

## • 病例报告 •

吉列替尼联合 VAA 方案治疗 FLT3-ITD 突变的难治性  
急性髓系白血病 1 例并文献复习\*李可昕<sup>1</sup> 盘婉盈<sup>1</sup> 吴少杰<sup>1</sup> 黄宇贤<sup>1</sup>

[关键词] FLT3-ITD 突变; FLT3 抑制剂; 难治性急性髓系白血病; 维克特拉; 吉列替尼

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.012

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

Gilteritinib combined with VAA regimen in the treatment of refractory acute  
myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation and literature review

**Summary** The clinical and laboratory characteristics of a patient with refractory acute myeloid leukemia combined with FLT3-ITD positive were reported. The patient received gilteritinib combination therapy. After treated with the combination of gilteritinib and VAA (venetoclax plus azacitidine and low-dose cytarabine) regimen, the patient achieved complete remission and obtained the time to complete the hematopoietic stem cell transplant. No serious adverse events were observed during oral gilteritinib or venetoclax, suggesting that gilteritinib combined with VAA regimen is safe and effective in the treatment of refractory acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation.

**Key words** FLT3-ITD mutation; FLT3 inhibitors; refractory acute myeloid leukemia; venetoclax; gilteritinib

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种造血组织的恶性克隆性疾病,其特征是骨髓中异常的原始细胞累积,而正常的血细胞生成障碍。其中伴有人 FMS 样酪氨酸激酶 3 突变 (human FMS-like tyrosine kinase 3 mutant, FLT3<sup>mut+</sup>) 的 AML 是业界公认的难治性白血病,常规化疗缓解率仅 30%,耐药率及复发率极高,是现今 AML 治疗面临的大难题<sup>[1-2]</sup>。FLT3 又称干细胞酪氨酸激酶 1 (stem cell tyrosine kinase-1, STK-1),属于 III 型受体酪氨酸激酶家族,位于染色体 13q12,是原癌基因。配体依赖性 FLT3 刺激激活下游信号通路,该通路负责造血干细胞的存活、成熟和增殖<sup>[3]</sup>。FLT3 突变包括 2 种主要类型,跨膜区域的内部串联重复序列 (FLT3 internal tandem duplications, FLT3-ITD) 突变和酪氨酸激酶结构域点突变 (FLT3 tyrosine-kinase domain, FLT3-TKD) 突变。这两种类型的突变都会导致 FLT3 的非配体依赖性磷酸化,进而激活其下游的 RAS 和磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)/丝-苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 等信号传导通路,导致白血病细胞的异常增殖和分化<sup>[4]</sup>。在成人 AML 中,约 30% 的患者 FLT3-ITD 阳性,对常规化疗的完全缓解率 (complete remission, CR) 不足 50%,2 年生存 (overall

survival, OS) 约 29%,中位 OS 时间为 6.5 个月,因此,FLT3<sup>mut+</sup> 是 AML 的一个独立预后不良因素,预后极差<sup>[5]</sup>。我院最近 1 例 FLT3-ITD 突变的难治性 AML 患者应用二代 FLT3 抑制剂吉列替尼 (gilteritinib) 联合 bcl-2 抑制剂维克特拉 (venetoclax)、阿扎胞苷与低剂量阿糖胞苷方案化疗后,起病 13 个月以来第 1 次达到 CR,为桥接异基因造血干细胞移植赢得时间,现报告如下。

## 1 病例资料

患者,女,59 岁,因“乳腺癌术后随访发现贫血”于 2017 年 8 月就诊于某三甲医院,骨穿涂片:骨髓增生明显活跃,可见 26% 原始粒细胞,符合 AML (M4) 骨髓像;流式免疫分型:原始幼稚细胞占 46.4%;HLA-DR (+),CD33 (+),CD13 (+),CD117 (+),CD34 (-),MPO (+),CD10 (-),CD56 (-),CD19 (-);AML-ETO 阴性,67 种预后基因:WT1 (+),染色体核型正常。诊断为:AML (M4,高危)。因患者个人原因未予以正规化疗,羟基脲维持治疗 10 个月,期间反复于当地医院输血治疗。后因胸闷气促加重于 2018 年 6 月 5 日至某三甲医院就诊,骨髓涂片:AML,原始细胞占 28%,外周血占 26%。骨髓流式细胞术:原幼稚细胞占 46.4%,非 M3。突变基因定量检测:FLT3-ITD 20%;FLT3-D835Y 3%。WT1 阳性。因患者要求使用低强度方案,遂给予地西他滨方案第 1 次化疗 5 d;2018 年 7 月 2 日复查骨穿,骨髓形态:骨髓增

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No:81302372)

<sup>1</sup>南方医科大学珠江医院 (广州,510280)

