

IDH 不同突变亚型及伴发基因突变对急性髓系白血病患者的预后意义

吴瑞盈 谢新生 魏妍 姜中兴 陈丹丹 孙慧 万鼎铭 刘延方 孙玲

郑州大学第一附属医院血液科 450052

通信作者:谢新生, Email: citybuster70@163.com

【摘要】 目的 探讨 IDH 不同突变亚型及伴发不同基因突变在非 M₃ 型急性髓系白血病(AML)患者中的预后意义。**方法** 采用二代测序技术检测 2016 年 6 月至 2018 年 12 月就诊于郑州大学第一附属医院的 389 例 AML 患者的 22 种基因突变情况,通过 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模型分析影响预后的因素。**结果** 389 例 AML 患者中, IDH1 及 IDH2 的突变率分别为 6.2%、8.7%,未发现 IDH1 与 IDH2 共突变的情况。IDH2 突变型患者年龄偏大、骨髓原始细胞比例高、正常核型多见、常合并 RUNX1 突变及 SRSF2 突变。单因素方差分析发现, IDH1 突变型组较野生型组的中位总生存(OS)及无进展生存(PFS)时间明显缩短(P 值均 < 0.05); IDH2 突变作为一个单变量对预后无显著影响,不同突变位点对预后的影响不同, IDH2R140 突变对预后无显著影响, IDH2R172 突变型患者较 IDH2 野生型患者完全缓解(CR)率明显减低、中位 OS 及 PFS 时间明显缩短(P 值均 < 0.05)。在正常核型或年龄 ≥ 50 岁的患者中, IDH 不同突变亚型显示出同样的预后意义。74.1% (43/58) IDH 突变患者同时携带其他基因突变,伴发基因突变数目对患者的预后无显著影响, IDH 突变患者中伴 NPM1 突变者的 CR 率明显高于不伴 NPM1 突变者(81.8% 对 36.4%, $P = 0.014$), 伴 DNMT3A 突变者的中位 OS 时间短于不伴 DNMT3A 突变者[4.0(95% CI 3.8 ~ 4.2)个月对 6.3(95% CI 2.4 ~ 10.2)个月, $P = 0.041$]。多因素分析显示:年龄 ≥ 60 岁、WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 是影响患者 OS 及 PFS 的独立危险因素, 2 个疗程内 CR、造血干细胞移植是影响患者 OS 及 PFS 的独立有利因素。**结论** 在 AML(非 M₃ 型)患者中, IDH 基因突变常与其他基因突变共存, IDH 不同突变亚型及伴发基因突变显示出不同的预后意义。

【关键词】 基因, IDH; 基因突变; 正常核型; 白血病, 髓系, 急性

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018016)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.008

Prognostic significance of different IDH mutations and accompanying gene mutations in patients with acute myeloid leukemia

Wu Ruiying, Xie Xinsheng, Wei Yan, Jang Zhongxing, Chen Dandan, Sun Hui, Wan Dingming, Liu Yanfang, Sun Ling

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Xie Xinsheng, Email: citybuster70@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic significance of different IDH mutations and accompanying gene mutations in patients with non- M₃ acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Second-generation sequencing was performed to detect the mutations of 22 genes in 389 patients with AML in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2016 to December 2018, and Kaplan-Meier and Cox regression models were used to analyze the prognostic factors. **Results** The mutation frequency of IDH1 and IDH2 was 6.2% and 8.7%, respectively, in all patients without co-mutation. The IDH2 mutant group had an older age, higher proportion of bone marrow primitive cells, more common normal karyotype, and more common RUNX1 and SRSF2 mutations compared with IDH2 wild-type group. Univariate analysis of variance showed that the median OS and PFS of IDH1 mutation group were significantly shorter than those of the wild-type group ($P < 0.05$). IDH2 mutation as a single variable and IDH2R140 mutation had no significant effect on the prognosis, while different mutation sites had different effects. Compared with the IDH2 wild-type group, the IDH2R172 mutation group had lower complete

