

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.0834.002\(2023-10-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.0834.002(2023-10-08))

## FLT3 抑制剂治疗急性髓系白血病的研究进展\*

令狐顺,肖青综述,王利<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院血液内科,重庆 400016)

**[摘要]** 急性髓系白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤,其中 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)基因突变是 AML 常见的基因突变之一,伴 FLT3 基因突变的患者复发率高、预后差,因此 FLT3 成为治疗 AML 最具潜力的靶点之一。目前已有第一代、第二代抑制剂先后进入临床研究,其中米哚妥林(Midostaurin)、吉瑞替尼(Gilteritinib)、奎扎替尼(Quizartinib)已被批准用于 AML 患者的治疗。FLT3 抑制剂与标准化疗药物联合使用可提高疾病缓解率,在后续的维持治疗或移植患者中也有较好疗效,可改善患者的整体预后,但部分患者可出现耐药性,研发新的 FLT3 抑制剂或 FLT3 抑制剂与其他药物联合应用可减少耐药性的产生。该文对常见的 FLT3 抑制剂在 AML 治疗中的研究进展进行综述,以期为临床提供参考。

**[关键词]** 急性髓系白血病;FMS 样酪氨酸激酶 3 抑制剂;靶向治疗;综述

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3658-07

## Advances in the treatment of acute myeloid leukaemia with FLT3 inhibitors\*

LINGHU Shun, XIAO Qing, WANG Li<sup>△</sup>

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Acute myeloid leukaemia (AML) is a highly heterogeneous haematological malignancy, in which FMS like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene mutation is one of the common gene mutations in AML. Patients with FLT3 mutations have a high relapse rate and poor prognosis, making FLT3 one of the most promising targets for the treatment of AML. At present, the first and second generation inhibitors have entered clinical research successively, among which Midostaurin, Gilteritinib, and Quizartinib have been approved for the treatment of AML patients. The combination of FLT3 inhibitors with standard chemotherapeutic drugs can improve the remission rate of the disease, and also have better efficacy in subsequent maintenance therapy or transplant patients, which can improve the overall prognosis of patients. However, some patients may develop drug resistance. Developing new FLT3 inhibitors or combining FLT3 inhibitors with other drugs can reduce the development of drug resistance. This article reviewed the research progress of common FLT3 inhibitors in the treatment of AML, in order to provide reference for clinical practice.

**[Key words]** acute myeloid leukemia; FMS-like tyrosine kinase-3 inhibitor; targeted therapy; review

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是造血系统恶性肿瘤,起源于髓系原始细胞,具有高度异质性,其特征是细胞快速增殖,疾病进展迅速,死亡率<sup>[1]</sup>。目前 AML 的治疗主要采用经典的“3+7”方案。近年来,随着测序技术的飞速发展,人们提高了对 AML 异常分子生物学的认识,各类基于 AML 基因突变的靶向药物的研发和临床应用发展迅速,其中 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase-3, FLT3)基因突变见于约 30% 的成人 AML 患者,是 AML 中最常见的基因突变<sup>[2]</sup>。

FLT3 位于染色体 13q12,属于 III 型受体酪氨酸

激酶家族,主要在骨髓和淋巴的造血干细胞或祖细胞中表达,在成熟细胞中未观察到,其在造血发育早期意义重大<sup>[3]</sup>。FLT3 由 993 个氨基酸组成,包括胞内区、跨膜区和胞外区,其中胞外区由具有免疫球蛋白样的 5 个结构域组成,胞内区由 1 个近膜(juxtamembrane, JM)结构域、2 个酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)结构域及 C 末端结构域组成<sup>[3]</sup>。当 FLT3 受体的胞外区与配体结合后,FLT3 受体二聚体化,其 TK 结构域活化,激活 RAS/RAF/丝裂原激活蛋白激酶的激酶(mitogenactivated protein kinase kinase, MEK)信号通路,在造血前体细胞的增殖、分化中起重要作用。

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM001)。

作者简介:令狐顺(1996—),住院医师,硕士,主要从事血液肿瘤研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liwangls@yahoo.com。

用<sup>[4-5]</sup>。FLT3 最常见的突变类型包括酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)点突变与内部串联重复序列(internal tandem duplications, ITD)突变,其中 FLT3-ITD 突变频率随着年龄的增加而升高,此类患者诱导治疗缓解率低、复发率高,生存期短,预后差,是 AML 常见的预后不良指标之一,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南已推荐所有 AML 患者在诊断时进行 FLT3 检测,并同时行细胞遗传学检测,以确定患者是否可从靶向治疗中受益<sup>[6-8]</sup>。

