

FLT3 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展

周萌 储小玲 薛胜利 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液内科 215006

通信作者:薛胜利, Email: slxue@suda.edu.cn

基金项目:江苏省“333”工程项目(BRA2018391);江苏省“六大人才高峰”项目(2016-WSN-123);姑苏卫生重点人才项目(JSWS2019007);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016719)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.019

Advances in FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia

Zhou Meng, Chu Xiaoling, Xue Shengli, Wu Depei

The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Xue Shengli, Email: slxue@suda.edu.cn

急性髓系白血病(AML)主要采用经典的“7+3”方案诱导化疗及后继的危险度分层巩固治疗——高剂量阿糖胞苷化疗或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[1-2]。在此策略下,60岁以下AML患者5年生存率只有40%左右,而60岁以上AML患者5年生存率不足10%^[2]。随着高通量测序技术的发展,AML中多种与预后相关的重现性基因突变被逐步揭示,其中提示预后差的FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)基因突变在AML中发生率高达30%^[3]。

人源FLT3蛋白N端含有一个由5个免疫球蛋白样区域组成的胞外结构域,紧接着是跨膜区、胞内近膜结构域(JMD)以及C端由激酶插入片段隔开的两个酪氨酸激酶结构域(TKD),其中TKD1包含催化区域(供ATP和底物结合),TKD2包含活化环区域(A-Loop)^[4]。AML中FLT3突变主要分为内部串联重复序列(ITD)突变和TKD点突变两种突变类型,分别占FLT3突变总数的2/3和1/3。FLT3-ITD和TKD突变均能导致FLT3的异常激活,致使FLT3受体在不依赖FLT3配体(FL)的情况下,持续自身磷酸化,异常激活下游的信号通路,参与白血病的发生发展;但两者在分子机制方面则有所不同:FLT3-ITD突变主要是JMD的N端出现内部串联重复后破坏了JMD自我抑制构型;而FLT3-TKD点突变则改变了A-Loop区域结构,使DFG[天冬氨酸(Asp/D)-苯丙氨酸(Phe/F)-甘氨酸(Gly/G)]闭合结构构型转化为DFG开放结构构型^[5]。

在精准医学时代下,由于上述临床及生物学特征,FLT3很自然地成为AML最具潜力的靶点之一,FLT3抑制剂的研制也被寄予厚望以期改善伴有FLT3突变AML患者的预后。我们根据FLT3抑制剂的特性,对近年来相对热门的几种FLT3抑制剂进行综述。

一、FLT3抑制剂的分类

目前适用于FLT3受体激酶的所有小分子抑制剂均与

FLT3蛋白TKD区域的ATP结合位点相互作用,竞争性抑制ATP的结合从而达到阻断FLT3激酶活性的目的。根据抑制剂与FLT3结合的特异性程度分为一代抑制剂和二代抑制剂;根据抑制剂与FLT3结合时FLT3受体的状态可分为I型和II型抑制剂:I型抑制剂在FLT3活化时(DFG-in构象)直接与ATP结合位点进行结合从而抑制其活性,代表药物包括Lestaurtinib、Sunitinib、Midostaurin、Crenolanib及Gilteritinib等;II型抑制剂在FLT3处于非活性构象(DFG-out构象)时与紧挨着ATP结合位点的疏水性区域结合,从而抑制其转变为活性状态,代表药物包括Tandutinib、Sorafenib、Quizartinib等^[3]。这些小分子靶向抑制剂先后进入临床研究,其中Midostaurin和Gilteritinib分别于2017和2018年经美国食品药品监督管理局(FDA)获批用于伴有FLT3突变的AML的治疗。

二、I型FLT3抑制剂

1. 一代I型:

(1)Midostaurin(PKC412):Midostaurin是一种吡啶并咪唑类多靶点I型酪氨酸激酶抑制剂,可抑制蛋白激酶C(PKC)、FLT3(ITD和TKD)、PDGFR、VEGFR和KIT^[6]。

