

## Venetoclax 在慢性淋巴细胞白血病中的 耐药机制及治疗策略

邹鹤松 易树华 邱录贵

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:邱录贵,Email:qiulg@ihcams.ac.cn

基金项目:国家自然科学基金(81970187、81630007、81570181);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CAMS-2017-I2M-1-005, CAMS-2016-I2M-3-013, 2017-I2M-3-018)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.018

### Resistance mechanisms and treatment strategies of Venetoclax in chronic lymphocytic leukemia

Zou Hesong Yi Shuhua Qiu Lugui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

近年来,慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗已经从以免疫化疗为主的治疗进入了靶向治疗时代。Venetoclax 是一种新型口服靶向 BCL-2 的小分子药物,通过诱导内源性凋亡途径杀伤肿瘤细胞<sup>[1]</sup>,在 CLL 相关研究中均观察到患者的无进展生存(PFS)及总生存(OS)期明显获益,但如同其他治疗方案,治疗选择压力下导致的耐药问题逐渐增多。因此,明确耐药机制对于减少 Venetoclax 耐药的发生及选择合适的挽救治疗尤为重要。

#### 一、Venetoclax 的作用机制

BCL-2 的全称为 B 细胞肿瘤因子 2, BCL-2 家族参与调节细胞内源性凋亡途径,结构上大多包含 BH1-BH4 同源结构域,功能上可分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白。抗凋亡蛋白包括 BCL-2、BCL-XL、BCL-W、MCL-1、BCL-2A1/BFL-1,促凋亡蛋白可分为凋亡效应蛋白 BAX、BAK 和仅含 BH3 结构域(BH3-only)的 BIM、BID、PUMA、NOXA 等蛋白<sup>[2]</sup>。生理情况下,抗凋亡蛋白直接或间接(与 BH3-only 蛋白结合)抑制 BAX/BAK 激活,但当细胞内压力如 DNA 损伤等增加时, BH3-only 蛋白会结合并激活 BAX/BAK,寡聚化后插入线粒体外膜,增加其通透性并释放细胞色素 c,从而激活 Caspase 凋亡途径导致细胞程序性死亡<sup>[2]</sup>。

BCL-2 家族抗凋亡蛋白在多种血液肿瘤中高表达,但其驱动机制不尽相同,在 CLL 中主要是 miR-15a 和 miR-16-1 缺乏或下调,导致 BCL-2 表达上调<sup>[3]</sup>。BCL-2 对外周血白血病细胞的生存起关键作用, CLL 细胞对其依赖程度远超 MCL-1,故靶向 BCL-2 是治疗 CLL 的理想策略<sup>[4]</sup>。Venetoclax 是一种结构与 BH3-only 蛋白相似的小分子化合物,可竞争性结合 BCL-2,释放 BIM 等蛋白,启动上述凋亡途径。与

上一代 BCL-2 抑制剂 navitoclax 不同的是, Venetoclax 与血小板的 BCL-XL 亲和力较低,故能避免因抑制 BCL-XL 带来的血小板减少<sup>[1]</sup>。对化学免疫治疗和 BCR 抑制剂(BCRi)而言, Venetoclax 诱导的细胞凋亡不依赖于 TP53 信号<sup>[5]</sup>,所以能较好地克服 TP53 异常。

#### 二、Venetoclax 在 CLL 治疗中的疾病进展现状

在 Venetoclax 单药治疗高危复发/难治(R/R) CLL 的临床试验中,总体反应率(ORR)接近 80%,完全缓解(CR)率达 20%<sup>[6-7]</sup>,而 Venetoclax 联合 CD20 单抗的 ORR 高达 92%,外周血微小残留病阴性(uMRD)率( $< 10^{-4}$ )约 84%<sup>[8-9]</sup>。凭借其良好的临床疗效, Venetoclax 已被 NCCN 指南推荐单药或联合 CD20 单抗用于初治或 R/R CLL 的一线治疗。

