

Venetoclax 联合化疗治疗复发 / 难治性急性髓系白血病的临床研究



扫描二维码
查看原文

陈晓奉, 王蒙, 李忠玉, 李佳佳*

【摘要】 背景 成人复发/难治性急性髓系白血病(AML)的预后较差,长期生存率和治愈率极低,化疗方案有限。目的 探讨 Venetoclax (VEN) 联合阿扎胞苷 (Aza)、HAAG [高三尖杉酯碱 (HHT)、阿糖胞苷 (Ara-C)、阿克拉霉素 (Acla)、粒细胞刺激因子 (G-CSF)] 方案治疗复发/难治性 AML 的安全性和有效性。方法 回顾性分析蚌埠医学院第一附属医院收治的 10 例复发/难治性 AML 患者的临床资料,包括:临床特征(年龄、性别、诊断、染色体、基因突变、预后)、外周血及骨髓细胞学、VEN+Aza+HAAG 方案治疗效果。结果 10 例患者中男 7 例、女 3 例,平均年龄(47.9±11.3)岁;FAB 分型: M₂ 4 例、M₃ 6 例;预后良好 3 例、中等 2 例、不良 5 例。化疗前中位白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、骨髓原始细胞百分比(Blasts%)分别为 4.10×10⁹/L、87.5 g/L、66.00×10⁹/L、63.5%,化疗后分别为 3.28×10⁹/L、107.0 g/L、78.00×10⁹/L、5.5%。VEN+Aza+HAAG 方案联合化疗前中位化疗次数为 5 次,化疗后完全缓解(CR) 1 例,形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复(CR_i) 4 例,部分缓解(PR) 3 例,未缓解(NR) 2 例。10 例患者客观缓解率(ORR)为 80%,中位生存期(OS)为 6.5 (3.0, 8.5) 个月。毒副作用主要为骨髓抑制、感染等,无患者死于治疗相关并发症及其他毒副作用。结论 与传统化疗方案相比,复发/难治性 AML 患者使用 VEN+Aza+HAAG 化疗方案可以明显提高 ORR 及缓解深度,延长患者生存时间,值得进一步研究并有望在临床推广应用。

【关键词】 白血病, 髓样, 急性; Venetoclax; 复发; 药物治疗, 联合; 治疗结果; 抗肿瘤联合化疗方案

【中图分类号】 R 733.71 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.02.005

陈晓奉, 王蒙, 李忠玉, 等. Venetoclax 联合化疗治疗复发/难治性急性髓系白血病的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (8): 957-962. [www.chinagp.net]

CHEN X F, WANG M, LI Z Y, et al. Clinical study of venetoclax with chemotherapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (8): 957-962.

Clinical Study of Venetoclax with Chemotherapy for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia CHEN Xiaofeng, WANG Meng, LI Zhongyu, LI Jiajia*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China

*Corresponding author: LI Jiajia, Associate chief physician; E-mail: 4119469@qq.com

【Abstract】 **Background** Adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) have poor prognosis, very low long-term survival rate and cure rate, and limited chemotherapy regimens. **Objective** To investigate the safety and efficacy of venetoclax (VEN) with HAAG [homoharringtonine (HHT), Cytarabine (Ara-C), aclacinomycin (Acla), granulocyte stimulating factor (G-CSF)] in relapsed/refractory AML. **Methods** The clinical data of 10 adult patients with relapsed/refractory AML treated in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College were analyzed retrospectively, including: clinical characteristics (sex, age, diagnosis, chromosome, gene mutation, prognosis), peripheral blood and bone marrow cytology, and the effect of Ven+Aza+HAAG regimen. **Results** Among the 10 patients, there were 7 men and 3 women, with an average age of (47.9±11.3) years; 4 cases of M₂ and 6 cases of M₃ by FAB classification; 3 cases of good prognosis, 2 cases of fair and 5 cases of poor. The median levels of WBC count, hemoglobin content, and platelet count, as well as median percentage of bone marrow blast cells before chemotherapy of the patients were 4.10×10⁹/L, 87.5 g/L, 66.00×10⁹/L, and 63.5%, respectively, and after chemotherapy, the values of these four indicators were 3.28×10⁹/L, 107.0 g/L, 78.00×10⁹/L and 5.5%, respectively. Before VEN+Aza+HAAG regimen combined chemotherapy, the median number

