

KIT D816突变对伴t(8;21)复发急性髓系白血病预后的影响

宫本法 谭业辉 廖爱军 李剑 毛玥莹 卢柠 丁一 姜尔烈 贡铁军
贾治林 孙谕 李炳宗 刘述川 杜鹃 黄文荣 魏辉 王建祥

【摘要】 目的 研究KIT D816突变对伴t(8;21)初次复发急性髓系白血病(AML)挽救化疗疗效的影响。方法 回顾性分析自2010年1月至2017年10月10家医院血液科收治的伴t(8;21)初次复发AML接受挽救化疗患者的临床特征,计算其1个疗程挽救化疗完全缓解(CR₂)率,分析其与KIT突变的相关性。结果 共68例患者纳入本研究,所有患者初诊时均进行了KIT基因突变检测,KIT基因突变阳性33例,其中26例为KIT D816突变。复发后1个疗程挽救化疗CR₂率为44.1%。KIT D816突变组的1个疗程挽救治疗CR₂率明显低于非KIT D816突变组(23.1%对57.1%, $\chi^2 = 7.559, P = 0.006$)。第1次完全缓解(CR₁)维持期 ≥ 12 个月组CR₂率显著高于CR₁维持期 < 12 个月组(74.1%对31.9%, $\chi^2 = 9.192, P = 0.002$)。CR₁维持期与KIT D816突变存在显著相关性,CR₁维持期 ≥ 12 个月组中KIT D816突变患者比例显著低于CR₁维持期 < 12 个月组(19.0%对46.8%, $\chi^2 = 4.737, P = 0.030$)。KIT D816突变组复发后2年总生存率与非KIT D816突变组相比差异无统计学意义[(28.2 \pm 15.7)%对(55.1 \pm 11.1)%, $P = 0.060$]。结论 初诊时KIT D816突变与较短CR₁维持期显著相关,是伴t(8;21)AML复发后CR₂率的不良影响因素,可以作为其挽救治疗疗效的预测指标。KIT D816突变对伴t(8;21)复发AML治疗方案的选择有一定的指导意义。

【关键词】 突变; 基因,KIT; 白血病,髓样,急性; 复发; 预后

基金项目:天津市科技计划(15ZXLCSY00010)

Impact of KIT D816 mutation on salvage therapy in relapsed acute myeloid leukemia with t(8;21) translocation Gong Benfa*, Tan Yehui, Liao Aijun, Li Jian, Mao Yueying, Lu Ning, Ding Yi, Jiang Erlie, Gong Tiejun, Jia Zhilin, Sun Yu, Li Bingzong, Liu Shuchuan, Du Juan, Huang Wenrong, Wei Hui, Wang Jianxiang*. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

【Abstracts】 Objective To evaluate the impact of KIT D816 mutation on the salvage therapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML) with t(8;21) translocation. **Method** The characteristics of the first relapsed AML with t(8;21) translocation from 10 hospitals were retrospectively collected, complete remission (CR₂) rate after one course salvage chemotherapy and the relationship between KIT mutation and CR₂ rate was analyzed. **Results** 68 cases were enrolled in this study, and 30 cases (44.1%) achieved CR₂. All patients received KIT mutation detection, and KIT D816 mutation was identified in 26 cases. The KIT D816 positive group had significantly lower CR₂ compared with non-KIT D816 group (23.1% vs 57.1%, $\chi^2 = 7.559, P = 0.006$), and patients with longer CR₁ duration achieved significantly higher CR₂ than those with CR₁ duration less than 12 months (74.1% vs 31.9%, $\chi^2 = 9.192, P = 0.002$). KIT D816 mutation was tightly related to shorter CR₁ duration. No significant difference of 2 years post relapse survival was observed between KIT D816 mutation and non-KIT D816 mutation group. **Conclusion** KIT D816

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.004

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津市血液病临床医学研究中心(宫本法、姜尔烈、魏辉、王建祥);吉林大学第一医院(谭业辉);中国医科大学附属盛京医院(廖爱军);中国医学科学院北京协和医院(李剑、毛玥莹);解放军总医院(黄文荣、卢柠、丁一);哈尔滨血液肿瘤研究所(贡铁军);大连医科大学附属第一医院(贾治林);苏州大学附属第二医院(李炳宗、孙谕);哈尔滨医科大学附属第一医院(刘述川);第二军医大学附属长征医院(杜鹃)

