

初诊急性髓系白血病合并骨髓纤维化患者的临床特征、基因突变及预后分析

董晓燕 李玉龙 郭成业 刘益民 张磊 程薇 商保军 张琳 朱尊民

河南省人民医院血液病研究所,河南省血液病理重点实验室,河南省干细胞分化与调控重点实验室,郑州大学人民医院,河南大学人民医院

通信作者:朱尊民,Email:zhuzm1964@163.com

【摘要】 目的 探讨初诊急性髓系白血病(AML)合并骨髓纤维化(MF)患者的基因突变、临床及预后特征。方法 2016年1月1日至2020年2月1日河南省人民医院收治的初诊并同时行骨髓活组织检查的103例AML患者纳入研究,根据WHO(2016)骨髓纤维化分级标准将患者分为AML伴MF组(MF-1~3)与AML不伴MF组(MF-0),并对两组患者的临床特征、基因突变、疗效和预后进行回顾性比较。结果 ①103例患者中AML伴MF组46例(44.7%),其中MF-1 39例(84.8%),MF-2/3 7例(15.2%);AML不伴MF组57例(55.3%)。和AML不伴MF组相比,AML伴MF组中位WBC显著增高 $[11.205(0.69 \sim 191.82) \times 10^9/L$ 对 $4.64(0.18 \sim 95.10) \times 10^9/L, P = 0.024]$;外周血出现有核红细胞的比例明显增高(43.5%对24.6%, $\chi^2 = 4.119, P = 0.042$);FAB分型:4例AML-M₀患者均在AML伴MF组,而AML不伴MF组AML-M₂所占比例更高($P = 0.014$)。②AML伴MF组患者FLT3-ITD及NPM1基因突变率更高(15.2%对1.8%, $P = 0.021$;26.1%对10.5%, $P = 0.039$),而CEBPA基因突变率明显低于AML不伴MF组(2.2%对17.5%, $P = 0.029$)。③AML伴MF组完全缓解(CR)率显著低于AML不伴MF组(69.7%对93.2%, $\chi^2 = 7.412, P = 0.006$)。多因素分析显示MF,尤其是纤维化程度是影响初诊AML患者CR的独立危险因素。④AML伴MF组3年总生存(OS)率明显低于AML不伴MF组(20.5%对72.2%, $\chi^2 = 4.032, P = 0.045$);亚组分析显示MF-1和MF-2/3两组患者的OS率、无进展生存(PFS)率显著低于AML不伴MF组($P = 0.001$)。Cox多因素分析显示MF,尤其是MF-2/3是影响初诊AML患者OS和PFS的独立危险因素(P 值分别为0.021和0.044)。结论 AML合并MF患者具有较为独特的实验室及临床特征;MF是影响AML患者CR、OS和PFS的独立预后不良指标,MF的评估对初诊AML的疗效和预后判断具有重要意义。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 骨髓纤维化; 预后; 基因突变

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.005

Analysis of clinical features, gene mutation, and prognostic characteristics in de novo acute myeloid leukemia patients with myelofibrosis

Dong Xiaoyan, Li Yulong, Wu Chengye, Liu Yimin, Zhang Lei, Cheng Wei, Shang Baojun, Zhang Lin, Zhu Zunmin

Institute of Hematology, Henan Provincial People's Hospital; Henan Key Laboratory of Hematopathology; Henan Key Laboratory of Stem Cell Differentiation and Modification, People's Hospital of Zhengzhou University; People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Zunmin, Email:zhuzm1964@163.com

【Abstract】 Objective This study aims to investigate the characteristics of gene mutation and clinical prognosis in de novo acute myeloid leukemia (AML) patients with myelofibrosis (MF). **Methods** From January 1, 2016, to February 1, 2020, 103 newly diagnosed AML patients in Henan Provincial People's Hospital who simultaneously underwent bone marrow biopsy examination were included. They were divided into the AML-MF group (MF grades 1 - 3) and the AML without MF group (MF grade 0), and the clinical features, gene alterations, chemotherapy efficacy, and prognosis were compared between the two groups retrospectively. **Results** ①MF was confirmed in 44.7% of AML patients (46/103), of which 84.8% (39/46) were MF-1 and 15.2% (7/46) were MF-2/3, while MF was not confirmed in 55.3% (57/103) of AML patients. The median of WBC in the AML-MF group was

