

Ph/BCR-ABL 阳性急性髓系白血病 12 例 临床及实验室特征分析

蔡文治 何雪峰 陈苏宁 孙爱宁 何军 朱明清 吴德沛

【摘要】 目的 探讨有利于 Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因阳性急性髓系白血病(Ph/BCR-ABL⁺ AML)诊断的临床和实验室特征。方法 收集2006年2月至2013年12月收治的12例 Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者资料,以典型慢性髓性白血病急髓变(CML- MBC)患者为对照组,回顾性分析两者临床及实验室特征,并随访生存情况。结果 12例患者中位年龄27.5岁,无或轻度脾脏肿大者10例(83.3%),FAB分型以M₂和M₄为主,中位外周血和骨髓嗜碱粒细胞比例、巨核细胞数低于典型CML-MBC患者。免疫表型均为髓系表达,表达CD34者8例(66.7%)。11例患者检测到t(9;22),伴附加染色体异常5例(45.5%),其中1例为inv(16)。12例患者均检测到BCR-ABL融合基因,e1a2型3例(25.0%),余为b2a2/b3a2型,其中1例伴有CBFβ-MYH11表达。6例受检患者中2例存在AML常见突变,其中CEBPA突变1例,FLT3-TKD突变1例。诱导治疗完全缓解(CR)7例(58.3%),7例接受化疗联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)者6例CR,3例接受单独化疗者1例CR。总体中位生存期16.5个月,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组为33.5个月,高于非移植组(5.5个月)。结论 e1a2型融合基因、与AML常见融合基因共表达、存在AML常见突变有利于Ph/BCR-ABL⁺ AML诊断;此类患者诱导缓解率低,生存期短,化疗联合TKI获得缓解后尽早行allo-HSCT是改善其生存的唯一有效途径。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 白血病,髓样,急变期; 费城染色体; 融合基因,BCR-ABL

Clinical and laboratory characteristics of 12 Ph/BCR-ABL positive acute myeloid leukemia patients
Cai Wenzhi, He Xuefeng, Chen Suning, Sun Aining, He Jun, Zhu Mingqing, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical and laboratory characteristics in favor of the diagnosis of Ph/BCR-ABL positive acute myeloid leukemia (Ph/BCR-ABL⁺ AML). **Methods** Retrospectively analyzed the clinical and laboratory characteristics of 12 Ph/BCR-ABL⁺ AML cases from Feb, 2006 to Dec, 2013, with classic myeloid blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML-MBC) as control, and followed-up the survival in these two cohorts of patients. **Results** The median age of 12 Ph/BCR-ABL⁺ AML was 27.5 years, 10 cases (83.3%) showed non/mild splenomegaly, and mainly comprised of M₂ and M₄ subtypes according to FAB classification. The median number of basophils and megakaryocytes in peripheral blood and bone marrow was lower than that of CML-MBC patients. All the cases expressed myeloid antigens, 8 cases (66.7%) expressed CD34, 11 cases were detected with t(9;22), 5 cases (45.5%) with additional chromosomal abnormalities, including 1 case of inv(16). All the cases had BCR-ABL transcripts at diagnosis: 3 (25.0%) cases were e1a2type and the remaining was b2a2/b3a2type, among which 1 case coexpressed CBFβ-MYH11. Two out of 6 cases existed AML-like mutations: 1 case of CEBPA and the other of FLT3-TKD. For all the patients, 7 cases achieved complete remission (CR), including 6 out of 7 cases receiving induction chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitor (TKI) achieved CR, and 1 out of 3 cases receiving chemotherapy alone achieved CR. The median overall survival was 16.5 months, that of allo-HSCT group was 33.5 months, which was higher than

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.010

基金项目:卫生公益性行业科研专项(201202017);国家高技术研究发展计划(863计划)(2012AA02A505);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);国家临床重点专科建设项目

