

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.010

FLT3 突变急性髓系白血病的临床特点及其伴随突变对预后的影响^{*}

冯砚平¹, 王楠², 王伟佳^{2△}

1. 新乡医学院医学检验学院, 河南新乡 453003; 2. 广东省中山市
人民医院检验医学中心, 广东中山 528400

摘要:目的 检测初诊急性髓系白血病(AML)患者的基因突变和基因融合情况, 分析 FMS 样酪氨酸激酶 3(FLT3)突变阳性患者的临床特点、伴随突变基因分布及伴随突变对治疗效果和预后的影响。**方法** 选择 2017 年 8 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日中山市人民医院血液内科收治的初诊 AML 患者 109 例, 其中 FLT3 突变阳性患者 34 例, FLT3 突变阴性患者 75 例。收集患者的病历及实验室检查资料, 采集患者的新鲜骨髓液, 使用实时定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)进行 25 项融合基因筛查, 使用一代测序进行 30 项 AML 常见基因突变检测, 应用 24 h 培养法和 R 显带技术分析分裂中期细胞的方法进行染色体核型分析。分析 FLT3 突变阳性患者的临床特点、伴随突变基因分布, 并根据不同伴随突变的种类, 将患者分成突变阳性组和突变阴性组, 分析伴随突变对治疗效果及预后的影响。**结果** FLT3 突变阳性患者的年龄明显偏大($P < 0.05$), 白细胞计数(WBC)与血小板计数(PLT)明显升高($P < 0.05$), 有 32.4% 伴有染色体核型异常, 11.8% 检测出融合基因阳性。FLT3 突变阳性患者的 1 个疗程与两个疗程完全缓解(CR)率均明显降低($P < 0.05$)。88.2% 的 FLT3 突变阳性患者同时伴有其他类型的基因突变, 其中阳性率最高的是 NPM1 突变, 占 44.1%; 其次是 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A)突变, 占 41.2%。FLT3+/NPM1+ 组的 1 个疗程及两个疗程 CR 率、1 年总生存(OS)率明显更高, 总生存期明显延长($P < 0.05$)。FLT3+/DNMT3A+ 组的 1 年 OS 率明显下降($P < 0.05$), 总生存期明显缩短($P < 0.05$)。**结论** 伴有 FLT3 突变阳性的 AML 患者常同时存在其他类型的基因突变, 其中以 NPM1 和 DNMT3A 突变最为多见, 不同的伴随突变会对患者预后产生一定的影响。

关键词:急性髓系白血病; FMS 样酪氨酸激酶 3; 基因突变; 风险分层; 预后

中图分类号:R733.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)11-1481-06

Clinical characteristics of acute myeloid leukemia with FLT3 mutation and effect of concomitant mutation on prognosis^{*}

FENG Yanping¹, WANG Nan², WANG Weijia^{2△}

1. College of Laboratory Medicine, Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453003, China; 2. Laboratory Medicine Center, Zhongshan Municipal People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: Objective To detect the gene mutation and gene fusion in the patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML), and to analyze the clinical characteristics, distribution of concomitant mutation genes and the effects of concomitant mutations on treatment effect and prognosis in the patients with FLT3 mutations positive. **Methods** A total of 109 patients with newly diagnosed AML admitted to the hematology department of Zhongshan Municipal People's Hospital from August 1, 2017 to March 31, 2020 were selected, including 34 cases of FLT3 mutation positive and 75 cases of FLT3 mutation negative. The patients' medical records and laboratory examination data were collected and the fresh bone marrow fluid was collected. The 25-item fusion gene screening tests were performed by using the real-time quantitative (RT)-PCR, the 30-item common AML gene mutations were detected by using a generation sequencing method, and the karyotype analysis was performed by applying the 24 h culture method and R banding technique to analyze the mid-division cells. The clinical characteristics of FLT3 mutation positive patients and the distribution of concomitant mutation genes were analyzed. The patients were divided into the mutation positive group and mutation negative group according to the types of concomitant mutations. Then the effects of concomitant mutations on treatment effects and prognosis were analyzed. **Results** The age in the patients with positive FLT3 mutation

