

# FLT3-ITD 突变数量、长度及水平 对急性髓系白血病患者预后的影响

丁莎莎 沈宏杰 陈子兴 陈苏宁 岑建农 丁子轩 何军

**【摘要】** 目的 探讨 FLT3-ITD 突变数量、重排碱基长度和比例与急性髓系白血病(AML)患者的总体生存(OS)时间及持续完全缓解时间(CRD)的关系。方法 采用 PCR-毛细管电泳法检测 130 例 AML(除外 M<sub>3</sub>)患者的 FLT3-ITD 突变。根据电泳峰型数量分为单或多个(片段)突变;FLT3-ITD 突变比例为突变型峰面积/野生型和突变型峰面积之和;分析 FLT3-ITD 突变患者临床特征并随访患者预后。结果 FLT3-ITD 多个突变常见于 60 岁以上患者;FLT3-ITD 单个突变患者初诊骨髓原始细胞比例高于多个突变患者(0.758 对 0.638,  $P=0.028$ );FLT3-ITD 突变数量不影响患者预后。FLT3-ITD 突变重排碱基长度亦对患者预后无明显影响。FLT3-ITD 突变比例 < 10% 患者的 OS 时间和 CRD 与同期 C-KIT 突变的中危组 AML 患者相似,均显著长于突变比例 ≥ 10% 患者(中位 OS 时间分别为未达到、未达到、9.9 个月,  $P<0.05$ ;中位 CRD 分别为未达到、未达到、6.7 个月,  $P<0.05$ )。FLT3-ITD 突变比例 ≥ 10% 的 AML 患者中,FLT3-ITD 突变伴随 NPM1 或 CEBPA 突变患者的中位 CRD 显著长于单纯 FLT3-ITD 突变的患者(25.0 个月对 5.1 个月,  $P=0.003$ ),但两组中位 OS 时间差异无统计学意义(11.4 个月对 8.0 个月,  $P>0.05$ )。结论 FLT3-ITD 突变阳性的 AML(除外 M<sub>3</sub>)患者中,FLT3-ITD 突变比例 < 10% 的患者预后好于突变比例 ≥ 10% 的患者。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; 预后; 基因,FLT3

**ITD mutation burden for the prognosis in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia patients** Ding Shasha, Shen Hongjie, Chen Zixing, Chen Suning, Cen Jiannong, Ding Zixuan, He Jun. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Chen Zixing, Email: szchenzx@263.net

**【Abstract】 Objective** To explore the impact of ITD mutation characteristics on the overall survival (OS) and complete remission duration (CRD) in FLT3-ITD positive non-M<sub>3</sub> acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Capillary electrophoresis was used to detect the FLT3-ITD characteristics after PCR amplification. Single or multiple mutations were identified by the numbers of peak. FLT3-ITD mutation burden was calculated by the peak area of mutant divided by the wild-type and mutant peak areas. Clinical data was collected and followed up in the FLT3-ITD mutation patients. **Results** Multiple ITD mutations were common in patients aged 60 and above. Patients with single ITD mutation had higher percentage of blasts in bone marrow than multiple ITD mutations (0.758 vs 0.638,  $P=0.028$ ). The numbers and length of FLT3-ITD mutation had no impact on prognosis. Patients with less than 10% of ITD mutation burden showed no difference with the intermediate-risk c-kit group in OS and CRD, but the two groups had longer OS and CRD than ITD mutation burden above 10% (OS: undefined, undefined, 9.9 months,  $P<0.05$ ; CRD: undefined, undefined, 6.7 months,  $P<0.05$ ). In patients with ITD mutation burden above 10%, cases with NPM1 or CEBPA mutation alone had markedly longer CRD than ITD mutation alone (25.0 vs 5.1 months,  $P=0.003$ ), while OS were similar (11.4 vs 8.0 months,  $P>0.05$ ). **Conclusions** Non-M<sub>3</sub> AML patients with less than 10% FLT3-ITD mutation burden had a better prognosis than those above 10%.

