

本文引用格式:李思成,冯玉虎.RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病M2型预后的影响因素分析[J].安徽医学,2023,44(5):577-581.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.019

## RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病M2型预后的影响因素分析

李思成 冯玉虎

**[摘要]** 目的 分析影响RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性的急性髓系白血病M2型(AML-M2)患者的预后因素。方法 回顾性分析阜阳市人民医院2016年10月至2022年8月收治102例AML-M2患者临床资料,将其中64例RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性患者设为阳性组,将38例RUNX1-RUNX1T1融合基因阴性患者设为阴性组,比较两组临床资料。采用Kaplan-Meier法,log-rank检验分析出对RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性患者总生存时间(OS)、无复发生存时间(RFS)有影响的因素,并应用Cox回归模型进一步分析影响预后的相关因素。结果 在RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性的AML-M2患者预后因素分析中,单因素结果显示,CD19阳性、诱导治疗后MRD下降 $>3$ 个对数级、治疗后融合基因转阴是影响患者OS预后良好的因素( $P<0.05$ ),诱导治疗后MRD下降 $>3$ 个对数级、融合基因转阴是影响患者RFS预后良好的因素( $P<0.05$ );而白细胞 $\geq 20 \times 10^9/L$ 、C-Kit D816突变是影响患者OS和RFS预后不良的因素( $P<0.05$ )。多因素生存分析显示,白细胞计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 、C-Kit D816突变、MRD下降 $>3$ 个对数级、融合基因转阴是影响患者OS的影响因素;C-Kit D816突变、融合基因转阴是影响患者RFS的影响因素。结论 白细胞计数、C-Kit D816突变、MRD下降 $>3$ 个对数级、融合基因转阴是影响RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML-M2患者预后的因素。

**[关键词]** RUNX1-RUNX1T1融合基因;急性髓系白血病M2型;预后因素;长期生存

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.019

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) M2型(简称AML-M2)是AML骨髓细胞形态学分型的一个亚型,t(8;21)(q22;q22)染色体是AML最常见的染色体染易位类型之一,易位产生的RUNX1-RUNX1T1融合基因是由来自21号染色体的RUNX1基因和来自8染色体的RUNX1T1基因组成,RUNX1-RUNX1T1融合基因常见于AML-M2<sup>[1]</sup>。该类型患者通常被认为预后良好,长期生存率可达50%<sup>[2]</sup>。但有研究<sup>[2-3]</sup>显示,该类型患者预后并不好,有30%~50%患者复发。目前关于影响RUNX1-RUNX1T1阳性AML-M2患者预后的影响因素研究报道较少,为此,本文回顾性分析102例AML-M2成人患者的临床资料,探讨影响RUNX1-RUNX1T1阳性AML-M2患者的预后的影响因素,旨在为RUNX1-RUNX1T1阳性AML-M2患者的治疗和预后评估提供参考依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年10月至2022年8月收治的102例AML-M2成人患者临床资料,依据RUNX1-RUNX1T1融合基因阳/阴性,将其中64例

RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性患者设为阳性组,将38例RUNX1-RUNX1T1融合基因阴性患者设为阴性组。阳性组中男性26例,女性38例,年龄16~73岁,中位年龄42.25岁;阴性组中男性18例,女性20例,年龄22~75岁,中位年龄45.03岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:①所有入组病例均符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[4]</sup>中AML-M2诊断标准,M2型经过骨髓细胞形态学(FAB分型)、流式细胞仪检测免疫分型、染色体核型、基因突变、融合基因确诊;②患者接受治疗2个或2个以上的疗程。排除标准:①非初治的AML-M2;②合并严重的重要脏器基础疾病且危及生命无法耐受化疗者;③未完成诱导化疗的患者。

