

异基因造血干细胞移植治疗成人FLT3-ITD阳性急性髓系白血病40例远期疗效分析

梁晨 姜尔烈 姚剑峰 何祎 张荣莉 杨栋林 马巧玲
翟卫华 黄勇 魏嘉璘 冯四洲 韩明哲

【摘要】 目的 总结异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗成人FLT3-ITD阳性急性髓系白血病(AML)的远期疗效。方法 回顾性分析2008年9月至2016年12月于中国医学科学院血液病医院行allo-HSCT的40例FLT3-ITD阳性AML(M_3 除外)患者临床资料,对移植疗效及预后相关因素进行统计学分析。结果 40例FLT3-ITD阳性AML患者,男16例,女24例,中位年龄为39.5(16~54)岁,初诊时WBC中位数为 $35.0(1.7\sim 185.0)\times 10^9/L$,移植前化疗中位疗程数为4(2~7)个。移植前第1次完全缓解(CR₁)34例,未缓解(NR)6例。同胞全相合移植24例,HLA配型相合无关供者移植7例,单倍型移植9例。患者3年总生存(OS)率为74.3%(95%CI 60.4%~88.2%),无病生存(DFS)率为74.3%(95%CI 60.4%~88.2%)。3年累积复发率为7.5%(95%CI 1.9%~18.4%),累积移植相关死亡率(TRM)为18.2%(95%CI 7.9%~32.0%)。多因素分析结果显示,1个疗程未达CR($HR=4.388, 95\% CI 1.232\sim 15.637, P=0.023$)、发生急性GVHD($HR=5.721, 95\% CI 1.454\sim 22.518, P=0.013$)是影响患者OS的独立预后危险因素。CR₁期行allo-HSCT[0对50.0%(95%CI 77.7%~82.9%), $P<0.001$]及1个疗程达CR[0对16.7%(95%CI 3.9%~37.3%), $P=0.020$]患者3年累积复发率分别较NR及1个疗程未达CR患者显著下降。结论 allo-HSCT可以改善FLT3-ITD突变阳性AML患者预后,诱导化疗期间1个疗程达CR及CR₁期行allo-HSCT患者预后相对较好。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 基因,FLT3; 造血干细胞移植
基金项目:国家自然科学基金(81670171)

Outcome of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Liang Chen, Jiang Erlie, Yao Jianfeng, He Yi, Zhang Rongli, Yang Donglin, Ma Qiaoling, Zhai Weihua, Huang Yong, Wei Jialin, Feng Sizhou, Han Mingzhe. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Han Mingzhe, Email: cams_mzhan@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) patients with FLT3-ITD mutation. **Methods** From September 2008 to December 2016, 40 AML patients with FLT3-ITD mutation were enrolled in the study. The therapeutic process, outcomes and prognostic factors were retrospectively analyzed. **Results** The median of WBC at initial diagnosis was 35.0 (range $1.7\sim 185.0$) $\times 10^9/L$. The median course number of chemotherapy was 4 (range 2~7). At the time of transplantation, 34 patients were at the first complete remission (CR₁) stage, and the other 6 ones were non-remission after chemotherapy. 24 patients received allogeneic transplants from an HLA-matched sibling donor, 7 cases from a HLA-matched unrelated donor, the remaining 9 ones received allograft from a haploidentical donor. The rate of 3-year overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in all patients were both 74.3% (95%CI 60.4%~88.2%). The 3-year cumulative incidences of disease relapse and non-relapse mortality were 7.5% (95%CI 1.9%~18.4%) and 18.2% (95%CI 7.9%~32.0%), respectively. More than one course of chemotherapy before achieving CR₁ and the occurrence of acute GVHD after transplantation were associated with poor outcome in terms of OS and DFS. The relapse rates were significantly lower in patients receiving

transplantation at CR₁ stage [0 vs 50.0% (95%CI 77.7%–82.9%), $P < 0.001$] and achieving CR₁ after one course induction therapy [0 vs 16.7% (95%CI 3.9%–37.3%), $P = 0.020$]. **Conclusions** Allo-HSCT was an efficient approach for AML patients with FLT3-ITD mutation. Patients obtained better survival, especially for those achieving CR after one course induction therapy and receiving transplantation at CR₁ stage.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Gene, FLT3; Hematopoietic stem cell transplantation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670171)

