

EVI1 阳性急性髓系白血病临床特征及治疗探讨

胡东¹ 胡池玥² 何静³

[摘要] **目的:**探讨亲嗜性病毒整合位点 1 阳性急性髓系白血病[EVI1(+)-AML]患者的临床特征、治疗方案、治疗反应及生存情况。**方法:**收集 30 例 14 岁及以上的青少年和成人 EVI1(+)-AML 患者的临床资料,对其临床特征、治疗方案、疗效及预后进行分析。**结果:**本 EVI1(+)-AML 研究队列中,年龄<60 岁的成人患者占绝大多数(80.0%),初诊时以骨髓原始细胞<50%(73.3%)及白细胞计数<30×10⁹/L 居多(63.3%),FAB 分型以 M2 多见(50.0%)。骨髓增生异常综合征(MDS)转化 AML 5 例,占 16.7%。按 WHO 2022 分型,骨髓增生异常相关 AML 10 例,占 33.3%。按细胞遗传学和 ELN 2017 预后分组,只有 1 例 t(8;21)/RUNX1T1-RUNX1 的低危组患者,其他均为中高危组。难治/复发性 AML 患者 17 例,占 73.9%。初诊时临床与实验室参数与诱导治疗是否有效及是否为难治/复发性 AML 无关($P>0.05$)。以 DNA 二代测序方法检测基因突变的患者 24 例,19 例患者伴有至少 1 种基因突变,但与是否为难治/复发性 AML 无关($P>0.05$)。第 1 个疗程治疗方案有效率(CR+PR)为 52.2%,第 1 个疗程所有诱导治疗方案 1 年累计死亡率(CMR)为 61.1%。其中采取标准及大剂量单纯化疗和去甲基化药物联合小剂量化疗和(或)小分子靶向药物的相对缓解率($P=0.667$)和 CMR($P=0.101$),差异均无统计学意义。行标准及大剂量单纯化疗方案患者的总生存期(OS)显著优于去甲基化药物联合小剂量化疗和(或)小分子靶向药物的患者($P=0.010$)。以造血干细胞移植(SCT)作为巩固化疗方案,1 年 CMR 显著优于非 SCT 方案($P=0.013$),且行 SCT 患者的 OS 明显优于未行 SCT 患者($P=0.001$)。**结论:**EVI1(+)-AML 患者多为高危组,部分为 MDS 转化或骨髓增生异常相关 AML,常伴有其他基因突变,多为难治/复发性,1 年 CMR 高,预后差。临床特征及目前诱导治疗方案与治疗反应和 1 年 CMR 无关。诱导后行 SCT 可降低死亡率,改善生存。

[关键词] EVI1;急性髓系白血病;临床特征;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.004

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics and treatment of EVI1 positive acute myeloid leukemia

HU Dong¹ HU Chiyue² HE Jing³

(¹Stem Cell Research and Application Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Medical College of Nanchang University; ³Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: HE Jing, E-mail: Jing937@hust.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical features, therapeutic regimens, treatment response and survival of EVI1(+)-acute myeloid leukemia(AML). **Methods:** Clinical characteristics, therapeutic regimens, treatment response and prognosis of 30 adolescent and adult EVI1(+)-AML were analyzed. **Results:** In this EVI1(+)-AML study cohort, the majority of adult patients (80.0%) were younger than 60 years old. At the initial diagnosis, the majority of them were low bone marrow primordial cells (73.3%) and low white blood cell count (63.3%). M2 type was the predominant FAB subtype and accounting for 50.0%. There were 5 MDS-AML, accounting for 16.7%. According to WHO 2022 classification, there were 10 cases of myelodysplasia-related AML, accounting for 33.3%. According to ELN 2017 classification, there was one case t(8;21)/RUNX1T1-RUNX1 within favorable-risk group, whereas the other 29 cases belong to intermediate and high-risk groups. There were 17 cases of refractory/relapse, accounting for 73.9%. The parameters of clinical features and laboratory tests were correlated with treatment response and refractory/relapse status and there were no significant associations ($P>0.05$). There were 24 cases examined with genetic mutational statuses with next generation sequencing.