1.2 方法 比较两组患者的临床资料,主要包括年龄、性别、初诊时白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数、骨髓原始细胞比例、免疫表型(CD19、CD56)、染色体核型、基因突变等,并收集患者治疗后疗效、RUNX1-RUNX1T1融合基因定量值等资料,随访生存时间及复发情况,生存分析用Kaplan-Meier法,log-rank检验预后指标,多因素分析应用Cox回归模型。

1.2.1 治疗方法 两组患者均按以下治疗方案进行

治疗:诱导化疗选择蒽环类药物联合阿糖胞苷方案治疗,达到完全缓解的患者给予中大剂量的阿糖胞苷巩固治疗,应用腰穿+三联鞘注(甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松)预防中枢神经系统白血病。有合适配型的年轻患者在第 1 次缓解或第 2 次缓解后进行异基因造血干细胞移植。

1.2.2 疗效评价随访 对患者治疗间歇期骨髓抑制期、骨髓恢复期进行疗效评价,按照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[4]</sup>分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、未缓解(non-remission,NR)及复发。通过电话随访患者生存时间,随访截止时间为 2022 年 8 月 31 日,总生存(overall survival,OS)时间为自确诊日起至患者死亡或随访截止日期;无复发生存(disease free survival,RFS)时间为 CR 至疾病复发

或在 CR 期内死亡时间。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 对所获数据进行统计分析,符合正态分布的计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本  $t$  检验。计数数据用例或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 阳性组患者血小板计数明显低于阴性组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),阳性组 CD19 阳性率、C-Kit D816 突变率高于阴性组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组 LDH 和 HBDH 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组 LDH 及 HBDH 水平均高于正常水平。见表 1。

表 1 两组 AML-M2 患者临床资料比较

| 指标                        | 阳性组( $n=64$ )      | 阴性组( $n=38$ )      | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| 男/女(例)                    | 26/38              | 18/20              | 0.442        | 0.506 |
| 年龄(岁)                     | 42.25 $\pm$ 2.38   | 45.03 $\pm$ 2.68   | -1.896       | 0.063 |
| WBC( $\times 10^9/L$ )    | 17.50 $\pm$ 2.23   | 22.51 $\pm$ 4.85   | -0.941       | 0.346 |
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | 1.87 $\pm$ 0.12    | 2.27 $\pm$ 0.17    | -1.985       | 0.056 |
| Hb(g/L)                   | 65.58 $\pm$ 3.34   | 76.60 $\pm$ 4.62   | -1.889       | 0.058 |
| PLT( $\times 10^9/L$ )    | 23.54 $\pm$ 3.89   | 52.80 $\pm$ 11.83  | -2.829       | 0.026 |
| LDH(U/L)                  | 566.04 $\pm$ 48.16 | 443.79 $\pm$ 52.57 | 1.902        | 0.092 |
| HBDH(U/L)                 | 412.19 $\pm$ 37.57 | 331.63 $\pm$ 40.84 | 1.763        | 0.152 |
| FIB(U/L)                  | 3.79 $\pm$ 0.28    | 4.29 $\pm$ 0.25    | -1.532       | 0.193 |
| 骨髓原粒(%)                   | 50.91 $\pm$ 4.40   | 45.69 $\pm$ 4.09   | 1.181        | 0.390 |
| CD19 阳性(%)                | 70.31(45/64)       | 42.10(16/38)       | 7.892        | 0.005 |
| CD56 阳性(%)                | 65.63(42/64)       | 52.62(20/38)       | 1.689        | 0.194 |
| 性染色体缺失率(%)                | 34.38(22/64)       | 26.32(10/28)       | 0.719        | 0.396 |
| C-Kit 突变率(%)              | 40.63(26/64)       | 36.84(14/38)       | 0.143        | 0.705 |
| C-Kit D816 突变率(%)         | 28.13(18/64)       | 10.52(4/38)        | 5.068        | 0.024 |
| FLT-ITD 突变率(%)            | 7.81(5/64)         | 5.26(2/38)         | 0.242        | 0.622 |
| NRAS 突变率(%)               | 3.13(3/64)         | 5.26(2/38)         | 0.017        | 0.896 |
| WT1 突变率(%)                | 3.13(2/42)         | 5.26(2/38)         | 0.289        | 0.591 |

