

- phoma, 2013, 54:1908—1914.
- [2] FERRER A, BOSCH F, VILLAMOR N, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2008, 19:135—141.
- [3] GILL S, SEYMOUR J F. What is the real risk of central nervous system involvement in mantle cell lymphoma? [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49:2237—2239.
- [4] FU K, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling [J]. Blood, 2005, 106:4315—4321.
- [5] WLODARSKA I, DIERICKX D, VANHENTENRIJK V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphoma [J]. Blood, 2008, 111:5683—5690.
- [6] GILL S, HERBERT K E, PRINCE H M, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement; frequency and clinical features [J]. Br J Haematol, 2009, 147:83—88.
- [7] HOUOT R, LE GOUILL S, OJEDA URIBE M, et al. Combination of rituximab, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone and chlorambucil (RiPAD + C) as first-line therapy for elderly mantle cell lymphoma patients; results of a phase II trial from the GOELAMS [J]. Ann Oncol, 2012, 23:1555—1561.
- [8] GEISLER C H, KOISTAD A, LAURELL A, et al. Nordic MCL2 trial update; six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support; still very long survival but late relapses do occur [J]. Br J Haematol, 2012, 158:355—362.

(收稿日期:2013-08-19)

索拉非尼治疗 FLT3-ITD 阳性的难治性急性髓系白血病 1 例

齐凌¹ 黄瑞滨¹

[关键词] 白血病, 髓系, 急性; 索拉非尼; FMS 样酪氨酸激酶 3

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.021

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

Sorafenib in the treatment of refractory FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: a case report

Summary Clinical and laboratory characteristics of an acute myeloid leukemia patient with FLT3-ITD positive were reported. The application of sorafenib combined with chemotherapy made the patient get the opportunity of bone marrow transplantation. No obvious adverse reactions occurred in the patient taking sorafenib process, and it achieved clinical and molecular remission after bone marrow transplantation. It suggested that sorafenib was safe and effective in the treatment of refractory FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia.

Key words acute myeloid leukemia; sorafenib; FMS-like tyrosine kinase 3

白血病是一组造血干、祖细胞发生恶性改变, 细胞失去进一步分化、成熟能力, 阻滞在不同造血阶段, 从而导致的一组异质性造血系统恶性肿瘤。其异质性主要表现在遗传学异常和分子生物学的改变。其中 FLT3 突变在急性髓系白血病(AML)中的发生频率高, 提示预后不良, 已被 NCCN 诊疗指南选作为 AML 危险度分层的指标之一^[1]。FMS 样酪氨酸激酶 3-内部串联重复序列(FLT3-ITD)在 AML 中的发生率国内外各研究报道相差较大(14.7%~32.0%)^[2-5]。近年来研究发现,

FLT3-ITD 突变的 AML 患者对常规化疗不敏感, 且长期无病生存率低、复发率高。近年来以 FLT3 为靶点, 抑制其信号通路的靶向抑制剂成为新的研究热点。索拉非尼(sorafenib)是一种小分子多激酶抑制剂, 最初作为 c-Raf 激酶抑制剂, 用于治疗肾癌、肝癌, 还可抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路、FLT3、c-kit、血管内皮生长因子受体、血小板衍生的生长因子受体及成纤维细胞生长因子受体等^[1]。索拉非尼可以通过阻止 FLT3 的自身磷酸化, 并作用于其信号通路的下游, 诱导白血病细胞凋亡; 同时通过抑制 MAPK 通路中 ERK, 从而促使白血病细胞进一步分化为正常造血细胞^[6]。我

¹南昌大学第一附属医院(南昌, 330006)

