

34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的急性髓系白血病患者临床特征及转归

周葭蕤 张弦 赵艳丽 杨君芳 张建平 曹星玉
卢岳 刘德琰 吕范永 欧阳建 陆佩华

【摘要】 目的 探讨同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的急性髓系白血病(AML)患者的临床特征及转归。方法 回顾性分析 34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的 AML 患者的临床资料,比较化疗、化疗加靶向药物治疗及 allo-HSCT 的疗效及影响因素。结果 34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的 AML 患者占同期住院 AML 患者的 2.02%。入院时 WBC $> 30 \times 10^9/L$ 的患者占 63.6%,其中 WBC $> 50 \times 10^9/L$ 者占 39.4%。FAB 亚型中以 M₃ 比例最高,占 35.3%,染色体核型异常者达 63.6%,其中复杂异常占 12.1%。34 例患者中仅有 FLT3-ITD 及 MLL 基因异常(双基因异常)者 11 例(32.4%),具 FLT3 及 MLL 以外的 1 种及 1 种以上的基因异常(多基因异常)者 23 例(67.6%)。34 例患者 2 个疗程完全缓解(CR)率为 29.4%,7 例(20.6%)化疗 ≥ 3 个疗程后 CR,CR 患者的早期复发率为 52.9%。WBC $> 50 \times 10^9/L$ 以及多基因异常的患者 2 个疗程 CR 率较低(7.7%、5.4%),其中具有 3 种以上基因异常的患者无一例 CR。34 例患者 2 年总生存(OS)率为 28.8%(95%CI 13.5%~46.0%),2 年无病生存(DFS)率为 27.1%(95%CI 12.5%~44.0%)。18 例仅使用化疗或化疗加靶向药物治疗的患者,17 例在 2 年内死亡,1 例放弃治疗后失访。接受 allo-HSCT 治疗的患者 3 年 OS 率为 43.4%(95%CI 13.7%~70.4%),3 年 DFS 率为 42.7%(95%CI 13.4%~69.7%)。结论 同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的 AML 患者 FAB 分型以 M₃ 多见,常伴高白细胞血症、细胞遗传学异常及多基因异常。患者化疗缓解率低,早期复发率高,长期生存率低。高白细胞血症、多基因异常可能是此类患者疗效差的重要原因,allo-HSCT 可改善患者的转归。

【关键词】 白血病,髓样,急性; FLT3-ITD 突变; 基因,MLL; 临床研究

Clinical characteristics and prognosis of 34 cases of acute myeloid leukemia with FLT3 internal tandem duplication and MLL gene rearrangement Zhou Jiarui, Zhang Xian, Zhao Yanli, Yang Junfang, Zhang Jianping, Cao Xinyu, Lu Yue, Liu Deyan, Lyu Fanyong, Ouyang Jian, Lu Peihua. Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China
Corresponding author: Lu Peihua, Email: oy626@sina.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics and prognosis of 34 cases of acute myeloid leukemia (AML) with FLT3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) and MLL gene rearrangement. **Methods** The clinical data of 34 AML patients with FLT3-ITD and MLL gene rearrangement was compared and analyzed for the therapeutic efficacy, prognostic factors when treated with chemotherapy, chemotherapy combined with targeted therapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Results** Of the thirty-four cases with median age 41 (4–71) years old, 63.6% presented with white blood cells (WBC) greater than $30 \times 10^9/L$, 39.4% greater than $50 \times 10^9/L$ respectively on admission. M₃ (35.3%) made up the highest proportion. The cytogenetic abnormality reached 61.8%, of which the complex cytogenetic abnormality accounted for 11.8%. Eleven patients (32.35%) had both FLT3-ITD and MLL gene abnormalities. In addition to FLT3 and MLL abnormalities, 23 patients (67.6%) had one or more other gene abnormalities (multiple gene abnormalities). Of the 34 cases, 29.4% patients went into complete remission (CR) after two courses of chemotherapy. 20.6% (7 patients) went into CR after 3 or

