

真实世界中FLT3-ITD⁺急性髓系白血病诱导治疗的疗效及预后因素分析

贾晋松 主鸿鹄 宫立众 赵婷 王婧 江倩 黄晓军 江浩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所;造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室 100044

通信作者:江浩,Email:jiangha0090@sina.com

【摘要】 **目的** 探讨真实世界FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病(FLT3-ITD⁺AML)诱导治疗的疗效及预后影响因素。**方法** 收集2013年1月至2016年12月收治的初发FLT3-ITD⁺AML患者114例,了解患者初诊时生物学特征,采用化疗方案进行诱导治疗,随访病例,并对其缓解率、预后等进行分析。**结果** 114例FLT3-ITD⁺AML患者初诊时分子学检测发现伴随预后良好基因突变52例(NPM1突变46例,RUNX1-RUNX1T1 5例,CEBPA双突变1例);其他类型FLT3-ITD⁺AML 62例。所有患者均至少完成1个疗程的诱导治疗并进行了疗效评估,1个疗程完全缓解(CR)率为50.0%(57/114),2个疗程CR率为72.5%(74/104)。52例伴随预后良好基因突变的FLT3-ITD⁺AML患者1个疗程CR率为67.3%(35/52),2个疗程CR率为83.3%(40/48);62例其他类型FLT3-ITD⁺AML患者1个疗程CR率为35.5%(22/62),2个疗程CR率为64.8%(35/54);两组CR率差异有统计学意义($P < 0.05$),显示FLT3-ITD伴随预后良好基因突变的AML患者治疗效果相对较好。对于其他类型FLT3-ITD⁺AML 1个疗程未缓解的患者,随后采用索拉非尼联合化疗的9例患者中6例达到CR,缓解率为66.7%;采用常规化疗方案的23例患者中7例达到CR,缓解率为30.4%,两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.47, P < 0.05$),显示索拉非尼联合化疗方案可以显著提高FLT3-ITD⁺AML不缓解患者的CR率。索拉非尼联合化疗与常规方案化疗患者总生存和无病生存比较,差异均无统计学意义(P 值分别为0.641和0.517)。**结论** FLT3-ITD⁺AML患者整体预后不良,通过索拉非尼联合化疗的方案对不伴随预后良好基因突变的FLT3-ITD⁺AML进行分层治疗可以提高疗效。

【关键词】 FLT3-ITD突变; 白血病,髓样,急性; 索拉非尼; 治疗结果

基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(SQ2017ZX090304007002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.010

Analysis of induction efficacy and prognostic factors in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia in the real world

Jia Jinsong, Zhu Honghu, Gong Lizhong, Zhao Ting, Wang Jing, Jiang Qian, Huang Xiaojun, Jiang Hao
Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China
Corresponding author: Jiang Hao, Email: jiangha0090@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and prognostic factors of induction therapy in FLT3-ITD⁺ acute myeloid leukemia (AML) in the real world data. **Methods** From January 2013 to December 2016, 114 de novo patients with FLT3-ITD⁺AML were enrolled in this study. Out of 114 cases, 75 were male, and 39 were female. The median age was 42 years old (ranged from 14 to 72 years old). The chemotherapy regimens were used for induction therapy and all cases were followed up. The treatment response was evaluated by MICM and the comparison of the ratio were analyzed by chi-square test and the survival was estimated by Kaplan-Meier analysis and Cox proportional hazards model was used to identify independent prognostic factors. **Results** There were 52 FLT3-ITD⁺AML patients with favorable prognosis genes (46 cases with NPM1, 5 cases with RUNX1-RUNX1T1, 1 case with CEBPA double mutation) and 62 patients with other types of FLT3-ITD⁺AML at diagnosis. All patients completed at least one cycle of induction therapy and the clinical curative effect was evaluated, complete remission (CR) rate was 50.0% (57/114) in one cycle and total CR rate was 72.5% (74/104) in two cycles. The CR rate of the FLT3-ITD⁺

