

中图分类号: R969.3; R933.71 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)12-0066-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.016



老年急性髓系白血病患者临床特征与预后分析*

令狐顺, 肖青, 王欣, 唐晓琼, 张红宾, 罗小华, 刘林, 陈建斌, 杨泽松, 王利[△]

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨老年急性髓系白血病(AML)的基因突变及预后因素。方法 选取医院血液科2015年1月至2020年12月收治的年龄 ≥ 60 岁的AML患者183例,将其中86例接受化学药物治疗(简称化疗)的患者分为标准化疗组(12例)和低强度化疗组(74例);采用实时荧光定量聚合酶链式反应和DNA测序技术对133例患者行基因突变检测。分析患者基因突变情况及预后影响因素。结果 患者的基因突变频率为88.72%(118/133),突变频率排名前5的基因分别为WT1(60.90%)、NPM1(22.56%)、IDH2(12.78%)、DNMT3A(10.53%)、FLT3-ITD(9.77%)。多(≥ 2 个)基因突变频率为46.62%(62/133),常见的共存突变基因为WT1+NPM1(16.54%)、WT1+IDH2(9.02%)、WT1+FLT3-ITD(8.27%)、WT1+DNMT3A(7.52%)。WT1+FLT3-ITD及WT1+DNMT3A突变患者的中位生存期均显著短于WT1+NPM1突变患者($P < 0.05$)。低强度化疗组的完全缓解(CR)率和客观缓解(OR)率分别为49.02%和62.75%,高于标准化疗组的33.33%和50.00%($P > 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄 ≥ 70 岁、难治、复发、诱导治疗1~2个疗程未达CR、FLT3-ITD突变是影响老年AML患者总生存期的独立不良预后因素。结论 老年AML患者的基因突变频率较高,常存在共存突变,WT1合并FLT3-ITD或DNMT3A突变的患者总生存期短,多种因素可影响预后,诱导治疗选择低强度化疗可在一定程度上提高疗效。

关键词:老年患者;急性髓系白血病;基因突变;预后;化学药物治疗

Clinical Characteristics and Prognosis in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

LINGHU Shun, XIAO Qing, WANG Xin, TANG Xiaojiong, ZHANG Hongbin, LUO Xiaohua, LIU Lin, CHEN Jianbin,
YANG Zesong, WANG Li

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To investigate the gene mutations and prognostic factors in elderly acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 183 AML patients aged ≥ 60 years admitted to the Department of Hematology in the hospital from January 2015 to December 2020 were selected. Among them, 86 patients who received chemotherapy were divided into the standard chemotherapy group (12 cases) and the low-intensity chemotherapy group (74 cases). Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and DNA sequencing were used to detect the gene mutations in 133 patients. The gene mutations and prognostic factors in patients were analyzed. **Results** The frequency of gene mutations in patients was 88.72% (118/133), that of WT1 was the highest (60.90%), followed by NPM1 (22.56%), IDH2 (12.78%), DNMT3A (10.53%) and FLT3-ITD (9.77%). The frequency of multi-gene (≥ 2 genes) mutations was 46.62% (62/133), and the common co-existing mutant genes were WT1+NPM1 (16.54%), WT1+IDH2 (9.02%), WT1+FLT3-ITD (8.27%) and WT1+DNMT3A (7.52%). The median survival time (MST) of patients with WT1+FLT3-ITD and WT1+DNMT3A mutations was significantly shorter than that of patients with WT1+NPM1 mutations ($P < 0.05$). The complete remission (CR) rate and objective remission (OR) rate in the low-intensity chemotherapy group were 49.02% and 62.75% respectively, which were higher than 33.33% and 50.00% in the standard chemotherapy group ($P > 0.05$). The results of multivariate analysis showed that age ≥ 70 years, refractoriness, recurrence, failure to achieve CR after one to two courses of induction therapy and FLT3-ITD mutations were the independent poor prognostic factors

