

# 96 例儿童核心结合因子相关急性髓系白血病 临床及遗传学特征分析

易美慧<sup>1</sup> 阮敏<sup>1</sup> 张然然<sup>1</sup> 张陆阳<sup>1</sup> 兰洋<sup>1</sup> 任媛媛<sup>1</sup> 商悦<sup>1</sup> 王鑫<sup>1</sup> 郭晔<sup>1</sup> 竺晓凡<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析核心结合因子相关儿童急性髓系白血病(CBF-AML)的临床及遗传学特征。方法:回顾性分析 2016 年 1 月—2021 年 12 月于中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心确诊的 96 例初诊 CBF-AML 患儿的临床资料。总结并比较 RUNX1-RUNX1T1 与 CBF $\beta$ -MYH11 两种融合基因型患儿的临床及遗传学特征。结果:96 例患儿中,RUNX1-RUNX1T1 与 CBF $\beta$ -MYH11 两种融合基因型组病例分别为 76 例(79.2%)和 20 例(20.8%)。CBF $\beta$ -MYH11 组与 RUNX1-RUNX1T1 组比较,具有更高的初诊白细胞计数( $P=0.001$ )。2 组患儿初诊出现白血病髓外浸润比例相当(22.4% vs 20.0%),但 CBF $\beta$ -MYH11 组髓外浸润部位均为中枢神经系统(20.0%, $P=0.033$ ),RUNX1-RUNX1T1 组髓外浸润部位多为眶周及面部软组织(14.5%, $P=0.063$ )。性染色体缺失是儿童 CBF-AML 中最为常见的附加细胞遗传学异常,总体发生率为 34.4%(32/93),且仅发生在 RUNX1-RUNX1T1 融合基因阳性的 AML 中。染色体三体现象常见,+8 在 CBF $\beta$ -MYH11 组出现频率更高(15.0%, $P=0.03$ )。CBF-AML 患儿常见的伴随突变基因有 C-KIT(53.9%)、NRAS(31.6%)、KMT2D(15.8%)、KRAS(13.2%)等。结论:儿童 CBF-AML 中,CBF $\beta$ -MYH11 组初诊白细胞水平更高,髓外浸润部位为中枢神经系统。性染色体缺失主要发生在 RUNX1-RUNX1T1 组,髓外浸润部位常为头面部。C-KIT 和 RAS 突变是 CBF-AML 中最常见的基因突变类型。

**[关键词]** 核心结合因子;急性髓系白血病;儿童;基因突变

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.003

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Clinical and genetic features of 96 children with core binding factor acute myeloid leukemia

YI Meihui RUAN Min ZHANG Ranran ZHANG Luyang LAN Yang  
REN Yuanyuan SHANG Yue WANG Xin GUO Ye ZHU Xiaofan

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: ZHU Xiaofan, E-mail: xfzhu@ihcams.ac.cn

**Abstract Objective:** To analyze the clinical and genetic features of core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) in children. **Methods:** A retrospective analysis was performed from the chart review data of children who were newly diagnosed with CBF-AML in the Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, from January 2016 to December 2021. The clinical and genetic characteristics of children with two fusion genotypes, RUNX1-RUNX1T1 and CBF $\beta$ -MYH11, were summarized and compared. **Results:** Of the 96 children, 76 children (79.2%) and 20 children (20.8%) were in the RUNX1-RUNX1T1 and CBF $\beta$ -MYH11 fusion genotype groups, respectively. The CBF $\beta$ -MYH11 group had a higher initial white blood cell count compared to the RUNX1-RUNX1T1 group ( $P=0.001$ ). The proportion of children with extramedullary leukaemia infiltration at first diagnosis was comparable in both subgroups (22.4% vs 20.0%). However, the site of extramedullary infiltration in the CBF $\beta$ -MYH11 group was all in the central nervous system (20.0%,  $P=0.033$ ), while in the RUNX1-RUNX1T1 group the site of extramedullary infiltration was mostly in the periorbital and facial soft tissues (14.5%,  $P=0.063$ ). Sex chromosome deletions were the most common additional cytogenetic abnormality in children with CBF-AML, with an overall incidence of 34.4% (32/93) and occurring only in t(8; 21)-AML. Chromosomal trisomies were common, with +8 occurring more frequently in the CBF $\beta$ -MYH11 group (15.0%,  $P=0.03$ ). Common concomitant mutated genes in children with CBF-AML were C-KIT (53.9%), NRAS (31.6%), KMT2D (15.8%) and KRAS (13.2%). **Conclusion:** In pediatric CBF-AML, the CBF $\beta$ -MYH11

