

伴有 CEBPA 双位点突变的急性髓系白血病临床特征及预后分析

章俏雷¹ 江锦红¹ 刘永华¹ 王晓丽¹ 江 妤¹ 叶琇锦² 方炳木^{1▲}

1.温州医科大学附属第六医院 浙江省丽水市人民医院,浙江丽水 323000;2.浙江大学医学院附属第一医院,浙江杭州 310003

[摘要] 目的 分析伴有 CEBPA 双位点突变的急性髓系白血病(AML)的临床特征及预后。方法 回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 5 月浙江大学医学院附属第一医院及丽水市人民医院血液科连续收治的 AML(非 M3)患者 1030 例,其中 CEBPA 双位点突变 AML 共 75 例为试验组,非 CEBPA 双位点突变 AML 共 955 例为对照组。比较两组患者的临床特征及预后差异。结果 试验组 AML 患者 FAB 分型中 M4 比例明显高于对照组($P=0.004$);试验组初诊 PLT 水平低于对照组($P=0.041$);试验组预后中等染色体核型比例明显高于对照组($P=0.001$);试验组 CD7 抗原阳性比例明显高于对照组($P<0.001$);试验组患者早期死亡率为 4.00%,低于对照组患者的 13.10%($P=0.022$),其预计 5 年总生存(OS)率明显高于对照组(57.33% vs. 30.99%, $P<0.001$);试验组中多因素分析显示,年龄 ≥ 60 岁、HGB <88.75 g/L 和不良染色体核型是预后不良的独立危险因素。结论 试验组 AML 患者因有较低的早期死亡率,其预后明显优于对照组患者;年龄 ≥ 60 岁、HGB <88.75 g/L 和不良染色体核型是 CEBPA 双位点突变 AML 患者预后不良的独立危险因素。

[关键词] CEBPA 双位点突变;急性髓系白血病;临床特征;预后

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)04-0042-04

Clinical features and prognostic analysis of acute myeloid leukemia with double CEBPA mutations

ZHANG Qiaolei¹ JIANG Jinhong¹ LIU Yonghua¹ WANG Xiaoli¹ JIANG Yu¹ YE Xiujin² FANG Bingmu¹

1.The Sixth Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Lishui Municipal People's Hospital in Zhejiang Province, Lishui 323000, China; 2.The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

[Abstract] Objective To analyze the clinical features and prognosis of acute myeloid leukemia(AML) with double CEBPA mutations. **Methods** A retrospective analysis was made on 1030 consecutive AML (non-M3) patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine and the hematology department of Lishui Municipal People's Hospital from January 2013 to May 2019, of which CEBPA double-site mutant AML ($n=75$) were the experimental group and non-CEBPA double-site mutant AML($n=955$) were the control group. The clinical features and prognostic analysis of the two groups were compared. **Results** The proportion of M4 in FAB typing of AML patients in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P=0.004$). The PLT level in the experimental group was lower than that in the control group($P=0.041$). The proportion of moderate chromosome karyotype in the experimental group was significantly higher than that in the control group($P=0.001$). The positive rate of CD7 antigen in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.001$). The early mortality rate of the patients in the experimental group was 4.00%, which was lower than that of the control group (13.10%) ($P=0.022$), and its estimated 5-year overall survival (OS) rate was significantly higher than that of the control group (57.33% vs 30.99%, $P<0.001$). Multivariate analysis in the experimental group showed that age ≥ 60 years old, HGB <88.75 g/L and poor karyotype were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusion** The prognosis of AML patients in the experimental group is obviously better than that in the control group due to their lower early mortality rate. Age ≥ 60 years old, HGB <88.75 g/L and poor chromosome karyotype are independent risk factors for poor prognosis of CEBPA double site mutant AML patients.

