

# BCL2 抑制剂 Venetoclax 联合化疗在 3 例复发难治急性髓系白血病中的应用及文献复习\*

宗香萍<sup>1</sup> 杨贞<sup>1</sup> 周进<sup>1</sup> 李静<sup>1</sup> 李彩霞<sup>1</sup> 吴德沛<sup>1</sup>

[关键词] 复发难治急性髓系白血病; BCL2 抑制剂; Venetoclax

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.013

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

## Application of BCL2 inhibitor Venetoclax combined with chemotherapy in three recurrent and refractory acute myeloid leukemia patients and literature review

**Summary** Here are three cases of Venetoclax(BCL2 inhibitor) combined with chemotherapy in refractory/recurrent acute myeloid leukemia(AML). The case 1 was a recurrent AML after allo-HSCT, who was not sensitive to traditional chemotherapy, finally achieved complete remission after the use of Venetoclax combined with cytarabine. The case 2 was an AML secondly to MPN, with gene mutation of P53. He was resistant to conventional drugs, and at last achieved partial remission after the process of Venetoclax and decitabine. The case 3 was an elderly AML, relapsed after traditional chemotherapy and achieved complete remission with Venetoclax and decitabine. Three cases represent three different condition of recurrence/refractory AML, in which BCL2 inhibitor combined with chemotherapy played an effective and key role.

**Key words** refractory/recurrent acute myeloid leukemia; BCL2 inhibitor; Venetoclax

复发难治急性髓系白血病(refractory/recurrent acute myeloid leukemia, R/R AML)对普通化疗药物不敏感,甚至耐药,尤其是老年 R/R AML,再次使用强化疗缓解率 $<30\%$ <sup>[1]</sup>,可能通过异基因造血干细胞移植治愈,但治疗相关死亡率及复发率均高。随着基因测序技术及分子机制研究的进步,一些低毒新药的出现给 R/R AML 的治疗带来了创新和曙光。下面介绍 3 例 BCL2 抑制剂 Venetoclax 联合化疗在 R/R AML 中的应用。

### 1 病例资料

病例 1,患者女,52 岁,2016 年 9 月 21 日诊断急性淋巴细胞白血病,初诊血常规:WBC  $20.5 \times 10^9/L$ ,Hb 80 g/L,PLT  $24 \times 10^9/L$ ;骨髓形态:急性淋巴细胞白血病可能性大,原幼细胞 94.0%;白血病免疫分型提示:77.0%幼稚细胞,B 淋系表达;染色体:细胞少,未见分裂相;BCR/ABL FISH 阴性;多重 PCR 阴性;基因突变阴性。9 月 23 日起给予 CIVP 方案化疗(环磷酰胺 1.2 g qd $\times$ 1 d,伊达比星 10 mg qd $\times$ 3 d d1~3,长春地辛 4 mg qw $\times$ 1 次,地塞米松 15 mg qd 逐渐减量),化疗第 14 天

复查骨穿回报:原幼 63%。10 月 12 日起给予 AAG 方案化疗(阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup> q12 h $\times$ 14 d + 阿克拉霉素 20 mg qod $\times$ 5 次 + 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300  $\mu$ g qd 依据每日白细胞计数调整用量,化疗第 7 天给予培门冬酶 3750 U 治疗;10 月 28 日复查骨穿:骨髓增生极度低下,原幼 1%。11 月 18 日给予大剂量甲氨蝶呤 + 培门冬酶方案巩固化疗。2016 年 12 月 16 日起行中剂量阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup> q12 h $\times$ 3 d 方案巩固化疗,2017 年 1 月 9 日起给予改良 BuCy 方案预处理,1 月 19 日至 20 日回输儿子(男供女、血型 A + 供 AB+, HLA 配型 5/10 相合)造血干细胞,共回输单个核细胞  $12.7 \times 10^8/kg$ ,CD34<sup>+</sup>细胞绝对值  $3.5 \times 10^6/kg$ ,CD3<sup>+</sup>细胞绝对值  $1.66 \times 10^8/kg$ 。患者 +12 天粒系造血重建。2018 年 8 月 16 日复查骨穿示原幼细胞比例升高,占 11%,白血病免疫分型:7.6%的幼稚细胞群体,为髓系表达,多重 PCR: NUP98-HOXA9(+),染色体 46,XY[20],二代测序提示 IDH1(+),STR(供体嵌合率)98%,性别 FISH:分析 1000 个细胞均为 XY 男性杂交信号,考虑供体来源 AML,后予以干扰素联合供体淋巴细胞输注治疗。2018 年 11 月 22 日复查骨髓提示原幼 35.5%,STR 98.5%,予以阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> $\times$ 7 d 联合来那度胺 25 mg $\times$ 10 d 治疗。2018 年 12 月 10 日复查骨髓示 AML 未缓解,原始细胞 28.8%。2018 年 12 月 13 日给予 AAG 方案化疗(阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup> q12 h $\times$ 14 d + 阿克拉霉素 20 mg qod $\times$ 5 次 + G-