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2018ZDXM001]。

第一作者:令狐顺,女,硕士,医师,研究方向为血液肿瘤的诊治,(电子信箱)linghushun0505@163.com。

[△]通信作者:王利,女,博士,教授,研究方向为血液肿瘤发病机制,(电子信箱)liwangls@yahoo.com。

- 的化学成分、药理及药性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9): 75-77.
- [11] 邓中甲. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2008:120.
- [12] 王辉武. 经方药物剂量的临床价值[J]. 中医杂志, 2002, 43(10): 784-785.
- [13] 潘瑞玲, 韩慧琴. 高效液相色谱法测定四神片中吴茱萸碱和吴茱萸次碱含量[J]. 中国药业, 2015, 24(10): 60-62.
- [14] 秦海军, 张毅, 马玲, 等. 高效液相色谱法测定小儿腹泻凝胶膏中吴茱萸碱及吴茱萸次碱含量[J]. 中国药业, 2014, 23(13): 26-27.
- [15] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 简梦娟, 等. 基于网络药理学的吴茱萸汤作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 203-210.
- [16] 姬海南, 杜新亮, 孟晶, 等. 高效液相色谱法同时测定吴茱萸汤中5种活性成分的含量[J]. 中南药学, 2017, 15(1): 92-95.

(收稿日期: 2022-10-11; 修回日期: 2023-03-13)

affecting the overall survival (OS) of elderly patients with AML. **Conclusion** Elderly patients with AML have a high frequency of gene mutations and often have co-existing mutations. Patients with *WT1* + *FLT3* - *ITD* or *WT1* + *DNMT3A* mutations have a shorter OS, and multiple factors can affect prognosis. The low-intensity chemotherapy for induction therapy can improve the efficacy to a certain extent.

Key words: elderly patient; acute myeloid leukemia; gene mutation; prognosis; chemotherapy

急性髓系白血病(AML)是造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病,发病时骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并抑制正常造血,可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器,其发病率及预后与患者的年龄直接相关。近年来的研究发现,肾母细胞瘤基因1(*WT1*)、FMS样酪氨酸激酶3基因(*FLT3*)、核磷蛋白1基因(*NPM1*)等发生基因突变对AML预后具有重要意义^[1-2]。随着人口老龄化速度的加快,老年AML的发生率逐渐上升,且老年患者机体状况差、基础疾病多,对化学药物治疗(简称化疗)的耐受性差,生存期明显缩短^[3-4]。本研究选取了医院收治的部分老年AML患者,分析其基因突变特点,并探讨影响其预后的因素,从而促进临床合理诊疗。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入医院血液科2015年1月至2020年12月收治的参照世界卫生组织(WHO)髓系肿瘤和急性髓系白血病诊断标准确诊的AML^[5]患者183例,患者年龄 ≥ 60 岁,已排除急性早幼粒细胞白血病患者。本研究经医院医学伦理委员会批准(审批号2022-K489)。

1.2 方法

诱导治疗:86例患者接受化疗,其中63例进行疗效评估。按诱导化疗方案的不同分为标准化疗组(12例)和低强度化疗组(74例)。标准化疗组患者予标准剂量阿糖胞苷联合去甲氧柔红霉素或柔红霉素;低强度化疗组患者予基于去甲基化药物的方案,包括去甲基化药物单用或与其他药物联用,如地西他滨单药、维奈克拉联合阿扎胞苷或地西他滨、阿扎胞苷或地西他滨联合小剂量化疗等。完全缓解(CR)后给予巩固化疗,采用原诱导方案或其他多种复合方案治疗。

基因突变检测:采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测患者骨髓样本中的*BCR-ABL*,*AML1-ETO*,*CBFB-MYH11*,*MLL*等43种融合基因及*WT1*基因;采用DNA测序技术检测*NPM1*,*FLT3*,*DNMT3A*等基因的突变情况。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)总生存期(OS)。通过门诊、住院电子病历对患者随访至2021年6月1日。其间死亡或失访患

者计为自诊断之日起至(任何原因)引起死亡的时间或未次随访时间(失访时间)。2)中位生存期(MST)。累积总生存率为50%时所对应的生存时间。3)复发情况。CR后在外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞比例 $> 5\%$ 视为复发。

疗效判定:CR,白血病症状和体征消失,外周血无原始细胞,无髓外白血病;骨髓三系造血恢复,骨髓原始细胞比例 $< 5\%$;外周血中性粒细胞 $> 1.0 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。部分缓解(PR),骨髓原始细胞比例5%~20%,或临床、血常规指标中有1项未达CR。未缓解(NR),骨髓、外周血及临床指标均未达到上述标准^[6]。客观缓解(OR) = CR + PR。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以中位数或 $\bar{x} \pm s$ 表示,行非参数检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,当理论频数小于1时,采用Fisher确切概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间生存率比较采用Log-Rank检验,采用COX比例风险模型进行总生存期的多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