significantly higher than in the AML without MF group [11.205 (0.69 - 191.82) $\times 10^9/L$ vs 4.64 (0.18 - 95.10) $\times 10^9/L$, $P=0.024$]. More patients in the AML-MF group had nucleated erythrocytes in the peripheral blood (43.5% vs 24.6%, $\chi^2=4.119$, $P=0.042$). All four AML-M₀ patients were in the AML-MF group, while AML without MF group had a higher proportion of AML-M₂ ($P=0.014$). ②FLT3-ITD and NPM1 mutations were more frequent in the AML-MF group ($P=0.021$ and 0.039), while CEBPA mutation was more frequent in the AML without MF group ($P=0.029$). ③The CR rate in the AML-MF group was significantly lower than in the AML without MF group (69.7% vs 93.2%) ($\chi^2=7.412$, $P=0.006$). Multivariate analysis showed that MF, especially the grade of fibrosis, was an independent risk factor for CR in de novo AML. ④The 3-year OS of patients in the AML-MF group was significantly lower than in the AML without MF group (20.5% vs 72.2%, $\chi^2=4.032$, $P=0.045$). Subgroup analysis showed that OS and PFS of AML-MF1 and AML-MF 2/3 groups were also significantly worse than those of the AML without MF group ($P=0.001$) and MF, especially MF ≥ 2 , was an independent marker for inferior OS and PFS in de novo AML ($P=0.021$ and 0.044). **Conclusion** AML-MF has unique laboratory and clinical characteristics. MF is an independent risk factor for CR, OS, and PFS in AML. Evaluation of MF is very significant for therapy efficacy and prognosis judgment in de novo AML.

【Key words】 Lukemia, myeloid, acute; Myelofibrosis; Prognosis; Mutation

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.005

既往研究表明急性髓系白血病(AML)患者造血异常的原因除造血干、祖细胞的功能缺陷外,还与造血微环境的异常紧密相关。造血微环境是由骨髓基质细胞、微血管、神经和基质细胞分泌的细胞因子等构成的复杂的网络系统,骨髓基质和基质细胞受损可致骨髓纤维化(MF)。MF可见于30%以上的AML患者^[1-2],既往研究发现血液系统疾病如骨髓增生异常综合征(MDS)、儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)等伴发MF者多预后不良^[3-5],但MF在AML患者中的临床意义尚不明确。我们回顾性分析了本院103例初诊AML患者的临床资料,对伴和不伴MF初诊AML患者的临床特征、基因突变及预后进行比较分析,现报道如下。

病例与方法

一、病例

2016年1月1日至2020年2月1日本院收治的初诊AML共463例(M₃除外),所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫学、遗传学及分子生物学检查并确诊^[6],其中103例同时行骨髓活组织检查,且77例患者的临床资料可供疗效和预后分析。

二、白血病相关检查方法

1. 骨髓活检取材、病理制片和网状纤维染色:取患者的骨髓组织(长度 ≥ 1.5 cm),使用石蜡包埋制片,苏木素-伊红染色(HE染色)。使用Gomori银染法进行网状纤维染色。专业病理医师阅片观察骨髓增生程度,粒系、红系、巨核系细胞的比例、形态及网状纤维染色的结果。按照WHO(2016)分级

标准进行骨髓纤维组织增生分级,将MF-1~3归为AML伴MF组,MF-0为AML不伴MF组。

2. 分子生物学检测:采用Illumina测序平台对AML/MDS相关22种基因(FLT3、NPM1、KIT、CEBPA、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、EZH2、AML1、ASXL1、PHF6、TP53、SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2、NRAS、CBL、SETBP1、ETV6和JAK2)进行靶向测序,利用COSMIC、dbSNP、PolyPhen、SIFT等数据库和软件进行生物信息学分析,确定致病性基因突变。融合基因检测采用实时荧光定量PCR法。

3. 骨髓细胞形态学、免疫学及遗传学检测:检测方法详见文献[7]。

三、治疗方案

诱导化疗采用标准DA(柔红霉素+阿糖胞苷)、IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)、MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)或CAG(阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)方案。完全缓解(CR)后给予巩固化疗,方案为原诱导方案、中剂量或大剂量阿糖胞苷;有合适供者的预后中等或不良组患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

四、疗效、预后评估及随访

CR、总生存(OS)、无进展生存(PFS)等评估指标的定义参照文献[8]。采用查阅病历或电话的方式随访。随访截止时间为2020年2月1日。

五、统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。组间比较采用 χ^2 检验、Fisher精确检验或Mann-Whitney U 检验。CR的影响因素采用非条件Logistic回归模型

