

# 急性骨髓性白血病之預後因子

黃炯棠 劉益昌 蕭惠樺 張肇松 林勝豐 劉大智

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 血液腫瘤科

## 摘要

急性骨髓性白血病，為血癌的一種，由造血骨髓細胞中停止分化與不斷的增生所造成，以前依據細胞型態學的特徵，FAB合作小組(French-American-British cooperative group)把急性骨髓性白血病分為M0到M7型。但是最新世界衛生組織分類(World Health Organization classification)已經不把細胞型態學放第一位了，而是把分子生物學中基因染色體異常為分類依據，因為這跟急性骨髓性白血病的預後好壞相關，也跟是否要及早進行骨髓移植相關。另外除了基因染色體異常之外，其他的預後因子還包括了年紀，病人活動度，有無其他併發症，白血球高低，治療的反應率。

關鍵詞：急性骨髓性白血病(Acute myeloid Leukemia)

## 前言

臨床上診斷為急性白血病之後，最重要的就是區分淋巴型或骨髓型白血病，急性骨髓性白血病再區分出急性前骨髓細胞性白血病(Acute Promyelocytic leukemia, M3)。因為如果是M3型之急性骨髓性白血病，治療方式可以藉由維他命A酸(all trans retinoic acid)合併輕劑量化療，五年之無病存活率可達八成，若疾病復發還有三氧化二砷可以使用，再次完全緩解率仍可高達八成以上，在急性白血病中算是治癒率高的<sup>1</sup>。目前急性骨髓性白血病的致病機轉多認為是雙點模型(Two Hit Model)所造成：第一級突變(Class I mutation)跟細胞的增生有相關，牽扯到相關的基因為：fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplications (*FLT3-ITD*)、rat sarcoma viral oncogene homolog (*RAS*)、和Janus

Kinase 2 (*JAK2*)。接著第二級突變(Class II mutation)跟細胞的分化有相關，牽扯到的基因為：*AML1/RUNX1*、CCAAT/enhancer binding protein, alpha (*CEBPA*)、nucleophosmin (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin) (*NPM1*)、*AML1-ETO*、Core binding factor B/*MYH11* (*CBFb-MYH11*)、和*PML-RARa*<sup>1</sup>。

## 評估急性骨髓性白血病的臨床因子(Clinical factors)

在臨床上不好的預後因子包括：年紀太大、病人活動度不佳、之前疾病是骨髓再生功能不良症候群或其他血液科疾病、有接觸過放射線或細胞毒性藥物(Cytotoxic drug)。

### 一、年紀

對於老人的定義目前說法不一，有些定義

年紀大於55歲、60歲或65歲，這些老人比起年輕人來說有比較低的完全緩解率，而且疾病緩解率也比較低。一篇回溯性的文章分析了891位小於30歲的病人，隨著年紀的增加，五年的存活率就會減少，把預後好的基因型態扣除，整體存活率還是年紀越輕存活率越好<sup>2</sup>。

## 二、病人活動度(Performance status)

大部分臨床上急性骨髓性白血病的危險因子為病人本身是否有無合併其他疾病(例如：是否合併有心臟衰竭、腎臟衰竭或合併有感染的發生)。這些原因都會導致病人的活動度減低<sup>3,4</sup>。目前最常使用來評估活動度的標準為Karnofsky performance status和Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) performance status。在診斷時疾病活動度和年紀可以來評估治療後第28天的死亡率<sup>3</sup>。病人小於50歲而且ECOG performance status小於3的話，第28天的治療死亡率為5%，病人超過69歲ECOG performance status大於3的話死亡率57%<sup>3</sup>。

另一個回溯性研究分析968個病人，發現新診斷急性骨髓性白血病病人，在治療後30天的死亡率會隨著年紀越大或活動度越差而增加<sup>4</sup>。病人小於65歲而且ECOG活動度0、1、2或3的話，第30天的死亡率分別是5%、4%、9%和21%<sup>4</sup>；病人大於65歲，死亡率分別是13%、16%、35%和60%。也就是年紀越大的病人合併較差的活動度的話會有較低的全部緩解機率。但是近年來因為支持療法的進步，在短期間內的死亡率也有顯著的減低<sup>5</sup>。

## 三、治療相關性急性骨髓性白血病(Therapy-related AML)

接觸細胞毒性藥物或放射線治療的人，就容易產生急性骨髓性白血病、骨髓再生功能不良症候群、或骨髓分化不良/骨髓增生疾病的風險。而這些疾病目前在2008年WHO分類歸類在治療相關性急性骨髓性白血病<sup>6</sup>。這些治療相關性急性骨髓性白血病比起原發性急性骨髓性白血病來說有比較差的預後。

## 評估急性骨髓性白血病預後的疾病基因因子(Genetic factors of disease)

### 一、染色體核型(Karyotype)

染色體核型的分析在一開始診斷急性骨髓性白血病是很重要的，因為這影響了整個治療的策略與預後好壞。目前來說會分成三組1. Favorable、2. Intermediate、3. Unfavorable。也就是如果染色體出現t(8;21)、inv(16)、t(15;17)的話有比較好的預後。在一篇報導中有5876個新診斷急性骨髓性白血病把病人分成Favorable、intermediate risk、unfavorable risk<sup>7</sup>。

