

正常染色体核型的急性髓细胞白血病中相关基因突变的临床研究

景传红^{1,2}, 乔纯¹, 郭睿¹, 张弛³, 张苏江¹, 钱思轩¹, 李建勇¹, 洪鸣^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029; ²江都人民医院血液科, 江苏 扬州 225200; ³南京医科大学第一附属医院门诊部, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 基因突变在正常染色体核型的急性髓细胞白血病(CN-AML)患者中的临床意义。方法:收集 112 例初诊 AML 患者骨髓标本,分离单个核细胞(MNCs),提取 DNA。采用改良的热处理姬姆萨 R 显带技术分析染色体核型。运用基因组 PCR 及测序进行 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 基因突变检测。分析 4 种突变在 CN-AML 中的发生率,比较突变型与野生型患者临床特征、生存期及累积复发率的差异。Cox 回归分析研究 CN-AML 患者各项临床特征及突变状态等因素在总生存期(OS)中的预后意义。结果:112 例 CN-AML 患者中 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 的突变率分别为 21.4%、21.4%、13.4%和 5.4%。NPM1 突变型患者的白细胞(WBC)显著高于野生型患者;FLT3-ITD 及 c-kit 突变型患者的小血小板(PLT)明显低于野生型患者,而外周血(PB)及骨髓(BM)的原始细胞比例明显高于野生型患者。排除放弃治疗及异基因造血干细胞移植的患者后,孤立的 NPM1 突变患者的 OS 较野生型患者明显延长;孤立的 CEBPA 突变型患者的 OS 及无病生存期(DFS)均较野生型患者明显延长;孤立的 CEBPA 突变患者的累积复发率明显低于野生型患者。Cox 回归分析结果显示年龄与 BM 原始细胞比例高是 OS 独立的预后指标,CEBPA 突变状态与 OS 相关。结论:在 CN-AML 中存在一定比例的 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 突变,其中 NPM1 与 CEBPA 突变率较高。FLT3-ITD 及 c-kit 突变患者具有较低的 PLT 及较高的原始细胞比例。孤立的 NPM1 与 CEBPA 突变与良好预后相关。

[关键词] 急性髓细胞白血病;正常染色体核型;NPM1;CEBPA;FLT3-ITD;c-kit

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)12-1687-06

doi:10.7655/NYDXBNS20131209

Associated gene mutations in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia

Jing Chuanhong^{1,2}, Qiao Chun¹, Guo Rui¹, Zhang Chi³, Zhang Sujiang¹, Qian Sixuan¹, Li Jianyong¹, Hong Ming^{1*}

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Hematology, Jiangdu People's Hospital, Yangzhou 225200; ³Department of Out-patient, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the prognostic significance of NPM1, CEBPA, FLT3-ITD and c-kit gene mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia (CN-AML). **Methods:** Bone marrow (BM) samples of 112 patients with CN-AML were collected. Mononuclear cells (MNCs) were extracted and genomic DNA was isolated from BM specimens. Chromosome specimens were prepared using the direct method and short-term culture without phytohemagglutinin and the metaphase chromosomes were banded via improved heat treatment Giemsa R-banding method. Incidence of NPM1, CEBPA, FLT3-ITD and c-kit gene mutations was analyzed using genomic PCR and sequencing. Clinical characteristic, overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and cumulative incidence of relapse rate were compared between gene mutant and wild-type patients. Cox regression analysis was performed to estimate the significantly prognostic factors for OS. **Results:** Incidence of NPM1, CEBPA, FLT3-ITD and c-kit mutation was 21.4%, 21.4%, 13.4% and 5.4%, respectively. WBC count of the patients with mutational NPM1 was significantly higher than that with wild-type NPM1. Patients with mutant FLT3-ITD or c-kit had significantly lower PLT, higher PB and BM blast proportion than those with wild-type genes. After excluding the patients giving up treatment and undergoing allo-SCT, patients with isolated NPM1 mutations had significantly better OS compared to wild-type patients. Patients with isolated mutated CEBPA had significantly better

