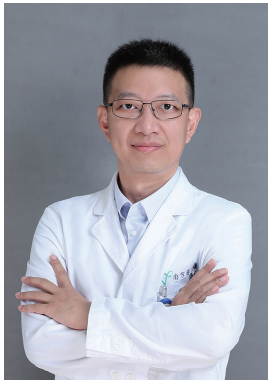


## 索拉非尼在急性髓系白血病中的应用\*

张钰<sup>1</sup> 姚足容<sup>1</sup> 余国攀<sup>1</sup>

**专家简介:**张钰,2001年毕业于第一军医大学七年制,内科血液病专业,硕士学位,副主任医师。现任南方医科大学南方医院血液内科急性髓系白血病(AML)亚专科主任。率先建立并实施 AML 规范化诊疗路径及基于分子遗传学与微小残留病动态危险分层的 AML 个体化治疗体系,获得国内国际同行认可。目前担任中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组委员,中国老年医学会血液学分会常务委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液学专委会委员,中国抗癌协会肿瘤血液专委会委员,中国抗癌协会 CACA 指南编委及认证医师,广东省老年保健协会血液病专业委员会副主任委员,广东省预防医学会血液肿瘤专业委员会常务委员,广东省抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员,广东省医学会内科学分会委员,广东省医学会血液病学会白血病学组委员。*Blood* 杂志中文版青年编委。以主要研究者(PI)身份承担 AML 国际国内及研究者发起的多中心临床研究 23 项。在 *Clin Cancer Res*、*Blood Cancer J*、*JAMA Netw Open*、*J Intern Med*、*Signal Transduct Target Ther* 等杂志发表 SCI 文章 17 篇。2019 年被评为广州市实力中青年医师,2020 年被评为羊城好医生。

**[摘要]** 随着多种靶向药物的问世,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)逐渐进入靶向治疗时代。其中索拉非尼作为一种以靶向 FLT3-ITD 为主的多激酶抑制剂,在 AML 治疗中得到广泛应用,主要用于 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 的治疗,特别是移植后的维持治疗。另外,鉴于索拉非尼的多激酶抑制特征,也有不少研究尝试将其用于 FLT3 野生组 AML 的治疗。本文综述了索拉非尼在 AML 中的治疗应用及相关研究进展。

**[关键词]** 急性髓系白血病;索拉非尼

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.005

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Therapeutic application of sorafenib in acute myeloid leukemia

ZHANG Yu YAO Zurong YU Guopan

(Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

Corresponding author: ZHANG Yu, E-mail: scidzy@163.com

**Abstract** With the emergence of a variety of targeted drugs, acute myeloid leukemia(AML) has gradually entered an era of targeted therapy. As a multikinase inhibitor, mainly targeting FLT3-ITD, sorafenib is widely used in the treatment of AML, and it is mainly used for FLT3-ITD mutated AML, especially for the maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Besides, based on its multikinase inhibition, many studies have also tried to use sorafenib for the treatment of AML with FLT3-WT. Therefore, this review summarizes the therapeutic application and the progress of sorafenib in AML with FLT3-ITD mutation or FLT3-WT.

**Key words** acute myeloid leukemia; sorafenib

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度异质性血液系统恶性疾病,其临床表现和预后与遗传学异常密切相关<sup>[1]</sup>。遗传学异常已被作为指导 AML 预后分层和靶向治疗的

重要指标。多种靶向药物相继问世并成功应用于临床治疗,改变了 AML 的治疗模式和预后,如 BCL-2 抑制剂维奈克拉的问世改变了 unfit-AML 患者的命运,FLT3 抑制剂联合化疗策略显著延长

\*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2021YFC2500300、2021YFC2500302)

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院血液科(广州,510515)

通信作者:张钰,E-mail:scidzy@163.com

引用本文:张钰,姚足容,余国攀.索拉非尼在急性髓系白血病中的应用[J].临床血液学杂志,2024,37(5):306-311.

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.005.

