

吉列替尼治疗FLT3突变的复发或难治性急性髓系白血病的应用研究*

饶洋

(南阳医学高等专科学校第一附属医院 血液内科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 观察吉列替尼治疗Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3) 突变型复发或难治性急性髓系白血病 (AML) 的效果及安全性。**方法** 本文为前瞻性研究, 选择南阳医学高等专科学校第一附属医院2020年6月至2022年4月期间收治的85例FLT3突变型AML患者为研究对象, 经数字表法将其分为常规组 (42例) 和试验组 (43例), 常规组实施AMI常规化疗, 试验组采用吉列替尼辅助治疗, 所有患者治疗后均开展为期1年随访, 比较两组患者的近期疗效及远期预后。**结果** 在不同治疗方案下, 试验组治疗1个周期后、2个周期后、3个周期后的 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 分别为 (5.25 ± 1.33) mg/L、 (3.31 ± 1.27) mg/L、 (2.66 ± 0.41) mg/L, 均低于常规组 [(6.31 ± 2.05) mg/L、 (4.49 ± 1.88) mg/L、 (3.12 ± 0.72) mg/L]; 试验组的治疗总有效率为88.37% (38/43), 高于常规组69.05% (29/42), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组随访期间的中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS) 分别为 (7.72 ± 2.36) 个月、 (10.45 ± 2.28) 个月, 均高于常规组 [(6.41 ± 1.25) 月、 (9.11 ± 2.72) 月]; 试验组病情复发率及死亡率分别为23.26% (10/43)、16.28% (7/43), 均低于常规组 [38.10% (16/42)、30.95% (13/42)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组的毒副反应发生率为46.51% (20/43), 略高于常规组42.86% (18/42), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 吉列替尼辅助常规化疗能改善FLT3突变型AML患者的近期疗效及远期预后, 此联合疗法未明显增强副反应发生风险, 具有一定推广价值。

关键词: Fms样酪氨酸激酶3; 急性髓系白血病; 吉列替尼; 一线化疗; 临床应用
中图分类号: R979.1

Application of gilteritinib in treatment of recurrent or refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation*

RAO Yang

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: **[Objective]** To observe the efficacy and safety of gilteritinib in the treatment of recurrent or refractory FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML). **[Methods]** This article is a prospective study of 85 patients with FLT3 mutant AML admitted between June 2020 and April 2022. The grouping method was the number table method, and the enrolled patients were divided into the conventional group (42 cases) and the experimental group (43 cases). The conventional group received routine AMI chemotherapy, while the experimental group received adjuvant treatment with gilteritinib. All patients underwent a one-year follow-up after treatment to compare the short-term efficacy and long-term prognosis of the two groups of patients. **[Results]** Under different treatment regimens, after 1 cycle, 2 cycles, and 3 cycles of treatment, $\beta 2$ -MG levels in the experimental group were 5.25 ± 1.33 mg/L, 3.31 ± 1.27 mg/L, and 2.66 ± 0.41 mg/L, respectively, lower than those in the conventional group (6.31 ± 2.05 mg/L, 4.49 ± 1.88 mg/L, and 3.12 ± 0.72 mg/L). The remission rate of the experimental group after treatment was 88.37% (38/43), which was higher than that of the conventional group (69.05%, 29/42) ($P < 0.05$). During the follow-up period, the PFS and OS of the experimental group were 7.72 ± 2.36 months and 10.45 ± 2.28 months, respectively, which were higher than those of the conventional group (6.41 ± 1.25 months and 9.11 ± 2.72 months). The recurrence rate and mortality rate of the experimental group were 23.26% (10/43) and 16.28% (7/43), respectively, which were lower than those of the conventional group [38.10% (16/42) and 30.95% (13/42)] ($P < 0.05$). The incidence of drug-related side effects in the experimental group was 46.15% (20/43), slightly higher than 42.86% (18/42) in the conventional

group ($P>0.05$). **【Conclusion】** Gileitinib combined with conventional chemotherapy can improve the short-term efficacy and long-term prognosis of FLT3 mutant AML patients. This combination therapy does not significantly increase the risk of side effects and has certain promotional value.