Favorable (大約有16%)預後好的染色體變化組：也就是染色體出現t(8;21)、inv(16)(p13;q22)、t(16;16)(p13;q22)、(15;17)(q24.1;q21.1)是屬於預後好的部分，緩解率(90%)，復發率(35%)，五年存活率(65%)。這一類的病人以常規化療為主。

Unfavorable risk (大約占了25%)預後差的染色體變化組：包括：del(5q)、del(7q)、monosomies 5、monosomies 7、inv(3)(q21q26)、t(3;3)(q21;q26)、t(10;11)(p11-13;q23)、t(9;22)(q34;q11)、monosomy 17、或者是複雜的染色體核型者，緩解率(63%)，復發率(76%)，五年存活率(14%)。

Intermediate risk (大約占了20%)預後中等的染色體變化組。包括了其餘染色體變化者，緩解率(86%)，復發率(50%)，五年存活率(41%)。

一般而言，預後好的染色體第一年的存活率有80%，第五年的存活率65%<sup>1</sup>，如果是t(15;17) M3型的話整體存活率更高。預後不好的染色體第一年的存活率只有20%，第五年的存活率14%。但是在這群預後不好的染色體核型中有做骨髓移植的話，第一年存活率可達69%，第五年的存活率可以達到45%，整體的復發率也會明顯的降低<sup>1</sup>。

### 二、基因型突變(Gene mutations)

急性骨髓性白血病中對於基因型的突變包括FLT3、NPM1、KIT。目前已經證實是對於預後有相關的基因<sup>8</sup>。也對於占了40%染色體

正常的急性骨髓性白血病的這群病人，對於基因型突變的有無就顯得格外重要。當中預後好的基因型包括：*CEBPA*、*NPM1*、沒有*FLT3/ITD*或者downregulated *HOX* repression。另外預後差的基因型包括：*FLT3/ITD*、比較高表現的*BAALC*、和*IDH1/IDH2*<sup>9-13</sup>。其他的基因型突變*WT1*、meningioma 1(*MNI*)、*RUNX1*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2*、*DNMT3A*、或*RAS*，也許有預後的差異<sup>14-18</sup>，但是還需要更大更好的研究來證實。相同的在染色體正常的基因型突變中，預後好的基因型第一年整體存活率60%，第五年整體存活率40%<sup>1</sup>。預後不好的基因型第一年整體存活率只有15%，第五年整體存活率也只有5%，但是這群預後不好的基因型有做骨髓移植的話，第一年存活率可達57%，第五年存活率33%，整體的復發率也會明顯降低<sup>1</sup>。

### 三、小分子RNA的表現(MicroRNA expression profiling)

小分子RNA是單鏈的RNA調控基因的表現，另外的說法就是這些小分子RNA的表現也影響著急性骨髓性白血病<sup>19-23</sup>。有一個比較小型的研究發現在染色體正常的急性骨髓性白血病病人中，基因型是屬於預後不好的部分(*FLT3* mutated, *NPM* wild type)，在這些病人中發現小分子RNA的表現會影響疾病的存活率<sup>19</sup>。

另一個研究也發現有187個年輕病人(小於60歲)，這些病人染色體正常，發現single microRNA (miR-181a)如果有表現的話，就會有比較高的完全緩解率與存活率<sup>24</sup>。也就是

miR-181a的表現是可以預測*FLT3-ITD*和*NPM1* wild type的預後。

*MDR1* phenotype and P-glycoprotein：是Drug efflux pump (P-glycoprotein)，特別對於年紀大的病人中，一個不好的影響預後因子<sup>25</sup>。

*EVII*的過度表現(Ectropic viral integration site 1 overexpression)：*EVII*的不正常過度表現大約占有急性骨髓性白血病病人8~10%，而且顯示出有比較不好的預後<sup>25,26</sup>，*EVII*跟DNA的methyltransferases與基因表現的控制有關。其中有一篇研究指出了小於60歲的病人1382位，其中評估*EVII*過度表現在unfavorable、intermediate、和favorable這三組分別佔了38%、7%、0.4%，發現在intermediate這組病人如果*EVII*過度表現的話，有比較低的疾病緩解率，但是對於整體存活率沒有顯著差異<sup>26</sup>。另外就是針對抑制細胞凋亡的過度反應(例如 bcl-2 或 survivin)，可能對於不好的預後有相關性，而且一些分子的表現：例如CD40、CD11a也可能跟不好的預後有相關性<sup>27</sup>。相反的如果是promoter 凋亡的過度表現、bax 或是 bax/bcl-2 比例較高的話有比較好的臨床預後<sup>28,29</sup>。

## 結 論

最新世界衛生組織分類(World Health Organization classification)已經不把細胞型態學放第一位了，而是把分子生物學中基因染色體異常為分類依據，因為這跟急性骨髓性白血病的預後好壞相關，也跟是否要及早進行骨髓移植相關。預後好的AML，骨髓移植的角色就沒那