^{*} 基金项目: 广东省中山市社会公益科技研究重大项目(2019B1007)。

作者简介: 冯砚平, 男, 主管技师, 主要从事急性髓系白血病临床诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: wwj0760@163.com。

was significantly older ($P < 0.05$), the white blood cell count (WBC) and platelet count (PLT) were significantly increased ($P < 0.05$), 32.4% of the patients were accompanied by karyotype abnormalities, and 11.8% of the patients were detected positive for fusion genes. The complete remission (CR) rate for 1 and 2 treatment courses in the patients with FLT3 mutations positive was significantly decreased ($P < 0.05$). 88.2% of the patients with FLT3 mutations positive were simultaneously accompanied by other types of mutations, in which the highest positive rate was NPM1 mutation, accounting for 44.1%, followed by DNMT3A mutations, accounting for 41.2%. CR rate for 1 treatment course and two treatment courses and 1 year overall survival (OS) rate in the FLT3+/NPM1+ group were significantly higher, and the OS time was significantly extended ($P < 0.05$). The OS rate for 1 year in the FLT3+/DNMT3A+ group was significantly decreased ($P < 0.05$) and the OS time was shortened ($P < 0.05$). **Conclusion** AML patients with FLT3 mutations positive often have other types of gene mutations, among which NPM1 and DNMT3A mutations are the most common, and the different concomitant mutations may have a certain impact on the patient's prognosis.

Key words: acute myeloid leukemia; FLT3; gene mutation; risk stratification; prognosis

急性髓系白血病(AML)是一种基因异质性疾病,不同的遗传特性和分子机制改变致使患者在临床特征、发病机制、治疗效果及预后方面存在差异^[1]。FMS 样酪氨酸激酶 3(FLT3)突变是 AML 中最常见的基因异常之一,可在 25%~30%的新发 AML 患者中检出^[2]。以往研究表明,FLT3 突变与 AML 患者的不良预后有关,对患者选择治疗方案及评估预后具有指导价值^[3]。但是,FLT3 突变阳性的 AML 患者预后并不完全一致,因为这些患者往往同时存在其他基因异常,伴随的异常基因也在疾病特征中扮演重要角色。因此,有必要更加深入地研究 FLT3 突变阳性 AML 患者的临床特征,以及其共存基因突变对疾病治疗效果及预后的影响,为临床精准地治疗提供依据。本研究通过收集中山市人民医院收治的初诊 FLT3 突变阳性 AML 患者的临床资料,综合分析 FLT3 突变阳性患者的临床特点、伴随突变基因分布及伴随突变对治疗效果和预后的影响,为细化 AML 患者风险分层及个性化治疗方案的制订提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 8 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日中山市人民医院血液内科收治的初诊 AML 患者,所有患者均通过细胞形态学、免疫学分型、细胞遗传学和分子生物学(以上 4 项简称 MICM)相关标准明确诊断,由广州金域医学检验中心进行染色体核型、融合基因和 AML 相关基因突变检测。病例纳入标准:(1)经 MICM 确诊为 AML 的初诊患者;(2)至少经过 2 个疗程的化疗,并在每次化疗结束后 2 周或下一次化疗前抽取骨髓评估治疗效果;(3)获得完全缓解(CR)后继续进行巩固治疗或选择造血干细胞移植。排除标准:(1)AML M3 型患者;(2)入院前曾在其他医院诊断并接受治疗的患者;(3)化疗达到 CR 后未继续巩固治疗的患者;(4)资料不完善者;(5)失访患者。本研究共纳入 AML 患者 109 例,其中男 56 例、女 53 例,FLT3 突变阳性患者 34 例、FLT3 突

