

# 我如何治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病

王建祥

## How I treat FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia Wang Jianxiang

Corresponding author: Wang Jianxiang, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: wangjx@ihcams.ac.cn

FLT3 基因编码的酪氨酸激酶参与造血发育。在急性髓系白血病(AML)患者中存在两种FLT3基因突变:一种为FLT3基因激酶区的点突变(TKD),另一种为FLT3基因内部串联重复(ITD)。1996年一个日本研究组在研究将FLT3 mRNA作为微小残留病检测指标时发现了FLT3-ITD突变<sup>[1]</sup>。这类突变是FLT3基因的近膜区序列ITD,为非移码突变,长度3到大于200个碱基,绝大多数小于100个碱基。这种ITD导致结构域的自身抑制作用被破坏,FLT3基因酪氨酸激酶活性组成性激活。这里要强调一点,FLT3配体依然可以非常有效地激活带有ITD的FLT3受体。FLT3-ITD可以自身磷酸化,但在FLT3配体存在的情况下,FLT3的激酶活性可以进一步激活,从而刺激细胞生长。通常情况下,在血浆中有极低水平的FLT3配体。在化疗后的骨髓抑制期,血浆中的FLT3配体水平上升2~3倍<sup>[2]</sup>。也就是说,化疗后高水平的FLT3配体可以激活残留白血病细胞上的FLT3-ITD受体,从而进一步刺激白血病细胞的增殖。AML患者FLT3-ITD突变发生率为20%左右<sup>[3-5]</sup>。FLT3-ITD突变阳性AML患者复发率高,预后不良<sup>[6]</sup>。因此,需要优化治疗策略,提高其疗效。笔者从两例FLT3-ITD突变阳性AML患者的治疗过程进行分析,阐述对FLT3-ITD突变阳性AML的治疗理念。

例1,女,41岁。因“头晕、乏力10d”入院。既往体健。初诊血常规:WBC  $36.1 \times 10^9/L$ , HGB 55 g/L, PLT  $18 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生明显活跃,原始粒细胞占0.850,AML-M<sub>2</sub>。免疫表型:表达CD117、CD13、CD33及MPO,不表达CD3、cCD79a、CD19,符合AML表型。

例2,女,47岁。因“发热、皮肤瘀斑10d”入院。既往体健。血常规:WBC  $65.9 \times 10^9/L$ , HGB 86 g/L, PLT  $38 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生明显活跃,原始及幼稚单核细胞占0.820,AML-M<sub>5a</sub>。免疫表型:表达CD117、CD13、CD33、CD123,不表达cCD3、cCD79a、CD19,符合AML表型。

### 一、诱导治疗的选择

首先,两例患者入院后完成了一系列检查,根据骨髓涂片检查,原始细胞比例均超过20%,可以明确诊断为急性白血病。根据免疫表型,原始细胞表达髓系抗原,急性白血病分型均为AML。由于染色体核型及基因突变的检查结果回报需要相对较长的时间,在开始治疗时,我们尚未得到两例患者的遗传学资料。对于成年初诊AML,明确诊断后应尽早进行诱导治疗,对这两例患者诱导治疗方案的选择我们讨论如下。

20世纪70年代,DA“3+7”方案[柔红霉素(DNR) 45 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天;阿糖胞苷(Ara-C) 100 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天]开始用于AML的诱导治疗,并逐渐成为成人AML的标准诱导治疗方案,直至2009年美国东部肿瘤协作组(ECOG)1900研究结果发表,90 mg/m<sup>2</sup>DNR的DA方案取代45 mg/m<sup>2</sup>DNR的DA方案<sup>[7]</sup>,从而开启了成人AML诱导治疗的新时代。ECOG1900的研究结果显示,在<60岁的成人AML患者,DA方案诱导治疗中增加DNR剂量(90 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天)并不增加不良反应,但完全缓解(CR)率显著提高(70.6%对57.3%, $P < 0.001$ )。中位随访25.2个月,总生存(OS)时间显著延长(23.7个月对15.7个月, $P = 0.003$ )<sup>[6]</sup>。此后,一系列研究对这一结论进行了完善,英国NCRI AML17临床研究证实

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.001

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:王建祥,Email:wangjx@ihcams.ac.cn

60 mg/m<sup>2</sup> DNR 与 90 mg/m<sup>2</sup> DNR 的疗效差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。而日本的 AML201 和韩国的临床研究进一步证实 12 mg/m<sup>2</sup> 去甲氧柔红霉素与大剂量 DNR 的疗效差异无统计学意义<sup>[9-10]</sup>。ECOG 在内的一系列临床研究表明,增加成人 AML 诱导治疗中蒽环类药物的剂量,患者的疗效明显提高,但主要是提高了细胞遗传学预后中危组患者的疗效<sup>[11]</sup>。

