

成人急性髓系白血病新的基因突变 与预后相关性研究进展

周念¹ 胡建达^{1△}

[关键词] 白血病,髓系,急性;基因突变;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.023

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Research progress on new gene mutations and their prognostic significance in adult acute myeloid leukemia

Summary Acute myeloid leukemia (AML) is a class of heterogeneous disease, cytological and molecular cytogenetic abnormalities are important factors affecting the prognosis. With the increase of molecular diagnostic techniques, many significant genetic changes are found such as DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2 and ASXL1 and so on, which result in the heterogeneity of AML prognosis. Research on the earlier found gene mutations such as FLT3 and CEBPA also has new discoveries. This gene level assessment provides an important basis for prognostic stratification therapy in AML patients. In this paper, research progress on these new gene mutations and their prognostic significance in adult AML are reviewed.

Key words acute myeloid leukemia; gene mutation; prognosis

急性髓系白血病(AML)是一类异质性疾病,是在多种致病因素打击下的造血干祖细胞遗传学变异累积的结果。细胞和分子遗传学异常是其致病基础,同时也是影响其预后的重要因素。细胞遗传学染色体核型分析是评估预后并指导治疗方案选择制定的重要依据,然而近年来发现,通过染色体核型评估预后仍欠精确,因为即使在同一预后分层,预后也可能有很大差别,在核型正常的中等预后组患者中尤其明显。随着分子诊断技术水平的提高,研究发现分子遗传学异常也与预后密切相关,在基因水平上对 AML 患者重新进行的预后评估,为 AML 患者的预后分层治疗提供了新指标,如核磷蛋白 1(NPM1)、FMS 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复(FLT3-ITD)等已被 NCCN 指南纳入。近年来新发现的 DNMT3A(DNA 甲基转移酶 3A)、IDH(异柠檬酸脱氢酶)1、IDH2、TET2(Ten-Eleven Translocation 2)及 ASXL1(additional sex comb-like 1)等一系列基因突变与预后相关性的研究已逐步开展,部分已有初步结论。而较早发现的 FLT3、髓系转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白-A(CEBPA)等基因突变的预后意义目前也有新的进展。现就这些基因突变与预后相关性的最新研究进展综述如下。

1 新的基因突变

1.1 DNMT3A

DNMT3A 基因编码 DNA 甲基转移酶,该酶催化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)位点二核苷酸的胞嘧啶残基甲基化。该基因发生突变将导致甲基化异常,而异常的 CpG 岛甲基化与肿瘤的发病机制密切相关。DNMT3A 基因突变存在于 14%~36% 的 AML 患者,在正常核型 AML(CN-AML)及 FAB 分型 M₄、M₅ 型患者中突变率更高,并与高龄、高白细胞计数、高血小板计数呈正相关^[1-2]。其突变类型以位于 23 号外显子的密码子 R882 的错义突变最为常见,常与 NPM1、FLT3-ITD、IDH1、IDH2、PTPN11 等突变共表达,很少与 CEBPA 突变并存^[1-3]。

目前研究认为, DNMT3A 突变为 AML 的一个独立不良预后因素,存在该突变的患者虽完全缓解(CR)率无显著差异,但总生存(OS)、无事件生存(EFS)及无复发生存(RFS)期均明显缩短^[1-2]。在 CN-AML 患者中这种不良预后影响更显著,表现为 CR 率降低, OS、EFS 缩短,虽然有不同研究显示 OS、CR 率并无明显改变,但无病生存(DFS)期缩短且复发率、病死率明显增高,多变量分析仍提示该突变为独立不良预后因素,在已达 CR 的患者中,该突变也是预测复发的独立因素^[4-6]。年龄及突变位点不影响 DNMT3A 阳性 AML 患者的预后^[1-2]。而 Marcucci 等^[5]的研究结论却相反,他们发现在 CN-AML 患者中,年轻(<60 岁)的非 R882

¹福建医科大学协和临床医学院,福建医科大学附属协和医院血液科,福建省血液病研究所(福州,350001)

[△]审校者

通信作者:胡建达, E-mail: jidhu@medmail.com.cn

位点突变患者 DFS、OS 缩短,而老年(≥ 60 岁)患者存在 R882 位点突变时才有相似结果。

DNMT3A 突变常与其他突变共表达,最常见的是 NPM1、FLT3-ITD。在 AML 患者,当 DNMT3A 突变单独伴发 NPM1 时,并无明显预后意义;而伴发 FLT3-ITD 或 NPM1⁺/FLT3-ITD⁺ 时,预后显著不良^[2]。然而不同结论显示,当 NPM1 阳性时,无论是伴发 FLT3 野生型还是 FLT3-ITD, DNMT3A 突变均无明显预测价值,当然这限制在年轻的 AML 患者中^[3]。

