

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

任欣 赵婷 王婧 主鸿鹄 江浩 贾晋松 杨申森 江滨 王德炳 黄晓军 江倩

【摘要】 目的 探讨首次获骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度[包括完全缓解(CR, $\text{ANC} \geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 和 $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$)、PLT 未恢复(CRp)、ANC 和 PLT 均未恢复(CRi)]对初治成人急性髓系白血病(AML)患者预后的影响。**方法** 回顾 2008 年 1 月至 2016 年 2 月北京大学人民医院收治的获得骨髓无白血病状态后持续化疗 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、诱导化疗方案、首次诱导化疗反应以及骨髓无白血病状态时血细胞计数与预后的关系。**结果** 352 例患者,男 179 例(50.9%),中位年龄 44(17~65)岁。按美国西南肿瘤组(SWOG)标准分组:低危 87 例(24.7%),中危 171 例(48.6%),高危 46 例(13.1%),未知 48 例(13.6%)。单体核型 16 例(4.5%),FLT3-ITD 突变阳性 41 例(11.6%)。首次获骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度:CR 299 例(84.9%),CRp 26 例(7.4%),CRi 27 例(7.7%)。存活患者中位随访 16(2~94)个月,30 个月累积复发(CIR)、无病生存(DFS)和总生存(OS)率分别为 47.5%、46.0%和 58.6%。多因素分析显示,骨髓无白血病状态时血细胞恢复不良是影响患者 CIR、DFS 和 OS 的共同不利因素($HR=1.4$, 95% CI 1.0~1.9, $P=0.037$; $HR=1.5$, 95% CI 1.1~2.0, $P=0.003$; $HR=1.5$, 95% CI 1.1~2.0, $P=0.017$)。此外,SWOG 分组危险度高和 FLT3-ITD 突变阳性是影响患者 CIR、DFS 和 OS 的共同不利因素;确诊时外周血原始细胞比例高是影响患者 DFS 的不利因素;年龄大和确诊时骨髓原始细胞比例高是影响患者 OS 的不利因素。**结论** 持续化疗的成人 AML 患者,首次获骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度是影响预后的独立因素。

【关键词】 白血病,髓系,急性; 诱导缓解; 血细胞计数; 预后

Prognostic significance of blood count at the time of achieving morphologic leukemia-free state 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 prognostic significance of blood count at the time of achieving first morphologic leukemia-free state [complete remission (CR, $\text{ANC} \geq 1 \times 10^9/\text{L}$ and $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$), CR with incomplete PLT recovery (CRp) and CR with incomplete ANC and PLT recovery (CRi)] in adult patients with de novo acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From January 2008 to February 2016, data of consecutive newly-diagnosed AML (non-APL) adults who received continuous chemotherapy in our hospital were analyzed retrospectively. **Results** 352 patients were included in the study. 179 (50.9%) were male. Median age was 44 (17–65) years. Using the SWOG cytogenetic classification, 87 (24.7%), 171 (48.6%), 46 (13.1%) and 48 (13.6%) patients belonged to favorable, intermediate, unfavorable and unknown categories, respectively. 16 (4.5%) had monosomal karyotype and 41 (11.6%) had FLT3-ITD mutation positive. Best response achieved at the time of achieving first morphologic leukemia-free state was CR in 299 (84.9%) patients, CRp in 26 (7.4%) and CRi in 27 (8.1%). With a median follow-up period of 16 (2–94) months in survivors, the probabilities of cumulative incident of relapse (CIR) rate, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) at 30 months were 47.5%, 46.0% and 58.6%, respectively. Multivariate analyses showed that non-CR (CRp or CRi), was associated with high relapse

rate, shorter DFS and OS. In addition, intermediate or high risk of SWOG cytogenetic classification and FLT3-ITD positive were common unfavorable factors affecting CIR, DFS and OS. Peripheral blast $\geq 60\%$ at diagnosis was adverse factors affecting DFS. Age ≥ 48 years and bone marrow blasts $\geq 67\%$ were associated with shorter OS. **Conclusion** Blood count at the time of achieving morphologic leukemia-free state was one of the key markers associated with treatment outcomes in adults with AML.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Remission induction; Blood cell count; Prognosis

