

# IA方案和HAD方案诱导治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病疗效比较

王涛 马梁明 朱秋娟 贡蓉 高志林 田卫伟

山西医科大学附属山西大医院血液科,太原 030032

通信作者:马梁明,Email:wangtao99699@163.com

基金项目:山西省重点研发计划(201803D31144);山西省科技成果转化引导专项(201604D131005);山西省回国留学人员科研资助项目(2017-126)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.013

## Comparison of IA and HAD for induction remission therapy of FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia patients

Wang Tao, Ma Liangming, Zhu Qiujuan, Gong Rong, Gao Zhilin, Tian Weiwei

Department of Hematology, Shanxi Da Yi Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Ma Liangming, Email: wangtao99699@163.com

FLT3-ITD<sup>+</sup>急性髓系白血病(AML)患者尽快达到完全缓解(CR)是取得长期生存的关键,而三药联合的诱导方案其疗效与两药联合方案比较存在差异<sup>[1-4]</sup>。我们对经典IA方案与国内常用的三药联合HAD方案在FLT3-ITD<sup>+</sup>AML中的疗效进行比较,现报道如下。

### 病例与方法

#### 一、研究对象

回顾性分析2012年1月至2017年6月本院收治的96例初治的FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者(非急性早幼粒细胞白血病),其中男41例,女55例,中位年龄35(15~62)岁。患者的诊断符合文献<sup>[5]</sup>标准。临床资料详见表1。根据基因检测结果,将患者分为:①FLT3-ITD单突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>,未合并其他基因突变);②仅合并NPM1基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>NPM1<sup>+</sup>);③仅合并DNMT3A基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>DNMT3A<sup>+</sup>);④仅合并CEBPA基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>CEBPA<sup>+</sup>);⑤合并NPM1、CEBPA基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>NPM1<sup>+</sup>CEBPA<sup>+</sup>);⑥合并NPM1、DNMT3A基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>NPM1<sup>+</sup>DNMT3A<sup>+</sup>);⑦合并DNMT3A、CEBPA基因突变组(FLT3-ITD<sup>+</sup>DNMT3A<sup>+</sup>CEBPA<sup>+</sup>)。96例患者根据诱导治疗方案分为IA方案组和HAD方案组。

#### 二、研究方法

1. 诱导治疗方案:IA方案:去甲氧柔红霉素(IDA)10~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d,阿糖胞苷(Ara-C)100~150 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×7 d;HAD方案:高三尖杉酯碱(HHT)1.5~2.0 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×7 d, Ara-C 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×7 d,柔红霉素(DNR)40 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d。

2. 疗效评价标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓

解(NR)、复发的评估标准参见文献<sup>[6]</sup>。

3. 缓解后治疗:达到CR的患者尽快进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),因经济条件、配型结果、个人意愿等不符合allo-HSCT条件的患者行巩固治疗,予大剂量Ara-C(3 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,6个剂量)3~4个疗程,单药应用;首次诱导治疗未达到CR的患者,进行再诱导化疗,缓解后尽快接受allo-HSCT。

4. 随访:采用电话或查阅病历的方式进行随访,随访截止时间为2017年6月1日。总生存(OS)时间指从确诊之日到死亡日期(包括任何原因)或未次随访日止。无复发生存(RFS)时间指从确诊之日到疾病复发的时间。

#### 三、统计学处理

连续变量的比较采用独立样本的 $t$ 检验,样本率之间的比较采用卡方检验,生存分析采用Kaplan-Meier法,不同组别生存率比较采用Log-rank检验,统计分析采用SPSS 20.0软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者基本情况:IA方案组58例,HAD方案组38例,两方案组性别、年龄、WBC、HGB、PLT、骨髓原始细胞、FAB分型、基因突变分组、细胞遗传学预后等差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )(表1)。

首次诱导治疗阶段死亡12例,IA方案组7例,HAD方案组5例。后期失访9例,IA方案组6例,HAD方案组3例。CR后进行allo-HSCT的患者19例,IA方案组10例,HAD方案组9例,两组比例差异无统计学意义( $P = 0.09$ )。