但随着治疗时间的延长,部分患者不可避免地发生疾病进展(PD)。MURANO 研究中 194 例 R/R CLL 患者接受了 Venetoclax 联合利妥昔单抗治疗,随访 3 年后, PFS 率由 2 年时的 83.5% 下降到 71.4%<sup>[10]</sup>。一项回顾性分析中,研究者收集了来自 3 个临床试验 67 例 CLL 患者的资料, Venetoclax 单药(76%)或联合利妥昔单抗治疗后中位随访 23 个月, 25 例患者 PD,其中 17 例确诊为 Richter 转化(RT), 8 例为 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)进展<sup>[11]</sup>。另一项真实世界研究纳入来自多中心的 141 例 CLL 患者(98% 为 R/R), 89% 既往接受过 BCRi 治疗,入组后接受 Venetoclax 单药(82.6%),或联合伊布替尼/CD20 单抗治疗,中位随访 7 个月, 41 例患者停药,其中 21 例为 CLL/SLL 进展, 1 例发生 RT<sup>[12]</sup>。

在不良预后因素方面, Mato 等<sup>[12]</sup>发现在包括 TP53 异常、复杂核型和既往接受伊布替尼治疗的多因素分析中,有 TP53 异常的患者 PFS 期更短( $HR = 2.8, P = 0.03$ )。Roberts

等<sup>[13]</sup>回顾性分析了436例CLL患者,多因素分析显示,伴淋巴结肿大( $\geq 5$  cm)、BCRi难治、del(17p)和(或)TP53突变、NOTCH1突变的患者应答持续时间明显缩短,且淋巴结肿大和BCRi难治还意味着更低的CR率。另外两项关于BCRi治疗后应用Venetoclax治疗的CLL回顾性分析发现,基线数据中因不良事件停用BCRi较因PD停药的患者有更长的PFS期和OS期<sup>[14-15]</sup>;接受 $\geq 2$ 种BCRi的患者预后不良<sup>[15]</sup>;TP53突变在多因素分析中与PFS、OS无明显相关性<sup>[14]</sup>。

### 三、Venetoclax耐药机制研究进展

1. 原发耐药机制:尽管Venetoclax治疗CLL应答率高,但CLL患者的预后具有高度异质性,多项临床及真实世界研究显示仍有7%~28%的病例对治疗无应答<sup>[6-9, 11-13]</sup>,提示部分患者存在原发耐药。此外,研究者在不同成熟B细胞淋巴瘤中观察到抗凋亡蛋白如BCL-2、MCL-1的表达有明显差异<sup>[16]</sup>,也可部分解释临床试验中不同肿瘤Venetoclax疗效的差异。

2. 获得性突变相关耐药机制:Blombery等<sup>[17]</sup>率先报道了BCL-2获得性突变,研究分析了Venetoclax治疗后复发的15例CLL患者,二代测序(NGS)检测BCL-2编码区后,4例患者在PD后检测出Gly101Val突变,进一步用微滴数字PCR技术在另外3例治疗后样本中检测到G101V低频突变。伴G101V突变的CLL细胞系体外实验中,Venetoclax与BCL-2结合的能力较野生型降低了180倍,且对Venetoclax的敏感性下降了30倍。研究者进一步在10例进展期CLL患者中发现了与G101V平行的多个获得性突变,但其作用仍有待进一步验证<sup>[18]</sup>。Tausch等<sup>[19]</sup>应用NGS在3例Venetoclax难治的CLL中同样发现了G101V突变,其中1例还伴有BCL-2 Asp103Tyr突变,研究者还证实2例患者的突变较临床进展至少早1年,可能成为预测耐药的标志。最近一项研究通过展示G101V突变的BCL-2蛋白与Venetoclax结合的晶体结构揭示了两者的结合障碍的分子基础<sup>[20]</sup>。

BCL-2以外的突变同样会参与耐药的产生。Herling等<sup>[21]</sup>分析了8例Venetoclax耐药CLL患者的全基因组测序数据,发现了BTG1错义突变(2例)、CDKN2A/B纯合子缺失(3例)以及癌症相关基因BRAF、CD274、NOTCH1、RB1、SF3B1和TP53的突变或扩增(各1例),研究指出,BRAF过表达可以增加对Venetoclax的耐药且往往伴MCL-1蛋白表达水平升高,BTG1如何影响耐药尚不明确,而单纯CDKN2A/B纯合子缺失不足以诱导耐药。

