

维奈克拉联合传统化疗治疗儿童复发性急性早幼粒白血病 1 例及文献复习

徐彩婷 徐晓军^{通讯作者}

浙江大学医学院, 浙江杭州, 311404;

摘要: 本研究通过 1 例患儿探讨维奈克拉联合传统化疗在儿童复发性 AML-M3 中的应用, 分析其疗效与安全性并进行文献复习。结果显示, 维奈克拉联合传统治疗安全有效, 未来需优化方案并开展更多临床研究。

关键词: 维奈克拉; 传统化疗; 早幼粒白血病

DOI: 10.69979/3029-2808.25.03.036

1 案例

患者男, 9 岁 7 月, 2021 年 4 月因双下肢瘀斑 1 周余, 牙龈及鼻出血就诊于浙江大学医学院附属儿童医院。入院血常规: 白细胞 $5.8 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $85g/L$, 血小板计数 $35 \times 10^9/L$ 。骨髓形态示急性早幼粒细胞白血病。流式细胞学示异常表型早幼粒克隆, 表型为 CD45+CD33+CD13+CD117+CD15partHLA-DR-CD11b-MPO+, 考虑 AML-M3。融合基因: PML-RAR α 长型阳性, PML-RAR α /ABL 7.99%。未检测到致病性基因突变。染色体核型: 46, XY, t(15;17)(q22;q21)[15]/46, XY[5]。4 月 6 日确诊 AML-M3, 予以全反式维甲酸片 (ATRA) 联合复方黄黛片 (RIF) 口服诱导治疗。化疗期间白细胞显著升高 (WBCmax $66.44 \times 10^9/L$) 伴发热, 考虑维甲酸综合征, 予高三尖杉酯碱 (HTT) 联合羟基脲减积。化疗 1 个月外周血象完全缓解, 继续予以 ATRA+RIF 口服 10 月余, 至 2022 年 2 月 14 日查骨髓缓解, PML/RAR 融合基因阴性, 结疗。结疗后定期复查血常规、骨穿、腰穿, 无明显异常。

2023 年 03 月, 患者因鼻出血 1 天再次于我院治疗。血常规示: 白细胞 $0.8 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $106g/L$, 血小板 $53 \times 10^9/L$ 。流式细胞学显示异常表型早幼粒克隆, 表型为 CD45+CD13+CD33+CD34-CD117+CD64+CD38partCD15-HLA-DR-MPO+, 考虑 AML-M3。融合基因 PML-RAR α 长型阳性, PML-RAR α /ABL 34.04%。新发 WT1 (29.31%)、KIT (2.01%)、IDH (4.07%) 基因突变。染色体核型: 46, XY, t(15;17)(q22;q21)[18]/46, XY[2]。确诊 AML-M3 复发, 予以 ATRA+RIF 口服, 期间白细胞升高 (WBCmax $34.05 \times 10^9/L$), 予以羟基脲联合伊达比星减积。2

023 年 4 月 18 日复查骨穿缓解, PML/RAR 融合基因 PCR 降至 6.31%, 继续予以 ATRA+RIF 口服。5 月 1 日复查 PML/RAR 融合基因升高至 10.22%, 考虑耐药, 加用维奈克拉 (VTX), 遂更换为 VTX+ATRA+RIF 方案, 1 个疗程后复查骨髓缓解, PML/RAR 融合基因 PCR 降至 0.43%。后序贯 VTX+AAG (阿柔比星+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)、VTX+HA (高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)、VTX+AAG、VTX+ATRA+RIF 化疗, 期间定期复查骨穿, 骨髓象持续缓解, PML/RAR 融合基因 PCR 转阴, 脑脊液化验正常, 2024 年 5 月起结疗。至今 (2025 年 3 月) 未复发, 定期复查血象、骨髓常规、融合基因均缓解。化疗期间患儿出现骨髓抑制、发热、脓毒血症、肝功能损害及凝血功能异常等, 给予抗生素、抗真菌、抗病毒药物等抗感染, 同时刺激骨髓造血、输血、预防出血及护肝等对症治疗。初发和复发初期均采用 ATRA+RIF 诱导化疗, 初发时出现维甲酸综合征, 复发时未出现。