2. 首疗程诱导治疗CR率比较:IA方案组中31例患者首疗程诱导治疗后达到CR,CR率为53.4%(31/58);HAD方案

表1 IA方案和HAD方案组临床特征比较

特征	例数	IA方案组(58例)	HAD方案组(38例)	P值
性别(例,男/女)	41/55	29/29	12/26	0.076
年龄[岁,M(范围)]	35(15~62)	39(19~62)	37(15~59)	0.691
WBC[ $\times 10^9/L$ ,M(范围)]	29.1(1.5~190.1)	20.8(1.5~190.1)	36.0(2.9~162.1)	0.357
HGB[g/L,M(范围)]	68(36~110)	72(39~110)	66(36~109)	0.502
PLT[ $\times 10^9/L$ ,M(范围)]	39(10~102)	41(10~102)	36(10~85)	0.672
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.631(0.400~0.900)	0.645(0.400~0.900)	0.620(0.440~0.810)	0.686
FAB分型[例(%)]				0.553
M <sub>0</sub>	1	1(1.7)	0(0)	
M <sub>1</sub>	3	0(0)	3(7.9)	
M <sub>2</sub>	38	21(36.2)	17(44.7)	
M <sub>4</sub>	9	7(12.0)	2(5.3)	
M <sub>5</sub>	44	28(48.2)	16(42.1)	
M <sub>6</sub>	1	1(1.7)	0(0)	
基因突变分型[例(%)]				0.651
FLT3-ITD <sup>+</sup>	30	17(29.3)	13(34.2)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> NPM1 <sup>+</sup>	15	13(22.4)	2(5.3)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> CEBPA <sup>+</sup>	12	8(14.0)	4(10.5)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> DNMT3A <sup>+</sup>	4	3(5.2)	1(2.6)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> NPM1 <sup>+</sup> CEBPA <sup>+</sup>	1	0(0)	1(2.6)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> NPM1 <sup>+</sup> DNMT3A <sup>+</sup>	4	2(3.4)	2(5.3)	
FLT3-ITD <sup>-</sup> DNMT3A <sup>+</sup> CEBPA <sup>+</sup>	30	15(25.9)	15(39.5)	
细胞遗传学预后[例(%)]				0.523
良好	0	0(0)	0(0)	
中等	55	31(53.4)	24(63.1)	
不良	22	9(15.5)	13(34.2)	
不明确	19	10(17.2)	9(23.7)	

组30例患者达到CR,CR率为78.9%(30/38),两治疗组的首疗程诱导CR率比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.229, P=0.020$ ),HAD方案的诱导缓解率高于IA方案。

在FLT3-ITD单突变组中,IA治疗组的首疗程诱导治疗CR率仅为40.0%(6/15),而HAD方案组达86.6%(13/15),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.144, P=0.020$ ),表明对于FLT3-ITD单突变患者,HAD方案CR率更高。

在仅合并NPM1基因突变患者中,IA与HAD两方案组的首疗程诱导治疗CR率均较高,差异无统计学意义[64.7%(11/17)对84.6%(11/13), $\chi^2=0.706, P=0.420$ ]。在仅合并DNMT3A突变的患者中,无论IA方案组还是HAD方案组,首疗程诱导治疗CR率均较低,差异无统计学意义[12.5%(1/8)对25.0%(1/4), $\chi^2=1.064, P=0.090$ ]。在其他四个基因表达组中,病例数较少,未能对其统计学意义进行分析。

3. OS与RFS比较:移植后无病生存12例(IA方案组5例,HAD方案组7例),死亡7例(IA方案组5例,HAD方案组2例),4例死于重度移植抗宿主病,3例死于疾病复发。

IA和HAD方案组的2年OS率分别为(26 $\pm$ 8)%和(32 $\pm$ 9)%,差异无统计学意义( $P=0.060$ )。两组1年RFS率分别为(33 $\pm$ 8)%和(61 $\pm$ 9)%,差异有统计学意义( $P=0.015$ ),2年RFS率分别为(20 $\pm$ 3)%和(23 $\pm$ 4)%,差异无统计学意义( $P=0.100$ )。表明HAD方案组1年内的疾病复发风险要低

于IA方案组,发病后1年内可能是高危FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者治疗的重要时间点。

## 讨 论

达CR的时间(T<sub>c</sub>)是AML患者预后的独立影响因素,越早达到CR状态,无病生存时间越长,死亡风险越低<sup>[7]</sup>。对于FLT3-ITD<sup>+</sup>AML,DA方案首疗程诱导CR率仅为33.3%<sup>[1]</sup>,明显低于FLT3-ITD突变阴性患者(60.7%)。研究证实,三药联合的方案诱导治疗FLT3-ITD<sup>+</sup>AML疗效优于两药方案<sup>[2-4]</sup>。