\*基金项目: 国家科技重大专项课题 (No: 2017ZX09304021); 国家重点研发计划 (No: 2019YFC0840604, 2017YFA0104502); 江苏省重点研发计划 (No: BE2019798); 江苏省医学杰出人才项目 (No: JCRCA2016002); 江苏省科教强卫工程-临床医学中心 (No: YXZXA2016002)

<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院血液科(江苏苏州, 215006)

通信作者: 李彩霞, E-mail: licaixia@suda.edu.cn

CSF 300  $\mu\text{g}$  qd 依据每日白细胞计数调整用量), 12月29日复查骨髓提示 AML 未缓解, 原始细胞 40.5%。2019年1月7日给予阿糖胞苷 20 mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ ) $\times$ 14 d 联合 Venetoclax 200 mg/d 爬坡至 300 mg/d(d1~16), Venetoclax 使用 28 d, 2019年1月30日复查骨穿提示缓解, 未见原幼细胞, NUP98-HOXA9: 未检测到融合基因转录本, IDH1 突变转阴。2019年2月15日开始第2个疗程巩固治疗, 阿糖胞苷 20 mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ ) $\times$ 14 d 联合 Venetoclax 400 mg qd  $\times$ 21 d, 疾病至今缓解中。

病例2, 患者男, 64岁, 2017年10月因乏力盗汗至当地查血常规示: WBC  $84.6 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 134 g/L, PLT  $157 \times 10^9/\text{L}$ , 10月13日骨髓形态示骨髓增殖性疾病, 染色体示: 47, XY, ? +21/? 22q-[2]/46, XY[18], 白血病免疫分型提示 0.8% 的幼稚细胞群体, 为髓系表达, BCR/ABL 阴性, MPN 组套示 JAK2 exon4(+), B 超提示脾脏肿大(最大长径 164 mm), 诊断 MPN, 予以羟基脲降白治疗。2017年11月30日复查血常规示: WBC  $37.38 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 131 g/L, PLT  $74 \times 10^9/\text{L}$ , 二代测序示 TET2、EZH2、JAK2 基因 V617F、CBL 基因突变阳性。患者自行调整羟基脲剂量降白治疗。2018年12月11日复查血常规示: WBC  $69.23 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 113 g/L, PLT  $29 \times 10^9/\text{L}$ , 外周血涂片见原始+幼稚细胞比例 26%。骨髓形态示全片原幼细胞 56%, 急性白血病(M4 可能, ALL 待排)。白血病免疫分型提示髓系单核系表达。多重 PCR 均阴性。染色体: 50, XY, +8, +11, +13, +19[1]/46, XY[4]。二代测序: JAK2、ASXL1、EZH2、CBL、TP53 突变阳性。骨髓活检提示急性白血病伴纤维组织增生(Ⅲ级)。诊断: 骨髓增殖性肿瘤急变期(MPN-BP), AML。2018年12月15日给予地西他滨 20 mg/ $\text{m}^2 \times 5$  d 联合 IAG[阿糖胞苷 20 mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ ) $\times$ 10 d, 伊达比星 5 mg  $\times$  6 d, G-CSF 300  $\mu\text{g}$  qd, 根据血常规调整]方案化疗, 12月29日粒缺期复查骨穿, 骨髓提示原幼细胞比例较前明显降低, 骨髓像未缓解且骨髓重度抑制, 全片原幼细胞占 27%。2019年1月28日血常规恢复后再次行骨穿, 骨髓形态示全片原幼细胞 43%, 染色体: 50, XY, +8, +11, +13, +19[6]/46, XY[4], 考虑疾病未缓解, 2月2日给予地西他滨 20 mg/ $\text{m}^2 \times 5$  d 联合 Venetoclax 200 mg/d 爬坡至 400 mg/d, 治疗期间 Hb 升至 80 g/L, PLT 回升至  $90 \times 10^9/\text{L}$ , 3月4日复查骨穿提示骨髓增生极度低下, 原幼细胞占 55%。3月12日起阿扎胞苷 75 mg/ $\text{m}^2 \times 7$  d 化疗, 期间 Venetoclax 持续使用, 因后续行异基因造血干细胞移植且考虑粒缺时间长, 于4月1日停止口服 Venetoclax。4月12日复查骨穿提示有核细胞增生低下, 原幼细胞 17%。

