

## • 论著-研究报告 •

## Venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病的疗效及预后分析\*

盘婉盈<sup>1</sup> 张映璇<sup>2</sup> 涂三芳<sup>1</sup> 黄睿<sup>1</sup> 郭梦琪<sup>1</sup> 何颖芝<sup>1</sup> 杜静文<sup>1</sup> 宋朝阳<sup>1</sup> 李玉华<sup>1</sup> 黄宇贤<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估 venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病(AML)患者的疗效、不良反应及预后情况。方法:回顾性分析 2018 年 7 月—2020 年 12 月接受 venetoclax 联合去甲基化药物的 22 例复发/难治性 AML 患者的临床资料。结果:中位随访时间 9.86(95%CI 7.58~12.14)个月,19 例患者获得最佳客观应答,其中 7 例达完全缓解,6 例达骨髓完全缓解伴不完全血液学恢复,6 例达部分缓解,3 例患者对 venetoclax 联合治疗无反应。发生Ⅲ~Ⅳ级血小板计数下降、白细胞减少的患者分别为 5 例和 10 例;3 例患者因Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性停药。1 例患者因过度疲乏停药。2 例患者发生实验室定义的肿瘤溶解综合征,无一例临床肿瘤溶解综合征。12 例患者死亡,中位总生存期为 8.71(95%CI 4.65~12.77)个月,1 年的预期累积总生存率为(36.6%±11.8%);7 例患者复发,中位无事件生存期为 5.23(95%CI 2.07~8.39)个月,1 年的预期累积无事件生存率为(29.7%±11.0%)。结论:Venetoclax 耐受性良好,具有较好的安全性。Venetoclax 联合去甲基化药物的靶向治疗可使复发/难治性 AML 患者获得较高的短期缓解率,从而为造血干细胞移植提供有利的时间窗。

**[关键词]** venetoclax;复发性;难治性;急性髓系白血病;疗效;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.010

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

**Efficacy and prognosis analysis of venetoclax in combination with demethylation drugs for relapsed/refractory acute myeloid leukemia**PAN Wanying<sup>1</sup> ZHANG Yingxuan<sup>2</sup> TU Sanfang<sup>1</sup> HUANG Rui<sup>1</sup> GUO Mengqi<sup>1</sup>  
HE Yingzhi<sup>1</sup> DU Jingwen<sup>1</sup> SONG Chaoyang<sup>1</sup> LI Yuhua<sup>1</sup> HUANG Yuxian<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, Zhujiang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou, 510282, China; <sup>2</sup>Southern Medical University)

Corresponding author: HUANG Yuxian, E-mail: hyx6610@163.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy, adverse events and prognosis of venetoclax in combination with demethylation drugs in treating patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia(AML). **Methods:** Clinical data of 22 patients with relapsed/refractory AML treated with venetoclax combined with demethylation drugs from July 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** The median follow-up time was 9.86 (95%CI 7.58-12.14) months. Nineteen patients achieved the best objective response, of whom 7 cases achieved complete remission, 6 cases achieved marrow complete remission with incomplete hematological recovery, and 6 cases achieved partial remission. Three patients did not respond to venetoclax combination treatment. There were 5 patients and 10 patients with grade III-IV platelet count decline and leukopenia, respectively. Three patients were discontinued due to grade III-IV hematological toxicity. One patient discontinued the drug due to excessive fatigue. Two patients developed laboratory-defined tumor lysis syndrome, and none of them had clinical tumor lysis syndrome. With 12 patients died, the median overall survival was 8.71(95%CI 4.65-12.77) months, the 1-year expected cumulative overall survival rate was(36.6%±11.8%). Seven patients relapsed, with a median event-free survival of 5.23(95%CI 2.07-8.39) months, and the 1-year expected cumulative event-free survival rate was(29.7%±11.0%). **Conclusion:** Venetoclax is well tolerated and of satisfactory safety. Targeted therapy with venetoclax in combination with demethylated drugs in patients with relapsed/refractory AML results in a higher short-term remission rate, thus providing a bridge for hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words** venetoclax; relapsed; refractory; acute myeloid leukemia; efficacy; prognosis

