

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.048

· 综述 ·

Venetoclax 在急性髓系白血病治疗中的研究进展

张宜婧^{1,2}, 纪婷婷^{1,2}, 向春丽^{1,2}, 陈秋妮^{1,2}, 于亮^{1,2}

1. 南京医科大学附属淮安第一医院血液科, 江苏 淮安 223300; 2. 南京医科大学血液病重点实验室, 江苏 南京 210009

通信作者: 于亮, E-mail: yuliangha@163.com

摘要: 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组以未成熟的髓系造血干细胞增殖和异常分化为特征的血液恶性肿瘤, 其诱导治疗以蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案为主, 仍有少数 AML 患者无法耐受强化疗或缓解后复发, AML 的总体疗效仍不乐观。随着免疫学发展, 许多靶向药物如 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 抑制剂 Venetoclax 的出现, 为 AML 患者提供了新的治疗选择。本文就 Venetoclax 在急性髓系白血病治疗中的研究进展作一综述。

关键词: 急性髓系白血病; Venetoclax; Bcl-2; 靶向治疗

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组以未成熟的髓系造血干细胞增殖和异常分化为特征的血液恶性肿瘤, 在发病机制、遗传背景及预后转归等方面具有高度异质性^[1]。目前 AML 在诱导缓解治疗上以蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案为主, 使多数患者能够获得完全缓解 (complete remission, CR), 但仍有部分患者无法耐受化疗或缓解后复发^[2]。近年来, 随着免疫学的进展, 许多靶向药物如 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 抑制剂 Venetoclax、FMS 样的酪氨酸激酶-3 (FMS-like tyrosine kinase-3, FLT-3) 抑制剂 gilteritinib 以及异柠檬酸脱氢酶 1/2 (isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2) 抑制剂 enasidenib 和 ivosidenib 等相继出现, 为 AML 的治疗提供了新的选择。

Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡信号通路中的重要调节因子, 包括促凋亡蛋白 (如 Bak 和 Bax), 抗凋亡蛋白 (如 Bcl-2、Bcl-x 和 Bcl-w)。其对白血病细胞的存活和增殖发挥重要的调节作用^[3-4]。靶向抑制 Bcl-2 的活性可以促进白血病细胞的凋亡, 发挥强大的抗白血病效应。Venetoclax 作为第一代选择性 Bcl-2 抑制剂, 可诱导肿瘤细胞凋亡, 已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 AML 的临床治疗。

本文就 Venetoclax 在 AML 中的临床应用进展作一综述。

1 Venetoclax 作用机制

Bcl-2 是调控细胞凋亡的关键基因, 在多种 AML 细胞中高度表达^[5]。在高表达 Bcl-2 的白血病细胞中, Bcl-2 可抑制 Bax/Bak 通路的活化, 抑制白血病细胞凋亡。Bcl-2 蛋白家族由促凋亡和抗凋亡分子组成, 根据蛋白功能可分为促凋亡蛋白 (如 Bak 和 Bax)、抗凋亡蛋白 (如 Bcl-2、Bcl-x 和 Bcl-w) 以及 BH-3 only 蛋白 (如 Bim、Bad、Bid 和 Noxa 等) 三大类。在细胞应激的反应中, 促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 被转移到线粒体, 并随着细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 释放到细胞质中, 导致线粒体外膜通透性增加。Cyt C/Apaf-1 复合物激活半胱天冬酶-9 (caspase 9) 和半胱天冬酶产生级联反应, 从而促进细胞凋亡。线粒体途径由促凋亡的 BH-3 only 蛋白调节, 可以激活 Bax 并抑制 Bcl-2 和 Mcl-1^[6]。Venetoclax 作为一种 Bcl-2 的内源性拮抗剂 (Bcl-2 homology-3, BH-3) 类似物, 通过与 Bcl-2 特异性结合, 直接或间接释放 Bim^[7], 之后 Bax 同二聚化或是与 Bak 异二聚化, 导致线粒体膜通透性增加, 通过促进 Cyt C 的释放及激活细胞凋亡蛋白酶来促进细胞凋亡。

基金项目: 2018 年江苏省卫生健康委员会项目 (H2018085); 江苏省第五期“333 工程”科研资助立项项目 (BRA2017243); 淮安市科技计划项目-新型临床诊疗技术攻关 (HAS201608); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20141254); 淮安市第二期“533 英才工程”科研资助立项项目 (HAA201739)