2 讨论

急性髓系白血病 (AML) 是儿童常见的恶性血液病, 其中 AML-M3 因具有特征性的 PML-RAR α 融合基因而备受关注。其分子特征为 t(15;17)(q22;q12) 易位, 形成 PML-RAR α 融合蛋白, 导致细胞分化阻滞和凋亡不足^[1]。该基因检测已成为 AML-M3 诊断、分层、治疗选择及预后评估的核心依据。尽管 ATRA 联合砷剂是 AML-M3 标准诱导缓解方案^[2], 但复发仍是治疗失败的重要原因。复发 AML-M3 通常伴随着基因突变谱的变化, 如 WT1、KIT、IDH 等基因的突变, 这些突变可能导致白血病细胞对传统治疗方案产生耐药性^[3]。本例患者复发时检测到新的基因突变 (WT1、KIT、IDH), 这可能是出现耐药原因

之一。

维奈克拉是一种 BCL-2 选择性抑制剂,通过靶向抑制 BCL-2 蛋白的抗凋亡功能,诱导白血病细胞凋亡。本例患者复发后予 VTX+ATRA+RIF 方案治疗,治疗后 PML/RARA 融合基因 PCR 降至 0.43%,后续序贯化疗融合基因转阴,未复发。提示维奈克拉联合传统化疗可有效克服耐药性,实现深度缓解。近年来,维奈克拉在成人 AML 中的应用逐渐增多,但在儿童 AML 中仍处于探索阶段。研究显示,维奈克拉单药治疗儿童复发/难治性急性髓系白血病(R/R AML)可获短暂缓解,但长期疗效有限^[4]。而维奈克拉联合传统方案在儿童 R/R AML 及初诊 AML 中展现出显著疗效突破。多项多中心临床研究通过不同联合策略优化治疗方案,为儿童 AML 的精准治疗提供了重要依据(如 Table.1)。前瞻性队列研究^[5]发现 VAH

方案(维奈克拉、阿糖胞苷、高三尖杉酯碱)在初诊儿童 AML 中,低/中危患儿形态学完全缓解率(CR/CRi)达 94.7%,高于传统 DAH(柔红霉素、阿糖胞苷、高三尖杉酯碱)方案(84.4%),高危亚组缓解率也达 95.0%,且避免了蒽环类药物的心脏毒性。张文荟等^[6]提出维奈克拉联合高三尖杉酯碱(HHT)与阿扎胞苷(AZA),对 R/R AML 疗效良好且耐受性好。Trabal 等^[7]发现对于儿童及成人 R/R AML,维奈克拉(VTX)联合低甲基化剂(如阿扎胞苷或地西他滨)耐受性与安全性儿童类似于成人,可作为门诊治疗选择。Karol 等^[8]提出高强度维奈克拉(360 mg/m²)联合阿糖胞苷±伊达比星化疗在高危 R/R AML 或急性混合型白血病(AMLL)儿童患者安全有效。

Table.1 Venetoclax-based AML therapies in pediatric population in ongoing registered clinical trials.

