

# 二代测序检测克隆性基因突变 对RUNX1-RUNX1T1阳性 急性髓系白血病的预后价值

于景秋 薛胜利 李正 王隽 王超 储小玲 撒荣 陶涛 邱桥成 吴德沛  
苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室 215006  
通信作者:薛胜利, Email: slxue@suda.edu.cn

**【摘要】** 目的 探讨基于二代测序检测技术下的克隆性基因突变对第1次完全缓解(CR<sub>1</sub>)状态下接受高剂量化疗或自体造血干细胞移植(强化巩固治疗)的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病(AML)预后的影响。**方法** 收集2011年7月至2017年8月在苏州大学附属第一医院CR<sub>1</sub>状态下接受强化巩固治疗的79例RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者的临床资料,通过Kaplan-Meier曲线、Cox回归模型分析临床因素及突变基因对患者总生存(OS)和无病生存(DFS)时间的影响。**结果** 在79例患者中,检出C-KIT、FLT3、CEBPA、DNMT3A基因突变者分别为25例(31.6%)、6例(7.6%)、8例(8.9%)、1例(1.3%),其中C-KIT exon17及C-KIT exon8突变分别为19例(24.1%)、5例(6.3%),FLT3-ITD突变为5例(6.3%)。初诊白细胞计数越高,患者的OS时间越短( $P=0.030$ ),合并C-KIT exon17突变患者的OS时间( $P=0.010$ )和DFS时间( $P=0.006$ )明显缩短,合并FLT3-ITD基因突变患者的OS时间( $P=0.048$ )和DFS时间( $P=0.071$ )缩短。多因素分析显示合并C-KIT exon17和FLT3-ITD突变均为影响患者预后的独立因素。**结论** 在接受强化巩固治疗的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者中,C-KIT exon 17、FLT3-ITD基因突变提示预后较差,这将对细化患者危险度分层、个体化治疗、评估预后有指导意义。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; RUNX1-RUNX1T1融合基因; 二代测序; 基因突变

**基金项目:**国家自然科学基金(81970138);江苏省“333工程”人才项目(BRA2018391);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016719);江苏省“六大人才高峰”(2016-WSN-123);姑苏卫生人才项目(GSWS2019007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.005

## The prognostic value of cloned genetic mutations detected by second-generation sequencing in RUNX1-RUNX1T1 positive acute myeloid leukemia patients receiving intensive consolidation therapy

Yu Jingqiu, Xue Shengli, Li Zheng, Wang Jun, Wang Chao, Chu Xiaoling, Han Rong, Tao Tao, Qiu Qiaocheng, Wu Depei

Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, NHC Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Xue Shengli, Email: slxue@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the prognostic value of clonal gene mutations detected by second-generation sequencing in patients with positive RUNX1-RUNX1T1 acute myeloid leukemia (AML) who received high-dose chemotherapy or autologous transplantation (intensive consolidation therapy) in the first complete remission (CR<sub>1</sub>) state. **Methods** 79 AML patients with positive RUNX1-RUNX1T1 who received intensive consolidation therapy in CR<sub>1</sub> state from July 2011 to August 2017 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier curve and Cox regression model were used to figure out the effect of leukocyte counts at onset and gene mutations for prognosis. **Results** C-KIT, FLT3, CEBPA and DNMT3A gene mutations were found in 25 (31.6%), 6 (7.6%), 7 (8.9%) and 1 (1.3%) patient among the population. Mutations in C-KIT exon17 and C-KIT exon8 were detected in 19 (24.1%) and 5 (6.3%)

cases, respectively, and mutations of FLT3-ITD were confirmed in 5 (6.3%) cases. The higher leukocyte counts presented at onset of leukemia, the shorter overall survival (OS) was seen in these patients ( $P=0.03$ ). Patients with C-KIT exon17 mutation had significantly shorter OS ( $P=0.01$ ) and disease free survival (DFS) ( $P=0.006$ ) compared with those without gene mutations, and patients with FLT3-ITD gene mutation got the inferior OS ( $P=0.048$ ) and DFS ( $P=0.071$ ). **Conclusion** In AML patients with positive RUNX1-RUNX1T1 receiving intensive consolidation therapy, the white blood cell counts at onset of leukemia, C-KIT mutations in exon 17, and FLT3-ITD gene mutations suggest poor prognosis, which would contribute to elaborate risk stratification, personalized treatment and predict prognosis for these patients.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; RUNX1-RUNX1T1 fusion gene; Second-generation sequencing; Genetic mutations

