

院药学杂志,2018,38(2):192-196.

[8] 韩天明. 应用焦虑自评量表(SAS)对心理咨询患者的心理分析[J]. 海南医学,2003,14(7):59.

[9] 张敬慧,翁正. 抑郁自评量表的因子分析[J]. 精神医学杂志,2004,17(3):131-133.

[10] FINLAY A Y, KHAN G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use[J]. Clin Exp Dermatol,1994,19(3):210-216.

[11] 路桃影,李艳,夏萍,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学,2014,43(3):260-263.

[12] 金璐. Teach back 宣教模式在老年代谢综合征患者健康素养教育中的应用[J]. 中国实用护理杂志,2018,34(34):2706-2711.

[13] 姜同学,相仕涛,蒋知新,等. 健康教育对高血压病患者预后的影响[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(5):509-510.

[14] 范颖,黄晴,张芳,等. “信息化+跟踪式”健康教育对老年冠心病患者自我效能和睡眠质量影响的研究[J]. 老年医学与保健,2021,27(2):304-307.

[15] 陈付萍,陈桂花,徐丽红,等. 强化健康教育对肝性脑病患者及照护者影响的调查[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(2):189-191.

[16] 慕景兰,程亚艳,孔艳华,等. Teach-back 健康教育在糖尿病患者中的应用价值[J]. 安徽医学,2021,42(6):680-684.

[17] 张婷婷. 术前积极心理暗示对择期手术患者心理应激反应及应对方式的影响[J]. 医学临床研究,2021,38(1):133-135.

[18] 武文玲,车守梅,郑丹丹,等. 心理治疗在急性缺血性脑卒中后抑郁患者中的临床观察[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(2):261-263.

[19] 孔薇,李亚南,王娟. 积极心理暗示疗法对宫颈癌患者负性情绪、癌因性疲乏及生活质量的影响[J]. 癌症进展,2021,19(16):1714-1716,1723.

(收稿日期:2022-03-01)

· 临床研究 ·

维奈克拉联合阿扎胞苷与地西他滨联合 DAG/IAG 方案治疗新诊断急性髓系白血病的效果比较

阮敏,龙章彪,黄震琪,吴炜,梁兴林,梁莉,曾庆曙

安徽医科大学第一附属医院血液科,合肥 230022

[摘要] **目的** 探讨维奈克拉联合阿扎胞苷与地西他滨(DAC)联合预激方案(DAG/IAG)治疗新诊断急性髓系白血病(AML)的效果及安全性。**方法** 回顾性分析新诊断的AML40例患者病历资料,其中21例采用DAC联合DAG/IAG方案治疗为A组,另19例采用维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗为B组。所有病例经1个疗程化疗后评估疗效和安全性,获得完全缓解(CR)或部分缓解(PR)者均重复原方案化疗,无效者换其他方案。分析2组方案的疗效及安全性。**结果** 2组患者在基线年龄、性别比例、危险度分层等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。在诱导缓解治疗中,2组间反应比较,A组61.90%(13/21)患者达有效(OR,OR为CR+PR),38.09%(8/21)患者达未缓解(NR);B组89.47%(17/19)患者达OR,10.53%(2/19)患者达NR;B组缓解率优于A组,2组间差异有统计学意义($P<0.05$)。A组不良反应发生率略高于B组,但均差异无统计学意义($P>0.05$)。在随访期内,A组患者95.24%(20/21)疾病进展,中位无进展生存期5个月,1年无进展生存(PFS)率15.38%。B组患者31.58%(6/19)进展,1年PFS率58.56%。B组无进展生存期优于A组,2组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合接受标准化疗的AML患者,诱导缓解率、无进展生存期均优于DAC联合DAG/IAG。

[关键词] 白血病,髓样,急性;抗肿瘤联合化疗方案;脱甲基化;无进展生存期;预后

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2022.03.024

基金项目:国家自然科学基金项目(81900118)

作者简介:阮敏,主治医师,Email:rmin2019@163.com

通信作者:曾庆曙,主任医师,Email:zengqingshu2014@163.com

Efficacy of venetoclax combined with azacytidine and decitabine combined with DAG/IAG regimen in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia

Ruan Min, Long Zhangbiao, Huang Zhenqi, Wu Wei, Liang Xinlin, Liang Li, Zeng Qingshu

