

索拉非尼联合化疗一线治疗 FLT3-ITD 突变阳性急性髓系白血病的临床对照研究

张青玉 魏旭东 尹青松 米瑞华 袁芳芳 陈琳

【摘要】 目的 探讨 Fms 样酪氨酸激酶 3 内部串联重复 (FLT3-ITD) 突变阳性的急性髓系白血病 (AML) 患者的临床特征及预后, 分析索拉非尼联合化疗一线治疗该类患者的疗效。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 8 月河南省肿瘤医院确诊的 53 例初治伴 FLT3-ITD 突变的 AML 患者资料, 研究该类患者发病时生物学特征, 并对比分析化疗联合与不联合索拉非尼治疗的疗效。**结果** 53 例 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者中, M_3 型所占比例最高 (41.5%), 外周血 WBC 中位数为 $61.00(0.98\sim 920.00)\times 10^9/L$, 其中高白细胞计数 ($>10\times 10^9/L$) 患者 50 例 (94.3%); 骨髓原始细胞比例中位数为 0.730 (0.234-0.966)。53 例患者总诱导缓解率为 56.6%, 索拉非尼联合化疗组与单纯化疗组诱导缓解率分别为 86.4% (19/22) 和 35.5% (11/31), 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。索拉非尼联合化疗组与单纯化疗组患者 1 年总生存率分别为 78.3% 和 50.0% ($P=0.041$), 1 年无进展生存率分别为 75.9% 和 42.4% ($P=0.044$)。**结论** FLT3-ITD 突变阳性 AML 具有初发时外周血 WBC 及骨髓原始细胞比例高、与 M_3 亚型高度伴随的临床特征, 索拉非尼联合化疗可明显改善该类患者的诱导缓解率及短期生存。

【关键词】 FLT3-ITD 突变; 索拉非尼; 白血病, 髓样, 急性

基金项目: 国家自然科学基金 (81170520)

Sorafenib in combination with chemotherapy as first-line therapy for FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia Zhang Qingyu, Wei Xudong, Yin Qingsong, Mi Ruihua, Yuan Fangfang, Chen Lin. Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of acute myeloid leukemia patients with Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) mutation and the therapeutic effect of sorafenib in combination with chemotherapy as first-line therapy for these patients. **Methods** Clinical features and therapeutic effect were retrospectively analyzed in 53 AML patients with FLT3-ITD mutation diagnosed in Henan Cancer Hospital from January 2013 to August 2016. The biological characteristics and clinical efficacy of chemotherapy in combination with or without Sorafenib were analyzed. **Results** FLT3-ITD mutation was identified in 53 AML patients, 22 cases (41.5%) were M_3 subtype. The median of the peripheral WBC was $61.00(0.98\sim 920.00)\times 10^9/L$, and there were 50 (94.3%) patients with $WBC>10\times 10^9/L$. The median of blast cell in bone marrow was 0.730 (0.234-0.966). The total remission rate of all these 53 patients was 56.6% (30/53). The complete remission (CR) rates in patients treated with chemotherapy in combination with sorafenib and patients with chemotherapy alone were 86.4% (19/22) and 35.5% (11/31), respectively. The 1-year overall survival rates of the two groups were 78.3% and 50.0% ($P=0.041$), and 1-year progression free survival rates were 75.9% and 42.4% ($P=0.044$), respectively. **Conclusion** AML patients with FLT3-ITD mutation have the characteristics of high peripheral WBC, high blast cells in bone marrow and accompanying with M_3 subtype. Sorafenib combined with chemotherapy can significantly improve CR rate and short term survival.

