

维奈托克治疗复发/难治急性髓系白血病的临床观察

严泽莹, 孙海敏, 陈 钰

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 血液科, 上海, 200025)

摘 要: **目的** 观察维奈托克(venetoclax)联合低甲基化药物治疗复发/难治急性髓系白血病(AML)的疗效。**方法** 回顾性分析上海交通大学医学院附属瑞金医院北部院区血液科 2020 年 1 月—2021 年 8 月收治的 14 例复发/难治 AML 患者的临床资料并进行随访。10 例患者采用 venetoclax 联合阿扎胞苷治疗,另 4 例患者采用 venetoclax 联合地西他滨治疗。**结果** 疗效达完全缓解(CR)或形态学 CR 而血小板计数未完全恢复(CRi)共 5 例,部分缓解(PR)3 例,未缓解(NR)6 例。所有患者治疗后出现不同程度的骨髓抑制,发生肺部感染 6 例。**结论** 复发/难治 AML 患者预后差,venetoclax 联合低甲基化药物治疗对部分患者效果显著,可达到 CR,且耐受性较好。

关键词: 急性髓系白血病; 维奈托克; 复发; 阿扎胞苷; 地西他滨; B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因抑制剂

中图分类号: R 914; R 557 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)03-091-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.20214194

Clinical observation of venetoclax in treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia

YAN Zeying, SUN Haimin, CHEN Yu

(Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200025)

Abstract: Objective To observe the efficacy of venetoclax combined with hypomethylated drugs in the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Clinical materials of 14 patients with relapsed or refractory AML in the Department of Hematology of the Northern Branch of Ruijin Hospital Affiliated to the Medical College of Shanghai Jiaotong University from January 2020 to August 2021 were analyzed retrospectively and followed up. Ten patients were treated with venetoclax and azacytidine, and the other four patients were treated with venetoclax and decitabine. **Results** There were 5 cases with curative effect of complete remission (CR) or morphological CR with incomplete recovery of platelet count (CRi), 3 cases with partial remission (PR) and 6 cases with no remission (NR). Bone marrow suppression occurred in all the patients after treatment, and pulmonary infection was observed in 6 cases. **Conclusion** The prognosis of patients with relapsed or refractory AML is poor. Venetoclax combined with hypomethylated drugs has a significant effect in some patients, which can achieve the CR result, and has better tolerance.

Key words: acute myeloid leukemia; venetoclax; recurrence; azacytidine; dicitabin; B-cell lymphoma/leukemia-2 gene inhibitor

复发/难治急性髓系白血病(AML)患者预后差、治愈率低,异基因造血干细胞移植可能是治愈复发/难治 AML 的唯一方法,但能符合治愈条件的患者非常有限。难治 AML 的定义为:①经标准方案治疗 2 个疗程后无效的初治病例;②完全缓解(CR)后,经巩固强化治疗在 12 个月内复发者;③12 个月后复发但经常规化疗无效者;④2 次或多次复发者;⑤髓外白血病持续存在者。

复发 AML 是指 CR 后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 > 5% (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。B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)是在淋巴瘤中发现的一种癌基因,维奈托克(venetoclax)作为首个上市的 Bcl-2 抑制剂,最初是用于治疗淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病患者的一种靶向治疗药物。2018 年, Bcl-2 抑制剂 venetoclax 获批可

用于治疗不适合接受强诱导化疗的 AML 患者。本研究对 14 例复发/难治 AML 患者使用 venetoclax 联合低甲基化药物治疗,观察治疗疗效、安全性以及患者的耐受性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾本院病区 2020 年 1 月—2021 年 8 月收治的 14 例复发/难治 AML 患者的临床资料,均采用 venetoclax 联合低甲基化药物治疗。所有患者行细胞形态学、细胞遗传学以及免疫学检查,根据《血液病诊断及疗效标准》确诊,符合复发/难治 AML 诊断标准。

1.2 治疗方法

采用 venetoclax 100 mg(第 1 天)、200 mg(第 2 天)、400 mg(第 3~28 天)的治疗方案,其中 10 例患者联合应用阿扎胞苷 75 mg/m²(第 1~7 天)治疗,另 4 例患者联合应用地西他滨 20 mg/m²(第 1~5 天)治疗。28 d 为 1 个疗程,若遇骨髓抑制期较长的情况,酌情推迟 1~2 周后开始进行下一疗程治疗。