[基金项目] 国家自然科学基金(81200362, 81070456, 81270652); 江苏高校优势学科建设工程资助项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: minniehm122@163.com

OS and DFS compared with the wild-type patients. Patients with CEBPA mutation had a significantly lower cumulative relapse rate than the wild-type patients. Cox regression analysis showed that age and BM blast proportion were independent prognostic factors for OS, and CEBPA mutations were associated with OS. **Conclusion:** FLT3-ITD and c-kit mutations were associated with lower PLT count and higher blast proportion in PB and BM. Isolated NPM1 and CEBPA mutations were associated with better prognosis in CN-AML.

[Key words] acute myeloid leukemia; normal karyotype; NPM1; CEBPA; FLT3-ITD; c-kit

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(12): 1687-1692]

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 作为我国成人最常见的白血病类型, 严重威胁人类生命健康, 即使经过规范治疗, 5年总生存率(OS)也仅为20%~35%^[1-3]。细胞遗传学是AML最主要的预后因素, 正常染色体核型的AML(CN-AML)患者占AML的40%~45%, 属于中等预后^[4]。但目前CN-AML患者的预后仍然存在很大的异质性, 其预后因素值得进一步研究。近年来关于AML的分子机制研究取得了长足的进步, NPM1、CEBPA及FLT3-ITD突变被多项临床研究证实在CN-AML中具有独立的预后意义并被权威指南列为对AML患者进行危险度分层的重要依据^[5-6]。而c-kit突变多存在于核心结合因子相关的AML(CBF-AML)中, 在伴有 $t(8;21)$ 和 $inv(16)$ 的患者中发生率分别为22.0%~48.1%及29.5%~48.0%, 与不良预后相关^[7-8], 但在CN-AML中的研究相对较少。

本研究运用基因组PCR及测序方法对112例初诊的CN-AML患者进行NPM1、CEBPA、FLT3-ITD及c-kit基因突变的检测, 探讨这一系列基因突变在CN-AML患者中的表达率及预后价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2010年3月~2013年6月就诊于南京医科大学第一附属医院的CN-AML患者共112例, 均符合世界卫生组织(WHO)2008年造血及淋巴组织肿瘤的分类中AML的诊断标准^[8], 染色体分析均为正常核型。所有患者自确诊之日起随访至2013年7月31日, 中位随访期10(1~30)个月。

1.2 方法

无菌条件下采集患者骨髓5 ml, 分离单个核细胞(MNCs), DNA抽提试剂盒提取DNA。采用改良的热处理姬姆萨R显带技术分析染色体核型。运用基因组PCR及直接测序法进行NPM1、CEBPA、FLT3-ITD及c-kit基因突变检测, 结果与正常序列比对。直接测序出现连续杂合双峰的标本进行克隆测序。

收集患者临床资料, 分析4种突变在CN-AML中的发生率, 比较4种基因突变型与野生型患者临床特征及预后的差异。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件包及Graphpad prism 5.0进行统计学分析。连续变量采用 t 检验, 率的比较采用卡方检验或Fisher精确检验。OS定义为诊断之日至死亡或末次随访的时间, 无病生存期(DFS)定义为诊断之日至复发或死亡或末次随访的时间。Kaplan-Meier法计算预期中位OS和DFS, 绘制生存曲线和累积复发率曲线, 比较突变型与野生型患者的差异, $P \leq 0.05$ 定义为有显著性差异。采用Cox回归分析研究CN-AML患者各项临床特征及基因突变等因素在OS中的预后意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有CN-AML患者的临床特征包括年龄、性别、疾病亚型、全血细胞计数(CBC)包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、外周血(PB)及骨髓(BM)原始细胞比例、完全缓解(CR)率及复发率等详见表1。诱导缓解方案包括蒽环类(包括去甲氧柔红霉素、柔红霉素或米托蒽醌)联合阿糖胞苷方案73例, 高三尖杉酯碱联合阿糖胞苷方案4例, 与之前本课题组报道过的CAG方案30例^[9]。巩固治疗主要采用中大剂量阿糖胞苷为主的方案。14例患者接受异基因造血干细胞移植, 供体包括同胞全相合供者11例, 无关供者、HLA单倍体相合供者及脐血各1例; 4例患者接受自体外周血造血干细胞移植。5例患者不能评估(未治疗或失访)。