Keywords: Fms like tyrosine kinase 3; acute myeloid leukemia; gileitinib; first line chemotherapy; clinical application

急性髓细胞白血病 (AML) 为一种以髓细胞异常增生、分化为主要发病特征的恶性、克隆性血液疾病, 因机体造血功能低下, 此类患者循环系统中可蓄积大量未成熟的造血前体细胞, 并出现不同程度的感染、贫血或出血症状^[1]。Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 为一种可调节白血病母细胞存活或分化的跨膜酪氨酸激酶, 相关数据显示, 临床约有 30% 的 AML 患者可存在 FLT3 基因突变, 其中主要包括 FLT3 酪氨酸激酶结构域 (TKD) 及 FLT3 跨膜区内部串联重复 (ITD) 突变两种类型, 前者可影响 7% 左右 AML 患者, 后者可影响 30% 左右 AML 患者^[2-3]。目前临床尚未明确 FLT3 基因突变的具体原因, 但考虑与 AML 患者化疗期间产生的耐药反应相关^[4]。与普通 AML 患者相比, FLT3 基因突变的 AML 患者对传统化疗方案的敏感性较差, 经标准一线化疗治疗后, 此类患者 3 年内生存率仍不足 20%^[5]。吉列替尼为美国食品药品监督管理局批准用于治疗 FLT3 基因突变, 以及复发、难治性 AML 的第二代 FLT3 抑制剂, 作为一种格列吡嗪的衍生物, 此药可对 TKD 及 ITD 激活突变的 FLT3 产生选择性的抑制效果^[6]。本研究旨在观察吉列替尼治疗 FLT3 突变型复发或难治性 AML 的效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文为前瞻性研究, 病例纳入南阳医学高等专科学校第一附属医院 2020 年 6 月至 2022 年 4 月收治的 85 例 FLT3 突变型 AML 患者, 经数字表法将其分为常规组 (42 例) 和试验组 (43 例)。常规组中男 22 例, 女 20 例, 年龄 20~60 岁, 平均 (40.23 ± 5.16) 岁, 诊断类型^[7]: 25 例为复发型, 17 例为难治型, FLT3 基因突变类型^[8]: 12 例为 FLT3-TKD 突变, 30 例为 FLT3-ITD 突变, 入院时卡氏评分 (KPS)^[9] 基线值 70~80 分, 平均 (75.25 ± 5.36) 分; 试验组中男 22 例, 女 21 例, 年龄 22~58 岁, 平均 (41.16 ± 5.23) 岁, 诊断类型: 23 例为复发型, 20 例为难治型, FLT3 基因

突变类型: 13 例为 FLT3-TKD 突变, 30 例为 FLT3-ITD 突变, 入院时 KPS 评分基线值 72~78 分, 平均 (75.33 ± 5.22) 分, 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本次研究已获得医院伦理委员会批准 (2212Q)。

纳入标准: ①入组患者均符合 AML 诊断要点, 经评估确认为复发、难治性 AML; ②符合靶向治疗指征; ③入院时 KPS 评分基线值均 ≥ 70 分, 预计生存周期 ≥ 1 年; ④均知情、同意参与此次研究。

排除标准: ①其他类型恶性肿瘤者; ②有感染性疾病或免疫缺陷性疾病者; ③有其他血液学疾病或凝血机制障碍者; ④精神状态不佳或存在认知障碍者。

1.2 方法

常规组入院后均采用 VAA 方案继续化疗, 用药包括维奈克拉、阿扎胞苷、阿糖胞苷, 首日取 100 mg 维奈克拉 (AbbVie Ireland NL B. V., HJ20200054, 50 mg) 口服, 1 次/天, 第 2 天用药剂量增加至 200 mg/次, 1 次/天, 第 3~7 天按 400 mg/次, 1 次/天服药; 第 1~7 天按 100 mg 次, 1 次/天剂量口服阿扎胞苷 (正大天晴药业集团, H20193278, 100 mg); 第 1~14 天按 50 mg/次, 1 次/天剂量经皮下注射阿糖胞苷 (浙江海正药业, H20054695, 100 mg/mL), 14 d 为一个疗程, 连续治疗 3 个周期后评估疗效。试验组采用予以吉列替尼 (Astellas Pharma Inc., HJ20210009, 40 mg) 辅助治疗, 按 120 mg/次, 1 次/天剂量口服本品, 7 d 为 1 个周期, 其余化疗方案同常规组, 连续治疗 3 个周期后评估疗效。

