

阿扎胞苷联合Venetoclax治疗老年急性髓系白血病患者 的疗效与安全性观察

曹锦霞 胡彬 易利平 李天琪 王俊*
常德市第一人民医院 血液科 湖南 常德市 415000

摘要: **目的:** 观察阿扎胞苷联合Venetoclax方案治疗老年急性髓系白血病患者疗效和安全性。**方法:** 收集本院2019年1月-2021年12月老年急性髓系白血病患者21例。根据治疗方法分为两组: 实验组(10例)和对照组(11例)。实验组: 阿扎胞苷联合Venetoclax方案治疗; 对照组: 蒽环类联合标准方案, 均治疗1个疗程, 比较两组的①复合完全缓解率(CR+CRi); ②总反应率(ORR); ③1疗程后MRD阴性率; ④患者粒细胞缺乏时间、输注红细胞量及输血小板量。**结果:** 实验组的CR+CRi率和ORR率差异无统计学意义($P > 0.05$) (70.0% & 54.5%) (90.0% & 72.7%), 实验组: 1疗程后MRD阴性率与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$); 实验组粒细胞缺乏时间明显短于对照组($P < 0.05$), 实验组输注红细胞量、血小板量显著少于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 阿扎胞苷联合Venetoclax方案治疗老年急性髓系白血病患者有一定疗效, 耐受性好, 安全性更高, 是适合治疗老年急性AML的方案。

关键词: 阿扎胞苷; Venetoclax; 老年急性髓系白血病; 疗效; 安全性。

Efficacy and Safety of Azacitidine Combined with Venetoclax for the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

CaoJinxia, Hu Bin, Yi Liping, Li Tianqi, Wang Jun,

Department of Hematology, First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan, People's Republic of China

Abstract: Objective: To investigate the efficacy and safety of azacitidine combined with Venetoclax for the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). Methods: 21 cases of newly diagnosed elderly AML admitted in our hospital from January 2019 to December 2021 were selected for the retrospective analysis. According to the treatment method, the patients were divided into 2 groups: Experimental Group (10 cases) and Control Group (11 cases). Experimental Group: azacitidine combined with Venetoclax regimen, Control Group: Standard Dose of DA, IA, decitabine combined with CAG or azacitidine combined with CAG regimen, all treated for 1 course. The complex complete remission rate (CR + CRi), total response rate (ORR), the MRD negative rate; agranulocytosis time, red blood cell transfusion volume and platelet transfusion volume were compared between the two groups. Results: The complex complete remission rate (CR + CRi), the total response rate (ORR), the MRD negative rate in the experimental group was 70%, 90%, 70%, and that in the control group was 54.5%, 72.7%, 45.5%, with no significant difference between the two groups ($p > 0.05$). The time of Granulocytopenia in the experimental group was shorter than that in the control group ($p < 0.05$), and the amount of red blood cell and platelet in the experimental group was lower than that in the control group ($p < 0.05$).

Key words: azacitidine; venetoclax; elderly acute myeloid leukemia; curative effect; security

急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia AML) 是髓系造血干/祖细胞恶性疾病。以骨髓与外周血中原始和幼稚髓性细胞异常增生为主要特征, 临床表现为贫血、出血、感染和发热、脏器浸润等。成人AML在老年人群中更为常见^[1]。同时随着人口老年化, 老年患者数量逐渐增多。但近40年来在老年急性髓系白血病生存仍比较

差, 2年OS只有10%, 5年OS仅用2%, 即使在标准方案化疗下, 中位生存时间为5-13月^[2, 3]。患者预后差与老年患者耐受差、并发症多, 无法耐受高强度化疗。老年AML预后差与疾病本身的合并骨髓增生异常和具有不良的细胞遗传学特征相关^[4, 5]。近年来有研究表明, 阿扎胞苷联合Venetoclax方案治疗老年急性髓系白血病有一定的疗

