

Venetoclax 联合阿扎胞苷治疗老年急性髓系白血病/髓系肉瘤三例报告并文献复习

田发青¹ 张连生² 李举亨¹ 唐玫琴¹ 蒋剑¹ 成小慧¹ 张旭昌¹ 江曼¹

¹深圳市龙岗区人民医院血液内科 518172; ²兰州大学第二医院血液内科 730030

通信作者:张连生, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn

基金项目:2019 年深圳市科创委深圳市基础研究项目(JCYJ20180306170407292); 2018

广东省医学科研基金面上项目(B2018150)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.016

Venetoclax combined with azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia or myeloid sarcoma: Three cases reports and literature review

Tian Faqing¹, Zhang Liansheng², Li Juheng¹, Tang Meiqin¹, Jiang Jian¹, Cheng Xiaohui¹, Zhang Xuchang¹, Jiang Man¹

¹Department of Hematology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518172, China;

²Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

老年急性白血病患者多合并基础疾病,不能耐受常规治疗方案,治疗困难,预后极差。文献报道去甲基化药物阿扎胞苷单药治疗急性髓系白血病(AML)可获得生存优势^[1]。靶向 BCL-2 抑制剂 Venetoclax 已用于 AML 的治疗^[2-3],国外研究结果显示 Venetoclax 联合阿扎胞苷可提高老年 AML 患者的疗效^[4],但国内鲜有报道。近期我们以 Venetoclax 联合阿扎胞苷方案连续成功治疗 3 例 AML/髓系肉瘤患者,报告如下。

病例资料

例 1,女,88 岁。因“发现白细胞升高、血小板减少 1 d”,于 2019 年 11 月 10 日收入本科。既往有退行性瓣膜病、二尖瓣及三尖瓣中重度反流、快心室率房颤、心功能 II ~ III 级、高血压病 2 级(极高危)、肾功能不全等病史,长期服用利伐沙班、比索洛尔、培哌普利叔丁胺片、螺内酯、氢氯噻嗪片治疗。入院血常规:WBC 53.7×10⁹/L、HGB 94 g/L、PLT 37×10⁹/L。骨髓象:原始及幼稚单核细胞占 88.2%,符合急性单核细胞白血病(M_{5b});免疫表型为 CD34⁻、CD117⁺、CD33⁺、HLA-DR⁺、CD13⁺;单核细胞占 71.3%,免疫表型为 CD34⁻、CD117⁻、CD33⁺、HLA-DR⁺、CD14⁹⁺、CD36⁺、CD64⁺、CD7⁻、CD56⁻、CD11b⁺、CD13⁺、CD4⁹⁺。染色体核型分析:46,XX[20]。FISH:检测到 CBFβ 基因分离重排,5q⁻、7q⁻、+8、20q⁻、NPM1、FLT3-ITD、c-KIT 与 CEBPα 等突变均(-);白血病 56 种融合基因(BCR-ABL、PML-RARα、FIP1L1-PDGFR、CBFβ-MYH11、SET-CAN、AML1-MTG16、TEL-AML1、AML-ETO、DEK-CAN、NPM1-MLF、TCF3-HLF、ETV-JAK2、CALM-AF10、SIL-TAL1,及 NUP98-PMX1、HoxA9、A11、A13、C11、D13,以及 MLL/AF4、5、6、9、10、17、ENL、ELL、AFX、AF1q、AF1p、SEPT6 等):WT1 基因过度表达,余

阴性。ASXL1 基因突变检测(-)。2019 年 11 月 18 日开始使用 Venetoclax(第 1、2 天分别 100、200 mg,其后 400 mg,每日 1 次,口服,下同),11 月 21 日开始使用阿扎胞苷 100 mg(75 mg/m²)每日 1 次,其中 11 月 24-26 日日因粒细胞缺乏(粒缺)停药后继续治疗,阿扎胞苷总剂量 700 mg。入院期间咳嗽咳痰、畏寒发热,给予亚胺培南西司他丁、利奈唑胺及米卡芬净抗感染,以及纠正心功能衰竭等治疗,11 月 31 日疗程结束出院,出院后继续接受 Venetoclax 治疗(400 mg 每日 1 次,口服)。12 月 16 日血常规:WBC 5.17×10⁹/L、HGB 98 g/L,PLT 283×10⁹/L,3 月 21 日回报血常规正常,提示完全缓解(CR)。患者目前仍以 Venetoclax 单药治疗。