Venetoclax 亦可通过一系列下游反应如氧化磷酸化的中断或线粒体脱氧核糖核酸的释放来放大细胞应激反应信号, 最终导致细胞凋亡^[8-9]。

2 Venetoclax 在 AML 中的临床应用

2.1 Venetoclax 单药疗法

研究表明, Venetoclax 单药治疗 AML 的作用有限^[10]。一项 II 期临床研究发现, Venetoclax 单药治疗 32 例 AML 患者 (包括 2 例初诊和 30 例难治/复发) 的总应答率 (overall response rate, ORR) 为 18.8%, 其中 12.5% (4 例) 达到完全缓解/伴血细胞计数恢复不完全的完全缓解 (complete remission/complete remission with incomplete count recovery, CR/CRi)^[11]。单药治疗的临床研究为 Venetoclax 联合其他药物治疗 AML 提供了临床基础。

2.2 Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷 (low-dose cytarabine, LDAC)

目前临床上对于不能耐受强化疗方案的 AML 患者治疗方案的选择非常有限。一项 I b 期 / II 期临床试验入组 82 例不能耐受强化疗方案的老年 AML 患者, 予 Venetoclax 600 mg 口服 d1~28 联合 LDAC 20 mg/(m²·d) d1~10^[12]。结果 53.6% 的患者达到 CR/CRi, 中位缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 8.1 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 10.1 个月。另一项 III 期随机对照双盲安慰剂临床试验入组 211 例不能耐受强化疗的成人 AML 患者, 所有患者随机接受如下治疗, 143 例接受 Venetoclax (100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4~28) 联合 LDAC 20 mg/(m²·d) d1~10, 68 例接受安慰剂联合 LDAC 20 mg/(m²·d) d1~10 治疗^[13]。结果 Venetoclax 联合 LDAC 组与安慰剂联合 LDAC 组的 CR/CRi 分别为 48.0% 和 13.0% ($P < 0.01$), 中位 OS 分别为 7.2 个月和 4.1 个月。与单用 LDAC 比较, Venetoclax 联合 LDAC 可提高 AML 患者临床疗效。因此, Venetoclax 联合 LDAC 方案是不能耐受强化疗的 AML 患者的一项有益的选择。

2.3 Venetoclax 联合去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMAs)

单药 HMAs 如阿扎胞苷或地西他滨治疗 AML 患者的疗效低, 且起效慢, 约 3.5~4.3 个月才能达到最佳疗效, 中位 OS < 1 年^[14-15]。Venetoclax 联合 HMAs 可提高抗白血病效应, 同时 HMAs 如阿扎胞苷可降低 Mcl-1 的水平, 减少患者对 Venetoclax 的

耐药性。DiNardo 等^[16]将无法耐受强化疗的 145 例老年 AML 患者随机接受 400、800 或 1 200 mg 每天 1 次的 Venetoclax, 联合 20 mg/(m²·d) d1~5 的地西他滨或 75 mg/(m²·d) d1~7 的阿扎胞苷。结果显示, 66.8% 的 (97 例) 患者达 CR/CRi, 达 CR/CRi 患者的中位 DOR 为 11.3 个月, 中位 OS 为 17.5 个月, 与 HMAs 单药治疗比较, Venetoclax 联合 HMAs 治疗的 ORR 为 66.8%, 中位 OS 为 17.5 个月。接受 400、800 及 1 200 mg 的 Venetoclax 的 3 个剂量组患者的 CR/CRi 分别为 73.3%、64.8% 和 45.6%, 中位 DOR 分别为 12.5、11 和 9.4 个月。此项研究表明, Venetoclax 联合 HMAs 如地西他滨或阿扎胞苷治疗老年 AML 患者疗效高于 HMAs 单药治疗, 其中低剂量 Venetoclax 联合 HMAs 方案的治疗效果更好。2020 年 DiNardo 等^[17]研究 Venetoclax 联合地西他滨方案在 AML 患者中的疗效, 共入组 168 例 AML 患者, 予地西他滨 20 mg/(m²·d) d1~10 达到 CR/CRi 后, 每个周期接受 5 d 地西他滨 20 mg/(m²·d) 联合 Venetoclax (100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3~28) 的维持治疗。结果显示, 所有患者的 ORR 为 74.4%, 其中 61.3% (103 例) 的患者达 CR/CRi, 上述结果提示 Venetoclax 联合 HMAs 方案在老年或不耐受强化的成人 AML 的治疗中可发挥抗白血病效应, 有一定的临床应用价值。