【Key words】 FLT3-ITD mutation; Sorafenib; Leukemia, myeloid, acute

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81170520)

急性髓系白血病(AML)是一组具有异质性的克隆性疾病,20%~30%的患者存在Fms样酪氨酸激酶3内部串联重复(FLT3-ITD)突变,此类患者往往表现为初诊时高白细胞计数、高肿瘤负荷,诱导化疗不容易缓解,容易复发,预后较差^[1-4]。国际上将FLT3-ITD突变作为独立的不良预后指标,该突变阳性的患者列入预后高危组。索拉非尼(sorafenib)是一种新兴的小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与FLT3竞争ATP结合位点从而抑制其活性,下调MAPK信号通路,进一步促进白血病细胞凋亡^[5]。目前国内外研究多为索拉非尼对难治、复发FLT3-ITD突变阳性AML的治疗^[6-7],而其一线治疗初治FLT3-ITD突变阳性AML的对照研究罕见。我们回顾性分析了该院2013年1月至2016年8月确诊的53例伴FLT3-ITD突变的初治AML患者的临床特征,并对比索拉非尼联合化疗与单纯化疗的疗效。

对象与方法

1. 研究对象:我院2013年1月至2016年8月确诊的伴FLT3-ITD突变的初治非M₃型AML患者共63例,其中初治完成诱导治疗及治疗后评估的患者共53例,回顾性分析该53例患者发病时临床及实验室特征,根据治疗方法不同分为两组,索拉非尼联合化疗组22例,单纯化疗组31例,两组患者临床特征见表1,差异无统计学意义,表明临床资料相对平衡,具有可比性。

2. 治疗方法:索拉非尼的用药剂量为400 mg,每日2次,用药期间根据患者血常规及耐受情况调整用量。化疗方案部分采用蒽环类药物(柔红霉素、米托蒽醌、去甲氧柔红霉素、吡柔比星)联合阿糖胞苷(DA/MA/IA/TA)常规方案,部分配合高三尖杉酯碱进行诱导缓解治疗,高龄或伴发感染患者采用含小剂量阿糖胞苷(10 mg/m²)的预激方案(CHG/CAG/CHAG)。诱导缓解治疗失败后,使用原方案或更改化疗方案再次诱导。完全缓解后,行巩固维持治疗或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

3. 随访及生存分析:随访采用电话随访和查阅病历的方法,所有患者均随访至2016年8月10日。总生存(OS)时间为从诊断之日起至任何原因导致的死亡或随访终点的间隔时间。无进展生存(PFS)时间为从诊断之日起至首次发现肿瘤进展、患者死亡或随访终点的间隔时间。对于失访患者,生存时

表1 两组患者临床特征[例(%)]

临床特征	索拉非尼联合化疗组 (22例)	单纯化疗组 (31例)	χ^2 值	P值
性别			0.668	0.414
男	11(50.0)	19(61.3)		
女	11(50.0)	12(38.7)		
年龄(岁)			0.000	0.990
≤60	17(77.3)	24(77.4)		
>60	5(22.7)	7(22.6)		
WBC>10×10 ⁹ /L	20(90.9)	30(96.8)	0.829	0.563
PLT<100×10 ⁹ /L	13(59.1)	27(87.1)	5.452	0.026
NPM1基因			1.205	0.272
阳性	8(36.4)	7(22.6)		
阴性	14(63.6)	24(77.4)		
核型			0.062	1.000
正常核型	19(86.4)	26(83.9)		
异常核型	3(13.6)	5(16.1)		
化疗剂量 ^a			2.946	0.086
标准剂量	13(59.1)	25(80.6)		
小剂量	9(40.9)	6(19.4)		

注:^a标准剂量化疗为标准剂量的蒽环类药物(柔红霉素、米托蒽醌、去甲氧柔红霉素、吡柔比星)联合阿糖胞苷方案或HAA方案(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、阿柔比星),小剂量化疗包括CAG(阿糖胞苷、阿柔比星、G-CSF)、CHAG(CAG+高三尖杉酯碱)、CHG(阿糖胞苷、高三尖杉酯碱、G-CSF)方案

间截至末次随访时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件对数据进行分析。组间分类变量的比较采用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier生存分析法计算患者生存率,组间生存率的比较采用Log-rank检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:53例FLT3-ITD突变阳性初治非M₃型AML患者特征见表2,按照FAB分型,本组中M₅亚型所占比例最高,达41.5%(22/53);初发时外周血中位WBC 61.00(0.98~920.00)×10⁹/L,其中WBC>10×10⁹/L者50例(94.3%);中位骨髓原始细胞比例为0.730(0.234~0.966);有可供分析染色体核型结果的47例患者中,核型正常32例,核型异常10例,5例未见分裂象。

