

Venetoclax 联合化疗治疗难治/复发急性髓系
白血病 8 例并文献复习*雷芳¹ 费小明¹ 陆益龙¹ 王丽霞¹ 余先球¹ 陈婉如¹ 蒋茜² 汤郁³

[摘要] 目的:评价短疗程 Venetoclax(VEN)联合小剂量阿糖胞苷(ara-C)方案在难治/复发急性髓系白血病(AML)患者中的疗效和安全性。方法:报告 8 例以短疗程 VEN+小剂量 ara-C 方案联合治疗的难治/复发 AML 患者。VEN 使用剂量为 200~400 mg QD 口服,ara-C 10 mg/m² Q12 h 皮下注射,每疗程用药时间 10~14 d。结果:8 例患者初始治疗后 3 例达完全缓解,2 例达部分缓解,3 例评估为未缓解。治疗过程中发现幼稚单核细胞逐渐增多。发生的不良反应主要是 3~4 级血液学不良反应。结论:短疗程 VEN 联合小剂量 ara-C 方案治疗难治/复发 AML 患者有较好的有效率和安全性,但对急性单核细胞白血病疗效不佳。

[关键词] Venetoclax;小剂量阿糖胞苷;难治/复发急性髓系白血病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.010

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Venetoclax combined therapy in 8 patients with refractory/relapsed
acute myeloid leukemia and literature reviewLEI Fang¹ FEI Xiaoming¹ LU Yilong¹ WANG Lixia¹ YU Xianqiu¹
CHEN Wanru¹ JIANG Qian² TANG Yu³

(¹Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, 212001, China; ²Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangsu University; ³Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Jiangsu University)

Corresponding author: FEI Xiaoming, E-mail: feixiaomingujs@aliyun.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of short course venetoclax (VEN) combined with low dose cytarabine (ara-C) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** A report was performed among 8 patients with refractory or relapsed AML treated with short course VEN combination low dose ara-C. VEN was given at 200 to 400 mg orally every day, and ara-C was 10 mg/m² subcutaneous injection every 12 hours. There were 10 to 14 days for each course of treatment. **Results:** After initial treatment, 3 cases achieved complete response, 2 case achieved partial response, and 3 cases had no response. In the course of treatment, we observed that the number of naive monocytes increased. The main adverse events were grade 3 to 4 hematological adverse events. **Conclusion:** Short course VEN combined with low dose ara-C regimen is effective and safe in the treatment of refractory or relapsed AML patients, but not effective in acute monocytic leukemia.

Key words venetoclax; low dose cytarabine; refractory or relapsed acute myeloid leukemia

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人最常见的急性白血病类型,中位发病

年龄 65~70 岁。虽然“3+7”诱导化疗方案能使 70% 的非老年 AML 患者达到完全缓解(complete response, CR),但诱导化疗后未达 CR 的难治患者预后极差。此外,老年 AML 患者即使经诱导进入 CR,大多数仍在较短时间内复发。目前,难治/复发 AML 的治疗仍然是临床上一个巨大的挑战。因此,寻找新的高效、低毒性挽救治疗方案,是解决这一问题的主要途径。本文我们报道短疗程 Venetoclax(VEN)联合小剂量阿糖胞苷(cytara-

*基金项目:国家自然科学基金课题(No:81571582);江苏省卫生健康委科研课题(No:H2018084);江苏省卫生计生委科研课题(No:Z201512);镇江市重点研发计划(社会发展)项目(No:SH2018067)

¹江苏大学附属医院血液科(江苏镇江,212001)

²江苏大学附属医院检验科

³江苏大学附属医院风湿科

通信作者:费小明, E-mail: feixiaomingujs@aliyun.com

[13] Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders [J]. BMC Pulm Med, 2015, 15: 87.

[14] Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation for GATA2 deficiency [J]. Blood, 2011, 118(13): 3715-3720.

[15] Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood [J]. Blood, 2018, 131(13): 1406-1414.

(收稿日期:2020-07-22)

bine, ara-C) 方案治疗 8 例难治/复发 AML 患者, 并进行相关文献复习。

1 资料与方法

1.1 资料

2018-10—2020-07 在我科使用 VEN 联合小剂量 ara-C 化疗的 8 例复发/难治性 AML 患者, 该 8 例患者初诊及复发后均经过规范化治疗。其中 5 例为复发患者, 3 例为难治性患者; 男 7 例, 女 1 例, 平均年龄 64 (45~77) 岁; FAB 分型: M4 型 1 例, M2 型 7 例, 其中 1 例初诊时合并骨髓纤维化, 1 例为 MDS 转化的 AML, 另有 1 例 AML-M2 患者 VEN 治疗后复发转为 AML-M4。染色体核型: 3 例细胞遗传性异常。合并其他基因异常情况: 7 例合并有 1 个或多个基因突变。接受 VEN 联合小剂量 ara-C 治疗时外周血中位白细胞计数 $2.6(1.6\sim 10.4)\times 10^9/L$, 中位血小板计数 $32(4\sim 150)\times 10^9/L$, 骨髓中位幼稚细胞比例为 45% (25%~87%)。