[Key words] Double CEBPA mutations; Acute myeloid leukemia; Clinical features; Prognosis

[基金项目] 浙江省基础公益研究计划项目(LGF19H080003);
浙江省医学会临床科研资金项目(2018ZYC-A162);浙江省丽水市自筹类公益性技术应用研究项目(2019SJZC51)

▲通讯作者

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是一组高度异质性血液系统恶性肿瘤^[1-5]。核型异常是 AML 一个重要的预后标志。尽管如此,约有 50% 的 AML 患者缺少特征性的染色体标志物,而这些患者对治疗的反应具有很大的差异^[6]。AML 患者伴 CEBPA 基因突变是 AML 中很大的一个亚型,占 AML 患者的 10%~25%^[7-9]。CEBPA 基因定位于染色体 19q13.1, cDNA 全长 2385 bp。CEBPA 蛋白是维持造血系统粒系分化的重要转录因子,在调节细胞增殖与分化的平衡中起着关键的作用。CEBPA 基因突变可分为单突变和双突变这两大类型,CEBPA 基因双突变是 AML 患者预后良好的分子标志^[10-12]。国内绝大多数有关 AML 患者 CEBPA 基因突变研究样本量均较小且无长期预后数据^[13-14]。为此,本研究回顾性分析了 1030 例初诊 AML (非 APL) 患者的临床资料,以探讨初诊 CEBPA 基因双突变 AML 患者的临床特征及预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013 年 1 月至 2019 年 5 月浙江大学医学院附属第一医院及丽水市人民医院血液科共收治 1030 例初诊 AML (非 APL) 患者。诊断均符合 WHO (2001) MICM 分型诊断标准。CEBPA 基因双突变患者为试验组, CEBPA 基因单突变或无突变患者为对照组。

1.2 方法

1.2.1 免疫表型、细胞遗传学及分子生物学检查 采用美国贝克曼库尔特公司 EPICS-XL 型流式细胞仪采集数据。采用直接法和(或)短期培养法常规制备染色体标本,按照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2009)》进行染色体核型分析。采用聚合酶链反应(PCR)扩增产物片段长度分析及序列分析方法进行相关基因突变检测。

1.2.2 治疗方案 诱导方案包括:大部分患者采用 IA 方案(去甲氧基柔红霉素+阿糖胞苷)或 HA 方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷),部分老年患者采用 CAG 方案(G-CSF+阿糖胞苷+阿克拉霉素);获得 CR 患者继续原方案巩固治疗 1 疗程,而后行大剂量或中剂量阿糖胞苷巩固治疗 3~4 疗程,少部分患者亦行 DA 或 MA 等方案巩固治疗。

1.2.3 诱导治疗期间支持治疗 每天检测凝血功能、血常规,每周检查 2 次生化常规。酌情输注成份血。

1.3 观察指标

所有病例根据 FAB 标准确诊,对于是否缓解的评价在 2 个足量联合化疗疗程后进行;早期死亡为确诊后 2 周内经化疗或未经化疗的死亡;总生存(OS)

时间为从疾病确诊起至患者任何原因的死亡或随访截止日期^[5]。随访时间截止于 2019 年 5 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。两组间率的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率检验,单因素分析 $P < 0.05$ 的因素纳入 Logistic 模型进行多因素分析。OS 采用 Kaplan-Meier 法分析并进行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征及预后比较

试验组患者 75 例(7.28%),对照组患者 955 例,两组性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组 FAB 分型最多见的是 M2(50.67%);与对照组患者比较,试验组患者初诊时具有 M4 比例低($P = 0.004$)、PLT 水平低($P = 0.041$)、CD7 抗原表达比例高($P < 0.001$)、预后中等核型比例高($P = 0.001$)、c-kit 阳性比例高($P = 0.040$)、DNMT3A 阳性比例高($P = 0.017$);而两组年龄、WBC、HGB 指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗反应

试验组完全缓解(CR)率与对照组 CR 率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 生存分析

1030 例 AML 患者中位随访 25(0~76)个月。至诱导治疗结束共有 128 例发生早期死亡,试验组早期死亡率低于对照组[3(4.00) vs. 125(13.10), $P = 0.022$];至随访截止,44 例试验组患者存活,明显高于对照组[44(58.67) vs. 344(36.00)],差异有统计学意义($P < 0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析显示预计 5 年总生存(OS)率,试验组明显高于对照组[43(57.33) vs. 296(30.99)],差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1 及图 1。

