

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211231.1041.004.html\(2021-12-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211231.1041.004.html(2021-12-31))

阿扎胞苷联合 Bcl-2 抑制剂治疗 5 例难治复发急性髓系白血病的安全性及疗效分析

黄凯凯,童 勇,包世杰,陈雪茹,孙志强[△]

(南方医科大学深圳医院血液科,广东深圳 518133)

[摘要] **目的** 探讨去甲基化药物阿扎胞苷联合 Bcl-2 抑制剂维奈克拉(Venetoclax)治疗难治复发急性髓系白血病(AML)的有效性及其安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 3 月本院收治的 5 例难治复发 AML 患者的临床特征、包括骨髓在内的检查结果及诊治经过,并回顾相关文献。**结果** 所有患者均顺利完成至少 4 个疗程的化疗。5 例患者中,完全缓解(CR)2 例,骨髓缓解伴血象不完全恢复(CRi)1 例,疾病稳定(SD)2 例;所有患者均合并肺部感染,其中 1 例合并感染性休克。患者总生存时间 558(234~1 430)d,目前所有患者均存活。**结论** 对于难治复发 AML,阿扎胞苷联合 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 治疗安全、有效。

[关键词] 急性髓系白血病;难治;复发;阿扎胞苷;Bcl-2 抑制;安全性;疗效

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)04-0654-04

Safety and efficacy of azacitidine combined with Bcl-2 inhibitor in the treatment of five patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia

HUANG Kaikai, TONG Yong, BAO Shijie, CHEN Xueru, SUN Zhiqiang[△]

(Department of Hematology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518133, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of the demethylated drug azacitidine combined with Bcl-2 inhibitor Venetoclax in the treatment of refractory and relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The clinical features, examination results including bone marrow, diagnosis and treatment of five patients with refractory and relapsed AML treated in this hospital from October 2018 to March 2020 were analyzed retrospectively, and the related literatures were reviewed. **Results** All patients successfully completed at least four courses of chemotherapy. Among the five patients, two cases achieved complete remission (CR), one case had bone marrow remission with incomplete recovery (CRi), and two cases had stable disease (SD). All patients were complicated with pulmonary infection, among which one was complicated with septic shock. The overall survival time was 558 (234—1430) days, and all the patients survived. **Conclusion** Azacitidine combined with Bcl-2 inhibitor Venetoclax is safe and effective in the treatment of refractory and relapsed AML.

[Key words] acute myeloid leukemia; refractory; relapse; azacitidine; Bcl-2 inhibitor; safety; efficacy

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是起源于骨髓的髓系原始细胞恶性克隆性疾病,临床主要表现为贫血、出血、感染及浸润,其发病率占所有类型白血病的 60%~70%,目前仅异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可能将其彻底治愈,但临床上大部分患者由于无合适的供者、移植后再次出现复发、经济原因等无法行 allo-HSCT,只能使用新的治疗方案如靶向治疗联合化疗或去甲基化治疗等。本研究尝试使用阿扎胞苷联合新型靶向药物 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 治疗 5 例难治复发 AML 患者,取得初步

疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 10 月至 2020 年 3 月本院收治的 5 例接受阿扎胞苷联合分子靶向药物 Bcl-2 抑制剂维奈克拉(Venetoclax)治疗的难治复发 AML 患者纳入本研究,男 2 例,女 3 例,中位年龄 53(28~71)岁。纳入标准:(1)诊断标准和分型均依据《血液病诊断及疗效标准》^[1]和 WHO 2008 年版血液肿瘤诊断标准^[2],所有患者均经包括骨髓形态学、免疫分型、细胞遗传学

