

# 成人初发急性髓系白血病患者 年龄相关临床特征和预后

窦雪琳 赵婷 许兰平 张晓辉 王昱 陈欢 陈育红 闫晨华  
韩伟 王峰蓉 王景枝 陈瑶 江浩 主鸿鹄 贾晋松 王婧  
江滨 王德炳 刘开彦 黄晓军 江倩

**【摘要】** 目的 探讨非老年成人初发急性髓系白血病(AML)患者年龄相关的临床特征、早期治疗反应和预后。方法 回顾性分析2008年1月至2017年12月收治的18~65岁初发AML(非急性早幼粒细胞白血病)连续病例,分析不同年龄组患者初诊时疾病特征、早期治疗反应、复发和生存,以及相关影响因素。结果 共收集1 097例患者,男性591例(53.9%),中位年龄42岁。随着年龄的增长,患者WBC显著下降( $P=0.003$ ),PLT显著上升( $P=0.034$ ),骨髓原始细胞比例显著下降( $P=0.021$ )。SWOG危险度在各年龄组的分布差异无统计学意义( $P=0.063$ )。NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性的患者比例随年龄增长显著上升( $P<0.001$ )。多因素分析显示,在总人群中,年龄增加是获得形态学无白血病状态(MLFS)( $P=0.053$ )、完全缓解(CR)( $P=0.004$ )和总生存(OS)( $P=0.070$ )的不利影响因素,但在接受标准诱导治疗的患者中,年龄增加仅与CR相关( $P=0.075$ ),而与MLFS和OS无关。结论 非老年初发AML患者的临床、细胞遗传学和分子学特征随年龄变化而不同。在接受标准诱导治疗的患者中,年龄增加与获得MLFS和OS均无显著相关性。

**【关键词】** 白血病,髓系,急性; 年龄; 成人; 临床特征; 预后

## Age-related clinical characteristics and prognosis in non-senile adults with acute myeloid leukemia

Dou Xuelin, Zhao Ting, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Wang Yu, Chen Huan, Chen Yuhong, Yan Chenhua, Han Wei, Wang Fengrong, Wang Jingzhi, Chen Yao, Jiang Hao, Zhu Honghu, Jia Jinsong, Wang Jing, Jiang Bin, Wang Debing, Liu Kaiyan, 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 age-related clinical characteristics, early responses and outcomes in non-senile adults with de novo acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Data of consecutive cases of 18–65 years adults with de novo AML (non-acute promyelocytic leukemia) were reviewed retrospectively. Clinical characteristics at diagnosis, early responses and outcomes across different age groups of patients were analyzed. **Results** 1 097 patients were enrolled. 591 (53.9%) were male. Median age was 42 years. Increasing age was significantly associated with decreasing WBC count ( $P=0.003$ ), increasing PLT count ( $P=0.034$ ), lower blast proportions in bone marrow ( $P=0.021$ ). The incidence of NPM1<sup>+</sup>/FLT3-ITD<sup>-</sup> increased with age ( $P<0.001$ ). Multivariate analyses showed that increasing age was associated with low probabilities of achieving morphologic leukemia free state (MLFS) ( $P=0.053$ ) and complete remission (CR) ( $P=0.004$ ) and poor overall survival (OS) ( $P=0.070$ ) in the whole patients population. However, increasing age was not associated with low MLFS rate and poor OS, except low CR rate ( $P=0.075$ ) in those receiving standard induction regimen instead of low-intensity regimen. **Conclusions** There were significant differences on clinical characteristics, cytogenetics and molecular genetics across different age groups in non-senile adults with de novo AML. In the patients receiving standard induction regimen, age was not associated with MLFS rate and OS.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Age; Adult; Clinical characteristics; Prognosis

业已证实,成人急性髓系白血病(AML)患者发病时的临床和分子遗传学特征随年龄变化而不同<sup>[1-4]</sup>;随着年龄的增长,具有预后良好型分子遗传学特征AML的发病率逐渐下降,而具有复杂染色体核型等预后不良标志的患者比例逐渐增加。AML患者年龄每增长5~10岁,总生存(OS)期呈下降趋势,其中≥60岁或65岁的老年患者OS显著缩短<sup>[5-8]</sup>。既往涉及年龄与AML预后的研究多包含了伴有骨髓增生异常综合征(MDS)等前驱血液病史或治疗相关AML的各年龄段患者,但即使是在初发的、除急性早幼粒细胞白血病(APL)、非老年成人AML患者中,年龄增长也是影响OS的不利因素<sup>[2,8]</sup>。然而,关于年龄对18~65岁初发AML患者分子遗传学特征影响的研究结论不尽相同。虽然国外多有报道,但国内数据有限。为此,我们回顾性分析本中心收治的1097例非老年成人、初发AML患者病例资料,探讨不同年龄组患者的临床和分子遗传学特征,年龄对早期治疗反应和总体预后的影响,以及其他与生存预后相关的因素。

