DOI:10.16016/j.1000-5404.202006024

EVI1 基因阳性的急性髓系白血病患者临床特点及其造血干细胞移植的疗效观察

蔺诗佳,刘雨青,姚 洽,朱丽丹,赵 伟,陈 婷,向茜茜,王 路,张 曦,孔佩艳 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液科中心,创伤、烧伤与复合伤研究国家重点实验室

[摘要] **目的** 探讨 EVI1 基因阳性的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者及其造血干细胞移植的临床特点、治疗反应及转归。**方法** 收集我院 2016 年 1 月至 2020 年 5 月确诊急性髓系白血病伴 EVI1 基因阳性的 7 例患者,其中男 1 例,女 6 例,中位年龄 8(3~49)岁。采用巢式 PCR 检测患者 EVI1 基因表达水平,并结合患者骨髓形态学类型、细胞遗传学、分子生物学等资料,观察患者的临床特点及造血干细胞移植疗效。**结果** EVI1 阳性的 AML 患者的危险度分层均为高危。随访至 2020 年 5 月 31 日,7 例患者中 2 例患者在正规化疗过程中复发。有 6 例患者行异基因造血干细胞移植,5 例患者在移植前骨髓细胞学达到完全缓解(complete remission,CR),1 例患者行抢救性移植后达细胞学 CR;1 例患者经正规化疗过程中出现疾病复发未行移植,于确诊后 10 个月死亡。到随访截止时间,仅 1 例患者死亡,余 6 例接受异基因造血干细胞移植的患者均持续缓解。**结论** EVI1 阳性的 AML 患者预后不良,易复发,但不影响 CR 率,形态学以 M4 和 M5 更常见,异基因造血干细胞移植可以明显改善患者预后。

[关键词] 急性髓系白血病;EVI1 基因;异基因造血干细胞移植;预后

[中图法分类号] R730.23; R730.7; R733.71 [文献标志码] A

Clinical characteristics of EVI1$^+$ AML and clinical observation of hematopoietic stem cell transplantation on these patients

LIN Shijia, LIU Yuqing, YAO Han, ZHU Lidan, ZHAO Wei, CHEN Ting, XIANG Xixi, WANG Lu, ZHANG Xi, KONG Peiyan State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics, treatment response, and prognosis of acute myeloid leukemia (AML) with high expression of EVI1 and the effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** A total of 7 subjects diagnosed with EVI1$^+$ AML in our center from January 2016 to May 2020 were enrolled in this study. They were 1 male and 6 females, and at a median age of 8 (3~49) years. The expression level of EVI1 gene was measured by nested PCR, analyzed together with morphological type, cytogenetics and molecular biology data of bone marrow. To characterize the clinical features of EVI1$^+$ AML and to observe the therapeutic effect of hematopoietic stem cell transplantation. **Results** The results of risk stratification showed that all these EVI1$^+$ AML patients were at high risk. By the end of follow-up on May 31, 2020, 2 patients relapsed during standard chemotherapy. For the 6 patients undergoing allogeneic HSCT (allo-HSCT), 5 achieved complete remission (CR) before transplantation, and the other 1 only achieved secondary CR after salvage transplantation. One patient relapsed during standard chemotherapy, did not receive transplantation, and died 10 months after diagnosis. All 6 patients who received allo-HSCT

[基金项目] 陆军军医大学科技创新能力提升专项临床医学科研人才项目(2019XLC3034)

[通信作者] 孔佩艳,E-mail: peiyankong@163.com

stayed in remission by the end of the study. **Conclusion** EVI1$^+$ AML patients have poor outcomes, and are at high risk of relapse, but achieve sound CR, with M4 and M5 more commonly. Allo-HSCT can significantly improve the prognosis of EVI1$^+$ AML patients.