此外,亚克隆在疾病复发中有非常重要的地位,Tausch等<sup>[19]</sup>的研究证实1例患者在39和44个月时G101V、Asp103Tyr突变丰度分别为0.7%和14%、18%,表明可能存在两个亚克隆导致耐药增强。另一项研究在6例Venetoclax治疗后复发的CLL患者中也发现了明显的亚克隆转移,不同亚克隆随着突变或扩增的明显累积而逐渐耐药<sup>[22]</sup>。Herling等<sup>[21]</sup>通过描述治疗压力下CLL的不同克隆动力学演变模式提出了细胞内耐药机制形成的复杂性。

3. 肿瘤微环境相关耐药机制:既往研究表明,淋巴结、脾、骨髓微环境可以促进CLL细胞生存和增殖<sup>[23]</sup>。微环境

中的骨髓基质细胞(BMSC)、单核细胞来源的NLC及T细胞可通过BCR信号、CD40L、细胞因子如IL-4等与肿瘤细胞相互作用,通过激活下游PI3K/AKT、MAPK/ERK、NF- $\kappa$ B等信号通路调节BCL-2家族的表达水平导致耐药<sup>[23]</sup>。

Venetoclax对BCL-2具有高度选择性,体外实验表明,Venetoclax对BCL-XL和MCL-1依赖的血液恶性肿瘤细胞杀伤作用很小<sup>[1]</sup>。故一旦CLL细胞中这些抗凋亡蛋白过表达即可能导致耐药。

基因表达谱数据库分析发现多种成熟B细胞淋巴瘤中BCL-2家族表达失调,主成分分析显示CLL细胞可形成外周血、淋巴结和骨髓三个相对不同的亚群,BCL-2家族基因表达谱在各亚群中也表现出差异<sup>[16]</sup>。另外一项研究则对比了淋巴结和外周血中CLL细胞BCL-2家族蛋白表达谱,发现淋巴结中MCL-1、BCL-XL表达上调,而NOXA表达减少<sup>[24]</sup>。为模拟体内淋巴微环境,研究者将CLL外周血细胞和CD40L、IL-4/IL-21共培养,可诱导BCL-XL、BFL-1和MCL-1的表达增加,并下调BIM和NOXA<sup>[24-27]</sup>;与抗IgM抗体共培养时主要通过BCR信号诱导MCL-1上调导致Venetoclax耐药<sup>[28]</sup>。Jayappa等<sup>[29]</sup>将CLL细胞与sCD40L、CpG-ODN等微环境信号分子共培养后发现除MCL-1、BCL-XL高表达,survivin的表达也可轻度增加。

4. 线粒体重编程相关耐药:线粒体是细胞的产能场所,其功能直接影响细胞生存。近期有研究表明,调节细胞内能量代谢同样参与Venetoclax耐药的发生,Guièze等<sup>[22]</sup>在体外实验中观察到线粒体重编程导致耐药细胞内氧化磷酸化(OXPHOS)的能力增强,伴更高的稳态活性氧和线粒体膜电位水平,在OXPHOS及其上游信号腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)的抑制剂作用下可增加细胞对Venetoclax的敏感性。同时在CLL复发患者的样本中发现了基因组水平的amp(1q)(包含编码MCL-1和AMPK的基因座)和蛋白水平的MCL-1、AMPK表达增加。

### 四、Venetoclax耐药的治疗策略

1. 靶向肿瘤微环境:BTK是BCR信号通路的关键分子,BTK抑制剂(BTKi)伊布替尼可以促进肿瘤细胞由淋巴微环境进入外周血,并减少其归巢及黏附<sup>[30]</sup>,导致外周血中的CLL细胞更依赖于BCL-2抗凋亡途径,此时协同应用Venetoclax可显著杀伤肿瘤细胞<sup>[31]</sup>。近期两项关于Venetoclax联合伊布替尼治疗CLL的II期临床研究同样展现了令人印象深刻的结果,在初治CLL队列中,ORR、CR率分别达到97%、88%,而R/R队列中的ORR、CR率则为89%、51%,在初治CLL中,骨髓uMRD率达到61%<sup>[32-33]</sup>,与此同时,这两项研究在达到骨髓uMRD的基础上尝试停药,可减少持续用药带来的克隆选择压力。

抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路在非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞系中被证实可以通过下调MCL-1和BCL-XL增加Venetoclax的敏感性<sup>[34]</sup>。虽然机会性感染等不良事件在一定程度上限制了PI3K抑制剂Idelalisib和Duvelisib的应用,但鉴于其良好的应答率,Duvelisib联合Venetoclax治疗

R/R CLL 的 I/II 期临床试验正在进行中(NCT03534323), 结果值得期待。mTOR 抑制剂 CC-115 和 p-AKT/mTOR 抑制剂 NVP-BEZ235 也已进入临床研究阶段。

SYK 抑制剂可阻断 BCR 信号发挥作用, 其单药治疗 CLL/NHL 的临床试验显示应答率一般, 但联合用药仍值得探索。Bojarczuk 等<sup>[35]</sup>在体外实验中证实 SYK 抑制剂 Entospletinib 可减少 MCL-1 蛋白而增加 Venetoclax 的杀伤力, 且作用较伊布替尼及 Idelalisib 更强<sup>[28]</sup>。SYK/JAK 双靶点抑制剂 Cerdulatinib 可通过抑制 BCR 和 IL-4 信号下调 MCL-1 和 BCL-XL, 从而协同诱导 CLL 细胞凋亡。

在广义的激酶抑制剂方面, Dasatinib 已被证实可以抑制 BTK 和 LYN, 且 Dasatinib 和 Imatinib 可在体外通过抑制 CD40L 介导的抗凋亡蛋白过表达逆转 Venetoclax 耐药<sup>[26]</sup>。Oppermann 等<sup>[36]</sup>利用 CLL 原代细胞建立体外微环境模型后进行高通量激酶抑制剂筛选, 发现多靶点激酶抑制剂 Sunitinib 可以有效下调 MCL-1、BCL-XL、BCL-2A1 表达, 从而克服 Venetoclax 耐药。

在靶向肿瘤微环境中, CD20 单抗发挥着重要作用, 其主要通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用、补体依赖性细胞毒效应等作用杀伤肿瘤细胞, 但有研究表明 CD20 单抗同样可以阻断微环境介导的 BCL-XL 表达而克服 Venetoclax 耐药<sup>[26]</sup>。联合用药在临床试验中也取得了非常好的疗效, Venetoclax 联合利妥昔单抗的 III 期临床试验显示外周血 uMRD 率和 2 年 PFS 率分别为 83.5%、84.9%, 而联合 Obinutuzumab 则分别为 75.5%、88.2%<sup>[8-9]</sup>。

鉴于 Venetoclax 或伊布替尼联合 CD20 单抗的临床疗效显著, 目前正在探索三药联合固定周期治疗方案, 理论上可能达到更高的应答率和更深的缓解, 减少耐药的发生。一项 III 期临床试验探索三药联合在初治或 R/R CLL 患者中的疗效, 前期数据显示, 初治患者(25 例)的 ORR、CR 率、骨髓 uMRD 率分别为 92%、50%、65%<sup>[37]</sup>, R/R 患者(25 例)的 ORR、CR 率分别为 92%、24%, 骨髓和外周血同时 uMRD 率为 70%<sup>[38]</sup>。二代 BTKi Acalabrutinib 联合 Venetoclax、Obinutuzumab 的临床试验也在进行中(NCT03580928)。

2. 靶向抗凋亡蛋白: 目前 AMG-176、AZD-5991 等多个特异性 MCL-1 抑制剂正在进行临床评价, 但主要集中在多发性骨髓瘤、急性髓系白血病(AML)和 NHL 领域<sup>[39]</sup>, 其中 AMG-176 在 CLL 原代细胞系中可有效诱导凋亡, 和 Venetoclax 联用具有相加或协同作用<sup>[40]</sup>。还有研究报道在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)模型中新型 BCL-2 抑制剂 APG-2575 联合 BTKi 可协同抗肿瘤<sup>[41]</sup>, 而在 NHL 模型中可观察到 BCL-2/BCL-XL 双靶点抑制剂 BM-1197 使肿瘤生长明显受抑<sup>[42]</sup>, 但其靶向 BCL-XL 对血小板的影响还有待验证。