第一代和第二代抑制剂是根据 FLT3 抑制剂与 FLT3 结合的特异性程度不同而分类。第一代 FLT3 抑制剂对 ITD 或 TKD 突变均具有活性,针对多个靶点,特异性低;第二代抑制剂仅对 ITD 而非 TKD 具有活性,对 FLT3 的亲合力高,特异性强。此外,根据抑制剂与 FLT3 结合时 FLT3 受体的状态不同,又分为 I 型和 II 型抑制剂, I 型抑制剂通过与腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结合位点直接结合而抑制其活性,此时 FLT3 处于活性构象,代表药物包括来他替尼(Lestauritinib)、舒尼替尼(Sunitinib)、米喹妥林(Midostaurin)、克萊拉尼(Crenolanib)及吉瑞替尼(Gilteritinib)等; II 型抑制剂与 ATP 结合位点的疏水性区域结合,抑制其转变为活性状态,此时 FLT3 处于非活性构象,代表药物包括坦度替尼(Tandutinib)、索拉非尼(Sorafenib)、奎扎替尼(Quizartinib)等<sup>[9]</sup>。本文将对 FLT3 抑制剂在 AML 中的进展进行综述,从而更好地指导临床诊疗。

## 1 第一代 FLT3 抑制剂

### 1.1 Midostaurin

Midostaurin 的靶点包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR),属于多靶点酪氨酸激酶抑制剂<sup>[10]</sup>。STONE 等<sup>[11]</sup>的一项 III 期临床试验(RATIFY 试验)纳入 717 例初诊伴 FLT3 突变的 AML 患者(18~59 岁),按 1:1 随机分配至 Midostaurin 联合标准化疗组或标准化疗组,两组的中位总生存期(overall survival, OS)分别为 74.7 和 25.6 个月( $P=0.009$ ),中位无事件生存期(event-free survival, EFS)分别为 8.2 和 3.0 个月( $P=0.002$ )。LARSON 等<sup>[12]</sup>进一步对 RATIFY 试验进行分析发现, Midostaurin 联合标准化疗组的死亡风险及累积复发率低于标准化疗组。另一项 II 期临床试验纳入 440 例初诊伴 FLT3 突变的 AML 患者(18~70 岁),结果显示 Midostaurin 联合标准化疗组的中位 OS(36.2 个月 *vs.* 13.2 个月,  $P<0.001$ )和中位 EFS 均高于仅标准化疗的对照组(13.6 个月 *vs.* 5.3 个月,  $P<0.001$ )<sup>[13]</sup>。以上研究表明, Midostaurin 联合标准化疗可明显改善年轻和老年患者的预后。2017 年美国食品药品监督管理局

(food and drug administration, FDA)已批准 Midostaurin 联合标准化疗用于成年 FLT3 突变 AML 患者的一线治疗,这是首个获批的用于治疗 AML 的酪氨酸激酶抑制剂<sup>[14]</sup>。Midostaurin 对异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后患者的维持治疗也有较好效果。一项针对 60 例患者的随机 II 期临床试验评估了 allo-HSCT 后使用 Midostaurin 维持治疗的疗效,结果单用标准护理(包括抗感染和移植宿主疾病的预防和治疗)组和 Midostaurin 组的 18 个月无复发生存(relapse-free survival, RFS)率分别为 76%和 89%( $P=0.27$ ),2 年总存活率分别为 76%和 85%( $P=0.34$ ),提示 allo-HSCT 后添加 Midostaurin 维持治疗可对 FLT3-ITD 突变 AML 患者提供临床益处<sup>[15]</sup>。

### 1.2 Sorafenib

Sorafenib 也是一种多靶点激酶抑制剂,可阻断与 AML 发生、发展相关的多个信号途径,如 RAS/RAF、C-KIT、VEGFR、PDGFR 和 FLT3<sup>[16]</sup>。SASA-KI 等<sup>[17]</sup>发表了一项 Sorafenib 在初治成人 FLT3-ITD 突变 AML 患者中应用的临床试验。该研究纳入 183 例患者(18~65 岁), Sorafenib 联合标准化疗组和标准化疗组的总有效率分别为 98%和 83%( $P=0.057$ ),中位 EFS 分别为 35 和 8 个月( $P=0.019$ ), OS 分别为 42 和 13 个月( $P=0.026$ ),提示 Sorafenib 联合标准化疗可明显延长成人 FLT3-ITD 突变患者的 OS。OHANIAN 等<sup>[18]</sup>使用 Sorafenib 联合阿扎胞苷治疗 27 例 FLT3-ITD 突变的患者(61~86)岁,治疗后总反应率为 78%,中位反应持续时间可达 14.5 个月,且有较好的安全性和有效性。

