



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.015

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.015

· 临床诊治经验与教训 ·

阿扎胞苷联合维奈克拉治疗无法耐受常规化疗新诊断急性髓系白血病的临床疗效和安全性分析

张冰 季建敏 吴萸 季鸥 林琳 朱光荣

[关键词] 急性髓系白血病; 无法耐受常规化疗; 新诊断; 阿扎胞苷; 维奈克拉

[中图分类号] R733.7 [文献标识码] B

急性髓系白血病(AML)是一种主要发生在老年人的血液系统恶性肿瘤,诊断时的中位年龄为68岁^[1]。目前AML的标准治疗包括强化诱导化疗、巩固化疗及造血干细胞移植。然而,由于高龄、合并症多、一般情况差等不利因素,导致部分AML患者不能耐受标准化疗,通常会接受低强度的化疗方案,包括低甲基药物(阿扎胞苷或地西他滨)单药或联合低剂量阿糖胞苷;部分合并脏器功能不全的患者因无法耐受化疗,仅接受最佳支持治疗。在65岁以上新诊断AML患者中,阿扎胞苷单药治疗只有不足30%的缓解率,生存期一般不超过1年^[2-3],因此,临床迫切需要寻找更有效的联合治疗方案。2018年美国食品药品监督管理局(FDA)已批准维奈克拉可用于65岁及以上、不适合强化疗的新诊断AML患者的治疗。在临床试验中,阿扎胞苷联合维奈克拉方案能够使无法耐受常规化疗(unfit)患者获得更长的总生存期(OS)、更高的缓解率,且耐受性良好。本研究旨在观察阿扎胞苷联合维奈克拉治疗 unfit 新诊断患者的疗效和安全性。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2020年9月~2021年12月我院收治的11例 unfit 新诊断AML患者。Unfit 诊断标准参考 Ferrara 标准^[4],满足以下至少1项及以上:(1)高龄(年龄>75岁);(2)充血性心力衰竭或既往有射血分数(EF)≤50%的心脏病史;(3)既往有肺部疾病史,肺一氧化碳弥散量(DLCO)≤65%或第1秒用力呼气容积(FEV₁)≤65%,或休息时仍存在呼吸困难需要吸氧,或任何胸膜肿瘤、未得到控制的肺部肿瘤;(4)年龄>60岁且正接受透析治疗,或未得到控制的肾脏肿瘤;(5)Child B级或C级的肝硬化,或年龄≥60岁且伴有导致转氨酶显著升高(>正常值3倍)的肝病,或任何胆管癌,或未控制的肝癌或急性病毒性肝炎;(6)对抗感染治疗无效的活动性感染;(7)目前需要在精神病院或管制机构住院治疗,或加强门诊管理的精神疾病,或当前存在不受照顾者控制的依赖性认知状态(由专科医生确诊);(8)与白血病无关的体能状态美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≥3分;(9)由专科医生判断有不适合进行化疗的其他合并症。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均采用阿扎胞苷+维奈克拉方案。每个疗程阿扎胞苷(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20193278,产品批号:200515106、210318126)75 mg/m²,d1~d7皮下注射;维奈克拉(艾伯维公司,进口药注册证号HJ20200054)第1疗程100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3~d28口服,28天1个疗程。其后每个疗程阿扎胞苷剂量同前,维奈克拉400 mg d1~d28,部分患者根据骨髓抑制情况及血常规结果调整剂量。其中1例患者出现粒细胞缺乏合并真菌感染,采用伏立康唑抗真菌治疗,同时下调维奈克拉剂量至100 mg/d。化疗后骨髓抑制期使用重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升高WBC,输注RBC、PLT加强支持。

(2)临床资料收集:收集患者的一般资料,包括年龄、性别,临床资料包括 ECOG 评分、诊断、原始细胞比例、治疗前 WBC 计数、欧洲白血病网络(ELN)危险度、细胞遗传学预后、基线突变基因、血液系统疾病史、其他疾病既往史、符合 Ferrara 标准情况、最佳治疗反应、微小残留病灶(MRD)、PLT 脱离输注时间、RBC 脱离输注时间。

(3)疗效评价:每个疗程结束后行骨髓穿刺涂片,根据血液病诊断及疗效标准评估。完全缓解(CR):临床无白血病浸润所致的症状和体征,生活正常或接近正常,外周血中性粒细胞计数(ANC)>1.0×10⁹/L,Hb≥100 g/L,PLT 计数>100×10⁹/L,分类中无白血病细胞,骨髓原始细胞<5%;部分缓解(PR):骨髓原始细胞比例5%~20%,且较治疗前降低50%以上,或临床、血象2项中有1项未达完全缓解标准;未缓解(NR):骨髓及外周血细胞计数均未达到上述CR及PR要求。治疗相关不良事件定义为发生在第1次给药直至停止治疗后30天的不良事件。严重程度根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版本分级。

