

FLT3-ITD与DNMT3A R882双突变 对急性髓系白血病异基因造血 干细胞移植预后的影响

唐善浩 陆滢 张丕胜 刘旭辉 杜小红 陈冬 沙科娅
李双月 曹俊杰 陈列光 庄贤栩 裴仁治 唐晓文

【摘要】 目的 探讨FLT3-ITD和DNMT3A R882双突变对急性髓系白血病(AML)患者allo-HSCT预后的影响。方法 使用直接测序法检测206例接受allo-HSCT的AML患者(M_3 和使用分子靶向药物索拉菲尼的病例除外)初诊时骨髓中常见的基因突变组套(包括FLT3-ITD、DNMT3A、c-kit、CEBPA、FLT3-TKD、NPM1),回顾性分析患者的临床资料,比较各基因突变组的移植预后。结果 ①206例AML患者中男104例,女102例,中位年龄38(3~63)岁。FAB分型: M_0 6例, M_1 24例, M_2 56例, M_4 39例, M_5 63例, M_6 6例,不能分类12例。②全部206例患者根据初诊时的突变基因情况分为4组:FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁺组(A组)19例,FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁻组(B组)38例,FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁺组(C组)21例,FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁻组(D组)128例。四组间性别、年龄、初诊时白细胞计数、FAB分型、移植前疾病状态、染色体核型、供者类型、预处理方案及GVHD发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。③A组和B、C、D组比较,2年累积复发率较高[分别为(72.2±2.6)%、(38.6±0.6)%、(36.8±1.6)%、(27.8±0.1)%, P 值均 <0.05],总生存率较低[分别为(30.9±13.3)%、(67.5±7.8)%、(61.4±12.4)%、(80.1±3.7)%, P 值均 <0.05],无白血病生存率较低[分别为(11.3±10.2)%、(47.9±8.4)%、(56.8±12.5)%、(79.7±3.6)%, P 值均 <0.05]。结论 伴有FLT3-ITD与DNMT3A R882双突变的AML患者移植后累积复发率较高,总生存率和无白血病生存率较差。

【关键词】 造血干细胞移植; 白血病,髓样,急性; FLT3-ITD突变; DNMT3A R882突变

Effect of FLT3-ITD with DNMT3A R882 double-mutation on the prognosis of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Tang Shan hao^{*}, Lu Ying, Zhang Pisheng, Liu Xuhui, Du Xiaohong, Chen Dong, Sha Keya, Li Shuangyue, Cao Junjie, Chen Lieguang, Zhuang Xianxu, Pei Renzhi^{*}, Tang Xiaowen. Department of Hematology, Yinzhou People Hospital, Ningbo 315040, China.

Corresponding author: Pei Renzhi, *Email: peirz@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of FLT3-ITD and DNMT3A R882 double mutations to the prognosis of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** FLT3-ITD, DNMT3A, C-kit, CEBPA, FLT3-TKD and NPM1 mutations were detected in 206 newly diagnosed AML patients by Sanger sequencing (M_3 and those received FLT3 inhibitor were excluded). Clinical data of AML patients were retrospectively analyzed to compare the prognosis of each gene mutation group. **Results** ①Of 206 patients, 104 were male and 102 female with a median age of 38(3-63) years, including 6 cases of M_0 , 24 cases of M_1 , 56 cases of M_2 , 39 cases of M_4 , 63 cases of M_5 , 6 cases of M_6 and 12 unclassified cases. ②All 206 patients were divided into four groups according to the mutation gene at the time of diagnosis: FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁺ group (group A), FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁻ group (group B), FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁺ group (group C) and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.005

作者单位:315040 宁波,浙江省宁波市鄞州人民医院血液科(唐善浩、陆滢、张丕胜、刘旭辉、杜小红、陈冬、沙科娅、李双月、曹俊杰、陈列光、庄贤栩、裴仁治);苏州大学附属第一医院血液科(唐晓文)