在治疗方面,高剂量柔红霉素(90 mg/m²)的诱导化疗能提高 DNMT3A 突变的年轻 AML 患者的生存率($P=0.04$),而对野生型患者无影响^[7]。Ley 等^[1]认为 DNMT3A 突变患者可从异体移植中获益,而有学者认为异体移植并无明显改善预后^[3,6]。此外, DNMT3A 突变在疾病演变过程中稳定,这可能使其成为检测微小残留病灶(MRD)的分子标志^[2]。

1.2 IDH1 和 IDH2

IDH 参与细胞代谢,催化异柠檬酸盐氧化脱氢脱羧成 α -酮戊二酸,同时将辅酶 NAD⁺ 或 NADP⁺ 还原为 NADH 或 NADPH。这种酶一旦出现缺陷,就会导致细胞代谢异常。IDH1 和 IDH2 基因均参与编码这种酶。IDH 突变多发生于 CN-AML 及 M₁ 患者,常伴发 NPM1 突变,与 TET2、WT1 突变呈负相关^[7-8]。目前关于 IDH1 和 IDH2 突变对预后影响的研究很多,结论并不一致。

IDH1 突变率为 4%~14%,很少出现 IDH1 与 IDH2 共表达,突变类型多为 R132 位点突变。在针对 IDH1 突变的研究中, Schnittger 等^[8]发现该突变患者 EFS 缩短,累积复发率增高,OS 有缩短趋势。而 Ravandi 等^[9]的研究并未观察到其对 CR、OS、EFS 及缓解持续时间的影响,但发现当存在双倍体核型和 NPM1⁺/FLT3-wt(野生型)时,有该突变的患者生存结果会更差。IDH1 突变很少与 FLT3-ITD 共表达,但在伴发 FLT3-ITD 时,累积复发率降低,为预后良好因素,而 ITD 阴性患者则相反,不过这限制在年轻的 AML(非 M₃)患者中^[10]。在 CN-AML,也有研究显示其不良影响(OS、DFS 缩短,RR 增高)在良好基因型(伴发 NPM1 或 CEBPA 突变伴野生型 FLT3)患者中更明显^[11]。另外,在年轻成人 CN-AML(非 M₃)中, IDH1 SNP rs11554137 被认为是 OS 的独立不良预后因素^[12]。

IDH2 突变率在 AML 患者中为 3%~19%,常与高龄、高中危血小板计数相关,其突变位点多在 R140,其次是 R172。R140 位点突变常与 NPM1 突变共表达, R172 位点突变则很少伴发其他突变。IDH2 突变的 AML(非 M₃)患者 DFS、RFS 无明显

改变, OS 显著延长^[13],虽然有不同意见认为其对 AML 患者的预后并无明显意义^[11]。不同突变位点对预后的影响也各异, R140 突变的年轻 AML 患者预后良好, OS 延长^[7]。而 R172 突变的 CN-AML 患者 OS 缩短且诱导失败率、复发率增高^[14]。对于年轻(非 M₃)AML 患者,当 FLT3-ITD 阴性伴 NPM1 阳性时, R140 突变患者的复发率比细胞遗传学低危组低;而伴 NPM1 阴性时, R172 突变患者复发率与高危组相似^[15]。

此外, IDH1、IDH2 突变在疾病演变过程中高度稳定,可考虑作为监测 MRD 的潜在分子标记^[13]。IDH1 和 IDH2 突变对临床预后的意义还需要更多前瞻性研究来进一步验证。

1.3 TET2

TET2 是 TET 基因家族成员之一,位于染色体 4q24 的断裂点,在体内广泛表达,编码 TET2 蛋白,该蛋白能阻止细胞的不可控生长,进而阻止肿瘤形成。而 TET2 突变使 TET2 蛋白功能丢失,从而导致造血干细胞异常增殖及分化。目前在骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、AML、慢性粒单核细胞白血病(CMML)中均有发现该突变,其在 AML 中的预后意义尚存争议。TET2 突变多见于细胞遗传学中危组尤其是 CN-AML 患者,与高龄、高白细胞计数、高原始细胞计数相关,常与 NPM1、ASXL1 突变共表达,很少伴发 IDH 突变^[16]。