急性髓系白血病(AML)是起源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病,是成人急性白血病中最常见的类型。FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)基因突变存在于约35%的AML患者中,其突变形式主要有两种:一种是发生在受体近膜结构域的内部串联重复突变(ITD),另一种是发生在酪氨酸激酶结构域活化环中的点突变(TKD)^[1]。FLT3-ITD阳性的AML患者具有WBC高、缓解率与无病生存(DFS)率低以及复发率高等特点^[2-3]。有研究表明,该类患者在第1次完全缓解(CR₁)期接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)生存率显著高于传统巩固化疗且复发率较低^[4-5]。本研究中,我们回顾性分析40例行allo-HSCT的FLT3-ITD阳性AML(M₃除外)患者临床资料,探讨allo-HSCT治疗FLT3-ITD阳性AML的远期疗效及预后影响因素。

病例与方法

1. 病例:以2008年9月至2016年12月接受allo-HSCT的40例FLT3-ITD阳性 ≥ 16 岁AML(M₃除外)患者为研究对象。采集患者初诊时骨髓进行细胞形态学、免疫表型分析,并进行细胞/分子遗传学及基因突变检测,参照《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》^[6]进行细胞/分子遗传学预后分层。

2. 移植前化疗方案:诱导化疗方案为包括阿糖胞苷(Ara-C)、蒽环类药物和(或)高三尖杉酯碱(HHT)的联合化疗。巩固化疗方案包括中大剂量Ara-C或标准剂量Ara-C联合蒽环/蒽醌类药物等方案。2例患者化疗过程中联合应用索拉非尼。

3. 预处理方案:所有患者均接受清髓性预处理。具体为白消安(Bu)±环磷酰胺(Cy)+氟达拉滨(Flu)+Ara-C/去甲氧柔红霉素(IDA): Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×3 d, Cy 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d, Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d, Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹×3 d, IDA 15 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d。

4. 供者情况:40例供者中男21例,女19例(女

供男7例),中位年龄36(17~55)岁,其中年龄>40岁者14例,≤40岁者26例。供者类型:同胞全相合供者(MSD)24例,HLA配型相合无关供者7例,单倍型供者9例。供受者血型相合情况:相合18例,主要不合6例,次要不合11例,主次均不合5例。

5. 干细胞动员、采集及回输:采用G-CSF 10 μg·kg⁻¹·d⁻¹连续动员供者干细胞,第4天采集供者骨髓,第5天采集外周血造血干细胞,外周血单个核细胞(MNC)总数和CD34⁺细胞数均未达目标值者于第6天再次采集。3例患者采用骨髓+外周血干细胞移植,均为单倍型移植。其余37例患者均接受外周血干细胞移植。回输MNC中位数为7.56(5.00~13.31)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞中位数为2.81(2.00~8.82)×10⁶/kg。

6. 移植抗宿主病(GVHD)预防及治疗:在MSD移植中,采用环孢素(CsA)或他克莫司(FK506)联合短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。在替代供者(包括无关供者及单倍型供者)移植中,联合使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG, 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d)及吗替麦考酚酯(MMF, 500 mg, 每日2次, -9 d开始)预防GVHD。当出现II~IV度急性GVHD(aGVHD)时,采用甲泼尼龙(总量1~2 mg/kg)作为一线治疗。

7. 随访:随访方式包括查阅住院及门诊病历、电话及电子邮件。随访截至2017年11月30日。主要观察指标包括造血重建情况, aGVHD、慢性GVHD(cGVHD)、巨细胞病毒(CMV)及EB病毒(EBV)血症发生情况,总生存(OS)、DFS、复发率及移植相关死亡率(TRM)。采用定量PCR检测CMV-DNA及EBV-DNA,连续2次CMV-DNA > 1×10⁶拷贝/L诊断为CMV血症,连续2次EBV-DNA > 1×10⁶拷贝/L诊断为EBV血症。若患者有CMV病原学及脏器功能损害的组织学证据,诊断为CMV病。中性粒细胞植入:连续3 d中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$;血小板植入:连续7 d在不输注血小板的情况下PLT持续 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。OS:移植当天至