表一：急性骨髓性白血病的治療策略

Genetic group (基因型)	Subsets (分類)	Treatment goal (治療目標)
Favorable (預後好基因型)	t(8;21)(q22;q22); <i>AML1-ETO</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p12.1;q22); CBFβ-MYH11 t(15;17); <i>PML-RARα</i>	Conventional chemotherapy (常規化療)
Normal karyotype (染色體正常預後好)	Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> Mutated <i>CEBPA</i> Mutated <i>NPM1</i> and wild type <i>FLT3-ITD</i>	Conventional chemotherapy (常規化療)
Normal karyotype (染色體正常預後不好)	<i>FLT3-ITD</i> mutation	盡早骨髓移植
Unfavorable (預後不好基因型)	Inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2), t(6;9)(p23;q34), del(5q); complex karyotype	盡早骨髓移植

麼重要或者可放於後線的治療，但是預後不好的AML，骨髓移植的角色就很重要了。預後因子好的以常規化療為治療優先，預後因子不好的以儘早骨髓移植為策略(表一)。臨床上對於治療的反應與存活率，牽扯到的變因很多，病人年紀，病人活動度，有無其他併發症，染色體，基因型態，這些種種都牽扯到了急性骨髓性白血病的治療預後。

## 參考文獻

1. Dohner 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. *Blood* 2010; 115: 453-74.
2. Creutzig U, Buchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112: 562-71.
3. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92: 1059-73.
4. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 256-65.
5. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1235-48.
6. Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 102: 83-7.
7. 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. *Blood* 2010; 116: 354-65.
8. Santamaria CM, Chillón MC, García-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 148-52.
9. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1416-24.
10. Marcucci G, Baldus CD, Ruppert AS, et al. Overexpression of the ETS-related gene, ERG, predicts a worse outcome in acute myeloid leukemia with normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9234-42.
11. Monzo M, Brunet S, Urbano-Ispizua A, et al. Genomic polymorphisms provide prognostic information in intermediate-risk acute myeloblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 4871-9.
12. Langer C, Radmacher MD, Ruppert AS, et al. High BAALC expression associates with other molecular prognostic markers, poor outcome, and a distinct gene-expression signature in cytogenetically normal patients younger than 60 years with acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study. *Blood* 2008; 111: 5371-9.
13. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2348-55.
14. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4595-602.
15. Neubauer A, Maharry K, Mrozek K, et al. Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4603-9.
16. Summers K, Stevens J, Kakkas I, et al. Wilms' tumour 1 mutations are associated with FLT3-ITD and failure of standard induction chemotherapy in patients with normal karyotype AML. *Leukemia* 2007; 21: 550-1; author reply 552.
17. Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. *Blood* 2009; 114: 5352-61.
18. Metzeler KH, Maharry K, Radmacher MD, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 29: 1373-81.
19. Marcucci G, Radmacher MD, Maharry K, et al. MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1919-28.
20. Garzon R, Volinia S, Liu CG, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 3183-9.
21. Jongen-Lavrencic M, Sun SM, Dijkstra MK, et al. MicroRNA expression profiling in relation to the genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 5078-85.
22. Marcucci G, Mrozek K, Radmacher MD, et al. The prognostic and functional role of microRNAs in acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 117: 1121-9.
23. Garzon R, Heaphy CE, Havelange V, et al. MicroRNA 29b functions in acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 5331-41.
24. Schwind S, Maharry K, Radmacher MD, et al. Prognostic significance of expression of a single microRNA, miR-181a, in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5257-64.
25. Laupeze B, Amiot L, Drenou B, et al. High multidrug resistance protein activity in acute myeloid leukaemias is



- associated with poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J Haematol* 2002; 116: 834-8.
26. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, van Putten WL, et al. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients. *Blood* 2003; 101: 837-45.
27. Brouwer RE, Hoefnagel J, Borger van Der Burg B, et al. Expression of co-stimulatory and adhesion molecules and chemokine or apoptosis receptors on acute myeloid leukaemia: high CD40 and CD11a expression correlates with poor prognosis. *Br J Haematol* 2001; 115: 298-308.
28. Ong YL, McMullin MF, Bailie KE, et al. High bax expression is a good prognostic indicator in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 182-9.
29. Del Poeta G, Venditti A, Del Principe ML, et al. Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2003; 101: 2125-31.

## Prognosis Factors of Acute Myeloid Leukemia

Chiung-Tang Huang, Yi-Chang Liu, Hui-Hua Hsiao, Chao-Sung Chang,  
Sheng-Fung Lin, and Ta-Chih Liu

*Division of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital*

The term acute myeloid leukemia (AML) refers to a group of hematopoietic neoplasms involving cells committed to the myeloid line of cellular development. AML is characterized by a clonal proliferation of myeloid precursors with reduced capacity to differentiate into more mature cellular elements. The response to treatment and overall survival of patients with AML is heterogeneous. A number of prognostic factors related to patient and tumor characteristics have been described for AML, including age, performance status, karyotype, and gene mutation. This review article will review most prognostic factors in AML. Adverse risk factors that are more common in older patients with AML are discussed separately. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 408-412)