Stone等^[7]在一项Ib期临床研究中探索了Midostaurin在治疗新诊断成人AML中的疗效,结果显示Midostaurin同步联合标准的诱导及巩固方案治疗新诊断AML的总体完全缓解(CR)率为80%(FLT3突变组为92%,FLT3野生型组为74%);1年和2年的总生存(OS)率在FLT3突变组分别为85%和62%,而在FLT3野生型组则分别为78%和52%。在一项大规模的针对新诊断的伴有FLT3突变AML的随机III期临床试验(RATIFY)中,共纳入717例18~59岁的患者,按照1:1比例随机分配至Midostaurin组或安慰剂序贯标准的诱导及巩固治疗组,研究结果显示Midostaurin组患者的OS($P=0.009$)及无事件生存(EFS)时间($P=0.002$)较安慰剂组

均显著延长^[8]。RATIFY的研究结果直接导致美国FDA于2017年4月批准了Midostaurin用于治疗新诊断的伴有FLT3突变的AML。

(2) Sunitinib(SU11248): Sunitinib属于吡啶酮类的一种多激酶I型抑制剂,其靶点包括VEGFR、PDGFR、KIT和FLT3^[3]。

在一项I/II期临床试验中,Sunitinib同步联合化疗治疗22例伴有FLT3突变的老年AML患者,13例(59%)达到了CR或完全缓解但细胞计数不完全恢复(CRi),其中8例伴有FLT3-ITD突变、5例伴有FLT3-TKD突变^[9];但是另外一个针对复发难治AML的I期临床试验则显示了Sunitinib有限的抗白血病活性:仅仅使患者获得短暂的、部分血液学反应^[10]。

Sunitinib治疗AML相关的临床试验数量较少,且结果异质性较大,在下述二代FLT3抑制剂层出不穷的情况下,Sunitinib没有明显优势,故近年来有关Sunitinib治疗AML的探索几乎停滞。

(3) Lestaurtinib(CEP-701): Lestaurtinib是一种吡啶并咪唑类I型抑制剂,它可抑制神经生长素受体(TrkA)、FLT3以及JAK2激酶活性^[3]。

在一个小规模I/II期临床试验中,14例高危或者复发难治的伴有FLT3-ITD突变的AML患者接受了Lestaurtinib单药治疗,其中5例经治疗后外周血白血病细胞明显减少^[11]。在一个挽救性治疗AML患者的临床试验中,共计纳入224例伴有FLT3突变的初次复发的患者,Lestaurtinib序贯或不序贯挽救性化疗,结果显示Lestaurtinib的应用对于OS无显著提升^[12];后续的一项III期随机对照临床研究结果显示Lestaurtinib联合一线化疗方案治疗新诊断的伴有FLT3突变的AML,并不能改善患者的5年OS($P=0.300$)和无复发生存(RFS)($P=0.300$)^[13]。

Lestaurtinib单药似乎能一定程度降低伴有FLT3突变的复发难治AML患者的肿瘤负荷,但是其疗效不确定,且与标准化疗联用对AML患者的预后无明显改善,导致关于Lestaurtinib治疗AML的研究逐渐减少。

2. 二代I型:

(1) Crenolanib(CP-868,-596): Crenolanib为喹唑啉类I型抑制剂,对伴有FLT3-ITD或FLT3-TKD突变的AML均有较好的疗效^[14],但目前对于F691突变是否有效仍需进一步临床验证。

在一项单中心II期临床研究中,Crenolanib单药用于10例复发难治伴有FLT3突变AML患者的治疗,其总反应率(ORR)为47%^[15]。Ohanian等^[16]应用Crenolanib联合标准化疗方案治疗伴有FLT3突变的复发难治AML患者,在伊达比星和高剂量阿糖胞苷治疗基础上序贯应用递增剂量的Crenolanib,6例患者中有4例达到了CR。同年开展了另一项II期临床试验,Crenolanib序贯联合标准诱导化疗方案治疗新诊断的伴有FLT3突变AML,共纳入26例患者,其中19例伴有ITD突变,3例伴有TKD(D835)突变,上述26例患者均接受标准“3+7”方案诱导后序贯Crenolanib治疗,1个疗

程的CR率为88%,ORR为96%^[17]。

相较于其他FLT3抑制剂,Crenolanib拥有更少的不良反应,其疗效有待III期临床试验去进一步验证。

(2) Gilteritinib(ASP2215): Gilteritinib作为新型I型抑制剂,作用靶点为AXL和FLT3,其对ITD和TKD突变体均有较高的选择性^[18]。2018年,Gilteritinib被美国FDA批准用于治疗伴有FLT3突变的复发或难治性AML。