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

that of non-HSCT group (5.5 months). **Conclusions** The expression of e1a2type BCR-ABL, the coexpression of fusion genes which were more common in AML, the existence of AML-like mutations were all indications of a de novo Ph/BCR-ABL⁺ AML. Low induction CR rate and short survival of Ph/BCR-ABL⁺ AML implied that chemotherapy combined with TKI and followed by allo-HSCT in CR was the only effective way to improve their survival.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Leukemia, myeloid, blast crisis; Philadelphia chromosome; Fusion gene, BCR-ABL

t(9;22)累及9q34上bcr原癌基因和22q11上abl原癌基因,形成特征性Ph染色体和具有酪氨酸激酶活性的BCR-ABL融合蛋白,见于慢性髓性白血病(CML)、20%~30%成人急性淋巴细胞白血病(ALL)、2%~5%儿童ALL以及1%~2%急性髓系白血病(AML)患者^[1-2]。对初诊FAB分型为AML的Ph/BCR-ABL阳性白血病患者诊断为AML还是CML-急髓变(MBC)尚无统一定论。国外学者逐渐认识到其不同于CML-MBC的特征,并倾向于将其列入AML^[3-4]。2014年美国国立综合癌症网络(NCCN Version 2.2014)将t(9;22)列入AML的预后不良组,并建议使用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)^[5]。目前为止,国内外关于Ph/BCR-ABL⁺AML的报道较少。我们回顾性分析于我院诊治的Ph/BCR-ABL⁺AML和典型CML-MBC患者的临床及实验室特征,综合探讨Ph/BCR-ABL⁺AML与CML-MBC是否同一起源以及鉴别诊断要点。

病例和方法

1. 研究对象:收集2006年2月至2013年12月于我中心诊治的12例Ph/BCR-ABL⁺AML患者资料,其中继发Ph克隆出现2例(例11为M₆,例12为骨髓增生异常综合征转化M₃),并选择10例典型CML-MBC患者作为对照组。Ph/BCR-ABL⁺AML定义:无CML慢性期和加速期(CML-CP/AP)病史,初诊FAB分型为AML,流式细胞术检测为髓系抗原表达,细胞遗传学和分子生物学检测存在Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因。典型CML-MBC定义:具有典型CML-CP/AP病史,外周血或骨髓原始细胞>0.20,流式细胞术检测为髓系抗原表达,同时在疾病进展前未使用TKI进行治疗。

2. 细胞免疫学分型:使用FACSCalibur型流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司产品)对患者白血病细胞群体进行检测和分析。采用EDTA或肝素抗凝骨髓或外周血,以SSC/CD45设门,抗体包括CD2/CD3(及胞质CD3)、CD5、CD7、CD10、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22(及

胞质CD22)、CD33、CD34、CD45、CD64、CDw65、CD79a(及胞质CD79a)、CD117、HLA-DR、TdT、MPO。

3. 细胞遗传学检测:患者骨髓细胞经直接培养或24h短期培养后,按照常规染色体制备、R显带技术操作,镜下分析至少20个分裂象,异常克隆根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》进行描述。荧光原位杂交(FISH)技术作为辅助诊断方法计数500个细胞检测BCR-ABL融合基因。主要细胞遗传学反应(MCyR)定义为Ph阳性中期分裂象细胞0~35%^[6]。

4. 分子生物学检测:取EDTA或肝素抗凝的骨髓或外周血标本,使用TRIzol(美国Invitrogen公司产品)法抽提总RNA并逆转录为cDNA。采用多重巢式PCR方法检测急性白血病相关的43种融合基因并确定BCR-ABL融合基因类型及拷贝数。采用普通PCR或RT-PCR对6例Ph/BCR-ABL⁺AML患者进行急性白血病相关基因突变检测:CEBPA、NPM1、FLT3-ITD、FLT3-TKD、IKZF1、DNMT3A、IDH1、IDH2、WT1、EZH2、ASXL1、CBL、RUNX1、TET2;对6例Ph/BCR-ABL⁺AML和5例CML-MBC患者进行ABL激酶区突变检测。