注:WBC 为白细胞,RBC 为红细胞,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板,LDH 为乳酸脱氢酶,HBDH 为羟丁酸脱氢酶,FIB 为纤维蛋白原。

2.2 两组疗效评价和预后 RUNX1-RUNX1T1 阳性组患者诱导化疗后达到 CR 者 57 例(89.1%),CR 后复发者 24 例(42.1%);RUNX1-RUNX1T1 阴性组患者诱导化疗后达到 CR 者 33 例(86.8%),CR 后复发者 18 例(54.5%)。两组患者诱导治疗后 CR 率( $\chi^2=0.113,P=0.736$ )及总体复发率( $\chi^2=1.300,P=0.254$ )差异均无统计学意义。阳性组中位生存时间 35.87 个月(2~64 个月),阴性组中位生存时间 33.15 个月(3~66 个月),两

组 1、3、5 年生存率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.3 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者预后的单因素分析 Kaplan-Meier 法分析结果显示:CD19 阳性、诱导治疗后 MRD 下降 $>3$  个对数级、治疗后融合基因转阴是影响 OS 预后良好的因素( $P<0.05$ );白细胞 $\geq 20\times 10^9/L$ ,C-Kit D816 突变是影响 OS 和 RFS 预后不良的因素( $P<0.05$ ),而诱导治疗后 MRD 下降 $>3$

表 2 两组 AML-M2 患者化疗疗效和生存分析

| 组别               | 例数 | 疗效(例) |    |    | 生存率(%) |       |       |
|------------------|----|-------|----|----|--------|-------|-------|
|                  |    | CR    | PR | NR | 1 年    | 3 年   | 5 年   |
| 阳性组              | 64 | 57    | 4  | 3  | 70.3   | 46.9  | 14.1  |
| 阴性组              | 38 | 33    | 2  | 3  | 65.8   | 47.4  | 13.2  |
| χ <sup>2</sup> 值 |    | 0.113 |    |    | 0.227  | 0.002 | 0.016 |
| P 值              |    | 0.736 |    |    | 0.634  | 0.962 | 0.898 |

注:CR 为完全缓解,PR 为部分缓解,NR 为未缓解。

个对数级、融合基因转阴是影响 RFS 预后良好的因素( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 的患者多因素

表 3 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者预后的单因素分析

| 项目                     | 例数 | OS        | P 值   | RFS       | P 值   |
|------------------------|----|-----------|-------|-----------|-------|
|                        |    | 95%CI     |       | 95%CI     |       |
| 年龄(岁)                  |    |           | 0.309 |           | 0.118 |
| <45                    | 38 | 28.9~48.4 |       | 28.1~48.5 |       |
| ≥45                    | 26 | 32.0~51.1 |       | 29.6~52.9 |       |
| 性别                     |    |           | 0.268 |           | 0.620 |
| 男                      | 28 | 24.6~46.9 |       | 24.8~51.5 |       |
| 女                      | 35 | 34.7~54.0 |       | 31.8~49.1 |       |
| 白细胞计数                  |    |           | 0.004 |           | 0.008 |
| <20×10 <sup>9</sup> /L | 41 | 36.6~56.8 |       | 6.4~8.5   |       |
| ≥20×10 <sup>9</sup> /L | 23 | 17.8~40.3 |       | 28.5~45.5 |       |
| CD19                   |    |           | 0.010 |           | 0.109 |
| 阳性                     | 34 | 43.6~64.0 |       | 21.1~40.1 |       |
| 阴性                     | 30 | 33.2~49.4 |       | 5.6~19.8  |       |
| CD56                   |    |           | 0.902 |           | 0.266 |
| 阳性                     | 41 | 32.3~52.7 |       | 33.9~57.3 |       |
| 阴性                     | 23 | 24.3~44.4 |       | 23.4~48.1 |       |
| C-Kit D816 突变          |    |           | 0.000 |           | 0.001 |
| 阳性                     | 18 | 11.5~21.7 |       | 9.6~22.1  |       |
| 阴性                     | 46 | 39.5~58.0 |       | 38.0~58.2 |       |
| 染色体核型                  |    |           | 0.279 |           | 0.603 |
| 单独 t(8;21)             | 43 | 33.9~53.7 |       | 30.5~54.1 |       |
| t(8;21) 伴性染色体缺失        | 21 | 21.6~43.1 |       | 23.7~46.4 |       |
| MRD 下降>3 个对数级          |    |           | 0.002 |           | 0.016 |
| 是                      | 44 | 41.9~60.1 |       | 36.4~56.7 |       |
| 否                      | 20 | 10.1~18.4 |       | 11.8~20.5 |       |
| 融合基因转阴                 |    |           | 0.000 |           | 0.000 |
| 是                      | 19 | 62.5~74.9 |       | 59.2~73.7 |       |
| 否                      | 45 | 19.7~35.0 |       | 17.0~25.8 |       |