患者临床特征见表1。AML分型^[5]以M2,M5,M4,M1型多见,分别占26.23%,24.59%,13.66%,6.56%。有14例(7.65%)患者为继发性AML,其中骨髓增生异常综合征转化者9例,慢性粒-单核细胞白血病转化者2例,骨髓纤维化转化者3例。49例患者有初诊细胞遗传学资料,其中染色体无可分析分裂相3例(6.12%),正常核型29例(59.18%),异常核型17例(34.69%);遗传学预后分层^[7]良好、中等、不良分别为5例(10.20%)、35例(71.43%)、6例(12.24%)。

表1 183例老年AML患者临床特征
Tab.1 Clinical characteristics of 183 elderly patients with AML

临床特征	小计[例(%)]	临床特征	小计[例(%)]
性别		白细胞计数($\times 10^9/L$) ≥ 50	39(21.31)
男	109(59.56)	血红蛋白(g/L) < 60	39(21.31)
女	74(40.44)	≥ 60	144(78.69)
年龄(岁)		血小板计数($\times 10^9/L$) < 20	42(22.95)
60~69	119(65.03)	≥ 20	141(77.05)
≥ 70	64(34.97)		
白细胞计数($\times 10^9/L$) < 50	144(78.69)		

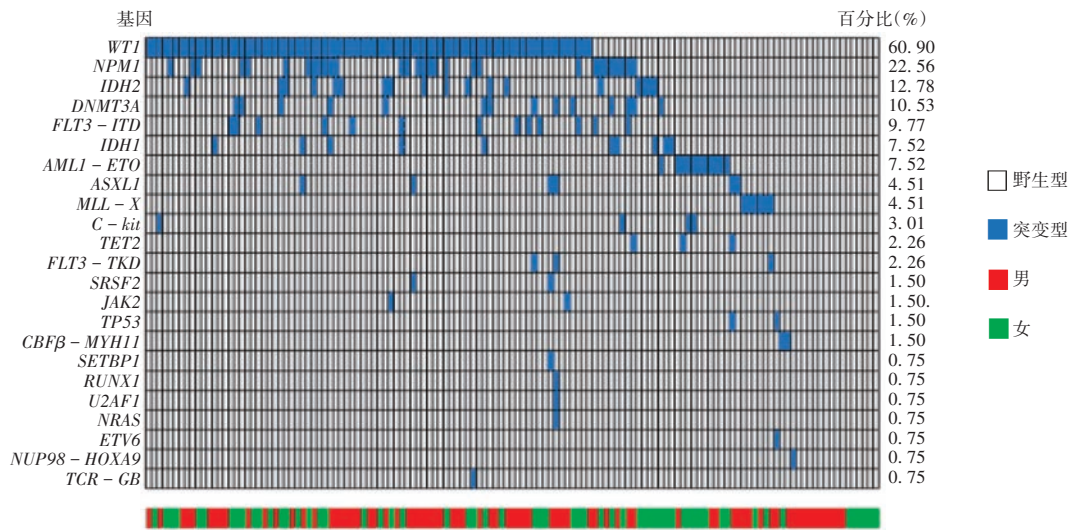


图1 133例老年 AML 患者的基因突变分布情况

Fig. 1 Distribution of gene mutations in 133 elderly patients with AML

2.2 基因突变分布情况

有 133 例患者行基因突变检测,共检测到 23 个 AML 相关基因(图 1,其中 1 列仅 1 例患者),基因突变数为每例 0~7 个(中位数为 1 个),平均基因突变率为每例 1.62 个。其中 118 例(88.72%)至少携带 1 个突变基因;62 例(46.62%)呈多基因突变(≥ 2 个)。0,1,2, ≥ 3 个基因突变的发生率分别为 11.28%(15/133)、42.11%(56/133)、25.56%(34/133)、21.05%(28/133)。WT1 是最常见的突变基因(60.90%),其他突变频率 $> 5\%$ 的基因依次为 NPM1(22.56%)、IDH2(12.78%)、DNMT3A(10.53%)、FLT3-ITD(9.77%)、IDH1(7.52%)、AML1-ETO(7.52%)。