通信作者:王建祥,Email:wangjx@ihcams.ac.cn

mutation at diagnosis was an adverse factor on the salvage therapy in relapsed AML with t(8;21) translocation, significantly related to shorter CR1 duration, and can be used for prediction of salvage therapy response. KIT D816 mutation could guide the decision-making of salvage therapy in relapsed AML with t(8;21) translocation.

【Key words】 Mutation; Gene, KIT; Leukemia, myeloid, acute; Recurrence; Prognosis

Fund program: Science and Technology Project of Tianjin(15ZXLCZY00010)

伴t(8;21)急性髓系白血病(AML)是AML中预后较好的一个亚型,但仍有40%~60%的患者最终复发,且复发后总生存(OS)较差。既往研究显示KIT基因突变尤其是位于Exon17上的D816突变是伴t(8;21)AML的主要不良预后因素,患者中位缓解期短,累积复发率高^[1-5],NCCN指南中将伴有KIT D816突变的核结合因子相关AML(CBF-AML)归于中危组^[6]。但KIT D816突变对于复发患者疗效的影响目前尚未可知。本研究回顾性分析68例伴t(8;21)初次复发AML患者临床特征,评价KIT D816突变对其挽救化疗疗效的影响。

病例与方法

1. 病例:68例伴t(8;21)复发AML患者来自于国内10家医院的血液科,年龄 ≥ 15 岁,所有患者均经染色体核型分析检测到t(8;21)(q22;q22)或PCR、FISH方法检测AML1-ETO融合基因阳性。所有患者均为初次骨髓形态学复发,至少接受1个疗程的挽救化疗并能评价疗效。KIT基因突变采用Sanger测序方法检测,挽救化疗方案由各中心根据患者的个体情况确定,其中包含中大剂量阿糖胞苷(Ara-C)($\geq 0.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)14例、标准剂量Ara-C($100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)40例、小剂量Ara-C($< 100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)14例。

2. 疗效标准:骨髓形态学复发定义为治疗获得完全缓解(CR)后骨髓涂片形态学分类白血病细胞比例超过有核细胞的0.05。CR的判断标准参照《血液病诊断及疗效标准(第三版)》^[7]。

3. 随访:采用查阅病例方法随访,自骨髓形态学复发时开始随访,截止时间为2017年11月1日。中位随访时间为4.9(0.2~49.6)个月。

4. 统计学处理:采用SPSS24.0和GraphPad Prism5软件进行统计学分析。组间率和构成比的比较采用 χ^2 检验。应用Logistic回归方法进行挽救化疗缓解率影响因素分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法,组间差异检验采用Log-rank法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床特征:68例伴t(8;21)AML初次骨髓形态学复发患者纳入本研究。其中男36例,女32例,中位初诊年龄为38.5(15~63)岁,初诊时WBC $9.27(1.35 \sim 69.49) \times 10^9/\text{L}$,CD56表达阳性率为89.6%(43/48),46.0%(29/63)伴附加染色体异常,中位复发年龄为39.5(16~63)岁,复发时WBC $3.53(0.45 \sim 55.76) \times 10^9/\text{L}$,中位CR₁维持期为7.3(0.5~71.2)个月。

2. KIT基因突变情况:所有患者初诊时均进行了KIT基因突变检测,KIT基因突变阳性33例(48.5%),其中26例(38.2%)存在KIT D816突变(其中2例同时存在N822K突变),另有3例单独N822K突变,3例Exon 8突变,1例Exon 11突变。

