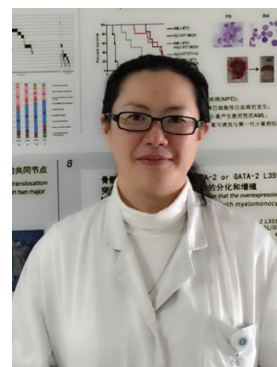


综述

陈冰 (1975—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海血液学研究所副研究员, 上海血液学研究所临床诊断平台和白血病标本库负责人。2010 年获得上海交通大学医学院博士学位。

主要研究方向为白血病发病机制研究、白血病分子分型与个体化治疗研究。10 余年来对多种白血病中罕见染色体易位导致的新融合基因进行克隆鉴定及功能研究。对常见血液系统恶性疾病进行核型、分子标志筛查, 系统性地完成了中国人群骨髓增生异常综合征、急性淋巴细胞性白血病的大样本分子遗传学异常分析, 建立了急性髓细胞白血病的分子分型诊断体系。承担并完成“十二五”国家高技术研究发展计划(“863”计划)课题 1 项、科技部“重大新药创制”国家科技重大专项课题 1 项、国家自然科学基金青年基金课题 1 项、上海市科学技术委员会中药现代化专项课题 1 项。目前承担国家自然科学基金面上项目 2 项。入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。在 *PNAS*、*Leukemia*、*Oncogene*、*Blood* 等国际前沿刊物发表论文近 30 篇。获得国家发明专利授权 1 项。



急性髓细胞白血病的分子分型

王 舒, 陈 冰

上海交通大学 医学院附属瑞金医院, 上海血液学研究所, 上海 200025

[摘要] 急性髓细胞性白血病(AML)是起源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 其发生和发展涉及多种遗传学异常。精准诊断分型是 AML 临床治疗及预后评估的重要基础。随着对于 AML 发病机制研究的逐渐深入以及细胞遗传学、分子生物学、高通量测序等技术手段的不断发展, AML 的分型及预后评估体系历经了基于细胞形态学、细胞遗传学和分子分型的发展历程。分子分型体系可为 AML 的精准分型、个体化分层治疗、预后评估以及疗效监测等各方面提供重要参考, 为白血病现代化精准诊疗奠定了坚实基础。

[关键词] 急性髓细胞白血病; 基因突变; 分子分型; 预后分层

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.08.023 **[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

Molecular typing of acute myeloid leukemia

WANG Shu, CHEN Bing

Shanghai Institute of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant clonal disease originating from hemopoietic stem cells or progenitor cells. The occurrence and development of AML involve various genetic abnormalities. Accurate diagnostic typing is an important basis for clinical treatment and prognosis evaluation of AML. With the in-depth research on the pathogenesis of AML and progresses of cytogenetics, molecular biology, and high throughput sequencing, the development of typing and prognosis evaluation system for AML has been successively based on cytomorphology, cytogenetics, and molecular typing. The molecular typing system provides essential reference for accurate typing, individualized stratified therapy, prognosis evaluation, and efficacy monitoring, etc. and lays a solid foundation for modern accurate diagnosis and treatment of AML.

[Key words] acute myeloid leukemia; gene mutation; molecular stratification; prognosis

白血病是威胁人类健康的一类重大疾病。急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是起源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 表现为髓系原始及幼稚细胞大量增殖及分化受阻。AML 的发生具有高度异质性,

涉及复杂的遗传学及分子生物学异常, 治疗效果及预后与患者年龄、性别、白细胞计数、亚型、遗传学异常和治疗方案等多方面因素密切相关^[1]。对 AML 进行精准的分型是临床治疗及预后评估的重要基础。

[基金项目] 国家自然科学基金(81470311, 81270619); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20152501)(National Natural Science Foundation of China, 81470311, 81270619; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152501)。

[作者简介] 王 舒(1990—), 女, 硕士生; 电子信箱: wangshu_wonder@163.com。

[通信作者] 陈 冰, 电子信箱: chenbing.rjsih@yahoo.com。



1 AML 的 MICM 分型及相关预后分层体系

在过去的 40 多年间,随着对 AML 发病机制研究的逐渐深入以及分子生物学研究技术的快速发展,AML 的诊断分型标准与体系经历了若干次里程碑式的改进。1976 年的 FAB (French-America-Britain) 分型以传统的骨髓细胞形态学和细胞化学染色为主,将 AML 分成 $M_0 \sim M_7$ 共 8 个亚型^[2]。虽然方法简便易行,但 FAB 分型无法充分反映疾病的起源、发病机制以及生物学特征,存在判断的主观性、实际诊断和分型符合率较低的缺陷 (64% ~ 77%),因此对临床预后判断和指导治疗的作用有一定的局限性。免疫学、细胞遗传学和分子生物学技术的发展,逐步揭示了特定的异常免疫表型、重现性染色体核型异常、特异融合基因或基因突变/表达异常,能更好地反映 AML 的发病机制、相关临床表现与治疗反应。在此基础上,1985—1986 年 MIC 研究协作组 (Morphological Immunological Cytogenetical Study Group) 提出了白血病的 MIC 分型标准^[3],2001 年国际血液学界推出了造血系统恶性肿瘤 WHO 诊断分型方案,即 MICM (Morphological, Immunological, Cytogenetics, Molecular Biology) 标准^[4]。该标准在传统形态学和细胞化学基础上,结合细胞免疫学、细胞遗传学和分子生物学标志对伴有重现性遗传学异常的 AML 进行独立的亚型区分,包括伴有特征性 t(8;21)(q22;q22) 染色体易位和 *AML1-ETO* 融合基因的 AML (即 M2b 型 AML);伴有 t(15;17)(q22;q12) 染色体易位和 *PML-RAR α* 融合基因的 AML (即急性早幼粒细胞白血病,AML-M3, APL);伴有 inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22) 和 *CBFB-MYH11* 融合基因的 AML;伴有 11q23 染色体异常的 AML。目前,研究已经证实,上述染色体和基因异常等疾病标志不仅与白血病的发生、发展直接相关,是白血病的致病因素^[5];更为重要的是,这些细胞遗传学和分子生物学标志还能提示白血病预后,对临床治疗具有重要指导意义,如伴有 t(15;17)(q22;q12)/*PML-RAR α* 的 APL 应用特异全反式维甲酸 (ATRA) 和三氧化二砷 (As₂O₃) 治疗,长期生存期达到 90% 以上,并成为可被治愈的白血病亚型,预后良好^[6]。

