

# 继发性急性髓系白血病的治疗反应和结局及其影响因素分析

马玲 赵婷 陈育红 江浩 许兰平 张晓辉 王昱 孙于谦 莫晓冬  
黄晓军 江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心  
100044

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

**【摘要】** 目的 探讨成人继发性急性髓系白血病(sAML)的治疗反应和结局及其影响因素。方法 回顾性分析2008年1月至2021年2月北京大学人民医院收治的≤65岁sAML的连续病例,包括治疗相关AML(t-AML)、未明原因血细胞减少后AML、继发于骨髓增生异常综合征(MDS)的AML(post-MDS-AML)和继发于骨髓增殖性肿瘤(MPN)的AML(post-MPN-AML)的临床特征、治疗反应、复发和生存,采用二元Logistic模型分析治疗反应影响因素,Cox回归模型分析结局影响因素。结果 共纳入155例患者,t-AML、未明原因血细胞减少后AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML组分别为38、46、57、14例。152例诱导化疗后可评估疗效患者中,首疗程诱导治疗后形态学无白血病状态(MLFS)率为47.4%,四组分别为57.9%、54.3%、40.0%、23.1%( $P=0.076$ );最终MLFS率为63.8%,四组分别为73.3%、69.6%、58.2%、38.5%( $P=0.084$ )。多因素分析显示,全部患者中,男性( $OR=0.4$ ,95% $CI$ 0.2~0.9, $P=0.038$ ; $OR=0.3$ ,95% $CI$ 0.1~0.8, $P=0.015$ )、SWOG非预后良好组( $OR=0.1$ ,95% $CI$ 0.1~0.6, $P=0.014$ ; $OR=0.1$ ,95% $CI$ 0.1~0.3, $P=0.004$ )以及初始诱导弱化疗( $OR=0.1$ ,95% $CI$ 0.1~0.3, $P=0.003$ ; $OR=0.1$ ,95% $CI$ 0.1~0.2, $P=0.001$ )是不利于首疗程诱导治疗获得完全缓解(CR)及最终获得CR的因素;此外,初诊时 $PLT<45\times 10^9/L$ ( $OR=0.4$ ,95% $CI$ 0.2~0.9, $P=0.038$ )、 $LDH\geq 258$  U/L( $OR=0.3$ ,95% $CI$ 0.1~0.7, $P=0.005$ )亦为影响最终获得CR的独立危险因素。94例获得MLFS患者中,46例行异基因造血干细胞移植。中位随访18.6个月,持续化疗患者3年无复发生存(RFS)率和总生存(OS)率分别为25.4%、37.3%,移植患者3年RFS率和OS率分别为58.2%、64.3%。在获得MLFS患者中,多因素分析显示,年龄 $\geq 46$ 岁( $HR=3.4$ ,95% $CI$ 1.6~7.2, $P=0.002$ ; $HR=2.5$ ,95% $CI$ 1.1~6.0, $P=0.037$ )、初诊时外周血原始细胞 $\geq 17.5\%$ ( $HR=2.5$ ,95% $CI$ 1.2~4.9, $P=0.010$ ; $HR=4.1$ ,95% $CI$ 1.7~9.7, $P=0.002$ )、单体核型( $HR=4.9$ ,95% $CI$ 1.2~19.9, $P=0.027$ ; $HR=28.3$ ,95% $CI$ 4.2~189.5, $P=0.001$ )为影响RFS和OS的共同不利因素;此外,首疗程诱导治疗获得CR( $HR=0.4$ ,95% $CI$ 0.2~0.8, $P=0.015$ )及接受移植( $HR=0.4$ ,95% $CI$ 0.2~0.9, $P=0.028$ )与较长的RFS期显著相关。**结论** 与t-AML和未明原因血细胞减少后AML相比,post-MDS-AML和post-MPN-AML缓解率低、预后差。男性、初诊低PLT、高LDH、SWOG非预后良好组及初始诱导弱化疗是影响成年sAML获得缓解的不利因素,年龄 $\geq 46$ 岁、外周血原始细胞比例高、单体核型是影响总体结局的不利因素,移植及诱导缓解达CR与更长的RFS期显著相关。

**【关键词】** 白血病,髓系,急性; 继发性白血病; 早期治疗反应; 生存; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.02.007

## Treatment responses, outcomes, and prognostic factors associated with them in patients with secondary acute myeloid leukemia

Ma Ling, Zhao Ting, Chen Yuhong, Jiang Hao, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Wang Yu, Sun Yuqian, Mo Xiaodong, Huang Xiaojun, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

