

国产阿扎胞苷联合维奈托克治疗中高危骨髓增生异常综合征疗效观察

陈喜填 李泳青 江宏彬 罗耿聪 郑小玲 夏维林

揭阳市人民医院血液内科,广东揭阳 522000

摘要 目的:探究国产阿扎胞苷联合维奈托克治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效。方法:选取中、高危 MDS 患者 30 例,所有患者均为初诊。用国产阿扎胞苷每日 75 mg/m²,持续 5~7 d,皮下注射,4 周为 1 个周期;同时在第 1 天联合给予 100 mg 维奈托克,口服,根据患者的耐受情况逐步增量,最大量不超过 400 mg 1 次/d,每周服用时间不超过 28 d。分析入组患者的完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)以及总体反应率(ORR)。结果:中高危 MDS 患者共 30 例,经 2 个周期国产阿扎胞苷联合维奈托克治疗后,15 例(50%)CR,11 例(36.7%)PR,ORR 率为 86.7%,4 例(13.3%)转化为急性髓细胞性白血病(AML)。结论:国产阿扎胞苷联合维奈托克治疗中高危 MDS 患者可获得较高的治疗反应率,不良反应的严重性、发生率和不良事件类型均与 2 种药物的已知安全性一致。

关键词 骨髓增生异常综合征;中高危;维奈托克;阿扎胞苷

中图分类号 R551.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240414

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是常见于老年人的恶性造血系统疾病,伴有向急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的高风险^[1]。BCL-2 蛋白家族介导的凋亡失调是高危 MDS 起病的重要机制^[2,3],亦是潜在的治疗靶点。维奈托克(Venetoclax)是应用于临床的 BCL-2 抑制剂,介导肿瘤细胞的凋亡^[4,5]。据报道去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)治疗后,出现 BCL-2 升高,而维奈托克可抑制 BCL-2 蛋白活性并降低肿瘤细胞的凋亡阈值^[6,7]。因此在治疗中、高危 MDS 患者时,联合应用去甲基化药物和维奈托克具有协同作用。本研究观察国产阿扎胞苷联合维奈托克方案治疗中、高危 MDS 患者的临床疗效及药物不良反应。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性选取 2021 年 7 月 3 日-2023 年 12 月 31 日在揭阳市人民医院收治并接受国产阿扎胞苷联合维奈托克方案治疗的中、高危 MDS 患者 30 例,其中男 21 例,女 9 例,中位年龄为 67 岁。所有患者均为初诊,并通过骨髓细胞形态学、免疫学、分子生物学以及遗传学等确诊,符合“骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)”^[8]。其中难治性贫血(refractory anemia, RA)3 例,RA 伴原始细胞增多 1 型(excess blasts 1,

RAEB1)11 例,RAEB2 型 8 例,RA 伴环形铁粒幼细胞(ringed sideroblasts, RARS)3 例,慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukaemia, CMML)5 例。

病例纳入与评判标准:针对 MDS 的诊断采用常规 R 显带技术进行染色体核型分析。根据《人类细胞遗传学国际命名体制》进行细胞核型描述,预后分组依照国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)。纳入标准:①符合 WHO 修订分型且符合国际预后评分 IPSS > 1.0(即中危或高危)的 MDS 患者;②年龄 ≥ 18 岁,预期生存时间 ≥ 90 d;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分不超过 2 分;④血清白蛋白 ≥ 30 g/L,肌酐 ≤ 2.237 mg/dL,丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)不超过正常范围的 2 倍,总胆红素 ≤ 33 μmol/L。本研究经医院伦理委员会审核(伦理审批号:2021059)。

2. 疗效判定:参照 2006 年 MDS 国际工作组(International Working Group, IWG)疗效修订标准,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、总缓解率(objective response rate, ORR)等。其中不良反应参照美国国立癌症研究院常规毒性判断标准(NCICTCAE 第 4 版)进行判断分级,收集 3~4 级不良反应事件(adverse event, AE)。