基于对重现性遗传学异常与 AML 发病机制及预后相关性方面的认识与大量临床验证,美国西南肿瘤协作组 (Southwest Oncology Group, SWOG)、英国医学研究委员会 (United Kingdom Medical Research Council, MRC)、德国 AML 协作组 (German AML Group, German AMLCG)、美国肿瘤白血病协作组 B (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) 等国际学术组织分别建立了核型异常相关的 AML 预后分层体系。可以看出,伴有 t(8;21)、t(15;17)

和 inv(16)/t(16;16)/del(16) 的 AML 归入预后良好组,-5/-del(5q)、-7/del(7q)、累及 3q 和 11q23 的异常以及复杂核型归入预后不良组已经形成国际共识,为 AML 患者的预后预测及分层治疗策略提供了一定的参考依据,至今仍然是临床诊治实践中非常重要的参考指南。

2 AML 的基因组分子标志

根据细胞形态学和核型异常对 AML 进行风险评估和分层,在评估复发风险、指导临床决策方面起到了一定的指导作用。但由于受到方法学敏感度限制,40% ~ 50% 的 AML 无法检测出重现性染色体异常,60% ~ 70% 缺乏特异性分子生物学标志^[7]。这类白血病在以核型异常为基础的危险度分层体系中常被列为预后中等病例,但临床表现、发病特点和预后转归差异度较大,存在很大的异质性。

随着 2003 年人类基因组计划的全面完成,基因组学技术得到不断的发展和完善。基因突变/表达异常等新型分子标志筛查有效地扩大了遗传学异常检测范围,进一步更新了人们对于 AML 发病机制的认识、细化 AML 的分型体系和预后危险度分层。

近年来,基因突变在白血病发病机制中的作用被越来越多地揭示出来,从而成为新型诊断分子标志物和治疗靶标。如我国血液学家发现在 t(8;21)AML 患者中 *C-KIT* 基因的突变率为 48.1%,并证实 *C-KIT* 突变是在 t(8;21)染色体易位基础上的继发事件,提示 t(8;21)白血病是一种肿瘤多步骤发病的模型。在此基础上成功建立了 *C-KIT* 突变和 *AML1-ETO* 融合基因共表达的致死性 AML 小鼠模型,丰富了“二次打击”的白血病发病理论^[8]。此外,部分白血病的基因改变虽不是白血病必然的致病因素,但与白血病的预后密切相关,如在单基因突变方面已经发现 *NPM1*、*CEBPA* 突变具有明确的预后指导意义^[9-10]。2008 年,AML 的 WHO 诊断分型标准根据白血病发病机制与分子生物学标志鉴定的新进展进行了进一步细化与修订,第一次单独将基因突变作为 AML 分型标志——*NPM1*、*CEBPA*^[11]。这些研究进展为全面揭示白血病发病机制,发展基于分子机制的疾病预防、诊断以及治疗策略奠定了重要理论和实践基础。

随着高通量测序即二代测序技术的迅猛发展以及在科研与临床实践中的应用普及,国内外均已逐步开展大规模的 AML 分子标志物筛选,并获得了突飞猛进的发展。应用高通量大规模测序可在短时间内获取基因组中的大量序列信息,结合基因组和转录组测序技术更能在多个组学

层面获取遗传学信息。通过对海量数据的生物信息学分析, 结合临床验证, 越来越多的基因突变等分子标志被筛选出来, 逐渐勾勒出 AML 的分子遗传学异常概貌, 其临床指示意义也日益清晰。目前, 经过国际上多个研究组证实, 在 AML, 尤其是核型正常 AML (cytogenetic normal AML, CN-AML) 中高频发生的基因突变有 20 余种。

2.1 基因突变种类

2.1.1 *NPM1* *NPM1* 基因编码核仁穿梭蛋白, 参与多种细胞正常生理过程, 如核小体生成、抗 UV 和缺氧损害、保持基因组稳定性、调节抑癌基因 (*p53*、*ARF* 等) 活性和稳定性、转录调节等, 从而体现出与细胞增殖、分化的相关性^[12]。在成人 AML 中, 有 25% ~ 35% 的患者携带有 *NPM1* 突变, 并可检出 45% ~ 64% 的 CN-AML^[13-14] 在 AML 中 *NPM1* 突变最常发生在第 12 号外显子, 导致 *NPM1* 蛋白 C 端产生多余的核输出信号结构域, 使蛋白异常定位, 从而引起核糖体生成、转录调节等生理过程的异常^[15]。此外, 还有 11% ~ 15% 的 *NPM1* 突变与各种核型异常及其他基因突变并存, 以 +8、+4、del(9q)、*FLT3*、*IDH1* 和 *DNMT3A* 突变多见^[1,14]。带有 *NPM1* 突变但无 *FLT3-ITD* 发生预示着较良好的预后已获得公认, 在 2008 年 WHO 对 AML 的分类中 *NPM1* 作为已被列为单独分类^[9,11]。

