论著·临床医学

核仁磷酸蛋白1突变的分子异质性对急性髓系白血病预后的影响

于晓达[1],郭建刚[1],王安安[1],李佳璟[1],刘 蓓[2] 兰州大学:[1]第一临床医学院;[2]第一医院血液科,甘肃兰州

[摘要] **目的** 探讨核仁磷酸蛋白1突变(nucleophosmin 1-mutated,*NPM1*m)的分型、变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)、共突变等对急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2017年6月至2024年9月就诊于兰州大学第一医院血液科86例*NPM1*m-AML患者的临床资料及基因突变信息与生存情况,相关性分析采用Spearman相关系数,生存分析采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验,使用Cox回归分析探究生存影响因素。**结果** *NPM1*m分型为罕见分型(Rares型)的患者总生存期(overall survival, OS)较ABD型缩短(中位OS:164天*vs* 416天,*P*=0.043)。*NPM1*m VAF值与初诊外周血白细胞计数、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量呈正相关(*P*<0.05),VAF≥0.37时OS缩短(中位OS:164天*vs* 730天,*P*=0.003)。合并骨髓增生异常相关基因(myelodysplasia-related gene, *MR*)突变较*MR*野生型预后差(中位OS:45天*vs* 395天,*P*<0.001)、FMS样酪氨酸激酶3内部串联重复(FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication, *FLT3-ITD*)及*DNMT3A*三突变较非三突变预后差(中位OS:173 d *vs* 483 d,*P*=0.007)。合并*PTPN11*突变改善预后(中位OS:395 d *vs* 240 d,*P*=0.027),而合并*N/KRAS*突变较野生型患者呈现出预后更好的趋势(中位OS:662 d *vs* 189 d,*P*=0.070),但差异无统计学意义。多因素Cox分析显示LDH(*HR*=1.002,95%*CI*:1.000~1.003,*P*=0.005)、*NPM1*m VAF值(*HR*=2.415,95%*CI*:1.208~4.829,*P*=0.013)、Rares型(*HR*=3.037,95%*CI*:1.134~8.136,*P*=0.027)、*MR*突变(*HR*=5.283,95%*CI*:1.991~14.017,*P*<0.001)为患者OS相关的独立危险因素。**结论** *NPM1*m-AML的预后分层需结合*NPM1*m的分子异质性,Rares型、VAF≥0.37、合并*FLT3-ITD*及*DNMT3A*突变、*MR*突变是不良预后因素,合并*PTPN11*突变改善患者预后,合并*N/KRAS*显示出预后更好的趋势。LDH、*NPM1*m VAF值、Rares型、*MR*突变是影响*NPM1*m-AML患者OS的独立危险因素。

[关键词] 核仁磷酸蛋白1;急性髓系白血病;预后;危险因素

[中图法分类号] R394.3;R730.7;R733.71 [文献标志码] A

Impact of molecular heterogeneity of *NPM1* mutations on prognosis of acute myeloid leukemia: a clinical report of 86 cases

YU Xiaoda[1], GUO Jiangang[1], WANG An'an[1], LI Jiajing[1], LIU Bei[2] [1]the First Clinical Medical College of Lanzhou University; [2]Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the impact of nucleophosmin 1-mutated (*NPM1*m) subtypes, variant allele frequency (VAF) and co-mutations on the survival outcomes of patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Clinical data, mutation status, and outcomes of 86 *NPM1*m-AML patients

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(24JRRA297)

[通信作者] 刘 蓓,Email: liubei@lzu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:于晓达,郭建刚,王安安,等. 核仁磷酸蛋白1突变的分子异质性对急性髓系白血病预后的影响[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(18):2237-2244. DOI:10.16016/j.2097-0927.202507019.

Citation: YU XIAODA, GUO JIANGANG, WANG ANAN, *et al*. Impact of molecular heterogeneity of *NPM1* mutations on prognosis of acute myeloid leukemia: a clinical report of 86 cases[J]. J Army Med Univ, 2025, 47(18): 2237-2244. DOI:10.16016/j.2097-0927.202507019.

