

# 成人急性髓系白血病患者获得早期治疗反应的影响因素分析

任欣 赵婷 王婧 主鸿鹤 江浩 贾晋松

杨申森 江滨 王德炳 黄晓军 江倩

**【摘要】** 目的 探讨成人急性髓系白血病(AML)患者获得早期治疗反应的影响因素。方法 回顾北京大学人民医院收治的成人AML(非急性早幼粒细胞白血病)连续病例,分析诊断时疾病特征和诱导治疗方案对患者化疗后获得形态学无白血病状态(MLFS)、首次获得MLFS时血细胞恢复程度和微小残留病[MRD,阳性定义为实时荧光定量PCR检测WT1 mRNA  $\geq 0.6\%$ (本院正常值上限)和(或)流式细胞术发现残留白血病细胞]的影响。结果 739例AML患者中,男406例(54.9%),中位年龄42(18~65)岁。在721例可评估患者中,477例(66.2%)第1个疗程诱导治疗后获MLFS,592例(82.1%) $\leq 2$ 个疗程获MLFS,634例(87.9%)最终获MLFS。634例患者中,首次达MLFS时,534例(84.2%)达完全缓解(CR,MLFS伴ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ 和PLT  $\geq 100 \times 10^9/L$ ),100例(15.8%)达CRi(MLFS伴ANC或PLT未恢复)。在566例获得MLFS并检测了MRD的患者中,260例(45.9%)MRD阳性。多因素分析显示:女性、SWOG危险度为低危、采用IA10或HAA/HAD作为诱导治疗方案是有利于第1个和 $\leq 2$ 个疗程诱导化疗后获MLFS的共同因素。此外,骨髓原始细胞比例低、HGB高、PLT低、NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>有利于第1个疗程诱导治疗后获MLFS,FLT3-ITD<sup>-</sup>有利于 $\leq 2$ 个疗程诱导治疗获MLFS。诊断时PLT高、采用IA10、IA8或HAA/HAD为诱导治疗方案与达CR显著相关;女性、FLT3-ITD<sup>-</sup>、NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>、SWOG危险度为低危与MRD阴性显著相关。**结论** 对于成人AML患者,女性、良好的分子或细胞遗传学特征和标准剂量诱导治疗方案是有利于早期获得高比例、深层治疗反应的因素。

**【关键词】** 白血病,髓系,急性; 形态学无白血病状态; 早期治疗反应

**Factors associated with early treatment response in adults with acute myeloid leukemia** Ren Xin, Zhao Ting, Wang Jing, Zhu Honghu, Jiang Hao, Jia Jinsong, Yang Shenmiao, Jiang Bin, Wang Debing, Huang Xiaojun, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the factors influencing early treatment responses in adult with de novo acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Data of consecutive newly-diagnosed AML (non-acute promyelocytic leukemia) adults were analyzed retrospectively. To assess the impact of clinical characteristics at diagnosis and induction regimen on achieving morphologic leukemia-free state (MLFS), blood counts and minimal residual leukemia (MRD, positive MRD defined as RQ-PCR WT1 mRNA  $\geq 0.6\%$  and/or any level of abnormal blast population detected by flow cytometry) at the time of achieving MLFS. **Results** 739 patients were included in this study. 406 (54.9%) patients were male, with a median age of 42 years (range, 18–65 years). In the 721 evaluable patients, MLFS was achieved in 477 (66.2%) patients after the first induction regimen and 592 (82.1%) within two cycles. A total of 634 patients (87.9%) achieved MLFS, including 534 (84.2%) achieving a complete remission (CR, defined as MLFS with ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$  and PLT  $\geq 100 \times 10^9/L$ ), 100 (15.8%) achieving a CRi (defined as MLFS with incomplete ANC or PLT recovery), respectively. 260 (45.9%) patients of 566 (89.3%) who detected MRD at the time of achieving MLFS had positive MRD. Multivariate analyses showed that female gender, favorable-risk of SWOG criteria, IA10 and HAA/HAD as induction regimen were factors associated with

achieving early MLFS. In addition, low bone marrow blasts, HGB  $\geq 80$  g/L, PLT counts  $< 30 \times 10^9$ /L and mutated NPM1 without FLT3-ITD were factors associated with achieving MLFS after the first induction regimen; Negative FLT3-ITD mutation was factor associated with achieving MLFS within two cycles. PLT counts  $\geq 30 \times 10^9$ /L and IA10, IA8 or HAA/HAD as induction chemotherapy were factors associated with achieving CR. Female gender, favorable-risk of SWOG criteria, FLT3-ITD mutation negative, mutated NPM1 without FLT3-ITD were factors associated with negative MRD. **Conclusions** Female gender, favorable molecular markers or cytogenetics, and standard-dose induction regimen were key factors associated with higher probability of early and deep responses in adults with AML.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Morphologic leukemia-free state; Early response