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,儿童血液病诊疗中心(天津,300020)

通信作者:竺晓凡,E-mail:xfzhu@ihcams.ac.cn

引用本文:易美慧,阮敏,张然然,等.96 例儿童核心结合因子相关急性髓系白血病临床及遗传学特征分析[J].临床血液学杂志,2023,36(3):153-158. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.003.

group had higher initial leukocyte levels and the site of extramedullary infiltration was the central nervous system. The sex chromosome deletion occurs mainly in the RUNX1-RUNX1T1 group and the extramedullary infiltration was often occur in soft tissues of head and face. C-KIT and RAS mutations are the most common types of mutations in CBF-AML.

**Key words** core binding factor; acute myeloid leukemia; children; gene mutations

核心结合因子相关急性髓系白血病(core binding factor acute myeloid leukemia, CBF-AML)是 AML 中较为常见的细胞遗传学亚型,其伴随 t(8;21)(q22;q22)和伴有 inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22),分别产生 RUNX1-RUNX1T1(亦称为 AML1-ETO)和 CBF $\beta$ -MYH11 两种特征性重现性融合基因异常。该亚型在儿童初诊 AML 中占 20%~35%,在成人初诊 AML 占比约为 15%<sup>[1]</sup>。儿童 CBF-AML 患者总体对化疗敏感,疾病完全缓解率(complete remission, CR)达到 90%,总体生存率(overall survival, OS)也较其他非急性早幼粒细胞白血病的 AML 高,但其中一部分患儿预后仍表现较差<sup>[2-3]</sup>。随着细胞分子遗传学检测的日益完备,越来越多临床研究发现伴随其他遗传学异常与 CBF-AML 患者预后的异质性存在关联<sup>[1,3-4]</sup>。为进一步总结并归纳儿童 CBF-AML 的疾病特点,现对我中心收治的 CBF-AML 初诊患儿的临床及遗传学特征进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

纳入分析的 96 例 CBF-AML 患儿为 2016 年 1 月—2021 年 12 月在中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心住院的初诊患儿。根据骨髓细胞形态、流式免疫分型、融合基因定性和(或)定量检测等均明确诊断 CBF-AML。

### 1.2 定义

白血病髓外浸润:白血病细胞浸润骨髓以外的器官、组织(肝、脾、淋巴结除外)。根据侵袭组织不同可分为:①中枢神经系统浸润:a. 脑脊液标本流式细胞术检测发现幼稚细胞;b. 有中枢神经系统受累的影像学证据;c. 有明确中枢神经系统受累症状和(或)体征,且不能用其他原因解释;②睾丸白血病;③髓系肉瘤。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)或  $\bar{X} \pm S$  表示。对定量资料非正态分布数据的组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,对二分类定性变量资料比较采用  $\chi^2$  或校正  $\chi^2$  检验。设定检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般人口学特征

共 96 例 CBF-AML 患儿纳入研究,其中男 56

例(58.3%),女 40 例(41.7%),男女比例为 1.4:1.0。RUNX1-RUNX1T1 与 CBF $\beta$ -MYH11 两种融合基因型病例分别为 76 例(79.2%)和 20 例(20.8%),比例为 3.8:1.0。CBF-AML 患儿总体中位发病年龄 8(2~15)岁。RUNX1-RUNX1T1 和 CBF $\beta$ -MYH11 患儿男女比例分别为 1.3:1.0 和 1.9:1.0。2 组发病年龄及性别比较,差异无统计学意义( $P=0.664$ ,  $P=0.497$ ),见表 1。