1.3 疗效评估

参照国际协作组织关于 AML 的疗效标准,在探索性研究中采用治疗反应对患者的疗效进行初步评估,主要分为形态学 CR 或形态学 CR 而血小板计数未完全恢复(CRi)、部分缓解(PR)、治疗失败,其中治疗失败包括耐药、骨髓抑制期死亡、原因不肯定、形态学复发、分子或细胞遗传学复发。评估结果以患者在治疗期间获得的最佳疗效来分析。

1.4 随访

随访时间从疾病确诊后初次治疗之日起,截至 2021 年 8 月 31 日,通过医院登记系统、电话、住院电子病历系统等对患者进行随访。对随访期间死亡的病例,依据病例记录或与家属进行电话联系以确认。

2 结果

2.1 患者临床特征

14 例患者中,男 6 例,女 8 例;年龄 51~73 岁,中位年龄 63 岁。14 例患者均为复发/难治 AML,其中 3 例为难治 AML,2 例为复发 AML,9 例为复发且难治 AML。所有患者中有 7 例为骨髓增生异常综合征(MDS)转 AML 患者,1 例为

慢性粒单核细胞白血病(CMML)转 AML 患者,这些患者在转变为 AML 前均使用过低甲基化药物治疗,阿扎胞苷或地西他滨单药治疗。见表 1。

表 1 14 例复发/难治 AML 患者的临床特征及治疗方案

编号	年龄/岁	性别	诊断	联合的低甲基化药物
1	73	女	AML(MDS 转化)	阿扎胞苷
2	56	女	AML(MDS 转化)	阿扎胞苷
3	57	男	AML(MDS 转化)	阿扎胞苷
4	62	男	AML(MDS 转化)	阿扎胞苷
5	69	男	AML(M5)	阿扎胞苷
6	71	女	AML(M5b)	阿扎胞苷
7	63	男	AML(MDS 转化)	地西他滨
8	63	男	AML	地西他滨
9	60	女	AML(MDS 转化)	阿扎胞苷
10	69	男	AML(M4)	阿扎胞苷
11	72	女	AML(MDS 转化)	地西他滨
12	66	女	AML(M2)	阿扎胞苷
13	63	女	AML(CMML 转化)	阿扎胞苷
14	51	女	AML(M5)	地西他滨

2.2 治疗效果

所有患者中位疗程为 3 个疗程(1~5 个疗程),疗效达 CR 及 CRi 者共 5 例,PR 者 3 例,未缓解(NR)者 6 例。5 例 CR 及 CRi 患者所用方案均为阿扎胞苷联合 venetoclax;3 例 PR 患者中,2 例采用阿扎胞苷联合 venetoclax 方案,1 例采用地西他滨联合 venetoclax 方案。截至随访结束,死亡 7 例,均为 AML 终末期疾病进展死亡,无治疗相关死亡。14 例复发/难治 AML 患者的染色体核型、基因突变情况及疗效见表 2、表 3。

表 2 14 例复发/难治 AML 患者的染色体核型

编号	染色体
1	46, XX
2	47, XX, +8, inv(9)(p12q13), del(18)(p11)
3	46, XY
4	46, XY
5	46, XY, t(8; 14)(q23; q31)
6	46, XX
7	46, XY
8	46, XY
9	43~47, XX, +8[cp3]/46, XX
10	47, XY, +8/46, XY
11	46, XX
12	46, XX, del(20q11)
13	46, XX
14	46~49, XX, i(1q), +del(1q), +8, der(10)t(3; 10)(q11; p11), t(10; 11)(p12; q21)[cp6]/46, XX

2.3 不良反应

所有患者治疗后出现不同程度的骨髓抑制,其中 10 例出现 3~4 级血液学不良反应,8 例感染,6 例肺部感染,1 例血流感染,1 例肠道感

表3 14例复发/难治 AML 患者的基因突变情况及疗效

编号	基因突变	最佳 疗效	达到最佳 疗效的疗程
1	<i>NRAS</i> , <i>SF3B1</i> , <i>IDH2</i> , <i>NPM1</i> 突变	CR	1
2	<i>CEBPA</i> , <i>TET2</i> , <i>U2AF1</i> 突变	CRi	2
3	<i>DNMT3A</i> , <i>DDX41</i> , <i>TP53</i> , <i>ZRSR2</i> 突变	PR	2
4	<i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>BCOR</i> , <i>STAG2</i> 突变	PR	1
5	<i>AML1-ETO</i> 突变	NR	
6	<i>N-RAS</i> , <i>BCOR</i> , <i>ETV6</i> , <i>RUNX1</i> , <i>WT1</i> 突变	CR	1
7	<i>FLT3-TKD</i> , <i>CEBPA-N</i> 端, <i>DNMT3A</i> 突变	NR	
8	<i>IDH2</i> , <i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> 突变	NR	
9	阴性	CR	2
10	<i>TET2</i> , <i>BCOR</i> , <i>KRAS</i> , <i>RUNX1</i> , <i>BCORL1</i> 突变	CR	1
11	<i>IDH1</i> , <i>ASXL1</i> 突变	PR	2
12	<i>WT1</i> , <i>CEBPA</i> 双等位突变	NR	
13	<i>JAK2</i> , <i>TET2</i> , <i>SRSF2</i> 突变	NR	
14	<i>K-RAS</i> 突变	NR	

