

早期评估NPM1突变阳性急性髓系白血病 患者残留白血病水平的预后意义

赵婷 主鸿鹄 王婧 贾晋松 杨申森 江浩 路瑾 陈欢
许兰平 张晓辉 江滨 阮国瑞 王德炳 黄晓军 江倩

【摘要】 目的 探讨NPM1突变阳性急性髓系白血病(AML)患者化疗后早期微小残留病(MRD)水平与预后的关系。方法 回顾性分析137例初治成人伴NPM1基因主要突变(A、B、D突变)AML患者的治疗结果,以及化疗后早期时间点MRD(NPM1突变转录本)水平对预后的影响。结果 在137例患者中,男67例(48.9%),中位年龄49(16~67)岁,染色体正常核型107例(78.1%),FLT3-ITD突变阳性57例(41.6%),初诊时NPM1基因突变转录本中位水平84.1%(4.1%~509.9%)。在134例可评估的患者中,115例(85.8%)最终获完全缓解(CR)。多因素分析显示,WBC $<100 \times 10^9/L$ ($OR=0.3$,95% CI 0.1~0.9, $P=0.027$)和初始诱导治疗为“IA10”方案($OR=0.3$,95% CI 0.1~0.8, $P=0.015$)是获得CR的有利因素。在108例可评估的CR患者中,存活患者中位随访24(2~91)个月,3年无病生存(DFS)和总生存(OS)率分别为48.0%和63.9%。多因素分析显示,FLT3-ITD突变阳性($HR=3.2$,95% CI 1.6~6.7, $P=0.002$)、巩固治疗2个疗程后MRD高水平(NPM1突变转录本水平较治疗前下降 <3 个对数级, $HR=23.2$,95% CI 7.0~76.6, $P<0.001$)、未接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)($HR=2.6$,95% CI 1.0~6.6, $P=0.045$)是影响患者DFS的不利因素;MRD在首次获得CR时高水平(NPM1突变转录本水平下降 <2 个对数级, $HR=2.5$,95% CI 1.0~6.1, $P=0.040$)和巩固治疗2个疗程后高水平($HR=4.5$,95% CI 2.0~10.3, $P<0.001$)是影响患者OS的不利因素。进一步分析78例接受化疗(或自体移植)的CR患者,3年DFS和OS率分别为39.7%和59.1%,FLT3-ITD突变阳性和巩固治疗2个疗程后MRD高水平是独立影响患者DFS($HR=3.5$,95% CI 1.6~7.6, $P=0.002$ 和 $HR=8.9$,95% CI 3.8~20.7, $P<0.001$)和OS($HR=2.7$,95% CI 1.1~6.9, $P=0.036$ 和 $HR=3.1$,95% CI 1.2~8.0, $P=0.021$)的共同不利因素,此外,首次获得CR时MRD高水平($HR=3.1$,95% CI 1.2~8.0, $P=0.022$)也是影响患者OS的不利因素。结论 在NPM1突变阳性AML患者中,伴有FLT3-ITD突变和化疗后早期MRD高水平预示不良预后。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 基因,NPM1; 微小残留病; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81370637、81370639);北京市科技计划(Z141100000214011)

Prognostic significance of early assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with mutated NPM1 patients Zhao Ting, Zhu Honghu, Wang Jing, Jia Jinsong, Yang Shenmiao, Jiang Hao, Lu Jin, Chen Huan, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Jiang Bin, Ruan Guorui, Wang Debing, Huang Xiaojun, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore prognostic significance of early assessment of minimal residual leukemia (MRD) in adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia (AML) with mutated NPM1. **Methods** The response, NPM1 mutated transcript level after induction chemotherapy and the first 2 cycles of consolidation chemotherapy, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in 137 patients with AML with NPM1 mutations of A, B and D were retrospectively analyzed. **Results** Data of 137 patients were collected, 67 were male, the median age was 49 years (16–67 years), 107 (78.1%) had normal karyotype, 57 (41.6%) had positive FLT3-ITD mutation, the median NPM1 mutated transcript level at diagnosis was 84.1%. Among the 134 evaluable patients, 115 (85.8%) achieved a complete remission