了FLT3突变AML患者的远期生存等。靶向联合方案已被国内外指南推荐用于AML的一线和挽救治疗<sup>[2-3]</sup>。AML已经进入靶向药物治疗时代。

索拉非尼是一种多激酶抑制剂,最初报道靶向抑制BRAF、RET、KIT、VEGFR、Ras/Raf、PDGF等<sup>[4]</sup>,被FDA批准用于肝细胞癌、分化型甲状腺癌和肾细胞癌的治疗。后来临床前和临床研究均发现该化合物可以靶向抑制FLT3-ITD<sup>[5-6]</sup>。虽然目前索拉非尼尚未获得治疗FLT3-ITD<sup>+</sup>AML的适应证,但已被广泛用于该亚组患者的治疗,尤其在移植后维持治疗中显现出独特的优势。另外,作为多激酶抑制剂,索拉非尼还被用于FLT3野生组AML的治疗,同样显示出较好的抗白血病效应。本文总结了索拉非尼在AML治疗中的应用,强调了其在移植后维持治疗的重要地位及目前相关的研究进展。

### 1 索拉非尼在FLT3-ITD<sup>+</sup>AML中的应用

FLT3突变是最常见的基因突变,发生在约30%的新诊断AML中,包括近膜区内部串联重复突变(ITD)和“活化环”处点突变(TKD),其中ITD突变最为常见,发生率达15%~30%,与AML的不良预后相关;TKD突变相对少见,发生率7%左右,在AML中的预后意义尚不明确<sup>[2,7]</sup>。FLT3已被证明是一个极为重要的治疗靶点,各种FLT3抑制剂不断涌现并部分成功应用于临床。米喹妥林<sup>[8]</sup>或奎扎替尼<sup>[9]</sup>联合化疗可改善新诊断FLT3突变AML患者的总生存(OS),吉瑞替尼<sup>[10]</sup>或奎扎替尼<sup>[11]</sup>较传统挽救化疗显著提高了难治/复发(R/R)-FLT3突变AML的治疗反应和生存;FLT3抑制剂维持治疗可降低FLT3突变AML患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的复发,延长生存<sup>[12-16]</sup>。FLT3突变AML进入了分子靶向全程化治疗的模式。

索拉非尼作为一种FLT3抑制剂,在FLT3-ITD<sup>+</sup>AML也进行了较多的治疗探索。2008年一项临床前研究<sup>[5]</sup>报道了索拉非尼具有靶向FLT3-ITD抗AML作用。随后多项I期临床研究<sup>[6,17]</sup>证实了索拉非尼的抗FLT3-ITD<sup>+</sup>AML效应,单药治疗可以让部分患者获得治疗反应,但临床反应率低以及反应持续时间短是单药治疗的最大瓶颈。因此,临床上进行了一系列索拉非尼联合化疗模式的探索。

#### 1.1 索拉非尼联合强化疗治疗新诊断FLT3-ITD<sup>+</sup>AML

在新诊断的FLT3-ITD<sup>+</sup>AML中,Ravandi等<sup>[18]</sup>报道的I/II期临床研究确定了索拉非尼400mg,2次/d的安全有效剂量,年轻患者在传统“7+3”方案诱导的同时加入索拉非尼,获得完全缓解/完全缓解伴血小板计数不完全恢复率高达