2.1.2 *CEBPA* *CEBPA* 为重要的转录因子, 参与造血过程, 尤其是髓性造血细胞分化过程的转录调节, 其突变发生率在 AML 中为 6% ~ 10%, CN-AML 中为 10% ~ 18%^[1,14]。*CEBPA* 基因的 N 端和 C 端均可发生突变, 最常见为双位点突变即 2 条同源染色体上 N、C 端插入缺失同时发生。N 端突变为无义突变, 但减少全长蛋白质表达, 从而表现出显性负作用; C 端突变为发生于亮氨酸拉链结构域的非移码突变, 减低 *CEBPA* 蛋白与 DNA 的结合或二聚体化活性。临床验证结果^[16] 提示, 伴有 *CEBPA* 双端突变的 AML 患者完全缓解率高、生存期延长, 预后较好。2008 年的 WHO 分类中, 伴有 *CEBPA* 突变的 AML 已经被列为单独分类亚型^[11]。

2.1.3 *FLT3* *FLT3* 是 III 类酪氨酸激酶受体家族的成员之一, *FLT3* 及其受体对于早期造血祖细胞的增殖和分化至关重要。在 AML 中 *FLT3* 突变主要为近膜结构域 (JM domain) 上发生的内部串联性重复 (internal tandem duplication, ITD), 发生率约 20%, CN-AML 中为 28% ~ 34%^[17]; 另一种是在酪氨酸激酶结构域 TK domain 上发生的点突变 *FLT3-TKD*, 主要集中在 835、836 两个氨基酸位点上, 发生率为 5% ~ 10%, CN-AML 中为 11% ~ 14%^[14,17]。*FLT3-ITD* 预后不良, 与 *NPM1* 突变共存

时影响 *NPM1* 的良好预后。此外, 在 *FLT3-ITD* 的预后指示意义与突变等位基因的拷贝数密切相关。突变纯合子的预后往往比尚存一个野生型 *FLT3* 的杂合子更差^[18]。目前, 对于 *FLT3-TKD* 的预后影响未取得一致看法。

2.1.4 *IDH1/IDH2* *IDH1* 和 *IDH2* 为编码异构柠檬酸脱氢酶的辅酶, 参与细胞对氧化损伤的防御。在 AML 中 *IDH1*、*IDH2* 的突变发生率分别为 7% ~ 14% 和 8% ~ 19%, 在 CN-AML 中检出率分别为 10% ~ 16% 与 10% ~ 19%^[1,14]。*IDH1* 的突变热点多发生在 132 和 140 位氨基酸上, 与不伴 *FLT3-ITD* 的 *NPM1* 突变共存现象多见。*IDH2* 的突变热点位于 172 位氨基酸^[19], 在 >60 岁的老年患者中发生频率升高。*IDH1/IDH2* 突变可产生癌代谢物 2- 羟基戊二酸 (2-hydroxyglutarate, 2-HG) 参与白血病发生, 在 AML 中具有独立的预后价值^[20]。有文献^[21-22] 报道, 携带有 *IDH1-R132* 突变、*IDH2-R172* 突变的 AML 患者预后不良, 伴有 *IDH2-R140* 突变的 AML 患者预后较好。

2.1.5 *DNMT3A* *DNMT3A* 是 DNA 甲基化转移酶家族成员, 催化 CPG 岛的甲基化过程, 从而影响整个基因组的甲基化水平。*DNMT3A* 突变是白血病发病的早期事件, 在 AML 中发生率为 18% ~ 22%, 在 CN-AML 中约为 36%, 高发于 AML-M5 (21.4%) 和 AML-M4 (13.6%) 亚型, 突变热点位于 882 位氨基酸 (R882)^[1,23]。*DNMT3A* 突变预后不良, 患者具有预后较差、年龄偏大并且骨髓以幼稚和成熟单核细胞为主的临床特点; 当与预后良好的基因突变同时发生时, 对这些原本良好组的预后产生不良影响^[24]。

2.1.6 *MLL-PTD* *MLL* 基因编码 DNA 结合蛋白, 通过表观遗传机制调节造血干细胞的基因表达水平。*MLL* 基因的部分串联重复突变 (partial tandem duplication, PTD) 是最早报道在核型正常 AML 中有提示预后作用的突变^[7], 在 CN-AML 中的发生率为 5% ~ 11%, 常见于伴 11 号染色体三倍体的 AML^[14]。*MLL-PTD* 突变保留了 *MLL* 基因所有的功能域, 但总是同时伴有 *MLL* 野生型等位基因的静默, 推测可能与表观遗传学的甲基化修饰等分子机制有关。*MLL-PTD* 与临床预后不良相关^[25]。在最近的中国人样本 AML 回顾性研究^[26] 中, 多因素分析显示 *MLL-PTD* 和 *DNMT3A* 突变在 CN-AML 中是独立的预后不良的标志。

2.1.7 *KIT* 同 *FLT3* 一样, *KIT* 也是酪氨酸激酶受体家庭成员之一, 与它的配体在细胞的增殖分化中起重要作用。*KIT* 突变最常发生在 CBF-AML (core binding factor-AML) 中, 发生率为 25% ~ 30%^[14]。*KIT* 突变热点主要位于受体胞外部分的 8 号外显子和 17 号外显子的 816 位氨基酸 (D816)^[27]。在 CBF-AML 中总体预后不良, 还能逆转