病例3, 患者女, 72岁, 2018年1月因腹部皮肤散在瘀点就诊当地医院, 血常规: WBC  $15.13 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 99 g/L, PLT  $41 \times 10^9/\text{L}$ , 原始细胞 55%。遂入院完善检查: 2018年1月25日骨髓形态示: AML(M5 或 M2 待排), 原幼细胞 79%; 流式细胞术提示髓系表达, 染色体: 46, XX[20], 免疫分型示: 分析 89% 的幼稚细胞群体: CD13, CD33, CD177 阳性, 余阴性, 为髓系表达; 多重 PCR 阴性; 二代测序: 检测到 IDH1 基因 R132S 突变(49.1%), FLT3 基因 ITD 突变(43.2%), NPM1 基因 A 型突变(60%), NOTCH1 R1586H 突变(56.5%)。2018年1月26日行地西他滨(20 mg/ $\text{m}^2 \times 5$  d)+AAG(阿糖胞苷 0.02 g  $\times$  7 d, 阿柔比星 20 mg  $\times$  8 d, G-CSF 随血常规调整)方案化疗, 2018年2月6日骨髓形态示: 原幼细胞比例仍增高 32%。3月21日骨髓形态提示: 骨髓缓解; MRD  $1.9 \times 10^{-3}$ ; 基因突变示: FLT3-ITD、IDH1 R132S、NPM1 exon12 阴性, NOTCH1 R1586H 阳性。2018年3月23日, 5月19日, 7月26日给予去甲基化联合预激治疗后行微移植治疗 3 次, 具体为地西他滨 d1~8(20 mg/ $\text{m}^2 \times 8$  d)化疗, 3月31日给予半程 IAG(伊达比星 5 mg d1、d3、d5, 阿糖胞苷 15 mg d1~7, G-CSF 依血常规调整), 治疗期间骨髓均处于缓解状态, 基因突变: FLT3-ITD、IDH1 R132S、NPM1 exon12 均阴性, NOTCH1 R1586H 阳性。2019年4月27日患者血小板下降, 查血常规提示: WBC  $3.97 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 99 g/L, PLT  $37 \times 10^9/\text{L}$ , 外周血细胞分类: 原幼细胞 72%, 考虑白血病复发, 现为进一步巩固治疗入院。2019年4月29日骨髓形态学: 骨髓增生低下, 原幼细胞占 23%, 考虑本病复发, 患者入院后于4月24日起给予地西他滨去甲基化治疗联合 Venetoclax 口服, 具体为地西他滨 20 mg/ $\text{m}^2 \times 5$  d, Venetoclax 200 mg 逐步加量至 400 mg, 5月16日停用。2019年5月9日骨髓形态学: 骨髓抑制。2019年5月8日 MRD 示: 1.1%, 5月20日血常规示: WBC  $5.3 \times 10^9/\text{L}$ , Hb 88 g/L, PLT  $160 \times 10^9/\text{L}$ , 同时复查骨穿, 穿形态示: 骨髓完全缓解, MRD:  $2.3 \times 10^{-4}$ 。

## 2 讨论

BCL2 家族蛋白在细胞死亡调控中起重要作用, 它是 1985 年被发现的第一个抗凋亡基因<sup>[2]</sup>。一些研究表明 BCL2 高表达的 AML 对化疗药物耐药且总体生存时间短<sup>[3-4]</sup>。Venetoclax 是 BH3 类似物, 选择性地抑制 BCL-2, 在 AML 细胞系和原代细胞及动物实验中均证实 Venetoclax 有杀伤 AML 细胞作用<sup>[5]</sup>。

在临床试验中, Venetoclax 单药在 R/R AML 中应用的 CR 率为 19%<sup>[6]</sup>。在 145 例初治老年 AML 中, Venetoclax 联合去甲基化治疗(阿扎胞苷