AML patients with favorable prognosis genes was 67.3% (35/52) in one cycle and 83.3% (40/48) in two cycles; for the other types FLT3-ITD⁺AML patients, the CR rate was 35.5% (22/62) in one cycle and 64.8% (35/54) in two cycles. There was a significant difference in CR rate between the FLT3-ITD⁺AML patients with and without favorable prognosis genes ($P < 0.05$). This indicates that the FLT3-ITD⁺AML patients with favorable prognosis gene had relatively good therapeutic effect. Among other types of FLT3-ITD⁺AML patients who did not achieve remission from one cycle of chemotherapy, 9 patients were given sorafenib plus chemotherapy and 6 cases (66.7%) achieved CR; 23 patients were given conventional chemotherapy and 7 cases (30.4%) achieved CR. There was a significant difference between sorafenib plus chemotherapy and conventional chemotherapy groups ($\chi^2 = 4.47$, $P < 0.05$) and this indicates that sorafenib plus chemotherapy can significantly improve the CR rate of FLT3-ITD⁺AML patients. Comparing overall survival (OS) and disease free survival (DFS), there was no significant difference between sorafenib plus chemotherapy and conventional chemotherapy groups (P values were 0.641 and 0.517, respectively). **Conclusion** The overall prognosis of FLT3-ITD⁺AML patients is poor, and the stratification therapeutic efficacy of FLT3-ITD⁺AML without favorable prognosis gene can be improved by sorafenib combined with chemotherapy.

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

Fund program: Major Scientific and Technological Special Project for Significant New Drugs Creation (SQ2017ZX090304007002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.010

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%~32.0%^[1-3],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^[4-6]。FLT3-ITD与AML患者的临床特征具有相关性,如在临床表现上多与高白细胞计数相关,在骨髓形态学方面多见于急性单核细胞白血病,在染色体核型方面多见于预后中等组患者,特别是正常核型患者。FLT3-ITD突变在预后中等组患者提示预后不佳,这将原来预后中等组的患者重新定义为预后不良组。随着靶向药物的出现,如索拉非尼,FLT3-ITD⁺AML患者的疗效和预后有了很大改善。我们收集2013年1月至2016年12月我所确诊的初发FLT3-ITD⁺AML(非急性早幼粒细胞白血病)的连续病例114例,检测其合并其他基因突变情况,探讨真实世界中FLT3-ITD⁺AML诱导治疗的疗效及预后的影响因素。

病例与方法

一、研究对象

2013年1月至2016年12月我所诊断的114例FLT3-ITD⁺AML患者纳入研究。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[7-9]标准。

二、预后分层

按NCCN标准,预后良好组为t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)/t(16;16)/CBF β -MYH11,正常核型伴有孤立的NPM1⁺或NPM1⁺

FLT3-ITD^{low}及孤立的CEPBA双突变。预后中等组为正常核型、t(9;11)及其他异常核型,inv(16)或t(8;21)伴有c-kit突变,NPM1⁺/FLT3-ITD^{high},野生型NPM1⁺/FLT3-ITD^{low}。预后不良组为-5/del(5q)、-7/del(7q)、inv(3q)、非t(9;11)的11q23/MLL基因异常、t(6;9)、t(9;22)及异常核型 ≥ 3 种的复杂核型,正常核型伴有单独的FLT3-ITD或TP53或RUNX1或ASXL1突变,野生型NPM1⁺/FLT3-ITD^{high}。

三、治疗方案

1. 诱导治疗:对于年龄 < 60 岁患者,①骨髓增生良好,诱导方案采用DA(柔红霉素 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ +阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)、IA(去甲氧柔红霉素 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ +阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)、HAA(高三尖杉酯碱 $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$ +阿克拉霉素 $20 \text{ mg/d} \times 7 \text{ d}$ +阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$);②骨髓低增生AML、骨髓增生异常综合征转AML、AML伴骨髓增生异常相关改变,诱导缓解方案采用CAG(阿糖胞苷 10 mg/m^2 皮下注射每12 h 1次 $\times 14 \text{ d}$ +阿克拉霉素 $20 \text{ mg/d} \times 4 \text{ d}$ +G-CSF $5 \mu\text{g/kg}$ 皮下注射 $\times 14 \text{ d}$)、DCAG(地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ +阿糖胞苷 10 mg/m^2 皮下注射每12 h 1次 $\times 7 \text{ d}$ +阿克拉霉素 $10 \text{ mg/d} \times 4 \text{ d}$ +G-CSF $5 \mu\text{g/kg}$ 皮下注射 $\times 7 \text{ d}$)。

2. 巩固治疗:①预后良好患者,CR后继续中剂量阿糖胞苷化疗, 2 g/m^2 每12 h 1次 $\times 3 \text{ d}$,共2~4次。根据巩固2个疗程后的免疫残留和基因结果决定后续方案(是否继续应用中高剂量阿糖胞苷,或