### 2.2 一般临床及实验室检查特征

CBF $\beta$ -MYH11 组与 RUNX1-RUNX1T1 组比较,初诊白细胞计数显著升高( $40.1 \times 10^9/L$  vs  $13.7 \times 10^9/L$ ,  $P=0.001$ )。CBF-AML 初诊患儿时血红蛋白水平、血小板计数表现为正常或减低,乳酸脱氢酶水平异常升高,但 2 个亚型初诊时血红蛋白水平、血小板计数、骨髓原始细胞比例、乳酸脱氢酶水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.3 髓外浸润特征

CBF $\beta$ -MYH11 组与 RUNX1-RUNX1T1 组患儿初诊时有相似的髓外浸润事件发生率(20.0% vs 22.4%,  $P=1.000$ ),但髓外浸润发生部位有明显区别。CBF $\beta$ -MYH11 组的髓外浸润均表现为中枢神经系统浸润,发生率达 20.0%(4/20),显著高于 RUNX1-RUNX1T1 组的 3.9%( $P=0.033$ ),4 例患儿均为首次脑脊液流式细胞术检测出现异常原始细胞,其中 1 例 MRI 提示脑实质肿瘤细胞浸润改变。头面部软组织浸润为 RUNX1-RUNX1T1 组患儿髓外浸润的主要部位(11/17, 64.7%),尤好发于眶周,表现为单侧眼球突出、面部肿物、面瘫等,中枢浸润发生率为 3.9%,胸、腰、骶椎体浸润在该组中发生率为 5.3%,其中 1 例患儿同时出现面部及胸、腰椎体多处浸润灶,见表 1。

### 2.4 细胞遗传学分布特征

96 例入组患儿中 2 例未进行染色体核型检测,1 例患儿染色体核型分析未见细胞分裂相,故 93 例核型数据可供分析。其中 2 例患儿染色体为正常核型。CBF-AML 患儿伴随至少 1 种附加细胞遗传学异常比例为 64.5%(60/93)。性染色体缺失是 CBF-AML 患儿最常见的附加细胞遗传学异常,总体发生率为 34.4%(32/93),且仅发生在 RUNX1-RUNX1T1 组中。-X 及 -Y 在 RUNX1-RUNX1T1 组发生率分别为 8.2%(6/73,  $P=0.335$ )和 35.6%(26/73,  $P=0.001$ )。CBF-

AML伴染色体三体可见+4、+8、+22,其中+8、+22在CBF $\beta$ -MYH11组患儿中发生率均达15.0%,显著高于RUNX1-RUNX1T1组( $P=0.030$ , $P=0.065$ )。染色体及染色体短臂缺失,如:-9、9q-在RUNX1-RUNX1T1组患儿中较为

常见(5.5%)。93例患儿中复杂核型占6.5%(6/93),该类型异常在CBF $\beta$ -MYH11组中占比较高。另检出3例其他少见染色体核型异常:1例+20,1例del(q22),1例add(1)(p36),见表2。

表1 CBF-AML患儿基本临床特征

项目	RUNX1-RUNX1T1组( $n=76$ )	CBF $\beta$ -MYH11组( $n=20$ )	$\chi^2/Z$	$P$
性别/例(%)			0.462	0.497
男	43(56.6)	13(65.0)		
女	33(43.4)	7(35.0)		
诊断年龄/岁	8.0(2.0~15.0)	9.0(2.0~13.0)	-0.435	0.664
白细胞计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	13.7(1.5~157.0)	40.1(6.4~263.5)	-3.365	0.001
血红蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ )	82.0(35.0~116.0)	80.0(52.0~112.0)	-0.081	0.935
血小板计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	48.5(2.0~239.0)	42.5(10.0~153.0)	-0.717	0.473
骨髓原始细胞比例/%	33.4(2.9~92.9)	42.2(11.9~68.3)	-1.506	0.132
乳酸脱氢酶/( $U \cdot L^{-1}$ )	484.1(166.5~12045.0)	479.0(290.0~1482.0)	-0.165	0.869
初诊髓外浸润/例(%)	17 <sup>a)</sup> (22.4)	4(20.0)	0.052	1.000
中枢浸润 <sup>b)</sup>	3(3.9)	4(20.0)	6.036	0.033
头面部软组织浸润 <sup>c)</sup>	11(14.5)	0	3.317	0.063
胸、腰、骶椎浸润 <sup>d)</sup>	4(5.3)	0	1.098	0.577