通信作者: 黄瑞滨, E-mail: rbhuang69@163.com

们应用索拉非尼治疗1例早期治疗反应不良的FLT3-ITD阳性AML患者,治疗后骨髓达到部分缓解,使其获得了骨髓移植的机会,现报告如下。

1 病例资料

患者,女,42岁,因发热3d于2010年12月13日来我院就诊,查血常规白细胞计数 $39.4 \times 10^9/L$,血红蛋白102 g/L,血小板计数 $186 \times 10^9/L$,幼稚细胞82%,收入我院血液科住院治疗。骨髓细胞学检查提示:原始粒细胞82%,AML-M₂骨髓像。免疫分型提示:急性非淋巴细胞白血病(M₂),R3 79.94%,CD7 28%,CD13 86.15%,CD33 97.8%,CD34 55.35%,CD38 72.43%,CD64 74.79%,HLA-DR 35.75%,CD10、CD19、CD3、CD14、CD133均阴性,CD45弱表达,FLT3/ITD基因突变阳性。染色体检查:分裂中期细胞数20个,核型:46,XX。肺部CT提示:右肺下叶左肺舌叶背段斑片状影,考虑肺部感染,双侧胸腔积液。入院后给予广谱抗感染治疗。12月17日根据患者身高162 cm,体重50 kg,体表面积1.533 m²,给予IA(去甲氧柔红霉素20 mg d1,10 mg d2~3,阿糖胞苷150 mg d1~7)方案化疗。2011年1月4日复查骨髓细胞学检查提示:原始粒细胞86%,急性非淋巴细胞白血病未缓解骨髓像。1月5日给予MA(米托蒽醌10 mg d1~3,阿糖胞苷1000 mg q12 h d1~3)方案再次诱导化疗,1月11日骨髓细胞学示原始粒细胞67.5%。1月13日给予CAG(阿克拉霉素10 mg d1~8,阿糖胞苷20 mg q12 h d1~14,粒细胞集落刺激因子300 μg qd)方案化疗,2月23日复查骨髓细胞学示原始粒细胞13.5%,FLT3/ITD基因突变阳性。3月16日骨髓原始粒细胞63%。3月30日给予AACG(阿克拉霉素15 mg d1~8,阿糖胞苷150 mg d1~7,环磷酰胺600 mg d2,5,粒细胞集落刺激因子300 μg d0~14)方案化疗。4月14日骨髓原始粒细胞51.5%。随后开始服用FLT3受体抑制剂索拉非尼治疗,0.4 g,2次/d,持续服用30 d,用药期间患者未出现皮疹、腹泻、血压升高,以及手掌或足底部发红、疼痛、肿胀或水疱等不良反应。6月13日复查骨髓细胞学示原始粒细胞17%,急性非淋巴细胞白血病部分缓解骨髓像。6月29日复查骨髓细胞学示原始粒细胞18%,急性非淋巴细胞白血病部分缓解骨髓像。7月18日行异基因外周血造血干细胞移植,9月2日复查骨髓常规检查未见明显异常,染色体核型:46,XY。FLT3、c-kit、NPM1均阴性。于异基因外周血干细胞移植术后37 d出院。此后,定期复查骨髓细胞学、FLT3/ITD基因突变均正常。

2 讨论及文献复习

FLT3基因是Ⅲ型受体酪氨酸激酶家族成员的原癌基因,定位于染色体13q12,全长约100 kb,共

包含24个外显子,其蛋白产物定位于细胞膜上,由胞外区、跨膜区、胞内区三部分组成。胞外区的5个免疫球蛋白样结构是FLT3配体的结合域,跨膜区是激酶不连续作用域,ITD常存在于其附近的近膜区,胞内区2个分开的激酶结构域是酪氨酸激酶的催化区域,点突变常出现于此。正常情况下,受体酪氨酸激酶的近膜区和结构域具有自我抑制功能,使激酶处于一种非活性构象。而当近膜区长度突变或结构域活性回路替代突变时,导致配体非依赖性磷酸化,激活下游的效应因子RAS/RAF/MEK/ERK、STAT5、PI3K/Akt,导致细胞增殖紊乱,凋亡受抑;同时FLT3-ITD可抑制C/EBPα和Pu.1的表达,阻滞髓源细胞分化^[7]。

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。其中索拉非尼在体内的半衰期最长(约为30 h),且它的代谢产物对FLT3-ITD也有抑制作用,可不同程度地降低白血病细胞比例,甚至有个别患者用索拉非尼单药治疗后可达到完全缓解^[8-9]。在具有FLT3突变的AML小鼠模型中,索拉非尼可降低白血病负荷,延长小鼠生存期;随后的I期临床试验中,索拉非尼治疗FLT3-ITD阳性的患者,有效率达100%,外周血及骨髓幼稚细胞分别下降50%、27%^[10]。而一些临床研究对索拉非尼治疗难治、复发的FLT3-ITD阳性的白血病患者也进行了可行性报道。2009年加拿大国家癌症研究所对索拉非尼治疗AML进行了多中心随机I期临床试验,其中38例难治、复发以及首次诱导后未完全缓解的AML患者给予索拉非尼治疗后,虽然完全缓解率仍较低,但随着药物剂量增加,多数患者外周血及骨髓中的幼稚细胞数量明显减少^[11]。Metzelder等^[11]报道11例FLT3-ITD阳性的难治性AML患者在接受索拉非尼治疗后,有6例能够进行造血干细胞移植,同时在移植后继续服用索拉非尼,达到了长期的完全缓解。Safaian等^[9]报道1例FLT3-ITD突变阳性AML患者移植后2次复发且常规化疗无效,使用索拉非尼治疗后获得分子生物学完全缓解。这些都表明索拉非尼能有效减少FLT3-ITD阳性患者的外周血和骨髓中幼稚细胞数量,提高FLT3-ITD阳性患者的完全缓解率,以增加异体移植的机会,并在移植后坚持服药可以降低移植后的复发率。本研究中的1例FLT3-ITD阳性患者,持续未缓解时接受索拉非尼治疗1个疗程后,患者骨髓原始细胞数从51.5%下降至17%,获得了骨髓移植的机会,移植后FLT3-ITD突变转阴,移植后未复发。该患者在服用索拉非尼期间,未见明显不良反应。同时临床试验表明,每日给予患者索拉非尼400 mg时,患者耐受性