例 2,男,71 岁。主因“间断胸痛,发现左胸壁肿块 1 个月”于 2019 年 12 月 15 日收入我科。患者 2019 年 9 月因气促、乏力、纳差,胸水结核快速培养(+),在当地医院诊断为“继发性肺结核(空洞型),双肺涂(-);结核性胸膜炎,右侧胸水结核杆菌培养阳性”,给予异烟肼、乙胺丁醇、利福喷丁、左氧氟沙星正规抗结核治疗。1 个月后扪及左胸壁肿块伴疼痛,11 月 2 日胸部 CT 检查示:左上前胸壁肿块,约 6 cm×8 cm,肋骨骨质破坏并左腋窝淋巴结肿大。肿物穿刺活检提示髓系肉瘤,免疫组化:MPO⁺、CD43⁺、CD38⁺、Lambda⁺、Kappa⁺、CD138⁺、CD20⁻、CD79a⁻、Pax-5⁻、CD2⁻、CD7⁻、TdT⁻、CD10⁻、CK⁻、Myogenin⁺、Des⁻、S-100⁻、Melanoma⁻、Ki-67⁺(大于 80%)。患者有“乙肝小三阳”病史多年。我科骨髓细胞形态学、流式细胞术(FCM)、免疫学、细胞及分子遗传学等检查未见异常,分别于 2019 年 12 月 17 日、2020 年 2 月 12 日、2020 年 3 月 12 日给予阿扎胞苷[100 mg(59 mg/m²)每日 1 次×9 d]联合 Venetoclax 治疗。患者 1 个疗程后左胸壁肿物完全消失,提示 CR,但影像学检查提示肋骨骨质破坏未明

明显改善。治疗期间患者均出现粒缺,给予G-CSF升白细胞治疗及Venetoclax减量后很快恢复。利福喷丁为肝微粒体酶强烈诱导剂,可能影响Venetoclax等药物疗效,故停用利福喷丁改为阿米卡星抗结核治疗。患者3个疗程后骨髓涂片、FCM等检查仍阴性,影像学检查未提示复发。近期拟再次入院继续下一疗程治疗。

例3,女,78岁。因“肺部感染”住我院呼吸内科,2020年2月27日血常规:WBC $93.4 \times 10^9/L$ 、HGB 47 g/L、PLT $35 \times 10^9/L$;骨髓象:单核细胞占70.0%,其中原始幼稚单核细胞占49.0%,提示AML-M_{5b},于2020年2月28日转入我科。既往有高血压、糖尿病、冠心病病史,长期服用降压、降糖药物;有陈旧性小脑梗死、精神障碍性疾病、阿尔茨海默病等病史;有腰椎外伤手术史、“右侧第4~8前肋骨陈旧性骨折”、2019年6月6日“左股骨骨折手术”史及“地中海贫血”等病史。患者近1年有反复“肺部感染”史,生活不能自理。入院后FCM检查:CD34⁺细胞占有核细胞总数约22.8%,其免疫表型为CD34⁺、CD117⁺、CD33⁺、HLA-DR⁺、CD13⁺、CD56⁺、CD64⁺;单核细胞约占61.6%,其免疫表型为CD34⁻、CD117⁺少量、CD33⁺、HLA-DR⁺、CD13⁺、CD14⁺、CD36⁺、CD64⁺、CD7⁻、CD56⁺、CD11b⁺、CD4⁺。染色体核型分析:46,XX,inv(16)(p13q22)[10];FISH:检测到CBFβ基因分离重排,5q-、7q-、+8、20q-、NPM1、FLT3-ITD、c-KIT与CEBPa等突变均(-);56种白血病融合基因检测提示CBFβ-MYH11(+),WT1基因过表达。ASXL1基因突变检测(-)。患者转入我科后给予羟基脲降白细胞治疗,仍咳嗽、发热、痰液黏稠,给予亚胺培南、利奈唑胺及米卡芬净抗感染治疗。3月2日患者出现意识障碍、呼吸衰竭,紧急气管插管后转入ICU,在呼吸机辅助呼吸基础上,3月3日给予Venetoclax鼻饲治疗,3月7日开始联合阿扎胞苷[100 mg(59.8 mg/m²)每日1次×9 d]去甲基化治疗。患者3月9日发生粒缺($0.3 \times 10^9/L$),3月30日脱离粒缺,在此期间Venetoclax减量,同时给予升白细胞治疗。患者治疗期间多次发热,痰培养分别培养出多药耐药铜绿假单胞菌、产吡啶素金黄色杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌及假丝酵母菌等,积极调整抗生素,继续呼吸机辅助通气及吸痰等处理,感染控制,多次脱机失败后,于4月8日全身麻醉下行气管切开术辅助通气,4月15日转回血液内科。患者4月7日骨髓涂片提示CR,微小残留病(MRD)检测:FCM检测的MRD阴性,CBFβ-MYH11融合基因定量0.010%。目前开始第2个疗程治疗。