注:CD19、CD56 为白细胞表面特异分化抗原,C-Kit D816 为白血病的基因突变,MRD 为微小残留病,OS 为总生存时间,RFS 为无复发生存时间。

预后分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量设为自变量[赋值:白细胞≥20×10<sup>9</sup>/L(0=<20×10<sup>9</sup>/L,1=≥20×10<sup>9</sup>/L),CD19 阳性(0=阴性,1=阳性),C-Kit D816 突变(0=阴性,1=阳性),MRD 下降是否>3 个对数级(0=否,1=是),融合基因转阴(0=未转阴,1=转阴)],以患者总生存和无复发生存作为因变量结果显示,白细胞计数≥20×10<sup>9</sup>/L、C-Kit D816 突变是 OS 独立预后不良因素,诱导治疗后 MRD 下降>3 个对数级、融合基因转阴是 OS 独立预后良好因素。C-Kit D816 突变是 RFS 独立预后不良因素,融合基因转阴是 RFS 独立预后良好因素。见表 4。

表 4 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者预后多因素分析

| 因素                          | HR 值  | 总生存         | P 值   | HR 值  | 无复发生存       | P 值   |
|-----------------------------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
|                             |       | 95%CI       |       |       | 95%CI       |       |
| 白细胞 $\geq 20 \times 10^9/L$ | 2.387 | 1.717~7.869 | 0.007 | 1.754 | 1.443~5.895 | 0.075 |
| CD19 阳性                     | 0.231 | 0.027~1.954 | 0.179 | 0.562 | 0.236~3.062 | 0.275 |
| C-Kit D816 突变               | 3.655 | 1.326~9.756 | 0.015 | 2.054 | 1.184~6.671 | 0.009 |
| MRD 下降是否 $>3$ 个对数级          | 0.148 | 0.139~1.568 | 0.006 | 0.676 | 0.153~1.665 | 0.096 |
| 融合基因转阴                      | 0.335 | 0.256~0.815 | 0.012 | 0.153 | 0.063~0.542 | 0.037 |

### 3 讨论

t(8;21)(q22;q22)染色体易位是一种常见的白血病遗传学改变,易位导致形成病理性 RUNX1-RUNX1T1 基因融合,破坏了核心结合因子的功能,干扰正常的造血分化和成熟,最终促进白血病的发生<sup>[5]</sup>。既往报道<sup>[6]</sup>认为 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML 患者预后较好。但在这几年的研究发现,此类型患者异质性较大,在 OS、RFS 方面均有差异<sup>[2-3]</sup>。本文分析影响 RUNX1-RUNX1T1 融合基因阳性 AML-M2 患者的预后因素,旨为此类患者的治疗方案制定及改善患者预后提供参考依据。