remission (CR) rate and shorter median OS and PFS ($P < 0.05$). In patients with normal karyotypes or aged ≥ 50 years, IDH2 mutation as a single variable had no significant effect on the prognosis, IDH1 mutation and IDH2R172 mutation were associated with poor OS and PFS ($P < 0.05$), and IDH2R140 mutation had no significant effect on OS and PFS. Approximately 74.1% (43/58) of patients with IDH mutation simultaneously carried other gene mutations; however, the number of accompanying gene mutations had no significant effect on the prognosis. Among 58 patients with IDH mutation, the CR rate of patients with NPM1 mutation was significantly higher than that of patients in the NPM1 wild-type group (81.8% vs 36.4%, $P = 0.014$), the median OS in patients with DNMT3A mutation was lower than that of patients with DNMT3A wild type [4.0 months (95% CI 3.8 – 4.2) vs 6.3 months (95% CI 2.4 – 10.2), $P = 0.041$]. Multivariate analysis showed that age ≥ 60 years and white blood cell count $\geq 100 \times 10^9/L$ were independent risk factors for OS and PFS, while CR after two courses of treatment and hematopoietic stem cell transplantation were independent prognostic favorable factors for OS and PFS. **Conclusion** In patients with AML (non- M_3), IDH gene mutations often coexisted with other gene mutations, and different subtypes and accompanying gene mutations of IDH have different prognostic significance.

[Key words] Gene, IDH; Gene mutation; Normal karyotype; Leukemia, myeloid, acute

Fund program: Joint Project of Henan Medical Science and Technology Program (SBGJ2018016)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.008

急性髓系白血病(AML)是具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤,基因测序技术的发展揭示一些分子标志参与了AML的发病机制,并对患者的诊断分型、预后分层及个体化治疗产生重要的影响^[1]。异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变是成人AML中常见的基因突变,IDH1、IDH2基因在成人AML中的突变率分别为5.5%~14%、8.7%~19%^[2],其对预后的影响一直存在争议。近年来的研究显示IDH不同突变亚型及伴发基因突变对AML患者的预后意义不同^[2-3],鉴于此,本研究中我们对就诊于郑州大学第一附属医院的389例AML(非 M_3 型)患者的临床特征、基因突变情况及预后影响因素进行分析。

病例与方法

1. 病例:收集2016年6月至2018年12月就诊于郑州大学第一附属医院的389例AML患者的病例资料,所有患者诊断符合WHO标准^[4]。199例患者具有染色体核型结果,正常核型88例,异常核型111例。

2. 基因检测方法:抽取患者骨髓液2 ml,EDTA抗凝,提取骨髓单个核细胞,使用DNA提取试剂盒(中国天根生化科技公司生产)提取DNA,采用上海源奇生物医药科技有限公司生产的AML/骨髓增生异常综合征(MDS)第二代测序芯片检测NPM1、FLT3、C-KIT、CEBPA、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、EZH2、RUNX1、ASXL1、PHF6、TP53、SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2、NRAS、CBL、SETBP1、ETV6、JAK2等22种基因突变情况。

3. 染色体核型分析:采用常规R显带技术进行核型分析。

4. 治疗:诱导化疗采用标准剂量阿糖胞苷($100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)联合柔红霉素($60 \sim 90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)或去甲氧柔红霉素($8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)或米托蒽醌($6 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$),部分老年患者采用地西他滨($20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~5天)联合预激方案(CAG、CHG方案,G:G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{d}$,第1~14天,WBC $> 20 \times 10^9/L$ 时停用;C:阿糖胞苷 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$,每12 h 1次,第1~14天;A:阿克拉霉素 $20 \text{ mg}/\text{d}$,第1~4天;H:高三尖杉酯碱 $1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~14天),2个疗程后评估疗效,未达完全缓解(CR)的患者换用其他方案继续诱导治疗,达CR的患者按遗传学预后危险度分组治疗,分组标准参照文献[5]。预后良好组进行巩固强化治疗,预后中等组、预后不良组有合适供者的患者行造血干细胞移植,否则进行巩固强化治疗,巩固化疗方案包括中大剂量阿糖胞苷($1 \sim 2 \text{ g}/\text{m}^2$,每12 h 1次,共6次)、标准剂量阿糖胞苷联合蒽环类/蒽醌类药物或高三尖杉酯碱($2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)、地西他滨联合预激方案。

