

异基因造血干细胞移植治疗伴MLL基因重排急性髓系白血病47例预后分析

蒋淑慧 侯畅 陈楠 陈思帆 仇惠英 徐杨 陈苏宁 吴德沛

【摘要】目的 研究混合谱系白血病(MLL)基因重排阳性急性髓系白血病(AML)患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的预后特点。**方法** 回顾性分析2009年9月至2016年5月于苏州大学附属第一医院行allo-HSCT的47例MLL基因重排阳性AML患者的临床资料。**结果** 全部47例MLL重排阳性AML患者中男24例,女23例,中位年龄30(15~58)岁,M₄/M₅共36例(76.6%)。移植后2年总生存(OS)率为(64.4±8.4)%,无病生存(DFS)率为(47.3±9.3)%,复发率为41.0%,移植相关死亡率为17.9%。45例患者检出11q23易位,2例染色体核型正常患者检出MLL部分串联重复。t(6;11)组(16例)、t(9;11)组(15例)、其他类型组(16例)的2年OS率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.509, P = 0.472$)。多因素分析显示,移植时年龄>45岁是影响OS的独立危险因素[HR = 4.454 (95%CI 1.314 ~ 15.099), P = 0.016],移植前MRD阳性是影响患者DFS[HR = 4.236(95%CI 1.238 ~ 14.495), P = 0.021]、复发[HR = 5.491(95%CI 1.371 ~ 21.995), P = 0.016]的独立不良预后因素,移植前疾病处于非CR状态患者移植相关死亡风险增高[HR = 10.370(95%CI 1.043 ~ 103.110), P = 0.046]。**结论** 移植时年龄>45岁、移植前疾病处于非CR状态、移植前MRD阳性为影响allo-HSCT治疗MLL基因重排阳性AML患者预后的危险因素。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 混合谱系白血病; 异基因造血干细胞移植; 预后

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0902800);国家自然科学基金(81470346);江苏省自然科学基金(BK20171205);江苏省创新能力建设专项(BM2015004)

Prognostic analysis of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in 47 patients with acute myeloid leukemia and MLL rearrangement Jiang Shuhui, Hou Chang, Chen Nan, Chen Sifan, Qiu Huiying, Xu Yang, Chen Suning, Wu Depei. 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, Institute of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prognosis of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT) for patients with acute myeloid leukemia and MLL rearrangement. **Methods** From September 2009 to May 2016, the clinical data of 47 patients with MLL-rearranged AML undergoing allo-HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University were retrospectively analyzed. **Results** Among 47 MLL-rearranged AML patients, 24 were male and 23 female. The median age was 30 (15-58) years old. There are 36 (76%) patients were FAB-types M4/M5. Two-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), relapse incidence and transplant-related mortality (TRM) were (64.4±8.4)%, (47.3±9.3)%, 41.0% and 17.9%, respectively. Of them, 45 patients were detected with 11q23 translocations, and 2 patients with normal karyotype were MLL partial tandem duplication. According to different chromosome karyotype, 47 patients were divided into three groups: 16 cases of t(6;11), 15 cases of t(9;11) and 16 cases of other types. Overall survival was compared between the three groups, there was no significant difference ($\chi^2 = 1.509, P = 0.472$). On multivariate analysis, independent risk factor on OS was transplant age > 45 years [HR = 4.454(95%CI 1.314-15.099), P = 0.016]. The multivariate analysis also confirmed

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.006

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血实验室;血液学协同创新中心;苏州大学造血干细胞移植研究所

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

the higher TRM in patients at non-CR state when transplanted [$HR = 10.370(95\%CI 1.043-103.110)$, $P = 0.046$]. Positive minimal residual disease (MRD) before transplantation was a negative prognostic factor on DFS [$HR = 4.236(95\% CI 1.238-14.495)$, $P = 0.021$] and relapse incidence (RI) [$HR = 5.491(95\% CI 1.371-21.995)$, $P = 0.016$]. **Conclusion** Transplant age (>45 years), allo-HSCT in non-CR state and positive MRD before transplantation were negative prognostic factors in allo-HSCT for MLL-rearranged AML patients.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Mixed lineage leukemia; Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation; Prognosis

