

# 成人核心结合因子相关急性髓系白血病遗传异质性及预后因素分析\*

贾西<sup>1</sup> 姚韵倩<sup>1</sup> 廖娜莹<sup>1</sup> 李环<sup>1</sup> 刘慧<sup>1</sup> 余国攀<sup>1</sup> 刘启发<sup>1</sup> 张钰<sup>1</sup> 史鹏程<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨成人核心结合因子急性髓系白血病(core-binding factor acute myeloid leukemia, CBF-AML)的遗传异质性及预后因素。方法:回顾性分析 271 例成人新诊断 CBF-AML 患者的临床资料,包括 188 例 t(8;21) AML 患者和 83 例 inv(16)/t(16;16) AML 患者。比较 2 组患者间分子遗传学差异,采用 log-rank 检验和 Cox 回归模型分析影响患者生存和复发的因素。结果:t(8;21) AML 患者性染色体缺失(33.6% vs 1.5%,  $P < 0.001$ )、CD19(58.9% vs 6.8%,  $P < 0.001$ )和 CD56 表达(63.8% vs 1.7%,  $P < 0.001$ )明显高于 inv(16)/t(16;16) AML 患者。+22 在 inv(16)/t(16;16) AML 患者中明显高于 t(8;21) AML 患者(13.6% vs 0.7%,  $P < 0.001$ )。KIT 突变(51.8% vs 28.3%,  $P = 0.010$ )、EZH2 突变(18.8% vs 4.3%,  $P = 0.022$ )在 t(8;21) AML 患者中的发生率明显高于 inv(16)/t(16;16) AML 患者。FLT3 突变(34.8% vs 12.9%,  $P = 0.003$ )和 WT1 突变(15.2% vs 4.7%,  $P = 0.044$ )在 inv(16)/t(16;16) AML 患者中的发生率明显高于 t(8;21) AML 患者。对于 t(8;21) AML 患者,KIT D816 突变是影响总生存的独立危险因素( $P = 0.050$ ),而异基因造血干细胞移植是影响总生存的独立保护因素( $P = 0.029$ )。初诊时骨髓髓原细胞数( $P = 0.043$ )、CD19 不表达( $P = 0.008$ )是影响无事件生存的独立危险因素。KIT D816 突变( $P = 0.014$ )、CD19 不表达( $P = 0.036$ )是影响累计复发率的独立危险因素。对于 inv(16)/t(16;16) AML 患者,髓外浸润是影响无事件生存的独立危险因素( $P = 0.023$ ),异基因造血干细胞移植是影响累计复发率( $P = 0.037$ )和无事件生存( $P = 0.015$ )的独立保护因素。结论:成人 t(8;21)和 inv(16)/t(16;16) AML 患者具有显著的遗传学异质性。

**[关键词]** 成人核心结合因子相关急性髓系白血病;t(8;21);inv(16)/t(16;16);异质性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.007

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

## Genetic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication

JIA Xi YAO Yunqian LIAO Naying LI Huan LIU Hui YU Guopan  
LIU Qifa ZHANG Yu SHI Pengcheng

(Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

Corresponding author: SHI Pengcheng, E-mail: shpch283@163.com

**Abstract Objective:** To explore the genetic heterogeneity and prognostic factors in adult core-binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). **Methods:** The clinical data of 271 newly diagnosed adult CBF-AML were retrospectively analyzed, including 188 patients with t(8; 21) AML and 83 patients with inv(16)/t(16; 16) AML. Chi-square test was used to compare the difference of molecular genetic between t(8; 21) AML and inv(16)/t(16; 16) AML. Log-rank test and Cox regression model were used to analyze the impact of clinical factors and gene mutations on survival and relapse in CBF-AML. **Results:** Sex chromosome deletion, CD19 expression, and CD56 expression were more common in t(8; 21) AML(33.6% vs 1.5%,  $P < 0.001$ ; 58.9% vs 6.8%,  $P < 0.001$ ; 63.8% vs 1.7%,  $P < 0.001$ ), while trisomy 22 was more common in inv(16)/t(16; 16) AML(13.6% vs 0.7%,  $P < 0.001$ ). The incidences of KIT and EZH2 mutations in t(8; 21) AML were significantly higher than those in inv(16)/t(16; 16) AML(51.8% vs 28.3%,  $P = 0.010$ ; 18.8% vs 4.3%,  $P = 0.022$ ). The incidences of FLT3 and WT1 mutations were significantly higher in inv(16)/t(16; 16) AML than those in t(8; 21) AML (34.8% vs 12.9%,  $P = 0.003$ ; 15.2% vs 4.7%,  $P = 0.044$ ). For t(8; 21) AML patients, KIT D816 was an independent risk factor for overall survival( $P = 0.050$ ) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was an independent protective factor for overall survival( $P = 0.029$ ). Higher bone marrow blasts and CD19 negative

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82370152);广东省自然科学基金(No:2020A1515010406)

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院血液科(广州,510515)

通信作者:史鹏程,E-mail:shpch283@163.com

were independent risk factors for event-free survival( $P=0.043$ ;  $P=0.008$ ). *KIT D816* and *CD19* negative were independent risk factors for cumulative incidence of relapse( $P=0.014$ ;  $P=0.036$ ). For *inv(16)/t(16; 6)* AML patients, extramedullary involvement was the independent risk factor for event-free survival( $P=0.023$ ) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was the independent protective factor for cumulative incidence of relapse( $P=0.037$ ) and event-free survival( $P=0.015$ ). **Conclusion:** *t(8; 21)* and *inv(16)/t(16; 16)* AML are heterogeneous in clinical characteristics, cytogenetics, gene mutation profile, and prognostic factors.