原发 AML 中 TET2 基因突变率为 12%~17%,发生该突变患者的 OS 有缩短趋势,但无统计学意义($P=0.101$), CR 率、RFS、治疗相关病死率均无明显改变^[16]。在继发 AML 中, TET2 突变率比原发 AML 高,为 19.8%~24.0%,研究中也未发现其对 CR 率及 OS 的影响^[17]。在总体包括原发、继发、治疗相关 AML 的年轻患者中,也未观察到 EFS、RFS 及 OS 的改变^[18]。而国内一项研究显示, TET2 突变的存在使初治(非 M₃)AML 患者 CR 率及 2 年 OS 率降低,为不良预后因素^[19]。在 SWOG 分类的细胞遗传学中危组也显示出其不良预后影响, OS 明显缩短,尤其是当 FLT3-ITD 阳性或 NPM1 阴性或伴发其他不良基因型时^[16]。另外,在 ELN 不同预后分组中, TET2 突变的意义也不相同。在低危组[正常核型, CEBPA 突变和(或) NPM1 突变且 FLT3-ITD 阴性] CN-AML 患者, TET2 突变的存在使 CR 率降低, EFS、DFS 缩短,而在中危-1 组[正常核型, 野生型 CEBPA、野生型 NPM1 和(或) FLT3-ITD 阳性] 无明显预后意义^[20]。也有不同意见认为该突变在低危组并无意义,而在中危-1 组为良好因素,表现为 CR 率增高^[18]。

TET2 突变在疾病进展过程中表现得并不稳

定,在复发时经常丢失,对于监测 MRD 来说,该突变可能不是好的分子标记^[16]。

1.4 ASXL1

ASXL1 是一个高度保守的基因,参与组蛋白甲基化调控,目前关于其确切功能尚不完全清楚。在 MDS、MPN、CMML、AML 中均发现该突变存在。在 AML 患者,ASXL1 突变率为 5.3%~10.8%,突变均发生在 12 号外显子,在细胞遗传学异常特别是具有 8 号染色体三体的患者中高发,与高龄、男性相关,常与 RUNX1 共表达,而与 FLT3-ITD、NPM1、WT1 呈负相关^[21]。

存在该突变的 AML 患者 OS 缩短,虽然多变量分析显示其并不是独立不良预后因素^[21]。Pratcorona 等^[22]却持不同观点,他们认为 ASXL1 突变患者 OS 缩短,CR 率显著降低,是独立不良预后因素,Patel 等^[7]也在年轻患者中观察到类似不良影响。另外,在 CN-AML 中未发现 ASXL1 突变的预后意义^[4];但在 ELN 低危组的老年 CN-AML 患者中发现,该突变与差的 CR 率、DFS、OS、EFS 相关^[23]。就目前研究来看,ASXL1 突变为 AML 的一个不良预后因素,但尚需要更多大样本及前瞻性研究来证实。

2 其他基因突变的新发现

2.1 CEBPA

CEBPA 是 AML 的良好预后因素,2008 年被 WHO 列为 AML 临时疾病实体,发生在 5%~14% 的 AML 患者。近来研究显示,仅双等位基因 CEBPA(biCEBPA)突变是独立良好预后因素,而单等位基因和野生型 CEBPA 突变对预后并无影响,当伴发野生型 NPM1 时,单等位基因 CEBPA 突变不影响 CN-AML 患者预后,而当 NPM1 阳性时,OS、EFS 明显改善^[24-25]。就此看来,仅 biCEBPA 突变可定义为 AML 预后良好的疾病实体。

2.2 GATA2

GATA2 是造血过程中的重要转录因子,参与调节造血过程中髓系分化,GATA2 基因位于 3q21,在 DNA 结合区域具有锌指结构。最近在 CEBPA 突变患者中检测到 GATA2 突变,主要是在 biCEBPA 突变的 CN-AML 患者,其突变率达 39.4%,在单等位基因突变患者中尚未发现,野生型 CEBPA 患者中 GATA2 突变率约为 3.3%^[26-27]。在成人 CN-AML 中未发现该突变对 OS、EFS 的负面影响,在 biCEBPA 突变的细胞遗传学中危组患者,GATA2 突变比野生型 GATA2 有更好的 2 年 OS、EFS,但在多变量分析时该良好影响消失^[26-27]。

2.3 NPM1

NPM1 是 AML 目前最常见的基因突变,其发生率为 27.5%~35.0%,主要发生在 CN-AML 患

者。目前认为该突变是良好预后因素,已于 2008 年被 WHO 列为临时的疾病实体。其良好预后影响尤其体现在 NPM1 阳性且 FLT3-ITD 阴性患者^[28]。随着年龄增高,该突变发生率降低,同时 CR 率平行下降^[29]。双诱导治疗及强化治疗后 NPM1 基因突变转录水平也与预后显著相关,水平越高,复发死亡风险越大,对转录水平超过 200NPM1^{mL}/10⁴ ABL 拷贝数的患者连续评估 MRD 能早期预测复发^[30]。在治疗方面,单一 NPM1 突变患者在一线治疗后行移植并未获得更多益处^[28]。