Fund program: National Key Research and Development Program of China(2016YFC0902800); National Natural Science Foundation of China(81470346); Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20171205); Jiangsu Provincial Special Program of Innovation Capability (BM2015004)

混合谱系白血病(MLL)基因位于11号染色体长臂2区3带(11q23)。目前研究发现,各种新发恶性血液病及拓扑异构酶II抑制剂治疗相关白血病中多见MLL基因重排^[1-2],在成人急性髓系白血病(AML)中的发生率较约5%^[3]。MLL基因重排包括易位、缺失、重复等,其中易位达70多种^[4]。伴MLL基因重排的AML患者大多对常规化疗不敏感、复发率较高、长期生存率较低^[5]。2017年欧洲白血病网(ELN)对成人AML的诊断与治疗作出推荐,将t(9;11)(p21.3;q23.3)归为遗传学中等风险组,而涉及其他11q23易位的均归为遗传学不良风险组,伴不良遗传学特征的AML均应在获得完全缓解(CR)后尽早行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)以改善预后^[6]。本研究对2009年9月至2016年5月期间47例接受allo-HSCT的MLL基因重排阳性AML患者进行回顾性分析并探讨预后影响因素。

病例与方法

1. 病例与诊断:2009年9月至2016年5月于我院行allo-HSCT的47例伴MLL基因重排AML患者纳入研究。其中男24例,女23例,中位年龄30(15~58)岁。诊断符合WHO(2016)标准,包括M₀ 2例、M₁ 3例、M₂ 5例、M₄ 9例、M₅ 27例、未分类1例。

2. 治疗方案:根据患者病情给予以IA、DA方案为主的诱导缓解治疗。IA方案:阿糖胞苷(Ara-C)100~200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天;去甲氧柔红霉素12 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天。DA方案:Ara-C 100~200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天;柔红霉素45 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天。达CR的患者采用中大剂量Ara-C单药或联合蒽环/蒽醌类方案巩固治疗。部分缓解(PR)或未缓解(NR)的患者接受地西他滨联合预激方案再诱导。所有患者均行allo-HSCT,预处理方案:

Bu/Cy(白消安+环磷酰胺)方案44例,NR患者中1例采用CLAG(克拉屈滨+Ara-C+G-CSF)+Bu/Cy方案,1例采用TBI/Cy(全身照射+Cy)方案。HLA全相合者使用环孢素A(CsA)联合短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD,HLA不全相合者采用CsA、霉酚酸酯(MMF)联合短程MTX预防GVHD,并加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。中性粒细胞绝对计数(ANC)≥0.5×10⁹/L持续3d以上为粒细胞植活,PLT≥20×10⁹/L持续7d且脱离血小板输注为血小板植活^[7]。移植后30d行骨髓细胞形态学分析、微小残留病(MRD)检测、短串联重复序列(STR)检测等检查评估造血干细胞植入及造血恢复情况。

3. 随访:采用门诊、电话等方式进行随访。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至死亡或末次随访的时间。无病生存(DFS)时间:造血干细胞回输至疾病进展或死亡或末次随访的时间。复发时间:造血干细胞回输至疾病复发或末次随访的时间。中位随访时间为19(3~73)个月,随访截止时间为2017年2月10日。

4. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行数据分析。生存分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验,应用Cox比例风险模型进行单、多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:全部47例MLL重排阳性AML患者中,20例(42.6%)初诊WBC≥30×10⁹/L,27例(57.4%)初诊WBC<30×10⁹/L。共34例患者接受Sanger测序,检出FLT3-ITD阳性4例、FLT3-TKD阳性1例、CEBPA单突变2例、DNMT3A突变1例。15例患者接受二代高通量测序,检出FLT3-ITD阳性3例、FLT3-TKD阳性3例、CEBPA单突变2例、DNMT3A突变2例、NRAS突变2例、KRAS突变2