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

**【Abstract】 Objective** To evaluate treatment responses, outcomes, and prognostic factors in adults with secondary acute myeloid leukemia (sAML). **Methods** Between January 2008 and February 2021, date of consecutive cases of younger than 65 years of adults with sAML were assessed retrospectively. Clinical characteristics at diagnosis, treatment responses, recurrence, and survival were evaluated. Logistic regression and Cox proportional hazards model were employed to determine significant prognostic indicators for treatment response and survival. **Results** 155 patients were recruited, including 38, 46, 57, 14 patients belonging to t-AML, and AML with unexplained cytopenia, post-MDS-AML, and post-MPN-AML, respectively. In the 152 evaluable patients, the rate of MLFS after the initial induction regimen was 47.4%, 57.9%, 54.3%, 40.0%, and 23.1% in the four groups ( $P=0.076$ ). The total rate of MLFS after the induction regimen was 63.8%, 73.3%, 69.6%, 58.2%, and 38.5% ( $P=0.084$ ), respectively. Multivariate analysis demonstrated that male gender ( $OR=0.4$ , 95%  $CI$  0.2–0.9,  $P=0.038$  and  $OR=0.3$ , 95%  $CI$  0.1–0.8,  $P=0.015$ ), SWOG cytogenetic classification into unfavorable or intermediate ( $OR=0.1$ , 95%  $CI$  0.1–0.6,  $P=0.014$  and  $OR=0.1$ , 95%  $CI$  0.1–0.3,  $P=0.004$ ) and receiving low-intensity regimen as induction regimen ( $OR=0.1$ , 95%  $CI$  0.1–0.3,  $P=0.003$  and  $OR=0.1$ , 95%  $CI$  0.1–0.2,  $P=0.001$ ) were typical adverse factors impacting the first CR and the final CR;  $PLT < 45 \times 10^9/L$  ( $OR=0.4$ , 95%  $CI$  0.2–0.9,  $P=0.038$ ) and  $LDH \geq 258$  U/L ( $OR=0.3$ , 95%  $CI$  0.1–0.7,  $P=0.005$ ) were independent factors for CR. Among the 94 patients with achieving MLFS, 46 cases had allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. With a median follow-up period of 18.6 months, the probabilities of relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) at 3 years were 25.4% and 37.3% in patients with transplantation, and in patients with chemotherapy, the probabilities of RFS and OS at 3-year were 58.2% and 64.3%, respectively. At the time of achieving MLFS, multivariate analysis revealed that age  $\geq 46$  years ( $HR=3.4$ , 95%  $CI$  1.6–7.2,  $P=0.002$  and  $HR=2.5$ , 95%  $CI$  1.1–6.0,  $P=0.037$ ), peripheral blasts  $\geq 17.5\%$  at diagnosis ( $HR=2.5$ , 95%  $CI$  1.2–4.9,  $P=0.010$  and  $HR=4.1$ , 95%  $CI$  1.7–9.7,  $P=0.002$ ), monosomal karyotypes ( $HR=4.9$ , 95%  $CI$  1.2–19.9,  $P=0.027$  and  $HR=28.3$ , 95%  $CI$  4.2–189.5,  $P=0.001$ ) were typical adverse factors influencing RFS and OS. Furthermore, CR after induction chemotherapy ( $HR=0.4$ , 95%  $CI$  0.2–0.8,  $P=0.015$ ) and transplantation ( $HR=0.4$ , 95%  $CI$  0.2–0.9,  $P=0.028$ ) were substantially linked to longer RFS. **Conclusion** Post-MDS-AML and post-MPN-AML had lower response rates and poorer prognoses than t-AML and AML with unexplained cytopenia. In adults with male gender, low platelet count, high LDH, and SWOG cytogenetic classification into unfavorable or intermediate at diagnosis, and receiving low-intensity regimen as the induction regimen predicted a low response rate. Age  $\geq 46$  years, a higher proportion of peripheral blasts and monosomal karyotype had a negative effect on the overall outcome. Transplantation and CR after induction chemotherapy were greatly linked to longer RFS.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Secondary leukemia; Early response; Survival; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.02.007

业内已证实,与初诊急性髓系白血病相比,肿瘤放化疗后发生的治疗相关急性髓系白血病(t-AML)和继发于先前血液系统克隆性疾病的急性髓系白血病(AHD-AML)对标准化疗缓解率低,复发率高,预后差,且多数被排除出临床试验<sup>[1]</sup>。此类疾病多为老年患者,异质性较大,临床特点及预后影响因素国外多有报道,但国内报道较少。曾经存在一系或两系血细胞减少但未明确诊断、后期发生AML的研究也少有报道。为此,我们回顾性分析t-AML、继发于骨髓增生异常综合征(MDS)的AML(post-MDS-AML)、继发于骨髓增殖性肿瘤(MPN)的AML(post-MPN-AML)以及既往具有未明原因血细胞减少但诊断未明的AML的临床特征、治疗反应及预后,探讨相关影响因素。