进行单因素及多因素分析,单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,组间OS的比较采用Log-rank检验;采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的一般临床特征:103例患者中AML伴MF组46例(44.7%),其中MF-1 39例,占84.8%,MF-2/3 7例,占15.2%;AML不伴MF组57例(55.3%)两组患者的一般临床特征比较见表1。AML伴MF组外周血中位WBC高于AML不伴MF组,差异有统计学意义($P = 0.024$);AML伴MF组外周血出现有核红细胞的比率亦明显增高($\chi^2 = 4.119$, $P = 0.042$);两组在FAB分型分布上差异有统计学意义($P = 0.034$),其中4例AML-M₀患者均在AML伴MF组($P = 0.037$),而AML不伴MF组AML-M₂患者比例更高($\chi^2 = 6.060$, $P = 0.014$)。另外,低危染色体核型t(8;21)(q22;q22)在AML不伴MF组比例更高(14.0%对2.3%, $P = 0.088$)。两组骨髓活检增生程度、巨核细胞数及异常巨核细胞数差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

2. 基因突变分析:两组患者基因突变分析结果见表2。AML伴MF组患者FLT3-ITD及NPM1基因突变率更高(P 值分别为0.021和0.039),而CEBPA基因突变率明显低于AML不伴MF组($P = 0.029$)。两组其他基因突变(如C-KIT、DNMT3A、IDH、TET2等)及合并基因突变的数量差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

表2 初诊急性髓系白血病(AML)伴和不伴骨髓纤维化(MF)患者的基因突变结果分析[例(%)]

基因名称	AML伴MF组	AML不伴MF组	统计量	P值
	(46例)	(57例)		
FLT3-ITD	7(15.2)	1(1.8)		0.021
NPM1	12(26.1)	6(10.5)	4.274	0.039
C-KIT	1(2.2)	3(5.3)		0.626
CEBPA	1(2.2)	10(17.5)	4.796	0.029
DNMT3A	6(13.0)	4(7.0)	0.479	0.489
IDH	11(23.9)	9(15.8)	1.074	0.300
TET2	9(19.6)	14(24.6)	0.366	0.545
RUNX1	3(6.5)	1(1.8)		0.322
ASXL1	9(19.6)	12(21.1)	0.035	0.852
TP53	4(8.7)	4(7.0)		1.000
NRAS	9(19.6)	10(17.5)	0.069	0.793
SF	12(26.1)	9(15.8)	1.663	0.197
CBL	2(4.3)	0(0.0)		0.197
ETV6	1(2.2)	1(1.8)		1.000
JAK2-V617F	1(2.2)	1(1.8)		1.000

注:SF:RNA剪接染色质修饰基因突变,包括SF3B1、U2AF1、SRSF2、EZH2

3. 疗效分析:共77例患者可评估疗效,两组CR率分别为69.7%(23/33)和93.2%(41/44),AML伴MF组显著低于AML不伴MF组($\chi^2 = 7.412$, $P = 0.006$)。进一步采用非条件Logistic回归模型进行单因素及多因素分析,结果显示MF具有独立预后意义($P = 0.014$),并且纤维化程度也是影响初诊AML患者CR的独立危险因素[MF-1对MF-0: $HR = 29.502$ (95%CI 2.745~317.104), $P = 0.005$;MF-2/3对MF-0: $HR = 50.721$ (95%CI 1.736~

表1 初诊急性髓系白血病(AML)伴和不伴骨髓纤维化(MF)患者的临床特征比较

临床特征	AML伴MF组(46例)	AML不伴MF组(57例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	25/21	38/19	1.626	0.202
年龄[岁,M(范围)]	59(12~82)	54(7~81)	0.697	0.486
肝和(或)脾肿大(例,有/无)	11/35	17/40	0.449	0.503
外周血有核红细胞(例,有/无)	20/26	14/43	4.119	0.042
外周血原始细胞比例[% ,M(范围)]	23.5(0~98)	15(0~97)	1.760	0.078
骨髓原始细胞比例[% ,M(范围)]	48.0(14.0~92.0)	42.8(16.0~85.2)	0.332	0.740
WBC[$\times 10^9/L$,M(范围)]	11.205(0.69~191.82)	4.64(0.18~95.10)	2.259	0.024
HGB[g/L,M(范围)]	71.5(40~129)	76(39~117)	-1.536	0.125
PLT[$\times 10^9/L$,M(范围)]	44(2~291)	38(3~223)	0.972	0.331
骨髓活检增生程度(例,减低/活跃/明显或极度活跃)	4/7/35	4/15/38		0.384
骨髓活检巨核细胞数(例,少见/正常/多见)	22/22/2	27/29/1		0.812
骨髓活检异常巨核细胞(例,有/无)	2/39	4/49		0.693
染色体核型预后分组(例,低危/中危/高危)	2/37/5	8/43/6		0.298
FAB分型(例,M ₀ /M ₁ /M ₂ /M ₃ /M ₄ /M ₅)	4/2/24/11/5/0	0/1/43/7/5/1		0.034