在一项I/II期临床试验中,共纳入252例复发难治AML患者,单药Gilteritinib口服治疗,ORR为40%,19例达到CR,10例达到CR伴血小板不完全恢复(CRp),46例达到CRi,25例达到部分缓解(PR),亚组分析中,伴有FLT3突变组(191例)的ORR为49%,而FLT3野生型组的ORR仅为12%^[19]。III期多中心ADMIRAL临床试验结果显示,在4.6个月单药治疗伴FLT3突变(含ITD和TKD点突变)的复发难治AML随访期中,23%的患者获得CR或CRi^[20]。

三、II型FLT3抑制剂

1. 一代II型:

(1) Sorafenib(BAY 43-9006): Sorafenib是一种多靶点II型酪氨酸激酶抑制剂,其作用靶点包括KIT、VEGFR、PDGFR和FLT3等^[3]。

在一项I期临床研究中,16例复发难治AML患者被随机分配接受Sorafenib单药治疗,结果提示Sorafenib可延长这部分患者的OS时间($P=0.002$),且降低了伴有ITD突变患者的外周血($P=0.016$)和骨髓($P=0.050$)白血病细胞比例,但在FLT3野生型的患者中并未观察到类似现象^[21]。另一项纳入50例复发难治AML患者的I期临床试验中,单药Sorafenib治疗,5例伴有ITD突变的患者达到CR或CRp,另有17例伴有ITD突变者骨髓或外周血白血病细胞显著减少^[22]。

在多中心安慰剂对照的II期SORAML临床试验中,共纳入267例新诊断的AML年轻患者(18~60岁),不考虑有无FLT3突变的情况下,以Sorafenib序贯一线方案诱导或巩固治疗,可显著提升EFS和RFS,但OS无改善^[23];另一项纳入197例老年AML患者的类似SORAML的临床试验结果则显示Sorafenib序贯一线方案诱导或巩固治疗AML仅仅增加药物毒性和早期死亡率,对EFS和OS均无显著提升^[24],而在另一项单臂多中心II期临床试验中,Sorafenib与柔红霉素和阿糖胞苷为基础的诱导和巩固方案同步联用,在纳入的54例老年AML(>60岁)患者中,39例(71%)伴有ITD突变者的1年OS率为62%,无病生存(DFS)和OS时间分别为12.2和15.0个月^[25]。

Sorafenib与去甲基药物联用治疗AML则取得了一定的进展。Ravandi等^[26]观察到阿扎胞苷联合Sorafenib对伴有FLT3-ITD突变的AML治疗有效:43例AML患者(伴有ITD突变40例)接受Sorafenib同步联合阿扎胞苷的方案治疗,最终的ORR为46%,CR率为16%,CRi率为27%,PR率为3%。

另外,多项研究提示Sorafenib可以明显改善HSCT患者的预后。Xuan等^[27]在一项研究中发现,无论在移植的哪个阶段加用Sorafenib(移植前、移植后或是移植前后均口服),

均可提高伴有 FLT3-ITD 突变的 AML 患者的 OS 及 DFS 率,降低 AML 的复发率。Brunner 等^[28]评估了 Sorafenib 作为伴有 ITD 突变的 AML 患者 CR 后桥接 HSCT 的维持治疗方案的有效性,结果显示 Sorafenib 组患者的 2 年 OS ($P=0.029$) 和 2 年无进展生存 (PFS) 率 ($P=0.008$) 均高于对照组,2 年累积复发率较对照组更低 ($P=0.008$),而 2 年非复发死亡率和 1 年慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 发生率两组之间差异无统计学意义。

综合上述众多的临床试验结果, Sorafenib 单药似乎可以降低伴有 FLT3-ITD 突变的 AML 患者的肿瘤负荷,但仅单药难以达到满意的疗效; Sorafenib 与化疗联用在年轻 AML 患者中可以延长 EFS 和 RFS,但是在老年 AML 中的疗效尚需进一步临床验证; 而 Sorafenib 与去甲基化治疗确实可产生协同作用,一定程度改善伴有 FLT3 突变患者的预后; 更重要的是 Sorafenib 在移植后的维持治疗方面显示了巨大的潜力。但是由于 Sorafenib 多靶点的特性,不可避免地带来“脱靶”所造成的诸如骨髓抑制等不良反应,因此,如何使患者最大化获益仍然为日后研究中的热点问题。