基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目 (2108085QH324); 安徽省教育厅重点课题 (KJ2019A0358) 233003 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院血液科

*通信作者: 李佳佳, 副主任医师; E-mail: 4119469@qq.com

本文数字出版日期: 2022-01-21

of chemotherapy used by the patients was 5. And after the combined therapy, there were 1 case of complete remission (CR) and 4 cases of CR with incomplete count recovery (CRi), 3 cases of partial remission (PR), and 2 cases of non-remission (NR). The objective response rate of 10 patients was 80%, and median survival time was [6.5 (3.0, 8.5)] months. The toxic and side effects were mainly bone marrow suppression and infection. No patients died of treatment-related complications and other toxic and side effects. **Conclusion** Compared with traditional chemotherapy regimen, the use of Ven + Aza + HAAG with chemotherapy could significantly improve the objective response rate and remission degree, and prolong the survival in patients with relapsed/refractory AML, which is worthy of further study and has a prospect of clinical application.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Venetoclax; Recurrence; Drug therapy, combination; Treatment outcome; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组具有高度异质性的血液系统肿瘤, 约 70% 的成人 AML 患者在首次诱导化疗后会达到完全缓解 (CR), 但大约 50% 的年轻患者以及 80% 以上的老年患者会复发, 并且大多数患者会死于疾病复发及相关并发症, 目前复发/难治性 AML 的治疗选择非常有限^[1-2]。Venetoclax (VEN) 是一种抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2) 抑制剂, 研究表明 VEN 对复发/难治性 AML 患者具有单药临床活性和可耐受的安全性^[3]。此外, 2018 年 11 月美国食品药品监督管理局批准 VEN 联合去甲基化药物 (HMA) 如阿扎胞苷 (Aza)、地西他滨或低剂量阿糖胞苷 (LDAC) 应用于初诊 AML 或不适用于进行强化治疗的 AML 患者^[4]。然而, 其在复发/难治性 AML 患者中应用的研究有限。本研究收集并评估了 10 例采用 VEN+Aza+HAAG [高三尖杉酯碱 (HHT)、阿糖胞苷 (Ara-C)、阿克拉霉素 (Acla)、粒细胞刺激因子 (G-CSF)] 方案治疗复发/难治性 AML 患者的临床资料, 以期对临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2016 年 7 月至 2021 年 6 月就诊于蚌埠医学院第一附属医院血液科复发/难治性 AML 患者 10 例。该 10 例患者初诊后均经过规范化治疗且至少发生过 1 次疾病进展, 均经过骨髓细胞形态学、染色体核型、白细胞免疫分型及分子生物学检查 (MICM) 分型确诊。

1.2 纳入标准 初次就诊用标准的诱导缓解方案治疗 2 个疗程未达到部分缓解 (PR) 者; 首次治疗缓解后 6 个月内复发者; 首次治疗缓解后 6 个月后复发, 但用原诱导缓解方案再次治疗失败者; 多次复发者; 髓外白血病细胞持续存在者。

1.3 排除标准 初次就诊常规化疗获得 CR 者; 初次确诊为 AML 即行 VEN 联合化疗者; 合并严重心、肺、肾等器官功能不全者。

1.4 治疗方案 VEN+Aza+HAAG 方案, 具体为 VEN 第 1 天剂量为 100 mg, 第 2 天剂量为 200 mg, 第 3 天剂量为 400 mg 并维持至第 14 天为 1 个周期; 同时联合 Aza

本研究要点:

复发/难治性急性髓系白血病预后差, 治愈率极低, 化疗方案的选择非常有限, 目前强化化疗方案药物剂量高, 患者易出现严重骨髓抑制、感染、出血等毒副作用, 非强化化疗方案缓解率低, 生存时间短。本研究采用的 Venetoclax (VEN) + 阿扎胞苷 (Aza) + HAAG [高三尖杉酯碱 (HHT)、阿糖胞苷 (Ara-C)、阿克拉霉素 (Acla)、粒细胞刺激因子 (G-CSF)] 方案显示了良好的临床疗效, 或许是复发/难治性急性髓系白血病患者一种有前途的治疗方案。

本研究为单中心研究, 样本量相对较少, 需要扩大样本量进一步观察以得出更客观的数据。

75 mg/m², 第 1~7 天, 皮下注射; HAAG (HHT 1 mg, 第 3~9 天; Acla 10 mg/m², 第 3~6 天, 皮下注射; Ara-C 10 mg/m², 第 3~9 天, 皮下注射; G-CSF 300 μg, 第 1 天, 皮下注射), 若应用上述化疗方案后患者达到 CR/形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复 (CRi) 则继续应用该治疗方案, 反之则调整治疗方案。

1.5 观察指标 收集患者临床特征, 包括性别、年龄、诊断、染色体、基因突变、预后情况。

化疗前后监测血常规检查结果 [白细胞计数 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT)]、骨髓原始细胞百分比, 并记录化疗后骨髓抑制等级、脱发、感染、出血、恶心、腹泻、肝功能等毒副作用。

化疗结束后第 15 天完善骨髓穿刺检查以判定疗效, 记录患者 CR 持续时间及血常规恢复情况。

与化疗相关的毒副作用定义为从首次给药到停药后 30 d 发生的毒副作用, 标准依据美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 常见毒性分级标准 5.0 版^[5], 包括 VEN+Aza+HAAG 方案化疗前已经发生的血细胞减少。

1.6 疗效评估 根据第 3 版《血液病诊断及疗效标准》^[6] 评估患者化疗效果, 分为 CR、CRi、PR、未缓解 (NR) 及复发。总生存期 (OS) 定义为使用 VEN+Aza+HAAG 方案化疗之日起至死亡之日或末次随访的时间。通过门

诊复诊病例、住院以及电话回访的形式进行资料统计，计算总缓解率（ORR）， $ORR = (CR + CRi + PR) / \text{总例数} \times 100\%$ 。随访截止时间为2021-07-25。

1.7 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件对各观察指标进行描述性分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示。

2 结果

2.1 临床特征 10例复发/难治性AML患者中男7例、女3例，平均年龄 (47.9 ± 11.3) 岁；FAB分型： M_2 4例、 M_3 6例。病例5和病例9伴 $t(8; 21)(q22; q22)$ 染色体核型异常，病例4和病例8染色体为复杂核型。伴有基因突变的患者8例，其中伴WT1基因(+)的患者4例。根据《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）》^[7]预后危险度分级：预后良好3例、预后中等2例、预后不良5例。10例复发/难治AML患者临床资料见表1。

表1 10例复发/难治性AML患者临床资料

Table 1 General clinical characteristics of 10 adult cases of relapsed/refractory acute myeloid leukemia

病例	年龄(岁)	性别	诊断	染色体	基因突变	预后
1	43	男	M_3 , 复发难治性	46, XY	NPM1、DNMT3 ^a	良好
2	33	男	M_3 , 复发难治性	46, XY	SRDFR、FLT3-ITD	不良
3	51	男	M_2 , 复发难治性	46, XY	WT1	中等
4	67	男	M_2 , 复发难治性	复杂核型 ^a	(-)	不良
5	43	女	M_2 , 复发难治性	46, XX, $t(8; 21)(q22; q22)$	WT1	良好
6	51	男	M_2 , 复发难治性	46, XY	NRAS、ASXL1、RUNX1	不良
7	64	女	M_3 , 复发	46, XX	(-)	中等
8	54	女	M_3 , 复发	复杂核型 ^b	IDH2、WT1	不良
9	42	男	M_3 , 复发难治性	46, XY, $t(8; 21)(q22; q22)$	NRAS、NF1、WT1	良好
10	31	男	M_3 , 复发难治性	46, XY	DEK-CAN、FLT3-ITD	不良