注:骨髓活检增生程度:减低:造血组织面积 $\leq 40\%$;活跃:造血组织面积 $41\% \sim 60\%$;明显或极度活跃:造血组织面积 $61\% \sim 100\%$ 。骨髓活检巨核细胞数:少见: < 4 个/高倍视野(HP);正常: $4 \sim 12$ 个/HP;多见: > 12 个/HP

148.574), $P = 0.023$](表3)。

4. 生存分析:中位随访时间22(1~46)个月,77例AML患者3年OS率、PFS率分别为43.5%、37.6%,其中AML伴MF组3年OS率为20.5%,明显低于AML不伴MF组(72.2%),两组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.032, P = 0.045$)(图1);AML伴MF组3年PFS率为23.9%,亦低于AML不伴MF组(50.0%)($\chi^2 = 1.562, P = 0.211$)。

进一步将AML-MF组按纤维化程度分为MF-1和MF-2/3两个亚组,其与AML不伴MF组共3组进行OS和PFS的比较,结果显示三组之间差异具有统计学意义:不伴MF组、伴MF-1和伴MF-2/3组中位OS时间分别为未达到、22(13.038~30.962)个月和4(0.799~7.201)个月($\chi^2 = 14.825, P = 0.001$);中位PFS时间分别为未达到、17(10.885~23.115)个月和2(0.546~3.454)个月($\chi^2 = 13.617, P = 0.001$)。

Cox多因素分析显示MF对于初诊AML患者OS和PFS具有独立预后意义(P 值分别为0.021和0.044),尤其AML伴MF-2/3组具有更差的OS和PFS[OS: $HR = 14.428, (95\% CI 2.600-80.062), P = 0.002$; PFS: $HR = 12.683, (95\% CI 2.363-68.076), P = 0.003$](表4)。

在65例≤65岁AML患者中,AML伴MF组较不伴MF组也具有更低的OS率(3年OS率:29.1%对75.0%, $\chi^2 = 3.960, P = 0.047$)(图2)。多因素分析显示MF也是影响≤65岁AML患者OS和PFS的独立预后不良因素(P 值分别为0.028和0.040)。

对接受CR后巩固化疗的伴和不伴MF初诊AML患者进行亚组分析,结果显示两组患者3年的OS率差异有统计学意义(28.8%对74.0%, $P = 0.013$)。其中AML伴MF组4例患者CR后接受allo-HSCT,移植后均长期缓解存活,生存时间分别为15、18、21和36个月。

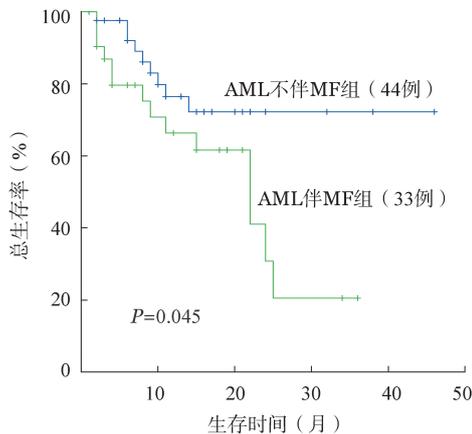


图1 骨髓纤维化(MF)对急性髓系白血病(AML)患者总生存的影响

讨论

MF是骨髓造血微环境中成纤维细胞产生的纤维组织替代正常造血组织从而影响造血功能的病理状态。根据病因不同MF可分为原发性MF(PMF)和继发性MF(SMF),两者的临床特征及骨髓组织形态学改变存在明显差异^[9-10]。本研究结果显示,初诊AML伴MF者占44.7%,临床特征方面AML伴MF组患者外周血中位WBC、原始细胞比例及出现有核红细胞的比例均明显增高;骨髓组织形态学观察两组无明显差异,符合文献SMF相关报道。另外,本研究显示两组患者在FAB分型分布上存在差异;低危染色体核型,尤其t(8;21)(q22;q22)在AML不伴MF组比例更高,高危核型所占比例在两组间无明显差异,这与既往研究不同:Islam等^[2]及李钢等^[11]的研究显示AML的MF状态与FAB分型无相关性,原发AML伴MF患者多存在不良核型。究其原因,可能上述研究中纳入病例过少(分别为34例和17例)。本研究的结论仍需更大规模的病例统计分析加以证实。