(2) Tandutinib (MLN518, CT53518): Tandutinib 是一种喹唑啉类 II 型酪氨酸激酶抑制剂,它可抑制 FLT3、PDGFR 和 KIT 等激酶活性^[3]。在一个由 40 例 AML 或高危骨髓增生异常综合征患者组成的 I 期临床试验中,单药 Tandutinib 治疗,8 例伴有 ITD 突变,其中 2 例经治疗后外周血和骨髓中的白血病细胞数量明显减少,但是这些患者均在 2 个月内再次发生疾病进展^[29]。由于上述明显不足的存在,有关 Tandutinib 治疗 AML 的研究大部分都被中止。

2. 二代 II 型:

(1) Quizartinib (AC220): Quizartinib 是一种三环类的 II 型酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 FLT3、KIT、PDGFR、PDGFR、RET 和 CSF1R 的活性,且对 FLT3 受体的亲和力比其他激酶受体高 10 倍,但体外和临床试验都显示其对 FLT3-TKD 突变无抑制作用^[30]。

Cortes 等^[31]观察了 76 例复发难治 AML 患者应用单药 Quizartinib 的疗效,23 例获得治疗反应,其中 10 例达到 CR、13 例达到 PR,在 17 例伴有 FLT3-ITD 突变的患者中,9 例获得治疗反应,而 37 例不伴 FLT3-ITD 突变的患者中,仅有 5 例有治疗反应。在一个单臂 II 期临床试验中,入组的 333 例 AML 患者被分成两组,一组为一线治疗后 1 年内复发的患者 (共 157 例,112 例伴有 FLT3-ITD 突变),另一组是复发后接受挽救性化疗或 allo-HSCT 的患者 (共 176 例,136 例伴有 FLT3-ITD 突变),单药 Quizartinib 口服治疗,最终两组伴有 FLT3-ITD 突变的患者复合 CR (composite complete remission, CCR, 为 CR+CRi+CRp 之和) 率分别为 56% 和 46%^[32]; 在另一个随机非盲的 II 期临床试验中,共纳入 76 例复发难治且接受 HSCT 或二线挽救性治疗的 FLT3-ITD 突变的 AML 患者,单药 Quizartinib 治疗,CCR 率为 47%^[33]。

尽管 Quizartinib 应用过程中会出现不同程度的骨髓抑制、QT 间期延长等不良反应^[32],但其尚未完全公布的 III 期

Quantum-R 临床试验结果仍然让人期待。

四、问题与展望

FLT3 抑制剂对伴有 FLT3 突变的 AML 患者展示出良好临床疗效。然而,大多数抑制剂均存在多个靶蛋白,随之而来的是临床应用后脱靶所致的毒副作用,以及临床应用中继发耐药的产生。由于其耐药性的发生发展,FLT3 抑制剂的作用持续时间仍然较短。其耐药机制目前可以分为两大类,分别为外在机制和内在机制。外在机制主要包括药物相互作用或 CYP450 酶系异常导致血浆药物浓度不足、FL 浓度偏高、血浆蛋白的异常结合以及骨髓微环境对肿瘤细胞的异常识别及保护作用; 而内在机制则可进一步分为受体和细胞因素。受体因素主要包括药物继发性点突变、受体数目上调及 ITD 序列的长度和插入位点; 细胞因素则包括异常下游信号通路的激活和抗凋亡通路的表达异常等^[34]。

为提高靶向 FLT3 及其突变体的特异性,规避脱靶后毒副作用。国内已有课题组开始着眼设计能靶向区分 FLT3-ITD/FLT 野生分子及 FLT3/KIT 分子的小分子 CHMFL-FLT3-335^[35],临床疗效评估正在进行中。

为克服 FLT3 抑制剂临床应用中 FLT3 受体耐药性突变产生,国外有课题组着眼设计更加特异的同时针对 FLT3-ITD 和 TKD (包括 F691L) 突变的分子靶向药物,如 TTT-3002、G-749/SKI-G-801 及 FF-10101。

综上,FLT3 小分子抑制剂是很有前景的一类药物。FLT3 抑制剂的应用不仅使 AML 患者达到缓解,为后续包括 HSCT 等其他治疗创造机会,FLT3 抑制剂也有助于伴有 FLT3 突变的 AML 长期控制,进一步提高患者的生存质量,同时也为不能耐受化疗的患者提供长期生存的机会。