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970138); Jiangsu Province “333” project (BRA2018391); Jiangsu Province Medical Youth Talent Program (QNRC2016719); Jiangsu Provincial Six Talent Peaks (2016-WSN-123); Gusu Key Medical Talent Program (GSW2019007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.005

急性髓系白血病(AML)是一种常见的恶性血液病,其中RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML的发病率占AML的12%~15%<sup>[1]</sup>。RUNX1-RUNX1T1融合基因由t(8;21)(q22;q22.1)形成,此类AML多见于FAB分型中的M<sub>2</sub>型,根据美国国家综合癌症网(NCCN)(2018)指南此类AML归为低危组,诱导缓解后的巩固治疗可选择高剂量化疗或自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。近来一些大数据研究显示低危组AML选择auto-HSCT的疗效与异基因造血干细胞移植相同甚至更优<sup>[2-3]</sup>。已有研究表明伴不同基因突变的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML,其临床及实验室特征、预后不尽相同<sup>[4-5]</sup>。在本研究中,我们旨在通过分析我院接受高剂量化疗或auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者的临床特征、实验室结果及预后,评价基于二代测序(NGS)检测技术下克隆性基因突变的预后价值,以期更好地协助诊治,指导临床决策。

## 病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2011年7月至2017年8月就诊于我院血液科的初治RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者共211例。排除未接受治疗或失访患者、经治疗未达完全缓解(CR)的患者、行异基因造血干细胞移植患者、不能严格执行高剂量巩固化疗者,将其中接受高剂量巩固化疗(65例)或auto-HSCT(14例)的79例患者纳入研究。对患者初治骨髓标本进行细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子遗传学(二代测序)等检测,统计分析患者的一般临床资料、实验室检查、治疗方案、随访结果等临床资料。

2. 治疗方案:所有患者依照成人AML中国诊疗指南<sup>[6]</sup>,接受阿糖胞苷联合蒽环类药物(“3+7”方案)为基础的标准诱导化疗方案,诱导化疗达到CR后采用大剂量阿糖胞苷(3 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,6个剂量)3~4个疗程。结合患者意愿及经济状况选择性进行auto-HSCT治疗。

3. NGS检测方法:对79例初诊RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者骨髓标本提取基因组DNA,利用Ion Torrent S5 NGS测序平台(美国ThermoFisher公司)对患者49个基因(ASXL1、ASXL2、BCOR、BCORL1、BIRC3、BRAF、CALR、CBL、CDKN2A、CSF3R、CSMD1、DNMT3A、ETNK1、ETV6、EZH2、FBXW7、FLT3、GATA2、IDH1、IDH2、IL7R、JAK1、JAK2、JAK3、KIT、KRAS、MPL、MYD88、NOTCH1、NRAS、PAX5、PDGFRA、PDGFRB、PHF6、PIGA、PTEN、PTPN11、RUNX1、SETBP1、SETD2、SF3B1、SH2B3、SRSF2、STAG2、TET2、TP53、U2AF1、WT1、ZRSR2)进行靶向扩增子法深度测序,并用PCR-毛细管电泳法检测FLT3-ITD突变,Sanger测序法检测CEBPA和NPM1第12号外显子突变。

NGS扩增子测序法引物由ThermoFisher公司设计、合成;采用Ion AmpliSeq™试剂盒2.0制备文库,PCR初始模板量为12~16 ng;采用Ion library TaqMan quantitation kit对文库进行实时定量PCR检测;采用Ion 540™ OT2试剂盒进行乳液PCR和ISP富集,最后使用540芯片上机测序。

NGS测序结果由Ion Torrent S5仪器自带软件和插件进行初步分析,得到该540芯片上样率、人类基因组参考序列匹配度、整体数据量和中位测序长度等,还可获得每个标本的在靶率、平均深度、均一

度、BAM及VCF文件等数据。最后对VCF文件进行注释,并用IGV软件查看BAM文件进行确认,以排除假阳性(在靶率97%~99%,平均深度2000×,均一度94%~97%,中位测序长度195bp)。