伴有 t(8;21) 或 inv(16)AML 病例的良好预后。在伴 t(8;21) 的 AML 中, *KIT-D816* 突变提示预后不良、较短的无病生存期和高复发率;在伴 inv(16) 的 AML 中, *KIT* 突变并不影响生存期,但仍与高复发率相关^[28]。除了突变,有研究^[29]发现,在大多数的 CBF-AML 中存在 *KIT* 过表达的现象,并且可能提示预后不良。

2.1.8 *TET2* *TET2* 基因产物参与表观修饰调节,在初发 AML 中突变率为 7% ~ 25%,其突变的发生率随年龄增长而增高,突变位点散在分布^[1]。*TET2* 突变常见于各种髓系恶性血液疾病,约 20% 的骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)、12% 的骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 和 25% 的复发性 AML 中都可检出 *TET2* 突变。其对于预后的意义并不明确^[30-31]。但有研究^[32]认为, *TET2* 的发生会降低 CN-AML 中原本良好组的预后水平。

2.1.9 其他 *RUNX1* 是造血干细胞的转录调节因子,在 AML 中的突变率为 5% ~ 13%,随年龄增大而增高,与 FAB-M0 亚型及 +21、+13 等染色体异常有一定相关性。*RUNX1* 在 MDS 中也有 10% ~ 15% 的突变率,被认为和继发于 MDS 的 AML 有一定相关性^[1,33-34]。*RUNX* 突变位点一般位于其保守功能域,常与 *MLL-PTD* 伴存,且与 *CEBPA*、*NPM1* 突变互斥^[14,35]。对于 *RUNX1* 突变的预后意义尚不明确,有报道^[14]称, *RUNX1* 突变可能与预后不良相关,提示诱导治疗的效果不佳。

ASXL1 基因编码核心多梳蛋白,与染色质重塑相关,参与转录调控。*ASXL1* 突变多发生于 12 号外显子^[36],除了见于 AML,在 MDS 中发生率更高(为 10% ~ 15%)^[37],突变的频率随年龄增大而增高,也被认为和继发于 MDS 的 AML 有一定相关性^[1,38]。有报道^[36]称, *ASXL1* 突变与预后不良相关。

WT1 是调控造血细胞的增殖分化和凋亡的转录因子,其突变在 CN-AML 中的发生率为 10% ~ 13%^[39],其预后意义目前尚未明确。另有研究^[40]称,在 AML 和 ALL 中可见 *WT1* 基因高表达,并且表达水平的降低与细胞的凋亡有相关性。最近有报道^[41]称, *WT1* 和 *TET2* 可能有协同作用。

RAS 为原癌基因,在各种肿瘤发生中均有受累,在 AML 中 *KRAS*、*NRAS* 突变最为常见,其突变位点多位于第 1、2 号外显子^[42]。*NRAS* 在 CN-AML 中发生率为 9% ~ 14%,常与 CBF-AML 相伴发生; *KRAS* 突变在 CBF-AML 中发生率为 5% ~ 17%^[14];在 MDS 中 *RAS* 基因的突变率为 2% ~ 10%。*RAS* 突变在 AML 中的预后意义尚不明确。

TP53 是著名的肿瘤抑制基因,编码产物对细胞对于损伤的应答、细胞周期的调整、DNA 修复和细胞代谢的

调节有着多方面的作用。约 50% 以上的复杂核型的 AML 会伴发有 *TP53* 的突变,如 del(5q)、del(7q)、单倍体等^[43],在 MDS 中有 5% ~ 10% 的发生率^[1,37],其突变发生没有明确热点位置。伴有 *TP53* 突变的患者通常预后很差^[1,44]。

肿瘤抑制基因 *PHF6* 编码产物对转录调控和染色质重塑作用相关。在 AML 中发生率为 2% ~ 3%,有研究^[45]发现, *PHF6* 突变在 T-ALL 中发生率约 20%,并且在女性中发生率更高;伴有 *PHF6* 突变但不伴 *FLT3-ITD* 突变的 AML 患者预后不良。

EZH2 编码甲基化转移酶,通过表观遗传调节细胞增殖分化,其过表达阻滞细胞分化。在 AML 和 MDS 中 *EZH2* 的突变率都约为 5%。*EZH2* 突变位点主要集中在 CXC-SET 和 II 号功能域上,常伴发于 7 号染色体异常,在 MDS 中可能与预后不良相关^[46]。

2.2 新的 AML 相关分子标志

除了上述常见的 AML 相关基因突变,最近应用高通量测序还发现了一批新的 AML 相关分子标志,如 *STAG2*、*RAD21* 等基因编码粘连蛋白复合体,该复合体对染色体的结构稳定有重要意义。*RAD21* 无突变集中位点, *STAG2* 突变集中于 *STAG2*、*SCD* 功能域^[47];在 AML 中 *STAG2* 发生率为 1% ~ 3%, *RAD21* 发生率约为 2%^[48]; *STAG2*、*RAD21* 对预后影响并不明确。又如 *U2AF1*、*SF3B1*、*SRSF2* 等基因的编码产物形成剪切体复合物,一旦发生突变可改变剪接位点。剪切体复合物相关基因突变在 AML 中发生率不到 5%,但在 MDS 中 *SF3B1* 突变率为 10% ~ 30%、*SRSF2* 突变率为 10% ~ 20%、*U2AF1* 突变率 <10%^[49]。文献^[37]报道伴有 *U2AF1* 突变的 AML 患者预后不良。