more courses of chemotherapy. The rate of early relapse in the CR group was 52.9%. Patients with $WBC > 50 \times 10^9/L$ or multiple gene abnormalities had a lower remission rate (7.7%, 5.4%) after two courses of chemotherapy. CR rate for the patients with more than three gene abnormalities was 0. The total 2-year overall survival (OS) in the 34 patients was 28.8% (95% CI 13.5%–46.0%) and the disease-free survival (DFS) was 27.1% (95% CI 12.5%–44.0%). Of the 18 patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy combined with targeted therapy, 17 cases died within 2 years and 1 lost follow-up after giving up treatment. For the 16 patients received allo-HSCT, the 3-year OS was 43.4% (95% CI 13.7%–70.4%) and DFS 42.7% (95% CI 13.4%–69.7%). **Conclusion** AML patients with FLT3-ITD and MLL gene rearrangement often presented with M_s , accompanied by hyperleukocytosis, cytogenetic or multiple gene abnormalities. Those patients were observed to have low response rate and high early relapse when treated with chemotherapy without allo-HSCT. Patients had multiple gene abnormalities may be an important poor prognostic factor. Allo-HSCT is an effective treatment which could significantly improve the prognosis and survival of AML patients with FLT3-ITD and MLL gene abnormalities.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; FLT3 internal tandem duplication; MLL gene rearrangement; Clinical research

国内资料显示 *fms* 样酪氨酸激酶-3 基因内部串联重复(FLT3-ITD)突变见于约 15.8% 的急性髓系白血病(AML)患者,提示患者预后差^[1]。混合谱系白血病(MLL)基因异常在 AML 中发生率约为 5%,亦是预后不良的指标^[2-3]。临床上少数患者同时出现以上两种或两种以上的分子生物学改变,这些患者的临床特征、细胞遗传学、分子生物学特点、对不同治疗的反应及预后等均未见较大系列的报道。我们回顾性分析了本院 34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的 AML 患者的临床、实验室特征,并比较化疗、化疗加靶向药物及 allo-HSCT 的疗效。

病例与方法

一、研究对象

回顾分析 2012 年 4 月至 2017 年 7 月本院收治的急性白血病(AL)患者 3 445 例,包括 AML 1 684 例、急性淋巴细胞白血病(ALL)1 689 例及混合细胞白血病(MAL)72 例,同时伴有 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常患者 34 例。

34 例患者均经常规外周血及骨髓细胞形态检查、流式细胞术免疫分型、染色体核型分析、荧光原位杂交(FISH)及白血病相关基因检查,依据 WHO (2008)诊断分型标准确诊。

二、白血病相关基因检测

采集患者的骨髓或外周血标本 3~5 ml, EDTA 抗凝。提取有核细胞 DNA, PCR 法检测 FLT3-ITD。参照 Niels 等^[4]的方法提取有核细胞总 RNA, 反转录为 cDNA, 采用 RT-PCR 方法检测 MLL-PTD 及 MLL 相关融合基因, 共检测 MLL-AF10、MLL-AF17、MLL-AF1p、MLL-AF1q、MLL-AF4、MLL-AF6、

MLL-AF9、MLL-AFX、MLL-ELL、MLL-ENL10 种 MLL 融合基因。

三、治疗

1. 化疗及化疗加靶向药物:患者诱导治疗主要采用常规剂量的 DA [柔红霉素、阿糖胞苷(Ara-C)]、IA(去甲氧柔红霉素、Ara-C)、AA(阿克拉霉素、Ara-C)、DAE(柔红霉素、Ara-C、依托泊苷)、HAA(高三尖杉酯碱、阿克拉霉素、Ara-C)等方案;巩固治疗采用与诱导治疗类似的方案及加用中、大剂量 Ara-C 或含甲氨蝶呤(MTX)的方案。复发或难治的患者主要采用 CAG(G-CSF、Ara-C、阿克拉霉素)、FLAG(氟达拉滨、Ara-C、G-CSF)、地西他滨+ Ara-C、CLAG(克拉屈滨、Ara-C、G-CSF)等方案。18 例患者在联合化疗方案中加入靶向药物索拉菲尼或舒尼替尼。