admitted in Department of Hematology, First Hospital of Lanzhou University between June 2017 and September 2024 were collected and retrospectively analyzed. Spearman correlation analysis, Kaplan-Meier curve analysis, Log-rank test, and Cox regression analysis was applied for correlation analysis, survival analysis, and factors affecting survival. **Results** The overall survival (OS) was significantly shorter in the Rares subtype of *NPM1*m than the ABD subtype (median OS: 164 d *vs* 416 d, *P*=0.043). The VAF of *NPM1*m was positively correlated with the initial peripheral blood white blood cell count and lactate dehydrogenase (LDH) level (*P*<0.05). OS was reduced when VAF was ≥0.37 (median OS: 164 d *vs* 730 d, *P*=0.003). The presence of myelodysplasia-related gene (*MR*) mutations was associated with a poorer prognosis when compared to the *MR* wild-type (median OS: 45 d *vs* 395 d, *P*<0.001). The triple mutation of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication (*FLT3-ITD*) and *DNMT3A* also indicated a worse prognosis than the non-triple mutation (median OS: 173 d *vs* 483 d, *P*=0.007). The presence of *PTPN11* mutations was associated with improved OS (median OS: 395 d *vs* 240 d, *P*=0.027), while the patients with coexistence of N/KRAS mutations trended toward better prognosis than the wild-type patients (median OS: 662 d *vs* 189 d) though no statistical significance (*P*=0.070). Multivariate analysis revealed that LDH (*HR*=1.002, 95%*CI*: 1.000~1.003, *P*=0.005), *NPM1*m VAF (*HR*=2.415, 95%*CI*: 1.208~4.829, *P*=0.013), Rares subtype (*HR*=3.037, 95%*CI*: 1.134~8.136, *P*=0.027), and *MR* mutations (*HR*=5.283, 95%*CI*: 1.991~14.017, *P*<0.001) were independent risk factors associated with OS in the patients. **Conclusion** Molecular heterogeneity of *NPM1*m should be taken into account in prognostic stratification of *NPM1*m-AML. Factors including the Rares subtype, VAF≥0.37, coexistence of *FLT3-ITD* and *DNMT3A* mutations, and *MR* mutations are associated with poor prognosis of *NPM1*m-AML. The presence of *PTPN11* mutations improves the prognosis, while the presence of *N/KRAS* mutations shows a trend toward better prognosis. LDH, *NPM1*m VAF, Rares subtype, and *MR* mutations are independent risk factors affecting OS of patients with *NPM1*m-AML.

[**Key words**] nucleophosmin 1; acute myeloid leukemia; prognosis; risk factors

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (24JRRA297). Corresponding authors: LIU Bei, E-mail: liubei@lzu.edu.cn

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)作为一种高度恶性的血液肿瘤,侵袭性高,病情进展迅速,预后差异通常由其遗传学特征决定,核仁磷酸蛋白1突变(nucleophosmin 1-mutated,*NPM1*m)是成人AML最常见的突变之一,发生率约为30%[1]。根据2022年欧洲白血病网络(European LeukmiaNet,ELN)风险分层,不伴有FMS样酪氨酸激酶3内部串联重复(FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication,*FLT3-ITD*)突变的*NPM1*m-AML患者属于预后良好组,尽管骨髓增生异常相关基因(myelodysplasia-related gene,*MR*)突变的AML患者预后不良,但*NPM1*m-AML的良好预后不会因此受到影响[2]。除*FLT3-ITD*及*MR*突变外,其他高频共突变如*DNMT3A*、*IDH1/2*、*RAS*、*WT1*、*PTPN11*等也被指出会影响*NPM1*m-AML患者的预后,但结果尚存争议[3-4]。*NPM1*m根据插入核苷酸序列的不同分为A、B、D型和罕见分型(Rares型)共计140余种,其中A型插入序列TCTG,约占所有*NPM1*m-AML的75%~80%,B型插入序列CATG,约占10%,D型插入序列CCTG,约占5%,Rares型突变约占10%[5]。40%的*NPM1*m-AML患者初次治疗缓解后,后续仍会面临复发。既往研究中,年龄较大、Rares型、不良核型、较高的变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)、特定的共突变都会影响*NPM1*m-AML患者生存[6-8]。本研究回顾性分析86例*NPM1*m-AML患者的分子异质性及生存情况,拟探究此类患者的预后影响因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料

对2017年6月至2024年9月就诊于兰州大学第一医院血液科的86例*NPM1*m-AML初诊患者进行回顾性分析。纳入标准:符合世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的AML诊断标准并通过基因检测确定存在*NPM1*突变。排除标准:①急性早幼粒细胞白血病;②关键临床资料缺失的患者。本研究经甘肃省兰州市兰州大学第一医院伦理委员会审核批准(伦理批号:LDYYLL2025-867)。

1.2 观察指标

患者初诊时的性别、年龄、FAB分型(French-American-British classification,FAB classification)、2022 ELN风险分层、染色体核型、外周白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量、骨髓原始细胞比例、基因突变、*NPM1*m分型、*NPM1*m VAF、生存时间及状态等。

1.3 基因突变检测

采集3~5 mL新鲜骨髓标本,2017—2019年初诊的患者基因突变检测通过一代测序(sanger sequencing)技术检测,2019年之后的患者通过二代测序(next generation sequencing, NGS)技术检测。通过超声破碎法片段化核酸并构建文库,采用高效液相探针捕获目标序列,利用Illumina二代测序平台,对文库进行双末端(paired-end, PE)测序。

1.4 治疗方案

诱导治疗方案主要为去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷/柔红霉素+阿糖胞苷(idarubicin+cytarabine/daunorubicin+cytarabine,IA/DA)方案。对于化疗不耐受的患者采用维奈克拉+阿扎胞苷(venetoclax+azacitidine,VA)方案。存在*FLT3-ITD*突变的患者酌情联合*FLT3*抑制剂索拉非尼/吉瑞替尼。诱导化疗后达到完全缓解(complete response, CR)/完全缓解伴不完全血液学恢复(CR with incomplete blood count recovery, CRi)后依据预后分层及可测量残留疾病(measurable residual disease, MRD)动态监测进行巩固化疗或造血干细胞移植。

1.5 随访方式

通过电话对患者进行生存时间及状态随访,病例采集截止时间为2024年10月1日,随访截止时间为2025年1月1日。总生存期(overall survival,OS)为初诊确诊至死亡日期或随访截止日期。中位随访时间为1 049(520,1 712) d。