者巩固强化治疗后进行自体造血干细胞移植)。总巩固治疗6~8个疗程,除中高剂量阿糖胞苷外,可选用的方案还有DA、HA、AA、MA、EA、CAG等。②预后中高危患者,CR后及时配型并建议尽快行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。给予上述方案巩固治疗2个疗程后,可以考虑allo-HSCT。③预后中危患者如果不做移植,治疗同低危组。

3. 疗效评价未达到CR者的再诱导治疗:①部分缓解(PR):重复原方案或者使用挽救性方案;②未缓解(NR):可选择CAG、HAA、FLAG方案或者临床试验,部分患者联合FLT3抑制剂索拉非尼;c-kit阳性可考虑加酪氨酸激酶抑制剂。

四、疗效判断标准

按照《血液病诊断及疗效标准》第3版分为CR、PR、病情稳定(SD)、病情进展(PD)^[8]。总生存(OS)时间为确诊至死亡或未次随访的时间。无病生存(DFS)时间为CR之日至复发的时间。

五、随访

采用电话或查阅病历的方式进行随访。随访截止时间为2017年6月,中位随访时间为14(3~45)个月。

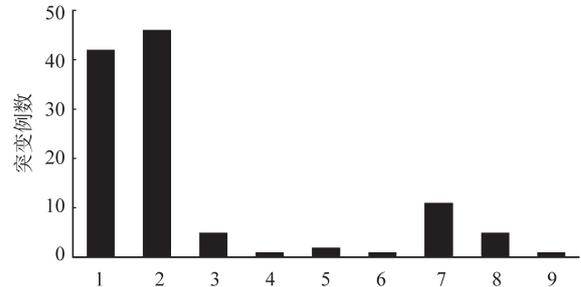
六、统计学处理

采用SPSS 19.0软件及R软件进行统计分析。率的比较采用 χ^2 检验;OS、DFS的分析采用Kaplan-Meier分析法,并进行Log-rank检验;单因素分析 $P < 0.1$ 的因素进入Cox回归模型进行多因素分析;累积复发率(CIR)与移植相关死亡采用竞争风险模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 生物学特征:2013年1月至2016年12月我所共收治809例初发AML患者,其中FLT3-ITD突变阳性者114例,阳性率为14.1%。其中男75例,女39例,中位年龄42(14~72)岁。初诊时中位WBC $49(1.2 \sim 274) \times 10^9/L$,中位HGB $91(27 \sim 168) g/L$,中位PLT $61.8(4 \sim 338) \times 10^9/L$ 。骨髓原始细胞比例中位数0.669(0.220~0.960)。按FAB分型:M₁ 2例,M₂ 63例,M₄ 27例,M₅ 22例。细胞遗传学分析正常核型患者76例,伴染色性异常38例。分子生物学检测单独FLT3-ITD突变42例(36.8%),FLT3-ITD突变伴随NPM1基因突变46例(40.4%),伴随RUNX1-RUNX1T1基因突变5例(4.4%),伴随CEBPA双等位基因突变1例(0.9%);伴随其他预后

不良基因20例(17.5%),详见图1。伴NPM1突变的46例患者中有4例同时伴有其他遗传学异常[1例t(10;17)(q10;q10);1例+8;1例add(1)(36p);1例-Y],另外有2例伴随EVI1基因表达。



1: 未伴随; 2: NPM1; 3: RUNX1-RUNX1T1; 4: CEBPA 双突变; 5: CEBPA 单突变; 6: c-kit; 7: MLL-PTD; 8: EVI1; 9: DEK-NUP214

图1 FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病患者伴随其他基因突变分布

2. 诱导化疗和治疗反应:所有患者均至少完成了1个疗程的诱导治疗并进行了疗效评估,1个疗程CR率为50.0%(57/114),2个疗程CR率为72.5%(74/104),早期死亡率为1.7%(2/114)。FLT3-ITD⁺AML患者中同时伴随预后良好基因突变的52例患者1个疗程CR率为67.3%(35/52),2个疗程CR率为83.3%(40/48);62例其他类型FLT3-ITD⁺AML患者1个疗程CR率为35.5%(22/62),2个疗程CR率为64.8%(35/54);两组之间比较CR率差异有统计学意义($\chi^2 = 11.46, P < 0.01; \chi^2 = 4.48, P < 0.05$),显示FLT3-ITD⁺AML伴随预后良好基因突变的患者治疗效果相对较好。对于其他类型FLT3-ITD⁺AML 1个疗程NR的患者,随后采用索拉非尼联合化疗的9例患者有6例达到CR,缓解率为66.7%;采用常规化疗方案的23例患者有7例达到CR,缓解率为30.4%,两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.47, P < 0.05$),显示索拉非尼联合化疗可以显著提高FLT3-ITD⁺AML NR患者的CR率。联合和未联合索拉非尼治疗的NR患者再次诱导治疗前的骨髓原始细胞比例的中位数分别为0.624和0.573,两者差异无统计学意义($P = 0.031$)。