不仅是基因突变,某些重要基因的表达异常也与 AML 的临床预后密切相关,如 *BAALC*、*ERG*、*EVII* 和 *MNI* 等基因。文献报道, *NPM1* 突变与 *HOX* 基因家族的表达上调和 *MNI*、*BAALC*、*ERG* 的表达下调相关^[14], *BAALC* 的表达与造血祖细胞的分化和耐药性相关,高表达 *BAALC* 提示预后不良、生存期缩短^[50]。*ERG* 基因是 *ETS* 转录调控家族成员,参与调节细胞增殖、分化和凋亡。在 CN-AML、复杂核型 AML 和巨核细胞白血病中可见 *ERG* 表达异常增高。*ERG* 高表达提示预后不良,且能干扰伴 *NPM1*mut/*FLT3-ITD* 的 CN-AML 低危组病例的良好预后^[51]。*EVII* 基因通过表观修饰参与关键的造血转录因子如 *GATA1*、*GATA2* 等的表达调控, inv(3)(q21q26.2)/t(3,3)(q21;q26.2) 等染色体异常常常导致 *EVII* 表达下调,预后不良,尤其在 AML 核型中危组病例中意义重大。*MNI*

在转录调控中起作用, 在 AML 中其异常高表达与诱导化疗无效及复发密切相关, 提示预后不良^[52]。

3 AML 的现代分子分型体系及应用

基于上述这些突变基因的生物学术功能和发病相关机制, 可将其分为不同类型。21 世纪初, 人们普遍将 AML 相关基因突变分为 2 类^[53]: 第一类突变激活信号传导通路, 导致过度增殖或白血病祖细胞的生存优势, 如激活酪氨酸激酶受体的 *FLT3* (包括 *FLT3-ITD*、*FLT3-TKD*)、*JAK2*、*KIT* 突变和激活 *RAS* 信号传导通路的 *RAS* 突变等。第二类突变作用于转录因子或转录激活复合物, 导致分化障碍, 如 *PML-RAR* 突变, *AML1-ETO*、*CBF1-ETO* 变作融合基因, *CEBPA*、*MLL*、*NPM1* 突变等^[54]。之后, 随着 *DNMT3A*、*IDH1*、*IDH2*、*TET2* 等表观遗传调节相关基因突变的发现, 基因突变功能类型逐步拓展。2013 年, *N Engl J Med* 报道^[55], 在对 50 例和 150 例成人初发 AML 进行全基因组与全外显子测序分析后, 总结出了 23 个突变频率较高的基因, 包括 *DNMT3A*、*FLT3*、*NPM1*、*IDH1*、*IDH2*、*CEBPA*、*U2AF1*、*EZH2*、*SMC1A* 和 *SMC3* 等; 还鉴定出近 60 种新的融合基因。得到的高频突变基因从功能上划分, 可分为转录因子融合基因 (*PML-RARα*、*MYH11-CBFB*、*RUNX1-RUNX1T1*、*PICALM-MLLT10* 等)、*NPM1*、肿瘤抑制基因 (*TP53*、*WT1*、*PHF6* 等)、DNA 甲基化相关基因 (*DNMT3A*、*DNMT3B*、*DNMT1*、*TET1*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2* 等)、信号转导通路相关基因 (*FLT3*、*KIT*、*KRAS*、*NRAS*、*PTPs*、*Ser-Thr* 激酶等)、髓系转录因子 (*RUNX1*、*CEBPA* 等)、染色质修饰基因 (*ASXL1*、*EZH2*、*KDM6A*、*MLL* 相关融合基因、*MLL-PTD*、*NUP98-NSD1* 等)、黏附复合体相关基因 (*STAG2*、*RAD21* 等) 和转录剪切复合体相关基因 (*SRSF2*、*SF3B1*、*ZRSR2*、*U2AF1* 等) 共 9 大类。

在对 AML 突变图谱进行归类梳理后发现, 不同类别的功能组之间存在明显的共存和互斥关系, 从而揭示了 AML 发病机制的复杂性和分子标志之间的交叉相关性。从预后指示意义上看, 多基因突变间的相互关联也能比单基因突变提供更丰富的信息。如 *NPM1* 基因突变经常与 *FLT3*、*IDH* 突变伴存, 但其良好预后提示现象只存在于无 *FLT3-ITD* 基因突变的 AML 病例中, 否则不然^[56-58]。*DNMT3A* 突变的发生与预后意义也与 *FLT3*、*NPM1* 突变密切相关。在 <60 岁的 AML 中, *DNMT3A-R882* 突变与 *FLT3* 和 *NPM1* 突变均常见共存, 但 *DNMT3A*-非 R882 突变则更多伴有 *NPM1* 突变。在无 *FLT3*、*NPM1*、*CEBPA* 突变的 CN-AML 中, *DNMT3A* 突变提示预后不良; 但在

伴有 *FLT3wt/NPM1mut* 或 *FLT3-ITD/NPM1mut* 的病例中, *DNMT3A* 突变的预后指示意义并不明显^[59]。类似的还有 *IDH1/IDH2* 突变合并 *NPM1* 突变时预后良好等文献报道^[59]。这些突变的共存关系及预后意义可能提示着在 AML 致病机制方面不同功能通路之间的协同作用。另一方面, 基因突变之间的互斥现象也很有意思, 如 *NPM1*、*RUNX1*、*TP53* 和 *CEBPA* 这些涉及转录功能的基因突变罕有共存; *FLT3* 同其他编码酪氨酸激酶的基因之间、*TET2* 与 *IDH1/IDH2* 基因之间、丝氨酸-苏氨酸同类基因之间、*ASXL1* 同一些涉及黏附体、表观调节的基因之间的突变明显互斥^[60], 这可能是由于同一功能通路或亚类中的基因突变在发病机制中殊途同归, 无需进一步协同。