1.6 统计学分析

用SPSS 27.0软件分析相关数据。定量资料中符合正态分布或近似正态分布的数据以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的定量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示,组间比较采用非参数秩和检验。定性资料以例(%)表示,组间比较采用χ^2检验。相关性分析采用Spearman相关系数。生存分析采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验。采用Cox回归分析探究影响预后的独立危险因素。采用R 4.3.2绘图。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入86例*NPM1*m-AML患者,其中男性44例(51.16%),女性42例(48.84%),平均年龄(56.26±14.01)岁,FAB分型常见M5型35例(40.70%),M2型25例(29.07%),M4型14例(16.27%),M1型6例(6.98%),未确定分型6例(6.98%)。正常核型78例(90.70%),异常核型8例(9.30%)。根据2022 ELN风险分层,预后良好45例(52.32%),预后中等35例(40.70%),预后不良6例(6.98%)。初诊外周血白细胞计数中位值27.16×10^9/L,血红蛋白含量平均值(80.48±23.28)g/L,血小板计数中位值53.00×10^9/L。血清LDH含量中位值458.00 U/L。初诊骨髓原始细胞比例中位值62.75%。根据*NPM1*m分型(n=82)及*NPM1*m VAF值(n=67)将患者分组,基线资料见表1。

2.2 *NPM1*m不同分型特征及对预后的影响

86例患者中,可用于评估分型的患者82例,其中A型64例(78%),B型2例(2%),D型3例(4%),非ABD组为罕见分型(Rares型)共13例(16%)。ABD组(n=69)与Rares组(n=13)相比,初诊外周血白细胞计数更高(中位值34.66×10^9/L *vs* 4.75×10^9/L,P=0.035),而年龄、性别、血小板计数、血红蛋白浓度、骨髓原始细胞比例差异均无统计学意义。*DNMT3A*突变在ABD组发生率更高(42.03% *vs* 7.69%,P=0.018),其他表观遗传调控基因(*IDH1*、*IDH2*、*TET2*、*ASXL1*等)或细胞信号转导基因(*FLT3-ITD*、*FLT3-TKD*、*NRAS*、*WT1*、*PTPN11*等)突变发生率的差异无统计学意义(表1)。虽然既往研究中不同的*NPM1*m分型对AML预后的影响尚未达成一致,但本研究发现,Rares组的OS较ABD组缩短(中位OS:164 d *vs* 416 d,P=0.043,图1A)。同时,在≥60岁的38例患者中,Rares组患者(n=6)较ABD组患者(n=32)表现出更差的预后,OS显著缩短(中位OS:105 d *vs* 416 d,P=0.013,图1B)。

2.3 *NPM1*m VAF值及对预后的影响

对具有VAF数据的67例患者进行相关性分析,发现*NPM1*突变的VAF值与初诊外周血白细胞计数(r=0.261,P=0.033)、LDH(r=0.343,P=0.005)呈正相关,与骨髓原始细胞比例相关性无统计学意义(r=0.076,P=0.539,图2A)。VAF值的中位数为0.37,以该值为界将患者分为2组进行分析,*FLT3-ITD*突变(60.61% *vs* 41.18%,P=0.112)和*DNMT3A*突变(54.55% *vs* 32.35%,P=0.067)在VAF值较高时发生频率更高,但差异无统计学意义(表1)。与VAF<0.37组相比,VAF

表1 86例*NPM1*m-AML患者临床特征与分子异质性[例(%),$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$]

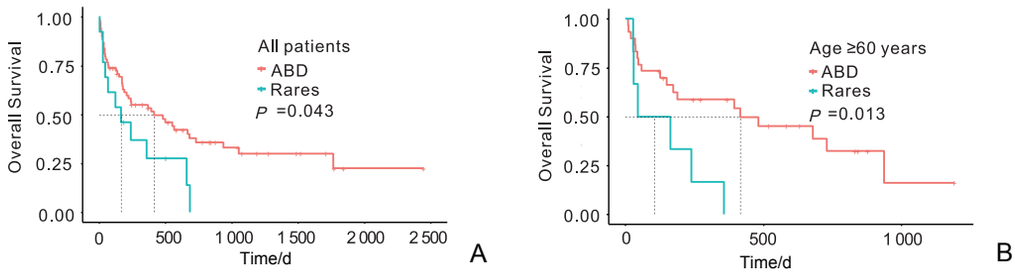
Table 1 Clinical characteristics and molecular heterogeneity of 86 patients with *NPM1*m-AML [n(%),$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$]