2. 治疗效果:53例患者总诱导缓解率为56.6%。索拉非尼联合化疗诱导治疗共22例,缓解率为86.4%(19/22),患者临床一般情况、治疗及转归见表3;单纯化疗共31例,缓解率为35.5%(11/31)。两组缓解率差异有统计学意义($P<0.001$)。

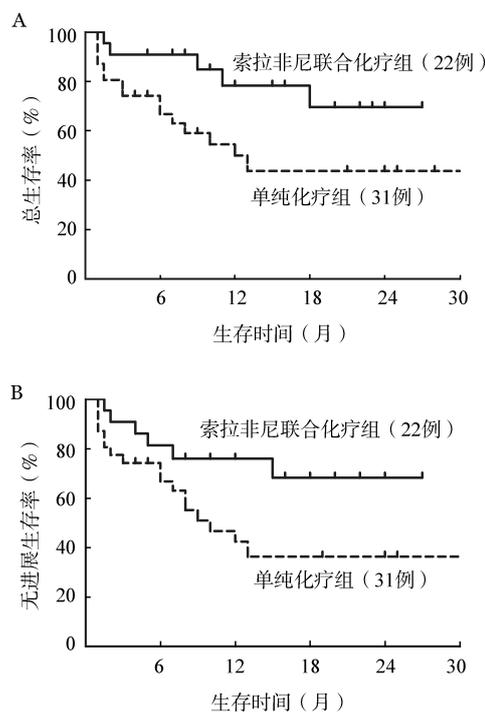
表 2 53 例 FLT3-ITD 突变阳性急性髓系白血病患者的一般情况

临床特征	参数
例数(男/女)	30/23
发病年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	45(7~76)
初诊时 WBC[$\times 10^9/L$, <i>M</i> (范围)]	61.00(0.98~920.00)
初诊骨髓原始细胞比例[<i>M</i> (范围)]	0.730(0.234~0.966)
FAB 分型[例(%)]	
M ₁	8(15.1)
M ₂	19(35.8)
M ₄	3(5.7)
M ₅	22(41.5)
M ₇	1(1.9)
合并融合基因及突变(例)	
FLT3-TKD	1
NPM1	15
DNMT3A	3
WT1	2
AML1-ETO	3
CEBPA	1
EVII	1
MLL-PTD	1
DEK-CAN	1
联合造血干细胞移植治疗(例)	
同胞全相合	7
无关全相合	1
亲缘半相合	1

索拉非尼联合化疗组诱导治疗相关死亡率为 4.5% (1/22), 单纯化疗组诱导治疗相关死亡率为 16.1% (5/31), 两组差异无统计学意义 ($P=0.190$)。死亡原因为感染、呼吸衰竭和出血。截至随访终点, 53 例患者中位随访时间 9.5 (1~54) 个月。索拉非尼联合化疗组与单纯化疗组 1 年 OS 率分别为 78.3% 和 50.0% ($P=0.041$), 两组 1 年 PFS 率分别为 75.9% 和 42.4% ($P=0.044$) (图 1)。53 例患者中, 缓解后行 allo-HSCT 者 9 例, 索拉非尼联合化疗组 4 例, 单纯化疗组 5 例, 中位生存时间 18 (8~25) 个月。截至随访终点, 3 例移植患者死于移植物抗宿主病, 1 例死于疾病复发。

3. 索拉非尼治疗的不良反应: 索拉非尼联合化疗诱导治疗过程中, 22 例患者均出现 III~IV 级骨髓抑制, WBC 最低值中位数为 $0.93 (0.05\sim 1.85) \times 10^9/L$, 粒细胞缺乏持续中位时间 16 (12~35) d, HGB 最低值中位数为 69 (51~75) g/L, PLT 最低值中位数为 $17 (6\sim 33) \times 10^9/L$ 。非血液学不良反应主要为恶心