1.2 方法

治疗方案: VEN 使用剂量为 200 mg 第 1 天, 如果没有肿瘤溶解综合征则第 2 天起 400 mg 每日 1 次口服, 每疗程用药时间 10~14 d; 小剂量 ara-C $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 皮下注射每 12 h 1 次, 每疗程用药时间 10~14 d。于治疗第 8 天行骨髓检查, 如果有明显的骨髓抑制, 则总疗程为 10 d; 反之则总疗程 14 d。所有患者在接受 VEN 联合 ara-C 治疗前均签署知情同意书。

2 结果

2.1 治疗效果

依据文献[1]标准评定疗效。8 例患者接受 VEN 联合小剂量 ara-C 化疗后, 3 例(37.5%) 达到 CR, 达 CR 的平均时间为 8 d; 2 例(25.0%) 达到部分缓解 (partial response, PR), 3 例(37.5%) 未缓解 (no response, NR)。8 例患者的临床情况、VEN 治疗前后及转归见表 1。

治疗过程中, 我们观察到几个有意思的现象: 1 例 MDS 转化的 AML, 治疗 2 周后复查骨髓像仍提示骨髓增生极度活跃, 原始细胞比例由 25% 降至 19%, 但骨髓形态学发生明显巨幼样改变; 1 例为复发 AML-M4 患者, 2 周后复查骨髓像增生极度活跃, 原始粒细胞比例由 18.5% 降至 0.5%, 但原幼单核细胞比例由 68.5% 升至 82.5%。另 1 例 VEN 联合治疗后达 CR 患者, 中断治疗后疾病进展, FAB 分型由 AML-M2 转为 AML-M4, 同方案再诱导获 PR, 2 周后复查骨髓增生活跃低水平, 原始粒细胞比例由 54% 降至 3%, 而原幼单核细胞比例由 13% 升至 21.5%。

2.2 不良反应

根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准

5.0 版对治疗相关不良反应进行分级。治疗期间 8 例患者均出现 3~4 级血细胞减少, 有 4 例出现 3~4 级粒细胞减少伴发热, 未出现严重出血症状。其中, 联合治疗前有 6 例患者合并肺部感染, 4 例感染控制, 2 例死亡。非血液学不良反应主要有乏力、恶心、腹泻、纳差等消化道不良反应, 多为 1~2 级, 无需中断 VEN 联合治疗。除此以外没有其他严重不良反应。

3 讨论及相关文献复习

AML 是一种临床和生物学异质性很强的恶性血液病, 年龄 ≥ 60 岁是 AML 独立的预后不良因素, 老年 AML 的 2 年总生存期 (overall survival, OS) 仅为 15%~20%, 而难治/复发 AML 的预后更差, 中位生存仅仅只有 3~6 个月^[2-4]。造血干细胞移植是治疗难治/复发、高危 AML 的有效手段, 但移植后复发仍是棘手的问题^[2]。目前, 对于难治/复发 AML 的挽救治疗国际上仍无统一的策略, 这对临床医生是一个巨大的挑战。虽然针对 FLT3、IDH 突变的分子靶向药物已经上市^[5-6], 但大部分难治/复发 AML 仍缺乏治疗靶点。

VEN 是一种 Bcl-2 抑制剂, 它通过特异性地抑制 Bcl-2 蛋白, 激活细胞内源性线粒体凋亡途径, 从而导致肿瘤细胞凋亡^[7]。2018 年, 美国 FDA 批准 VEN 联合去甲基化药物或小剂量 ara-C 治疗年龄 ≥ 75 岁、不能耐受高强度化疗的初诊 AML 患者^[8]。对于难治/复发 AML 的挽救治疗, VEN 亦有一定的疗效^[9-12]。2018 年 Liu 等^[10]报道了 1 例 VEN 联合小剂量 ara-C 治疗异基因造血干细胞移植后复发的 AML 并获得 CR 的患者。2018 年 Di-Nardo 等^[11]报道指出, VEN 联合低剂量化疗在难治/复发 AML 中的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 21%, 中位 OS 为 3 个月, 6 个月 OS 率为 21%。2020 年 Gaut 等^[12]回顾性分析了 2018—2019 年应用 VEN 联合去甲基化药物或小剂量 ara-C 治疗的 14 例难治/复发 AML 患者, 该研究中, VEN 的平均初始剂量是 200 (100~800) mg, 平均维持剂量是 400 (70~800) mg, 同时联合阿扎胞苷 $75\text{ mg}/\text{m}^2 \times 7\text{ d}$, 或地西他滨 $20\text{ mg}/\text{m}^2 \times 10\text{ d}$, ara-C $20\text{ mg}/\text{m}^2 \times 10\text{ d}$, 平均治疗 2 (1~5) 个疗程, ORR 为 35.7%, CR 率为 21.4%, 中位 OS 为 4.7 个月, 1 年 OS 率为 23.6%。