Characteristic	*NPM1*m subtypes		*P*	$\chi^2/t/Z$	*NPM1*m VAF		*P*	$\chi^2/t/Z$
	ABD(*n*=69)	Rares(*n*=13)			VAF<0.37 (*n*=34)	VAF≥0.37 (*n*=33)		
Sex			0.762	0.091			0.389	0.742
Male	35(50.72)	6(46.15)			18(52.94)	14(42.42)		
Female	34(49.28)	7(53.85)			16(47.06)	19(57.58)		
Age/years	56.03±13.88	56.54±16.31	0.906	0.118	57.29±14.59	57.39±12.21	0.976	0.030
FAB classification			0.528	3.181			0.036	10.254
M1	5(7.25)	1(7.69)			2(5.88)	2(6.06)		
M2	22(31.88)	2(15.38)			9(26.48)	11(33.34)		
M4	9(13.04)	3(23.08)			1(2.94)	9(27.27)		
M5	29(42.03)	5(38.46)			18(52.94)	9(27.27)		
Undetermined	4(5.80)	2(15.38)			4(11.76)	2(6.06)		
2022 ELN			0.604	1.009			0.092	4.761
Favorable	35(50.72)	8(61.54)			20(58.82)	13(39.39)		
Intermediate	31(44.93)	4(30.77)			14(41.18)	17(51.52)		
Poor	3(4.35)	1(7.69)			0(0.00)	3(9.09)		
Karyotype			0.905	0.014			0.659	0.195
Normal	63(91.30)	12(92.31)			31(91.18)	29(87.88)		
Abnormal	6(8.70)	1(7.69)			3(8.82)	4(12.12)		
WBC count/($\times10^9$/L)	34.66 (8.12,76.03)	4.75 (2.20,43.00)	0.035	−2.114	23.20 (13.68,42.04)	42.13 (11.76,76.03)	0.048	1.982
Hemoglobin/(g/L)	80.49±21.24	76.61±29.60	0.574	−0.565	83.24±22.51	72.30±20.69	0.043	−2.068
Platelet count/($\times10^9$/L)	53.00 (26.00,96.00)	35.00 (17.00,70.00)	0.218	−1.232	54.00 (27.00,117.75)	47.00 (19.00,75.00)	0.249	−1.154
LDH/(U/L)	493.00 (310.00,720.00)	384.00 (286.00,694.00)	0.839	−0.203	337.00 (329.00,627.75)	571.00 (384.00,767.00)	0.011	2.558
Bone marrow blasts/%	64.50 (46.00,80.00)	55.00 (40.50,86.50)	0.995	−0.006	65.75 (41.38,79.50)	75.50 (46.00,80.50)	0.444	0.765
FLT3-ITD	34(49.28)	5(38.46)	0.474	0.513	14(41.18)	20(60.61)	0.112	2.529
DNMT3A	29(42.03)	1(7.69)	0.018	5.559	11(32.35)	18(54.55)	0.067	3.360
IDH2	17(24.64)	2(15.38)	0.468	0.526	4(11.76)	8(24.24)	0.183	1.773
WT1	10(14.49)	3(23.08)	0.437	0.604	4(11.76)	4(12.12)	0.964	0.002
NRAS	13(18.84)	2(15.38)	0.767	0.087	8(23.53)	6(18.18)	0.590	0.290
IDH1	11(15.94)	1(7.69)	0.440	0.596	6(17.65)	6(18.18)	0.954	0.003
FLT3-TKD	9(13.04)	2(15.38)	0.820	0.052	7(20.59)	4(12.12)	0.350	0.875
PTPN11	7(10.14)	1(7.69)	0.785	0.075	5(14.71)	3(9.09)	0.479	0.502
TET2	6(8.70)	0(0.00)	0.269	1.220	1(2.94)	3(9.09)	0.288	1.128
CEBPA	4(5.80)	1(7.69)	0.793	0.069	1(2.94)	0(0.00)	0.321	0.985

≥0.37组OS显著缩短(中位OS:164 d *vs* 730 d,*P*=0.003,图2B)。VAF≥0.37在≥60岁的患者中OS显著缩短(中位OS:164 d *vs* 730 d,*P*=0.012,图2C)。突变亚组中分析,合并*FLT3-ITD*突变患者如VAF≥0.37,OS明显缩短(中位OS:123 d *vs* 623 d,*P*=0.011,图2D)。

2.4 *NPM1*m共突变特征及对预后的影响

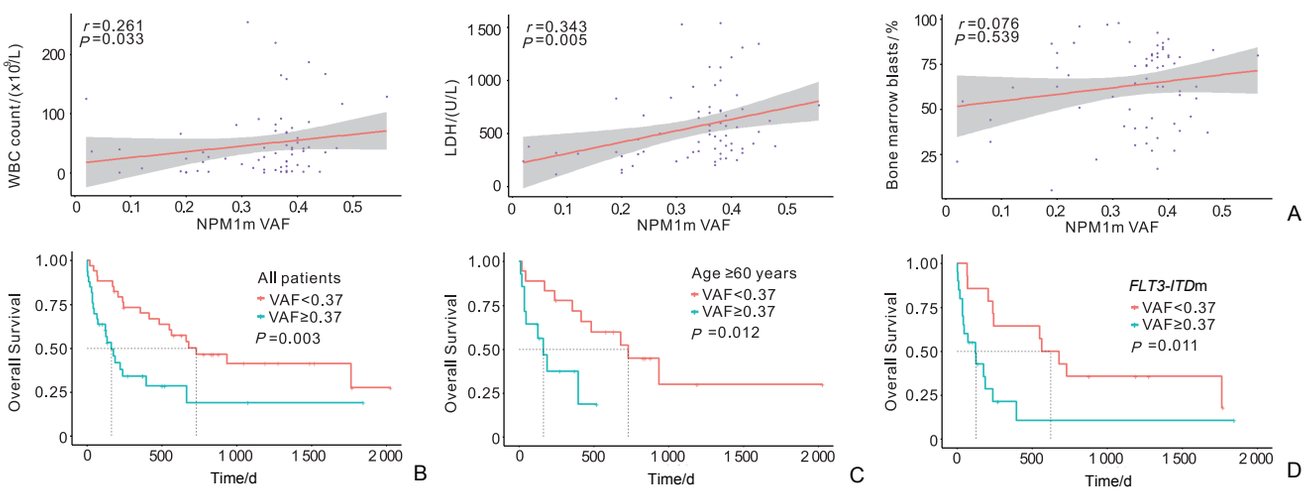
2.4.1 *NPM1*m-AML共突变图谱 对86例患者进行基因检测,除*NPM1*外,共有31种基因突变被检测到,常见共突变基因包括*FLT3-ITD*(48%)、*DNMT3A*(37%)、*IDH2*(23%)、*WT1*(19%)、*NRAS*(17%)、*IDH1*(14%)、*FLT3-TKD*(13%)、*PTPN11*(9%),仅存在