[**Key words**] acute myeloid leukemia; EVI1 gene; hematopoietic stem cell transplantation; prognosis

Supported by the Special Project for Clinical Medical Research Talents of Science and Technology Innovation Capacity Promotion Plan of Army Medical University (2019XLC3034). Corresponding author: KONG Peiyan, E-mail: peiyankong@163.com

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)是一种异质性很强的造血系统恶性肿瘤,其特征是造血干祖细胞不受控制增殖和骨髓成熟障碍。它的发病与造血干祖细胞基因突变密切相关[1]。FAB 分型将急性髓系白血病按细胞形态学分为 M0~M7,而 WHO 对急性髓系白血病的分类主要以细胞遗传学及分子生物学的异常为基础[2]。亲嗜性病毒整合位点 1(ecotropic virus integration site 1,EVI1)基因位于染色体 3q26 上,能编码一种与 DNA 结合的锌指蛋白,其过表达与人类造血系统疾病密切相关。据报道,EVI-1 的异常表达发生在 8%~10%的成人 AML 中,在儿童 MLL 基因重排白血病中比例增至 27%[3]。在儿童和年轻患者中,有 10%~25%的原发性 AML 和约 50%的继发性 AML 出现了 EVI1 的高表达,且多个研究发现 EVI1 过度表达的 AML 患者预后不良[4-6],单纯化疗的患者复发率较高[7-8],且在 2019 年的 NCCN 指南已将其纳入危险度分层[9]。

本研究收集 2016 年 1 月至 2020 年 5 月本院确诊 AML 伴 EVI1 基因阳性的 7 例患者,结合患者的病史、年龄、性别、初诊时白细胞计数、骨髓原始细胞、免疫分型、细胞遗传学、分子生物学及治疗过程中 EVI1 基因的表达等情况,回顾性分析 EVI1 基因阳性患者基本临床特征、缓解情况、治疗效果及异基因造血干细胞移植对其预后的影响等。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入我院 2016 年 1 月至 2020 年 5 月确诊为 AML 且 EVI1 基因检测为阳性的 7 例患者,根据 FAB 分型标准,分别为 AML-M2 1 例,AML-M4 2 例,AML-M5 3 例,AML-M7 1 例。收集患者初诊时的年龄、性别、血常规、肝肾功、骨髓原始细胞比例、免疫分型、染色体核型及是否出现其他融合基因或突变基因等资料。纳入标准:按 WHO 2008 标准确诊为急性髓系白血病(非 M3 型),年龄<60 岁,心功能正常,肝、肾功能:血胆红素≤35 μmol/L,AST/ALT 在正常值上限 2 倍以下,血肌肝≤150 μmol/L,ECOG 评分 0~2 级。排除标准:确诊为 AML-M3 型患者;合并其他恶性肿瘤;活动性结核,HIV 阳性;妊娠或哺乳期的妇女。

1.2 EVI1 基因检测

采用巢式 PCR 方法检测 EVI1 基因表达水平。从患者骨髓中的单核细胞中分离纯化 RNA,然后逆转录获得 cDNA,用特异性 PCR 引物和探针检测 EVI1 基因表达。EVI1 引物序列:上游 5′-CCCATGTGCCAGAGGAACTT-3′;下游 5′-CAGTGACAGCATCATAGCATATGC-3′;探针 5′-FAM-CAGCCGTTACACAGAAAGTCCAAATCGCTAMRA-3′[10]。

目前关于异常 EVI1 表达量异常的 cutoff 没有统一的标准。在 AML 患者中 EVI1 表达公认的 cutoff 值仍待确定[7]。本研究参考目前较常用的阈值,以目标转录本/ABL 转录本的百分比计算 EVI1 的转录水平。ABL 作为一个对照基因,其相应的引物和探针均基于欧洲抗癌计划的报告。根据研究报道,正常人的表达上限为 8%,在 AML 患者中,≥1.0%为高表达,<1.0%为低表达[3,10]。