2. allo-HSCT:

(1)移植方式:6 例患者为同胞全相合造血干细胞移植(HSCT), 1 例为非血缘 HSCT, 9 例为亲缘单倍体相合 HSCT。13 例患者采用骨髓联合外周血 HSCT, 3 例采用外周血 HSCT。

(2)预处理方案:12 例患者采用白消安联合环磷酰胺(Bu/Cy)为主的方案,并根据患者情况加用地西他滨、氟达拉滨、克拉屈滨、Ara-C 等, 2 例采用环磷酰胺联合全身放疗(Cy/TBI)方案并加用氟达拉滨、Ara-C 等,另 2 例采用去甲氧柔红霉素加白消安为主的方案。非血缘、单倍体相合移植的预处理方案中加用抗人胸腺细胞球蛋白。

(3)造血干细胞动员、采集及输注:供者接受 G-CSF $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续皮下注射 5 d, 第 4 天采集骨髓, 第 5 天采集外周血造血干细胞。患者输

注的中位单个核细胞 $8.50(6.52 \sim 18.63) \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞 $3.87(2.48 \sim 10.96) \times 10^6/\text{kg}$ 。

(4)造血重建指标:患者中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续 3 d, 其第 1 天为白细胞植活时间。在未输血小板的情况下, $\text{PLT} > 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续 7 d, 其第 1 天为血小板植活时间。

(5)移植物抗宿主病(GVHD)预防:15 例患者采用环孢素 A(CsA)+短疗程 MTX+霉酚酸酯(MMF)方案。1 例患者采用 CsA+MTX+他克莫司方案。单倍体相合 HSCT 或非血缘 HSCT 辅助输注非血缘 HLA 配型低分辨 4/6 ~ 5/6 位点相合的脐带血 1 份或单倍体相合骨髓预防 GVHD。

四、难治、复发的诊断标准及随访

患者难治、复发的诊断参照复发难治性 AML 中国诊疗指南(2017 年版)标准^[5]。随访截止时间为 2017 年 7 月 31 日,中位随访时间 12(2 ~ 54)个月。无病生存(DFS)期定义为开始治疗至疾病复发、死亡或至末次随访的时间,总生存(OS)期定义为疾病确诊至末次随访或死亡的时间。

五、统计学处理

计量资料非正态分布,采用 M (范围)描述,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用率(比)进行描述,组间比较采用 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法计算 OS 率和 DFS 率,采用 Log-rank 检验进行组间生存率的比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析采用 SPSS 21.0 软件包,统计绘图采用 Graphpad Prism 6 软件。

结 果

一、临床特征

34 例患者中男 17 例,女 17 例,中位年龄 40(4 ~ 71)岁。入院时 $\text{WBC} > 30 \times 10^9/\text{L}$ 者占 63.6%, $> 50 \times 10^9/\text{L}$ 者占 39.4%。FAB 分型以 M_5 最多,占 35.3%。具有染色体异常的患者占 63.6%,其中复杂异常占 12.1%。详细的临床特征见表 1。34 例患者占同期收治的 3 445 例 AL 患者的 0.99%,占 AML 患者的 2.02%,ALL 患者中未发现类似病例。

二、基因检测结果

34 例患者同时伴有 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常,其中仅有 FLT3-ITD 及 MLL 基因异常(双基因异常)者 11 例(32.4%),具 FLT3 及 MLL 以外的 1 种及 1 种以上的基因异常(多基因异常)者 23 例(67.6%),两组患者的临床特征及出现频率在 3 次以上的基因种类见表 2。FLT3 及 MLL 以外的伴随