**Key words** core-binding factor acute myeloid leukemia; *t(8; 21)*; *inv(16)/t(16; 16)*; heterogeneity

核心结合因子相关急性髓系白血病(core-binding factor acute myeloid leukemia, CBF-AML)包括 *t(8; 21)* AML 和 *inv(16)/t(16; 16)* AML,占成人 AML 的 10%~15%。*t(8; 21)* (*q22; q22*) 和 *inv(16)* (*p13q22*)/*t(16; 16)* (*p13; q22*) 染色体易位分别形成 *RUNX1-RUNX1T1* 和 *CBF $\beta$ -MYH11* 融合基因,但它们本身不足以导致白血病的发生、发展,需要伴随突变的二次打击,如 *KIT*、*RAS* 等酪氨酸激酶信号通路突变<sup>[1-2]</sup>。随着细胞分子生物学技术的发展,尤其是二代测序的广泛应用,越来越多的伴随突变和遗传学异常在 CBF-AML 中被发现,但是其预后意义尚不明确<sup>[3-5]</sup>。国内关于成人 CBF-AML 的研究报道样本量偏少,患者治疗方案不够统一,二代测序涵盖的靶基因较少,不能全面勾勒 CBF-AML 患者的基因突变谱及其预后意义。本研究回顾性分析我院 271 例接受统一方案治疗的成人 CBF-AML 患者的临床数据并基于 173 种髓系白血病相关突变基因的二代测序资料,探讨成人 CBF-AML 患者的遗传学差异及其对预后的影响,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2010 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日南方医科大学南方医院收治的 271 例 CBF-AML 患者,诊断均符合 WHO 诊断标准。所有患者均同意使用这些医疗记录且研究中的患者本人或授权亲属均签署了同意科学研究的知情同意书。所有存活患者的最后一次随访终点为 2023 年 6 月 30 日。

### 1.2 检测方法

**1.2.1 MICM 分型** 完善骨髓细胞形态学、流式细胞术免疫分型、染色体核型分析和荧光原位杂交,59 种融合基因筛查和 PCR 方法检测的融合转录本水平。

**1.2.2 二代测序** 利用 Ion Torrent PGM/Illumina 测序仪采用靶向扩增子法对获得足够数量基因组 DNA 的样本进行 173 个髓系白血病相关基因靶向高通量基因测序。测序结果使用 Ion Torrent PGM 仪器自带的软件和插件进行初步分析并记录各基因突变情况。

### 1.3 治疗方案

按照南方医科大学南方医院临床路径执行<sup>[6]</sup>。

诱导治疗方案为“3+7”方案:去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷(去甲氧柔红霉素 12 mg/m<sup>2</sup> d1~3,阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1~7)。首次巩固治疗为“3+3”方案:去甲氧柔红霉素联合中剂量阿糖胞苷(去甲氧柔红霉素 12 mg/m<sup>2</sup> d1~3,阿糖胞苷 2 g/m<sup>2</sup> 每 12 h d1~3)。2~4 个周期巩固治疗为中剂量阿糖胞苷(2 g/m<sup>2</sup> 每 12 h d1~3)。异基因造血干细胞移植或自体造血干细胞移植根据微小残留病水平、供者可及性及患者意愿进行。对于自体造血干细胞移植,4 个疗程化疗后用 EA(依托泊苷加阿糖胞苷)和粒细胞集落刺激因子动员采集外周血干细胞。异基因造血干细胞移植按照中国异基因造血干细胞移植指南进行<sup>[7]</sup>。

### 1.4 疗效及预后分析指标定义

完全缓解(complete remission, CR)及复发的定义同文献报道<sup>[8]</sup>。预后分析指标包括总生存时间(overall survival, OS)、无事件生存时间(event-free survival, EFS)和累计复发率(cumulative incidence of relapse, CIR)。OS 定义为从疾病诊断至死亡或末次随访时间。EFS 定义为从患者化疗开始后达到疾病复发、患者死亡或末次随访日期。基因突变阳性定义为突变比例 $\geq 1\%$ 。