对复发/难治 AML 患者, Sorafenib 与其他药物的联合使用也显示出较好的疗效。一项 II 期临床试验探索了 39 例 Sorafenib 联合高尖杉酯碱在复发/难治伴 FLT3-ITD 突变患者中的疗效。结果发现, 28 例患者获得完全缓解(complete remission, CR), 2 例患者部分缓解, 9 例患者无反应,且与之相关的非血液学毒性极小,提示 Sorafenib 联合高尖杉酯碱对复发/难治 FLT3-ITD 突变 AML 安全有效<sup>[19]</sup>。BORTHAKUR 等<sup>[20]</sup>使用 Sorafenib 联合普乐沙福及粒细胞集落刺激因子治疗 28 例复发/难治 FLT3-ITD 突变患者,有效率达 36%,并导致造血干细胞动员明显增加,未来可进一步研究 Sorafenib 与其他药物联合使用的效果。

一项多中心临床试验纳入 144 例 FLT3-ITD 突变 AML 患者,将患者分为 4 组:移植前后均使用 Sorafenib 组(26 例)、移植前后均未使用 Sorafenib 组(50 例)、移植前使用 Sorafenib 组(36 例)、移植后使用 Sorafenib 组(32 例),4 组患者的 3 年总存活率分别为 84.6%、50.9%、74.9%和 78.1%( $P=0.023$ ),复发率分别为 15.8%、46.1%、22.2%、18.8%( $P=$

0.006),提示 Sorafenib 在移植前或移植后使用均有效<sup>[21]</sup>。在此基础上,该团队在另一项随机Ⅲ期临床试验评估移植后 Sorafenib 维持治疗的疗效和耐受性,共入组 202 例 FLT3-ITD 突变 AML 患者(18~60 岁),Sorafenib 维持治疗组和非维持治疗组的 3 年累积复发率分别为 7.0%和 24.5%( $P=0.001$ ),3 年总存活率分别为 79.0%和 61.4%( $P=0.005$ ),EB 病毒相关疾病的 3 年累积发病率分别为 5.0%和 5.9%( $P=0.771$ ),巨细胞病毒相关疾病的 3 年累积发病率分别为 8.0%和 8.8%( $P=0.826$ )<sup>[22-23]</sup>。另一项Ⅱ期临床试验也研究了 FLT3-ITD 突变 AML 患者 HSCT 后使用 Sorafenib 维持治疗的影响,该试验入组 83 例 HSCT 后达 CR 的患者,随机分配接受 Sorafenib 或安慰剂治疗 2 年,Sorafenib 组和安慰剂组 2 年 EFS 率分别为 85.0%和 53.3%( $P=0.002$ )<sup>[24]</sup>。以上研究提示,Sorafenib 维持治疗可降低患者 HSCT 后复发和死亡的风险,且不会提高 EB 病毒和巨细胞病毒感染的发生率,显示出良好的安全性。对于 HSCT 后达 CR 的 FLT3-ITD 突变 AML 患者,进行长期的 FLT3 抑制剂维持治疗是否应作为新的治疗标准仍需进一步研究。

### 1.3 Sunitinib

Sunitinib 是一种小分子抗肿瘤药物,对 PDGFR、VEGFR、KIT 和 FLT3 具有选择性,可通过抑制血管生成发挥抗肿瘤作用<sup>[25]</sup>。Sunitinib 目前已被批准用于治疗胃肠道间质瘤、肾癌和 AML。在一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,纳入 22 例 60 岁以上初治 FLT3 突变 AML 患者,所有患者均接受 DA 方案诱导治疗和 3 个周期的中剂量阿糖胞苷巩固治疗,诱导和巩固治疗结束后行 Sunitinib 维持治疗 2 年。结果 22 例中有 13 例达到 CR,17 例患者的中位 OS、EFS 分别为 1.6 和 0.4 年。在 6 例接受 Sunitinib 维持治疗的患者中,有 5 例可评估复发是否存在 FLT3 突变,其中 4 例未检测到 FLT3 突变<sup>[26]</sup>。