呕吐 (11 例)、黏膜炎 (3 例)、腹泻 (2 例)、肝酶升高 (2 例)、胆红素升高 (2 例)、皮疹 (2 例)、出血 (1 例)、手足部皮肤反应 (1 例) 等, 未见其他严重不良反应。上述非血液学不良反应经对症处理得到有效控制, 并可耐受索拉非尼继续治疗。

**图 1** 两组患者总生存(A)及无进展生存(B)曲线

讨 论

FLT3 基因与 c-kit、c-fms 同属 III 型酪氨酸激酶受体, 表达于造血干/祖细胞。FLT3 突变在 AML 患者中的发生率为 20%~30%, FLT3 突变时, 异常的 FLT3 激酶激活包括 STATs 和 MAP 激酶途径在内的下游信号途径, 促进 AML 细胞增殖分化并导致该疾病的难治和复发^[8]。多项研究表明 FLT3-ITD 突变患者具有发病时外周血白细胞计数高、骨髓原始细胞比例高、诱导缓解率低、生存率低等特征, 与本组研究结果契合。

索拉非尼作为 FLT3 抑制剂从实体肿瘤的治疗逐渐拓展到 AML 治疗领域。实验证实索拉非尼可抑制 FLT3-ITD 突变的 AML 细胞中 ERK 的激活, 造成细胞周期停滞和细胞凋亡, 也可直接作用于 FLT3 突变体蛋白和 MAPK 通路的 Raf-1, 发挥抗肿瘤效应^[9]。索拉非尼早期在复发、难治 AML 的治疗中显示一定疗效, 加拿大国家癌症研究所对 38 例难治、复发 AML 患者进行研究, 观察到随药物剂量增加, 多数患者外周血及骨髓幼稚细胞数明显减

表3 22例索拉非尼联合化疗治疗FLT-ITD阳性急性髓系白血病患者临床情况、治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	分型	染色体核型	其他突变	治疗及转归
1	男	57	M ₂	47,XY,+8[9]/46,XY,[1]	MLL-PTD、EVI1-ABL	联合IA方案化疗达到CR, IDAra-C、CAG方案巩固2个疗程后回当地继续治疗, 目前生存12个月余
2	女	62	M ₁	正常核型	NPM1	联合CHAG方案达CR, IDAra-C、CAG、IDAra-C巩固3个疗程后回当地医院继续治疗, 目前生存20个月余
3	男	70	M ₁	正常核型	NPM1	联合CAG方案化疗后达CR, 后因血常规持续低下, 索拉非尼单药维持治疗, 目前生存15个月余
4	女	45	M ₇	正常核型	NPM1	联合CHAG方案2个疗程达CR, 因丙型肝炎未能行allo-HSCT, 1个月后复发, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺2个月达CR, 目前生存23个月余
5	女	62	M ₅	正常核型	NPM1	联合HAA方案NR, 血常规持续低下, 索拉非尼单药口服维持, 目前生存18个月余
6	女	59	M ₅	正常核型	NPM1	联合HAA方案达CR, CAG、IDAra-C、CAG、HA、AA方案巩固5个疗程, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗, 目前生存24个月余
7	女	66	M ₅	正常核型	无	联合CHAG方案达CR, IA、CHG方案巩固2个疗程后复发, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺治疗达CRp, 6个月后死于病情进展
8	女	47	M ₅	正常核型	NPM1	联合IA方案NR, 出院后失访
9	男	41	M ₅	正常核型	NPM1	联合TA方案达CR, MEA、FLAG、CLAG方案巩固3个疗程, 行同胞allo-HSCT, 12个月后死于排斥反应, 生存时间18个月
10	男	33	M ₂	47,XY,+8[10]	FLT3-TKD	HAA方案NR, 联合FLAG方案后CR, CHAG、CAG、CHAG方案巩固3个疗程, 1个月后复发, 死于脑出血, 生存时间11个月
11	男	35	M ₂	正常核型	DEK-CAN	联合CAG方案达CR, IDAra-C巩固1个疗程, 行allo-HSCT, 目前生存16个月余
12	男	46	M ₅	47,XY,+11,del(20)(q12)[6]/46,XY,[4]	无	联合DA方案NR, 死于感染, 生存时间1.5个月
13	男	30	M ₁	正常核型	无	联合IA方案达CR, IDAra-C、AA、IDAra-C巩固3个疗程, 目前生存8个月余
14	男	58	M ₄	正常核型	无	联合HAA方案达CR, IDAra-C、IDAra-C巩固2个疗程, 持续CR 7个月余
15	女	27	M ₂	正常核型	无	TA方案NR, 联合IA方案追加CAG达CR, 行allo-HSCT, 持续CR 22个月余
16	男	13	M ₄	正常核型	无	联合IA方案达CR, 转上级医院行allo-HSCT, 目前生存10个月余
17	男	49	M ₂	正常核型	无	联合DA方案达CR, IDAra-C、AA方案巩固2个疗程, 持续CR 5个月余
18	男	76	M ₅	正常核型	NPM1	联合CHAG方案达CR, CHAG、IA、CHAG方案巩固3个疗程, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗, 持续CR达27个月余
19	女	62	M ₅	正常核型	无	联合CHAG方案达CR, IDAra-C、CAG、IDAra-C、AA方案巩固4个疗程, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗, 持续CR达27个月余
20	女	42	M ₅	正常核型	无	联合CHAG方案达CR, 后确诊肺结核, 抗结核治疗后未行巩固治疗, 联合干扰素、IL-2、沙利度胺维持治疗, 持续CR 18个月
21	女	48	M ₂	正常核型	无	联合CHAG方案达CR, 巩固1个疗程失访
22	女	52	M ₅	正常核型	无	联合IA方案达CR, IDAra-C、CAG方案巩固2个疗程后, 出院失访