### 1.5 统计学处理

所有数据分析采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.1 软件。计量资料若符合正态分布以  $\bar{X} \pm S$  表示,不符合正态分布则以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,计数资料以例(%)表示。各组间变量的比较:分类变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,连续变量若符合正态分布及方差齐性则使用 *t* 检验,否则使用 Mann-Whitney *U* 检验。OS 和 EFS 采用 Kaplan-Meier 法计算,并采用 log-rank 检验进行比较。CIR 采用竞争风险模型分析及 Fine-Gray 检验,非复发死亡为计算复发的竞争风险。采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。单因素分析  $P < 0.1$  的协变量进一步纳入多因素 Cox 回归模型。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征

本研究共纳入 271 例 CBF-AML 患者,包括 188 例 *t(8; 21)* AML 患者和 83 例 *inv(16)/t(16; 16)* AML 患者。初诊时白细胞计数、骨髓原始细

胞比例在 inv(16)/t(16;16)患者中明显高于 t(8;21) AML 患者 ( $50.00 \times 10^9/L$  vs  $10.80 \times 10^9/L$ ,  $P < 0.001$ ; 55.44% vs 43.00%,  $P = 0.003$ ), 2 组间中位年龄、性别分布、AML 类型差异无统计学意

义。24 例(8.9%)CBF-AML 患者出现髓外侵犯, 其中 t(8;21)患者和 inv(16)/t(16;16)患者分别为 19 例(10.1%)和 5 例(6.0%), 2 组差异无统计学意义( $P = 0.276$ )。所有患者的临床特征见表 1。

表 1 CBF-AML 患者的临床特征

临床特征	所有患者 (271 例)	t(8;21) AML (188 例)	inv(16)/t(16;16) AML (83 例)	P
年龄/岁	34(26,45)	34(24,45)	34(27,46)	0.345
男:女/例	165:106	108:80	57:26	0.081
AML 类型/例(%)				0.674
原发 AML	263(97.0)	183(97.3)	80(96.4)	
继发 AML	8(3.0)	5(2.7)	3(3.6)	
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	15.42(7.13,37.91)	10.80(5.00,23.27)	50.00(22.38,103.60)	<0.001
骨髓原始细胞/%	46.91(30.50,64.00)	43.00(29.38,59.13)	55.44(38.00,70.00)	0.003
CD19 表达/例(%)	87(43.5)	83(58.9)	4(6.8)	<0.001
CD33 表达/例(%)	168(84.0)	114(80.9)	54(91.5)	0.060
CD56 表达/例(%)	91(45.5)	90(63.8)	1(1.7)	<0.001
髓外浸润/例(%)	24(8.9)	19(10.1)	5(6.0)	0.276
附加染色体异常/例(%)	89(42.6)	68(47.6)	21(31.8)	0.032
X/Y 性染色体缺失	49(23.4)	48(33.6)	1(1.5)	<0.001
+8 染色体三体	5(2.4)	2(1.4)	3(4.5)	0.186
+22 染色体三体	10(4.8)	1(0.7)	9(13.6)	<0.001
9q/-9 染色体缺失	7(3.3)	7(4.9)	0	0.020
7q/-7 染色体缺失	10(4.8)	8(5.6)	2(3.0)	0.401
复杂核型	13(6.2)	8(5.6)	5(7.6)	0.587
分子遗传学异常/例(%)				
TET2 突变	61(46.6)	42(49.4)	19(41.3)	0.375
KIT 突变	57(43.5)	44(51.8)	13(28.3)	0.010
KIT exon 8 突变	5(3.8)	3(3.5)	2(4.3)	0.817
KIT exon 17 突变	50(38.2)	40(47.1)	10(21.7)	0.004
FLT3 突变	27(20.6)	11(12.9)	16(34.8)	0.003
FLT3-ITD 突变	12(9.2)	6(7.1)	6(13.0)	0.267
FLT3-TKD 突变	12(9.2)	5(5.9)	7(15.2)	0.085
ASXL1 突变	19(14.6)	12(14.1)	7(15.6)	0.825
EZH2 突变	18(13.7)	16(18.8)	2(4.3)	0.022
NRAS 突变	17(13.0)	7(8.2)	10(21.7)	0.028
TET1 突变	15(11.5)	10(11.8)	5(10.9)	0.878
WT1 突变	11(8.4)	4(4.7)	7(15.2)	0.044
缓解后治疗方式/例(%)				
化疗	88(34.0)	61(34.1)	27(33.8)	0.959
自体造血干细胞移植	43(16.6)	23(12.8)	20(25.0)	0.015
异基因造血干细胞移植	128(49.4)	95(53.1)	33(41.2)	0.079

2.2 免疫表型特征

在可获取免疫分型资料的 200 例患者中,87 例(43.5%)CBF-AML 患者伴有 CD19 表达,伴有 CD19 表达的患者在 t(8;21) AML 明显高于 inv(16)/t(16;16) AML (58.9% vs 6.8%,  $P <$

