

维奈克拉联合去甲基化药物治疗髓系肉瘤 5 例 临床疗效及安全性分析*

宋宝全¹ 宗李红¹ 孔金玉¹ 孔欣¹ 张剑¹ 陈君² 仇惠英¹

[摘要] 目的:探讨维奈克拉联合去甲基化药物治疗髓系肉瘤的有效性及安全性。方法:纳入 5 例髓系肉瘤患者,其中初诊患者 2 例,复发难治患者 2 例,造血干细胞移植后 1 例。3 例给予维奈克拉联合地西他滨,2 例给予维奈克拉联合阿扎胞苷,分析临床疗效及安全性。结果:5 例患者治疗后病灶超声影像学消失,4 例伴有骨髓侵犯均获得完全缓解,不良反应主要为骨髓抑制。截至随访终止日期,4 例患者存活,1 例患者后因本病复发死亡。结论:维奈克拉联合去甲基化药物治疗髓系肉瘤可取得较好的临床疗效,且无明显不良反应。

[关键词] 髓系肉瘤;维奈克拉;去甲基化药物;造血干细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.005

[中图分类号] R733 [文献标志码] A

Efficacy and safety of venetoclax and hypomethylating agents in myeloid sarcoma

SONG Baoquan¹ ZONG Lihong¹ KONG Jinyu¹ KONG Xin¹
ZHANG Jian¹ CHEN Jun² QIU Huiying¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Suzhou, 215000, China; ²Yongding Hospital of Soochow)

Corresponding author: QIU Huiying, E-mail: qiuhuiying@aliyun.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of venetoclax and hypomethylating agents in the treatment of myeloid sarcoma. **Methods:** The clinical data of 5 patients with myeloid sarcoma treated with venetoclax and hypomethylating agents were retrospectively analyzed, among them one patient was isolated myeloid sarcoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation, the others were accompanied by bone marrow involvement. **Results:** All the patients got lesions disappeared, 4 cases with bone marrow invasion achieved complete remission, and the main adverse events were bone marrow suppression. By the end of follow-up, four patients were alive and one patient died of subsequent recurrence. **Conclusion:** The combination of venetoclax and hypomethylating agents can achieve good clinical efficacy in the treatment of myeloid sarcoma, without significant adverse events.

Key words myeloid sarcoma; venetoclax; hypomethylating agents; hematopoietic stem cell transplantation

髓系肉瘤为髓系前体细胞在骨髓以外部位形成的髓系细胞肿块,伴或不伴骨髓侵犯,髓系肉瘤在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中发病率为 2.5%~9.1%,其中 AML 异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后发病更为常见,约占 15%^[1-2]。大部分髓系肉瘤与 AML 同时发生,部分患者可孤立性起病^[3]。髓系肉瘤受累

可在任何部位出现,其中最常涉及软组织、中枢神经系统、皮肤、淋巴系统等。根据髓系肉瘤是否累及骨髓,其治疗策略多为局部放疗联合化疗方案^[4-5]。维奈克拉(venetoclax, VEN)是一种选择性小分子 BCL-2 抑制剂,目前 VEN 和去甲基化药物(hypomethylating agents, HMAs)联合方案在新诊断老年和(或)不耐受强化疗 AML 患者以及复发难治 AML 患者中发挥重要作用^[6-8]。但 VEN 联合 HMAs 方案治疗髓系肉瘤鲜有报道。我们总结 5 例 VEN 联合 HMAs 方案治疗髓系肉瘤患者的临床资料,探讨其临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2021 年 2 月至 2022 年 6 月来我科治疗

*基金项目:江苏省老年健康科研项目(No:LKM2023015);
苏州市科技发展规划(医学创新应用研究)(No:
SKY2022134)

¹苏州大学附属第一医院血液内科,江苏省血液研究所,
国家血液系统疾病临床医学研究中心(江苏苏州,215000)

²苏州市永鼎医院

通信作者:仇惠英, E-mail: qiuhuiying@aliyun.com

的髓系肉瘤患者共 5 例,其中男 2 例,女 3 例。患者的诊断依据参照 2016 年修订的世界卫生组织造血和淋巴系统肿瘤的分类标准。所有患者均行组织包块活检,病理组织行免疫组织化学染色。所有患者采用彩色多普勒、CT、MRI 或 PET-CT 等评估侵犯部位。同时均完善骨髓穿刺检查,了解有无骨髓侵犯。

1.2 治疗方案及疗效评估

治疗方案:5 例患者中 3 例患者采用 VEN 联合地西他滨(decitabine, DAC)方案,具体方案:VEN 100 mg d1,200 mg d2,400 mg d3~28, DAC 20 mg/m²,d1~5;2 例患者采用 VEN 联合阿扎胞苷(azacitidine, AZA)方案,具体方案:VEN 100 mg d1,200 mg d2,400 mg d3~28, AZA 75 mg/m², d1~7,根据骨髓抑制及 CYP 抑制剂联合使用情况调整 VEN 使用剂量,重度粒细胞缺乏合并重度感染时暂停口服 VEN。