3. 挽救化疗缓解情况及影响因素分析:经1个疗程挽救化疗后,30例(44.1%)患者获得CR₂。获得CR₂组与未获得CR₂组临床特征比较见表1。

患者性别、CD56表达、诊断时合并附加染色体异常、复发时年龄、达CR₁所需疗程数、初诊和复发时外周血WBC对挽救化疗缓解率均无显著影响。CR₁维持期对挽救化疗缓解率存在显著影响,获得CR₂患者的CR₁维持期显著长于未获CR₂患者。CR₁维持期 ≥ 12 个月组CR₂率为71.4%,而CR₁维持期 < 12 个月组仅为31.9%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.192, P = 0.002$)。CR₁维持期与KIT D816突变存在显著相关性,CR₁维持期 ≥ 12 个月组的KIT D816突变阳性率为19.0%,而CR₁维持期 < 12 个月组高达46.8%($\chi^2 = 4.737, P = 0.030$)。

4. KIT基因突变对伴t(8;21)复发AML疗效的影响:KIT D816突变组挽救化疗CR₂率最低,仅为23.1%,其他KIT基因突变型(包括Exon17 N822K、Exon8、Exon 11等)CR₂率为57.1%,其中单独Exon17 N822K突变和Exon 8突变患者均为66.7%,1例Exon11突变患者未缓解,而KIT野生型患者CR₂率为57.1%,与其他KIT基因突变型相同,因此我们将其他KIT基因突变型与KIT基因野生型患者合为非KIT D816突变组进行统计学分析。结果

显示在伴t(8;21)复发AML患者中,KIT D816突变组挽救治疗CR₂率显著低于非KIT D816突变组($\chi^2 = 7.559, P = 0.006$)。两组临床特征比较见表2。KIT D816突变组患者发病年龄偏大,疾病进展较快,CR₁维持期显著短于非KIT D816突变组。此外,KIT D816突变患者CR₁维持期也短于其他KIT突变型患者[5.7(0.5~20.0)个月对7.9(3.5~33.6)个月, $t = -1.731, P = 0.093$]。

5.KIT D816突变对复发后无进展生存(PRS)的影响:本研究中伴t(8;21)白血病复发后中位随访期仅为4.9(0.2~49.6)个月,2年PRS率为(47.3±9.4)%。CR₁维持期、是否获得CR₂是影响PRS的主要因素(图1A、B),而是否伴KIT突变、CD56表达、复发年龄、初诊时WBC、是否合并附加染色体异常以及复发后染色体核型改变对PRS无显著影响。复发后是否行allo-HSCT有随访资料的患者53例,

其中12例行allo-HSCT,其2年PRS率高于未行allo-HSCT患者[(88.9±10.5)%对(47.0±15.3)%, $P = 0.062$](图1C),获得CR₂患者移植率显著高于未获得CR₂患者(47.6%对9.5% $P = 0.006$)。合并KIT D816突变有不良预后趋势,KIT D816突变组复发后2年PRS率为(28.2±15.7)% ,而非KIT D816突变组为(55.1±11.1)% ,但差异无统计学意义($P = 0.060$)图1D)。

讨 论

KIT基因位于染色体4q11-12,编码表达KIT蛋白(SCF受体),与干细胞因子结合后形成受体二聚化,激活下游信号通路,调节细胞增殖与分化。KIT基因突变是伴t(8;21)AML中的常见突变,发生率为12.7%~47.2%^[2-3,8-13],大多数突变位于Exon 17,发生率为18%~37.4%^[1-3,11],其中主要突变类型为