3. 统计学处理:不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例数和百分比表示。

结 果

1. 11例患者的基本特征:11例患者中男3例,女8例,中位年龄68(53,86)岁,中位原始细胞比例41(21,86)%,中位治疗周期2(1,10)个。ECOG 评分0~1分5例(45%),2~3分6例(55%)。细胞遗传学预后分层:低危1例(9%)、中危5例(45%)、

表 1 11 例患者的基本特征

患者编号	性别	年龄(岁)	ECOG 评分(分)	诊断	原始细胞比例	治疗前 WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	ELN 危险度	细胞遗传学预后	基线突变基因	血液系统疾病史	其他疾病既往史	符合 Ferrara 标准	最佳治疗反应	MRD	PLT 脱离输注时间(个月)	RBC 脱离输注时间(个月)
1	女	81	2	AML-M2a	23%	12.10	不良	高危	IRF1、EGR1、RPS14、EBF1、IKZF1、KMT2E、EZH2、RUNX1T1、MCY ETV6 CDKN1B PTPN11 CBFB NF1	无	有	第 1 项	PR	-	-	-
2	女	81	3	AML-M2a	82%	1.90	中等	高危	FLT3、IDH1、NPM1、NRAS	无	有	第 1 项	NR	-	-	-
3	女	86	2	AML-M2a	27%	2.60	中等	中危	无	有	有	第 1 项	CR	阴性	2	-
4	男	68	1	AML-M2a	36%	0.88	不良	高危	TP53、DDX41	无	有	第 9 项	NR	-	-	-
5	女	62	0	AML-M2a	41%	1.02	良好	低危	WT1、NPM1	无	有	第 9 项	CR	阴性	1	1
6	女	61	2	AML-M4b	84%	1.80	中等	中危	无	无	有	第 9 项	NR	-	-	-
7	女	63	1	AML-M4	56%	0.66	不良	高危	NPM1、FLT3-ITD	有	有	第 6 项	CR	-	-	-
8	女	65	1	AML-M2a	86%	1.36	中等	中危	IDH2	无	无	第 6 项	CR	阴性	1	1
9	男	83	2	AML-M4E0	29%	3.69	不良	中危	TP53、TET2、WT1	无	有	第 1 项	NR	-	-	-
10	女	83	2	AML-M6	35%	2.50	中等	中危	WT1、CEBPA、DNMT3A、NPM1、NRAS、PTPN11	无	有	第 1 项	PR	-	-	-
11	男	53	1	AML-M2a	21%	1.92	不良	高危	IDH2、RUNX1、DNMT3A	无	无	第 6 项	CR	阴性	1	1

高危 5 例(45%)。ELN 危险度分层:良好 1 例(9%)、中等 5 例(45%)、不良 5 例(45%)。FLT3-ITD、TP53、NRAS、PTPN11、RUNX1、DNMT3A 基因突变各 2 例(18%), IDH1/2、WT1 基因突变各 3 例(27%), NPM1 基因突变 4 例(36%)。见表 1。

2. 疗效评价:所有患者中位随访时间为 5.0(2.0,13.0)个月,接受阿扎胞苷联合维奈克拉治疗的中位周期数为 2(1,10)个疗程,其中 5 例(45%)达到 CR,4 例(36%)MRD 阴性,2 例(18%)达到 PR,4 例(36%)NR。细胞遗传学预后为低危的 1 例患者 1 个疗程达到并持续处于 CR 状态,且 MRD 阴性;细胞遗传学预后为中危 2 例(45%)患者 CR;高危 2 例(45%)患者 CR,其中 1 例 MRD 阴性。2 例 FLT3-ITD 突变患者中 1 例 1 个疗程 CR 后,短期内复发,另 1 例初次诱导过程中合并严重肺部感染死亡。3 例 IDH1/2 突变患者中,2 例获得 CR。

3. 不良事件:治疗过程中最常见的不良事件是 3 级以上的血液学不良反应,所有患者均出现 WBC 减少及中性粒细胞减少,10 例患者出现 3 级以上贫血、PLT 减少。胃肠道反应也较常见,包括恶心 2 例,呕吐 1 例,腹泻 5 例,便秘 3 例。治疗过程中有 7 例患者出现发热,其中 4 例发生粒细胞缺乏伴发热,2 例合并肺部感染,6 例出现低钾血症。没有患者出现肿瘤溶解综合征(TLS)。见表 2。