\*基金项目:广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(No:pdjh2020b0122)

<sup>1</sup>南方医科大学珠江医院血液科(广州,510282)

<sup>2</sup>南方医科大学

通信作者:黄宇贤,E-mail:hyx6610@163.com

Venetoclax是一种口服、强效的BCL-2选择性抑制剂,很多国内外学者尝试使用单药或联合用药治疗血液恶性肿瘤患者<sup>[1-2]</sup>,其中就包括了复发/难治性急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)。该药已于2021年2月在我国上市,但目前国内仍缺乏大样本的临床数据验证其疗效及安全性。鉴于此,本研究采用回顾性分析的方法,评估venetoclax治疗AML的疗效和安全性,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2018-07—2020-12南方医科大学珠江医院血液科收治的22例接受venetoclax联合去甲基化药物治疗的复发/难治性AML患者的临床资料。复发/难治性AML的诊断标准,根据中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组制订的《复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)》和《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》:①复发性AML诊断标准:完全缓解(CR)后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞比例 $>0.05$ (除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或髓外出现白血病细胞浸润。②难治性AML诊断标准:经过标准方案治疗2个疗程无效的初治病例;CR后经过巩固强化治疗,12个月内复发者;12个月后复发但对常规化疗无效者;2次或多次复发者;髓外白血病持续存在者。符合以下标准的患者被排除:①诊断为急性早幼粒细胞白血病;②患有活动性中枢神经系统白血病;③严重的心、肝、肾等重要器官功能障碍;④有活动性感染者。

### 1.2 治疗方案

Venetoclax采用剂量爬坡的方式给药,从50 mg/d爬坡至400 mg/d(口服,1次/d),以100~400 mg/d维持治疗。去甲基化药物(阿扎胞苷或地西他滨):阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>,d1~5;地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>,d1~5。阿糖胞苷(Ara-c)20 mg/m<sup>2</sup>,d1~10。上述药物的剂量及疗程由临床医师根据患者的病情及耐受性进行调整。定期进行血常规、肝肾功能、骨髓细胞形态学、分子生物学检查。

### 1.3 疗效评估时间及标准

骨髓评估在用药前、每个周期结束时进行。疗效评估参照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)2017版》。疗效和预后评估主要指标包括:CR、骨髓完全缓解伴不完全血液学恢复(CR<sub>i</sub>)、部分缓解(PR)、未缓解(NR);最佳客观应答率(ORR)定义为全部患者在整个随访期间最佳的客观应答率,表示为PR及以上(PR+CR<sub>i</sub>+CR);总体生存期(OS:服药第一天起至末次随访

或因任何原因死亡的时间段)和无事件生存期(EFS:服药第一天起至治疗失败、末次随访或因任何原因死亡的时间段)。

### 1.4 安全性评估标准

对患者接受venetoclax治疗时出现的所有不良反应进行监测。与治疗相关的不良事件定义为从第一次服药到停止治疗后30 d发生的不良事件。根据美国国家癌症研究所(NCI)制定的常见不良事件评价标准(CTCAE)4.03版,对不良事件进行分级(I~IV)。肿瘤溶解综合征(TLS)根据开罗和毕晓普的现行分类系统进行评估<sup>[3]</sup>。实验室定义的TLS要求在治疗开始前3 d内或治疗后7 d内出现以下代谢异常( $\geq 2$ 种):高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症。临床TLS是指实验室TLS伴有肌酐水平升高、癫痫发作、心律失常或死亡。

### 1.5 随访

随访截止日期为2021年3月20日。随访资料来自门诊、住院病历及电话随访。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料如服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以中位数(四分位数)表示。定性资料的比较采用 $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率法和二元Logistic回归分析法。对于生存预后分析,缺失的数据会作为截尾数据进行估算。OS、EFS采用Kaplan-Meier生存曲线计算。中位随访时间使用反向Kaplan-Meier法计算。所有检验均是双尾检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线及治疗情况