**【Key words】** Leukemia, myelocyte, acute; Prognosis; Gene, FLT3

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.001

基金项目:科技部重大科研“973”计划(2011CB933500、2011CB933501);江苏省创新团队计划(LJ201138);江苏高校优势学科建设工程(PAPD);江苏省“科教兴卫工程”临床医学中心(高技术平台)建设(ZX201102)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所

通信作者:陈子兴,Email:szchenzx@263.net

FLT3 基因内部串联重复序列(FLT3-ITD)突变是急性髓系白血病(AML)患者独立的预后不良指标之一<sup>[1]</sup>。FLT3 属于Ⅲ型受体酪氨酸激酶家族成员之一,基因位于染色体 13q12,全长有 24 个外显子。人 FLT3 基因编码 993 个氨基酸的蛋白质,其结构由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成。ITD 主要存在于 FLT3 胞内区结构的近膜区。FLT3-ITD 突变在 AML 患者中检出率约为 27%<sup>[2]</sup>。FLT3-ITD 突变阳性的 AML 患者具有易复发、生存期短的特点<sup>[3-4]</sup>。FLT3-ITD 突变多为插入突变,缺失或缺失/插入突变在成人 AML 中也有报道<sup>[5]</sup>,且不同 AML 患者骨髓单个核细胞存在不同的 FLT3-ITD 突变比例、数量和长短<sup>[6]</sup>。国外文献报道,FLT3-ITD 多个突变患者的持续完全缓解时间(CRD)长于单个突变患者,但两组患者的总体生存(OS)时间差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。国内关于此方面的研究较少,本研究旨在进一步探讨国内 AML 患者 FLT3-ITD 突变数量、长度及比例与其 OS、CRD 的相关性。

### 对象和方法

1. 研究对象:我院 2011 年 1 月 1 日至 2014 年 11 月 3 日门诊及住院的 FLT3-ITD 突变阳性的 AML (除外 M<sub>3</sub>) 患者 130 例,男 62 例,女 68 例,中位年龄 48(14~81)岁,中位随访时间为 8.7(0.1~90.7)个月;同期门诊及住院的 C-KIT 突变阳性的中危组 AML 患者 33 例,男 20 例,女 13 例,中位年龄 36(16~67)岁,中位随访时间为 13.3(5.0~39.2)个月。所有患者均经 MICM 分型,包括骨髓细胞形态学分类(FAB 分型)、流式细胞术免疫分型、定量或者多重 PCR 检测白血病融合基因,确诊为 AML。患者按照美国国立综合癌症网络(NCCN)标准进行预后分组。130 例患者中 103 例具有详细随访资料,随访时间截止到 2014 年 11 月,其中 86 例患者治疗后获得完全缓解(CR),17 例患者未缓解或死亡。

2. 突变检测方法:PCR 扩增 C-KIT 基因 8、17 号外显子,NPM1 基因 12 号外显子,FLT3 基因 20 号外显子, DNMT3A 基因第 882 位突变热点区域, CEBPA 基因全部外显子,PCR 产物采用 ABI-3730 型基因分析仪测序进行突变检测<sup>[8]</sup>。FLT3-ITD 突变采用 ABI-3730 型基因分析仪进行毛细管电泳检测<sup>[9]</sup>。按下式计算 FLT3-ITD 突变比例。

$$\text{FLT3-ITD 突变比例(\%)} = \frac{\text{突变型峰面积}}{\text{野生型峰面积} + \text{突变型峰面积}} \times 100\%$$

3. 治疗:高白细胞患者在诱导缓解化疗前单用羟基脲或联合白细胞单采清除进行预处理,诱导缓解治疗采用标准剂量的由去甲氧柔红霉素或米托蒽醌联合阿糖胞苷(Ara-C)构成的 IA、MA 等方案。缓解后的患者均接受了以中高剂量 Ara-C 为主的强化巩固治疗。41 例患者在巩固治疗后接受移植治疗,其中异基因造血干细胞移植 36 例,自体造血干细胞移植 3 例,脐血移植 1 例,脐血+自体造血干细胞移植 1 例。