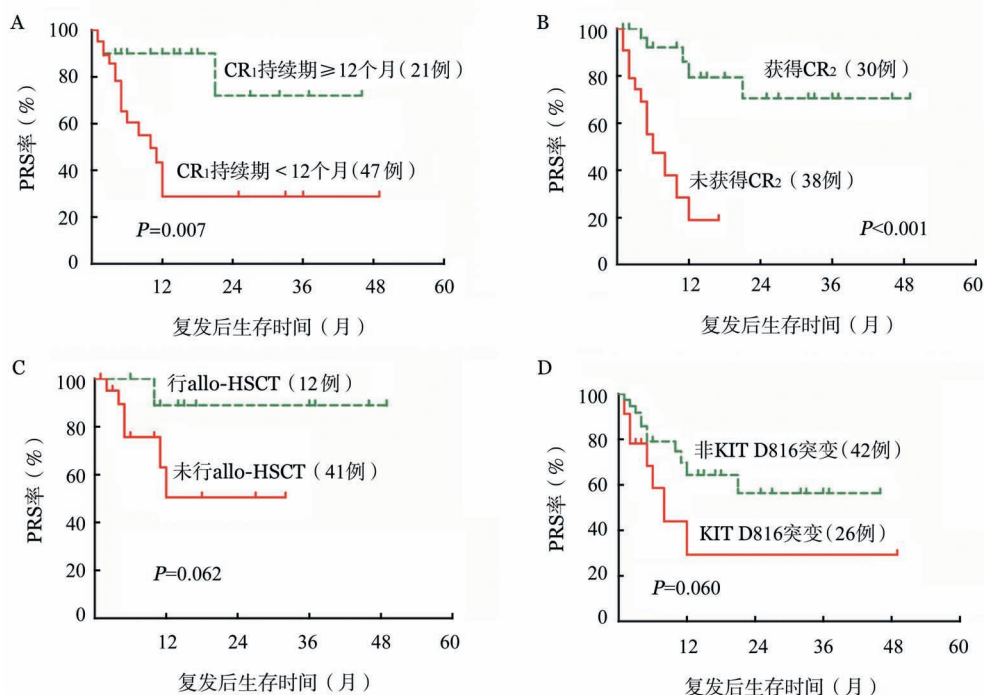
表1 经1个疗程挽救化疗后获得第2次完全缓解(CR₂)与未获得CR₂患者临床特征比较

临床特征	CR ₂ 组(30例)	未获得CR ₂ 组(38例)	χ^2/t 值	P值
男性[例(%)]	13(43.3)	23(60.5)	1.989	0.158
复发年龄[岁,M(范围)]	35(16~61)	44(16~63)	-1.073	0.287
初诊时WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	8.64(1.35~32.94)	9.79(2.60~69.49)	-1.562	0.123
CD56表达(阳性例数/检测例数)	17/20	26/28	0.760	0.383
附加染色体异常(阳性例数/检测例数)	9/26	20/37	2.323	0.128
达CR ₁ 所需疗程数[例(%)]			0.372	0.542
1个	24(80.0)	28(73.7)		
≥2个	6(20.0)	10(26.3)		
复发时WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	3.50(1.03~17.00)	3.53(0.45~55.76)	-0.708	0.482
CR ₁ 维持期[月,M(范围)]	10.9(1.3~71.2)	6.7(0.5~20.0)	2.270	0.030
挽救化疗阿糖胞苷剂量[例(%)]				
中大剂量组	7(23.3)	7(18.4)		
标准剂量组	19(63.3)	21(55.3)		
低剂量组	4(13.3)	10(26.3)	1.755	0.416
KIT D816突变阳性[例(%)]	6(20.0)	20(52.6)	7.559	0.006

表2 KIT D816突变和非KIT D816突变组临床特征比较

临床特征	KIT D816突变组 (26例)	非KIT D816突变组 (42例)	χ^2/t 值	P值
男性[例(%)]	12(46.2)	24(57.1)	0.778	0.378
初诊年龄[岁,M(范围)]	44(19~63)	34.5(15~58)	2.002	0.049
初诊时WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	9.90(2.60~32.94)	8.81(1.35~69.49)	0.293	0.771
初诊时外周血原始细胞[M(范围)]	0.405(0~0.790)	0.325(0~0.780)	0.200	0.843
CD56表达(阳性例数/检测例数)	21/21	22/27	2.583	0.108
复发时WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	3.535(1.03~55.76)	3.40(0.45~26.89)	0.272	0.787
复发时外周血原始细胞[M(范围)]	0.020(0~0.720)	0.045(0~0.820)	0.380	0.706
CR ₁ 维持期[月,M(范围)]	5.7(0.5~20.0)	10.2(2.3~71.2)	-2.374	0.021
CR ₂ [例(%)]	6(23.1)	24(57.1)	7.559	0.006

注:CR₁、CR₂分别为第1、2次完全缓解



A ~ D 分别为第 1 次完全缓解 (CR₁) 维持期、是否获得第 2 次 CR (CR₂)、是否行 allo-HSCT 及 KIT D816 突变对 PRS 的影响

