

索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病14例疗效及安全性分析

贾晋松 主鸿鹄 付海霞 宫立众 孔军 黄晓军 江浩

【摘要】 目的 探讨索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病(AML)患者的有效性与安全性。方法 选取2014年4月至2015年12月使用索拉非尼单药治疗的FLT3-ITD突变阳性AML患者14例,其中男7例,女7例,中位年龄42(14~81)岁。4例为初治患者,9例为难治性患者,1例为复发患者。其中78.6%(11/14)的患者存在严重合并症;57.1%(8/14)的患者KPS评分<60分,中位评分45(20~70)分。索拉非尼起始用量为400 mg 每日2次,如患者耐受持续使用。通过MICM检查对患者的治疗效果进行评价,通过配对 t 检验对索拉非尼治疗前后的临床指标进行分析。结果 索拉非尼单药治疗后与治疗前相比较,外周血WBC $[4.2(0.9\sim 11.8)\times 10^9/L$ 对 $39.6(2.3\sim 209.5)\times 10^9/L$, $P<0.001$]、幼稚细胞比例 $[0.07(0\sim 0.54)$ 对 $0.53(0\sim 0.94)$, $P<0.001$]以及骨髓幼稚细胞比例 $[0.266(0.020\sim 0.880)$ 对 $0.604(0.180\sim 0.900)$, $P=0.003$]均明显下降。治疗总反应率为57.1%(8/14),5例(35.7%)达到完全缓解(CR);4例初治患者中2例达到CR,1例达到部分缓解(PR),1例未缓解(NR);10例难治复发患者中3例达到CR,2例达到PR,5例NR。有效患者达分子生物学缓解(FLT3-ITD转阴)的中位时间为46(33~72) d,中位无进展生存时间为53(28~175) d。治疗相关不良反应可耐受。结论 索拉非尼对FLT3-ITD突变阳性AML患者具有一定疗效。索拉非尼单药治疗方案可作为老年或伴有严重合并症、暂时不适宜行强化化和难治复发FLT3-ITD突变阳性AML患者的一个治疗选择。

【关键词】 索拉非尼; 基因,FLT3; DNA突变分析; 白血病,髓样,急性

基金项目:首都市民健康项目培育(Z131100006813026)

Efficacy and safety of Sorafenib as monotherapy to FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia Jia Jinsong, Zhu Honghu, Fu Haixia, Gong Lizhong, Kong Jun, Huang Xiaojun, Jiang Hao. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Hao, Email: jiangha0090@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of Sorafenib as monotherapy to FLT3 positive acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From April 2014 to December 2015, fourteen AML patients with FLT3 positive, 7 males and 7 females with a median age of 42(range: 14-81) years old, were enrolled in this study. Of the 14 cases, 4 were de novo cases, 9 refractory cases and 1 relapsed case, including 78.6% patients with severe complications and 57.1% patients with KPS score less than 60 [the median KPS score was 45 (20-70)]. The administration of Sorafenib was 400 mg twice daily and Sorafenib was continued if tolerated. The treatment response was evaluated by MICM and the data were analyzed by paired samples t test before and after Sorafenib treatment. **Results** The peripheral blood WBC count $[4.2(0.9-11.8)\times 10^9/L$ vs $39.6(2.3-209.5)\times 10^9/L$, $P<0.001$], the percentage of peripheral blast cell $[0.07(0-0.54)$ vs $0.53(0-0.94)$, $P<0.001$] and the percentage of bone marrow blast cell $[0.266(0.020-0.880)$ vs $0.604(0.180-0.900)$, $P=0.003$] were significantly decreased after Sorafenib monotherapy compared with before. The overall response rate was 57.1% (8/14), including 5 cases (35.7%) with complete remission(CR). Of 4 de novo cases, 2 achieved CR, 1 with PR, 1 with NR; 3 of 10 refractory and relapsed patients achieved CR and 2 cases achieved PR, 5 cases NR. The median duration of achieving molecular remission (FLT3-ITD negative) after Sorafenib was 46(33-72) days, and the median progression free survival (PFS) was 53(28-175) days. **Conclusion** Sorafenib shows activity in FLT3-ITD mutation positive AML patients. Sorafenib monotherapy could be used as a treatment option for

elderly patients or patients with severe complications, and refractory and relapsed patients with not suitable for intensive chemotherapy.