4. 疗效标准:按照 NCCN 标准进行评估,CR:外周血中性粒细胞绝对计数 $>1 \times 10^9/L$ , $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ ,无髓外病变残留,骨髓原始细胞 $<0.050$ 。OS 时间为从确诊日至死亡或末次随访的时间,CRD 定义为从 CR 日至疾病复发或者死亡的时间。

5. 统计学处理:数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,两组数据的比较采用秩和检验,两组率的比较采用卡方检验,组间 OS 时间及 CRD 分析采用 Kaplan-Meier 方法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 伴单个和多个 FLT3-ITD 突变 AML 患者临床特征和预后分析:130 例 FLT3-ITD 突变患者中,110 例伴有单个 FLT3-ITD 突变,20 例伴有多个 FLT3-ITD 突变,两组患者发病年龄、性别分布差异无统计学意义,但在 60 岁以上患者中多个 FLT3-ITD 突变发生率较单个 FLT3-ITD 突变发生率高,差异有统计学意义( $P=0.001$ )(表 1)。两组患者初诊时染色体核型、WBC、HGB、PLT 及外周血原始细胞比例差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。单个 FLT3-ITD 突变患者初诊时骨髓原始细胞比例显著高于多个 FLT3-ITD 突变患者,差异有统计学意义( $P=0.028$ )(表 1)。单个 FLT3-ITD 突变接受治疗患者 86 例,74 例获得 CR;多个 FLT3-ITD 突变接受治疗患者 17 例,12 例获得 CR,两组患者的 CR 率、总移植患者比例、CR 期移植患者比例和复发率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。单个 FLT3-ITD 突变患者的突变重排插入片段长度短于多个 FLT3-ITD 突变患者( $P=0.001$ )(表 1),但突变比例差异无统计学意义;同样的,在治疗后 CR 患者中,单个和多个 FLT3-ITD 突变患者的 ITD 突变比例差异无统计学意义,但是单个 FLT3-ITD 突变患者的重排插入片段长度显著短于多个 FLT3-ITD 突变患者,差异有统计学意义( $P=$

0.026)(表1)。单个FLT3-ITD突变与多个FLT3-ITD突变患者的OS时间差异无统计学意义( $P=0.485$ ),两组患者的中位OS时间分别为11.4和9.8个月;单个FLT3-ITD突变与多个FLT3-ITD突变患者的中位CRD差异也无统计学意义(8.0个月对6.7个月, $P=0.796$ )(图1)。

2. 不同FLT3-ITD突变长度AML患者临床特征和预后分析:FLT3-ITD突变插入重排长度中位值为52(6~242)bp。根据患者FLT3-ITD突变重排长度分为 $\geq 52$  bp与 $< 52$  bp两组,两组患者外周血WBC差异有统计学意义( $P=0.002$ ),其余临床特征差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )(表2)。两组患者的中位OS时间分别为8.0和12.0个月,差异无统计学意义( $P=0.129$ );中位CRD分别为7.5和8.0个月,差异亦无统计学意义( $P=0.244$ )。

### 3. AML患者FLT3-ITD突变比例与预后的关

系:比较FLT3-ITD突变比例 $< 10\%$ 、突变比例 $\geq 10\%$ 和C-KIT突变的中危组三组患者的OS和CRD,差异均有统计学意义( $P<0.001$ 和 $P=0.004$ )(图2、3)。其中FLT3-ITD突变比例 $< 10\%$ 的AML患者的OS时间、CRD均长于突变比例 $\geq 10\%$ 的AML患者,差异有统计学意义(中位OS时间为未达到、9.9个月, $P=0.004$ ;中位CRD为未达到、6.7个月, $P=0.045$ );而FLT3-ITD突变比例 $< 10\%$ AML患者与C-KIT突变的中危组AML患者的OS及CRD相似,差异无统计学意义( $P$ 值分别是0.989、0.886)。FLT3-ITD突变比例 $\geq 10\%$ AML患者与C-KIT突变的中危组AML患者的OS及CRD差异有统计学意义( $P$ 值分别是0.000、0.002)。进一步比较FLT3-ITD突变比例 $< 10\%$ 和 $\geq 10\%$ 患者临床特征发现,两组患者发病年龄、性别分布、初诊时外周血细胞计数、骨髓原始细胞比例、染色体核型、ITD突变片段长度及是否伴

