

我如何治疗t(8;21)急性髓系白血病

主鸿鹄 黄晓军

How I treat acute myeloid leukemia with t(8;21)

Zhu Honghu, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: xjhrm@medmail.com.cn

t(8;21)急性髓系白血病(AML)是一种特殊类型的急性白血病,占AML的5%~8%^[1-2]。根据美国NCCN指南和欧洲白血病网(ELN)专家共识^[3-4],t(8;21)AML属于预后良好组,大剂量阿糖胞苷(HDAC)巩固化疗根治率为50%~60%,成为该病的一线治疗选择,而异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)作为二线治疗。近年来研究发现t(8;21)AML患者的预后具有异质性,远期复发率约40%,因此需要对其进行危险分层治疗,进一步提高根治率。我们从1例t(8;21)AML患者的治疗过程进行分析,阐述对t(8;21)AML的治疗理念。

患者,女,26岁,2013年9月2日入院。血常规:WBC $8.1 \times 10^9/L$,HGB 70 g/L,PLT $17 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学:增生活跃,原始粒细胞占0.400。免疫分型:异常细胞群占34.6%,表达CD13、CD33、CD34、CD117、HLA-DR、CD19、CD56。核型分析显示t(8;21)染色体异常。分子生物学检测RUNX1-RUNX1T1/ABL为430.8%,c-KIT突变(-),FLT3-ITD突变(-)。

入院诊断t(8;21)AML,预后良好组。我们选择HAA[高三尖杉酯碱(HHT)、阿克拉霉素(ACM)、阿糖胞苷(Ara-C)]方案进行诱导治疗。1个疗程后,该例患者获得完全缓解(CR),RUNX1-RUNX1T1/ABL下降至106.8%,以HDAC(2 g/m²,每12 h 1次,第1~3天)巩固治疗,1和2个疗程后的

RUNX1-RUNX1T1/ABL分别为0.98%、0.53%,鉴于微小残留病(MRD)负荷下降不到3个对数级,选择进行allo-HSCT,截至2016年10月,患者一直处于CR状态,RUNX1-RUNX1T1/ABL为0。

笔者针对本例患者的诊治过程,讨论以下问题:

一、t(8;21)AML的诊断与分层指标

1. t(8;21)AML的诊断:根据WHO 2008标准,该病的诊断需要符合以下标准:骨髓原始粒细胞比例>0.200;伴有t(8;21)(q22;q22)染色体异常;RUNX1-RUNX1T1(曾用名AML1-ETO)融合基因阳性。如果染色体分裂象少或失败则必须满足RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性,如果存在t(8;21)或RUNX1-RUNX1T1异常时,骨髓原始粒细胞即使<0.200也可诊断t(8;21)AML^[5]。

2. t(8;21)AML的危险度分层:危险度分层是治疗的关键,划分t(8;21)AML的危险度主要依据两个指标:治疗前c-KIT是否突变和治疗后MRD的动态变化。高危复发患者包括c-KIT突变者、巩固治疗2个疗程未获得主要分子学缓解(MMR)者、巩固治疗2个疗程获得MMR但随后丧失MMR者;其余为低危患者。

(1)治疗前c-KIT是否突变:国际上研究显示c-KIT突变患者预后差,复发率高达70.0%~85.7%^[6-17]。我们中心的数据显示c-KIT突变组较c-KIT无突变组患者的复发率显著增高(73.2%对46.2%, $P<0.05$),而生存率则显著降低(48.9%对65.7%, $P<0.05$)^[16]。我们进行了大样本量的c-KIT突变筛查,结果显示253例t(8;21)AML患者中,c-KIT突变发生率为39.1%^[16],高于文献报道的欧美患者的12%~32%,提示我国t(8;21)AML患者和欧美患者之间的差异性。

(2)治疗后MRD水平:治疗后MRD水平是另一个重要的预后指标。研究显示CR时、巩固治疗1个疗程、2个疗程后的MRD负荷是否下降>3个对数级均能有效预测复发^[12-13,18]。我们的数据显示,如果经过2个疗程HDAC巩固化疗后RUNX1-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.002