0.001)。伴有 CD56 表达的患者共 91 例 (45.5%),CD56 表达在 t(8;21) AML 也明显高于 inv(16)/t(16;16) AML (63.8% vs 1.7%) ( $P <$  0.001)。168 例(84.0%)患者伴有 CD33 表达,inv(16)/t(16;16) AML 患者 CD33 表达比例高于

t(8;21)患者(91.5% vs 80.9%,  $P=0.060$ )。

### 2.3 细胞遗传学特征

在可获取染色体核型的 209 例患者中,89 例(42.6%)CBF-AML 患者伴有附加染色体异常,其中 t(8;21)患者 68 例(47.9%),inv(16)/t(16;16)患者 21 例(31.8%) ( $P=0.032$ )。49 例患者(23.4%)合并性染色体缺失,t(8;21)患者中性染色体缺失明显高于 inv(16)/t(16;16)患者(33.6% vs 1.5%,  $P<0.001$ )。在 CBF-AML 患者中仅存的 7 例 del(9q)均发生于 t(8;21)患者(4.9% vs 0,  $P=0.020$ )。相较于 t(8;21)患者,inv(16)/t(16;16)患者最常见的附加染色体异常为 +22(0.7% vs 13.6%,  $P<0.001$ )。del(7q)、+8 以及  $\geq 3$  个附加染色体异常在 t(8;21) AML 患者和 inv(16)/t(16;16) AML 患者间差异无统计学意义。

### 2.4 基因突变谱

基于 131 例患者的二代测序结果,CBF-AML 患者基因突变按照功能分类,最常见的为受体酪氨酸激酶(RTK/RAS)信号通路(71.0%),其次为 DNA 甲基化(56.5%)、染色质修饰(35.9%)、转录调节(17.6%)、编码内聚复合物(8.4%)、细胞周期相关(2.3%)、剪接体(0.8%)。其中最常见基因突变为 *TET2* (46.6%),其次为 *KIT* (43.5%)、*FLT3* (20.6%)、*ASXL1* (14.6%)、*EZH2* (13.7%)、*NRAS* (13.0%)、*TET1* (11.5%)、*WT1* (8.4%)、*PDGFRB* (6.9%)。RTK/RAS 通路的基因突变在 t(8;21) AML 和 inv(16)/t(16;16)

AML 中的发生率分别为 68.2%和 76.1%,2 组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中,*KIT* 突变在 t(8;21) AML 的发生率明显高于 inv(16)/t(16;16) AML (51.8% vs 28.3%,  $P=0.010$ ),并且 *KIT* 17 号外显子突变在 t(8;21) AML 的发生率明显更高(47.1% vs 21.7%,  $P=0.004$ )。*KIT* *D816* 突变发生率在 t(8;21) AML 占比更高(29.4% vs 13.0%,  $P=0.035$ );相比 inv(16)/t(16;16) AML,*KIT* *N822* 突变发生率在 t(8;21) AML 具有增加的趋势,但差异无统计学意义(15.3% vs 6.5%,  $P=0.143$ )。inv(16)/t(16;16) AML 中 *FLT3* 突变发生率明显高于 t(8;21) AML (34.8% vs 12.9%,  $P=0.003$ );*NRAS* 突变发生率在 inv(16)/t(16;16) AML 中明显高于 t(8;21) AML (21.7% vs 8.2%,  $P=0.028$ )。染色质修饰相关基因在 2 组间差异无统计学意义(37.6% vs 32.6%),但 *EZH2* 基因突变在 t(8;21) AML 的发生率明显高于 inv(16)/t(16;16) AML (18.8% vs 4.3%,  $P=0.022$ )。编码内聚复合物(10.6% vs 4.3%,  $P=0.197$ )、转录调节(16.5% vs 19.6%,  $P=0.657$ )、DNA 甲基化(58.8% vs 52.2%,  $P=0.464$ )、细胞周期(2.4% vs 2.2%,  $P=0.948$ )、剪接体相关(0 vs 2.2%,  $P=0.147$ )基因突变的发生率在 2 组间分布均差异无统计学意义。肿瘤抑制因子 *WT1* 突变在 inv(16)/t(16;16) AML 中明显高于 t(8;21) AML (15.2% vs 4.7%,  $P=0.044$ )。见图 1。

