

# 急性髓系白血病的基因组分类及预后分析

评价者：杜欣  
文献合成者：吴萍

(广东省人民医院肿瘤中心血液内科、广东省医学科学院, 广州 510080)



杜欣, 主任医师, 中山医科大学病理生理学博士, 中山大学医学院和南方医科大学临床医学兼职教授, 血液学硕士研究生导师, 广东省人民医院肿瘤中心血液科主任。1986年本科毕业于兰州大学医学院获学士学位, 1989年获血液学硕士学位, 任广东省人民医院内科住院医师。1997年任广东省人民医院血液科主任。2005-2007年, 多次在美国 MD Anderson Cancer Center 淋巴瘤和骨髓瘤科以及白血病科进修学习。现任广东省中西医结合学会血液病专业第二届委员会主任委员, 广东省医学会血液学会第六届委员会副主任委员, 广东省器官移植学会第一届委员会常委, 广东省抗癌协会血液肿瘤专业委员会第一届委员会常委, 广州抗癌协会第三届血液肿瘤专业委员会副主任委员。《国际输血及血液学杂志》、《循证医学》和《实用医学杂志》编委。

杜欣主任长期工作在血液病临床第一线, 在各类血液肿瘤的诊治方面积累了较丰富的经验, 专治各类白血病、骨髓增生异常综合征和淋巴瘤、骨髓瘤等血液肿瘤, 并为患者制定个体化治疗方案。

[关键词] 急性髓系白血病; 基因组; 分类; 预后

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.02.006

**Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia** // Reviewer: DU Xin, Literature Co-worker: WU Ping

**Key words:** acute myeloid leukemia; genomic; classification; prognosis

**Authors' address:** Department of Hematology, Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

## 1 文献来源

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.

## 2 证据水平

1a。

## 3 背景

目前大量研究详尽阐述了急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中基因突变的种类及生物学特性, 但这些基因突变与疾病的临床疗效及预后的关系并不明确。

## 4 目的

定义基因突变在 AML 中的分型, 明确各基因突变与 AML 预后的关系。

## 5 研究设计

- 研究条件: 德国-奥地利 AML 研究小组 (German-Austrian AML Study Group) 的三项临床研究 (AMLHD98A、AMLSG-07-04 和 AML-HD98B)。

- 研究方法: 前瞻性、多中心临床试验。

- 研究对象: AML-HD98A——18~65 岁的 AML 患者; AMLSG-07-04——18~61 岁的 AML 患者; AML-HD98B——58~84 岁的 AML 患者。

• 干预措施:

AML-HD98A——所有患者接受 ICE 方案化疗,根据患者危险度分层,中高危患者予以异基因干细胞移植(有合适供者时),低危患者予密集化疗。

AMLSG-07-04——随机分组为接受 ICE 方案或 ICE 联合 ATRA 方案。

AML-HD98B——随机分组为接受 ICE 方案或 ICE 联合 ATRA 方案,根据疗效决定下一步的诊疗方案。

• 评价指标:生存期。

## 6 主要结果

基因突变分布:该研究共纳入了来自3个前瞻性临床研究的1540例AML患者,发现共有76个基因或基因组区段,识别出5234种驱动基因突变,其中86%的患者至少存在2种驱动基因突变,73%突变属于点突变,主要分布于中危的AML患

者中。通过贝叶斯统计模型,我们分成11个亚组,每组具有不同的诊断特点及临床预后。最大的亚组为伴有NMP1基因突变的AML患者,发生率为27%,其中73%的患者同时携带有甲基化相关基因突变,包括DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2等。第二大亚组发生率为18%,指的是伴有基因编码染色质、剪接调控子基因突变的AML患者,可根据基因间不同组合分成不同子集。第三大亚组为伴有TP53基因突变的AML患者,发生率为13%,其中此类68%的患者伴有复杂核型。各组的具体情况见表1。

各基因组的临床特征:伴有NMP1基因突变及CEBPA基因突变的AML患者预后较好。

而对于伴有染色质和/或剪接调控子基因突变异常的AML患者,主要为老年患者,初诊时白细胞及原始细胞水平相对其他组均较低,且对化疗药物反应不敏感,复发率高,预后较差。伴有TP53基因突变的AML患者则预后最差,此类患者年龄分