2.2 4种基因突变在CN-AML患者中的发生率

112例患者中NPM1、CEBPA、FLT3-ITD及c-kit的突变率分别为21.4%、21.4%、13.4%和5.4%。4例患者NPM1与CEBPA共阳性; 4例患者NPM1与FLT3-ITD共阳性; 2例患者FLT3-ITD与c-kit共阳性; 1例患者CEBPA与c-kit共阳性; 1例患者CEB-

表 1 CN-AML 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients with CN-AML
[中位数(最小值~最大值)]

临床特征	数值
年龄(岁)	47(12~86)
性别(男/女,n)	58/54
继发性白血病(n)	5
FAB 分型(n)	
M0	4
M1	27
M2	45
M4	12
M5	18
M6	6
全血细胞计数(中位数)	
WBC ($\times 10^9/L$)	34(0.6~299.0)
Hb (g/L)	86(39~154)
PLT ($\times 10^9/L$)	42(2~295)
外周血原始细胞比例(% ,中位数)	65(6~98)
骨髓原始细胞比例(% ,中位数)	75(11.6~96.2)
CR 率(%)	69.2(74/107)
复发率(%)	17.8(19/107)

PA、c-kit 及 FLT3-ITD 共阳性。

2.3 4 种基因突变在 CN-AML 患者的预后意义

2.3.1 突变型与野生型患者临床特征比较

综合比较 4 种基因突变型与野生型患者年龄、WBC、Hb、PLT、PB 及 BM 原始细胞比例、CR 率及复

发率,结果发现 NPM1 突变型患者的 WBC 显著高于野生型患者($P = 0.046$);CEBPA 突变型患者的 CR 率显著高于野生型患者($P = 0.027$);FLT3-ITD 突变型患者的 PLT 明显低于野生型患者($P = 0.003$),而 PB 及 BM 的原始细胞比例(PB blast、BM blast)明显高于野生型患者 (P 值分别为 0.020 及 0.012);c-kit 突变型患者 PLT 明显低于野生型患者 ($P = 0.035$),而 PB 及 BM 的原始细胞比例明显高于野生型患者(P 值分别为 0.019 及 0.028)。其他临床特征在各种基因突变型及野生型患者之间无显著性差异(表 2)。

2.3.2 生存分析

Kaplan-Meier 法分别计算突变型与野生型患者的预期中位 OS 和 DFS、相对危险度(HR)、95%可信区间(95%CI),绘制生存曲线,比较两组间的差异。排除放弃治疗及行异基因造血干细胞的患者后,孤立的 NPM1 突变患者的 OS 较野生型患者明显延长,两组间有显著性差异($P = 0.025$),而 DFS 在两组间无显著性差异。孤立的 CEBPA 突变型患者的 OS 及 DFS 均较野生型患者明显延长,两组间有显著性差异($P = 0.037$ 及 0.018)。而 FLT3-ITD 及 c-kit 突变患者的 OS 及 DFS 与野生型患者相比无显著性差异。孤立的 NPM1 与孤立的 CEBPA 突变型与野生型患者的生存曲线见图 1。

2.3.3 突变型与野生型患者累积复发率比较

表 2 不同基因突变型与野生型患者的临床特征比较

Table 2 Clinical characteristics of gene mutant and wild-type patients [中位数(最小值~最大值)]