本研究资料显示,RUNX1-RUNX1T1 阳性组与阴性组患者诱导治疗后 CR 率及总体复发率比较,差异无统计学意义,两组 1、3 及 5 年生存率比较,差异均无统计学意义。表明 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者预后与 RUNX1-RUNX1T1 阴性患者预后无明显差异。此与王雪梅等<sup>[7-8]</sup>研究结果较为一致,但与美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network,NCCN)指南<sup>[6]</sup>中将 RUNX1-RUNX1T1 融合基因阳性 AML 患者分为预后良好组不一致。这可能是由于存在种群基因差异,从而使白血病细胞呈现出不同的生物学特性以及对治疗的耐受性不同<sup>[7]</sup>。因此 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者长期生存可能受到多种因素影响,如肿瘤负荷、基因突变、免疫表型、微小残留病等与 RUNX1-RUNX1T1 融合基因协同作用,掩盖了 RUNX1-RUNX1T1 融合基因的单一效应,共同影响了该型患者的预后。

本组预后分析显示,初诊时患者白细胞计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 是影响 OS 的不良因素,表明白细胞计数增高是影响 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者 OS 预后不良因素。此结果与 Schlenk 等<sup>[9]</sup>、Iriyama 等<sup>[10]</sup>发现的白细胞计数增高(WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ )是 t(8;21)AML 患者 OS 的预后不良因素较为一致。此可能是因为淤积在外周血中的白血病细胞,容易导致血栓形成、出血发生,化疗后溶解破坏的白细胞能释放大量细胞内容物如促凝物质、黏附因子等,从而导致 DIC、高尿酸血症等肿瘤溶解综合征的发生。

本研究结果还显示,C-Kit D816 突变是 OS、RFS 预后不良因素。此与 Cho 等<sup>[11]</sup>、Tarlock 等<sup>[12]</sup>的研究结果相类似。C-Kit 是一种原癌基因,可编码 III 型跨膜受体酪氨酸激酶,C-Kit 突变可协同 RUNX1-RUNX1T1 融合基因诱导白血病的发生<sup>[13]</sup>。国外一项关于对 331 例 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML 患者常见基因分析中发现,C-KIT 基因突变率最高,其次是 FLT3 突变和 NRAS 突变<sup>[14]</sup>。本研究中两组患者伴有 FLT-ITD、NRAS 及 WT1 等突变病例较少,且两组突变率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),故未纳入后续研究。

微小残留病(MRD)已广泛应用于 AML 患者的疗效评估和预测复发中。目前通过实时定量聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction,RT-PCR)检测 RUNX1-RUNX1T1 融合基因定量水平 MRD<sup>[15]</sup>,可以作为评估 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML 患者预后重要因素之一<sup>[16]</sup>。Leroy 等<sup>[17]</sup>研究发现,可将 MRD 降低 $>3$  个对数级和降低 $\leq 3$  个对数级用于区分 t(8;21)人群中低风险和高风险患者。故本研究以此为分组标准,结果显示,诱导治疗后 MRD 下降 $>3$  个对数级是 OS 的独立预后良好因素。此与国外相关研究<sup>[18-19]</sup>结果相符。白血病复发大多是分子学水平复发早于骨髓形态学复发,因此根除即便是治疗后微小的疾病残留也是必要的。具有更深层次的分子学缓解提示长期预后较好,并且治疗后 MRD 降低 $>3$  个对数级是预测复发的重要指标<sup>[20]</sup>。

本研究结果还显示,融合基因转阴是 OS 和 RFS 的独立预后良好因素,这与李川等<sup>[21]</sup>报道的 RUNX1-RUNX1T1 融合基因阴性或持续低表达的患者具有更长久的无病生存期结果相符。有研究表明,分析原因 RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML 患者中使用 RT-PCR,可以在许多接受过化疗、自体 and 同种异体骨髓移植后获得长期缓解的患者中检测到 RUNX1-RUNX1T1 转录本,这种现象可能与携带了融合基因的干细胞、单核细胞和 B 细胞的静止种群有关<sup>[22]</sup>。因此治疗后融合基因转阴提示患者复发风险较低,可获得长期生存。