阴性患者 75 例。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有患者家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗和随访 白细胞计数(WBC)过高的 AML 患者治疗前,首先使用白细胞单采清除术或服用羟基脲的方法预处理,去除过多的白细胞。依据患者的年龄、身体状况及骨髓增生程度,与患者及其家属沟通,选择最合适的化疗方案。方案包括:DA(柔红霉素+阿糖胞苷)、MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)、IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)、CAGD(粒细胞集落刺激因子+阿糖胞苷+阿克拉霉素+地西他滨)、HAA(高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷)等。CR 患者使用中/大剂量阿糖胞苷或联合氟达拉滨、蒽环类药物等方案继续巩固治疗或进行造血干细胞移植。入组病例的随访日期截至 2020 年 8 月 31 日,中位随访时间 7 个月。总生存时间指从患者确诊到死亡或随访结束的时间,无病生存时间(DFS)指从患者治疗后第 1 次达到 CR 至患者复发、死亡或随访结束的时间。

1.2.2 基因突变检测、融合基因检测和染色体核型分析 用 EDTA-K₂ 抗凝管留取入组病例的骨髓标本,按照说明书操作,使用 Ficoll 分离液分离骨髓标本中的单个核细胞,使用细胞基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA,应用一代测序的方法检测 AML 常见的 30 种基因突变;按照 Trizol 试剂盒的操作说明,提取总 RNA,按照反转录试剂盒的操作要求,反转录合成 cDNA,然后通过实时定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术要求,检测 25 项融合基因。按 24 h 培养法常规检测染色体,收集有丝分裂中期细胞,常规制片,按照 R 显带技术分析 10~20 个分裂中期细胞,参考《人类细胞遗传学国际命名体制》(ISCN2013 或 2016 版)进行异常核型的描述。

1.3 统计学处理 使用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料

以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FLT3 突变阳性患者的临床特点 本研究中 FLT3 突变阳性患者 34 例,FLT3 突变阴性患者 75 例。(1)在临床特征方面:与 FLT3 突变阴性患者比较,FLT3 突变阳性患者在性别,初诊血红蛋白(Hb)水平、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、骨髓原始细胞比例,FAB 分型方面差异无统计学意义($P>0.05$);FLT3 突变阳性患者的中位年龄明显大于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$);与 FLT3 突变阴性患者相比,FLT3 突变阳性患者初诊 WBC、血小板计数(PLT)明显升高($P<0.05$)。(2)在细胞遗传学及分子生物学

方面:FLT3 突变阳性患者中有 32.4%伴有染色体核型异常,与 FLT3 突变阴性患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);FLT3 突变阳性患者融合基因阳性率低于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$);通过基因突变检测发现,44.1%的 FLT3 突变阳性患者同时伴有 NPM1 突变,明显多于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$);41.2%的 FLT3 突变阳性患者同时伴有 DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A)突变,明显多于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$)。(3)在治疗效果与预后方面:化疗后,FLT3 突变阳性患者 1 个疗程、两个疗程 CR 率低于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$);化疗结束后进行随访,FLT3 突变阳性患者 1 年总生存(OS)率略低于 FLT3 突变阴性患者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 FLT3 突变阳性与 FLT3 突变阴性 AML 患者临床特征比较