通信作者:裴仁治,Email:peirz@163.com

FLT3-ITD⁻DNMT3A R882⁻ groups (group D). Gender, leukocyte count at diagnosis, chromosome karyotype, the median age, FAB classification, disease status prior to transplantation, type of donor, conditioning regimen and GVHD were not significantly different between four groups ($P>0.05$). ③The 2-year cumulative recurrence rate (CIR) of group A was significantly higher than that of other groups [group A (72.2±2.6)%, group B (38.6±0.6)%, group C (36.8±1.6)%, group D (27.8±0.1)%, respectively, $P<0.05$], while the 2-year overall survival (OS) rate and 2-year leukocyte-free survival (LFS) rate were lower than those of other groups [group A (30.9±13.3)%, (11.3±10.2)%; group B (67.5±7.8)%, (47.9±8.4)%; group C (61.4±12.4)%, (56.8±12.5)%; group D (80.1±3.7)%, (79.7±3.6)%, respectively, $P<0.05$]. **Conclusion** AML patients with FLT3-ITD and DNMT3A R882 double mutations had a very high CIR and low OS, LFS after transplantation.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, myeloid, acute; FLT3-ITD mutation; DNMT3A R882 mutation

急性髓系白血病(AML)具有较明显的异质性,基因突变导致细胞增殖、分化及凋亡途径的改变是AML的发病基础^[1]。FLT3(Fms-related tyrosine kinase 3)是Ⅲ型酪氨酸激酶受体家族成员之一,在早期造血祖细胞的增殖、分化方面起重要作用^[2]。FLT3有两个有临床意义的突变形式:近膜区的内部串联重复(internal tandem duplication, ITD)和酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)活化环内的点突变。FLT3-ITD突变在成人AML中的发生率约为30%, FLT3-ITD突变阳性AML患者通常具有外周血白细胞计数及骨髓原始细胞比例较高、临床预后差、易复发等临床特征^[3],与AML的不良预后相关^[4]。FLT3-ITD阳性AML患者allo-HSCT后3年总生存(OS)率可达58%^[5]。但FLT3-ITD阳性AML患者allo-HSCT后很快复发,生存时间较短。研究显示,FLT3-ITD突变容易诱发DNMT3A突变的产生,而且这种双突变的AML患者诱导化疗的完全缓解(CR)率明显偏低,复发率较高^[6]。在临床中,我们对于这种双突变的AML患者通常在强烈诱导化疗得到CR后尽快行allo-HSCT,争取尽量延长生存时间和改善生存质量。但这种双基因突变的AML患者能否通过allo-HSCT达到延长生存时间和改善生存质量的目的,鉴于目前对于这种基因双突变AML的移植预后情况鲜有报道,我们回顾性分析了该类患者的临床资料,报道如下。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2010年1月30日至2014年12月31日在苏州大学附属第一医院和宁波市鄞州人民医院接受allo-HSCT且保留初诊骨髓标本的AML患者206例(M_3 和使用分子靶向药物索拉菲尼的患者除外),其中男104例,女102例,中位年龄38(3~63)岁。FAB分型: M_0 6例, M_1 24例, M_2

56例, M_4 39例, M_5 63例, M_6 6例,不能分类12例。所有患者均知情同意。

2. 突变基因组套检测:患者骨髓标本采用Ficoll分离骨髓单个核细胞,采用Progma公司genomic DNA Purification Kit抽提DNA。ABI公司Hot startaq酶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条件:95℃ 5 min; 95℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 90 s, 35个循环; 72℃ 7 min。PCR产物采用ABI-3730型基因分析仪测序进行突变检测(由苏州大学附属第一医院血液病研究所完成)。

3. 化疗:所有患者入院后均接受“3+7”标准诱导方案化疗:去甲氧柔红霉素8~12 mg·m⁻²·d⁻¹第1~3天,阿糖胞苷(Ara-C)100 mg·m⁻²·d⁻¹第1~7天。诱导化疗获得CR后,对于年龄<60岁患者,予FA(氟达拉滨30 mg·m⁻²·d⁻¹第1~5天, Ara-C 1~2 g·m⁻²·d⁻¹第1~5天)或含中剂量Ara-C(1~2 g/m²每12 h 1次 第1~4天)为基础的强化方案巩固化疗1~2个疗程,有合适供者的患者行allo-HSCT;对于年龄≥60岁的患者,以含标准剂量Ara-C(75~100 mg·m⁻²·d⁻¹×5~7 d)为基础的方案巩固4~6个疗程,有合适供者的患者行allo-HSCT。复发/难治患者选用FLAG(氟达拉滨+Ara-C+G-CSF)、MAE(米托蒽醌+Ara-C+依托泊苷)等挽救性化疗方案,获得CR后如有合适供者尽快行allo-HSCT。