业已证实,急性髓系白血病(AML)患者获得完全缓解(CR)可显著延长生存^[1]。2001年Sievers等^[2]首次提出AML患者首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度值得关注。随后不少学者进行研究,根据中性粒细胞绝对计数(ANC)和PLT将骨髓无白血病状态分为①CR:骨髓无白血病状态伴ANC和PLT均恢复;②CRp:骨髓无白血病状态伴PLT未恢复;③CRi:骨髓无白血病状态伴ANC和PLT均未恢复。国外学者发现,CR患者的预后明显好于CRp或CRi患者^[3-9]。国内尚无相关报道。本研究中我们首次回顾性收集352例获得骨髓无白血病状态后持续化疗的连续病例,分析首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度对预后的影响。

病例与方法

一、病例

回顾性收集2008年1月至2016年2月我所收治的非急性早幼粒细胞白血病(APL)初治成人AML连续病例中获得骨髓无白血病状态并持续接受化疗患者的临床资料。所有初诊患者根据细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学(MICM)分型标准^[10]确诊。

二、实验室检查

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)》进行核型描述。单体核型定义为在一个克隆内存在两个常染色体单体或一个常染色体单体伴有其他常染色体结构异常。参考美国西南肿瘤组(SWOG)标准^[11]进行危险度预后分组。预后良好组为inv(16)/t(16;16)/del(16q)、伴或不伴其他突变的t(15;17)、不伴del(9q)或复杂核型的t(8;21);正常核型、+8、+6、-Y、del(12p)归为预后中等组;预后不良组为复杂核型(≥ 3 组)、-5/del(5q)、-7/del(7q)、abn3q、9q、11q、20q、21q、17p、t(6;9)、t(9;22);其他核型为未知组。

2. 免疫学分析:采用8色免疫标记法流式细胞术(FCM)检测骨髓细胞免疫表型。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^[12]。

3. 分子生物学检测:分子生物学检测包括NPM1、FLT3-ITD基因突变、AML1-ETO、CBF β -MYH11、PML-RAR α 、混合系白血病(MLL)相关融合基因和WT1 mRNA。参照本所常规方法^[13]完成。WT1 mRNA水平采用实时荧光定量(RQ-PCR)检测,内参照基因选用ABL基因。WT1 mRNA水平按以下公式计算:WT1 mRNA水平(%)=(WT1拷贝数/ABL拷贝数) $\times 100\%$,骨髓标本正常值:WT1 mRNA $< 0.6\%$ 。

三、治疗

1. 诱导治疗:方案包括IA10[去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m²第1~3天联合阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m²第1~7天]、IA8(IDA 8 mg/m²第1~3天联合Ara-C100 mg/m²第1~7天)、HAA[高三尖杉酯碱(HHT)2 mg/m²第1~7天、阿克拉霉素(Acla)20 mg第1~7天、Ara-C 100 mg/m²第1~7天或柔红霉素(DNR)45 mg/m²第1~3天]、DA(DNR 40~45 mg/m²第1~3天联合Ara-C 100 mg/m²第1~7天)、CAG $\pm$ D(G-CSF 300 μ 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/m²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/m²第1~5天)联合米托蒽醌2 mg第7~11天、阿扎胞苷等]。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。

2. 获得骨髓无白血病状态后治疗:获得骨髓无白血病状态患者以原方案巩固化疗,给予3~4个疗程高剂量Ara-C(2 g/m²,每12 h 1次,第1~3天),之后接受DA、MA、HAA或AE(阿糖胞苷、依托泊甙)等方案化疗,巩固治疗至少6个疗程。在第1次骨髓无白血病状态期,部分患者根据个人意愿以及供者、经济和身体状况等因素,在巩固化疗 ≥ 2 个疗程后进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),移植方

案参见文献[14-15]。

四、评估指标

每次化疗结束后 3~4 周进行骨髓形态学检查。疗效评估参见文献[3, 8, 16]。评估指标包括:

1. 骨髓无白血病状态:根据 2003 年 AML 国际工作组^[3]以及 2010 年欧洲白血病网(ELN)^[8]推荐,骨髓无白血病状态定义为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,以上状态持续 4 周以上,不求骨髓增生级别恢复正常。根据 ANC 和 PLT 将骨髓无白血病状态分为①CR,定义为骨髓无白血病状态伴 ANC 和 PLT 均恢复:ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$;②CRp,定义为骨髓无白血病状态伴 PLT $< 100 \times 10^9/L$;③CRi,定义为骨髓无白血病状态伴 ANC $< 1.0 \times 10^9/L$,并且 PLT $< 100 \times 10^9/L$ 。

2. 微小残留病(MRD):在患者首次获得骨髓无白血病状态时检测 MRD。根据患者初诊时免疫表型确定白血病相关免疫表型(LAIP),采用 FCM 和(或)RQ-PCR 评估 WT1 mRNA 水平作为 MRD 的监测指标。MRD 阳性定义为 FCM 发现残留白血病细胞或 WT1 mRNA $\geq 0.6\%$ 。

3. 复发和死亡:早期死亡:在疗效可以评估前死亡。无法评估:在疗效可以评估前失访。复发:获得骨髓无白血病状态患者外周血重现白血病细胞、骨髓中原始细胞 > 0.050 或出现髓外白血病浸润。无病生存(DFS)时间指获得骨髓无白血病状态患者从骨髓无白血病状态之日起至复发或骨髓无白血病状态下死亡或随访截止的时间。总生存(OS)时间指所有患者从开始治疗至死亡或随访截止的时间。评估累计复发(CIR)率、DFS 率和 OS 率。

五、随访

主要采用门诊随访及电话随访方式,随访截止日期为 2016 年 3 月 31 日。

六、统计学处理

连续变量通过受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)方法确定影响复发和生存的界值。样本组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。影响 CIR、DFS 和 OS 的因素采用 Kaplan-Meier 生存分析法进行 Log-rank 检验, $P < 0.2$ 的因素代入 COX 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。CIR 以 R 软件采用竞争风险模型分析,其余分析采用 SPSS17.0 软件。

结 果

1. 患者特征:共收集 727 例初治成人 AML(非 APL)患者资料,其中获得骨髓无白血病状态者 593 例(81.6%),持续接受化疗者 352 例(59.4%)。352 例患者中,男 179 例(50.9%),中位年龄 44(17~65)岁。SWOG 分组:低危 87 例(24.7%),中危 171 例(48.6%),高危 46 例(13.1%),未知 48 例(13.6%)。单体核型 16 例(4.5%),FLT3-ITD 突变阳性 41 例(11.6%)。首次诱导化疗后获得骨髓无白血病状态者 265 例(75.3%),2 个疗程内获得骨髓无白血病状态者 332 例(94.3%)。首次获得骨髓无白血病状态时,CR 299 例(84.9%),CRp 26 例(7.4%),CRi 27 例(7.7%)。三组间年龄($P=0.034$)、骨髓无白血病状态时骨髓增生级别($P=0.003$)和骨髓无白血病状态时 MRD 水平($P < 0.001$)差异有统计学意义,其中,CRi 患者年龄显著高于 CR 患者($P=0.010$),CRi 患者骨髓增生级别显著低于 CR 患者($P=0.001$),CRi 患者 MRD 阴性比例显著低于 CR 或 CRp 患者(P 值均 < 0.001)。患者疾病特征和诊疗结果见表 1。

2. 复发和生存:352 例持续化疗的患者中,135 例(38.4%)复发,108 例(30.7%)死亡,其中 98 例(90.7%)死于复发。244 例(69.3%)存活患者中位随访 16(2~94)个月,30 个月时 CIR、DFS 和 OS 率分别为 47.5%、46.0%和 58.6%。