表1 伴单个及多个FLT3-ITD突变急性髓系白血病患者临床特征

特征	单个突变(110例)	多个突变(20例)	$P$ 值
发病年龄[岁, $M$ (范围)]	47.5(14~81)	51(15~72)	0.114
年龄 $\geq 60$ 岁[例(%)]	19(17.3)	11(55.0)	0.001
性别(例,男/女)	50/60	12/8	0.340
WBC[ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	41.3(1.1~477.4)	49.9(1.4~236.6)	0.723
HGB[g/L, $M$ (范围)]	82(36~155)	69.5(41~116)	0.194
PLT[ $\times 10^9/L$ , $M$ (范围)]	40(2~2 709)	23.5(4~144)	0.076
外周血原始细胞	0.80(0.08~0.99)	0.76(0.47~0.93)	0.827
骨髓原始细胞	0.758(0.260~0.980)	0.638(0.250~0.930)	0.028
核型异常[例(%)]	28(28.0)	5(25.0)	1.000
仅FLT3-ITD突变[例(%)]	51(46.4)	9(45.0)	1.000
FLT3-ITD伴其他突变(例)	59	11	
伴CEBPA突变	5	2	
伴C-KIT突变	2	0	
伴NPM1突变	32	5	
伴DNMT3A突变	7	1	
伴DNMT3A、CEBPA突变	1	0	
伴DNMT3A、NPM1突变	11	3	
伴DNMT3A、NPM1、TKD突变	1	0	
总的接受移植患者[例(%)]	35(31.8)	6(30.0)	1.000
CR期接受移植患者[例(%)]	22(20.0)	6(30.0)	0.481
获CR[例(%)]	74(86.0)	12(70.6)	0.226
ITD突变长度[bp, $M$ (范围)]	46(6~193)	80(18~242)	0.001
ITD突变比例[%, $M$ (范围)]	32.4(1.6~98.7)	27.0(9.0~59.8)	0.283
治疗患者ITD突变长度[bp, $M$ (范围)]	46(6~171)	68(18~242)	0.003
治疗患者ITD突变比例[%, $M$ (范围)]	33.9(1.6~98.7)	26.5(9.6~59.8)	0.230
CR患者ITD突变长度[bp, $M$ (范围)]	47(6~171)	74(18~242)	0.026
CR患者ITD突变比例[%, $M$ (范围)]	31.8(1.6~98.7)	27.0(9.6~59.8)	0.690
复发[例(%)]	46(62.1)	4(33.3)	0.118

注:单个、多个突变组接受治疗患者分别为86和17例。CR:完全缓解

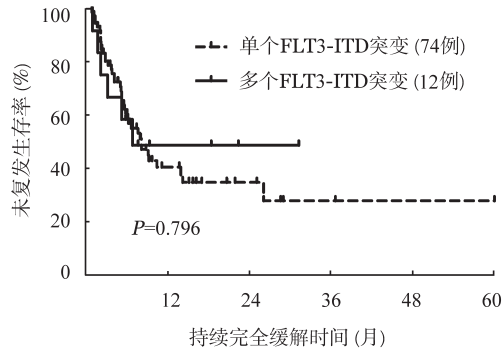


图1 单个及多个FLT3-ITD突变急性髓系白血病患者持续完全缓解时间分析

随其他突变差异均无统计学意义,两组患者治疗后CR率、总的移植患者比例、CR<sub>1</sub>期移植患者比例及复发率差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。

4. FLT3-ITD突变AML患者伴随其他突变预后分析:去除FLT3-ITD突变比例<10%的AML患者后,将FLT3-ITD突变比例≥10%的患者分为单纯FLT3-ITD突变、FLT3-ITD突变伴随NPM1或CEBPA突变和FLT3-ITD突变同时伴随NPM1、