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院干细胞研究与应用中心(武汉,430022)

²南昌大学医学院

³华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

通信作者:何静,E-mail:Jing937@hust.edu.cn

19 of the 24 cases had at least one genetic mutation. Meanwhile it did not show correlation between mutational statuses and refractory/relapse statuses. The overall remission rate of first cycle of inductive treatment was 52.2%, and the one-year cumulative mortality rate(CMR) was 61.1%. The different first cycle inductive treatment regimens did not significantly influence on either remission rate($P=0.667$) or CMR($P=0.101$). There were no significant differences between high/standard dose chemotherapeutic regimens and demethylation drug based combinatory treatments. Survival analysis suggested significant improvement of survival in patients treated with high/standard dose chemotherapeutic regimens verses demethylation drug based combinatory treatments($P=0.010$). Consolidation treatment with SCT significantly improved 1 year CMR($P=0.013$) and overall survival verses non-SCT treatment($P=0.001$). **Conclusion:** EVI1(+) AML are mostly in poor risk status, with the predominant WHO 2022 subtype of myelodysplasia-related AML. EVI1(+) AML usually have at least one mutational alteration and are mostly relapsed and refractory with high 1 year CMR. It suggested that inductive treatment regimen with high/standard dose chemotherapy and SCT treatment significantly improve the survival of patients.

Key words EVI1; acute myeloid leukemia; clinical characteristics; treatment

亲嗜性病毒整合位点 1(ecotropic viral integration site 1, EVI1)是由位于人类染色体 3q26 上的 MDS1 和 EVI1 复合位点(MDS1 and EVI1 Complex Locus, MECOM)基因编码的一种转录因子。由于 RNA 剪切位点不同,MECOM 可产生 MDS1-EVI1、MDS1 和 EVI1 三种转录产物,编码 MDS1-EVI1、MDS1 和 EVI1 蛋白。MDS1-EVI1、MDS1 的作用尚不清楚。EVI1 是具有锌指结构的核 DNA 结合蛋白,具有早期造血干细胞特异性表达,可结合 DNA 招募多种转录和表观遗传学调控因子,调控造血干细胞的增殖和分化。高表达 EVI1 可抑制粒系和红系分化,EVI1 最早是在一逆转录病毒诱导的小鼠白血病模型中被鉴定出来,说明它可调控造血干/祖细胞的恶性转化^[1]。

在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中,伴有异常染色体 inv(3)(q21q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2)的 AML 几乎都有 EVI1 高表达,占有 AML 的 2.0%~2.5%,但 6.0%~11.0%的无 3q 异常的成人 AML 也有 EVI1 高表达^[1]。Meta 分析表明 EVI1 高表达[EVI1(+)]对 AML 的总生存期(OS)有不利影响,与 ELN 2017 中等风险组短的 OS、无事件生存期(EFS)相关,是正常核型 AML 的不良预后因子^[2]。在 14 岁以下儿童的研究中,9.0%的患儿 EVI1 高表达,5 年 OS 和 EFS 较差^[3]。

目前的研究多关注 EVI1(+)与 AML 预后的关系,但对 EVI1(+)AML 临床特征与治疗反应的关系未作深入探讨。本研究回顾性分析了 30 例 14 岁及以上的青少年和成人 EVI1(+)AML 患者的临床特征、治疗方案及预后情况,以期对 EVI1(+)AML 患者的治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2016 年 6 月—2022 年 5 月在华中科技大学同济医学院附属协和医院成人血液科收治的 ≥14 岁、初治 AML 患者 30 例,所有患者有 EVI1 表

达的数据,且至少经过 1 个疗程诱导治疗。随访日期截至 2023 年 1 月 1 日。所有患者均有骨髓细胞形态学、免疫分型、AML 融合基因、基因突变的二代测序、染色体核型结果,诊断参照 WHO 2022 髓系肿瘤诊断和分型^[4]。疗效评估参照《血液病诊断及疗效标准》进行判断^[5]。难治性白血病和复发白血病定义参照 ELN 2017 标准^[6]。

1.2 EVI1 检测

利用 Tagman 探针荧光定量 PCR 方法检测骨髓血中 EVI1 基因的表达水平,以 ABL1 作为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算表达量。EVI1 的相对表达水平以 EVI1 拷贝数/ 10^5 ABL1 表示。正常值为 0~9.19%。当 EVI1 拷贝数/ 10^5 ABL1 > 10% 为高表达,本研究中定义为 EVI1(+)