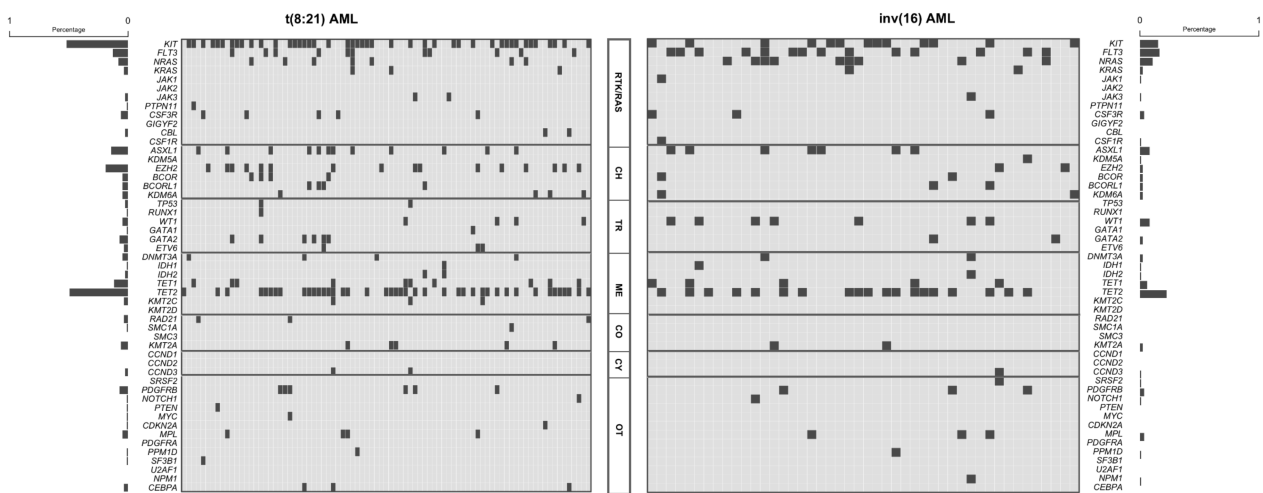


图 1 t(8;21) AML 和 inv(16)/t(16;16) AML 基因突变图谱

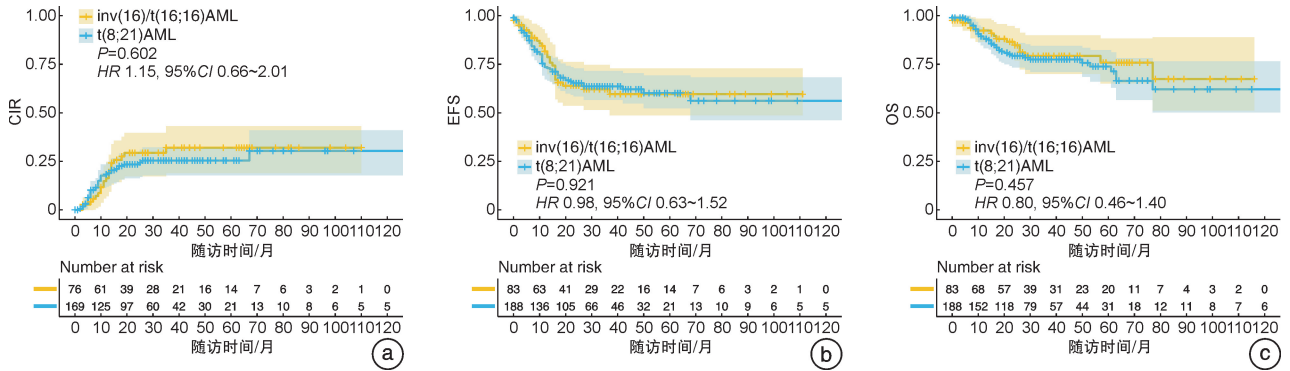
### 2.5 预后转归

共有 259 例患者完成诱导治疗,第 1 个疗程诱导治疗后达 CR 者 218 例(84.2%),其中 t(8;21) AML 患者的 CR 率明显低于 inv(16)/t(16;16) AML 患者[80.4% (95% CI 74.6% ~ 86.3%) vs 92.5% (95% CI 86.6% ~ 98.4%),  $P=0.014$ ]。

2 个疗程内达 CR 者 245 例(94.6%),分别有 169 例(94.4%)t(8;21) AML 患者和 76 例(95.0%) inv(16)/t(16;16) AML 患者达 CR1 ( $P=0.846$ )。缓解后治疗包括巩固化疗 88 例(34.0%),自体造血干细胞移植 43 例(16.6%),异基因造血干细胞移植 128 例(49.4%)。

随访时间截至 2023 年 6 月 30 日,中位随访时间 33(21,62)个月,中位生存时间未达到,CBF-AML 患者 3 年总体 OS 率为 78.0%,*t*(8;21) AML 患者与 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 患者 3 年 OS 率分别为 77.4%和 79.3%,差异无统计学意义( $P=0.761$ )。共有 56 例患者死亡,其中 32 例患者死于复发,19 例患者死于严重感染,1 例患者死于继发肿瘤,1 例患者死于 IV 度移植物抗宿主病,

3 例患者因慢性移植物抗宿主病死亡。3 年总体 EFS 率为 63.2%,*t*(8;21) AML 患者与 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 患者 3 年 EFS 率分别为 63.6%和 62.0%,差异无统计学意义( $P=0.822$ )。截至随访终点时间,共有 63 例患者复发。3 年总体 CIR 为 27.4%,*t*(8;21) AML 患者与 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 患者 3 年 CIR 分别为 25.4%和 29.3%,差异无统计学意义( $P=0.558$ )。见图 2。



a: CIR; b: EFS; c: OS。

图 2 *t*(8;21) AML 和 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 复发及生存分析