DNMT3A突变三组,三组患者的中位OS时间分别为8.0、11.4和12.0个月,差异无统计学意义( $P=0.273$ );中位CRD分别为5.1、25.0和9.0个月,差异有统计学意义( $P=0.010$ )(图4);其中FLT3-ITD突变伴随NPM1或CEBPA突变患者的CRD显著长于单纯FLT3-ITD突变的患者(中位数25.0和5.1个月, $P=0.003$ ),余两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

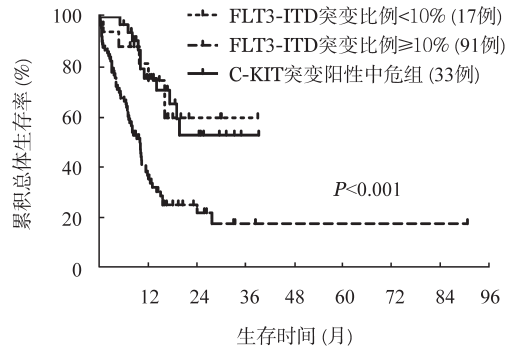


图2 FLT3-ITD突变比例<10%、≥10%及C-KIT突变阳性中危组急性髓系白血病患者总体生存时间分析

表2 FLT3-ITD突变长度<52 bp及≥52 bp急性髓系白血病患者临床特征

特点	突变长度<52 bp(64例)	突变长度≥52 bp(64例)	P值
发病年龄[岁, M(范围)]	46(14~81)	50(17~80)	0.196
年龄≥60岁[例(%)]	12(18.8)	13(20.3)	1.000
性别(例,男/女)	34/30	26/38	0.215
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	27.0(1.1~283.5)	71.6(1.4~477.4)	0.002
HGB[g/L, M(范围)]	82(36~155)	77.5(37~142)	0.380
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	38(2~432)	43.5(6~2 709)	0.615
外周血原始细胞	0.775(0.15~0.96)	0.76(0.08~0.97)	0.749
骨髓原始细胞	0.730(0.300~0.980)	0.758(0.250~0.980)	0.653
核型异常[例(%)]	20(34.5)	15(24.2)	0.299
仅有FLT3-ITD突变[例(%)]	32(50.0)	26(40.6)	0.375
FLT3-ITD伴其他突变(例)	32	38	
伴CEBPA突变	5	2	
伴C-KIT突变	1	1	
伴NPM1突变	14	22	
伴DNMT3A突变	5	3	
伴DNMT3A、CEBPA突变	1	0	
伴DNMT3A、NPM1突变	5	10	
伴DNMT3A、NPM1、TKD突变	1	0	
总的接受移植患者[例(%)]	18(28.1)	22(34.4)	0.567
CR <sub>1</sub> 期接受移植患者[例(%)]	11(17.2)	17(26.6)	0.285
获CR[例(%)]	43(86.7)	41(83.7)	1.000
CR患者ITD突变比例[%, M(范围)]	32.7(1.7~98.7)	30.4(1.6~68.2)	0.781
复发[例(%)]	24(55.8)	24(58.5)	0.975