A: Impact of *NPM1*m subtypes on OS in all AML patients; B: Impact of *NPM1*m subtypes on OS in AML patients aged 60 years and older

图1　*NPM1*m分型对OS的影响

Figure 1　Impact of *NPM1*m subtypes on OS in AML patients



A: Correlation between *NPM1*m VAF and WBC count, LDH level, and proportion of bone marrow blasts; B: Impact of *NPM1*m VAF on OS in all AML Patients; C: Impact of *NPM1*m VAF on OS in patients aged 60 years and older; D: Impact of *NPM1*m VAF on OS in patients with *FLT3-ITD* mutation. *FLT3-ITD*m: *FLT3-ITD* mutation

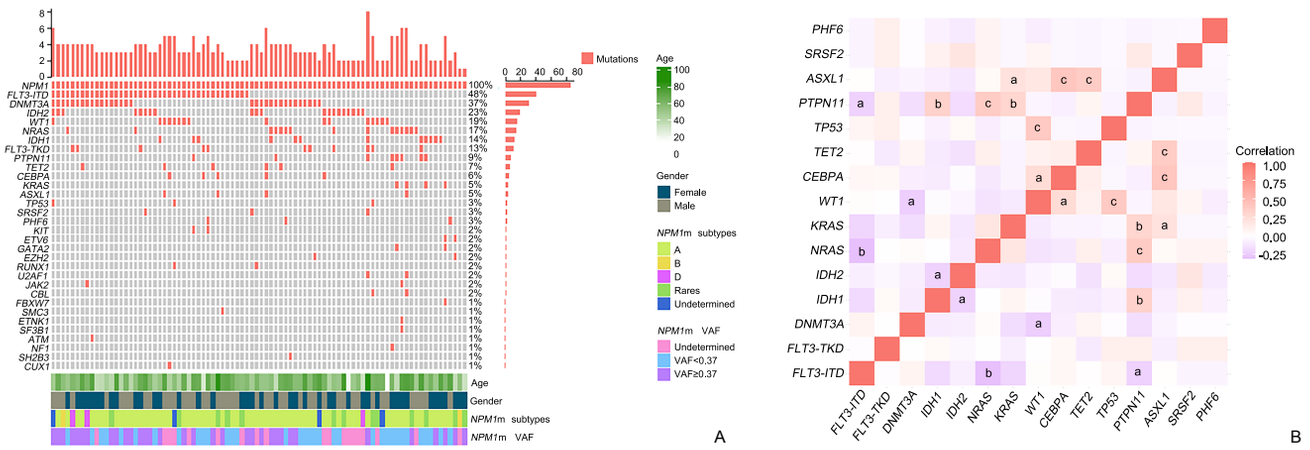
图2　*NPM1*m VAF特征及对OS的影响

Figure 2　*NPM1*m VAF characteristics and their impact on OS in the AML patients

*NPM1*突变的患者仅占2%。按功能分类,表观遗传调控基因突变最常见,其次是细胞信号转导基因突变(图3A)。在*NPM1*m-AML患者中,对突变发生率≥3%的基因进行相互作用分析,发现*FLT3-ITD*与*NRAS*(r=−0.320, P<0.01)、*PTPN11*(r=−0.226, P<0.05)显著突变互斥,*ASXL1*与*KRAS*(r=0.213, P<0.05)、*CEBPA*(r=0.417, P<0.001)、*TET2*(r=0.373, P<0.001)显著突变共存,*PTPN11*与*IDH1*(r=0.330, P<0.01)、*NRAS*(r=0.380, P<0.001)、*KRAS*(r=0.310, P<0.01)显著突变共存(图3B)。

2.4.2　*NPM1*与*FLT3-ITD*共突变　　*FLT3-ITD*突变是*NPM1*m-AML最常见的共存突变,对41例双突变患者的临床特征及预后进行分析,此类患者表现为较高的初诊外周血白细胞计数(P=0.014),*FLT3-ITD*突变的患者OS较*FLT3-ITD*野生型的患者缩短(中位OS:209 d *vs* 498 d, P=0.101,图4A),但差异无统计学意义。*NPM1*合并*FLT3-ITD*及*DNMT3A*为AML常见三突变,本组患者共17例存在三突变(19%,17/86),中位OS为173天,非三突变患者中位OS为483天,三突变患者预后较差且差异具有统计学意义(P=0.007,图4B)。