每次治疗结束后即转入普通病房, 需每日应用紫外线照射病房至少 30 min 进行消毒, 后予以患者服用托烷司琼 (湖北舒邦药业有限公司, H20060696, 50 mg) 止吐, 予以浓度为 1% 的聚维酮碘溶液 (成都永安制药有限公司, H51020113, 200 mL) 漱口, 予以高额锰酸溶液坐浴预防肛周感染, 同时予以服用阿莫西林 (华北制药股份有限公司, H13020729, 0.125 g) 等广

谱抗生素进行常规抗感染治疗，密切关注患者血象，若血红蛋白（Hb）水平不足 60 g/L、血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$ 需及时予以血小板输注治疗。所有患者治疗 3 个周期后，开展为期 1 年随访。

1.3 观察指标

①比较两组治疗前后的 $\beta 2$ 微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）变化情况。评估方法：以 2 mL 外周静脉血为检测样本，按 3 000 r/min、半径 0.5 cm 离心 5 min 后，经酶联免疫吸附试验检测，检测设备为 Thermo Varioskan LUX 多功能酶标仪（上海赛默飞世尔，沪械注准 20182400073），分别于治疗前、1 个周期、2 个周期、3 个周期后等不同时间点检测，治疗后 $\beta 2$ -MG 水平越低越好。②比较两组治疗后的总有效率。评估方法：参考《血液病诊断及疗效标准》^[10] 相关内容。若治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且可停止输血时即可判定为完全缓解（CR），若未达到 CR 标准但经血象检查可见原始幼稚髓细胞占比在 5%~20% 以内时判定为部分缓解（PR），若治疗后未达到 CR 或 PR 标准时及判定为治疗失败（NR），取 CR、PR 百分比之和为总有效率。③比较两组治疗后的生存情况。评估方法：评估指标包括中位无进展生存期（PFS）、中位总生存期（OS），自随机分化开始，任何原因导致患者病情进展记录为 PFS，任何原因导致患者死亡记录为 OS^[11]。④随访期间，比较两组病情复发率及死亡率，及血细胞减少（血小板、中性粒细胞、白细胞）、消化道反应（腹胀腹泻、恶心呕吐）、脏器功能异常（心、肝、肾等）等毒副反应发生情况，并根据 NCI-CTCAE^[12] 比较两组患者的毒副反应分级情况。

1.4 统计学方法

数据均采用软件 SPSS22.0 处理，计数资料以百分率（%）表示，用 χ^2 检验，等级资料用比率 Z 值检验，计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的 $\beta 2$ -MG 水平比较

两组治疗前 $\beta 2$ -MG 水平，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；在不同治疗方案下，试验组治疗 1 个周期后、2 个周期后、3 个周期后的 $\beta 2$ -MG 水平均低于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的 $\beta 2$ -MG 水平比较
($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	1 个周期后	2 个周期后	3 个周期后
试验组	43	10.22 $\pm$ 2.34	5.25 $\pm$ 1.33 [†]	3.31 $\pm$ 1.27 [†]	2.66 $\pm$ 0.41 [†]
常规组	42	10.35 $\pm$ 2.28	6.31 $\pm$ 2.05 [†]	4.49 $\pm$ 1.88 [†]	3.12 $\pm$ 0.72 [†]
<i>t</i>		0.259	2.835	3.398	3.630
<i>P</i>		0.796	0.006	0.001	0.001

注：[†]与治疗前比较， $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗总有效率比较

试验组治疗后的总有效率 88.37%（38/43）高于常规组 69.05%（29/42），差异有统计学意义（ $Z = 2.180$, $P = 0.029$ ），见表 2。

表 2 两组患者治疗有效率比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	NR	总有效率
试验组	43	30(69.77)	8(18.60)	5(11.63)	38(88.37)
常规组	42	24(57.14)	5(11.90)	13(30.95)	29(69.05)

2.3 两组患者生存情况比较

随访期间，试验组的中位 PFS、中位 OS 均高于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 3 两组患者生存情况比较 ($\bar{x} \pm s$, 个月)