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Zeng Qingshu, Email: Zengqingshu2014@163.com

[Abstract] Objective To explore the efficacy and safety of venetoclax combined with azacytidine and decitabine combined with DAG/IAG regimen in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia. **Methods** Forty patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML), In Group A, 21 patients were treated with DAC combined DAG/IAG regimen, the other 19 patients were treated with venetoclax combined with Azacytidine regimen as group B. After one course of chemotherapy, all patients were evaluated for efficacy and side effects. Those who achieved remission (CR) or partial remission (PR) were treated with the same chemotherapy regimen, and those who did not received the other regimens. The clinical efficacy and safety of the two groups were analyzed statistically. **Results** There were no significant differences in baseline age, sex ratio, and risk stratification between the two groups ($P > 0.05$). In induction therapy, 61.90% (13/21) in Group A achieved OR and 38.09% (8/21) had no NR. In Group B, 89.47% (17/19) achieved OR and 10.53% (2/19) had NR. Group B was superior to Group A, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of side effects in Group A was slightly higher than that in Group B, but there was no significant difference ($P > 0.05$). During the follow-up period, 95.24% (20/21) in Group A developed the disease, and the median progression-free survival was 5 months, 1-year progression-free survival rate 15.38%. In Group B, 31.58% (6/19) of the patients progressed, and the median progression-free survival did not achieved during follow-up, 1-year PFS rate 58.56%. The survival time without progression in Group B was better than that in Group A, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The induction response rate, progression-free survival of patients with AML who are unfit for conventional chemotherapy treated with venetoclax combined with azacytidine are better than those with DAC combined with DAG/IAG.

[Keywords] Leukemia, myeloid, acute; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Demethylation; Progression-free survival; Prognosis

维奈克拉是抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 的选择性小分子抑制剂。阿扎胞苷是一种同时具有针对 DNA 及 RNA 双重作用的去甲基化药物, 多项临床研究肯定了此 2 种药物联合治疗老年急性髓系白血病(AML) 的有效性及安全性^[1-3]。地西他滨(DAC) 联合预激方案(DAG/IAG) 为指南推荐用于不适合标准化疗的患者^[4]。目前对于上述 2 种治疗方案的疗效及不良反应比较未见文献报道, 本研究回顾性分析维奈克拉联合阿扎胞苷与 DAC 联合 DAG/IAG 方案治疗新诊断不适合标准化疗的 AML 病患者, 比较 2 组临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2022 年 3 月在安徽医科大学第一附属医院新诊断的 40 例 AML 患者的临床资料。所有患者均行骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体等相关检查, 该疾病的诊断、疗效及预后判断标准参照第 3 版《血液病诊断及疗效标准》^[5]。本研究通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审批(编号: PJ2022-03-33)。其中 21 例患

者采用 DAC 联合 DAG /IAG 方案治疗为 A 组, 另 19 例患者应用维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗为 B 组。

1.1.1 A 组临床资料 AML 患者 21 例, 男性 9 例, 女性 12 例; 年龄 41 ~ 69 (58.7 ± 7.3) 岁; 年龄 < 60 岁 10 例, ≥ 60 岁 11 例。按 FAB 分型: M1 型 1 例, M2 型 11 例 [其中 1 例为骨髓增生异常综合征 (MDS) 转化], M4 型 2 例, M5 型 7 例 (其中 1 例为 MDS 转化)。

1.1.2 B 组临床资料 AML 患者 19 例, 男性 9 例, 女性 10 例; 年龄 52 ~ 68 (61.8 ± 4.8) 岁; 年龄 < 60 岁 5 例, ≥ 60 岁 14 例。按 FAB 分型: M2 型 5 例, M4 型 1 例, M5 型 12 例 (2 例为 MDS 转化), M6 型 1 例。