通信作者:黄宇贤, E-mail:hyx6610@163.com

生活跃,原始细胞占52.5%,外周血占75.0%。骨髓流式细胞术示61.24%原始幼稚细胞。2018年7月14日给予低剂量阿糖胞苷方案第2次化疗14d,期间出现肠道感染,给予抗生素(具体用药不详)治疗后感染控制。2018年8月9日外周血涂片原始幼稚细胞占30%。后于某三甲医院就诊,2018年8月14日骨髓形态:骨髓增生明显活跃,原始细胞占27.5%。2018年8月28日给予FLAG(氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>d1~6+阿糖胞苷2 g/m<sup>2</sup>d2~6+粒细胞集落刺激因子300 μg/m<sup>2</sup>)方案第3次化疗。化疗期间出现发热,合并肺部感染,后突发胸闷气促,考虑左侧胸腔积液,胸水流动式可见1%髓系肿瘤细胞,给予强效广谱联合抗感染后症状好转。2018年9月复查骨穿,骨髓形态:骨髓增生活跃,原始细胞占50.5%。骨髓流式细胞术:检测原始/幼稚髓系细胞为23.7%。LAIP特征:CD117(+),CD34(-),CD33(+),HLA-DR(+),CD10(-),CD19(-),CD56(-),CD13(+),CD11b(-)。检测到FLT3-ITD突变频率45%;WT1突变频率30.4%。未缓解。2018年10月6日给予地西他滨、吡柔比星、阿糖胞苷行第4次化疗,患者拒绝骨穿。11月22日给予HA(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷)方案行第5次化疗,期间服用索拉菲尼及米喹妥林治疗,未规律服药。直到12月19日外院复查外周血涂片示41%原始细胞,疾病未缓解。后患者因发热于12月21日就诊于我院,复查骨穿,骨髓形态:骨髓增生明显减低,原幼稚细胞占46%。骨髓流式示:检出57.29%恶性髓系原始细胞,表达HLA-DR,CD4dim,CD13,CD33,CD38,CD117,CD123,部分表达CD36。染色体正常。FLT3-ITD突变频率:90%。WT1 39.7%。考虑到患者伴有乳腺癌,属于二次肿瘤,体质较弱,既往化疗方案无效,故我们采用VAA方案化疗,于12月24日起给予Venetoclax(400 mg/d)+阿扎胞苷(100 mg/d,d1-7)+阿糖胞苷(50 mg/d,d1~14),即VAA方案,行第6次化疗。2019年1月9日复查骨穿,骨髓流式细胞术:检出12.2%恶性髓系原始幼稚细胞。提示疾病部分缓解状态。因患者FLT3-ITD突变,且突变频率高达90%,患者既往已使用第一代FLT3抑制剂索拉菲尼和米喹妥林无效,故启用二代FLT3抑制剂吉列替尼(120 mg/d)联合VAA方案再次分子靶向化疗,7天后全血细胞减少,达到Ⅳ级骨髓抑制,因此减量为80 mg/d,并以此剂量继续维持21d,过程顺利。2019年2月27日复查骨穿,骨髓形态:骨髓增生减低,原幼稚细胞占2%。骨髓流式细胞术未见明显原始幼稚细胞。第一次达到骨髓CR。提示吉列替尼联合VAA方案治疗FLT3-ITD突变的难治性AML有效,治疗期间除骨髓抑制外,未出现

心力衰竭、重症肺炎、腹泻、皮疹、高血压、脱发等并发症,肝肾功能、凝血功能也未见明显异常。

## 2 讨论及文献复习

根据《2017年版复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南》认定难治性AML诊断如下:经过标准方案治疗2个疗程无效的初治病例;CR后经过巩固强化治疗后12个月内复发者;12个月后复发但经过常规化疗无效者;2次或多次复发者,髓外白血病持续存在者。而目前对于治疗方案尚未达到共识,一般遵循五大原则:①使用无交叉耐药的新药组成联合化疗方案;②中、大剂量的阿糖胞苷组成的联合方案;③造血干细胞移植;④使用耐药逆转剂;⑤新的靶向治疗药物、生物治疗<sup>[6]</sup>。此例患者经多次化疗,包括挽救性FLAG方案化疗,仍未获得缓解,符合难治性白血病诊断。患者既往已使用第一代FLT3抑制剂索拉菲尼及米喹妥林联合多种化疗药物靶向化疗,包括联合VAA方案后也未获得CR,故我们选择了第二代FLT3抑制剂吉列替尼联合VAA方案的治疗策略,符合缓解疾病特点和体质条件。应用吉列替尼联合VAA方案,患者耐受性良好,疾病获得CR。目前国内尚未见使用第二代FLT3抑制剂吉列替尼的病例报道。