参考文献

- [1] Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(6): 1277-1294. DOI: 10.1038/s41375-018-0139-4.
- [2] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2018, 392(10147):593-606. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9.
- [3] Wu M, Li C, Zhu X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):133. DOI: 10.1186/s13045-018-0675-4.
- [4] Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. FLT3-ITD and its current role in acute myeloid leukaemia [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(6):114. DOI: 10.1007/s12032-017-0970-x.
- [5] Klug LR, Kent JD, Heinrich MC. Structural and clinical consequences of activation loop mutations in class III receptor tyrosine kinases [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191:123-134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.016.
- [6] Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(26):3403-3406. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782292.
- [7] Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid

- leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(9):2061-2068. DOI: 10.1038/leu.2012.115.
- [8] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
- [9] Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 694-700. DOI: 10.1111/bjh.13353.
- [10] Fiedler W, Serve H, Döhner H, et al. A phase I study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease [J]. *Blood*, 2005, 105(3):986-993. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1846.
- [11] Smith BD, Levis M, Beran M, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2004, 103(10):3669-3676. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3775.
- [12] Levis M, Ravandi F, Wang ES, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse [J]. *Blood*, 2011, 117(12):3294-3301. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301796.
- [13] Knapper S, Russell N, Gilkes A, et al. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1143-1154. DOI: 10.1182/blood-2016-07-730648.
- [14] Smith CC, Lasater EA, Lin KC, et al. Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(14):5319-5324. DOI: 10.1073/pnas.1320661111.
- [15] Jasleen K, Randhawa HMK, Borthakur G, et al. Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (Pts) with activating FLT3 mutations [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124:389.
- [16] Ohanian M, Kantarjian HM, Borthakur G, et al. Efficacy of a type I FLT3 inhibitor, crenolanib, with idarubicin and high-dose ara-C in multiply relapsed/refractory FLT3+ AML [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2016, 128:2744.
- [17] Wang ES, Tallman MS, Walter RB, et al. Crenolanib, a type I FLT3 TKI, can be safely combined with cytarabine and anthracycline induction chemotherapy and results in high response rates in patients with newly diagnosed FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2016, 128(22):1071.
- [18] DGJ C, Denys B, GJL K, et al. RNA-based FLT3-ITD allelic ratio is associated with outcome and ex vivo response to FLT3 inhibitors in pediatric AML [J]. *Blood*, 2018, 131(22):2485-2489. DOI: 10.1182/blood-2017-12-819508.
- [19] Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1061-1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3.
- [20] Food & drug administration. FDA approves gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FLT3 mutation [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm627045.htm>
- [21] 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.
- [22] Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias [J]. *Haematologica*, 2011, 96(1):62-68. DOI: 10.3324/haematol.2010.030452.
- [23] Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16):1691-1699. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00362-9.
- [24] 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.
- [25] Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, et al. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001 [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(5): 331-340. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003053.
- [26] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation [J]. *Blood*, 2013, 121(23):4655-4662. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480228.
- [27] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer*, 2018, 124(9): 1954-1963. DOI: 10.1002/cncr.31295.
- [28] Brunner AM, Li S, Fathi AT, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(3):496-504. DOI: 10.1111/bjh.14260.
- [29] DeAngelo DJ, Stone RM, Heaney ML, et al. Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics [J]. *Blood*, 2006, 108(12):3674-3681. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005702.
- [30] Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2009, 114(14): 2984-2992. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222034.
- [31] Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3681-3687. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8783.

- [32] Cortes J, Perl AE, Döhner H, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (7):889-903. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30240-7.
- [33] Cortes JE, Tallman MS, Schiller GJ, et al. Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML [J]. *Blood*, 2018, 132 (6):598-607. DOI: 10.1182/blood-2018-01-821629.
- [34] Grunwald MR, Levis MJ. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: a review of their efficacy and mechanisms of resistance [J]. *Int J Hematol*, 2013, 97 (6):683-694. DOI: 10.1007/s12185-013-1334-8.
- [35] Wu H, Wang A, Qi Z, et al. Discovery of a highly potent FLT3 kinase inhibitor for FLT3-ITD-positive AML [J]. *Leukemia*, 2016, 30(10):2112-2116. DOI: 10.1038/leu.2016.151.