## 病例与方法

### 一、病例

回顾性收集2008年1月至2021年2月于北京大学人民医院确诊并接受治疗, $\leq 65$ 岁的治疗相关AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML以及未明原因血细胞减少后AML连续病例。在本研究中,未明原因血细胞减少定义为既往血细胞一系或多系减少(包括WBC、HGB、PLT)超过3个月,除外缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血等血液系统疾病,除外药物或自身免疫性疾病相关的血细胞减少等疾病,未能明确诊断的疾病状态。所有患者均通过既往病史及骨髓MICM(细胞形态学、免疫学、遗传学及分子生物学)确诊,符合2016版WHO诊断标准<sup>[2]</sup>。

## 二、实验室检测

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 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>[3]</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) 检测骨髓细胞免疫表型。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 的患者<sup>[4]</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。检测参照本所常规方法<sup>[5]</sup>。

## 三、治疗方案

1. 诱导治疗:诱导治疗方案包括 IA 方案 (去甲氧柔红霉素 10 mg/m<sup>2</sup> 第 1~3 天,阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天)、HAA 方案 (高三尖杉酯碱 2 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天,阿克拉霉素 20 mg/d 第 1~7 天,阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天)、CAG 方案 (阿糖胞苷 12 mg/m<sup>2</sup> 第 1~14 天,阿克拉霉素 20 mg/d 第 1~4 天或 10 mg/d 第 1~8 天, G-CSF 300  $\mu$ g/d 第 1~14 天) 及弱化疗,弱化疗包括 AA 方案 (阿克拉霉素 20 mg/d 第 1~7 天,阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天)、MA 方案 (米托蒽醌 2 mg/d 第 1~7 天或 4 mg/d 第 1~5 天,阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天)、小剂量 HA 方案 (高三尖杉酯碱 1 mg/d 第 1~14 天,阿糖胞苷 12 mg/m<sup>2</sup> 第 1~14 天)、半量 CAG 方案 (阿糖胞苷 12 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天,阿克拉霉素 10 mg/d 第 1~4 天, G-CSF 300  $\mu$ g 第 1~7 天)、去甲基化药物单药 (如阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> 第 1~7 天或地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup> 第 1~5 天) 至少 2 个疗程。

2. 缓解后治疗:包括含中高剂量阿糖胞苷 (1~2 g/m<sup>2</sup>, 每 12 h 1 次, 第 1~3 天) 的方案、原方案巩固或 MA、HAA、CAG 等方案。根据患者有无供者、自身状况、社会经济因素及个人家庭意愿,在获得缓解、巩固 1~2 个疗程后进行单倍体异基因造血干细胞移植。

## 四、疗效评估指标

每次化疗结束后 4 周左右进行骨髓穿刺检查。

1. 治疗反应:根据 2017 年欧洲白血病网 (ELN) 指南<sup>[6]</sup>定义。①形态学无白血病状态 (MLFS):骨髓原始细胞 < 5% (至少计数 200 个细胞),无伴 Auer 小体的原始细胞或无髓外白血病持续存在。②完全缓解 (CR):满足 MLFS,且中性粒细胞绝对计数  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ , PLT  $\geq 100 \times 10^9/L$ 。③完全缓解伴血细胞计数未完全恢复 (CRi):满足 MLFS,但仍有中性粒细胞减少 (<  $1.0 \times 10^9/L$ ) 或血小板减少 (<  $100 \times 10^9/L$ )。④部分缓解 (PR):血细胞计数符合 CR 标准,骨髓原始细胞比例 5%~25% (同时应较治疗前下降 50% 以上)。⑤客观缓解率 (ORR):CR 率+CRi 率+PR 率。

2. 结局:复发定义为 CR 或 CRi 患者外周血中又出现白血病细胞,或骨髓中原始细胞  $\geq 5%$  或出现新的病态造血,或髓外出现形态学可证实的白血病细胞。无复发生存 (RFS) 期仅用于评价达到 MLFS 的患者,定义为自达到 MLFS 至患者复发、因各种原因死亡或末次随访的时间。总生存 (OS) 期定义为自 AML 诊断之日至患者因各种原因死亡或末次随访日的时间。

## 五、随访

主要采用定期门诊及电话随访方式进行,随访截止时间为 2021 年 4 月。

## 六、统计学处理

统计采用 SPSS 26.0 软件进行。采用描述性统计,分析患者人口学和临床特征。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。其中,连续变量采用中位数做二分类变量进行分析。对治疗反应的影响因素,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。

