

病例报告

FLT3 抑制剂单药治疗儿童泛耐药难治性 急性髓系白血病 1 例报告

潘静 杨君芳 童春容

(河北燕达医院陆道培血液肿瘤中心血液免疫科, 河北 廊坊 065201)

患儿, 女, 4岁, 主因发热 2 d 于 2013 年 9 月就诊于当地儿童医院, 入院白细胞 $195.15 \times 10^9/L$, 骨髓细胞学及流式免疫分型确诊为急性单核细胞白血病 M5。当地医院先后给予高三尖杉、标准 DA、IA 及 FLAG 方案进行治疗未能缓解, 每次化疗前复查骨髓涂片示骨髓增生 II ~ III 级, 原始 + 幼稚单核细胞比例在 17%~80.5% 之间。为进行异基因造血干细胞移植, 患儿于 2014 年 3 月转入我院。入院时体查: 神清, 精神可, 消瘦面容, 轻度贫血貌, 肝脾肋下未及, 余未见异常。入院时血常规示: WBC $6.1 \times 10^9/L$, HGB 108 g/L, PLT $182 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示: 骨髓增生 I 级, 原始 + 幼稚单核细胞占 87%, 成熟单核细胞占 2.5%, 粒系占有核细胞 5.5%, 红系占有核细胞 4.5%, 外周血涂片可见原始细胞占 43%。细胞化学染色: 过氧化物酶染色 (POX) 呈弱阳性, 糖原染色 (PAS) 呈阴性, 非特异性酯酶染色 (NSE) 呈阴性。流式细胞术检测骨髓免疫分型: 83.99% 细胞 (占骨髓非红系有核细胞百分比) 表达 CD117、HLA-DR、CD34 和 CD96, 不表达 CD7、CD56、CD19、CD64、CD300e 和 CD14 为恶性幼稚髓系细胞。染色体核型: 46, XX[14], 另见一核型为: 46, XX, t(1; 2)(p36.1; q33)^[1]。预后相关的髓系白血病骨髓细胞突变基因检测: FLT3-ITD 突变阳性, ASXL1 突变、CEBPA 突变、DNMT3A 突变、IDH1/2 突变、KIT 突变、NPM1 突变、PHF6 突变、TET2 突变^[1-4] 均阴性。33 种融合基因 (126

种剪切变异体) 筛查均阴性。确诊为急性单核细胞白血病 M5, 未缓解, FLT3-ITD (+), 高危组。肝肾功能、凝血常规、粪尿常规均正常。胸部 CT 未见异常。

因移植前骨髓幼稚细胞低于 30% 的患儿在我中心行异基因造血干细胞移植 3 年总生存率及无病生存率分别为 62.6% 及 60.2%^[5], 为获得更高移植成功率及治愈率, 患儿入院后立即给予地西他滨 (每日 45 mg/m^2 , $\times 3 \text{ d}$) + 阿糖胞苷 (每日 100 mg/m^2 , $\times 4 \text{ d}$) + 阿克拉霉素 (每日 30 mg/m^2 , $\times 4 \text{ d}$) + 粒细胞集落刺激因子 (每日 $10 \mu\text{g/kg}$, $\times 4 \text{ d}$), 患儿化疗 14 d 后复查骨髓涂片示: 骨髓增生 V 级, 原始 + 幼稚单核细胞占 57%; 外周血涂片可见原始细胞占 3%。提示化疗无效, 后单药口服索拉菲尼 (0.4 g/d , $\times 7 \text{ d}$), 因出现恶心、手足水肿、脱屑等不良反应改用舒尼替尼 (12.5 mg/d , $\times 27 \text{ d}$)。同时, 每日监测血常规, HGB 低于 75 g/L, 给予悬浮红细胞 1U 输注, PLT 低于 $30 \times 10^9/L$, 给予机采 PLT 1 治疗量输注。

患儿口服舒尼替尼 30 d 后复查骨髓涂片示: 骨髓增生 III 级, 原始 + 幼稚单核细胞占 11.5%, 成熟单核细胞占 4%, 粒系占有核细胞 37%, 早幼粒细胞以下阶段可见, 中幼粒细胞比例 10.5%, 红系巨核系各阶段发育可。外周血涂片未见原始细胞。骨髓涂片可见各阶段粒细胞及有核红细胞。骨髓各系均有向下分化的现象。见图 1。

[收稿日期] 2014-05-13; [接受日期] 2014-06-27
[作者简介] 潘静, 女, 硕士, 主治医师。

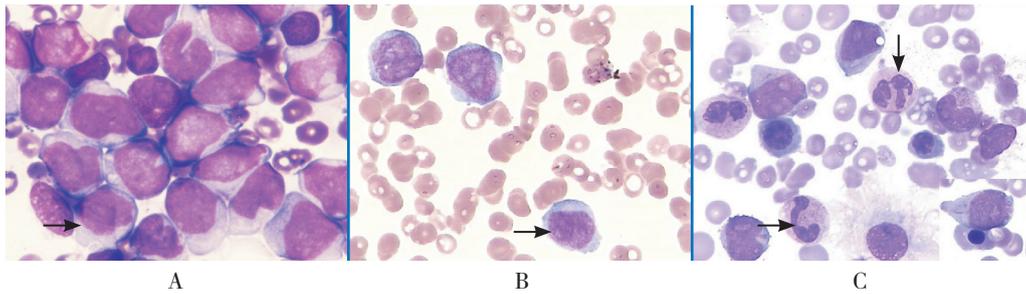


图1 患儿骨髓涂片(瑞氏染色, ×100) A和B分别为患儿化疗前后骨髓图片, 箭头所示为原始细胞, 视野中少见各阶段粒系及红系细胞; C为患儿口服舒尼替尼30 d的骨髓涂片, 箭头所示为杆状粒细胞, 视野中可见较多向下分化的粒细胞及各阶段有核红细胞。