讨 论

B 细胞淋巴瘤-2(BCL-2)家族蛋白在线粒体凋亡反应中起重要作用^[5]。AML 干细胞高表达 BCL-2 家族蛋白,并依赖其生存,导致患者对化疗反应差,生存率低^[6]。维奈克拉是一种特异性 BCL-2 抑制剂,可诱导恶性肿瘤细胞凋亡。前期临床数据表明基于维奈克拉的联合化疗方案起效迅速,并能有效靶向白血病干细胞群^[7]。Bose 等^[8]在髓系肿瘤细胞体外试验中证实维奈克拉与阿扎胞苷表现出协同抗肿瘤作用。BCL-2 蛋白家族中髓细胞白血病因子-1(MCL-1)的表达是细胞对维奈克拉耐药的关键因素。阿扎胞苷联合维奈克拉治疗方案中,通过阿

表 2 2 级以上不良事件发生情况(例)

事件	2 级	3 级	4 级	5 级
WBC 减少	0	3	8	0
中性粒细胞减少	0	4	7	0
贫血	0	8	2	0
PLT 减少	1	6	4	0
发热	5	2	0	0
腹泻	4	1	0	0
恶心	1	1	0	0
呕吐	1	0	0	0
便秘	3	0	0	0
低钾血症	3	3	0	0
肺部感染	0	1	1	0
粒细胞缺乏伴发热	0	4	0	0

扎胞苷诱导 MCL-1 表达下调,以不依赖 p53 的方式协同作用导致原代髓系肿瘤细胞凋亡^[7];Bogenberger 等^[9]进行的体外试验证实 BCL-2 抑制剂能显著增加 AML 细胞对阿扎胞苷的敏感性,使阿扎胞苷去甲基化效果更显著,且在耐药的 AML 细胞中也能观察到同样的现象,以上结论为两药联合应用提供了理论依据。

Dinardo 等^[10]进行的一项大型、多中心、III 期临床试验发现,对于新诊断的老年或不直接接受强化疗 AML 患者,阿扎胞苷联合维奈克拉治疗疗效优于单用阿扎胞苷。阿扎胞苷联合维奈克拉组 CR 率为 66.4%,是阿扎胞苷单药组两倍以上,尤其对于细胞遗传学中危组和 IDH1/2 突变组改善最明显。较高的缓解率降低其对输血的依赖。阿扎胞苷联合维奈克拉组中位 OS 为 14.7 个月,与阿扎胞苷组 9.6 个月相比有显著优势(死亡风险比=0.66, $P < 0.001$)。在另一项研究中,接受阿扎胞苷联合维奈克拉化疗的新诊断 AML 患者结局差于临床试验,CR 率为 63.3%,且有低甲基化药物暴露史的患者预后更差^[11]。本研究中,阿扎胞苷联合维奈克拉治疗的 unfit 新诊断 AML 患者总

体 CR 率为 45%, 低于 Dinardo 等^[12]的研究结果, 可能与入组患者细胞遗传学危险度分级较高、对治疗依从性欠佳相关, 部分患者仅进行 1 个疗程化疗, 未达到文献报道的中位起效时间。与既往文献的低甲基药物单药或联合低剂量阿糖胞苷方案对照, 既往治疗方案 CR 率不足 30%^[2-3], 本研究使用方案的总体 CR 率显著提高。本研究中, 4 例患者获得 MRD 阴性, 其中仅 1 例患者合并 ELN 危险度分层中不良预后的基因突变, 提示较低的危险度分层与更好的治疗效果相关。

在 OS 率的预测上, 阿扎胞苷联合维奈克拉化疗结束后能否获得 MRD 阴性有决定性意义。达到 MRD 阴性患者较 MRD $\geq 10^{-3}$ 能够获得更长的缓解持续时间 (DoR)、无事件生存率 (EFS) 和 OS, 且在细胞遗传学中危组和高危组中均能观察到同样现象^[13]。获得 MRD 阴性时间的早晚对 OS 影响不大, 经数疗程化疗后获得 MRD 阴性的患者同样有生存优势, 因此建议疾病缓解后至少进行 2 次 MRD 评估^[14]。本研究观察到 MRD 阴性患者 2 例, 1 例为细胞遗传学低危组, 1 例为高危组, 至随访结束时均处于 CR 状态。本组患者截至目前中位生存期为 8 个月, 最长生存期为 13 个月, 远期生存状态需进一步观察。