(CR). Multivariate analyses revealed that $WBC < 100 \times 10^9/L$ ($OR=0.3$, 95% CI 0.1–0.9, $P=0.027$) and first induction therapy with “IA10” protocol ($OR=0.3$, 95% CI 0.1–0.8, $P=0.015$) were factors associated with achieving a CR. With a median follow-up period of 24 months (range, 2 to 91 months) in 77 survived CR patients, the probabilities of DFS and OS at 3 years were 48.0% and 63.9%, respectively. Multivariate analyses showed that positive FLT3-ITD ($HR=3.2$, 95% CI 1.6–6.7, $P=0.002$), high MRD level after 2 cycles of consolidation chemotherapy (NPM1 mutation transcript level <3 -log reduction from the individual baseline, $HR=23.2$, 95% CI 7.0–76.6, $P<0.001$) and chemotherapy or autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) rather than allogeneic HSCT (allo-HSCT) ($HR=2.6$, 95% CI 1.0–6.6, $P=0.045$) were the unfavorable factors affecting DFS, high MRD level at the time of achieving the first CR (NPM1 mutation transcript level <2 -log reduction from the individual baseline, $OR=2.5$, 95% CI 1.0–6.1, $P=0.040$) and after 2 cycles of consolidation chemotherapy ($HR=4.5$, 95% CI 2.0–10.3, $P<0.001$) were the unfavorable factors affecting OS. Furthermore, DFS and OS rates at 3 years in those receiving chemotherapy or auto-HSCT were 39.7% and 59.1%, respectively; positive FLT3-ITD and high MRD level after 2 cycles of consolidation chemotherapy were independent factors associated with both shorter DFS ($HR=3.5$, 95% CI 1.6–7.6, $P=0.002$ and $HR=8.9$, 95% CI 3.8–20.7, $P<0.001$) and OS ($HR=2.7$, 95% CI 1.1–6.9, $P=0.036$ and $HR=3.1$, 95% CI 1.2–8.0, $P=0.021$); meanwhile, high MRD level at the time of achieving the first CR associated with shorter OS ($HR=3.1$, 95% CI 1.2–8.0, $P=0.022$). **Conclusion** Positive FLT3-ITD mutation and high MRD level after induction or consolidation chemotherapy associated with poor outcomes in AML patients with mutated NPM1.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Gene, NPM1; Minimal residual disease; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370637, 81370639); Beijing Municipal Science and Technology Program(Z1411000021401)

伴NPM1突变急性髓系白血病(AML)在成人AML中占28%~35%,其中正常核型占80%~85%,FLT3-ITD突变阳性约占40%^[1-2]。在美国国家综合癌症网络(NCCN)指南和欧洲白血病网(ELN)推荐中,正常核型伴NPM1突变并缺乏FLT3-ITD突变(NPM1⁺/FLT3⁻)AML被归为预后良好型,而伴NPM1突变合并FLT3-ITD突变(NPM1⁺/FLT3⁺)AML归为预后差和中危I型。国际上较为一致的观点为:伴NPM1⁺/FLT3⁺AML患者建议在第1次完全缓解(CR₁)期接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),而伴NPM1⁺/FLT3⁻AML患者建议化疗,如果复发,再考虑allo-HSCT。尽管伴NPM1⁺/FLT3⁻AML患者预后相对良好,但仍有近半数患者最终复发^[3],而且不少患者复发后没有再获CR的机会,因而无法接受allo-HSCT这一挽救性治疗。如何早期识别伴NPM1突变AML患者中的高危人群并予以及时干预,是值得关注的课题。国外有研究表明,伴NPM1突变AML患者某些治疗前特征和治疗后微小残留病(MRD)水平可以预示疾病复发和生存^[3-8],但国内缺乏报道。本研究回顾分析了我所初治伴有NPM1突变AML患者的治疗结果,探讨预后相关因素。

病例与方法

一、病例

自2007年7月1日至2015年12月31日,本所共收治初治成人伴NPM1突变AML患者156例,其中NPM1为主要突变类型(A、B、D)者为137例。所有患者经细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学诊断分型^[9],除外骨髓增生异常综合征转化型AML、治疗相关AML及其他类型初发AML。患者无严重心、肺、肝、肾功能不全和重症感染,ECOG评分 ≤ 3 分。随访截至2016年3月31日。