组别	<i>n</i>	中位 PFS	中位 OS
试验组	43	7.72 $\pm$ 2.36	10.45 $\pm$ 2.28
常规组	42	6.41 $\pm$ 1.25	9.11 $\pm$ 2.72
<i>t</i>		3.187	2.464
<i>P</i>		0.002	0.016

2.4 两组患者预后情况比较

随访期间，试验组的病情复发率及死亡率均低于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 4 两组患者预后情况比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	病情复发率	死亡率
试验组	43	10(23.26)	7(16.28)
常规组	42	16(38.10)	13(30.95)
χ^2		5.178	5.965
<i>P</i>		0.023	0.015

2.5 两组患者毒副反应发生情况比较

随访期间，试验组的毒副反应发生率 46.51%（20/43）略高于常规组 42.86%（18/42），差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.270$, $P = 0.604$ ），见表 5。

表 5 两组患者毒副反应发生情况比较 [n(%)]

组别	n	血细胞减少		消化道反应		脏器功能异常		合计
		I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	
试验组	43	4(9.30)	2(4.65)	5(11.63)	1(2.33)	5(11.63)	3(6.98)	20(46.51)
常规组	42	4(9.52)	1(2.38)	4(9.52)	2(4.76)	5(11.90)	2(4.76)	18(42.86)

3 讨论

FLT3 基因突变为 AML 患者的常见基因突变类型，由于对传统化疗方案的敏感性较差，此类患者极易进展为复发、难治性 AML。目前临床针对复发、难治性 AML 多采取含阿扎胞苷、阿糖胞苷在内的去甲基化治疗，但上述疗法的不良反应大，部分患者可因发生严重骨髓抑制而死亡^[13]。FLT3 抑制剂为治疗 FLT3 突变型 AML 的主要靶向药，目前已被批准用于临床的 FLT3 抑制剂主要包括索拉非尼、吉列替尼等，前者为第一代 FLT3 抑制剂，能通过作用于酪氨酸激酶受体（TKI）而抑制 FLT3 等多种激酶活性，但作为一种多靶点 TKI，索拉非尼治疗 FLT3 阳性 AML 患者的效果并不理想^[14-15]。吉列替尼为第二代 FLT3 抑制剂，与索拉非尼相比，此药对 TKD、ITD 激活突变型 FLT3 具有选择性抑制作用，脱靶效应小，能有效抑制突变相关的癌细胞增殖、存活^[16]。

β2-MG 为一种非主要组织相容性复合物编码的轻链部分，主要有淋巴细胞产生，在多种恶性血液系统疾病中均可呈高水平表达。研究指出，AML 患者的白血病细胞抗原致敏淋巴细胞数增加会促使 β2-MG 合成速度加快、合成数量增加，其表达水平与 AML 的病情进展及预后均有密切关联^[17]。本研究结果显示，试验组治疗后的治疗 1 个周期后、2 个周期后、3 个周期后的 β2-MG 水平均低于常规组。FLT3 为一种被造血干细胞、前体细胞的跨膜配体激活的受体酪氨酸激酶，FLT3 活化可促使细胞增殖、分化，当 TKD、ITD 基因突变则可导致 FLT3 过度活化及造血干细胞恶性增生^[18]。相关细胞试验表明，吉列替尼对野生型 FLT3 及 ITD 突变 FLT3 的半数抑制浓度在 0.7~5 nmol/L 不等，但通过酶谱试验得知，此药对 AXL 受体酪氨酸激酶也有一定抑制效果，而 AXL 可调节 FLT3 活性，即吉列替尼能通过直接、间接抑制 FLT3 激活而增加 AML 患者的临床获益^[19]。故本研究中，试验组治疗后的总有效率较常规组更高。目前尚未见其他学者开展吉列替尼治疗复发、难治性 FLT3 突变 AML 的临床对照试验，但