注：^a表示复杂核型45, XY, -7, -17, -20, -22, +mar1, +mar2, +mar3/46, XY；^b表示复杂核型48, XX, +5, +8/46, XX；AML=急性髓系白血病

2.2 化疗前后外周血及骨髓细胞学检查 10例复发/难治性AML患者VEN+Aza+HAAG方案治疗前中位WBC为 $4.10 \times 10^9/L$ ($1.29 \times 10^9/L$, $16.76 \times 10^9/L$)，中位Hb为87.5 (62.5, 98.5) g/L，中位PLT为 $66.00 \times 10^9/L$ ($30.75 \times 10^9/L$, $132.25 \times 10^9/L$)，中位骨髓涂片白血病细胞计数百分比为63.50% (43.75%, 70.00%)。经过标准VEN+Aza+HAAG方案化疗，完善患者血常规、骨髓穿刺等检查后中位WBC为 $3.28 \times 10^9/L$ ($2.60 \times 10^9/L$, $4.45 \times 10^9/L$)，中位Hb为107.00 (99.00, 111.75) g/L，中位PLT为 $78.0 \times 10^9/L$ ($66.5 \times 10^9/L$,

$109.5 \times 10^9/L$)，中位骨髓涂片白血病细胞计数百分比为5.5% (1.25%, 13.75%)。复发/难治性AML患者化疗前后血常规及骨髓细胞学检查结果详见表2。

表2 10例复发/难治性AML患者化疗前后血常规及骨髓细胞学检查

Table 2 Cytological examination of peripheral white blood cell count, hemoglobin content, and platelet count, and bone marrow of 10 patients with refractory /relapsed acute myeloid leukemia before and after chemotherapy

病例	WBC ($\times 10^9/L$)		Hb (g/L)		PLT ($\times 10^9/L$)		Blasts (%)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
1	39.80	4.60	67.0	130.0	528.00	118.00	70.00	2.00
2	1.06	3.28	83.0	110.0	54.00	84.00	67.00	1.00
3	5.00	2.98	92.0	102.0	28.00	79.00	73.00	4.00
4	20.55	12.56	61.0	42.0	39.00	17.00	81.00	44.00
5	3.20	4.00	113.0	122.0	28.00	74.00	70.00	1.00
6	1.39	2.42	57.0	86.0	20.00	12.00	60.00	16.00
7	5.39	3.27	120.0	111.0	211.00	194.00	40.00	7.00
8	1.26	0.97	100.0	104.0	150.00	77.00	41.00	33.00
9	1.04	2.47	53.0	98.0	78.00	150.00	21.00	0
10	54.77	4.64	94.0	112.0	79.00	64.00	52.00	7.00

注：WBC=白细胞计数，Hb=血红蛋白，PLT=血小板计数，Blasts=骨髓原始细胞百分比

2.3 疗效及生存分析 10例复发/难治性AML患者在VEN+Aza+HAAG方案联合化疗前中位化疗次数为5次，有2例患者获得PR，1例患者NR，其余7例获得CR，且CR/PR中位最长持续时间为4个月，每位患者至少发生 ≥ 1 次疾病复发；经过标准剂量VEN+Aza+HAAG方案联合化疗后5例为CR，3例为PR，2例为NR，ORR为80%，中位OS为6.5 (3.0, 8.5)个月。10例复发/难治性AML患者的化疗方案及生存情况详见表3。