2.3 基因共存突变情况及预后分析

46.62% 的患者存在基因共存突变,WT1 主要的共存突变基因为 NPM1(22 例、16.54%)、IDH2(12 例、9.02%)、FLT3-ITD(11 例、8.27%)、DNMT3A(10 例、7.52%);NPM1 主要的共存突变基因为 IDH2(6 例、

4.51%)、FLT3-ITD(6 例、4.51%)、DNMT3A(5 例、3.76%)、IDH1(4 例、3.01%)。详见图 2(弧形的长度表示对应该基因突变的频率,条带的宽度表示 2 个基因共同突变的频率)。

WT1 合并 NPM1 突变的患者 MST(27 个月)显著长于 WT1 合并 FLT3-ITD(MST 为 11 个月)、DNMT3A(MST 为 6 个月)突变的患者($P < 0.05$),详见图 3。提示老年 AML 患者存在 WT1 突变时,合并 FLT3-ITD 突变或 DNMT3A 突变预后不良。

2.4 基因突变个数与部分临床参数及初次诱导 CR 率的关系及预后分析

1 个、2 个、 ≥ 3 个基因突变且接受诱导化疗的患者基因突变个数与部分临床参数、初次诱导 CR 的关系见表 2。随着基因突变个数的增加,患者的 OS 呈下降趋势,且 ≥ 4 个基因突变共存患者的 MST 为 3 个月,显著低于 ≤ 3 个基因突变共存患者的 12 个月($P = 0.025$),详见图 4 A。1 个、2 个、 ≥ 3 个基因突变患者的 MST 均低于无基因突变患者,但差异不显著($P > 0.05$),详见图 4 B。

2.5 疗效分析

63 例患者可评估疗效,经 1~2 个疗程诱导治疗后,CR 29 例,PR 9 例,NR 25 例,其中 2 例在治疗过程中死亡,总 CR 率为 46.03%(29/63)、OR 率为 60.32%(38/63)。低强度化疗组可评估疗效 51 例,CR 率为 49.02%(25/51)、OR 率为 62.75%(32/51),高于标准化疗组(可评估疗效 12 例)的 33.33%(4/12)和 50.00%(6/12),但差异不显著($P = 0.417, 0.327$)。

2.6 影响 OS 的预后因素分析

老年 AML 患者进行单因素分析。结果表明,初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、难治、复发、伴有髓外浸润、诱导治疗 1~2 个疗程后未达 CR、FLT3-ITD 突变、TET 甲