研究共纳入22例采用venetoclax治疗的复发/难治性AML患者,其中男13例,女9例;服药时中位年龄55(21~72)岁,60岁以上患者7例;有利预后2例,中等预后3例,不良预后17例。Venetoclax治疗剂量200(50~400) mg;总疗程数3(1~6)个;Venetoclax给药时长21(14~28) d,既往治疗次数4(1~12)次。治疗方案中,联合去甲基化药物的患者13例,联合去甲基化药物+Ara-c的患者9例。10例患者进行造血干细胞移植,用药前移植3例,用药后移植7例。5例患者既往有靶向药物治疗史。

### 2.2 疗效评估及相关性分析

中位随访时间为9.86(95%CI 7.58~12.14)个月。对于整个患者队列,19例(86.4%)患者获得最佳ORR,其中7例(31.8%)达CR,6例(27.3%)达CR<sub>i</sub>,6例(27.3%)达PR;3例(13.6%)患者对venetoclax治疗无反应,整个疗程均未缓解。在相关性分析中,年龄是否大于60岁、

性别、危险度分层、既往次数是否大于 4 次、总疗程数是否大于 3 个、在去甲基化药物基础上是否加用 Ara-c、有无移植及有无靶向药物治疗史与是否获得 CR 暂未发现存在相关性(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.3 安全性评估

对 22 例患者进行不良事件评估,结果显示大部分患者对 venetoclax 耐受,安全性可。在随访期间,22 例患者中有 7 例接受了剂量调整。①血液学不良反应:22 例患者中,发生 III~IV 级血小板计数下降、白细胞减少的患者分别为 5 例、10 例;3 例患者因 III~IV 级血液学毒性停药。②非血液学不良反应:发生率由高到低依次为低钾血症、疲乏和消化道症状;1 例患者因过度疲乏停药;2 例患者发生实验室定义的 TLS,无一例临床 TLS。

表 1 患者临床特征与 CR 的相关性分析

临床特征	CR/例		P
	否	是	
年龄			
<60 岁	10	5	1.00
≥60 岁	5	2	
性别			
男	8	5	0.65
女	7	2	
危险度分层			
有利预后	1	1	0.33
中等预后	1	2	
不良预后	13	4	
既往治疗次数			
<4 次	10	7	0.14
≥4 次	5	0	
Venetoclax 的总疗程			
<3 个	9	3	0.65
≥3 个	6	4	
治疗方案			
去甲基化药物+Ara-C	8	1	0.17
去甲基化药物	7	6	
移植情况			
无	10	2	0.83
服药前移植	0	3	
服药后移植	5	2	
靶向治疗情况			
无	11	6	1.00
有	4	1	

### 2.4 预后情况

中位随访时间 9.86(95%CI 7.58~12.14)个

月,在整个随访期间,12 例患者死亡,其中 1 例患者的白血病已获得缓解,但死于移植后 IV 度急性移植物抗宿主病;其余 11 例均为白血病未缓解/白血病晚期,其中 1 例合并肺出血及肺部感染,1 例合并脑出血,3 例合并侵袭性真菌病,5 例合并病原体未明的感染。早期(30 d)死亡率为 4.5%(1/22),该例患者死于白血病晚期合并感染。中位 OS 为 8.71(95%CI 4.65~12.77)个月,1 年的预期累积 OS 率为(36.6%±11.8%);7 例患者复发,中位 EFS 为 5.23(95%CI 2.07~8.39)个月,1 年的预期累积 EFS 率为(29.7%±11.0%)(图 1)。