### 1.4 Lestaurtinib

Lestaurtinib 是一种口服吡啶唑啉生物碱化合物,具有抗原肌球蛋白受体激酶、神经营养受体、Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 和 FLT3 的活性<sup>[27-29]</sup>。一项前瞻性、多中心、Ⅲ期临床试验提示,在初治 FLT3 突变 AML 患者的标准化疗中加入 Lestaurtinib 不能改善患者的 OS 和 EFS;该研究还分析了血浆中 FLT3 活性对预后的影响,发现 FLT3 持续抑制率 > 85% 的患者复发率降低、总体生存率得到提高。该研究提示将 FLT3 抑制剂与化疗结合时需考虑药物药代动力学影响。

### 1.5 Tandutinib

Tandutinib 是一种喹唑啉类Ⅱ型受体酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 PDGFR、KIT 和 FLT3 等激酶活性<sup>[30]</sup>。一项Ⅰ期临床试验评估了 Tandutinib 对 AML 的治疗效果,该试验由 40 例 AML 或高危骨髓增生异常

综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者组成, Tandutinib 单药治疗,伴有 FLT3-ITD 突变的 8 例患者中,2 例治疗后骨髓和外周血的白血病细胞数量明显减少,且在 2 个月内再次出现疾病进展, Tandutinib 显示出有限的抗白血病活性<sup>[31]</sup>。此外, Tandutinib 与标准化疗方案联合用药时,显示出协同抗白血病作用,且加入 Tandutinib 可减少化疗剂量却不降低整体的抗白血病活性,从而减少副作用<sup>[32]</sup>。目前 Tandutinib 的长期治疗效果与联合用药仍有待进一步研究。

## 2 第二代 FLT3 抑制剂

### 2.1 Quizartinib

Quizartinib 对 FLT3、PDGFR、KIT 的活性均有抑制作用,具有高效性和选择性,是一种三环类Ⅱ型酪氨酸激酶抑制剂<sup>[33-34]</sup>。一项双臂Ⅰ/Ⅱ期临床试验纳入 ≥18 岁的复发/难治伴 FLT3-ITD 突变患者 39 例和 ≥60 岁的初治 MDS 或 AML 患者 34 例,所有患者均使用 Quizartinib 联合阿扎胞苷或低剂量阿糖胞苷 (low-dose Ara-C, LDAC) 治疗。在初治患者中,复合完全缓解 (composite responder rate, CRc) 率和中位 OS 分别为 87%、19.2 个月 (Quizartinib/AZA) 和 74%、8.5 个月 (Quizartinib/LDAC);在复发/难治患者中,CRc 和中位 OS 分别为 64%、12.8 个月 (Quizartinib/AZA) 和 29%、4 个月 (Quizartinib/LDAC)<sup>[35]</sup>。另一项大规模针对复发/难治 FLT3-ITD 突变的 AML 的随机Ⅲ期临床试验 (QuANTUM-R 试验) 中,纳入 ≥18 岁的患者 367 例,按 2:1 随机分配至单药 Quizartinib 组或挽救性化疗组,与挽救性化疗相比, Quizartinib 可延长复发/难治 FLT3-ITD 突变 AML 患者的 OS,临床获益明显提高 (中位 OS: 6.2 个月 vs. 4.7 个月,  $P=0.020$ )。随后 GANGULY 等<sup>[36]</sup> 继续研究 QuANTUM-R 试验中行 HSCT 患者的临床结果,发现与挽救性化疗组相比, Quizartinib 组的 CRc 率更高 (48% vs. 27%), CRc 持续时间 (中位 CRc 时间: 2.8 个月 vs. 1.2 个月) 和中位 OS (12.2 个月 vs. 4.4 个月) 更长,早期死亡率更低 (第 30 天: 0.8% vs. 14.0%), Quizartinib 可使更多患者接受 HSCT 而非化疗, HSCT 前后使用 Quizartinib 对复发/难治患者具有临床益处。尽管 Quizartinib 应用过程中会出现发热性中性粒细胞减少症、败血症或脓毒性休克、QT 间期延长等不良反应,但 Quizartinib 在复发/难治患者中的使用是可耐受的<sup>[36-37]</sup>。