	NPM1			CEBPA			FLT3-ITD			c-kit		
	(+)	wt	<i>P</i>	(+)	wt	<i>P</i>	(+)	wt	<i>P</i>	(+)	wt	<i>P</i>
n (%)	24(21.4)	88(78.6)		24(21.4)	88(78.6)		11(13.3%)	72(86.7)		6(0.7)	75(99.3)	
年龄(岁)	44	47	>0.05	46	49	>0.05	43	47	>0.05	37	49	>0.05
	(12~76)	(12~80)		(15~76)	(12~86)		(29~86)	(13~81)		(33~73)	(12~86)	
性别(男/女)	12/12	46/42	>0.05	10/9	27/35	>0.05	4/7	34/38	>0.05	3/3	34/41	>0.05
WBC ($\times 10^9/L$)	34	25	0.046	36	26	>0.05	59	27	>0.05	27	27.3	>0.05
	(2.6~291.0)	(0.6~299.0)		(1.1~278.0)	(0.6~299.0)		(5.8~274.0)	(0.6~299.0)		(17.0~220.0)	(0.6~299.0)	
Hb (g/L)	88	79	>0.05	86	79	>0.05	83	81	>0.05	68	86	>0.05
	(39~154)	(41~143)		(64~154)	(39~148)		(52~148)	(39~154)		(52~139)	(39~154)	
PLT ($\times 10^9/L$)	56	34	>0.05	60	40	>0.05	34	47	0.003	16	47	0.035
	(10~207)	(2~295)		(2~190)	(10~295)		(13~82)	(2~295)		(10~63)	(2~295)	
PB blast (%)	45	64	>0.05	77	64	>0.05	83	54	0.020	85	59	0.019
	(7~98)	(0~96)		(2~96)	(0~98)		(35~98)	(0~96)		(77~95)	(6~275)	
BM blast (%)	72	72	>0.05	78	72.5	>0.05	90	72	0.012	78	59	0.028
	(28.0~93.6)	(11.6~96.2)		(35.2~92.0)	(11.6~96.2)		(67.0~93.6)	(11.6~96.2)		(67.0~90.0)	(5.8~275.0)	
CR (%)	78.3	66.7	>0.05	87.5	63.9	0.027	57.1	71.0	0.027	66.7	77.1	>0.05
	(18/23)	(56/84)		(21/24)	(53/83)		(8/14)	(66/93)		(4/6)	(54/70)	
复发率 (%)	22.7	48.0	>0.05	12.5	19.3	>0.05	7.1	19.4	>0.05	0	18.8	>0.05
	(5/22)	(12/85)		(3/24)	(16/83)		(1/14)	(18/93)		(0/6)	(19/101)	

绘制各种基因突变型与野生型患者的累积复发率曲线,发现仅孤立的 CEBPA 突变患者的累积复发率明显低于野生型患者 ($P = 0.038$),NPM1、FLT3-