表 1 同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的 34 例急性髓系白血病患者的一般情况

临床特征	参数
性别(例,男/女)	17/17
发病年龄[岁, M (范围)]	40(4 ~ 71)
入院时 $\text{WBC}[\times 10^9/\text{L}, M(\text{范围})]$	41.00(1.42 ~ 324.50)
WBC 分布[例(%)]	
< $10 \times 10^9/\text{L}$	9(27.5)
($10 \sim 30$) $\times 10^9/\text{L}$	3(9.1)
($> 30 \sim 50$) $\times 10^9/\text{L}$	8(24.2)
$> 50 \times 10^9/\text{L}$	13(39.4)
骨髓原始细胞比例[M (范围)]	0.51(0.10 ~ 0.96)
FAB 分型[例(%)]	
M_1	5(14.7)
M_2	6(17.6)
M_4	5(14.7)
M_5	12(35.3)
M_6	1(2.9)
未分型	5(14.7)
染色体核型[例(%)]	
正常核型	12(35.3)
异常核型/复杂异常	21/4(63.6/12.1)
未查	1(2.9)

异常基因的种类及组合情况见表 3。

三、治疗结果

1. 化疗及化疗加靶向药物治疗:34 例患者诱导治疗 1 个疗程获 CR 6 例(17.6%),2 个疗程获 CR 4 例(11.8%),2 个疗程总 CR 率为 29.4%。 ≥ 3 个疗程 CR 的患者 7 例(20.6%)。患者按不同参数分组时 2 个疗程 CR 率见表 4。可见 $\text{WBC} > 50 \times 10^9/\text{L}$ 、多基因异常的患者 2 个疗程 CR 率分别明显低于 $\text{WBC} < 50 \times 10^9/\text{L}$ 及双基因异常患者($P \leq 0.05$)。具有 3 种以上基因异常的患者 12 例,治疗后无一例 CR。单纯化疗与化疗方案中加入靶向药物的患者相比 CR 率差异无统计学意义($P = 0.457$)。17 例获 CR 的患者 9 例 6 个月内复发,早期复发率为 52.9%。34 例患者 2 年 OS 率为 28.8%(95%CI 13.5% ~ 46.0%),2 年 DFS 率为 27.1%(95%CI 12.5% ~ 44.0%)。18 例仅使用化疗或化疗加靶向药物治疗的患者,17 例在 2 年内死亡,1 例失访。

2. allo-HSCT:allo-HSCT 治疗组及单纯化疗组患者的临床特征见表 5。16 例接受 allo-HSCT 患者,中位随访时间为移植后 14(2 ~ 48)个月。16 例患者中 9 例存活,其中 8 例无病生存,1 例复发。死亡 7 例,5 例死于复发,2 例死于感染。患者 3 年 OS 率为 43.4%(95%CI 13.7% ~ 70.4%),3 年 DFS 率为 42.7%(95%CI 13.4% ~ 69.7%)(图 1)。

表2 双基因异常及多基因异常患者的临床特征

临床特征	双基因异常组(11例)	多基因异常组(23例)	P值
性别(例,男/女)	8/3	9/14	0.141
发病年龄[岁,M(范围)]	40(15~60)	40(4~71)	0.839 ^a
入院时WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	22.98(1.79~209.34)	46.35(1.42~324.50)	0.849 ^a
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.710(0.100~0.880)	0.465(0.130~0.960)	0.833 ^a
染色体核型[例(%)]	11	22	1.000
正常核型	4(36.4)	8(36.4)	
异常核型	7(63.6)	14(63.6)	
基因异常[例(%)]			
FLT3-ITD	11(100.0)	23(100.0)	1.000
MLL-PTD	8(72.7)	21(91.3)	0.300
MLL-AF9	2(18.2)	1(4.3)	0.239
MLL-AF6	1(9.1)	1(4.3)	1.000
RUNX1	0(0)	5(21.73)	0.145
TET2	0(0)	4(17.4)	0.280
DNMT2A	0(0)	3(13.0)	0.535
IDH2	0(0)	3(13.0)	0.535
WT1	0(0)	3(13.0)	0.535
GATA2	0(0)	3(13.0)	0.535

注:双基因异常指仅有FLT3-ITD突变及MLL基因异常;多基因异常指具有FLT3-ITD突变、MLL基因异常以外的1种及1种以上基因异常。a~c采用非参数Mann-Whitney U检验,z值分别为0.203、0.191、0.211;余均采用Fisher检验