例、EP300 突变 2 例、TP63 突变 1 例、IDH2 突变 1 例。45 例患者检出 11q23 易位, 2 例染色体核型正常患者检出 MLL 部分串联重复。按染色体核型不同分为三组: t(6;11) 组 16 例, t(9;11) 组 15 例, 其他类型 16 例[包括 t(11;19) 9 例, t(10;11) 2 例, t(11;17) 2 例, t(11;22) 1 例, 正常核型 2 例]。

2. 诱导化疗缓解率: 47 例 MLL 重排阳性 AML 患者中, 1 个疗程获 CR 27 例, 2 个及以上疗程获 CR 14 例, 总缓解率为 87.2%(41/47)。后续予以中大剂量 Ara-C 单药或联合蒽环/蒽醌类方案巩固治疗, 巩固疗程中位数为 1(0~3), 其中保持 CR 者 34 例, 7 例出现复发(经地西他滨联合预激方案再诱导化疗达 CR, 4 例、PR 1 例、NR 2 例)。诱导化疗未达 CR 的 6 例患者中, 2 例分别经 3、4 个疗程化疗达 PR, 4 例患者经多个疗程化疗仍为 NR。

3. 移植特征: 移植前疾病状态: CR 38 例, PR 3 例, NR 6 例。主要移植特征见表 1。回输单个核细胞(MNC)及 CD34⁺造血干/祖细胞的中位数分别为 9.87 (1.28~21.10) × 10⁸/kg、4.06 (1.90~6.77) × 10⁶/kg, 粒细胞植入中位时间为 12(10~18)d、血小板植入中位时间为 12(8~33)d。移植后 3 个月内 27 例(57%)患者发生急性 GVHD, 其中 I、II、III、IV 度分别为 7 例(15%)、12 例(25%)、2 例(4%)、6 例(13%)。移植 3 个月后 23 例(49%)患者发生慢性 GVHD, 其中局限型慢性 GVHD 16 例(34%)(皮肤 7 例, 肝脏 2 例, 皮肤+肝脏 2 例, 皮肤+口腔 1 例, 肠道 1 例, 肝脏+肺 1 例, 皮肤+肝脏+肺 1 例, 皮肤+肝脏+口腔 1 例), 广泛型慢性 GVHD 7 例(15%)。6 例移植前 NR 患者中 1 例因肺部真菌感染、多器官功能衰竭于 +15 d 死亡, 1 例因 III 度急性 GVHD 于 +40 d 死亡, 2 例因肝脏慢性 GVHD、肝功能衰竭于移植后 3 个月死亡。

4. 生存分析: 截止到 2017 年 2 月 10 日, 47 例 MLL 重排阳性 AML 患者中 31 例存活, 16 例死亡。2 年 OS 率为 (64.4±8.4)%, 2 年 DFS 率为 (47.3±9.3)%, 2 年复发率为 41.0%, 2 年移植相关死亡率 (TRM) 为 17.9%。将可能影响预后的相关指标纳入 Cox 单因素分析: 移植前疾病处于非 CR 状态、女性供者、移植前 MRD 阳性为影响患者 OS [HR = 5.135 (95%CI 1.552~16.983), P = 0.007; HR = 5.095 (95%CI 1.148~22.613), P = 0.032; HR = 2.635 (95%CI 0.891~7.792), P = 0.080] 及 DFS [HR = 3.572 (95%CI 1.189~10.732), P = 0.023; HR = 3.816 (95%CI 1.103~13.196), P = 0.034; HR = 4.461 (95%CI