和分子生物学(MICM 分型)在内的系统的检查确诊;(2)体能状态符合美国东部肿瘤协作组(ECOG)分级标准中的 0~3 级;(3)由于各种原因无法行 allo-HSCT。5 例患者中,包括 AML(中危组、复发)、AML(高危组、难治复发)、AML(高危组、难治、IDH2、DNMT3A 突变)、AML-M5(高危组、高白细胞性、FLT3-ITD、AF3B1 突变)、AML(复杂核型、TET2 及 ETV6 基因突变、RUNX1-RUNX1T1 及 RUNX1T1-RUNX1 融合基因阳性)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有受试者均知情并签署化疗同意书。治疗方案:阿扎胞苷 75 mg·m⁻²·d⁻¹,联用 7 d;Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 第 1 天 100 mg,第 2 天 200 mg,第 3~14 天或第 3~21 天 400 mg,28 d 为 1 个周期。纳入的患者至少治疗 4 个周期,若患者疗效评价为疾病缓解、持续获益或稳定,后续无法行移植且无严重并发症者,可继续给予同样的方案治疗;若患者有合适的移植供者或强烈要求行 allo-HSCT,可随时进入移植程序;若患者发生疾病进展,认定为无效。

1.2.2 治疗期间不良事件的发生及处理原则

按照 WHO 急性和亚急性药物不良反应标准评定不良反应。治疗期间定期监测血常规、肝肾功能、感染指标(超敏 C 反应蛋白、降钙素原、血清淀粉样蛋白)等,并行(1,3)-β-D-葡聚糖试验(G 试验)、半乳糖甘露聚糖试验(GM 试验)了解是否合并真菌感染。针对化疗过程中出现的骨髓抑制,采取输注成分血、使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和(或)血小板生成素(r-TPO)等对症支持治疗;同时,常规应用左氧氟沙星或莫西沙星、复方磺胺甲噁唑片(SMZ)、泊沙康唑

混悬液预防性抗细菌及真菌感染治疗,予复方氟己定常规含漱。当患者体温大于或等于 38 ℃ 或出现畏寒、寒战时,行一般细菌、真菌血培养及药敏检测,并行胸部 CT 检查,依据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》(2020 年版)经验性给予广谱抗菌药物治疗。常规抗菌药物治疗 5~7 d 无效后或胸部 CT 提示真菌感染或 G 试验、GM 试验阳性者,根据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则》(第 6 次修订版),给予合适的静脉抗真菌治疗。如血培养阳性,根据血培养结果调整抗感染药物的应用。

1.2.3 疗效评价标准

所有患者治疗前完成下列检测:血常规及外周血细胞形态、生化、凝血功能、感染相关指标及骨髓 MICM 检测。疗效判定依据 2003 年 AML 国际工作组(IWG)疗效修订标准^[3]:分为完全缓解(CR)、骨髓缓解伴血象不完全恢复(CR_i)、血液学进步(HI)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),其中达到 CR、HI、CR_i 者视为治疗有效。随访时间及生存时间均从起病起至随访终点时间(2020 年 3 月 30 日)结束,患者总生存时间 558(234~1 430)d。

2 结 果

2.1 一般资料

5 例患者一般临床资料,见表 1。

2.2 治疗效果

所有患者均顺利完成治疗,分别完成 4、5、5、5、6 个疗程,无治疗相关死亡病例。5 例难治复发 AML 中,CR 2 例,继续给予阿扎胞苷联合 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 治疗;CR_i 1 例,仍需间断输注血制品,但较用药前输注频率明显减少;SD 2 例,目前继续给予相同方案治疗过程中,需要间断输注血制品,见表 1。

表 1 Azacitidine 联合 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 治疗难治复发 AML 患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	染色体核型	基因突变	治疗前原始细胞(%)	治疗后原始细胞(%)	疗效	转归
1	女	62	正常核型	DNMT3A	63	60	SD	目前无进展生存达 435 d
2	女	49	正常核型	无	58	2	CR	目前总生存达 1 430 d
3	男	57	46,XY,-14,+mar ^[9] /46,XY ^[11]	IDH2、DNMT3A	67	3	CR	目前总生存达 425 d
4	女	28	正常核型	SF3B1、FLT3-ITD、TET2	70	4	CR _i	目前总生存达 269 d
5	男	71	45,XY,-7,t(8;21)(q22;q22)[16]/45, idem, der(19)t(1;19)(q12;q13)[2]/46,XY[2]	TET2、ETV6	73	77	SD	目前无进展生存达 234 d