2.4 毒副作用 10例复发/难治性AML患者中4例发生3级骨髓抑制，6例发生4级骨髓抑制，包括中性粒细胞减少6例、WBC减少8例、贫血4例、PLT减少8例。10例患者均发生了不同程度的感染，其中病例4在治疗期间出现粒细胞缺乏，肺部严重细菌和真菌的混合性感染，经美罗培南、莫西沙星、伏立康唑联合治疗后感染控制尚可，其余患者均出现1~2级感染，经抗感染等治疗后好转；病例2在治疗期间出现严重的鼻衄，经去甲肾上腺素棉球填塞、膨胀海绵填塞等处理后好转，现患者就诊我院继续治疗中，并且出现1~2级胃肠道症状（恶心、腹泻），经兰索拉唑抑酸护胃、蒙脱石散止泻等治疗后好转；病例3和病例4在治疗期间出现轻度肝功能不全，经还原型谷胱甘肽等保肝治疗后恢复正常。10例复发/难治性AML患者化疗期间的毒副作用详见表4。

表 3 10 例复发 / 难治性 AML 患者的化疗方案及生存情况

Table 3 Chemotherapy regimens and survival of 10 patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia

病例	化疗方案	疗效	CR/PR 持续时间(月)	复发次数	OS (月)
1	IA × 2, HD-Ara-C × 4, DA/VEN+Aza+HAAG × 4	CR/CR	10/7	4/0	10
2	IA × 4, Decitabine+CAG/VEN+Aza+HAAG × 3	CR/CR	5/5	2/0	6
3	HD-Ara-C × 2, IA, Decitabine+HAG × 2, Chidamide+CLAG/VEN+Aza+HAAG × 2	CR/CR	12/3	3/0	3
4	IA, Decitabine+HAG × 2/VEN+Aza+HAAG	CR/NR	2/-	2/-	1
5	IA × 3, MD-Ara-C, FLAG × 2, HA, Decitabine+Chidamide+CLAG/VEN+Aza+HAAG × 4	CR/CR	11/7	2/0	9
6	HD-Ara-C, IA × 2, Decitabine+CAG × 2/VEN+Aza+HAAG × 2	PR/PR	3/1	3/1	3
7	Decitabine+CAG, Decitabine+HAAG/VEN+Aza+HAAG × 2	CR/PR	7/6	1/0	7
8	IA × 2, HD-Ara-C × 2, Decitabine+HAG/VEN+Aza+HAAG × 2	CR/NR	2/-	2/-	2
9	Decitabine+HAG, IA/VEN+Aza+HAAG × 5	PR/CR	1/10	1/0	13
10	IA, Decitabine+HAAG/VEN+Aza+HAAG × 4	NR/CR	2/4	2/1	7

注: IA= 去氧柔红霉素 (IDA) + 高剂量阿糖胞苷 (HD-Ara-C), DA= 柔红霉素 (DNR) + 阿糖胞苷 (Ara-C), VEN+Aza+HAAG=Venetoclax (VEN) + 阿扎胞苷 (Aza) + 高三尖杉酯 (HHT)+Ara-C+ 阿克拉霉素 (Acla) + 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), Decitabine+HAG= 地西他滨 +HHT+Ara-C+G-CSF, Chidamide+CLAG= 西达苯胺 + 克拉屈滨 + Ara-C + G-CSF, MD-Ara-C= 中剂量阿糖胞苷, FLAG= 氟达拉滨 (Fludarabine) + Ara-C + G-CSF, HA=HHT+Ara-C, Decitabine+CAG= 地西他滨 +Ara-C+Acla+G-CSF, Decitabine+HAAG= 地西他滨 +HHT+Ara-C+Acla+G-CSF, CR= 完全缓解, PR= 部分缓解, OS= 总生存期; - 代表未发生

表 4 10 例复发 / 难治性 AML 患者化疗期间的毒副作用

Table 4 Toxic and side effects during chemotherapy in 10 patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia

病例	骨髓抑制(级)	脱发(级)	感染(级)	出血(级)	恶心(级)	腹泻(级)	肝功能异常(级)
1	3	1	1	0	1	1	0
2	3	1	1	2	1	1	0
3	4	1	2	1	2	0	1
4	3	1	4	2	2	2	1
5	4	2	2	2	2	1	0
6	4	1	2	2	1	0	0
7	4	1	2	1	1	1	0
8	4	2	2	4	2	1	0
9	3	0	1	0	1	1	0
10	4	1	1	2	1	0	0