<sup>a)</sup>1例患儿同时存在胸、腰椎体及面部软组织浸润;<sup>b)</sup>中枢浸润包含初诊首次脑脊液流式细胞检测出现异常原始细胞或影像学提示脑实质浸润改变;<sup>c)</sup>头面部浸润包含眶部绿色瘤或面神经浸润改变;<sup>d)</sup>胸、腰、骶椎浸润包含局部椎体骨质破坏,累及椎体旁软组织及脊髓。

表2 CBF-AML患儿常见细胞遗传学异常

附加染色体异常类型	CBF-AML( $n=93$ )	RUNX1-RUNX1T1( $n=73$ )	CBF $\beta$ -MYH11( $n=20$ )	$P$	例(%)
性染色体缺失					
-X	6(6.5)	6(8.2)	0	0.335	
-Y	26(28.0)	26(35.6)	0	0.001	
染色体三体					
+4	4(4.3)	3(4.1)	1(5.0)	1.000	
+8	4(4.3)	1(1.4)	3(15.0)	0.030	
+22	5(5.4)	2(2.7)	3(15.0)	0.065	
常染色体缺失					
-9/9q-	4(4.3)	4(5.5)	0	0.574	
复杂核型	6(6.5)	3(4.1)	3(15.0)	0.077	

96例患儿中采用二代测序技术筛查114种血液病相关基因突变者共有76例(RUNX1-RUNX1T1组61例,CBF $\beta$ -MYH11组15例),未行二代测序检测的患儿中另有13例(RUNX1-RUNX1T1组9例,CBF $\beta$ -MYH11组4例)送检C-KIT突变筛查,故患儿资料中89例可供C-KIT突变分析,76例可供其他分子遗传学异常分析。分析结果共筛检出79种分子遗传学异常,我们将发生率 $\geq 5\%$ 的基因突变类型进行展示,见表3。在完成二代测序技术筛查的CBF-AML患儿中,92.1%(70/76)的患儿伴随至少1种附加分子遗传学变异。

C-KIT是儿童CBF-AML中最常见的伴随基因突变,其突变发生率达53.9%,RUNX1-RUNX1T1组较CBF $\beta$ -MYH11组患儿中发生率更高(58.6% vs 36.8%),但2组差异无统计学意义( $P=0.077$ )。我中心检测C-KIT突变结果中可见C-KIT2、C-KIT8、C-KIT9、C-KIT11、C-KIT17五种外显子突变类型,其中C-KIT8(12.4%)和C-KIT17(41.6%)突变最为常见。C-KIT17在RUNX1-RUNX1T1组较CBF $\beta$ -MYH11组发生率明显更高(48.6% vs 15.8%, $P=0.010$ ),差异有统计学意义。而C-KIT8在CBF $\beta$ -MYH11组较RUNX1-RUNX1T1组具有稍高的发生率(21.1% vs

10.0%,  $P = 0.239$ ), 但差异无统计学意义。C-KIT2、C-KIT9、C-KIT11 均仅检出 1 例, 均发生在 RUNX1-RUNX1T1 组患儿中, 其中除 C-KIT9 独立出现, 2 号外显子及 11 号外显子突变均以 C-KIT2、C-KIT17 和 C-KIT8、C-KIT11 双突变形式出现, 另外还检出 1 例 C-KIT8、C-KIT17 双突变患儿。N-RAS、K-RAS 两种突变类型在 CBF-AML 患儿中较为常见, 二者突变率分别为 31.6% 和 13.2%。N-RAS、K-RAS 突变在 CBF $\beta$ -MYH11

组较 RUNX1-RUNX1T1 组患儿中发生率更高 (66.7% vs 23.0%, 40.0% vs 6.6%), 且差异均有统计学意义 ( $P = 0.002, P = 0.003$ )。检测结果中有 6 例患儿 N-RAS、K-RAS 双突变, 其中 4 例伴有 inv(16;16), 2 例伴 t(8;21)。另外 CBF-AML 患儿中 KMT2D、FAT1、CSF3R、CBL、FLT3-TKD 突变率均 > 10%, 在 2 组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 3 CBF-AML 患儿分子遗传学异常