3. 治疗药物:30 例患者均使用国产阿扎胞苷(上海汇伦江苏药业有限公司)和维奈托克(艾伯维医药贸易上海有限公司),均在 2023 年 12 月 31 日以前用药。国产阿扎胞苷每日 75 mg/m²,持续 5 ~ 7 d,皮下注射,4 周为 1 个周期;同时联合应用维奈托克,在第 1 天给予 100 mg 口服,根据患者耐受情况,治疗剂量逐渐增加,最大量不超过 400 mg,1 次/d口服,最长服用天数不超过 28 d,同时辅以对症支持治疗。当中性粒细胞绝对值下降至 0.5 × 10⁹/L 以下(粒细胞缺乏),且合并发热、咳嗽、咳痰等感染症状时,予血培养和药敏检测,并及时进行抗感染及重组人粒细胞生长因子升白细胞治疗;若血红蛋白 <60 g/L、血小板计数 <20 × 10⁹/L 或血小板减少且合并持续性出血时,给予成份输血;若出现其他不良事件,则根据美国国立癌症研究所常见毒性判定标准判定与处理。

4. 观察指标:收集入组患者的一般情况,治疗前相关实验室检查,如血常规、凝血 4 项、血清白蛋白、ALT、AST、肌酐、总胆红素、心功能,患者初诊时骨髓细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学以及骨髓组织病理检查等指标;评估患者治疗前 ECOG 评分以及可能存在的相关合并症情况;患者化疗后各种不良反应的发生情况,包括中性粒细胞减少伴发热、恶心呕吐等胃肠道相关反应、ALT、AST、总胆红素以及肌酐等相关指标。

5. 随访:出院后在门诊或电话随访,终止时间为 2023 年 12 月 30 日。本研究终点为患者死亡或失访。

6. 统计学分析:采用 SPSS 16.0 统计学软件。计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:30 例 MDS 患者均完成至少 2 个联合疗程且可评估,中位随访时间 7 个月。TET2、DNMT3A、RUNX1 及 TP53 基因突变各 2 例,ASXL1 基因突变 1 例。中、高危 MDS 的临床特征见表 1。

2. 疗效评估:治疗后 15 例(50%)达到 CR,11 例(36.7%)PR,ORR 率为 86.7%,其余 4 例(13.3%)患者转化为 AML。

3. 安全性评估:30 例(100%)患者均出现血液学 AE,其中 20 例(66.7%)患者出现中性粒细胞减少伴发热,其中有 10 例(33.3%)出现 3 ~ 4 级中性粒细胞减少伴发热。25 例(83.3%)出现不同程度的贫血,其中 6 例(20%)发生 3 ~ 4 级贫血。22 例

表 1 中、高危 MDS 患者的临床特征

变量	数值
年龄[岁,M(范围)]	67(45~77)
男性[例(%)]	21(70)
诊断分型	
RA[例(%)]	3(10)
RAEB1[例(%)]	11(36.7)
RAEB2[例(%)]	8(30)
RARS[例(%)]	3(10)
CMML[例(%)]	5(16.7)
IPSS-R 风险级别[例(%)]	
中	8(26.7)
高	16(53.3)
非常高	6(20)
特殊基因标志[例(%)]	
RUNX1 +	2(6.6)
TP53 +	2(6.6)
ASXL1 +	1(3.3)
DNMT3A +	2(6.6)
TET2 +	2(6.6)
白细胞计数[×10 ⁹ /L,M(范围)]	3.11(2.56~3.77)
血小板计数[×10 ⁹ /L,M(范围)]	51.00(44.00~58.00)
血红蛋白[g/L,M(范围)]	61.00(52.00~74.00)

(73.3%)患者出现血小板减少,其中 4 例(13.3%)发生 3 ~ 4 级血小板减少。感染是最常见的非血液学 AE。最常见的感染是肺炎(20%)和软组织感染(10%),均为 3 级以上。恶心呕吐和腹泻发生率分别为 20% 和 3.3%。1 例(3.3%)患者出现肝功能损伤;1 例(3.3%)患者出现眼底出血。