2.4 Venetoclax 联合强化疗方案

既往发现, Venetoclax 可增强阿糖胞苷和蒽环类药物之间的抗白血病效应^[18]。一项 I b 期剂量递增研究 (CAVEAT) 入组 44 例可耐受强化疗的老年 AML 患者, 予去甲柔红霉素联合阿糖胞苷 (idarubicin and cytarabine, IA) 联用剂量递增的 Venetoclax 方案诱导化疗^[19]。诱导治疗过程前 7 d 予单药 Venetoclax 50~600 mg 递增剂量的治疗, 第 8~12 天 600 mg 每天 1 次 Venetoclax 联合 100 mg/(m²·d) 的阿糖胞苷、第 9~10 天 12 mg/(m²·d) 的伊达比星 (即 5+2 方案)。后进行 4 个周期原方案巩固治疗及 7 个周期的 600 mg 每天 1 次 Venetoclax 单药维持。结果发现, 所有患者的 CR/CRi 为 70.7%, 在初诊及复发 AML 中 CR/CRi 分别为 95% 和 42%。Venetoclax 联合 IA (5+2 方案) 诱导化疗方案治疗老年 AML 有效可行。另一项研究观察氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 和去甲氧柔红霉素 (fludaxabin, cytarabine, G-CSF plus idarubicin, FLAG-IDA) 联合 Venetoclax 方案

治疗初诊及复发 / 难治性 AML 患者的疗效, 共入组 34 例患者 (包括 11 例初诊和 23 例难治 / 复发), 其中初诊 AML 患者的 CR/CRi 高达 81.8% (9/11), 复发 / 难治性 AML 患者的 CR/CRi 为 73.9% (17/23)^[20]。Venetoclax 联合强化疗方案在初诊或复发 / 难治性 AML 患者中具有较好的疗效。

2.5 Venetoclax 联合其他靶向药物

近年来 Venetoclax 联合其他靶向药物如 FLT-3 抑制剂和 IDH1/2 抑制剂成为 AML 治疗的研究热点。FLT-3 基因突变是预后不良的基因突变之一, 在 AML 中占 20%~30%^[21], 研究发现 FLT-3 抑制剂可通过增强 Venetoclax 的抗 Bcl-2 效应, 协同促进白血病细胞凋亡^[22-25]。一项 Ib 期多中心临床试验研究 gilteritinib (FLT-3 酪氨酸激酶抑制剂) 联用 Venetoclax 治疗复发 / 难治性 AML 患者 (NCT03625505) 正在进行中, 入组患者均接受 400 mg 每天 1 次的 Venetoclax 联合 80 mg 或 120 mg 每天 1 次的 gilteritinib 方案, 在 FLT-3 野生型 AML 患者中, ORR 为 20.0%, 由于疾病进展, 有 1 例早期死亡^[26]。在 FLT-3 突变的 AML 患者中, ORR 为 90.0%, 没有早期死亡。此种联合用药耐受性良好, 未观察到肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS) 或治疗相关的停药。另外, Venetoclax 联合 IDH1/2 抑制剂在 AML 治疗中获得良好疗效。IDH1/2 突变在 AML 患者的发生率为 15%~20%^[2], 2016 年 FDA 批准 IDH2 抑制剂 enasidenib 用于治疗难治 / 复发性 AML 患者, 2018 年批准 IDH1 抑制剂 ivosidenib 用于不耐受强化疗方案伴 IDH1 基因突变的 AML 患者。一项 Ib/II 期临床试验予 Venetoclax 联合 ivosidenib 方案治疗伴 IDH1 基因突变的 AML 患者 (NCT03471260) 正在进行^[27]。初步结果显示, 首批 18 例接受治疗患者显示出良好的耐受与疗效, CR/CRi 为 61.1% (其中 ivosidenib 联合 Venetoclax 800 mg : 66.7%, ivosidenib 联合 Venetoclax 400 mg : 66.7%; ivosidenib 联合 Venetoclax 400 mg 联合 azacytidine : 50.0%)。目前该试验尚在进行中, 有待进一步的研究结果。上述研究提示, Venetoclax 联用其他靶向药物可发挥一定的抗白血病效应, 可减少耐药性及提高疗效和安全性。