1.2 治疗方案

1.2.1 A 组方案 采用低剂量的 DAC 联合 DAG/IAG 方案。DAC (江苏正大天晴药业股份有限公司生产) 每日 20 mg/m², 静脉滴注, 第 1 ~ 5 天。伊达比星 [Actavis Italy S. P. A (意大利) 生产] 每天 10

mg, 静脉滴注, 隔天1次, 共2~4次; 或柔红霉素(瀚晖制药有限公司生产) 每天20~30 mg/m², 静脉滴注, 隔天1次, 共4次; 阿糖胞苷(国药一心制药有限公司生产) 10~20 mg/m², 皮下注射, 每12 h 1次, 连用7~14 d; 重组人粒细胞刺激因子(杭州九源基因工程有限公司生产) 300 μg, 1次/d, 皮下注射, 白细胞 > 20 × 10⁹/L 停用。

1.2.2 B组方案 采用阿扎胞苷[Baxter Oncology GmbH(德国)生产, 注射剂 100 mg/瓶] + 维奈克拉片[Abbvie Ireland NL B. V(爱尔兰)生产, 100 mg/片]方案。第1疗程维奈克拉片第1天100 mg、第2天200 mg、第3~28天400 mg, 口服, 1次/d; 阿扎胞苷75 mg/m², 1次/d, 第1~7天皮下注射, 28 d为1个疗程; 其后所有疗程, 阿扎胞苷同前, 维奈克拉片从第1天起即400 mg开始口服, 疗程28 d。

上述40例患者均经过1个疗程化疗后根据骨髓细胞学结果及流式微小残留病(MRD)评估疗效, 有效者[即完全缓解(CR)或部分缓解(PR)]重复原方案化疗; 无效者不再重复原方案。获得完全缓解的患者, 根据危险度分层进行巩固治疗或造血干细胞移植。

1.3 支持治疗 化疗期间给予止吐、护胃、水化、碱化、保肝、保肾、防止肿瘤溶解综合征发生; 按标准成分输注血制品、白蛋白等; 感染时行病原学及影像学检查, 及时使用广谱抗生素。

1.4 疗效标准 参照第3版《血液病诊断及疗效标准》^[5]。根据患者临床表现、外周血象和骨髓象将疗效分为CR、PR及未缓解(NR)。CR + PR为总有效率(OR)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件分析数据。计量资料首先进行Shapiro-Wilk正态性检验, 若 $P > 0.05$ 为服从正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用非配对样本 t 检验进行差异分析。若不符合正态分布, 计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 并采用非配对样本非参数Wilcoxon符号秩检验进行差异分析。计数资料以例数与百分比表示, 采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, 采用Log-rank检验法进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 2组患者在基线年龄、性别、初诊时的白细胞、血红蛋白、血小板、危险度分层、原始细胞数、丙氨酸氨基转移酶、白蛋白、乳酸脱氢酶、

血钾、血钙、肌酐、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 诱导缓解疗效比较 2组间疗效比较: A组中, 28.57%(6/21)患者达CR, 33.33%(7/21)患者达PR, 38.09%(8/21)患者达NR。B组中, 57.89%(11/19)患者达CR, 31.58%(6/19)患者达PR, 10.53%(2/19)患者达NR。在诱导缓解治疗中, 2组间疗效差异无统计学意义($P = 0.079$)。A组中, 61.90%(13/21)患者达OR, 38.09%(8/21)患者达NR。在B组中, 89.47%(17/19)患者达OR, 10.53%(2/19)患者达NR。在诱导缓解治疗中, B组优于A组, 2组间OR差异有统计学意义($P = 0.044$)。

2.3 不良反应分析 2组不良反应方面, 主要是骨髓抑制、感染及出血。A组患者中, 所有患者均出现骨髓抑制, 包括白细胞、血小板及血红蛋白的减低。与A组相似, B组患者大多数出现骨髓抑制, 94.74%(18/19)白细胞减低, 100.00%(19/19)血小板减低, 100.00%(19/19)贫血。A组中90.48%(19/21)患者出现感染, 感染部位多为肺部52.38%(11/21)。B组中57.89%(11/19)例患者出现感染, 较多感染部位为肺部, 达36.84%(7/19)。出血方面, A组患者9.52%(2/21)出现脑出血、9.52%(2/21)出现消化道出血; B组5.26%(1/19)出现脑出血, 未出现消化道出血。2组中常见的不良反应为胃肠道反应, 包括呕吐、腹泻、便秘。其他相对罕见不良反应包括低钾血症与心律失常, 多为轻微不良反应。2组不良反应进行比较, A组不良反应发生率略高于B组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 无进展生存比较 在随访期内, A组患者95.24%(20/21)疾病进展, 中位无进展生存期5个月, 1年PFS率15.38%。B组患者31.58%(6/19)进展, 1年PFS率58.56%。B组间无进展生存期优于A组, 2组间差异有统计学意义($P = 0.044$)。见图1。