1.3 生存随访

患者 OS 从初次诊断时间开始计算,随访终点为死亡或最后随访时间。

1.4 治疗方案

记录电子病例系统中患者每次治疗起止时间、治疗方案、疗效评估、第 1 次达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)时间、是否行造血干细胞移植(SCT)、SCT 后疗效和生存情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验和(或)Fisher's 精确检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

本研究总共纳入 30 例患者,相关临床资料与实验室特征见表 1。分析年龄、原始细胞比例 ≥ 50%、白细胞计数 ≥ $30 \times 10^9/L$ 、是否继发 AML、C 反应蛋白(CRP)升高、乳酸脱氢酶(LDH)升高,ELN 2017 危险分层与是否达到诱导治疗缓解及是否为难治/复发性 AML 的关系,结果提示这些指

标与是否缓解和疾病是否难治无关($P>0.05$),见表2。

表1 EVI1(+)AML 患者临床及实验室特征

特征	例数	百分比/%
年龄/岁		
<60	24	80.0
≥60	6	20.0
性别		
男	16	53.3
女	14	46.7
原始细胞比例/%		
≥50	5	16.7
20~49	22	73.3
未知	3	10.0
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		
≥30	7	23.3
<30	19	63.3
未知	4	13.3
AML 类型		
初诊 AML	24	80.0
MDS 转化 AML	5	16.7
tAML	1	3.3
FAB 分型		
M1	7	23.3
M2	15	50.0
M4	2	6.7
M5	3	10.0
未知	3	10.0
细胞遗传学分组		
低危	1	3.3
中危	9	30.0
高危	15	50.0
未知	5	16.7
ELN 2017 分层		
低危	1	3.3
中危	4	13.3
高危	20	66.7
未知	5	16.7
WHO 2022		
AML 伴 RUNX1::RUNX1T1 融合	1	3.3
AML 伴 KMT2A 重排	4	13.3
AML 伴 MECOM 重排	6	20.0
骨髓增生异常相关 AML	10	33.3
AML 伴其他未定义遗传改变	6	20.0
未知	3	10.0
诱导缓解治疗		
CR/PR	12	52.2
未缓解	11	47.8
难治/复发性 AML		
是	17	73.9
否	6	26.1

2.2 细胞遗传学分层和基因突变与治疗反应

本研究中以 DNA 二代测序方法检测基因突变的患者 24 例。如图 1 所示,除 5 例患者未检测出基因突变,其他 19 例患者都有至少 1 种基因突变。比较常见的突变有 NRAS、KRAS、ASXL、FLT3-ITD。2 例患者有 SF3B1 突变,2 例患者有 TP53 突变。分析这些基因突变与是否为难治/复发性 AML 的关系无相关性($P>0.05$),见表 3。

2.3 治疗方案与疗效

本研究将第 1 个疗程诱导方案分为两类:单纯化疗和含去甲基化药物的治疗方案。单纯化疗方案包括:①柔红霉素(60 mg/m^2)/去甲氧柔红霉素($8\sim 12 \text{ mg/m}^2$)+AraC($100\sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)(DA/IA 3+7 或 3+5);②柔红霉素(60 mg/m^2)/去甲氧柔红霉素($8\sim 12 \text{ mg/m}^2$)/米托蒽醌($8\sim 10 \text{ mg/m}^2, 3 \text{ d}$)+AraC($100\sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}, 5 \text{ d}$)+依托泊苷($80\sim 100 \text{ mg/m}^2, 2 \text{ d}$)(MEA/DEA/IEA)。含去甲基化药物的方案包括:①地西他滨($20 \text{ mg/m}^2, 5 \text{ d}$)/阿扎胞苷($75 \text{ mg/m}^2, 7 \text{ d}$)+CAG/HAG(阿克拉霉素 $10\sim 14 \text{ mg/m}^2, 3\sim 4 \text{ d}$ /高三尖杉脂碱 $1 \text{ mg/m}^2, 5\sim 7 \text{ d}$)+AraC($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}, 10\sim 14 \text{ d}$)+G-CSF;②地西他滨($20 \text{ mg/m}^2, 5 \text{ d}$)+HAA[高三尖杉脂碱($1 \text{ mg/m}^2, 7 \text{ d}$)+阿克拉霉素($20 \text{ mg}, 5 \text{ d}$)+AraC($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}, 7 \text{ d}$)];③阿扎胞苷($75 \text{ mg/m}^2, 7 \text{ d}$)+维奈克拉($200\sim 400 \text{ mg}, 14\sim 28 \text{ d}$)±西达苯胺($20 \text{ mg}, \text{biw}, 3 \text{ 周}$)/索拉菲尼($400 \text{ mg}, \text{bid}, 14\sim 28 \text{ d}$)。