93%。随后一项回顾性研究<sup>[19]</sup>报道了强化疗联合索拉非尼相较单纯化疗提高了FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者的治疗反应率,特别是高等位基因比率FLT3-ITD突变患者的获益尤为显著;不管后期是否桥接allo-HSCT,均可改善患者生存,但桥接移植患者的生存获益更为显著。我们中心的研究结果<sup>[20-22]</sup>进一步支持了以上结论,还发现ITD长片段插入的患者可以从索拉非尼治疗中获益显著<sup>[20]</sup>;另外移植前后均加入索拉非尼治疗患者的生存获益优于单纯移植前或后加入索拉非尼的患者<sup>[22]</sup>。前瞻性随机对照临床(RCT)研究(SORAML研究纳入18~60岁患者<sup>[23-24]</sup>,AAML1031研究纳入儿童患者<sup>[25]</sup>)进一步支持了强化疗联合索拉非尼给年轻FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者带来生存获益,但主要是延长了无事件生存率(EFS)和无复发生存(RFS),OS获益并不显著。但强化疗联合索拉非尼治疗FLT3-ITD<sup>+</sup>AML的临床获益仍存在争议。近期ALLG报道了一项RCT研究<sup>[26]</sup>,比较了强化疗联合索拉非尼与安慰剂治疗年轻(18~65岁)新诊断FLT3-ITD<sup>+</sup>AML,结果显示联合索拉非尼并没有改善EFS的主要终点,缓解率和OS在2组间差异也无统计学意义,该研究并不支持在未经筛选的FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者中移植前常规使用强化疗联合索拉非尼。另一项RCT研究<sup>[27]</sup>显示,在老年AML患者(>60岁)中,在“7+3”方案基础上加用索拉非尼并未给患者带来治疗获益反而增加早期死亡风险(死亡率为17%)。因此,关于索拉非尼联合强化疗在新诊断FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者中的治疗价值,目前尚存在争议,临床应用需要进一步筛选获益人群。

#### 1.2 索拉非尼联合化疗或靶向药物治疗R/R-FLT3-ITD<sup>+</sup>AML

在R/R-FLT3突变AML患者中,虽然吉瑞替尼<sup>[10]</sup>或奎扎替尼<sup>[11]</sup>单药治疗相较传统挽救化疗显著提高了反应率并改善OS,但目前联合治疗是一种趋势。研究显示吉瑞替尼与BCL-2抑制剂维奈克拉<sup>[28]</sup>或维奈克拉+阿扎胞苷<sup>[29]</sup>联合应用可能进一步提高患者的疗效。前期研究<sup>[7-8]</sup>显示索拉非尼单药治疗的疗效并不理想,后续研究显示索拉非尼联合阿扎胞苷可使46%(完全缓解/完全缓解伴血液学计数不完全恢复43%)的患者获得治疗反应<sup>[30]</sup>,联合高三尖杉酯碱可使76.9%(完全缓解/完全缓解伴血液学计数不完全恢复71.8%)的患者获得治疗反应<sup>[31]</sup>。我们中心也尝试将索拉非尼与化疗(FLAG、CAG方案)联合治疗R/R-FLT3-ITD<sup>+</sup>AML,13/16例患者获得完全缓解,为后期桥接移植创造了较好的条件,移植后2年OS率高达75.0%±10.8%,无病生存率为50.5%±13.7%<sup>[32]</sup>。最近,我们中心又将索拉非尼与维奈

克拉+阿扎胞苷+高三尖杉酯碱(VAH)方案联合治疗 R/R-FLT3-ITD<sup>+</sup> AML, 有 82.4% 的患者获得治疗反应, 其中 76.5% 为复合完全缓解, OS 长达 18.1 个月, EFS 为 11.4 个月, 耐受性良好<sup>[33]</sup>。以上结果提示索拉非尼联合靶向或化疗药物挽救治疗 R/R-FLT3 突变 AML 的疗效值得期待, 且安全性良好。

### 1.3 索拉非尼用于移植后维持治疗

大量前瞻性和真实世界研究显示, FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 患者 allo-HSCT 后接受 FLT3 抑制剂维持治疗可以显著降低复发和延长 OS<sup>[12-16]</sup>, 因此国内外指南均推荐 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 患者 allo-HSCT 后接受 FLT3 抑制剂维持治疗<sup>[2-3]</sup>, 其中索拉非尼在维持治疗方面的地位重要。