【Key words】 Sorafenib; Gene, FLT3; DNA mutational analysis; Leukemia, myeloid, acute

Fund program: The Fund Sponsorship of the Capital Public Health Project(Z131100006813026)

FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)突变在急性髓系白血病(AML)中的发生率为14.7%~45.0%^[1-5],提示预后不良,已被国内外诊疗指南作为AML危险度分层的指标之一^[6-7]。索拉非尼可以通过抑制FLT3受体的活性,阻断肿瘤新血管的生成,切断肿瘤细胞的营养供应,进而间接抑制其生长^[8]。索拉非尼单药及索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD突变阳性AML患者均有疗效,且联合化疗较单药效果更好^[9-11]。但对于FLT3-ITD突变阳性的老年(>65岁)AML患者、伴有严重合并症或暂时不适宜行强化疗的患者、难治复发患者,索拉非尼单药治疗模式可能较联合化疗更为合适,在这群患者中索拉非尼单药治疗的地位值得探索。现将我所应用索拉非尼单药治疗14例FLT3-ITD突变阳性AML患者的结果进行报告。

病例与方法

1. 病例:2014年4月至2015年12月我所共收治430例初发AML患者,其中FLT3-ITD突变阳性者45例,阳性率为10.5%。45例患者中使用索拉非尼单药治疗者14例,男7例,女7例,中位年龄42(14~81)岁。4例为初治患者,9例为难治性患者[之前分别经DA(柔红霉素+阿糖胞苷)、IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)、MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)、HAA(高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷)、MAE(米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷)、CAG(阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)等方案化疗1~5个疗程,均未获得完全缓解(CR)],1例为复发患者(DA方案化疗后获得CR;中剂量阿糖胞苷巩固治疗2个疗程后复发;HAA、CAG方案再诱导化疗无效)。FAB分型:M₂ 8例,M₄ 4例,M₅ 2例。4例合并NPM1突变,1例合并CEBPA单突变,1例合并MLL-PTD突变,1例合并EVI1突变。细胞遗传学检测8例核型正常,3例核型异常,3例未见可供分析的核分裂象。11例(78.6%)患者存在严重合并症,其中5例合并肺部感染,1例合并肛周感染,1例同时合并肺部感染、肛周感染,1例合并双下肢皮肤软组织感染,1例存在隔离肺,1例合并肺栓塞,1例乳腺癌术后(左侧乳腺癌切除术后),存在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心

病)、高血压。8例(57.1%)患者KPS评分(karnofsky performance score)^[12]<60分,中位评分45(20~70)分(表1)。

2. 诊断分型:所有患者均经形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)检查进行诊断分型,诊断分型符合文献^[6-7, 13]标准。

3. 治疗方法:索拉非尼单药治疗方案。索拉非尼起始用量均为400 mg每日2次,口服,用药期间根据患者外周血常规及耐受情况调整用量。单药治疗达CR者,采用索拉非尼联合化疗方案(CAG、CHG、MA、AA、DA、HAA、中剂量阿糖胞苷等)巩固治疗。部分缓解(PR)者采用索拉非尼联合化疗方案继续诱导治疗。NR者更换化疗方案再次诱导。CR后有移植条件的患者在巩固治疗3~5个疗程后行HLA配型相合或半相合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),否则继续接受巩固和维持治疗。

4. 疗效判断标准及不良反应评价标准:按照《血液病诊断及疗效标准》第3版^[13]分为CR、PR、病情稳定(SD)、病情进展(PD)。总生存(OS)时间为自确诊到死亡或末次随访的时间。无进展生存(PFS)时间为从治疗开始到出现疾病进展或死亡的时间。不良反应评价标准按照肿瘤化疗药物CTCAE v4.0^[14]进行。

5. 随访:随访截止时间为2016年5月16日,中位随访时间为179(91~328)d。

6. 统计学处理:通过配对 t 检验对患者索拉非尼治疗前后的数据进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,数据分析使用SPSS19.0软件完成。

结 果

1. 疗效评价:所有患者定期监测MICM及血常规指标。索拉非尼单药治疗后与治疗前相比较,外周血WBC($P<0.001$)和幼稚细胞比例($P<0.001$)以及骨髓幼稚细胞比例($P=0.003$)均明显下降(表2)。14例患者接受索拉非尼单药治疗后总反应(CR+PR)率为57.1%(8/14),5例(35.7%)达CR,达CR的中位时间为25.5(14~46)d;4例初治患者中2例达到CR,1例达到PR,1例NR;10例难治复发患者中3例达到CR,2例达到PR,5例NR。