5. 治疗方案:10例原发性Ph/BCR-ABL⁺AML患者中,采用“3+7”AML样诱导化疗方案联合TKI(伊马替尼6例,尼洛替尼1例)治疗7例,单独化疗3例;2例继发性Ph/BCR-ABL获得者,1例行TA(吡柔比星联合阿糖胞苷)方案化疗,1例口服伊马替尼治疗。6例采用异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)巩固治疗,余6例行巩固化疗联合伊马替尼维持治疗。所有患者均按常规进行鞘内注射防治中枢神经系统白血病。

6. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料采用非参数秩和检验,计数资料采用Fisher精确检验进行比较;生存期评估从患者确诊开始至患者死亡或2014年9月,生存分析采用Kaplan-Meier方法和Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床及细胞形态学特征:2006年2月至2013年12月于我中心首诊FAB分型为AML患者中,细胞遗传学和(或)分子生物学检测存在Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因10例,另有2例在疾病进展阶段检测到Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因。12例患者中男8例,女4例,中位年龄27.5(17~45)岁,较典型CML-MBC患者[43(32~63)岁]年轻($P=0.001$)。无/轻度脾脏肿大者10例(83.3%),多于典型CML-MBC(3例,30.0%)($P=0.027$)。

Ph/BCR-ABL⁺ AML患者FAB分型以M₂(4例,33.3%)和M₄(3例,25.0%)为主,外周血嗜碱粒细胞比例、骨髓嗜碱粒细胞比例、巨核细胞数低于典型CML-MBC患者,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。Ph/BCR-ABL⁺ AML与CML-MBC临床和细胞形态学特征比较详见表1。

2. 免疫学分型特征:12例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者均为髓系抗原表达,其中1例为粒/单核系表达。表达干细胞抗原CD34者8例(66.7%),与典型CML-MBC(7例,70.0%)比较差异无统计学意义($P=1.000$)。

3. 细胞遗传学特征:11例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者检测到t(9;22),单纯易位者6例,伴附加染色体异常者5例(45.5%),其中1例为inv(16)。伴附加染色体异常比例低于典型CML-MBC(8例,80.0%),但差异无统计学意义($P=0.183$)。

4. 分子生物学特征:12例患者采用多重巢式PCR检测到BCR-ABL融合基因,e1a2型(P190^{BCR-ABL})3例(25.0%),余9例为b2a2/b3a2型(P210^{BCR-ABL}),其中1例同时伴有CBFβ-MYH11融合基因表达。

6例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者进行AML常见突变检测,1例CEBPA突变阳性,1例FLT3-TKD突变

阳性,余4例突变阴性。6例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者、5例典型CML-MBC患者进行ABL激酶区突变检测,突变阳性患者分别为1例(G250E+F359C)、3例(M224V+Q252H+T315I、M244V、M315T)。详细细胞遗传学和分子生物学特征见表2。

5. 治疗反应:12例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者诱导治疗后获得完全缓解(CR)7例,CR率58.3%,高于典型CML-MBC患者的CR率(1例,10.0%)($P=0.031$)。10例原发性Ph/BCR-ABL⁺ AML患者中3例行“3+7”AML样方案化疗,1例获得CR;7例同时联合TKI治疗者6例获得CR;而4例化疗联合TKI治疗的典型CML-MBC患者无一例CR。Ph/BCR-ABL⁺ AML患者中1例于确诊后2个月内即行allo-HSCT,余11例中在化疗或联合TKI治疗前3个月内获得部分血液学缓解者3例,完全血液学缓解(CHR)者6例;可获得资料的6例典型CML-MBC患者无一例获CHR。本组患者除外1例染色体核型正常、1例早期行allo-HSCT,余10例中4例在化疗或联合TKI治疗前3个月内获得MCyR,其中2例获得完全细胞遗传学反应(CCyR),6例可获得细胞遗传学资料的典型CML-MBC患者无一例获MCyR。随访至今,12例Ph/BCR-ABL⁺ AML患者中位生存期16.5(1~45)个月,6例移植患者1例死于4级肠道移植抗宿主病,1例死于复发,余均生存,中位生存期33.5(13~45)个月,6例非移植患者中位生存期5.5(1~21)个月,移植组生存情况优于非移植组。10例典型CML-MBC患者均未行移植,除外1例早期使用达沙替尼治疗,余中位生存期5(1~10)个月,差于Ph/BCR-ABL⁺ AML患者。