2.4 试验组相关预后因素

分析比较试验组患者诊断时的疾病特征(年龄、WBC、HGB、骨髓原始细胞数、CD7、FLT3-ITD、NPM1、染色体核型)与预后的关系,结果显示,年龄 ≥ 60 岁($OR = 3.256, 95\%CI 1.419 \sim 7.471, P = 0.005$)、初诊 HGB < 88.75 g/L($OR = 5.416, 95\%CI 2.182 \sim 13.438, P = 0.001$)及不良染色体核型($OR = 2.180, 95\%CI 1.142 \sim 4.164, P = 0.018$)为试验组患者预后不良的独立危险因素。见表 2。

3 讨论

急性髓系白血病是一组异质性的疾病,精细的分层对提高治疗疗效具有十分重要的作用。从分子学角度

表1 两组患者一般临床特征及预后比较

临床特征	试验组(n=75)	对照组(n=955)	P值
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	46(18, 77)	52(18, 90)	0.113
年龄≥60岁[n(%)]	19(25.33)	326(34.14)	0.120
性别[n(%)]			
男	39(52.00)	586(61.36)	0.110
女	36(48.00)	369(38.64)	
FAB类型[n(%)]			
M0	5(6.67)	108(11.31)	0.215
M1	7(9.33)	64(6.70)	0.386
M2	38(50.67)	428(44.82)	0.327
M4	8(10.67)	36(3.77)	0.004
M5	17(22.67)	299(31.31)	0.118
M6	0	20(2.09)	0.206
染色体核型[n(%)]			
良好	4(5.33)	120(12.57)	0.126
中等	61(81.34)	723(75.71)	0.001
不良	10(13.33)	113(11.82)	0.700
基因突变[n(%)]			
NPM1	2(2.67)	50(5.23)	0.328
FLT3-iTD	6(8.00)	61(6.39)	0.586
c-kit	3(4.00)	11(1.15)	0.040
DNMT3A	3(4.00)	9(0.94)	0.017
外周血细胞[n(%)]			
WBC≥54.27×10 ⁹ /L	28(37.33)	375(39.30)	0.741
HGB<88.75 g/L	51(68.00)	579(60.60)	0.207
PLT<50×10 ⁹ /L	49(65.33)	507(53.10)	0.041
CD7阳性	30(40.00)	135(14.10)	0.000
CR[n(%)]	55(73.33)	701(73.40)	0.085
早期死亡[n(%)]	3(4.00)	125(13.10)	0.022
总生存[n(%)]	44(58.67)	344(36.00)	0.000
预计5年总生存[n(%)]	43(57.33)	296(30.99)	0.000

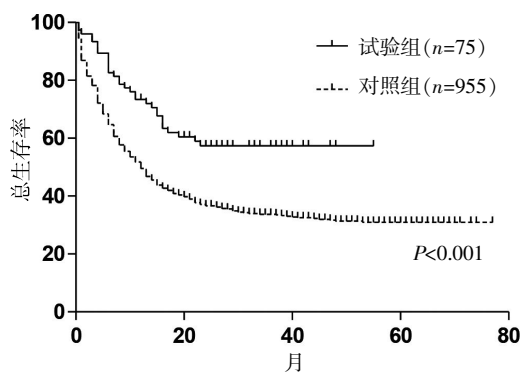


图1 两组OS比较

分析 AML 伴 CEBPA 双位点突变被认为是低危组^[10-12]。关于 CEBPA 基因双突变的 AML 患者的临床特点及相关预后研究,目前国内尚无大宗病例报道。本研究试图探讨伴 CEBPA 双位点突变 AML 患者的临床特征及预后因素,以探索临床个体化治疗策略,进一步提高该类患者的长期生存率。

本研究中 CEBPA 基因双突变阳性率为 7.28%,与相关报道相近^[9,16-18],低于其他报道的 22.0%~25.6%^[9,19]。有研究发现,CEBPA 双突变多集中在 FAB 的 M1 和