表1 索拉非尼单药治疗FLT3-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)	FAB分型	染色体	合并症	KPS评分	治疗结果
1	女	55	M ₂	46,XX[20]	肛周感染,肺部感染	30	MA方案化疗NR,索拉非尼单药CR,3个月后复发
2	女	14	M ₁	47,XX,+8[6]/46,XX[14]		60	IA、CIG方案化疗NR,索拉非尼单药NR,索拉非尼联合MA方案化疗NR
3	男	81	M ₂	46,XY[5]		30	索拉非尼单药CR,8个月后复发
4	男	25	M ₂	45,XY,-7[2]45,idem,Add(3)(q13)[18]	肛周感染	70	HAA、IA、MAE、MA、MAC方案化疗NR,索拉非尼单药NR;移植
5	男	63	M ₃	46,XY,t(3;4)(p23;p16)(?)	肺部感染	50	MA、MAE方案化疗NR,索拉非尼单药CR,3个月后复发
6	男	23	M ₂	47,XY,+8[20]	肺部感染	60	HAA、CAG、MA、MA、MA、MAE方案化疗NR,索拉非尼单药NR
7	女	33	M ₄	未见分裂象		60	DA方案化疗CR,MD-Ara-C巩固2个疗程,复发,HAA、CAG方案化疗NR,索拉非尼单药NR;移植
8	女	28	M ₂	46,XY[20]	肺部感染	70	IA、MA方案化疗NR,索拉非尼单药CR1个月;移植
9	女	72	M ₄	46,XX[20]	冠心病,高血压病,乳腺癌术后	20	索拉非尼单药PR,索拉非尼联合CAG方案化疗,复发
10	男	43	M ₄	未见分裂象	肺部感染	60	IA方案化疗NR,索拉非尼单药PR,索拉非尼联合CAG方案化疗CR,CAG方案巩固;移植
11	女	26	M ₂	未见分裂象	隔离肺	40	IA方案化疗NR,索拉非尼单药NR,索拉非尼联合CAG方案CR,AA、HAA方案巩固;移植
12	女	40	M ₃	46,XX[17]	双下肢多发感染,亚甲炎	20	IA方案化疗NR,索拉非尼单药PR,索拉非尼联合CAG方案化疗
13	男	33	M ₂	46,XY[7]	肺部感染	20	索拉非尼单药NR
14	男	48	M ₂	46,XY[20]	肺栓塞	20	索拉非尼单药CR

注:MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;CIG:阿糖胞苷+去甲柔红霉素+G-CSF;HAA:高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷;MAE:米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷;MAC:米托蒽醌+阿糖胞苷+克拉曲滨;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;CAG:阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF;MD-Ara-C:中剂量阿糖胞苷;NR:未缓解;CR:完全缓解;PR:部分缓解

表2 14例FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病患者索拉非尼单药治疗前后外周血及骨髓幼稚细胞变化情况[M(范围)]

组别	外周血WBC(×10 ⁹ /L)	外周血幼稚细胞比例	骨髓幼稚细胞比例
治疗前	39.6(2.3~209.5)	0.53(0~0.94)	0.604(0.180~0.900)
治疗后	4.2(0.9~11.8)	0.07(0~0.54)	0.266(0.020~0.880)
P值	<0.001	<0.001	0.003

2. 随访:索拉非尼单药治疗达到CR的5例患者,1例CR后行allo-HSCT,目前无病生存;1例处于CR状态,继续治疗中;3例复发。3例达到PR的患者之后均继续接受索拉非尼联合化疗,1例联合化疗1个疗程后达到CR,然后行allo-HSCT;1例联合化疗1个疗程后复发,1例尚在联合化疗治疗中。索拉非尼单药治疗无效的5例患者,之后接受索拉非尼联合化疗有效1例(达到CR),4例无效。有效患者达分子生物学缓解(FLT3-ITD转阴)的中位时间为46(33~72)d,中位无进展生存(PFS)时间为53

(28~175)d。

3. 老年患者疗效:本研究中2例>65岁的老年患者,均为初治患者。例3为81岁男性患者,高白细胞(外周血WBC 209×10⁹/L)发病,FAB分型为AML-M₂,染色体核型正常,KPS评分30分。接受索拉非尼单药诱导缓解后持续骨髓CR 8个月余,但FLT3-ITD基因突变未转阴性,后复发死亡。患者治疗中骨髓及外周血原始细胞、免疫残留及WT1基因水平变化见表3。例9为72岁女性患者,为乳腺癌术后,存在冠心病、高血压病,发病时外周血WBC 56.9×10⁹/L,FAB分型为AML-M₄,染色体核型正常,合并MLL-PTD基因阳性,KPS评分20分。给予索拉非尼单药诱导治疗后达到PR,之后继续给予索拉非尼联合CAG方案化疗,无效复发,现其他方案治疗并随访中。