李可昕等^[20]通过应用吉列替尼治疗 1 例 FLT3-ITD 突变的难治性 AML 后结果显示，此病例治疗 21 d 后首次达到 CR，提示吉列替尼联合 VVA 治疗效果显著，随患者治疗期间发生了骨髓抑制，但未并发其他症状，其肝、肾、凝血功能均未见明显异常。本研究中，试验组治疗后的中位 PFS、中位 OS 均高于常规组，提示吉列替尼对延长 FLT3 突变的复发、难治性 AML 生存周期也有积极影响。虽然吉列替尼也有一定毒副作用，但两组随访期间的毒副反应发生率差异无统计学意义，提示吉列替尼在增强 AML 患者治疗效果同时，未明显增加用药风险。

综上所述，吉列替尼能下调 FLT3 突变复发、难治性 AML 患者的 β2-MG，对提升治疗效果、延长生存周期均有积极意义，联合应用此药未明显增加药物毒副反应，安全性较高，具有一定推广价值。但本研究所选研究例数较少，且研究重在观察患者的近期疗效及远期预后，尚未对吉列替尼的药理作用进行深入探讨，未来临床可依据本研究成果，通过开展动物实验或细胞试验进一步探讨吉列替尼的作用机制。

参 考 文 献

[1]

PELCOVITS A, NIROULA R. Acute myeloid leukemia: a review [J]. R I Med J, 2020, 103(3): 38-40.

[2]

姚一帆, 杨博, 田雅茹, 等. 急性髓细胞白血病患者对 FMS 样酪氨酸激酶 3 抑制剂的耐药机制及治疗现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2023, 46(1): 7-12.

[3]

DAVER N, SCHLENK RF, RUSSELL NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. Leukemia, 2019, 33(2): 299-312.

[4]

郭丽萍, 侯丽虹. FMS 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复序列突变阳性急性髓系白血病研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(6): 379-384.

[5]

贾祝霞, 卢绪章, 蔡晓辉, 等. 急性髓系白血病中 FLT3-ITD 突变的共存基因突变分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(8): 459-463.

[6]

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.

[7]

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志,

- 2021, 42(8): 624-627.
- [8] 唐宇宏, 王育丽, 司阳, 等. 伴 fms 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复突变的急性早幼粒细胞白血病患者初次诱导临床特点研究[J]. 上海医学, 2021, 44(6): 405-408.
- [9] BARBETTA C, ALLGAR V, MADDOCKS M, et al. Australia-modified Karnofsky Performance Scale and physical activity in COPD and lung cancer: an exploratory pooled data analysis[J]. BMJ Support Palliat Care, 2022, 12(e6): e759-e762.
- [10] 高婷. PDCA 护理管理对白血病患者经外周静脉置入中心静脉导管护理效果的影响: 评《血液病诊断及疗效标准(第 4 版)》[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 后插 1.
- [11] 张巧艳, 吕夏晔, 王艳芝, 等. 急性白血病患者化疗间隔时间与预后的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 709-714.
- [12] TAN AC, MCCRARY JM, PARK SB, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-patient-reported outcomes compared with NCI-CTCAE grade[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(12): 4771-4777.
- [13] 郭璐, 熊辉霞. FLT3 突变在急性髓系白血病中的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3): 922-926.
- [14] 万云霞, 石静云, 吴涛. FMS 样酪氨酸激酶 3 抑制剂治疗急性髓细胞白血病的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(5): 369-375.
- [15] 袁伟, 张世忠, 主鸿鹄. FLT3 抑制剂治疗急性髓系白血病患者研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(4): 507-514.
- [16] JANSSEN M, SCHMIDT C, BRUCH PM, et al. Venetoclax synergizes with gilteritinib in FLT3 wild-type high-risk acute myeloid leukemia by suppressing MCL-1[J]. Blood, 2022, 140(24): 2594-2610.
- [17] 丁晨. C 反应蛋白、乳酸脱氢酶和 β 2-微球蛋白检测对急性白血病患者治疗预后评估中的价值[J]. 系统医学, 2022, 7(20): 17-20, 25.
- [18] DAVER N, VENUGOPAL S, RAVANDI F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(5): 104.
- [19] 朱文婷, 白秋江. FLT3 突变型急性髓性白血病的靶向治疗药物吉列替尼[J]. 中国药业, 2020, 29(3): 74-77.
- [20] 李可昕, 盘婉盈, 吴少杰, 等. 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[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(3): 202-204.

(方丽蓉 编辑)