或地西他滨)CR+CRi 率达 67%。其中标危及高危组 CR+CRi 率分别为 74%和 60%，伴有 IDH1/2 突变的 CR+CRi 率为 82%，伴有 NPM1 突变的 CR+CRi 率为 91.5%<sup>[7]</sup>。Wei 等<sup>[8]</sup>在 71 例老年 AML 中使用 Venetoclax(600 mg)联合小剂量阿糖胞苷(20 mg/m<sup>2</sup> qd d1~10)持续反应率为 64%，其中高危组中位生存时间为 11.4 个月。本文中均为难治复发 AML，病例 1 是异基因造血干细胞移植后供体来源的 AML，对多种治疗无效，但使用 Venetoclax 1 个疗程后疾病达分子学缓解，IDH1 基因突变及融合基因 NUP98-HOXA9 均转阴。Kontro 等<sup>[9]</sup>通过体外实验证实 BCL2 抑制剂对伴有参与染色质修饰相关基因如 WT1、IDH1/2 基因突变的 AML 细胞比较敏感，对伴有 HOXA 及 HOXB 基因转录本过表达的细胞非常敏感。IDH1 和 IDH2 突变使 2-羟戊酸(2-HG)介导抑制线粒体电子传递链细胞色素 c 氧化酶(COX)活性，使线粒体的阈值降低，从而使原始细胞对 BCL2 抑制剂敏感。病例 3 老年 AML 不能耐受高强度化疗，同时伴有 IDH1、FLT3-ITD、NPM1、NOTCH1 突变，使用地西他滨联合 Venetoclax 2 周即达到形态学缓解，较初次使用地西他滨联合预激治疗效果明显，可见 Venetoclax 对敏感肿瘤细胞的杀伤速度非常快。Pollyea 等<sup>[10]</sup>证实 Venetoclax 联合阿扎胞苷在 24 h 内可清除外周血中大部分原始细胞，6 d 可以完全清除肿瘤细胞。结合病例 3 考虑 Venetoclax 在疾病缓解中起决定性作用，且起效迅速，由于这个特点，肿瘤负荷重的患者早期使用 Venetoclax 需警惕肿瘤溶解综合征的发生。病例 2 是伴有 TP53 突变的继发 AML(MPN 转化)，对普通化疗药物耐药，中位生存时间 2 个月，患者使用 Venetoclax 耐受性良好，2 个疗程虽然未缓解，但降低肿瘤负荷，为桥接移植创造了时间和机会(白细胞下降，肿瘤符合降低)。DiNardo 等<sup>[7]</sup>报道 Venetoclax 联合去甲基化治疗伴有 TP53 突变的老年 AML 患者 CR+CRi 率可达 47%，中位生存时间为 7.2 个月。体外实验证明联合使用 Venetoclax 及芦可替尼，Idasanutlin, Cobimetinib, Selinexor 可降低肿瘤细胞对前者的耐药性<sup>[11-14]</sup>，提高对肿瘤细胞的杀伤性，是否对伴有 TP53 基因突变患者有益，仍需更多的实验数据积累。

Venetoclax 在使用过程中的主要不良反应为恶心、粒细胞缺乏、血小板低下，但通常都能耐受，它在 R/R AML 中的有效率仍需更多临床数据积累，是否能在初治 AML 中应用需要进一步的临床试验。

#### 参考文献

[1] Sarkozy C, Gardin C, Gachard N, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(9):758-764.

- [2] Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma[J]. *Science*, 1985, 228(4706):1440-1443.
- [3] Mehta SV, Shukla SN, Vora HH. Overexpression of Bcl2 protein predicts chemoresistance in acute myeloid leukemia; its correlation with FLT3[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(6):666-675.
- [4] Del Poeta G, Venditti A, Del Principe MI, et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2003, 101(6):2125-2131.
- [5] Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3):362-375.
- [6] 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.
- [7] DiNardo CD, 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.
- [8] Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, et al. Phase 1/2 Study of Venetoclax with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Chemotherapy: 1-Year Outcomes[J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1):890-890.
- [9] Kontro M, Kumar A, Majumder MM, et al. HOX gene expression predicts response to BCL-2 inhibition in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(2):301-309.
- [10] Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12):1859-1866.
- [11] Karjalainen R, Pemovska T, Popa M, et al. JAK1/2 and BCL2 inhibitors synergize to counteract bone marrow stromal cell-induced protection of AML[J]. *Blood*, 2017, 130(6):789-802.
- [12] Lehmann C, Friess T, Birzele F, et al. Superior anti-tumor activity of the MDM2 antagonist idasanutlin and the Bcl-2 inhibitor venetoclax in p53 wild-type acute myeloid leukemia models[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):50.
- [13] Han L, Zhang Q, Shi C, et al. Concomitantly Targeting BCL-2 with Venetoclax (ABT-199/GDC0199) and MAPK Signaling with Cobimetinib (GDC-0973) in Acute Myeloid Leukemia Models[J]. *Blood*, 2015, 126(23):2544-2544.
- [14] Fischer MA, Friedlander S, Hogdal L, et al. Combination of Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compounds, Selinexor and KPT-8602, with Venetoclax(ABT-199) Displays Enhanced Activity in Leukemia and Large Cell Lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 128(22):3949-3949.

(收稿日期:2019-09-11)