讨 论

研究发现,阿扎胞苷联用维奈托克治疗高危型 MDS 比单药治疗获得更高的 CR 率,且其不良反应发生率和早期死亡率并未明显上升^[9, 10]。综合不同地区、不同突变类型的大宗 Meta 分析也显示,阿扎胞苷联用维奈托克治疗中、高危型 MDS 有着更高的 CR 率^[11, 12]。

本文疗效达 CR 或 PR 的有 26 例,ORR 为 86.7%,说明国产阿扎胞苷联用维奈托克方案可以取得较好的疗效,与既往临床研究类似^[13, 14]。该结论还需要多中心研究证实。本研究最常见的不良反应事件为中性粒细胞减少与血小板减少^[15, 16],与既往研究一致^[17, 18]。本研究局限于回顾性分析、样本量小、随访时间短,且特定突变 MDS 病例少。后续拟扩大样本和延长随访以验证方案有效性。

(下转第 374 页)

- cretion of antidiuretic hormone [J]. *Am J Med*, 1957, 23 (4) : 529-542.
- 15 Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis [J]. *Am J Med*, 2006, 119 (7 Suppl 1) : S36-S42.
- 16 Share L, Levy MN. Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone [J]. *Am J Physiol*, 1962, 203 : 425-428.
- 17 Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia [J]. *Kidney Int*, 1986, 29 (6) : 1237-1247.
- 18 Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine [J]. *Chest*, 2017, 151 (1) : 181-192.
- 19 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223) : 497-506.
- 20 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229) : 1033-1034.
- 21 Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition [J]? *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (12) : 519-522.
- 22 Goodman RB, Pugin J, Lee JS, et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14 (6) : 523-535.
- 23 Peri A, Grohé C, Berardi R, et al. SIADH: differential diagnosis and clinical management [J]. *Endocrine*, 2017, 55 (1) : 311-319.
- (2023-01-11 收稿 2024-06-06 修回)

(上接第 347 页)

参考文献

- 1 Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes [J]. *JAMA*, 2022, 328 (9) : 872.
- 2 Ganan-Gomez I, Yang H, Ma F, et al. Stem cell architecture drives myelodysplastic syndrome progression and predicts response to venetoclax-based therapy [J]. *Nat. Med*, 2022, 28 (3) : 557-567.
- 3 Blum S, Tsimlidis G, Bresser H, et al. Role of Bcl-2 inhibition in myelodysplastic syndromes [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152 (8) : 1526-1535.
- 4 Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (2) : 178-184.
- 5 Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *NEJM*, 2020, 383 (7) : 617-629.
- 6 Juin P, Geneste O, Gautier F, et al. Decoding and unlocking the BCL-2 dependency of cancer cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13 (7) : 455-465.
- 7 马境志, 李庆华, 聂丽容, 等. 小剂量地西他滨对低中危骨髓增生异常综合征患者的疗效及死亡率影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29 (3) : 226-227, 246.
- 8 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版) [Z]. 2019, 40, 89-97.
- 9 Short NJ, Muftuoglu M, Ong F, et al. A phase 1/2 study of azacitidine, venetoclax and pevonedistat in newly diagnosed secondary AML and in MDS or CMML after failure of hypomethylating agents [J]. *J Hematol*, 2023, 16 (1) : 73.
- 10 Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (2) : 272-281.
- 11 Du Y, Li C, Yan J. The efficacy and safety of venetoclax and azacitidine combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *Hematology*, 2023, 28 (1) : 2198098.
- 12 Guo Y, Liu B, Deng L, et al. The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hematology*, 2020, 25 (1) : 414-423.
- 13 Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (13) : 2866-2870.
- 14 Winters AC, Maloney KW, Treece AL, et al. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (10) : e28398.
- 15 Aldoss I, Zhang J, Pillai R, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in TP53-mutated acute myeloid leukaemia [J]. *B J Haematol*, 2019, 187 (2) : e45-e48.
- 16 Dinardo CD, 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.
- 17 Dinardo CD, Rausch CR, 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.
- 18 Jilg S, Reidel V, Müller-Thomas C, et al. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (1) : 112-123.
- (2024-04-01 收稿 2024-06-30 修回)