效,实现“无化疗”治疗老年急性髓系白血病^[3]。本研究针对阿扎胞苷联合Venetoclax方案与传统方案治疗老年急性髓系白血病的疗效及安全性对比。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 回顾性分析本院2019年1月—2021年12月老年AML患者21例。根据治疗方法分为两组:实验组和对照组。

1.1.2 纳入与排除标准

(1)纳入标准:①根据WHO诊断为AML^[6];②年龄 ≥ 60 岁;③ECOG评分0-2分。

(2)排除标准:①严重脏器功能异常:胆红素水平 $> 1.5 \times$ 正常值上限(ULN),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) $> 2.5 \times$ ULN;肌酐水平(Cr) $> 1.5 \times$ ULN;纽约心脏病协会Ⅲ类及Ⅳ类心脏病,无法控制的高血压;②未控制的活动性感染;③合并其他肿瘤疾病;④入组前1个月内有替代疗法、放疗治疗史;⑤对本研究所用药物过敏。

1.1.3 治疗方案:

实验组:阿扎胞苷 75mg/m²/d ih 1-7d, Venetoclax 400mg po qd 1-28d 28d为1个疗程。

对照组:标准剂量的IA、DA方案:标准剂量Ara-C (100 mg/m²/d 1-7d)联合IDA (10~12 mg/m²/d 1-3d)或DNR (45~60 mg/m²/d 1-3d)^[7,8];地西他滨或阿扎胞苷联合CAG:阿扎胞苷(75 mg/m²/d ih 1-7d)或地西他滨(20 mg/m²/d 1-5d)联合Acla(7 mg/m²/d ih 1-8d)、小剂量Ara-C (10 mg/m²/d 1-14d)、G-CSF (300ug/d 0-14d当白细胞大于 $20 \times 10^9/L$ 停用)^[9-11] 28d为1个疗程。

两组患者为避免溶瘤综合征发生,确诊时高白细胞患者服用羟基脲,使白细胞降至 $20 \times 10^9/L$ 以下后开始治疗,均给予止吐、保肝等对症支持治疗,当血红蛋白 $< 70 g/L$ 时给予去白红细胞悬液输注,血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 或具有明显出血倾向时给予单采血小板输注。随访时间为2年。

1.1.4 评价指标

***通讯作者:** 王俊, 198008, 女, 汉族, 湖南常德, 常德市第一人民医院, 血液科主任, 主任医师, 博士, 地址: 常德市武陵区常德市第一人民医院人民路818号, 邮箱: angela80824w@sin.com

第一作者: 曹锦霞 198805, 女 汉族, 常德市第一人民医院, 主治医师, 硕士

基金项目: 常德市科技局项目(编号2019S196)

1个疗程结束后予骨髓穿刺涂片,行流式细胞术测定微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)。根据国际工作组的AML反应标准来评价疗效。主要终点为①复合完全缓解率:完全缓解(complete remission, CR)+CR伴血细胞不完全恢复(CR with incomplete blood count recovery, CRi)率;②总反应率(overall response rate, ORR):CR+CRi+部分缓解(partial remission, PR);③1疗程后MRD阴性率:MRD $< 0.001\%$ 患者比率;④患者粒细胞缺乏时间、输注红细胞量及输注血小板量。

2 统计学方法

统计学处理数据用易侓统计进行处理,计量资料经正态检验后用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基本资料:两组患者年龄、性别及基线骨髓原始细胞数如表1,两组患者上述资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表1 两组患者基本特征

	实验组	对照组	P值
患者人数	10	11	
年龄($\bar{X} \pm SD$)岁	70.2 \pm 5.4(62.0-79.0)	64.5 \pm 3.5(60.0-70.0)	0.818
性别{n(%)}			0.269
男	6(60.0%)	9(81.8%)	
女	4(40.0%)	2(18.2%)	
基线骨髓原始细胞数($\bar{X} \pm SD$)%	54.7 \pm 20.4	61.0 \pm 20.1	0.488

3.2 疗效:在第一个疗程结束后,两组患者CR+CRi率、ORR率无统计学意义($P > 0.05$)见表2;两组患者MRD阴性率差异无意义统计学($P > 0.05$)见表2。