2.5 化疗后血常规恢复时间 10 例复发 / 难治性 AML 患者在化疗后均出现 3~4 级骨髓抑制, WBC 中位恢复时间是 21.00 (19.25, 22.00) d, 中性粒细胞中位恢复时间是 26.00 (21.25, 30.25) d, Hb 中位恢复时间是 21.00 (17.00, 33.25) d, PLT 中位恢复时间是 25.00

(20.50, 35.75) d; 其中, 病例 3 和病例 4 在化疗结束后 2 个月内 Hb 仍 <110 g/L, 病例 2 和病例 3 PLT 在化疗结束后 2 个月内仍低于 $100 \times 10^9/L$ 。治疗期间, 当患者 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时给予机采血小板、预防出血等对症支持治疗; Hb < 70 g/L 时输注悬浮红细胞纠正贫血。10 例复发 / 难治性 AML 患者的化疗后血常规恢复时间详见表 5。

表 5 10 例复发 / 难治性 AML 患者化疗后血常规恢复时间 (d)

Table 5 Peripheral blood recovery time after chemotherapy in 10 patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia

编号	WBC	N	Hb	PLT
1	21.00	21.00	36.00	35.00
2	16.00	22.00	14.00	20.00
3	20.00	31.00	20.00	22.00
4	28.00	-	-	-
5	24.00	28.00	25.00	28.00
6	19.00	19.00	22.00	19.00
7	22.00	34.00	-	36.00
8	21.00	25.00	17.00	-
9	18.00	15.00	17.00	22.00
10	22.00	27.00	15.00	17.00

注: N= 中性粒细胞; - 代表未发生

3 讨论

成人 AML 和其他髓样恶性肿瘤患者的预后较差, 复发 / 难治性 AML 患者的预后更是不容乐观, 中位生存期仅有 4~6 个月, 且长期生存率和治愈率 < 10%^[8-10], 目前主要方向是使用非交叉耐药或加大化疗药物剂量的化疗方案^[11-12], 常见的包括 FLAG (氟达拉滨、Ara-c、G-CSF) 方案、CLAG 方案 (克拉屈滨、Ara-c、G-CSF) 等, 其中 FLAG 方案 ORR 为 50%~60%, CLAG 方案 CR 为 57.9%, ORR 为 77.2%; 但是此类方案所需剂量高, 患者易出现严重的骨髓抑制, 易合并感染或出血, 因此不适用于老年患者或不适应强化疗的患者, 且此类方案不能克服 AML 高危细胞遗传学方面的不良因素, 患者综合收益较少, 此外, 对于不适合强化挽救化疗的患者常规选择 HMA, 如 Aza、地西他滨或 LDAC 等非强化方案, 然而, 在一项来自 12 个中心的 655 例患者的有效性研究中^[13], 该类化疗方案 CR 率仅为 11%, ORR 为 16.3%, 可见这些方案均不是理想的治疗方法。VEN 是一种高选择性的口服 BCL-2 生物抑制剂, 已知 AML 细胞, 尤其是白血病干细胞, 依赖 BCL-2 生存, VEN 的抑制作用可诱导内源性凋亡途径导致 AML 细胞快速凋亡, 并根除静止期的白血病干细胞, 在多种血液系统恶性肿瘤中具有活性^[8]。VEN 作为治疗复发 / 难治性 AML 患者的单一药物, 已经显示出一定的临床活性, 然而肿瘤

细胞对该药易产生耐药性,因此克服耐药性显得尤为重要^[14]。Aza可能会降低MCL-1的水平,而MCL-1是一种在AML发病机制中至关重要的抗凋亡蛋白,并且可能是VEN产生耐药性的重要原因之一。VEN联合Aza是最常见的组合方式^[15],这种组合方式可以协同诱导细胞凋亡,协同激活AML细胞中的线粒体凋亡,降低MCL-1水平,从而降低对VEN的耐药性。此外,有研究表明HMA(如地西他滨、Aza等)联合HAAG方案在复发/难治性AML的治疗中显示出更长的OS,并且阿扎胞苷似乎拥有更低的毒副作用发生率^[16-17],这为VEN+Aza+HAAG化疗方案提供了理论基础。本研究结果显示VEN+Aza+HAAG方案CR率为50%,ORR为80%,中位OS为6.5个月,说明此化疗方案有着良好的临床疗效。本研究病例较少,且大部分为年轻患者,这可能对结果产生了一定影响。哪种化疗方案更加适合复发/难治性AML患者,后期可进行大样本的研究,以得出更客观的数据。