表1 AML的基因组分类

基因组亚型	发生频率 (N=1540)	常见基因突变率
伴有NMP1基因突变的AML	418(27%)	NMP1(100%), DNMT3A(54%), FLT3ITD(39%), NRAS(19%), TET2(16%), PTPN11(15%)
伴有染色质和/或剪接调控子基因突变的AML	275(18%)	RUNX1(39%), MLLPTD(25%), SRSF2(22%), DNMT3A(20%), ASXL1(17%), STAG2(16%), NRAS(16%), TET2(15%), FLT3ITD(15%)
伴有TP53突变和/或非整倍染色体的AML	199(13%)	Complex karyotype(68%), -5/5q(47%), -7/7q(44%), TP53(44%), -17/17p(31%), -12/12p(17%), +8/8q(16%)
伴有inv(16)(p13.1;q22)或t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11的AML	81(5%)	inv(16)(100%), NRAS(53%), +8/8q(16%), +22(16%), KIT(15%), FLT3TKD(15%)
伴有CEBPA等位基因突变的AML	66(4%)	CEBPA等位基因(100%), NRAS(30%), WT1(21%), GATA2(20%)
伴有t(15;17)(q22;q12);PML-RARA的AML	60(4%)	t(15;17)(100%), FLT3ITD(35%), WT1(17%)
伴有t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1的AML	60(4%)	t(8;21)(100%), KIT(38%), -Y(33%), -9q(18%)
伴有MLL融合基因或t(x;11)(x;q23)的AML	44(3%)	t(x;11q23)(100%), NRAS(23%)
伴有inv(3)(q21q26.2)或t(3;3)(q21;q26.2);GATA2,MECOM(EV11)的AML	20(1%)	inv(3)(100%), -7(85%), KRAS(30%), NRAS(30%), PTPN11(30%), ETV6(15%), PHF6(15%), SF3B1(15%)
伴有IDH2R172突变但不属于以上分组	18(1%)	IDH2R172(100%), DNMT3A(67%), +8/8q(17%)
伴有t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214的AML	15(1%)	t(6;9)(100%), FLT3ITD(80%), KRAS(20%)
患者伴有基因突变但不属于以上分组	166(11%)	FLT3ITD(39%), DNMT3A(16%)
AML不伴有任何基因突变	62(4%)	
AML满足上述两种以上基因组分类	56(4%)	

布均较大,尤其伴有复杂核型的患者生存期更短。此外,虽然伴有IDH2基因突变的AML亚组患者较少,但此类患者的长期生存期与伴有NPM1基因突变的患者类似。另我们研究发现不伴有任何基因突变的AML患者,表现出更少的白细胞计数及原始细胞数,预后更好。

基因突变共存现象对临床预后的影响:我们研究发现患者基因突变的数目是独立的预后因素,患者基因突变数目越多,患者预后越差。我们根据患者细胞遗传性、临床特征及初诊时参数与预后的关系,建立了一个更为全面的模型,该模型较传统欧洲白血病网更高更精准地评估了患者的生存预后(74% vs. 64%)。另BRAF基因突变是一个独立的预后因素,伴有该突变的患者预后差,这意味着BRAF抑制剂对于此类患者是一项有效的治疗选择。此外,并非所有基因突变均与预后相关。

复杂基因组对预后的影响:我们研究发现同时伴有NPM1、DNMT3A、FLT3基因突变的发生率为6%,FLT3突变在与NPM1、DNMT3A基因突变同时并存时预示着患者预后差,但其伴有其中一种突变或单独存在时,并无显著的预后价值。而相反,当NRAS基因同时伴有NPM1、DNMT3A基因突变时,其提示着患者预后较未突变者好,但同样,伴有其中一种突变或单独存在时,亦无显著的预后价值。此外,当FLT3基因突变同时伴有MLL时,DNMT3A伴有IDH2突变时预后差。

## 7 结论

存在于AML中的驱动突变揭示了反映AML进展过程中离散通路的不同分子亚型,从而可有助于疾病的分类和预后分层。

## 8 评论

AML是一种异质性很强的恶性肿瘤性疾病,其遗传学异常、治疗反应和预后均有极大差异。既往我们根据AML患者的细胞遗传学特点,分为低危、中危、高危三组,但该分类系统粗糙,同组中的预后差异很大,不能准确地反应临床特点及患者预后<sup>[1]</sup>。

近年来,随着分子生物学的发展,特别是基因组学技术及二代测序技术的研究取得重大进展,我们对于基因分子学的异质性的认识不断提高,

我们对于AML患者的诊断、预后分层以及治疗方案选择也随之进步。前期研究已证实了NPM1、FLT3-ITD、CEBPA对AML的诊断及预后的影响<sup>[2-4]</sup>,且NCCN指南中亦明确指出FLT3-ITD、NPM1、CEBPA及c-KIT基因突变对AML危险度分层及预后的影响,同时2016年WHO分类也新增加了CEBPA的分型,但仍缺乏很多其他越来越被我们熟识和知晓的突变,如发生率很高的编码基因染色质/剪接调控子基因突变以及TP53等。而目前大量研究已经证实了基因突变与疾病的诊断预后的关系<sup>[5-7]</sup>,且我们已知了诸如RUNX1、ASXL1和TP53基因突变均是患者预后差的因素,但目前已在已存在的分型系统中仍都未进行归类。