4. allo-HSCT:单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)采用骨髓加外周血(或脐血)干细胞移植,亲缘全相合以及无关全相合采用外周血干细胞移植。输注细胞数量:单个核细胞(6~8)×10⁸/kg, CD34⁺细胞(3~4)×10⁶/kg。16例存在重要脏器功能障碍的患者应用减低强度预处理方案,其余患者均使用改良Bu/Cy预处理方案。接受同胞HLA全相

合移植的患者使用甲氨蝶呤(MTX)联合环孢素A(CsA)预防GVHD。接受无关HLA全相合移植和haplo-HSCT的患者使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、MTX、CsA及霉酚酸酯(MMF)预防GVHD。

5. 随访:采用门诊定期随访、问卷及电话随访,随访截止至2015年12月31日。206例患者中位随访时间25(1~58)个月。随访研究终点为无白血病生存时间(LFS)及OS时间。

6. 统计学处理:四组病例临床资料的比较采用卡方检验和方差分析,OS、LFS的比较采用Kaplan-Meier法,累积复发率的比较采用R软件处理。*P*值<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 初诊时突变基因的检出情况:接受allo-HSCT的206例AML患者初诊时突变基因检出结果见表1。按突变基因检出率排序,前5位依次为FLT3-ITD⁺(12.6%),CEBPA双突变(duCEBPA)(9.7%),DNMT3A R882⁺FLT3-ITD⁺NPM1⁺(6.8%),DNMT3A R882⁺(6.8%),CEBPA单突变(siCEBPA)⁺(4.4%),其中DNMT3A中的突变点全部在R882位点,未发现DNMT3A非R882突变,其中82例患者未检出任何已知突变。

2. 基因突变情况及临床转归:将全部206例患者根据初诊时的突变基因情况分为4组:①FLT3-ITD⁺DNMT3A R882⁺组19例(A组);②FLT3-ITD⁺DNMT3A R882⁻组38例(B组);③FLT3-ITD⁻DNMT3A R882⁺组21例(C组);④FLT3-ITD⁻DNMT3A R882⁻组128例(D组)。截至随访终点,A组有12例(63.2%)复发,12例(63.2%)死亡,其中5例(26.3%)死于疾病复发,4例(21.1%)死于重度GVHD,2例(10.5%)死于重症感染,1例(5.3%)死于意外事故;B组有14例(36.8%)复发,13例(34.2%)死亡,其中6例(15.8%)死于疾病复发,3例(7.9%)死于重症感染,3例(7.9%)死于重度GVHD,1例(2.6%)死于重症肝炎;C组有6例(28.6%)复发,6例(28.6%)死亡,其中4例(19.0%)死于疾病复发,2例(9.5%)死于重度GVHD;D组有26例(20.0%)复发,28例(21.5%)死亡,其中15例(11.7%)死于疾病复发,6例(4.7%)死于重症感染,4例(3.1%)死于重度GVHD,2例(1.6%)死于重症肝炎,1例(0.8%)死于全身脏器功能衰竭。各组性别、年龄、初诊时白细胞计数、FAB分型、移植前疾病状态、染色体核