表2 影响试验组患者预后的多因素分析

因素	OR	95%CI	P值
年龄≥60岁	3.256	1.419~7.471	0.005
WBC≥54.27×10 ⁹ /L	1.299	0.569~2.967	0.534
初治 HGB<88.75 g/L	5.416	2.182~13.438	0.001
骨髓原始细胞≥60.79%	1.067	0.478~2.382	0.874
CD7阳性	1.251	0.538~2.908	0.602
FLT3-iTD 基因突变	1.212	0.254~4.951	0.880
NPM1 基因突变	0.294	0.039~2.188	0.232
不良染色体核型	2.180	1.142~4.164	0.018

M2 型^[20-21],患者年龄较年轻^[20,22-23],血小板计数较低^[17,22,24]。本研究结果显示,试验组患者多集中在 M2、M5 型,中位年龄低于对照组,血小板计数较低。

CEBPA 基因突变患者有独特的免疫表型,其 CD7、CD15、CD34、CD65 高表达^[23-25]。在本研究中,试验组 CD7 抗原阳性比例明显高于对照组($P<0.001$)。CD7 抗原为一单链糖蛋白,与 AML 不良的预后结果相关^[26-28]。但在多因素分析中,发现 CD7 抗原表达并不是 CEBPA 双突变 AML 患者的独立预后危险因素。

有研究发现,在 CEBPA 双突变的患者中很少发生 NPM1 突变和 FLT3-ITD 突变^[23]。国内吴继颖等^[17]研究 6 例 CEBPA 基因突变 AML 患者,其中 3 例 CEBPA 双突变的患者有 1 例合并 FLT3-ITD 突变。国外也有研究者发现在 CEBPA 双突变的患者中几乎不发生 FLT3-ITD 突变^[23]。本研究结果显示,试验组患者中仅 2 例合并 NPM1 突变,6 例合并 FLT3-ITD 突变。本研究认为国内外的这种不同可能是人种差异造成的。

CEBPA 的突变主要集中在正常核型及 9q- 的 AML 患者中^[23-24,29-30]。本研究中,试验组预后中等核型比例明显高于对照组($P=0.001$),而预后中等核型中大部分是正常核型。值得注意的是,许多文献证实 CEBPA 基因突变几乎不发生在伴 t(8;21)、inv(16)和 t(15;17) 这些预后相对较好的 AML 患者中^[20-21]。另外,除正常核型和 9q- 患者外,CEBPA 基因突变患者还可以出现 inv(16)(p13;q22)、+13、+8、+21、11q23 等染色体异常及复杂核型^[14,28],本研究也证实了这一点。

国外研究报道,CEBPA 双突变 AML 患者 CR 率达到 90%~92%^[20,22]。本研究显示,试验组 CR 率为 73.33%,与对照组相比差异无统计学意义。推测国内 AML 患者 CR 率较国外报道低的现象可能与亚洲人种及就诊延迟有关。大量研究发现,CEBPA 双突变是 AML 患者独立的预后良好因素^[20,22-23]。本研究中,试验组 5 年 OS 达到 57.33%,明显高于对照组的 30.99%。由此可见,CEBPA 双突变对 AML 患者 CR 率影响不大,但对 OS 影响明显。进一步对试验组的预后相关危险因素进行分析,提示在 CEBPA 双突变 AML 患者中,年龄≥

60 岁、初诊 HGB<88.75 g/L 及不良染色体核型是预后的独立危险因素。研究显示,年龄 ≥ 60 岁^[31]、不良染色体核型^[32]均是 AML 患者预后独立危险因素。

综上所述,伴 CEBPA 双突变 AML 患者有较低的早期死亡率,预后明显较非 CEBPA 双突变 AML 患者好。对于年龄 ≥ 60 岁、初诊 HGB<88.75 g/L 及不良染色体核型的伴 CEBPA 双突变 AML 患者,应制定个体化的治疗以提高患者的长期生存率。

[参考文献]