DENNIS 等<sup>[38]</sup> 报道了 Quizartinib 在老年患者中的疗效,入组 202 例 AML 患者,平均年龄 77 岁 (60~89 岁),在 27 例 FLT3-ITD 突变患者中, Quizartinib 联合 LDAC 组与 LDAC 组的中位 OS 分别为 13.7 和 4.2 个月 ( $P=0.04$ ),提示 Quizartinib 可改善老年 FLT3-ITD 突变 AML 患者的生存率,且耐受性良好,在未来的联合治疗中值得考虑。

### 2.2 Gilteritinib

Gilteritinib 对 ITD 和 TKD 突变均有较高选择

性,可明显降低伴有 FLT3-ITD 突变白血病细胞的集落形成能力,是一种新型 FLT3/AXL 双抑制剂<sup>[39]</sup>。在一项多中心 III 期临床试验 (ADMIRAL 试验) 中,纳入 371 例伴 FLT3 突变复发/难治 AML 患者,按 2:1 随机分配至单药 Gilteritinib 组或挽救性化疗组,单药 Gilteritinib 组的中位 OS 明显长于挽救性化疗组 (9.3 个月 vs. 5.6 个月,  $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>。随后 PERL 等<sup>[40]</sup>对该试验进行 2 年的随访发现,单药 Gilteritinib 组和挽救性化疗组的 2 年估计生存率分别为 20.6% 和 14.2%,单药 Gilteritinib 组 CR 后的 2 年累计复发率为 75.7%,在 18 个月后很少复发。在 Gilteritinib 治疗期间,最常见的不良事件是肝脏转氨酶升高,不良事件发生率在第 2 年有所下降。另一项 III 期临床试验评估了 Gilteritinib 联合阿扎胞苷 (GIL + AZA 组) 与单用阿扎胞苷 (AZA 组) 在初治伴 FLT3 突变老年 AML 患者中的疗效,两组的中位 OS 分别为 9.82 和 8.87 个月 ( $P = 0.753$ ),中位 EFS 均为 0.03 个月,尽管两组的 OS 无明显差异,但 GIL + AZA 组的 CRc 率明显高于 AZA 组 (58.1% vs. 26.5%,  $P < 0.001$ )<sup>[41]</sup>。这些研究证实 Gilteritinib 可改善初治或复发/难治患者的预后,在老年患者中同样有效,并且与挽救性化疗相比具有更高的生存率。根据 ADMIRAL 试验的分析,Gilteritinib 已获得 FDA 批准用于治疗复发/难治 FLT3 突变 AML。

### 2.3 Crenolanib

Crenolanib 是喹啉类多靶向激酶抑制剂,可抑制 VEGFR、KIT、间质表皮转化因子 (mesenchymal to epithelial transition factor, MET)、AXL、FLT3 等激酶活性<sup>[42]</sup>。在一项 II 期临床试验中,26 例初治伴有 FLT3 突变的 AML 患者均接受标准化疗方案诱导治疗,序贯 Crenolanib 治疗,总有效率为 96%,1 个疗程的 CR 率为 88%<sup>[43]</sup>。OHANIAN 等<sup>[44]</sup>应用 Crenolanib 联合标准化疗治疗伴有 FLT3 突变的复发/难治 AML 患者,6 例患者中有 4 例达到 CR,只有 1 例的总胆红素出现短暂升高。以上研究结果提示,Crenolanib 联合标准化疗可提高患者的缓解率,延长生存时间。最近,Crenolanib 已被证实与 FLT3 靶向嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T 细胞) 或 Sorafenib 联合使用具有协同抗白血病活性<sup>[45-46]</sup>,未来可进一步探索 Crenolanib 与其他药物联合使用的治疗效果。

### 3 FLT3 抑制剂耐药机制及应对策略

尽管 FLT3 抑制剂近年来取得了积极进展,对伴有 FLT3 突变的 AML 患者表现出良好的临床疗效,但仍存在一些问题。其中,耐药性是目前迫切需要克服的。其耐药机制可分为内在机制和外在机制。内在机制又分为细胞和受体因素。细胞因素包括抗凋亡通路的表达异常和异常下游信号通路的激活等;受体因素包括 ITD 的长度和插入位点、受体数目上调及药物继发性点突变等;外在机制主要包括 FLT3 配体