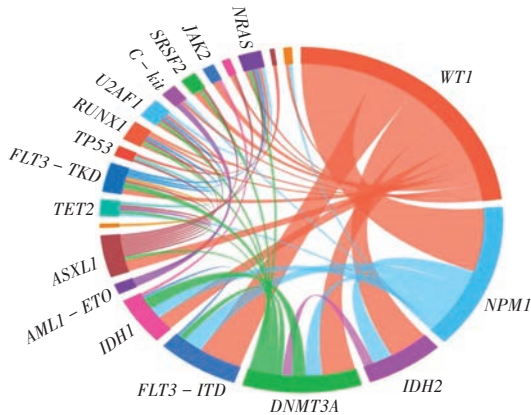


图2 老年 AML 患者的基因共存突变弦图

Fig. 2 Chord diagram of gene co-existing mutations in elderly patients with AML

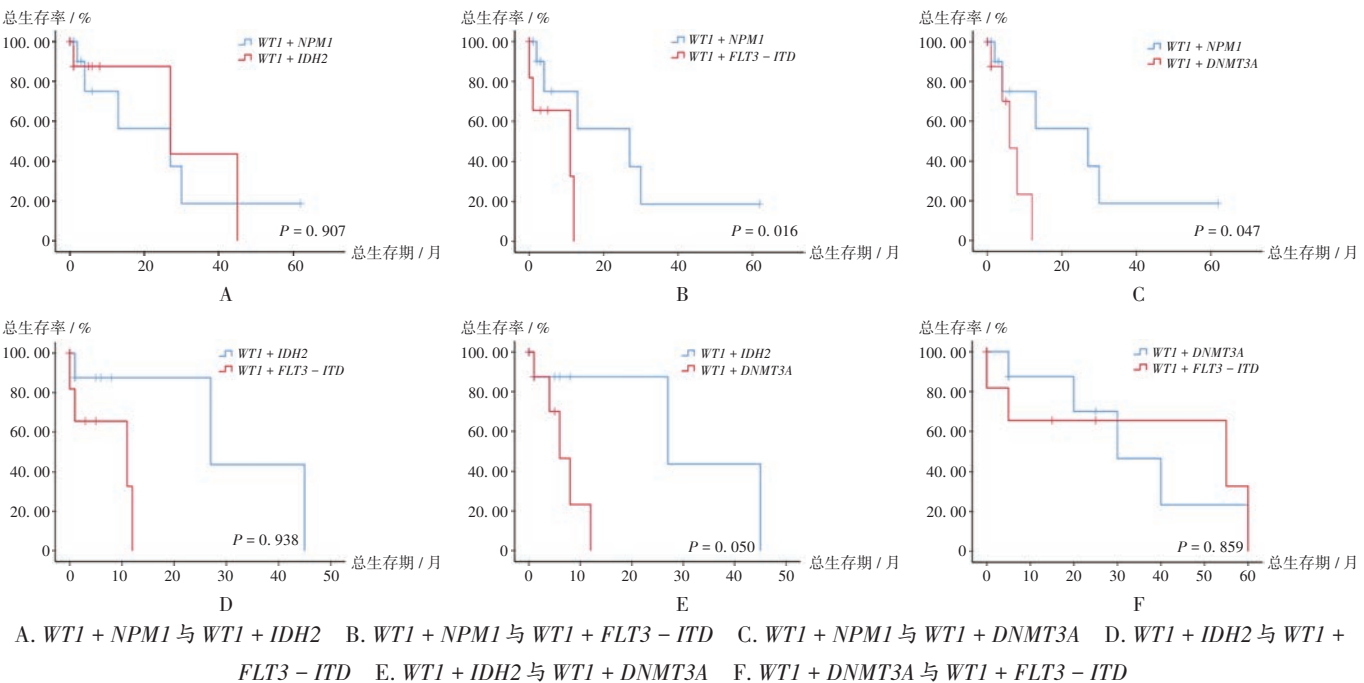


图3 常见共存突变基因对老年AML患者总生存期的影响

A. WT1 + NPM1 and WT1 + IDH2 B. WT1 + NPM1 and WT1 + FLT3 - ITD C. WT1 + NPM1 and WT1 + DNMT3A D. WT1 + IDH2 and WT1 + FLT3 - ITD E. WT1 + IDH2 and WT1 + DNMT3A F. WT1 + DNMT3A and WT1 + FLT3 - ITD

Fig. 3 Effect of common co - existing mutant genes on the OS in elderly patients with AML

表2 基因突变个数与部分临床参数、初次诱导CR的关系
Tab. 2 Relationship of the number of gene mutations with some clinical parameters and CR of initial induction

基因突变 个数	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	白细胞计数 ($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	血红蛋白 ($\bar{X} \pm s$, g/L)	血小板计数 ($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	初次诱导 CR[例(%)]
1($n=18$)	67.83 $\pm$ 5.66	25.79 $\pm$ 61.94	77.55 $\pm$ 23.60	66.61 $\pm$ 63.75	9(50.00)
2($n=18$)	67.23 $\pm$ 5.89	56.40 $\pm$ 82.36 [*]	85.21 $\pm$ 21.82	60.88 $\pm$ 45.68	9(50.00)
≥ 3 ($n=16$)	66.89 $\pm$ 4.43	43.36 $\pm$ 60.90 [†]	93.07 $\pm$ 34.87	64.96 $\pm$ 75.31	3(18.75) [‡]

注:与1个基因突变比较,* $P < 0.05$;与2个基因突变比较,
 $^{\#}P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in patients with one gene mutation,
 $^*P < 0.05$; Compared with those in patients with two gene mutations,
 $^{\#}P < 0.05$ 。

基胞嘧啶双加氧酶2基因(*TET2*)突变为影响老年AML患者OS的不良因素(表3)。将单因素分析中 $P < 0.2$ 的结果纳入多因素COX分析,结果显示 ≥ 70 岁、难治、复发、诱导治疗1~2个疗程未达CR、*FLT3 - ITD*突变是老年AML患者OS不良预后的独立影响因素(表4)。