随着对各种基因突变相关发病机制及临床治疗预后意义研究的深入, AML 的诊断分型及预后评估也深入到分子水平。在原有的基于特异重现性核型异常的 AML 预后分层体系基础上, 国际血液学界近年来整合了分型及预后指示意义比较明确的若干基因突变, 逐步建立了 AML 新型分子分型预后分层体系。

2010 年欧洲白血病联盟 (European Leukemia Network, ELN) 推出的 AML (非 APL) 分型及预后评估体系中^[61], 预后良好组除了 t(8;21) 和 inv(16)/t(16;16)/del(16) 外, 还包括了从传统的预后中等组中区分出来的伴 *NPM1* 突变和 *CEBPA* 双端突变的 CN-AML 类型。虽然预后不良组仍以特异重现性核型异常为主, 但中等预后组则根据在 CN-AML 中 *NPM1* 和 *FLT3* 基因的突变组合区分出预后略好的中等-I 组。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 在 2015 年更新的分类标准中^[62]也整合了 *NPM1*、*FLT3* 和 *C-KIT* 基因突变的预后指示意义, 尤其是提出将伴有 *FLT3-ITD* 突变的 CN-AML 归入预后不良, 为临床预后分层提供参考。无论是 ELN 还是 NCCN 指南, 结合分子标志都对传统意义上的核型中等预后组 AML 病例进行了进一步的预后区分。

随着国际上多个研究小组对 AML 中基因突变临床意义验证结果的报道, 人们对于 AML 分子分型的认识还在不断加深。Patel 等^[63]在 398 例 AML 病例中进行了 18 种基因突变相关预后分析, 提出可根据各种不同基因突变与 *FLT3-ITD* 突变之间的组合情况对核型中等预后组病例进行细分: 不伴 *FLT3-ITD* 的病例中有一部分可以根据与其他突变的组合重新划分到预后良好 (伴有 *NPM1* 和 *IDH1/IDH2* 突变) 与预后不良组 (伴有 *TET2*、*MLL-PTD*、*ASXL1* 和 *PHF6* 突变) 中; 伴 *FLT3-ITD* 的病例中则有一部分可以根据与其他突变的组合重新划分到预后不良组 (伴有 *TET2*、*MLL-PTD*、*DNMT3A* 突变, 或 +8, 但不伴

有 *CEBPA* 突变) 中; 对于伴有 *CEBPA* 突变的病例, 无论是否伴有 *FLT3-ITD* 突变, 预后均为中等。Grossmann 等^[64] 研究小组则在对 841 例 AML 病例进行基因突变筛查后提出了完全基于分子标志的预后分层体系: 预后极好 (*PML-RARα*、*CEBPA* 双突变)、预后良好 (*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11*、*NPM1* 突变不伴 *FLT3-ITD* 突变)、中等预后 (*CEBPA* 单突变、*NPM1* 突变伴 *FLT3-ITD* 突变、*FLT3-ITD* 突变、其他)、预后较差 (*MLL-PTD* 和 / 或 *RUNX1* 突变和 / 或 *ASXL1* 突变)、预后极差 (*TP53* 突变)。这些探索都为 AML 分子分型体系的进一步精细化修订提供了参考依据。在 2016 年 WHO 的 AML 分类修订讨论稿中, 已有学者提出在原有的伴有 *NPM1*、*CEBPA* 突变的单独亚型分类基础上, 建议限定 *CEBPA* 双突变作为分型标准, 并新增伴有 *RUNX1* 突变、伴有 *BCR-ABL1* 融合基因等新分子亚型分类。在 AML 诊断中, 明确列出需进行突变检测的基因清单 (*FLT3*、*NPM1*、*CEBPA*、*RUNX1*、*BCR-ABL1* 和 *KIT*, 其中 *FLT3* 作为必检项目)。另外, 在 MDS/MPN 诊断中也加入了 *JAK2*、*SRSF2*、*SF3B1*、*SETBP1*、*TET2*、*ASXL1* 和 *ETNK1* 等基因突变检测的建议。AML 分子分型分层评估体系已经进入全面细化及临床普及应用时代。

融合基因、基因突变、表达异常等分子遗传学异常不仅是 AML 诊断分型、预后指示的分子标志, 同时也是基于机制研究的靶向药物筛选及治疗的分子靶标。作为现代白血病个体化精准治疗策略的重要突破口, 分子靶向药物的研发进展也日新月异, 如表观修饰类药物 (去甲基化药物 Decitabin、Azacitidine/IDH1 抑制剂/IDH2 抑制剂/DOT1L 抑制剂/组蛋白去乙酰化抑制剂等)^[65-69]; 酪氨酸激酶抑制剂 (*FLT3* 抑制剂 Sorafenib/*KIT* 抑制剂 Dasatinib 等)^[70-71]; 细胞周期及信号通路抑制剂 (*MDM2* 抑制剂/*PLK* 抑制剂/*mTor* 抑制剂)^[72-74] 等多类候选靶向药物都已经进入临床试验, 一旦取得显著疗效获得成功, AML 的