浓度偏高、血浆蛋白异常结合、细胞色素 P450 酶系异常导致血浆药物浓度不足、药物相互作用等<sup>[47]</sup>。

针对 FLT3 抑制剂的耐药问题,新型 FLT3 抑制剂的开发是研究热点。第一个报道的新型 FLT3 共价抑制剂是 FF-10101,体外试验已证实其对耐药细胞 (伴 F691 突变) 有很好的杀伤效果,目前正在美国进行 I 期临床试验探索对复发/难治 AML 患者的疗效<sup>[48]</sup>。Cabozantinib 是一种靶向 FLT3、AXL、MET、VEGFR 和 KIT 的多靶点抑制剂,显示出对具有 D835 抗性突变的 FLT3-ITD 突变细胞系的有效抑制作用<sup>[49]</sup>;并且,它已被批准用于治疗进展性转移性甲状腺髓样癌、晚期肾癌和既往接受过 Sorafenib 治疗的肝细胞癌患者<sup>[50]</sup>。Cabozantinib 在其他肿瘤的抗癌治疗效果提示未来其在 AML 的治疗中可能发挥作用。NCGC1481 对 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 突变表现出优异的结合亲和力,包括常见的 D835H/V/Y 突变、罕见的 K663Q、N841I 及 R834Q 突变。NCGC1481 可有效抑制表达 FLT3-ITD、FLT3-ITD D835Y 或 FLT3-ITD-F691L 突变的 MOLM14 细胞及表达 FLT3-ITD 或 FLT3-D835E/Y 突变的患者来源 AML 细胞的生长,对没有 FLT3 突变的 AML 细胞或健康造血细胞无影响。更重要的是,NCGC1481 在移植 FLT3-ITD-D835Y 细胞的小鼠中显示出明显的抗白血病活性,延长了小鼠的 OS<sup>[51]</sup>。

此外,FLT3 抑制剂与其他药物的联合应用也可以减少耐药性的产生。Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 与 Quizartinib 联合使用显示出更大的抗肿瘤效果和更长的生存期<sup>[52]</sup>。最近一项 I B/II 期试验研究了 Venetoclax 联合 Quizartinib 在复发/难治 FLT3-ITD 突变 AML 患者中的疗效,由 Quizartinib、地西他滨、Venetoclax 组成的三联方案在复发/难治 FLT3-ITD 突变 AML 患者中显示出高度活性,CR 率为 69%,中位 OS 为 7.1 个月,目前正在进行临床 I/II 期研究<sup>[53]</sup>。另一项 I 期临床试验探索了 Venetoclax 联合 Gilteritinib 对伴有 FLT3 突变复发/难治 AML 患者的疗效,结果显示 Venetoclax 联合 Gilteritinib 治疗 FLT3 突变复发/难治 AML 患者的缓解率更高<sup>[54]</sup>。TIAN 等<sup>[55]</sup>的研究证实褪黑素通过提高活性氧水平,可抑制 FLT3-ITD 突变 AML 细胞的增殖并诱导细胞凋亡,由于活性氧的过量产生,褪黑素增强了 Sorafenib 对 FLT3-ITD 突变 AML 细胞的细胞毒性,并在体外和体内实验中与 Sorafenib 有协同抗白血病活性。该研究表明,褪黑素单独或与 Sorafenib 联合使用,可改善 FLT3-ITD 突变 AML 患者的治疗结果,值得进一步研究。

### 4 小 结

FLT3 抑制剂在一定程度上提高了患者的缓解率和总生存时间,改善了患者预后,在 AML 未来的治疗中具有很大的应用前景。然而,FLT3 抑制剂在临床应用上仍存在许多问题,其对复发/难治 AML 患者的

临床疗效有待进一步提高,且使用过程中存在耐药性快速发展的问題。目前新型 FLT3 抑制剂正在积极研发中,将 FLT3 抑制剂与其他药物联合使用也是解决其耐药性的额外研究领域。