表3 影响初诊急性髓系白血病患者完全缓解的单因素和多因素分析结果

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
骨髓纤维化		0.037		0.014
骨髓纤维化(MF-1对MF-0)	5.467(1.308~22.856)	0.020	29.502(2.745~317.104)	0.005
骨髓纤维化(MF-2/3对MF-0)	9.111(1.073~77.363)	0.043	50.721(1.736~148.574)	0.023
外周血有无有核红细胞	2.981(0.881~10.089)	0.079		
性别(男对女)	4.278(0.876~20.883)	0.072	22.921(1.830~287.106)	0.015
TP53突变	5.636(0.717~44.320)	0.100	24.781(1.213~506.442)	0.037
SF突变	4.629(1.284~16.686)	0.019	19.408(2.059~182.927)	0.010

注:SF:RNA剪接染色质修饰基因突变,包括SF3B1、U2AF1、SRSF2、EZH2

表4 影响初诊急性髓系白血病患者总生存和无进展生存的单因素和多因素分析结果

临床参数	总生存			
	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
骨髓纤维化		0.007		0.021
骨髓纤维化(MF-1对MF-0)	2.009(0.845~4.778)	0.114		
骨髓纤维化(MF-2/3对MF-0)	14.428(2.600~80.062)	0.002	14.428(2.600~80.062)	0.002
FAB分型(M ₂ 对非M ₂)	1.938(0.854~4.400)	0.114		
外周血有无核红细胞	1.974(0.864~4.514)	0.107		
WBC(>25×10 ⁹ /L对≤25×10 ⁹ /L)	2.423(0.975~6.018)	0.057		
FLT3-ITD突变	2.873(0.965~8.550)	0.058		
TP53突变	4.296(0.516~35.768)	0.178		

临床参数	无进展生存			
	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
骨髓纤维化		0.012		0.044
骨髓纤维化(MF-1对MF-0)	1.368(0.682~2.744)	0.378		
骨髓纤维化(MF-2/3对MF-0)	11.784(2.300~60.384)	0.003	12.683(2.363~68.076)	0.003
FAB分型(M ₂ 对非M ₂)				
外周血有无核红细胞	1.754(0.875~3.514)	0.113		
WBC(>25×10 ⁹ /L对≤25×10 ⁹ /L)	1.706(0.767~3.798)	0.190		
FLT3-ITD突变	1.852(0.650~5.276)	0.248		
TP53突变	4.967(1.086~22.723)	0.039	5.578(1.170~26.602)	0.031

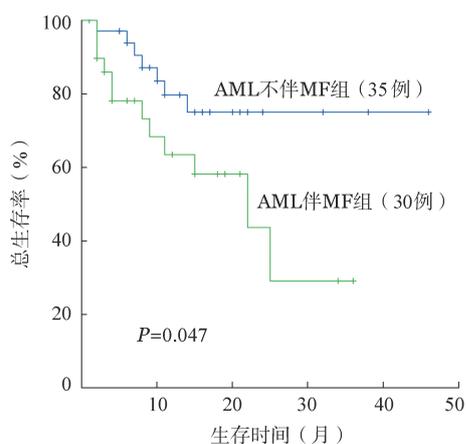


图2 骨髓纤维化(MF)对≤65岁初诊急性髓系白血病(AML)患者总生存的影响

国内外鲜有文献研究初诊AML合并MF患者的基因突变特征,李钢莘等^[11]发现初诊AML伴MF患者多存在预后较差的基因突变。本研究发现FLT3-TID及NPM1基因突变比例在AML伴MF组更高,而AML不伴MF组CEBPA基因突变率更高。FLT3-ITD是影响AML患者OS的独立预后不良标志^[12],而单纯NPM1或CEBPA基因突变均为AML预后良好指标^[13-14],但精确评估AML患者的预后及危险分层仍需考虑基因突变共存的现象,复杂基因组对临床预后的影响亦不容忽视^[15]。