表1 接受allo-HSCT的206例AML患者初诊时突变基因的检出情况

基因突变	例数(%)
FLT3-ITD	26(12.6)
duCEBPA	20(9.7)
DNMT3A R882+FLT3-ITD+NPM1	14(6.8)
DNMT3A R882	14(6.8)
siCEBPA	9(4.4)
FLT3-ITD+NPM1	7(3.4)
FLT3-ITD+duCEBPA	4(1.9)
FLT3-TKD	4(1.9)
DNMT3A R882+FLT3-ITD	4(1.9)
c-kit	3(1.5)
NPM1	3(1.5)
duCEBPA+c-kit	2(1.0)
DNMT3A R882+NPM1	2(1.0)
siCEBPA+NPM1	2(1.0)
DNMT3A R882+NPM1+ FLT3-TKD	2(1.0)
FLT3-ITD+siCEBPA	1(0.5)
duCEBPA+ FLT3-TKD	1(0.5)
NPM1+ c-kit	1(0.5)
DNMT3A R882+ FLT3-TKD	1(0.5)
FLT3-TKD+ NPM1	1(0.5)
DNMT3A R882+NPM1+siCEBPA	1(0.5)
DNMT3A R882+FLT3-ITD+NMP1+c-kit	1(0.5)
DNMT3AR882+NPM1+siCEBPA+FLT3-TKD	1(0.5)
阴性组	82(39.8)

注:duCEBPA:双突变CEBPA;siCEBPA:单突变CEBPA;阴性组:未检出任何已知突变

型、供者类型、预处理方案及GVHD发生率差异无统计学意义(表2)。

3. 伴有FLT3-ITD及DNMT3A R882双突变AML患者的临床特征:FLT3-ITD⁺DNMT3A R882⁺组共19例,初诊时中位WBC 38.0(10.8~279.0)×10⁹/L;FAB分型:M₂5例,M₄4例,M₅8例,不能分类2例;18例染色体核型正常,1例染色体核型为47,XY,+21[3]/46,XY[7];除4例为FLT3-ITD+DNMT3A R882双突变外,14例合并NPM1突变(FLT3-ITD+DNMT3A R882+NPM1),1例合并NPM1+c-kit突变(FLT3-ITD+DNMT3A R882+NPM1+c-kit);第1疗程诱导化疗达CR的有10例;移植前状态:CR₁14例,CR₂5例;allo-HSCT后2例患者发生Ⅲ度急性GVHD,1例发生Ⅳ度急性GVHD。allo-HSCT后6个月内复发7例,12个月内复发9例。allo-HSCT后6个月内死亡5例,1年内死亡9例。

表 2 不同基因突变急性髓系白血病患者的临床资料

指标	A 组 (19 例)	B 组 (38 例)	C 组 (21 例)	D 组 (128 例)	统计量	P 值
性别(例,男/女)	8/11	15/23	7/14	74/54	7.598(χ^2 值)	0.055
年龄[岁, M(范围)]	41 (21~59)	40 (15~58)	47 (27~60)	35 (15~57)	1.703(F 值)	0.087
初诊 WBC [$\times 10^9/L$, M(范围)]	38.0 (10.8~279.0)	35.0 (1.0~403.0)	30.0 (1.9~121.0)	13.0 (0.7~307.0)	2.069(F 值)	0.051
FAB 分型(例)					20.388(χ^2 值)	0.311
M ₀	0	2	0	4		
M ₁	0	3	0	21		
M ₂	5	9	7	35		
M ₄	4	9	4	22		
M ₅	8	12	10	33		
M ₆	0	0	0	6		
未分类	2	3	0	7		
移植前疾病状态(例)					1.680(χ^2 值)	0.641
CR ₁	14	27	18	98		
\geq CR ₂	5	11	3	30		
染色体核型(例)					7.713(χ^2 值)	0.052
中危	19	35	20	105		
高危	0	3	1	23		
供者类型(例)					1.261(χ^2 值)	0.738
全相合	11	23	14	87		
单倍型	8	15	7	41		
预处理方案(例)					0.390(χ^2 值)	0.942
改良 Bu/Cy	17	35	19	119		
RIC	2	3	2	9		
急性 GVHD(例)					0.223(χ^2 值)	0.974
I+II 度	4	11	5	31		
III+IV 度	3	6	3	16		
慢性 GVHD(例)					0.488(χ^2 值)	0.921
局限型	3	5	2	16		
广泛型	1	4	1	9		