5. 随访及疗效评价:采用电话、查阅病历的方法进行随访,随访截止时间为2019年12月30日。CR、部分缓解(PR)、未缓解(NR)的判定标准参照文献[5]。总生存(OS)时间定义为首次确诊至死亡或随访截止的时间。无进展生存(PFS)时间定义为首次确诊至疾病复发、进展、死亡或随访截止的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS25.0软件进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以“均数 $\pm$ 标准差”

表示,采用 t 检验或方差分析,否则采用非参数秩和检验,并以“中位数(范围)”表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间生存率的比较采用 Log-rank 法,多因素分析采用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. IDH 基因突变频率及类型:389 例患者中 58 例(14.9%)检出 IDH 突变, IDH1 突变 24 例(6.2%),其中 I99M 位点突变 2 例, R132 位点突变 22 例; IDH2 突变 34 例(8.7%),其中 R140 位点突变 29 例, R172 位点突变 5 例。未发现 IDH1 与 IDH2 共突变患者。

2. IDH1、IDH2 突变患者的临床特征分析:结果见表 1,与 IDH2 野生型组相比, IDH2 突变型组高龄、骨髓原始细胞比例高、正常核型多见,常合并 RUNX1 突变及 SRSF2 突变(P 值均 < 0.05)。

3. IDH 突变在 AML 患者中的预后意义:347 例患者接受诱导化疗,2 个疗程后有 326 例可评估疗效, IDH1 突变型组与 IDH1 野生型组(72.2% 对 76.6%, $P = 0.775$)、IDH2 突变型组与 IDH2 野生型组(65.4% 对 77.3%, $P = 0.169$)的 CR 率差异均无统计学意义。IDH2R172 突变患者(5 例)的 CR 率明显低于 IDH2 野生型组患者(0 对 77.3%, $P = 0.012$), IDH2R140 突变患者与 IDH2 野生型患者之间的 CR 率差异无统计学意义(73.9% 对 77.3%, $P = 0.797$)。

中位随访 10.7(0.5 ~ 47.0)个月,单因素方差分

析发现, IDH1 突变型组较 IDH1 野生型组中位 OS 及 PFS 时间明显缩短(4.0 个月对 12.5 个月, $P = 0.018$; 4.0 个月对 9.2 个月, $P = 0.017$)(图 1)。IDH2 突变型组与 IDH2 野生型组的中位 OS 及 PFS 时间差异无统计学意义(5.4 个月对 12.0 个月, $P = 0.424$; 5.4 个月对 9.0 个月, $P = 0.393$),但 IDH2 不同的突变位点组,差异有统计学意义, R172 位点突变患者的中位 OS 及 PFS 时间短于 R140 位点突变患者(2.0 个月对 7.7 个月, $P = 0.006$; 2.0 个月对 7.0 个月, $P = 0.008$),亦明显低于 IDH2 野生型患者(2.0 个月对 12.0 个月, $P = 0.000$; 2.0 个月对 9.0 个月, $P = 0.000$),而后两者差异无统计学意义($P = 0.975$, $P = 0.973$)(图 2)。

4. IDH 突变在正常核型 AML 患者中的预后意义:88 例正常核型的患者中, IDH1 突变型组(8 例)较 IDH1 野生型组中位 OS 及 PFS 时间明显缩短(6.3 个月对 26.3 个月, $P = 0.018$; 4.4 个月对 15.1 个月, $P = 0.019$), CR 率明显提高,但差异无统计学意义(100% 对 76.4%, $P = 0.178$)。IDH2 突变型组与 IDH2 野生型组的 CR 率(71.4% 对 78.9%, $P = 0.649$)、中位 OS(2 个月对 15.0 个月, $P = 0.476$)及 PFS 时间(2.0 个月对 15.0 个月, $P = 0.519$)差异均无统计学意义。R140 突变患者(6 例)与野生型组的 CR 率(83.3% 对 78.9%, $P = 1.000$)、中位 OS(15.0 个月对 15.0 个月, $P = 0.861$)及 PFS 时间(14.0 个月对 15.0 个月, $P = 0.819$)差异均无统计学意义。2 例 R172 突变患者均未达 CR, OS 时间分别为 1.5、2.0 个月, PFS 时间分别为 1.5、2.0 个月,低于野生型组,因