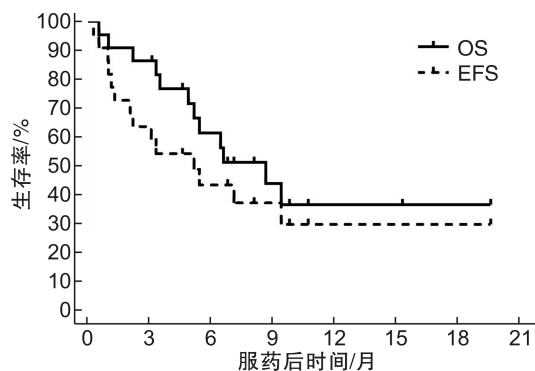


图 1 患者服药后的生存情况

### 3 讨论

AML 是血液系统常见的恶性疾病,以老年患者居多<sup>[4-5]</sup>,原发耐药率达 10%~40%,且复发率高<sup>[6]</sup>。患者一旦进展为复发/难治性 AML,其中位生存时间往往仅有 3~6 个月,因而复发/难治性 AML 的治疗面临着诸多挑战<sup>[7]</sup>。随着对耐药和复发机制的深入研究,越来越多的靶向药物用于治疗复发/难治性 AML。其中,venetoclax 是 BCL-2 的选择性 BH3 模拟抑制剂,单药可以显著诱导 AML 细胞凋亡,联合去甲基化药物在体外对 AML 细胞系也有显著的活性<sup>[8]</sup>。

国外文献报道,venetoclax 联合用药治疗复发/难治性 AML 的反应率为 18%~63.6%<sup>[9-10]</sup>,复合完全缓解率为 51%~52%<sup>[11-14]</sup>。此外,venetoclax 与低甲基化药物或小剂量 Ara-c 联合治疗不适合强化化疗的初治、老年 AML 患者的有效性同样得到证实,其 ORR 为 80%~89%,复合完全缓解率可达 62%~73%<sup>[9,15]</sup>。Venetoclax 治疗 AML 具有较好的疗效和安全性,有望成为治疗 AML 的一种新选择。但目前国内关于 venetoclax 治疗 AML 的文献多为个案或者病例组报道<sup>[16-17]</sup>,少有对较大样本数据的归纳汇总。基于此,本研究通过回顾性分析的方法,将本中心使用 venetoclax 联合去甲基化药物治疗的复发/难治性 AML 患者的临床数据进行归纳总结,以期为国内医师拓

宽治疗思路。

安全性评估结果显示,本队列患者血液学不良事件较非血液学不良事件多见,以 I ~ II 级为主,无需特殊处理。在 III ~ IV 级血液学不良反应中,白细胞减少的发生率最高,达 45.5%。3 例患者因 III ~ IV 级血液学不良事件停药,其余患者经过减量或短暂停药即可恢复。非血液学不良事件以低钾血症、疲乏和消化道症状为主,无患者发生抽搐。据文献报道,由于 venetoclax 具有强效的抗肿瘤活性,TLS 成为 venetoclax 临床应用的一大阻碍<sup>[1]</sup>。本中心通过对患者采用剂量缓慢递增的给药方法,大大减少了 TLS 的发生率,仅 2 例患者发生实验室定义的 TLS,以高尿酸血症、高磷血症和低钙血症为主;无患者发生临床 TLS。综上可见 venetoclax 耐受性良好,具有很好的安全性。

在整个随访期间,本研究 22 例 AML 患者的最佳 ORR 为 86.4% (19/22),复合完全缓解率(CR+CRi)为 59.1%。3 例 AML 患者对 venetoclax 治疗无反应,其中 2 例患者死于白血病未缓解合并感染,1 例患者死于白血病晚期合并脑出血,其 OS 分别为 0.62、1.08 和 9.47 个月。与文献报道的数据作历史对照分析<sup>[9-14]</sup>,本研究复发/难治性 AML 患者的最佳 ORR 和复合完全缓解率均高于既往研究报道,说明 venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性 AML 的疗效值得肯定。但需要注意的是,本研究的病例数仍偏少,且为单臂回顾性研究,上述结论仍需大样本的前瞻性、随机对照临床研究进一步予以验证。在本队列患者中,已知的各项临床特征,包括在去甲基化药物基础上是否加用 Ara-c 与是否获得 CR 暂未发现存在相关性。由此推测,对于本队列患者,在 venetoclax 联合去甲基化药物基础上加用 Ara-c 后,并不能明显提高 CR 率。