讨论及文献复习

阿扎胞苷不仅可抑制DNA甲基转移酶,抑制DNA甲基化,而且也整合到RNA上,抑制RNA甲基化,抑制蛋白合成^[5]。因此,阿扎胞苷有良好的调控白血病细胞分化作用,促进凋亡。阿扎胞苷治疗老年AML不良反应小,与地西他滨比较,CR及CR伴血细胞不完全恢复(CRi)虽无明显差异,中位生存期及1年总生存(OS)率明显升高,但阿扎胞苷联合其他细胞毒药物治疗AML,疗效并未明显提高^[6]。目前

阿扎胞苷联合其他靶向药物如BCL-2抑制剂等临床研究结果引人注目^[4,7]。本组3例患者中,例1合并二尖瓣、三尖瓣中重度关闭不全及心功能不全,例2合并空洞型肺结核及结核性胸膜炎,例3合并高血压、糖尿病、冠心病、阿尔茨海默病以及“肺部感染、呼吸衰竭”,均不能耐受常规化疗方案,故选择不良反应低地去甲基化药物及联合Venetoclax治疗。

BCL-2蛋白家族抗凋亡成员包括BCL-2、BCL-2-XL、MCL-1、BCL-w等,促凋亡成员分为多结构域蛋白(如Bax、Bak等)和唯BH3结构蛋白。BCL-2与Bax/Bak结合则使Bax/Bak失活,从而抑制凋亡信号传递,而BCL-2与唯BH3结构蛋白竞争性结合后,则使Bax/Bak释放,导致线粒体外膜形成孔洞,使线粒体内促凋亡分子外流,激活线粒体凋亡途径,促进细胞凋亡^[8-9]。BCL-2广泛表达于各种肿瘤细胞,国内外研究均证实AML细胞表达BCL-2明显增加,我们在前期研究中以MicroRNA-497抑制骨髓瘤细胞BCL-2表达,可明显促进骨髓瘤细胞凋亡^[10]。BCL-2抑制剂Venetoclax为人工合成的小分子片段,通过模拟唯BH3结构蛋白募集并特异性结合BCL-2^[8],因此抑制BCL-2功能,单药即可显著诱导AML细胞系细胞凋亡,数小时内即可发生^[11]。目前BCL-2抑制剂在慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及AML临床研究中均获得令人鼓舞的疗效。

NCT02203773多中心研究^[4],共纳入不适合密集强化化疗的145例AML患者(≥65岁),其中49%患者伴有预后不良细胞遗传学异常,Venetoclax分别以400、800、1200 mg联合地西他滨(20 mg/m²,第1~5天)或阿扎胞苷(75 mg/m²,第1~7天),结果显示67%的患者获得CR,Venetoclax 400 mg剂量组CR+CRi率约73%,伴不良细胞遗传学异常及>75岁患者CR+CRi率分别为60%和65%。1、2年OS率分别为59%和46%。101例患者(70%)退组,最常见原因是疾病进展,其中22%来自阿扎胞苷组,34%来自地西他滨组。Venetoclax 400 mg阿扎胞苷组CR+CRi率似乎优于地西他滨组,但800 mg、1200 mg组结果却相反。在可评估MRD的CR和CRi患者中29%(28/97)至少一次评估MRD < 10⁻³,其中17例在阿扎胞苷组,10例在Venetoclax 800 mg联合地西他滨组,1例在Venetoclax 400 mg联合地西他滨组。细胞遗传学不良预后患者中,TP53突变患者CR+CRi率约47%,FLT3突变和IDH1/2突变者CR+CRi率分别为72%和71%,NPM1突变亚群CR+CRi率为91.5%,提示TP53突变预后差,NPM1突变预后良好,同时也克服了FLT3突变不良预后,但NPM1⁺AML随着年龄增长,标准密集化疗或者去甲基化药物疗效均明显下降。地西他滨和阿扎胞苷组在Venetoclax同等剂量下不良反应发生率相似,但阿扎胞苷组在Venetoclax 400 mg剂量时低血钾、白细胞减少和咳嗽等不良反应明显减少。MD Anderson回顾性研究^[12]提示1~3个疗程诱导治疗的CR+CRi率,BCL-2抑制剂联合去甲基化药物组约96%(27/28),单纯去甲基化药物组约36%(14/47),单纯密集化疗组89%(204/228),在≥65岁的患者中,其CR率分别为88%、28%和56%,以上差异有统计学意义,提示BCL-2抑制剂联合去甲基化药物治疗方案较传统标准治疗疗效明显

提高,1年OS率和2年预测OS率分别约80%和70%。35例儿童及青年(2~22岁)复发难治AML患者使用Venetoclax(240或360 mg/m²)联合阿糖胞苷(100 mg/m² 每12 h 1次×10次或1000 mg/m²×8次)±伊达比星(12 mg/m²),总反应率(OR)为69%(24/35),其中20例患者接受第2个疗程治疗,14例达到CR或CRi(70%),但3~4级不良反应发生率高,发热性粒细胞减少约66%,血流感染16%,侵袭性真菌感染16%^[13]。本文3例患者均出现粒缺,但2例使用G-CSF后很快恢复正常,另外2例患者在治疗期间反复出现低钾血症,提示使用该方案需注意低钾血症。本文例1和例3诊断为AML-M_{3b},细胞遗传学分层分别为中危和低危,诱导治疗疗效满意,提示BCL-2抑制剂联合去甲基化药物治疗方案至少适合细胞遗传学分层低、中危老年AML患者。例2为髓系肉瘤,该方案使其获得影像学CR,肿块完全消失,目前为国内外首次报道。