2013 年一项 1 期临床研究<sup>[12]</sup>显示, 移植后索拉非尼维持治疗是安全的, 在 200~400 mg bid 剂量下患者具有良好的耐受性。随后我们进行的一项回顾性研究表明<sup>[13]</sup>, allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗可减少复发并改善生存。2020 年 SORMAIN 研究<sup>[14]</sup>和我们中心<sup>[15]</sup>前瞻性 RCT 研究进一步证实了 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 患者 allo-HSCT 后接受索拉非尼维持治疗可显著降低复发和延长 OS, 且耐受性良好。近期我们中心<sup>[16]</sup>报道了索拉非尼维持治疗的长期随访结果, 显示索拉非尼组有更长的 5 年 RFS 率(70.0% vs 49.0%)和更低的累积复发率(CIR)(15.0% vs 36.3%), 进一步证实了索拉非尼在移植后维持治疗的重要性。近期我们中心<sup>[34]</sup>进一步揭示了索拉非尼维持治疗的获益人群, 发现携带 NPM1 和(或)DNMT3A、信号通路激活及 DNA 甲基化相关基因突变的患者对索拉非尼治疗反应较好, 而携带 CEBPA、髓系转录因子或抑癌基因相关突变的患者反应较差, 为索拉非尼的精准维持用药提供了重要依据。

索拉非尼维持治疗的机制, 除了靶向抑制 FLT3-ITD 外, 还可能通过免疫活化途径发挥抗白血病作用。Mathew 等<sup>[35]</sup>研究发现索拉非尼通过触发 IL-15 分泌活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞促进免疫抗白血病效应。因此, 有专家提出可以将索拉非尼应用于包括 FLT3 野生组 AML 在内的患者 allo-HSCT 后的维持治疗<sup>[36]</sup>。基于此, 我们中心已经开展了索拉非尼应用于 FLT3 野生组 AML 患者 allo-HSCT 后的维持治疗的 RCT 临床研究(NCT04674345)。另外有研究报道索拉非尼可诱导移植后复发 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 的持续应答<sup>[37]</sup>, 进一步证实了索拉非尼免疫激活增强移植抗白血病作用。

关于索拉非尼移植后维持治疗的剂量, 大多数研究<sup>[12, 14-15]</sup>选择 200~400 mg, 2 次/d, 根据患者耐受性调整。关于维持治疗的起始时间, 在早期 I 期

临床研究<sup>[12]</sup>中, 索拉非尼在移植后 45~120 d 开始; 在 SORMAIN 研究<sup>[14]</sup>中, 移植后 60~100 d 逐渐递增使用索拉非尼; 在我们中心<sup>[15]</sup>, 索拉非尼在移植后 30~60 d 开始使用。关于维持治疗的时长, SORMAIN 研究<sup>[14]</sup>建议索拉非尼连续治疗 24 个月或直至复发或无法耐受为止; 在我们的研究中<sup>[15]</sup>, 索拉非尼维持治疗至移植后第 180 天。2020 年欧洲血液和骨髓移植协会指南建议<sup>[38]</sup>, 移植后索拉非尼维持治疗应该在疾病评估后尽早开始, 特别是对于微小残留病(MRD)阳性患者, 维持时间推荐为 24 个月, 剂量推荐为 MRD 阴性的患者 200 mg, 2 次/d, MRD 阳性的患者 400 mg, 2 次/d, 根据耐受性调整。

## 2 索拉非尼在 FLT3 野生组 AML 中的应用

作为多激酶抑制剂, 索拉非尼除了靶向 FLT3, 还可以靶向抑制 BRAF、RET、KIT、VEGFR、Ras/Raf、PDGF 等<sup>[4]</sup>, 另外还具有 T 细胞免疫活化作用<sup>[35]</sup>。因此, 索拉非尼还被应用于 FLT3 阴性 AML 的治疗。

### 2.1 索拉非尼联合强化疗治疗新诊断 FLT3 阴性 AML

在 SORAML 研究中<sup>[23-24]</sup>, 除了纳入了 FLT3-ITD 突变患者, 同时纳入了野生组患者, 虽然最终 OS 获益不显著, 但是化疗联合索拉非尼相较于对照组, 不管是否有 FLT3-ITD 突变, 均可显著延长患者的 EFS 和 RFS。最近一项 1/2 期临床研究<sup>[39]</sup>将索拉非尼加入 CLAG-M 方案治疗年轻新诊断 AML, MRD<sup>-</sup> 患者的完全缓解率达 83%, 4 周死亡率为 2%, 1 年 OS 率为 80%, EFS 率为 76%; 在缓解率和生存方面, FLT3 突变和野生组均差异无统计学意义; 与 CLAG-M 治疗组比较, 加入索拉非尼可显著改善患者的 OS( $HR=0.24, P=0.023$ )和 EFS( $HR=0.16, P=0.003$ ), 但这种生存获益仅限于 ELN 中危组。因此, 鉴于索拉非尼的泛靶点抑制作用以及以上临床试验的成功经验, 将索拉非尼与强化疗联合治疗 FLT3 阴性 AML 值得尝试, 但同样需要筛选获益人群, 应该在临床试验框架下进行相关探索。

