

# IKZF1 基因缺失在急性B淋巴细胞白血病患者中的预后意义

唐冰清<sup>1</sup> 蔡梓红<sup>1</sup> 林岱楠<sup>2</sup> 王治香<sup>1</sup> 梁晓杰<sup>1</sup> 范志平<sup>1</sup> 黄芬<sup>1</sup> 刘启发<sup>1</sup> 周红升<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院血液科, 广州 510515; <sup>2</sup>广州市第十二人民医院血液科, 广州 510515

通信作者: 周红升, Email: zhs1@i.smu.edu.cn

**【摘要】 目的** 分析IKZF1基因缺失在急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者中的预后意义。**方法** 回顾性分析2016年3月至2019年9月南方医科大学南方医院收治的142例接受儿童样化疗方案的B-ALL患者的临床资料,分析IKZF1缺失患者的临床特征。无事件生存(EFS)和总生存(OS)的多因素分析使用Cox回归模型。将患者分为IKZF1缺失/单纯化疗组(A组)、IKZF1缺失/移植组(B组)、IKZF1非缺失/单纯化疗(C组)、IKZF1非缺失/移植(D组)四组比较患者生存。**结果** 142例患者,50例(35.2%)检出IKZF1基因缺失,其中4~7号外显子缺失占44.0%;与非缺失型比较,IKZF1缺失组B-ALL患者初诊时白细胞计数升高比例更高(52.0%对28.3%, $P=0.005$ )、诱导治疗第14天微小残留病转阴率更低(MRD<sub>1</sub>, 40.0%对70.7%, $P<0.001$ )以及Ph染色体阳性比例更高(52.0%对21.7%, $P<0.001$ )。单因素分析显示,IKZF1缺失组3年EFS率、OS率明显低于IKZF1非缺失组[(37.1±7.3)%对(54.7±5.4)%, $P=0.025$ ;(51.8±7.9)%对(73.9±4.7)%, $P=0.013$ ];多因素分析显示IKZF1缺失是影响B-ALL患者EFS( $HR=1.744$ ,95% $CI$ 1.082~2.812, $P=0.022$ )、OS( $HR=2.036$ ,95% $CI$ 1.119~3.705, $P=0.020$ )的独立危险因素。其中,A组的3年EFS、OS、无病生存率(DFS)均明显低于其他亚组。在IKZF1缺失患者中,接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组3年OS率为(67.9±10.4)%,3年EFS率为(46.6±10.5)%,均明显高于非移植组的(31.9±11.0)%和(26.7±9.7)%( $P$ 值分别为0.005、0.026)。**结论** IKZF1基因缺失的B-ALL患者整体预后差,儿童样化疗方案不能完全纠正IKZF1缺失对预后的不良影响;儿童样方案联合allo-HSCT可显著改善IKZF1缺失B-ALL的整体预后。

**【关键词】** 基因,IKZF1; 白血病,B淋巴细胞,急性; 异基因造血干细胞移植

**基金项目:** 国家自然科学基金(NFSC82170163、81970147、81770170);广东省科技计划项目(2017A030313601);南方医科大学临床研究(2016A020215112);南方医院临床研究(LC2016ZD009/2019CR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.009

## Prognostic significance of IKZF1 gene deletions in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia

Tang Bingqing<sup>1</sup>, Cai Zihong<sup>1</sup>, Lin Dainan<sup>2</sup>, Wang Zhixiang<sup>1</sup>, Liang Xiaojie<sup>1</sup>, Fan Zhiping<sup>1</sup>, Huang Fen<sup>1</sup>, Liu Qifa<sup>1</sup>, Zhou Hongsheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