此外,有证据表明携带IDH、NPM1、RUNX1基因突变的患者可获得超过90%的应答率,而具有TP53基因突变的患者的应答率仅为33%^[18-19]。本研究具有不良细胞遗传学的病例6(RUNX1基因突变)经过VEN+Aza+HAAG方案化疗后疗效评估为CR,与上述观点相符合,这为VEN联合基因靶向治疗提供了依据,而伴有复杂核型染色体的病例8(IDH2基因突变)疗效不佳,基因突变对患者的应答率影响如何,未来仍需要更多的临床资料进行验证。

总之,复发/难治性AML的治疗是一项仍未攻克艰巨任务,本研究采用的VEN+Aza+HAAG方案在复发/难治性AML治疗方面显示出较为突出的作用,为临床治疗提供了一定参考。此外,考虑到异基因造血干细胞移植是治疗复发/难治性AML的唯一方法,VEN+Aza+HAAG化疗方案可以使一部分有反应的患者获得接受造血干细胞移植的机会,并为其他患者提供更长的OS,且毒副作用相对较低。但上述特点能否作为影响患者预后的独立因素,仍需扩大样本量进行研究,以期对复发/难治性AML患者选出合理的个性化治疗方案。

作者贡献:陈晓奉、王蒙、李忠玉、李佳佳共同进行研究设计与实施;陈晓奉、王蒙负责数据收集与统计分析;陈晓奉、李佳佳负责撰写、修订论文,并对文章负责;李佳佳负责文章的质量控制及审校、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] MIMS A S, BLUM W. Progress in the problem of relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26 (2): 88-95. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000490.
[2] SCHLENK R F, FRECH P, WEBER D, et al. Impact of

pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31 (5): 1217-1220. DOI: 10.1038/leu.2017.22.
[3] ALDOSS I, YANG D Y, PILLAI R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (10): e253-255. DOI: 10.1002/ajh.25567.
[4] WEI A, STRICKLAND S, HOU J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15): JCO.18.01600. DOI: 10.1200/JCO.18.01600.
[5] FREITES-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. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
[6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 99-163.
[7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
[8] DINARDO C D, RAUSCH C R, BENTON C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (3): 401-407. DOI: 10.1002/ajh.25000.
[9] 米瑞华, 陈琳, 杨海平, 等. 克拉屈滨持续静脉滴注组成的CLAG方案治疗难治/复发性急性髓系白血病的临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29 (2): 333-338. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.005.
MI R H, CHEN L, YANG H P, et al. CLAG regimen composed of continuous intravenous infusion of cladribine in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29 (2): 333-338. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.005.
[10] BOSE P, VACHHANI P, CORTES J E. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18 (3): 17. DOI: 10.1007/s11864-017-0456-2.
[11] WESTHUS J, NOPPENY R, DÜHRSEN U, et al. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60 (4): 1014-1022. DOI: 10.1080/10428194.2018.1508670.
[12] WANG L, XU J, TIAN X L, et al. Analysis of efficacy and prognostic factors of CLAG treatment in Chinese patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2019, 141 (1): 43-53. DOI: 10.1159/000493250.
[13] STAHL M, DEVEAUX M, MONTESINOS P, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (8): 923-932. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016121.