突变基因类型	总体分子遗传学异常率/%	RUNX1-RUNX1T1 异常率/%	CBF $\beta$ -MYH11 异常率/%	$\chi^2$	$P$
C-KIT	53.9(48/89)	58.6(41/70) <sup>a)</sup>	36.8(7/19)	2.840	0.077
C-KIT17	41.6(37/89)	48.6(34/70)	15.8(3/19)	6.612	0.010
C-KIT8	12.4(11/89)	10.0(7/70)	21.1(4/19)	1.685	0.239
C-KIT2	1.1(1/89)	1.4(1/70)	0	0.275	1.000
C-KIT9	1.1(1/89)	1.4(1/70)	0	0.275	1.000
C-KIT11	1.1(1/89)	1.4(1/70)	0	0.275	1.000
RAS <sup>b)</sup>					
N-RAS	31.6(24/76)	23.0(14/61)	66.7(10/15)	10.649	0.002
K-RAS	13.2(10/76)	6.6(4/61)	40.0(6/15)	11.748	0.003
KMT2D	15.8(12/76)	18.0(11/61)	6.7(1/15)	1.170	0.440
FAT1	13.2(10/76)	13.1(8/61)	13.3(2/15)	0.001	1.000
CSF3R	11.8(9/76)	13.1(8/61)	6.7(1/15)	0.479	0.678
CBL	10.5(8/76)	11.5(7/61)	6.7(1/15)	0.296	0.691
FLT3-TKD	10.5(8/76)	9.8(6/61)	13.3(2/15)	0.156	0.653
JAK3	9.2(7/76)	9.8(6/61)	6.7(1/15)	0.145	1.000
CUX1	7.9(6/76)	8.2(5/61)	6.7(1/15)	0.039	1.000
RELN	7.9(6/76)	4.9(3/61)	20.0(3/15)	3.766	0.087
DIS3	6.6(5/76)	4.9(3/61)	13.3(2/15)	1.387	0.254
ASXL2	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
ATG2B	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
ATM	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
BCOR	5.3(4/76)	3.3(2/61)	13.3(2/15)	2.441	0.172
EZH2	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
IDH1	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
KDM6A	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579
SETBP1	5.3(4/76)	6.6(4/61)	0	1.813	0.579

<sup>a)</sup> 1 例 C-KIT 2、C-KIT17 双突变, 1 例 C-KIT8、C-KIT17 双突变, 1 例 C-KIT8、C-KIT11 双突变; <sup>b)</sup> 6 例 N-RAS、K-RAS 双突变。

### 3 讨论

CBF-AML 是儿童 AML 中常见细胞遗传学亚型, 占比达 25%~30%<sup>[1]</sup>。该亚型儿童白血病预后良好, 但约 30% 的 CBF-AML 患儿复发<sup>[2-3]</sup>。CBF-AML 伴随的附加遗传学异常对预后的意义被广泛接受, 但这种新的预后信息资料对于指导和改善临床治疗仍需更多的探索, 期待总结规律为细化儿童 CBF-AML 危险分层及新型药物治疗提供依据。

本研究纳入了 96 例 CBF-AML 患儿资料, 其中 6 例 (79.2%) 伴 t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1, 20 例 (20.8%) 伴 inv(16;16)/CBF $\beta$ -MYH11。结果发现, CBF $\beta$ -MYH11 患儿组初诊白细胞数水平更高, 该结果与 Badr 等<sup>[1]</sup>的研究结论一致, CBF $\beta$ -MYH11 亚型与白细胞增多症和白血病髓外表现如肝脾肿大、淋巴结肿大相关。本研究报告的初诊 RUNX1-RUNX1T1 组与 CBF $\beta$ -



MYH11组患儿髓外浸润发生率略高于国内其他中心数据(17.6%和10.0%)。2组白血病亚型的髓外浸润发生部位有明显区别,CBF $\beta$ -MYH11组的髓外浸润均表现为中枢神经系统浸润,RUNX1-RUNX1T1组最常出现的髓外浸润部位为头面部软组织处。虽然偶见成人CBF-AML合并白血病髓外浸润患者预后不良及儿童中髓外浸润是AML预后不良的独立危险因素的报道,但暂未发现儿童CBF-AML髓外浸润与预后之间的显著关联<sup>[5-7]</sup>。

