

## Venetoclax联合去甲基化药物成功治疗非血缘脐血移植后复发急性髓系白血病一例及文献复习

童娟 姚雯 刘会兰 郑昌成 耿良权 朱小玉 汤宝林 皖湘 周莉 宋闾迪  
张旭晗 孙自敏

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液内科,合肥 230001

通信作者:孙自敏,Email:zmsun\_vip@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.017

### Successful treatment with venetoclax and demethylation drugs in one acute myeloid leukemia patient relapsed after cord blood stem cell transplantation: a case report and literature review

Tong Juan, Yao Wen, Liu Huilan, Zheng Changcheng, Geng Liangquan, Zuo Xiaoyu, Tang Baolin, Wan Xiang, Zhou Li, Song Kaidi, Zhang Xuhan, Sun Zimin

Department of Hematology, First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: Sun Zimin, Email: zmsun\_vip@163.com

非血缘脐血是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗恶性血液病的重要造血干细胞(HSC)来源之一。接受非血缘脐血移植(UCBT)的患者如移植后原发病复发,由于缺乏供者而不能采用传统的供者淋巴细胞输注(DLI)治疗,急性髓系白血病(AML)的免疫细胞治疗目前尚处于临床研究阶段。我们近期应用BCL-2抑制剂Venetoclax联合去甲基化药物成功治疗1例UCBT后复发的高危AML患者。

#### 病例资料

患者,男,44岁,于2017年6月无明显诱因下出现发热,血常规示WBC  $216 \times 10^9/L$ ,诊断为AML(CEBP $\alpha$ 双突变伴FLT3-ITD基因阳性,NPM1阴性),以索拉菲尼(400 mg每日2次)联合IA方案诱导化疗(去甲氧柔红霉素  $12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天,阿糖胞苷  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天),应用索拉菲尼1周后出现手足皮肤肿痛、麻木、感觉迟钝,予以停药,化疗结束后3周复查骨髓象原始细胞占0.325,提示未缓解。于2017年7月行地西他滨+FLAG方案再诱导化疗(地西他滨25 mg/d第1~3天,氟达拉滨50 mg/d第4~8天,阿糖胞苷  $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第4~8天),化疗后复查骨髓达完全缓解(CR),CEBP $\alpha$ 双突变及FLT3-ITD基因均转阴;2017年9月和2017年10月分别给予地西他滨(25 mg/d第1~3天)+阿糖胞苷( $4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第4~6天)方案巩固化疗2次,期间行腰椎穿刺及鞘内注射3次预防中枢神经系统白血病。以“氟达拉滨+白消安+环磷酰胺”方案预处理联合环孢素A+短程霉酚酸酯方案预防移植抗宿主病(GVHD),2017年12月7日回输单份非血缘脐血(供受者HLA 10/10个位点相合,总有核细胞  $1.59 \times 10^7/\text{kg}$ ,CD34<sup>+</sup>细胞  $0.73 \times 10^5/\text{kg}$ ,女性供者,供受者ABO血型均为A型),移植后15 d(+15 d)粒细胞植入,

+30 d血小板植入,+14 d STR-PCR检测提示为100%供者嵌合。移植后2个月发生出血性膀胱炎,给予水化、碱化及抗病毒治疗后好转,移植后3个月发生急性GVHD(皮肤Ⅲ度)伴皮肤感染,给予调整免疫抑制剂、小剂量甲氨蝶呤(MTX)、芦可替尼等治疗,病情好转出院,门诊随访。移植后10个月停用免疫抑制剂。2018年12月20日患者无明显诱因下出现乏力复诊,血常规:WBC  $2.3 \times 10^9/L$ ,HGB 80 g/L,PLT  $11 \times 10^9/L$ ,ANC  $1.1 \times 10^9/L$ ;骨髓象:原始细胞占0.825;WT-1融合基因定量26.59%;STR-PCR检测供者嵌合率32.8%;AML预后基因组合:FLT3-ITD、CEBP $\alpha$ -F-1、CEBP $\alpha$ -R-2、CEBP $\alpha$ -F-3、CEBP $\alpha$ -R-4均为阳性,NPM1阴性。诊断:①AML(CEBP $\alpha^{\text{dm}}/\text{FLT3-ITD}^{\text{+}}/\text{NPM1}^{\text{wt}}$ );②UCBT后复发。2018年12月25日起行地西他滨+Venetoclax治疗(地西他滨25 mg/d第1~5天;Venetoclax 100 mg/d第6、7天,200 mg/d第8、9天,300 mg/d第10、11天,400 mg/d第12~33天),Venetoclax共服用28 d,化疗后患者出现恶心/呕吐、Ⅳ度骨髓抑制及肺部感染,给予刺激造血及抗感染治疗后好转,未导致治疗中断。2019年1月23日骨髓象示原始细胞占0.010,流式细胞术检测骨髓微小残留病未见异常髓系细胞,STR-PCR供者嵌合率100%,CEBP $\alpha$ 双突变和FLT3-ITD均阴性,提示疾病达到分子学CR。采用原方案巩固治疗1个疗程,随访至2019年2月28日,患者无白血病生存。

#### 讨论及文献复习

allo-HSCT后原发病复发仍是难点问题。目前B系急性淋巴细胞白血病等患者接受以CAR-T为代表的免疫细胞治疗可获得较好疗效<sup>[1]</sup>,靶向治疗药物是肿瘤基因阳性患者较好的选择。本例AML患者UCBT后1年复发,复发时体能