2.5 总生存率比较 在随访期内, A组患者33.33%(7/21)存活, 中位生存期10个月, 1年总生存率36.97%。B组患者73.68%(14/19)存活, 随访期间中位生存期未达到, 1年总生存率62.01%。中位生存期、1年总生存率B组均优于A组, 但2组间差异无统计学意义($P = 0.327$)。见图2。

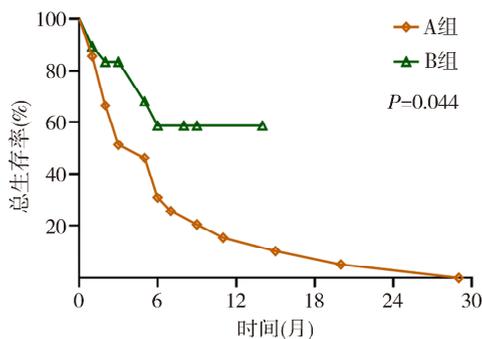


图1 A组与B组患者无进展生存期比较

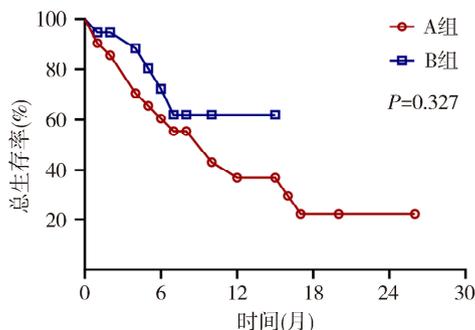


图2 A组与B组患者总生存率比较

3 讨论

维奈克拉是一种强效口服 Bcl-2 选择性抑制剂,能与 Bcl-2 家族蛋白的 BH3 结构域结合,抑制 Bcl-2 蛋白的表达,激活内源性线粒体凋亡通路,从而使肿瘤细胞快速凋亡。多项研究表明维奈克拉对不适合传统化疗的老年 AML 患者具有抗肿瘤活性和可耐受的安全性^[6-10]。对于不符合强化化疗条件的老年 AML 患者,NCCN 临床实践指南推荐使用维奈克拉和阿扎胞苷治疗作为新的治疗标准^[11]。随着白血病检测技术的进步,尤其二代测序技术的发展,DNA 甲基化相关基因突变在 AML 发病检测中的作用越来越受到重视^[12]。对体能状态较差的 AML 患者,不适合标准或强化化疗方案,国内多个临床中心探索采用 DAC 联合小剂量化疗,结果提示疗效提高、不良反应降低。Dinardo 等^[3,13]进行了 2 项多中心临床试验,显示维奈克拉联合阿扎胞苷治疗初诊老年 AML,起效快、缓解率高。在高危患者中,CR 率为 60%;中位生存期为 17.5 个月,且安全、耐受性好。阿扎胞苷或地西他滨单药治疗的应答率较低(10%~50%,包括血液学改善),需要 3.5~4.3 个月才能达到最佳反应,且不能治愈,中位总生存期小于 1 年。Yamada 等^[14]首先设计小剂量阿糖胞苷

(Ara-C)、阿克拉霉素(Acla)与 G-CSF 联合的方案(CAG)预激方案,用于治疗初治、复发和难治性老年 AML 患者,在临床上取得了令人满意的疗效。研究显示,G-CSF 受体几乎在所有 AML 细胞表达,G-CSF 能募集 AML 细胞进入 S 期,从而提高 S 期特异性药物 Ara-C 的疗效,故 G-CSF 能有效增强小剂量 Ara-C 对髓系白血病细胞的诱导凋亡及分化作用,而 Acla 和 Ara-C 一样在低浓度时具有诱导分化的作用^[15]。目前国内管俊等^[16]、张金燕^[17]报道 DAC 联合减量的 IAG/HAG,客观缓解率最高为 84.62%,最低为 54.17%,可能与入组病例疾病状态、治疗方案不完全相同有关^[18]。但目前对于维奈克拉联合阿扎胞苷与传统的 DAC 联合 DAG/IAG 方案疗效及安全性比较,尚无报道。