吉列替尼是FLT3和AXL受体激酶的强效和高选择性I型抑制剂,具有抗FLT3-ITD和FLT3-D835TKD突变受体的活性,吉列替尼也是美国FDA批准的首个治疗复发性或难治性FLT3基因变异型AML药物<sup>[7]</sup>。目前吉列替尼已被NCCN指南列为FLT3突变AML的二线用药,但在国内尚未上市。Perl等<sup>[8]</sup>主持的一项1~2期临床研究(NCT02014558)试验中,所有FLT3(ITD/D835)突变复发/难治性AML患者中接受了吉列替尼剂量递增的队列研究,结果显示所有剂量下均可观察到抗白血病效应,吉列替尼单药耐受性良好,单药使用缓解率达40%。Perl等<sup>[9]</sup>主持ADMIRAL III期临床试验,旨在比较吉列替尼单药治疗组(120 mg 每日1次)与补救化疗组(MEC、FLAG-IDA、低剂量阿糖胞苷、阿扎胞苷)在FLT3突变复发难治性AML患者中的疗效,最新结果显示,吉列替尼组患者的OS(9.3个月)明显高于化疗组(5.6个月),吉列替尼组和化疗组的中位无事件生存率分别为2.8个月和0.7个月( $P=0.0830$ ),与化疗组相比,FLT3抑制剂吉列替尼组的OS明显较好、缓解率更高,且有更良好的安全性。

目前对于FLT3突变的难治性白血病多数主张联合治疗,如靶向药物联合化疗、双靶向药物联合治疗及靶向药物联合CAR-T细胞治疗等<sup>[10]</sup>。国内外许多新药联合化疗方案的临床试验正在进行中:①吉列替尼+阿扎胞苷:Gorcea等<sup>[11]</sup>主持的

吉列替尼联合阿扎胞苷与阿扎胞苷单药治疗无法耐受标准化疗 FLT3 突变的 AML 患者的 3 期临床试验目前正在进行中；②维克特拉+阿扎胞苷：DiNardo 等<sup>[12]</sup> 主持的 1 项 I b 期临床试验 (NCT02203773) 提供了维克特拉联合低甲基化药物(阿扎胞苷或地西他滨)用于不适合标准化疗的难治/复发 AML 患者可能获益, 数据显示总有效率为 76%。③吉列替尼+维克特拉: Abbrive 公司正在开展的一项多中心, 开放标签的 1b 期研究 (NCT03625505), 用于评估维克特拉与吉列替尼联合治疗复发/难治性 AML 的安全性和有效性；④FLT3 抑制剂+FLT3-CAR-T: 酪氨酸激酶抑制剂可诱导 FLT3 突变 AML 细胞增加 FLT3-ITD 激酶的表面表达, 用 FLT3 定向 CAR-T 细胞进行免疫治疗, 可产生协同增强的抗白血病作用<sup>[13]</sup>。这些临床试验研究为 FLT3 突变的难治性 AML 开辟了新的治疗方案, 有待结果进一步公布。

靶向治疗是难治性白血病未来方向, 越来越多的分子靶向药物应用于临床, 并可联合不同方案, 使患者获得短期缓解, 能够有机会桥接造血干细胞移植, 从而获得长期生存机会。国外临床研究显示, 分子靶向药物联合化疗是一种安全、有效的治疗手段, 我们也期待吉列替尼、维克特拉在国内早日上市, 相信在不久的将来, 难治性 AML 的窘境将得到解决。

#### 参考文献

- [1] Liang CA, Chen L, Wahed A, et al. Proteomics Analysis of FLT3-ITD Mutation in Acute Myeloid Leukemia Using Deep Learning Neural Network[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(1): 119-126.
- [2] 盘婉盈, 李可昕, 黄宇贤. 吉列替尼治疗 FLT3 突变急性髓系白血病研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(11): 807-810.
- [3] Kenins L, Gill JW, Hollander GA, et al. Flt3 ligand-receptor interaction is important for maintenance of early thymic progenitor numbers in steady-state thymopoiesis[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(1): 81-90.
- [4] Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719827310.
- [5] Ma J, Dunlap J, Paliga A, et al. DNMT3A co-mutation is required for FLT3-ITD as an adverse prognostic indicator in intermediate-risk cytogenetic group AML[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(8): 1938-1948.
- [6] Schlenk RF, Muller-Tidow C, Benner A, et al. Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(6): 467-473.
- [7] 夏训明. 美国 FDA 批准 Xospata (gilteritinib) 治疗 FLT3 基因变异型急性髓细胞白血病[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(6): 713-713.
- [8] Perl AE, Altman JK, Cortes J. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): E711-E711.
- [9] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [10] Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(1): 27-37.
- [11] Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(20): 1995-2004.
- [12] DiNardo CD, Pratz KW, Letai A. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 216-228.
- [13] Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerretter T, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3(-)ITD(+) AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1168-1179.

(收稿日期: 2019-05-07)