Duployez等<sup>[8]</sup>进行一项囊括了73例儿童CBF-AML的大样本成人儿童混合队列研究分析认为,约70%的RUNX1-RUNX1T1组和40%的CBF $\beta$ -MYH11组CBF-AML患者存在附加染色体畸变,并且部分附加遗传学异常事件与临床预后相关。本研究结果显示性染色体缺失是儿童CBF-AML中最常见的附加细胞遗传学异常,-X和-Y均仅出现于RUNX1-RUNX1T1患儿组。这与其他研究中报道的性染色体缺失大多数发生于RUNX1-RUNX1T1亚型的结论基本相符<sup>[8-10]</sup>。

儿童性染色体缺失对CBF-AML预后的影响目前仍存在争论,部分研究认为该种染色体异常与t(8;21)-AML患儿的良好预后相关<sup>[3,9,11]</sup>,但国内外亦有未发现性染色体缺失与疾病预后存在统计学关联的报道<sup>[8,10,12]</sup>。儿童CBF-AML伴4号染色体三体发生率为4.3%,其发生率较低,但既往研究显示其与不伴+4患儿比较具有更高的累积复发率和较差的OS、EFS,提示预后不良<sup>[3,13]</sup>。Han等<sup>[14]</sup>的研究显示:染色体+8,+21或+22在inv(16)/t(16;16)患者中更常见,分别为16% vs 7%,6% vs 0,17% vs 0。相反,del(9q)和性染色体缺失在t(8;21)患者中更常见。本研究中染色体+8,+22分布与其结论一致,在inv(16)/t(16;16)组有更高的发生率( $P=0.030$ , $P=0.065$ )。此外,观察到del(9q)均发生于RUNX1-RUNX1T1组患儿中。

分子遗传学异常在CBF-AML患儿中较为常见,本研究中76例患儿进行了髓系肿瘤相关基因检测,92%患儿伴有至少一种基因突变,共检出79种分子遗传学异常,其中酪氨酸激酶通路信号转导基因C-KIT及RAS通路信号转导基因N-RAS、K-RAS突变率最高。本研究和既往报道均提示C-KIT突变是CBF-AML最常见的分子遗传学改变之一,其突变发生率占CBF-AML患儿总体的10.0%~54.5%<sup>[1,15-17]</sup>,显著高于其他非CBF-AML亚型<sup>[18]</sup>。结果中RUNX1-RUNX1T1组较CBF $\beta$ -MYH11组患儿似乎有更高的C-KIT突变倾向(58.6% vs 36.8%, $P=0.077$ ),但C-KIT突变在两亚型CBF-AML中的分布规律在既往国内外其他研究中尚未达成共识<sup>[1,5,15-16]</sup>。除了常见的

累及C-KIT8及C-KIT17外,本文还报道了1例累及C-KIT9的独立位点突变病例。此外RUNX1-RUNX1T1组共检出3例共突变病例:1例C-KIT2、C-KIT17共突变病例,1例C-KIT8、C-KIT11共突变和1例C-KIT8、C-KIT17共突变。Pollard等<sup>[16]</sup>和Tokumasu等<sup>[17]</sup>研究显示C-KIT8在CBF $\beta$ -MYH11组较RUNX1-RUNX1T1组中出现频率更高,而C-KIT17在RUNX1-RUNX1T1组中突变频率更高,本研究显示出相似的分布趋势( $P=0.239$ , $P=0.010$ )。目前多数儿童相关研究认为,KIT突变在CBF-AML中提示预后不良<sup>[17,19]</sup>。在成人队列中已有针对CBF-AML高频C-KIT突变应用达沙替尼联合化疗显示出较好的疗效<sup>[20]</sup>,达沙替尼联合化疗安全性较好,未观察到剂量限制的不良反应。期待儿童CBF-AML相关研究数据。

本研究中,RAS家族基因N-RAS和K-RAS突变率分别为31.6%和13.2%,二者在CBF $\beta$ -MYH11组和RUNX1-RUNX1T1组中均具有更高的分布频率,差异有统计学意义( $P=0.002$ , $P=0.003$ )。NRAS和KRAS在CBF-AML中的高频突变特点以及在CBF $\beta$ -MYH11组患儿中具有更高发生率与既往报道描述一致<sup>[1]</sup>。