### 2.2 索拉非尼用于髓外白血病治疗

在真实世界中, 亦有不少个案报道索拉非尼单药或联合化疗成功治疗 FLT3 阴性 AML 的患者, 特别是中枢神经系统白血病(CNSL)的治疗。Yang 等<sup>[40]</sup>报道索拉非尼治疗 2 例难治复发 FLT3-ITD 阴性 AML, 其中 1 例为中枢复发, 使用索拉非尼治疗后均有效。我们中心<sup>[41]</sup>也报道了一项 2 期临床研究索拉非尼联合标准化疗治疗难治性 CNSL, 26 例患者中 23 例获得治疗反应, 其中 21 例为完全缓解; 15 例 FLT3 阴性 AML 患者中 12 例获得完全缓解。因此, 有专家提出可将索拉

非尼用于 CNSL 的治疗<sup>[42]</sup>。索拉非尼成功治疗 FLT3 阴性 AML,包括 CNSL,除了与多激酶抑制、T 细胞免疫功能活化有关外,还可能与其能突破血脑屏障<sup>[43]</sup>、促发肿瘤相关巨噬细胞促炎活性继而增强 NK 细胞抗肿瘤活性<sup>[44]</sup>等有关,具体机制有待进一步探索。

### 2.3 索拉非尼用于核结合因子 AML 治疗

KIT 突变在核结合因子(CBF)-AML 中高表达并影响疾病预后<sup>[3]</sup>,另外 80%以上的 CBF-AML 患者存在 c-Kit 基因高表达,其 c-Kit 蛋白酪氨酸激酶活性也明显增强<sup>[45]</sup>。因此,c-Kit 是 CBF-AML 的一个潜在治疗靶点。鉴于索拉非尼可以靶向 KIT 以及非 FLT3 依赖性其他作用机制,我们中心尝试将索拉非尼联合化疗治疗新诊断 CBF-AML,并注册了 RCT 临床研究(NCT05404516)。前期纳入 64 例新诊断 CBF-AML 患者,3 个疗程后,索拉非尼联合化疗组的主要分子学缓解率(79.3% vs 46.9%, $P=0.009$ )和完全分子学缓解率(62.1% vs 28.1%, $P=0.009$ )均显著高于单纯化疗组,该研究结果在 2022 年美国血液学年会上进行口头交流(Abstract 830)。因此,索拉非尼在 CBF-AML 中的应用价值值得进一步探索。

### 3 索拉非尼的耐药和不良反应

尽管索拉非尼联合治疗或单药维持治疗的疗效总体上令人鼓舞,但耐药仍是影响疗效的最大挑战。在我们的研究中,FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 患者移植后索拉非尼维持治疗 1 年的 CIR 为 7.0%<sup>[15]</sup>,5 年 CIR 为 15.0%<sup>[16]</sup>。在 SORMAIN 研究<sup>[14]</sup>中,中位随访 41.8 个月,索拉非尼维持治疗组的 CIR 为 10/43(23.3%)。索拉非尼的耐药机制主要与 FLT3 突变对特定 FLT3 抑制剂不敏感或存在激活的替代生存途径导致原发耐药;继发性耐药包括克隆演变,主要是丢失 FLT3 克隆或获得耐药性突变、自分泌 FLT3 信号、FLT3 过表达、骨髓微环境保护、自噬增加、下游或旁路信号通路活化等<sup>[4,46]</sup>。探索新型 FLT3 抑制剂或多靶点联合治疗是目前克服 FLT3 抑制剂耐药的主要策略<sup>[4,47]</sup>。我们的基础研究也发现骨髓微环境或获得耐药基因突变可以增加 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 细胞自噬诱发对 FLT3 抑制剂的耐药<sup>[48]</sup>,靶向 BTK 抑制自噬可以克服 FLT3 抑制剂的耐药<sup>[49]</sup>;另外对索拉非尼耐药的 FLT3-ITD<sup>+</sup> AML 细胞高表达 BCL-2,维奈克拉可以靶向抑制 BCL-2 表达增强索拉非尼的抗白血病效应<sup>[50]</sup>。