二、白血病相关检查方法和频率

骨髓细胞免疫表型分析方法见文献^[10]。细胞遗传学分析:骨髓标本采用G显带法分析染色体核型。分子生物学检测:采用实时荧光定量PCR方法检测NPM1基因A、B和D三种主要突变体及AML1-ETO、PML-RAR α 、CBF-MTH11、MLL相关、BCR-ABL转录本水平,采用定性PCR方法检测FLT3-ITD突变^[11-12]。

初诊时进行骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体及分子学分析,筛选出NPM1基因主要突变类型阳性的患者,每个疗程化疗后复查骨髓细胞形态学及NPM1突变转录本水平。

三、治疗方案

1. 诱导治疗:采用“3+7”方案[蒽环类药物去甲氧柔红霉素(IDA, 8或10 mg/m²第1~3天)、柔红霉素(DNR, 35~45 mg/m²第1~3天)或米托蒽醌(MIT, 8或10 mg 第1~3天)联合阿糖胞苷(Ara-C,

100 mg/m²第1~7天)]、HAA方案或CAG方案化疗^[13]。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. 缓解后治疗:获得CR患者以原方案巩固1个疗程,再给予2~4个疗程大剂量Ara-C(2 g/m²,每12 h 1次,第1~3天),之后接受DA、MA、HAA等方案化疗,巩固治疗至少6个疗程。在CR₁期,部分患者根据个人情况,在至少巩固治疗2个疗程后接受自体造血干细胞移植(auto-HSCT)或allo-HSCT,移植方案参见文献[14-15]。

四、评估指标及随访

CR、PR、NR、复发和总生存(OS)的评估标准参见文献[9]。早期死亡:在可以评估疗效前死亡。无病生存(DFS)时间:从第1次获得CR之日至复发或者任何原因死亡、末次随访之日的日期。患者NPM1突变转录本下降水平是以各时间点NPM1突变转录本水平较自身诊断时基线水平下降的对数级评估。

五、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。率的比较采用 χ^2 检验,单因素分析 $P<0.1$ 的变量代入二元logistic回归模型进行多因素分析。累积复发率(CIR)采用竞争风险模型R软件分析。DFS、OS采用Kaplan-Meier方法进行Log-rank检验, $P<0.1$ 的变量带入Cox回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者诊断时的疾病特征

137例NPM1主要突变阳性的AML患者中,男67例,女70例,中位年龄49(16~67)岁,FAB分型为M₄或M₅型61例(44.5%),M₁、M₂或M₆型76例(55.5%)。WBC、HGB、PLT中位数分别为31.8×10⁹/L、88 g/L、66×10⁹/L。染色体正常核型107例(78.1%),异常核型17例(12.4%),无结果13例(9.5%)。FLT3-ITD突变阳性57例(41.6%),NPM1突变转录本中位水平为84.1%(4.1%~509.9%)。

二、治疗反应

137例患者中,3例(2.2%)早期死亡。134例可评估的患者中,1个疗程诱导治疗后,98例(73.1%)获得CR,8例(6.0%)PR,28例(20.9%)NR。在36例1个疗程未获CR的患者中,30例继续诱导化疗,其中14例(46.7%)在第2个疗程后达CR,在第3和第5个疗程后获得CR分别有2例和1例。共计115

例(85.8%)患者最终获CR。78例FLT3-ITD突变阴性患者与56例FLT3-ITD突变阳性患者总CR率分别为89.7%和80.4%。初始诱导治疗为“IA10”方案(IDA 10 mg/m²第1~3天联合Ara-C)者CR率为93.2%。MA、CAG、HAA、其他剂量IA方案的CR率差异无统计学意义,总体为77.0%。