表 1 47 例 MLL 重排阳性急性髓系白血病患者移植特征

移植特征	结果例(%)
移植类型	
HLA 全相合	22(46.8)
HLA 不全相合	25(53.2)
移植时年龄	
≤45 岁	39(83.0)
>45 岁	8(17.0)
移植前疾病状态	
CR	38(80.8)
PR	3(6.4)
NR	6(12.8)
移植前 MRD	
阳性	24(51.1)
阴性	23(48.9)
供者性别	
男	28(59.6)
女	19(40.4)
预处理方案	
Bu/Cy	44(93.6)
TBI/Cy	3(6.4)
造血干细胞来源	
骨髓	1(2.0)
外周血	21(45.0)
外周血+脐血	4(8.5)
骨髓+脐血	4(8.5)
骨髓+外周血	8(17.0)
骨髓+外周血+脐血	9(19.0)
ATG/ALG 使用	
是	25(53.2)
否	22(46.8)
GVHD 预防方案	
CsA+MTX	16(34.0)
CsA+MMF+MTX	31(66.0)
巨细胞病毒感染	
有	7(14.9)
无	40(85.1)
EB 病毒感染	
有	3(6.4)
无	44(93.6)
出血性膀胱炎	
有	7(14.9)
无	40(85.1)

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NR: 未缓解; MRD: 微小残留病; Bu: 白消安; Cy: 环磷酰胺; TBI: 全身照射; CsA: 环孢素 A; MTX: 甲氨蝶呤; MMF: 霉酚酸酯; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白; ALG: 抗淋巴细胞球蛋白

1.534~12.976), P = 0.006] 的预后不良因素, 而移植时年龄 > 45 岁、移植前疾病处于非 CR 状态、移植前 MRD 阳性分别为影响 OS [HR = 2.775 (95%CI 0.927~8.310), P = 0.068]、TRM [HR = 21.057 (95%CI 2.341~189.432), P = 0.007]、复发 [HR = 3.622 (95%CI 1.051~12.485), P = 0.042] 的预后不良因

素。移植类型(HLA 是否全相合)、初诊 WBC 是否 $\geq 30 \times 10^9/L$ 对患者生存的影响无统计学意义。按染色体核型分组,三组 OS 曲线比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.509, P = 0.472$) (图 1)。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的预后因素(移植年龄、供者性别、移植前疾病状态、移植前 MRD)纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,结果表明:移植年龄 > 45 岁是影响患者 OS [$HR = 4.454$ (95% CI 1.314 ~ 15.099), $P = 0.016$] 的独立危险因素,移植前 MRD 阳性是影响患者 DFS [$HR = 4.236$ (95% CI 1.238 ~ 14.495), $P = 0.021$]、复发 [$HR = 5.491$ (95% CI 1.371 ~ 21.995), $P = 0.016$] 的独立预后不良因素,移植前疾病处于非 CR 状态者移植相关死亡风险增高 [$HR = 10.370$ (95% CI 1.043 ~ 103.110), $P = 0.046$]。详见表 2。

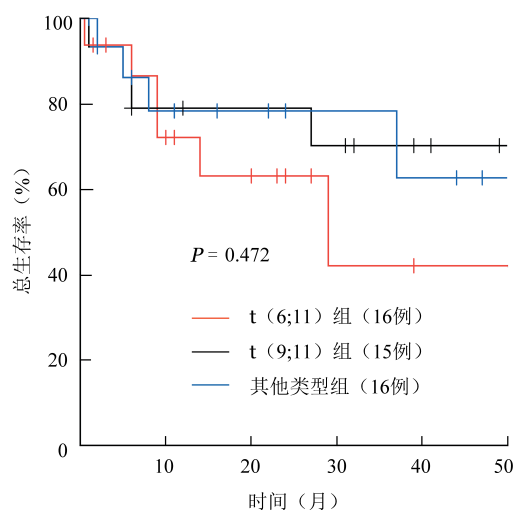


图 1 不同类型 MLL 基因重排急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后生存曲线

讨 论

MLL 基因所编码的野生型蛋白能正向调控早期胚胎发育和造血过程,其结构中包含具有甲基化转移酶活性的 SET 区,可甲基化组蛋白 H3K4,从而激活下游 HOX 基因的转录^[8]。MLL 基因通常在其断裂点簇区发生易位断点,其 5' 端与伙伴基因融合,产生融合蛋白。MLL 融合蛋白因缺失 SET 区而不能甲基化 H3K4,导致 HOX 基因表达异常,从而诱发白血病^[9]。近年来,MLL 相关白血病表现观遗传学的研究还揭示了染色质重塑、组蛋白修饰在 MLL 融合蛋白介导的白血病发生中的重要作用^[10]。

