

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 16-0074-05

临床研究·论著

维奈克拉联合小剂量阿柔比星、阿糖胞苷方案 治疗老年急性髓系白血病的疗效观察*

王小蕊, 李文倩, 杨红艳

(青海省人民医院 血液科, 青海 西宁 810000)

摘要: **目的** 探讨维奈克拉联合小剂量阿柔比星、阿糖胞苷(AA)方案治疗老年急性髓系白血病(AML)的疗效。**方法** 回顾性分析2017年2月—2020年12月青海省人民医院治疗的83例老年AML患者的临床资料。其中, 62例采用小剂量阿柔比星、阿糖胞苷治疗作为对照组, 21例采用维奈克拉联合小剂量AA方案治疗作为研究组。比较两组近期疗效、外周血p53含量, 观察两组不良反应及血制品输注情况, 分析两组治疗期间药物安全性及治疗后6个月生存情况。**结果** 研究组客观缓解率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后p53的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组粒细胞缺乏时间、血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 时间短于对照组($P < 0.05$), 细胞输注量、血小板输注量少于对照组($P < 0.05$)。两组感染、皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组死亡1例, 对照组死亡7例; 两组患者总存活率曲线比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 维奈克拉联合小剂量AA方案治疗老年AML疗效显著, 且安全可靠。

关键词: 急性髓系白血病; 老年; 维奈克拉; 阿柔比星; 阿糖胞苷; 效果

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

Therapeutic efficacy of venetoclax combined with low-dose AA regimen for acute myeloid leukemia in the elderly*

Xiao-rui Wang, Wen-qian Li, Hong-yan Yang

(Department of Hematology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To explore the therapeutic efficacy of venetoclax combined with low-dose aclarubicin and cytosine arabinoside (AA) regimen for acute myeloid leukemia (AML) in the elderly. **Methods** The clinical data of 83 elderly AML patients treated in our hospital from February 2017 to December 2020 were retrospectively analyzed. Among them, 62 were treated with low-dose AA (recorded as the control group), and the other 21 cases were treated with venetoclax combined with low-dose AA (recorded as the study group). The short-term therapeutic efficacy and peripheral blood p53 content of the two groups were compared. The adverse reactions and the transfusion of blood products in the two groups were observed, and the drug safety during the treatment period and the survival status after six months of treatment in the two groups were analyzed. **Results** The objective response rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The difference of p53 before and after the treatment in the study group was higher than the that in the control group ($P < 0.05$). The time to agranulocytosis and the time to platelet count $< 20 \times 10^9/L$ were shorter, and the amount of blood cell transfusion and that of platelet transfusion were lower in the study group compared with the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of infection, rashes, liver damage, and gastrointestinal adverse drug reactions between the

收稿日期: 2021-11-01

* 基金项目: 青海省二〇二一年重点研发与转化计划项目(No.2021-SF-136)

[通信作者] 杨红艳, E-mail: yanghongyan0227@163.com; Tel: 15500633881

two groups ($P > 0.05$). There was 1 death in the study group and 7 deaths in the control group. In addition, there was no significant difference in the overall survival curve between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The venetoclax combined with low-dose AA regimen is effective and safe for the treatment of AML in the elderly.

Keywords: acute myeloid leukemia; the elderly; venetoclax; aclarubicin; cytosine arabinoside; efficacy

老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者(年龄 ≥ 65 岁)因不良基因组特征频率高、合并基础疾病、免疫功能低下等对诱导化疗反应不佳^[1]。常用的低强度诱导方案包括低甲基化剂阿扎胞苷、地西他滨、阿柔比星联合阿糖胞苷(aclarubicin and cytosine arabinoside, AA)等,该类方案治疗反应率低,为10%~50%,且不能治愈,中位总生存期不到1年^[2-3]。临床迫切需要开发能够快速诱导高临床反应率、对老年AML患者具有更好耐受性和持久反应的靶向疗法。

B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)是线粒体凋亡途径的关键调节剂,在AML母细胞的存活、繁殖中起重要作用^[4]。2017年美国食品药品监督管理局批准Bcl-2抑制剂维奈克拉上市;近期国外临床试验证明将维奈克拉疗法用于新诊断的AML中,可获得明显临床益处;美国食品药品监督管理局也批准维奈克拉与低甲基化剂或低剂量阿糖胞苷联合用于新诊断的老年AML患者^[5-6]。