## 病例与方法

### 一、病例

回顾性收集2008年1月至2017年12月于北京大学人民医院确诊并接受治疗、年龄为18~65岁的初发AML连续病例。所有患者均经细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学(MICM)确诊<sup>[9-10]</sup>。除APL、伴MDS和其他前驱血液系统病史和治疗相关的AML病例。

### 二、实验室检查

1. 细胞遗传学分析:采用G显带法分析骨髓标本,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN, 1995)》进行核型描述;参考美国西南肿瘤协作组(SWOG)标准<sup>[11]</sup>进行危险度预后分组。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。

2. 免疫学分析:采用8色免疫标记法流式细胞术(FCM)检测骨髓细胞白血病相关免疫表型(LAIP);结合抗体采用CD34-FITC/CD13-PE/CD117-PerCP/CD33-APC/HLA-DR-APC-CY7/CD45-V500,根据患者初诊时的AML类型选取CD38/CD7/CD56抗体<sup>[12]</sup>。

3. 分子生物学检测:包括NPM1、FLT3-ITD基因突变, RUNX1-RUNX1T1(即AML1-ETO)、CBFβ-MYH11、PML-RARα、混合谱系白血病

(MLL)相关融合基因。具体参照本所常规方法<sup>[13]</sup>。

### 三、治疗

1. 诱导治疗方案:根据《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)》<sup>[14]</sup>将诱导治疗方案分为标准剂量方案和低强度化疗方案。标准剂量方案包括:IA10[去甲氧柔红霉素(IDA)10~12 mg/m<sup>2</sup>×3 d联合阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m<sup>2</sup>×7 d]、HAA[高三尖杉酯碱(HHT)2 mg/m<sup>2</sup>×7 d、阿克拉霉素(Acla)20 mg×7 d、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>×7 d]。低强度化疗方案包括:IA8(IDA 8 mg/m<sup>2</sup>×3 d联合Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>×7 d)、小剂量DA[柔红霉素(DNR)40~45 mg/m<sup>2</sup>×3 d联合Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>×7 d]、CAG±D(G-CSF联合Ara-C 20 mg每12 h 1次×14 d、Acla 20 mg×4 d±地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>×5 d)、小剂量MA(米托蒽醌2 mg×7 d或4 mg×5 d联合Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>×7 d)和其他方案(包括地西他滨50 mg×4 d或20 mg/m<sup>2</sup>×5 d联合米托蒽醌2 mg×5 d、阿糖胞苷等)。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. 获得形态学无白血病状态(MLFS)后的治疗:获得MLFS后,给予高剂量Ara-C(2 g/m<sup>2</sup>每12 h 1次×3 d)或以原方案巩固1个疗程后给予高剂量Ara-C巩固治疗。患者接受3~4个疗程高剂量Ara-C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。获得MLFS患者,根据疾病危险分层、微小残留病(MRD)水平、供者、社会经济、自身状况、个人和家庭意愿等因素,部分在巩固化疗中位2(0~7)个疗程后接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),移植方案参见文献<sup>[15-16]</sup>。

### 四、评估内容、标准

每次化疗结束后3~4周进行骨髓形态学检查。

1. 早期治疗反应:包括是否获得MLFS和获得MLFS时血细胞恢复程度。根据2017年欧洲白血病网(ELN)<sup>[17]</sup>指南,具体定义如下:(1)MLFS:骨髓原始细胞<0.05;无含Auer小体的幼稚细胞;无髓外白血病持续存在;不要求血细胞恢复正常。(2)根据获得MLFS时的血细胞恢复程度分为:①完全缓解(CR):MLFS伴ANC和PLT均恢复(ANC≥1.0×10<sup>9</sup>/L且PLT≥100×10<sup>9</sup>/L);②CR伴血细胞未完全恢复(CRi):MLFS伴ANC或PLT未恢复(ANC<1.0×10<sup>9</sup>/L或PLT<100×10<sup>9</sup>/L)。

2. 早期死亡、复发、无病生存和死亡:早期死

亡:在疗效可以评估前死亡。复发:获得MLFS患者外周血重新出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 0.05$ 或髓外出现白血病浸润。无复发生存(RFS)期:获得MLFS患者,从MLFS至复发或任何原因导致的死亡或随访截止的时间。OS期:获得MLFS患者从开始治疗至死亡或随访截止的时间。