## 参考文献

- [1] WINER E S,STONE R M. Novel therapy in acute myeloid leukemia (AML):moving toward targeted approaches [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719860645.
- [2] DAVER N,VENUGOPAL S,RAVANDI F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia; 2021 treatment algorithm[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(5):104.
- [3] KAZI J U,RONNSTRAND L. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3;from basic science to clinical implications[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3): 1433-1466.
- [4] KNAPPER S,RUSSELL N,GILKES A, et al. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML[J]. *Blood*, 2017, 129(9):1143-1154.
- [5] GORDON M J,TARDI P,LORIAUX M M, et al. CPX-351 exhibits potent and direct ex vivo cytotoxicity against AML blasts with enhanced efficacy for cells harboring the FLT3-ITD mutation[J]. *Leuk Res*, 2017, 53:39-49.
- [6] FATHI A T,CHEN Y B. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4):330-336.
- [7] PERL A E,MARTINELLI G,CORTES J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18):1728-1740.
- [8] O'DONNELL M R,TALLMAN M S,ABBOUD C N, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(7):926-957.
- [9] WANG Z,CAI J,CHENG J, et al. FLT3 Inhibitors in acute myeloid leukemia; challenges and recent developments in overcoming resistance[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(6):2878-2900.
- [10] GALLOGLY M M,LAZARUS H M,COOPER B W. Midostaurin; a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis[J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(9):245-261.
- [11] STONE R M,MANDREKAR S J,SANFORD B L, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):454-464.
- [12] LARSON R A,MANDREKAR S J,HUEBNER L J, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia; the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial[J]. *Leukemia*, 2021, 35(9):2539-2551.
- [13] DOHNER H,WEBER D,KRZYKALLA J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(18):5345-5355.
- [14] LEVIS M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(26):3403-3406.
- [15] MAZIARZ R T,LEVIS M,PATNAIK M M, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT 3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(5):1180-1189.
- [16] BRUNNER A M,LI S,FATHI A T, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(3):496-504.
- [17] SASAKI K,KANTARJIAN H M,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.
- [18] OHANIAN M,GARCIA-MANERO G,LEVIS M, et al. Sorafenib combined with 5-azacytidine in older patients with untreated FLT3-ITD mutated acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9):1136-1141.
- [19] ZHANG C,LAM S S Y,LEUNG G M K, 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.
- [20] BORTHAKUR G,ZENG Z,CORTES J E, et al. Phase 1 study of combinatorial sorafenib, G-CSF, and plerixafor treatment in relapsed/refractory, FLT3-ITD-mutated acute myeloge-

- nous leukemia patients[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11):1296-1303.
- [21] 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.
- [22] 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, multi-centre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9):1201-1212.
- [23] XU X, FAN Z, WANG Y, et al. Effect of sorafenib maintenance on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in patients with FLT3-ITD AML undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *BMC medicine*, 2022, 20(1):282.
- [24] BURCHERT A, BUG G, FRITZ L V, 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.
- [25] WALRAVEN M, HOMS M Y V, VAN DER VELDT A A M, et al. Platelet function is disturbed by the angiogenesis inhibitors sunitinib and sorafenib, but unaffected by bevacizumab[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2):325-334.
- [26] FIEDLER W, KAYSER S, KEBENKO M, et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5):694-700.
- [27] MARSHALL J L, KINDLER H, DEEKEN J, et al. Phase I trial of orally administered CEP-701, a novel neurotrophin receptor-linked tyrosine kinase inhibitor[J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(1):31-37.
- [28] LEVIS M, ALLEBACH J, TSE K F, et al. A FLT3-targeted tyrosine kinase inhibitor is cytotoxic to leukemia cells in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2002, 99(11):3885-3891.
- [29] HEXNER E O, MASCARENHAS J, PRCHAL J, et al. Phase I dose escalation study of lestaurtinib in patients with myelofibrosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9):2543-2551.
- [30] GRISWOLD I J, SHEN L J, LA ROSEE P, et al. Effects of MLN518, a dual FLT3 and KIT inhibitor, on normal and malignant hematopoiesis[J]. *Blood*, 2004, 104(9):2912-2918.
- [31] DEANGELO D J, STONE R M, HEANEY M L, et al. Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics[J]. *Blood*, 2006, 108(12):3674-3681.
- [32] SCHITTENHELM M M, KAMPA K M, YEE K W H, et al. The FLT3 inhibitor tandutinib (formerly MLN518) has sequence-independent synergistic effects with cytarabine and daunorubicin[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(16):2621-2630.
- [33] KAMPA-SCHITTENHELM K M, HEINRICH M C, AKMUT F, et al. Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:19.
- [34] ZARRINKAR P P, GUNAWARDANE R N, CRAMER M D, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2009, 114(14):2984-2992.
- [35] SWAMINATHAN M, KANTARJIAN H M, LEVIS M, et al. A phase I/II study of the combination of quizartinib with azacitidine or low-dose cytarabine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Haematologica*, 2021, 106(8):2121-2130.
- [36] GANGULY S, CORTES J E, KRÄMER A, et al. Clinical outcomes in patients with FLT3-ITD-mutated relapsed/refractory acute myelogenous leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation after quizartinib or salvage chemotherapy in the QuANTUM-R trial[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(2):153-162.
- [37] CORTES J E, 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.
- [38] DENNIS M, THOMAS I F, ARITI C, et al. Randomized evaluation of quizartinib and low-dose

