

索拉非尼联合 CHAG 方案诱导治疗 10 例 FLT3-ITD 突变阳性急性髓系白血病患者疗效观察

艾昊 魏旭东 张奕莉 尹青松 汪萍 米瑞华 袁芳芳 陈琳 宋永平

The clinical efficacy of the patients of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD positive treated with sorafenib in combination with CHAG regimen Ai Hao, Wei Xudong, Zhang Yanli, Yin Qingsong, Wang Ping, Mi Ruihua, Yuan Fangfang, Chen Lin, Song Yongping

Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

三分之一难治急性髓系白血病(AML)与FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)基因内部串联重复(ITD)突变有关^[1]。索拉非尼作为一种小分子激酶抑制剂可以抑制原癌基因c-Raf、FLT3、血管内皮生长因子-2(VEGF-2)、表皮生长因子-3(EGF-3)和血小板衍生生长因子(PDGF)受体家族;能够有效减少FLT3-ITD突变AML患者幼稚细胞数量,促使细胞凋亡。国内外学者采用G-CSF联合小剂量阿糖胞苷(Ara-C)、阿柔比星(Acla)及高三尖杉酯碱(HHT)组成的CHAG方案成功治疗难治复发性骨髓增生异常综合征转化白血病患者,完全缓解(CR)率达85%^[2-3]。我们尝试采用索拉非尼联合CHAG方案治疗FLT3-ITD突变阳性AML,并对其临床疗效和不良反应进行初步观察。

病例与方法

1. 病例: 2014年1月至2015年1月我科收治的10例接受索拉非尼联合CHAG方案治疗的FLT3-ITD突变阳性的AML患者纳入研究,所有患者均经骨髓穿刺MICM分型检查确诊。诊断和分型符合文献[4]标准。其中男3例,女7例;中位年龄47(19~74)岁。6例为初治患者;4例为难治复发性患者。FAB分型:M₅ 5例,M_{2a} 4例,M₇ 1例。6例患者治疗前存在肺部感染。治疗前外周血中位WBC 27.68(1.18~109.50)×10⁹/L,骨髓中位幼稚细胞比例为0.744(0.293~0.916)。10例患者具体临床资料见表1。本研究经我院伦理委员会批准,同时均经患者本人或监护人知情同意后应用治疗。

2. 治疗方法:索拉非尼联合CHAG方案:索拉非尼每次

400 mg,口服,每日2次(并根据用药期间血常规及耐受情况调整用量);Ara-C 10~15 mg/m²,每12 h 1次,第1~14天左右;Acla 10 mg,第1~8天;HHT 2 mg,第1~14天左右;G-CSF 300 μg/m²,化疗前1天开始应用,WBC>20×10⁹/L时停用,首次确诊时WBC>20×10⁹/L的患者治疗开始暂不用G-CSF,当WBC回落后使用G-CSF。化疗第10天或第14天复查骨髓象决定是否继续化疗,骨髓有核细胞增生极度低下或原始幼稚细胞消失时停止化疗。诱导缓解失败后,使用原方案或更改化疗方案再次诱导。完全缓解(CR)后,行巩固治疗或造血干细胞移植。

3. 治疗期间不良事件的发生及处理原则:按照WHO急性和亚急性药物不良反应分级标准评定不良反应。治疗期间定期检测肝肾功能和血常规,针对化疗引起的骨髓受抑,采取输注成分血和使用G-CSF、TPO等支持治疗;所有患者均在粒细胞缺乏期(中性粒细胞绝对计数<0.5×10⁹/L)入住无菌层流病床,同时常规应用碳酸氢钠溶液、0.9%氯化钠溶液交替漱口。当患者体温>38.5℃或出现寒战合并感染时,常规进行血细菌培养加药敏检测,并查C反应蛋白(CRP),在血培养结果出来之前按经验给予广谱抗生素治疗,粒细胞缺乏期给予口服国产伏立康唑片(200 mg,每日2次)预防真菌感染,常规抗生素治疗5~7 d无效后或者CT提示真菌感染或(1,3)-β-D葡聚糖检测(G试验)、半乳甘露聚糖试验(GM试验)阳性者给予静脉抗真菌治疗。