业已证实,急性髓系白血病(AML)患者的早期治疗反应与长期预后相关。越早获得完全缓解(CR)生存期越长<sup>[1-5]</sup>,第1疗程获得CR者预后最佳<sup>[1-2]</sup>,2个疗程标准化疗未获CR者被称为难治性AML。国外研究显示,对于获得形态学无白血病状态(MLFS)的患者,血细胞恢复程度与预后相关:CR(定义为MLFS伴ANC和PLT均恢复)的患者治疗结果显著好于血细胞未恢复患者<sup>[6-10]</sup>。我们在以往的研究中也有类似发现<sup>[11]</sup>。微小残留病(MRD)在AML中的预后意义越来越被重视,已有大量研究证实,CR时MRD水平越低,预后越好<sup>[10,12-17]</sup>。2017版欧洲白血病网(ELN)指南中,将MLFS、MLFS时血常规恢复程度和MRD水平均纳入治疗反应评估标准<sup>[9]</sup>。影响AML患者获得以上早期治疗反应的因素国外已有探讨,但国内尚缺乏大样本研究。本研究回顾性分析了739例我所初治的成人AML[非急性早幼粒细胞白血病(非APL)]的连续病例,探讨早期治疗反应的影响因素。

## 病例与方法

### 一、病例

2008年1月至2016年2月,我所收治的初治成人(18~65岁)AML(非APL)连续病例。所有初诊患者均进行细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学(MICM)检查并确诊<sup>[18]</sup>。

### 二、白血病相关检查方法

1. 细胞遗传学分析:骨髓标本经G显带法分析染色体核型,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN,1995)》进行核型分析。单体核型定义为在一个克隆内存在2个常染色体单体或1个常染色体单体伴有其他常染色体结构异常。参考美国西南肿瘤协作组(SWOG)标准<sup>[19]</sup>进行危险度预后分组。

2. 免疫学分析:采用8色免疫标记法流式细胞术(FCM)检测分析骨髓细胞免疫表型。结合抗体采用CD34-FITC/CD13-PE/CD117-PerCP/CD33-

APC/HLA-DR-APC-CY7/CD45-V500,CD38/CD7/CD56抗体用于初步诊断为AML的病例<sup>[20]</sup>。

3. 分子生物学检测:分子生物学检测包括AML1-ETO、CBF $\beta$ -MYH11、PML-RAR $\alpha$ 、NPM1、FLT3-ITD基因突变、混合系白血病(MLL)相关融合基因(包括MLL-AF4、MLL-AF6、MLL-AF9、MLL-AF10、MLL-ELL、MLL-ENL、MLL-AF1p、MLL-AF1q、MLL-SEPT9)和WT1 mRNA。参照本所常规方法<sup>[21]</sup>。

### 三、诱导治疗方案

初诊AML患者采用以下方案进行第1个疗程诱导治疗:IA10[去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m<sup>2</sup>第1~3天联合阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m<sup>2</sup>第1~7天]、IA8(IDA 8 mg/m<sup>2</sup>第1~3天联合Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>第1~7天)、HAA[高三尖杉酯碱(HHT)2 mg/m<sup>2</sup>第1~7天、阿克拉霉素(Acla)20 mg第1~7天、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>第1~7天或柔红霉素(DNR)45 mg/m<sup>2</sup>第1~3天]、DA(DNR 40~45 mg/m<sup>2</sup>第1~3天联合Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>第1~7天)、CAG $\pm$ D(G-CSF 300  $\mu$ g第1~14天、Ara-C 20 mg 每12 h 1次第1~14天、Acla 20 mg 第1~4天 $\pm$ 地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>第1~5天)、小剂量MA(米托蒽醌2 mg第1~7天或4 mg第1~5天联合Ara-C)及其他方案[包括地西他滨(50 mg第1~4天或20 mg/m<sup>2</sup>第1~5天)联合米托蒽醌2 mg第7~11天、阿扎胞苷等]。第1个疗程诱导治疗获得部分缓解(PR)患者采用原方案再诱导,未缓解(NR)者换用其他方案。

