

FLT3-ITD 突变的复发急性单核细胞白血病 1 例 并文献复习

颜述^{1,2} 王志东² 王恒湘² 纪树荃² 段连宁³

[摘要] 目的:初步探讨索拉菲尼联合化疗治疗 FLT3-ITD 突变的复发急性单核细胞白血病后行半相合造血干细胞移植的安全性及有效性,提高对新的分子靶向治疗的认识。方法:报告 1 例 FLT3-ITD 突变的复发急性单核细胞白血病患者的临床症状、实验室特征,应用索拉菲尼联合化疗诱导治疗后进行半相合造血干细胞移植的过程。结果:患者经过索拉菲尼联合化疗后,骨髓学完全缓解,并成功进行半相合造血干细胞移植。治疗过程顺利,患者可耐受药物不良反应。结论:索拉菲尼联合化疗在难治复发的 FLT3-ITD 阳性 AML 患者有一定疗效,可为该类患者行异基因造血干细胞移植提供较好时机。

[关键词] 白血病,急性;Fms 样酪氨酸激酶 3;索拉菲尼;造血干细胞,半相合

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0717-03

Acute monocytic leukemia with FLT3-ITD mutation: a case report and literature review

YAN Shu^{1,2} WANG Zhidong² WANG Henxiang² JI Shuquan² DUAN Lianning³

(¹Department of Hematology, PLA Air Force General Hospital, Beijing, 100142, China; ²China Medical University Graduate School; ³Department of Healthcare, Chinese PLA Air Force General Hospital)

Abstract Objective: To explore the efficacy and safety of sorafenib in combination chemotherapy followed by haploidentical hematopoietic stem cell transplantation(HSCT)for the treatment of AML with FLT3-ITD mutation, to highlight the importance of targeting therapy. **Method:** We reported clinical and molecular feature and the treatment response for sorafenib in a AML patient with FLT3-ITD mutation. **Result:** The patient achieved clinical and molecular complete remission, and then successfully had haploidentical HSCT. **Conclusion:** Sorafenib can be safely and effectively used in FLT3-ITD positive AML patient, which can provide right time for Allo-HSCT as soon as possible.

Key words acute leukemia; FMS-like tyrosine kinase 3; sorafenib; hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical

FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)在造血干细胞的增殖、分化中有重要作用,其异常活化与急性白血病的发生密切相关^[1]。20%~25%的急性髓系白血病(AML)存在 FLT3 突变,主要是 FLT3 内部串联重复(internal tandem duplication, ITD)突变。研究发现,FLT3-ITD 突变可以作为 AML 的治疗靶点。索拉菲尼是多种激酶抑制剂,包括 FLT3、c-kit 及 PDGF 受体家族等。临床试验中发现,索拉菲尼可阻断肿瘤细胞增殖,减少 AML 患者外周血及骨髓幼稚细胞比例。我们应用索拉菲尼联合化疗治疗 1 例伴有 FLT3-ITD 突变的复发急性单核细胞白血病患者,达到骨髓完全缓解,并立即成功进行了半相合造血干细胞移植。现报告如下。

1 临床资料

患者,女,24 岁。2010 年 12 月因出现口腔溃疡伴发热在当地医院查血常规提示:WBC 60.83×

10⁹/L, Hb 39 g/L, PLT 32×10⁹/L, 外周血免疫分型:幼稚细胞占有核细胞 86.38%, 表达 cMPO、CD13、CD11b、CD14、CD117、CD38、HLA-DR、CD64、CD4, 骨髓像提示骨髓增生极度活跃, 原始单核及幼稚单核细胞比例增高占 0.905。染色体核型:46, XX [20]。诊断为急性单核细胞白血病-M_{5b}。当时予 MA 方案(米托恩醌 10 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~3 天;阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~7 天)化疗, 化疗后复查骨髓像原加幼单核细胞比例占 0.05。后给予 ID-AraC 方案(阿糖胞苷 1 g·m⁻²·d⁻¹, 第 1~3 天)及 MAE 方案(米托恩醌 10 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~3 天;阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~7 天;足叶乙甙 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~5 天)化疗后, 查骨髓像原始单核及幼稚单核细胞比例为 0.05~0.06, WT1/ABL 融合基因 5.9%(正常值 0.6%)。2011 年 6 月给予 HAE 方案(高三尖杉酯碱 2 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~3 天;阿糖胞苷 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~7 天;足叶乙甙 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~5 天)化疗, 化疗后复查骨髓像原始单核及幼稚单核细胞比例 0.28, WT1/

¹ 空军总医院血液科(北京, 100142)