2.6 预后分析

对所有相关变量进行单因素 Cox 回归分析发现,对于 *t*(8;21) AML 患者,单因素分析显示初诊时白细胞计数增加( $P=0.021$ )、*KIT D816* 突变( $P<0.001$ )的患者 EFS 差,而异基因造血干细胞移植( $P<0.001$ )、第 1 个疗程诱导化疗后达 CR( $P=0.015$ )、3 个疗程后融合基因水平 $<0.1\%$ ( $P=0.008$ )、伴 DNA 甲基化相关基因突变( $P=0.042$ )、CD19 表达阳性( $P=0.003$ )的患者 EFS 较好。接受异基因造血干细胞移植可显著改善患者的 OS( $P<0.001$ )。不伴 *KIT D816* 突变( $P=0.003$ )、异基因造血干细胞移植( $P<0.001$ )、CD19 表达( $P=0.001$ )、第 1 个疗程诱导化疗后达 CR( $P<0.001$ )的患者 CIR 较低。对于 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 患者,初诊时髓外浸润与较差的 OS( $P=0.022$ )、CIR( $P=0.010$ )及 EFS( $P=$

0.005)相关;伴有 *FLT3-ITD* 突变患者的 OS 明显缩短( $P=0.016$ );异基因造血干细胞移植可明显降低患者的 CIR( $P=0.028$ ),改善 OS( $P<0.001$ )和 EFS( $P=0.005$ )。

将单因素分析  $P<0.1$  的变量进一步纳入多因素 Cox 回归模型分析显示,对于 *t*(8;21) AML 患者,*KIT D816* 突变是影响 OS 的独立危险因素( $P=0.050$ ),而异基因造血干细胞移植是影响 OS 的独立保护因素( $P=0.029$ );初诊时骨髓高原始细胞数( $P=0.043$ )、CD19 不表达( $P=0.008$ )是影响 EFS 的独立危险因素;*KIT D816* 突变( $P=0.014$ )、CD19 不表达( $P=0.036$ )是影响 CIR 的独立危险因素(表 2)。对于 *inv*(16)/*t*(16;16) AML 患者,髓外浸润是影响 EFS 的独立危险因素( $P=0.023$ ),异基因造血干细胞移植是影响 CIR( $P=0.037$ )和 EFS( $P=0.015$ )的独立保护因素(表 3)。

表 2 *t*(8;21) AML 患者预后多因素分析

相关因素	OS		CIR		EFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
白细胞计数 $\geq 15.42 \times 10^9/L$	—	—	—	—	2.85(0.05~5.67)	0.290
骨髓原始细胞 $\geq 46.91\%$	2.30(0.89~5.98)	0.085	—	—	2.57(1.05~3.56)	0.043
<i>KIT D816</i> 突变	2.56(1.00~6.61)	0.050	5.75(1.43~23.15)	0.014	1.01(0.08~13.19)	0.994
CD19 表达	—	—	0.33(0.11~0.93)	0.036	0.15(0.03~0.62)	0.008
2 个疗程后达 CR	2.64(0.83~8.33)	0.098	1.69(0.30~9.54)	0.552	0.01(0~2.78)	0.112
3 个疗程后融合基因水平 $<0.1\%$	—	—	0.33(0.08~1.40)	0.132	0.48(0~24.316)	0.714
异基因造血干细胞移植	0.35(0.14~0.90)	0.029	0.64(0.12~3.42)	0.601	0.15(0.01~1.78)	0.131

表3 *inv(16)/t(16;16)* AML患者预后多因素分析

相关因素	OS		CIR		EFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
白细胞计数 $\geq 15.42 \times 10^9/L$	—	—	3.68(0.83~16.45)	0.088	—	—
髓外浸润	0.88(0.35~2.46)	0.989	2.62(0.73~9.43)	0.141	3.52(1.19~10.44)	0.023
<i>FLT3-ITD</i> 突变	2.37(0.48~11.76)	0.290	—	—	—	—
3个疗程后融合基因水平 $< 0.1\%$	0.48(0.12~1.96)	0.310	—	—	—	—
异基因造血干细胞移植	0.38(0.09~1.55)	0.178	0.37(0.15~0.94)	0.037	0.38(0.18~0.83)	0.015

### 3 讨论

CBF-AML 具有独特的免疫表型<sup>[9]</sup>,如表达 B 细胞表面抗原 CD19,异常表达 CD56。与既往研究报道一致<sup>[10-11]</sup>,本研究发现 CD19 和 CD56 表达在 *t(8;21)* AML 患者中居多,而 CD33 表达多见于 *inv(16)/t(16;16)* AML 患者。有研究报道 CD19 不表达或者 CD56 表达的 *t(8;21)* AML 患者 CR 率低,复发率高,无复发生存时间短<sup>[12-13]</sup>。本研究同样证实 CD19 不表达是 *t(8;21)* AML 患者 EFS 和 CIR 的独立危险因素。我们最近的研究表明,CD19 表达联合微小残留病可以优化 *t(8;21)* AML 患者首次缓解后的治疗选择。