项目	FLT3 突变阳性($n=34$)	FLT3 突变阴性($n=75$)	Z/χ^2	P
性别(男/女, n/n)	18/16	38/37	0.048	0.826
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]	55(43,71)	46(31,61)	-2.820	0.005
初诊 WBC[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9/L$]	34.47(9.84,87.77)	11.48(4.55,31.55)	-2.729	0.006
WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ [%(n/n)]	47.1(16/34)	16.0(12/75)	11.822	0.001
初诊 Hb[$M(P_{25},P_{75})$,g/L]	75(54,89)	78(64,95)	-0.936	0.349
初诊 PLT[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9/L$]	60(30,166)	41(21,80)	-2.074	0.038
初诊 LDH[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	410(288,725)	363(238,733)	-0.736	0.462
初诊骨髓原始细胞比例[$M(P_{25},P_{75})$,%]	67.6(40.5,78.9)	49.7(36.2,76.1)	-1.387	0.166
FAB 分型[%(n/n)]				
M2	44.1(15/34)	56.0(42/75)	1.324	0.250
M4	26.5(9/34)	13.3(10/75)	2.805	0.094
M5	5.9(2/34)	9.3(7/75)	0.368	0.544
其他类型	23.5(8/34)	21.3(16/75)	0.066	0.807
伴 NPM1 突变[%(n/n)]	44.1(15/34)	8.0(6/75)	19.620	<0.001
伴 DNMT3A 突变[%(n/n)]	41.2(14/34)	14.7(11/75)	9.302	0.006
染色体核型异常[%(n/n)]	32.4(11/34)	41.3(31/75)	0.797	0.404
融合基因阳性[%(n/n)]	11.8(4/34)	38.7(29/75)	8.021	0.006
1 个疗程 CR 率[%(n/n)]	44.1(15/34)	66.7(50/75)	4.941	0.035
两个疗程 CR 率[%(n/n)]	58.8(20/34)	77.3(58/75)	3.938	0.047
1 年 OS 率[%(n/n)]	62.5(10/16)	83.6(46/55)	3.323	0.068

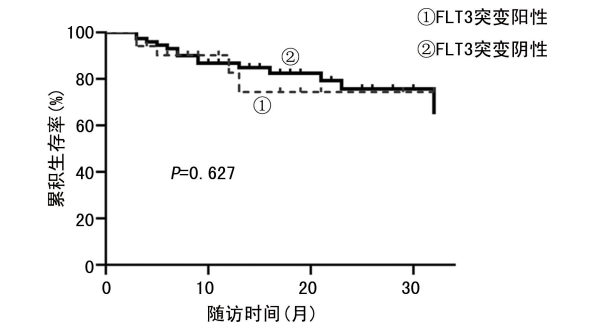


图 1 FLT3 突变阳性与 FLT3 突变阴性 AML 患者的生存曲线

2.2 FLT3 突变阳性患者伴随基因突变的分布情

况 对 34 例 FLT3 突变的 AML 患者,进行 30 项 AML 相关基因突变检测,发现 88.2%(30/34)的患者同时伴有其他类型的基因突变。其中阳性率最高的是 NPM1 突变,占 44.1%(15/34),其次是 DNMT3A 突变,占 41.2%(14/34)。

2.3 NPM1 突变对 FLT3 突变阳性 AML 患者治疗效果及预后的影响 以是否合并 NPM1 突变,将 FLT3 突变阳性患者分为 FLT3 +/NPM1 + 组和 FLT3 +/NPM1 - 组。将 75 例 FLT3 突变阴性患者作为 FLT3 突变阴性组。从治疗效果和预后方面分析,经过 1 个疗程化疗后,FLT3 +/NPM1 + 组患者

CR 率为 73.3%，与 FLT3 突变阴性组的 66.7% 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但明显高于 FLT3+/NPM1- 组患者的 21.1%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；FLT3+/NPM1+ 组的两个疗程 CR 率也同样明显高于 FLT3+/NPM1- 组 ($P < 0.05$)。

表 2 FLT3+/NPM1+ 组、FLT3+/NPM1- 组与 FLT3 突变阴性组患者预后情况比较 [% (n/n)]

项目	FLT3+/NPM1+ 组 (n=15)	FLT3+/NPM1- 组 (n=19)	FLT3 突变阴性组 (n=75)	χ^2	P
1 个疗程 CR 率	73.3(11/15) ^b	21.1(4/19) ^a	66.7(50/75)	14.459	0.001
两个疗程 CR 率	80.0(12/15) ^b	42.1(8/19) ^a	77.3(58/75)	9.853	0.007
1 年 OS 率	100.0(4/4) ^b	50.0(6/12) ^a	83.6(46/55)	7.824	0.020