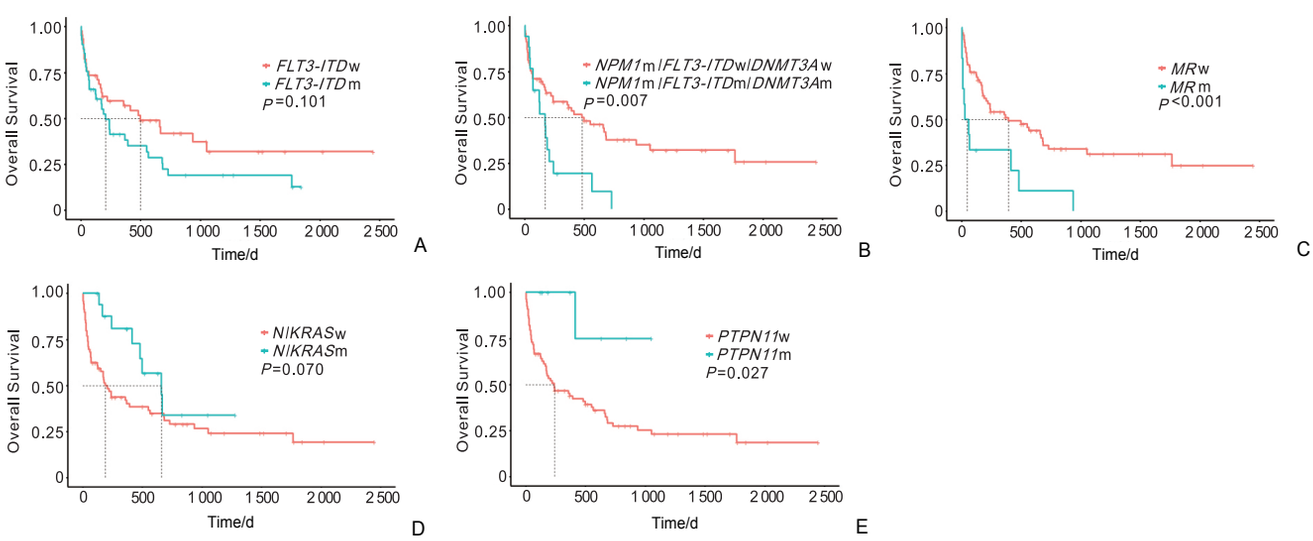
2.4.3　*NPM1*与其他基因共突变　　尽管2022 ELN将合并*MR*突变的*NPM1*m-AML患者定义为预后良好组,但*NPM1*m-AML患者的生存是否受*MR*影响仍存在争议,回顾分析12例存在*MR*突变的*NPM1*m-AML患者,发现合并*MR*突变的患者较*MR*野生型的OS显著缩短(中位OS:45 d *vs* 395 d, P<0.001,图4C)。此外,*N/KRAS*突变较*N/KRAS*野生型可延长*NPM1m*-AML的OS(中位OS:662天*vs* 189天, P=0.070,图4D),*PTPN11*突变延长*NPM1*m-AML的OS,差异具有统计学意义(中位OS:395 d *vs* 240 d, P=0.027,图4E)。



A: Co-mutation profile; B: Gene correlation heatmap. a: P<0.05, b: P<0.01, c: P<0.001

图 3 *NPM1*m 共突变图谱及基因互斥相关性热图

Figure 3 *NPM1*m co-mutation profile and Heatmap of gene exclusivity correlations



A: Impact of *FLT3-ITD* mutation on OS in all patients. *FLT3-ITD*w: *FLT3-ITD* wild-type; B: Impact of co-mutations in *NPM1*, *FLT3-ITD*, and *DNMT3A* on OS in all patients. *DNMT3A*m: *DNMT3A* mutation, *DNMT3A*w: *DNMT3A* wild-type; C: Impact of *MR* mutation on OS in all patients. *MR*m: *MR* mutation, *MR*w: *MR* wild-type; D: Impact of *N/KRAS* mutation on OS in all patients. *N/KRAS*m: *N/KRAS* mutation, *N/KRAS*w: *N/KRAS* wild-type; E: Impact of *PTPN11* mutation on OS in all patients *PTPN11*m: *PTPN11* mutation, *PTPN11*w: *PTPN11* wild-type

图 4 *NPM1*m 共突变对 OS 的影响

Figure 4 *NPM1*m co-mutations impact on OS in the AML patients

2.5 *NPM1*m-AML 患者 OS 的 Cox 回归分析

为进一步明确 *NPM1*m-AML 患者 OS 的影响因素，对 86 例患者的临床资料进行单因素 Cox 回归分析，结果显示白细胞计数、血小板、LDH、*NPM1*m VAF 值、Rares 型、*DNMT3A* 突变、*PTPN11* 突变、*N/KRAS* 突变、*MR* 突变与患者 OS 相关（P<0.1，表 2），将以上因素纳入多因素分析，发现 LDH、VAF、Rares 型、*MR* 突变为患者 OS 相关的独立危险因素（P<0.05，表 3）。