3. 影响CR及预后因素分析:分析患者诊断时的疾病特征[年龄(<40岁/≥40岁)、性别、WBC(以 $100 \times 10^9/L$ 为界)、HGB(以100 g/L为界)、PLT(以 $50 \times 10^9/L$ 为界)、骨髓原始细胞比例低(以<0.500为界)、FAB分型、细胞遗传学预后分组(良好、中等、

不良)]、是否伴随NPM1等预后良好基因突变以及化疗方案与1个疗程获得CR的关系。单因素分析显示 WBC < 100 × 10⁹/L (53.9% 对 16.7%, P = 0.040)、骨髓原始细胞比例 < 0.500 (60.8% 对 41.3%, P = 0.032)及伴随预后良好基因突变(67.3% 对 35.5%, P = 0.002)的患者获得CR的比例明显增高。多因素分析显示 WBC < 100 × 10⁹/L (HR = 2.2, 95% CI 1.2 ~ 2.8, P = 0.027)、伴随预后良好基因突变(HR = 1.3, 95% CI 1.0 ~ 3.39, P = 0.012)是获得CR的有利因素。

以患者诊断时的疾病特征、是否伴随NPM1等预后良好基因突变以及化疗方案、达CR疗程数(1或2个疗程)、缓解后治疗模式等因素进行预后单因素分析,将单因素分析P < 0.1的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析结果显示,外周血白细胞绝对计数低(HR = 1.8, 95% CI 0.8 ~ 2.7, P = 0.043)、伴随预后良好基因突变(HR = 2.3, 95% CI 1.2 ~ 2.9, P = 0.016)、1个疗程达CR(HR = 2.1, 95% CI 1.0 ~ 3.2, P = 0.021)及allo-HSCT(HR = 3.1, 95% CI 2.0 ~ 4.8, P < 0.001)是影响患者DFS的良好预后因素;伴随预后良好基因突变(HR = 2.8, 95% CI 0.9 ~ 3.5, P = 0.010)、allo-HSCT(HR = 3.3, 95% CI 2.1 ~ 5.0, P < 0.001)是影响患者OS的良好预后因素(表1)。

AML的预后与染色体核型、基因突变密切相关,我们分析了FLT3-ITD⁺AML细胞遗传学预后良好、中等和不良组患者的预后,结果显示三者间3年OS率(分别为66.2%、52.5%和42.1%)和3年DFS率(分别为59.6%、48.6%和38.5%)差异无统计学意义(P值分别为0.367和0.458)。然而FLT3-ITD突变阳性伴随预后良好基因突变患者的OS和DFS

明显好于其他类型的FLT3-ITD突变患者,差异有统计学意义(P值分别为0.029和0.018)(图2)。

讨 论

FLT3基因位于染色体13q12,包含24个外显子,编码993个氨基酸,属于Ⅲ型受体酪氨酸激酶(RTK)受体亚家族^[1-2]。酪氨酸激酶受体通路是细胞信号传导网络中最重要传导通路之一,几乎所有的生长因子刺激细胞增殖的信号都是通过其传

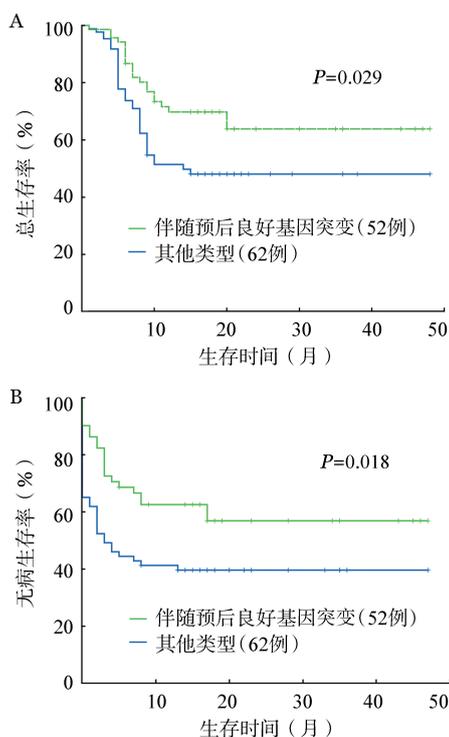


图2 FLT3-ITD⁺伴随预后良好基因突变急性髓系白血病与其他类型FLT3-ITD⁺AML的总生存(A)和无病生存曲线(B)