巩固治疗分为两类:移植巩固治疗和非移植巩固治疗。非移植巩固治疗包括:①AraC($2\sim 3 \text{ g/m}^2, 3 \text{ d}$)±依托泊苷($80\sim 100 \text{ mg/m}^2, 2 \text{ d}$)/去甲氧柔红霉素($8\sim 12 \text{ mg/m}^2, 2 \text{ d}$)(中大剂量 AraC);②氟达拉滨($25\sim 30 \text{ mg/m}^2$)+AraC($1\sim 2 \text{ g/m}^2, 5 \text{ d}$)(FLAG)。

分析第 1 个疗程化疗方案与治疗反应的关系,总体有效率(CR+PR)为 52.2%(12/23)。其中单纯化疗的有效率为 56.3%(9/16),去甲基化药物治疗方案为 42.9%(3/7),两者差异无统计学意义($P=0.667$)。

2.4 治疗方案与 1 年累计死亡率(CMR)和生存的关系

进一步分析诱导缓解方案与巩固强化方案与 1 年 CMR 的相关性,第 1 个疗程所有方案 1 年 CMR 为 61.1%,单纯化疗 1 年 CMR 为 46.2%,去甲基化药物治疗方案 1 年 CMR 为 100.0%,差异无统计学意义($P=0.101$)。巩固强化方案所有方案 1 年 CMR 为 61.1%,移植巩固治疗 1 年 CMR 为 25.0%,非移植巩固治疗 1 年 CMR 为 90.0%,两者差异有统计学意义($P=0.013$),见表 4。

表 2 EVI1(+)AML 患者临床及 ELN 2017 分层与诱导缓解治疗反应及是否难治/复发性 AML 的相关性 例

参数	诱导缓解治疗反应				难治/复发性 AML			
	例数/总数 ^{a)}	CR/PR	未缓解	P	例数/总数 ^{a)}	CR/PR	未缓解	P
年龄≥60 岁	2/23	1/2	1/2	1.000	2/23	2/6	0/6	1.000
原始细胞≥50%	9/20	5/9	4/9	0.653	9/20	7/12	2/12	1.000
白细胞计数≥30×10 ⁹ /L	7/20	4/7	3/7	1.000	7/20	5/7	2/7	0.270
CRP 升高	12/19	5/12	7/12	0.650	12/19	10/12	2/12	1.000
LDH 升高	13/16	7/13	6/13	1.000	13/16	10/13	3/13	1.000
ELN 2017 分层				0.453				0.086
低危	1/20	1/1	0/1		1/20	0/1	1/1	
中危	3/20	2/3	1/3		3/20	2/3	1/3	
高危	16/20	7/16	9/16		16/20	14/17	2/17	

