

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

张岩¹ 汤君宇¹ 张梅¹ 张莹¹ 田莉萍¹ 王振¹ 段明辉²

¹北京隆福医院血液科,北京 100010; ²北京协和医院血液科,北京 100730

通信作者:段明辉, Email: mhduan@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.010

BCL-2 inhibitor combined with low dose cytarabine in the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review

Zhang Yan¹, Tang Junyu¹, Zhang Mei¹, Zhang Ying¹, Tian Liping¹, Wang Zhen¹, Duan Minghui²

¹ Department of Hematology, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China;

² Department of Hematology, Beijing Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Duan Minghui, Email: mhduan@sina.com

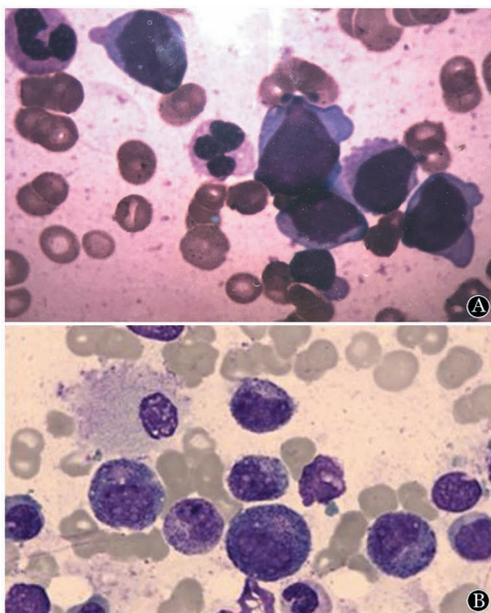
老年急性髓系白血病(AML)患者治疗困难,长期生存率低,预后差。文献报道,老年AML患者积极进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)有助于改善远期生存^[1]。但是,移植后复发患者通常难以耐受强化疗,很难再次获得完全缓解(CR)。近期我们采用BCL-2抑制剂联合小剂量阿糖胞苷成功治疗1例allo-HSCT后复发的老年AML患者。

病例资料

患者,男,75岁。因“确诊AML 5年,allo-HSCT后复发1个月”入院。2013年5月患者无明显诱因出现咳嗽、咽痛,查血常规:WBC $3.16 \times 10^9/L$, HGB 127 g/L, PLT $102 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值(ANC) $1.03 \times 10^9/L$ 。此后血常规指标进行性降低,2013年6月骨髓细胞形态学检查:原始粒细胞占0.670,POX染色阳性率91%,考虑AML-M₂。骨髓活检符合AML。基因检测:CEBP α 单突变型,NPM1突变型,c-Kit与FLT3-ITD野生型。2013年7月3日予DA方案(柔红霉素120 mg/d,第1~3天;阿糖胞苷200 mg/d,第1~7天)化疗获CR。2013年8月1日予以大剂量阿糖胞苷(6 g,每12 h 1次,第1~3天)巩固治疗1个疗程。2013年9月18日行FLU+MEL方案预处理:氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,马法兰 $140 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2 \text{ d}$ 。2013年9月25~27日行同胞全相合造血干细胞回输(干细胞来源为其HLA配型全相合兄弟),共回输单个核细胞 $18.56 \times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $1.78 \times 10^6/\text{kg}$,CD3⁺细胞 $22.83 \times 10^7/\text{kg}$ 。因回输CD3⁺细胞多,2013年9月28日予以抗胸腺细胞球蛋白200 mg。移植抗宿主病(GVHD)预防采用短程甲氨蝶呤联合环孢素A方案。2013年10月29日出现皮肤型II度急性GVHD,激素治疗后缓解。此后长期监测骨髓均为CR,2014年3月停用环孢素A。