## 结 果

### 一、患者特征

共收集 2008 年至 2021 年诊治的 155 例连续患者,其中 t-AML 38 例,未明原因血细胞减少后 AML 46 例,post-MDS-AML 57 例,post-MPN-AML 14 例,患者临床特征见表 1。四组间性别、诊断时 WBC、HGB、LDH、骨髓原始细胞比例、SWOG 预后分层差

表 1 继发性急性髓系白血病(AML)患者一般临床特征比较

指标	t-AML (38 例)	未明原因血细胞减少后 AML (46 例)	post-MDS-AML (57 例)	post-MPN-AML (14 例)	P 值
男性[例(%)]	14(36.8)	22(47.8)	35(61.4)	10(71.4)	0.047
年龄[岁, M(范围)]	47(17~64)	46(22~62)	49(19~65)	49(31~62)	0.696
WBC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	5.9(1.4~113.8)	5.4(0.7~90.1)	2.45(0.7~51.6)	16.0(4.2~89.4)	<0.001
HGB[g/L, M(范围)]	85(39~130)	85.5(42~141)	73(30~139)	70(34~150)	0.034
PLT[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	45(4~437)	42.5(9~291)	44(1~372)	70.5(10~372)	0.232
LDH[U/L, M(范围)]	254.5(139~3 539)	303(135~4 185)	226(103~3 902)	473.5(93~2 539)	0.043
ALB[g/L, M(范围)]	38.15(31.8~48.8)	41.1(26.0~50.3)	40.4(29.6~47.9)	40.65(27.0~49.3)	0.082
骨髓原始细胞[%, M(范围)]	50.5(21~96)	41(10~99)	27(3~97)	26(9~64)	<0.001
外周血原始细胞[%, M(范围)]	22.5(0~96)	13(0~94)	7(0~92)	11(0~88)	0.107
WT1 水平[%, M(范围)]	20.4(0~148.4)	17.8(0~137.1)	17.7(0~246.3)	5.6(0~64.4)	0.292
SWOG 分组[例(%)]					0.004
低危	8(21.1)	4(8.7)	1(1.8)	0(0)	
中危	15(39.5)	31(67.4)	36(63.2)	5(35.7)	
高危	11(28.9)	6(13.0)	14(24.6)	4(28.6)	
未知	4(10.5)	5(10.9)	6(10.5)	5(35.7)	
单体核型[例(%)]	4(11.1)	1(2.4)	5(9.1)	1(7.7)	0.424
基因突变[例(%)]					
NPM1 阳性	4(10.5)	7(15.9)	5(9.4)	2(16.7)	0.744
FLT3-ITD 阳性	5(13.2)	3(6.8)	8(15.1)	2(18.2)	0.545
MLL 融合阳性	9(24.3)	6(14.3)	4(7.5)	2(16.7)	0.174

注 t-AML: 治疗相关 AML; post-MDS-AML: 继发于骨髓增生异常综合征的 AML; post-MPN-AML: 继发于骨髓增殖性肿瘤的 AML; LDH: 乳酸脱氢酶; ALB: 白蛋白

异均有统计学意义( $P$ 值均  $< 0.05$ )。

## 二、治疗反应及其影响因素

1. 缓解率: 155 例患者中, 除 2 例直接移植外, 153 例接受诱导化疗, 其中 1 例早期死亡。可评估治疗反应的 152 例患者中, 首疗程诱导治疗后, ORR 53.9% (82/152), t-AML、未明原因血细胞减少后 AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML 组 ORR 分别为 63.2% (24/38)、60.9% (28/46)、47.3% (26/55) 和 30.8% (4/13) ( $P = 0.112$ )。72 例 (47.4%) 获得 MLFS, 四组 MLFS 率分别为 57.9%、54.3%、40.0%、23.1% ( $P = 0.076$ )。56 例 (36.8%) 获得 CR, 四组 CR 率分别为 50.0%、45.7%、25.5%、15.4% ( $P = 0.190$ )。

经历中位 1 (1~4) 个疗程诱导化疗, 最终 ORR 64.5% (98/152), t-AML、未明原因血细胞减少后 AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML 组 ORR 分别为 73.7% (28/38)、71.7% (33/46)、58.2% (32/55)、38.5% (5/13) ( $P = 0.064$ )。97 例 (63.8%) 获得 MLFS, 四组 MLFS 率分别为 73.3%、69.6%、58.2%、38.5% ( $P = 0.084$ )。69 例 (45.4%) 获得 CR, 四组 CR

率分别为 57.9%、56.5%、32.7%、23.1% ( $P = 0.012$ )。

分析首疗程不同诱导方案的缓解率, 采用 IA、HAA、CAG、弱化疗方案组 ORR 分别为 59.0% (23/39)、72.0% (18/25)、54.0% (34/63)、28.0% (7/25) ( $P = 0.015$ ); MLFS 率分别为 56.4%、64.0%、47.6%、16.0% ( $P = 0.003$ ); CR 率分别为 51.3%、56.0%、33.3%、4.0% ( $P < 0.001$ )。