ITD 及 c-kit 基因突变型及野生型患者的累积复发率无显著性差异。孤立的 CEBPA 突变型与野生型患者的累积复发率曲线见图 2。

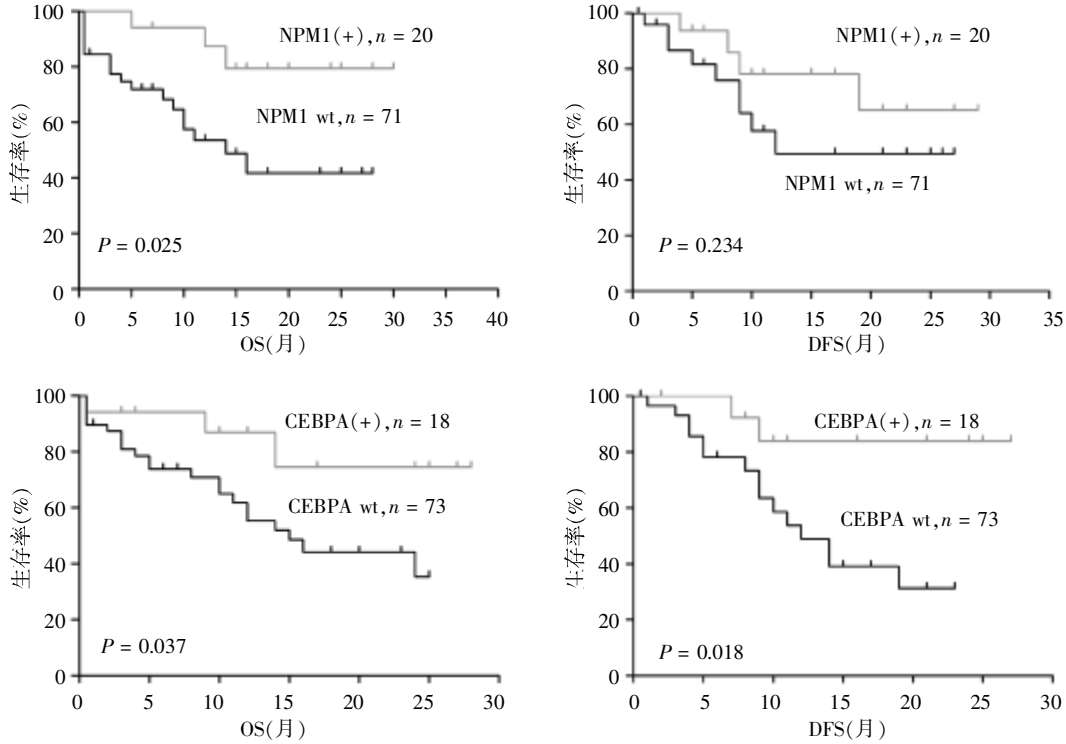


图1 孤立的 NPM1 及 CEBPA 突变型与野生型患者的 OS 及 DFS 曲线

Figure 1 OS and DFS of patients with isolated mutant and wild-type NPM1 or CEBPA

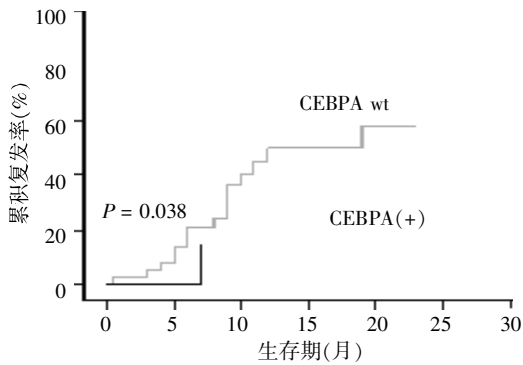


图2 孤立的 CEBPA 突变型与野生型患者累积复发率

Figure 2 Cumulative relapse rate of patients with isolated mutant and wild-type CEBPA

2.3.4 CN-AML 患者 OS 的多因素分析

将 CN-AML 患者的年龄、WBC、Hb、PLT、PB 及 BM 的原始细胞比例、是否行异基因造血干细胞移植 (allo-SCT)、NPM1、CEBPA、FLT3-ITD、c-kit 突变状态及诱导缓解方案的类型 (蒽环类联合标准剂量阿糖胞苷及其他方案) 等因素进行 Cox 回归分析,发现年龄 ($P = 0.017$)、BM 的原始细胞比例 ($P = 0.023$) 是 OS 的独立预后指标,CEBPA 突变 ($P =$

0.054) 也与 OS 相关,其他因素与 OS 无明显相关性(表 3)。

3 讨论

虽然细胞遗传学为 AML 最主要的预后因素,但 CN-AML 患者在临床上仍然具有很大的异质性,其预后因素值得进一步深入探讨。为探讨 CN-AML 患者中相关分子标志物的预后意义,本研究检测了 112 例初诊 CN-AML 患者中 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 基因突变情况,探讨这些突变在 CN-AML 患者中的临床预后意义。