疗效评估:髓外病灶通过彩色多普勒、CT、MRI 或 PET-CT 评估肿块变化,具体为:P1、P4 患者颈部淋巴结浸润予以彩色多普勒和 PET-CT 评估,P2 患者肺部浸润予以胸部 CT、PET-CT 评估,P3 患者眼眶内直肌患者予以 MRI 评估,P5 患者皮肤浸润予以彩色多普勒评估。骨髓评估参照

AML 评估标准分为完全缓解(complete remission, CR),CR 伴血液学不完全恢复(CR with incomplete hematological recovery, CRi),形态学无白血病状态(morphological absence of leukemia status, MLFS)和部分缓解(partial remission, PR)。

1.3 随访和病程转归

患者生存情况来自电话随访、查阅门诊和住院病历。随访截止时间为 2022 年 9 月 1 日,中位随访时间为 15(10~18)个月。总生存期定义为从 VEN 开始治疗至任何原因死亡或随访终止时间。

2 结果

2.1 患者临床特征

共分析 5 例髓系肉瘤患者,其中男 2 例,女 3 例,中位年龄 43(39~52)岁,4 例患者伴有骨髓侵犯(其中 1 例 AML-M2,2 例 AML-M4,1 例 AML-M5),1 例为 allo-HSCT 后孤立性发病。4 例骨髓侵犯髓系肉瘤患者中,2 例患者为初诊(1 例临床表现为颈部淋巴结病变,1 例表现为颈部皮肤病变),2 例患者为复发难治 AML 复发中起病(1 例为肺部支气管浸润,1 例为颈部淋巴结病变),2 例患者既往化疗疗程数分别为 3 次和 2 次。5 例患者病检组织 MPO 染色均为阳性,CD3、CD19 均阴性。5 例患者的基本临床特征详见表 1。

表 1 5 例髓系肉瘤患者的基本临床特征

序号	性别	年龄 / 岁	AML 分层 (ELN)	突变或融合基因	WBC / (×10 ⁹ /L)	治疗方案	复发难治 AML	是否移植	侵犯部位	骨髓侵犯	免疫组织化学结果
1	女	39	高危 (M4)	复杂核型	6.83	IA、HAG	是	否	颈部淋巴结	原幼 47%	MPO ⁺ 、CD34 ⁺ 、C117 ⁺ 、BCL2 ⁺ 、CD3 ⁻ 、CD20 ⁻ 、Ki-67(60%)
2	男	43	低危 (M2)	CEBPA 双突变	104.00	IAC、中剂量 Ara-c、中剂量 Ara-c	是	否	肺部	原幼 10%	MPO ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD117 ⁺ 、CD3 ⁻ 、CD20 ⁻ 、Ki-67(40%~60%)
3	女	40	高危 (M5)	FLT3-ITD (AR=0.67)	19.57	IA、索拉非尼+HAA、FA、HSCT	否	是	眼眶内直肌	未累及	MPO ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD1a ⁻ 、CD3 ⁻ 、CD19 ⁻ 、CD15 ^{dim} 、Ki-67(53%)
4	男	45	中危 (M5)	阴性	2.20	初诊	否	否	颈部淋巴结	原幼 93%	CD45 ⁺ 、MPO ⁺ 、CD117 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD3 ⁻ 、Ki-67(>70%)
5	女	52	中危 (M4)	DNMT3A、IDH2	3.94	初诊	否	否	皮肤	原幼 58%	MPO ⁺ 、CD34 ⁺ 、BCL2 ⁺ 、CD3 ⁻ 、CD22 ⁻ 、Ki-67(70%)

IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;HAG:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子;IAC:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+克拉屈滨;Ara-c:阿糖胞苷;HAA:高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷;FA:氟达拉滨+阿糖胞苷。

2.2 治疗反应

2 例初诊髓系肉瘤伴骨髓侵犯患者,予以 1 个疗程 VEN+DAC 方案,患者获得骨髓微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性,髓外浸

润影像学消失,其中 1 例患者予以中剂量 Ara-c 为基础的巩固 2 个疗程后,DAC 维持治疗;1 例患者予以中剂量 Ara-c 为基础的巩固 2 个疗程后行 HLA 单倍体相合造血干细胞移植(Haplo-