4. 疗效评价标准及随访:疗效标准参照国际工作组提出的AML疗效标准。在1个疗程治疗结束,血常规回升后进行骨髓穿刺检查评估其疗效。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR),达到CR或PR为治疗有效。随访截至2015年9月22日。中位随访时间8(2~17)个月,末次随访疾病状态包括持续缓解、NR或复发、死亡,随访方式包括电话随访、门诊复查、查阅病历。

结果

1. 疗效:所有患者均顺利完成诱导化疗,无化疗相关死亡病例。10例患者接受索拉非尼联合CHAG方案后8例达CR,达CR中位时间为32(28~53)d,达分子生物学缓解(FLT3-ITD突变转阴)中位时间为62(48~76)d;其中初诊患者6例,5例达CR,1例达PR;难治复发性患者4例,3例达CR,1例达PR(表1)。上述10例患者中位无事件生存时间为9(2~17)个月。

2. 不良反应:治疗过程中10例患者均出现的Ⅲ~Ⅳ级血

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.013

基金项目:国家自然科学基金(81170520)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院血液科、河南省肿瘤医院血液科、河南省血液病研究所

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

液学不良反应为骨髓抑制,粒细胞缺乏中位时间18(14~30)d,中位HGB最低值为64(53~72)g/L,中位PLT最低值为12(6~30)×10⁹/L;红细胞和血小板平均输注量分别为20单位和9个治疗量。非血液学不良反应主要为感染(10例),其中合并真菌感染3例;5例患者发生I~II级的恶心、呕吐、脱发及口腔黏膜炎,未见III~IV级非血液学不良反应。治疗后均好转,未影响正常化疗。

讨 论

FLT3在造血干细胞生存和增殖中具有重要作用。约30% AML患者存在FLT3突变。AML FLT3突变发生在两个结构域:一个发生在近膜结构域的ITD,一个发生在酪氨酸激酶结构域活化环中的点突变(TKD)。FLT3-ITD在正常核型AML中的发生率为28%~33%。FLT3-ITD、TKD的发生频率已超越任何已知的染色体易位及点突变,成为AML中突变频率最高的靶基因^[5]。多项回顾性研究结果显示,FLT3-ITD与高原始细胞数、低CR率及低无病生存率、低总生存率等相关,因此成为独立于染色体核型的高危预后因素^[6-7]。

索拉非尼作为以FLT3为靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与酪氨酸激酶竞争ATP结合位点而抑制其活性,干扰信号转导,影响白血病细胞增殖分化及促进凋亡。体外实验证实索拉非尼可明显抑制FLT3-ITD及TKD突变的AML

细胞株增殖并诱导凋亡^[8]。Zhang等^[9]研究显示,在具有FLT3-ITD突变的AML小鼠中,索拉非尼能够降低肿瘤负荷,延长小鼠生存。研究表明对于FLT3-ITD突变的患者,索拉非尼可有效的降低外周血及骨髓中原幼细胞数;单药诱导治疗,随剂量增高,原幼细胞比例下降明显^[10]。

为提高FLT3-ITD突变阳性AML患者的CR率,国内外多家中心进行了以索拉非尼为基础联合不同化疗方案的尝试。Richly等^[11]研究表明索拉非尼联合阿霉素,可协同杀伤白血病细胞。美国安德森癌症中心和约翰霍普金斯癌症中心进行了索拉非尼联合阿糖胞苷、去甲氧柔红霉素治疗AML的I期和II期临床试验^[12]。I期临床试验10例AML复发患者中,4例患者达到CR,均进行allo-HSCT后存活至今,其中3例FLT3-ITD突变阳性,另1例为FLT3-ITD野生型。II期临床试验51例初治AML患者,其中FLT3-ITD阳性13例,12例达CR,未达CR患者为骨髓CR但血小板为不完全恢复(CRp),且FLT3突变患者较野生型患者更易获得CR,最终13例患者中10例复发,3例仍处于CR期,其中位生存期为62(10~76)周。魏述宁等^[13]报道1例索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD突变阳性难治性急性单核细胞白血病患者,取得较好疗效。Serve等^[14]对201例FLT3-ITD突变阳性老年AML患者进行随机对照研究,结果显示索拉非尼联合标准DA方案组的治疗相关死亡率较对照组高,且CR率低,总生存和无事件生存时间无明显改善。综上所述,基于索拉