三、影响获得CR的因素

分析134例可评估患者发病时特征[性别、年龄(以40岁为界)、FAB分型(是否为M₄或M₅型)、发病时WBC、HGB、PLT(分别以100×10⁹/L、100 g/L、100×10⁹/L为界)、染色体核型(是否正常)、FLT3-ITD(是否阳性)、NPM1突变转录本水平(以中位数85%为界)]和首次诱导方案(是否为“IA10”)与最终获得CR的关系。单因素分析显示,女性(91.4%对79.7%, $P=0.052$)、WBC<100×10⁹/L(88.8%对66.7%, $P=0.012$)、PLT≥100×10⁹/L(94.9%对82.1%, $P=0.054$)及首次诱导采用“IA10”方案(93.2%对77.0%, $P=0.008$)的患者获得CR的比例显著增高。多因素分析显示,WBC<100×10⁹/L($OR=0.3$,95% CI 0.1~0.9, $P=0.027$)、“IA10”方案($OR=0.2$,95% CI 0.1~0.8, $P=0.015$)是获得CR的有利因素。

四、化疗后MRD水平的动力学变化

108例连续治疗和随访的CR患者中,分别有103、99和93例在首次获得CR时及巩固1、2个疗程后评估了NPM1突变转录本水平,较治疗前自身基线水平分别中位下降了1.89、3和3个对数级(图1)。

五、复发和生存

未获CR患者均于8个月内死亡、放弃治疗或失访。115例终获CR的患者中,108例持续治疗并随访,中位随访19(1~91)个月,其中77例存活的CR患者中位随访24(2~91)个月。

观察期内,75例(69.4%)持续接受化疗,其中FLT3-ITD突变阳性患者21例(26.9%)。在CR₁状态下,3例(2.8%)FLT3-ITD突变阴性患者在巩固治疗5~7个疗程后接受auto-HSCT;30例(27.8%)在中位巩固治疗3(2~6)个疗程后接受allo-HSCT(包括同胞全相合移植9例,单倍体移植20例,非血缘移植1例),其中FLT3-ITD突变阳性21例(70.0%)。最终,40例复发,包括36例化疗患者和4例allo-HSCT患者,CR₁持续中位时间为7(2~36)个月。复发患者中,16例放弃治疗或失访,其余24例中仅6例(25.0%)再诱导化疗后获得CR₂。此后,6例患者中,3例分别在获得CR₂后3、8、9个月再次复发,1例处于CR₂已2个月,1例2个月后失访,1例感染死亡。

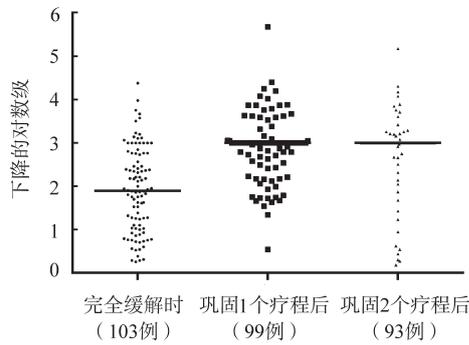


图1 化疗后不同时间点NPM1突变转录本水平较治疗前自身基线下降情况

随访期内,31例死亡,其中27例死于复发,4例死于移植相关并发症。108例CR患者中,3年CIR、DFS和OS率分别为48.4%、48.0%和63.9%。78例持续化疗或auto-HSCT患者中,3年CIR、DFS和OS率分别为60.3%、39.7%和59.1%。30例allo-HSCT患者中,3年CIR、DFS和OS率分别为16.6%、69.5%和77.9%。

单因素分析患者发病时的疾病特征、首次诱导方案(是否为“IA10”)、首次诱导化疗是否获得CR和各疗程后MRD水平(与诊断时自身基线相比,NPM1突变转录本水平在首次获得CR时是否下降≥2个对数级、巩固1个疗程和2个疗程后是否下

降≥3个对数级)以及获得CR₁后的治疗模式[持续接受化疗(或auto-HSCT)或allo-HSCT]与DFS和OS的关系,单因素分析结果见表1。多因素分析结果显示:巩固治疗2个疗程后MRD高水平(NPM1突变转录本水平下降<3个对数级)是影响患者DFS($HR=23.1, 95\% CI 7.0\sim76.6, P<0.001$)和OS($HR=4.5, 95\% CI 2.0\sim10.3, P<0.001$)的共同不利因素;此外,FLT3-ITD突变阳性($HR=3.2, 95\% CI 1.6\sim6.7, P=0.002$)和持续接受化疗或auto-HSCT(而非allo-HSCT)($HR=2.6, 95\% CI 1.0\sim6.6, P=0.045$)是影响患者DFS的不利因素,首次获得CR时MRD高水平(NPM1突变转录本水平下降<2个对数级, $HR=2.5, 95\% CI 1.0\sim6.1, P=0.040$)是影响患者OS的不利因素。