讨 论

Ph染色体和BCR-ABL融合基因是CML患者的特征性异常,既往文献报道也出现在1%~2%

表1 Ph/BCR-ABL⁺ AML与CML-MBC患者临床和细胞形态学特征的比较

组别	例数	性别 (例,男/女)	中位 年龄 (岁)	无/轻度 脾脏肿大 [例(%)]	外周血(中位数)					骨髓(中位数)			CD34 表达 [例(%)]	附加染 色体异常 [例(%)]
					WBC (×10 ⁹ /L)	HGB (g/L)	PLT (×10 ⁹ /L)	原始 细胞	嗜碱 粒细胞	原始 细胞	嗜碱 粒细胞	巨核 细胞 (只)		
Ph/BCR-ABL ⁺ AML	12	8/4	27.5	10(83.3)	97.0	86	67.5	0.66	0	0.630	0.005	3	8(66.7)	5(41.7)
CML-MBC	10	7/3	43	3(30.0)	17.6	90	88.0	0.56	0.015	0.490	0.063	31	7(70.0)	8(80.0)
<i>P</i> 值		0.616	0.001	0.027	0.075	0.692	0.291	0.948	0.025	0.291	0.003	0.000	1.000	0.183

注:Ph/BCR-ABL⁺ AML:Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因阳性急性髓系白血病;CML-MBC:慢性髓性白血病急髓变

表 2 12 例 Ph/BCR-ABL⁺ 急性髓系白血病 (AML) 患者细胞遗传学和分子生物学特征

例号	核型	融合基因类型	AML 常见突变	ABL 激酶区突变
1	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[2];FISH:BCR-ABL 92%	e1a2	未测	未测
2	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[10];FISH:BCR-ABL 88%	b2a2/b3a2	未测	G250E、F359C
3	46,XY,t(9;22)[1]/46,idem,13q-[11];FISH:BCR-ABL 95%	b2a2/b3a2	阴性	未测
4	46,XX,t(9;22;13)(q34;q11;q22),21q+[6]	b2a2/b3a2	FLT3-TKD	未测
5	46,XY,der(9)t(9;22),der(11)t(9;22)t(9;11)(q34;q23),t(11;17)(p15;q22),der(22)t(9;22)[10];FISH:BCR-ABL 98%	b2a2/b3a2	CEBPA	阴性
6	46,XX,t(9;22)[10];FISH:BCR-ABL 90%	b2a2/b3a2	阴性	阴性
7	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[10]	b2a2/b3a2	阴性	阴性
8	46,XY,-8,t(9;22),+12,20q-[10]	b2a2/b3a2	未测	未测
9	46,XY,der(8)t(8;10)(p23;q25),der(10)t(8;10)t(10;16)(p13;q22),der(16)inv(16)(p13q22)t(10;16)[4]/46,XY,idem,t(9;22)(q34;q11)[6]	BCR-ABL(b2a2/b3a2)+ CBFβ-MYH11	阴性	阴性
10	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[10]	b2a2/b3a2	未测	阴性
11	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[10]	e1a2	未测	未测
12	46,XY	e1a2	未测	未测

AML 患者中^[2]。由于临床和实验室特征与 CML-MBC 具有相似点,部分学者认为 Ph/BCR-ABL⁺ AML 与 CML 发病机制具有共同点但并不完全相同^[7]。虽然 NCCN 将 t(9;22) 列入 AML 的不良预后组并且建议同时使用 TKI 进行治疗^[5],但是目前还缺乏对此类患者详细的临床及实验室特征分析资料。

Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者少有脾脏肿大,外周血和骨髓嗜碱粒细胞比例较低^[8],本研究结果与既往文献报道一致。本组患者中位发病年龄较轻,骨髓巨核细胞数少于 CML-MBC,但是外周血 PLT 相近,考虑 CML-MBC 组中部分骨髓巨核细胞无效造血所致。12 例患者免疫表型均为髓系抗原表达,8 例(67.0%)表达干细胞抗原 CD34,提示恶性克隆起源于早期多能干/祖细胞阶段。根据 Cuneo 等^[9]的报道,CML-MBC 患者更多见附加染色体异常,如 +Ph,+8 等。对本组患者进行核型分析和 FISH 检测,伴附加核型异常者 5 例(45.5%),发生率低于典型 CML-MBC。

bcr 基因断裂位点主要有三种类型:m-型(e1a2),M-型(b2a2/b3a2 或 e13a2/e14a2)和 u 型(e19a2),分别翻译成 P190、P210、P230 融合蛋白。分析本组患者 BCR-ABL 融合基因类型发现,其表达呈现多样性,既可以表现为 b2a2/b3a2 型,也可以表现为 e1a2 型。虽然 Akashi 等^[10]和 Paietta 等^[2]分别报道两种亚型融合基因的共表达,但本研究无类似发现。3 例 Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者表达 e1a2 型融合基因,发生率 25.0%,远远高于 Sella 等^[11]报道的在 CML-MBC 中的发生率(2%,4/500 例)。bcr 基因

断裂位点不同提示发病机制可能有所不同,e1a2 型融合基因可能提示急性病程,更有利于 Ph/BCR-ABL⁺ AML 的诊断。9 例表达 b2a2/b3a2 型融合基因患者中,1 例伴有 CBFβ-MYH11 融合基因表达,这在文献中也并不多见。CBFβ-MYH11 融合基因产生于 16p13 和 16q12 易位,常见于 AML-M_{4EO}^[12],与此类 AML 常见融合基因共表达提示 Ph/BCR-ABL⁺ AML 起源不同于典型 CML-MBC。

Konoplev 等^[13]对 9 例 Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者和 5 例 CML-MBC 患者进行了 14 种基因突变检测,9 例 Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者中 2 例检测到 NPM1 突变,无一例存在 ABL 激酶区突变,而 5 例 CML-MBC 中 1 例检测到 ABL 激酶区突变,无一例 AML 常见突变。Thomas 等^[14]对 64 例 CML-CP、95 例 CML-MBC、15 种 BCR-ABL 阳性细胞系进行 CEBPA 突变检测,未发现阳性结果。CML-BC 患者除外 ABL 激酶区突变,常见突变依次包括 RUNX1 (33.3%)、ASXL1 (20.5%)、IKZF1 (17.9%)^[15]。结合既往研究,AML 常见类型突变并不存在于 CML 中。本研究 6 例受检 Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者中 2 例检测到 AML 常见突变,其中 CEBPA 突变和 FLT3-TKD 突变各 1 例,提示 Ph/BCR-ABL⁺ AML 的分子遗传学基础和发病机制有别于 CML-MBC。1 例 Ph/BCR-ABL⁺ AML 和 3 例 CML-MBC 患者检测到 ABL 激酶区突变,但均在经过 TKI 治疗后出现,其存在仅能反映 TKI 暴露史或者在 TKI 选择作用下恶性克隆的演进过程。

Ph/BCR-ABL⁺ AML 患者传统上缓解率低、预后极差,生存期短,治疗上尚无统一方案^[7,16]。伊马

替尼被认为是一线治疗方案以及化疗失败患者的挽救性治疗方案^[17-19],二代TKI如达沙替尼用于治疗伊马替尼耐药患者^[20]。allo-HSCT是改善预后、实现长期无复发生存的唯一有效途径^[21]。本研究结果表明,Ph/BCR-ABL⁺ AML患者CR率较低,化疗联合TKI可以提高CR率,在CR后早期行allo-HSCT能够显著延长生存。但由于病例数较少,仍然需要前瞻性、多中心、更多样本的研究来进一步验证。如何优化TKI的选择、围移植期的TKI应用、高危患者移植后复发的预防以及对移植方案的选择,均需要进一步深入研究。