注:共128例患者进行FLT3-ITD突变长度检测。CR:完全缓解

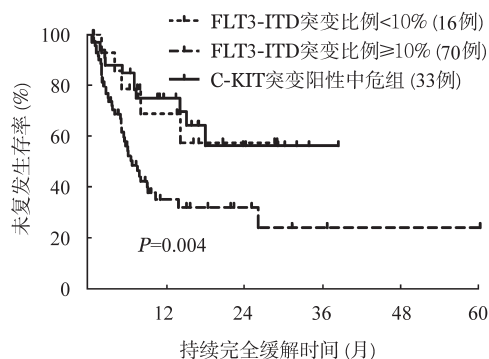


图3 FLT3-ITD突变比例<10%、≥10%及C-KIT突变阳性中危组急性髓系白血病患者持续完全缓解时间分析

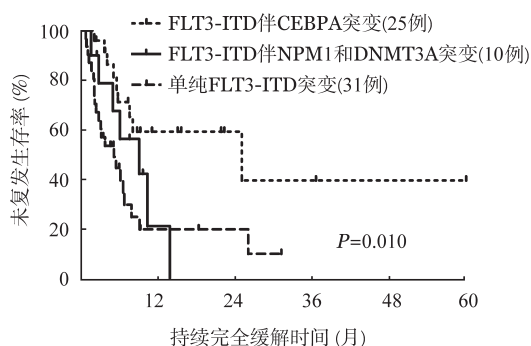


图4 FLT3-ITD伴其他突变的急性髓系白血病患者持续完全缓解时间分析

## 讨 论

本研究结果显示单个FLT3-ITD突变与多个FLT3-ITD突变AML患者的OS时间差异无统计学意义,两组CRD差异亦无统计学意义,结果同文献[7]报道不同,可能与样本量、人种和(或)治疗方案差异有关。此外,60岁以上AML患者中多个FLT3-ITD突变发生率显著高于单个FLT3-ITD突变发生率。并且,多个FLT3-ITD突变患者的最大重排长度要长于单个FLT3-ITD突变患者的重排长度。这些结果均表明,患者年龄越大FLT3-ITD突变重排长度越长,基因组水平越不稳定。同时,在研究中我们还发现2例患者初检时FLT3-ITD突变为阴性,疾病复发时FLT3-ITD突变转为阳性,第1例初诊伴NPM1、DNMT3A突变,复发时伴NPM1、DNMT3A及FLT3-ITD(27 bp, 32.7%)突变;第2例初诊伴NPM1突变,复发时伴NPM1及FLT3-ITD(30 bp, 42.0%)突变。3例患者复发后FLT3-ITD突变不同于初诊检测,第1例初诊FLT3-ITD突变有3个片段:18、30、48 bp,对应的突变比例为2.7%、3.7%、3.2%,疾病缓解后突变持续阳性,疾病复发后1.6个月检

测FLT3-ITD突变长度79 bp,突变比例32.9%。第2例初诊时FLT3-ITD突变长度30 bp,突变比例32.0%,疾病缓解后突变持续阳性,疾病复发后1.3个月检测FLT3-ITD突变长度70 bp,突变比例31.2%。第3例初诊时FLT3-ITD突变有2个片段:48和59 bp,突变比例为25.1%和9.9%,CR<sub>1</sub>持续0.8个月后复发,而在CR<sub>2</sub>期FLT3-ITD突变初次转阴,CR<sub>2</sub>持续0.7个月后再次复发,第2次复发检测FLT3-ITD突变有3个片段:36、48和59 bp,对应突变比例为3.7%、5.1%、26.6%。文献中报道FLT3-ITD突变存在于白血病干细胞<sup>[10]</sup>,对伴FLT3-ITD突变的患者进行治疗后,最初优势克隆群体可能会被最初的劣势克隆群体取代,甚至产生新的克隆群体,引起疾病复发或耐药<sup>[11-14]</sup>。

国外文献中报道FLT3-ITD突变重排插入片段大小对患者的预后意义是有争议的<sup>[15-17]</sup>。本研究中我们发现130例中国FLT3-ITD突变AML患者重排插入片段的中位长度为52 bp,根据FLT3-ITD突变插入重排长度将患者分为≥52 bp与<52 bp两组,虽然FLT3-ITD突变插入片段长度≥52 bp患者的WBC显著高于FLT3-ITD突变插入片段长度<52 bp患者,但两组患者OS时间和CRD差异均无统计学意义。