六、接受不同治疗模式CR患者的预后影响因素分析

1. 非allo-HSCT患者:在78例接受化疗或auto-HSCT患者中,单因素分析见表1。多因素分析确定:FLT3-ITD突变阳性和巩固治疗2个疗程后MRD高水平是独立影响患者DFS($HR=3.5, 95\% CI 1.6\sim7.6, P=0.002$ 和 $HR=8.9, 95\% CI 3.8\sim20.7, P<0.001$)和OS($HR=2.7, 95\% CI 1.1\sim6.9, P=0.036$ 和 $HR=3.1, 95\% CI 1.2\sim8.0, P=0.021$)的共同不利因素;此外,首次获得CR时MRD高水平($HR=3.1, 95\%$

表1 NPM1突变阳性急性髓系白血病CR患者生存影响因素的单因素分析(仅列出P<0.1结果)

因素	全部患者(108例)				化疗患者(78例)				FLT3-ITD突变阴性患者(66例)				
	例数	3年DFS %	3年OS %	P值	例数	3年DFS %	3年OS %	P值	例数	3年DFS %	3年OS %	P值	
年龄				0.060								0.062	0.037
<40岁	37	69.0							17	79.4			94.1
≥40岁	71	37.5							49	42.1			64.5
FLT3-ITD突变				0.034				0.017					
阴性	66	53.2	72.6		57	49.9	70.0						
阳性	42	41.8	49.0		21	15.6	30.8						
首次获得CR时MRD水平				0.068				0.025				0.029	0.095
下降≥2个对数级	45	58.7	75.4		35	56.2	74.7		30	67.0			
下降<2个对数级	53	39.2	51.1		36	30.3	43.2		29	43.0			
巩固1个疗程后MRD水平				0.010				0.001				0.003	
下降≥3个对数级	61	52.1	72.2		46	46.8	71.3						
下降<3个对数级	37	43.2	47.9		26	28.1	32.2						
巩固2个疗程后MRD水平				<0.001				<0.001				<0.001	<0.001
下降≥3个对数级	73	58.4	71.6		51	50.7	67.7		50	60.3			
下降<3个对数级	20	0	12.7		17	0	12.4		10	0			
治疗模式				0.035									
化疗(或auto-HSCT)	78	39.7											
allo-HSCT	30	69.5											

注:CR:完全缓解;DFS:无病生存;OS:总生存;MRD:微小残留病;auto-HSCT:自体造血干细胞移植;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

CI 1.2~8.0, $P=0.022$)是影响OS的不利因素。

根据影响DFS和OS的共同危险因素(FLT3-ITD突变阳性和巩固治疗2个疗程后MRD高水平)将患者分为三组:低危(无危险因素,43例)、中危(具有1个危险因素,16例)和高危(具有2个危险因素,9例),各组3年DFS率(56.9%、14.5%和0, $P<0.001$)和OS率(73.0%、30.5%和13.9%, $P<0.001$)差异均有统计学意义(图2)。

进一步分析57例FLT3-ITD突变阴性患者,其中51例评估了2个疗程后MRD水平。8例巩固治疗2个疗程后MRD高水平的患者3年DFS率(0)显著低于43例MRD低水平的患者(56.9%),差异有统计学意义($P=0.001$)。多因素分析证实,巩固治疗2个疗程后MRD水平为唯一影响患者DFS的因素($HR=4.0$, 95% CI 1.3~12.0, $P=0.016$),未发现与OS相关的因素。

在21例FLT3-ITD突变阳性患者中,17例评估了2个疗程后MRD水平。单因素分析,巩固治疗2

个疗程后MRD高水平的患者2年DFS率(9例,0)显著低于MRD低水平者(8例,45.0%)($P<0.001$),2年OS率有降低趋势(13.9对57.1%, $P=0.067$)。