<sup>2</sup>Department of Hematology, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Zhou Hongsheng, Email: zhs1@i.smu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** This study aimed to investigate the prognostic significance of IKZF1 gene deletion in patients with acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** The clinical data of 142 patients with B-ALL diagnosed in Nanfang Hospital between March 2016 and September 2019 were analyzed. **Results** IKZF1 deletion was found in 36.0% of the 142 patients with B-ALL, whereas exon 4-7 deletion was found in 44.0%. White blood cell counts were higher in patients with the IKZF1 deletion (52.0% and 28.3%,  $P=0.005$ ); these patients also experienced worse effects of mid-term induction therapy (40.0% and 70.7%,  $P<0.001$ ) and had a higher proportion of Philadelphia chromosome-positive (52.0% and 21.7%, respectively,  $P<0.001$ ). Univariate analysis revealed that the 3-year overall survival rate (OS) and event-free survival rate (EFS) in the IKZF1 deletion group were significantly lower than the IKZF1 wild-type group [(37.1±7.3)% vs (54.7±5.4)%, (51.8±7.9)% vs (73.9±4.7)%;  $P=0.025, 0.013$ ,

respectively]. Multivariable analysis showed that harboring IKZF1 deletion was an adverse factor of EFS and OS ( $HR = 1.744, 2.036; P = 0.022, 0.020$ , respectively). Furthermore, the IKZF1 deletion/chemotherapy group had significantly lower 3-year OS, EFS, and disease-free survival rates than other subgroups. In the IKZF1 deletion cohort, allo-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) significantly improved OS and EFS compared to non-allo-HSCT [(67.9±10.4)% vs (31.9±11.0)%, (46.6±10.5)% vs (26.7±9.7)%;  $P = 0.005, 0.026$ , respectively]. **Conclusion** Pediatric-inspired chemotherapy was unable to completely reverse the negative effect of IKZF1 deletion on prognosis. Pediatric-inspired regimen therapy combined with allo-HSCT, in contrast, significantly improved the overall prognosis of IKZF1 deletion B-ALL.

**【Key words】** Gene, IKZF1; Leukemia, B- cell, acute; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82170163, 81970147, 81770170); The Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2017A030313601); The Clinical Trial Funding of SMU (2016A020215112); The Clinical Trial Funding of Nanfang Hospital (LC2016ZD009/2019CR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.009

IKZF1 基因编码锌指转录因子 IKAROS, 是最早被识别的淋系转录因子之一, 负责调控造血干细胞向成熟淋巴细胞分化<sup>[1-2]</sup>。IKAROS 蛋白含有 6 个锌指结构, 其中 N 端的 4 个锌指结构位于维持肿瘤抑制和转录调控所必需的关键 DNA 结合域<sup>[3-4]</sup>; 研究发现, 编码上述关键锌指结构的 IKZF1 基因的大片段缺失或突变与急性淋巴细胞白血病 (ALL) 不良的预后密切相关。在儿童 ALL 中, IKZF1 基因缺失发生率约为 15%, 在成人 ALL 中为 30% ~ 40%, 在 70% 以上的 Ph 染色体阳性 ALL 中检测到 IKZF1 基因缺失或序列突变<sup>[5-8]</sup>。尽管 IKZF1 基因缺失或突变已作为预后分层的重要指标, 但由于缺乏特异性靶向药物和治疗方法, 目前基于 IKZF1 缺失/突变指导的治疗策略尚不清楚。本研究中, 我们分析了本中心 142 例 B-ALL 患者的 IKZF1 基因缺失情况及其临床特征, 并重点分析了异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 对该类型患者生存的影响, 探索基于 IKZF1 基因状态指导的治疗方案。

## 病例与方法

1. 研究对象: 对 2016 年 3 月至 2019 年 9 月就诊于我院血液科的 142 例初诊 B-ALL 患者的临床资料进行回顾性分析。所有患者均经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学 (MICM) 检测, 诊断分型采用 WHO2016 年关于急性白血病的诊断标准。白血病细胞免疫分型及微小残留病 (MRD) 采用流式细胞术 (FCM) 检测, 诱导化疗第 14、24 及巩固治疗前检测 3 次 MRD 水平, 分别计为 MRD<sub>1</sub>、MRD<sub>2</sub>、MRD<sub>3</sub>。将患者按 IKZF1 状态和治疗情况分为四组: IKZF1 缺失/单纯化疗组 (A 组)、IKZF1 缺失/移

植组 (B 组)、IKZF1 非缺失/单纯化疗 (C 组)、IKZF1 非缺失/移植 (D 组), 比较分析患者的生存情况。本研究经南方医科大学南方医院伦理审查委员会批准 (批件号: NFEC-2018-002), 并取得所有参与者的知情同意。