2.3 不良反应

治疗过程中 5 例患者均出现Ⅳ°骨髓抑制,发生在

用药后 1~2 周。5 例患者在化疗后骨髓抑制期均合并不同程度的肺部感染,抗感染治疗后均明显好转,

其中 1 例患者出现感染性休克,抗感染治疗后均明显好转。1 例患者出现轻微的肝功能异常,1 例患者出现轻微恶心、呕吐,2 例患者阿扎胞苷皮下注射部位出现不同程度的红肿、硬结,经积极对症处理后均好转。

3 讨论

AML 是以造血干细胞克隆性增生和髓系分化障碍为特征的一类高度异质性血液系统恶性肿瘤^[4],其治疗方法主要是联合化疗,但由于其靶向性低、不良反应多,尽管 60%~80% 患者可获得 CR 并延长生存期,但仍有 40%~60% 患者复发或最终发展成难治性白血病,成为临床面对的棘手问题。因此,AML 的复发是影响患者疗效及长期生存的严峻问题。近年来,新的靶向药物(如 FLT3/IDH2/Bcl-2 抑制剂等)的应用在一定程度上改善了 AML 的疗效,延长了 AML 患者的总生存。

Bcl-2 是从滤泡性 B 淋巴瘤中发现的一种癌基因。而 Venetoclax 是最早上市的 Bcl-2 抑制剂,已被 WHO 批准用于复发难治慢性淋巴细胞白血病(CLL)及非霍奇金淋巴瘤的治疗,其中在复发难治 CLL 的总反应率(ORR)为 77%,CR 率为 23%^[5-6]。治疗相关的副作用包括胃肠道反应、上呼吸道感染,偶有治疗相关的血象改变等。因临床疗效的卓越性,2016 年美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准 Venetoclax 联合去甲基化药物用于不适合标准化疗的老年 AML 患者。

Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷和地西他滨/阿扎胞苷治疗老年 AML 患者的 I 期临床试验初步结果显示,老年 AML 患者可获得与标准诱导疗法相当的总体反应率,不良反应可耐受^[7]。美国一项多中心研究观察了 145 例新诊断的老年 AML 患者(中位年龄 74 岁)应用 Venetoclax 联合去甲基化药物(地西他滨或阿扎胞苷)治疗的有效性和安全性,结果显示有 73% 的 CR 率,中位生存时间为 17.5 个月,常见的 3~4 级不良反应有中性粒细胞减少性发热(43%)、白细胞计数下降(31%)、贫血(25%)。研究证实,Venetoclax 联合去甲基化药物对一些临床预后相对差的患者,如年龄 ≥ 75 岁、较差的细胞遗传学、继发性 AML 患者有良好的反应率和耐受性^[8-9]。同样在未经治疗的老年 AML 患者中,Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷有 61% 的总有效率,不良反应主要是骨髓抑制,无论联合地西他滨还是阿扎胞苷其安全性接近,但是 Venetoclax 的最佳治疗剂量仍需要大量的临床病例来探讨^[10]。国际上相关的临床研究中 Venetoclax 的最大剂量高达 1 200 mg,但由于与我国患者存在体质性差异,以及国内会常规使用泊沙康唑预防性抗真菌治疗,该药会使得 Venetoclax 的血药浓度不同程度的增加,相关临床研究建议二者联合使用时,Venetoclax 的用量至少下降至 75%^[11]。因此,本组患者 Venetoclax 的临床剂量最高为 400 mg/d。

在难治复发 AML 方面,多项临床研究证实了 Venetoclax 联合去甲基化药物(阿扎胞苷或地西他滨)的有效性及相关不良反应^[12-15],相关研究结果显示,Venetoclax 联合去甲基化药物治疗难治复发 AML 的 ORR 为 21%~75%,患者的中位生存时间为 3.0~16.6 个月,72% 的患者发生 III~IV 级不良反应,大多数为感染性事件,且不良反应均可耐受^[15-17],这也和本研究结果类似。本组 5 例患者 ORR 为 60%,所有患者均发生肺部感染,但经过积极的抗感染治疗后均显著好转。