3. 预后影响因素:将复发或死亡作为终点,根据 ROC 曲线确定患者初诊时连续变量的界值如下:年龄为 48 岁,WBC、HGB、PLT 分别为 $18.1 \times 10^9/L$ 、 99.0 g/L 、 $18.0 \times 10^9/L$,外周血和骨髓原始细胞比例分别为 0.60 和 0.670,WT1 mRNA 水平为 16.0%。分析患者发病时特征和首次诱导治疗方案、首次诱导治疗后是否获得骨髓无白血病状态、首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度(CR、CRp 或 CRi)、骨髓无白血病状态时骨髓增生级别(活跃或低下)、骨髓无白血病状态时 MRD 水平对复发和生存的影响。单因素分析结果见表 2。CR、CRp 和 CRi 三组患者 30 个月的 CIR 率分别为 45.2%、50.4%和 72.3%($P=0.105$),DFS 率分别为 49.3%、38.2%和 17.0%($P=0.001$),OS 率分别为 61.1%、55.3%和 34.0%($P=0.004$)。其中,CR 患者预后最佳(图 1)。多因素分析结果确定,骨髓无白血病状态时血细胞恢复不良、SWOG 分组危险度高和 FLT3-ITD 突变阳性是影响患者 CIR、DFS 和 OS 的共同不利因素。此外,

确诊时外周血原始细胞比例高是影响患者DFS的不利因素;年龄大和确诊时骨髓原始细胞比例高是影响患者OS的不利因素(表3)。

讨 论

我们在国内首次报道了初治成人AML(非APL)患者首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度是独立于年龄、诊断时血液学或分子遗传学

特征和治疗因素之外,影响CIR、DFS和OS的重要因素。其中,CR患者复发率最低、生存期最长,CRi患者预后最差。

CRp的概念最早在2001年复发AML患者的CD33靶向治疗研究中提出^[2]。2003年,Cheson等^[3]首次将骨髓无白血病状态患者分为CR、CRp、CRi。随后,美国Larson等^[4]对277例接受GO单药治疗的CD33阳性成人复发AML患者进行了研究,中位年

表1 患者一般临床特征比较

指标	全部患者(352例)	CR(299例)	CRp(26例)	CRi(27例)	P值 ^a
男性[例(%)]	179(50.9)	148(49.5)	16(61.5)	15(55.6)	0.439
年龄[岁, M(范围)]	44(17~65)	44(17~65)	46(21~62)	51(28~64)	0.034
WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	13.2(0.8~379.2)	14.1(0.8~379.2)	7.0(1.2~150.0)	11.4(0.8~87.7)	0.232
HGB[g/L, M(范围)]	87(1~167)	87(1~167)	85(44~145)	76(9~115)	0.051
PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	42.0(2.9~838.0)	45.0(2.9~838.0)	31.0(10.0~336.0)	30.5(5.0~174.0)	0.378
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.600(0.020~0.960)	0.600(0.020~0.960)	0.635(0.320~0.910)	0.580(0.200~0.910)	0.701
外周原始细胞[M(范围)]	0.50(0~0.98)	0.52(0~0.98)	0.45(0.02~0.92)	0.40(0~0.90)	0.390
WT1水平[% , M(范围)]	21.2(0~246.3)	21.0(0~246.3)	24.6(0.2~140.8)	27.5(0~100.7)	0.629
FAB分型[例(%)]					0.436
M ₀	5(1.4)	5(1.7)	0	0	
M ₁	7(2.0)	7(2.3)	0	0	
M ₂	230(65.3)	190(63.5)	18(69.2)	22(81.5)	
M ₄	64(18.2)	55(18.4)	6(23.1)	3(11.1)	
M ₅	36(10.2)	32(10.7)	2(7.7)	2(7.4)	
M ₆	10(2.8)	10(3.3)	0	0	
美国西南肿瘤组标准分组[例(%)]					0.684
低危	87(24.7)	74(24.7)	9(34.6)	4(14.8)	
中危	171(48.6)	144(48.2)	12(46.2)	15(55.6)	
高危	46(13.1)	39(13.0)	2(7.7)	5(18.5)	
未知	48(13.6)	42(14.0)	3(11.5)	3(11.1)	
单体核型[例(%)]	16(4.5)	13(4.3)	1(3.8)	2(7.4)	0.783
FLT3-ITD突变阳性[例(%)]	41(11.6)	36(12.2)	3(12.0)	2(8.0)	0.809
诱导化疗方案[例(%)]					0.449
IA10	184(52.3)	163(54.5)	12(46.2)	9(33.3)	
IA8	51(14.5)	45(15.1)	3(11.5)	3(11.1)	
HAA	39(11.1)	33(11.0)	3(11.5)	3(11.1)	
DA	12(3.4)	7(2.3)	2(7.7)	3(11.1)	
CAG	29(8.2)	23(7.7)	3(11.5)	3(11.1)	
小剂量MA	26(7.4)	20(6.7)	2(7.7)	4(14.8)	
其他	11(3.1)	8(2.7)	1(3.8)	2(7.4)	
骨髓无白血病状态时骨髓级别[例(%)]					0.003
增生活跃	280(79.5)	246(82.3)	19(73.1)	15(55.6)	
增生低下	72(20.5)	53(17.7)	7(26.9)	12(44.4)	
骨髓无白血病状态时MRD[例(%)]					<0.001
阳性	140(44.2)	116(42.2)	5(25.0)	19(86.4)	
阴性	177(55.8)	159(57.8)	15(75.0)	3(13.6)	