2. 跨越断裂点 PCR 检测 IKZF1 基因外显子缺失: 参考 Caye 等<sup>[9]</sup>的研究, 分别在 IKZF1 基因第 2、4、7、8 号外显子上设计基因组上、下游引物。Δ2-7 及 Δ2-8 于第 2 号外显子上均存在缺失, 但断裂位点不一致, 故上述两种突变的上游引物需单独设计。突变上游引物命名为 F.2a (5'-CAACAAGTGACC CATCCTTTG-3')、F.2b (5'-CTCCTCTAATCTTTG GACTTGTGA-3')、F.4 (5'-GGAGTCTGTGAAGGT CACACC-3'), 下游引物分别命名为 R-7 (5'-AAA GAACCCTCAGGCATTCA-3')、R-8 (5'-GTCTCGG CATA CAGGAAGA-3')。引物及其合成产物的正确性, 均在美国国立生物技术信息中心进行 blast 验证。引物以 PAGE 纯化, 5' 端加入 FAM 荧光基团修饰, 3' 端加入 TAMRA 荧光基团修饰, 吸光度 (A) 值为 2。按 QIAamp DNA Micro Kit 说明书提取基因组 DNA。扩增反应参照 ABI 7500 型定量 PCR 仪使用说明书, 设置反应程序, 并收集荧光信号, 自动设置 Ct 值, 软件中相应出现标准扩增曲线且 Ct 值 < 36 定义为阳性结果。

3. 治疗方案: 所有 ALL 患者接受强化培门冬酶的儿童样方案 PDT-ALL-2016<sup>[10]</sup>。诱导前接受地塞米松进行预处理, 接着予 VCLP (长春新碱、去甲氧柔红霉素、培门冬酶、泼尼松) 方案进行诱导缓解和 CAM (环磷酰胺、阿糖胞苷和 6-巯基嘌呤) 模块治疗; 明确 Ph 染色体阳性者诱导治疗第 14 天起加用酪

氨酸激酶抑制剂治疗(达沙替尼 100 mg 每日 1 次), CD20 阳性(流式细胞术免疫分型 CD20 阳性细胞比例 > 20%)患者加用利妥昔单抗(诱导期:375 mg/m<sup>2</sup>, 每周 1 次,巩固期:375 mg/m<sup>2</sup>,每周 2 次)。诱导缓解后予阿糖胞苷、甲氨蝶呤、环磷酰胺联合培门冬酶巩固化疗模块 1~3 进行巩固治疗;综合患者诊断时 IKZF1 基因缺失等危险因素和基于不同时间点 MRD 评价的治疗反应进行危险分层,高危组患者进入 allo-HSCT 路径,结合患者意愿及供者情况决定是否选择 allo-HSCT。移植预处理方案和 GVHD 防治根据本单位既定方案进行<sup>[11]</sup>。

4. 随访:采用查阅患者住院病历、门诊定期随访和电话随访,随访截止日期为 2020 年 10 月 30 日。无事件生存(EFS)期定义为自诊断到第 1 次事件(包括持续不缓解、复发、完全缓解期间因其他原因死亡)的时间。总生存(OS)期定义为自确诊至患者死亡或随访截止的时间。无病生存(DFS)期定义为完全缓解至复发、随访截止或患者死亡的时间。

5. 统计学处理:数据使用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用例数、百分数表示,临床特征分析及比较使用卡方检验及方差分析,生存分析使用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验,多因素分析使用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 伴 IKZF1 基因缺失 B-ALL 患者临床及实验室特征:IKZF1 基因缺失患者的临床资料见表 1, 50 例(35.2%)患者检出 IKZF1 基因缺失,其中 22 例检测到 4~7 号外显子缺失,10 例检测到 2~7 号外显子缺失,3 例检测到 2~8 号外显子缺失,2 例检测到 4~8 号外显子缺失,13 例为混合外显子缺失。与非缺失患者相比,IKZF1 缺失组患者初诊时 WBC  $\geq 30 \times 10^9/L$  患者比例更高(52.0% 对 28.3%,  $P = 0.005$ )、早期诱导 MRD 转阴率更低(MRD<sub>1</sub>, 40.0% 对 70.7%,  $P < 0.001$ )以及 Ph 染色体阳性比例更高(52.0% 对 21.7%,  $P < 0.001$ )。