采用阿扎胞苷联合维奈克拉化疗最常见的严重不良反应是发热伴中性粒细胞缺乏症, 其次是 WBC 减少症、贫血、PLT 减少和肺炎^[12]。如出现粒细胞缺乏, 在骨髓缓解状态下可使用 G-CSF 升高中性粒细胞计数, 一般在粒细胞缺乏时开始使用, 多数患者均对 G-CSF 反应较好。如粒细胞缺乏持续时间超过 1 周, 可考虑将维奈克拉用药疗程缩短至 3 周, 甚至 2 周。如粒细胞减少不能恢复, 在 CR 或较低肿瘤负荷的前提下可将阿扎胞苷的剂量同样减半^[15-16]。维奈克拉是一种 CYP3A 底物, 在联用强效 CYP3A 抑制剂 (如泊沙康唑、伏立康唑) 或中效 CYP3A 抑制剂 (如艾沙康唑、氟康唑) 等需将维奈克拉剂量下调 75% 或减半^[17-18]。化疗过程中如出现肺部感染, 在第 1 个治疗周期完成骨髓评估前不建议中途停药。出现骨髓抑制期明显延长的情况时, 如第 1 周期骨髓评估原始细胞比例已降至 5% 以下, 则后续治疗中维奈克拉用药疗程可适当缩短^[19]。维奈克拉应用于慢性淋巴细胞白血病时需密切关注 TLS 的发生情况, 但在 AML 患者中使用阿扎胞苷联合维奈克拉方案时, 既往观察到 TLS 的发生率并不高, 主要是治疗前一般会使用羟基脲等药物将 WBC 计数控制在 $25 \times 10^9/L$ 以下, 可有效降低 TLS 的发生。基于目前的实践及数据, 采用阿扎胞苷联合维奈克拉方案达到 MRD 阴性的 CR 状态后, 建议长期治疗直至疾病进展或不能耐受。对于没有获得 CR 的患者, 长期治疗也能够实现血液学的改善^[17]。本研究中, 所有患者均出现不同程度的血液学不良反应, 3 级以上血液学不良反应发生率达 100%。对于严重的粒细胞缺乏, 我们通过下调维奈克拉剂量及延长化疗间歇期予以调整, 其中 2 例患者维奈克拉的最大服用剂量调整为每日 200 mg, 化疗周期延长至 35 ~ 42 天。对于血红蛋白和 PLT 的下降, 一般采取加强输血支持, 不调整化疗药物剂量。非血液学不良反应方面, 7 例患者用药过程中出现发热, 其中 6 例与感染相关, 1 例无明显感染征象, 考虑与阿扎胞苷导致药物热相关。停药后, 患者体温自行降至正常, 其中 1 例出现真菌感染, 予伏立康唑抗真菌治疗, 同时将维奈克拉降为 100 mg/d 治

疗, 2 例系肺部感染, 予积极抗菌治疗后感染控制, 未调整治疗剂量及疗程。胃肠道反应基本处于 1 ~ 2 级, 经对症支持治疗可明显缓解, 不影响化疗方案执行。所有患者治疗过程中均未观察到 TLS 的发生, 考虑与本组患者发病时外周血 WBC 计数不高有关。目前有 5 例患者仍在继续维持治疗, 监测血象及骨髓抵制情况, 目前仍处于 CR 状态。

综上, 阿扎胞苷联合维奈克拉用于 unfit 初诊 AML 患者的疗效和安全性都值得肯定。此方案严重不良反应发生相对较少, 保障患者安全的关键是骨髓抑制的监测和管理。但本研究样本量少, 随访时间较短, 仍需进一步扩大观察数量及延长观察时间, 积累经验, 以期进一步改善 unfit 初诊 AML 患者预后。

参 考 文 献

- [1] Shalhis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia; Recent progress and enduring challenges [J]. *Blood Rev*, 2019, 36:70-87.
- [2] Estey EH. Acute myeloid leukemia; 2019 update on risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(10):1267-1291.
- [3] 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.
- [4] Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit-ness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia; a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making [J]. *Leukemia*, 2013, 27(5):997-999.
- [5] Adams C M, Clark-Garvey S, Porcu P, et al. Targeting the Bcl-2 Family in B Cell Lymphoma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:636.
- [6] Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(3):329-341.
- [7] Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et al. Venetoclax for AML; changing the treatment paradigm [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24):4326-4335.
- [8] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9):1-17.
- [9] Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacitidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8):1657-1665.
- [10] Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, 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.
- [11] Winters AC, Gutman JA, Pure E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(20):2911-2919.
- [12] 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.
- [13] Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax and Azacitidine [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8):855-865.
- [14] Maiti A, Dinardo CD, Wang SA, et al. Prognostic value of measurable residual disease after venetoclax and decitabine in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(7):1876-1883.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 金洁. 我如何治疗老年急性髓系白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9):728-732.
- [18] Bitterman R, Hardak E, Raines M, et al. Baseline Chest Computed Tomography for Early Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hemato-oncological Patients; A Prospective Cohort Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(10):1805-1808.
- [19] Wang ES, Baron J. Management of toxicities associated with targeted therapies for acute myeloid leukemia; when to push through and when to stop [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1):57-66.

(收稿日期:2022-03-11)

(本文编辑:余晓曼)