注: A 组: FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁺; B 组: FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁻; C 组: FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁺; D 组: FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁻。CR: 完全缓解; CR₁: 第 1 次完全缓解; \geq CR₂: 第 2 次及以上完全缓解。Bu/Cy: 白消安+环磷酰胺; RIC: 减轻强度预处理

4. 各基因突变组复发及生存比较: A 组 2 年累积复发率 [(72.2±2.6)%] 高于 B 组 [(38.6±0.6)%]、C 组 [(36.8±1.6)%] ($P=0.018$, $P=0.026$), 2 年 OS 率 [(30.9±13.3)%] 低于 B 组 [(67.5±7.8)%]、C 组 [(61.4±12.4)%] ($\chi^2=6.704$, $P=0.010$; $\chi^2=4.860$, $P=0.027$), 2 年 LFS 率 [(11.3±10.20)%] 亦低于 B 组 [(47.9±8.4)%]、C 组 [(56.8±12.5)%] ($\chi^2=4.926$, $P=0.026$; $\chi^2=6.469$, $P=0.011$)。B 组、C 组的 2 年累积复发率均高于 D 组 [(38.6±0.6)% 对 (27.8±0.1)%], $P=0.032$; (36.8±1.6)% 对 (27.8±0.1)%], $P=0.044$], 2 年 OS 率低于 D 组 [(67.5±7.8)% 对 (80.1±3.7)%], $\chi^2=4.606$, $P=0.032$; (61.4±12.4)% 对 (80.1±3.7)%], $\chi^2=4.301$, $P=0.044$], LFS 率亦低于 D 组 [(47.9±8.4)% 对 (79.7±3.6)%], $\chi^2=17.605$, $P<0.001$; (56.8±12.5)% 对 (79.7±3.6)%], $\chi^2=5.538$, $P=$

0.019]。各组生存及复发曲线见图 1。

讨 论

FLT3-ITD 和 DNMT3AR882 都是 AML 预后不良的因素, allo-HSCT 可以改善分别伴有这两种基因突变的 AML 的预后^[7-8], 然而 allo-HSCT 是否可以改善伴有 FLT3-ITD 和 DNMT3AR882 双突变的 AML 的预后, 目前鲜有报道。为此我们分析了 19 例接受过 allo-HSCT 的双突变的 AML 患者的临床资料, 发现双突变组移植后无论 OS 率还是 LFS 率均较低, 而累积复发率率高, 移植预后恶劣。

FLT3 是 III 型酪氨酸激酶受体家族成员之一, 在早期造血祖细胞的增殖、分化方面起重要的作用, 具有 FLT3-ITD 突变的 AML 临床预后较差^[9]。FLT3-ITD 阳性 AML 患者诱导化疗 CR 率与 FLT3-

ITD 阴性 AML 患者相似^[10],但获得 CR 后即使给予高剂量 Ara-C 巩固化疗也易发生早期复发^[11]。Lin 等^[7]报道,伴有 FLT3-ITD 阳性 AML 患者接受 allo-HSCT 后可以获得与 FLT3-ITD 阴性 AML 患者相似的 OS 率,不接受 allo-HSCT 者 OS 时间明显缩短。然而 Ahn 等^[12]报道,FLT3-ITD 阳性组 AML 患者的移植预后较 FLT3-ITD 阴性组差。本研究结果也提示 FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁻ 组移植后 2 年 OS 率及 LFS 率均低于 FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁻ 组,2 年累积复发率高于 FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁻ 组。可见 FLT3-ITD 突变是 AML 预后不良的指标。

DNMT3A 是近年来在 AML 患者中新发现的基因突变。DNMT3A 阳性提示 AML 预后不良^[13]。以往研究结果显示,诱导化疗获得 CR 后桥接 allo-HSCT DNMT3A 阳性 AML 患者的 3 年 OS 率、无病生存率优于强化巩固化疗组^[8]。Ribeiro 等^[14]研究显示, DNMT3A 是 AML 不良预后的独立因素。