4. 随访及定义指标:随访方式包括电话、门诊记录、医院病例登记系统等。自患者确诊之日起进行随访,随访截至2018年5月1日,总生存(OS)时间定义为从确诊日期至患者死亡或末次随访日期。无病生存(DFS)时间定义为患者化疗后达到CR至疾病复发、死亡或末次随访日期。复发定义为血液或骨髓中的原始细胞再次>0.05或在达到CR后的任何髓外部位复发。

5. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计数资料以百分率表示,采用Kaplan-Meier法描绘生存曲线。单因素分析中P<0.1的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。单因素及多因素分析均以P<0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般临床特征:接受高剂量化疗或auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者共

79例,其中男50例,女29例,中位年龄43(18~62)岁,初治中位WBC 11.71(1.23~46.70)×10<sup>9</sup>/L,初诊时患者的中位骨髓原始细胞比例为0.420(0.050~0.980),外周血原始细胞比例0.36(0.02~0.83)。初治时46例有附加染色体异常,诱导治疗下>1个疗程达到CR者7例,在第1次CR(CR<sub>1</sub>)状态下进行auto-HSCT者14例。

2. 基因突变发生情况:79例接受高剂量化疗或auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者的骨髓样本均接受基因测序。在79例患者中,C-KIT突变发生率最高,共检出25例(31.6%),突变类型主要有:C-KIT exon8(D419fs)、C-KIT exon17(D816H、D816V、D820Y、N822K),其中17号外显子突变(19例,24.1%)较8号外显子突变(5例,6.3%)发生比例高。其次为FLT3基因突变,共检出6例患者(7.6%),其中FLT3-ITD突变5例(6.3%);CEBPA突变共7例(8.9%)(图1)。

3. 预后单因素分析:我们将可能影响预后的临床因素及基因突变进行预后单因素分析(表1),其中基因突变选择突变例数较多的C-KIT exon8突变、C-KIT exon17突变、FLT3-ITD突变及CEBPA突