2. 按 IKZF1 状态和治疗情况分组的四组患者基线临床资料分析:142 例患者中,男 73 例(51.4%),女 69 例(48.6%),中位年龄 31(18~64)岁。四组在性别、年龄、初诊时 WBC、血清 LDH 水平、髓外浸润、CD20 表达、诱导期 MRD 水平、首疗程缓解情况、合并 Ph 染色体阳性等基线情况比较见

表 2。四组比较,初发 WBC、诱导早期 MRD 阳性(MRD<sub>1</sub> > 1%)、伴 Ph 染色体阳性、复发和死亡患者比例的差异均有统计学意义( $P$  值均 < 0.05)。

表 1 IKZF1 缺失急性 B 淋巴细胞白血病患者临床及实验室特征

特征	非 IKZF1 缺失(92 例)	IKZF1 缺失(50 例)	检验值	$P$ 值
年龄[岁, $M$ (范围)]	31(16~59)	32(17~51)	0.268 <sup>a</sup>	0.605
性别(例,男/女)	47/45	26/24	0.011	0.917
WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ [例(%)]	26(28.3)	26(52.0)	7.866	0.005
LDH $\geq 600$ IU/L [例(%)]	35(38.0)	20(40.0)	0.052	0.858
CD20 阳性[例(%)]	29(31.5)	18(36.0)	0.293	0.588
MRD <sub>1</sub> > 1% [例(%)]	27(29.3)	30(60.0)	12.667	< 0.001
MRD <sub>2</sub> > 0.1% [例(%)]	21(22.8)	18(36.0)	2.822	0.093
MRD <sub>3</sub> > 0.01% [例(%)]	20(21.7)	17(34.0)	3.035	0.081
首疗程完全缓解[例(%)]	74(80.4)	35(70.0)	1.977	0.160
Ph 染色体阳性[例(%)]	20(21.7)	26(52.0)	13.545	< 0.001

注:检验值中<sup>a</sup>为  $F$  值,其他均为  $\chi^2$  值;MRD<sub>1</sub>:化疗第 14 天微小残留病(MRD)水平;MRD<sub>2</sub>:化疗第 24 天 MRD 水平;MRD<sub>3</sub>:巩固治疗前 MRD 水平

3. 生存分析:四组患者生存比较结果见图 1, A 组 3 年 EFS、OS、DFS 率均明显低于其他三组,累积复发率(CIR)明显高于其他三组。IKZF1 缺失患者中移植组的 3 年 OS 率及 EFS 率分别为(67.9  $\pm$  10.4)%、(46.6  $\pm$  10.5)% ,非移植组的 3 年 OS 率及 EFS 率分别为(31.9  $\pm$  11.0)%、(26.7  $\pm$  9.7)% ,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.005、0.026)。

4. 影响 B-ALL 患者预后的单因素和多因素分析:对可能影响患者预后的相关因素进行单因素分析,发现初诊 WBC、IKZF1 缺失、Ph 染色体阳性与预后相关(表 3)。将单因素分析中  $P < 0.05$  的因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析(表 4),发现 IKZF1 缺失、CD20 阳性是影响患者 EFS 的独立危险因素。年龄 > 35 岁、IKZF1 缺失是影响患者 OS 的独立危险因素,移植是 OS 的独立保护因素。