提高诱导治疗的强度,除了可以提高蒽环类药物的剂量,也可以提高 Ara-C 的剂量。20 世纪,美国西南肿瘤协作组(SWOG)和澳大利亚白血病研究组(ALSG)等的研究结果显示,提高诱导治疗中的 Ara-C 的剂量不能提高成人 AML 患者的 OS 率。但 2014 年发表的 EORTC-GIMEMA AML-12 临床研究表明,大剂量 Ara-C 诱导治疗可以提高 45 岁以下 AML 患者的 OS 率<sup>[12]</sup>。中国医学科学院血液学研究所通过前瞻性随机对照临床试验,研究了含有中剂量 Ara-C 的 HAD 诱导治疗方案对于 15~55 岁 AML 患者的疗效,初步的研究结果也显示,提高诱导治疗中 Ara-C 的剂量可以提高成人 AML 的疗效。该研究结果同样提示,提高诱导治疗中 Ara-C 的剂量,主要也是提高了细胞遗传学预后中危组患者的疗效<sup>[13]</sup>。

在 AML 的细胞遗传学分组中,中危组比例占一半以上。对于初诊成人 AML,根据目前的研究证据及诊疗指南,我们可以选择 IA 或 DA 方案,去甲氧柔红霉素的理想剂量为 12 mg/m<sup>2</sup>,DNR 的剂量至少应达到 60 mg/m<sup>2</sup>。也可以选择含有中大剂量 Ara-C 的诱导治疗方案。对于这两例患者,我们选择了含有中剂量 Ara-C 的 HAD 治疗方案:高三尖杉酯碱 2 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第 1~7 天;DNR 40 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第 1~3 天;Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1~4 天;Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>,每 12 h 1 次,第 5~7 天。例 1 在化疗后第 15 天 WBC 恢复至 >1×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对计数(ANC)>0.5×10<sup>9</sup>/L,第 17 天 PLT 恢复至 >20×10<sup>9</sup>/L。例 2 在化疗后第 18 天 WBC 恢复至 >1×10<sup>9</sup>/L,ANC>0.5×10<sup>9</sup>/L,PLT 恢复至 >20×10<sup>9</sup>/L。两例患者血常规恢复后行骨髓穿刺检查,骨髓象显示达无白血病状态,结合患者血常规恢复正常,两例患者均达到 CR。

## 二、危险度的评估

两例患者在诱导治疗后,遗传学检查结果如下。例 1:染色体核型:46,XX[20];基因突变检查:FLT3-ITD 突变阳性,CEBPA-TAD 突变阳性。例 2:染色体核型:46,XX[20];基因突变检查:FLT3-ITD 突变阳性,NPM1 突变阳性。两例患者均为正常染

色体核型,具有 FLT3-ITD 突变。

Kiyoi 等<sup>[1]</sup>首先报道了 FLT3-ITD 在 AML 中的不良预后意义。后来,一系列研究证实了 FLT3-ITD 突变阳性 AML 预后不良,复发率高,OS 时间短。如英国 MRC10 和 12 临床研究纳入 854 例 AML 患者,结果显示 FLT3-ITD 突变阳性与 FLT3 野生型 AML 患者的 5 年无复发生存(RFS)率分别为 30% 和 46%( $P<0.001$ ),5 年 OS 率分别为 32% 和 44%( $P<0.001$ )<sup>[14]</sup>。基于这些研究结果,FLT3-ITD 突变阳性 AML 在 2017 年 NCCN 和中国的 AML 指南中归入预后不良组<sup>[15-16]</sup>,根据指南的治疗原则,该类患者应首选异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

德国学者进一步研究了 FLT3-ITD 的等位基因比例(allelic ratio, AR)与 FLT3 突变 AML 预后的关系,发现 FLT3-ITD 等位基因比例低于 0.51 的 AML 患者预后要好于高于 0.51 的患者。对于等位基因比例高于 0.51 的 AML 患者,CR<sub>1</sub> 期进行 allo-HSCT 的疗效要好于进行化疗或自体移植。而对于等位基因比例小于 0.51 的 AML 患者,在 CR<sub>1</sub> 期进行 allo-HSCT 的疗效和化疗或自体移植的疗效差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。