2. allo-HSCT患者:30例在CR₁接受allo-HSCT患者的单因素分析结果显示,FAB分型为M₄₅和非M₄₅患者相比,3年DFS率和OS率显著降低(45.7%对78.6%, $P=0.048$ 和46.7%对92.9%, $P=0.006$);巩固治疗2个疗程后MRD高水平和低水平患者相比,3年DFS率和OS率亦显著降低(33.3%对74.9%, $P<0.001$ 和66.7%对82.4%, $P=0.050$)。

七、FLT3-ITD突变阳性和阴性CR患者的预后影响因素分析

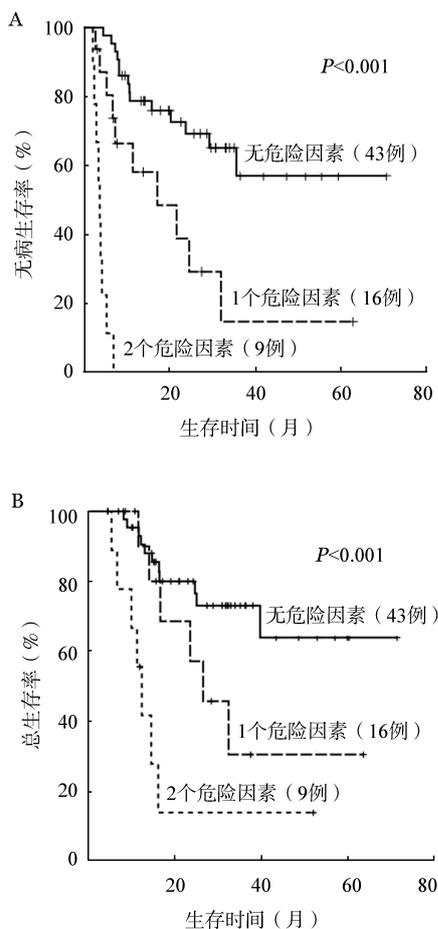
1. FLT3-ITD突变阴性患者:在全部66例FLT3-ITD突变阴性患者中,接受化疗(或auto-HSCT)(57例)与allo-HSCT(9例)均不影响3年DFS率(49.9%对63.5%, $P=0.593$)和OS率(70.0%对85.7%, $P=0.277$);在其中可评估的50例治疗2个疗程后MRD低水平患者中,治疗方式(化疗43例,allo-HSCT 7例)也不影响3年DFS率(56.9%对71.4%, $P=0.536$)和OS率(73.0%对85.7%, $P=0.394$)。可评估的10例巩固治疗2个疗程后MRD高水平患者中,8例持续化疗,其中5例复发,2例复发后死亡;2例接受allo-HSCT,1例复发后死亡。

基于患者疾病和治疗相关特征(如上文所述)的单因素分析结果见表1,多因素分析确认,巩固治疗2个疗程后MRD水平为唯一影响FLT3-ITD突变阴性患者DFS的因素($HR=5.1$, 95% CI 1.9~13.8, $P=0.002$),未发现与OS相关的因素。

2. FLT3-ITD突变阳性患者:在42例FLT3-ITD突变阳性患者中,接受allo-HSCT的患者3年DFS率(分别为75.0%和15.6%, $P<0.001$)和OS率(分别为73.5%和30.8%, $P=0.027$)显著高于化疗(或auto-HSCT)患者。

讨 论

多项研究表明,伴NPM1突变AML患者CR率较高^[1-2,4]。本研究也证实这一点(CR率85.8%)。本所以往的研究显示,骨髓原始细胞CD34高表达(以7%为界)者CR率较低^[16]。本研究结果显示,在我所的治疗模式下,发病时高WBC和首次诱导为非“IA10”方案不利于获得CR。ELN指南推荐中,AML诱导治疗“3+7”方案中IDA剂量为10~12 mg·m⁻²·d⁻¹,DNR至少60 mg·m⁻²·d⁻¹,Ara-C 100~200 mg·m⁻²·d⁻¹。本研究中,首次诱导化疗采用