讨论: 急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 是造血系统的恶性克隆性疾病, 目前儿童 AML 治疗 (M3 除外) 依靠蒽环类及中大剂量阿糖胞苷为主的化疗方案获得缓解, 配合异基因造血干细胞移植, 5 年无病生存率在 46%^[6], 但仍有一部分儿童 AML 经过常规化疗, 无法获得缓解, 考虑为原发耐药的难治性白血病^[7]。本文中的患儿发病至今半年余, 曾于外院行 5 个疗程常规化疗均未缓解, 考虑为泛耐药的难治性白血病。

FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 作为酪氨酸激酶受体在造血干/祖细胞的生存和增殖中具有重要作用^[8]。约 30% 的 AML 患儿中存在 FLT3 基因突变, 其中发生在近膜结构域的内部串联重复 (ITD) 发生率最高, 发生 FLT3-ITD 突变的患儿常具备 WBC 高、预后差、迅速对化疗药物耐药及极易复发的特点^[9]。目前 FLT3 激酶抑制剂已作为靶向治疗药物运用于成人 AML 中^[10], 对于原发耐药的 AML 患儿, 检测出 FLT3-ITD 突变基因, 常规化疗无效下, 可尝试给予 FLT3 激酶抑制剂 (索拉菲尼、舒尼替尼) 靶向治疗^[11], 争取达到骨髓缓解, 为异基因造血干细胞移植创造条件, 本文病例正是上述靶向药物治疗的成功案例。从图 1 可见 FLT3 抑制剂有诱导肿瘤细胞向下分化的功能, 与国外报道一致^[12]。患儿口服舒尼替尼 30 d 后行母供女半相合异基因造血干细胞移植, 目前病情稳定, 无不良事件。

近年来靶向药物在白血病治疗, 特别是难治性白血病中的治疗日益受到重视, 从第一代到第三代 TKI 抑制剂、FLT3 抑制剂、多靶点抑制剂、单克隆抗体的使用大幅提高患者的治愈率^[13]。日益完善的 MICM 分型及突变基因、融合基因检测增加了患儿早期靶向位点的检出率, 早期靶向药物的使用, 带给患儿提早获得缓解的可能, 从而提高其治愈率。

[参 考 文 献]

- [1] 刘红星. 肿瘤突变组研究进展和靶向鸡尾酒疗法的美好前景 [J]. 中国处方药, 2013, 11(4): 34-37.
- [2] 杨一宁, 王椿. 成年人正常核型急性髓系白血病基因突变检测研究进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2012, 21(2): 122-125.
- [3] Ravandi F, Patel K, Luthra R. Prognostic significance of alterations in IDH enzyme isoforms in patients with AML treated with high-dose cytarabine and idarubicin [J]. Cancer, 2011, 118(10): 2665-2673.
- [4] 韩聪, 林冬, 艾晓非, 等. 急性髓系白血病 CEBPA 基因突变分析 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7): 566-570.
- [5] 王静波, 吴彤, 达万明, 等. 挽救性异基因造血干细胞移植治疗 45 例复发难治性急性髓系白血病疗效分析 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(6): 467-470.
- [6] 刘兰波. 儿童急性髓系白血病治疗相关进展 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(5): 487-491.
- [7] 陈猛, 张丽, 潘峻. 复发难治性急性髓系白血病诊疗进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(9): 524-527.
- [8] Lowinger TB, Riedl B, Dunsas J, et al. Design and discovery of small molecules targeting raf-1 kinase [J]. Curr Pharm Des, 2002, 8(25): 2269-2278.
- [9] Hayakawa F, Towatari M, Kiyoi H, et al. Tandem-duplicated FLT3 constitutively activates STAT5 and MAP kinase and introduces autonomous cell growth in IL-3-dependent cell lines [J]. Oncogene, 2000, 19(5): 624-631.
- [10] Alvarado Y, Kantarjian HM, Luthra R, et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3-tyrosine kinase domain mutations [J]. Cancer, 2014, 120(14): 2142-2149.
- [11] Hasskarl J. Sorafenib: targeting multiple tyrosine kinases in cancer [J]. Recent Results Cancer Res, 2014, 201: 145-164.
- [12] Levis M1, Allebach J, Tse KF, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML [J]. Blood, 2002, 99(11): 3885-3891.
- [13] 薛华, 王建华, 化罗明. FLT3 抑制剂治疗急性髓系白血病及耐药机制研究进展 [J]. 河北医药, 2013, 35(17): 2656-2659.

(本文编辑: 万静)