- [1] Arber DA. Acute myeloid leukemia[J]. Atlas of Bone Marrow Pathology, 2018, 5: 173-191.
- [2] Godwin CD, Gale RP, Walter RB, et al. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2017, 31(9): 1855-1868.
- [3] Sayar H, Bashardoust P. Therapies for acute myeloid leukemia: Vosaroxin[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3957-3963.
- [4] 杨懿春, 石林, 王建渝, 等. 含地西他滨方案治疗老年急性髓系白血病 26 例疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(5): 373-378.
- [5] 李珊, 杨丽霞, 赵慧, 等. 初诊老年急性髓系白血病淋巴细胞亚群分布特点及其与预后的相关性[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(7): 523-527.
- [6] 金洁. 急性髓系白血病靶向治疗[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(3): 178-180.
- [7] Amy B, Matthew M, Aruna R, et al. Acute myeloid leukemia characterized by four CEBPA mutations [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2018, 150(1): 103-104.
- [8] Tawana K, Rio-Machin A, Preudhomme C, et al. Familial CEBPA-mutated acute myeloid leukemia[J]. Seminars in Hematology, 2017, 54(2): 87-93.
- [9] Su L, Tan YH, Lin H, et al. Mutational spectrum of acute myeloid leukemia patients with double CEBPA mutations based on next-generation sequencing and its prognostic significance[J]. Oncotarget, 2018, 38: 24 970-24 979.
- [10] Vinhas R, Tolmatcheva A, Canto R, et al. A novel mutation in CEBPA gene in a patient with acute myeloid leukemia[J]. Leukemia & Lymphoma, 2016, 57(3): 711-713.
- [11] Yang Z, Fang W, Xue C, et al. CSF3R Mutations are frequently associated with abnormalities of RUNX1, CBFβ, CEBPA, and NPM1 genes in acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 2018, 124(16): 3329-3338.
- [12] Ryan SR. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities, part II: Mutations involving CEBPA, NPM1, and RUNX1[J]. Precision Molecular Pathology of Myeloid Neoplasms, 2017(12): 27-46.
- [13] 张艳, 张苏江, 仇红霞, 等. 急性髓系白血病 CEBPA 基因突变研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(4): 859-862.
- [14] 阮国瑞, 牛继红, 李玲娣, 等. NDA 片段长度分析检测急性髓系白血病 CEBPA 基因突变[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(1): 640-669.
- [15] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 171-183.
- [16] 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.
- [17] 吴继颖, 范进婷, 赵芳, 等. 急性髓系白血病 CEBPA 基因突变与临床特点的关系[J]. 临床医药实践, 2015, 24(12): 899-902.
- [18] El-Sharkawi D, Sproul D, Allen CG, et al. Variable outcome and methylation status according to CEBPA mutant type in double-mutated acute myeloid leukemia patients and the possible implications for treatment[J]. Haematologica, 2018, 103(1): 91-100.
- [19] Ahn J, Kim JY, Kim HJ, et al. Normal karyotype acute myeloid leukemia patients with CEBPA double mutation have a favorable prognosis but no survival benefit from allogeneic stem cell transplant[J]. Annals of Hematology, 2016, 95(2): 301-310.
- [20] Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: Impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16): 2739-2747.
- [21] Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: Further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity[J]. Blood, 2011, 117(8): 2469-2475.
- [22] Fasan A, Haferlach C, Alpermann T, et al. The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML[J]. Leukemia, 2014, 28(4): 794-803.
- [23] Lin LI, Chen CY, Lin DT, et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: Most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(4): 1372-1379.

(下转第 49 页)

[参考文献]