注：与 FLT3 突变阴性组比较，^a $P < 0.05$ ；与 FLT3+/NPM1- 组比较，^b $P < 0.05$ 。

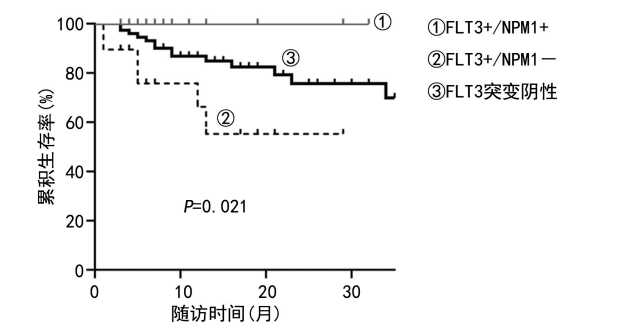


图 2 FLT3+/NPM1+、FLT3+/NPM1- 与 FLT3 突变阴性患者的生存曲线

2.4 DNMT3A 突变对 FLT3 突变阳性 AML 患者治疗效果及预后的影响 以是否合并 DNMT3A 突变，将 FLT3 突变阳性 AML 患者分为 FLT3+/DNMT3A+ 组和 FLT3+/DNMT3A- 组。将 75 例

化疗结束后进行随访；FLT3+/NPM1+ 组患者 1 年 OS 率为 100.0%；FLT3+/NPM1- 组患者 1 年 OS 率为 50.0%；FLT3 突变阴性组患者 1 年 OS 率为 83.6%。与 FLT3+/NPM1- 组患者相比，FLT3+/NPM1+ 组患者的预后相对更好。见表 2、图 2。

FLT3 突变阴性患者作为 FLT3 突变阴性组。从治疗效果和预后方面分析，FLT3+/DNMT3A+ 组患者经过 1 个疗程化疗后，CR 率为 50.0%，与 FLT3+/DNMT3A- 组及 FLT3 突变阴性组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，3 组患者的两个疗程 CR 率亦差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两个疗程化疗结束后进行随访：FLT3+/DNMT3A+ 组 1 年 OS 率为 42.9%；FLT3+/DNMT3A- 组患者 1 年 OS 率为 77.8%；FLT3 突变阴性患者 1 年 OS 率为 83.6%。与 FLT3 突变阴性组和 FLT3+/DNMT3A- 组患者相比，FLT3+/DNMT3A+ 组患者的 1 年 OS 率明显下降 ($P < 0.05$)。FLT3+/DNMT3A+ 组患者的总生存期明显缩短 ($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 FLT3+/DNMT3A+、FLT3+/DNMT3A- 与 FLT3 突变阴性患者预后情况比较 [% (n/n)]

项目	FLT3+/DNMT3A+ 组 (n=14)	FLT3+/DNMT3A- 组 (n=20)	FLT3 突变阴性组 (n=75)	χ^2	P
1 个疗程 CR 率	50.0(7/14)	40.0(8/20)	66.7(50/75)	5.284	0.071
两个疗程 CR 率	57.1(8/14)	60.0(12/20)	77.3(58/75)	3.971	0.137
1 年 OS 率	42.9(3/7) ^{ab}	77.8(7/9)	83.6(46/55)	6.204	0.045

注：与 FLT3 突变阴性组比较，^a $P < 0.05$ ；与 FLT3+/DNMT3A- 组比较，^b $P < 0.05$ 。

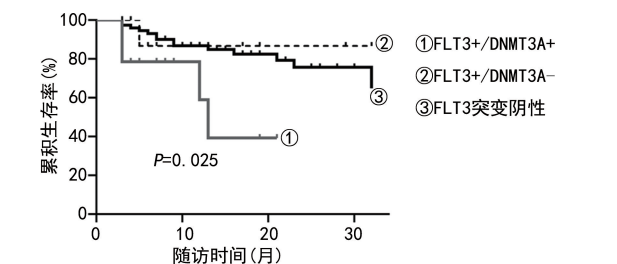


图 3 FLT3+/DNMT3A+、FLT3+/DNMT3A- 与 FLT3 突变阴性患者的生存曲线

3 讨 论

AML 是一种以造血干细胞和祖细胞的分化阻断和克隆增殖为特征，以牺牲正常造血功能为代价的血液系统恶性肿瘤，在临床上具有恶性程度高、异质性大的特点^[1]。尽管大部分 AML 患者在经过化疗后可

