

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

刘莎 魏旭东 尹青松 米瑞华 张龔莉 汪萍 艾昊 赵慧芳 韩利杰 宋永平

Sorafenib in combination with chemotherapy as induction therapy for FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: nine cases report and literatures review Liu Sha, Wei Xudong, Yin Qingsong, Mi Ruihua, Zhang Yanli, Wang Ping, Ai Hao, Zhao Hui Fang, Han Lijie, Song Yongping
Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

索拉非尼(sorafenib)是一种小分子多激酶抑制剂,可以抑制FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)、c-kit、RAS/RAF/MEK/ERK信号通路、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等^[1],从而成为新型的靶向急性髓系白血病(AML)治疗药物。关于索拉非尼治疗FLT3-ITD突变阳性AML的疗效,国外已有系统的研究,国内仅有个案报道^[2-4]。现将我们应用索拉非尼联合化疗治疗9例FLT3-ITD突变阳性AML患者的结果报告如下并进行相关文献复习。

病例资料

1. 患者基本情况:2013年5月至2014年6月我科收治的9例使用索拉非尼联合化疗治疗的FLT3-ITD突变阳性的AML患者,其中男4例,女5例,中位年龄48(18~74)岁。2例为初治患者,3例为难治性患者,4例为复发患者。FAB分型:M₅ 6例,M₂ 3例。7例染色体为正常核型,4例合并NPM突变。接受索拉非尼治疗时外周血中位WBC 27.68(1.18~109.50)×10⁹/L,骨髓中位幼稚细胞比例为0.744(0.284~0.926)。所有患者在接受索拉非尼治疗前均签署知情同意书。本研究经我院伦理委员会讨论批准。9例患者的临床特征及实验室检查见表1。

2. 化疗进程:索拉非尼起始用量为400 mg每日2次,口服,诱导缓解期间给药时间为第1~10、21~28天,巩固治疗期间给药时间为第1~14天,用药期间根据患者外周血常规及耐受情况调整用量。化疗方案大多数采用蒽环类药物(柔红

霉素、米托蒽醌、去甲氧柔红霉素)联合阿糖胞苷(DA/MA/IA)常规方案,部分配合高三尖杉酯碱进行诱导缓解,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/CHAG)。诱导缓解失败后,使用原方案或更改化疗方案再次诱导。完全缓解(CR)后,行巩固治疗或造血干细胞移植。患者具体化疗方案见表1。

3. 疗效:依据文献^[5]标准评定疗效。9例患者接受索拉非尼联合化疗后7例(77.8%)达到CR,达CR的中位时间为38(31~52)d,达分子生物学缓解(FLT3-ITD转阴)的中位时间为56(42~74)d。其中1例复发患者达CR后巩固治疗1个周期后失访,余6例定期复查骨髓象及分子突变,持续处于CR状态;1例达CRp(仅血小板未达CR标准),目前输注血小板维持治疗;另1例联合化疗达部分缓解(PR)后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),目前无病生存。上述9例患者的中位无进展生存(PFS)时间为58(30~92)d。

4. 不良反应:治疗过程中9例患者出现的Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应为骨髓抑制,WBC最低值的中位数为0.81(0.08~1.80)×10⁹/L,粒细胞缺乏中位时间18(14~30)d,HGB最低值的中位数为64(53~72)g/L,PLT最低值的中位数为12(6~30)×10⁹/L;非血液学不良反应主要为感染(7例)、恶心(5例)、胆红素升高(2例),未见Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应,治疗后均好转。

讨论及文献复习

Nakao等^[6]于1996年首次报道在一些AML患者FLT3受体的近膜区(JM区)存在串联重复,称之为FLT3-ITD,FLT3-ITD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患者,且对常规化疗不敏感,长期无病生存率低、复发率高,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。有研究发现FLT3-ITD突变阳性患者接受allo-HSCT后仍有早期复发的风险^[7],而且异体移植本身可能导致更多的合并症或影响其生活质量,FLT3基因突变的靶向抑制治疗逐渐成为研究热点。索拉非尼作为以FLT3为靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与FLT3酪氨酸激酶竞争ATP结合位点而抑制其活性,干扰信号转导途径,影响白血病细胞的增殖分化。且它的代谢产物对FLT3-ITD也有抑制作用^[8],可以通过阻止FLT3的自身磷酸化,并作用于其信号通路的下游,诱导白血病细胞的凋亡;同时,通过抑制MARK通路中ERK,促使白血病细胞进一步分化为正常造血细胞,不同程度地降低白血