先前研究中,CBF-AML中N-RAS、K-RAS突变对照RAS基因野生型,在2年预期OS及2年预期RFS方面差异无统计学意义<sup>[3,21]</sup>,但Duployez等<sup>[22]</sup>的研究发现,N/K-RAS相对的高频表达提示患者预后良好。RAS突变对CBF-AML患儿的预后意义仍具有争议。

总之,本研究队列是对儿童CBF-AML的临床特征及细胞遗传学和分子生物学特征进行系统描述较大的单中心数据。CBF $\beta$ -MYH11组初诊白细胞水平更高,髓外浸润部位为中枢神经系统。性染色体缺失主要发生在RUNX1-RUNX1T1组,髓外浸润常为头面部。C-KIT和RAS突变是CBF-AML中最常见的基因突变类型,对预后的影响尚待进一步临床研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Badr P, Elsayed GM, Eldin DN, et al. Detection of KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res Rep, 2018, 10: 20-25.
- [2] 阮敏,王雅琴,张丽,等. 儿童急性髓系白血病细胞遗传学改变与预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 725-728.
- [3] Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, et al. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-

- Münster Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(36):4247-4258.
- [4] Faber ZJ, Chen X, Gedman AL, et al. The genomic landscape of core-binding factor acute myeloid leukemias[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12):1551-1556.
- [5] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍, 等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40:52-57.
- [6] Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2):466-475.
- [7] 卜凡丹, 王刚, 陈志鑫, 等. 儿童急性髓系白血病的预后情况及相关影响因素[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(11):1879-1881, 1885.
- [8] Duployez N, Boudry-Labis E, Roumier C, et al. SNP-array lesions in core binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5):6478-6489.
- [9] von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2682-2689.
- [10] 刘超, 陈晓燕, 易美慧, 等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病临床特征及预后分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(7):739-743.
- [11] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone; different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16)[J]. *Blood*, 2011, 118(20):5409-5415.
- [12] 姚新原, 赵利师, 安曦洲, 等. 附加染色体异常的 t(8;21) 阳性儿童急性髓系细胞白血病临床分析[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(17):2613-2615, 2618.
- [13] Nishii K, Usui E, Katayama N, et al. Characteristics of t(8;21) acute myeloid leukemia(AML) with additional chromosomal abnormality; concomitant trisomy 4 may constitute a distinctive subtype of t(8;21) AML[J]. *Leukemia*, 2003, 17(4):731-737.
- [14] Han SY, Mrózek K, Voutsinas J, et al. Secondary cytogenetic abnormalities in core-binding factor AML harboring inv(16) vs t(8;21)[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(10):2481-2489.
- [15] Chen W, Xie H, Wang H, et al. Prognostic Significance of KIT Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146614.
- [16] Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Prevalence and prognostic significance of KIT mutations in pediatric patients with core binding factor AML enrolled on serial pediatric cooperative trials for de novo AML[J]. *Blood*, 2010, 115(12):2372-2379.
- [17] Tokumasu M, Murata C, Shimada A, et al. Adverse prognostic impact of KIT mutations in childhood CBF-AML; the results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial[J]. *Leukemia*, 2015, 29(12):2438-2441.
- [18] Shih LY, Liang DC, Huang CF, et al. Cooperating mutations of receptor tyrosine kinases and Ras genes in childhood core-binding factor acute myeloid leukemia and a comparative analysis on paired diagnosis and relapse samples[J]. *Leukemia*, 2008, 22(2):303-307.
- [19] Chen X, Dou H, Wang X, et al. KIT mutations correlate with adverse survival in children with core-binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(4):829-836.
- [20] Marcucci G, Geyer S, Laumann K, et al. Combination of dasatinib with chemotherapy in previously untreated core binding factor acute myeloid leukemia; CAL-GB 10801[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4):696-705.
- [21] Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group(AMLSG)[J]. *Blood*, 2013, 121(1):170-177.
- [22] 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.

(收稿日期:2023-01-19)