根据我们的临床数据,对于仅伴 FLT3-ITD 突变的 AML 患者,其 3 年 RFS 率和 OS 率分别为 50.2% 和 39.5%。而同时伴 NPM1 和 FLT3-ITD 突变的 AML 患者,其 3 年 RFS 率和 OS 率分别为 62.4% 和 63.3%。选取其中没有进行移植的患者进行统计,仅伴 FLT3-ITD 突变者 3 年 RFS 率和 OS 率分别为 25.3% 和 25.7%,同时伴有 NPM1 和 FLT3-ITD 突变者,其 3 年 RFS 率和 OS 率分别为 52.1% 和 54.7%。在 2017 年 ELN 指南<sup>[18]</sup>中,对 FLT3-ITD 突变阳性 AML 的预后分组进行了细分,等位基因比例小于 0.51 的 FLT3-ITD 突变被认为无预后意义,而对于等位基因比例大于 0.51 的 FLT3-ITD 突变,则根据是否同时伴有 NPM1 突变进行细分,同时伴有 NPM1 突变归入预后中等组,而不伴有 NPM1 突变则归入预后不良组。

## 三、巩固治疗的分层策略

例 1 患者仅伴有 FLT3-ITD 突变。根据我国 AML 指南、ELN 和 NCCN 指南,只伴有 FLT3-ITD 突变的 AML 预后不良,属高危组,在 CR<sub>1</sub> 期需要进行 allo-HSCT。例 2 同时伴有 NPM1 和 FLT3-ITD 突变,根据国内指南和 NCCN 指南,仍属于高危组。但根据我们的数据和 ELN 指南,这类患者预后较单纯 FLT3-ITD 突变的患者好。在 ELN 指南中,归入

预后中等组。两例患者我们均推荐 allo-HSCT, 例1有同胞全相合供者,在CR<sub>1</sub>期接受了同胞全相合 allo-HSCT。目前已经无病生存68个月。例2由于经济原因,未行 allo-HSCT,选择进行巩固化疗。共接受了6个疗程的巩固化疗,目前无病生存23个月。

因此,对于FLT3-ITD突变阳性AML,从预后分层上,可以在CR<sub>1</sub>期选择allo-HSCT。同时,我们应该清楚,FLT3突变阳性AML的预后可以进一步细分。对于高等位基因比例且不伴有NPM1突变的AML,其预后更加不良。因此,在CR<sub>1</sub>期一定要首选allo-HSCT。对于低等位基因比例或伴有NPM1突变的AML,虽然在国内指南和NCCN指南中归入预后不良组,但在ELN指南中归入预后中等组。对这部分患者,CR<sub>1</sub>期可以选择allo-HSCT。部分患者选择大剂量Ara-C进行巩固治疗,也可能达到治愈的目的。本文中的例1仅具有FLT3-ITD突变,预后不良,通过allo-HSCT获得长期无病生存。例2同时伴有NPM1和FLT3-ITD突变,预后较例1好,仅通过巩固化疗就获得无病长期生存。

#### 四、FLT3抑制剂的应用

对于FLT3-ITD突变阳性的AML,除了化疗和干细胞移植,还可以使用FLT3激酶抑制剂,如索拉菲尼<sup>[19]</sup>,德国的SORAML II期临床研究显示,索拉菲尼可以改善初治AML患者的RFS,但不能改善患者的OS<sup>[20]</sup>。另一种FLT3激酶抑制剂是美国已经上市的Midostaurin。随机双盲III期RATIFY临床试验结果表明,Midostaurin能改善18~60岁的FLT3突变AML患者的OS期。该试验共纳入717例<60岁新诊断伴FLT3突变的AML患者,结果显示,与安慰剂+标准诱导和巩固化疗联合治疗组相比, Midostaurin+标准诱导和巩固化疗联合治疗组OS期显著延长( $HR=0.77, P=0.007$ ),中位OS期为74.7个月,远长于安慰剂组(25.6个月)<sup>[21]</sup>。在2017年NCCN的AML指南中, Midostaurin已经被推荐用于成人FLT3突变AML的一线治疗。而更新一代的FLT3抑制剂,如AC220和ASP2215,可以特异性抑制FLT3激酶的活性,这类FLT3抑制剂具有更强的抗白血病疗效。在I期和II期临床试验中,这类FLT3激酶抑制剂在FLT3-ITD突变的复发难治AML,单药有效率达到50%左右<sup>[22-23]</sup>。因此,未来这类FLT3抑制剂上市后,FLT3突变阳性AML的疗效有望得到大幅提升。

对于复发难治FLT3-ITD突变阳性AML的治

疗,allo-HSCT是唯一有效的方法。在移植前,可以通过化疗达到CR。对于复发难治的FLT3-ITD突变阳性AML,可以选用FLT3抑制剂联合化疗进行再诱导治疗。美国MD Anderson肿瘤中心使用阿扎胞苷联合索拉菲尼治疗FLT3-ITD突变阳性复发难治AML,有效率达46%,其中CR率为27%。