1.3 实验室检查

治疗前需完善血常规、生化、骨髓细胞形态学、骨髓免疫分型、分子生物学、细胞遗传学等辅助检查。

采用瑞氏染色法对骨髓中的各种细胞形态进行染色,结合细胞化学染色进行 FAB 分型。

骨髓免疫分型:用荧光标记的单克隆抗体与细胞表面抗原作用,通过流式细胞仪检测,测定细胞散射光和激发的荧光,通过对细胞表面抗原进行多参数分析,可对细胞进行免疫分型。采样细胞仪检测 10^4 个细胞各系免疫表型,利用 CD45/SSC 设门。初诊急性白血病所用单抗:HLA-DR、CD117、CD34、CD38、CD7、CD15、CD13、CD33、CD16 等。

细胞遗传学检查:取骨髓 4~5 mL,采用 24 h 短期培养制备染色体,采用 G 显带技术分析核型。根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》描述核型[11]。

分子生物学检查:治疗前取骨髓4~8 mL,采用多重巢式RT-PCR方法筛选白血病41种融合基因:BCR-ABL、AML1-ETO、MLL-AF4、MLL-AF9、MLL-AF6、MLL-AF10、MLL-ELL、MLL-ENL、WT1等。

AML预后相关基因突变:采用二代测序技术检测ASXL1、DNMT3A、FLT3、RUNX1、TET2、TP53、CEBPA、NPM1、MLL、NRAS、IDH2等。

1.4 治疗方案

7例患者在确诊后均给予标准诱导及强化治疗,其中5例在缓解状态行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),1例在治疗过程中复发后行抢救性移植。诱导及巩固化疗方案见表1。

表1 7例患者的移植前治疗方案

病例	化疗方案	第1疗程诱导治疗后疾病状态
1	DA+HA+MA+IA	CR,MRD(-)
2	DA+MA+MA+IA+IA	CR,MRD(-)
3	DAE+EA+IA+HD-Ara-C+CIAD+DAC+HAG	CR,MRD(+)
4	DAE+DAE+HD-Ara-C+HD-Ara-C+EA	CR,MRD(-)
5	DAE+DAE+EA+IEA	CR,MRD(+)
6	MA+MA+MA+MA	CR,MRD(-)
7	DAE+EA+IA+HIA+CDA+PLD+Ara-C+DAC+EA	CR,MRD(-)

CR:完全缓解;MRD:微小残留病;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;HA:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;I:伊达比星;HD-Ara-C:大剂量阿糖胞苷;E:依托泊苷;DAC:地西他滨;C/CDA:克拉屈滨;G:重组人粒细胞刺激因子;PLD:多柔比星脂质体

1.5 疗效评判

按《血液病诊断及疗效标准》第3版进行评价[12]。完全缓解(complete remission, CR)定义为骨髓增生程度为活跃或明显活跃,骨髓中原始细胞<5%,MRD阴性为$<10^{-4}$。复发(relapse,RE)是指达到完全缓解后,骨髓中白血病细胞再次≥20%。

1.6 随访

随访时间截至2020年5月31日,死亡病例随访至死亡日。通过门诊或电话联系的方式进行随访。

1.7 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件分析,非正态分布的定量资料以中位数表示,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料以例数表示,不同时间点的EVI1表达量比较采用配对t检验,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

收集到EVI1阳性AML患者7例,其中男性1例,女性6例,中位年龄8(3~49)岁,AML-M2 1例,AML-M4 2例,AML-M5 3例,AML-M7 1例,按2019年的NCCN指南进行危险度分层,患者均为高危。初诊时临床表现无特异性,白细胞计数(29.10±45.99)×10^9/L,血红蛋白(81.42±14.07)g/L,血小板计数(24.0±5.13)×10^9/L,骨髓原始细胞百分比(62.78±20.94)%,其中MDS转化1例,1例在发病前有神经母细胞瘤的病史,存在染色体异常的有3例。7例患者基本资料见表2。