### 五、随访

主要采用门诊随访和电话随访方式,随访截止日期为2018年8月1日。

### 六、统计学处理

评估年龄(按年龄段分组)与诊断时疾病特征、早期治疗反应、复发与生存结局的相关性。采用描述性统计,分析患者人口学和临床特征。连续变量采用中位数作为界值。样本组间比较,分类变量进行卡方检验,连续变量进行Kruskal-Wallis非参数检验。针对早期治疗反应结局,使用二元Logistic模型进行单因素分析,将 $P < 0.2$ 的因素纳入Logistic回归模型进行多因素分析。影响RFS和OS的因素采用Kaplan-Meier生存分析法进行Log-rank检验,将 $P < 0.2$ 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。统计采用SPSS 21.0软件进行。

## 结 果

### 一、患者初诊时的疾病特征

共收集1 097例初发成人AML(非APL)患者连续病例资料。患者中位年龄42(18~65)岁,男性591例(53.9%)。初诊时,中位WBC 12.1(0.1~379.2) $\times 10^9/L$ ,其中高白细胞白血病(WBC $> 100 \times 10^9/L$ )76例(6.9%),中位HGB 84(29~167)g/L,中位PLT 45(2~838) $\times 10^9/L$ 。细胞遗传学特征按照SWOG分组:低危203例(18.5%),中危563例(51.3%),高危184例(16.8%),未知147例(13.4%)。单体核型47例(4.3%)。分子学特征:RUNX1-RUNX1T1(即AML1-ETO)融合基因阳性152例(13.9%),CBF $\beta$ -MYH11阳性75例(6.8%),MLL2-KMT2A(即MLL-AF9)阳性13例(1.2%),其他MLL重排38例(3.5%),FLT3-ITD阳性(包括NPM1阳性或阴性)186例(17.0%),NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性151例(13.8%)。

### 二、年龄与初诊时疾病特征的关系

按年龄将患者分为5组:18~29岁246例(22.4%),30~39岁252例(23.0%),40~49岁274例(25.0%),50~59岁247例(22.5%),60~65岁78例

(7.1%)。随着年龄的增长,患者WBC显著下降( $P = 0.003$ ),PLT显著上升( $P = 0.034$ ),骨髓原始细胞比例显著下降( $P = 0.021$ )。SWOG危险度分组在各年龄组的分布差异无统计学意义( $P = 0.063$ );进一步分析SWOG危险度分组中各个染色体核型类别,如inv(16)/t(16;16)/del(16q)、t(8;21)、正常核型、+8、+6、-Y、del(12p)、-5/del(5q)、-7/del(7q)、3q、9q、11q、20q、21q、11p异常、t(6;9)、t(9;22)、复杂染色体核型( $\geq 3$ 个无关染色体异常)等,在各年龄组的分布差异无统计学意义;NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性的比例随年龄增长显著上升( $P < 0.001$ )。而单体核型、RUNX1-RUNX1T1阳性、CBF $\beta$ -MYH11阳性和KMT2A基因重排的比例在各年龄组之间差异无统计学意义,详见表1。

### 三、治疗

1. 诱导方案:随着年龄增加,接受标准剂量诱导方案的患者比例显著下降,接受低强度诱导方案比例显著增加( $P < 0.001$ ):标准剂量方案在18~29岁、30~39岁和40~49岁三组患者中的比例分别为88.2%、86.1%和82.1%,而在50~59岁和60~65岁组分别为70.0%和28.2%(表1)。

2. 获得MLFS后治疗:共937例(85.4%)获得MLFS,其中657例(70.1%)患者接受了标准诱导治疗。后者中,257例(39.1%)患者在MLFS期间接受了allo-HSCT(allo-HSCT组),在18~30岁、30~39岁、40~49岁、50~59岁和60~65岁组中的allo-HSCT比例分别为51.2%、44.2%、39.2%、18.6%和15.4%。随着年龄增长,接受allo-HSCT患者比例显著下降( $P < 0.001$ )。在接受低强度诱导方案的280例患者中,上述年龄组接受allo-HSCT的比例分别为50.0%、41.3%、43.3%、20.0%、0。

### 四、早期治疗反应

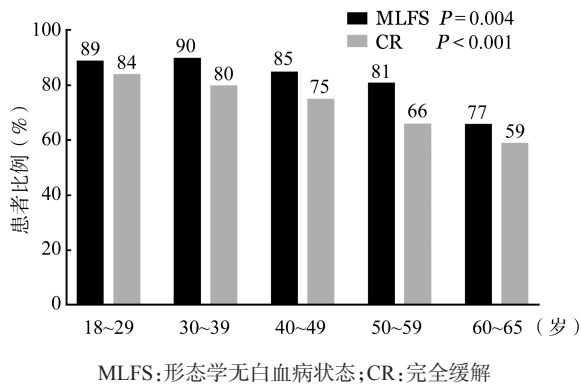
1. 总体人群:在1 097例患者中,早期死亡10例(0.9%),937例(85.4%)最终获得MLFS,其中,1个疗程诱导化疗后获得MLFS者728例(67.0%), $\leq 2$ 个疗程获得MLFS者882例(81.1%)。在所有获得MLFS的患者中,达CR者823例(87.8%),CRi者114例(12.2%)。随年龄增长,获得MLFS( $P = 0.004$ )和达CR( $P < 0.001$ )的患者比例均显著下降,而CRi的比例显著上升( $P < 0.001$ )(图1)。未缓解的患者中位OS时间为4.1(0.5~29.5)个月。