^{a)} 总数指该项目总被检测数

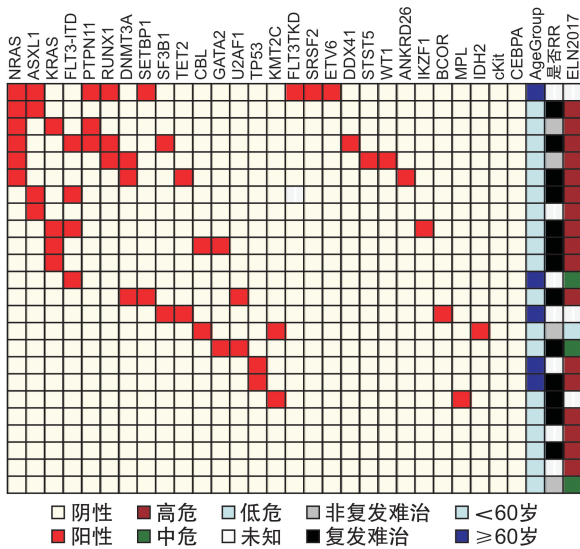


图 1 EVI1(+)AML 患者细胞的遗传及分子遗传特征

表 3 EVI1(+)AML 患者分子生物学特征与治疗反应相关性 例

参数	总例数	难治/复发性 AML			P
		是	否	NA	
总体	24	13	4	7	
基因突变					
NRAS	6	3	2	1	0.538
ASXL1	4	0	2	2	1.000
KRAS	4	4	0	0	1.000
FLT3-ITD	4	3	0	1	0.541
PTPN11	3	1	1	1	0.426
RUNX1	3	1	1	1	0.426
DNMT3A	3	2	1	0	1.000
SETBP1	2	1	0	1	1.000
SF3B1	2	1	0	1	1.000
TET2	2	1	0	1	1.000
CBL	2	1	1	0	0.426
GATA2	2	2	0	0	1.000
U2AF1	2	2	0	0	1.000
TP53	2	1	0	1	1.000
KMT2C	2	1	1	0	0.426

在 OS 分析中,行标准及大剂量化疗方案患者的 OS 显著优于去甲基化药物合并靶向药物和(或)低剂量化疗方案的患者($P=0.010$)。行 SCT 患者的 OS 明显优于未行 SCT 患者($P=0.001$),见图 2。

3 讨论

本 EVI1(+)AML 研究队列的临床特征表现为,年龄<60 岁的成人患者占绝大多数,初诊时以骨髓原始细胞<50%及白细胞计数<30×10⁹/L 居多,FAB 分型以 M2 多见,与周强等^[7]、Qin 等^[8]的报道相似,但与李娟等^[9]、段文冰等^[10]的报道不一致,其报道中 EVI1(+)患者白细胞计数较高,以 M4、M5 多见。可能与研究样本量较小,且是单中心研究,各中心样本有差异有关。本研究中 EVI1(+)AML 患者按细胞遗传学分组和 ELN 2017 预后分组基本都是中高危组,只有 1 例低危组,这与国内外报道一致,EVI1(+)AML 常伴有高危的核型和分子生物学改变,如复杂染色体,-7,KMT2A 重排等^[10-12]。最近研究表明 SF3B1 突变主要在预后不良 AML 中存在,与 MECOM 重排和骨髓增生异常相关改变密切相关,可能在白血病前期就发生突变,提示这类白血病有 MDS 前驱改变^[13]。本研究中,MDS 转化 AML 占 16.7%,按 WHO 2022 分型,骨髓增生异常相关改变 AML 占 33.3%,有 2 例患者有 SF3B1 突变,均为 MDS 转化 AML,与此报道相符合,提示 EVI1、SF3B1 两者可能在 AML 发生早期起作用。

研究表明 3q 异常,EVI1(+)AML 常伴有 GATA 2、RUNX1、SF3B1 突变及 RAS/RTK 途径异常,非 3q 异常的 EVI1(+)AML 也常伴有其他的基因突变^[1]。而且 EVI1(+)AML 与 11q23(KMT2A)异常的 AML 密切相关,且与 11q23(KMT2A)异常的 AML 预后相关^[1,14]。本研究 24 例患者中 19 例检出至少一种及以上的多个基因突变。其中较常见的有 NRAS、KRAS、ASXL、FLT3-ITD,伴 KMT2A 重排的 AML 占 13.3%,也提示 EVI1 与这些基因改变共同发挥作用参与 AML 发病机制。

表 4 诱导及巩固治疗方案与 1 年 CMR 的相关性分析

治疗方案	例数	存活/例	死亡/例	1 年 CMR/%	P
第 1 个疗程诱导缓解					
所有方案	18	7	11	61.1	0.101
单纯化疗	13	7	6	46.2	
去甲基化药物治疗方案	5	0	5	100.0	
巩固强化治疗					
所有方案	18	7	11	61.1	0.013
移植巩固治疗	8	6	2	25.0	
非移植巩固治疗	10	1	9	90.0	