(收稿日期:2019-04-21)

(本文编辑:王叶青)

· 病例报告 ·

腰椎孤立性浆细胞瘤伴单克隆 B 淋巴细胞增多症一例

王静¹ 缪扣荣² 朱晗² 陈丽娟²¹南京医科大学 211166; ²南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院 210009

通信作者:陈丽娟, Email: chenljub@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81670199);江苏省重点人才项目(ZDRCA2016015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.020

Solitary bone plasmacytoma of the lumbar spine with monoclonal B-cell lymphocytosis: a case report

Wang Jing, Miao Kourong, Zhu Han, Chen Lijuan

¹Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Chen Lijuan, Email: chenljub@126.com

患者,女,64岁,因腰痛伴活动受限6个月余于2018年9月9日入院。患者2018年2月无明显诱因出现腰部疼痛,呈持续性钝痛,弯腰负重后加重,伴活动明显受限,卧床休息可缓解,无双下肢疼痛及麻木,未予特殊重视。患者2018年8月自觉症状较前加重,疼痛持续不能缓解,2018年8月21日于当地医院查腰椎MRI示:L3椎体骨髓水肿;PET-CT示:L3椎体骨质破坏伴FDG代谢异常增高,考虑恶性病变(骨髓瘤?转移?)。患者入院后完善相关检查,血常规、凝血功能、血沉、C反应蛋白、结核感染T细胞检测、生化常规等均未见明显异常,腰椎MRI示:L3椎体骨折破坏伴骨髓水肿,骨髓瘤?转移? L3/4、L4/5椎间盘轻度膨出;腰椎退变;骶管多发小囊肿。排除禁忌后于2018年9月18日行“脊柱骨肿瘤切开活检术”,病理及免疫组化示:(L3椎体内占位)肿瘤细胞:CK-pan(-),CK-L(-),Syn(-),CgA(-),CD56(+),GFAP(-),Ki-67(40%~50%阳性),CD3(-),CD20(-),CD38(+),EMA(+),CD138(+++),MUM1(++),κ(灶+),λ(++);术中病理组织涂片示:骨髓有核细胞增生明显活跃,浆细胞系统异常增生,原始幼稚浆细胞占72.8%。临床诊断为浆细胞瘤。后进一步完善骨髓涂片示:骨髓增生活跃,淋巴细胞比例增高,形态大致正常,原始幼稚浆细胞占0.8%;骨髓病理未见特殊异常;骨髓Ig重排阳性。骨髓分子检测示:cyclin D1(-),SOX11(-);MYD88突变检测阴性。骨髓

免疫荧光原位杂交(FISH)检查结果:t(11;14):0/300(<1%);提示:IGH/CCND1融合基因FISH检测阴性。染色体核型分析示:46,XX[20]。血清游离轻链提示:κ轻链10.2 mg/L,λ轻链26.4 mg/L,κ/λ 0.39;尿轻链检测:尿κ轻链8.02 mg/L,尿λ轻链5.89 mg/L。24 h尿蛋白:48 mg/24 h。IgG 13.50 g/L, IgA 1.56 g/L, IgM 0.920 g/L;β₂微球蛋白2.34 mg/L;血清蛋白电泳未见M蛋白、血清免疫固定电泳阴性。外周血T细胞亚群分析提示,淋巴细胞占17.8%,CD3⁺细胞占61.1%,CD3⁺CD4⁺细胞占25.8%,CD3⁺CD8⁺细胞占32.5%,CD3⁻CD16⁺CD56⁺细胞占6.6%,CD19⁺细胞占30.0%。考虑患者外周血CD19⁺B淋巴细胞比例明显升高,进一步完善外周血流式细胞术免疫分型检查,异常细胞表达:CD5⁺CD19⁺CD20⁺(med)CD22⁺(hi)CD79b⁺FMC7⁺CD81⁺IgM⁺CD49d⁺λ⁺(med-hi)CD23⁺CD200⁺CD10⁺CD103⁺CD25⁺κ⁻,提示单克隆B淋巴细胞增多症。明确诊断为:腰椎孤立性浆细胞瘤,单克隆B淋巴细胞增多症。本例患者行“脊柱骨肿瘤切开活检术”后至放疗科进一步放射治疗腰椎孤立性浆细胞瘤。单克隆B淋巴细胞增多症未予特殊处理,嘱其定期检测血常规、外周血流式细胞术免疫表型等评估病情变化,目前随访病情平稳。

(收稿日期:2019-04-09)

(本文编辑:董文革)