临床疗效方面,吕黎玮等^[16]的研究显示伴MF

(尤其MF-2)的AML患者累计CR率明显低于不伴MF的AML患者。我们的研究结果与其一致,并且多因素分析显示MF,尤其纤维化的程度是影响初诊AML患者CR的独立危险因素。由此提示,早期筛查伴有MF的AML患者,制定个体化的治疗方案,对于提高患者疗效、改善预后具有重要意义。

初诊AML患者骨髓纤维增生与预后的相关性存在争议:Manoharan等^[17]认为MF与OS无明显相关性;但朱斌等^[18]发现初发AML伴MF是患者死亡的高危因素;吕黎玮等^[16]及Wu等^[19]的研究也显示MF是影响AML患者生存的独立危险因素。我们的研究结果显示,AML伴MF组OS率更低,尤其MF≥2是影响初诊AML患者OS、PFS的独立预后不良因素。以上结果提示MF和原发病可能共同影响了AML伴MF患者的预后。本研究发现常规方案巩固化疗不能有效改善AML伴MF组患者的OS,陈晓娟等^[4]通过改进治疗方案也未能有效改善合并MF ALL患儿的OS。可能需要通过扩大样本量或进行多中心合作研究,改善治疗方案,提高此类患者的长期生存。本文4例初诊AML伴MF患者CR后接受了allo-HSCT,均长期缓解存活,提示allo-HSCT可能作为改善伴MF初诊AML患者长生存的有效治疗手段。

综上所述,初诊AML伴MF患者具有不同的基因突变谱,MF的评估对初诊AML疗效和预后的判

断具有重要意义。但我们的研究属于回顾性分析, 所得结论可能存在偏倚, 随着对此类病例的进一步认识, 是否将AML伴MF作为一类性质独立的临床病理类型或将其作为独立亚型纳入预后分层尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Kundel DW, Brecher G, Bodey GP, et al. Reticulin fibrosis and bone infarction in acute leukemia. implications for prognosis [J]. *Blood*, 1964, 23(4):526-544.
- [2] Islam A, Catovsky D, Goldman JM, et al. Bone marrow fibre content in acute myeloid leukaemia before and after treatment [J]. *J Clin Pathol*, 1984, 37(11): 1259-1263. DOI: 10.1136/jcp.37.11.1259.
- [3] 苏涛, 张培红, 徐泽锋, 等. 原发性骨髓增生异常综合征伴骨髓纤维化患者的临床特征和预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(5): 378-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.05.007.
- [4] 陈晓娟, 李占琦, 杨文钰, 等. 合并骨髓纤维化的儿童急性淋巴细胞白血病临床特征与预后分析(附208例报告)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(11): 886-889. DOI:10.19538/j.ek2018110618.
- [5] 张震东, 曾庆曙, 倪静. 慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者疗效的观察[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(1):20-23. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.006.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 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(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [7] 董晓燕, 李玉龙, 姜丽, 等. 髓过氧化物酶表达与急性髓系白血病基因突变和预后的相关性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):40-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.008.
- [8] 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [9] 黄艳, 孙嘉峰, 杨佳, 等. 继发性与原发骨髓纤维化骨髓组织形态学观察及临床意义[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(6): 453-456, 封3. DOI:10.3969/J.ISSN.1007-6611.2012.06.015.
- [10] 关键虹, 王晓宁. 白血病继发骨髓纤维化的病理特征与疾病预后关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2):311-314. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.02.010.
- [11] 李钢苹, 于萍, 陈琳, 等. 原发急性髓系白血病伴骨髓纤维化的临床特征[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(4): 590-593. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2019.04.005.
- [12] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2001, 98(6): 1752-1759. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752.
- [13] 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.
- [14] Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(4):624-633. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.060.
- [15] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
- [16] 吕黎玮, 赵春亭, 崔渤莉, 等. 髓系恶性肿瘤伴骨髓纤维化患者的预后研究[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(11):9-11.
- [17] Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults [J]. *Br J Haematol*, 1979, 43(2):185-190. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1979.tb03740.x.
- [18] 朱斌, 潘韶英, 丁志勇, 等. 急性髓系白血病骨髓纤维增生与预后的相关性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(2):408-411. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.018.
- [19] Wu Z, Chen R, Wu L, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis predicts survival for primary acute myeloid leukemia [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(12):1462-1468. DOI: 10.1007/s12094-017-1687-1.

(收稿日期:2020-04-29)

(本文编辑:王叶青)