表2 7例患者初诊时的临床特征

病例	性别	年龄/岁	FAB分型	危险度分层	病态造血	染色体核型	AML相关融合基因
1	女	3	AML-M5	高危	无	46,XX,t(9;11)(p22;q23)	MLL-AF9+
2	女	49	AML-M2	高危	无	正常核型	-
3	女	10	AML-M4	高危	无	正常核型	-
4	男	6	AML-M5	高危	有	47,XY,+9,der(9;17)(q10;q10)[19]/46,XY[1]	-
5	女	3	AML-M7	高危	无	47,XX,t(9;11)(p22;q23),+19[18]/46,XX[2]	MLL-AF9+
6	女	15	AML-M5	高危	无	正常核型	SET/CAN+
7	女	8	AML-M4	高危	无	正常核型	-

病例	突变基因	WBC(×10^9/L)	骨髓原始细胞	是否移植	移植前疗效	存活时间/月	结局
1	NOTCH1+ATRX+	37.68	87.3%	是	CR	29	存活
2	ASXL1+	3.99	59.5%	是	CR	41	存活
3	-	6.84	80.0%	是	NR	21	存活
4	DNMT3A+ASXL1+NF1+	5.21	28.7%	是	CR	57	存活
5	-	10.75	46.0%	是	CR	66	存活
6	-	1.00	86.5%	是	CR	24	存活
7	NRAS+IDH2+	138.25	50.0%	否	NR	10	死亡

CR:完全缓解;NR:未缓解

2.2 血象及骨髓形态学检查

7 例患者中 1 例初诊时为高白细胞(138.25×10^9/L),1 例患者为 MDS 转化,病态造血以粒系为主。FAB 分型 M2 1 例,M4 2 例,M5 3 例,M7 1 例。

2.3 骨髓免疫分型

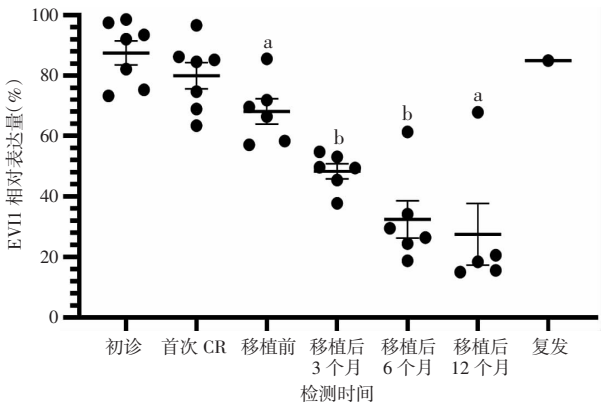
7 例患者骨髓免疫分型均表达 HLA-DR、CD117、CD33 等髓系标志,5 例表达 CD34,4 例表达 CD13,3 例表达 CD14,3 例表达 CD15,3 例表达 CD64,3 例表达 cMPO,1 例表达 CD123,另外有 4 例表达 T 淋巴标志 CD7,2 例表达 B 淋巴标志 CD19 等。

2.4 细胞遗传学及分子生物学检查

7 例患者中有 4 例为正常核型,3 例染色体异常的患者均涉及 9 号染色体异位,其中 1 例患者为 der(9;17)(q10;q10),未出现除 EVI1 以外的其他融合基因的阳性,其余 2 例患者为 t(9;11)(p22;q23),均为 MLL/AF9+。按照 NCCN 危险度分层,7 例患者均为高危。