图 1 伴 t(8;21) 急性髓系白血病患者复发后无进展生存 (PRS) 影响因素分析

D816, 发生率为 10% ~ 34.6%^[1-5,8-10,12-13], 其次为 N822K 突变, 发生率为 8% 左右^[2,9,12]。有研究报道采用更加敏感的等位基因特异性 PCR 方法 Exon17 突变检出率高达 63.5%^[14]。

伴 t(8;21) AML 中 KIT Exon17 突变常伴随高 WBC、高 AML1-ETO 融合基因转录本、骨髓中高白血病细胞比例, 部分研究显示 KIT Exon17 突变者 CD56 表达率更高^[1], 本研究中 KIT Exon17 突变型 CD56 表达率高于 Exon17 野生型 (95.7% 对 84.0%), 其中 D816 突变型均表达 CD56, 但差异无统计学意义。此外, 本研究发现 KIT D816 突变型患者发病年龄高于非 KIT D816 突变型, 既往研究显示成人伴 t(8;21) AML 患者 KIT D816 突变发生率虽高于儿童患者 (27.3% 对 18.8%), 但差异无统计学意义^[2]。

KIT Exon17 突变型较 KIT 野生型患者中位缓解期短, 累积复发率高达 80% 以上, 是影响伴 t(8;21) AML 患者 OS 的主要不良因素^[1-2], 其中 D816 突变型较其他 KIT 突变型预后更差。体外实验表明 D816 突变比 N822K 突变具有更强的促进细胞增殖和抗凋亡作用^[15]。Kim 等^[5] 的研究显示伴 t(8;21) AML 中 KIT D816 突变者 2 年 OS 和无事件生存 (EFS) 率均显著低于其他突变型和 KIT 野生型患者 [(25.0±15.3)% 对 (80.3±4.9)% , P<0.001; (25.0±15.3)% 对 (68.7±5.8)% , P=0.002]。Cairolì 等^[10] 发

现伴 KIT D816 突变型患者复发率高于其他突变型和 KIT 野生型患者 (分别为 90.0%、57.1%、35.3%), 2 年 OS 率仅为 25.0%, 显著低于 KIT 野生型患者 (76.5%)。Yui 等^[13] 也得出类似的研究结论, 在 CBF-AML 中 KIT D816 突变者无复发生存 (RFS) 率显著低于 KIT N822K 突变和 KIT 野生型患者 (分别为 22.0%、53.8%、56.7%, P=0.002), OS 显示出同样趋势 (分别为 38.5%、77.8%、77.2%, P<0.001), 在伴 t(8;21) AML 患者中, KIT D816 突变者 3 年 RFS 和 OS 率分别为 17.1% 和 39.8%, 而非 KIT D816 突变组分别为 52.0% 和 72.3%。

既往报道中伴 t(8;21) AML 复发后再诱导化疗缓解率仅为 45% ~ 52%^[16-17], 本研究中复发后再诱导化疗 CR 率为 44.1%, 与文献报道相近。多数报道中 KIT 突变对于初始诱导化疗缓解率无显著影响^[3,5], 也有研究显示 KIT Exon17 突变患者初始诱导缓解率低于无 KIT 突变患者^[1], 但对复发后挽救性化疗疗效影响尚无报道。我们的研究结果显示 KIT D816 突变患者再诱导化疗缓解率显著低于非 KIT D816 突变患者, 此外 CR₁ 维持期依然是影响挽救性化疗疗效的主要因素, 但 CR₁ 维持期与 KIT D816 突变具有显著相关性, KIT D816 突变患者 CR₁ 维持期更短, 可以将该突变作为伴 t(8;21) AML 复发后挽救性治疗疗效的早期预测指标和复发后治疗方案

的选择依据。

NCCN指南中将伴KIT突变t(8;21)AML归为中危组,ELN指南则不考虑是否存在KIT突变,将其归入预后良好组。结合本研究 and 既往研究结果,我们认为KIT D816突变患者复发率高,复发后疗效差,归入预后中等组更为合适。对于伴有KIT D816突变的患者,应积极考虑在CR₁期行allo-HSCT。