表1 索拉非尼联合CHAG方案治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病患者临床情况、疗效及转归

例号	性别	年龄(岁)	FAB分型	染色体核型	疾病状态	疗效	转归
1	男	74	M ₅	正常核型	初治	CR	CHAG、IA、IDArA-C、CHAG方案巩固4个周期。目前联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗,持续CR达17个月余
2	女	62	M ₅	正常核型	初治	CR	IDArA-C、CAG、IDArA-C、AA方案巩固4个周期。目前联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗,持续CR达17个月余
3	女	52	M ₅	正常核型	初治	CR	缓解后确诊肺结核,予以抗结核治疗,未予后续巩固治疗,目前联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗,持续CR达8个月余
4	女	66	M ₅	正常核型	初治	CR	IA、CHG方案巩固2个周期后复发,联合干扰素、IL-2、沙利度胺治疗达CRp 6个月死亡
5	女	48	M _{2a}	正常核型	初治	CR	CHAG方案巩固1个疗程失访
6	女	45	M ₇	正常核型	初治	PR	索拉非尼联合CHAG方案再次诱导后达CR,因丙型肝炎无法行allo-HSCT,1个月后再次复发,联合聚乙二醇干扰素α-2a、IL-2、沙利度胺治疗2个月达CR,目前持续达7个月余
7	女	29	M _{2a}	正常核型	难治	CR	行同胞全相合allo-HSCT,目前持续CR达7个月余
8	女	19	M ₅	45,XX,-7,t(3;6)(q22;q26)[6]	难治	CR	行非血缘HLA全相合allo-HSCT,目前持续CR达14个月余
9	男	35	M _{2a}	46,XY,+8[10]	难治	CR	2个月后再复发,联合干扰素、IL-2、沙利度胺治疗达CRp2个月失访
10	男	40	M _{2a}	正常核型	难治	PR	行同胞HLA全相合allo-HSCT后3个月余再次复发

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;CRp:仅血小板未达PR标准;CHAG:高三尖杉酯碱+阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;IDArA-C:中剂量阿糖胞苷;CHG:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF;AA:阿柔比星+阿糖胞苷;TA:吡柔比星+阿糖胞苷;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

非尼靶向治疗基础上的联合化疗,使得预后极差 FLT3-ITD 突变阳性患者的治疗 CR 率明显提高。然而,对于初始治疗存在重症感染、耐受化疗性差及老年 FLT3-ITD 突变阳性患者如何选择合适的方案配伍索拉非尼,从而提高疗效并减少相关不良反应应用显得尤其重要,值得探讨。