2.5 EVI1 基因的表达

分别于初诊时,首次达骨髓细胞学完全缓解(首次 CR)时,移植前,移植后 3、6、12 个月,复发时,采集患者骨髓,以 ABL 基因为参照,通过 RT-PCR 定量检测 EVI1 基因表达量。7 例患者在初诊时、首次 CR 时 EVI1 均高表达,6 例行异基因造血干细胞移植的患者在移植前 EVI1 也高表达,但移植前的表达水平较初诊时下降,差异有统计学意义(P<0.05)。行异基因造血干细胞移植的 6 例患者,1 例在随访截止时间未到移植后 12 个月,5 例患者在移植后 12 个月 EVI1 仍为高表达,但 EVI1 的表达程度较初诊时明显下降,差异有统计学意义(P<0.05,图 1)。



a:P<0.05,b:P<0.01,与初诊比较

图 1 7 例患者不同时间点的 EVI1 表达量

2.6 疗效与转归

随访至 2020 年 5 月 31 日,7 例患者均在第 1 疗程诱导化疗后达到骨髓形态学完全缓解,其中 5 例患者 MRD 阴性。7 例患者中 2 例患者在定期化疗过程中出现疾病复发,再诱导不能达到完全缓解,其中 1 例于确诊后 10 个月死亡。另 1 例患者行抢救性移植后骨髓形态学达到 CR,MRD 阴性,至随访截止时间,为移植后 10 个月余,疾病未复发。余 5 例患者在行异基因造血干细胞移植前骨髓形态学均达到 CR,MRD 阴性,移植后骨髓形态学持续缓解,MRD 持续阴性,至随访截止时间,6 例患者骨髓持续缓解。

3 讨论

急性髓系白血病(AML)是一种血液学恶性疾病,预后差,随着细胞遗传学和分子生物学研究的深入,对明确 AML 的分子机制和完善预后分层,进而提高 AML 患者的生存率起到了重要的作用。但仍有很多分子标记的确切意义存在一些争议。EVI1 被认为是人类白血病中具有侵袭性的原癌基因之一,编码造血干细胞增殖所必需的转录因子,并参与了白血病细胞的分化、凋亡和增殖。有文献报道,EVI1 的高表达是 AML 患者独立的预后不良的因素。在敲除 EVI1 的白血病模型中,EVI1 的缺失会减弱几种白血病细胞的增殖活性。近年来有许多研究评估了 EVI1 高表达对 AML 患者预后的影响,2019 年的 NCCN 指南已将 EVI1 基因纳入危险度分层的高危组[9,13-17]。

EVI1 的异常表达在 AML、CML、MDS 等骨髓造血系统恶性肿瘤中很常见[18-19],临床上约有 4.5% 的 AML 患者存在 3q 重排,其中 50% 涉及 3q26,而典型的 inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)突变出现在 2.0%~2.5% 的 AML 中[20]。EVI1 在几乎所有的 inv(3)/t(3;3)AML 中都有异常表达[5],而在其他一些没有 3q 异常或正常核型的成人和儿童 AML(AML-NK,acute myeloid leukemia with normal karyotype)中也可能过度表达[21]。涉及染色体 3q 的异常在儿童 AML 中很少见,而 EVI1 基因在约 27% 的儿童 AML 中有过度表达。因此认为,EVI1 的异常表达可能独立于 3q26 的改变而驱动 AML 的侵袭性,这可能与少部分 AML-NK 患者中存在隐匿的 3q26 重排有关[22-23]。本研究中有 4 例患者为正常核型,而 3 例染色体核型异常的患者均无 3 号染色体的改变。

EVI1 高表达与 11q23 重排 AML 密切相关。有报道 EVI1 在涉及 11q23 重排的儿童及成人 AML 中均有

高表达[4,24]。以往有观点认为,EVI1 是造血干细胞中 MLL 癌蛋白的转录靶点,同样,MLL-AF9 癌蛋白在造血干细胞中维持 EVI1 表达[3,25]。t(9;11)(p22;q23)易位导致 MLL-AF9 融合基因阳性和急性单核细胞白血病的发生,这与白血病髓外浸润、频繁复发和生存率低有关[26-27]。因此可以认为,EVI1 过表达与 MLL 癌蛋白之间的相互影响可以促进白血病转化,且这两种异常在 AML 中常同时出现[28-29]。国外有研究发现,EVI1 主要在伴有 MLL 重排的儿童 AML-M4 和 M5 亚型中高表达,并与预后相关。在 M7 亚型也有 EVI1 的高表达,但与其预后关系不大[24]。国内也有报道,在所有 AML 中,M5 中出现 MLL 重排的发生率最高,且 11q23/MLL 重排急性白血病患者中 EVI1 基因高表达的发生率高[30-31]。同样,本研究发现,7 例患者中,有 5 例患者为 M4 或 M5 型,2 例患者出现 t(9;11)(p22;q23)及 MLL-AF9+,与国内外的报道相一致,提示 EVI1 高表达的 AML 可能存在更明显的单核分化倾向。结合以往的研究报道及本研究的观察结果,可以认为 EVI1 过度表达与 11q23 异常存在相关性。