患者死亡或随访终点。DFS:移植当天至复发、死亡或随访终点。移植相关死亡:移植后与移植相关的死亡事件。

8. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件及R 3.5.0软件完成数据分析。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank法比较组间差异。GVHD、复发率及TRM的估计应用累积发生率函数,采用包含竞争风险模型进行比较。影响生存的危险因素分析:单因素分析 $P < 0.2$ 的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本资料:40例FLT3-ITD阳性AML患者,男16例,女24例,中位年龄为39.5(16~54)岁,初诊时WBC中位数为 $35.0(1.7 \sim 185.0) \times 10^9/L$ 。按WHO 2008及FAB分型:AML伴重现性细胞遗传学异常3例,均为AML伴t(8;21),非特殊类型AML 37例(M_1 2例, M_2 10例, M_4 6例, M_3 18例, M_6 1例)。染色体核型:t(8;21)3例,正常核型28例,单纯+8 2例,复杂核型1例,t(6;9)1例,t(11;19)1例,其他异常核型4例。所有患者进行急性白血病43种融合基因检测:35例阴性,AML1-ETO阳性3例,DEK-CAN阳性2例。2011年1月后入院的31例初诊AML患者均进行包括FLT3-ITD在内的至少24种血液病相关基因突变检测,15例仅检测到FLT3-ITD突变,另16例同时检测到NPM1、DNMT3A等其他突变。患者移植前化疗中位疗程数为4(2~7)个,确诊至移植的中位时间为6.0(3.8~12.0)个月。移植时疾病状态:CR₁ 34例,NR 6例。其中25例化疗1个疗程达CR,15例化疗1个疗程未达CR(包括6例NR患者)。

2. 造血重建情况:所有患者均获得中性粒细胞植入,中性粒细胞植入的中位时间为14(11~21)d。1例移植前CR₁患者未获得血小板植入,余39例患者血小板植入的中位时间为20.5(11~47)d。

3. GVHD发生情况:17例(42.5%)患者发生aGVHD,其中I度10例,II~IV度7例。+100 d aGVHD累积发生率为42.5%(95%CI 26.9%~57.3%),II~IV度aGVHD的累积发生率为17.5%(95%CI 7.6%~30.8%)。17例(42.5%)患者发生cGVHD,其中广泛型cGVHD 3例。cGVHD、广泛型cGVHD累积发生率分别为42.5%(95%CI 26.9%~57.3%)、7.5%(95%CI 1.9%~18.4%)。单

因素分析提示,供者年龄 > 40 岁是aGVHD的危险因素(64.3%对30.8%, $\chi^2 = 4.183, P = 0.041$),未发现与II~IV度aGVHD及cGVHD相关的危险因素。是否为单倍型移植aGVHD、II~IV度aGVHD及cGVHD发生率组间比较差异均无统计学意义(P 值分别为0.130、0.678及0.764)。

4. 其他移植后合并症:检测到CMV血症18例,CMV血症的2年累积发生率为45.0%(95%CI 29.1%~59.7%),CMV血症发生的中位时间为44.5(21~305)d。EBV血症2例,分别发生于+65 d、+156 d。在随访期间,未出现CMV病及与EBV感染相关的淋巴细胞增殖性疾病。5例(12.5%)患者发生出血性膀胱炎,经治疗后好转。

5. 生存及预后因素分析:中位随访时间为31.6(1.3~110.0)个月,至随访结束,29例患者存活,11例死亡。3年累积OS与DFS率均为74.3%(95%CI 60.4%~88.2%)。单因素分析结果见表1,1个疗程未达CR[(40.0±18.4)%对(82.8±7.9)%], $\chi^2 = 5.166, P = 0.023$ (图1)、aGVHD[(51.0±12.6)%对(83.7±9.1)%], $\chi^2 = 6.853, P = 0.009$ (图2)是OS的危险因素。此外,移植前处于CR₁期患者3年OS率高于NR期患者,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.788, P = 0.095$)。接受MSD移植患者3年OS率略高于接受替代供者移植患者[(76.0±9.7)%对(61.1±12.6)%],但差异无统计学意义($P = 0.162$)。供受者年龄、初诊时WBC是否 $> 35.0 \times 10^9/L$ 、供受者性别组合、是否发生cGVHD未提示与OS相关。将 $P < 0.2$ 的变量纳入Cox回归模型(采用向前LR)进行分析,结果显示1个疗程未达CR($HR = 4.388, 95\% CI 1.232 \sim 15.637, P = 0.023$)及发生aGVHD($HR = 5.721, 95\% CI 1.454 \sim 22.518, P = 0.013$)是影响FLT3-ITD阳性AML患者OS的独立危险因素。