- [14] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133 (1): 7-17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- [15] LEE J B, KHAN D H, HURREN R, et al. Venetoclax enhances T cell-mediated antileukemic activity by increasing ROS production [J]. *Blood*, 2021, 138 (3): 234-245. DOI: 10.1182/blood.202009081.
- [16] 赵晓东, 黄赛兰, 郑雨雨, 等. 地西他滨/阿扎胞苷联合 HAAG 方案治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34 (1): 35-40. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.008.
- ZHAO X D, HUANG S L, ZHENG Y Y, et al. Clinical efficacy of decitabine or azacitidine combined with HAAG regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2021, 34 (1): 35-40. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.008.
- [17] 崔巍, 金正明, 曹晶, 等. 地西他滨联合 HAAG 方案治疗进展期急性髓系白血病疗效分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38 (12): 1379-1384. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601179.
- CUI W, JIN Z M, CAO J, et al. Decitabine combined with HAAG regimen is an effective salvage treatment for advanced acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38 (12): 1379-1384. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601179.
- [18] PULLARKAT V A, NEWMAN E M. BCL2 inhibition by venetoclax: targeting the Achilles' heel of the acute myeloid leukemia stem cell? [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (10): 1082-1083. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0921.
- [19] WANG Y W, TSAI C H, LIN C C, et al. Cytogenetics and mutations could predict outcome in relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients receiving BCL-2 inhibitor venetoclax [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (3): 501-511. DOI: 10.1007/s00277-020-03911-z.
- (收稿日期: 2021-09-25; 修回日期: 2022-01-05)
(本文编辑: 赵跃琴)
-
- (上接第 956 页)
- [9] 付成伟, 陈立军, 王亚林, 等. 急性白血病异基因造血干细胞移植后髓外肾复发一例报告 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38 (4): 313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.04.021.
- [10] LUCIANO R L, BREWSTER U C. Kidney involvement in leukemia and lymphoma [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21 (1): 27-35. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.07.004.
- [11] WANCHOO R, BERNABE RAMIREZ C, BARRIENTOS J, et al. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11 (5): 670-680.
- [12] DA'AS N, POLLACK A, COHEN Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients [J]. *Eur J Haematol*, 2001, 67 (3): 158-164. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x.
- [13] STRATI P, NASR S H, LEUNG N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (9): 1180-1188. DOI: 10.3324/haematol.2015.128793.
- [14] JHAVERI K D, SHAH H H, CALDERON K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review [J]. *Kidney Int*, 2013, 84 (1): 34-44. DOI: 10.1038/ki.2012.484.
- [15] KOWALEWSKA J, NICOSIA R F, SMITH K D, et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42 (6): 896-903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009.
- [16] SPALDING E M, WATKINS S, WARWICKER P. Minimal-change glomerulonephritis and chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nephron*, 2001, 88 (3): 283-284. DOI: 10.1159/000046006.
- [17] EDREES F, BLACK R M, LEB L, et al. Minimal change disease: a case report of an unusual relationship [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27 (4): 816-820. DOI: 10.4103/1319-2442.185271.
- [18] ALZAMORA M G, SCHMIDL M, HESS U, et al. Minimal change glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia: pathophysiological and therapeutic aspects [J]. *Onkologie*, 2006, 29 (4): 153-156.
- [19] ZHANG N, ZHAO P, SHRESTHA A, et al. A higher frequency of CD4⁺CXCR4⁺ T follicular helper cells in adult patients with minimal change disease [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 836157. DOI: 10.1155/2014/836157.
- [20] JHAVERI K D, SHAH H H, PATEL C, et al. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21 (1): 48-55. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.003.
- [21] BECK L H Jr. Membranous nephropathy and malignancy [J]. *Semin Nephrol*, 2010, 30 (6): 635-644. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.011.
- [22] SHI J M, MENG X J, LUO Y, et al. Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a single-center analysis [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (4): 372-377. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.12.002.
- [23] FREYER D R, DEVIDAS M, LA M, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Blood*, 2011, 117 (11): 3010-3015. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294678.
- [24] GE L, YE F, MAO X, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (7): 1040-1047. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.030.
- (收稿日期: 2021-10-01; 修回日期: 2021-12-16)
(本文编辑: 鹿飞飞)