2. 识别治疗反应的影响因素: 分析患者发病时特征[包括年龄、性别、疾病类型、WBC、HGB、PLT、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、外周血和骨髓原始细胞比例、SWOG 分组、是否有单体核型、初诊 FLT3-ITD 突变和 NPM1 突变状态]和初始诱导方案对 MLFS 和 CR 的影响。多因素分析显示, SWOG 非预后良好组和初始诱导弱化疗是不利于首疗程诱导治疗获得 MLFS 的因素; 初诊时 LDH  $\geq 258$  U/L 和 post-MDS-AML 和 post-MPN-AML 是不利于最终获得 MLFS 的因素(表 2)。

男性、SWOG 非预后良好组和初始诱导弱化疗是不利于首疗程诱导治疗获得 CR 的因素; 初诊时

表 2 影响继发性急性髓系白血病(AML)患者诱导治疗后获得早期治疗反应的多因素分析

变量	首疗程诱导治疗后						最终诱导治疗后					
	MLFS			CR			MLFS			CR		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
性别(男/女)				0.4	0.2~0.9	0.038				0.3	0.1~0.8	0.015
PLT(<45×10 <sup>9</sup> /L/≥45×10 <sup>9</sup> /L)										0.4	0.2~0.9	0.038
LDH(≥258 U/L/<258 U/L)				0.4	0.2~1.0	0.060	0.4	0.2~0.9	0.035	0.3	0.1~0.7	0.005
SWOG 分组(非预后良好/预后良好)	0.1	0.1~0.3	0.005	0.1	0.1~0.6	0.014				0.1	0.1~0.3	0.004
疾病分组									0.081			
t-AML(参考组)												
未明原因血细胞减少后 AML							0.8	0.3~2.1	0.595			
post-MDS-AML							0.3	0.1~0.9	0.044			
post-MPN-AML							0.2	0.1~1.1	0.059			
诱导治疗方案			0.018			0.009			0.089			0.007
IA±HMA(参考组)												-
HAA±HMA	1.2	0.4~3.7	0.702	1.1	0.1~3.7	0.866	1.7	0.5~5.9	0.399	1.1	0.3~3.7	0.955
CAG±HMA	0.8	0.4~1.9	0.626	0.5	0.2~1.3	0.150	1.4	0.5~3.8	0.551	0.5	0.2~1.4	0.202
弱化疗	0.1	0.1~0.5	0.003	0.1	0.1~0.3	0.003	0.4	0.1~1.1	0.082	0.1	0.1~0.2	0.001

注 MLFS:形态学无白血病状态;CR:完全缓解;LDH:乳酸脱氢酶;t-AML:治疗相关AML;post-MDS-AML:继发于骨髓增生异常综合征的AML;post-MPN-AML:继发于骨髓增殖性肿瘤的AML;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;HAA:高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷;CAG:阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF;HMA:去甲基化药物

PLT < 45×10<sup>9</sup>/L、LDH≥258 U/L、男性、SWOG 非预后良好组和初始诱导弱化疗是不利于最终获得CR的因素。

### 三、结局及其影响因素

1. 复发与生存:152例患者,中位随访26.5(1.4~92.5)个月,存活者中位随访18.0(2.6~92.5)个月。55例未缓解者中位生存5.8(1.4~21.0)个月。94例获得MLFS的患者持续治疗,48例持续化疗患者中38例(79.2%)进行了中高剂量阿糖胞苷方案巩固化疗。获得MLFS的患者中t-AML、未明原因血细胞减少后AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML组3年RFS率分别为31.9%、46.8%、36.9%、40.0%(P=0.177,图1A),3年OS率分别为59.8%、47.4%、43.4%、50.0%(P=0.976,图1B),差异均无统计学意义。随访期内,持续化疗患者中28例(58.3%)复发,22例(45.8%)死亡,其中20例死于复发,2例非复发死亡者均死于感染。46例获得MLFS患者在中位5.5个月时接受移植,8例(17.4%)在移植后中位5.6个月时复发,12例(26.2%)死亡,其中4例死于复发,8例死于移植相关并发症。持续化疗患者中位RFS期为14.5个月,中位OS期为26.7个月,接受移植患者中位RFS和OS期未达到。两组患者3年RFS率分别为25.4%