6. 复发和移植相关死亡:共4例患者复发,其中3例患者移植前均为NR,接受挽救性移植治疗,分别于移植后2.8、3.7、9.6个月复发,复发后治疗反应极差,最终死亡。另1例为移植前CR₁患者,于移植后43个月复发,给予化疗及再次回输供者造血干细胞,骨髓达CR,但数月后出现左下肢软组织肿胀,PET-CT示髓外浸润,予局部放疗,并间断给予供者淋巴细胞输注(DLI)。患者最终因肺部感染、呼吸衰竭而死亡。本组40例患者3年累积复发率为7.5%(95%CI 1.9%~18.4%)(图3)。移植前CR₁患者3年累积复发率明显低于NR患者[0对50.0%

表1 FLT3-ITD阳性急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后影响总生存(OS)的单因素分析

影响因素	例数	OS率(%)	χ^2 值	P值
患者年龄			0.914	0.339
≤40岁	20	64.6±10.8		
>40岁	20	69.6±14.7		
初诊时WBC			0.701	0.402
≤35.0×10 ⁹ /L	20	78.9±9.4		
>35.0×10 ⁹ /L	20	60.9±12.2		
移植前状态			2.788	0.095
CR ₁	34	73.2±8.5		
NR	6	50.0±20.4		
是否1个疗程达CR			5.166	0.023
是	25	82.8±7.9		
否	15	40.0±18.4		
供者类型			1.960	0.162
同胞全相合供者	24	76.0±9.7		
替代供者 ^a	16	61.1±12.6		
供者年龄			0.978	0.323
≤40岁	19	78.2±9.7		
>40岁	21	59.0±13.7		
供受者性别			0.955	0.328
女供男	33	65.7±9.5		
其他	7	85.7±13.2		
是否发生急性GVHD			6.853	0.009
是	17	51.0±12.6		
否	23	83.7±9.1		
是否发生慢性GVHD			0.410	0.522
是	17	59.7±13.4		
否	23	78.3±8.6		

注:CR₁:第1次完全缓解;NR:未缓解;^a:替代供者包括无关全相合供者及单倍型供者

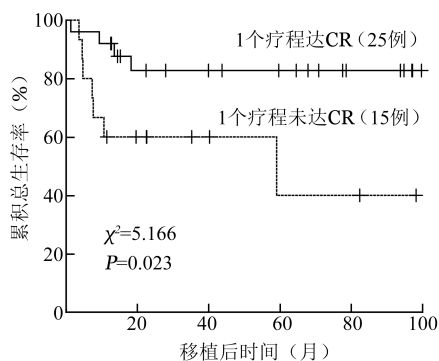


图1 1个疗程是否达完全缓解(CR)对FLT3-ITD阳性急性髓系白血病患者总生存的影响

(95%CI 77.7%~82.9%), $P < 0.001$],1个疗程达CR患者3年累积复发率明显低于1个疗程未达CR患

者[0对16.7%(95%CI 3.9%~37.3%), $P = 0.020$].起病时WBC>35.0×10⁹/L、替代供者移植及发生cGVHD非复发的影响因素。

除4例患者因复发死亡外,另7例患者死亡:1例死于重度aGVHD,1例死于脑出血,5例死于重度感染及多脏器功能衰竭(其中2例合并广泛型cGVHD)。全部40例患者3年累积TRM为18.2%(95%CI 7.9%~32.0%)(图3)。未发现影响移植相关死亡的危险因素。