综合以上分析,Ph/BCR-ABL⁺ AML的临床和实验室特征有别于CML-MBC,其无CML-CP/AP病史,发病年龄较轻,少有中重度脾脏肿大,骨髓形态学特征与CML-MBC不同,对AML传统的“3+7”诱导化疗反应较好;e1a2型融合基因、与AML常见融合基因共表达、存在AML常见突变更有利于Ph/BCR-ABL⁺ AML诊断。但其与CML-MBC是否同一起源还有赖于表达谱芯片、基因组测序等高通量技术来明确。对于此类预后不良的急性白血病,化疗联合TKI,并在CR后早期行allo-HSCT是改善患者生存的唯一有效途径。

参考文献

- [1] Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [J]. *Blood*, 1996, 88 (7): 2375-2384.
- [2] Paietta E, Racevskis J, Bennett JM, et al. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: the Eastern Cooperative Oncology Group experience [J]. *Leukemia*, 1998, 12(12): 1881-1885.
- [3] Yamaguchi H, Inokuchi K, Yokomizo E, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia with tetraploidy [J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(1): 63-66.
- [4] Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4): 541-550.
- [5] The NCCN clinical practice guidelines in oncology: acute myeloid leukemia (version 2.2014) [DB/OL]. [2014-03-28]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
- [6] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131 (3): 207-219.
- [7] Kurzrock R, Shtalrid M, Talpaz M, et al. Expression of c-abl in Philadelphia-positive acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 1987, 70(5): 1584-1588.
- [8] Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 642-650.
- [9] Cuneo A, Ferrant A, Michaux JL, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: cytoimmunologic and cytogenetic features [J]. *Haematologica*, 1996, 81(5): 423-427.
- [10] Akashi K, Taniguchi S, Nagafuji K, et al. B-lymphoid/myeloid stem cell origin in Ph-positive acute leukemia with myeloid markers [J]. *Leuk Res*, 1993, 17(7): 549-555.
- [11] Selli L, von Lindern M, Hermans A, et al. Chronic myeloid leukemia may be associated with several bcr-abl transcripts including the acute lymphoid leukemia-type 7 kb transcript [J]. *Blood*, 1990, 75(5): 1146-1153.
- [12] Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup [J]. *Blood*, 2003, 102(2): 462-469.
- [13] Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, et al. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(1): 138-144.
- [14] Thomas P, Erica S, Donna N, et al. Mutations of the myeloid transcription factor CEBPA are not associated with the blast crisis of chronic myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(4): 400-402.
- [15] Grossmann V, Kohlmann A, Zenger A, et al. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases [J]. *Leukemia*, 2011, 25(3): 557-560.
- [16] Keung YK, Beaty M, Powell BL, et al. Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(6): 579-586.
- [17] Ueda K, Horriike S, Zen K, et al. Complete cytogenetic and molecular response to treatment with imatinib mesylate for Philadelphia chromosome positive acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(9): 1967-1969.
- [18] Yip SF, Wan TS, Liu HS, et al. Philadelphia chromosome unmasked as a secondary genetic change in acute myeloid leukemia on imatinib treatment [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (11): 2050-2051.
- [19] Drummond MW, Lush CJ, Vickers MA, et al. Imatinib mesylate-induced molecular remission of Philadelphia chromosome-positive myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2003, 17(2): 463-465.
- [20] Papageorgiou SG, Pappa V, Economopoulou C, et al. Dasatinib induces long-term remission in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive acute megakaryoblastic leukemia but fails to prevent development of central nervous system progression [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 254-256.
- [21] Bhatt VR, Akhtari M, Bociek RG, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(7): 963-968.

(收稿日期:2014-10-11)

(本文编辑:王叶青)