### 四、疗效评估指标

早期死亡:在治疗反应评估前死亡。疗效评估标准参见文献[9,22]。早期治疗反应评估包括以下指标。

1. 第1个疗程和2个疗程MLFS率:第1个或第2个疗程诱导化疗后3~4周进行骨髓形态学检查。MLFS:白血病的症状和体征消失,白细胞分类中无白血病细胞,骨髓中原始细胞 $< 0.050$ ,无髓外白

血病。

2. MLFS 时血细胞恢复程度:根据 ANC 和 PLT 将 MLFS 分为①CR,定义为 MLFS 伴 ANC 和 PLT 均恢复:ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ,PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ ;②CRi,定义为 MLFS 伴 ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 或 PLT $< 100 \times 10^9/L$ 。

3. MLFS 时 MRD 水平:在首次获得 MLFS 时检测 MRD。根据患者初诊时免疫表型确定白血病相关免疫表型(LAIP),分别采用 FCM 检测 LAIP 和(或)以实时荧光定量 PCR(RQ-PCR)评估 WT1 mRNA 水平作为 MRD 的监测指标。FCM 检测敏感度为  $10^{-4}$ ,本所骨髓标本 WT1 mRNA 正常值  $< 0.6\%$ 。既往我们的研究结果显示 FCM 和 WT1 mRNA 单独阳性与同时阳性的患者预后差异无统计学意义<sup>[23]</sup>,所以我们将 MRD 阳性定义为 FCM 发现残留白血病细胞或 WT1 mRNA $\geq 0.6\%$ 。

### 五、统计学处理

连续变量的界值通过受试者工作特性曲线(ROC 曲线)确定,ROC 曲线不能确定界值者采用中位数作为界值。组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 Mann-Whitney 非参数检验。单因素分析 $P < 0.2$ 的变量代入二元 Logistic 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析均采用 SPSS17.0 软件。

## 结 果

1. 患者特征:收集的 739 例患者中,男 406 例(54.9%),中位年龄 42(18~65)岁。初诊时中位 WBC  $12.6(0.5 \sim 379.2) \times 10^9/L$ ,HGB  $85(28 \sim 167) g/L$ ,PLT  $46.0(2.0 \sim 851.0) \times 10^9/L$ ,骨髓原始细胞  $0.600(0.020 \sim 0.990)$ ,外周血原始细胞  $0.46(0 \sim 1.00)$ 。SWOG 分组:低危 147 例(19.9%),中危 366 例(49.5%),高危 123 例(16.6%),未知 103 例(13.9%)。单体核型 37 例(5.0%)。NPM1 基因突变 145 例(20.1%),FLT3-ITD 基因突变 112 例(15.5%),MLL 相关融合基因重排 34 例(5.0%)。初诊时 WT1 mRNA $\geq 0.6\%$  658 例(89.0%)。

2. 治疗反应:早期死亡 8 例(1.1%),1 个疗程后未评估或失访 10 例(1.4%)。721 例可评估的患者中,477 例(66.2%)第 1 个疗程诱导化疗后获 MLFS,592 例(82.1%) $\leq 2$  个疗程获 MLFS,634 例(87.9%)最终获 MLFS。

634 例患者中,首次获得 MLFS 时,CR 534 例(84.2%),CRi 100 例(15.8%)。510 例(80.4%)在首

次获得 MLFS 时进行了 FCM 检测,460 例(72.6%)进行了 WT1 mRNA 检测。422 例(66.6%)同时进行了 FCM 和 WT1 mRNA 检测,其中 72 例(17.1%)FCM 和 WT1 mRNA 均阳性,200 例(47.4%)FCM 和 WT1 mRNA 均阴性,以 FCM 和 WT1 mRNA 检测 MRD 的一致率为 64.5%。共 566 例(89.3%)进行了 FCM 和(或)WT1 mRNA 检测,260 例(45.9%)MRD 阳性。