由于KIT基因突变在t(8;21)AML中发生率较高,且疗效差强人意,针对KIT基因的靶向治疗联合化疗或许会改善疗效。伊马替尼虽对KIT N822K突变有抑制作用,但对D816突变无效^[18]。而达沙替尼能与KIT激酶活化构象的ATP结合位点相结合,对N822K和D816突变均具有抑制作用。在具有D816V突变的系统性肥大细胞增多症患者中,达沙替尼联合化疗取得很好的疗效,不仅缓解率高,而且RFS期延长^[19]。达沙替尼联合化疗或许会提高伴KIT D816突变t(8;21)AML挽救治疗效果。

总之,伴t(8;21)AML尤其是伴有KIT D816突变患者复发后挽救治疗缓解率低,预后较差,获得CR₂和进行allo-HSCT能改善其预后。

参考文献

- [1] Park SH, Chi HS, Min SK, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (10):1376-1383. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.003.
- [2] Qin YZ, Zhu HH, Jiang Q, et al. Prevalence and prognostic significance of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a comprehensive large-scale study from a single Chinese center [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (12):1435-1440. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.017.
- [3] Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv (16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3904-3911. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9500.
- [4] Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival [J]. *Blood*, 2006, 107 (5):1791-1799. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1466.
- [5] Kim HJ, Ahn HK, Jung CW, et al. KIT D816 mutation associates with adverse outcomes in core binding factor acute myeloid leukemia, especially in the subgroup with RUNX1/RUNX1T1 rearrangement [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92 (2):163-171. DOI: 10.1007/s00277-012-1580-5.
- [6] National Comprehensive Cancer. Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): acute myeloid leukemia. Version 1; 2018. www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [7] 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,2007:106-134.
- [8] 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.
- [9] Nanri T, Matsuno N, Kawakita T, et al. Mutations in the receptor tyrosine kinase pathway are associated with clinical outcome in patients with acute myeloblastic leukemia harboring t(8;21)(q22;q22) [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (8):1361-1366. DOI: 10.1038/sj.leu.2403803.
- [10] Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study [J]. *Blood*, 2006, 107 (9):3463-3468. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3640.
- [11] 丁子轩,沈宏杰,缪竞诚,等. C-kit、NPM1、FLT3 基因突变在656例中国急性髓系白血病患者中的分布及其对预后的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(10):829-834. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.011.
- [12] Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (20):2451-2459. DOI: 10.1182/blood-2015-12-688705.
- [13] Yui S, Kurosawa S, Yamaguchi H, et al. D816 mutation of the KIT gene in core binding factor acute myeloid leukemia is associated with poorer prognosis than other KIT gene mutations [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (10):1641-1652. DOI: 10.1007/s00277-017-3074-y.
- [14] Jang W, Yoon JH, Park J, et al. Significance of KIT exon 17 mutation depends on mutant level rather than positivity in core-binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2016,6:e387. DOI: 10.1038/bcj.2015.116.
- [15] Omori I, Yamaguchi H, Miyake K, et al. D816V mutation in the KIT gene activation loop has greater cell-proliferative and anti-apoptotic ability than N822K mutation in core-binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2017, 52:56-64.e4. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.05.003.
- [16] Khan M, Cortes J, Qiao W, et al. Outcomes of patients with relapsed core binding factor-positive acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (1):e19-19e25. DOI: 10.1016/j.clml.2017.09.017.
- [17] Kurosawa S, Miyawaki S, Yamaguchi T, et al. Prognosis of patients with core binding factor acute myeloid leukemia after first relapse [J]. *Haematologica*, 2013, 98(10):1525-1531. DOI: 10.3324/haematol.2012.078030.
- [18] 陈森,王莉红,饶青,等.伊马替尼体外诱导Kasumi-1细胞增殖、分化与凋亡作用 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(8):449-452. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2005.08.001.
- [19] Ustun C, Corless CL, Savage N, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V [J]. *Leuk Res*, 2009, 33 (5):735-741. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.09.027.

(收稿日期:2018-02-02)

(本文编辑:王叶青)