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:黄晓军,Email:xjhrm@medmail.com.cn

RUNX1T1 转录本水平检测显示获得 MMR 者,化疗的复发率显著低于未获得 MMR 者(22.9%和 46.9%, $P=0.001$)^[13]。

伴 c-KIT 突变的高危复发患者中,治疗后获得 MMR 者的预后如何?这是目前一个研究热点,但是尚无充分的数据来回答这个问题。笔者初步分析了本中心该类患者的资料,结果显示 c-KIT 突变者即使获得 MMR 仍有高的复发率,提示这类患者仍是高危复发人群。

二、t(8;21)AML 的初始治疗

1. 诱导化疗方案选择:目前国际上没有专门针对 t(8;21)AML 的诱导方案,而是采取常规“3+7”方案。根据美国 NCCN 指南和 ELN 专家共识,AML 的常规诱导化疗方案为 DA(柔红霉素 60~90 mg/m²,第 1~3 天;Ara-C 100~200 mg/m²,第 1~7 天)或 IA(去甲氧柔红霉素 12 mg/m²,第 1~3 天;Ara-C 100~200 mg/m²,第 1~7 天)。笔者通过文献复习发现,标准剂量的 DA 或 IA 方案治疗 t(8;21)AML 1 个疗程 CR 率为 64%~75%($n=282$)。我们中心的数据显示,DA 和 IA 方案的 1 个疗程 CR 率分别为 64.0%和 69.6%($n=80$),而采用 HAA 方案 1 个疗程 CR 率为 93.3%($n=30$)^[19],通过体外研究也证实 HAA 三药联合方案可以显著增加 t(8;21)AML 细胞系的凋亡率^[20]。鉴于 HAA 方案是国内 AML 的一线推荐方案之一,并且具有接近 100%的 1 个疗程 CR 率和高安全性,因此笔者推荐 HAA 作为 t(8;21)AML 的一线首选方案。

2. 挽救性方案选择:对于不缓解的难治 t(8;21)AML 患者,可以采取的挽救性方案包括:CAG(Ara-C、阿克拉霉素、G-CSF)、FLAG(氟达拉滨、Ara-C、G-CSF)方案。CAG 方案对难治 t(8;21)AML 的缓解率高于 50%,治疗相关死亡率低于 10%^[21];而 FLAG 方案的缓解率在 50%左右,治疗相关死亡率 10%~30%^[22],笔者经验性认为 CAG 方案可作为难治 t(8;21)AML 的首选方案。经过挽救性治疗仍未获 CR 者,也可考虑在移植经验较多的中心进行强行移植,需要采取个体化的预处理方案和移植后干预措施,来提高该类患者的疗效。

三、缓解后治疗方案选择

1. 国际上缓解后治疗方案选择:美国 NCCN 指南和 ELN 专家共识均推荐 HDAC 作为 t(8;21)AML 缓解后治疗首选方案,而 allo-HSCT 为难治复发患者的治疗选择^[3]。近年来的研究结果显示 t(8;21)AML 的预后具有异质性,而 t(8;21)AML 患者一旦

复发,预后极差,生存率通常小于 15%。因此如何识别高危复发患者,降低其复发率,成为研究的热点。

国际上对于 t(8;21)AML 的缓解后治疗均推荐 HDAC(3 g/m²,每 12 h 1 次,第 1~3 天)巩固治疗 3~4 个疗程,然而其远期(5~10 年)复发率约为 40%,而生存率不足 50%^[8],因此疗效有待提高。法国的研究组设计了根据 MRD 状况进行调整治疗策略,共入组 96 例 t(8;21)AML 和 102 例 inv(16)AML 患者,HDAC 巩固治疗 1 个疗程后达不到 MMR 者给予酪氨酸激酶抑制剂(TKI)达沙替尼(有 HLA 相合供者选择 allo-HSCT),52 例未获得 MMR 者中 40 例接受了 TKI 治疗,只有 12 例接受了 allo-HSCT,结果显示 3 年累积复发率和总体生存率分别为 32%和 85%^[12]。鉴于上述研究,对于 t(8;21)AML 的缓解后治疗推荐首选 HDAC 为基础的方案化疗,对于 MRD 下降不佳(未达 MMR)者推荐 HLA 相合 allo-HSCT 或采取靶向性药物联合的临床试验。