表1 影响FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病患者生存及复发的多因素分析

变量	CIR			DFS			OS		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
年龄(<40岁/≥40岁)	1.2	0.6~2.3	0.197	1.1	0.5~2.0	0.269	1.2	0.7~2.4	0.163
诊断时WBC(以100×10 ⁹ /L为界)	1.3	0.7~2.0	0.201	1.8	0.8~2.7	0.043	1.3	0.9~1.4	0.089
诊断时HGB(以<100 g/L为界)	1.1	0.8~2.2	0.178	1.2	0.7~2.5	0.191	1.4	0.8~2.7	0.236
诊断时PLT(以50×10 ⁹ /L为界)	1.4	0.8~2.6	0.195	1.2	0.7~2.1	0.269	1.2	0.8~2.2	0.316
骨髓原始细胞比例(以<0.500为界)	0.9	0.6~1.8	0.110	1.3	0.9~1.9	0.075	1.1	0.8~2.1	0.101
伴随预后良好基因突变	1.9	1.1~2.4	0.039	2.3	1.2~2.9	0.016	2.8	0.9~3.5	0.010
1个疗程CR	1.4	1.0~2.3	0.113	2.1	1.0~3.2	0.021	1.4	1.1~2.4	0.105
2个疗程CR	1.3	1.1~2.3	0.126	1.3	0.9~2.5	0.106	1.6	1.4~2.6	0.114
allo-HSCT	3.5	2.2~5.6	<0.001	3.1	2.0~4.8	<0.001	3.3	2.1~5.0	<0.001

注: CR:完全缓解;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;CIR:累积复发率;DFS:无病生存;OS:总生存

导的,在肿瘤细胞增殖中起重要的作用^[2]。FLT3作为一个刺激造血干/祖细胞增殖、分化的生长因子受体,在正常骨髓CD34⁺造血干/祖细胞中表达,在其他细胞一般不表达。FLT3突变可破坏正常血细胞的增殖、分化与凋亡,导致白血病的发生,并与疾病的进展相关。国内外的研究均显示FLT3-ITD突变阳性患者预后不良^[5,10]。FLT3基因突变在急性白血病中的发生率国内外各家报道相差较大(14.7%~32.0%),本研究中急性白血病患者FLT3-ITD突变率为14.1%,低于大多国外报道的20.0%~27.0%^[10-11],但与早先中美联合上海市白血病协作组报道的12.6%^[12]和韩国报道的12.8%^[13]相近。

本研究中FLT3-ITD⁺AML患者1个疗程CR率为53.8%,2个疗程CR率为72.6%。多因素分析结果显示,外周血细胞绝对计数低、伴随预后良好基因突变、1个疗程达CR及allo-HSCT是影响患者DFS的良好预后因素;伴随预后良好基因突变、allo-HSCT是影响患者OS的良好预后因素。因此与化疗相比,allo-HSCT可以提高FLT3-ITD⁺AML患者的疗效,国外亦有研究者得出同样结论^[14]。德国研究者认为FLT3-ITD等位基因比值可以用于FLT3-ITD患者预后分层,比值>0.51者应首选allo-HSCT。FLT3-ITD⁺AML在CR₁期进行HSCT可以降低其复发率,尤其是对于FLT3-ITD等位基因比值>0.51或者外周血原始细胞数大于50×10⁹/L的患者,如有合适供者,allo-HSCT仍然是其缓解后的首选治疗方案^[15]。本研究中只有33%的患者有染色体核型异常,但根据染色体核型分组进行疗效、预后分析并未显示出差异,然而FLT3-ITD⁺合并不同预后基因患者的CR率、OS和DFS则显示出差别。