关于索拉非尼的不良反应,总体上安全性良好。SORMAIN<sup>[14]</sup>和我们的研究<sup>[15]</sup>均显示,与安慰剂组比较,索拉非尼维持治疗组的血液学和非血液学不良反应均差异无统计学意义。索拉非尼与强化疗联合一线治疗新诊断患者的研究<sup>[24-27]</sup>显示,

索拉非尼治疗可能出现包括手足综合征、腹泻、骨髓抑制和严重感染风险增加等不良反应,甚至可能增加诱导死亡。因此,索拉非尼和强化疗联合治疗中需要警惕索拉非尼的安全性问题,特别是在老年患者中。

近年来,随着更加精准的监测技术、FLT3 抑制剂和 allo-HSCT 等诊治手段应用到 FLT3 突变 AML 的全程管理中,其预后已经有了长足的改善<sup>[51]</sup>。索拉非尼作为一种以靶向 FLT3-ITD 为主的多激酶抑制剂以及其独特的免疫活化作用,在 FLT3-ITD 突变和野生组 AML 患者的治疗中均显现出了良好的抗白血病活性,尤其在移植后患者维持治疗中起到了预防复发、改善生存的重要作用。但常规使用索拉非尼联合强化疗治疗新诊断 AML 尚存在一定争议,需要进一步探索合适的联合用药模式以及获益的疾病亚型;同时移植后索拉非尼维持治疗的最佳起始时间、持续时间和精准获益人群仍需要进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults; 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia (version 3) [EB/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) (2023).
- [3] 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(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9):705-712.
- [4] Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions[J]. *Leukemia*, 2020, 34:682-696.
- [5] 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.
- [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.
- [7] Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group[J]. *Blood*, 2002, 100:4372-4380.
- [8] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):454-464.

- [9] Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10388):1571-1583.
- [10] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (18): 1728-1740.
- [11] Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia(QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7):984-997.
- [12] Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (12): 2042-2048.
- [13] Xuan L, Wang Y, Chen J, et al. Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(8):1674-1681.
- [14] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2993-3002.
- [15] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1201-1212.
- [16] Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(8):e600-e611.
- [17] Pratz KW, Cho E, Levis MJ, et al. A pharmacodynamic study of sorafenib in patients with relapsed and refractory acute leukemias [J]. *Leukemia*, 2010, 24 (8):1437-1444.
- [18] 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.
- [19] Sasaki K, Kantarjian HM, Kadia T, et al. Sorafenib plus intensive chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed, FLT3-internal tandem duplication mutation-positive acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2019, 125(21):3755-3766.
- [20] Chen F, Sun J, Yin C, et al. Impact of FLT3-ITD allele ratio and ITD length on therapeutic outcome in cytogenetically normal AML patients without NPM1 mutation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (4): 740-748.
- [21] Xuan L, Wang Y, Chen J, et al. Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(8):1674-1681.
- [22] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer*, 2018, 124 (9): 1954-1963.
- [23] Rollig C, Serve H, Huttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16:1691-1699.
- [24] Röllig C, Serve H, Noppeney R, et al. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial [J]. *Leukemia*, 2021, 35(9): 2517-2525.
- [25] Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia; A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18):2023-2035.
- [26] Loo S, Roberts AW, Anstee NS, et al. Sorafenib plus intensive chemotherapy in newly diagnosed FLT3-ITD AML: a randomized, placebo-controlled study by the ALLG [J]. *Blood*, 2023, 142(23):1960-1971.
- [27] 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; 31:3110-3118.
- [28] Daver N, Perl AE, Maly J, et al. Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (35):4048-4059.
- [29] Short NJ, Daver N, Dinardo CD, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 26;JCO2301911.
- [30] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2