3. 早期治疗反应影响因素分析:分别以第 1 个疗程获 MLFS、 $\leq 2$  个疗程获 MLFS、CR、首次获得 MLFS 时 MRD 阴性为终点,采用 ROC 曲线或中位值确定患者初诊时连续变量界值如下:年龄为 50 岁,外周血原始细胞比例为 0.50,骨髓原始细胞比例为 0.600,WBC 为  $50.0 \times 10^9/L$  和  $100.0 \times 10^9/L$ ,HGB 为 80 g/L,PLT 为  $30 \times 10^9/L$ 。因使用大剂量 Ara-C(9 例)和其他方案(8 例)的患者例数过少,故分析时剔除了采用以上两种诱导方案的患者。

分析患者发病时特征对第 1 个疗程获 MLFS、 $\leq 2$  个疗程获 MLFS、首次获 MLFS 时血细胞恢复程度和 MRD 水平的影响。单因素分析结果见表 1。多因素分析结果确定:女性,骨髓原始细胞比例  $< 0.600$ ,HGB  $\geq 80 g/L$ ,PLT  $< 30 \times 10^9/L$ ,伴有 NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>,SWOG 危险度为低危,使用 IA10、IA8 或 HAA/HAD 作为诱导治疗方案是第 1 个疗程获 MLFS 的有利因素;女性、不伴有 FLT3-ITD 基因突变、SWOG 危险度为低危或中危、采用 IA10 或 HAA/HAD 作为诱导治疗方案是  $\leq 2$  个疗程获 MLFS 的有利因素;年龄  $< 50$  岁,PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ ,使用 IA10、IA8 或 HAA/HAD 作为诱导化疗方案是获得 CR 的有利因素;女性、不伴有 FLT3-ITD 基因突变、伴有 NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>、SWOG 危险度为低危是首次获 MLFS 时 MRD 阴性的有利因素(表 2)。

## 讨 论

我们的研究结果显示,对于成人 AML(非 APL)患者,女性、SWOG 危险度为低危、使用 HAA/HAD 或 IA10 作为诱导治疗方案是首个和  $\leq 2$  个疗程诱导治疗后获 MLFS 的共同有利因素。此外,骨髓原始细胞比例低、HGB 水平高、PLT 低、伴有 NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>是影响第 1 个疗程诱导治疗后获 MLFS 的有利因素;不伴有 FLT3-ITD 基因突变是影响  $\leq 2$  个疗程获 MLFS 的有利因素。对于已获得 MLFS 的患者,诊断时 PLT 高和使用 IA10、IA8 或 HAA/HAD 作为诱导治疗方案是首次获得 MLFS 时血细胞计数