NPM1 突变约占所有 AML 的 1/3 及 CN-AML 的 50%^[10-11],常与 FLT3-ITD、IDH1、IDH2 及 DN-MT3A 突变同时出现,较少与 CEBPA 突变共阳性。NPM1 导致核仁磷酸蛋白在细胞质中的异常定位,与某些肿瘤抑制蛋白如 p53、ARF 的活化与稳定有关。NPM1 突变型患者与野生型相比 CR 率较高、复发率较低、OS 延长,在老年及复发 AML 患者中同样显示良好预后^[12-13]。本组检测到 112 例 CN-AML 患者中 NPM1 突变率为 21.4%,低于国外报道,考虑与

表 3 CN-AML 患者 Cox 回归分析

Table 3 Cox regression analysis for patients with CN-AML

	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI
年龄	0.038	0.016	5.714	0.017	1.039	1.007~1.072
WBC	-0.002	0.003	0.289	0.591	0.998	0.992~1.004
Hb	-0.002	0.010	0.041	0.840	0.998	0.979~1.017
PLT	-0.003	0.003	0.941	0.332	0.997	0.990~1.003
PB blasts	0.032	0.014	5.159	0.461	0.992	0.972~1.013
BM blasts	0.023	0.015	2.348	0.023	1.003	1.004~1.062
Allo-SCT	0.410	0.605	0.459	0.498	1.507	0.460~4.934
NPM1	0.304	0.476	0.406	0.524	1.355	0.533~3.445
CEBPA	1.097	0.570	3.705	0.054	2.996	0.980~9.159
FLT3-ITD	-1.316	0.805	2.673	0.102	0.268	0.055~1.299
c-kit	-11.958	454.442	0.001	0.979	0.000	
诱导缓解方案	-0.524	0.873	0.361	0.548	0.592	0.107~3.273

人种差异、检测方法敏感性及病例数相对较少有关。本研究发现 NPM1 突变型患者的 WBC 较高,与既往研究结果一致,提示这一突变与细胞的增殖能力相关^[11]。在排除了未治疗及行异基因造血干细胞移植的患者后,同样发现孤立的 NPM1 突变型患者的 OS 较野生型患者明显改善,但 DFS 在两者间未显示出显著性差异。

CEBPA 突变在 AML 中的发生率为 5%~10%,多发生在 CN-AML 中,是调节骨髓增殖的关键转录因子^[10]。CEBPA 突变聚集在氨基端和羧基端,氨基端突变导致截短的异构体 (p30) 和全长蛋白缺失 (p42) 的表达;羧基端的突变与介导二聚化和 DNA 结合有关。CEBPA 突变大部分为双等位基因突变 (biCEBPA),即同时存在一个等位基因的上游突变和另一个等位基因的下游突变。分子机制研究发现 p42 缺失表达和复杂杂合突变影响骨髓造血,导致白血病的发生^[14]。近期的研究证实仅有 biCEBPA 与良好预后相关;且 biCEBPA 较少发生与 FLT3-ITD 突变共阳性的情况,biCEBPA 一旦合并 FLT3-ITD 突变则失去良好预后;单等位基因 CEBPA 突变即使合并 NPM1 突变也不显示良好预后。本研究在 112 例 CN-AML 发现了 21.45% 的 CEBPA 突变,发生率与相关文献类似,同时也发现孤立的 CEBPA 突变与良好预后相关,突变型患者的 OS 与 DFS 均得到显著改善,且发现 CEBPA 突变是 OS 的独立预后因素。但本研究未进一步区分双等位基因或单等位基因突变。

FLT3-ITD 在正常造血祖细胞中表达,与造血细胞的分化、增殖、凋亡有关,其突变在年轻 AML 中发生率为 20%~27%,在 CN-AML 为 30%~50% 突变患