以HHT为核心的三药方案(HAA、HAD、HAE)是国内常用的AML诱导方案,国内学者证实HAA方案诱导治疗AML患者CR率为73%<sup>[8]</sup>,与DA方案(61%)相比差异有统计学意义。HAD或HAM方案诱导治疗AML患者CR率可达78.1%<sup>[9]</sup>,对于FLT3-ITD<sup>+</sup>AML患者CR率可达到70.6%<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,对于FLT3-ITD<sup>+</sup>AML,HAD方案组和IA方案组CR率分别为78.9%和53.4%,HAD方案组明显高于IA方案组,也与上述三药联合方案的前期研究结果类似。国内王建祥教授也推荐选择含有中剂量Ara-C的HAD方案诱导治疗FLT3-ITD<sup>+</sup>AML<sup>[11]</sup>,提示三药联合方案可能是FLT3-ITD<sup>+</sup>AML首次诱导的优选方案。进一步分析发现,HAD组的1年RFS率显著高于IA治疗组(61%对33%, $P=$

0.015),可见HAD治疗组在获得有效缓解的基础上,在1年内控制疾病复发的效果要优于IA治疗组,但2年OS率和RFS率差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.060和0.100)。

基因突变和疾病危度和预后密切相关。FLT3-ITD合并其他基因突变,如NPM1、CEBPA或DNMT3A等对CR率的影响目前相关研究较少。本研究结果显示,在FLT3-ITD单突变组中,IA治疗组的CR率仅为40.0%,HAD方案的CR率达86.6%( $P=0.020$ ),而在合并NPM1基因突变的患者组中,两种化疗方案均取得较高的CR率(64.7%对84.6%, $P=0.420$ ),提示NPM1基因突变抵消了FLT3-ITD突变对疗效的不良影响。2017年ELN指南和部分国内学者也将FLT3-ITD<sup>+</sup>NPM1<sup>+</sup> AML患者划归为预后中等组<sup>[11-12]</sup>,但是FLT3-ITD突变的等位基因比例是否大于0.51也是重要的参考指标<sup>[13]</sup>。

正是由于FLT3-ITD<sup>+</sup> AML可合并不同的基因突变,而且存在等位基因比例等分子生物学指标的差异,造成临床治疗中的CR率存在差异,或表现为诱导效果优异(如合并NPM1基因突变组),或表现为诱导效果低劣(如合并DNMT3A突变组),从而使临床医生产生判断错觉,无法提前预测FLT3-ITD<sup>+</sup> AML的疾病进展和预后。因此“基因再分层”和“等位基因比例”的理念对于FLT3-ITD<sup>+</sup> AML的治疗选择可能至关重要。

#### 参考文献

- [1] Colovic N, Tosic N, Aveic S, et al. Importance of early detection and follow-up of FLT3 mutations in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86 (10):741-747. DOI: 10.1007/s00277-007-0325-3.
- [2] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2001, 98(6):1752-1759.
- [3] Fröhling S, Schlenk RF, Breittrück J, et al. 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 Ulm [J]. *Blood*, 2002, 100(13):4372-4380. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
- [4] Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis [J]. *Blood*, 2002, 99(12):4326-4335.
- [5] 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(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [6] Cheson BD, Bennett JM, Kopeccky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649.
- [7] Estey EH, Shen Y, Thall PF. Effect of time to complete remission on subsequent survival and disease-free survival time in AML, RAEB-t, and RAEB [J]. *Blood*, 2000, 95(1):72-77.
- [8] Jin J, Wang JX, Chen FF, et al. Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de-novo acute myeloid leukaemia: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (7):599-608. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70152-9.
- [9] 秘营昌, 薛艳萍, 俞文娟, 等. HA为基础的三药方案治疗急性髓系白血病疗效分析及与染色体核型的关系 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26 (12):705-709. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2005.12.001.
- [10] 秦铁军, 徐泽锋, 张悦, 等. 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、柔红霉素或去甲氧柔红霉素(HAD/HAI)诱导治疗初治急性髓系白血病的长期疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):94-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.002.
- [11] 王建祥. 我如何治疗FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (1):1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.001.
- [12] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [13] Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation [J]. *Blood*, 2014, 124(23):3441-3449. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.

(收稿日期:2018-10-16)

(本文编辑:王叶青)