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.016

基金项目:国家自然科学基金(81170520)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

表1 9例索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD阳性急性髓系白血病(AML)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	合并其他基因突变	治疗及转归
1	女	66	AML-M ₅	46,XX[5]	NPM1(+)	索拉非尼联合CHG达CR,索拉非尼联合IA及CHG巩固治疗2个周期,目前PFS 58 d
2	男	74	AML-M ₅	46,XY[7]	NPM1(+)	索拉非尼联合CHAG达CR,索拉非尼联合CHAG及IA巩固治疗2个周期,目前PFS 60 d
3	女	53	AML-M ₅	46,XX[15]	无	DA、CAT达CR,索拉非尼联合CLAG达CR,目前拟行allo-HSCT,PFS 30 d
4	男	40	AML-M ₂	46,XY[3]	无	DA、IA、CHG未达CR,索拉非尼联合CHAG治疗达PR,行allo-HSCT,移植后第10天造血重建,FLT3-ITD转阴,目前PFS 67 d
5	女	18	AML-M ₅	45,XX,-7,t(3;6)(q22;q26)[6]	无	DA、MA未达CR,索拉非尼联合CHG治疗达CR,索拉非尼联合IA及中剂量Ara-C治疗2个周期,目前拟行allo-HSCT,PFS 62 d
6	女	39	AML-M ₅ 早期复发	46,XX[15]	NPM1(+)	索拉非尼联合沙利度胺、干扰素、IL-2治疗达CRp,目前输注血小板维持治疗,PFS 56 d
7	男	38	AML-M ₂ 晚期复发	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[6]	无	索拉非尼联合沙利度胺、干扰素、IL-2治疗达CR,目前PFS 50 d
8	女	48	AML-M ₂ 晚期复发	46,XX[20]	NPM1(+)	索拉非尼联合CHAG达CR,同方案巩固治疗1个周期后失访。PFS 45 d
9	男	48	AML-M ₅ 早期复发	46,XY[15]	无	索拉非尼联合MAC达CR,索拉非尼联合MAC、IA、中剂量Ara-C巩固治疗3个周期,目前PFS 92 d

注:CR:完全缓解;CRp:仅血小板未达CR标准;PR:部分缓解;PFS:疾病无进展生存;CHG:阿糖胞苷+高三尖杉酯碱+G-CSF;CHAG:阿糖胞苷+高三尖杉酯碱+阿霉素+G-CSF;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;CAT:环磷酰胺+阿糖胞苷+拓扑替康;CLAG:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF;MAC:米托蒽醌+阿糖胞苷+环磷酰胺;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

病细胞比例,甚至有个别患者用索拉非尼单药治疗后可达到CR^[4,9]。

国内外研究均证实索拉非尼在体外对FLT3-ITD突变阳性白血病细胞具有抑制增殖和促凋亡作用^[10-11],同时其在动物模型及体内试验中也显示出良好疗效。Zhang等^[12]的研究显示,在具有FLT3-ITD突变的AML小鼠模型中,索拉非尼降低了白细胞负荷,并且延长小鼠生存时间。一些临床研究对索拉非尼单药治疗FLT3-ITD突变阳性AML患者进行了可行性报道。2009年加拿大国家癌症研究所进行了一项多中心随机I期临床试验^[13],38例难治、复发以及首次诱导后未CR的AML患者入组。索拉非尼剂量分别为100、200、300及400 mg每日2次,共4组,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,因此,应用索拉非尼单药治疗难治或复发AML是可行的。其中胃肠道反应及皮肤损害较为常见,但可以耐受,并且可逆。

Richly等^[14]研究表明在索拉非尼(400 mg每日2次)联合阿霉素(60 mg/m²)使用时,索拉非尼的曲线下面积增加21%,不良反应可耐受。提示其他药物对索拉非尼的药代动