HSCT)(女供母)。2 例髓系肉瘤伴骨髓侵犯为复发难治 AML 患者,予以 1 个疗程 VEN+AZA 方案,2 例患者均获得骨髓 MRD 阴性,髓外病灶消失,予以中剂量 Ara-c 或 VEN+AZA 为基础的方案巩固 1 个疗程后行 Haplo-HSCT,其中 1 例患者移植后 4 个月本病复发,再诱导过程中因肺部感染死亡。1 例孤立性髓系肉瘤为移植后患者,1 个疗

程 VEN+DAC 方案后眼部肿块达 PR,后予以交替供体淋巴细胞输注(DLI)和 VEN+DAC 方案 2 个疗程及局部放疗 1 次后,MRI 提示肿块消失(表 2)。对初诊高白 P5 患者($WBC \geq 100 \times 10^9/L$)和高危组 AML(P1 和 P3),常规进行 3~4 次腰穿+鞘注(含 Ara-c+地塞米松方案)预防可能发生的中枢神经系统白血病。

表 2 5 例髓系肉瘤患者的治疗及转归

序号	治疗方案	骨髓评估	髓外表现	后续治疗	随访时间/月	转归(死亡原因)
1	VEN+AZA	MRD 阴性	CR	中剂量 Ara-c、Haplo-HSCT	10	死亡(复发、感染)
2	VEN+AZA	MRD 阴性	CR	VEN+AZA、Haplo-HSCT	12	存活
3	VEN+DAC	未评估	PR	DLI、VEN+DAC、放疗、VEN+DAC、DLI	15	存活
4	VEN+DAC	MRD 阴性	CR	DAC+中剂量 Ara-c、中剂量 Ara-c、DAC	15	存活
5	VEN+DAC	MRD 阴性	CR	DAC+中剂量 Ara-c、中剂量 Ara-c+ 去甲氧柔红霉素、Haplo-HSCT	18	存活

2.3 安全性及不良反应

5 例髓系肉瘤患者均未发生肿瘤溶解综合征,其中 4 例出现 3/4 级中性粒细胞减少,3 例出现 3/4 级血小板减少;2 例患者出现无明显感染灶发热,经验抗感染后体温控制;1 例患者出现肺部感染,抗感染后病灶肺部消失。所有患者均未见明显脏器功能异常改变。

2.4 转归

截至随访日期,5 例患者中位随访时间 15 (10~18)个月,3 例患者接受 allo-HSCT,其中死亡 1 例(因移植后本病复发死亡),1 例未移植患者定期 DAC 维持化疗,1 例孤立性髓系肉瘤患者定期使用 HMAs 维持治疗。

3 讨论

髓系肉瘤作为 AML 的一种独特亚型,涉及皮肤、淋巴结、胃肠道、骨骼、软组织和睾丸等多部位髓外病变^[9]。髓系肉瘤可先于 AML 或与 AML 同时发生,部分髓系肉瘤患者可伴发骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤或慢性髓系白血病的急性转化等。约 20% 的新生髓系肉瘤患者发生复杂的细胞遗传学,常见的染色体异常包括(8,21)(q22;q22),inv(16),11q23,t(9;11),(8;17)等,同时可伴有 FLT3-ITD(约 15%)、DNMT3A(约 20%)或 NPM1(约 28%)等分子学突变^[10-12]。目前认为髓系肉瘤患者的预后很差,大多数患者如果不及时治疗,最终会在中位时间 7(5~12)个月发展为 AML^[13]。由于髓系肉瘤的罕见性和缺乏随机对照研究,其治疗策略尚无共识,考虑到几乎大部分髓系肉瘤患者最终都会发展为 AML,因此对髓系肉瘤的治疗方案采用 AML 样方案,如包含柔红霉素和(或)Ara-c 方案^[14-15]。对于不适合强化治疗的患者,在一个小病例系列研究中,HMAs 和(或)分子

靶向药物(FLT3-ITD、IDH1、GO 单抗等)在 1 个或多个周期后能够诱导髓系肉瘤的临床缓解,对通过 AML 诱导方案获得 CR 的髓系肉瘤患者,进行 allo-HSCT,对于无论孤立性髓系肉瘤还是伴有骨髓侵犯的髓系肉瘤,5 年总生存率可以达 50% 左右^[16-17]。因此探索髓系肉瘤的诱导化疗方案,为进一步实施造血干细胞移植显得尤为重要。