以获得MLFS为终点,以中位数确定的界值为:WBC 12.2 $\times 10^9/L$ ,HGB 83 g/L,PLT 45 $\times 10^9/L$ ,外周血和骨髓原始细胞比例分别为0.475和0.600。分析

表1 成人初发急性髓系白血病患者初诊时疾病特征和治疗选择

因素	全部患者 (1 097例)	年龄					P值
		18~29岁 (246例)	30~39岁 (252例)	40~49岁 (274例)	50~59岁 (247例)	60~65岁 (78例)	
男性[例(%)]	591(53.9)	135(54.9)	136(54.0)	142(51.8)	138(55.9)	40(51.3)	0.923
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	12.1 (0.1~379.2)	16.0 (0.7~379.2)	12.0 (0.6~232.1)	10.9 (0.5~321.3)	12.0 (0.1~251.4)	7.5 (0.7~212.2)	0.003
WBC≥100×10 <sup>9</sup> /L[例(%)]	76(6.9)	24(9.8)	13(5.2)	20(7.3)	13(5.3)	6(7.7)	0.243
HGB[g/L, M(范围)]	84(29~167)	85(29~147)	84(40~167)	82(38~153)	86(38~143)	81(47~153)	0.431
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	45(2~838)	40(4~295)	40(5~349)	45(2~407)	55(2~838)	67(7~259)	0.034
外周原始细胞[M(范围)]	0.47(0~1.00)	0.54(0~1.00)	0.47(0~0.98)	0.48(0~0.98)	0.43(0~0.98)	0.36(0~0.98)	0.092
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.600 (0.010~0.990)	0.660 (0.090~0.990)	0.590 (0.010~0.960)	0.620 (0.090~0.980)	0.570 (0.140~0.990)	0.560 (0.080~0.940)	0.021
FAB分型[例(%)]							0.092
SWOG分组[例(%)]							0.063
低危	203(18.5)	49(19.9)	52(20.6)	57(20.8)	37(15.0)	8(10.3)	
中危	563(51.3)	111(45.1)	123(48.8)	141(51.5)	145(58.7)	43(55.1)	
高危	184(16.8)	51(20.7)	45(17.9)	35(12.8)	40(16.2)	13(16.7)	
未知	147(13.4)	35(14.2)	32(12.7)	41(15.0)	25(10.1)	14(17.9)	
单体核型[例(%)]	47(4.3)	8(3.3)	6(2.4)	14(5.1)	13(5.3)	6(7.7)	0.191
RUNX1-RUNX1T1阳性[例(%)]	152(13.9)	40(16.3)	40(15.9)	40(14.6)	24(9.7)	8(10.3)	0.160
CBFβ-MYH11阳性[例(%)]	75(6.8)	18(7.3)	16(6.3)	21(7.7)	18(7.3)	2(2.6)	0.593
MLLT3-KMT2A阳性[例(%)]	13(1.2)	4(1.6)	4(1.6)	2(0.7)	3(1.2)	0(0)	0.703
其他KMT2A重排阳性[例(%)]	38(3.5)	15(6.1)	7(2.8)	10(3.6)	4(1.6)	2(2.6)	0.085
NPM1/FLT3-ITD状态[例(%)]							<0.001
NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性	151(13.8)	12(4.9)	26(10.3)	32(11.7)	62(25.1)	19(24.4)	
FLT3-ITD突变阳性	186(17.0)	42(17.1)	42(16.7)	47(17.2)	40(16.2)	15(19.2)	
其他	760(69.3)	183(78.0)	184(73.0)	195(71.2)	145(58.7)	44(56.4)	
接受标准剂量诱导化疗方案[例(%)]	854(77.8)	217(88.2)	217(86.1)	225(82.1)	173(70.0)	22(28.2)	<0.001
获得MLFS后接受allo-HSCT[例(%)]	344(36.7)	111(50.9)	99(43.6)	94(40.3)	38(19.1)	2(3.3)	<0.001

注:SWOG:美国西南肿瘤协作组;MLFS:形态学无白血病状态;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植