2.4 FLT3

FLT3 也是 AML 最常见基因突变之一,它有 2 个有意义的突变形式:FLT3-ITD 和 FLT3-TKD。FLT3-ITD 更常见,发生率为 20.4%~27.0%,是一个独立不良预后因素(OS 显著降低)^[7]。在伴发 NPM1 突变的 AML 患者,FLT3-ITD/FLT3-wt(野生型)的比率与预后密切相关,当比率 ≥ 0.5 时预后不良(EFS、OS 缩短),而当比率 < 0.5 时预后良好^[31]。另外,FLT3-ITD mRNA 水平定量对 CN-AML 患者的 OS 和 RFS 有独立影响,水平越高预后越差,但也仅限于同时有 NPM1 突变的患者^[32]。FLT3-TKD 突变发生在 4.8%~7.7% 的 AML 患者,该突变预后意义目前仍未明确。早期研究显示 TKD 突变患者预后不良,但 Santos 等^[33]并未观察到其对 EFS、OS 的影响。

2.5 WT1

WT1 在 AML 中突变率为 6.8%~12.6%^[34-35],常与 FLT3-ITD 共表达。目前关于 WT1 突变对 AML 的预后影响结论并不一致。有研究表明该突变是独立不良预后因素(OS 和 RFS 缩短)^[34]。而 Gaidzik 等^[35]认为在年轻 CN-AML 患者,WT1 突变仅在伴发 FLT3-ITD 时才表现出对预后的不良影响,CR 率降低,RFS 和 OS 缩短。另外,位于 WT1 突变热点附近的 SNP rs16754 的存在可改善年轻 CN-AML(非 M₃)患者的 RFS 和 OS,是一个良好预后因素^[36]。最近韩国一项研究却未观察到 SNP rs16754 对 CN-AML 患者预后的影响^[37],这可能跟该研究的样本量小有关。WT1 的预后意义存在争议,还有待大型多中心研究进一步证实。

2.6 RUNX1

RUNX1 也称为 AML1,是造血过程中的一个关键转录因子,在造血干细胞分化过程中发挥重要作用。该突变在 AML 患者中发生率为 5.6%~32.7%^[38-39],多发生在细胞遗传学中危组及 FAB 分型 M₀ 患者,常与 ASXL1、MLL-PTD 突变共表达,很少与 NPM1 突变、CEBPA 突变共表达。目前认为 RUNX1 突变是 AML 的一项独立不良预后

因素,存在该突变的患者 CR 率降低,OS、EFS 显著缩短^[98]。异基因造血干细胞移植可能改善其预后^[99]。

总之,基因突变在白血病发病过程中起十分重要的作用,同时对于 AML 预后评估有重要意义。近年来在 AML 中新发现的 DNMT3A 突变的预后意义目前已有较一致的研究结果,而 IDH、TET2、ASXL1 等基因突变预后意义尚未完全确定,评估这些分子遗传异常的预后意义是非常必要的,能为更细致的预后分层提供可靠的依据,并能更好的指导治疗方案的选择。另外,根据这些基因突变可以开发靶向治疗药物,将进一步改善 AML 患者的预后。

