

阿扎胞苷联合维奈克拉治疗不适合强化疗的初诊急性髓系白血病患者临床观察

郭晶晶, 胡鸾, 黄欢欢, 李德鹏, 李振宇, 徐开林, 邱婷婷*

(徐州医科大学附属医院血液内科, 江苏 徐州 221002)

摘要: **目的** 探讨阿扎胞苷联合维奈克拉治疗不适合强化疗的初诊急性髓系白血病(AML)患者的疗效及安全性。**方法** 选取2020年2月—2023年6月徐州医科大学附属医院血液科收治的35例不适合强化疗的初诊AML患者,收集其临床资料进行回顾性分析。所有患者均采用阿扎胞苷联合维奈克拉方案,阿扎胞苷75 mg/m² d1~d7皮下注射,标准剂量为维奈克拉100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3~d28,小剂量缩短为维奈克拉400 mg d3~d14口服。比较患者疗效、生存情况及不良反应。**结果** 诱导1个疗程后,35例患者的缓解率为57.2%(20例),11例患者获得血细胞计数未完全恢复的完全缓解(CRi),9例患者获得完全缓解(CR),其中14例获得根据微小残留病(MRD)评估分子生物学的完全缓解(CRm)。年龄<60岁患者10例,CR/CRi率为50%。23例标准剂量患者CR/CRi率为52.2%(12例),12例小剂量患者CR/CRi率为66.7%(8例),2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者中位疗程数为2(1~8)个,其中25例患者治疗1~2个疗程,中位总生存期(OS)为12.3(0.4~14)个月,10例患者治疗≥3个疗程,中位OS为12.6(4~27.2)个月,2组比较差异有统计学意义($P=0.002$)。患者不良反应主要为血液学毒性,其次为消化系统反应,但大多数患者均可耐受。**结论** 阿扎胞苷联合维奈克拉治疗不适合强化疗的初诊AML患者的疗效肯定,患者耐受性良好。

关键词: 急性髓系白血病;维奈克拉;阿扎胞苷;疗效;安全性

中图分类号:R557 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2023)09-0632-05

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.09.002

Clinical observation of azacitidine combined with venetoclax in patients initially diagnosed with acute myeloid leukemia not suitable for intense chemotherapy

GUO Jingjing, HU Luan, HUANG Huanhuan, LI Depeng, LI Zhenyu, XU Kailin, QIU Tingting*

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the effectiveness and safety of azacitidine combined with venetoclax in the treatment of patients initially diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) not suitable for intense chemotherapy. **Methods** A total of 35 patients initially diagnosed with AML who were admitted to Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from February 2020 to June 2023, but not suitable for intensive chemotherapy were selected and their clinical data were retrospectively analyzed. All the patients were treated with azacitidine combined with venetoclax in the following regimen. Azacitidine was subcutaneously injected at 75 mg/m² on days 1–7, while the standard dose of venetoclax was 100 mg on day 1, 200 mg on day 2, and 400 mg on days 3–28, and the low dose of venetoclax was reduced to 400 mg on days 3–14. Then, their clinical effectiveness, survival and adverse reactions were analyzed. **Results** After one course of induction, the remission rate was 57.2% (20/35), where 9 patients obtained complete response (CR), 11 patients obtained complete remission with incomplete blood count recovery (CRi), and 14 patients obtained complete remission based on measurable residual disease (CRm). There were 10 patients less than 60 years old, with a CR/CRi ratio of 50%. The CR/CRi ratio of 23 patients with standard dose was 52.2% (12 cases), and that of 12 patients with small dose was 66.7% (8 cases), without statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The median number of courses of treatment for all the patients was 2 (1–8), where 25 patients were treated for 1–2 courses, with a median overall survival (OS) of 12.3 (0.4–14) months, and 10 patients

were treated for ≥ 3 courses, with a median OS of 12.6 (4~27.2) months, and there was statistical difference between the two groups ($P=0.002$). The main adverse reactions were hematological toxicity, followed by digestive system reactions, but most of which were tolerable. **Conclusions** Azacitidine combined with venetoclax is effective and well tolerated in the treatment of patients newly diagnosed with AML not suitable for intensive chemotherapy.