表3 多基因异常患者的异常基因种类及组合情况

组别	例数	FLT3	MLL	其他
三种基因异常	11	ITD	PTD/AF9/AF6 ^a	CEBPA;CEBPA;DNMT3A;EVI1;IDH1;IDH1;IDH2;JAK1;PHF6;PHF6;RUNX1
四种基因异常	9	ITD	PTD	GATA2/U2AF1;GATA2/ETV6;IDH1/IDH2;RUNX1/NRAS;TNFAIP3/CCND1;TET2/IDH2;TET2/RUNX1;TET2/ASXL1;TET2/DNMT3A
五种基因异常	3	ITD	PTD	DNM3A/RUNX1/TET2;NRAS/TP53/WT1;PTPN11/RUNX1/WT1

注:其他中每例患者的基因异常以分号隔开。^aPTD 9例,AF9、AF6各1例

表4 患者按不同参数分组时2个疗程完全缓解(CR)率比较

参数	例数	2个疗程CR率(%)	P值
入院时WBC			0.050
≤50×10 ⁹ /L	19	42.1	
>50×10 ⁹ /L	13	7.7	
染色体核型			0.230
正常核型	12	41.7	
异常核型	21	19.0	
基因异常数量			0.045
双基因异常	11	54.5	
多基因异常	23	5.4	
多基因异常数量			0.037
3种 ^a	11	36.4	
3种以上	12	0	
治疗			0.457
单纯化疗	16	37.5	
化疗加靶向药物	18	22.2	

注:^a具有FLT3-ITD突变、MLL基因异常及其他一种基因异常。均采用Fisher检验

讨 论

我们回顾分析了我院2012年4月至2017年7月间收治的AL患者3445例,发现同时伴有FLT3-ITD突变及MLL基因异常的AML患者34例(0.99%),占AML患者的2.02%,与国外学者报道的1.6%~1.9%相近^[6-8]。本研究显示,该类患者多伴有高白细胞血症,FAB分型以M₅多见,染色体异常核型比例高。文献报道AML伴FLT3-ITD突变的患者诊断时多有外周血白细胞增多及CD34⁺细胞低水平,主要机制为FLT3突变后导致FLT3受体酪氨酸激酶结构域活化并激活下游STAT、RAS途径从而导致细胞的异常增殖^[7,9]。而MLL基因异常的患者则多为白细胞减少伴CD34⁺细胞增多,其可能的机制为MLL基因异常导致其对HOX基因的表达去抑制从而引起造血细胞分化能力的缺失^[7]。我们的资料显示患者初诊时中位WBC 41.00(1.42~324.50)×

表5 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗组与单纯化疗组患者的临床特征比较

临床特征	单纯化疗组(18例)	allo-HSCT组(16例)	z值	P值
性别(例,男/女)	9/9	8/8		1.000 ^c
年龄[岁, M(范围)]	46(4~71)	31(15~60)	1.830	0.067
入院时WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	41.00(1.79~324.50)	39.11(1.42~209.34)	0.468	0.640
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.36(0.13~0.96)	0.72(0.10~0.88)	0.674	0.501
染色体核型[例(%)]				1.000 ^c
正常核型	6(35.3)	6(37.5)		
异常核型	11(64.7)	10(62.5)		
基因异常[例(%)]				0.009 ^c
双基因异常 ^a	2(11.1)	9(56.3)		
多基因异常 ^b	16(88.9)	7(43.7)		