以往有观点认为,EVI1 的表达水平不能敏感的监测骨髓 MRD[32]。本研究中,死亡的 1 例患者在首次诱导缓解及 MRD 阴性后,EVI1 仍高表达,且复发时 EVI1 的表达与首次缓解后的 EVI1 表达水平相似,低于初诊时的表达。另 1 例在治疗过程中复发行抢救性移植的患者在移植前的治疗过程中 EVI1 持续高表达,移植后 EVI1 较移植前明显降低($P<0.01$),但到随访截止时间未转阴。有 5 例患者经正规化疗后在移植前,EVI1 的表达水平仍较高,但低于初诊时的表达,在移植后明显降低,但仍未转阴($P<0.01$)。提示 EVI1 的表达水平与骨髓 MRD 的水平不同步,与以往的观点相一致。

研究发现,EVI1 阳性的 AML 患者的 CR 率较 EVI1 阴性的患者无明显下降,但更易复发,异基因造血干细胞移植可以改善 EVI1 高表达患者的预后[7-8,10,29,33]。本研究中 7 例患者经正规诱导 1 个疗程后,骨髓形态学均达到完全缓解,5 例 MRD 转阴。但 2 例在正规化疗过程中复发,再诱导不能达到完全缓解。6 例患者行异基因造血干细胞移植,其中 5 例在 CR1 行移植,1 例行抢救性移植,未行移植的复发患者于确诊后 10 个月死亡。到随访截止时间,6 例接受异基因造血干细胞移植的患者均持续缓解,其中 5 例患者存活时间均已超过 2 年。因本研究无对照组,结合既往国内外的研究结果可以认为 EVI1 阳性的 AML 患者 CR 率较 EVI1 阴性患者无降低,异基因造血干细胞移植可以改善患者的预后。

此外,本研究还观察到,7 例患者中位年龄为 8 岁,除 1 例患者为 49 岁,其他均为 15 岁以下的青少年及儿童,提示 EVI1 基因的过度表达更易出现在年龄更小的急性髓系白血病患者中。从现有的研究结果发现,EVI1 基因很少与预后良好的遗传标记同时出现。而我们的研究结果显示,7 例患者中均未见 RUNX1-RUNX1T1[AML1-ETO; t(8;21)]、PML-RARA t(15;17) CEBPA 双突变 FLT3 野生型等预后良好的标记。

EVI1 是一个较大的 MDS1-EVI1 复杂基因座(MECOM)的一部分,MECOM 产生几个交替剪接的转录本,编码至少 3 种不同的蛋白质:全长 EVI1(145kDa)、EVI1-△324 和 MDS1-EVI1。目前最为广泛研究的亚型是 EVI1 全长蛋白,很少有研究区分其他 EVI1 亚型的表达和功能意义。有研究证实了 EVI1 和 MDS1-EVI1 蛋白具有相反作用:EVI1 全长蛋白增强了造血干祖细胞的增殖能力,而 MDS1-EVI1 抑制了造血集落的形成[34]。在未来的工作中有无必要区分检测几种亚型值得继续探讨。

综上所述,对所有初诊的急性髓系白血病患者进行全面的融合基因及突变基因的检测是非常重要的。建议对 EVI1 阳性的患者,有移植条件的尽可能在 CR1 期行异基因造血干细胞移植,可显著改善这类患者的预后。限于本研究病例数较少,后续还需要做进一步观察。

参考文献:

[1] DÖHNER H, ESTEY E H, AMADORI S, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net[J]. Blood, 2010, 115(3): 453-474. DOI:10.1182/blood-2009-07-235358.