3. 其他小分子靶向药: Voruciclib 是处于临床研究阶段的 CDK 抑制剂, 在 DLBCL 和 AML 的临床前研究中均可有效阻断 MCL-1 的转录调节子 CDK9, 抑制 MCL-1 表达, 可协同 Venetoclax 促进细胞凋亡, 抑制肿瘤生长<sup>[43-44]</sup>。

BET 蛋白家族在调控基因表观遗传学方面有重要作

用。JQ1 是 BET 家族 BRD4 蛋白抑制剂, 在多种肿瘤中被证实可抑制 BCL-2、c-MYC、AKT 等蛋白的表达, 在 CLL 耐药细胞的临床前研究中表现出很强的杀伤作用, 联合 Venetoclax 可显著提高疗效<sup>[45]</sup>。此外, MEK1/2、XPO-1 抑制剂等小分子靶向药也在研发中。

4. 调节细胞内代谢: 如前所述, 线粒体重编程同样参与耐药, OXPHOS 酶复合体抑制剂 Antimycin、Oligomycin 及 AMPK 抑制剂 Dorsomorphin 可使肿瘤细胞对 Venetoclax 更敏感<sup>[22]</sup>。谷氨酰胺是肿瘤细胞能量代谢中的重要物质, Al-Zabeeby 等<sup>[46]</sup>靶向谷氨酰胺摄取及其下游信号通路如谷氨酰胺分解、胆固醇生成等, 可显著增加 CLL 细胞对 Venetoclax 的敏感性。还有研究表明辛伐他汀联合 Venetoclax 在 CLL 细胞系中可增强疗效, 回顾性分析显示有服用他汀史的患者更容易达到 CR, 机制可能是他汀抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶导致 PUMA 上调<sup>[47]</sup>。

5. 联合免疫化疗: 尽管免疫化疗已逐渐被新药取代, 但联合 Venetoclax 仍是值得探索的方向, CLL2-BAG 研究共纳入 63 例 CLL 患者, 首先予 Bendamustine 治疗 2 个周期以降低肿瘤负荷, 随后予 Venetoclax+Obinutuzumab 治疗, 结果显示, 序贯用药未见明显累积毒性, 在初治患者(34 例)中, ORR 和外周血 uMRD 率分别高达 100%、91%, R/R 患者(29 例)中则分别为 90%、83%, 但两组的骨髓 uMRD 率仅有 12%~14%<sup>[48]</sup>。

6. CAR-T 治疗与 allo-HSCT: 虽然 allo-HSCT 被认为是 CLL 的唯一治愈手段, 但在新药时代, 其适应证较窄, 目前仅少数无明显并发症的患者在靶向药物治疗无效时才会考虑<sup>[49]</sup>。CAR-T 治疗在血液肿瘤中获得了巨大成就, 尽管在 CLL 领域的治疗经验有限, 但在多项研究中显示了良好的安全性和有效性<sup>[50]</sup>。一项 CD19 CAR-T 临床试验纳入 24 例经伊布替尼治疗的高危 CLL 患者(6 例 Venetoclax 难治), ORR 达到 71%<sup>[51]</sup>。另外一项研究采用 CAR-T 联合伊布替尼治疗 19 例 R/R CLL 患者(11 例既往接受 Venetoclax 治疗), ORR 和骨髓 uMRD 率分别达到 83% 和 72%<sup>[52]</sup>, 显示了良好的前景, 有望成为 CLL 的有效挽救方案。

## 五、小结与展望

Venetoclax 和其他小分子靶向药的发展改变了 CLL 的传统治疗模式, 但 Venetoclax 在 CLL 中的应用时间不长, 需要更多真实世界的分析明确药物的安全性及耐药等问题。目前针对耐药主要的解决办法是: ①尽早联合 BTKi 或抗 CD20 单抗治疗, 减少耐药及复发; ②使用伊布替尼或 Acalabrutinib 作为挽救治疗, 可能取得一定程度缓解; ③对于治疗失败的患者可考虑进入 CAR-T 相关临床试验治疗。总之, 随着 Venetoclax 等靶向药物的应用, CLL 患者的 OS 时间及生存质量将不断提高。