以达到 CR，但却有相当一部分患者无法达到 CR 而成为难治性 AML，并且仍有大量患者在缓解后由于复发而出现病情反复甚至进展，最终导致死亡。随着对 AML 研究的不断深入以及多种实验技术的发展，人们发现 AML 患者不仅在细胞谱系方面存在差异，在细胞遗传学和分子生物学的表现也各不相同，这些差异直接影响患者的临床特征、治疗效果及预后。位于染色体 13q12 上的 FLT3 突变是 AML 中最常见的基因异常之一，具有促进细胞增殖和减少细胞凋亡的作用，25%~30% 新诊断的 AML 患者被检测出 FLT3 突变^[2]。

本研究对 109 例初诊 AML 患者的临床资料进行了分析，结果表明，有 34 例患者存在 FLT3 突变，占

31.2%,与 DAVER 等^[2]报道结果一致。FLT3 突变后增加酪氨酸激酶活性,进而导致下游信号通路(如 RAS/MAPK、STAT5 等)的结构性激活,诱导细胞异常增殖和凋亡受阻^[4]。FLT3 突变阳性的 AML 患者经常伴有 WBC 增多及骨髓原始细胞比例高的特点^[5],但也有研究认为,FLT3 突变不影响 PLT 和 Hb^[6]。在本研究中,FLT3 突变阳性 AML 患者的初诊 WBC 和 PLT 均明显高于 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$),而两组患者初诊 Hb 和骨髓原始细胞比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究指出,FLT3 突变多见于 FAB 分型中的 M3 型和 M5 型,在 M2 型及 M6 型中突变阳性率较低^[7],而本研究入组的 FLT3 突变阳性患者中,以 M2 和 M4 型多见,共占 70.6%。以往一些研究指出,伴有 FLT3 突变的 AML 患者易同时伴有其他与白血病相关的基因异常,其中以 NPM1 突变多见^[8]。在本研究中,有 88.2%(30/34)的 FLT3 突变阳性患者同时伴有其他类型的基因突变,其中检测到阳性率最高的是 NPM1 突变,占 44.1%(15/34),其次是 DNMT3A 突变,占 41.2%(14/34),与 FLT3 突变阴性患者相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,本研究通过对入组患者进行髓系白血病常见融合基因筛查检测,发现 FLT3 突变阳性患者中只有 11.8%(4/34)被检测出融合基因阳性,阳性率明显低于 FLT3 突变阴性患者(38.7%, 29/75, $P<0.05$),提示 FLT3 突变更常见于融合基因阴性的患者。

FLT3 突变阳性 AML 患者具有总生存期短、复发率高、预后差的特点,尤其是在等位基因比例较高的患者中^[9]。本研究的患者经过两个疗程的标准方案化疗后结果显示,伴有 FLT3 突变阳性患者的 1 个疗程 CR 率及两个疗程 CR 率均低于 FLT3 突变阴性的患者($P<0.05$)。