DNMT3A 的热点突变是 R882,少部分还包括移码突变、无义突变等,这些非 R882 突变的临床预后与 R882 突变存在差异, Gaidzik 等^[15]报道 R882 突变和非 R882 突变有相反的临床预后, R882 突变提示较低的无复发生存率,然而非 R882 突变提示更好的 OS 率。Ahn 等^[12]比较了 DNMT3A R882 阳性组和非 R882 DNMT3A 组及野生型 DNMT3A 三组患者 allo-HSCT 后的预后情况,发现 DNMT3A R882 阳性组与另外两组比较, allo-HSCT 后 5 年 OS 率、无事件生存率较低,复发率较高。本研究 DNMT3A R882 阳性组 (C 组) 与 DNMT3A R882 阴性组 (D 组) 比较, allo-HSCT 后 2 年 OS 率及 LFS 率较低, 2 年累积复发率较高。R882 位点突变导致 AML 不良预后的具体机制尚不清楚,可能的原因是 DNMT3A R882 对 DNA 甲基化转移酶的抑制作用

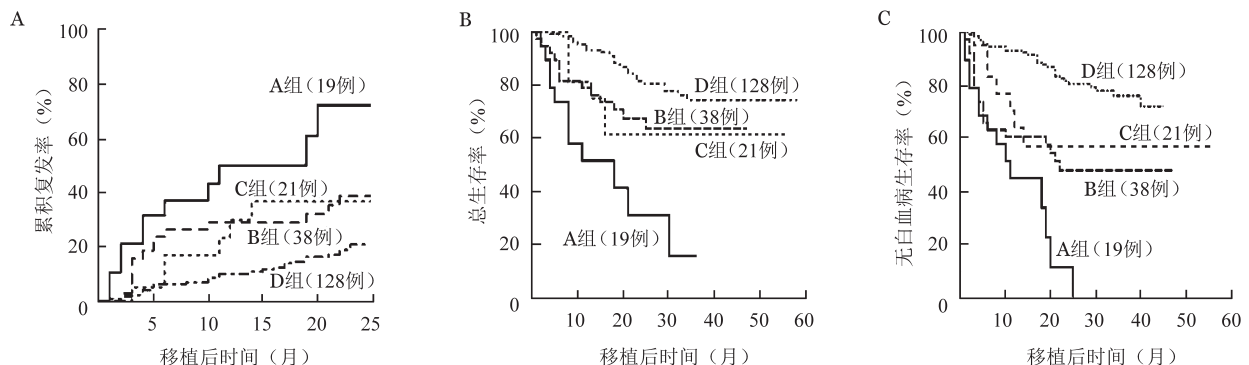
更强^[16]。

FLT3-ITD 阳性 AML 患者中 DNMT3A 突变的检出率明显增高,有报道显示在白血病复发时,表观遗传学修饰基因突变 (DNMT3A) 容易诱发 FLT3-ITD 突变^[17];还有报道 FLT3-ITD 阳性 AML 患者中 DNMT3A 突变的检出率达 41.7%,而 FLT3-ITD 阴性 AML 患者中 DNMT3A 突变的检出率只有 23.7%,而且这种双突变 AML 患者诱导化疗的 CR 率明显偏低,复发率较高, allo-HSCT 的疗效也很差^[3]。Ahn 等^[12]对 115 例诱导化疗获 CR 后桥接 allo-HSCT 的 AML 患者进行了回顾性研究 (其中伴有 DNMT3A R882 和 FLT3-ITD 双突变 11 例),结果显示 DNMT3A R882 和 FLT3-ITD 双突变是 AML 患者移植后不良预后的独立因素,相比其他突变,这种双突变患者移植后的 5 年 OS 率 (9.1%)、无事件生存率 (9.1%) 明显降低,复发率 (81.8%) 明显升高。本研究中 FLT3-ITD 和 DNMT3A R882 双突变 AML 患者移植后 2 年 OS 率、LFS 率、累积复发率分别为 (30.9±13.3)%、(11.3±10.2)%、(72.2±2.6)% , 相比 FLT3-ITD 和 DNMT3A R882 单突变组差异有统计学意义。

综上所述,本研究显示,伴有 FLT3-ITD 和 DNMT3A R882 双突变的 AML 患者 allo-HSCT 后 2 年累积复发率偏高、OS 率和 LFS 率偏低,有待扩大样本量、延长随访时间继续进行探索。

参考文献

[1] Wiseman DH. Donor cell leukemia: a review [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17 (6):771- 789. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.010.
 [2] Volpe G, Clarke M, Garcia P, et al. Regulation of the flt3 gene in haematopoietic stem and early progenitor cells [J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0138257. DOI: 10.1371/journal.pone.0138257.