- ara-C *vs.* low-dose ara-C in older acute myeloid leukemia patients[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(24): 5621-5625.
- [39] CUCCHI D G J, DENYS B, KASPERS G J L, et al. RNA-based FLT3-ITD allelic ratio is associated with outcome and ex-vivo response to FLT3 inhibitors in pediatric AML[J]. *Blood*, 2018, 131(22): 2485-2489.
- [40] PERL A E, LARSON R A, PODOLTSEV N A, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial [J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3366-3375.
- [41] WANG E S, MONTESINOS P, MINDEN M D, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine *vs.* azacitidine for newly diagnosed FLT3mut<sup>+</sup> AML ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Blood*, 2022, 140(17): 1845-1857.
- [42] KAMPA-SCHITTENHELM K M, FREY J, HA-EUSSER L A, et al. Crenolanib is a type I tyrosine kinase inhibitor that inhibits mutant KIT D816 isoforms prevalent in systemic mastocytosis and core binding factor leukemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82897-82909.
- [43] WANG E S, STONE R M, TALLMAN M S, et al. Crenolanib, a type I FLT3 TKI, can be safely combined with cytarabine and anthracycline induction chemotherapy and results in high response rates in patients with newly diagnosed FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 1071.
- [44] OHANIAN M, KANTARJIAN H M, BORT-HAKUR G, et al. Efficacy of a type I FLT3 inhibitor, crenolanib, with idarubicin and high-dose Ara-C in multiply relapsed/refractory FLT3<sup>+</sup> AML[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 2744.
- [45] JETANI H, GARCIA-CADENAS I, NERRETER T, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3 ITD<sup>+</sup> AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1168-1179.
- [46] INABA H, VAN OOSTERWIJK J G, PANETTA J C, et al. Preclinical and pilot study of type I FLT3 tyrosine kinase inhibitor, crenolanib, with sorafenib in acute myeloid leukemia and FLT3-internal tandem duplication [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(12): 2536-2546.
- [47] 周萌, 储小玲, 薛胜利, 等. FLT3 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(9): 787-791.
- [48] YAMAURA T, NAKATANI T, UDA K, et al. A novel irreversible FLT3 inhibitor, FF-10101, shows excellent efficacy against AML cells with FLT3 mutations[J]. *Blood*, 2018, 131(4): 426-438.
- [49] FATHI A T, BLONQUIST T M, HERNANDEZ D, et al. Cabozantinib is well tolerated in acute myeloid leukemia and effectively inhibits the resistance-conferring FLT3/tyrosine kinase domain/F691 mutation [J]. *Cancer*, 2018, 124(2): 306-314.
- [50] SANTONI M, IACOVELLI R, COLONNA V, et al. Antitumor effects of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib: a comprehensive review of the preclinical evidence [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(9): 1029-1054.
- [51] JONES L M, MELGAR K, BOLANOS L, et al. Targeting AML-associated FLT3 mutations with a type I kinase inhibitor [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2017-2023.
- [52] SINGH MALI R, ZHANG Q, DEFILIPPIS R A, et al. Venetoclax combines synergistically with FLT3 inhibition to effectively target leukemic cells in FLT3-ITD<sup>+</sup> acute myeloid leukemia models [J]. *Haematologica*, 2021, 106(4): 1034-1046.
- [53] YILMAZ M, KANTARJIAN H M, MUFTUOGLU M, et al. Quizartinib with decitabine +/- venetoclax is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated (mut) acute myeloid leukemia (AML): clinical report and signaling cytof profiling from a phase IB/II Trial [J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl. 1): 19-20.
- [54] DAVER N, PERL A E, MALY J, et al. Venetoclax plus gilteritinib for FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4048-4059.
- [55] TIAN T, LI J, LI Y, et al. Melatonin enhances sorafenib-induced cytotoxicity in FLT3-ITD acute myeloid leukemia cells by redox modification [J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3768-3779.