3 讨论

NPM1 突变占成人 AML 的 30%，是发生率最高的突变之一，在 2022ELN 中，不伴 *FLT3-ITD* 的 *NPM1*m-*AML* 被列为预后良好组[2]。然而，*NPM1*m-AML 异质性较强，研究发现 *NPM1*m-AML 的预后可能受到年龄、预后不良核型、*NPM1*m 分型、*NPM1*m VAF、共突变等的影响，预后因素较为复杂[6-9]。本研究发现 *NPM1*m 分型、*NPM1*m VAF、共突变与 *NPM1*m-AML 预后相关。

表 2 *NPM1*m-AML 患者 OS 的单因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis of OS in *NPM1*m-AML patients

Influencing factors	*B*	*SE*	*Wald*	*HR*	95%*CI*	*P*
Sex	0.197	0.266	0.552	1.218	0.724~2.050	0.457
Age/years	0.016	0.010	2.550	1.016	0.996~1.036	0.110
Karyotype	0.198	0.433	0.208	1.218	0.521~2.849	0.648
WBC count	0.008	0.002	14.355	1.008	1.004~1.012	<0.001
Hemoglobin	−0.001	0.006	0.043	0.999	0.987~1.011	0.835
Platelet count	−0.004	0.002	2.778	0.996	0.991~1.001	0.096
LDH	0.001	<0.001	10.265	1.001	1.000~1.001	0.001
Bone marrow blasts	0.003	0.006	0.290	1.003	0.992~1.015	0.590
*NPM1*m VAF (<0.37 *vs* ≥0.37)	0.949	0.326	8.453	2.582	1.362~4.894	0.004
Rares subtype	0.683	0.344	3.947	1.980	1.009~3.883	0.047
FLT3-ITD	0.434	0.267	2.643	1.544	0.915~2.606	0.104
DNMT3A	0.490	0.273	3.218	1.632	0.956~2.787	0.073
IDH2	−0.127	0.320	0.157	0.881	0.471~1.650	0.692
WT1	0.291	0.338	0.739	1.337	0.689~2.596	0.390
IDH1	−0.593	0.469	1.602	0.552	0.220~1.385	0.206
FLT3-TKD	−0.247	0.404	0.373	0.781	0.354~1.725	0.542
PTPN11	−1.917	1.009	3.605	0.147	0.020~1.064	0.058
TET2	0.075	0.597	0.016	1.077	0.334~3.474	0.901
CEBPA	0.571	0.472	1.469	1.771	0.703~4.462	0.226
N/KRAS	−0.680	0.384	3.147	0.506	0.239~1.074	0.076
MR	1.095	0.340	10.360	2.990	1.535~5.825	0.001

表 3 *NPM1*m-AML 患者 OS 的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of OS in *NPM1*m-AML patients

Influencing factors	*B*	*SE*	*Wald*	*HR*	95%*CI*	*P*
LDH	0.002	0.001	7.971	1.002	1.000~1.003	0.005
*NPM1*m VAF (<0.37 *vs* ≥0.37)	0.882	0.353	6.224	2.415	1.208~4.829	0.013
Rares subtype	1.111	0.503	4.883	3.037	1.134~8.136	0.027
MR	1.665	0.498	11.180	5.283	1.991~14.017	<0.001

3.1 Rares 型是 *NPM1*m-AML 不良预后的指标

*NPM1*m 分型与临床特征的相关性及其对预后的影响在国外研究中已有报道,OTHMAN 等[8]在一项大样本研究中证实,Rares 型 *NPM1*m-AML 患者的 OS 更短,MRD 阴性率更低,复发或死亡风险较高,PASTORE 等[10]认为 *NPM1*m 分型对细胞遗传学正常的 AML 生存无影响。本研究中,Rares 型突变患者的 *DNMT3A* 突变发生率低,初诊外周血白细胞计数较低,OS 缩短,与国外研究结果一致[8,11-12]。对于不同分型导致预后差异的原因需要进一步探索,可能的原因包括不同的发病机制、不同的核输出序列与蛋白定位[8,12]。因此,Rares 型未来有望纳入 AML 的预后分层标准。

3.2 *NPM1*m VAF 值与肿瘤负荷及生存风险密切相关

*NPM1*m VAF 值与特定的临床特征相关,其对预后的影响存在一定争议。PATEL 等[7]证实 *NPM1*m VAF 值与初诊外周血白细胞计数、外周血原始细胞比例、骨髓原始细胞比例呈正相关,*NPM1*m VAF≥0.44 的患者 OS 与无事件生存期(Event-Free Survival,EFS)缩短,但也有研究认为 *NPM1*m VAF 对 OS、EFS 无显著影响[13]。导致结果差异的原因可能与诱导方案、造血干细胞移植率及 *FLT3* 抑制剂使用率有关。本研究中 *NPM1*m VAF 值与初诊外周血白细胞计数、LDH 呈正相关,表明 VAF 与 AML 肿瘤负荷相关。以 *NPM1*m VAF 值中位数为截断值生存分析显示,VAF≥0.37 时 OS 缩短。因此,为了实现 *NPM1*m-AML 患者精准的预后分层,未来可以考虑将 *NPM1*m VAF 值纳入预后分层。