注:^a仅伴有FLT3-ITD突变及MLL基因异常;^b伴有FLT3-ITD突变、MLL基因异常及其他基因异常;^c采用Fisher检验

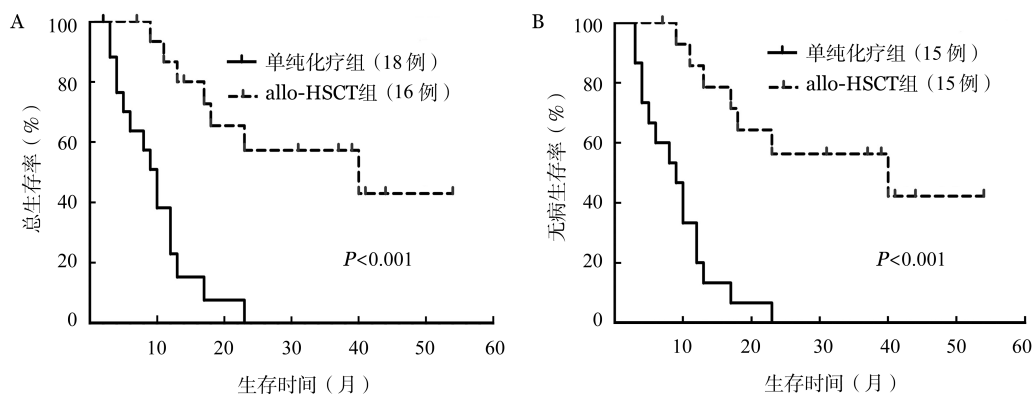


图1 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组与单纯化疗组患者的总生存(A)及无病生存(B)曲线

$10^9/L$,可见当这两种基因异常同时出现时,FLT3-ITD突变对WBC的影响处于优势。国内资料显示伴FLT3-ITD突变的AML患者 M_5 比例为38.52%^[10],但在MLL基因重排的患者 M_5 比例高达84.8%^[11],有学者认为这可能与MLL上调HOX基因可促进粒单核细胞分化有关^[7]。国外学者分析956例AML患者的研究结果显示, M_5 亚型在FLT3-ITD、MLL-PTD同时阳性的患者中占25%。我们的患者 M_5 亚型占35.3%,高于国外的结果,原因可能为样本量较小引起偏差或人种差异。另与单一的FLT3-ITD及MLL基因异常多见于染色体核型正常的患者不同,同时具有两种基因异常的患者染色体核型异常的比例高达63.6%,其中复杂异常占12.1%,这可能是患者具有多基因异常的细胞遗传学基础。

Choi等^[12]报道了128例初诊FLT3-ITD阳性的AML患者,2个疗程CR率为67.2%。弓晓媛等^[11]分析了单中心MLL基因重排AML患者83例,2个疗程CR率为84.3%,中位随访10.3个月时复发率62.0%。Brunet等^[9]报道MLL-PTD的患者19例,2个疗程CR率为41.3%,同时具有FLT3及MLL基因异常的患者16例,CR率为31.25%。本组患者2个疗程CR率为29.4%,低于仅有FLT3或MLL基因异

常的患者,但与上述同时具有FLT3及MLL基因异常的16例患者的结果类似。已知FLT3-ITD及MLL-PTD均与AML患者预后不良相关,二者的共同作用将导致AML患者预后更差^[7,13]。本研究结果支持这一观点。

本研究结果显示,患者入院时WBC $>50 \times 10^9/L$ 、伴有多基因异常者2个疗程CR率仅5.4%~7.7%,明显低于入院时WBC $\leq 50 \times 10^9/L$ ($P=0.050$)及双基因异常的患者($P=0.045$)。具有3种以上基因异常的患者CR率为0,明显低于仅具有3种基因异常的患者($P=0.037$)。本组患者中多基因异常者多达67.6%,其中具有3种以上基因异常者达52.2%,这些疾病本身的分子生物学特点应该是此类患者低缓解率的重要原因。

除FLT3-ITD及MLL基因异常外,此类患者最常合并的基因异常为RUNX1(21.7%)及TET2(17.4%)。DNMT2A、IDH2、WT1、GATA2等基因异常出现率为13.0%。RUNX1是重要的造血调控因子,常见于原子弹爆炸幸存者及放疗相关的髓系肿瘤患者,亦是患者预后不良的指征^[13-14]。TET2基因是DNA去甲基化起始步骤的重要调节基因,其突变见于7%~10%的AML患者,FAB分型中 M_5 多见,