3 讨论

本研究中,老年AML患者的基因突变频率较高(88.72%)。研究显示,老年AML患者的基因突变个数随年龄的增长而增加^[1]。PRASSEK等^[8]的研究显示,75岁以上老年AML患者的基因突变数为每例1~10个,中位基因突变数为每例4个,突变基因数与OS无关。本研究结果与之有一定出入,并初步发现基因突变数与

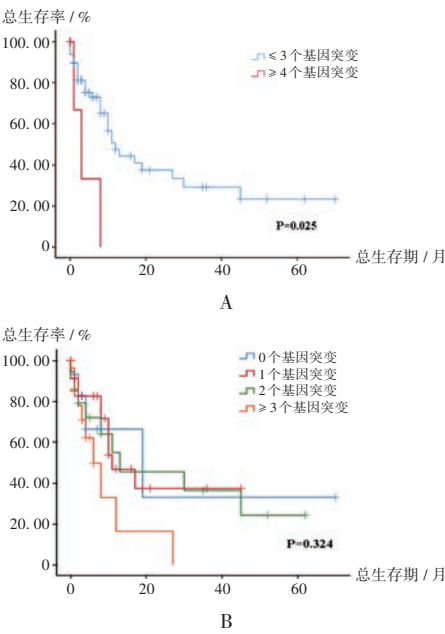


图4 133例老年AML患者基因突变个数对总生存期的影响

A. No more than three and no less than four gene mutations B. Zero, one, two and no less than three gene mutations

Fig. 4 Effect of the number of gene mutations on the OS in 133 elderly patients with AML

老年AML患者预后有关,但仍需扩大样本量进一步研究证实。

*FLT3*属Ⅲ型受体酪氨酸激酶家族成员,位于染色体13q12,主要在骨髓和淋巴的造血干细胞或祖细胞中

表 3 影响老年 AML 患者 OS 的单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of factors affecting the OS in elderly patients with AML

变量	Log - Rank χ^2 值	P 值
≥ 70 岁	2. 034	0. 154
初诊白细胞计数 ≥ 50 × 10 ⁹ / L	5. 364	0. 021
初诊血红蛋白 ≤ 60 g / L	0. 583	0. 445
初诊血小板计数 ≤ 20 × 10 ⁹ / L	0. 820	0. 365
难治	7. 463	0. 006
复发	6. 691	0. 010
伴有髓外浸润	12. 710	< 0. 001
诱导治疗 1~2 个疗程未达 CR	10. 440	0. 001
WT1 突变	0. 020	0. 887
NPM1 突变	0. 052	0. 820
IDH2 突变	0. 648	0. 421
DNMT3A 突变	3. 300	0. 069
FLT3 - ITD 突变	4. 526	0. 033
FLT3 - TKD 突变	1. 669	0. 196
ASXL1 突变	1. 681	0. 195
C - kit 突变	0. 577	0. 448
TET2 突变	6. 377	0. 012

表 4 影响老年 AML 患者 OS 的多因素分析

Tab. 4 Multivariate analysis of factors affecting the OS in elderly patients with AML

变量	HR 值	95%CI	P 值
≥ 70 岁	0. 331	(0. 125, 0. 872)	0. 025
初诊白细胞计数 ≥ 50 × 10 ⁹ / L	0. 536	(0. 190, 1. 510)	0. 238
难治	10. 522	(2. 922, 37. 885)	< 0. 001
复发	5. 780	(1. 845, 18. 108)	0. 003
伴有髓外浸润	2. 067	(0. 603, 7. 083)	0. 248
诱导治疗 1~2 个疗程未达 CR	0. 077	(0. 021, 0. 274)	< 0. 001
DNMT3A 突变	0. 504	(0. 145, 1. 753)	0. 282
FLT3 - ITD 突变	5. 741	(1. 718, 19. 182)	0. 005
FLT3 - TKD 突变	1. 563	(0. 166, 14. 742)	0. 696
ASXL1 突变	3. 561	(0. 449, 28. 267)	0. 230
TET2 突变	0. 108	(0. 008, 1. 440)	0. 092