者外周血 WBC 计数和骨髓原始细胞数较野生型患者明显升高。这一突变在 CN-AML 中与显著不良预后相关,突变患者复发率明显增高但 CR 率与野生型患者类似^[15]。本研究中也发现 FLT3-ITD 突变患者的外周血及骨髓原始细胞比例较野生型患者明显升高,同时血小板计数较野生型患者明显减少。这一现象可能是由于 ITD 位于 FLT3 酪氨酸激酶(TK)近膜区域,导致这一区域的空间构型改变及氨基酸序列的串联重复,破坏了这一区域对 TK 的自体抑制活性,引起 RTK 通路持续激活,从而导致细胞的过度增殖和凋亡受抑^[15]。本研究中 FLT3-ITD 突变的发生率低于国外报道,生存分析也未发现其对 OS 和 DFS 的影响。

本研究中仅发现 6 例 c-kit 突变 (突变率 4.5%),这一突变曾被报道与初诊时高 WBC 计数有关。Cairoli 等^[7]报道在 186 例小于 17 岁的青少年 AML 中 c-kit 突变的发生率为 3.7%,未发现其对 OS 的影响。本课题组发现 c-kit 突变型患者的 PLT 较野生型患者明显降低,PB 及 BM 原始细胞比例明显升高,但同样未发现这一突变对生存期的影响。近十年来研究者也对 NPM1、CEBPA 及 FLT3-ITD 三者进行了综合研究^[10-11,16-17],发现具有 NPM1 突变但不伴 FLT3-ITD 突变的患者及 biCEBPA 突变患者的预后较好,与 CBF-AML 类似,不建议在第一次 CR 期进行 allo-SCT。Patel 等^[18]在 398 例 AML 患者中综合分析了 18 种基因突变情况,发现 FLT3-ITD 突变患者 OS 明显缩短;CEBPA 与 IDH2 突变患者的 OS 明显延长;NPM1 突变仅在合并 IDH1 或 IDH2 时才表现出良好预后。

综上所述,本研究发现 CN-AML 中存在一定

比例的 NPM1、CEBPA、FLT3-ITD 及 c-kit 突变,其中 NPM1 与 CEBPA 突变率较高,孤立 NPM1 与 CEBPA 突变与良好预后相关。FLT3-ITD 及 c-kit 突变患者具有较低的 PLT 及较高的原始细胞比例,但未发现其对生存的影响。

[参考文献]

- [1] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187
- [2] Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults; the JALSG AML201 study [J]. *Blood*, 2011, 117(8):2366-2372
- [3] Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia [J]. *Clin Ther*, 2009, 31 (Pt 2):2349-2370
- [4] Grimwade D, Mrozek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011, 25(6):1135-1161
- [5] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(8):984-1021
- [6] Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net [J]. *Blood*, 2010, 115(3):453-474
- [7] Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study [J]. *Blood*, 2006, 107(9):3463-3468
- [8] Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv (16) and t (8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3904-3911
- [9] Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10):1383-1388
- [10] Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1909-1918
- [11] Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2006, 107(10):4011-4020
- [12] Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):596-604
- [13] Chevallier P, Prebet T, Pigneux A, et al. Influence of NPM1 and FLT3-ITD status on outcome in relapsed/refractory AML patients receiving salvage therapy including gemtuzumab ozogamicin [J]. *Leukemia*, 2010, 24(2):467-469
- [14] Kirstetter P, Schuster MB, Bereshchenko O, et al. Modeling of C/EBPalpha mutant acute myeloid leukemia reveals a common expression signature of committed myeloid leukemia-initiating cells [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(4):299-310
- [15] Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(9):650-665
- [16] 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
- [17] Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome [J]. *Blood*, 2009, 113(13):3088-3091
- [18] Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12):1079-1089

[收稿日期] 2013-05-23