2. 我国的缓解后治疗方案选择:我国对于 t(8;21)AML 的缓解后治疗也推荐 HDAC 方案,但是多数中心采用的 Ara-C 剂量为 1~2 g/m²,每 12 h 1 次×3 d,低于国际推荐标准,可能是导致我国该病疗效低于国外报道的原因之一。

笔者发现 t(8;21)AML 的预后异质性较大,需要在治疗的早期识别高危复发患者,并采取适当的干预才能降低复发率。我们开展了一项前瞻性多中心临床试验^[13],利用实时定量 PCR 动态监测 MRD,据此建立新的危险分层体系。将经过 2 个疗程巩固化疗后 MRD 水平(RUNX1-RUNX1T1 转录本水平)下降大于 3 个对数级(获得 MMR),并且维持半年者定义为低危组,其余患者定义为高危组。低危组患者选择大剂量化疗,而高危组患者选择 allo-HSCT。研究结果显示,通过危险分层治疗后 5 年复发率为 15%,5 年总体生存率达到 82.7%,达到了目前国际最好的疗效。通过亚组分析发现,allo-HSCT 和大剂量化疗相比能显著降低高危组患者的复发率(累积复发率分别为 22.1%和 78.9%, $P<0.001$),提高生存率(无病生存率分别为 61.7%和 19.6%, $P=0.001$),而对低危组患者未能显著降低复发率,反而因移植相关死亡导致生存率下降。低危组患者接受大剂量化疗者的复发率仅为 5.3%,而无病生存率达到 94.7%。多因素分析显示 MRD 和治疗选择是影响复发和生存的独立的预后因素^[13]。该研究结果也被《中国异基因造血干细胞移植治疗

血液系统疾病的专家共识(2014年版)》引用,共识内容作出相应更改^[23]。该项前瞻性多中心临床试验在2013、2014年连续两届美国ASH继续教育内容上均被引用。2015年Blood发表的Evidence-Based Focused Review文章中,欧美专家推荐我们的研究作为目前t(8;21) AML治疗依据^[24],因此我们提出的基于MRD的t(8;21) AML的危险分层治疗已经得到国际认可。

3. 本例患者的治疗选择依据:根据上述研究,对于本例t(8;21)AML患者,我们选择了CR率最高的HAA方案,1个疗程获得CR。患者不伴有c-KIT突变属于预后良好组,然而在巩固治疗2个疗程后未获得MMR,这类患者如果只接受HDAC为主的化疗其复发率高达78.9%,而接受allo-HSCT后的复发率可以降低到22.1%,因此我们选择了allo-HSCT,到目前为止本例患者一直处于CR状态,并且RUNX1-RUNX1T1一直为阴性。

四、总结

t(8;21) AML治疗的关键是做到精准诊断、动态MRD评估,对其进行危险度分层。低危复发患者采用大剂量化疗,而高危复发患者采用allo-HSCT,具体治疗流程见图1。

参考文献

[1] Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)[J]. Blood, 2002, 100(13): 4325-4336. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0772.

[2] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. Blood, 2010, 116(3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.

[3] NCCN clinical practice guidelines in oncology acute myeloid leukemia. version 2.2016. http://www.nccn.org.

[4] 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.

[5] Arber DA, Brunning RD, le Beau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th. Lyon:IARC Press, 2008: 110-111.

[6] Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO- positive AML are associated with impaired event-free and overall survival[J]. Blood, 2006, 107(5):1791-1799. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1466.

[7] Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study[J]. Blood, 2006, 107(9):3463-3468. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3640.

[8] Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24):3904-3911. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9500.

[9] Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) [J]. Leukemia, 2006, 20(6):965-970. DOI: 10.1038/sj.leu.2404188.

[10] Park SH, Chi HS, Min SK, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2011, 35(10):1376-1383. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.003.