注:CR:骨髓无白血病状态伴中性粒细胞绝对计数(ANC)和PLT均恢复;CRp:骨髓无白血病状态伴PLT未恢复;CRi:骨髓无白血病状态伴ANC和PLT均未恢复。IA10:去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m²联合阿糖胞苷(Ara-C);IA8:IDA 8 mg/m²联合Ara-C;HAA:高三尖杉酯碱+阿克拉霉素(Acla)+Ara-C或柔红霉素;DA: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;其他方案:包括地西他滨联合米托蒽醌、阿扎胞苷等。MRD:微小残留病。^a为CR、CRp和CRi三组之间比较

表 2 影响急性髓系白血病患者 30 个月累计复发(CIR)率、无病生存(DFS)率和总生存(OS)率的单因素分析

影响因素	例数	CIR		DFS		OS	
		率(%)	P值	率(%)	P值	率(%)	P值
年龄(岁)			0.012		0.003		0.002
≥48	144	56.4		37.6		48.0	
<48	208	41.1		52.7		66.8	
骨髓原始细胞			0.044		0.019		0.014
≥0.670	138	54.6		39.6		50.0	
<0.670	214	43.6		50.6		65.0	
外周原始细胞			0.007		0.002		0.014
≥0.60	147	54.1		38.2		51.4	
<0.60	203	43.5		51.7		63.8	
WBC(×10 ⁹ /L)			0.003		0.001		0.038
≥18.1	154	56.3		36.2		50.6	
<18.1	197	40.1		55.6		64.5	
PLT(×10 ⁹ /L)			0.069		0.023		0.112
<18.0	52	58.8		33.9		42.8	
≥18.0	299	45.9		48.2		60.6	
WT1 mRNA 水平			0.152		0.125		0.242
≥16%	199	53.0		41.5		53.7	
<16%	146	40.5		52.5		63.4	
美国西南肿瘤组标准分组			0.093		0.046		0.052
高危	48	73.9		19.1		31.0	
中危	46	48.6		48.8		61.5	
低危	171	39.5		51.3		66.5	
未知	87	50.4		45.7		57.2	
单体核型			0.030		0.006		0.002
是	16	100.0		0		0	
否	336	46.5		47.5		60.2	
FLT3-ITD 突变			<0.001		<0.001		<0.001
阳性	41	83.5		15.5		27.6	
阴性	305	44.1		48.9		62.1	
诱导化疗方案			0.148		0.092		0.214
IA10	184	47.0		47.8		54.3	
IA8	51	60.7		39.5		52.5	
HAA	39	32.8		62.7		68.6	
DA	12	51.1		39.0		52.4	
CAG	29	60.9		39.2		73.6	
小剂量 MA	26	91.5		7.0		19.5	
其他	11	55.0		51.2		62.0	
首次诱导后是否获骨髓无白血病状态			0.056		0.084		0.972
否	87	55.3		40.3		54.9	
是	265	45.7		47.5		58.4	
骨髓无白血病状态时血细胞计数			0.105		0.001		0.004
CRi	27	72.3		17.0		34.0	
CRp	26	50.4		38.2		55.3	
CR	299	45.2		49.3		61.1	
骨髓无白血病状态时骨髓增生级别			0.102		0.051		0.048
低下	72	56.6		37.8		50.7	
活跃	280	45.9		47.8		60.5	
骨髓无白血病状态时 MRD			0.004		0.002		0.031
阳性	140	59.3		35.1		50.5	
阴性	177	41.7		50.4		61.0	