- study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation[J]. *Blood*, 2013, 121:4655-4662.
- [31] Zhang C, Lam SSY, Leung GMK, et al. Sorafenib and omacetaxine mepesuccinate as a safe and effective treatment for acute myeloid leukemia carrying internal tandem duplication of Fms-like tyrosine kinase 3[J]. *Cancer*, 2020, 126(2):344-353.
- [32] 张钰,宣丽,范志平,等. 索拉非尼作为挽救性治疗在难治复发性FLT3突变阳性急性髓系白血病中的临床应用研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4):292-296.
- [33] Yu S, Zhang Y, Yu G, et al. Sorafenib plus triplet therapy with venetoclax, azacitidine and homoharringtonine for refractory/relapsed acute myeloid leukemia with FLT3-ITD: A multicenter phase 2 study[J]. *J Intern Med*, 2024, 295(2):216-228.
- [34] Shao R, Zhang Y, He J, et al. Impact of genetic patterns on sorafenib efficacy in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multi-center, cohort study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):348.
- [35] Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24:282-291.
- [36] Romero D. Sorafenib prevents AML relapse after allo-HSCT[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(10):591.
- [37] Bazarbachi A, Labopin M, Battipaglia G, et al. Sorafenib improves survival of FLT3-mutated acute myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation: a report of EBMT acute leukemia Working Party [J]. *Haematologica*, 2019, 104:e398-e401.
- [38] Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6):1507-1516.
- [39] Halpern AB, Rodriguez-Arbolí E, Othus M, et al. Phase 1/2 study of sorafenib added to cladribine, high-dose cytarabine, G-CSF, and mitoxantrone in untreated AML[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(17):4950-4961.
- [40] Yang N, Gu Z, Liu Z, et al. Sorafenib as a Salvage Therapy in FLT3-ITD Negative Relapse/Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(10):1489-1494.
- [41] Chen X, Huang J, Xu N, et al. A phase 2 study of sorafenib combined with conventional therapies in refractory central nervous system leukemia [J]. *Cancer*, 2022, 128(11):2138-2147.
- [42] Liu S, Wang Y. Diagnosis and management of adult central nervous system leukemia[J]. *Blood Sci*, 2023, 5(3):141-149.
- [43] Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21:1027-1031.
- [44] Sprinzl MF, Reisinger F, Puschnik A, et al. Sorafenib perpetuates cellular anticancer effector functions by modulating the crosstalk between macrophages and natural killer cells [J]. *Hepatology*, 2013, 57:2358-2368.
- [45] Wang YY, Zhou GB, Yin T, et al. AML1-ETO and C-KIT mutation/overexpression in t(8;21) leukemia: implication in stepwise leukemogenesis and response to Gleevec[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(4):1104-1109.
- [46] Joshi SK, Nechiporuk T, Bottomly D, et al. The AML microenvironment catalyzes a stepwise evolution to gilteritinib resistance[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7):999-1014.
- [47] Yang T, Hu M, Qi W, et al. Discovery of Potent and Orally Effective Dual Janus Kinase 2/FLT3 Inhibitors for the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia and Myeloproliferative Neoplasms[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(22):10305-10320.
- [48] Xu D, Chen Y, Yang Y, et al. Autophagy activation mediates resistance to FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):300.
- [49] Zhang W, Yu G, Zhang H, et al. Concomitant targeting of FLT3 and BTK overcomes FLT3 inhibitor resistance in acute myeloid leukemia through the inhibition of autophagy[J]. *Haematologica*, 2023, 108(6):1500-1514.
- [50] Xu X, Ma W, Qiu G, et al. Venetoclax Overcomes Sorafenib Resistance in Acute Myeloid Leukemia by Targeting BCL2[J]. *Biology(Basel)*, 2023, 12(10):1337.
- [51] 张钰,邵若洋,刘启发. FLT3突变急性髓系白血病的全程管理[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):303-308.

(收稿日期:2024-03-20)