参考文献

- [1] LEY T J, DING L, WALTER M J, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2424—2433.
- [2] HOU H A, KUO Y Y, LIU C Y, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications [J]. *Blood*, 2012, 119: 559—568.
- [3] RIBEIRO A F, PRATCORONA M, ERPELINCK-VERSCHUEREN C, et al. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 119: 5824—5831.
- [4] SHEN Y, ZHU Y M, FAN X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118: 5593—5603.
- [5] MARCUCCI G, METZELER K H, SCHWIND S, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 742—750.
- [6] MARKOVA J, MICHKOVA P, BURCKOVA K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88: 128—135.
- [7] PATEL J P, GÖNEN M, FIGUEROA M E, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1079—1089.
- [8] SCHNITTGER S, HAFERLACH C, ULKE M, et al. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status [J]. *Blood*, 2010, 116: 5486—5496.
- [9] RAVANDI F, PATEL K, LUTHRA R, et al. Prognostic significance of alterations in IDH enzyme isoforms in patients with AML treated with high-dose cytarabine and idarubicin [J]. *Cancer*, 2012, 118: 2665—2673.
- [10] GREEN C L, EVANS C M, HILLS R K, 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: 2779—2782.
- [11] NOMDEDEU J, HOYOS M, CARRICONDO M, et al. Adverse impact of IDH1 and IDH2 mutations in primary AML: experience of the Spanish CETLAM group [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 990—997.
- [12] WAGNER K, DAMM F, GOHRING G, et al. Impact of IDH1 R132 mutations and an IDH1 single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 2356—2364.
- [13] CHOU W C, LEI W C, KO B S, et al. The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 246—253.
- [14] BOISSEL N, NIBOUREL O, RENNEVILLE A, et al. Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3717—3723.
- [15] GREEN C L, EVANS C M, ZHAO L, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation [J]. *Blood*, 2011, 118: 409—412.
- [16] CHOU W C, CHOU S C, LIU C Y, et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics [J]. *Blood*, 2011, 118: 3803—3810.
- [17] KOSMIDER O, DELABESSE E, DE MAS V M, et al. TET2 mutations in secondary acute myeloid leukemias: a French retrospective study [J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1059—1063.
- [18] GAIDZIK V I, PASCHKA P, SPATH D, et al. TET2 mutations in acute myeloid leukemia (AML): results from a comprehensive genetic and clinical analysis of the AML study group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1350—1357.
- [19] 魏计锋, 陈广华, 仇惠英, 等. 急性髓系白血病患者 TET2 基因突变发生率及其临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(5): 304—307.
- [20] METZELER K H, MAHARRY K, RADMACHER M D, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1373—1381.
- [21] CHOU W C, HUANG H H, HOU H A, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations [J]. *Blood*, 2010, 116: 4086—

- 4094.
- [22] PRATCORONA M, ABBAS S, SANDERS M A, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia; prevalence and prognostic value[J]. *Haematologica*, 2012, 97: 388—392.
- [23] METZELER K H, BECKER H, MAHARRY K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category[J]. *Blood*, 2011, 118: 6920—6929.
- [24] AWAD M M, ALADLE D A, ABOUSAMRA N K, et al. CEBPA gene mutations in Egyptian acute myeloid leukemia patients; impact on prognosis[J]. *Hematology*, 2013, 18: 61—68.
- [25] DUFOUR A, SCHNEIDER F, HOSTER E, et al. Monoallelic CEBPA mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia; independent favorable prognostic factor within NPM1 mutated patients[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 1051—1063.
- [26] GREIF P A, DUFOUR A, KONSTANDIN N P, et al. GATA2 zinc finger 1 mutations associated with biallelic CEBPA mutations define a unique genetic entity of acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120: 395—403.
- [27] FASAN A, EDER C, HAERLACH C, et al. GATA2 mutations are frequent in intermediate-risk karyotype AML with biallelic CEBPA mutations and are associated with favorable prognosis[J]. *Leukemia*, 2013, 27: 482—485.
- [28] SCHLENK R F, DOHNER K, KRAUTER J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1909—1918.
- [29] SCHNEIDER F, HOSTER E, SCHNEIDER S, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML)[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 9—18.
- [30] KRÖNKE J, SCHLENK R F, JENSEN K O, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia; a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2709—2716.
- [31] SCHNITTGER S, BACHER U, KERN W, et al. Prognostic impact of FLT3-ITD load in NPM1 mutated acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1297—1304.
- [32] SCHNEIDER F, HOSTER E, UNTERHALT M, et al. The FLT3ITD mRNA level has a high prognostic impact in NPM1 mutated, but not in NPM1 unmutated AML with a normal karyotype[J]. *Blood*, 2012, 119: 4383—4386.
- [33] SANTOS F P, JONES D, QIAO W, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2011, 117: 2145—2155.
- [34] HOU H A, HUANG T C, LIN I J, et al. WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia; stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system[J]. *Blood*, 2010, 115: 5222—5231.
- [35] GAIDZIK V I, SCHLENK R F, MOSCHNY S, et al. Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia; a study of the German-Austrian AML Study Group[J]. *Blood*, 2009, 113: 4505—4511.
- [36] DAMM F, HEUSER M, MORGAN M, et al. Single nucleotide polymorphism in the mutational hotspot of WT1 predicts a favorable outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 578—585.
- [37] CHOI Y, LEE J H, HUR E H, et al. Single nucleotide polymorphism of Wilms tumor 1 gene rs16754 in Korean patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 671—677.
- [38] MENDLER J H, MAHARRY K, RADMACHER M D, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and microRNA expression signatures[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 3109—3118.
- [39] GAIDZIK V I, BULLINGER L, SCHLENK R F, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia; results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1364—1372.

(收稿日期: 2012-12-05)