4. 不良反应:索拉非尼治疗过程中引起的不良反应包括腹泻10例(71.4%)、皮疹12例(85.7%)、恶心/呕吐8例(57.1%)、手足部皮肤反应6例(42.9%)

和高血压5例(35.7%)。所有患者均出现不同程度骨髓抑制,Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应为10例(71.4%),予以G-CSF及输血对症支持治疗后好转。

表3 索拉非尼单药治疗1例老年FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病患者(例3)骨髓及外周血原始细胞、免疫残留和WT1基因下降情况

检测时间	外周血原始细胞	骨髓原始细胞	骨髓免疫残留(%)	WT1基因(%)
2014年12月(初诊)	0.42	0.25	35.00	5.50
2015年2月(CR时)	0	0.02	0.80	0.76
2015年4月	0	0.03	0	0.20
2015年6月	0	0.01	1.56	0.64
2015年7月(复发时)	0	0.33	7.63	1.40

注:CR:完全缓解

讨 论

FLT3基因突变与白血病的关系国内外均有研究,NCCN的AML诊疗指南中已将FLT3-ITD突变作为AML预后不良的指标之一,目前在国外临床实践指南中已推荐作为必要检测项目,特别在染色体核型正常的患者,检测FLT3和NPM1基因突变可以帮助判断预后,为CR后治疗决策选择提供参考^[6-7]。FLT3-ITD突变阳性AML患者外周血白细胞计数及骨髓白血病细胞比例显著高于无突变者,并且对常规化疗不敏感,长期无病生存率低、复发率高。有研究显示FLT3-ITD突变阳性AML患者接受allo-HSCT后仍有早期复发的风险^[15]。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,能通过抑制包括FLT3在内的多种存在于细胞内和细胞表面的激酶,抑制白血病细胞的生长^[8]。国外已有报道FLT3-ITD突变阳性AML患者使用索拉非尼单药治疗后可达到CR^[3],亦有研究结果表明对于初治患者,索拉非尼联合化疗疗效更好。Al-Kali等^[16]的研究纳入了18例FLT3-ITD突变阳性的初治AML患者,在诱导缓解和巩固阶段采用常规化疗方案联合索拉非尼,所有患者均达到CR或CR但血常规未恢复(CRi),随访中10例(55%)复发,CR持续时间平均为8.8个月,中位生存期为14.8个月。Ravandi等^[17]进行的Ⅱ期临床试验采用索拉非尼联合IA方案诱导治疗62例初治年轻AML患者,达到CR和CRi者共54例,其中FLT3-ITD突变阳性者缓解率高达95%(19例中18例达CR或CRi)。国内目前对索拉非尼治疗FLT3突变阳性AML的报道大多为个案,且为索拉非尼联合化疗治疗难治复发FLT3突变阳性

AML。使用索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性AML仅我所2013年报道1例^[18]。

然而对于FLT3-ITD突变阳性AML的老年(>65岁)患者,伴有严重合并症或暂时不适宜行强化疗的患者(KPS评分<60分者)、难治复发的患者,索拉非尼单药治疗模式可能较联合化疗更为合适。Crump等^[19]进行一项多中心随机Ⅰ期临床试验,纳入38例难治、复发以及首次诱导后未获CR的FLT3-ITD突变阳性AML患者。索拉非尼剂量分别为100、200、300及400 mg四组,每日2次,用药方法随机分为两种,一种持续口服28 d为1个疗程,另一种为口服14 d间隔14 d为1个疗程。虽然研究中CR率较低,但在多数患者中均可观察到随药物剂量增加,外周血及骨髓中幼稚细胞数量明显减少,表明应用索拉非尼单药治疗难治或复发AML是可行的。不良反应主要是胃肠道反应及皮肤损害,但均可耐受,且可逆。Borthakur等^[3]在一项Ⅰ期临床试验中,应用索拉非尼单药治疗50例高危骨髓增生异常综合征(MDS)和难治复发AML(其中有34例FLT3-ITD突变阳性),有治疗反应的22例,均为FLT3-ITD突变阳性者,总反应率为44%,在FLT3-ITD突变阳性患者中反应率为64.7%。本研究中14例接受索拉非尼单药治疗的患者中,4例为初治,9例为难治,1例为复发;78.6%的患者存在严重合并症;57.1%的患者KPS评分<60分,中位评分45(20~70)分。治疗总反应率为57.1%,CR率为35.7%,和国外的研究结果相似;其中4例初治患者治疗总反应率为75.0%(3/4),CR率为50.0%(2/4),10例难治复发患者治疗总反应率为50.0%(5/10),CR率为30.0%(3/10)。我所索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性AML取得较好疗效,近期疗效值得肯定,治疗相关不良反应可耐受。尤其对于难治复发的FLT3-ITD突变阳性AML患者,索拉非尼单药治疗起到了一个通往allo-HSCT的桥梁作用,并为后续进行allo-HSCT争取了时间。