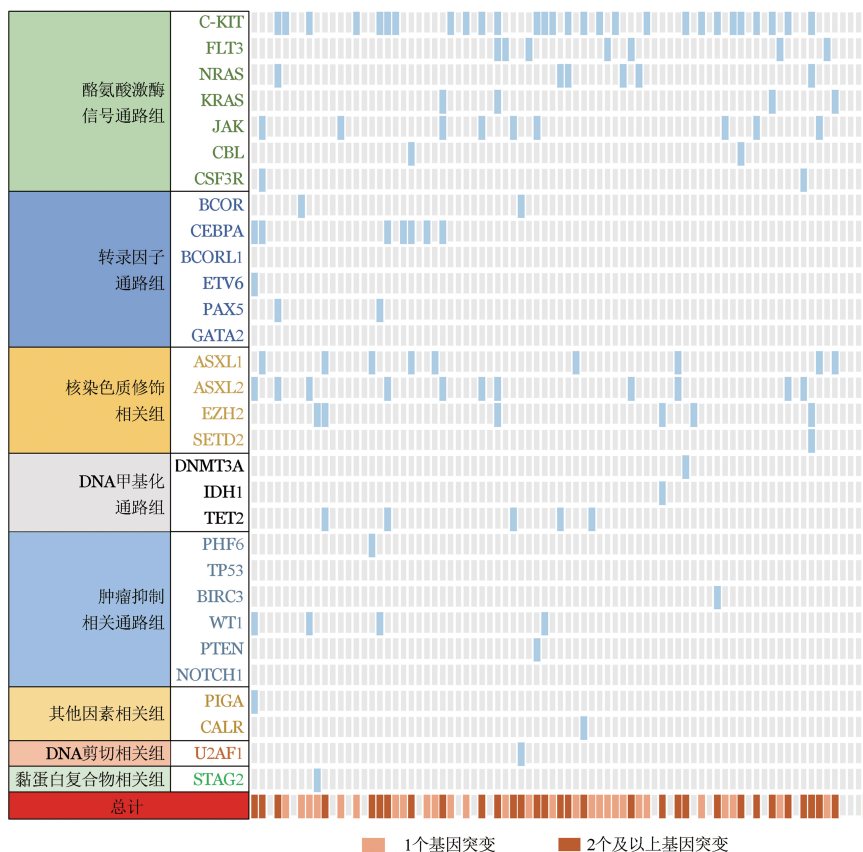


图1 接受强化巩固化疗的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病患者基因突变检出情况

变。单因素模型分析发现:初治WBC越高,患者的OS期越短( $P=0.030$ ),但与DFS无统计学相关性( $P=0.714$ ),余临床特征与OS及DFS无明显相关性。基因突变中,合并C-KIT exon17突变的患者OS及DFS明显缩短( $P=0.010, P=0.006$ ),而合并FLT3-ITD突变的患者OS较差( $P=0.048$ ),DFS差异未见统计学意义( $P=0.071$ )。合并C-KIT exon17突变及FLT3-ITD突变的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性AML患者生存曲线见图2、3。C-KIT exon17基因突变阳性患者的2年OS率为18.5%,2年DFS

率为18.3%,FLT3-ITD突变阳性患者均在半年内死亡,故未进行2年OS率及2年DFS率统计。

4. 预后多因素分析:将单因素Cox模型中 $P$ 值 $<0.1$ 的三种因素(初治WBC、是否合并C-KIT exon17突变、FLT3-ITD突变)代入多因素Cox模型中进行分析,结果显示,合并C-KIT exon17突变 [ $OR=3.381(95\% CI 1.549 \sim 7.378), P=0.002$ ];  $OR=3.533(95\% CI 1.510 \sim 6.692), P=0.002$ ], FLT3-ITD突变 [ $OR=4.343(95\% CI 1.413 \sim 13.346), P=0.010$ ];  $OR=3.947(95\% CI 1.289 \sim 12.082), P=$

表1 接受强化巩固化疗的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病患者预后单因素分析

因素	总生存			无病生存		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
男性	0.761	0.370 ~ 1.564	0.457	0.737	0.358 ~ 1.518	0.408
年龄 $\geq 45$ 岁	1.013	0.986 ~ 1.040	0.354	1.015	0.987 ~ 1.043	0.298
初诊WBC $\geq 10 \times 10^9/L$	1.890	1.003 ~ 1.054	0.030	1.006	0.976 ~ 1.036	0.714
LDH $\geq 320$ U/L	1.445	0.717 ~ 2.913	0.303	1.419	0.704 ~ 2.859	0.328
初诊骨髓原始细胞 $\geq 0.450$	1.731	0.828 ~ 3.618	0.145	1.682	0.807 ~ 3.503	0.165
初治外周血原始细胞 $\geq 0.45$	1.003	0.982 ~ 1.024	0.784	1.025	0.348 ~ 3.024	0.964
附加染色体异常	0.907	0.447 ~ 1.838	0.786	0.935	0.461 ~ 1.896	0.852
CD19阳性	0.909	0.437 ~ 1.890	0.797	0.920	0.443 ~ 1.913	0.824
C-KIT exon8突变	1.707	0.518 ~ 5.622	0.379	1.741	0.527 ~ 5.746	0.363
C-KIT exon17突变	2.531	1.247 ~ 5.138	0.010	2.672	1.318 ~ 5.417	0.006
FLT3-ITD突变	2.932	1.012 ~ 8.496	0.048	2.664	0.921 ~ 7.705	0.071
CEBPA突变	0.563	0.169 ~ 1.879	0.350	0.692	0.208 ~ 2.297	0.547

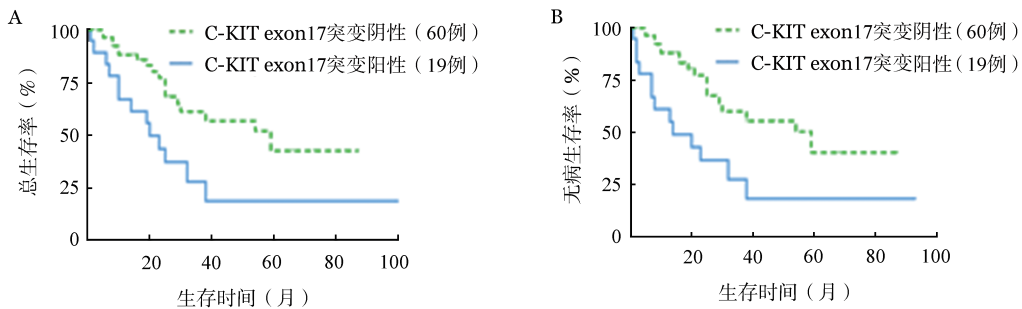


图2 伴C-KIT exon17突变的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病患者总生存(A)和无病生存(B)曲线