表 1 IDH1、IDH2 突变急性髓系白血病患者临床特征分析

临床特征	IDH1			IDH2		
	突变型 (24 例)	野生型 (365 例)	P 值	突变型 (34 例)	野生型 (355 例)	P 值
< 60 岁[例(%)]	13(54.2)	244(66.8)	0.204	16(47.1)	241(67.9)	0.014
男性[例(%)]	15(62.5)	203(55.6)	0.510	21(61.8)	197(55.5)	0.482
WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	9.4(0.7 ~ 117.5)	14.0(0.5 ~ 420.3)	0.082	20.1(0.9 ~ 219.0)	12.3(0.5 ~ 420.3)	0.443
HGB[g/L, M (范围)]	84.5(47 ~ 123)	77(33 ~ 138)	0.693	75.5(52 ~ 116)	77(33 ~ 138)	0.927
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	53.5(6 ~ 195)	37(3 ~ 754)	0.289	36.5(7 ~ 272)	39(3 ~ 754)	0.956
骨髓原始细胞比例[%, M (范围)]	70.0(21.4 ~ 92.2)	58.0(9.2 ~ 99.2)	0.113	69.0(28.5 ~ 97.2)	58.0(9.2 ~ 99.2)	0.005
染色体核型[例(%)]			0.193 ^a			0.006 ^a
正常	8(9.1)	80(90.9)		8(9.1)	80(90.9)	
异常	5(4.5)	106(95.5)		1(0.9)	110(99.1)	
未知	11(5.8)	179(94.2)		25(13.2)	165(86.8)	
2 个疗程内 CR[例(%)]	13(72.2)	236(76.6)	0.775	17(65.4)	232(77.3)	0.169

注:CR:完全缓解;^a正常核型和异常核型比较

例数少,未行统计学分析。

5. IDH 突变在不同年龄 AML 患者组中的预后意义:以 60 岁为界将 AML 患者分为两组, IDH1、IDH2 突变对两组的 CR 率、OS、PFS 均无显著影响。但在年龄 ≥ 50 岁的患者中, IDH1 突变型组较 IDH1 野生型组中位 OS 及 PFS 时间均缩短(2.8 个月对 6.2 个月, $P=0.004$; 2.8 个月对 5.0 个月, $P=0.004$), CR 率差异无统计学意义(60.0%对 66.5%, $P=0.736$)。IDH2 突变型组与 IDH2 野生型组的 CR 率(55.6%对 67.3%, $P=0.319$)、中位 OS(4 个月对 5.3 个月, $P=0.927$)及 PFS 时间(4 个月对 5 个月, $P=0.850$)差异均无统计学意义。4 例 R172 突变患者中 2 例无法评估疗效,其余 2 例均 NR, OS 时间分别为 1.5、2.0 个月, PFS 时间分别为 1.5、2.0 个月, 低于野生型组。R140 突变患者(22 例)与野生型患者的 CR 率(62.5%对 67.3%, $P=0.697$)、中位 OS(6.2 个月对 5.3 个月, $P=0.637$)及 PFS 时间(6.2 个月对 5 个月, $P=0.719$)差异均无统计学意义。

6. 伴发基因突变情况及其与预后的关系:58 例 IDH 突变患者中, 43 例(74.1%)伴发基因突变, 其中伴 1 种基因突变 24 例, 伴 2 种基因突变 11 例, 伴 3 种基因突变 8 例, 每例患者的平均基因突变数为 2.2。伴发基因突变频率最高的为 NPM1(15 例), 其次为 NRAS(11 例)、FLT3-ITD(11 例)、DNMT3A(10 例)、

RUNX1(9 例)、SRSF2(4 例)、CEBPA(4 例)、TET2(3 例)、ASXL1(3 例)、TP53(1 例)、KIT(1 例)、PNH6(1 例)、ZRSR2(1 例)、SETBP1(1 例)。与伴发基因的相关性分析显示: IDH2 突变患者的 RUNX1 突变频率及 SRSF2 突变频率高于 IDH2 野生型患者($P=0.006$, $P=0.001$)。未发现 IDH1 突变与其他基因突变存在相关性(P 值均 >0.05)。