不论 VEN 联合去甲基化药物还是小剂量 ara-C 的方案, 目前普遍使用 VEN 口服 28 d 的方案^[8]。我们报道的 8 例患者, 选择的治疗方案为短疗程的 VEN (10~14 d) 联合小剂量 ara-C 联合治疗, 且 VEN 剂量固定为 400 mg, 无剂量累加。治疗后 3 例获得 CR, 2 例获得 PR, ORR (62.5%) 高于 Gaut 等团队的报道, 而且 VEN 使用时间明显缩短, 总剂量减少, 极大地降低了治疗费用。

表 1 8 例复发/难治性 AML 患者的临床情况、VEN 治疗前后及转归

编号	性别 / 年龄 / 岁	AML 分型和疾病状态	染色体核型	合并其他基因异常	VEN 前治疗	VEN 治疗及转归
1	男 75	M2, 晚期复发	48XY,+8,+8 [6]/46XY[14]	无	2012 年 9 月初诊,CAG 初始诱导达 CR,病程中 4 次复发,给予 CAG、HAG、MD-ara-C、DAC、DAC + HAG 共化疗 35 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗达 CR,同方案巩固治疗 5 个疗程,目前 CR 21+月
2	男 77	M2, 难治	正常	FLT/ITD(+)	2019 年 3 月初诊,DAC+HAG+Sora 初始诱导治疗未达 CR,Aza+Sora 治疗 1 个疗程后疾病进展	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗,同时口服 Sora 治疗后达 CR,原方案巩固 1 个疗程,中断治疗 5 个月后复发转为 AML-M4,原方案再治疗达 PR,后巩固 2 个疗程,目前 PFS 5+月
3	男 73	M4, 晚期复发	正常	WT1 高表达	2016 年 10 月初诊,DAC+CAG 初始诱导达 CR,病程中 2 次复发,最后一次复发后给予 DAC+CAG、Aza+Eto+ara-C 挽救治疗均未缓解,共化疗 14 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗后 NR,1 个月后死于肺部感染
4	男 76	MDS 转化的 AML	正常	SF3B1、TET2、TP53 突变	2015 年 9 月诊断 MDS-RARS,2018 年 4 月诊断 MDS-EB-II,给予 DAC 治疗 1 个疗程达 CR,巩固 2 个疗程后停药,2019 年 8 月转为 AML	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗后 NR,最终死于肺部感染
5	男 54	M2, 合并骨髓纤维化, 难治	正常	SF3B1 突变伴 WT1、EVI1 高表达	2017 年 11 月初诊,合并骨髓纤维化,DAC+IAG 初始诱导未达 CR,给予 DAC+CAG 再诱导未达 CR,后给予 DAC、CLAG 方案化疗,共化疗 4 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗达 PR,后拒绝再治疗,1 月+后死于内环境、电解质紊乱
6	男 50	M2, 复发	45,X,-Y,t(8;21)(q22,q22) [6]/44,-14,-15 [1]	Kit、RAD21、NOTCH1 突变	2019 年 5 月初诊,IA 方案初始诱导获 CR,病程中 1 次复发,复发后给予 CAG、FLAG、CLAG 方案化疗均未达 CR,共化疗 6 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗 NR,后姑息治疗
7	男 45	M2, 复发	正常	CEBPA、Kit、FLT3、NPM1、SH2B3、GATA 2 突变伴 WT1 高表达	2018 年 8 月初诊,IA 方案诱导后达 CR,病程中 2 次复发,给予 IA、MD-ara-C、FLAG、DAC+HAG 方案共化疗 9 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗达 PR,目前 PFS 1+月
8	女 62	M2, 复发	46,XX,t(16;16)(p13;q22) [5]/+4,+8,+10,+13,+18,+21[15]	CEBβ/MYH11(+),c-Kit、ASXL1、TET2、TP53 突变伴 WT1 高表达	2018 年 9 月初诊,IA 方案诱导达 CR,MD-ara-C 巩固 4 个疗程并予以半相合微移植治疗,2020 年 4 月复发,共化疗 5 个疗程	VEN 联合小剂量 ara-C 化疗达 CR,同方案巩固治疗 1 个疗程,目前 CR 3+月