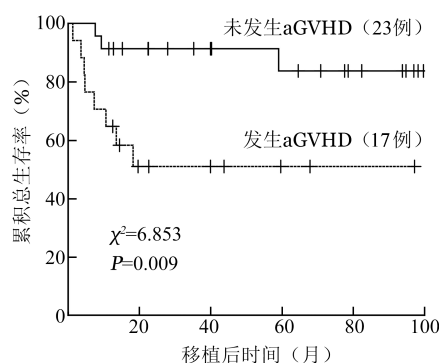


图2 是否发生急性GVHD(aGVHD)对FLT3-ITD阳性急性髓系白血病患者总生存的影响

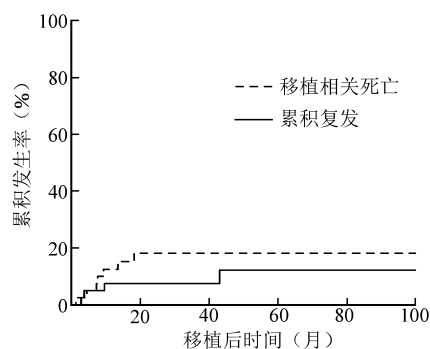


图3 40例FLT3-ITD阳性急性髓系白血病患者移植后累积复发与移植相关死亡竞争风险曲线

讨论

FLT3属于Ⅲ型受体酪氨酸激酶,在造血干细胞更新、增殖以及分化过程中起重要的调节作用。FLT3-ITD突变导致其酪氨酸激酶活性增高及持续活化,启动下游的PI3K和Ras通路,造成包括PDK1、STAT及MAP等在内的多重下游信号活化,促进细胞分裂增殖^[7]。FLT3的异常激活与AML的发生密切相关,70%以上的AML患者FLT3高表达^[8]。FLT3-ITD阳性可见于成人AML各亚型,且在正常核型患者中的发生率明显高于异常核型患者^[9]。与未合并该突变的患者相比,FLT3-ITD阳性患者化疗CR率降低,复发率高,DFS及OS率均显

著降低,FLT3-ITD阳性为独立于染色体核型之外的高危预后因素^[2-3,10-11],对于初诊AML患者,应常规进行FLT3-ITD基因突变检测^[12]。林冬等^[13]回顾性分析84例FLT3-ITD阳性AML患者化疗疗效,1个疗程CR率为64.3%,2个疗程CR率为73.8%。其中73例非移植患者的中位OS及无进展生存(PFS)时间分别为25.9及12.5个月,预期3年OS率仅为32.1%,预期3年PFS率仅为20.2%。1年和2年的复发率高达43.3%和67.0%。鉴于单纯化疗难以改善患者的不良预后,多数研究者认为,应在CR₁期进行allo-HSCT以提高患者长期生存率^[4-5]。

本研究我们总结了中心近年来行allo-HSCT的40例FLT3-ITD阳性AML患者临床资料,患者总体治疗反应良好,3年OS及DFS率均达到74.3%。至随访结束,29例患者存活。多因素分析显示,1个疗程未达CR及发生aGVHD是影响患者OS的独立危险因素。移植前处于CR₁期患者OS率高于NR期患者,但差异无统计学意义,分析可能与NR组病例数较少及随访时间相对较短有关。而供受者年龄、初诊时WBC、供受者性别、供者类型等因素亦未提示与OS及DFS率相关,未来可通过逐步扩大病例数及延长随访时间进一步观察上述因素对患者生存率的影响。40例患者中MSD移植24例,替代供者移植16例,+100d的aGVHD累积发生率为42.5%(95%CI 26.9%~57.3%),cGVHD累积发生率为42.5%(95%CI 26.9%~57.3%)。aGVHD发生的常见危险因素包括HLA配型不合、女供男、患者及供者年龄较大、进行外周血造血干细胞移植等,本研究单因素分析提示,供者年龄>40岁是aGVHD的危险因素,与我院既往报道结论一致^[14]。而供者类型未提示与aGVHD发生相关,可能与单倍型移植组患者病例数较少有关。

在既往研究中,Doubek等^[15]回顾性分析170例AML患者临床资料,其中FLT3-ITD阳性患者32例,13例行allo-HSCT,20例行巩固化疗,两组患者的中位OS时间分别为42.5周及29.6周($P=0.362$)。另外134例患者FLT3-ITD阴性,中位OS时间为46.7周。通过allo-HSCT,FLT3-ITD阳性患者的中位生存期达到与阴性患者相当的水平($P=0.443$)。约翰霍普金斯癌症研究中心^[16]对133例60岁以内AML患者进行回顾性研究,31例合并FLT3-ITD突变,其中11例在CR₁期接受allo-HSCT,中位无复发生存(RFS)时间达到54.1个月,而其余20例非移植患者的中位RFS时间只有8.6个月($P=$