维奈克拉是口服Bcl-2抑制剂,国外研究证实其在复发或难治性AML患者中表现出单药临床活性和可耐受安全性^[7]。2020年,维奈克拉在中国上市,国内较缺乏维奈克拉治疗老年AML患者的临床研究数据,目前仅有王淡瑜等^[8]报道应用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗5例老年AML患者的回顾性研究,且国内尚未见维奈克拉联合小剂量AA方案治疗老年AML疗效的报道。鉴于此,笔者对上述问题开展研究,以便为国内维奈克拉治疗AML提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年2月—2020年12月在青海省人民医院治疗的83例老年AML患者的临床资料。其中,62例采用小剂量AA方案治疗作为对照组;21例采用维奈克拉联合小剂量AA方案治疗作为研究组。两组患者基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。

表1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	FAB分型/例				6;9染色体 易位/例	8;21染色体 易位/例
					M1	M2	M3	M4		
对照组	62	30/32	73.31 \pm 5.69	9.87 \pm 1.56	9	21	25	7	12	30
研究组	21	9/12	72.86 \pm 5.82	9.75 \pm 1.49	2	6	10	3	3	9
t/ χ^2 值		0.193	0.311	0.308		0.745			0.272	0.193
P值		0.661	0.756	0.759		0.863			0.602	0.661

组别	融合基因DEK/ CAN阳性/例	融合基因Aml1/ Eto阳性/例	FLT3基因 突变/例	NPM1基因 突变/例	骨髓原始细胞/ (%, $\bar{x} \pm s$)	白细胞/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血小板/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
	对照组	10	24	15	11	50.49 \pm 8.76	32.75 \pm 4.16	80.65 \pm 10.62
研究组	3	6	2	4	52.03 \pm 9.14	34.11 \pm 4.23	81.42 \pm 10.95	33.47 \pm 4.61
t/ χ^2 值	0.040	0.699	2.073	0.018	0.689	1.289	0.285	0.664
P值	0.841	0.403	0.150	0.893	0.493	0.201	0.776	0.509

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[9]诊断标准;②年龄 > 65 岁;③预计生存期 > 6 个

月;④Karnofsky功能状态评分 > 80 分;⑤初次治疗;⑥白细胞计数 $\leq 25 \times 10^9/L$;⑦临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①伴有传染性疾病、精神性疾病;②心肝肾等重要脏器功能障碍;③既往有药物滥

用史、吸毒史；④伴有严重心脑血管、内科疾病；⑤对治疗药物过敏；⑥依从性差；⑦参与其他临床研究；⑧未完成治疗疗程；⑨随访资料不全。

1.3 方法

1.3.1 对照组 患者给予小剂量 AA 方案治疗：10 mg 阿柔比星（国药准字 H10910093，深圳万乐药业有限公司）与 250 mL 生理盐水混合均匀静脉滴注，1 次/d，连续用药 5~7 d；25 mg 阿糖胞苷（意大利 Actavis 公司，生产批号：OND5241、OND5221、OND5131、OND5041，规格：100 mg）皮下注射，1 次/12 h，连续用药 10~14 d。若患者诱导后达到完全缓解（complete response, CR）或部分缓解（partial remission, PR），则继续采用原方案巩固 1~2 疗程后观察效果。

1.3.2 研究组 在对照组基础上口服维奈克拉（意大利 Actavis 公司，生产批号：1142422、1148749、1142421，规格：100 mg），第 1 天 100 mg，第 2 天 200 mg，第 3 天 400 mg，第 4 天及以后 400 mg，1 次/d，1 个疗程 28 d，持续用药至疾病进展或发生不可耐受毒性反应。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 持续治疗 28 d 后评价疗效，依据国际工作组 2003 年提出的 AML 疗效标准^[10]，两组均于术前 1 周评价新辅助治疗及全程新辅助治疗疗效，包括 CR、PR，客观缓解率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.4.2 酶联免疫吸附试验测定外周血 p53 蛋白含量 所有患者治疗前后空腹抽取静脉血液，3 000 r/min 离心 10 min，收集血清，采用酶联免疫吸附试验测定 p53 蛋白含量，试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

1.4.3 血液学不良反应及血制品输注情况 统计两组治疗期间粒细胞缺乏时间、血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 时间、细胞输注量、血小板输注量。

1.4.4 非血液学不良反应 参照美国国立肿瘤研究所抗癌药物急性与亚急性不良反应及分级标准^[11]，统计两组治疗期间感染、皮疹、胃肠道反应、肝肾功能损伤等情况。

1.4.5 近期生存情况 所有患者治疗后门诊随访 7 个月，1 次/月，统计随访期间癌因死亡情况，分析患者生存情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，比较用 t 检验；计数资料以构成比或率(%)表示，比较用 χ^2 检验；Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