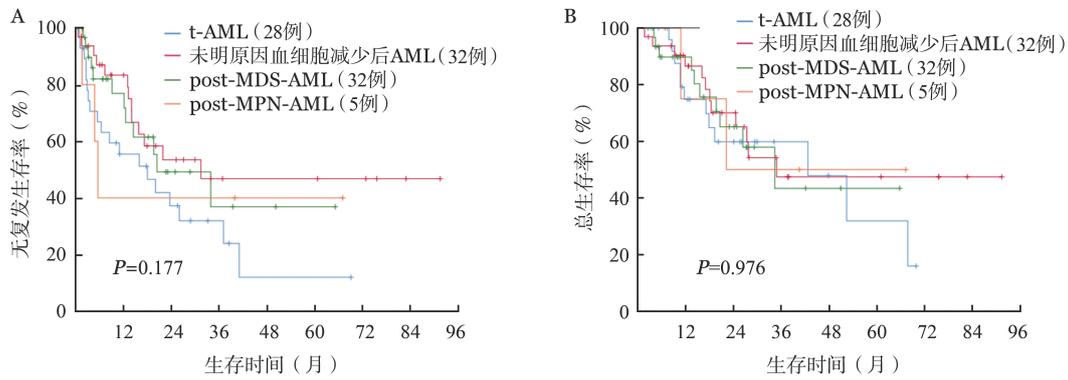
和58.2%(P=0.001),3年OS率分别为37.3%和64.3%(P=0.024)(图2)。

2. 识别影响复发与生存的因素:在获得MLFS的人群中,分析患者发病时特征、首疗程诱导治疗后缓解程度、巩固是否采用含中高剂量阿糖胞苷方案、缓解后是否行移植对复发和生存的影响。多因素分析显示,年龄≥46岁、初诊时外周血原始细胞≥17.5%、单体核型与较低的RFS率和OS率均显著相关;而初始诱导获得CR及接受移植与较长的RFS时间显著相关;巩固治疗含中高剂量阿糖胞苷有获得较长OS时间趋势(表3)。

### 讨 论

本研究通过回顾性数据分析发现与t-AML和未明原因血细胞减少后AML相比,post-MDS-AML和post-MPN-AML缓解率更低、预后更差。男性、初诊时高LDH、SWOG非预后良好组及初始诱导弱化疗是影响成人sAML患者获得缓解的不利因素,年龄≥46岁、外周血原始细胞比例高、单体核型是影响总体结局的不利因素,移植可以改善RFS,且诱导缓解深度亦与更长的RFS时间显著相关。

本研究显示未明原因血细胞减少后AML的临床特点不完全与post-MDS-AML相同,多介于



注 t-AML: 治疗相关 AML; post-MDS-AML: 继发于骨髓增生异常综合征的 AML; post-MPN-AML: 继发于骨髓增殖性肿瘤的 AML

图 1 获得形态学无白血病状态及以上继发性急性髓系白血病(AML)患者的无复发生存(A)和总生存(B)曲线

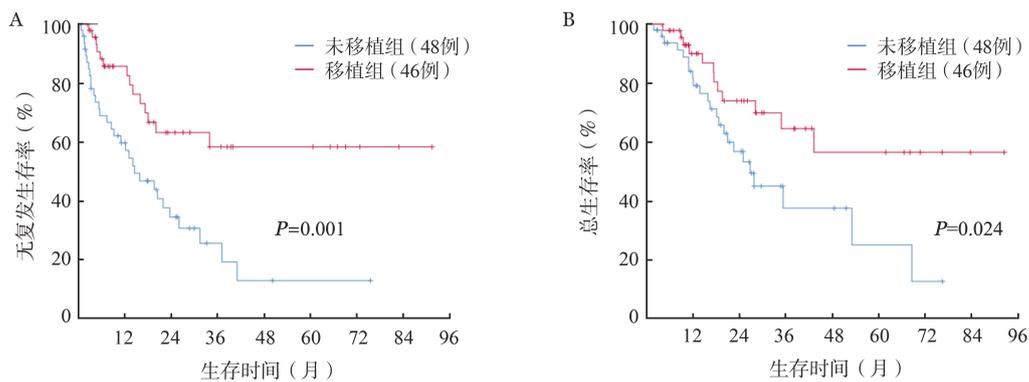


图 2 获得形态学无白血病状态及以上的继发性急性髓系白血病患者中移植组与未移植组无复发生存(A)和总生存(B)曲线

表 3 影响继发性急性髓系白血病(AML)患者复发与生存的多因素分析

变量	RFS			OS		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
年龄( $\geq 46$ 岁/ $< 46$ 岁)	3.4	1.6~7.2	0.002	2.5	1.1~6.0	0.037
外周血原始细胞( $\geq 17.5\%$ / $< 17.5\%$ )	2.5	1.2~4.9	0.010	4.1	1.7~9.7	0.002
伴单体核型(是/否)	4.9	1.2~19.9	0.027	28.3	4.2~189.5	0.001
完全缓解(是/否)	0.4	0.2~0.8	0.015			
巩固治疗含高剂量阿糖胞苷(是/否)				0.5	0.2~1.1	0.088
移植(是/否)	0.4	0.2~0.9	0.028			