Key words: acute myeloid leukemia; venetoclax; azacitidine; effectiveness; safety

急性髓系白血病(AML)是一种异质性疾病,发病率随着年龄的增加而增加,我国中位发病年龄为68岁^[1]。该病为起病急,进展快,死亡率较高。老年AML患者由于对化疗药物整体耐受性较差,合并相关基础性疾病,高频细胞遗传学异常等原因,无法接受标准化疗^[2]。既往治疗以对症支持治疗和去甲基化药物治疗为主,缓解率极低,生存期短^[3]。此外,部分初诊年轻但合并重要器官功能不全的AML患者也难以耐受常规标准化疗,亟需有效且安全性好的治疗方案。

维奈克拉联是一种高选择性口服小分子B细胞白血病/淋巴瘤-2(BCL-2)抑制剂。阿扎胞苷通过下调髓细胞白血病蛋白1(MCL1),协同抑制MCL1和BCL-XL,从而增加白血病细胞对BCL-2的依赖^[4]。2018年美国食品药品监督管理局批准维奈克拉用于治疗65岁及以上不适合强化疗的初诊AML患者^[5]。2020年12月我国国家药品监督管理局批准维奈克拉用于治疗不适宜接受高强度化疗或年龄 >75 岁的初诊AML患者。本文旨在探究维奈克拉联合阿扎胞苷对不适合强化疗的初诊AML患者的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析2020年2月—2023年6月徐州医科大学附属医院血液内科收治的不适合接受强化疗的初诊AML患者35例。根据2016版WHO分类诊断标准^[6],以美国东部肿瘤协作组(ECOG)标准进行体能状态评分。不适合接受强化疗的标准参考Ferrara标准^[7],至少符合下列1条:①年龄 ≥ 75 岁;②年龄为18~74岁且合并严重合并症,包括有严重的心、脑、肺、肝或肾脏疾病等;③ECOG体能状态评分 ≥ 3 分;④存在任何医师判断不适合接受强化疗的合并症。排除标准:①年龄 <60 岁且体能状态良好患者;②无明显不适合强化疗的合并症。根据2022年欧洲白血病网络(ELN)标准进行危险度分级^[8]。

1.2 治疗方案 所有患者均采用维奈克拉联合阿扎胞苷方案诱导化疗。标准剂量方案:阿扎胞苷75

mg/m²,d1~d7皮下注射,维奈克拉100mg d1、200mg d2、400mg d3~d28口服。小剂量方案:阿扎胞苷75mg/m²,d1~d7皮下注射,维奈克拉100mg d1、200mg d2、400mg d3~d14口服。若患者化疗后出现严重骨髓抑制或患者不能耐受,使用小剂量方案化疗。年龄大于等于60岁的患者其后每个疗程均按照诱导化疗方案进行,直至患者不能耐受,或者因疾病进展等原因换用其他方案。年龄小于60岁的患者诱导治疗后,根据患者自身情况可行异基因造血干细胞移植或行中剂量阿糖胞苷的巩固化疗。

1.3 观察指标 每个疗程结束后依据《血液病疗效及诊断标准》^[9],综合患者骨髓细胞形态学、外周血中性粒细胞计数、血红蛋白及血小板计数等指标进行疗效评估。治疗反应包括完全缓解(CR)、血细胞计数未完全恢复的完全缓解(CRi)以及无缓解(NR)。缓解率=(CR例数+CRi例数)/总患者例数 $\times 100\%$ 。根据微小残留病(MRD)评估分子生物学的完全缓解(CRm)。总生存期(OS)为治疗开始至任何原因死亡日期或最后一次随访日期。

采用常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版^[10]进行不良反应分级。若患者出现不可耐受的不良反应时,药物应酌情减量,暂停或延长治疗间歇期。所有患者均通过住院病历、门诊病历或电话随访,随访截止时间2023年6月30日。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计数资料用例数(%)表示,组间比较采用Fisher精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,绘制生存曲线,采用Log-rank检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征 35例患者中男16例,女19例,中位年龄69(34~81)岁,其中 ≥ 60 岁患者25例, <60 岁患者10例(其中1例患者合并急性脑梗死,9例患者合并重症肺炎)。原发性AML患者30例,继发性AML患者5例;27例患者ECOG评分为0~2分,8例患者ECOG评分为3~4分。根据ELN危险度分级,预后良好2例,预后中等14例,预后不良19