CBF-AML 常伴有附加染色体异常。与既往研究报道一致<sup>[5,14]</sup>,本研究发现性染色体缺失多见于 *t(8;21)* AML 患者,而 +22 多见于 *inv(16)/t(16;16)* AML 患者。关于附加染色体异常与 CBF-AML 患者预后的关系尚存在争议。有研究认为性染色体缺失与 *t(8;21)* AML 患者的不良预后相关<sup>[15]</sup>,也有研究得出相反的结论<sup>[16]</sup>。本研究单因素及多因素分析未发现附加染色体异常与生存和复发具有相关性。这可能与不同研究中患者治疗方案不同有关,如是否接受异基因造血干细胞移植及联合靶向药物治疗。

研究证实 *RUNX1-RUNX1T1* 和 *CBF $\beta$ -MYH11* 融合基因本身均不足以引起白血病转化,仅引起“前白血病状态”,CBF-AML 临床发病尚有赖于伴随基因突变的“二次打击”<sup>[1,17]</sup>。包括酪氨酸激酶信号通路(如 *KIT*、*FLT3*、*NRAS*、*KRAS*),DNA 甲基化(*TET2*、*IDH1*、*IDH2*),染色质修饰(如 *ASXL1*、*ASXL2*、*EZH2*、*BCORL1*),编码内聚复合体(如 *RAD21*、*SMC1A*)和剪接体(如 *SF3B1*、*SRSF2*)等的基因突变<sup>[18-19]</sup>。国外研究报道 DNA 甲基化、染色质修饰、编码内聚复合体相关的基因突变在 *t(8;21)* AML 中较常见,而在 *inv(16)/t(16;16)* AML 中较少见<sup>[2,20]</sup>。本研究未发现类似的差异,这可能与测序深度和靶基因数目不同有关。但本研究发现 *t(8;21)* AML 患者 RTK/RAS 信号通路 *KIT* 突变比例明显高于 *inv(16)/t(16;16)* AML,而 *FLT3*、*NRAS* 突变在 *inv(16)/t(16;16)* AML 中更常见。Duployez 等<sup>[18]</sup>报道 *FLT3-*

*ITD* 突变在 *t(8;21)* AML 多于 *inv(16)/t(16;16)* AML,而 *FLT3-TKD* 突变在 *inv(16)/t(16;16)* AML 多于 *t(8;21)* AML,本研究结果显示 *FLT3-ITD* 和 *TKD* 突变患者发生率在 2 组间差异无统计学意义。本研究发现染色质修饰相关基因 *EZH2* 突变、肿瘤抑制因子 *WT1* 突变在 *inv(16)/t(16;16)* AML 的发生率显著高于 *t(8;21)* AML,其预后意义有待于进一步阐明。

*KIT* 突变在 CBF-AML 中的预后意义尚存在争议<sup>[21-23]</sup>。ELN-2022 指南仍未将 *KIT* 突变纳入 CBF-AML 的危险分层体系。中国 AML 指南将伴有 *KIT D816V* 突变的 CBF-AML 归类于预后中等组<sup>[24]</sup>。Ishikawa 等<sup>[25]</sup>的前瞻性临床研究结果显示,*KIT* 第 17 外显子突变是 *t(8;21)* AML 患者无复发生存的独立不良预后因素;也有研究认为只有 *KIT D816* 突变与 *t(8;21)* AML 预后密切相关<sup>[26]</sup>。Ishikawa 等<sup>[27]</sup>研究发现与 *t(8;21)* AML 患者相比,*inv(16)/t(16;16)* AML 患者中伴有 *KIT* 第 17 号外显子突变的临床意义较小。本研究结果表明,*KIT D816* 突变是影响 *t(8;21)* AML 患者 CIR 与 OS 的独立预后因素。而对于 *inv(16)/t(16;16)* AML 患者,*KIT* 突变在单因素及多因素分析中与生存和复发预后均无明显关系。

Schessl 等<sup>[28]</sup>和 Kim 等<sup>[29]</sup>的动物实验研究证实,*FLT3-ITD* 协同 *RUNX1-RUNX1T1* 和 *CBF $\beta$ -MYH11* 融合基因促进白血病的发生、发展,但 *FLT3-ITD* 突变在 CBF-AML 的预后意义尚不明确。Paschka 等<sup>[30]</sup>研究发现在 *inv(16)/t(16;16)* AML 患者中,*FLT3* 突变( $HR=2.56, P=0.006$ )是影响 OS 的危险因素。Kayser 等<sup>[31]</sup>研究发现,*FLT3-ITD* 突变 CBF-AML 患者的生存差于不伴有 *FLT3-ITD* 突变的患者,但伴有 +22 的 *inv(16)/t(16;16)* AML 患者的生存不受 *FLT3-ITD* 突变影响。本研究未发现 *FLT3-ITD* 突变在 CBF-AML 患者中与预后相关。*FLT3* 抑制剂在伴有 *FLT3-ITD* 突变 AML 中的治疗价值已被广泛接受,但其在 *FLT3-ITD* 突变 CBF-AML 中的应用值得进一步研究。