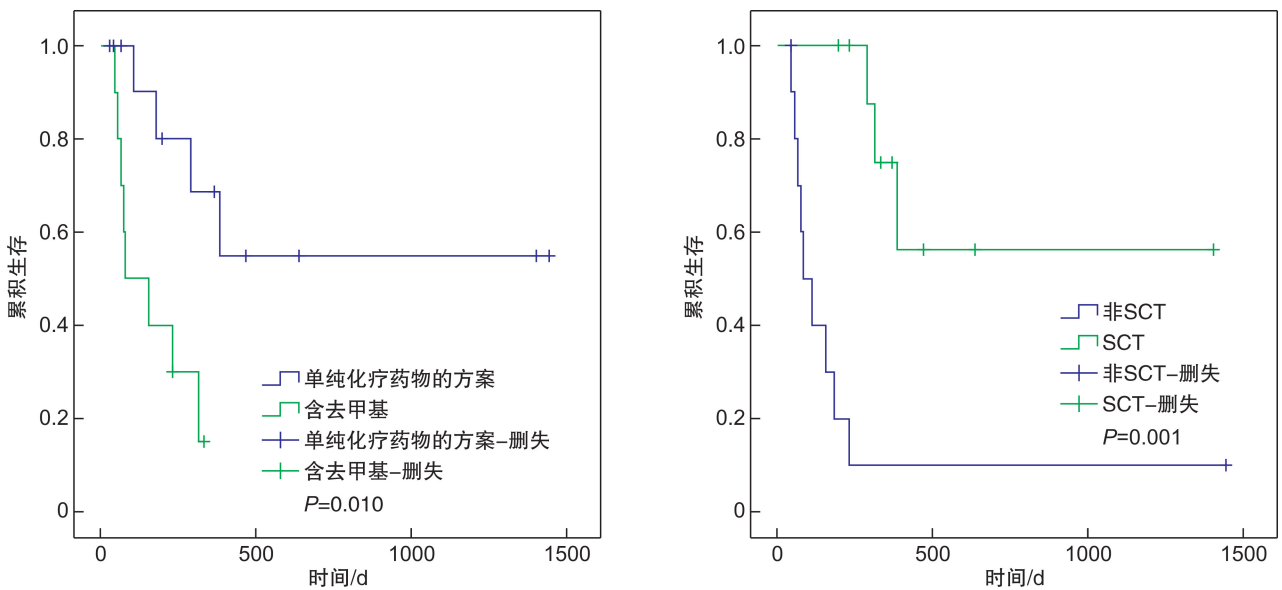


图 2 诱导缓解及 SCT 治疗方案与 EVI1(+) 患者生存的单因素分析

本研究 EVI1(+)AML 患者按预后分组均为中高危组, 低危组只有 1 例。其中难治/复发性 AML 患者占 73.9%, 第 1 个疗程诱导有效率为 52.2%, 至少做 1 个疗程治疗的患者 1 年 CMR 为 61.1%, OS 短。这与其他研究报道一致^[1-3], 均提示 EVI1(+)AML 患者 CR 低, 是 OS 的不良预后因素。

进一步分析临床特征和治疗反应的关系, 发现年龄、原始细胞比例 $\geq 50\%$ 、白细胞计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 、是否继发 AML、CRP 升高、LDH 升高、ELN 2017 危险分层与诱导治疗是否有效 (CR/PR)、是否为难治/复发性 AML 均无关。有研究表明初诊时 EVI1(+)AML 患者的白细胞、血小板中位数、男女发病率、原始细胞数与 EVI1(-)AML 患者差异无统计学意义^[12], 可以解释这些指标与治疗反应无关。但段文冰等^[10]的报道提示 EVI1(+)AML 患者中, 高危组患者 CR 率、OS 均低于中危组患者, 病死率高于中危组患者。本研究中 ELN 2017 危险分层与治疗反应无关, 可能与中危组病例数较少有关。本研究结果还提示伴发基因突变也不能预测是否为难治/复发性 AML, 既往文

献无相关报道, 还需扩大样本量以进一步证实。

关于治疗方案与治疗反应和生存的关系, 本研究提示采取单纯化疗(常规强度化疗)有效率为 56.3%, 而采取含去甲基化药物的方案(联用低强度化疗或小分子靶向药物)的有效率为 42.9%, 两者差异无统计学意义。单纯化疗患者 1 年 CMR 为 46.2%, 含去甲基化药物的方案患者 1 年 CMR 为 100.0%, 差异无统计学意义。可能与本研究样本量小, 特别是含去甲基化药物方案组的病例数较少有关。巩固强化方案中, SCT 组 1 年 CMR 仅为 25.0%, 而非 SCT 组 1 年 CMR 为 90.0%, 两者 1 年 CMR 和 OS 差异有统计学意义, SCT 组明显好于非 SCT 组。这与其他报道一致^[1-3, 10, 12], 对于 EVI1(+)AML 患者, 在 CR 后尽早行 SCT 能获得更好的生存。