据美国盖尔市白血病研究中心报道,接受 venetoclax 联合去甲基化药物治疗的 33 例复发/难治性 AML 患者 1 年的 OS 率为 53%<sup>[10]</sup>。另一项纳入 40 例以 venetoclax 为基础治疗复发/难治 AML 患者的回顾性研究结果显示,该队列患者的中位生存期为 6.6 个月<sup>[7]</sup>。而在本研究中位随访时间达 9.86 个月的观察随访中,22 例患者的中位 OS 为 8.71(95%CI 4.65~12.77)个月,1 年的预期累积 OS 率为(36.6%±11.8%)。由此可见,本研究中复发/难治 AML 患者的中位生存期高于文献报道,但 1 年的预期生存率并不如文献报道的高。究其原因,一方面可能是因为本研究的复发/难治 AML 患者早期对 venetoclax 敏感,后期对其产生耐药性,从而出现原发病进展合并感染,或者内脏出血,导致患者死亡;另一方面或许是因为病例数仍偏少,其长期预后仍需扩大病例数及长期随

访观察。

综上所述,本研究结果初步显示,venetoclax 耐受性良好,具有较好的安全性。复发/难治性 AML 患者接受含 venetoclax 联合去甲基化药物的靶向治疗,可获得较高的缓解率。但其缓解持续时间有限,在治疗后期可能需要联合更加有效的治疗方法,如在 venetoclax 治疗缓解后,序贯造血干细胞移植,可能是该类患者获得疾病较长缓解期的一种值得尝试的方向。

#### 参考文献

- [1] Scheffold A, Jebaraj BMC, Stilgenbauer S. Venetoclax: targeting BCL2 in hematological cancers[J]. Recent Results Cancer Res, 2018, 212: 215-242.
- [2] 金洁. 急性髓细胞白血病的新药治疗[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 174-176.
- [3] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19): 1844-1854.
- [4] Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2009, 361(13): 1235-1248.
- [5] 魏辉, 杨秒, 李寿芸. 老年急性髓系白血病的整体治疗策略[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(5): 297-301.
- [6] Thol F, Schlenk RF, Heuser M, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2015, 126(3): 319-327.
- [7] 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.
- [8] Bogenberger JM, 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.
- [9] 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-e736.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously un-

- treated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1277-1284.
- [13] 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.
- [14] Choi JH, Bogenberger JM, Tibes R. Targeting apoptosis in acute myeloid leukemia: current status and future directions of BCL-2 inhibition with venetoclax and beyond[J]. *Target Oncol*, 2020, 15(2):147-162.
- [15] 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.
- [16] 李可昕, 盘婉盈, 吴少杰, 等. 吉列替尼联合 VAA 方案治疗 FLT3-ITD 突变的难治性急性髓系白血病 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3):202-204.
- [17] 雷芳, 费小明, 陆益龙, 等. 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[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):44-47.

(收稿日期:2021-04-26)

(上接第 649 页)

- [7] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8):563-568.
- [8] Münz C. Immune Control and Vaccination against the Epstein-Barr Virus in Humanized Mice[J]. *Vaccines*, 2019, 7(4):217.
- [9] Forrest C, Hislop AD, Rickinson AB, et al. Proteome-wide analysis of CD8+ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(9):e1007110.
- [10] David P, Megger DA, Kaiser T, et al. The PD-1/PD-L1 Pathway Affects the Expansion and Function of Cytotoxic CD8+ T Cells During an Acute Retroviral Infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:54.
- [11] Chatterjee B, Deng Y, Holler A, et al. CD8+ T cells retain protective functions despite sustained inhibitory receptor expression during Epstein-Barr virus infection in vivo [J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(5):e1007748.
- [12] Barros MHM, Vera-Lozada G, Segges P, et al. Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBV Infection in T Cells and Deep Characterization of Immune Profiles [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:146.
- [13] Meckiff BJ, Ladell K, McLaren JE, et al. Primary EBV Infection Induces an Acute Wave of Activated Antigen-Specific Cytotoxic CD4+ T Cells[J]. *J Immunol*, 2019, 203(5):1276-1287.
- [14] Bénéchet AP, De Simone G, Di Lucia P, et al. Dynamics and genomic landscape of CD8+ T cells undergoing hepatic priming[J]. *Nature*, 2019, 574(7777):1-6.
- [15] Worth AJ, Houldcroft CJ, Booth C. Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(4):559-576.
- [16] 姜涛, 李黎平, 易思思, 等. 穿孔素和颗粒酶 B 在儿童传染性单核细胞增多症肝损伤中的表达及意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9):1956-1959.

(收稿日期:2021-01-24)