精准个体化治疗将指日可待。

除了在明确预后分层和提供治疗靶点外, 二代高通量测序带来的技术优势对于 AML 分子标志相关机制研究和疗效监测同样起到了推动作用。二代测序除了能检测出样本中多种基因突变全貌, 深度测序的应用还能精确分析突变杂合率, 从而为研究白血病细胞起源异质性、克隆演进机制及治疗后微小残留病灶监测 (minimal residual disease, MRD) 提供敏感的检测手段。Ding 等^[75] 通过对 8 例复发 AML 病例进行初发复发样本比对全基因组测序, 阐述了 AML 复发相关的 2 种克隆演进模式: 其一为初发时为均一的白血病克隆, 残留病灶获得新基因突变后演进为复发克隆; 其二为初发时存在多个白血病克隆, 其中某个包含多数突变的亚克隆未清除干净, 演进为复发时的主要克隆。今后 AML 的克隆异质性分析及克隆演进随访监测也将成为分子分型的重要发展趋势之一。对某些基因而言, 分析突变杂合率对其预后指示意义更为重要, 如多个研究组证实 *FLT3-ITD* 杂合率越高患者预后越差^[76]。基因突变还可以和融合基因一样通过检测其表达水平成为 MRD 监测指标。最近的文献^[77] 报道, *NPM1* 突变转录本水平的检测在 CBF-AML 中具有重要的疗效监测意义, 若其在第二轮诱导治疗和巩固治疗后升高则强烈提示复发风险、预后不良。

4 结语

总之, 目前 AML 的诊断分型、预后评估和疗效监测等各方面都已经全面进入了分子时代, 奠定了白血病现代化精准诊疗的坚实基础。随着对白血病的发病机制研究不断获得突破, 科研技术手段的不断更新, AML 的分子分型及预后分层体系将不断完善, 为临床治疗策略的选择与评估提供重要参考, 为整体提高 AML 患者的疗效作出贡献。

参·考·文·献

- [1] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [2] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group[J]. Br J Haematol, 1976, 33(4): 451-458.
- [3] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group[J]. Ann Intern Med, 1985, 103(4): 620-625.
- [4] Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.
- [5] Szczepanski T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 880-889.
- [6] Hu J, Liu YF, Wu CF, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9): 3342-3347.
- [7] Ghanem H, Tank N, Tabbara IA. Prognostic implications of genetic aberrations in acute myelogenous leukemia with normal cytogenetics[J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 69-77.
- [8] Wang YY, Zhao LJ, Wu CF, et al. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(6): 2450-2455.
- [9] Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (*NPM1*) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations[J]. Blood, 2005, 106(12): 3740-3746.
- [10] Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. *CEBPA* mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(4): 624-633.