注 在获得形态学无白血病状态及以上的人群中分析; RFS: 无复发生存; OS: 总生存

t-AML 与 post-MDS-AML 之间。t-AML 女性更多见, 这与女性更容易患妇科肿瘤相关。在 SWOG 分组方面, 与既往本中心报道<sup>[9]</sup>的 1 097 例 65 岁以下的初治 AML 患者(16.8%)相比, t-AML、post-MDS-AML、post-MPN-AML 显示出更高的 SWOG 高危患者比例(分别为 28.9%、24.6%、28.6%), 但三者之间差异无统计学意义; 未明原因血细胞减少后 AML 中 SWOG 高危的比例较低(13.0%)。丹麦 Granfeldt 等<sup>[10]</sup>报道的 1 567 例接受强化化疗的 AML 患者中, t-AML 102 例, 其中 58% 为女性患者, 同样高于初诊

AML(45% 女性), 在 SWOG 分组中, post-MDS-AML、非 MDS 转化的 sAML、t-AML 中 SWOG 预后高危组的比例也高于初诊 AML(25.4%、27%、39.8% 和 18.5%), 但与本研究不同的是 t-AML 较其他 sAML 显示出更高比例的 SWOG 高危患者。

在国外的多个研究<sup>[10-14]</sup>中发现, 相较初治 AML 患者, sAML 患者诱导化疗后 CR 率明显减低, 且在治疗模式相同情况下, t-AML 较 AHD-AML 早期治疗反应更好, 且不论年龄及染色体危险度, AHD-AML 与治疗结局差及预后不良相关。国内卢

绮思等<sup>[15]</sup>报告了35例治疗相关的血液肿瘤,其中t-AML 20例,同样发现治疗相关血液肿瘤患者预后极差。本研究数据同样显示t-AML获得MLFS的比例(73.7%)最高,post-MDS-AML次之(58.2%),post-MPN-AML最差(38.5%)。且既往存在血细胞减少病史的患者继发AML同样有较差的缓解率(71.7%),但较post-MDS-AML稍高。t-AML与未明原因血细胞减少后AML在首疗程诱导治疗后ORR类似(63.2%对60.9%),较post-MDS-AML(47.3%)、post-MPN-AML(30.8%)更高。与国外研究类似,t-AML在缓解率上优于前驱血液病病史的AML。而且在接受强化诱导治疗的sAML中,与本中心既往报道<sup>[16]</sup>的初治AML在1个疗程诱导治疗后66.2%的患者获得MLFS及以上疗效相比,sAML四组MLFS均明显下降,分别为57.9%、54.3%、40.0%、23.1%。同丹麦研究<sup>[10]</sup>类似。本中心数据支持在sAML诱导治疗中强化疗(IA/HAA/CAG)疗效优于弱化疗,且多因素分析发现诱导方案强弱是影响初始诱导治疗是否可获得缓解及诱导缓解深度的独立危险因素,提示缓解更依赖于强化疗。

既往研究显示sAML预后差,中位OS期在6个月到24个月不等<sup>[17-24]</sup>。2016年我们中心<sup>[25]</sup>配对分析了获得CR的t-AML,结果显示在CR状态下进行移植的t-AML和初发AML患者3年OS率(66%、79%)、3年无白血病生存(LFS,64%、77%)率均明显提高,且3年非复发死亡(NRM)率差异无统计学意义(13%对9%),提示移植可改善t-AML患者的生存。本研究显示能获得缓解的sAML患者中位OS期为19.6个月,异基因造血干细胞移植明显优于单纯化疗,3年RFS率分别为58.2%和25.4%( $P=0.001$ ),3年OS率分别为64.3%和37.3%( $P=0.024$ )。而且在多因素分析中,异基因造血干细胞移植是RFS的独立影响因素。

在AML96研究<sup>[26]</sup>中,分析了305例sAML,多因素分析发现年龄 $>60$ 岁、 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 、染色体核型高危、初诊NPM1突变阴性为影响OS、EFS的独立危险因素。本研究采用多因素分析,发现即使在sAML患者中,SWOG分组是否是预后良好组仍然可以影响诱导后缓解率及缓解深度,男性、初始LDH $\geq 258$  U/L以及初始诱导弱化疗为影响首疗程诱导获得CR及最终获得CR的独立危险因素。而年龄 $\geq 46$ 岁、初诊外周血原始细胞比例高、单体核型为影响RFS和OS的独立危险因素,异基因造血