2.6 Venetoclax 在 AML 缓解期维持治疗中的应用

研究发现, Venetoclax 可用于 AML 患者化疗或造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 后的维持治疗。一项 II 期临床试验

(NCT04062266) 观察 Venetoclax 在高危 AML 患者化疗后维持治疗的疗效正在进行。一项 III 期临床试验 (NCT04161885) 观察阿扎胞苷联合 Venetoclax 维持治疗 HSCT 后 AML 患者的安全性和有效性正在进行。

3 Venetoclax 注意事项

首先, 使用 Venetoclax 前需保证患者外周白细胞计数 (white blood cell count, WBC) $<25 \times 10^9/L$, 可以通过应用羟基脲或白细胞单采方法达到目标值。TLS 是由白血病细胞内容物的释放引起, 可引起患者电解质紊乱和代谢异常, 导致患者死亡。第 1 个周期防止 TLS 发生主要通过每 6 h 监测患者的血生化指标, 包括钾、肌酐、钙、尿酸和乳酸脱氢酶等, 积极纠正电解质紊乱, 建议使用别嘌醇或其他降尿酸药物防止高尿酸血症的发生。骨髓抑制也是患者应用 Venetoclax 过程中会发生的不利反应, 患者第 1 个周期结束后先行骨髓活检进行评估, 如若发生骨髓抑制, 可在 2 个周期间休息 14 d, 每 2~3 天使用 1 次 G-CSF, 目标是 14 d 内中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC) $>1 \times 10^9/L$ 。中性粒细胞减少症在 AML 患者中很常见, 并导致严重的感染, 如发热性中性粒细胞减少症、败血症以及细菌、病毒和真菌感染。因此抗菌、抗病毒和抗真菌治疗在 AML 患者中广泛应用^[28]。由于与唑类抗真菌药物 (中度至强 CYP3A4 抑制剂) 与 Venetoclax 存在药物的相互作用, 因此在使用方面存在争议。有临床研究表明, 对于强 CYP3A4 抑制剂如泊沙康唑, 患者应用 Venetoclax 剂量减至 70 mg, 其他强抑制剂如伏立康唑需减至 100 mg^[29]。对于中度 CYP3A4 抑制剂如氟康唑, Venetoclax 的剂量可降至 200 mg。笔者期待更多关于唑类抗真菌药在 AML 患者使用 Venetoclax 过程中的数据及研究。

4 结 语

Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 的研制是革命性的发现, 初始用于联合其他化疗药物治疗不适合强化疗方案的老年 AML 患者。很多临床试验结果显示, Venetoclax 有很好的安全性和疗效, 为老年 AML 患者提供了新的选择。Venetoclax 后续又用于初诊和复发 / 难治性 AML 及 HSCT 后 AML 患者的维持治疗, 联合用药效果较好, 为治疗 AML 开辟了一条新的道路。目前和未来的研究方向是

Venetoclax 方案或其联合其他靶向药物是否可以取代强化疗方案用于 AML 治疗, 期待之后更多关于 Venetoclax 的临床研究。

参考文献 :

- [1] Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):697-712.
- [2] Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *JNCCN*, 2019, 17(6):721-749.
- [3] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(4):311-322.
- [4] Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9):647-656.
- [5] Guièze R, Liu VM, Rosebrock D, et al. Mitochondrial reprogramming underlies resistance to BCL-2 inhibition in lymphoid malignancies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4):369-384.
- [6] Lasica M, Anderson MA. Review of Venetoclax in CLL, AML and multiple myeloma[J]. *J Pers Med*, 2021, 11: undefined.
- [7] Guièze R, Liu VM, Rosebrock D, et al. Mitochondrial reprogramming underlies resistance to BCL-2 inhibition in lymphoid malignancies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4):369-384.
- [8] Teh TC, Nguyen NY, Moujalled DM, et al. Enhancing Venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1 [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2):303-312.
- [9] McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, et al. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis [J]. *Science*, 2018, 359(6378):eaa6047.
- [10] 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.
- [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] Wei AH, Strickland SJ, Hou JZ, 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.
- [13] Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy: phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2020, 135(24):2137-2145.
- [14] 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):291-299.
- [15] 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.
- [16] DiNardo CD, 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.
- [17] DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, 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):e724-736.
- [18] Schwartz J, Niu X, Walton E, et al. Synergistic anti-leukemic interactions between ABT-199 and panobinostat in acute myeloid leukemia *ex vivo* [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(9):3893-3902.
- [19] Wei AH, Chua CC, Tiong IS, et al. Molecular patterns of response and outcome in the chemotherapy and Venetoclax in elderly AML trial (CAVEAT study) [J]. *Blood*, 2018, 132(1_suppl):333.
- [20] Aboudalle I, Konopleva MY, Kadia TM, et al. A phase I b/II study of the BCL-2 inhibitor Venetoclax in combination with standard intensive AML induction/consolidation therapy with FLAG-IDA in patients with newly diagnosed or relapsed/refractory AML [J]. *Blood*, 2019, 134(1_suppl):176.
- [21] Ley TJ, Miller C, Ding L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(22):2059-2074.
- [22] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2020, 56(5):1180-1189.