例。根据细胞遗传学预后分层^[8],低危患者2例,中高危患者33例。26例患者进行AML基因突变检测,其中NPM1突变9例,TP53突变2例,FLT3突变8例,IDH1/IDH2突变3例。5例初始白细胞计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,治疗前给予羟基脲或细胞单采降至 $20 \times 10^9/L$,尽量避免发生肿瘤溶解综合征。23例患者使用标准剂量,12例患者使用小剂量方案。10例60岁以下患者诱导治疗后,2例患者行异基因造血干细胞移植,6例患者行中剂量阿糖胞苷巩固治疗。

2.2 疗效评价 所有患者中位随访时间为5.4(0.4~27.2)个月,接受阿扎胞苷联合维奈克拉治疗的中位周期为2(1~8)个疗程,25例患者治疗1~2个疗程,10例患者治疗 ≥ 3 个疗程。

诱导1个疗程后,35例患者的缓解率为57.2%(20例),11例患者达到CRi,9例患者达到CR,其中14例达CRm。年龄 < 60 岁患者10例,CR/CRi率为

50%(5例)。23例标准剂量患者CR/CRi率为52.2%(12例),12例小剂量患者CR/CRi率为66.7%(8例),2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

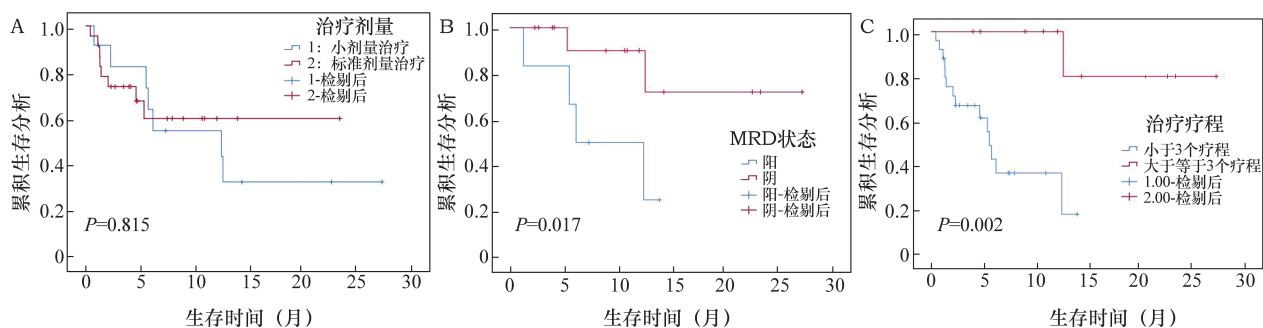
30例原发性AML患者CR/CRi率为66.7%(20例),5例继发性AML患者CR/CRi率为0(0例)。根据细胞遗传学预后分层,2例低危患者均达到CR/CRi;33例中高危患者中18例(54.5%)达到CR/CRi。根据ELN危险度分级,2例预后良好患者均达到CR/CRi;14例预后中等患者中11例(78.6%)达到CR/CRi;19例预后不良患者7例(36.8%)达到CR/CRi。8例FLT3突变患者CR/CRi率为62.5%(5例),2例TP53突变患者CR/CRi率为50%(1例),9例NPM1突变患者CR/CRi率为77.8%(7例),3例患者IDH1/IDH2突变患者CR/CRi率为66.7%(2例)。具体见表1。

表1 患者基线人口统计资料和临床特征[例(%)]