CAG: ara-C+阿柔比星+G-CSF; HAG:高三尖杉酯碱+ara-C+G-CSF; IAG: 去甲氧柔红霉素+ara-C+G-CSF; CLAG: 克拉屈滨+ara-C+G-CSF; IA: IDA+ara-C; FLAG: 氟达拉滨+ara-C+G-CSF; MD-ara-C: 中剂量阿糖胞苷; Eto: 依托泊苷; DAC: 地西他滨; Aza: 阿扎胞苷; Sora: 索拉菲尼; PFS: 无进展生存期。

除了观察到 VEN 联合小剂量 ara-C 可以诱导部分患者再次进入 CR 后,我们还观察到如下现象:①患者进入 CR 的速度较快,其中 3 例 CR 患者在治疗第 8 天复查骨髓就发现原始细胞比例由治疗前的 42.5%、31%、45% 降至 1.5%、0.5%、1.5%,而且该 3 例患者在达到 CR 前没有明显的骨髓抑制,这与传统“3+7”诱导 AML 进入缓解的机制不同,这提示 VEN 在治疗 AML 时较传统化疗药物更加针对白血病克隆,而对正常造血细胞影响可能较小。②3 例 CR 的患者在 VEN 联合治疗过程中,除了有轻度的胃肠道不适外,没有其他明显的不良反应。③VEN 联合小剂量 ara-C 治疗 AML-M4 和 AML-M5 效果不佳。我们纳入的 1 例 AML-M4 晚期复发的患者,治疗后骨髓原始粒细胞比例由 18.5% 降至 0.5%,但原幼单核细胞比例由 68.5% 升至 82.5%;另 1 例难治性 AML-M2 患者,VEN 联合小剂量 ara-C 治疗后达 CR,后自行中断治疗,5 月后复发转为 AML-M4,再治疗后骨髓原始粒细胞比例由 54% 降至 3%,但原幼单核细胞比例由 13% 升至 21.5%。这提示 VEN 可能对于 AML-M4/M5 治疗效果不佳,这与美国科罗拉多大学医学院的 Pei 等^[13]的研究结果相符,其原因可能与单核细胞 AML 低表达 BCL-2 靶点、依赖 MCL 介导的氧化磷酸化的独特的转录特性相关。④其中 1 例合并 FLT3-ITD 的患者,在诱导过程中同时使用 FLT3 抑制剂索拉菲尼,经诱导后获得 CR。这提示本方案与其他靶向药物联合治疗 AML 也是一个可行的策略。⑤本方案在难治/复发 AML 患者的巩固治疗中仍有效,我们 1 例诱导 CR 的患者,已巩固治疗 5 个疗程,目前 CR 达 21 月。

综上,我们使用短疗程 VEN 联合小剂量 ara-C 方案为难治/复发 AML 患者提供了新的治疗选择。VEN 疗程缩短后不但明显减少了治疗费用,而且仍然保持了较高的有效率(ORR 62.5%)。此外,与国外报道类似,本方案对于急性单核细胞白血病似乎疗效不佳,故对于这部分患者最好不首先考虑这一治疗方案。

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,2007:131-133.
- [2] Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in

relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103(9):e404-e407.

- [3] 李军民. 老年急性髓系白血病患者的治疗策略[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(5):327-331.
- [4] Wang YW, Tsai CH, Lin CC, et al. Cytogenetics and mutations could predict outcome in relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients receiving BCL-2 inhibitor venetoclax[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(3):501-511.
- [5] Yalniz F, Abou Dalle I, Kantarjian H, et al. Prognostic significance of baseline FLT3-ITD mutant allele level in acute myeloid leukemia treated with intensive chemotherapy with/without sorafenib[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(9):984-991.
- [6] Boddu P, Takahashi K, Pemmaraju N, et al. Influence of IDH on FLT3/ITD status in newly diagnosed AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(11):2526-2529.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(3):17.
- [10] Liu B, Narurkar R, Hanmantgad M, et al. Venetoclax and low dose cytarabine induced complete remission in a patient with high risk acute myeloid leukemia: a case report[J]. *Front Med*, 2018, 12(5):593-599.
- [11] DiNardo CD, Rausch CR, 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.
- [12] Gaut D, Burkenroad A, Duong T, et al. Venetoclax combination therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: A single institution experience [J]. *Leuka Res*, 2020, 90:106314.
- [13] Pei S, Pollyea DA, Gustafson A, et al. Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax Based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4):536-551.

(收稿日期:2020-07-30)