MLFS:形态学无白血病状态;CR:完全缓解

图1 各年龄组患者早期治疗反应比较

患者发病时特征、首次诱导治疗方案等对早期治疗反应的影响。多因素分析结果显示,与18~29岁年龄组相比,50~59岁是获得MLFS的不利因素,≥30岁各年龄组均是获得CR的不利因素。此外,采用标准剂量诱导化疗方案(而非低强度诱导方案)则是

有利于获得MLFS( $P < 0.001$ )和CR( $P = 0.044$ )的因素。详见表2。

2.接受标准诱导治疗患者:在接受标准诱导治疗的735例患者中,早期死亡6例(0.8%),657例(89.4%)最终获得MLFS。其中,1个疗程诱导化疗后获得MLFS者529例(72.0%),≤2个疗程获得MLFS者628例(85.4%)。在获得MLFS的患者中,达CR者593例(90.3%),CRi者64例(9.7%)。各年龄组患者获得MLFS( $P = 0.588$ )的比例差异无统计学意义,而达CR的患者比例有下降趋势( $P = 0.069$ )。

分析与早期治疗反应相关的临床因素,多因素分析结果显示,年龄的增长与MLFS无显著相关性,但30~39岁( $P = 0.035$ )及50~59岁( $P = 0.004$ )则是不利于获得CR的影响因素。详见表2。

### 五、复发和生存

表2 总体人群和接受标准诱导治疗患者的早期治疗反应多因素分析结果

变量	总体人群						接受标准诱导治疗患者					
	MLFS			CR			MLFS			CR		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
年龄(岁)			0.053			0.004						0.075
18~29(参照组)												
30~39	1.0	0.6~1.9	0.879	0.4	0.2~0.8	0.020				0.4	0.2~0.9	0.035
40~49	0.7	0.4~1.1	0.134	0.4	0.2~0.9	0.021				0.5	0.2~1.1	0.079
50~59	0.5	0.3~0.9	0.016	0.3	0.1~0.5	<0.001				0.3	0.1~0.7	0.004
60~65	0.6	0.3~1.2	0.125	0.2	0.1~0.6	0.001				0.7	0.1~6.2	0.750
性别(男/女)	0.5	0.3~0.7	<0.001				0.4	0.3~0.7	0.002	0.6	0.4~1.1	0.083
HGB( $\geq 83$ g/L / $< 83$ g/L)				1.8	1.2~2.7	0.008				2.1	1.2~3.6	<0.001
SWOG 分组			<0.001			0.070			0.001			
低危(参照组)												
中危	0.4	0.2~0.8	0.010	0.5	0.2~0.8	0.013	0.7	0.3~1.5	0.319			
高危	0.2	0.1~0.4	<0.001	0.5	0.2~1.1	0.076	0.2	0.1~0.6	0.001			
未知	0.2	0.1~0.5	<0.001	0.7	0.3~1.6	0.411	0.4	0.1~1.0	0.050			
NPM1/FLT3-ITD 状态			<0.001						0.005			
其他(参照组)												
FLT3-ITD 突变阳性	1.6	0.9~2.9	0.140				1.2	0.5~3.0	0.735			
NPM1 阳性伴FLT3-ITD 阴性	0.4	0.3~0.6	<0.001				0.4	0.2~0.7	0.002			
诱导化疗方案(标准/低强度)	2.2	1.5~3.3	<0.001	1.6	1.0~2.4	0.044						

注:MLFS:形态学无白血病状态;CR:完全缓解;SWOG:美国西南肿瘤协作组

1. 所有获得MLFS患者:937例获得MLFS的患者,存活患者中位随访19.5(1.2~124.2)个月。共289例(30.8%)复发,210例(22.4%)死亡,其中125例(59.5%)死于复发。3年RFS和OS率分别为53.9%和71.5%。

分析诊断时患者特征(包括年龄组、性别、WBC、HGB、PLT、外周原始细胞、骨髓原始细胞、SWOG 分组、单体核型、FLT3-ITD/NPM1 突变状态)、是否接受标准诱导治疗方案、获MLFS时是否CR、获得MLFS时MRD、第1次巩固治疗时MRD、是否接受allo-HSCT对复发和生存结局的影响。多因素分析结果显示,与18~29岁相比,年龄处于40~49岁及50~59岁患者OS显著缩短。此外,骨髓原始细胞 $\geq 0.600$ 、单体核型、第1次巩固治疗后MRD阳性、未接受allo-HSCT与较短的RFS及OS均相关,WBC $\geq 12.2 \times 10^9/L$ 、获CRi与较短的RFS相关,SWOG高危组、FLT3-ITD突变阳性与较短的OS相关。详见表3。

2. 接受标准诱导治疗后获得MLFS患者:在接受标准诱导治疗后获得MLFS的657例患者中,存活患者中位随访22.0(1.3~124.0)个月,共188例(28.6%)复发,136例(20.7%)死亡,其中82例(12.5%)死于复发。3年RFS和OS率分别为55.8%和73.2%。多因素分析结果显示,年龄与RFS和OS