注:危险因素为FLT3-ITD突变阳性和巩固治疗2个疗程后NPM1突变转录本水平较治疗前下降 <3 个对数级

图2 具有不同危险因素的化疗患者无病生存(A)和总生存(B)曲线

“IA10”方案者CR率显著高于其他方案,显示规范化剂量的重要意义不容忽视。本研究未显示FLT3-ITD突变阳性与否和初诊时NPM1突变转录本水平与治疗反应率相关。

本研究结果显示:全部CR患者3年CIR、DFS和OS率分别为48.4%、48.0%和63.9%,FLT3-ITD突变阳性、持续接受化疗(或auto-HSCT,而非allo-HSCT)和巩固治疗2个疗程后MRD高水平是影响患者DFS的不利因素,首次获得CR时和巩固治疗2个疗程后MRD高水平是影响患者OS的不利因素。在持续化疗(或auto-HSCT)患者中,FLT3-ITD突变阳性和巩固治疗2个疗程后MRD高水平是影响患者预后的独立因素。FLT3-ITD突变阴性患者接受持续化疗(或auto-HSCT)与allo-HSCT治疗结果相似;而FLT3-ITD突变阳性患者能够获益于allo-HSCT。

业已证实,正常核型伴NPM1⁺/FLT3⁻AML属预后良好型AML^[1,17],而正常核型伴FLT3-ITD突变阳性AML患者复发率高、生存率低^[18]。伴NPM1⁺/FLT3⁺AML患者的预后无异于这两个基因均无突变或仅具有FLT3-ITD突变患者^[4,17,19]。allo-HSCT可以改善AML伴有FLT3-ITD突变患者的预后。目前,公认的治疗推荐为:伴NPM1⁺/FLT3⁺AML患者应在CR₁接受allo-HSCT,而伴NPM1⁺/FLT3⁻AML患者建议如果复发再考虑allo-HSCT^[20]。本研究得到了相似的结论:无论是在全部CR患者还是持续化疗的CR患者中,FLT3-ITD突变阳性均为影响预后的不利因素,伴NPM1⁺/FLT3⁺AML患者获益于allo-HSCT,而NPM1⁺/FLT3⁻患者,接受化疗和allo-HSCT,DFS和OS差异无统计学意义。

研究发现,伴NPM1突变AML发病时某些疾病特征,如高龄、FLT3-ITD阳性、WBC高、PLT低、骨髓原始细胞CD34高表达、具有DNMT3A或IDH1/2突变与不良预后相关^[1,5,16,21-22]。近年,伴NPM1突变AML患者NPM1突变转录本水平已被视为监测MRD的可靠指标,后者与预后显著相关。2009年Schnittger等^[5]报道,对252例初发伴NPM1突变AML患者进行17种不同类型NPM1基因检测,多因素分析显示,在化疗60d后任意时间点MRD高水平均是不利于无事件生存的因素。之后,两项来自德国的研究表明伴NPM1突变AML患者诱导化疗结束后NPM1突变基因转阴或低水平时复发率低、OS改善^[3,6]。2016年初,Ivey等^[8]报告了英国国家肿瘤研究所AML17研究结果,对346例患者

2569份外周血标本进行NPM1突变转录水平监测,第2个化疗周期后MRD阳性患者3年复发率明显高于转阴者(82%对30%),OS率明显降低(24%对75%),而且MRD水平是独立于经二代测序证实的FLT3-ITD和DNMT3A突变阳性等曾经报道的与伴NPM1突变AML不良预后显著相关的基线分子学特征、唯一影响复发和生存的因素。我们首次在国内报道了伴NPM1突变AML患者化疗后NPM1突变转录本水平对疾病预后的影响。在我所治疗模式下,CR患者中,首次获得CR时和巩固治疗2个疗程后MRD水平是影响预后的因素,特别是后者,无论是FLT3-ITD突变阳性或阴性患者中,巩固治疗2个疗程后MRD水平均显著影响其DFS和(或)OS。