本研究中我们对130例AML(除外M<sub>3</sub>)患者的FLT3-ITD突变比例和预后进行分组分析,发现FLT3-ITD突变比例<10%患者的OS时间、CRD均显著长于突变比例≥10%患者,差异有统计学意义。这一结果与国外报道相似,FLT3-ITD突变比例高的AML患者预后较差<sup>[18]</sup>。此外,本研究结果还表明FLT3-ITD突变比例<10%的患者预后与C-KIT突变阳性的中危组AML患者相似,两组患者OS时间差异无统计学意义。FLT3-ITD突变比例与AML患者预后密切相关,同时其伴随突变也会影响患者的预后<sup>[19-21]</sup>。在研究中我们发现NPM1突变伴随FLT3-ITD突变患者不会同时存在CEBPA突变,同样的CEBPA突变伴随FLT3-ITD突变患者不存在NPM1突变,这一结果与国外文献<sup>[20]</sup>报道相符。我们还发现,FLT3-ITD突变伴随NPM1或CEBPA突变患者的CRD显著长于单纯FLT3-ITD突变的患者,差异有统计学意义。这一结果说明AML患者发生FLT3-ITD突变的同时,若伴有预后良好的分子标志可以改善患者的CRD。

综上所述,FLT3-ITD突变阳性的AML(除外M<sub>3</sub>)患者中,FLT3-ITD突变比例<10%的患者预后

好于突变比例 $\geq 10\%$ 的患者。

### 参考文献

- [1] Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19):7233-7239.
- [2] 丁子轩, 沈宏杰, 缪竞诚, 等. C-kit、NPM1、FLT3 基因突变在 656 例中国急性髓系白血病患者中的分布及其对预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(10):829-834.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Deeb KK, Smoskey MT, Defedericis HC, et al. Deletion and deletion/insertion mutations in the juxtamembrane domain of the FLT3 gene in adult acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res Rep*, 2014, 3(2):86-89.
- [6] 马亮, 丰岱荣, 钟明华, 等. FLT3-ITD 阳性急性髓系白血病患者 ITD 特征分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 19(5):1161-1165.
- [7] Borthakur G, Kantarjian H, Patel KP, et al. Impact of numerical variation in FMS-like tyrosine kinase receptor 3 internal tandem duplications on clinical outcome in normal karyotype acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer*, 2012, 118(23):5819-5822.
- [8] Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(20):5593-5603.
- [9] Murphy KM, Levis M, Hafez MJ, et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay[J]. *J Mol Diagn*, 2003, 5(2):96-102.
- [10] Levis M, Murphy KM, Pham R, et al. Internal tandem duplications of the FLT3 gene are present in leukemia stem cells[J]. *Blood*, 2005, 106(2):673-680.
- [11] Moore AS, Faisal A, Gonzalez de Castro D, et al. Selective FLT3 inhibition of FLT3-ITD + acute myeloid leukaemia resulting in secondary D835Y mutation: a model for emerging clinical resistance patterns[J]. *Leukemia*, 2012, 26(7):1462-1470.
- [12] Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation[J]. *Blood*, 2012, 119(22):5133-5143.
- [13] Shih LY, Huang CF, Wu JH, et al. Internal tandem duplication of FLT3 in relapsed acute myeloid leukemia: a comparative analysis of bone marrow samples from 108 adult patients at diagnosis and relapse[J]. *Blood*, 2002, 100(7):2387-2392.
- [14] Williams AB, Nguyen B, Li L, et al. Mutations of FLT3/ITD confer resistance to multiple tyrosine kinase inhibitors[J]. *Leukemia*, 2012, 27(1):48-55.
- [15] Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, et al. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9):3724-3726.
- [16] Kusec R, Jaksic O, Ostojic S, et al. More on prognostic significance of FLT3/ITD size in acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2006, 108(1):405-406.
- [17] Koszarska M, Meggyesi N, Bors A, et al. Medium-sized FLT3 internal tandem duplications confer worse prognosis than short and long duplications in a non-elderly acute myeloid leukemia cohort[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(7):1510-1517.
- [18] Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis [J]. *Blood*, 2002, 99(12):4326-4335.
- [19] Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy[J]. *Blood*, 2013, 121(14):2734-2738.
- [20] Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2739-2747.
- [21] Loghavi S, Zuo Z, Ravandi F, et al. Clinical features of de novo acute myeloid leukemia with concurrent DNMT3A, FLT3 and NPM1 mutations[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7(1):74.

(收稿日期:2014-11-29)

(本文编辑:王叶青)