进一步分析伴发突变频率较高的基因(NPM1、NRAS、FLT3-ITD、DNMT3A、RUNX1)对 IDH 突变患者的预后影响发现, 15 例伴 NPM1 突变者的 CR 率明显高于阴性者(81.8%对 36.4%, $P=0.014$), 中位 OS 及 PFS 时间较阴性者均延长, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。伴 DNMT3A 突变者的中位 OS 时间短于阴性者(4.0 个月对 6.3 个月, $P=0.041$), CR 率及中位 PFS 时间差异无统计学意义($P>0.05$)。伴发基因突变数目对预后无显著影响: 伴 1 种基因突变、伴 2 种基因突变、伴 3 种基因突变患者的 CR 率分别为 82.4%(14/17)、70.0%(7/10)、75.0%(3/4), 差异无统计学意义($P=0.387$), 中位 OS 及 PFS 时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

7. 预后多因素分析: 将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入多因素分析发现, 年龄 ≥ 60 岁、WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 是影响患者 OS 及 PFS 的独立危险因素, 2 个疗程内 CR、造血干细胞移植是影响患者 OS 及

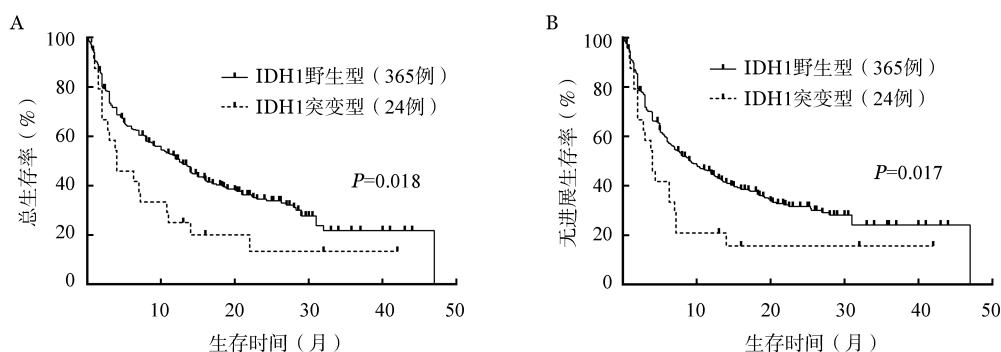


图1 IDH1 突变型及野生型患者的总生存(A)和无进展生存(B)比较

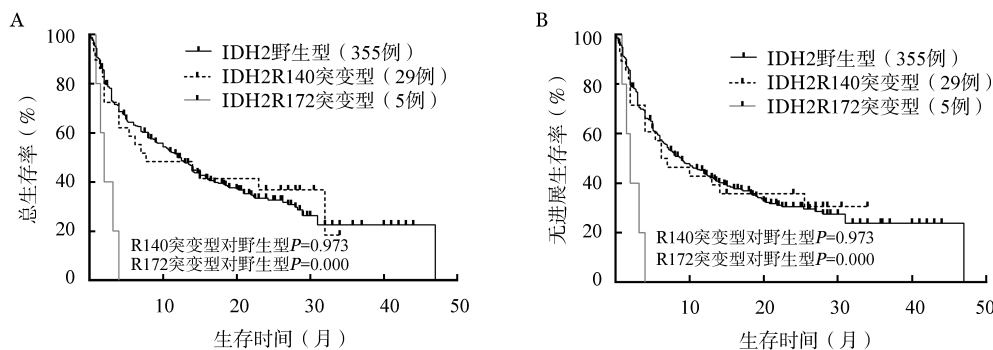


图2 IDH2R140 突变型、IDH2R172 突变型及 IDH2 野生型患者的总生存(A)和无进展生存(B)比较

PFS 的有利因素(表 2)。

讨 论

在哺乳动物细胞中, IDH 同工酶有三种形式: 依赖 NADP 的胞质 IDH1、线粒体的 IDH2 及依赖 NAD 的线粒体 IDH3^[6]。IDH1 和 IDH2 是 AML 中常见的基因突变, 二者突变均可导致对异柠檬酸的亲和力降低, 对 α 酮戊二酸及 NADPH 的亲和力增强, 促使 α 酮戊二酸转化为 2-羟基戊二酸, 高水平的 2-羟基戊二酸可能存在潜在的致肿瘤作用^[7-9]。