表1 成人急性髓系白血病患者早期治疗反应的单因素分析

因素	例数	第1个疗程获MLFS		≤2个疗程获MLFS		CR <sup>a</sup>		MLFS时MRD阴性 <sup>b</sup>	
		例数(%)	P值	例数(%)	P值	例数(%)	P值	例数(%)	P值
性别			0.004		0.001		0.549		0.012
女	322	233(72.4)		283(87.9)		253(85.2)		162(59.8)	
男	382	237(62.0)		300(78.5)		272(83.4)		142(49.1)	
年龄			0.201		0.077		0.002		0.456
< 50岁	505	345(68.3)		427(84.6)		399(86.9)		227(55.2)	
≥ 50岁	198	125(63.1)		156(78.8)		126(76.8)		77(51.7)	
外周原始细胞			0.980		0.779		0.219		0.925
< 0.50	364	243(66.8)		303(83.2)		263(82.4)		154(53.8)	
≥ 0.50	336	224(66.7)		277(82.4)		259(86.0)		147(54.2)	
骨髓原始细胞			0.029		0.245		0.656		0.839
< 0.600	348	246(70.7)		294(84.5)		255(83.6)		147(53.8)	
≥ 0.600	356	224(62.9)		289(81.2)		270(84.9)		157(54.7)	
WBC			0.710		0.098		0.782		0.632
< 50×10 <sup>9</sup> /L	565	381(67.4)		473(83.7)		426(84.2)		248(54.7)	
(50~100)×10 <sup>9</sup> /L	93	59(63.4)		77(82.8)		68(84.0)		37(50.0)	
> 100×10 <sup>9</sup> /L	45	29(64.4)		32(71.1)		31(88.6)		19(59.4)	
HGB			0.048		0.422		0.039		0.320
≥ 80 g/L	418	291(69.6)		350(83.7)		324(86.9)		189(56.1)	
< 80 g/L	285	178(62.5)		232(81.4)		201(80.7)		115(51.8)	
PLT			0.024		0.073		0.031		0.738
≥ 30×10 <sup>9</sup> /L	474	303(63.9)		384(81.0)		362(86.6)		207(53.9)	
< 30×10 <sup>9</sup> /L	229	166(72.5)		198(86.5)		163(79.9)		97(55.4)	
SWOG危险度			0.003		< 0.001		0.630		0.049
低危	137	110(80.3)		126(92.0)		116(87.9)		72(64.9)	
中危	354	225(63.6)		298(84.2)		265(83.1)		154(52.0)	
高危	118	75(63.6)		88(74.6)		79(83.2)		40(46.5)	
未知	95	60(63.2)		71(74.7)		65(84.4)		38(56.7)	
单体核型			0.893		0.067		0.686		0.055
否	669	447(66.8)		558(83.4)		501(84.1)		296(55.1)	
是	35	23(65.7)		25(71.4)		24(88.9)		8(34.8)	
FLT3-ITD突变			0.017		< 0.001		0.915		0.001
阴性	584	398(68.2)		497(85.1)		446(84.8)		271(57.3)	
阳性	105	59(56.2)		72(68.6)		70(84.3)		27(36.5)	
NPM1突变			0.055		0.038		0.836		0.002
阳性(NPM1 <sup>+</sup> FLT3 <sup>-</sup> )	93	70(75.3)		84(90.3)		71(83.5)		56(70.0)	
阴性	597	389(65.2)		487(81.6)		444(84.4)		242(51.4)	
诱导化疗方案			< 0.001		< 0.001		0.002		0.495
IA10	373	266(71.3)		326(87.4)		301(87.2)		183(55.1)	
IA8	121	76(62.8)		94(77.7)		92(87.6)		45(59.2)	
HAA/HAD	65	49(75.4)		58(89.2)		50(84.7)		26(53.1)	
CAG±D	61	39(63.9)		50(82.0)		40(76.9)		22(44.9)	
小剂量MA	51	26(51.0)		33(64.7)		27(71.1)		17(45.9)	
DA	33	14(42.4)		22(66.7)		15(62.5)		11(64.7)	

注:MLFS:形态学无白血病状态;CR:MLFS伴ANC和PLT均恢复;MRD:微小残留病;IA10:去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m<sup>2</sup>联合阿糖胞苷(Ara-C);IA8:IDA 8 mg/m<sup>2</sup>联合Ara-C;HAA/HAD:高三尖杉酯碱+阿克拉霉素(Acla)+Ara-C或柔红霉素;DA方案:柔红霉素联合Ara-C;CAG±D:G-CSF+Ara-C+Acla±地西他滨;小剂量MA:米托蒽醌2 mg 第1~7天或4 mg 第1~5天联合Ara-C。<sup>a</sup>在623例获MLFS患者中进行分析;<sup>b</sup>在560例检测了MRD水平的患者中进行分析

