEN 联合方案一线治疗后根据患者治疗期间是否转变为适合强化疗状态并结合患者意愿进行动态治疗策略性调整，对比 VEN 联合方案持续治疗可使患者的复发率显著降低（$P=0.020$），OS 延长［（24.1±1.3）个月 vs（14.9±2.1）个月，$P=0.011$］，桥接 allo-HSCT 患者的生存获益更优［（23.7±1.6）个月 vs（15.9±2.2）个月，$P=0.010$］[6]。本研究队列中桥接 allo-HSCT 患者的中位 OS 尚未达到，移植后复发率（23.1%）较文献报道更低（30%～80%）[23]，支持了 VEN 一线联合方案桥接移植的可行性[24-25]。

关于 VEN 一线联合方案持续治疗的安全性，目前尚欠缺真实世界的大样本数据。血液学毒性及相关并发症是 VEN 停药、降低剂量和中断治疗最为常见的原因[2]。国外学者对 VEN 联合 AZA 或 DEC 治疗新诊断 AML 的Ⅰb 期临床试验进行长期随访发现，主要的≥3 级不良事件为发热性中性粒细胞减少（联合 AZA vs DEC：39% vs 65%）、贫血（30% vs 26%）、血小板减少（25% vs 23%）和中性粒细胞减少（20% vs 10%），但未进行统计学差异分析和疗程间发生情况比较[26]。国内一项对 VEN 一线联合方案诱导治疗 AML 患者感染并发症的回顾性队列研究显示，72.8%（59/81）的患者发生感染，尽管较强化疗有所下降，但感染仍是导致早期治疗相关死亡的主要问题[27]。意大利一项前瞻性、多中心研究分析了 230 例因不适合强化疗而接受 HMAs 单药或联合 VEN 一线治疗的 AML 患者，未发现 VEN 联合不同 HMAs 组感染率的差异（VEN＋AZA vs VEN＋DEC：72% vs 79%，$P=0.41$）[28]。本研究中 VEN 一线联合方案的不良反应总体可耐受，持续治疗的血液学毒性以第 1 个疗程为著，VEN＋AZA 组随疗程增加呈下降趋势，第 2～4 个疗程 VEN＋AZA 组的 3～4 级血液学毒性和感染发生率总体低于 VEN＋DEC 组，但均未发现统计学差异，有待进一步增加病例数得出肯定结论。

本研究有以下局限性：为单中心、回顾性分析，长疗程应用患者较少，部分基线资料缺失和失访比例较高，可能影响结果判读。需要前瞻性、多中心、大样本真实世界研究进一步多维度验证 VEN 联合方案的有效性和安全性。

综上所述，VEN 联合方案一线应用可使新诊断 AML 患者较快获得深层次缓解，不良反应总体可耐受，且以第 1 个疗程为著。真实世界中 VEN 一线联合方案诱导后进行治疗策略调整情况常见，获得缓解或 MRD 转阴的患者生存获益显著。仍有相当比例的患者未能获益或复发，亟待寻求优化解决方案。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719.

[4] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood, 2022, 140(12): 1345-1377.

[5] 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.

[6] 余国攀，尹昭，蒋玲，等. 真实世界中维奈克拉联合方案一线治疗新诊断 unfit-AML 的疗效和影响因素[J]. 兰州大学学报（医学版）, 2022, 48(12): 34-40, 46.

[7] 于文静，贾晋松，王婧，等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的近期疗效：单中心数据[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(2): 134-140.

[8] 孙立,叶少杰,周楠,等.维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合标准化疗的新诊断急性髓系白血病疗效分析:单中心数据[J].中华血液学杂志,2022,43(10):826-832.

[9] Oyogoa E,Traer E,Tyner J,et al. Building on Foundations:Venetoclax-Based Combinations in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia[J]. Cancers(Basel),2023,15(14):3589.

[10] Short NJ,Kantarjian H. Choosing between intensive and less intensive front-line treatment approaches for older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia[J]. Lancet Haematol,2022,9(7):e535-e545.

[11] Pratz KW,Jonas BA,Pullarkat V,et al. Long-term follow-up of VIALE-A:Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol,2024,Epub ahead of print. DOI:10.1002/ajh.27246.

[12] Hu M,Li W,Zhang Y,et al. Venetoclax in adult acute myeloid leukemia[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115820.

[13] Patel KK,Zeidan AM,Shallis RM,et al. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv,2021,5(4):994-1002.

[14] 赵馨然,莫璇,赵瑾,等.维奈克拉治疗不适合强诱导化疗的新诊断急性髓系白血病:真实世界使用以及医疗资源利用情况[J].中国药物经济学,2023,18(5):29-36.

[15] Gangat N,Ilyas R,Johnson IM,et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia following failure of frontline venetoclax plus hypomethylating agent therapy[J]. Haematologica,2023,108(11):3170-3174.

[16] Qin Y,Kuang P,Liu T. Venetoclax combined with hypomethylating agents or low-dose cytarabine as induction chemotherapy for patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy:a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Med,2023,23(2):219-227.

[17] Apel A,Moshe Y,Ofran Y,et al. Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice[J]. Am J Hematol,2021,96(7):790-795.

[18] Gangat N,Johnson I,McCullough K,et al. Molecular predictors of response to venetoclax plus hypomethylating agent in treatment-naive acute myeloid leukemia[J]. Haematologica,2022,107(10):2501-2505.

[19] Gangat N,Karrar O,Iftikhar M,et al. Venetoclax and hypomethylating agent combination therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia:Genotype signatures for response and survival among 301 consecutive patients[J]. Am J Hematol,2024,99(2):193-202.

[20] Bataller A,Bazinet A,DiNardo CD,et al. Prognostic risk signature in patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax[J]. Blood Adv,2024,8(4):927-935.

[21] Kayser S,Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia[J]. Haematologica,2023,108(2):308-320.

[22] Badar T,Nanaa A,Atallah E,et al. Comparing venetoclax in combination with hypomethylating agents to hypomethylating agent-based therapies for treatment naive TP53-mutated acute myeloid leukemia:results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases(COMMAND)[J]. Blood Cancer J,2024,14(1):32.

[23] Craddock C,Versluis J,Labopin M,et al. Distinct factors determine the kinetics of disease relapse in adults transplanted for acute myeloid leukaemia[J]. J Internal Med,2018,283(4):371-379.

[24] 姜尔烈,郑亚伟.靶向治疗及免疫治疗时代造血干细胞移植在急性白血病中的应用[J].临床血液学杂志,2023,36(9):615-621.

[25] Kennedy VE,Hui G,Azenkot T,et al. Outcomes of allogeneic transplantation after hypomethylating agents with venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol,2022,97(6):E191-E194.

[26] 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.

[27] Zhu LX,Chen RR,Wang LL,et al. A real-world study of infectious complications of venetoclax combined with decitabine or azacitidine in adult acute myeloid leukemia[J]. Support Care Cancer,2022,30(8):7031-7038.

[28] Candoni A,Lazzarotto D,Papayannidis C,et al. Prospective multicenter study on infectious complications and clinical outcome of 230 unfit acute myeloid leukemia patients receiving first-line therapy with hypomethylating agents alone or in combination with Venetoclax[J]. Am J Hematol,2023,98(4):E80-E83.

(收稿日期:2024-03-25)