染; 1 例患者出现轻度肝酶升高, 对症处理后恢复正常; 其余患者均未出现心脏、肾脏、肝脏等其他脏器相关不良反应。

3 讨论

研究^[1-2]表明, 以 venetoclax 为基础的方案治疗复发/难治 AML 的缓解率可达 30% ~ 50%, 尤其是改善了移植后复发患者的治疗结局。venetoclax 联合阿扎胞苷一线治疗不适合强诱导化疗 AML 患者的 3 期临床研究^[3]发现, venetoclax 联合阿扎胞苷治疗能显著提高重要基因突变亚组患者的缓解率。*IDH1/2* 突变、*FLT3* 突变、*NPM1* 突变、*TP53* 突变组患者的缓解率分别达到 75.4%、72.4%、66.7%、55.3%, 相对于阿扎胞苷联合安慰剂组, 都有显著提高。venetoclax 联合阿扎胞苷治疗组中位生存期达 14.7 个月, CR 及 CRi 率为 66.4%, 阿扎胞苷联合安慰剂组的中位生存期 9.6 个月, CR 及 CRi 率为 28.3%; 并且在获得缓解率和缓解时间上都显著优于对照组^[4]。一项 venetoclax 临床汇总分析^[5]显示, 随着治疗疗程的延长, CR 患者的比率会继续上升, 分析所有获得 CR 患者的缓解时机, 有 65.0% 的患者是在 2 个疗程达到 CR, 而在 4 个疗程后达到 CR 的比率为 91.0%。若患者在治疗后获得明显的血液学改善, 即使疗效未达到 CR, 也建议患者继续 venetoclax 联合低甲基化药物治疗^[6]。在相关的临床试验^[6]中, 对于 venetoclax 治疗早期获得 CR 的患者, 建议持续治疗至疾病进展或发生不可耐受的毒性为止。

一项探讨 venetoclax 的暴露与疗效的研究^[7]指出, 日剂量在 0 ~ 400 mg 时, venetoclax 的疗效与剂量呈正相关, 剂量越大则疗效越强; 日剂

量 ≥ 400 mg 时, venetoclax 疗效并未随剂量增高而明显增强, 提示 400 mg 足剂量应用可确保疗效最大化。因此, 2021 年 venetoclax 在中国上市后, 使用相关治疗方案的患者在耐受情况下, 尽可能足剂量、足疗程服用 venetoclax, 以获得最佳疗效。对于有肝功能和肾功能损害的患者, 相关的药代动力学研究^[8-9]显示, 轻中度肝功能损害患者无需调整剂量, 重度肝损害患者建议减少 50% 的 venetoclax 剂量; 肾功能对 venetoclax 的表观清除率无影响, 年龄和体质量对于 venetoclax 的表观清除率也无影响, 无需调整剂量。venetoclax 的不良反应主要集中在血液学不良事件和相关的感染^[4]。本研究观察到的不良反应也主要为骨髓抑制和化疗后常见的肺部感染。另外, 在药物相互作用方面, 由于 CYP3A 酶在消除 venetoclax 中起主要作用, 与 CYP3A 抑制剂同时使用时会增加 venetoclax 暴露, 为减少因药物相互作用而导致的不良反应事件, 需要根据采用的 CYP3A 抑制剂来调整 venetoclax 的剂量^[10]。

在 venetoclax 对于 AML 的作用机制方面也有很多相关的研究。逃避凋亡是肿瘤细胞的重要特征之一^[11]。恶性肿瘤细胞可通过多种机制来逃避凋亡, 破坏 Bcl-2 家族蛋白平衡是主要机制之一, 其中内源性凋亡途径主要受 Bcl-2 家族蛋白调控^[12-14]。Bcl-2 蛋白过表达与多种血液系统肿瘤密切相关, 在 AML 中 Bcl-2 高表达与化疗效果不佳相关。venetoclax 可选择性地与 Bcl-2 结合, 释放促凋亡蛋白, 启动肿瘤细胞凋亡^[14]。体外研究^[15]显示 venetoclax 对 *IDH1/2* 突变肿瘤细胞有效, 也有研究^[16]显示 venetoclax 与 FLT-3 抑制剂对 *FLT-3* 突变肿瘤细胞有协同作用。临床研究^[17]证实, 与健康人群相比, AML 患者 BCL-2 表达显著增高, 且在 CR 的 AML 患者中, Bcl-2 表达明显下调, 而在复发患者中表达再次上调。