表 2 影响成人急性髓系白血病患者早期治疗反应的多因素分析

因素	第 1 个疗程获 MLFS			≤2 个疗程获 MLFS			CR			MLFS 时 MRD 阴性		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
女性	1.7	1.2~2.3	0.005	2.0	1.3~3.0	0.003				1.5	1.1~2.1	0.024
年龄 < 50 岁							1.7	1.1~2.9	0.028			
骨髓原始细胞 < 0.600	1.6	1.1~2.2	0.014									
HGB ≥ 80 g/L	1.7	1.2~2.5	0.003									
PLT ≥ 30×10 <sup>9</sup> /L <sup>a</sup>	1.7	1.1~2.5	0.008				1.8	1.1~2.8	0.016			
SWOG 危险度 <sup>b</sup>			0.010			0.001						0.069
低危	1.9	1.0~3.5	0.059	4.0	1.8~8.6	<0.001				2.0	1.1~3.7	0.028
中危	1.3	1.3~2.1	0.356	2.3	1.4~4.0	0.002				1.1	1.5~1.9	0.704
高危	1.2	1.6~2.2	0.580									
未知				1.4	1.3~2.8	0.301				1.4	1.4~2.9	0.303
FLT3-ITD 突变阴性				3.1	1.9~5.0	<0.001				1.9	1.1~3.3	0.019
NPM1 <sup>+</sup> FLT3-ITD <sup>-</sup>	2.0	1.2~3.4	0.013							2.1	1.2~3.7	0.006
诱导治疗方案 <sup>c</sup>			0.004			<0.001			0.034			
IA10	3.5	1.6~7.8	0.002	3.9	2.0~7.8	<0.001	3.9	1.6~9.6	0.003			
IA8	2.7	1.2~6.4	0.022	1.9	1.1~4.1	0.089	4.1	1.5~11.5	0.007			
HAA/HAD	3.7	1.4~9.5	0.008	4.1	1.5~11.3	0.006	3.2	1.1~9.7	0.039			
CAG±D	2.6	1.0~6.6	0.051	2.2	1.1~5.6	0.081	2.0	1.4~5.9	0.190			
小剂量 MA	1.4	1.9~5.5	0.523				2.1	1.5~6.7	0.192			
DA				1.1	2.5~2.9	0.904						

注:MLFS:形态学无白血病状态;CR:MLFS 伴 ANC 和 PLT 均恢复;MRD:微小残留病。<sup>a</sup> PLT < 30×10<sup>9</sup>/L 是第 1 个疗程后获 MLFS 的有利因素,PLT ≥ 30×10<sup>9</sup>/L 是 CR 的有利因素;<sup>b</sup> 第 1 个疗程后获 MLFS 以 SWOG 危险度未知为参考,≤ 2 个疗程获 MLFS 和 MLFS 时 MRD 阴性以 SWOG 危险度高危为参考;<sup>c</sup> 第 1 个疗程后获 MLFS 和 CR 以 DA 为参考,≤ 2 个疗程获 MLFS 以小剂量 MA 为参考;诱导治疗方案详见表 1 注释

恢复良好的有利因素;女性、伴有良好的分子或细胞遗传学特征是首次获 MLFS 时 MRD 阴性的有利因素。

“3+7”方案是国内外公认的初治 AML 诱导治疗的首选方案。关于蒽环类药物剂量,国内外指南推荐 IDA 12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> × 3 d, DNR 60~90 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> × 3 d<sup>[9,22,24]</sup>。国内报道中,IDA 使用 6~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> × 3 d 不等。既往我所对 355 例非 APL 初发成人 AML 患者研究显示,IDA10 mg 组患者缓解(即本文中定义的 MLFS)率为 78.9%,与国外文献报道 IDA 12 mg 相似,显著高于 IDA 8 mg 组,并且,IDA 剂量是影响第 1 个疗程 CR 率的独立影响因素之一<sup>[25]</sup>。本研究中,样本量增大,IDA 剂量为 10 或 8 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> × 3 d, DNR 剂量为 40~45 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> × 3 d, IA10 方案的 MLFS 率与剂量相对较低的 IA8、DA 以及其他方案相比仍有优势。中国多中心研究显示,HAA/HAD 方案作为首选诱导治疗方案治疗成人初发 AML 患者具有较高的 CR 率<sup>[26]</sup>,因此 HAA/HAD 方案也是中国指南推荐的诱导治疗选择之一<sup>[22]</sup>。我所既往的研究结果也显示,HAA 方案治疗 AML 伴 t(8;21) 的患者可获得较高的第 1 个疗程

CR 率<sup>[27]</sup>。本研究中,HAA/HAD 方案第 1 个疗程和 ≤ 2 个疗程获 MLFS 率与 IA10 方案相当,并且显著优于其他剂量相对较低的方案,是影响第 1 个疗程和 ≤ 2 个疗程诱导治疗获 MLFS 的有利因素。因此,本研究结果体现了成人初发 AML 患者采用规范的标准剂量诱导治疗方案的重要性。