² 中国医科大学研究生院

³ 空军总医院保健办

ABL 39.5%;FLT3-ITD 弱阳性。7 月给予 FLAG 方案(氟达拉滨 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第 1~5 天;阿糖胞苷 $2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第 1~5 天;重组人粒细胞生长因子 $300\text{ }\mu\text{g}/\text{d}$,第 0~14 天)化疗,停化疗第 14 天复查骨髓像原始单核及幼稚单核细胞比例 0.17。2011 年 8 月为进一步治疗转入我院。入院体检:体温 37.2°C ,脉搏 88 次/min,呼吸 18 次/min,血压 $110/70\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)。轻度贫血貌。皮肤无黄染及出血点,浅表淋巴结不肿大。胸骨无压痛,两肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音。心率 88 次/min,节律规整,无杂音。肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。血常规:WBC $2.3\times 10^9/\text{L}$,Hb $91\text{ g}/\text{L}$,PLT $117\times 10^9/\text{L}$,生化检查示肝肾功能正常。心电图及肺 CT 无异常。入院诊断:急性非淋巴细胞白血病-M_{5b}(复发,FLT3-ITD 阳性)。给予 MAC 方案(米托恩醌 $5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第 1~3 天;阿糖胞苷 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第 1~10 天;环磷酰胺 $400\text{ mg}/\text{m}^2$,第 2、5 天)联合索拉非尼(400 mg ,每日 2 次)治疗。于 MAC 化疗结束后第 4 天复查骨髓像,提示增生减低,原始单核及幼稚单核细胞占 0.30,继续服用索拉非尼,于第 10 天复查骨髓像,提示增生活跃,原始单核及幼稚单核细胞占 0.16。化疗后全血细胞减少,并发肺部感染,抗感染同时停用索拉非尼,感染得到控制。于第 18 天复查骨髓像,提示增生活跃,原始单核及幼稚单核细胞占 0.26。同日再次开始服用索拉非尼(400 mg ,每日 2 次),化疗结束后第 30 天,血常规:WBC $0.7\times 10^9/\text{L}$,Hb $77\text{ g}/\text{L}$,PLT $60\times 10^9/\text{L}$;骨髓像:增生活跃,原始单核及幼稚单核细胞比例占 0.02;WT1/ABL 48.5%,FLT3-TTD 阳性。服用索拉非尼期间出现全身鲜红色充血性皮疹,对症处理后消退;生化检查示:总胆红素 $57.5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$,直接胆红素 $24.5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$,谷丙转氨酶及谷草转氨酶正常,对症处理后黄疸消退。由于未找到全相和的造血干细胞移植供者,患者与其父亲 HLA 配型为 3/6 位点相合,于 10 月 9 日和 10 日立即行 HLA 单倍体相合父供女骨髓移植。预处理采用改良的白消安(BU)/环磷酰胺(CY)加阿糖胞苷(Aa-C)方案,预防移植物抗宿主病采用环孢素(CsA)加甲氨蝶呤(MTX)加抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG)加吗替麦考酚酯(MMF)方案。给患者输注的有核细胞数共 $10.25\times 10^8/\text{kg}$ (受者体重),CD34⁺细胞 $3.65\times 10^6/\text{kg}$ (受者体重)。粒系和血小板分别于移植后第 15 天和第 20 天重建。分别于移植后第 1、2、3 个月行骨髓检查,骨髓像均为完全缓解,WT1/ABL 分别为 0.17%、0.11%、0.10%(正常值 0.6%),FLT3-ITD 均为阴性,染色体为完全供者型。期间并发 II 度肠道移植物抗宿主病、肺部感染及巨细胞病毒血症,经治疗后均

得到控制。目前为移植后 4 个月,一般情况良好。

2 讨论及文献复习

FLT3-ITD 突变在成人 AML 中的发生率为 20%~30%,而 FLT3-TKD 的点突变发生率为 5%~14%。多因素分析表明,FLT3-ITD 突变是 AML 患者预后的独立预后危险因素^[2]。伴有 FLT3-ITD 突变 AML 患者具有发病时高白细胞数、易复发及预后差等临床特点,异基因造血干细胞移植可能可改善预后。因此研究针对 FLT3 的抑制剂对提高 AML 疗效有重要意义。

目前针对 FLT3 的靶向治疗策略主要有 3 种:抑制 FLT3 激酶活性的抑制剂、FLT3 表达的抑制剂和 FLT3 信号转导途径的抑制剂。索拉非尼是一种口服的多种激酶抑制剂,包括 FLT3、c-kit 及 PDGF 受体家族等,体外可抑制肿瘤细胞增殖。最初主要用于治疗不能手术的晚期肾细胞癌和肝细胞癌。

体外实验证实索拉非尼可有效抑制 FLT3-ITD 阳性白血病细胞增殖并诱导细胞凋亡^[3]。I 期临床实验中,索拉非尼可显著降低 FLT3-ITD 阳性 AML 患者骨髓或外周血幼稚细胞,但对野生型 FLT3 的 AML 疗效欠佳^[4]。在另一个 I 期临床实验中,索拉非尼单药应用于 50 例进展期 MDS 和复发/难治性 AML,10% 患者达到 CR 或血小板数不全恢复的 CR,另外 34% 达到骨髓或外周血幼稚细胞比例显著下降,所有患者均有 FLT3-ITD 突变,且严重的非血液学毒性反应发生率并不高;而无 FLT3-ITD 阳性者无一例有治疗反应;研究者认为索拉非尼对于具有 FLT3-ITD 突变的 AML 是有效且可耐受的,值得进一步研究与其他化疗药物联合治疗的疗效^[5]。II 期临床实验中,Ravandi 等^[6]发现,索拉非尼联合去甲氧柔红霉素及阿糖胞苷治疗初治的 51 例 AML,伴有 FLT3-ITD 突变的完全缓解率显著高于无该突变的 AML 患者;体外实验显示索拉非尼可特异性抑制 FLT3 的活性。Me-tezelder 等^[7]报道 3 例 FLT3-ITD 阳性的复发/难治 AML 接受索拉非尼单药治疗,均达到血液学缓解或骨髓缓解,随后接受造血干细胞移植。