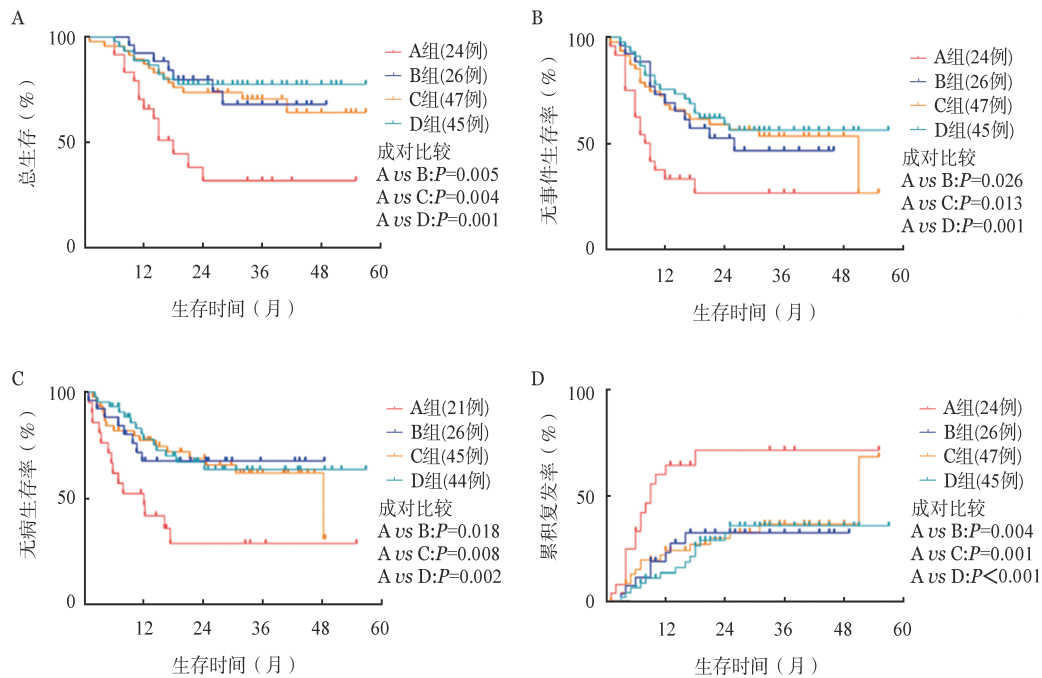
## 讨 论

IKZF1 基因位于染色体 7p12.2, 编码 IKAROS 蛋白,是造血过程中的重要转录因子,主要调控 T 和 B 淋巴细胞的正常发育分化。IKZF1 基因缺失在高危 B-ALL 发病机制中扮演重要角色,参与 B 细胞分化阻滞、代谢重编程、白血病微环境黏附、疾病的复发和耐药等过程。由于目前缺乏特异性靶向药物,

表 2 四组急性 B 淋巴细胞白血病患者临床特征基线值比较

特征	IKZF1 缺失组		IKZF1 非缺失组		检验值	P 值
	单纯化疗 (24 例)	allo-HSCT (26 例)	单纯化疗 (47 例)	allo-HSCT (45 例)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	32.3±8.3	29.7±6.3	33.2±8.7	30.1±7.9	1.654 <sup>a</sup>	0.180
性别(例,男/女)	10/14	16/10	20/27	27/18	4.785	0.188
初诊 WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ [例(%)]	14(58.3)	12(46.1)	14(29.8)	12(26.7)	8.760	0.033
初诊 LDH $\geq 600$ IU/L[例(%)]	11(45.8)	9(34.6)	18(38.2)	17(37.8)	0.717	0.869
CD20 阳性[例(%)]	9(37.5)	9(34.6)	14(29.8)	15(33.3)	0.471	0.925
MRD <sub>1</sub> > 1%[例(%)]	12(50.0)	18(69.2)	13(27.7)	14(31.1)	14.702	0.002
MRD <sub>2</sub> > 0.1%[例(%)]	7(29.2)	11(42.3)	9(19.1)	12(26.7)	4.556	0.207
MRD <sub>3</sub> > 0.01%[例(%)]	7(29.2)	10(38.5)	11(23.4)	9(20.0)	3.225	0.358
首疗程完全缓解[例(%)]	18(75.0)	17(65.4)	38(80.9)	36(80.0)	2.633	0.452
Ph 染色体阳性[例(%)]	12(50.0)	14(53.8)	11(23.4)	9(20.0)	13.751	0.003
复发[例(%)]	16(66.7)	8(30.7)	16(34.0)	14(31.1)	10.164	0.017
死亡[例(%)]	14(58.3)	7(26.9)	14(29.8)	10(22.2)	10.085	0.018