BCL-2抑制剂联合去甲基化药物治疗老年AML,仍有30%~40%患者治疗后不能达到CR,并且所有CR患者中MRD<10⁻³者仅占29%^[4],获得深度缓解率低,可部分解释有约70%患者因疾病进展而退组。本文例3 1个疗程治疗结束后FCM检测提示MRD为阴性。疾病进展的重要原因可能系Venetoclax耐药。Bcl-2或Bax的错译突变,均可促使Venetoclax耐药,Bax的错译突变也可能使Venetoclax与其他抗肿瘤药物产生交叉耐药性。其他抗凋亡成员Mcl-1等亦可能参与Venetoclax耐药^[14]。如何使患者获得更深层次的缓解,以及如何克服Venetoclax耐药发生,是需要进一步解决的问题。

阿扎胞苷标准使用剂量为75 mg/m²,共7 d,其规格为100 mg/支。本文后两例患者根据阿扎胞苷每天标准剂量计算,每天分别需要128.0、125.4 mg,则每天需要使用两支,每天有较大剂量药物浪费。因此,我们根据药物标准剂量计算出总剂量,每天使用阿扎胞苷一支(100 mg 每日1次),直至用完总量,目的减少药物浪费,结果疗效满意。我们第1天使用Venetoclax 100 mg后,若患者无明显不良反应,第2天则使用200 mg,第3天增加到400 mg,使患者很快达到药物治疗有效浓度,减少耐药发生,未见明显的溶瘤反应。若出现粒缺则给予减量或停药。3例患者治疗过程中均发生粒缺,可能与传统AML治疗一样,需要经历粒缺过程,患者才能够达到CR,其中例3血小板最低为10×10⁹/L,粒缺时间长达21 d,中性粒细胞≤0.2×10⁹/L共16 d,导致严重肺部感染,需引起临床重视,但该患者亦达到比较深的分子学缓解(FCM:MRD阴性,PCR:10⁻⁴)。例2为髓系肉瘤患者,治疗前骨髓造血正常,无白血病细胞浸润,但治疗中也出现粒缺,提示该方案对正常造血有明显抑制作用。例1和例3由于患者家属担心阿扎胞苷不良反应,犹豫数天后同意联合使用,延迟数天联合使用阿扎胞苷治疗后未影响疗效。

参考文献

[1] Melody M, Kuykendall A, Sallman D, et al. Defining Acute Myeloid Leukemia Ontogeny in Older Patients [J]. Clin

Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20 (5):312- 315. DOI: 10.1016/j.clml.2019.11.007.

- [2] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30010-X.
- [3] 张岩, 汤君宇, 张梅, 等. BCL-2抑制剂联合低剂量阿糖胞苷治疗异基因造血干细胞移植后复发老年急性髓系白血病一例报告并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 144-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.010.
- [4] 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. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- [5] Christman JK. 5-Azacitidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy [J]. Oncogene, 2002, 21 (35): 5483-5495. DOI: 10.1038/sj.onc.1205699.
- [6] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts [J]. Blood, 2015, 126 (3):291-299. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- [7] Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2019, 33(12):2795-2804. DOI: 10.1038/s41375-019-0612-8.
- [8] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58 (9):1-17. DOI: 10.1080/10428194.2017.1283032.
- [9] Lessene G, Czabotar PE, Colman PM. BCL-2 family antagonists for cancer therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(12):989-1000. DOI: 10.1038/nrd2658.
- [10] Tian F, Zhan Y, Zhu W, et al. MicroRNA-497 inhibits multiple myeloma growth and increases susceptibility to bortezomib by targeting Bcl-2 [J]. Int J Mol Med, 2019, 43 (2):1058-1066. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4019.
- [11] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0609.
- [12] Lachowicz CA, Loghavi S, Kadia TM, et al. Outcomes of older patients with NPM1-mutated AML: current treatments and the promise of venetoclax-based regimens [J]. Blood Adv, 2020, 4 (7):1311-1320. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001267.
- [13] Karol SE, Alexander TB, Budhraj A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (4):551-560. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7.
- [14] Fletcher S. MCL-1 inhibitors - where are we now (2019)? [J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29 (11):909-919. DOI: 10.1080/13543776.2019.1672661.

(收稿日期:2020-04-29)

(本文编辑:王叶青)