因素	n	达到CR/CRi		P	
		是	否		
性别	男	16	7(43.8)	9(56.3)	0.182
	女	19	13(68.4)	6(31.6)	
年龄	< 60 岁	10	5(50)	5(50)	0.712
	≥ 60 岁	25	15(60)	10(40)	
ECOG 体能状态(分)	0~2	27	16(59.2)	11(40.7)	0.425
	3~4	8	4(50)	4(50)	
初始白细胞计数($\times 10^9/L$)	< 100	30	18(60)	8(40)	0.631
	≥ 100	5	2(40)	3(60)	
AML 类型	原发性	30	20(66.7)	10(33.3)	0.009
	继发性	5	0(0)	5(100)	
ELN 危险度	预后良好	2	2(100)	0(0)	0.026
	预后中等	14	11(78.6)	3(21.4)	
	预后不良	19	7(36.8)	12(63.2)	
细胞遗传学预后	低危	2	2(100)	0(0)	0.496
	中高危	33	18(54.5)	15(45.5)	
诱导剂量	小剂量	12	8(66.7)	4(33.3)	0.489
	标准剂量	23	12(52.2)	7(47.8)	
化疗疗程(个)	< 3	25	11(44)	14(56)	
	≥ 3	10	9(90)	1(10)	
骨髓原始细胞(%)	$< 30\%$	6	4(66.7)	2(33.3)	
	$\geq 30 - < 50\%$	11	5(45.5)	6(54.5)	
	$\geq 50\%$	18	11(61.1)	7(38.9)	
基因突变	NPM1	9	7(77.8)	2(22.2)	
	TP53	2	1(50)	1(50)	
	FLT3	8	5(62.5)	3(37.5)	
	IDH1/IDH2	3	2(66.7)	1(33.3)	

2.3 生存分析 截至随访终点,35例患者总体中位 OS 为 5.4(0.4~27.2)个月。将患者按不同治疗剂量进行生存分析,结果显示标准剂量方案的中位 OS 为 4.6(0.4~23.3)个月,小剂量治疗方案的中位 OS 为 6.9(0.7~27.2)个月,2组比较差异无统计学意义($P=0.815$)。将1个疗程后达到 CR/CRi 的 20例患者根据 MRD 水平分组进行生存分析,其中 15例患者 CRm 患者中位 OS 为 10.7(2.3~27.2)个

月,5例未达到 CRm 患者中位 OS 为 6.2(1.2~14)个月,达到 CRm 患者的 OS 显著高于未达 CRm 患者($P=0.017$)。中位疗程数为 2(1~8)个疗程,按疗程数分组进行生存分析,结果显示 1~2个疗程患者中位 OS 为 12.3(0.4~14)个月, ≥ 3 个疗程患者的中位 OS 为 12.6(4~27.2)个月,2组比较差异有统计学意义($P=0.002$)。见图 1。



A. 治疗剂量对生存的影响;B. MRD 状态对生存的影响;C. 治疗疗程对生存的影响

图 1 不同因素对预后的生存分析

2.4 不良事件 治疗过程中最常见的不良事件是血液学不良反应。所有患者均发生不同程度的骨髓抑制,32例患者发生3级以上贫血,35例患者发生3级以上中性粒细胞减少,33例患者发生3级以上血小板减少。非血液学不良反应以胃肠道反应最为多见,包括恶心 13例,呕吐 4例,便秘 9例,腹泻 3例,1例患者出现消化道出血,1例患者发生肛周脓肿。8例患者发生肺部感染,其中 3例患者因严重的肺部感染而死亡。

3 讨论

阿扎胞苷联合维奈克拉对不适合强化疗的初诊 AML 患者具有较好的疗效。DiNardo 等^[11]研究表明,在先前未经治疗且不适合强化疗的 AML 患者中,接受阿扎胞苷联合维奈克拉的患者总 OS 更长,其缓解率高于单独接受阿扎胞苷的患者(66.4% vs 28.3%)。本文回顾性分析了维奈克拉联合阿扎胞苷对初诊不适合强化疗的 AML 患者的效果,缓解率为 57.2%,与既往研究报道一致^[12]。

既往报道,维奈克拉口服剂量递增后为 400 mg 持续至 28 d,该方案主要不良反应为骨髓抑制。考虑到患者人群本身高龄、更容易出现重度骨髓抑制且持续时间较长等原因,本研究将这部分患者的维奈克拉口服剂量缩短为 14 d,同时比较不同剂量诱