无相关性。共同影响RFS和OS的不利因素包括骨髓原始细胞 $\geq 0.600$ 、SWOG 分组为高危组、第1次巩固治疗时MRD阳性和未接受allo-HSCT。此外,WBC $\geq 12.2 \times 10^9/L$ 为影响患者RFS的不利因素。

将接受标准诱导治疗后获得MLFS的657例患者分为化疗组(400例,60.9%)和allo-HSCT组(257例,39.1%),比较两组临床特征,并探究各组患者的生存相关因素。临床特点上,与allo-HSCT组患者相比,化疗组患者中位年龄较大[43(18~65)岁对34(18~63)岁, $P < 0.001$ ],NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性比例显著增高(18.8%对5.1%, $P < 0.001$ ),FLT3-ITD阳性者比例显著降低(12.0%对21.4%, $P < 0.001$ )。其余特征差异无统计学意义。

分别在化疗组和allo-HSCT组中分析诊断时患者特征、是否获得CR、第1次巩固治疗时MRD水平对复发和生存等结局的影响。多因素分析结果显示,年龄均不是影响RFS和OS的因素。化疗组中,SWOG高危组、FLT3-ITD突变阳性和第1次巩固治疗后MRD阳性为影响RFS和OS的共同不利因素。移植组中,男性、SWOG高危组是影响患者RFS和OS的共同危险因素。详见表4。

## 讨 论

本研究回顾性分析了18~65岁初发AML患者

显示,随着年龄增长,患者初诊时WBC显著降低,PLT显著增高,骨髓和外周血原始细胞比例显著减低,NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性比例显著升高。在总人群中,与18~29岁年龄组相比,50~59岁是获

得MLFS的不利因素,30岁以上年龄每增加10岁均是获得CR的不利因素。并且,40岁以上是影响OS的不利因素。而对接受标准诱导治疗的患者,无论是化疗组还是allo-HSCT组中,年龄增加不影响

表3 所有获得MLFS和接受标准诱导治疗后获得MLFS患者预后的多因素分析结果

变量	所有获得MLFS患者						接受标准诱导治疗后获得MLFS患者					
	RFS			OS			RFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄(岁)	0.070											
18~29(参照组)												
30~39				1.1	0.7~1.7	0.761						
40~49				1.7	1.1~2.6	0.035						
50~59				1.6	1.0~2.6	0.049						
60~65				1.1	0.5~2.2	0.847						
WBC( $\geq 12.2 \times 10^9/L$ / $< 12.2 \times 10^9/L$ )	1.3	1.1~1.7	0.013				1.6	1.2~2.1	0.002			
骨髓原始细胞( $\geq 0.600$ / $< 0.600$ )	1.3	1.1~1.7	0.014	1.5	1.1~2.0	0.012	1.5	1.1~2.0	0.010	1.5	1.0~2.2	0.046
SWOG分组	0.029											
低危(参照组)												
中危				1.0	0.7~1.6	0.955	1.1	0.7~1.5	0.747	1.2	0.7~2.1	0.418
高危				1.9	1.1~3.3	0.014	1.8	1.1~2.9	0.016	2.7	1.4~5.1	0.002
未知				1.2	0.7~2.1	0.054	1.2	0.7~1.9	0.531	1.4	0.7~2.9	0.353
单体核型(是/否)	2.8	1.8~4.4	<0.001	2.0	1.1~3.8	0.025	1.9	1.0~3.6	0.058	2.0	0.9~4.1	0.077
FLT3-ITD/NPM1突变状态	0.067											
其他(参照组)												
NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性	0.8	0.6~1.1	0.136	0.9	0.5~1.4	0.575						
FLT3-ITD突变阳性	1.3	0.9~1.8	0.126	1.6	1.0~2.3	0.033						
获MLFS时达CR(是/否)	0.6	0.4~0.8	0.003									
获MLFS时MRD(阴性/阳性)	1.3	1.0~1.6	0.074									
第1次巩固治疗时MRD(阴性/阳性)	0.5	0.4~0.6	<0.001	0.6	0.4~0.8	0.002	0.6	0.4~0.7	<0.001	0.6	0.4~0.9	0.016
接受异基因造血干细胞移植(是/否)	0.3	0.2~0.4	<0.001	0.6	0.4~0.9	0.005	0.3	0.2~0.4	<0.001	0.6	0.4~0.9	0.009