IDH1/IDH2 突变患者年龄偏大、血小板计数高、骨髓原始细胞比例高、正常核型多见、常合并 NPM1 突变^[10-14]。本研究结果显示, IDH2 突变患者正常核型多见、高龄、骨髓原始细胞比例高、常合并 RUNX1 突变及 SRSF2 突变, 但未发现与 NPM1 突变存在明显相关性。最近的研究显示 IDH 不同突变亚型与 NPM1 的相关性存在差异, IDH1、IDH2R140 突变更易与 NPM1 突变共存, IDH2R172 突变与 NPM1 突变互斥^[15], 且很少伴发其他基因突变^[13]。本研究 IDH 与 NPM1 突变共存的 15 例患者中, 未发现 IDH2R172 与 NPM1 共存, 提示 IDH2R172 突变可能具有不同的生物学意义^[16]。

研究发现 IDH 不同突变亚型对 AML 患者的预后意义不同, Zhou 等^[2]和 Xu 等^[3]发现在 AML 患者中, IDH1 突变与较差的预后相关, 而 IDH2 突变可改善预后。另有部分研究者认为 IDH1、IDH2 突变对 AML 患者的预后无明显影响^[10-11, 17]。也有一些证据表明在分子低风险组(NPM1⁺/FLT3-ITD⁻)的正常核型患者中, IDH1 突变预示着较差的生存期^[12, 18]。本研究发现在 AML 患者中, 特别是在正常核型或年龄 ≥ 50 岁的患者中, IDH1 突变与不良预后相关,

IDH2 突变对预后的影响取决于突变的位置, IDH2R140 突变对预后无明显影响, IDH2R172 突变与不良预后相关, 不仅 CR 率明显减低、中位 OS 及 PFS 时间也明显缩短。亦有文献报道 IDH2 不同突变位点的预后价值存在差异, Green 等^[13]发现 IDH2R140 突变是影响复发和 OS 率的独立有利预后因素, IDH2R172 突变与不良预后相关。Xu 等^[3]的荟萃分析发现 IDH2R140 突变可改善年轻患者的 OS, IDH2R172 的预后价值具有明显的异质性。此外, 也有一些研究报道了 IDH2R172 突变患者预后良好^[19]。考虑到本研究中 IDH2R172 突变仅有 5 例, 其预后价值需要进一步扩大样本量加以明确。

IDH 突变常与 NPM1、FLT3-ITD、DNMT3A 等基因突变共存^[15, 20]。本研究中最常见的伴发基因突变依次为 NPM1、NRAS、FLT3-ITD、DNMT3A、RUNX1, 分析发现伴发基因突变数目对患者的预后无显著影响, 不同伴发基因突变对预后的影响不尽相同。伴 NPM1 突变者的 CR 率明显高于阴性者 ($P=0.014$), 中位 OS 及 PFS 时间均有延长趋势, 但差异无统计学意义, 这与 DiNardo 等^[20]的研究结果类似, 提示 NPM1 突变可能在一定程度上削弱 IDH 突变对预后的不良影响。本研究还发现伴 DNMT3A 突变者的中位 OS 时间较阴性者缩短, 但 CR 率与 PFS 差异无统计学意义。有文献报道 DNMT3A 突变的存在可对 IDH 突变 AML 患者的表观遗传学产生影响^[21], Papaemmanuil 等^[19]发现与 DNMT3A 单突变组及 IDH2R140 单突变组相比, 二者共突变组的预后较差。目前有关 IDH 与其他基因共突变的发生机制及临床意义尚不清楚, 未来需要进一步研究。