0.003)。Meta分析显示与单纯化疗相比,allo-HSCT及auto-HSCT均可降低复发率并改善OS及PFS,且allo-HSCT复发率更低,但allo-HSCT与auto-HSCT患者OS和DFS率相似,即复发率的下降并未转化为生存优势,作者认为这可能与相关研究数量较少及患者人数受限有关^[5]。但allo-HSCT仍是FLT3-ITD阳性AML患者的有效巩固治疗手段,尤其对于高复发风险的患者可能因此而获益,而对于没有合适供者的患者来说,auto-HSCT可以作为另一种治疗选择。

本组患者总体复发率较低,3年累积复发率为7.5%(95%CI 1.9%~18.4%)。分析主要原因如下:首先,大部分病例为化疗后CR₁期患者(85.0%),因此因化疗反应差而未能获得移植机会的患者并未纳入本研究。但本研究亦包括了6例挽救性移植治疗病例,其中3例在移植后早期复发,另3例至随访结束仍存活,骨髓持续CR,定期检测流式MRD阴性,治疗反应率达50%。其次,患者总体aGVHD及cGVHD累积发生率均接近50%,即移植后可能通过移植抗白血病(GVL)效应控制疾病。另外,FLT3-ITD阳性患者之间仍存在异质性,有研究证实,患者预后与FLT3-ITD突变负荷[FLT3基因突变型与野生型等位基因比值(AR)]相关^[17],该指标可作为疾病进展的预测因素^[18]。有学者认为,AR ≥ 0.5 与高复发风险及OS率降低等不良预后相关^[19-21]。但目前对于该AR的阈值尚存争议,无法依据FLT3-ITD突变负荷这一单项指标进行治疗选择^[22]。

尽管allo-HSCT可以提高患者疗效,但移植后复发率仍显著高于FLT3-ITD阴性患者^[23-24]。且对于移植后复发患者,治疗选择更加困难,目前常规的治疗手段,如大剂量化疗、DLI或再次移植等,仍无法使患者获得长期生存。因此,应考虑在移植前后联合应用FLT3激酶抑制剂治疗。

索拉非尼是目前临床最常用的小分子多靶点激酶抑制剂,可以抑制CRAF、BRAF、KIT、FLT3以及血管内皮生长因子2(VEGF-2)、表皮生长因子3(EGF-3)和血小板衍生生长因子(PDGF)等受体家族,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长^[25]。目前索拉非尼用于复发难治患者(包括移植后复发)的挽救性治疗,初步取得了肯定疗效,同时可以用于allo-HSCT后维持治疗,有效降低移植后复发率。De Freitas等^[26]在13例allo-HSCT后复发的FLT3-ITD阳性AML患者中,采用索拉非尼单药或联合其他方案治疗。12例(92%)患者获得血液学反应,

5例(38%)达到CR。至随访结束,6例患者存活并保持CR状态,4例桥接二次移植治疗。Chen等^[27]开展索拉非尼治疗FLT3-ITD阳性AML患者的I期临床试验,共纳入22例患者(移植时CR₁期患者16例,CR₂期患者3例,难治患者3例),在移植后应用索拉非尼单药维持治疗。药物最大耐受剂量为400 mg每日2次。中位随访时间为14.5个月,结果显示,移植后1年PFS率为85%,1年OS率为95%;对于在移植前已达CR₁/CR₂的患者,1年PFS率为95%,1年OS率为100%,仅1例复发。同时,有研究证实,在移植后索拉非尼和cGVHD可能存在协同效应,使高危AML患者获得长期缓解^[28]。因此,新的靶向药物的使用成为目前研究的重点,已有多个新药进入临床试验阶段^[4,29]。本研究中,仅2例患者接受索拉非尼治疗。其中1例为复发后进行挽救性移植患者,在预处理期间及移植后联合应用索拉非尼口服,至随访结束患者无病生存。今后我们将进一步摸索索拉非尼的适用范围,使更多患者在治疗中受益。

综上,allo-HSCT治疗40例FLT3-ITD阳性AML患者总体疗效较好。与既往报道中单纯行巩固化疗患者相比,进行allo-HSCT可以在一定程度上克服患者的不良预后。尤其是对于诱导化疗期间1个疗程达CR的患者,其治疗反应相对较好。而在移植前后应用FLT3激酶抑制剂可能是进一步减少移植后复发的有效手段。