表2 两组治疗1疗程后应答情况

	实验组	对照组	P值
患者人数	10	11	
1疗程治疗后缓解情况{n(%)}			0.597
CR+CRi	7(70.0%)	6(54.5%)	
PR	2(20.0%)	2(18.2%)	
ORR	9(90.0%)	8(72.7%)	
MRD($< 0.001\%$){n(%)}	7(70.0%)	5(45.5%)	0.256

3.3 安全性:实验组粒细胞缺乏时间平均时长为27.2 \pm 4.8天明显短于对照组的33.5 \pm 8.2天($P < 0.05$)见表3。治疗期间实验组需要输注红细胞及血小板量少于对照组量($P < 0.05$)见表3。

表3 两组治疗的安全性比较

	实验组	对照组	P值
患者人数	10	11	
粒细胞缺乏时间 ($\bar{X}\pm SD$) d	27.2±4.8	33.5±8.2	0.048
输注红细胞量 ($\bar{X}\pm SD$) U	11.9±2.9	15.8±1.8	0.002
输注血小板量 ($\bar{X}\pm SD$) U	2.5±2.5	4.9±2.2	0.031

4 讨论

近年来文献报道,老年AML患者由于高龄、不良的细胞遗传学、体能差、合并基础疾病及并发症多等因素导致诱导治疗缓解率低,约为45%-65%。65岁以上老年AML患者中位生存时间仅5-10个月,部分患者生存期甚至不足2个月,同时化疗风险大,因此大部分患者不愿接受治疗^[12,13]。仅有小部分患者愿意接受化疗,目前老年常用治疗方案主要有标准DA、IA,或去甲基化联合CAG方案等传统方案,正如本研究的对照组中,患者粒细胞缺乏时间长,免疫力低下,期间发生感染机率大,甚至易出现重症感染。众所周知,重症感染是老年急性白血病主要的死亡原因。传统治疗方案中,患者需要输注红细胞及血小板数量多,目前血源紧张,无法及时输注出现并发症。传统治疗方案治疗老年AML不仅缓解率低,而且患者生活质量差,因此探究合适治疗方案为提高老年AML缓解率及生活质量。

DNA甲基化可下调细胞凋亡、DNA修复、抑癌基因的表达^[14]。被认为是恶性肿瘤标志^[15]。在AML患者通过表观基因分析中确定了一部分异常甲基化基因^[16]。阿扎胞苷(Azacitidine AZA)是一种DNA去甲基化药物。有研究数据,阿扎胞苷治疗老年AML治疗的随机对照III期临床数据得出单用阿扎胞苷组不良反应较对照组低,安全性更高,同时OS优于对照组,两组PFS及CR率无明显差异^[17]。在低原始细胞患者中AZA组中位OS时间为24.5个月,其疗效仍不理想^[18]。单用阿扎胞苷在老年AML疗效仍欠佳。

Venetoclax是一种高度选择的Bcl-2抑制剂^[19]。Bcl-2蛋白在AML发生起着重要作用^[20]。Bcl-2蛋白是细胞线粒体凋亡途径中关键的调节器,Bcl-2可以是促凋亡的BAX基因原始细胞中持续表达,导致线粒体依赖Bcl-2生存。当Bcl-2被拮抗,BAX被释放,导致线粒体外膜渗透和细胞凋亡。一项国际Ib/II期研究评估ABT-199联合低剂量阿糖胞苷(LDAC)治疗老年AML的安全性和初步疗效^[21]。基于上述研究,将阿扎胞苷和Venetoclax联合治疗老年AML。