VEN 作为首个具有高亲和性靶向肿瘤细胞凋亡独特作用机制的口服 BCL-2 抑制剂,通过直接与 BCL-2 蛋白结合,释放游离促凋亡蛋白,启动凋亡级联反应,导致线粒体外膜的通透性改变,并释放细胞色素 C,进一步激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase),导致肿瘤细胞凋亡^[18-20]。VEN 为基础的联合化疗目前作为不适合或拒绝接受强诱导化疗或年龄>75 岁的新诊断 AML 的首要选择。目前有研究报道 VEN 联合 HMAs 在髓系肉瘤中能够获得 45%(CR+CRi)的治疗反应率,同时对中枢神经系统白血病也有很好的疗效^[21-22]。因此我们认为 VEN 能够有效穿透髓系肉瘤中肿瘤微环境和血脑屏障,在髓系肉瘤治疗中发挥重要作用。本研究纳入 5 例髓系肉瘤患者,其中 2 例初诊患者,2 例复发难治患者,1 例造血干细胞移植后孤立性髓系肉瘤;在遗传分子学方面,1 例伴有复杂染色体核型,1 例伴有 FLT3-ITD,1 例伴有 DNMA3A,与既往相关研究一致。4 例伴骨髓侵犯髓系肉瘤患者予以 1 个疗程 VEN 联合 HMAs 诱导后获得骨髓 CR 状态,同时髓外肿块影像学表现消失,其中 3 例患者行半相合造血干细胞移植(1 例移植后本病复发后感染死亡),1 例巩固治疗后 DAC 维持治疗中;1 例孤立性髓系肉瘤为造血干细胞移植后复发,予以 1 个疗程 VEN 联合 DAC 后,眼部肿块达 PR,随后交替联合 DLI 治疗后局部症

状完全消失。5 例患者中位随访时间 15(10~18)个月,目前 4 例存活。

本研究结果初步证实 VEN 联合 HMAs 对髓系肉瘤患者,无论是否累及骨髓均有良好的临床疗效且耐受性好,能够快速达到骨髓 MRD 阴性并且伴随髓外病灶的消退。本研究只是小样本回顾性分析,且随访时间短,需要大样本前瞻性、随机对照研究进一步明确加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Solh M, Solomon S, Morris L, et al. Extramedullary acute myelogenous leukemia[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(5):333-339.
- [2] Begna KH, Kittur J, Yui J, et al. De novo isolated myeloid sarcoma; comparative analysis of survival in 19 consecutive cases[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(3):413-416.
- [3] Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2020, 22(7):75.
- [4] Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, et al. Myeloid Sarcoma[J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(4):224-229.
- [5] Cunningham I, Hamele-Bena D, Guo Y, et al. Extramedullary leukemia behaving as solid cancer: clinical, histologic, and genetic clues to chemoresistance in organ sites[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11):1200-1207.
- [6] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7):617-629.
- [7] 杨莉莉,王淑君,胡婉贞,等.阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(7):512-516, 521.
- [8] Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy; a phase 3 randomized placebo-controlled trial[J]. *Blood*, 2020, 135(24):2137-2145.
- [9] Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(14):3785-3793.
- [10] Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved[J]. *Blood Rev*, 2021, 47:100773.
- [11] Eckardt JN, Stölzel F, Kunadt D, et al. Molecular profiling and clinical implications of patients with acute myeloid leukemia and extramedullary manifestations[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):60.
- [12] Ramia de Cap M, Wu LP, Pihan GA, et al. NPM1 mutations may be associated with adverse outcome in the setting of myeloid neoplasms with complex karyotype[J]. *Leuk Res*, 2022, 123:106965.
- [13] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(5):263-267.
- [14] Ye F, Zhang H, Zhang W, et al. Clinical characteristics, pathology features and outcomes of pediatric myeloid sarcoma; A retrospective case series[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:927894.
- [15] Ball S, Knepper TC, Deutsch YE, et al. Molecular annotation of extramedullary acute myeloid leukemia identifies high prevalence of targetable mutations[J]. *Cancer*, 2022, 128(21):3880-3887.
- [16] Lazzarotto D, Candoni A, Fili C, et al. Clinical outcome of myeloid sarcoma in adult patients and effect of allogeneic stem cell transplantation. Results from a multicenter survey[J]. *Leuk Res*, 2017, 53:74-81.
- [17] Zhao H, Dong Z, Wan D, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):6752.
- [18] 龚敏,吴迪,李秋柏,等.维奈克拉治疗急性髓系白血病的疗效与安全性的单中心真实世界研究[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5):359-363.
- [19] Stevens B, Pollyea DA. Venetoclax response prediction in acute myeloid leukemia: are we *Finnish*-ed with uncertainty? [J]. *Haematologica*, 2023, 108(7):1715-1717.
- [20] Kuusanmaki H, Kytola S, Vanttinen I, et al. *Ex vivo* venetoclax sensitivity testing predicts treatment response in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2023, 108(7):1768-1781.
- [21] Otoukesh S, Zhang J, Nakamura R, et al. The efficacy of venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia with extramedullary involvement[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(8):2020-2023.
- [22] Li Y, Dai H, Yao D, et al. Central nervous system relapse of acute promyelocytic leukemia treated by oral Venetoclax with Azacitidine achieved complete remission[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(8):1865-1867.

(收稿日期:2023-01-04)