本例患者发病时高白细胞数、骨髓幼稚细胞比例高,虽经较强诱导及巩固强化治疗仍早期复发,符合 FLT3-ITD 阳性 AML 特征。复发后查 FLT3-ITD 弱阳性,经 FLAG 方案化疗未缓解。入我院后选择化疗联合索拉非尼治疗,但化疗结束后 2 周余,复查骨髓像幼稚细胞比例仍高达 0.26,提示化疗可能无效。但是再继续服用索拉非尼,骨髓幼稚细胞比例逐渐减少,最终达到骨髓 CR,这提示索拉非尼在这一过程中可能占主要作用。随后成功进行亲缘间半相合造血干细胞移植,FLT3-ITD

MM 及一些实体瘤的治疗^[9-11]。

本例患者初诊时骨髓形态学诊断 APL;组织化学:早幼粒细胞明显增多;染色体虽无典型 t(11;17)(q23;q21)改变,但存在 11 号染色体及 17 号染色体异常:46,XX,der(11)(p-q+),der(17)[11]/46,XX[2];融合基因:PLZF/RAR α (+),PML/RAR α (-);最终诊断:APL 伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性。因此类患者对于 ATRA 耐药,融合基因结果回报后,停用 ATRA,改为 ATO 联合化疗诱导缓解,患者应用 ATO(联合蒽环、蒽醌类药物为主的化疗)42 d 后达 CR,后继续予以 ATO 联合化疗强化巩固治疗,巩固治疗 2 疗程后融合基因转为阴性。再予 ATO 联合化疗巩固 2 疗程后转入维持治疗。随访 11 个月,患者仍处于 CR 期。

参考文献

- [1] 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:732—732.
- [2] LICHT J D, CHOMIENNE C, GOY A, et al. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation(11;17)[J]. *Blood*, 1995, 85:1083—1094.
- [3] REGO E M, PANDOLFI P P. Analysis of the molecular genetics of acute promyelocytic leukemia in mouse models[J]. *Semin Hematol*, 2001, 38:54—70.
- [4] LIN R, NAGY L, INOUE S, et al. Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukemia [J]. *Nature*, 1998, 391:811—814.
- [5] HE L Z, GUIDEZ F, TRIBIOLI C, et al. Distinct inter-

actions of PML/RAR α and PLZF/RAR α with corepressors determine differential responses to RA in APL[J]. *Nat Genet*, 1998, 18:126—134.

- [6] LENGFELDER E, HOFMANN W K, NOWAK D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26:433—442.
- [7] GHAVAMZADEH A, ALIMOGHADDAM K, GHAFFARI S H, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17:131—134.
- [8] MATHEWS V, GEORGE B, KAVITHA M, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity[J]. *Blood*, 2006, 107:2627—2632.
- [9] CUI X, KOBAYASHI Y, AKASHI M, et al. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic:carcinogenesis and anticancer[J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15:2293—304.
- [10] THOMAS X, TRONCY J. Arsenic: a beneficial therapeutic poison—a historical overview [J]. *Adler Mus Bull*, 2009, 35:3—13.
- [11] ROBOZ G L. Arsenic and old lace: novel approaches in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(3 Suppl 2):S22—24.

(收稿日期:2012-02-15)

(上接第 718 页)

转为阴性,WT1/ABL 也在正常值范围。

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、皮疹、腹痛和腹泻等,某些患者还可出现胆红素升高。本例患者治疗过程中出现皮疹及黄疸,经对症处理后均完全缓解。说明索拉非尼不良反应较小,且是可控制的。

参考文献

- [1] STIREWALT D L, RADICH J P. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3:650—665.
- [2] MORI S, CORTES J, KANTARJIAN H, et al. Potential role of sorafenib in the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49:2246—2255.
- [3] AUCLAIR D, MILLER D, YATSULA V, et al. Anti-tumor activity of sorafenib in FLT3-driven leukemic cells[J]. *Leukemia*, 2007, 21:439—445.
- [4] ZHANG W, KONOPLEVA M, SHI Y X, et al. Mu-

tant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100:184—198.

- [5] BORTHAKUR G, KANTARJIAN H, RAVANDI F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias[J]. *Haematologica*, 2011, 96:62—68.
- [6] RAVANDI F, CORTES J E, 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, 28:1856—1862.
- [7] 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, 113:6567—6571.

(收稿日期:2012-02-17)