正常核型伴NPM1⁺/FLT3⁻AML的治疗推荐为大剂量Ara-C作为巩固治疗,allo-HSCT作为疾病复发后的选择之一。而最新,Röllig等^[23]报道了一项在德国进行的前瞻性研究结果,旨在比较同胞全相合allo-HSCT与非移植治疗伴NPM1突变AML患者的疗效。研究显示,无论是在全部患者还是NPM1⁺/FLT3⁻患者中,allo-HSCT组无复发生存率均显著高于非移植组,OS率相似。提示,即使在预后良好的NPM1⁺/FLT3⁻AML患者中,allo-HSCT也不失为一种选择。本研究结果显示,在伴NPM1⁺/FLT3⁻AML的化疗(或auto-HSCT)患者中,巩固治疗2个疗程后MRD高水平为影响预后的不良因素,8例患者中5例复发,提示伴NPM1⁺/FLT3⁻AML巩固治疗2个疗程后MRD高水平患者应被视为高危人群,可以尝试更积极的治疗,如allo-HSCT。目前公认,对于像伴NPM1⁺/FLT3⁻AML这类预后良好型的患者,推荐复发后再考虑移植。但本研究的复发患者中,再次获得CR的概率仅25%。提示若等到复发后,大部分患者将丧失移植的机会。笔者建议,对于伴NPM1⁺/FLT3⁻AML患者,应在MRD的监测下指导治疗选择,如MRD水平高者,应在CR₁期接受移植。最终这些患者能否获益于allo-HSCT,尚需开展前瞻性研究予以证实。

本研究有以下局限:为回顾性研究,诱导和巩固化疗方案不完全统一,选择移植是根据患者意愿、经济条件、供者等多种因素,而非仅仅是疾病本身,只针对NPM1的主要突变类型进行监测,少数CR患者未在每个疗程后监测NPM1基因,故并非所有患者评估了MRD。

总之,我们的研究结果提示,在伴NPM1突变的AML患者中,高WBC和非标准诱导方案不利于获

得CR,伴有FLT3-ITD突变者预后差,获得CR者巩固治疗2个疗程后MRD水平是影响预后的重要因素。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (3):254-266. DOI: 10.1056/NEJMoa041974.
- [3] Hubmann M, Köhnke T, Hoster E, et al. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (8):1317-1325. DOI: 10.3324/haematol.2014.104133.
- [4] Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype [J]. *Blood*, 2005, 106 (12):3733-3739. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2248.
- [5] Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML [J]. *Blood*, 2009, 114 (11):2220-2231. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213389.
- [6] Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (19):2709-2716. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0371.
- [7] Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M, et al. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML [J]. *Blood*, 2013, 122 (1): 83-92. DOI: 10.1182/blood-2012-10-461749.
- [8] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (5):422-433. DOI: 10.1056/NEJMoa1507471.
- [9] 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.
- [10] 刘艳荣, 于弘, 常艳, 等. 探讨流式细胞术检测胞浆抗原的方法及其在白血病免疫分型中的意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2002, 10 (1):17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2002.01.004.
- [11] 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.
- [12] 秦亚涛, 李金兰, 主鸿鹄, 等. 实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28 (7):433-437. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.07.001.
- [13] 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.
- [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] Zhu HH, Liu YR, Jiang H, et al. CD34 expression on bone marrow blasts is a novel predictor of poor prognosis independent of FLT3-ITD in acute myeloid leukemia with the NPM1-mutation [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (6):624-630. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.02.007.
- [17] Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations [J]. *Blood*, 2005, 106 (12):3740-3746. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2164.
- [18] Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (19):7233-7239.
- [19] 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.
- [20] Bazarbachi A, Labopin M, Kharfan-Dabaja MA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia with normal karyotype and isolated Nucleophosmin-1 (NPM1) mutation: outcome strongly correlates with disease status [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (1):e34-37. DOI: 10.3324/haematol.2015.135681.
- [21] Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (10):1157-1164. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0571.
- [22] Peterlin P, Renneville A, Ben AR, et al. Impact of additional genetic alterations on the outcome of patients with NPM1-mutated cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (5):e196-199. DOI: 10.3324/haematol.2014.115576.
- [23] Röllig C, Bornhäuser M, Kramer M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective donor versus no-donor analysis of patients after upfront HLA typing within the SAL-AML 2003 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (5):403-410. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4973.

(收稿日期:2016-05-26)

(本文编辑:王叶青)