NPM1 基因编码在细胞核与细胞质之间穿梭的多功能伴侣蛋白,作用于细胞物质运输、细胞分裂、增殖等方面,突变的 NPM1 蛋白可使 PU.1 在细胞质中移位,从而进一步阻止 PU.1 与 CEBP α /RUNX1 的相互作用,并阻断单核细胞和粒细胞的分化^[10]。NPM1 突变在 AML 中十分常见,发生率为 21%~35%^[11]。既往研究报道,单纯 NPM1 突变的正常核型 AML 患者被划入低风险组,是提示预后良好的因素^[12]。FLT3 突变常伴有 NPM1 突变,并可能对患者预后产生一定影响。本研究发现,FLT3+/NPM1+组患者的 1 个疗程 CR 率与两个疗程 CR 率与 FLT3 阴性组患者差异无统计学意义($P>0.05$),但明显高于 FLT3+/NPM1-组($P<0.05$),并且 FLT3+/NPM1+组患者的 1 年 OS 率也明显高于 FLT3+/NPM1-组患者($P<0.05$),提示当 NPM1 突变存在时,FLT3 突变阳性患者的预后改善。

DNA 甲基化、RNA 介导的基因沉默和组蛋白修饰等在内的表观遗传修饰因子失调与 AML 发病有关^[13]。DNMT3A 是一种与表观遗传修饰相关的重要蛋白酶^[14],负责 CpG 二核苷酸的从头甲基化。研究表明,DNMT3A 突变破坏了甲基转移酶蛋白亚基的正常连接,对 DNMT3A 蛋白功能产生显著的负面影响^[15]。DNMT3A 突变作为易与 FLT3 突变同时出现的常见分子学变异,被许多研究认为与较差的预后有关^[16]。在本研究中,FLT3+/DNMT3A+组患者化疗后 1 个、两个疗程的 CR 率与 FLT3+/DNMT3A-组及 FLT3 突变阴性组均差异无统计学意义($P>0.05$),而 FLT3+/DNMT3A+组患者的 1 年 OS 率及总生存期明显低于 FLT3+/DNMT3A-组和 FLT3 突变阴性患者($P<0.05$),提示当 FLT3 突变阳性患者同时伴有 DNMT3A 突变时,预后明显变差。

综上所述,伴有 FLT3 突变阳性的 AML 患者常表现为年龄偏大、WBC 与 PLT 升高、CR 率低的特点,并常同时存在其他类型的基因突变,其中以 NPM1 和 DNMT3A 突变最为多见。不同的伴随突变会对患者预后产生一定的影响,应根据不同的伴随突变对 FLT3 突变阳性 AML 患者进行更加精细的风险分层。

参考文献

- [1] CASTELLI G, PELOSI E, TESTA U. Emerging therapies for acute myelogenous leukemia patients targeting apoptosis and mitochondrial metabolism[J]. *Cancers*, 2019, 11(2):260.
- [2] DAVER N, SCHLENK R F, RUSSELL N H, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. *Leukemia*, 2019, 33:299-312.
- [3] PORT M, BOTTCHER M, THOL F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93:1279-1286.
- [4] BENSINGER D, STUBBA D, CREMER A, et al. Virtual screening identifies irreversible fms-like tyrosine kinase 3 inhibitors with activity toward resistance-conferring mutations[J]. *J Med Chem*, 2019, 62:2428-2446.
- [5] KONUMA T, KATO S, OIWA-MONNA M, et al. Myeloablative single-unit cord blood transplantation overcomes the negative prognostic impact of FLT3-ITD in adult acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60:2320-2323.
- [6] LIANG C A, CHEN L, WAHED A, et al. Proteomics analysis of FLT3-ITD mutation in acute myeloid leukemia using deep learning neural network[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49:119-126.

缓解的判断标准之一,是预测 MM 患者预后的独立危险因素^[13]。

综上所述,SPE、IFE、血清 Ig 定量和游离轻链比值对 MM 的临床诊疗价值较高,可先用 Ig 定量与 SPE 实现初步筛查,而后使用 IFE 技术实现临床诊断及鉴别诊断。在结合型 MM 中,SPE 中 M 蛋白水平的降低可作为疗效监测指标,而在游离型 MM 中可将游离轻链的比值应用于监测 MM 的病情变化,指导临床选择与制订诊疗方案,评估疗效。因此,这 4 种项目联合检测可以更好地为临床诊断和疗效评估提供参考。

参考文献

[1] RAJKUMAR S V,DIMOPOULOS M A,PALUMBOA, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet oncol,2014,15(12):e538-e548.