11q23/MLL 基因重排是影响预后的重要因素。MLL 重排阳性 AML 中最常见的染色体易位有 t(9;11)、t(6;11)、t(11;19)、t(10;11)。t(9;11)/MLL-AF9

表 2 影响 MLL 基因重排 AML 患者生存的多因素分析结果

预后因素	P 值	HR(95%CI)
总生存		
移植时年龄 > 45 岁	0.016	4.454(1.314 ~ 15.099)
移植前非 CR	0.087	3.173(0.844 ~ 11.929)
移植前 MRD(+)	0.122	2.828(0.757 ~ 10.559)
无病生存		
移植时年龄 > 45 岁	0.073	2.812(0.910 ~ 8.693)
移植前非 CR	0.372	1.704(0.529 ~ 5.487)
移植前 MRD(+)	0.021	4.236(1.238 ~ 14.495)
复发		
移植时年龄 > 45 岁	0.051	3.786(0.995 ~ 14.413)
移植前非 CR	0.427	0.422(0.050 ~ 3.542)
移植前 MRD(+)	0.016	5.491(1.371 ~ 21.995)
移植时相关死亡		
移植时年龄 > 45 岁	0.813	1.304(0.144 ~ 11.805)
移植前非 CR	0.046	10.370(1.043 ~ 103.110)
移植前 MRD(+)	0.486	2.329(0.215 ~ 25.182)

注:MLL:混合谱系白血病;AML:急性髓系白血病;MRD:微小残留病;CR:完全缓解

被列为预后中危组,其他 t(v;11q23) 归为预后高危组。其中 t(6;11)/MLL-AF6 被证实预后最差,其机制可能在于 MLL-AF6 除通过组成性自缢合或与 DOT1L 合作从而激活异常基因表达途径外,还能通过在细胞核内保留 AF6 蛋白来增强 RAS 途径的活性^[11]。本研究 t(6;11)、t(9;11) 和其他类型组 OS 率比较差异无统计学意义 ($P = 0.472$),可能的原因是 allo-HSCT 克服了 MLL 基因重排对预后的影响。以往研究显示,成人 11q23/MLL 与单核细胞白血病高度相关^[12-13]。本组病例中 M₄/M₅ 占 57%,与文献^[12-13] 结果一致。以往研究显示,MLL 重排阳性 AML 突变类型主要为 RAS 通路成员^[14]。本组共 2 例患者检出 KRAS 突变,2 例患者检出 NRAS 突变。FLT3-ITD 突变是 AML 患者独立的预后不良指标,在 MLL 重排阳性 AML 患者中的检出率约为 8%^[15]。本组病例中共 4 例患者检出 FLT3-ITD 突变,因例数较少,未进行统计学分析。

目前,11q23/MLL 重排阳性 AML 患者的治疗仍以化疗和 allo-HSCT 为主。Krauter 等^[16] 报道 49 例 MLL 重排阳性 AML 患者获 CR₁ 后行 allo-HSCT,与 79 例未接受移植患者比较,除 t(6;11) 核型组外,移植组均表现出更好的预后。Chen 等^[17] 报道的 39 例(24 例为 CR₁) MLL 重排阳性 AML 患者接受 allo-HSCT 与 55 例单纯化疗组相比,5 年 OS 率更高(39% 对 13%)。本研究中所有患者均行 allo-HSCT。多

因素分析显示:移植时年龄 > 45 岁、移植前MRD阳性分别是影响患者OS、DFS的独立危险因素,移植前MRD阳性患者复发率较高,移植前疾病处于非CR状态患者移植相关死亡率较高。目前研究热点主要针对目的基因转录和信号转导通路的靶向治疗。DOT1L是唯一已知的组蛋白H3-赖氨酸79(H3K79)甲基转移酶,已被证实对MLL基因重排白血病细胞的存活和增殖至关重要^[18]。目前已经开发了EPZ004777和EPZ-5676等选择性DOT1L抑制剂,后者被用于进一步的药物研发,拟进行治疗成人MLL基因重排急性白血病的I期临床试验^[18-19]。此外,靶向RAS通路是t(6;11)核型患者的新型潜在治疗策略^[11]。蛋白质精氨酸甲基转移酶1(PRMT1)、HOX、MEIS1等基因有望成为治疗MLL基因重排白血病新的靶点^[8]。