注:检验值中<sup>a</sup>为 F 值,其他均为  $\chi^2$  值。allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; MRD<sub>1</sub>: 化疗第 14 天微小残留病(MRD)水平; MRD<sub>2</sub>: 化疗第 24 天 MRD 水平; MRD<sub>3</sub>: 巩固治疗前 MRD 水平



A 组: IKZF1 缺失/单纯化疗组; B 组: IKZF1 缺失/移植组; C 组: IKZF1 非缺失/单纯化疗组; D 组: IKZF1 非缺失/移植组

图 1 四组急性 B 淋巴细胞白血病患者总生存(A)、无事件生存(B)、无病生存(C)、累积复发(D)曲线比较

探索 IKZF1 缺失 B-ALL 的治疗策略有重要意义<sup>[12-14]</sup>。

近年来,随着研究深入,IKZF1 基因缺失对 B-ALL 的诱导缓解、疾病复发和长期生存等重要影响逐渐被阐明。美国 St Jude 儿童医院 Mullighan 团队<sup>[7]</sup>采用高通量基因组测序分析,分别在两个独立队列中进行检测和验证,证实 IKZF1 缺失或突变与 B-ALL 不良预后有重要关联;德国 GMALL 研究组<sup>[15]</sup>2017 年进一步研究报道,外显子大片段缺失导

致 IKZF1 基因功能丧失,IKZF1 基因的突变负荷与预后密切相关,高突变负荷与预后不良相关;与国外研究结果相似,我们在本研究中对 IKZF1 缺失 ALL 患者的临床特征进行了分析,发现 IKZF1 缺失患者的早期诱导效果不佳,首次化疗完全缓解率低,生存分析显示 IKZF1 缺失组较非缺失组 OS 和 EFS 期明显缩短。

由于目前尚无特异性针对 IKZF1 缺失的靶向

表 3 142 例急性 B 淋巴细胞白血病单因素分析 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

因素	例数	EFS		OS	
		3 年 EFS 率	P 值	3 年 OS 率	P 值
年龄			0.112		0.007
< 35 岁	92	54.7±5.4		75.2±4.6	
≥35 岁	50	36.6±7.3		50.2±7.9	
性别			0.101		0.211
男	73	54.5±6.1		69.8±5.8	
女	69	42.1±6.3		63.0±6.1	
初诊 WBC( $\times 10^9/L$ )			0.007		0.077
< 30	90	56.4±5.5		73.7±4.7	
≥30	52	35.4±6.8		53.9±7.8	
血清 LDH(IU/L)			0.758		0.985
< 600	87	46.0±5.6		67.2±5.2	
≥600	55	53.3±6.9		65.5±7.1	
IKZF1 基因			0.025		0.013
缺失	50	37.1±7.3		51.8±7.9	
非缺失	90	54.7±5.4		73.9±4.7	
CD20 表达			0.022		0.449
阴性	95	55.5±5.4		69.1±5.1	
阳性	47	34.7±7.2		61.3±7.5	
Ph 染色体			0.041		0.044
阴性	96	33.4±7.5		74.6±4.5	
阳性	46	55.5±5.3		50.7±8.5	
MRD <sub>1</sub> 水平			0.211		0.615
≤1%	85	53.2±5.1		68.5±5.3	
>1%	57	41.7±6.8		63.8±6.8	
MRD <sub>2</sub> 水平			0.231		0.400
≤0.1%	103	50.9±5.2		67.8±5.0	
>0.1%	39	42.7±8.1		63.3±7.8	
MRD <sub>3</sub> 水平			0.491		0.615
≤0.01%	105	50.0±5.1		68.5±5.3	
>0.01%	37	44.3±8.4		63.8±6.8	
首疗程完全缓解			0.537		0.989
是	109	49.9±5.0		65.8±4.9	
否	33	44.4±8.8		68.9±8.2	
移植			0.127		0.038
是	71	44.6±6.1		58.9±6.2	
否	71	52.7±6.2		74.2±5.5	

注: EFS: 无事件生存; OS: 总生存; MRD<sub>1</sub>: 化疗第 14 天微小残留病(MRD)水平; MRD<sub>2</sub>: 化疗第 24 天 MRD 水平; MRD<sub>3</sub>: 巩固治疗前 MRD 水平