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.049

· 综述 ·

不同筛查手段对结直肠腺瘤检出的研究进展

王凯悦, 蔡善荣, 张苏展

浙江大学医学院附属第二医院恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江 杭州 310009

通信作者: 张苏展, E-mail: zuci@zju.edu.cn

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最常见的癌症之一。三级预防措施可以显著改善 CRC 患者的预后和生活质量。CRC 的筛查不同于其他癌症, 不仅可以早期发现恶性病变, 还可以发现癌前病变如结直肠腺瘤, 并进行有效治疗。积极防治结直肠腺瘤是降低 CRC 发病率和死亡率的重要手段之一, 然而目前结直肠腺瘤的总体检出率并不理想, 另外缺少针对结直肠腺瘤尤其是进展性腺瘤较为有效的筛查手段。本文总结现行结直肠腺瘤的筛查方法及其筛查现状。

关键词: 结直肠腺瘤; 早期筛查; 筛查方法; 敏感度; 特异度

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球常见的恶性肿瘤之一, 过去 CRC 发病率在西方某些富裕的国家中最高, 但目前随着全球经济发展, 其发病率在其他地区也迅速上升。2020 年我国 CRC 总体发病率已跃升至恶性肿瘤的第 2 位, 每年新发例数达 55 万例, CRC 的死亡率也位居第 5 位。CRC 早期患者的 5 年生存率高达 90%, 而晚期患者的 5 年生存率大幅下降, 故而早诊早治可以显著改善 CRC 患者的预后和生活质量。而由结直肠腺瘤 (colorectal adenoma, CRA) 发展而来的 CRC 占 80%~90%。20 世纪 80 年代出现了腺瘤-CRC 多阶段发生发展的演化模型, 即正常黏膜-异常增

生-早期腺瘤-晚期腺瘤-癌的多阶段发展模型, 目前一般认为从腺瘤发展到癌需要 5~15 年, 这为 CRA 的精准干预诊治留出了充足的时间和空间。

在 2019 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的消化系统肿瘤分类中, CRA 在病理上分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状 (混合性) 腺瘤和锯齿状腺瘤等类型, 并可同时伴有高级别和低级别上皮内瘤变, 其中管状腺瘤占多数 (60%~70%)。有报道认为管状腺瘤癌变率在 4%~4.8%, 绒毛状腺瘤癌变率达 4.8%~29.8%, 总的 CRA 癌变率为 1.4%~9.2%^[1]。有多个研究包括本团队研究报道, 在 >50 岁的筛查人群中 CRA 的

- [23] Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19):4945.
- [24] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. FLT3 gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory-mutated AML[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381(18):1728-1740.
- [25] Usuki K, Sakura T, Kobayashi Y, et al. Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10):3235-3244.
- [26] Perl AE, Daver NG, Pratz KW, et al. Venetoclax in combination with gilteritinib in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a phase 1b study[J]. *Blood*, 2019, 134(1_suppl):3910.
- [27] Lachowicz CA, Borthakur G, Loghavi S, et al. Phase I b/II study of the IDH1-mutant inhibitor Ivosidenib with the BCL2 inhibitor Venetoclax +/- azacitidine in IDH1-mutated hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):7500.
- [28] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines insights: acute myeloid leukemia, Version 2.2021: Featured updates to the NCCN Guidelines[J]. *JNCCN*, 2021, 19(1):16-27.
- [29] 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.

(收稿日期: 2021-05-22)