参考文献

- [1] Dicker F, Haferlach C, Sundermann J, et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML[J]. *Leukemia*, 2010, 24(8):1528-1532. DOI: 10.1038/leu.2010.124.
- [2] Hirsch P, Qassa G, Marzac C, et al. Acute myeloid leukemia in patients older than 75: prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(1):147-150. DOI: 10.3109/10428194.2014.913288.
- [3] Wagner K, Damm F, Thol F, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype[J]. *Haematologica*, 2011, 96(5):681-686. DOI: 10.3324/haematol.2010.034074.
- [4] Schiller GJ, Tuttle P, Desai P. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in FLT3-ITD-positive acute myelogenous leukemia: the role for FLT3 tyrosine kinase inhibitors post-transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(6):982-990. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.013.
- [5] Ma Y, Wu Y, Shen Z, et al. Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(2):149-160. DOI: 10.1111/ctr.12495.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [7] 姚磊, 宁澄清, 余聂芳. FLT3抑制剂的抗肿瘤研发现状[J]. *肿瘤药学*, 2015, 5(1):1-13. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2015.001.
- [8] Mrózek K, Radmacher MD, Bloomfield CD, et al. Molecular signatures in acute myeloid leukemia[J]. *Curr Opin Hematol*, 2009, 16(2):64-69. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283257b42.
- [9] Baqai J, Crisan D. Correlation of FLT3 mutations with expression of CD7 in acute myeloid leukemia[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(2):104-108. DOI: 10.1097/PDM.000000000000034.
- [10] Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Leukemia*, 2005, 19(8):1345-1349. DOI: 10.1038/sj.leu.2403838.
- [11] Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm[J]. *Blood*, 2002, 100(13):4372-4380. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
- [12] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2010, 115(3):453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [13] 林冬, 魏辉, 王迎, 等. FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病的临床特征和预后因素[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(12):1017-1021. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.001.
- [14] 梁晨, 姜尔烈, 姚剑峰, 等. 低剂量抗胸腺细胞球蛋白在供、受者年龄均≥40岁恶性血液病同胞相合外周干细胞移植中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(4):292-298. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.007.
- [15] Doubek M, Muzik J, Sotkowski T, et al. Is FLT3 internal tandem duplication significant indicator for allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia? An analysis of patients from the Czech Acute Leukemia Clinical Register (ALERT)[J]. *Neoplasma*, 2007, 54(1):89-94.
- [16] DeZern AE, Sung A, Kim S, et al. Role of allogeneic transplantation for FLT3/ITD acute myeloid leukemia: outcomes from 133 consecutive newly diagnosed patients from a single institution[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(9):1404-1409. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.02.003.
- [17] Bornhäuser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML[J]. *Blood*, 2007, 109(5):2264-2265; author reply 2265. DOI:

- 10.1182/blood-2006-09-047225.
- [18] Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? [J]. *Blood*, 2007, 109(2):431-448. DOI: 10.1182/blood-2006-06-001149.
- [19] Thiede C, Studel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis [J]. *Blood*, 2002, 99(12):4326-4335.
- [20] Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13-15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(10):910-924. DOI: 10.1002/gcc.21975.
- [21] Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19):7233-7239.
- [22] Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2005, 106(10):3658-3665. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1323.
- [23] Sengsayadeth SM, Jagasia M, Engelhardt BG, et al. Allo-SCT for high-risk AML-CR1 in the molecular era: impact of FLT3/ITD outweighs the conventional markers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(12):1535-1537. DOI: 10.1038/bmt.2012.88.
- [24] Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7):735-741. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9868.
- [25] Antar A, Otrrock ZK, El-Cheikh J, et al. Inhibition of FLT3 in AML: a focus on sorafenib [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(3):344-351. DOI: 10.1038/bmt.2016.251.
- [26] De Freitas T, Markt S, Piemontese S, et al. High rate of hematological responses to sorafenib in FLT3-ITD acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(6):629-636. DOI: 10.1111/ejh.12647.
- [27] Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):2042-2048. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.007.
- [28] Tschan-Plessl A, Halter JP, Heim D, et al. Synergistic effect of sorafenib and cGvHD in patients with high-risk FLT3-ITD + AML allows long-term disease control after allogeneic transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11):1899-1905. DOI: 10.1007/s00277-015-2461-5.
- [29] Hassanein M, Almahayni MH, Ahmed SO, et al. FLT3 inhibitors for treating acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(10):543-549. DOI: 10.1016/j.clml.2016.06.002.

(收稿日期:2018-02-24)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部