从近年来的指南变化中可以看出, 针对特定基因突变和某些泛瘤种的靶向治疗的地位正在逐步提升。在众多化疗联合靶向药物治疗 AML 的临床试验中, 疗效较为突出的靶向药物包括 Midostaurin、Nivolumab、venetoclax^[18-22], 但耐药的问题仍然不可避免^[23], 期待未来对于复发/难治 AML 患者会有更精准的靶向药物联合化疗的治疗方案。

参考文献

[1] DINARDO C D, RAUSCH C R, BENTON C, et al. Clinical

- experience with the Bcl-2inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies[J]. American Journal of Hematology, 2018, 93(3): 401–407.
- [2] BYRNE M, DANIELSON N, SENGSADETH S, *et al.* The use of venetoclax-based salvage therapy for post-hematopoietic cell transplantation relapse of acute myeloid leukemia[J]. American Journal of Hematology, 2020, 95: 1006–1014.
- [3] BEWERSDORF J P, GIRI S, WANG R, *et al.* Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Haematologica, 2020, 105(11): 242826.
- [4] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, *et al.* Azacitidine and venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 383(7): 617–629.
- [5] DINARDO C D, PRATZ K, POTLURI J, *et al.* Durable Response with venetoclax in Combination with Decitabine or Azacitidine in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) [J]. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2018, 18(Suppl 1): S201.
- [6] MEI M, ALDOSS I, MARCUCCI G, *et al.* Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use[J]. American Journal of Hematology, 2019, 94(3): 358–362.
- [7] AGARWAL S, GOPALAKRISHNAN S, MENSING S, *et al.* Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: An exposure-response analysis[J]. Hematological Oncology, 2019, 37(4): 464–473.
- [8] JONES A K, FREISE K J, AGARWAL S K, *et al.* Clinical Predictors of venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis[J]. Aaps Journal, 2016, 18(5): 1–11.
- [9] SALEM A H, DAVE N, MARBURY T, *et al.* Pharmacokinetics of the Bcl-2 Inhibitor venetoclax in Subjects with Hepatic Impairment[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2019, 58(8): 1091–1100.
- [10] FREISE K J, SHEBLEY M, SALEM A H. Quantitative Prediction of the Effect of CYP3A Inhibitors and Inducers on venetoclax Pharmacokinetics Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 57(6): 796–804.
- [11] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646.
- [12] WONG R S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2011, 30(1): 87–87.
- [13] PFEFFER C M, ATK S. Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2): 448–454.
- [14] CROCE C M, REED J C. Finally, An Apoptosis-Targeting Therapeutic for Cancer[J]. Cancer Research, 2016, 76(20): 5914–5920.
- [15] PRONIER E, ROSS L L. IDH1/2 mutations and BCL-2 dependence: an unexpected Chink in AMLs armour[J]. Cancer cell, 2015, 27(3): 323–325.
- [16] MA J, ZHAO S J, QIAO X A, *et al.* Inhibition of Bcl-2 Synergistically Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Preclinical Models of FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6815–6826.
- [17] ZHOU J D, ZHANG T J, XU Z J, *et al.* BCL-2 overexpression: clinical implication and biological insights in acute myeloid leukemia[J]. Diagnostic Pathology, 2019, 14(1): 68.
- [18] STONE R M, MANDREKAR S J, SANFORD B L, *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 454–454.
- [19] CORTES J E, SMITH B D, WANG E S. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS Phase 2 study results[J]. Npj Precision Oncology, 2018, 93(11): 1301–1310.
- [20] RAVANDI F, ASSI R, DAVER N, *et al.* Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study[J]. The Lancet Haematology, 2019, 6(9): e480–e488.
- [21] PETERSDORF S H, KOPECKY K J, SLOVAK M, *et al.* A phase 3 study of gemtuzumabozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 121(24): 4854–4860.
- [22] CHONG C, ROBERTS A W, REYNOLDS J, *et al.* Chemotherapy and venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase Ib Dose-Escalation Study of venetoclax Combined With Modified Intensive Chemotherapy[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(30): 3506–3517.
- [23] ZHANG J, GU Y, CHEN B. Mechanisms of drug resistance in acute myeloid leukemia[J]. Onco Targets and therapy, 2019, 12: 1937–1945.

(本文编辑:梁琥)