基于染色体核型的 SWOG 危险度分层和基于分子遗传学的预后分层被认为是影响患者复发和生存的重要因素,但不同危险度分层对缓解率的影响仍存在争议<sup>[5,10,19,28]</sup>。多数研究者发现,低危组患者缓解率较高,而高危组较低。本研究也显示,与高危组相比,SWOG 危险度为低危或中危组患者可获得较高的 MLFS 率。而且,NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>这一预后良好类型也与第 1 个疗程诱导治疗获缓解相关<sup>[9,29]</sup>。伴有 FLT3-ITD 基因突变这一预后不良分子学特征是否影响缓解率仍存在争议<sup>[9,30-33]</sup>,但已有文献报道,FLT3-ITD 基因突变与较低的缓解率显著相关<sup>[9,30-31]</sup>。本研究也显示,FLT3-ITD 基因突变与 ≤ 2 个疗程未获 MLFS(难治白血病)显著相关。在以往的研究中,我们发现女性患者首次诱导后缓解率显著高于男性患者<sup>[23]</sup>。本研究再次证实这一结论,而

这一结果尚未见于其他报道。

不少研究发现,MLFS时血细胞恢复程度不同与患者预后相关<sup>[6-12]</sup>。我们以往的研究也显示,MLFS伴血细胞未恢复与较差预后相关<sup>[11]</sup>。2010年,Walter等<sup>[8]</sup>回顾MD Anderson肿瘤中心的2 228例初治AML患者,中位年龄61岁,发现MLFS伴血小板未恢复与-5、-7和复杂核型等预后不良的细胞遗传学特征相关。2015年,Chen等<sup>[10]</sup>分析了245例中位年龄54岁、最终获MLFS的成人AML患者,MLFS时血细胞不恢复与减低剂量诱导方案(阿扎胞苷、地西他滨和包含低剂量Ara-C的方案)有关。本研究也发现,与相对减低剂量的化疗方案(如CAG、DA、小剂量MA等)相比,HAA/HAD、IA10、IA8等作为诱导化疗方案与患者在MLFS时获得良好的血细胞恢复显著相关,显示标准剂量化疗方案作为诱导治疗的重要性。另外,初诊时PLT水平低的患者与CRi显著相关。我们并未发现MLFS时血细胞恢复程度与细胞遗传学的关系,可能与本研究对象年龄(中位42岁)较Walter等报道的较为年轻(中位61岁),而高危遗传学特征更多见于老年患者<sup>[9,34]</sup>有关。

定量检测MRD常用的方法包括FCM检测LAIP<sup>[12-13]</sup>和RQ-PCR监测特异性融合基因或泛白血病基因的表达,如WT1 mRNA<sup>[14-15]</sup>等。为提高MRD检测敏感性和阳性检出率,国内外已有研究同时使用FCM和WT1 mRNA水平评估MRD<sup>[16-17]</sup>。因本研究为回顾性研究,并非所有患者在缓解时以FCM或WT1 mRNA检测了MRD,所以我们联合FCM和WT1 mRNA评估MRD。多项研究证实,CR(本文中为MLFS)时MRD是影响预后的因素<sup>[10,12-17]</sup>。San等<sup>[13]</sup>等采用FCM检测了126例诱导治疗后获得缓解的AML患者的MRD水平,发现初诊时WBC较低、伴有t(8;21)、inv(16)等预后良好的遗传学特征、1个疗程获得缓解患者缓解时MRD水平显著降低。Inaba等<sup>[35]</sup>发现,以FCM作为检测MRD手段时,第1个疗程诱导治疗结束后MRD阳性与FAB分型为M<sub>1</sub>、正常核型、FLT3-ITD突变相关,inv(16)则与MRD阴性相关。同样,我们发现伴有NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>、不伴有FLT3-ITD突变、SWOG危险度为低危的患者MRD水平显著降低。我们并没有发现MRD水平与诱导治疗方案的相关性,可能与该项分析均在获MLFS的患者中进行有关。此外,我们还发现女性是影响缓解时MRD水平的有利因素。

总之,本研究结果显示,对于成人AML患者,女性、良好的分子或细胞遗传学特征和标准剂量诱导治疗方案是重要的影响早期获得高比例、深层治疗反应的影响因素。提示规范诱导治疗方案的重要性。此外,对于具有高危细胞或分子遗传学特征的患者,宜探索临床试验作为诱导治疗,以期改善早期MLFS率。