注:CR:完全缓解;CRp:仅血小板未达CR标准,NR:未缓解;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;IDAra-C:中剂量阿糖胞苷;CAG:阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF;CHAG:高三尖杉酯碱+阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF;HAA:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+阿柔比星;CHG:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF;AA:阿柔比星+阿糖胞苷;MEA:米托蒽醌+依托泊苷+阿糖胞苷;FLAG:氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF;CLAG:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF;TA:吡柔比星+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

少^[10]。在初治 AML 患者的研究中,德国 Rollig 等^[11]对比 DA 方案联合与不联合索拉非尼对初治 AML 的疗效,结果发现 3 年 EFS 率试验组较对照组明显提高(40%对 22%, $P=0.013$)。针对 FLT3-ITD 阳性 AML 患者的研究早先多在复发、难治患者, Metzelder 等^[12]应用索拉非尼治疗 6 例复发、难治 FLT3-ITD 突变阳性 AML 患者,全部缓解。国内相关研究也提示了较好疗效^[7-8,11,13]。而对于初治的 FLT3-ITD 突变阳性患者,美国安德森癌症中心的 Ravandi 等^[14]采用索拉非尼联合 IA 方案诱导治疗 65 岁以下的患者,FLT3 突变阳性与阴性组的 CR 率差异有统计学意义($P=0.033$),阳性组 10 例复发,5 例维持 CR 状态,中位生存期 62(10~76)周。而 Serve 等^[15]的研究中,索拉非尼联合 DA 方案,诱导缓解率较低,因为该试验研究对象为耐受性较差的老年患者。上述研究结果提示索拉非尼联合化疗使 FLT3-ITD 突变患者的 CR 率得以提高,中位生存时间延长,但仍存在复发率高,老年患者联合 DA 方案疗效欠佳的问题。我们的研究中,该类老年患者多采用 CHAG、CAG、CHG 等小剂量化疗方案,前期临床应用取得较好疗效^[16]。本研究中索拉非尼联合化疗组 CR 率达 86.4%,较对照组明显提高,1 年 OS 和 PFS 率明显改善(P 值分别为 0.041、0.044),长期预后生存的评估仍待继续观察。尽管索拉非尼能够有效提高诱导治疗缓解率及短期生存率,但长期预后获益尚不明显。近来有研究探索了缓解后实施 allo-HSCT 以使此类患者获得更好的长期生存的可能性,研究指出缓解后桥接移植可提高该类患者的 2 年 OS 率 $[(75.0\pm 10.8)\%]$ ^[7],且该类患者出现血液学复发时再使用索拉非尼治疗,仍然可以获得令人满意的疗效^[17-18]。在我们的研究中,对索拉非尼联合沙利度胺、IL-2、干扰素维持治疗进行了探索,5 例患者采用该方案维持治疗均取得良好疗效,截至末次随访均未复发。其中 1 例诱导缓解后因抗结核治疗无法耐受常规化疗的患者,应用该方案缓解持续 18 个月。我们考虑后三种药物在免疫调节、促进免疫细胞的活性方面具有协同作用,且沙利度胺和干扰素可抑制白血病细胞增殖、诱导其凋亡、抑制肿瘤血管生成改变肿瘤微环境。我们的使用经验显示,该联合方案的不良反应较少、器官毒性小,随着样本量的扩大,我们推测对于合并感染或体质较差的患者,可从该维持治疗方案获益。