DiNardo等人前瞻性多中心临床试验,显示阿扎胞苷与venetoclax联合组初治老年AML,起效快、缓解率高。

CR+CRi率可达73%;在高危组患者中,CR+CRi率也大于60%;中位OS大于1年;疗效显著且安全、耐受性好^[3,22]。本研究,阿扎胞苷联合venetoclax治疗老年AML与传统方案治疗老年AML进行对比,发现实验组CR+CRi率可达70%,ORR率达到90%,与上述研究结果一致,与对照组比较无统计学意义,“无化疗”方案的疗效不逊于标准化疗方案疗效。因近3年就诊老年AML患者少,收集病例时间长,随访时间未达到,未对PFS、OS进行分析,我们将继续随访,对PFS及OS进行统计分析。无论实验组还是对照组的所有患者均出现IV°骨髓抑制,实验组患者粒细胞缺乏时间明显短于对照组的时间,减少感染机率。同时实验组输注红细胞及血小板量较传统组少,减少心脑血管发病率及出血机率,进一步减少并发症发生,提高其安全性。阿扎胞苷与venetoclax联合方案,为皮下注射和口服药物治疗,无需置PICC管进行化疗药物输注,实现无化疗治疗老年AML,成为老年患者更容易接受的治疗方式,提高老年AML患者治疗率及生活质量。

综上所述,阿扎胞苷与venetoclax联合方案与传统治疗方案疗效一致,但是比传统治疗方案更加安全,同时患者生活质量更高。由于本研究样本量少,需要更多样本量的临床研究来证实阿扎胞苷联合venetoclax治疗方案疗效和耐受性,最终为老年白血病人群的治疗提供合适的方案。

参考文献:

- [1]O'Donnell, M.R., et al., Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017. 15(7): p. 926-957.
- [2]LeBlanc, T.W. and H.P. Erba, Shifting paradigms in the treatment of older adults with AML. Semin Hematol, 2019. 56(2): p. 110-117.
- [3]DiNardo, C.D., et al., Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood, 2019. 133(1): p. 7-17.
- [4]Chen, S., et al., Bioinformatics Analysis Identifies Key Genes and Pathways in Acute Myeloid Leukemia Associated with DNMT3A Mutation. Biomed Res Int, 2020. 2020: p. 9321630.
- [5]Bullinger, L., K. Dohner and H. Dohner, Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol, 2017. 35(9): p. 934-946.
- [6]Leonard, J.P., P. Martin and G.J. Roboz, Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid

- Neoplasms and Acute Leukemia. *J Clin Oncol*, 2017. 35(23): p. 2708-2715.
- [7]Gardin, C., et al., Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*, 2007. 109(12): p. 5129-35.
- [8]Pautas, C., et al., Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(5): p. 808-14.
- [9]Liu, X., et al., Dual Growth Factor (rhTPO + G-CSF) and Chemotherapy Combination Regimen for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Single-Arm Multicenter Study. *Int J Gen Med*, 2021. 14: p. 6093-6099.
- [10]Qian, S.X., et al., Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*, 2007. 31(10): p. 1383-8.
- [11]Li, J., 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. *Oncotarget*, 2015. 6(8): p. 6448-58.
- [12]Boddu, P.C., et al., Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer*, 2017. 123(16): p. 3050-3060.
- [13]Kantarjian, H., et al., Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*, 2006. 106(5): p. 1090-8.
- [14]Jones, P.A., Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*, 2012. 13(7): p. 484-92.
- [15]Morgan, A.E., T.J. Davies and A.M. Mc, The role of DNA methylation in ageing and cancer. *Proc Nutr Soc*, 2018. 77(4): p. 412-422.
- [16]Thomas, D. and R. Majeti, Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*, 2017. 129(12): p. 1577-1585.
- [17]Dombret, H., et al., International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 2015. 126(3): p. 291-9.
- [18]Fenaux, P., et al., Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2010. 28(4): p. 562-9.
- [19]Pan, R., et al., Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*, 2014. 4(3): p. 362-75.
- [20]Konopleva, M. and A. Letai, BCL-2 inhibition in AML: an unexpected bonus? *Blood*, 2018. 132(10): p. 1007-1012.
- [21]Konopleva, M., et al., Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*, 2016. 6(10): p. 1106-1117.
- [22]DiNardo, C.D., 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. *Lancet Oncol*, 2018. 19(2): p. 216-228.