其对临床疗效及预后的影响文献报道结果不一,近年有学者认为TET2突变在中危组AML预后不良^[14-15]。这些异常基因与FLT3-ITD及MLL基因异常的共同存在,及可能存在的对疗效负性影响的叠加,更增加了患者治疗的难度及对预后判断的复杂性。本组患者治疗方案中加用靶向药物未能提高疗效,获CR的患者早期复发率52.9%,未接受allo-HSCT的患者2年生存率为0均可能与以上疾病的分子生物学特点相关。

Deol等^[16]的研究结果显示,158例伴FLT3突变的AML患者allo-HSCT后,3年复发风险高于无突变的患者,但对OS无影响,长期生存率50%。Pigneux等^[17]报道,159例伴有11q23/MLL基因异常的AML患者allo-HSCT后,2年OS率为(56±4)%,2年无白血病生存率为(51±4)%。我们的资料显示,同时存在FLT3-ITD及MLL基因异常的患者接受allo-HSCT后3年OS率为43.4%,3年DFS率为42.7%,明显高于未接受allo-HSCT的患者($P < 0.001$),提示allo-HSCT可明显改善这类患者的预后。

综上,我们的资料显示AML患者FLT3-ITD和MLL基因同时异常的发生率为2.02%,临床以M₂多见,常伴高白细胞血症、染色体核型异常及多基因异常。患者化疗缓解率低,早期复发率高,生存率低。入院时WBC $> 50 \times 10^9/L$ 、多基因异常,尤其是3种以上的基因异常可能是此类患者疗效差的重要原因。allo-HSCT可明显提高患者的OS及DFS。

参考文献

- [1] 中美联合上海市白血病协作组. 468例急性白血病患者FLT3基因突变及其预后价值分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(1):1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.001.
- [2] Cimino G, Cenfra N, Elia L, et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1 (MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience [J]. Haematologica, 2010, 95(5):837-840. DOI: 10.3324/haematol.2009.009035.
- [3] Smith E, Lin C, Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) and MLL in development and disease [J]. Genes Dev, 2011, 25(7):661-672. DOI: 10.1101/gad.2015411.
- [4] Pallisgaard N, Hokland P, Riishøj DC, et al. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia [J]. Blood, 1998, 92(2):574-588.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.
- [6] Olesen LH, Nyvold CG, Aggerholm A, et al. Delineation and molecular characterization of acute myeloid leukemia patients with coduplication of FLT3 and MLL [J]. Eur J Haematol, 2005, 75(3):185-192. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00502.x.
- [7] Steudel C, Wermke M, Schaich M, et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2003, 37(3):237-251. DOI: 10.1002/gcc.10219.
- [8] Shimada A, Taki T, Tabuchi K, et al. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(2):264-269. DOI: 10.1002/pbc.21318.
- [9] Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(7):735-741. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9868.
- [10] 马影影, 曾东风, 张诚, 等. 多中心67例FLT3-ITD+AML患者的临床特点和治疗的回顾性分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(10):1091-1095. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2016.10.002.
- [11] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. MLL基因重排成人急性髓系白血病的特征和预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(1):9-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.003.
- [12] Choi EJ, Lee JH, Lee JH, et al. Comparison of anthracyclines used for induction chemotherapy in patients with FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2018, 68:51-56. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.03.006.
- [13] Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance [J]. Blood, 2016, 127(1):29-41. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604496.
- [14] Schlegelberger B, Heller PG. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). Semin Hematol, 2017, 54(2): 75-80. DOI:org/10.1053/j.seminhematol.2017.04.006.
- [15] Gaidzik VI, Paschka P, Späth D, et al. TET2 mutations in acute myeloid leukemia (AML): results from a comprehensive genetic and clinical analysis of the AML study group [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(12):1350-1357. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2886.
- [16] Deol A, Sengsayadeth S, Ahn KW, et al. Does FLT3 mutation impact survival after hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis [J]. Cancer, 2016, 122(19):3005-3014. DOI: 10.1002/cncr.30140.
- [17] Pigneux A, Labopin M, Maertens J, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r AML) [J]. Leukemia, 2015, 29(12): 2375-2381. DOI: 10.1038/leu.2015.143.

(收稿日期:2018-03-19)

(本文编辑:王叶青)