[2] ARBER D A, 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. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544.

[3] BINDELS E M, HAVERMANS M, LUGTHART S, *et al*. EVI1 is critical for the pathogenesis of a subset of MLL-AF9-rearranged AMLs[J]. Blood, 2012, 119(24): 5838-5849. DOI:10.1182/blood-2011-11-393827.

[4] BALGOBIND B V, LUGTHART S, HOLLINK I H, *et al*. EVI1 overexpression in distinct subtypes of pediatric acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2010, 24(5): 942-949.

DOI:10.1038/leu.2010.47.

[5] BARJESTEH VAN WAALWIJK VAN DOORN-KHOSROVANI S, 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. DOI:10.1182/blood-2002-05-1459.

[6] LUGTHART S, VAN DRUNEN E, VAN NORDEN Y, *et al*. High EVI1 levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of EVI1 overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated[J]. Blood, 2008, 111(8): 4329-4337. DOI:10.1182/blood-2007-10-119230.

[7] MARJANOVIC I, KARAN-DJURASEVIC T, KOSTIC T, *et al*. Expression pattern and prognostic significance of EVI1 gene in adult acute myeloid leukemia patients with normal karyotype[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2020, 36(2): 292-299. DOI:10.1007/s12288-019-01227-1.

[8] HE X F, WANG Q R, CEN J N, *et al*. Predictive value of high EVI1 expression in AML patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first CR[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(7): 921-927. DOI:10.1038/bmt.2016.71.

[9] TALLMAN M S, WANG E S, ALTMAN J K, *et al*. Acute myeloid leukemia, Version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6):721-749. DOI:10.6004/jnccn.2019.0028.

[10] 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. DOI:10.12659/msm.905903.

[11] MITELMAN F. ISCN 1995: An international system for human cytogenetic nomenclature[M]. Basel:Karger Medical and Scientific Publishers, 1995:1-114.

[12] 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.
ZHANG Z N, SHEN T. Criteria for diagnosis and treatment of hematological diseases[M]. 3rd. Beijing: Science Press, 2008:106-115.

[13] ZHU Y M, WANG P P, HUANG J Y, *et al*. Gene mutational pattern and expression level in 560 acute myeloid leukemia patients and their clinical relevance[J]. J Transl Med, 2017, 15: 178. DOI:10.1186/s12967-017-1279-4.

[14] YAMATO G, YAMAGUCHI H, HANDA H, *et al*. Clinical features and prognostic impact of PRDM16 expression in adult acute myeloid leukemia[J]. Gene Chromosome Cancer, 2017, 56(11): 800-809. DOI:10.1002/gcc.22483.

[15] GOYAMA S, YAMAMOTO G, SHIMABE M, *et al*. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells[J]. Cell Stem Cell, 2008, 3(2): 207-220. DOI:10.1016/j.stem.2008.06.002.

[16] WU X, WANG H F, DENG J L, *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. DOI:10.1007/s00277-019-03774-z.

[17] NUCIFORA G, LARICCHIA-ROBBIO L, SENYUK V. EVI1 and hematopoietic disorders: history and perspectives[J]. Gene, 2006, 368: 1-11. DOI:10.1016/j.gene.2005.09.020.

[18] JOHANSSON B, FIORETOS T, MITELMAN F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia[J]. Acta Haematol, 2002, 107(2): 76-94. DOI:10.1159/000046636.

[19] HU Z H, HU S M, JI C S, *et al*. 3q26/EVI1 rearrangement in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: an early event associated with a poor prognosis[J]. Leuk Res, 2018, 65: 25-28. DOI:10.1016/j.leukres.2017.12.004.