- [1] 陈世杰,刘秀兰,彭超,等.腹会阴联合切除术两种乙状结肠造口对比分析[J].中国普外基础与临床杂志,2018,23(4):462-466.
- [2] 颜育祥.两种乙状结肠造口对术后造口并发症、排便及生活质量影响的对比分析[J].中国高等医学教育,2018(10):122,129.
- [3] 肖艳.Hartmann 术或回肠祥式造口术治疗老年梗阻性直乙状结肠癌的效果及安全性分析[J].世界临床医学,2018,11(8):74,78.
- [4] 李刚.两种造口术在治疗老年梗阻性乙状结肠癌及高位直肠癌中的应用[J].中国医学工程,2017,24(5):99-100.
- [5] 耿伟,宫春梅,王培芹,等.乙状结肠癌经腹膜内造瘘与经腹膜外造瘘的临床疗效及并发症的预防[J].现代生物医学进展,2017,15(30):5910-5913.
- [6] 宋代洪.两种肠造口术在治疗老年梗阻性乙状结肠癌和高位直肠癌中的应用[J].心理医生,2018,24(26):43.
- [7] 符东,郑锦.两种肠造口术在治疗老年梗阻性乙状结肠癌和高位直肠癌中的应用[J].中国社区医师,2018,34(26):21-22.
- [8] 赵景全,张正茂,周鹏.两种结肠造瘘术式对先天性高位肛门直肠畸形患儿的治疗效果分析[J].中国医药科学,2019,10(8):87-90.
- [9] 单汉国,黄笛鸣,王春云.对比分析回肠祥式造口术与结肠造口术治疗老年梗阻性乙状结肠癌和高位直肠癌的临床效果[J].中国现代医生,2017,55(23):42-44,47.
- [10] 陈世杰,刘秀兰,彭超,等.腹会阴联合切除术两种乙状结肠造口对比分析[J].中国普外基础与临床杂志,2017,23(4):462-466.
- [11] 李南,苏拓,姜国丹.两种肠造口术在治疗老年梗阻性乙状结肠癌和高位直肠癌中的应用效果分析[J].中华老年医学杂志,2018,36(2):177-179.
- [12] 刘传渊,刘红权,肖荷芳,等.两种肠造口术对老年梗阻性乙状结肠癌和高位直肠癌的治疗效果探讨[J].当代医学,2019,22(34):18-19.
- [13] 胡毕文,曹晨曦,沈桂鑫,等.直肠肛管恶性肿瘤腹会阴联合切除术中两种途径腹膜外乙状结肠造口的比较[J].浙江医学,2018,38(3):198-200.
- [14] 初祯.130 例急诊室消化道出血患者病因及实验室结果分析[J].中国现代医生,2020,58(3):123-125.
- [15] 刘兆伟,王国强,吕浩轩.多排螺旋 CT 平扫联合增强扫描及多平面重组在结直肠癌中的诊断价值[J].中国现代医生,2019,57(36):96-98,115.

(收稿日期:2020-09-03)

(上接第 45 页)

- [24] Röhrs S,Scherr M,Romani J,et al. CD7 in acute myeloid leukemia:Correlation with loss of wild-type CEBPA, consequence of epigenetic regulation[J]. J Hematol Oncol, 2010(3):15.
- [25] Yamamoto K,Yakushijin K,Ichikawa H,et al. Expression of a novel ZMYND11/MBTD1 fusion transcript in CD7⁺CD56⁺ acute myeloid leukemia with t(10;17)(p15;q21)[J]. Leukemia & lymphoma,2018(18):1-5.
- [26] Xiao SS,Zhu HQ. Correlation study on CD7,CD34, CD56 and HLA-DR expressions and its prognosis among patients with acute myeloid leukemia[J]. Biomedical Research-India,2017,28(15):6786-6790.
- [27] Hojilla C,Thomas M,Sukhai M,et al. Genetic heterogeneity,CD7 and CD34 expression identifies a subpopulation of nucleophosmin 1-mutated acute myeloid leukemia (NPM1+AML) with early relapse[J]. Laboratory Investigation,2016(96):352.
- [28] Ahn JS,Kim JY,Kim HJ,et al. Erratum to:Normal karyotype acute myeloid leukemia patients with CEBPA double mutation have a favorable prognosis but no survival benefit from allogeneic stem cell transplant[J]. Ann Hematol,2016,95(2):363.
- [29] Jehan AE,Laila MS,Ataf MT,et al. Prognostic significance of CEBPA mutations and BAALC expression in acute myeloid leukemia patients with normal karyotype[J]. European Journal of General Medicine,2015,7(1):17-28.
- [30] Renneville A,Boissel N,Gachard N,et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication[J]. Blood, 2009,113(21):5090-5093.
- [31] Zhang QL,Li XY,Wei ZY,et al. Risk factors and clinical characteristics of non-promyelocytic acute myeloid leukemia of intracerebral hemorrhage:A single center study in China [J]. Journal of Clinical Neuroscience,2017(44):203-206.
- [32] Shannon RM,Mark JL. Emerging molecular predictive and prognostic factors in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia & Lymphoma,2018,9(9):2021-2039.

(收稿日期:2020-06-12)