力学有影响,索拉非尼联合化疗可增加抗肿瘤疗效。Ravandi等^[15]对61例AML患者采用索拉非尼联合阿糖胞苷及去甲氧柔红霉素诱导缓解治疗,其中10例为复发患者,51例为初治患者。10例复发患者中4例达CR,均行allo-HSCT后存活至今,其中3例为FLT3-ITD突变阳性。51例初治患者化疗同时口服索拉非尼400 mg,每日2次,共7 d。15例具有FLT3突变的患者中14例(93%)获得CR(未达CR者为骨髓CR但血小板为不完全恢复,即CRp),36例FLT3野生型患者中24例(66%)获得CR,两组差异有统计学意义(P=0.033)。平均随访54周,1年生存率为74%。Inaba等^[16]报道12例儿童复发难治性急性白血病(11例为AML)患者,使用索拉非尼(第1~7天)序贯阿糖胞苷(1 g/m²,第8~12天)和氟达拉滨(第8~12天),视患者耐受情况继续应用索拉非尼至第28天。索拉非尼分为两个剂量组(200 mg/m²每日2次和150 mg/m²每日2次,各6例),氟达拉滨分为两个剂量组(40 mg/m² 10例;20 mg/m² 2例),治疗第8天,10例患者的骨髓幼稚细胞数有所下降[中位下降66%(9%~95%)],联合化疗后,6例患者(3例FLT3-ITD突变阳性,3例阴性)达CR,2例(均为FLT3-ITD突变阳性)骨髓达CR但外周血细胞未完全恢复(CRi),治疗过程中3例出现Ⅲ级皮肤、黏膜不良反应(皮疹)。可见,索拉非尼联合化疗对儿童或成人FLT3-ITD

突变阳性AML患者疗效良好,不良反应可耐受。

由于FLT3-ITD突变阳性的老年AML患者不能耐受大剂量强化疗,治疗相关死亡率较高,索拉非尼在其治疗方案中的地位仍在探索中。Serve等^[17]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,总生存(OS)和无事件生存时间无明显改善。提示索拉非尼联合强化疗对老年患者可能并不适用。Wolleschak等^[18]报道2例FLT3-ITD突变阳性的老年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,治疗过程中仅出现轻微全血细胞减少及发热,经验抗感染治疗后体温得到控制,治疗过程中未进行成分输血,不良反应可耐受。本研究中有2例年龄>60岁的初治患者,使用索拉非尼联合小剂量预激方案治疗,1个疗程均达CR,不良反应可耐受,目前仍在随访中。可见对于FLT3-ITD突变阳性的老年AML患者,索拉非尼联合小剂量化疗不失为一种可行的治疗策略。

对于造血干细胞移植后再次检测到FLT3-ITD突变的复发AML患者,索拉非尼的有效性存在争议。Metzelder等^[19]报道4例allo-HSCT后中位192(87~322)d后复发的FLT3-ITD突变阳性AML患者,接受标准剂量索拉非尼治疗后有2例分别存活216和221 d,另外2例达到分子水平完全缓解。Sharma等^[20]的研究显示,16例接受allo-HSCT后复发的FLT3-ITD突变阳性AML患者,分别接受索拉非尼单药(8例)和索拉非尼联合化疗(8例)治疗后无一例达CR,中位OS时间仅为83 d,无一例生存时间超过1年。因此索拉非尼对移植后复发的FLT3-ITD突变阳性AML患者的治疗效果仍需要大样本的临床研究进行验证。

虽然有大量实验研究证实索拉非尼单药或联合化疗在FLT3-ITD突变阳性AML治疗中的优势,但有研究表明索拉非尼治疗过程中可能会出现耐药。Man等^[21]的研究纳入13例复发难治性FLT3-ITD突变阳性AML患者,使用索拉非尼单药治疗(200~400 mg,每日2次)后12例患者达CRi或PR,其达最佳效应的中位时间为27(21~84)d,应用索拉非尼中位治疗72(54~287)d时出现耐药。对其中6例患者治疗前后的骨髓样本进行分析,发现4例患者新出现D835突变。本研究中9例患者使用索拉非尼联合化疗期间并未出现耐药,这可能与随访时间较短有关,但索拉非尼联合化疗治疗FLT3-ITD突变阳性AML的近期疗效值得肯定,为患者CR后后续行allo-HSCT争取了时间。本研究中2例难治性AML患者使用索拉非尼联合化疗后分别达CR和PR,1例拟行allo-HSCT,另一例行allo-HSCT后已达骨髓形态学及分子生物学完全缓解。

本研究中9例FLT3-ITD突变阳性的AML患者,其中2例为初治老年患者,7例为复发难治性AML,治疗后7例达CR,1例达CRp,另1例达PR,取得良好疗效。文献报道索拉非尼的不良反应主要是皮肤、黏膜反应和消化道反应,如手