目前的基础研究结果显示,两种药物联合的作用机制并不完全明确。体外研究表明,Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 联合去甲基化药物可起到协同作用^[16],可能的机制包括 Venetoclax 联合去甲基化药物可增加线粒体活性氧(ROS)诱导的凋亡^[17]。由于 Venetoclax 联合阿扎胞苷的有效性及良好的耐受性,作者认为不久的将来,该方案可作为老年 AML 患者或难治复发 AML 患者的一线治疗方案。

参考文献

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:131-134.
- [2] VARDIMAN J W, THIELE J, ARBER D A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
- [3] CHESON B D, BENNETT J M, KOPECKY K J, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [4] YANG X, WANG J. Precision therapy for acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 3.
- [5] DAVIDS M S, DENG J, WIESTNER A, et al. Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(17): 3501-3509.
- [6] DAVIDS M S, SEYMOUR J F, GERECITANO J F, et al. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lym-

- phoma (FL) at higher cohort dose[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(8 Suppl 16):S18-19.
- [7] DINARDO C D, POLLYEA D, PRATZ K, et al. A phase 1b study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naive patients with acute myelogenous leukemia who are \geq to 65 years and not eligible for standard induction therapy [J]. *Blood*, 2015, 126(23):327.
- [8] DAS M. Venetoclax with decitabine or azacitidine for AML[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19:e672.
- [9] DINARDO C D, 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.
- [10] DINARDO C D, PRATZ K W, 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.
- [11] AGARWAL S K, DINARDO C D, POTLURI J, et al. Management of Venetoclax posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2):359-367.
- [12] DINARDO C D, RAUSCH C R, BENTON C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):401-407.
- [13] GOLDBERG A D, HORVAT T Z, HSU M, et al. Venetoclax combined with either a hypomethylating agent or low-dose cytarabine shows activity in relapsed and refractory myeloid malignancies [J]. *Blood*, 2017, 130 (Suppl 1):S1353.
- [14] RAM R, AMIT O, ZUCKERMAN T, et al. Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents—a multicenter historical prospective study[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8):1927-1932.
- [15] 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):E253-255.
- [16] BOGENBERGER J M, DELMAN D, HANSEN N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(1):226-229.
- [17] NGUYEN L X T, TROADEC 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.

(收稿日期:2021-07-128 修回日期:2021-11-10)

(上接第 653 页)

- [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 25(3):e37-e44.
- [11] 朱勋兵, 仇大鹏, 张井泉. 股骨近端抗旋髓内钉与锁定钢板治疗股骨粗隆间骨折的疗效比较[J]. *安徽医药*, 2015(2):334-336.
- [12] 杨学桥, 王铭, 刘会欣, 等. 徒手牵引复位 PFNA-II 内固定治疗股骨粗隆间骨折[J]. *实用骨科杂志*, 2015, 21(6):555-557.
- [13] 张鹏, 郑青山, 廖明辉, 等. 手法复位联合克氏针临时固定下 PFNA 内固定治疗股骨粗隆间骨折[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(6):604-606.
- [14] 张立峰, 冯卫, 林创鑫, 等. 克氏针撬拨辅助复位技术治疗不稳定股骨转子间骨折[J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(14):1249-1252.
- [15] MAKRIDIS K G, KARACHALIOS T, KONT OGEORGAKOS V A, et al. The effect of osteoporotic treatment on the functional outcome, re-fracture rate, quality of Life and mortality in patients with hip fractures: a prospective functional and clinical outcome study on 520 patients[J]. *Injury*, 2015, 46(2):378-383.
- [16] XUE L, ZHA L, CHEN Q, et al. Randomized controlled trials of proximal femoral nail antirotation in lateral decubitus and supine position on treatment of intertrochanteric fractures [J]. *Scientific World J*, 2013, 2013:276015.

(收稿日期:2021-07-23 修回日期:2021-11-23)