目前文献报道索拉非尼的不良反应主要是消化道反应和皮肤黏膜反应,前者如恶心、呕吐及腹

泻,后者如手足皮肤红疹、皲裂等,另有肝酶、胆红素、肌酐升高及食欲减退、心律失常等。本研究中患者出现不同程度不良反应,未出现严重不良反应如心律失常、胰腺炎等,且均可在对症处理后好转并耐受。

综上所述,FLT3-ITD 突变阳性 AML 具有初发时高白细胞计数、骨髓原始细胞比例高、与 M₅ 亚型高伴随的特征。索拉非尼联合化疗应用能显著提高该类患者诱导缓解率,不良反应可耐受,对 FLT3-ITD 突变阳性的 AML 初治患者应尽可能联用索拉非尼。缓解后行 allo-HSCT 或联合沙利度胺、IL-2、干扰素维持治疗值得深入探索。

参考文献

- [1] Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease[J]. *Blood*, 2002, 100(1):59-66.
- [2] Kiyoi H, Yanada M, Ozekia K. Clinical significance of FLT3 in leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2005, 82(2):85-92. DOI: 10.1532/IJH97.05066.
- [3] 王云贵, 刘旭辉, 梁毅, 等. FLT3 基因表达水平及内部串联重复突变与急性髓系白血病的关系及临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(11):741-745. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.11.006.
- [4] 王莉红, 周春林, 张新伟, 等. FLT3 基因内部串联重复突变与急性白血病的关系及临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(7):393-396. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.07.003.
- [5] Auclair D, Miller D, Yatsula V, et al. Antitumor activity of sorafenib in FLT3-driven leukemic cells[J]. *Leukemia*, 2007, 21(3):439-445. DOI: 10.1038/sj.leu.2404508.
- [6] 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.
- [7] 张钰, 宣丽, 范志平, 等. 索拉非尼作为挽救性治疗在难治复发性 FLT3 突变阳性急性髓系白血病中的临床应用研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4):292-296. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.009.
- [8] Sallmyr A, Fan J, Datta K, et al. Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML [J]. *Blood*, 2008, 111(6):3173-3182. DOI: 10.1182/blood-2007-05-092510.
- [9] Auclair D, Miller D, Yatsula V, et al. Antitumor activity of sorafenib in FLT3-driven leukemic cells[J]. *Leukemia*, 2007, 21(3):439-445. DOI: 10.1038/sj.leu.2404508.
- [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] 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.
- [12] Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3- ITD- positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113 (26):6567- 6571. DOI: 10.1182/blood-2009-03-208298.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 艾昊, 魏旭东, 张葵莉, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5):419-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.013.
- [17] Tarlock K, Chang B, Cooper T, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(6): 1048-1054. DOI: 10.1002/pbc.25437.
- [18] Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, et al. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(5):298-302. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.005.

(收稿日期:2016-10-17)

(本文编辑:王叶青)

·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。冠以外国人名的体征、病名、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