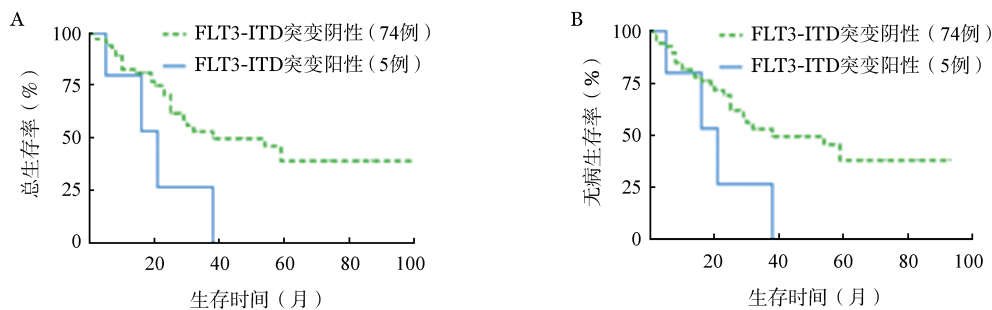


图3 伴FLT3-ITD突变的RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性急性髓系白血病患者总生存(A)和无病生存(B)曲线

0.016]均为影响RUNX1-RUNX1T1阳性AML患者OS及DFS的独立因素。

## 讨 论

RUNX1-RUNX1T1融合基因是由21号染色体与8号染色体易位形成<sup>[7-9]</sup>,合并此类融合基因的白血病通常被认为预后良好,高剂量化疗或auto-HSCT即可取得较好预后。但在随后的研究中发现临床因素会对预后产生不同影响,如多个中心的研究均证明RUNX1-RUNX1T1阳性AML通常初治WBC不高。德国及法国的研究中WBC中位数为 $(9\sim 10)\times 10^9/L$ <sup>[10-12]</sup>,本研究中接受单纯化疗及auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1阳性AML患者中位WBC为 $11.71\times 10^9/L$ ,同国外数据较接近。多个中心数据显示WBC增高影响预后<sup>[10,12]</sup>,本研究数据提示患者初治WBC较高则OS较差。

研究证实单纯RUNX1-RUNX1T1融合基因并不足以导致白血病的发生,在白血病的“二次打击”学说中,RUNX1-RUNX1T1融合基因属于第二类突变,需联合第一类突变共同作用形成白血病。多个文献报道t(8;21)AML可合并多种基因突变,如C-KIT、FLT3、CEBPA、NPM1等<sup>[13-15]</sup>,其中最常见的是C-KIT基因突变<sup>[16-17]</sup>。而这些基因突变发生情况各不相同,且对患者预后产生影响。综合目前的报道,C-KIT基因可见于25%~40%的t(8;21)AML患者<sup>[13,18-19]</sup>,我们的数据显示C-KIT基因突变在接受单纯化疗及auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1阳性AML患者中的发生率为31.6%左右,其中17号外显子突变的发生率较高,同文献[20-21]研究结果相仿。本研究的随访结果显示,合并C-KIT基因突变的接受单纯化疗及auto-HSCT的RUNX1-RUNX1T1阳性AML患者的OS、DFS较差,且不易受其他合并基因的影响,与既往研究结果相似<sup>[22-24]</sup>。C-KIT基因突变中17号外显子突变对预后影响较大,这可能与D816突变发生率高、预后差有关<sup>[25]</sup>,但仍需进一步研究证实。

FLT3基因突变在成人AML中发生率约20%<sup>[26]</sup>,其中FLT3-ITD突变发生率较高<sup>[27]</sup>,本研究中的突变发生率与国际及国内大数据样本相仿。既往研究表明FLT3基因突变往往提示预后不良,且较易复发<sup>[28]</sup>,其中FLT3-ITD基因突变与较差预后关系更密切<sup>[29]</sup>。在本研究中,接受auto-HSCT及单纯化疗的患者如合并FLT3-ITD突变OS、DFS均降低,且为独立危险因素,不受其他因素影响。