表达,在成熟细胞中未观察到,故其在造血发育早期有重要意义^[9]。目前,已知的 FLT3 基因突变主要包括 ITD 和 TKD,约 1 / 3 的患者存在 FLT3 基因突变^[10],且 FLT3 - ITD 突变频率随年龄的增加而升高。本研究中,老年 AML 患者 FLT3 - ITD 突变频率为 9. 77%,与既往报道结果^[11]相近。研究显示,合并 FLT3 - ITD 突变患者的诱导缓解率低、复发率高,生存期短,预后差^[12],美国国立综合癌症网络的 AML 诊疗指南中已将 FLT3 突变作为 AML 预后不良的指标^[13]。本研究中,影响 OS 的单

因素及多因素分析显示,伴 FLT3 - ITD 突变的老年 AML 患者的 OS 短于无 FLT3 - ITD 突变的患者,提示 FLT3 - ITD 基因突变在老年 AML 患者中是预后不良指标,与既往研究结果^[14-15]一致。但本研究中病例数较少,未进一步分析 FLT3 - ITD 基因表达量及 FLT3 - ITD 合并除 WT1 外其他基因突变对老年 AML 患者预后的影响。

DNA 甲基化是主要的表观遗传调控机制,主要参与染色质结构重塑和基因表达调控,如发生异常可引起基因突变、染色体杂合性丢失、原癌基因活化、抑癌基因沉默等,从而导致肿瘤。DNA 甲基转移酶(DNMT)是其关键酶,哺乳动物的 DNMT 家族包括 DNMT1, DNMT3A, DNMT3B^[16-18]。其中, DNMT3A 基因位于人类染色体 2p23 上,编码一种从头甲基转移酶,其突变可导致 DNA 甲基化模式异常,在多种恶性肿瘤的发病机制中起重要作用。DNMT3A R882 突变是 DNMT3A 突变的主要形式,是 AML 患者的重要不良预后分子学改变^[19-20]。本研究中,老年 AML 患者的 DNMT3A 基因突变频率较高,存在 DNMT3A 突变的老年 AML 患者的 OS 短,预后较差,与既往研究结果^[21]一致,提示 DNMT3A 是一个潜在的预后指标,且同时存在 FLT3 - ITD 和 DNMT3A 突变的患者预后更差^[22]。

5% ~ 10% 的年龄 > 65 岁患者的外周血细胞中可检测到 TET2 获得性失活突变,其可催化 5 - 甲基胞嘧啶羟甲基化为 5 - 羟甲基胞嘧啶,导致 DNA 高甲基化状态,启动致癌过程^[23]。目前, TET2 突变对预后的影响尚不明确。朱志娟等^[24]认为, TET2 基因低表达是正常核型 AML 患者预后不良的指标。周奈岑等^[25]的研究发现,伴 TET2 基因突变的患者预后优于 TET2 野生型的患者,但差异不显著。本研究中,影响 OS 的单因素分析结果显示, TET2 突变是影响老年 AML 患者 OS 的不良因素,但多因素分析结果提示,其并非老年 AML 患者 OS 的独立不良预后因素。TET2 突变对 AML 的影响存在不确定性。SOURA 等^[26]认为可能与 TET2 突变和其他基因突变的关联尚未完全阐明有关。

传统的“3 + 7”方案已不能使老年 AML 患者获益^[27]。目前,老年 AML 患者的治疗方式主要包括标准的“3 + 7”化疗、低强度化疗、姑息治疗。其中,低强度化疗已成为临床老年 AML 的主要治疗方案。对于老年 AML 患者,低强度化疗疗效优于“3 + 7”方案,可提高患者的诱导治疗反应^[28]。本研究中,老年 AML 患者的诱导治疗中,低强度化疗组诱导治疗 1~2 个疗程的 OR 率、CR 率均高于标准化疗组,与既往研究结果^[28]一致,但差异不显著,可能与本研究纳入的病例数较少且随访时间较短有关。

综上所述,老年 AML 患者基因突变频率较高,且存在

多种突变基因,多基因突变较常见,*WT1*合并*FLT3-ITD*或*WT1*合并*DNMT3A*突变的患者OS短,预后差,多种因素可影响老年AML患者的预后,诱导治疗选择低强度化疗方案可在一定程度上提高疗效。