2017年9月因发现全血细胞减少,复查骨髓显示增生低

下,加用环孢素A和司坦唑醇,效果不佳。2018年3月因发现EBV-DNA 4 100拷贝,2018年4月12日予利妥昔单抗500 mg治疗。2018年4月26日复查骨髓细胞形态学显示原始粒细胞占0.745,考虑复发,于2018年5月8日入我院住院治疗。既往有高血压、糖尿病、前列腺增生、乙肝病毒携带、反流性食道炎病史,有左胫骨骨折修复术史。入院查体:贫血貌,全身皮肤黏膜散在出血点,心肺腹部未见特殊异常。血常规:WBC $2.11 \times 10^9/L$, HGB 56 g/L, PLT $10 \times 10^9/L$, ANC $0.32 \times 10^9/L$ 。入院后复查骨髓提示原始粒细胞占0.335(图1A)。TET2和RUNX1基因错义突变。染色体:47,XY;+21[10]/46,XY[10]。骨髓STR-PCR检测:完全供者型。2018年5月10日开始皮下注射阿糖胞苷40 mg每日1次,第1~10天,2018年5月13日开始口服BCL-2抑制剂(商品名Venetoclax)600 mg每日1次。2018年5月17日患者出现发热,体温最高达39℃,肺CT考虑感染,加用抗生素治疗,并口服泊沙康唑预防真菌感染,同时将BCL-2抑制剂减量至500 mg每日1次,直至2018年6月9日停药,共服用28 d。治疗期间监测血常规,按需间断输血,同时监测肝肾、凝血等功能,未出现其他2级以上不良反应。血小板计数逐渐上升,2018年6月9日后患者脱离血小板输注。治疗过程中,肌酐水平略有上升,予以补液、支持治疗后,渐恢复至正常。凝血功能未见明显变化。2018年6月12日复查骨髓显示增生活跃,原始粒细胞占0.025(图1B),骨髓活检未见幼稚细胞比例明显增高,微小残留病检测未见异常免疫表型的白血病残留细胞,RUNX1基因未检测到变异,TET2基因仍可检测到错义突变。2018年6月19日血常规:WBC $0.8 \times 10^9/L$, HGB 58 g/L, PLT $41 \times 10^9/L$, ANC $0.27 \times 10^9/L$ 。未合并感染等不良反应,遂出院。2018年6月27日复查血常规:WBC $0.89 \times 10^9/L$, HGB 77 g/L, PLT $54 \times 10^9/L$, ANC $0.27 \times 10^9/L$ 。



A: 治疗前复发状态(2018年5月9日);B: 治疗后完全缓解(2018年6月12日)

图1 移植后复发老年急性髓系白血病患者BCL-2抑制剂联合低剂量阿糖胞苷治疗前后骨髓象

讨论及文献复习

BCL-2是从滤泡性B淋巴瘤中发现的一种癌基因,能够与促凋亡蛋白BAX结合形成复合物,从而抵抗凋亡信号传递,促进细胞存活与增殖。Venetoclax是第一个上市的BCL-2抑制剂,已获批用于复发和难治慢性淋巴细胞白血病(CLL)及其他类型非霍奇金淋巴瘤患者,获得显著疗效,其中针对难治和复发CLL的总反应率约为77%,CR率为23%^[2-3]。

研究显示BCL-2对AML的发病也可能存在影响。采用流式细胞术和免疫细胞化学方法证实AML患者血清中BCL-2含量明显高于对照组^[4-5]。而且,孙巨勇等^[6]的研究结果显示BCL-2表达对AML的发生及化疗效果具有预测价值,BCL-2在AML骨髓组织中高表达,化疗缓解后表达量降低,复发后表达量又升高。

基于上述研究发现,作为第一个获批上市的BCL-2抑制剂,venetoclax在体外研究中显示出抗AML作用。venetoclax单药可以显著诱导AML细胞系细胞凋亡,这种凋亡非常迅速,在数小时内即可发生^[7]。小鼠AML模型显示venetoclax可以显著阻止白血病进展,延长生存^[8]。venetoclax联合治疗AML也是一种可行的治疗方案,其中,联合阿扎胞苷体外对AML细胞系有显著活性^[9]。针对venetoclax耐药的AML,联合MDM2拮抗剂idasanutlin、JAK通路抑制剂芦可替尼和MAPK通路抑制剂cobimetinib可能逆转这种耐药性^[10-11]。