作者 (年份)	疾病 (年龄)	干预方案	人数	CR/CRi 率	中位 OS	安全性
温晓佳等 (2024)[5]	初诊 AML (3.9-13.3 岁)	DAH/VAH	135	VAH 组 94.9%; 高危组 VAH 95.0%	/	VTX 降低心脏毒性
张文荟等 (2021) ^[6]	R/R AML (18-75 岁)	HHT + AZA + VTX	14	78.6% (11/14)	1 年 OS 为 57.1%	血三系减少
Trabal 等 (2023) ^[7]	R/R AML (0.6-21 岁)	VTX 联合低甲基化剂	43	CR/CRi 率 40%, ORR 45%	8.7 个月	血三系减少
Karol 等 (2020) ^[8]	R/R AML 或 AMLL (2-22 岁)	VTX+ 阿糖胞苷 ± 伊达比星	38	70%	-	粒细胞减少, 真菌感染
Marinoff 等 (2023) ^[9]	AML (4 月龄-27 岁)	VTX+低甲基药物或常规化疗	8	23%	9 个月	感染
Winters 等 (2020) ^[10]	AML 儿童患者	VTX + 阿扎胞苷	37	所有应答者 MRD 阴性	/	/
Masetti 等 (2023) ^[11]	高危髓系恶性肿瘤的儿童	VTX + 阿扎胞苷/地西他滨	31	总体反应率 71%, CR 率 51.6%	7.7 个月	全血细胞减少、严重感染

3 结语

维奈克拉联合方案的安全性仍需关注。本案例患儿化疗期间出现骨髓抑制、发热、肝功能损害、凝血功能异常等并发症,骨髓抑制及感染是主要问题(见 Table.1)。因此在临床应用中需密切监测患者血液学指标、肝肾功能、凝血谱等,及时调整治疗方案,未来研究需确定最佳剂量和持续时间。此外,患者复发时未出现维甲酸综合征,可能与复发后白细胞计数升高程度(WBCmax34.05*10⁹/L)低于初发时(WBCmax66.44*10⁹/L)相关。此外,复发使用羟基脲和伊达比星减积治疗,可能进一步控制了白细胞升高。且复发时白血病细胞生物学特性与初发时不同,基因突变谱变化(如 WT1、KIT、IDH 突变)可能影响细胞对维甲酸的反应性,降低细胞对维甲酸的敏感性,减少维甲酸综合征的发生^[12]。本案

例表明维奈克拉在儿童复发性 AML-M3 的应用价值,但其在儿童 AML 中仍处于探索阶段。未来需探索维奈克拉与其他药物的最佳联合方案,以提高疗效、降低毒性。基于基因检测筛选适合患者靶向药物。同时,对治疗者进行长期随访,评估远期疗效与安全性。总体而言,其在儿童 AML 中的应用需进一步研究,以优化方案,提高患者生存率和生活质量。

参考文献

- [1]O' Donnell M R, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2017, 15(7): 926-957.

- [2]Shen Z X, et al. All-trans retinoic acid/As 203 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(15): 5328-5335.
- [3]Pourrajab F, et al. Genetic characterization and risk stratification of acute myeloid leukemia[J]. Cancer Management and Research, 2020, Volume 12: 2231-2253.
- [4]Konopleva M, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia[J]. Cancer Discovery, 2016, 6(10): 1106-1117.
- [5]温晓佳, 等. 以维奈克拉为基础的诱导方案对初诊儿童急性髓细胞白血病的疗效[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(27): 2513-2520.
- [6]张文荟, 等. 高三尖杉酯碱联合阿扎胞苷与 Venetoclax 治疗难治/复发急性髓系白血病疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 580-584.
- [7]Trabal A, et al. Venetoclax for acute myeloid leukemia in pediatric patients: a texas medical center experience[J]. Cancers, 2023, 15(7): 1983.
- [8]Karol S E, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study[J]. Lancet Oncology, 2020, 21(4): 551-560.
- [9]Marinoff A E, et al. Venetoclax in combination with chemotherapy as treatment for pediatric advanced hematologic malignancies[J]. Pediatric Blood and Cancer, 2023, 70(6): e30335.
- [10]Winters A C, et al. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. Pediatric Blood and Cancer, 2020, 67(10): e28398.
- [11]Masetti R, et al. Venetoclax-based therapies in pediatric advanced MDS and relapsed/refractory AML: a multicenter retrospective analysis[J]. Blood Advances, 2023, 7(16): 4366-4370.
- [12]Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. New England Journal of Medicine, 2016, 374(23): 2209-2221.