注:MLFS:形态学无白血病状态;RFS:无复发生存;OS:总生存;CR:完全缓解;MRD:微小残留病;SWOG:美国西南肿瘤协作组

表4 化疗组和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组患者复发和生存的多因素分析结果

变量	化疗组						allo-HSCT组					
	RFS			OS			RFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别(男/女)	1.7 1.0~2.9 0.038 1.9 1.0~3.3 0.022											
WBC( $\geq 12.2 \times 10^9/L$ / $< 12.2 \times 10^9/L$ )	1.5	1.1~2.1	0.013									
骨髓原始细胞( $\geq 0.600$ / $< 0.600$ )	1.4	1.0~1.9	0.060									
SWOG分组	0.036											
低危(参照组)												
中危	1.2	0.8~1.8	0.359	1.6	0.8~3.3	0.230	0.8	0.4~1.6	0.495	0.8	0.4~1.7	0.055
高危	2.1	1.3~3.6	0.004	4.8	2.1~10.6	<0.001	2.1	1.0~4.7	0.057	2.4	1.1~5.2	0.030
未知	1.4	0.8~2.5	0.274	2.1	0.8~5.4	0.128	1.0	0.4~2.6	0.944	0.9	0.3~2.4	0.781
NPM1/FLT3-ITD突变状态	0.008											
其他(参照组)												
NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性	0.8	0.5~1.2	0.231	1.0	0.5~2.0	0.982						
FLT3-ITD突变阳性	1.8	1.1~2.8	0.013	2.7	1.5~5.1	0.001						
获MLFS时达CR(是/否)	0.6	0.4~1.0	0.060									
第1次巩固治疗时MRD(阴性/阳性)	0.5	0.4~0.7	<0.001	0.6	0.3~1.0	0.034						

注:MLFS:形态学无白血病状态;RFS:无复发生存;OS:总生存;CR:完全缓解;MRD:微小残留病;SWOG:美国西南肿瘤协作组

MLFS的获得比例,也与复发和生存无显著相关性。

研究证实,不同年龄组AML患者临床特征有显著差异<sup>[5, 16]</sup>。Appelbaum等<sup>[5]</sup>报道,在包括具有MDS等病史的968例30岁以上初发AML患者中,随着年龄的增加,患者呈增殖低下的特征,表现为WBC、外周血和骨髓中原始细胞比例显著下降。目前,WHO定义65岁以上为老年人<sup>[18]</sup>,本研究对象均为非老年成人、初发AML患者,排除了MDS等前驱血液病和放化疗病史,也有相似发现。

很多研究报道,与 $\geq 55$ 岁或60岁的老年AML患者相比,非老年成人患者预后良好型染色体核型和分子学特征发生率显著增高<sup>[5]</sup>,单体核型在 $\leq 30$ 岁患者中的比例显著降低<sup>[19]</sup>。Schneider等<sup>[20]</sup>报道,在正常核型AML患者中, $\geq 20$ 岁的患者NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性的比例显著高于儿童,而在20岁以上各年龄组,NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性患者比例无显著差异,但FLT3-ITD阳性的发生率随年龄增长,显著下降。而Bacher等<sup>[3]</sup>报道,FLT3长度突变(主要包括FLT3-ITD突变)的发生率随年龄的增长而呈上升趋势。本研究发现,各年龄组间SWOG高危组和单体核型患者比例差异无统计学意义,考虑与60~65岁患者数量较少有关。此外,NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性患者比例随着年龄增长而显著上升,而FLT3-ITD阳性患者比例差异无统计学意义,与文献报道不同。

根据ELN2017推荐,AML的缓解标准中包括MLFS、CR、CRi等<sup>[17]</sup>。在MLFS中,CR是较高质量的缓解。既往研究显示,与CR相比,CRi为AML患者预后不良的独立因素<sup>[21-22]</sup>,然而关于年龄与获得MLFS时达CR相关性的国内外研究较少。我们曾经报道,年龄 $\geq 50$ 岁者CRi风险增高<sup>[21]</sup>。本研究扩大病例数后进一步证实,CRi患者比例随年龄的增长而显著上升,CR的比例逐渐下降,以50岁以上患者更为显著。本研究中,年龄偏大者采用低强度诱导化疗比例增高,而低强度化疗已被报道会导致AML患者CR率降低、CRi率增高和MRD转阴率减低<sup>[21-22]</sup>。由于本研究纳入了本所近10年的连续病例,而过去的治疗方案和理念与目前有一定差距,比如,根据2011年版《成人急性髓系白血病中国诊疗指南》<sup>[23]</sup>,IA诱导方案化疗中IDA的推荐剂量为8~12 mg/m<sup>2</sup>×3 d,这与2017年版指南推荐的10~12 mg/m<sup>2</sup>×3 d不同,柔红霉素的剂量也由45~90 mg/m<sup>2</sup>×3 d提高为60~90 mg/m<sup>2</sup>×3 d。标准剂量诱导方案还包括HAA,按照新的指南,本研究中有