总之, 本研究结果提示 EVI1(+)AML 患者通常为中高危组, 部分为 MDS 转化或有骨髓增生异常相关 AML。常伴有多种基因改变, 如 RAS 通路相关基因和 KMT2A 重排。第 1 个疗程 CR/PR 率偏低, 复发/难治患者比例高, 预后不良, 但初诊时的临床特征不能预测治疗反应。而且, 诱导缓解

方案是采取常规强度化疗还是去甲基化药物联用低强度化疗或小分子靶向药物对疗效和 1 年 CMR 无影响。以 SCT 作为诱导后巩固治疗可改善生存,降低病死率。既往研究报道全反式维甲酸参与了 EVI1(+)AML 的发病机制,有用全反式维甲酸成功治疗 EVI1(+)AML 的病例报道^[15-17]。最近研究提示 ETS 转录因子(ETS transcription factor, ERG)和 cyclin D1 是 EVI1 的下游靶点,参与其发病机制,提供了新的治疗靶点^[18]。今后还需扩大样本量,进一步研究 EVI1(+)AML 的发病机制,以提供新的治疗方法,改善患者生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hinai AA, Valk PJ. Review: Aberrant EVI1 expression in acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(6):870-878.
- [2] Wu X, Wang H, Deng J, et al. Prognostic significance of the EVI1 gene expression in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(11):2485-2496.
- [3] Zheng Y, Huang Y, Le S, et al. High EVI1 Expression Predicts Adverse Outcomes in Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 712747.
- [4] Khoury J D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008:106-115.
- [6] Dohner 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.
- [7] 周强, 马洪兵, 刘作风, 等. Evil 基因阳性急性髓细胞白血病 14 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(11):949-953.
- [8] Qin Y Z, Zhao T, Zhu H H, et al. High EVI1 Expression Predicts Poor Outcomes in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients with Intermediate Cytogenetic Risk Receiving Chemotherapy[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:758-767.
- [9] 李娟, 谢静, 李和兰, 等. EVI1 基因阳性急性髓系白血病的临床特点与预后分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(9):32-36.
- [10] 段文冰, 宫立众, 贾晋松, 等. 伴 EVI1 高表达的中高危急性髓系白血病临床特点及早期治疗效果[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(6):990-995.
- [11] Barjesteh V W V D, Erpelinck C, van Putten W L, et al. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients[J]. *Blood*, 2003, 101(3):837-845.
- [12] Groschel S, Lugthart S, Schlenk R F, et al. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2101-2107.
- [13] Huber S, Haferlach T, Meggendorfer M, et al. SF3B1 mutations in AML are strongly associated with MECOM rearrangements and may be indicative of an MDS pre-phase[J]. *Leukemia*, 2022, 36(12):2927-2930.
- [14] Liu X X, Pan X A, Gao M G, et al. The adverse impact of ecotropic viral integration site-1 (EVI1) overexpression on the prognosis of acute myeloid leukemia with KMT2A gene rearrangement in different risk stratification subtypes[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022 Nov 10. doi: 10.1111/ijlh. 13987. Epub ahead of print.
- [15] Verhagen HJ, Smit MA, Rutten A, et al. Primary acute myeloid leukemia cells with overexpression of EVI-1 are sensitive to all-trans retinoic acid [J]. *Blood*, 2016, 127(4):458-463.
- [16] Paubelle E, Plesa A, Hayette S, et al. Efficacy of All-Trans-Retinoic Acid in High-Risk Acute Myeloid Leukemia with Overexpression of EVI1[J]. *Oncol Ther*, 2019, 7(2):121-130.
- [17] Nguyen C H, Bauer K, Hackl H, et al. All-trans retinoic acid enhances, and a pan-RAR antagonist counteracts, the stem cell promoting activity of EVI1 in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):944.
- [18] Schmoellerl J, Barbosa I, Minnich M, et al. EVI1 drives leukemogenesis through aberrant ERG activation[J]. *Blood*, 2023, 141(5):453-466.

(收稿日期:2023-02-14)