[2] 于晓晨,苏薇,庄俊玲. 重轻链检测在多发性骨髓瘤疗效评价中的意义[J]. 中华血液学杂志,2018,39(4):281-285.

[3] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):866-870.

[4] 杨珮钰,刘蒙蒙,樊红琼,等. 105 例初诊多发性骨髓瘤患者微小残留病的动态监测及其预后价值[J]. 中华血液学杂志,2019,40(7):584-588.

[5] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志,2020,59

(5):341-346.

[6] 钟益芳,饶海英,戴数. 免疫固定电泳在诊断多发性骨髓瘤中的作用[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(5):570-573.

[7] 陈浩宇,叶润清,吴晓蔓,等. 免疫固定电泳和免疫球蛋白含量在多发性骨髓瘤诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(8):795-797.

[8] 冉学兵. 免疫固定电泳对诊断多发性骨髓瘤的临床价值[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(2):87-88.

[9] 汪薇. 多发性骨髓瘤实验室检查特点[J]. 检验医学,2015,30(8):847-851.

[10] 严湘红. 免疫固定电泳技术及临床应用进展[J]. 医学临床研究,2018,35(4):713-715.

[11] MAILANKODY S,MENA E,YUAN C M,et al. Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma,2010,51(12):2159-2170.

[12] OZKURT Z N,SUCAK G T,AKI S Z,et al. Early prognostic value of monitoring serum free light chain in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation[J]. Cancer Invest,2017,35(3):195-201.

[13] LUDWIG H,MILOSAVLJEVIC D,ZOJER N,et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients[J]. Leukemia,2013,27(1):213-219.

(收稿日期:2021-11-06 修回日期:2022-03-16)

(上接第 1485 页)

[7] NICHOLE S,KATIE G. Midostaurin for the management of FLT3-mutated acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis[J]. Am J Health Syst Pharm,2019,76:268-274.

[8] 刘彦,克晓燕,王晶,等. 伴 FLT3-ITD 突变的急性髓系白血病的临床特征和预后[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(2):354-358.

[9] WU X,FENG X,ZHAO X,et al. Prognostic significance of FLT3-ITD in pediatric acute myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies[J]. Mol Cell Biochem,2016,420(1/2):121-128.

[10] GU X,EBRAHEM Q,MAHFOUZ R Z,et al. Leukemogenic nucleophosmin mutation disrupts the transcription factor hub that regulates granulomonocytic fates[J]. J Clin Invest,2018,128(10):4260-4279.

[11] RASTOGI P,NASEEM S,VARMA N,et al. Nucleophosmin mutation in de-novo acute myeloid leukemia[J]. Asia Pac J Clin Oncol,2016,12(1):77-85.

[12] XU L H,FANG J P,LIU Y C,et al. Nucleophosmin mu-

tations confer an independent favorable prognostic impact in 869 pediatric patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood Cancer J,2020,10(1):1.

[13] HOU H A,TIEN H F. Mutations in epigenetic modifiers in acute myeloid leukemia and their clinical utility[J]. Expert Rev Hematol,2016,9(5):447-469.

[14] 王楠. 急性髓系白血病(非 M3 型)异常基因的检测及临床价值[D]. 新乡:新乡医学院,2020.

[15] KIM S J,ZHAO H,HARDIKAR S,et al. A DNMT3A mutation common in AML exhibits dominant-negative effects in murine ES cells[J]. Blood,2013,122(25):4086-4089.

[16] SASAKI K,KANAGAL-SHAMANNA R,MONTALBAN-BRAVO G,et al. Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. Cancer,2020,126(4):765-774.

(收稿日期:2021-09-16 修回日期:2022-03-12)