老年AML患者往往不能耐受大剂量强化疗,且治疗相关死亡率较高,对于FLT3-ITD突变阳性的老年AML,治疗难度更大。索拉非尼单药治疗模式在此类患者治疗方案中的地位更加值得探索。Serve等^[8]对201例FLT3-ITD突变阳性的老年AML患者进行随机对照研究,在标准DA方案基础上联合索拉非尼,结果联合索拉非尼组的治疗相关死亡率较对照组高,且CR率低,OS和无事件生存(EFS)时间无明显改善。提示索拉非尼联合强化

疗对老年患者可能并不适用。Wolleschak等^[20]报道2例FLT3-ITD突变阳性老年AML患者使用小剂量阿糖胞苷(20 mg,皮下注射,每日2次,第1~10天)序贯索拉非尼(400 mg,口服,每日2次,第11~28天)治疗,均获得分子水平完全缓解。本研究中2例年龄>65岁的老年患者,均为初治患者,KPS评分<30分,使用索拉非尼单药方案治疗,1例(例3)达到CR,1例(例9)达到PR,治疗过程中不良反应较少且可耐受。可见对于一般状态差、KPS评分<60分、不适宜进行强化疗的FLT3-ITD突变阳性AML老年患者,索拉非尼单药治疗不失为一种可行的治疗策略。

总之,索拉非尼作为FLT3靶向酪氨酸激酶抑制剂,对FLT3-ITD突变阳性的AML患者具有较好疗效。索拉非尼单药治疗方案亦可作为老年患者、伴有严重合并症或暂时不适宜行强化疗的患者、难治复发的FLT3-ITD突变阳性AML患者的一个诱导或再诱导治疗选择。

参考文献

- [1] Haferlach T, Bacher U, Alpermann T, et al. Amount of bone marrow blasts is strongly correlated to NPM1 and FLT3-ITD mutation rate in AML with normal karyotype [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(1):51-58. doi: 10.1016/j.leukres.2011.04.026.
- [2] Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3740-3746. doi: 10.1182/blood-2005-05-2164.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 刘莎, 魏旭东, 尹青松, 等. 索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病九例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3):241-244. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.016.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (Version 1.2016). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
- [7] 中华医学会血液学分会. 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(2011年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):804-807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [8] 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.
- [9] Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3293-3300. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7427.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Karnofsky DA, Burchenal JH. The evaluation of chemotherapeutic agents in cancer/Macleod CM. Evaluation chemotherapy agents [M]. New York: Columbia University Press, 1949:191-205.
- [13] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:131-133.
- [14] CTCAE v4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL] [2011-09-01]. http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE_Setser_062009.pdf.
- [15] Hu B, Vikas P, Mohty M, et al. Allogeneic stem cell transplantation and targeted therapy for FLT3/ITD + acute myeloid leukemia: an update [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(2):301-315. doi: 10.1586/17474086.2014. 857596.
- [16] Al-Kali A, Cortes J, Faderl S, et al. Patterns of molecular response to and relapse after combination of sorafenib, idarubicin, and cytarabine in patients with FLT3 mutant acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(4):361-366. doi: 10.1016/j.clml.2011.06.007.
- [17] Ravandi F, Arana YC, Cortes JE, et al. Final report of phase II study of sorafenib, cytarabine and idarubicin for initial therapy in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1543-1545. doi: 10.1038/leu.2014.54.
- [18] 江志红, 冯非儿, 林晓清, 等. 索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8):736. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.023.
- [19] 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.
- [20] Wolleschak D, Schalk E, Krogel C, et al. Rapid induction of complete molecular remission by sequential therapy with LDAC and sorafenib in FLT3-ITD-positive patients unfit for intensive treatment: two cases and review of the literature [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:39. doi: 10.1186/1756-8722-6-39.

(收稿日期:2016-05-05)

(本文编辑:王叶青)