状态无法耐受强烈再诱导化疗, Venetoclax联合地西他滨取得较好的疗效。

2016年4月11日,选择性Bcl-2抑制剂Venetoclax获得美国FDA批准上市。Venetoclax通过直接与BCL-2蛋白结合,取代了BIM蛋白等辅助细胞凋亡的蛋白,触发线粒体外膜渗透性改变以及半胱天冬酶活化而恢复细胞凋亡<sup>[2]</sup>。Venetoclax可以选择性地杀伤AML细胞,并增加AML细胞对化疗药物的敏感性,对IDH1/2突变阳性的患者疗效尤为显著<sup>[3]</sup>。但Konopleva等<sup>[4]</sup>的一项II期临床研究入组了32例AML患者,给予Venetoclax单药治疗,仅6例患者达到CR和血细胞计数未完全恢复的CR(CRi)。

尽管去甲基化药物(如阿扎胞苷、地西他滨)在老年及一些不能耐受强烈化疗的AML患者中已显示出较好的疗效,但单药并不能治愈该疾病,且只有不到30%的患者达到临床缓解,中位生存期不到1年<sup>[5-6]</sup>。一项多中心随机对照临床试验(AML-001)比较了阿扎胞苷和传统治疗(包括支持治疗、小剂量阿糖胞苷、强烈化疗)对老年AML(骨髓原始细胞>0.300)的疗效。两组CR、CRi率分别为28%、25%,中位总生存时间分别为10.4、6.5个月<sup>[5]</sup>。另外一项III期临床试验(DACO-016)比较了地西他滨与传统方案治疗老年AML的疗效,共入组485例患者(中位年龄73岁),研究没有排除骨髓原始细胞>0.300和高白血细胞的患者。两组CR/CRi率分别为17.8%、7.8%,中位总生存时间分别为7.7、5.0个月( $P=0.108$ )<sup>[6]</sup>。

体外研究表明,Venetoclax可以和阿扎胞苷、地西他滨等去甲基化药物起到协同作用<sup>[7]</sup>。但目前为止,其作用机制并不完全明确。可能的机制包括:①去甲基化药物可以降低MCL-1的浓度,在AML白血病细胞的生长及对Venetoclax的抵抗中发挥重要的作用<sup>[8]</sup>。②包括去甲基化药物在内的化疗药物在治疗AML过程中会产生活性氧(ROS),激活NF-E2相关因子2(Nrf2)的抗氧化反应途径,进而诱导抑制ROS的抗氧化酶,抑制Nrf2的产生是Venetoclax和去甲基化药物联合作用下导致更显著的抗AML白血病活性的一种额外机制,Venetoclax联合去甲基化药物与单纯去甲基化药物治疗AML相比,可增加线粒体ROS诱导和凋亡<sup>[9]</sup>。

DiNardo等<sup>[10]</sup>报告了Venetoclax联合去甲基化药物治疗老年AML患者的Ib期临床试验结果,该研究入组了57例新诊断的老年AML患者(中位年龄75岁),61%的患者达到CR/CRi,且患者耐受性良好。最近的一项纳入145例老年初治AML患者(中位年龄74岁)的研究得出了相同的结果<sup>[11]</sup>。

Venetoclax临床应用的一大阻碍是肿瘤溶解综合征(TLS),剂量缓慢递增的给药方法可以减少TLS发生的风险<sup>[12]</sup>。其他严重不良反应还包括肺炎、中性粒细胞减少、发热和自身免疫性溶血性贫血<sup>[13-14]</sup>。

#### 参考文献

[1] Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL [J]. Blood Cancer J, 2019, 9 (2):10. DOI: 10.1038/

s41408-018-0164-6.  
 [2] Lever JR, Fergason-Cantrell EA. Allosteric modulation of sigma receptors by BH3 mimetics ABT-737, ABT-263 (Navitoclax) and ABT-199 (Venetoclax) [J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 87-100. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.040.  
 [3] Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia [J]. Nat Med, 2015, 21 (2): 178-184. DOI: 10.1038/nm.3788.  
 [4] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0313.  
 [5] 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.  
 [6] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2670-2677. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9429.  
 [7] 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. DOI: 10.3109/10428194.2014.910657.  
 [8] Grundy M, Balakrishnan S, Fox M, et al. Genetic biomarkers predict response to dual BCL-2 and MCL-1 targeting in acute myeloid leukaemia cells [J]. Oncotarget, 2018, 9 (102): 37777-37789. DOI: 10.18632/oncotarget.26540.  
 [9] Nguyen LXT, Troadec E, Kalvala A, et al. The Bcl-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 14040-14049. DOI: 10.1002/jcp.28091.  
 [10] 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.  
 [11] 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.  
 [12] Lampson BL, Davids MS. The development and current use of BCL-2 inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2017, 12 (1): 11-19. DOI: 10.1007/s11899-017-0359-0.  
 [13] Carriles C, Ordóñez-Fernández L, Arias-Martínez A, et al. Auto-immune hemolytic anemia, adverse event to Venetoclax [J]. Farm Hosp, 2019, 43(5): 166-167. DOI: 10.7399/fh.11230.  
 [14] Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(2): 230-240. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30012-8.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:徐茂强)