参考文献

- [1] 汪变红,关伟,吕娜,等.老年急性髓系白血病分子学特征及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2020,28(5):1445-1450.
- [2] 盛烨萍,华海应.急性髓系白血病基因突变及预后研究进展[J].交通医学,2021,35(3):235-238.
- [3] WEBSTER JA, PRATZ KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice [J]. Leuk Lymphoma, 2018,59(2):274-287.
- [4] HASSAN C, AFSHINNEKOO E, LI S, et al. Genetic and epigenetic heterogeneity and the impact on cancer relapse [J]. Exp Hematol, 2017,54:26-30.
- [5] 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.
- [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.
- [7] 中华医学会血液学分会.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(2011年版)[J].中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.
- [8] PRASSEK V, ROTHENBERG - THURLEY M, SAUERLAND MC, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older [J]. Haematologica, 2018,103(11):1853-1861.
- [9] KAZI JU, RONNSTRAND L. FMS-like Tyrosine Kinase 3 / FLT3: From Basic Science to Clinical Implications [J]. Physiol Rev, 2019,99(3):1433-1466.
- [10] DAVER N, VENUGOPAL S, RAVANDI F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm [J]. Blood Cancer Journal, 2021,11(5):104.
- [11] 贾晋松,主鸿鹄,宫立众,等.真实世界中FLT3-ITD+急性髓系白血病诱导治疗的疗效及预后因素分析[J].中华血液学杂志,2019,40(5):398-403.
- [12] 李秋柏,吴迪.老年急性髓系白血病诊治进展[J].临床血液学杂志,2021,34(5):308-313.
- [13] 古健,陈焯文.索拉非尼联合小剂量阿糖胞苷化疗治疗老FLT3-ITD阳性急性髓系白血病的效果[J].广东医学,2018,39(2):290-291.
- [14] 肖蓉,姜涛,万纯黔,等.老年急性非早幼粒细胞白血病NPM1及FLT3-ITD基因突变特征及临床意义[J].现代肿瘤医学,2019,27(11):1984-1988.
- [15] TSAI CH, HOU HA, TANG JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2016,30(7):1485-1492.
- [16] JONES PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. Nat Rev Genet, 2012,13(7):484-492.
- [17] REN WD, GAO LF, SONG JK. Structural Basis of DNMT1 and DNMT3A-Mediated DNA Methylation [J]. Genes (Basel), 2018,9(12):620.
- [18] HOANG NM, RUI LX. DNA methyltransferases in hematological malignancies [J]. Journal of Genetics and Genomics, 2020, 47(7):361-372.
- [19] ZHOU YJ, YANG ZW, ZHANG HL, et al. DNMT3A facilitates colorectal cancer progression via regulating DAB2IP mediated MEK / ERK activation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022,1868(4):166353.
- [20] GHANNAM DE, TAALAB MM, GHAZY HF, et al. DNMT3A R882 mutations in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Blood Cells Mol Dis, 2014,53(1-2):61-66.
- [21] AHN JS, KIM HJ, KIM YK, et al. DNMT3A R882 Mutation with FLT3-ITD Positivity Is an Extremely Poor Prognostic Factor in Patients with Normal-Karyotype Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016,22(1):61-70.
- [22] ARDESTANI MT, KAZEMI A, CHAHARDOULI B, et al. FLT3-ITD Compared with DNMT3A R882 Mutation is a More Powerful Independent Inferior Prognostic Factor in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study [J]. Turkish Journal of Hematology, 2018,35(3):158-167.
- [23] PASCA S, JURJ A, ZDRENGHEA M, et al. The Potential Equivalents of TET2 Mutations [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(7):1499.
- [24] 朱志娟,陈健,余梦霞,等.TET2基因在157例成人正常核型急性髓系白血病患者中的表达及其临床意义[J].中华血液学杂志,2014,35(9):802-807.
- [25] 周崇岑,李国辉,秦炜炜,等.老年急性髓系白血病患者的基因突变特征及预后分析[J].中国实验血液学杂志,2022,30(3):755-759.
- [26] SOURA EN, KARIKAS GA. Acute myeloid leukemia: recent data on prognostic gene mutations, in relation to stratified therapies for elderly patients [J]. J BUON, 2019,24(4):1326-1339.
- [27] 张红霞,吴广胜,王燕.地西他滨联合半量CAG方案治疗老年急性髓系白血病的临床疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(20):5058-5060.
- [28] 宋岭,曹波,安博文,等.地西他滨联合CAG方案对老年急性髓系白血病患者的有效性及安全性分析[J].实用癌症杂志,2019,34(5):840-842.

(收稿日期:2022-09-24;修回日期:2022-12-07)