FLT3-ITD⁺AML中同时伴随预后良好基因突变的52例患者1个疗程CR率为67.3%,2个疗程CR率为83.3%;单独FLT3-ITD突变的43例患者1个疗程CR率为44.2%,2个疗程CR率为62.8%;两组CR率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。FLT3-ITD⁺伴随预后良好基因突变患者的OS和DFS明显好于单独的FLT3-ITD⁺患者,并且FLT3-ITD⁺伴随NPM1基因突变患者OS和DFS明显好于单独FLT3-ITD⁺患者。FLT3-ITD⁺患者合并预后良好基因突变与高CR率、长DFS和OS时间相关。因此通过本研究也再次证明FLT3合并其他基因不同的突变状态,其预后亦不同。其中特别是合并NPM1基因突变的AML,在临床上对诱导化疗反应敏感,CR率

高,预后良好,NPM1突变在成人AML中约占30%,FLT3-ITD突变阳性又约占其中的40%^[16]。本研究显示,NPM1⁺/FLT3-ITD⁺组比NPM1⁻/FLT3-ITD⁺组CR率高,并且在DFS和OS率上,NPM1⁺/FLT3-ITD⁺组患者存在预后较好的趋势,这与国外学者的研究相似。Gale等^[17]通过研究认为NPM1⁺/FLT3-ITD⁺为预后良好组,NPM1⁻/FLT3-ITD⁺或NPM1⁺/FLT3-ITD⁻为预后中等组,NPM1⁻/FLT3-ITD⁻为预后不良组。在NCCN指南推荐中^[7],NPM1⁺/FLT3-ITD⁻AML、NPM1⁺/FLT3-ITD^{low}AML被归为预后良好型,而NPM1⁺/FLT3^{high}AML归为预后中危型,NPM1⁻/FLT3-ITD⁺AML(染色体正常核型)为预后不良型。allo-HSCT可以改善伴有FLT3-ITD突变AML患者的预后,因此NPM1⁻/FLT3⁺AML患者建议在CR₁期接受allo-HSCT。对于NPM1⁺/FLT3⁺AML患者的治疗方向尚有待进一步研究,但目前公认的治疗推荐亦为CR₁期接受allo-HSCT^[3]。

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^[2]。国外已有报道FLT3-ITD突变阳性AML患者使用索拉非尼联合化疗疗效更好。Al-Kali等^[18]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或完全缓解但血常规未恢复(CR_i),之后随访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^[19]进行的II期临床研究联用索拉非尼和IA方案诱导治疗62例初治年轻AML患者,达到CR和CR_i者共54例,其中FLT3-ITD突变阳性患者缓解率高达95%(19例中18例达CR或CR_i)。我们虽未在第1个疗程诱导治疗中联合索拉非尼,但在不合并预后良好基因突变FLT3-ITD⁺AML第1个疗程NR的患者随后采用索拉非尼联合化疗亦显示出非常好的疗效。采用索拉非尼联合化疗的9例患者中有6例达到CR,CR率为66.7%;采用常规化疗方案的23例患者中有7例达到CR,CR率为30.4%,两者之间差异有统计学意义,显示索拉非尼联合化疗可以显著提高FLT3-ITD⁺AML NR患者的CR率。

总之,FLT3-ITD⁺AML患者如合并预后良好基因突变可改变其预后及生存,对这部分患者是否应当进行分层治疗尚需要更大样本的研究来证实。但针对FLT3的靶向治疗和靶向药物联合化疗是AML的重要研究方向并已进入临床试验,应用

FLT3 抑制剂有望改善 FLT3 基因突变患者的预后, 为治疗 AML 提供一个新的方法。

参考文献

- [1] Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 1996, 10(12):1911-1918.
- [2] Pratz KW, Sato T, Murphy KM, et al. FLT3- mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML [J]. *Blood*, 2010, 115(7):1425-1432. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242859.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [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] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (Version 2.2018) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-133.
- [9] 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.
- [10] 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, 98:1752-1759.
- [11] Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2001, 97(1):89-94.
- [12] 中美联合上海市白血病患者协作组. 468 例急性白血病患者 FLT3 基因突变及其预后价值分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(1):1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.001.
- [13] Bang SM, Ahn JY, Park J, et al. Low frequency and variability of FLT3 mutations in Korean patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(5):833-837. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.5.833.
- [14] Bornhiuser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem cell transplantation in FLT3 / ITD- positive AML. *Blood*, 2007, 109(5):2264-2265.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(5):2776-2784. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090.
- [18] 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.
- [19] 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.

(收稿日期:2018-10-31)

(本文编辑:王叶青)