良好,并未出现索拉非尼常见的不良反应,如手足综合征、疲乏、腹泻、皮疹、高血压、脱发、食欲下降等^[12]。

由于 AML 发病机制涉及多条通路,各通路之间存在相互影响;且使用多激酶抑制剂后可能出现耐药细胞的选择性克隆增加,从而导致继发性耐药,疾病缓解率降低。故索拉非尼单药治疗的疗效并不完全有效且持续时间有限,而将索拉非尼与其他常规化疗药物联合使用,可实现更好的临床效果。Ravandi 等^[13]对 51 例患者(FLT3-ITD 阳性 15 例,FLT3-WT 36 例)给予阿糖胞苷(1.5 g/m², d1~4, 60 岁以上者 3 d)、去甲氧柔红霉素(12 mg/m², d1~3)、索拉非尼(400 mg, bid, d1~7)联合治疗,结果 38 例(74.5%)患者达到完全缓解,其中包括 14 例(93.3%)FLT3-ITD 阳性的患者和 24 例(66.7%)FLT3-WT 患者。

与此同时,选择性 FLT3 抑制剂的临床应用仍有多方面的问题:①绝大多数 AML 除 FLT3 活性突变外,同时还有其他突变,FLT3 抑制剂有可能消灭携带有 FLT3 突变的 AML 恶性克隆,但使不携带 FLT3 突变的 AML 恶性克隆存活和扩增;②不同的突变类型对不同的药物敏感度存在差异,不同突变类型的 FLT3 其活性位点的构型差异使之对药物的亲和力存在不同,即作用于 ATP 结合位点的小分子抑制剂可能对近膜区的所有 ITD 突变有效,但不一定对所有活性回路突变有效,因此有必要检测 FLT3 小分子抑制剂对活性回路突变的有效性;③目前研制的 FLT3 抑制剂没有一种是真正特异针对 FLT3 的,它们往往同时作用于其他酪氨酸激酶,故对这些药物的毒性尚需进一步评价;④已经陆续发现了一些原发性或继发性的 FLT3 抑制剂耐药,药物降解和细胞输出加速,位于 ATP 结合位点的点突变可能参与了耐药机制。因此白血病的发病机制、病理性 FLT3 信号转导途径及靶向抑制剂的临床应用,有待进一步深入研究,从而为治疗难治、复发的 FLT3-ITD 阳性 AML 患者提供一个新的、有效的化疗方案。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王云贵,刘旭辉,梁毅,等.FLT3 基因表达水平及内部串联重复突变与急性髓系白血病的关系及临床意义[J].中华血液学杂志,2008,29(11):741-745.
- [3] 王莉红,周春林,张新伟,等.FLT3 基因内部串联重复突变与急性白血病的关系及临床意义[J].中华血液学杂志,2004,25(7):393-396.
- [4] KOTTARIDIS P D,GALE R E,FREW M E,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.
- [5] MESHINCHI S,WOODS W G,STIREWALT D L,et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Blood,2001,97:89-94.
- [6] ZHANG W,KONOPLEVA M,SHI Y X,et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia[J]. J Natl Cancer Inst,2008,100:184-198.
- [7] CHOUDHARY C,MULLER-TIDOW C,BERDEL W E,et al. Signal transduction of oncogenic Flt3[J]. Int J Hematol,2005,82:93-99.
- [8] PRATZ K W,SATO T,MURPHY K M,et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML[J]. Blood,2010,115:1425-1432.
- [9] SAFAIAN N N,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,2009,33:348-350.
- [10] 马亮,马一盖. FLT3-ITD 突变检测及其临床意义[J]. 中日友好医院学报,2011,25(3):178-180,184.
- [11] 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.
- [12] 管考鹏,马建辉,孙燕.索拉非尼的毒副作用及处理[J].癌症进展,2007,5(4):370-373,345.
- [13] 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,2010,28:1856-1862.

(收稿日期:2013-10-15)