[11] Kim HJ, Ahn HK, Jung CW, et al. KIT D816 mutation associates with adverse outcomes in core binding factor acute myeloid leukemia, especially in the subgroup with RUNX1/RUNX1T1 rearrangement [J]. Ann Hematol, 2013, 92(2):163-171. DOI: 10.1007/s00277-012-1580-5.

[12] Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2013, 121(12):2213-2223. DOI: 10.1182/blood-2012-10-462879.

[13] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the

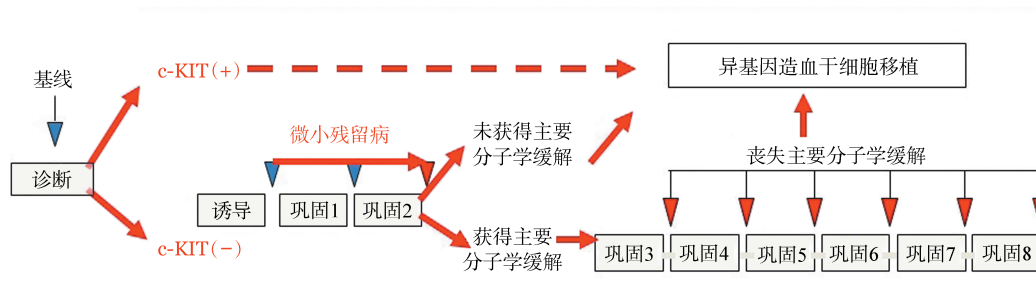


图1 t(8;21)急性髓系白血病治疗流程

- first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. Blood, 2013, 121(20):4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [14] Allen C, Hills RK, Lamb K, et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(9):1891-1901. DOI: 10.1038/leu.2013.186.
- [15] Krauth MT, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome [J]. Leukemia, 2014, 28(7):1449-1458. DOI: 10.1038/leu.2014.4.
- [16] Qin YZ, Zhu HH, Jiang Q, et al. Prevalence and prognostic significance of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a comprehensive large-scale study from a single Chinese center [J]. Leuk Res, 2014, 38(12):1435-1440. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.017.
- [17] Park SH, Lee HJ, Kim IS, et al. Incidences and Prognostic Impact of c-KIT, WT1, CEBPA, and CBL Mutations, and Mutations Associated With Epigenetic Modification in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study in a Korean Population [J]. Ann Lab Med, 2015, 35(3):288-297. DOI: 10.3343/alm.2015.35.3.288.
- [18] Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial [J]. Blood, 2012, 120(14):2826-2835. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435669.
- [19] 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.
- [20] Cao J, Feng H, Ding NN, et al. Homoharringtonine combined with aclarubicin and cytarabine synergistically induces apoptosis in t(8;21) leukemia cells and triggers caspase-3-mediated cleavage of the AML1-ETO oncoprotein [J]. Cancer Med, 2016, DOI: 10.1002/cam4.913.
- [21] Wang Y, Li W, Chen S, et al. Salvage chemotherapy with low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia with translocation (8;21) [J]. Leuk Res, 2011, 35(5):604-607. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.11.003.
- [22] Bergua JM, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, et al. A prognostic model for survival after salvage treatment with FLAG-Ida +/- gemtuzumab-ozogamicine in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 174(5):700-710. DOI: 10.1111/bjh.14107.
- [23] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病的专家共识(2014年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8):775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [24] Kayser S, Schlenk RF, Grimwade D, et al. Minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2015, 125(15):2331-2335. DOI: 10.1182/blood-2014-11-578815.

(收稿日期:2016-11-09)

(本文编辑:王叶青)

中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛
 宋永平 张曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌
 侯明 侯健 胡豫 胡建达 黄河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委员(按姓氏笔画为序) 马军 方美云 牛挺 王欣 王建祥 王健民 王景文
 付蓉 白海 卢英豪 任汉云 江明 纪春岩 刘竞 刘利 刘林
 刘霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛
 宋永平 张梅 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李艳 李薇 李骥
 李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿
 陈虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金洁 罗建民 姚红霞 郑波 侯明
 侯健 胡豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄河
 黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 获