治疗药物, IKZF1 缺失患者单纯化疗预后不佳<sup>[16]</sup>, 包括免疫治疗都不能完全纠正 IKZF1 缺失的不良预后<sup>[17]</sup>, 因此, 探索联合策略改善 IKZF1 缺失高危 B-ALL 预后具有重要意义。目前多项研究报道了 allo-HSCT 可以改善 IKZF1 缺失 ALL 的预后。Dhédin 等<sup>[18]</sup>报道了 206 例前体 B 细胞 ALL 患者的预后, allo-HSCT 可以使 IKZF1 缺失患者获益

(HR = 0.42)。苏州大学附属第一医院血液科分析了 164 例成人 B-ALL 患者, 结果显示 allo-HSCT 可以改善 IKZF1 突变尤其是 Ph 染色体阳性 ALL 的 OS 和 LFS<sup>[19]</sup>; 但单纯移植是否能完全克服 IKZF1 不良预后, 目前尚不完全清楚。

本研究中我们采用了 PDT-ALL-2016 的儿童样化疗方案, 相比 IKZF1 缺失组, 非 IKZF1 缺失组不论是否接受 allo-HSCT, 整体生存达到了 70% ~ 80%, 显示儿童样化疗方案 PDT-ALL-2016 使成人 B-ALL 患者获得了比较理想的生存; 但在 IKZF1 缺失亚组, IKZF1 缺失/单纯化疗组对比其他三组预后明显较差, 表明仅使用儿童样化疗, 不足以克服 IKZF1 缺失带来的不良影响。在 IKZF1 缺失患者中, 非移植组的预后显著差于移植组, 提示在现阶段的治疗方案下, allo-HSCT 仍是可以使 IKZF1 缺失 ALL 患者获益的首要治疗手段。相比国内外已有报道, 本研究针对 IKZF1 缺失高危 B-ALL 采用了儿童样化疗方案联合 allo-HSCT 的治疗策略, 初步结果显示, 联合策略有可能改善 IKZF1 基因缺失的高危 B-ALL 的不良预后。但本研究仅为单中心分析, 对于 allo-HSCT 治疗后长期的不良事件及存活情况还需进行后续深入研究。

综上所述, IKZF1 基因缺失 B-ALL 患者整体预后差, 儿童样化疗方案联合 allo-HSCT 有望克服 IKZF1 基因缺失对预后的不良影响, 该结论有待多中心数据的进一步验证; 同时, 针对 IKZF1 缺失分子机制的揭示和靶向药物的研发, 将进一步改善 IKZF1 缺失 B-ALL 的临床预后。

**利益冲突** 所有作者声明无相关利益冲突

**作者贡献声明** 唐冰清: 采集数据、酝酿和设计实验、分析解释数据、起草文章; 蔡梓红: 酝酿和采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析; 林岱楠、王治香: 采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析; 梁晓杰: 分析解释数据; 范志平、黄芬: 采集数据、行政、技术或材料支持; 刘启发、周红升: 对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导

#### 参考文献

- [1] Hu Y, Zhang Z, Kashiwagi M, et al. Superenhancer reprogramming drives a B-cell-epithelial transition and high-risk leukemia [J]. *Genes Dev*, 2016, 30 (17):1971-1990. DOI: 10.1101/gad.283762.116.
- [2] Yoshida T, Ng SY, Zuniga-Pflucker JC, et al. Early hematopoietic lineage restrictions directed by Ikaros [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(4):382-391. DOI: 10.1038/ni1314.
- [3] Yamashita M, Morio T. Inborn errors of IKAROS and AIOLOS [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 72:239-248. DOI: 10.1016/j.