## 参考文献

- [1] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while

- sparing platelets [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (2):202-208. DOI: 10.1038/nm.3048.
- [2] Delbridge AR, Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy [J]. *Cell Death Differ*, 2015,22(7): 1071-1080. DOI: 10.1038/cdd.2015.50.
- [3] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (39): 13944- 13949. DOI: 10.1073/pnas.0506654102.
- [4] Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, et al. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737 [J]. *J Clin Invest*, 2007,117(1):112-121. DOI: 10.1172/JCI28281.
- [5] Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism [J]. *Blood*, 2016, 127(25):3215-3224. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688796.
- [6] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (4): 311- 322. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257.
- [7] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):1973-1980. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840.
- [8] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (12):1107-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
- [9] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (23):2225- 2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.
- [10] Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (4):269-277. DOI: 10.1200/JCO.18.01580.
- [11] Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax [J]. *Blood*, 2017, 129 (25):3362- 3370. DOI: 10.1182/blood-2017-01-763003.
- [12] Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax- treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (9): 1511- 1517. DOI: 10.3324/haematol.2018.193615.
- [13] Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables [J]. *Blood*, 2019, 134(2):111-122. DOI: 10.1182/blood.2018882555.
- [14] Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis [J]. *Br J Haematol*, 2019,185 (4):656- 669. DOI: 10.1111/bjh.15802.
- [15] Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi- centre Italian experience [J]. *Br J Haematol*, 2019,187(1):e8-8e11. DOI: 10.1111/bjh.16123.
- [16] Tessoulin B, Papin A, Gomez-Bougie P, et al. BCL2- Family Dysregulation in B-Cell Malignancies: From Gene Expression Regulation to a Targeted Therapy Biomarker [J]. *Front Oncol*, 2018,8:645. DOI: 10.3389/fonc.2018.00645.
- [17] Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2019,9 (3):342- 353. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1119.
- [18] Blombery P, Thompson ER, Nguyen T, et al. Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax [J]. *Blood*, 2020,135(10):773-777. DOI: 10.1182/blood.2019004205.
- [19] Tausch E, Close W, Dolnik A, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (9):e434- 434e437. DOI: 10.3324/haematol.2019.222588.
- [20] Birkinshaw RW, Gong JN, Luo CS, et al. Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2385. DOI: 10.1038/s41467-019-10363-1.
- [21] Herling CD, Abedpour N, Weiss J, et al. Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):727. DOI: 10.1038/s41467-018-03170-7.
- [22] 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.e13. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.08.005.
- [23] ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia-- focus on the B-cell receptor [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(3):548-556. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0226.
- [24] Smit LA, Hallaert DY, Spijker R, et al. Differential Noxa/Mcl-1 balance in peripheral versus lymph node chronic lymphocytic leukemia cells correlates with survival capacity [J]. *Blood*, 2007, 109(4):1660-1668. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021683.
- [25] Vogler M, Butterworth M, Majid A, et al. Concurrent up-regulation of BCL-XL and BCL2A1 induces approximately 1000-fold resistance to ABT-737 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4403-4413. DOI: 10.1182/blood-2008-08-173310.
- [26] Thijssen R, Slinger E, Weller K, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (8):e302- 306. DOI: 10.3324/haematol.2015.124560.
- [27] Pascutti MF, Jak M, Tromp JM, et al. IL-21 and CD40L signals from autologous T cells can induce antigen-independent proliferation of CLL cells [J]. *Blood*, 2013, 122(17):3010-3019. DOI:

- 10.1182/blood-2012-11-467670.
- [28] Bojarczuk K, Sasi BK, Gobessi S, et al. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199 [J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3192-3201. DOI: 10.1182/blood-2015-10-675009.
- [29] Erratum: Jayappa KD, Portell CA, Gordon VL, et al. Microenvironmental agonists generate de novo phenotypic resistance to combined ibrutinib plus venetoclax in CLL and MCL. *Blood Adv*. 2017;1(14):933-946 [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(19):1537. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011148.
- [30] Chang BY, Francesco M, De Rooij MF, et al. Egress of CD19(+) CD5(+) cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients [J]. *Blood*, 2013, 122(14):2412-2424. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482125.
- [31] Deng J, Isik E, Fernandes SM, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2075-2084. DOI: 10.1038/leu.2017.32.
- [32] Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22):2095-2103. DOI: 10.1056/NEJMoa1900574.
- [33] Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30):2722-2729. DOI: 10.1200/JCO.19.00894.
- [34] Choudhary GS, Al-Harbi S, Mazumder S, et al. MCL-1 and BCL-xL-dependent resistance to the BCL-2 inhibitor ABT-199 can be overcome by preventing PI3K/AKT/mTOR activation in lymphoid malignancies [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1593. DOI: 10.1038/cddis.2014.525.
- [35] Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, et al. The Dual Syk/JAK Inhibitor Cerdulatinib Antagonizes B-cell Receptor and Microenvironmental Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9):2313-2324. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662.
- [36] Oppermann S, Ylanko J, Shi Y, et al. High-content screening identifies kinase inhibitors that overcome venetoclax resistance in activated CLL cells [J]. *Blood*, 2016, 128(7):934-947. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687814.
- [37] Rogers KA, Huang Y, Stark A, et al. Initial Results of the Phase 2 Treatment Naive Cohort in a Phase 1b2 Study of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(Supplement 1):431. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.431.431.
- [38] Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase 2 Study of Combination Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 693. DOI: 10.1182/blood-2018-99-114169.
- [39] Wei AH, Roberts AW, Spencer A, et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rationale and progress [J]. *Blood Rev*, 2020:100672. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100672.
- [40] Yi X, Sarkar A, Kismali G, et al. AMG-176, an Mcl-1 Antagonist, Shows Preclinical Efficacy in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14):3856-3867. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1397.
- [41] Luo Q, Pan W, Zhou S, et al. A novel BCL-2 inhibitor APG-2575 exerts synthetic lethality with BTK or MDM2-P53 inhibitor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Oncol Res*, 2020, DOI: 10.3727/096504020X15825405463920.
- [42] Sun YL, Jiang WQ, Luo QY, et al. A novel Bcl-2 inhibitor, BM-1197, induces apoptosis in malignant lymphoma cells through the endogenous apoptotic pathway [J]. *BMC Cancer*, 2019, 20(1):1. DOI: 10.1186/s12885-019-6169-0.
- [43] Dey J, Deckwerth TL, Kerwin WS, et al. Voruciclib, a clinical stage oral CDK9 inhibitor, represses MCL-1 and sensitizes high-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma to BCL2 inhibition [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):18007. DOI: 10.1038/s41598-017-18368-w.
- [44] Luedtke DA, Su Y, Ma J, et al. Inhibition of CDK9 by voruciclib synergistically enhances cell death induced by the Bcl-2 selective inhibitor venetoclax in preclinical models of acute myeloid leukemia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):17. DOI: 10.1038/s41392-020-0112-3.
- [45] Carrà G, Nicoli P, Lingua MF, et al. Inhibition of bromodomain and extra-terminal proteins increases sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):1650-1657. DOI: 10.1111/jcmm.14857.
- [46] Al-Zebeby A, Vogler M, Milani M, et al. Targeting intermediary metabolism enhances the efficacy of BH3 mimetic therapy in hematologic malignancies [J]. *Haematologica*, 2019, 104(5): 1016-1025. DOI: 10.3324/haematol.2018.204701.
- [47] Lee JS, Roberts A, Juarez D, et al. Statins enhance efficacy of venetoclax in blood cancers [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(445) DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1240.
- [48] Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1215-1228. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30414-5.
- [49] Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(2):185-217. DOI: 10.6004/jncn.2020.0006.
- [50] Lemal R, Tournilhac O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019 [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):202. DOI: 10.1186/s40425-019-0686-x.
- [51] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26):3010-3020. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8519.
- [52] Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure [J]. *Blood*, 2020, 135(19):1650-1660. DOI: 10.1182/blood.2019002936.

(收稿日期:2020-04-27)

(本文编辑:律琦)