干细胞移植为sAML患者带来RFS方面优势,且巩固治疗方案中含中高剂量阿糖胞苷可提高患者的OS率。

本研究有以下局限性:为回顾性研究,病例跨越年度大、药物可及性的限制以及化疗方案参差不齐,混杂因素影响大,本研究通过多因素分析尽量减小混杂因素影响。另外本研究ECOG评分缺失,四组患者样本量小,且大部分缺乏基因组学检测结果,主要从病史分析,而和基因突变类型的相关性需要进一步深入研究。

总之,sAML缓解率低,预后差,SWOG预后良好组、强化诱导治疗缓解率高。年龄 $\geq 46$ 岁、外周血原始细胞比例高及单体核型是影响患者总体预后的不利因素。强化诱导治疗、中高剂量阿糖胞苷巩固治疗、异基因造血干细胞移植可带来生存获益,65岁以下年轻人sAML应强调标准剂量的规范诊治,不能一味减低治疗强度。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 马玲:起草文章、采集数据、分析/解释数据、统计学分析;赵婷、陈育红、江浩、许兰平、张晓辉、王昱、孙于谦、莫晓冬、黄晓军:采集数据、支持性贡献;江倩:设计研究、分析/解释数据、起草写文章

## 参考文献

- [1] Oliari C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia[J]. Br J Haematol, 2020, 188(1): 116-128. DOI: 10.1111/bjh.16354.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 128(3):462-463. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.

- [7] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114 (5): 937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [8] Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach [J]. *Cancer*, 2017, 123(16): 3050-3060. DOI: 10.1002/cncr.30704.
- [9] 窦雪琳, 赵婷, 许兰平, 等. 成人初发急性髓系白血病患者年龄相关临床特征和预后 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (12): 969-976. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.001.
- [10] Granfeldt ØLS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (31): 3641-3649. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0890.
- [11] Sztokowski T, Muzik J, Voglova J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in 1,516 adult patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia in 1999-2009 in 5 hematology intensive care centers in the Czech Republic [J]. *Neoplasma*, 2010, 57(6): 578-589. DOI: 10.4149/neo\_2010\_06\_578.
- [12] Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (3):208-214. DOI: 10.1002/ajh.23908.
- [13] Rizzieri DA, O'Brien JA, Broadwater G, et al. Outcomes of patients who undergo aggressive induction therapy for secondary acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2009, 115(13): 2922-2929. DOI: 10.1002/cncr.24379.
- [14] Kim S, Yoon SS, Hong J, et al. Characterization and prognosis of secondary acute myeloid leukemia in an asian population: AML with antecedent hematological disease confers worst outcomes, irrespective of cytogenetic risk [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5):2917-2924. DOI: 10.21873/anticancer.14269.
- [15] 卢绮思, 许娜, 周璇, 等. 35 例治疗相关血液肿瘤患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (3): 221-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.009.
- [16] 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.
- [17] Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (13):1235-1248. DOI: 10.1056/NEJMoa0901409.
- [18] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26): 2684-2692. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
- [19] Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach [J]. *Cancer*, 2017, 123(16): 3050-3060. DOI: 10.1002/cncr.30704.
- [20] Vulaj V, Perissinotti AJ, Uebel JR, et al. The FOSSIL Study: FLAG or standard 7+3 induction therapy in secondary acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 70: 91-96. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.05.011.
- [21] Becker PS, Medeiros BC, Stein AS, et al. G-CSF priming, clofarabine, and high dose cytarabine (GCLAC) for upfront treatment of acute myeloid leukemia, advanced myelodysplastic syndrome or advanced myeloproliferative neoplasm [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4):295-300. DOI: 10.1002/ajh.23927.
- [22] Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3):219-228. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.8571.
- [23] Godley LA, Njiaju UO, Green M, et al. Treatment of therapy-related myeloid neoplasms with high-dose cytarabine/mitoxantrone followed by hematopoietic stem cell transplant [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51 (6): 995-1006. DOI: 10.3109/10428191003763468.
- [24] Sengsayadeth S, Labopin M, Boumendil A, et al. Transplant outcomes for secondary acute myeloid leukemia: acute leukemia working party of the european society for blood and bone marrow transplantation study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (7): 1406-1414. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.008.
- [25] Tang FF, Huang XJ, Zhang XH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with treatment-related acute myeloid leukemia during first remission: Comparable to de novo acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2016, 47:8-15. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.05.005.
- [26] Stölzel F, Pffirmann M, Aulitzky WE, et al. Risk stratification using a new prognostic score for patients with secondary acute myeloid leukemia: results of the prospective AML96 trial [J]. *Leukemia*, 2011, 25(3):420-428. DOI: 10.1038/leu.2010.279.

(收稿日期:2022-04-27)

(本文编辑:王叶青)