本研究中,分别采用维奈克拉联合阿扎胞苷方案(B组)和地西他滨联合 DAG/IAG 方案(A组)治疗新诊断不适合标准化疗的 AML 患者,所有患者在基线年龄、性别比例、初诊时的白细胞、血红蛋白、血小板、危险度分层等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。在诱导缓解治疗中,B组缓解病例数大于 A 组,2 组间差异有统计学意义。 P 值接近于 0.05。在随访期内,无进展生存 B 组优于 A 组,但 2 组间总生存期差异无统计学意义;显示 B 组在治疗缓解上有优势,且可获得更优的无进展生存,但并未转换成长期生存优势,故而需要思考维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗 AML 是否能长期使用,后期治疗过程中是否需更换治疗方案需进一步探讨。

药物安全性方面,2 组不良反应均是骨髓抑制、感染及出血。几乎所有患者都发生血液系统不同程度的白细胞减少、血小板减少、贫血等。2 组发生感染部位最多为肺部,但没有出现严重肺部感染导致死亡病例。B 组感染例数较 A 组少,感染不良反应更小。较严重的不良反应为脑出血、消化道出血,化疗后血小板极度减低,重要脏器出血为化疗导致死亡的严重并发症,2 组病例中出现脑出血经制品输注度过危险期,故化疗期间血制品输注至关重要,减少严重出血亦是治疗成功的关键。2 组中常见的不良反应为胃肠道反应,包括呕吐、腹泻、便秘。肿瘤溶解综合征在 2 组中均未出现。2 组化疗不良反应与总体研究人群的安全性数据一致,没有发现与白细胞减少相关的严重不良事件^[19-20]。

综上所述,本研究认为维奈克拉联合阿扎胞苷应用于新诊断 AML 的老年患者以及身体状态无法

耐受标准化疗的年轻患者与 DAC 联合 DAG/IAG 相比较疗效更优,安全性好,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] ESTEY E, KARP J E, EMADI A, et al. Recent drug approvals for newly diagnosed acute myeloid leukemia: gifts or a Trojan horse? [J]. *Leukemia*, 2020, 34(3): 671-681.
- [2] TEH T C, NGUYEN N Y, MOUJALLED D M, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1 [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 303-312.
- [3] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [5] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 68-71.
- [6] POLLYEA D A, AMAYA M, STRATI P, et al. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24): 4326-4335.
- [7] CAMPOS E, PINTO R. Targeted therapy with a selective BCL-2 inhibitor in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(2): 169-177.
- [8] RICHARD-CARPENTIER G, DINARDO C D. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 1-10.
- [9] MORSIA E, MCCULLOUGH K, JOSHI M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1511-1521.
- [10] MICHAELIS L C. Venetoclax in AML: aiming for "just right" [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 3-4.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients with acute myeloid leukemia, version 3. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 16-27.
- [12] DOMBRET H, GARDIN C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(1): 53-61.
- [13] DINARDO C D, PRATZ K W, 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.
- [14] YAMADA K, FURUSAWA S, SAITO K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study [J]. *Leukemia*, 1995, 9(1): 10-14.
- [15] SAITO K, NAKAMURA Y, AOYAGI M, et al. Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation [J]. *Int J Hematol*, 2000, 71(3): 238-244.
- [16] 管俊, 姜扬文, 孙爱红, 等. 地西他滨联合半量预激方案对老年急性髓系白血病及高危骨髓增生异常综合征的影响 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(21): 3897-3900. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.21.035.
- [17] 张金燕. 地西他滨联合 IAG 方案治疗老年 MDS 转化为急性髓系白血病患者的效果评价 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(4): 533-534.
- [18] 梁兴林, 曾庆曙, 杨明珍, 等. 地西他滨联合 IAG/DAG 治疗急性髓系白血病的临床疗效 [J]. *安徽医学*, 2020, 41(5): 519-521.
- [19] 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.
- [20] 吴金菊, 沈季敏, 杨阿丽, 等. 老年急性单核细胞白血病个体化治疗及其预后分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(5): 675-678.

(收稿日期: 2022-04-27)