3.3 合并基因突变影响 *NPM1*m-AML 预后

此外,*NPM1* 突变常合并其他基因突变,研究发现

FLT3-ITD、*DNMT3A*、*IDH1/2*、*NRAS*等突变会影响*NPM1*m-AML的预后,尤其合并*FLT3-ITD*、*DNMT3A*三突变时预后极差。*GNG4*作为三突变的差异表达基因,可能与预后差的潜在机制相关[14]。本研究发现,合并*MR*、*PTPN11*突变对*NPM1*m-AML预后也存在影响,*N/KRAS*突变虽有改善预后的趋势,但因单中心样本量有限,差异未达统计学意义,结果仍需通过多中心大样本研究进一步验证。

3.4 LDH、*NPM1*m VAF值、Rares型、*MR*突变为OS的独立危险因素

多因素Cox回归分析发现LDH、*NPM1*m VAF值、Rares型、*MR*突变为患者OS的独立危险因素,LDH反映肿瘤细胞的代谢活性,可能作为判断*NPM1*m-AML不良预后的指标;较高的*NPM1*m VAF值与肿瘤负荷相关且独立影响生存,为划分高危患者提供依据;Rares型作为OS的独立危险因素,存在纳入预后分层标准的可能,但仍需大样本研究的验证;同时,*MR*突变在*NPM1*m-AML风险评估中的作用也不可忽视。

综上所述,*NPM1*m-AML患者的临床特征与预后受*NPM1*m分型、*NPM1*m VAF值和共突变基因的影响,进行预后分层时应充分考虑到*NPM1*突变的分子异质性,以更精准地评估患者风险并制定个体化治疗策略。未来需要大样本的研究明确*NPM1*突变的分子异质性对患者预后的影响。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] FALINI B, BRUNETTI L, SPORTOLETTI P, *et al*. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside[J]. Blood, 2020, 136(15): 1707-1721. DOI: 10.1182/blood.2019004226.

[2] DÖHNER H, WEI A H, APPELBAUM F R, *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood, 2022, 140(12): 1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.

[3] YAO Y Y, ZHOU Y L, ZHUO N F, *et al*. Co-mutation landscape and its prognostic impact on newly diagnosed adult patients with NPM1-mutated *de novo* acute myeloid leukemia[J]. Blood Cancer J, 2024, 14(1): 118. DOI: 10.1038/s41408-024-01103-w.

[4] DUNLAP J B, LEONARD J, ROSENBERG M, *et al*. The combination of NPM1, DNMT3A, and IDH1/2 mutations leads to inferior overall survival in AML[J]. Am J Hematol, 2019, 94(8): 913-920. DOI: 10.1002/ajh.25517.

[5] FALINI B, NICOLETTI I, MARTELLI M F, *et al*. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features[J]. Blood, 2007, 109(3): 874-885. DOI: 10.1182/blood-2006-07-012252.

[6] SHARMA N, LIESVELD J L. NPM 1 mutations in AML—the landscape in 2023[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1177. DOI: 10.3390/cancers15041177.

[7] PATEL S S, KUO F C, GIBSON C J, *et al*. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in *de novo* AML[J]. Blood, 2018, 131(25): 2816-2825. DOI: 10.1182/blood-2018-01-828467.

[8] OTHMAN J, POTTER N, IVEY A, *et al*. Molecular, clinical, and therapeutic determinants of outcome in NPM1-mutated AML[J]. Blood, 2024, 144(7): 714-728. DOI: 10.1182/blood.2024024310.

[9] WRIGHT M F, POZDNYAKOVA O, HASSERJIAN R P, *et al*. Secondary-type mutations do not impact prognosis in acute myelogenous leukemia AML with mutated NPM1[J]. Am J Hematol, 2022, 97(12): E462-E465. DOI: 10.1002/ajh.26730.

[10] PASTORE F, GREIF P A, SCHNEIDER S, *et al*. The NPM1 mutation type has no impact on survival in cytogenetically normal AML[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109759. DOI: 10.1371/journal.pone.0109759.

[11] MUTTI M, CORDELLA S, PARISOTTO A, *et al*. Characteristics and clinical behavior of acute myeloid leukemia harboring rare non-A/B/D nucleophosmin (NPM1) gene mutation subtypes: a single-center experience and review of the literature[J]. Leuk Lymphoma, 2024, 65(4): 511-515. DOI: 10.1080/10428194.2023.2294695.

[12] FOURNIER E, HEIBLIG M, LESPINASSE C, *et al*. Molecular heterogeneity and measurable residual disease of rare NPM1 mutations in acute myeloid leukemia: a nationwide experience from the GBMHM study group[J]. Leukemia, 2022, 36(5): 1390-1400. DOI: 10.1038/s41375-022-01534-z.

[13] ABBAS H A, RAVANDI F, LOGHAVI S, *et al*. NPM1 mutant variant allele frequency correlates with leukemia burden but does not provide prognostic information in NPM1-mutated acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2019, 94(6): E158-E160. DOI: 10.1002/ajh.25454.

[14] 杨晓晓, 罗兴春, 郭元成, 等. NPM1、FLT3、DNMT3A共突变急性髓系白血病的临床特征、预后及生物信息学分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(4): 32-38. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2023.04.006.
YANG X X, LUO X C, GUO Y C, *et al*. Clinical characteristics, prognosis and bioinformatics analysis of NPM1, FLT3 and DNMT3A co-mutant acute myeloid leukemia[J]. J Lanzhou Univ Med Sci, 2023, 49(4): 32-38. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2023.04.006.

(收稿:2025-07-05;修回:2025-08-06)
(编辑 李 玥)