A 组: FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁺; B 组: FLT3-ITD⁺ DNMT3A R882⁻; C 组: FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁺; D 组: FLT3-ITD⁻ DNMT3A R882⁻

图1 FLT3-ITD 与 DNMT3A R882 双突变对急性髓系白血病 allo-HSCT 后复发(A)、总生存(B)和无白血病生存(C)的影响

- [3] Govedarovic N, Marjanovic G. Frequency and prognostic impact of FLT3/ITD mutation in patients with acute myeloid leukaemia[J]. J BUON, 2011, 16(1):108-111.
- [4] 林冬,魏辉,王迎,等. FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病的临床特征和预后因素[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(12): 1017-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.001.
- [5] 杨贞,田斌,徐杨,等. 异基因造血干细胞移植治疗Fms样酪氨酸激酶3基因内部串联重复(FLT3-ITD)阳性的急性髓系白血病的疗效分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 94-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.02.005.
- [6] Marková J, Michková P, Burčková K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia[J]. Eur J Haematol, 2012, 88(2):128-135. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01716.x.
- [7] Lin PH, Lin CC, Yang HI, et al. Prognostic impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with internal tandem duplication of FLT3[J]. Leuk Res, 2013, 37(3): 287-292. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.10.005.
- [8] Xu Y, Sun Y, Shen H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation could improve survival of cytogenetically normal adult acute myeloid leukemia patients with DNMT3A mutations[J]. Am J Hematol, 2015, 90(11):992-997. DOI: 10.1002/ajh.24135.
- [9] Wu X, Feng X, Zhao X, et al. Prognostic significance of FLT3-ITD in pediatric acute myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 420(1-2):121-128. DOI: 10.1007/s11010-016-2775-1.
- [10] 叶丽,纪濛濛,孙自敏. 急性髓系白血病FLT3基因突变的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2):322-327.
- [11] Kim YK, Kim HN, Lee SR, et al. Prognostic significance of nucleophosmin mutations and FLT3 internal tandem duplication in adult patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. Korean J Hematol, 2010, 45(1):36-45. DOI: 10.5045/kjh.2010.45.1.36.
- [12] Ahn JS, Kim HJ, Kim YK, et al. DNMT3A R882 mutation with flt3- itd positivity is an extremely poor prognostic factor in patients with normal- karyotype acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1):61-70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.030.
- [13] Yuan XQ, Peng L, Zeng WJ, et al. DNMT3A R882 mutations predict a poor prognosis in AML: a Meta-analysis from 4474 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18):e3519. DOI: 10.1097/MD.0000000000003519.
- [14] Ribeiro AF, Pratcorona M, Erpelinck- Verschuereen C, et al. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2012, 119(24):5824-5831. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367961.
- [15] Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, et al. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG)[J]. Blood, 2013, 121(23):4769-4777. DOI: 10.1182/blood-2012-10-461624.
- [16] Russler- Germain DA, Spencer DH, Young MA, et al. The R882H DNMT3A mutation associated with AML dominantly inhibits wild- type DNMT3A by blocking its ability to form active tetramers[J]. Cancer Cell, 2014, 25(4):442-454. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.02.010.
- [17] Wakita S, Yamaguchi H, Omori I, et al. Mutations of the epigenetics- modifying gene (DNMT3a, TET2, IDH1/2) at diagnosis may induce FLT3-ITD at relapse in de novo acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(5):1044-1052. DOI: 10.1038/leu.2012.317.

(收稿日期:2018-02-05)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部