注:IA10:去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m²联合阿糖胞苷(Ara-C);IA8:IDA 8 mg/m²联合 Ara-C;HAA: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;其他方案:包括地西他滨联合米托蒽醌、阿扎胞苷等。CR:骨髓无白血病状态伴中性粒细胞绝对计数(ANC)和 PLT 均恢复;CRp:骨髓无白血病状态伴 PLT 未恢复;CRi:骨髓无白血病状态伴 ANC 和 PLT 均未恢复。MRD:微小残留病

表 3 影响急性髓系白血病患者累计复发(CIR)、无病生存(DFS)和总生存(OS)的多因素分析结果

因素	CIR			DFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄≥48岁							1.7	1.1~2.6	0.010
外周原始细胞≥0.60				1.5	1.1~2.1	0.018			
骨髓原始细胞≥0.670							1.6	1.0~2.4	0.030
美国西南肿瘤组标准分组	1.2	1.0~1.5	0.038	1.3	1.1~1.5	0.011	1.5	1.2~1.8	0.001
FLT3-ITD突变阳性	3.4	2.2~5.3	<0.001	2.7	1.7~4.1	<0.001	3.1	1.9~5.1	<0.001
骨髓无白血病状态时血细胞恢复不良	1.4	1.0~1.9	0.037	1.5	1.1~2.0	0.003	1.5	1.1~2.0	0.017

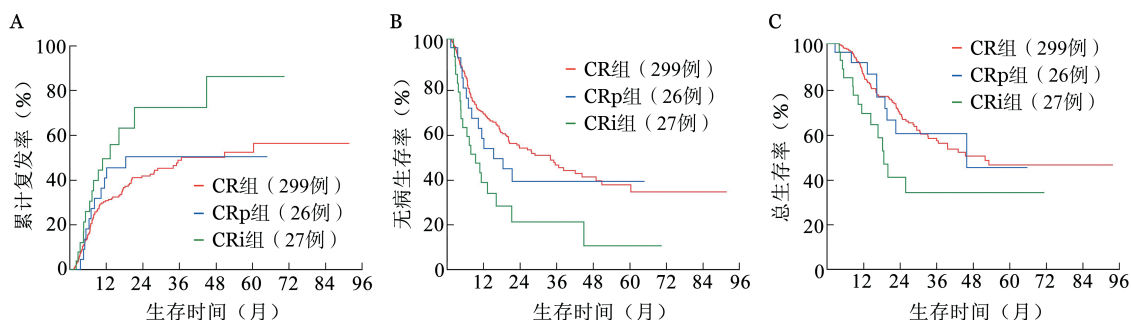


图 1 首次获得骨髓无白血病状态时不同血细胞恢复程度[完全缓解(CR)、PLT未恢复(CRp)、ANC和PLT均未恢复(CRi)]患者的累计复发(A)、无病生存(B)和总生存(C)比较

龄 61 岁, 35 例患者获得 CR, 36 例获得 CRp, 获得骨髓无白血病状态后不接受任何治疗的患者中, CRp 患者复发率显著高于 CR 患者。同年, 荷兰的一项多中心前瞻性研究^[5]分析了 1 250 例中位年龄为 43.9 岁的初治成人 AML 患者的治疗结果, 在以 DA 为诱导方案化疗后第 17~21 天进行评估, 发现骨髓无白血病状态伴血细胞完全恢复的患者有更长的 OS 和更低的复发风险。2010 年, Walter 等^[7]回顾分析 M.D. Anderson 肿瘤中心的 2 228 例初治 AML 患者, 中位年龄 61 岁, 得到了相似的结果, 并且发现 CRp 与 -5、-7 和复杂核型等不良的细胞学危险度分层相关。2015 年, Chen 等^[9]分析了 245 例最终获得骨髓无白血病状态的成人 AML 患者, 中位年龄 54 岁, CR 的患者骨髓无白血病状态时 MRD 水平显著低于 CRp 或 CRi 患者。我们在研究中也发现: 骨髓无白血病状态时 CR 患者中 MRD 阴性比例显著高于 CRi 患者, 且其预后较 CRp 或 CRi 患者更为理想。提示首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度应作为一个独立影响预后的因素, 对于骨髓形态学缓解而血细胞计数未完全恢复的患者, 需考虑更积极的治疗。而我们的研究结果并未显示骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度与细胞遗传学的关系, 可能与本组患者较为年轻, 而高危遗传学特征更多见于老年患者^[3,17]有关。