[20] LUGTHART S, GRÖSCHEL S, BEVERLOO H B, *et al*. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24): 3890-3898. DOI:10.1200/jco.2010.29.2771.

[21] LANGABEER S E, ROGERS J R, HARRISON G, *et al*. EVI1 expression in acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2001, 112(1): 208-211. DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.02569.x.

[22] STAVROPOULOU V, KASPAR S, BRAULT L, *et al*. MLL-AF9 expression in hematopoietic stem cells drives a highly invasive AML expressing EMT-related genes linked to poor outcome[J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 43-58. DOI:10.1016/j.ccell.2016.05.011.

[23] GLASS C, WILSON M, GONZALEZ R, *et al*. The role of EVI1 in myeloid malignancies[J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(1/2): 67-76. DOI:10.1016/j.bcmd.2014.01.002.

[24] JO A, MITANI S, SHIBA N, *et al*. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML[J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1076-1083. DOI:10.1038/leu.2015.5.

[25] ARAI S, YOSHIMI A, SHIMABE M, *et al*. Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2011, 117(23): 6304-6314. DOI:10.1182/blood-2009-07-234310.

[26] MEYER C, HOFMANN J, BURMEISTER T, *et al*. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013[J]. Leukemia, 2013, 27(11): 2165-2176. DOI: 10.1038/leu.2013.135.

[27] TAMAI H, INOKUCHI K. 11q23/MLL acute leukemia: update of clinical aspects[J]. J Clin Exp Hematopathol, 2010, 50(2): 91-98. DOI: 10.3960/jslrt.50.91.

[28] HO P A, ALONZO T A, GERBING R B, *et al*. High EVI1 expression is associated with MLL rearrangements and predicts decreased survival in paediatric acute myeloid leukaemia: a report from the children's oncology group[J]. Br J Haematol, 2013, 162(5): 670-677. DOI: 10.1111/bjh.12444.

[29] GRÖSCHEL 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. DOI: 10.1200/jco.2009.26.0646.

[30] YANG H, CAO T T, GAO L, *et al*. The incidence and distribution characteristics of MLL rearrangements in Chinese acute myeloid leukemia patients by multiplex nested RT-PCR[J]. Technol Heal Care, 2017, 25(S1): 259-265. DOI: 10.3233/THC-171329.

[31] 公艳蕾, 张静人, 张俊, 等. 47 例 MLL 重排急性白血病患者 EVI1 和 BRE 基因表达及其临床意义[J]. 中华血液学杂志,2017,38(1): 22-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.005.
GONG Y L, ZHANG J R, ZHANG J, *et al*. Clinical significance of expressions of EVI1 and BRE genes in 47 acute leukemia patients with MLL rearrangement[J]. Chin J Hematol, 2017,38(1):22-27. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.005

[32] SMOL T, NIBOUREL O, MARCEAU-RENAUT A, *et al*. Quantification of EVI1 transcript levels in acute myeloid leukemia by RT-qPCR analysis: a study by the ALFA Group[J]. Leuk Res, 2015, 39(12): 1443-1447. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.021.

[33] 何雪峰, 王琴荣, 岑建农, 等. 447 例急性髓系白血病患者 EVI1 基因表达、临床和细胞遗传学特征研究[J]. 中华血液学杂志,2016,37(11): 936-941. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.002.
HE X F, WANG Q R, CEN J N, *et al*. EVI1 expression, clinical and cytogenetical characteristics in 447 patients with acute myeloid leukemia[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(11): 936-941. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.002.

[34] MAICAS M, VÁZQUEZ I, ALIS R, *et al*. The MDS and EVI1 complex locus (MECOM) isoforms regulate their own transcription and have different roles in the transformation of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2017, 1860(6): 721-729. DOI: 10.1016/j.bbagrm.2017.03.007.

(**收稿**:2020-06-02;**修回**:2020-07-05)

(编辑 汪勤俭)