#### 五、总结

对于FLT3-ITD突变阳性AML,由于其多属于细胞遗传学预后中等组,因此,首先应强调接受足够强度的诱导治疗。在CR后,CR<sub>1</sub>期应首选allo-HSCT。对于FLT3-ITD低等位基因比例及同时伴有NPM1突变的患者,由于其预后相对较好,巩固化疗也是可以考虑的一个方案。FLT3抑制剂尤其是AC220和ASP2215等新一代特异性抑制剂,有望大幅提高FLT3-ITD突变阳性AML的疗效。

#### 参考文献

- [1] Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1999, 93(9):3074-3080.
- [2] Sato T, Yang X, Knapper S, et al. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo[J]. Blood, 2011, 117(12):3286-3293. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266742.
- [3] Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(9):934-946. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.2208.
- [4] Wang L, Lin D, Zhang X, et al. Analysis of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in Chinese acute leukemia patients[J]. Leuk Res, 2005, 29(12):1393-1398. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.05.013.
- [5] Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2011, 118(20):5593-5603. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343988.
- [6] 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.
- [7] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2009, 361(13):1249-1259. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.
- [8] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients[J]. Blood, 2015, 125(25):3878-3885. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.
- [9] Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study[J]. Blood, 2011, 117(8):2358-2365. DOI: 10.1182/blood-2010-03-273243.
- [10] Lee JH, Kim H, Joo YD, et al. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in

induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (24):2754- 2763. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8618.

[11] Récher C, Béné MC, Lioure B, et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):440-443. DOI: 10.1038/leu.2013.290.

[12] Willemze R, Suciú S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3):219-228. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.8571

[13] Wei H, Wang Y, Lin D, et al. The intermediate dose verse conventional dose cytarabine in induction therapy in adult acute myeloid leukemia: a phase III randomized controlled trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2017, 130: 146.

[14] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2001, 98(6):1752-1759.

[15] NCCN clinical practice guidelines in oncology: acute myeloid leukemia. Version 3.2017 [DB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).

[16] 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.

[17] Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation [J]. *Blood*, 2014, 124(23): 3441-3449. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.

[18] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

[19] 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—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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Cortes JE, Perl AE, Dombret H, et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients 60 years of age with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2013, 120: 48.

[23] Levis MJ, Perl AE, Altman JK, et al. Results of a first-in-human, phase I/II trial of ASP2215, a selective, potent inhibitor of FLT3/Axl in patients with relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33suppl: abstr 7003.

(收稿日期:2017-11-27)  
(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2018年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

|                  |                     |                            |
|------------------|---------------------|----------------------------|
| 血红蛋白 HGB         | 辅助性T淋巴细胞 Th细胞       | 半乳甘露聚糖检测 GM试验              |
| 红细胞计数 RBC        | 调节性T淋巴细胞 Treg细胞     | 酶联免疫吸附实验 ELISA             |
| 白细胞计数 WBC        | 细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞     | 噻唑蓝实验 MTT实验                |
| 血小板计数 PLT        | 自然杀伤细胞 NK细胞         | 磷酸盐缓冲液 PBS                 |
| 中性粒细胞绝对计数 ANC    | 白细胞介素 IL            | 胎牛血清 FBS                   |
| 丙氨酸转氨酶 ALT       | 嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞   | 乙二胺四乙酸 EDTA                |
| 天冬氨酸转氨酶 AST      | 肿瘤坏死因子 TNF          | 二甲基亚砷 DMSO                 |
| 谷氨酰转氨酶 GGT       | 干细胞生长因子 SCF         | 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE |
| 碱性磷酸酶 ALP        | 粒细胞集落刺激因子 G-CSF     | 美国国家综合癌症网络 NCCN            |
| 乳酸脱氢酶 LDH        | 粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF | 国际预后积分系统 IPSS              |
| 凝血酶原时间 PT        | 巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF    | 国际预后指数 IPI                 |
| 部分激活的凝血活酶时间 APTT | 粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM | 异基因造血干细胞移植 allo-HSCT       |
| 红细胞生成素 EPO       | 弥散性血管内凝血 DIC        | 自体造血干细胞移植 auto-HSCT        |
| 血小板生成素 TPO       | 实时荧光定量PCR RQ-PCR    | 移植抗宿主病 GVHD                |
| 乙型肝炎病毒 HBV       | 磁共振成像 MRI           | 人类白细胞抗原 HLA                |
| 丙型肝炎病毒 HCV       | 正电子发射断层扫描 PET       | 受试者工作特征曲线 ROC曲线            |
| 人类免疫缺陷病毒 HIV     | 荧光原位杂交 FISH         | 常见不良反应事件评价标准 CTCAE         |
| 核因子-κB NF-κB     | (1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验  | 本刊编辑部                      |