研究组与对照组客观缓解率比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义($\chi^2=7.680, P=0.006$)，研究组客观缓解率高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 例(%)

组别	n	CR	PR	客观缓解率
对照组	62	11(17.74)	9(14.52)	20(32.26)
研究组	21	8(38.10)	6(28.57)	14(66.67)

2.2 两组患者治疗前后外周血 p53 蛋白含量的变化

对照组、研究组治疗前后 p53 蛋白的差值分别为 (52.81 ± 7.97) ng/L 和 (79.18 ± 8.86) ng/L，经 t 检验，差异有统计学意义($t=12.739, P=0.000$)，研究组治疗前后 p53 的差值高于对照组。

2.3 两组患者血液学不良反应及血制品输注情况比较

研究组与对照组的粒细胞缺乏时间、血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 时间、细胞输注量、血小板输注量比较，经 t 检验，差异有统计学意义($P < 0.05$)，研究组粒细胞缺乏时间、血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 时间短于对照组，细胞输注量、血小板输注量少于对照组。见表 3。

2.4 两组患者非血液学不良反应比较

两组患者感染、皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应发生率比较，经 χ^2 检验，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 患者近期生存情况

截止随访结束，研究组 1 例死亡，对照组 7 例死亡；两组患者总存活率比较，经 Log-rank χ^2 检验，差异无统计学意义($\chi^2=0.762, P=0.383$)。见图 1。

表 3 两组患者血液学不良反应及血制品输注情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	粒细胞缺乏时间/d	血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 时间/d	细胞输注量/u	血小板输注量/u
对照组	62	14.84 \pm 2.17	11.03 \pm 2.05	6.03 \pm 0.97	46.73 \pm 6.48
研究组	21	13.31 \pm 2.05	9.92 \pm 1.38	4.71 \pm 0.69	38.98 \pm 5.11
t 值		2.913	2.796	6.801	5.601
P 值		0.005	0.006	0.000	0.000

表 4 两组患者治疗期间非血液学不良反应发生情况比较 例(%)

组别	n	感染			皮疹		
		I、II级	III、IV级	合计	I、II级	III、IV级	合计
对照组	62	22(35.48)	2(3.23)	24(38.41)	24(38.71)	1(1.61)	25(40.32)
研究组	21	8(38.10)	1(4.76)	9(42.86)	7(33.33)	1(4.76)	8(38.10)
χ^2 值				0.113			0.032
P 值				0.737			0.857

组别	n	肝功能损伤			胃肠道反应		
		I、II级	III、IV级	合计	I、II级	III、IV级	合计
对照组	62	10(16.13)	1(1.61)	11(17.74)	30(48.39)	6(9.68)	36(58.06)
研究组	21	4(19.05)	0(0.00)	4(19.05)	10(47.62)	4(19.05)	14(66.67)
χ^2 值				0.018			0.485
P 值				0.893			0.486

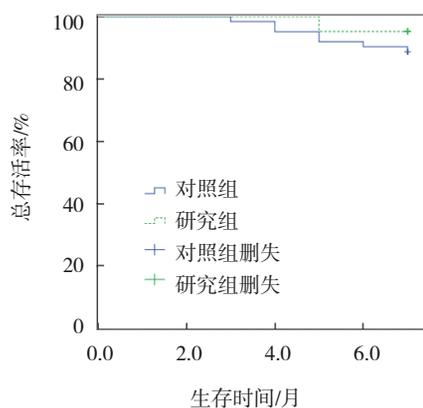


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 总生存曲线

3 讨论

AML 标准治愈性方案包括强化诱导化疗、巩固化疗及同种异体干细胞移植, 但由于高龄、合并疾病等原因, 老年 AML 患者通常不适合标准化疗, 多接受强度较低的低甲基化药物(阿扎胞苷或地西他滨)、低剂量阿糖胞苷治疗方案, 预后不佳, 且风险较高。有资料显示, 年龄 ≥ 65 岁的初治 AML 患者进行低甲基化药物治疗的缓解率甚至 $< 30\%$, 1 年死亡风险较高^[11]。老年 AML 患者对一线

治疗药物低剂量阿糖胞苷的缓解率同样较差, 为 $11\% \sim 19\%$, 中位生存时间 ≤ 6 个月^[12]。随着医学水平不断发展, 成人 AML 治疗已逐渐转变为个性化治疗, 适合白血病特征的靶向治疗已逐渐用于临床。AML 细胞依赖于 Bcl-2 存活, Bcl-2 抑制剂维奈克拉联合低强度诱导方案用于 AML(包括复发或难治性 AML)可得到高缓解率, 患者获益明显^[13]。维奈克拉作为国内近期上市的新药, 目前比较缺乏其在国内应用效果的临床数据, 故笔者探讨了维奈克拉联合小剂量 AA 方案治疗老年 AML 的安全性和有效性, 以便为维奈克拉在国内的临床应用提供依据。