#### 参考文献

- [1] Anderlini P, Ghaddar HM, Smith TL, et al. Factors predicting complete remission and subsequent disease-free survival after a second course of induction therapy in patients with acute myelogenous leukemia resistant to the first[J]. *Leukemia*, 1996, 10(6):964-969.
- [2] Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties[J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(1):69-79.
- [3] Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Cancer*, 2010, 116(21):5012-5021. DOI: 10.1002/ncr.25263.
- [4] 卞寿庚, 郝玉书, 王志澄, 等. 成人急性非淋巴细胞白血病化疗的研究[J]. *中华血液学杂志*, 1993, 14(2):59-62.
- [5] 赵婷, 张圆圆, 杨申森, 等. 急性髓系白血病诱导缓解所需疗程与预后的关系[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(2):89-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.001.
- [6] Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13):3244-3254. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3244.
- [7] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky 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.
- [8] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [9] 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.
- [10] Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Relation of clinical response

- and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11):1258-1264. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3518.
- [11] 任欣, 赵婷, 王婧, 等. 首次获骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度在成人急性髓系白血病患者中的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):185-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.003.
- [12] Venditti A, Buccisano F, Del PG, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(12):3948-3952.
- [13] San MJF, Vidriales MB, López-Berges C, et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification [J]. *Blood*, 2001, 98(6):1746-1751.
- [14] Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5195-5201. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4865.
- [15] Weisser M, Kern W, Rauhut S, et al. Prognostic impact of RT-PCR-based quantification of WT1 gene expression during MRD monitoring of acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2005, 19(8):1416-1423. DOI: 10.1038/sj.leu.2403809.
- [16] Marani C, Clavio M, Grasso R, et al. Integrating post induction WT1 quantification and flow-cytometry results improves minimal residual disease stratification in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(12):1606-1611. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.07.005.
- [17] 徐茂忠, 秦茹娟, 徐昕, 等. 流式细胞术联合实时荧光定量聚合酶链反应动态检测急性髓系白血病微小残留病和 WT1 基因表达水平[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2014, 23(8):472-475. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.08.007.
- [18] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准*[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:131-134.
- [19] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Blood*, 2000, 96(13):4075-4083.
- [20] Zhao XS, Qin YZ, Liu YR, et al. The impact of minimal residual disease prior to unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in complete remission[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(5):1135-1143. DOI: 10.1080/10428194.2016.1239264.
- [21] Ruan GR, Li JL, Qin YZ, et al. Nucleophosmin mutations in Chinese adults with acute myelogenous leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(2):159-166. DOI: 10.1007/s00277-008-0591-8.
- [22] 中华医学会血液学分会. 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.
- [23] 任欣, 赵婷, 王婧, 等. 微小残留病在成人急性髓系白血病非预后良好型患者中的预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7):606-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.005.
- [24] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (Version 1.2017). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
- [25] 张圆圆, 杨申森, 王婧, 等. 去甲氧柔红霉素 10 和 8mg/m<sup>2</sup> 联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3):225-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.011.
- [26] Jin J, Wang JX, Chen FF, et al. Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de-novo acute myeloid leukemia: 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.
- [27] Zhu HH, Jiang H, Jiang Q, et al. Homoharringtonine, aclarubicin and cytarabine (HAA) regimen as the first course of induction therapy is highly effective for acute myeloid leukemia with t(8;21) [J]. *Leuk Res*, 2016, 44:40-44. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.02.012.
- [28] 姜波, 秘营昌, 林冬, 等. 急性髓系白血病患者预后分组方式的探讨[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(4):316-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.04.017.
- [29] Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2006, 107(10):4011-4020. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3167.
- [30] Rombouts WJ, Blokland I, Löwenberg B, et al. Biological characteristics and prognosis of adult acute myeloid leukemia with internal tandem duplications in the FLT3 gene [J]. *Leukemia*, 2000, 14(4): 675-683.
- [31] Wang L, Lin D, Zhang X, et al. Analysis of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in Chinese acute leukemia patients[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(12):1393-1398. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.05.013.
- [32] Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease[J]. *Blood*, 2002, 100(1):59-66.
- [33] 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.
- [34] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485.
- [35] Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(29):3625-3632. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5323.

(收稿日期:2016-11-20)

(本文编辑:王叶青)