导化疗的疗效。结果显示,标准剂量的 CR/CRi 率为 52.2%,小剂量患者的 CR/CRi 率为 66.7%,2组比较差异无统计学意义,提示对出现重度骨髓抑制的患者将维奈克拉减少至 14 d 仍然有效。其中原因有可能与维奈克拉血药物浓度有关。维奈克拉主要通过肝脏代谢,在体内经过细胞色素 P450 3A4 (CYP3 A4)代谢,细胞色素 P450 3A4 抑制剂等可影响药物在体内的血药浓度,血药浓度个体差异性很大。李可芯等^[13]研究显示,维奈克拉的血药浓度与疗效具有相关性,维奈克拉血药浓度在 1.0~3.2 mg/L 的缓解率为 89.5%,缓解率优于血药浓度 < 1.0 mg/L (36.6%) 及血药浓度 > 3.2 mg/L (70%)。目前关于维奈克拉血药浓度的报道较少,我们考虑临床上可以通过检测血药浓度来指导用药。

我国年轻 AML 患者多以标准化疗方案为主,目前 AML 患者应用最广泛的治疗方案是蒽环类药物联合阿糖胞苷的诱导缓解方案("3+7"),但对于高危年轻患者,传统 3+7 方案疗效不佳^[14]。AML 异质性非常高,与临床预后密切相关,ELN 危险度分层标准基于 AML 遗传学异常也在持续更新。2022 年 NCCN 指南推荐基于患者能否耐受以及患者细胞遗传学和分子生物学特征来选择更加个体化的治疗方案。Slovak 等^[15]研究显示,ELN 预后不良患者不能从强诱导化疗中充分获益,CR 率只有 55%,5 年

生存率 11%。目前维奈克拉联合方案多应用于老年 AML 患者,年轻初诊患者数据较少。本研究中有 10 例 60 岁以下初诊 AML 患者不能耐受常规诱导化疗,CR/CRi 率为 50%,其中 2 例患者接受移植,截至目前仍持续无病生存。对于年轻不耐受强化疗的高危患者,维奈克拉联合阿扎胞苷有可能给患者带来更多生存获益。

TP53 突变通过减少凋亡蛋白表达下调凋亡信号;FLT3 突变通过激活 PI3K 通路上调 BCL-2 表达;IDH1/2 突变引起线粒体应激从而上调 BCL-2 表达。这些基因突变通过不同机制增强白血病细胞抗凋亡能力,而维奈克拉选择性抑制 BCL-2,促进白血病细胞凋亡。研究显示^[11],维奈克拉联合阿扎胞苷可显著提高 AML 伴基因突变患者的缓解率,其中 IDH1/2 突变缓解率为 75.4%,FLT3 突变缓解率为 72.4%,NPM1 突变缓解率为 66.7%,TP53 突变缓解率为 55.3%。本研究中 NPM1 基因突变缓解率为 77.8%,FLT3 基因突变缓解率为 62.5%,IDH1/2 突变缓解率为 66.7%,TP53 突变缓解率为 50%,与既往报道相一致。

本研究的药物安全性结果与文献报道相似^[16],药物相关不良反应以血液学毒性及消化反应最为常见,几乎所有患者均会发生不同程度的血液学毒性,但大多数患者可耐受进行长期治疗,进而转化成生存获益。

综上,本研究回顾性分析了 35 例初诊不耐受强化疗方案的 AML 患者接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的效果,治疗后患者缓解率较高,预后得到改善,耐受性良好;对于严重骨髓抑制的患者,可给予小剂量方案。此外,年轻高危 AML 患者诱导化疗选择维奈克拉联合方案,也可获得较高的缓解率。

参考文献:

[1] Shallis 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] Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of myeloid leukemia diagnosis and pathways [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9): 934-946.

[3] Li J, Chen Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458.

[4] Cherry EM, Abbott D, Amaya M, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed pa-

tients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(24): 5565-5573.

- [5] 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.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [7] Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit 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.
- [8] 冯尚龙, 郑昌成. 2022 年欧洲白血病网络急性髓系白血病诊治指南更新要点解读 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(11): 641-643.
- [9] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 68-71.
- [10] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.
- [11] 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.
- [12] Yamamoto K, Shinagawa A, DiNardo CD, et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(1): 29-38.
- [13] 李可芯, 赵薇薇, 刘瑶, 等. 维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(11): 812-816.
- [14] Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(16): 1765-1780.
- [15] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia; a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4075-4083.
- [16] Winters AC, Gutman JA, Purev 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.

收稿日期: 2023-04-21 修回日期: 2023-08-06

本文编辑: 郭昊