综上所述,本研究结果显示,allo-HSCT是治疗11q23/MLL重排阳性AML的有效方法。移植时 > 45 岁、移植前疾病处于非CR状态、移植前MRD阳性是影响allo-HSCT治疗MLL重排阳性AML患者预后的危险因素。

参考文献

- [1] Hayette S, Cornillet-Lefebvre P, Tigaud I, et al. AF4p12, a human homologue to the furry gene of Drosophila, as a novel MLL fusion partner [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (15):6521-6525. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1325.
- [2] Libura J, Slater DJ, Felix CA, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia-like MLL rearrangements are induced by etoposide in primary human CD34+ cells and remain stable after clonal expansion [J]. *Blood*, 2005, 105 (5):2124-2131. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2683.
- [3] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. *Blood*, 2010, 116 (3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
- [4] Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013 [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (11): 2165-2176. DOI: 10.1038/leu.2013.135.
- [5] Gole B, Wiesmüller L. Leukemogenic rearrangements at the mixed lineage leukemia gene (MLL) - multiple rather than a single mechanism [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3:41. DOI: 10.3389/fcell.2015.00041.
- [6] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129 (4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [7] Gordon MY, Blackett NM. Reconstruction of the hematopoietic system after stem cell transplantation [J]. *Cell Transplant*, 1998, 7(4):339-344.
- [8] Tamai H, Inokuchi K. 11q23/MLL acute leukemia: update of clinical aspects [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2010, 50 (2):91-98. DOI: 10.3960/jslrt.50.91.
- [9] Poppe B, Vandesompele J, Schoch C, et al. Expression analyses identify MLL as a prominent target of 11q23 amplification and support an etiologic role for MLL gain of function in myeloid malignancies [J]. *Blood*, 2004, 103 (1):229-235. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2163.
- [10] Zhang Y, Chen A, Yan XM, et al. Disordered epigenetic regulation in MLL-related leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96 (4): 428-437. DOI: 10.1007/s12185-012-1180-0.
- [11] Manara E, Baron E, Tregnago C, et al. MLL- AF6 fusion oncogene sequesters AF6 into the nucleus to trigger RAS activation in myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124 (2):263-272. DOI: 10.1182/blood-2013-09-525741.
- [12] Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H, et al. Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87 (2): 195-202. DOI: 10.1007/s12185-008-0034-2.
- [13] 洪佳琼, 岳春燕, 朱阳敏, 等. 79例11q23/MLL基因重排阳性成人急性髓系白血病的临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (8): 702-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.014.
- [14] Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, et al. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (9):1536-1542. DOI: 10.1038/sj.leu.2403870.
- [15] Libura M, Asnafi V, Tu A, et al. FLT3 and MLL intragenic abnormalities in AML reflect a common category of genotoxic stress [J]. *Blood*, 2003, 102 (6):2198-2204. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0162.
- [16] Krauter J, Wagner K, Schäfer I, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (18):3000-3006. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7981.
- [17] Chen Y, Kantarjian H, Pierce S, et al. Prognostic significance of 11q23 aberrations in adult acute myeloid leukemia and the role of allogeneic stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (4):836-842. DOI: 10.1038/leu.2012.319.
- [18] Chen CW, Armstrong SA. Targeting DOT1L and HOX gene expression in MLL-rearranged leukemia and beyond [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43 (8): 673-684. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.05.012.
- [19] Liu W, Deng L, Song Y, et al. DOT1L inhibition sensitizes MLL-rearranged AML to chemotherapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e98270. DOI: 10.1371/journal.pone.0098270.

(收稿日期:2017-11-20)

(本文编辑:徐茂强)