CAG、CHG 方案对于难治复发性 AML 患者的疗效国内外均有报道,其 CR 率达 80% 左右^[2,15]。然而,仍有部分难治复发性患者疗效欠佳,考虑存在骨髓原始细胞增殖高或交叉耐药的可能性。结合 G-CSF 动员 G₀ 期细胞至 S 期;HHT 可抑制蛋白质合成、诱导细胞分化和凋亡,阻滞白血病细胞于 S 期;Acla、Ara-C 可作用于 S 期细胞,抑制细胞增殖、促进凋亡等联合作用的原理,我们采用 CHAG 方案治疗难治复发、老年 AML 取得较好疗效,CR 率达 86%,总有效率达 95%,且最大限度降低不良反应,减少耐药产生^[3,16]。综上所述,基于 FLT3-ITD 突变阳性 AML 高原始细胞数、低 CR 率、年龄较大及发病初多伴感染等特点,结合 CHAG 机制,我们采用索拉非尼联合 CHAG 方案诱导治疗 10 例 AML 患者,其中初治老年患者 3 例,复发难治患者 4 例,诱导治疗后 8 例达 CR,2 例达 PR,取得良好疗效。不良反应方面,需重视骨髓抑制所致重症感染,建议予以抗真菌及抗细菌预防治疗,同时据血常规分期阶段服用索拉非尼。5 例治疗前伴随肺部感染均顺利完成诱导治疗,其中 4 例达 CR,1 例达 PR。同时,虽多家中心研究结果均表明索拉非尼联合化疗明显提高 FLT3-ITD 突变阳性 AML 缓解率,但仍要重视 FLT3-ITD 突变预后差及耐药性问题^[17],强调 allo-HSCT 应用及时机选择重要性。本研究中 3 例难治复发性 AML 患者应用索拉非尼联合 CHAG 方案获得 CR 及 PR 后,立即行同胞全相合 allo-HSCT,其中 2 例目前均处于细胞形态学及分子生物学完全缓解,并继续予以索拉非尼维持治疗中。

总之,对于 FLT3-ITD 突变阳性中、高危、老年或伴随感染 AML 患者,索拉非尼联合 CHAG 方案能够明显提高 CR 率且可耐受,可作为一种行之有效的治疗选择。

参考文献

- [1] Lowinger TB, Riedl B, Dumas J, et al. Design and discovery of small molecules targeting raf-1 kinase [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(25):2269-2278.
- [2] 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.
- [3] 陈琳,魏旭东,尹青松,等. CHAG 与 CAG 预激方案治疗复发难治性急性髓系白血病的疗效比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6):484-486. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.06.014.
- [4] 张之南,郝玉书,赵永强,等. *血液病学* [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 577.
- [5] Kusec R, Jaksic O, Ostojic S, et al. More on prognostic significance of FLT3/ITD size in acute myeloid leukemia (AML) [J].

- Blood*, 2006, 108(1):405-406. doi: 10.1182/blood-2005-12-5128.
- [6] Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 1996, 10(12):1911-1918.
- [7] Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412 [J]. *Blood*, 2005, 105(1):54-60. doi: 10.1182/blood-2004-03-0891.
- [8] Pratz KW, Sato T, Murphy KM, et al. FLT3- mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML [J]. *Blood*, 2010, 115(7):1425-1432. doi: 10.1182/blood-2009-09-242859.
- [9] Zhang W, Konopleva M, Shi YX, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(3):184-198. doi: 10.1093/jnci/djm328.
- [10] Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(2): 252-260. doi: 10.3109/10428190903585286.
- [11] Richly H, Kupsch P, Passage K, et al. Results of a phase I trial of BAY 43-9006 in combination with doxorubicin in patients with primary hepatic cancer [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42(11):650-651.
- [12] Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1856-1862. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4888.
- [13] 魏述宁,魏辉,秘营昌,等. 索拉非尼联合化疗治疗 FLT3-ITD 阳性急性单核细胞白血病一例报告及相关文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(1):8-11. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.004.
- [14] Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25):3110-3118. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4990.
- [15] 吴德沛,吴小津,石培民,等. 含 G-CSF 的预激方案用于难治性或复发性急性髓系白血病治疗的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(1):51-52. doi: 10.3760/j.issn.0253-2727.2004.01.016.
- [16] 郝芊萌,魏旭东,尹青松,等. CHAG 预激方案诱导缓解治疗 14 例初治急性髓系白血病患者疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(1):68-69. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.018.
- [17] Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation [J]. *Blood*, 2012, 119(22): 5133-5143. doi: 10.1182/blood-2011-06-363960.

(收稿日期:2015-09-29)

(本文编辑:王叶青)