维奈克拉是一种强效的选择性小分子 Bcl-2 抑制剂, 可直接与 Bcl-2 结合, 单药维奈克拉在 AML 中具有适度活性, 可改变线粒体外膜通透性, 活化半胱天冬酶, 可能通过下调髓细胞白血病 1 和诱导死亡蛋白 NOXA 和 PUMA 的表达, 诱导依赖 Bcl-2 生存的肿瘤细胞凋亡, 促进化疗耐药性, 并提高白血病祖细胞和原始细胞的存活率。ZHANG 等^[14] 将 225 例年龄 > 70 岁初治 AML 患者纳入研究, 发现维奈克拉联合去甲基化药物组较去甲基化药物单

药治疗组客观缓解率显著升高(66.7% VS 25.5%), 但两组早期病死率接近(1.5% VS 3.4%)。DINARDO 等^[15]研究显示, 维奈克拉联合阿扎胞苷(或地西他滨)治疗老年 AML 患者的缓解率可达 67% 左右。本研究中, 研究组客观缓解率(66.67%)高于对照组(32.26%), 提示维奈克拉联合小剂量 AA 方案治疗老年 AML 疗效显著, 与上述研究中维奈克拉治疗老年 AML 的客观缓解率接近。研究组治疗前后 p53 的差值高于对照组, 也印证了研究组疗效优于对照组。王淡瑜^[8]等报道应用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 5 例老年 AML 均完全缓解, 推测可能是研究对象过少有关。本研究中, 研究组 1 例死亡, 对照组 7 例死亡, 两组患者总存活率无差异, 与 ZHANG 等^[14]研究结果类似, 推测可能是观察时间短、样本量小所致。由于维奈克拉上市时间相对较短, 目前维奈克拉治疗老年 AML 的临床研究多为小样本量, 后期可延长观察时间、扩大样本量进一步验证。研究组粒细胞缺乏时间、血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 时间短于对照组, 细胞输注量、血小板输注量低于对照组, 说明维奈克拉联合小剂量 AA 方案治疗老年 AML 可获得相对较短的化疗后低细胞期, 进而减少红细胞、血小板的输注, 节约血液资源。

综上所述, 维奈克拉联合小剂量 AA 方案治疗老年 AML 疗效显著, 患者耐受性良好, 可作为老年 AML 患者治疗的新选择之一。维奈克拉单药治疗老年 AML 易发生获得性耐药, 联合治疗方案将是今后的研究热点。

参 考 文 献 :

- [1] LACHOWIEZ C, DINARDO C D, KONOPLEVA M. Venetoclax in acute myeloid leukemia - current and future directions[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6): 1313-1322.
- [2] GUERRA V A, DINARDO C, KONOPLEVA M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(2): 145-153.
- [3] POLLYEA D A, STEVENS B M, JONES C L, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1859-1866.
- [4] 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]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3): 358-362.

- [5] WEI A H, MONTESINOS P, IVANOV V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial[J]. *Blood*, 2020, 135(24): 2137-2145.
- [6] WINTERS A C, GUTMAN J A, 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.
- [7] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-629.
- [8] 王淡瑜, 崔海燕, 金梦迪, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年人急性髓系白血病五例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(8): 489-492.
- [9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182.
- [10] CHESON B D, BENNETT J M, KOPECKY K J, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [11] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [12] CHEN X F, GLYTSOU C, ZHOU H, et al. Targeting mitochondrial structure sensitizes acute myeloid leukemia to venetoclax treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7): 890-909.
- [13] POLLYEA D A, BIXBY D, PERL A, et al. NCCN guidelines insights: acute myeloid leukemia, version 2.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 16-27.
- [14] ZHANG Y M, ASGHARI H H, CHAN O, et al. Hypomethylating agent and venetoclax combination therapy yields superior outcomes when compared to hypomethylating agent monotherapy in patients ≥ 70 years with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2019, 134(S1): 1368.
- [15] DINARDO C D, TIONG I S, QUAGLIERI A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 791-803.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王小蕊, 李文倩, 杨红艳. 维奈克拉联合小剂量阿柔比星、阿糖胞苷方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(16): 74-78.

Cite this article as: WANG X R, LI W Q, YANG H Y. Therapeutic efficacy of venetoclax combined with low-dose AA regimen for acute myeloid leukemia in the elderly[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(16): 74-78.