综上所述, 本研究发现 IDH 基因突变常伴其他

表 2 急性髓系白血病患者预后多因素分析

因素	OS		PFS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 ≥ 60 岁	1.40(1.07 ~ 1.85)	0.016	1.42(1.09 ~ 1.86)	0.011
WBC $\geq 100 \times 10^9/L$	1.59(1.10 ~ 2.30)	0.013	1.65(1.15 ~ 2.36)	0.007
HGB ≥ 100 g/L	0.79(0.55 ~ 1.14)	0.209	0.80(0.56 ~ 1.15)	0.231
2 个疗程内 CR	0.13(0.10 ~ 0.18)	0.000	0.14(0.11 ~ 0.19)	0.000
接受 HSCT	0.52(0.30 ~ 0.90)	0.021	0.46(0.26 ~ 0.80)	0.006
FLT3-ITD 突变	1.17(0.84 ~ 1.66)	0.352	1.24(0.89 ~ 1.73)	0.212
RUNX1 突变	0.94(0.59 ~ 1.50)	0.800	0.86(0.54 ~ 1.38)	0.540
IDH1 突变	1.30(0.81 ~ 2.09)	0.272	1.26(0.78 ~ 2.01)	0.345
IDH2 突变				
R140 突变/野生型	0.92(0.57 ~ 1.48)	0.719	0.85(0.53 ~ 1.38)	0.517
R172 突变/野生型	1.62(0.64 ~ 4.07)	0.306	1.56(0.62 ~ 3.91)	0.346

注: CR: 完全缓解; HSCT: 造血干细胞移植; OS: 总生存; PFS: 无进展生存

基因突变,不同突变亚型及伴发基因突变对 AML 患者的预后意义不同。但由于本研究病例数较少,且是单中心、回顾性研究,未来需要更多的大样本、多中心、前瞻性研究进一步明确。

参考文献

- [1] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [2] Zhou KG, Jiang LJ, Shang Z, et al. Potential application of IDH1 and IDH2 mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53 (12):2423- 2429. DOI: 10.3109/10428194.2012.695359.
- [3] Xu Q, Li Y, Lv N, et al. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (15):4511-4522. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2628.
- [4] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [6] Plaut GW, Cook M, Aogaichi T. The subcellular location of isozymes of NADP-isocitrate dehydrogenase in tissues from pig, ox and rat[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 760(2):300-308. DOI: 10.1016/0304-4165(83)90177-0.
- [7] Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2- hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2):339-344. DOI: 10.1084/jem.20092506.
- [8] Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17 (3):225- 234. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
- [9] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2- hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462 (7274):739-744. DOI: 10.1038/nature08617.
- [10] Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3636-3643. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3762.
- [11] Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value[J]. *Blood*, 2010, 116(12):2122-2126. DOI: 10.1182/blood-2009-11-250878.
- [12] Green CL, Evans CM, Hills RK, et al. The prognostic significance of IDH1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on FLT3/ITD status[J]. *Blood*, 2010, 116 (15):2779- 2782. DOI: 10.1182/blood- 2010- 02-270926.
- [13] Green CL, Evans CM, Zhao L, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation [J]. *Blood*, 2011, 118 (2):409- 412. DOI: 10.1182/blood-2010-12-322479.
- [14] Koszarska M, Bors A, Feczko A, et al. Type and location of isocitrate dehydrogenase mutations influence clinical characteristics and disease outcome of acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (5):1028- 1035. DOI: 10.3109/10428194.2012.736981.
- [15] Fernandez-Mercado M, Yip BH, Pellagatti A, et al. Mutation patterns of 16 genes in primary and secondary acute myeloid leukemia (AML) with normal cytogenetics [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42334. DOI: 10.1371/journal.pone.0042334.
- [16] Chen C, Liu Y, Lu C, et al. Cancer-associated IDH2 mutants drive an acute myeloid leukemia that is susceptible to Brd4 inhibition [J]. *Genes Dev*, 2013, 27 (18):1974- 1985. DOI: 10.1101/gad.226613.113.
- [17] Chotirat S, Thongnoppakhun W, Promsuwicha O, et al. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5:5. DOI: 10.1186/1756-8722-5-5.
- [18] Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2348-2355. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3730.
- [19] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (23):2209- 2221. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
- [20] DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (8):732- 736. DOI: 10.1002/ajh.24072.
- [21] Glass JL, Hassane D, Wouters BJ, et al. Epigenetic Identity in AML Depends on Disruption of Nonpromoter Regulatory Elements and Is Affected by Antagonistic Effects of Mutations in Epigenetic Modifiers[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (8):868-883. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1032.

(收稿日期:2020-08-31)

(本文编辑:王叶青)