综上所述,*t(8;21)*和 *inv(16)/t(16;16)* AML 在临床特征、分子遗传学及预后因素上存在明显的

异质性。针对发病机制的异质性,有助于探索新的治疗方案,包括联合小分子药物治疗,以改善 CBF-AML 患者的预后。本研究为单中心、回顾性、非随机研究,有必要进行样本量更大的随机对照临床试验,验证上述因素的预后意义,以进一步优化 CBF-AML 的个体化治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Al-Harbi S, Aljurf M, Mohty M, et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 229-238.
- [2] Jahn N, Terzer T, Sträng E, et al. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(24): 6342-6352.
- [3] Cher CY, Leung GM, Au CH, et al. Next-generation sequencing with a myeloid gene panel in core-binding factor AML showed KIT activation loop and TET2 mutations predictive of outcome[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(7): e442.
- [4] Park S, Choi H, Kim HJ, et al. Genome-wide genotype-based risk model for survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(6): 955-965.
- [5] Mosna F, Papayannidis C, Martinelli G, et al. Complex karyotype, older age, and reduced first-line dose intensity determine poor survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients with long-term follow-up[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(6): 515-523.
- [6] Yu S, Lin T, Nie D, et al. Dynamic assessment of measurable residual disease in favorable-risk acute myeloid leukemia in first remission, treatment, and outcomes[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(12): 195.
- [7] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33.
- [8] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1345-1377.
- [9] Shang L, Chen X, Liu Y, et al. The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(1): 23-31.
- [10] Walter K, Cockerill PN, Barlow R, et al. Aberrant expression of CD19 in AML with t(8;21) involves a poised chromatin structure and PAX5[J]. *Oncogene*, 2010, 29(20): 2927-2937.
- [11] Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, et al. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21)[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9): 1021-1026.
- [12] Wang B, Yang B, Ling Y, et al. Role of CD19 and specific KIT-D816 on risk stratification refinement in t(8;21) acute myeloid leukemia induced with different cytarabine intensities[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1091-1102.
- [13] Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, et al. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(3): 372-376.
- [14] Hsiao HH, Liu YC, Wang HC, et al. Additional chromosomal abnormalities in core-binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 17028-17033.
- [15] Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3741-3750.
- [16] Krauth MT, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1449-1458.
- [17] Wang YY, Zhao LJ, Wu CF, et al. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(6): 2450-2455.
- [18] 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.
- [19] Opatz S, Bamopoulos SA, Metzeler KH, et al. The clinical mutator of core binding factor leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(6): 1553-1562.
- [20] 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.
- [21] 吴天梅, 薛胜利, 李正, 等. KIT 及其他克隆性基因突变对核心结合因子相关急性髓系白血病的预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 646-653.
- [22] Ayatollahi H, Shajiei A, Sadeghian MH, et al. Prognostic Importance of C-KIT Mutations in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(1): 1-7.

- [23] 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.
- [24] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [25] Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFβ-MYH11[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 66-75.
- [26] 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.
- [27] Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFβ-MYH11[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 66-75.
- [28] Schessl C, Rawat VP, Cusan M, et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2159-2168.
- [29] Kim HG, Kojima K, Swindle CS, et al. FLT3-ITD cooperates with inv(16) to promote progression to acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1567-1574.
- [30] 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.
- [31] Kayser S, Kramer M, Martínez-Cuadrón D, et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and FLT3-ITD: results from an international collaborative study [J]. *Haematologica*, 2022, 107(4): 836-843.

(收稿日期:2024-03-19)

(上接第317页)

- [39] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1020-1029.
- [40] Voruz S, Blum S, De Leval L, et al. Daratumumab and venetoclax in combination with chemotherapy provide sustained molecular remission in relapsed/refractory CD19, CD20, and CD22 negative acute B lymphoblastic leukemia with KMT2A-AFF1 transcript [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 92.
- [41] Bai H, Zhang S Q, Lei H, et al. Menin-MLL protein-protein interaction inhibitors: a patent review (2014-2021) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(5): 507-522.
- [42] Krivtsov AV, Evans K, Gadrey JY, et al. A Menin-MLL Inhibitor Induces Specific Chromatin Changes and Eradicates Disease in Models of MLL-Rearranged Leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(6): 660-673. e11.
- [43] Dinardo KW, Leblanc TW, Chen H. Novel agents and regimens in acute myeloid leukemia: latest updates from 2022 ASH Annual Meeting [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 17.
- [44] Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1805.
- [45] Song Y, Chen S, Liu C, et al. Chemo-free maintenance therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1051305.
- [46] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab for newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, single-centre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12): e878-e885.
- [47] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3711-3719.
- [48] Hoelzer D. Chemotherapy-free treatment—a new era in acute lymphoblastic leukemia? [J]. *Mass Medical Soc*, 2020, 383(17): 1673-1674.
- [49] 王迎. 抗体治疗急性淋巴细胞白血病的临床应用 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3): 155-158.

(收稿日期:2024-03-19)