已经有少量临床研究证实venetoclax在AML治疗中具有价值。一项关于32例以复发和难治AML患者为主的研究表明,venetoclax单药治疗组缓解率为19%,CR率和CRi率分别为6.2%和13%,在染色体复杂核型、RunX1和(或)

IDH1/2突变AML患者中也能获得显著效果^[12]。一项venetoclax联合低剂量阿糖胞苷的临床研究中,针对中位年龄74(66~87)岁的初治老年AML,其中包含伴有多种不良预后因素的患者,CR和CR伴血细胞不完全恢复(CRi)率高达62%,而30d内死亡率仅为3%^[13]。本例则系外周血干细胞移植后复发,使用venetoclax联合小剂量阿糖胞苷治疗后获得CR。由此可见,venetoclax联合低剂量阿糖胞苷不仅对初治老年AML患者有效,对复发和难治甚至allo-HSCT后复发AML患者也同样有效。此外,venetoclax联合低甲基化药物治疗AML的临床研究也已经有所报道,一项纳入55例老年AML患者的研究发现,CR率达到24%,其中染色体不良预后和IDH1/2突变组有效率更高^[14],再次提示venetoclax治疗AML的疗效可能不受现有预后分层的影响。

Venetoclax的非血液学不良反应主要为轻度胃肠道反应,对肝肾功能影响较小。血液学不良反应方面,治疗淋巴瘤患者时,偶有ANC减少、贫血、PLT减少等。而治疗AML患者时,ANC减少并非由本药单独引起。本例患者在治疗前已经出现持续性粒细胞缺乏,治疗早期粒细胞减少程度未进一步加重,此时出现肺部感染,提示治疗药物并不一定是感染的主要原因,而且,本例肺部感染程度较轻,治疗容易,与文献报道的早期死亡率较低相一致^[14]。

BCL-2抑制剂在AML诱导治疗中具有很好的疗效和安全性,对初治和难治复发AML患者均有临床疗效,尤其在某些高危组和不能耐受标准化疗的老年患者中极具实用价值。

参考文献

- [1] de Lima M, Girah S. Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome [J]. *Semin Hematol*, 2006, 43 (2):107-117. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2006.01.004.
- [2] Davids MS, Deng J, Wiestner A, et al. Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(17): 3501-3509. DOI: 10.1182/blood-2012-02-414060.
- [3] Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12 (8 Suppl 16):18-19.
- [4] Sahu G, Jena RK. Clinical significance of P53 and Bcl-2 in acute myeloid leukemia patients of Eastern India [J]. *Hematol Rep*, 2011, 3(3):e28. DOI: 10.4081/hr.2011.e28.
- [5] 王敏,王立茹,崔建英,等. 高白细胞急性髓系白血病B细胞淋巴瘤因子2(BCL-2)的表达及临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(4): 851-856.
- [6] 孙巨勇,牟娜,牟佳,等. PTEN及BCL-2在急性髓系白血病中的表达及意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1): 121-125. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.01.020
- [7] 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.

[8] Tsao T, Shi Y, Kornblau S, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL- 2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(12):1861-1870. DOI: 10.1007/s00277-012-1537-8.

[9] 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.

[10] 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. DOI: 10.1186/s13045- 016- 0280-3.

[11] Konopleva M, Milella M, Ruvolo P, et al. MEK inhibition enhances ABT- 737- induced leukemia cell apoptosis via prevention of ERK-activated MCL-1 induction and modulation of MCL- 1/BIM complex [J]. *Leukemia*, 2012, 26(4):778-787. DOI: 10.1038/leu.2011.287.

[12] 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.

[13] 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*, 2018 Oct 25. pii: blood-2018-08-868752. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.

[14] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):556- 561. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9178.

(收稿日期:2018-07-01)
(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D 葡聚糖检测 G试验	本刊编辑部