综上所述,白细胞计数、C-Kit D816 突变、诱导治疗后 MRD 下降幅度及融合基因是否转阴是影响

## RUNX1-RUNX1T1 阳性 AML-M2 患者预后的影响因素。

### 参考文献

- [1] YUN J W, BAE Y K, CHO S Y, et al. Elucidation of novel therapeutic targets for acute myeloid leukemias with RUNX1-RUNX1T1 fusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(7):1717.
- [2] MARCUCCI G, MROZEK K, RUPPERT A S, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a cancer and leukemia group B study[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(24):5705-5717.
- [3] SCHNITTGER S, WEISSER M, SCHOCH C, et al. New score predicting for prognosis in PML-RARA+, AML1-ETO+, or CBFMBYH11+ acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts[J]. *Blood*, 2003,102(8):2746-2755.
- [4] 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, 2007:131433.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 王雪梅,叶远馨,杨炼,等. 四川地区 AML1-ETO 融合基因与急性髓系白血病临床特征的相关性及预后因素分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016,47(6):931-935.
- [8] LEE K W, CHOI I S, ROH E Y, et al. Adult patients with t(8;21) acute myeloid leukemia had no superior treatment outcome to those without t(8;21): a single institution's experience [J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(4):218-224.
- [9] SCHLENK R F, 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.
- [10] 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.
- [11] CHO B S, MIN G J, PARK S S, et al. Prognostic Impacts of D816V KIT Mutation and Peri-Transplant RUNX1-RUNX1T1 MRD monitoring on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(2):336.
- [12] TARLOCK K, ALONZO T A, WANG Y C, et al. Functional properties of KIT mutations are associated with differential clinical outcomes and response to targeted therapeutics in cbf acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(16): 5038-5048.
- [13] WANG Y Y, ZHAO L J, WU C F, et al. C-KIT mutation co-operates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011,108 (6):2450-2455.
- [14] CHRISTEN F, HOYER K, YOSHIDA K, et al. Genomic landscape and clonal evolution of acute myeloid leukemia with t(8;21): an international study on 331 patients[J]. *Blood*, 2019,133(10):1140-1151.
- [15] 姜艳梅,袁宏,刘新元,等. 应用实时荧光定量 RT-PCR 检测急性髓系白血病患者 aml1/eto 融合基因的临床意义分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2009,17(1):17-22.
- [16] WEISSER M, HAERLACH C, HIDDEMANN W, et al. The quality of molecular response to chemotherapy is predictive for the outcome of AML1-ETO-positive AML and is independent of pretreatment risk factors[J]. *Leukemia*, 2007, 21 (6):1177-1182.
- [17] LEROY H, DE BOTTON S, GRARDEL-DUFLOS N, et al. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t(8;21)[J]. *Leukemia*, 2005,19(3):367-372.
- [18] YIN J A, O'BRIEN M A, HILLS R K, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial[J]. *Blood*, 2012,120(14):2826-2835.
- [19] JOURDAN E, BOISSEL N, CHEVRET S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013,121(12):2213-2223.
- [20] ZHU H H, ZHANG X H, QIN Y Z, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. *Blood*, 2013,121(20):4056-4062.
- [21] 李川,梁佩淇,刘卓刚,等. AML1-ETO 融合基因转阴对急性髓系细胞白血病预后的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2018,26(19): 3106-3110.
- [22] JURLANDER J, CALIGIURI M A, RUUTU T, et al. Persistence of the AML1/ETO fusion transcript in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation for t(8;21) leukemia[J]. *Blood*, 1996,88(6):2183-2191.

(2022-09-09 收稿)

(本文编校:胡欣,蔡济寰)