本研究结果表明,RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性的AML患者,初治时高WBC、合并C-KIT exon17、FLT3-ITD基因突变均提示预后较差,提示我们在临床治疗过程中应常规进行基因检测。RUNX1-RUNX1T1融合基因阳性的AML患者一般预后较好,但对于高危患者是否提前考虑异基因造血干细胞移植治疗,以改善患者预后,值得进一步临床研究。

## 参 考 文 献

- [1] 刘旭平,薛艳萍,刘世和,等.成人急性髓系白血病189例伴有t(8;21)的遗传学特点及预后分析[J].中华内科杂志,2006,45(11):918-921. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2006.11.012.
- [2] Novitzky N, Thomas V, du Toit C, et al. Is there a role for autologous stem cell transplantation for patients with acute myelogenous leukemia? A retrospective analysis[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(6):875-884. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.016.
- [3] 赵元其,冯四洲.自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病研究进展[J].中华血液学杂志,2019,40(3):247-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.018.
- [4] Gou H, Zhou J, Ye Y, et al. The prevalence and clinical profiles of FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1, C-KIT, DNMT3A, and CEBPA mutations in a cohort of patients with de novo acute myeloid leukemia from southwest China[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6):7357-7370. DOI: 10.1007/s13277-015-4601-X.
- [5] Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(10):1193-1207. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0157.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [7] 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. DOI: 10.1038/ng.3709.
- [8] Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, et al. Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: clinical consequences and biological implications [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011:104631. DOI: 10.1155/2011/104631.
- [9] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, 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. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [10] 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. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.012.
- [11] Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup [J]. *Blood*, 2002, 99 (10):3517- 3523. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3517.
- [12] 宫丹, 李薇, 胡亮钉, 等. 中国 t(8;21)AML 患者临床特征及预后分析: 一项多中心回顾性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25 (4):980- 986. DOI: 10.7534/j.issn.1009- 2137.2017.04.004.
- [13] 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.
- [14] 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. DOI: 10.1080/10428194.2017.1361025.
- [15] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1947.
- [16] 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.
- [17] Su L, Gao SJ, Li W, et al. NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, and c-kit mutations in 312 Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia [J]. *Hematology*, 2014, 19(6):324-328. DOI: 10.1179/1607845413Y.0000000132.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Nanri T, Matsuno N, Kawakita T, et al. Imatinib mesylate for refractory acute myeloblastic leukemia harboring inv(16) and a C-KIT exon 8 mutation [J]. *Leukemia*, 2005, 19(9):1673-1675. DOI: 10.1038/sj.leu.2403889.
- [21] 李渭阳, 孙爱宁, 吴德沛, 等. 伴 t(8;21)M2 型急性髓系白血病患者 c-kit 和 JAK2 基因突变分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(12):797-801. DOI: 10.3321/j.issn.0253-2727.2008.12.002.
- [22] Shimada A, Taki T, Tabuchi K, et al. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group [J]. *Blood*, 2006, 107 (5):1806- 1809. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3408.
- [23] Gao X, Lin J, Gao L, et al. High expression of c-kit mRNA predicts unfavorable outcome in adult patients with t(8;21) acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124241. DOI: 10.1371/journal.pone.0124241.
- [24] Park SH, Chi HS, Cho YU, et al. Effects of c-KIT mutations on expression of the RUNX1/RUNX1T1 fusion transcript in t(8;21) - positive acute myeloid leukemia patients [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(7):784-789. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.02.010.
- [25] 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.
- [26] Rubio P, Campos B, Digiorge JA, et al. NPM1, FLT3 and CEBPA mutations in pediatric patients with AML from Argentina: incidence and prognostic value [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(5):582-590. DOI: 10.1007/s12185-016-2064-5.
- [27] Yatsenko Y, Kalennik O, Maschan M, et al. NPM1, FLT3, and c-KIT mutations in pediatric acute myeloid leukemia in Russian population [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(3):e100-108. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318286d261.
- [28] 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.
- [29] Leow S, Kham SK, Ariffin H, et al. FLT3 mutation and expression did not adversely affect clinical outcome of childhood acute leukaemia: a study of 531 Southeast Asian children by the Ma-Spore study group [J]. *Hematol Oncol*, 2011, 29 (4):211-219. DOI: 10.1002/hon.987.

(收稿日期:2019-09-16)

(本文编辑:王叶青)