我们的研究显示, 骨髓无白血病状态时骨髓增生级别不同血细胞恢复程度也有差异。2003 年 AML 国际工作组^[3]以及 2010 年 ELN^[8]推荐中对 CR (本文中指骨髓无白血病状态) 的定义提及无需骨髓增生级别恢复正常。2005 年 de Greef 等^[5]将 CR 时骨髓增生级别分为低、中、高三个级别, 发现不同的骨髓增生级别并不影响 OS。所以, 我们也未将骨髓增生级别作为评估骨髓无白血病状态的必要指标。本研究发现, 尽管骨髓无白血病状态时骨髓增生级别越低, 血细胞越不易恢复, 而且单因素分析显示骨髓增生级别影响 OS, 但多因素分析确认了 de Greef 等的观点: 骨髓无白血病状态时骨髓增生级别不是影响预后的因素, 而同期的外周血细胞计数更有预后价值。

年龄大、SWOG 危险度为高危、FLT3-ITD 突变阳性和确诊时原始细胞比例高等已被证实与不良预后相关^[8-9,11,17], 本研究得到了相似的结论。研究显示, 单体核型被认为是预后最差的人群, 多见于老年 AML^[18-19]。本研究单因素分析中单体核型与 CIR、DFS 和 OS 均相关, 但多因素分析未被确认为独立影响因素, 考虑与本研究患者年龄较轻、单核核型患者例数较少有关。

本研究的缺陷包括: 为回顾性研究, 诱导和巩固化疗方案不完全统一, 患者选择化疗而非移植是

非随机的,常因经济问题、身体状况差、缓解后短时间内复发而失去移植机会。但此研究的结果与国外前瞻性、包括化疗和移植在内所有 AML 患者的研究有很多相似之处。

总之,对于持续化疗的成人 AML 患者,首次获得骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度是除了诊断时血液学或分子遗传学特征和治疗因素之外,影响预后的独立因素。提示,对于获得骨髓无白血病状态而 ANC 和 PLT 低下患者,应视之为高危人群,建议采用移植或临床试验等积极干预措施。

参考文献

- [1] FREIREICH EJ, GEHAN EA, SULMAN D, et al. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human [J]. J Chronic Dis, 1961, 14: 593-608.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence [J]. Cancer, 2005, 104 (7): 1442-1452.
- [5] de Greef GE, van Putten WL, Boogaerts M, et al. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukaemia revisited. An analysis of patients treated in HOVON-SAKK cooperative group studies [J]. Br J Haematol, 2005, 128 (2): 184-191.
- [6] Etienne A, Charbonnier A, Prebet T, et al. Impact of CRi on the outcome of elderly patients with untreated acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2008, 112: 1027.
- [7] 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.
- [8] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. Blood, 2010, 115 (3): 453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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, 2016: 1-9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1239264.
- [13] 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.
- [14] Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. Blood, 2006, 107 (8): 3065-3073. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [15] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38 (4): 291-297. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705445.
- [16] 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(2011年版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (11): 804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [17] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2006, 107 (9): 3481-3485.
- [18] 冯茹, 刘辉, 常乃柏, 等. 单核核型成人急性髓系白血病临床特征及预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (5): 393-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.004.
- [19] Kayser S, Zucknick M, Döhner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies [J]. Blood, 2012, 119 (2): 551-558. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367508.

(收稿日期: 2016-08-06)

(本文编辑: 王叶青)