表 4 142 例急性 B 淋巴细胞白血病患者预后多因素分析

因素	EFS		OS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 > 35 岁	1.365(0.837 ~ 2.226)	0.212	1.875(1.031 ~ 3.409)	0.039
WBC ≥ 30 × 10 <sup>9</sup> /L	1.423(0.856 ~ 2.366)	0.174	1.268(0.681 ~ 2.361)	0.453
IKZF1 基因缺失	1.744(1.082 ~ 2.812)	0.022	2.036(1.119 ~ 3.705)	0.020
CD20 阳性	1.725(1.074 ~ 2.770)	0.024	1.325(0.718 ~ 2.445)	0.368
MRD <sub>1</sub> > 1%	1.200(0.589 ~ 2.443)	0.615	0.971(0.380 ~ 2.485)	0.951
MRD <sub>2</sub> > 0.1%	1.353(0.810 ~ 2.259)	0.248	1.403(0.734 ~ 2.683)	0.305
MRD <sub>3</sub> > 0.01%	1.718(0.642 ~ 4.596)	0.281	1.152(0.428 ~ 3.102)	0.780
伴 Ph 染色体阳性	1.127(0.625 ~ 2.031)	0.692	1.070(0.505 ~ 2.268)	0.850
移植	0.637(0.397 ~ 1.023)	0.062	0.515(0.270 ~ 0.981)	0.044

注: EFS: 无事件生存; OS: 总生存; MRD<sub>1</sub>: 化疗第 14 天微小残留病(MRD)水平; MRD<sub>2</sub>: 化疗第 24 天 MRD 水平; MRD<sub>3</sub>: 巩固治疗前 MRD 水平

coi.2021.06.010.

[4] Bottardi S, Mavoungou L, Pak H, et al. The IKAROS interaction with a complex including chromatin remodeling and transcription elongation activities is required for hematopoiesis [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10 (12):e1004827. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004827.

[5] Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (5):1033-1050. DOI: 10.1080/10428194.2017.1354372.

[6] Gupta SK, Bakhshi S, Kamal VK, et al. Proposal and clinical application of molecular genetic risk scoring system, "MRplus", for BCR- ABL1 negative pediatric B- cell acute lymphoblastic leukemia- report from a single centre [J]. *Leuk Res*, 2021, 111: 106683. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106683.

[7] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 470-480. DOI: 10.1056/NEJMoa0808253.

[8] Felice MS, Rubio PL, Gutter MR, et al. Impact of IKZF1 Deletions and IKZF1 Plus in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Outcome [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 4091. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117709.

[9] Caye A, Beldjord K, Mass-Malo K, et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of IKZF1 intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (4): 597- 601. DOI: 10.3324/haematol.2012.073965.

[10] 王治香, 王蔷, 林韧, 等. 强化培门冬酶化学药物治疗方案降低成人费城染色体阴性 ALL 移植后复发 [J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42 (4): 209- 213. DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20210120-00037.

[11] Liu H, Xuan L, Lin R, et al. A new pre-emptive TKIs strategy for preventing relapse based on BCR/ABL monitoring for Ph+ ALL undergoing allo-HCT: a prospective clinical cohort study [J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 2054-2063. DOI: 10.1038/s41375-020-01090-4.

[12] Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B, et al. The many faces of IKZF1 in B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (4):565-574. DOI: 10.3324/haematol.2017.185603.

[13] Popescu M, Gurel Z, Ronni T, et al. Ikaros stability and pericentromeric localization are regulated by protein phosphatase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (20):13869-13880. DOI: 10.1074/jbc.M900209200.

[14] Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH, et al. The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages [J]. *Cell*, 1994, 79(1):143-156. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90407-3.

[15] Kobitzsch B, Gökbuget N, Schwartz S, et al. Loss-of-function but not dominant-negative intragenic IKZF1 deletions are associated with an adverse prognosis in adult BCR- ABL- negative acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (10):1739-1747. DOI: 10.3324/haematol.2016.161273.

[16] 裴仁治, 吴小津, 陆滢, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 IKZF1 基因突变的急性淋巴细胞白血病疗效分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2020, 41 (12): 750- 753. DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20190927-00367.

[17] Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (17): 1613- 1623. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2016272.

[18] Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125 (16): 2486- 2496. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894.

[19] Tang S, Shen H, Qu C, et al. Ikaros family zinc-finger 1 mutation is an independent factor for the poor prognosis of adult B- cell acute lymphoblastic leukemia, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve clinical outcomes [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (2): 236-243. DOI: 10.1038/s41409-018-0249-7.

(收稿日期:2021-10-19)

(本文编辑:王叶青)