此外,多个基因突变共存对预后的影响,既往的疾病预后分型中亦不明朗。有研究对184例同时处于细胞遗传学分类为中危组的AML患者进行随访研究<sup>[8]</sup>,根据基因突变的数目,分为三个及以上突变组(GMGAs-positive)与三个以下突变组(GMGAs-negative)两组,分析两者的生存率、复发率,结果显示前者具有更短的5年生存率(18.1% vs. 45.9%, $P=0.006$ ),更高的5年复发率(83.2% vs. 52.6%, $P=0.052$ ),且在具有FLT3-ITD阴性的患者群体中,前者也表现出强烈的不良预后。

而本项研究结合参与临床试验的1540例AML患者的遗传分子生物学与预后分析,统计了100多个已知与白血病的相关或体细胞突变基因,指出AML并非一种疾病,而是分为了十几种主要群体,每个群体均有特征性的遗传改变和临床特点,且这些特征能影响不同患者间的生存差异,该研究阐述了不同的遗传改变与临床结局之间的复杂影响关系,同时这种遗传的复杂性解释了AML患者的不同进化途径,从而导致了生存预后不同的异质性,这是AML的治疗和预后分层走向精准医疗过程中的一个里程碑式研究。而我们通过充分深入了解AML患者的遗传构成,可对我们的后续治疗方法的疗效判断及方案选择大大获益,甚至,我们可设计新的临床试验或开展新的突变抑制剂研究,为每种AML亚型提供最好的治疗方案,从而更好地应用于临床。

总之,我们已然踏入了精准医疗时代,精准医疗呼唤着与此相适应的精准诊断及精准预后分型系统,作为一个里程碑式的研究,我们应根据其对

患者进行分子基因学诊断及分型,从而精确评估患者的预后及风险分层、开展个体化治疗,使患者从精准医疗中最大获益。

### [参 考 文 献]

- [1] GRIMWADE D, HILLS R K, MOORMAN A V, 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.
- [2] HEATH E M, CHAN S M, MINDEN M D, et al. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):798-807
- [3] WANG M, YANG C, ZHANG L, et al. Molecular mutations and their cooccurrences in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Stem Cells Int*, 2017:6962379.
- [4] de KOUCHKOVSKY I, ABDUL - HAY M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update' [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(7):e441.
- [5] STENGEL A, KERN W, HAFERLACH T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: An analysis of 3307 cases[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):705-711.
- [6] LINDSLEY R C, MAR B G, MAZZOLA E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations[J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1367-1376.
- [7] KLCO J M, MILLER C A, GRIFFITH M, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia [J]. *JAMA*, 2015, 314(8): 811-822.
- [8] WAKITA S, YAMAGUCHI H, UEKI T, et al. Complex molecular genetic abnormalities involving three or more genetic mutations are important prognostic factors for acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 545-554.

[收稿日期] 2017-03-27

.....

## 《循证医学》杂志开通 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统的通知

为了进一步提高办刊质量和水平,方便作者投稿和跟踪审稿进度,让编委和审稿人规范且更轻松地完成审稿工作,《循证医学》杂志于2011年2月1日起采用汤森路透集团的 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

汤森路透是全球领先的专业信息和在线工作流程平台提供商,是科学引文索引(SCI)的出版者。ScholarOne Manuscripts 是汤森路透集团的旗舰产品,是世界领先的在线投审稿系统。在这个系统中作者可以方便地在线投稿、随时在线查询审稿进度、方便获得审稿意见反馈;流畅规范的审稿流程管理和 Web of Science 智能信息支持,能提高审稿速度和质量。历经 10 多年的创新和升级,

ScholarOne Manuscripts 代表着全球科技期刊在线投审稿的最佳实践。目前 ScholarOne Manuscripts 在全球拥有 1 300 多万用户,被全球 3 000 多种期刊和图书采用。

本刊基于 ScholarOne Manuscripts 的投审稿系统现已正式开通,从 2011 年 2 月 1 日开始,请作者直接登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm> 注册账号提交稿件,或登录本刊网站 <http://www.jebm.cn>,按网站提示操作。

如有不明之处,请联系《循证医学》编辑部,电话:020-83844620, 020-83827812-51482, E-mail: [xzyxzz@163.net](mailto:xzyxzz@163.net)。

循证医学编辑部