- [11] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: 120-122.
- [12] Grisendi S, Mecucci C, Falini B, et al. Nucleophosmin and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(7): 493-505.
- [13] Brown P, McIntyre E, Rau R, et al. The incidence and clinical significance of nucleophosmin mutations in childhood AML[J]. Blood, 2007, 110(3): 979-985.
- [14] Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5): 475-486.
- [15] Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features[J]. Blood, 2007, 109(3): 874-885.
- [16] Fasan A, Haferlach K, Alpermann T, et al. The role of different genetic subtypes of *CEBPA* mutated AML[J]. Leukemia, 2014, 28(4): 794-803.
- [17] Thiede C, Studel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with *FAB* subtypes and identification of subgroups with poor prognosis[J]. Blood, 2002, 99(12): 4326-4335.
- [18] Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al. Insertion of *FLT3* internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome[J]. Blood, 2009, 114(12): 2386-2392.
- [19] 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.
- [20] Wang JH, Chen WL, Li JM, et al. Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(42): 17017-17022.
- [21] 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.
- [22] Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, et al. *DNMT3A* and *IDH* mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies[J]. Leukemia, 2014, 28(9): 1774-1783.
- [23] Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene *DNMT3A* in acute monocytic leukemia[J]. Nat Genet, 2011, 43(4): 309-315.
- [24] Renneville A, Boissel N, Nibourel O, et al. Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the acute leukemia French association[J]. Leukemia, 2012, 26(6): 1247-1254.
- [25] Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2008, 93(7): 976-982.
- [26] Shen Y, Zhu YM, 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(20): 5593-5603.
- [27] Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, et al. Mutations in *KIT* and *RAS* are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1536-1542.
- [28] Care RS, Valk PJ, Goodeve AC, et al. Incidence and prognosis of *c-KIT* and *FLT3* mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias[J]. Br J Haematol, 2003, 121(5): 775-777.
- [29] Liu S, Wu LC, Pang J, et al. Sp1/NF-kappaB/HDAC/miR-29b regulatory network in KIT-driven myeloid leukemia[J]. Cancer Cell, 2010, 17(4): 333-347.
- [30] Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in *TET2* are common in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Genet, 2009, 41(7): 838-842.
- [31] Tefferi A, Lim KH, Levine R. Mutation in *TET2* in myeloid cancers[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1117-1118.
- [32] Weissmann S, Alpermann T, Grossmann V, et al. Landscape of *TET2* mutations in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2012, 26(5): 934-942.
- [33] Döhner K, Paschka P. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014, 2014(1): 34-43.
- [34] Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of *CBFA2* causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia[J]. Nat Genet, 1999, 23(2): 166-175.
- [35] Ito Y, Bae SC, Chuang LS. The *RUNX* family: developmental regulators in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(2): 81-95.
- [36] Schnittger S, Eder C, Jeromin S, et al. *ASXL1* exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome[J]. Leukemia, 2013, 27(1): 82-91.
- [37] Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(12): 849-859.
- [38] Boultonwood J, Perry J, Pellagatti A, et al. Frequent mutation of the polycomb-associated gene *ASXL1* in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2010, 24(5): 1062-1065.
- [39] Virappane P, Gale R, Hills R, et al. Mutation of the Wilms' tumor 1 gene is a poor prognostic factor associated with chemotherapy resistance in normal karyotype acute myeloid leukemia: the united kingdom medical research council adult leukaemia working party[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(33): 5429-5435.
- [40] Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, et al. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story[J]. Leukemia, 2007, 21(5): 868-876.
- [41] Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute myeloid leukemia: biologic, prognostic, and therapeutic insights[J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(4): 318-329.
- [42] Christiansen DH, Andersen MK, Desta F, et al. Mutations of genes in the receptor tyrosine kinase (RTK)/RAS-BRAF signal transduction pathway in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2005, 19(12): 2232-2240.
- [43] Haferlach C, Dicker F, Herholz H, et al. Mutations of the *TP53* gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype[J]. Leukemia, 2008, 22(8): 1539-1541.
- [44] Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, et al. *p53* mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies[J]. Blood, 1994, 84(9): 3148-3157.
- [45] Van Vlierberghe P, Patel J, Abdel-Wahab O, et al. *PHF6* mutations in adult acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2011, 25(1): 130-134.
- [46] Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene *EZH2* in myeloid disorders[J]. Nat Genet, 2010, 42(8): 722-726.
- [47] Solomon DA, Kim T, Diaz-Martinez LA, et al. Mutational inactivation of *STAG2* causes aneuploidy in human cancer[J]. Science, 2011, 333(6045): 1039-1043.
- [48] Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients[J]. Leukemia, 2014, 28(8): 1586-1595.
- [49] Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance[J]. Blood, 2013, 122(25): 4021-4034.
- [50] Langer C, Radmacher MD, Ruppert AS, et al. High BAALC expression associates with other molecular prognostic markers, poor outcome, and a distinct gene-expression signature in cytogenetically normal patients younger than 60 years with acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B (CALGB) study[J]. Blood, 2008, 111(11): 5371-5379.
- [51] Marcucci G, Maharry K, Whitman SP, et al. High expression levels of the ETS-related gene, *ERG*, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(22): 3337-3343.
- [52] Lugthart S, van Drunen E, van Norden Y, et al. High *EVII* levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of *EVII* overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated[J]. Blood, 2008, 111(8): 4329-4337.
- [53] Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2002, 3: 179-198.
- [54] Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7): 502-513.
- [55] Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22): 2059-2074.
- [56] Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? [J]. Blood, 2007, 109(2): 431-448.
- [57] Schlenk RF, Döhner 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.
- [58] 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(25): 5486-5496.
- [59] Walker AR, Marcucci G. Management of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia who have neither favorable nor unfavorable markers[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4): 527-534.
- [60] Chen SJ, Shen Y, Chen Z. A panoramic view of acute myeloid leukemia[J]. Nat Genet, 2013, 45(6): 586-587.
- [61] Döhner 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 LeukemiaNet[J]. Blood, 2010, 115(3): 453-474.
- [62] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) acute myeloid leukemia version 1.2015[R]. USA: National Comprehensive Cancer Network(NCCN), 2014.
- [63] 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.
- [64] Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations[J]. Blood, 2012, 120(15): 2963-2972.
- [65] Abdel-Wahab O, Levine RL. Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 121(18): 3563-3572.
- [66] Estey EH. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1803-1812.
- [67] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts[J]. Blood, 2015, 126(3): 291-299.
- [68] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, openlabel, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2670-2677.



- [69] Stein EM. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the *IDH2* mutant metabolic enzyme, induces durable remissions in a phase I study in patients with *IDH2* mutation positive advanced hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2014, 124: 115.
- [70] Dos Santos C, McDonald T, Ho YW, et al. The Src and c-Kit kinase inhibitor dasatinib enhances p53-mediated targeting of human acute myeloid leukemia stem cells by chemotherapeutic agents[J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1900-1913.
- [71] Röllig C, Mueller-Tidow C, Hüttmann A, et al. Sorafenib versus placebo in addition to standard therapy in younger patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from 267 patients treated in the randomized placebo-controlled SORAML trial[J]. *Ann Hematol*, 2014, 94: 6.
- [72] Talati C, Griffiths EA, Wetzler M, et al. Polo-like kinase inhibitors in hematologic malignancies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98: 200-210.
- [73] Kojima K, Konopleva M, Samudio IJ, et al. *MDM2* antagonists induce p53-dependent apoptosis in AML: implications for leukemia therapy[J]. *Blood*, 2005, 106(9): 3150-3159.
- [74] Smith CC, Shah NP. The role of kinase inhibitors in the treatment of patients with acute myeloid leukemia[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013, 2013: 313-318.
- [75] Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 506-510.
- [76] Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2776-2784.
- [77] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(5): 422-433.

[收稿日期] 2016-05-05

[本文编辑] 朱宝渊

“高峰高原”学科建设计划

公共卫生与预防医学

建设国内领先、若干领域在国际上具有较大影响力、能服务国家战略需求的学科群，力争在学科评估中排名提前。以重大慢性非传染性疾病为主要研究对象，以临床与分子流行病学、环境污染暴露生物学、毒理学、社区健康与行为干预，以及医疗卫生改革和医院管理等为主攻方向，培育一支由交叉学科人才组成、国际化的、以“预防转化研究和智慧健康管理”为理念的创新团队，努力把本学科建设成新一代具有全球视野的卓越公共卫生人才的培养基地、科学发现和知识创新的研究基地、预防医学与临床医学协同创新的科学研究基地，以及面向世界的公共卫生服务基地。



医学院校训