足皮肤红斑、肿胀、皲裂、皮疹、恶心、腹痛腹泻,某些患者还可出现胆红素升高、高血压。本研究中9例患者均未见严重非血液学不良反应,经对症治疗后均好转,治疗可耐受。本资料中2例复发患者使用索拉非尼联合沙利度胺、干扰素、IL-2挽救性治疗,取得良好疗效。我们认为这三者在免疫调节、促进免疫细胞的活性方面具有协同作用,另外沙利度胺和干扰素都能诱导白血病细胞凋亡、抑制白血病细胞增殖、抑制肿瘤血管生成改变肿瘤微环境,而且我们的治疗经验表明该联合方案的不良反应较少、器官毒性小,治疗费用相对较低,目前正在进行沙利度胺、干扰素联合IL-2治疗复发难治性及老年AML患者的多中心Ⅲ期临床研究。

总之,索拉非尼作为FLT3靶向酪氨酸激酶抑制剂,联合化疗CR率高,不良反应可耐受,无论对于初治还是复发难治性的FLT3-ITD突变阳性AML患者,应尽可能联用索拉非尼。另外本研究随访时间较短,关于索拉非尼联合化疗治疗的FLT3-ITD突变阳性AML患者的生存优势,仍有待于大样本资料的长期随访观察。

参考文献

- [1] Lowinger TB, Riedl B, Dumas J, et al. Design and discovery of small molecules targeting raf-1 kinase [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(25):2269-2278.
- [2] 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.
- [3] 颜述,王志东,王恒湘,等.FLT3-ITD突变的复发急性单核细胞白血病1例并文献复习[J].*临床血液学杂志*, 2012, 25(11): 717-721.
- [4] 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.
- [5] 张之南,沈悛.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社, 2007:131-133.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Safaian NN, Czibere A, Bruns I, et al. Sorafenib (Nexavar) induces molecular remission and regression of extramedullary disease in a patient with FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(2):348-350.
- [10] Hu S, Niu H, Minkin P, et al. Comparison of antitumor effects of multitargeted tyrosine kinase inhibitors in acute myelogenous leukemia [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(5):1110-1120.
- [11] 齐凌,黄瑞滨.索拉非尼联合As₂O₃对FLT3-ITD突变白血病细

胞MV-4-11的抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(1):20-24.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Richly H, Kupsch P, Passage K, et al. Results of a phase I trial of BAY 43-9006 in combination with doxorubicin in patients with primary hepatic cancer [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004, 42(11):650-651.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(12):1874-1877.

[21] Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation [J]. Blood, 2012, 119(22): 5133-5143.

(收稿日期:2014-07-29)
(本文编辑:王叶青)

达托霉素治疗血液病合并革兰阳性菌感染患者 11例临床观察

张彤彤 孙爱宁 张险峰 仇惠英 唐晓文 金正明 徐明珠 吴德沛

Clinical analysis of 11 hematological diseases patients with gram-positive bacterial infection treated with daptomycin
Zhang Tongtong, Sun Aining, Zhang Xianfeng, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Jin Zhengming, Xu Mingzhu, Wu Depei
Corresponding author: Sun Aining, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email:

ainingsun@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.017
基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省自然科学基金(BK20131168);国家临床重点专科建设项目;苏州市自然基金(20113201110010);国家高技术研究发展计划(863计划)课题(2012AA02A505)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:孙爱宁,Email:ainingsun@hotmail.com

恶性血液病患者化疗前后常伴有粒细胞缺乏,极易发生各种感染,严重的感染可导致死亡^[1]。近年来由于抗菌药物的大量使用,临床上面临多重耐药菌的重度感染问题,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素和红霉素肺炎球菌以及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)和肠球菌(VRE)感染^[2-4]。达托霉素为环脂肽类抗生素,对MRSA作用快速,被美国食品和药物管理局(FDA)先后批准用于金黄色葡萄球菌所致复杂性皮肤软组织感染、血流感染及右心室内膜炎^[5]。本研究中,我们对我中心采用达托霉素治疗的11例革兰阳性(G⁺)菌感染血液病患者进行评估,分析达托霉素治疗G⁺菌感染临床疗效及安全性。

病例和方法

1. 病例资料:回顾性分析2013年12月至2014年6月我