22%的患者接受了非标准诱导治疗方案(包括IA8、CAG、小剂量DA和小剂量MA等方案)。我们通过多因素分析证实,在总体患者人群中,年龄与获得MLFS和CR的比例显著相关,但在接受标准诱导方案的人群中,年龄则与MLFS不再相关,与CR有相关趋势,提示标准诱导治疗方案在获得早期治疗反应中的重要性。值得注意的是,虽然NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性患者比例随着年龄增长而显著上升,且NPM1阳性伴FLT3-ITD阴性是预后良好的分子学标志<sup>[17]</sup>,但对于60~65岁患者,获得早期治疗反应(包括获得MLFS、CR和获得MLFS时MRD阴性)的比例仍低于年轻患者,不排除与该年龄组患者接受减低剂量诱导化疗的比例较高相关,也提示了标准诱导方案对早期治疗反应的重要意义。

多项研究证实,年龄每增长5~10岁,患者OS显著下降<sup>[2, 5-8]</sup>,在 $\geq 50$ 岁或 $\geq 60$ 岁时尤为明显。上述研究多纳入接受化疗和allo-HSCT的各年龄段患者,但即使在18~65岁的AML人群中也存在这种规律。而本研究仅在18~65岁、获得MLFS并接受持续化疗的初发AML患者中分析了年龄对复发和生存的影响,发现在接受标准治疗后获得MLFS患者的人群中,年龄不再影响OS。分析可能的原因:①较高比例的患者接受allo-HSCT;②与化疗组相比,allo-HSCT组有更多的分子遗传学高危患者。这些结果是因为近年来本所半相合移植技术的不断改进和日臻成熟,而且,本所缓解后治疗选择(持续化疗或allo-HSCT)主要是基于疾病危险度分层和MRD的综合评估,是医生推荐和患者选择。提示,缓解后更强的治疗模式克服了年龄因素相关的不良的细胞遗传学和分子学特征对预后的影响。

本研究不足之处包括:①研究对象为收入我院、接受住院治疗的患者,并非研究时间内就诊于我院的所有初发AML患者,这可能会对患者初诊时的临床特征造成偏倚;②60~65岁年龄组患者样本量较小;③诱导治疗方案不尽统一、MLFS后治疗(化疗或allo-HSCT)为非随机选择;④未纳入患者合并症和身体状况等可能影响治疗方案的选择、早期治疗反应和总体预后的因素;⑤本研究是在本中心的治疗模式下进行的,由于患者多具有更为积极的接受allo-HSCT的能力和愿望,在患者和医生的共同决定下,超过40%的初诊患者选择了allo-HSCT,这一比例高于国外报道<sup>[2, 5]</sup>和国内多数医院。此研究结果是否适用于其他中心,有待探究。

总之,本研究显示,在18~65岁的初发AML患

者中,不同年龄组患者的临床和分子遗传学特征存在差异。在接受标准诱导治疗、且缓解后更多的高危患者接受allo-HSCT治疗的情况下,无论是在持续化疗组还是allo-HSCT组,年龄增加则不再是影响获得疾病缓解和OS的不利因素。

### 参考文献

- [1] Mauritzson N, Johansson B, Albin M, et al. A single-center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematological malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender [J]. *Eur J Haematol*, 1999, 62(2):95-102.
- [2] Schoch C, Kern W, Schnittger S, et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups[J]. *Haematologica*, 2004, 89(9):1082-1090.
- [3] Bacher U, Kern W, Schnittger S, et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2005,90(11):1502-1510.
- [4] Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups[J]. *Cancer*, 2016, 122(24):3821-3830. DOI: 10.1002/cncr.30220.
- [5] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485.
- [6] Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):61-69. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4245.
- [7] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007.
- [8] Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed [J]. *Blood*, 2012, 119 (17):3890- 3899. DOI: 10.1182/blood-2011-12-379008.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [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*, 2017, 58(5):1135-1143. 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] 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.
- [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] Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B [J]. *Blood*, 2006, 108(10):3280-3288. DOI: 10.1182/blood-2006-04-014324.
- [17] 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.
- [18] WHO. Definition of an older or elderly person [DB/OL]. [2016-04-04]. <http://who.int>.
- [19] Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum [J]. *Haematologica*, 2011, 96(4):491-493. DOI: 10.3324/haematol.2011.043208.
- [20] Schneider F, Hoster E, Schneider S, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML)[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(1):9-18. DOI: 10.1007/s00277-011-1280-6.
- [21] 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.
- [22] 任欣,赵婷,王婧,等.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[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(10): 869-875. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.009.
- [23] 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.

(收稿日期:2018-04-25)

(本文编辑:王叶青)