

基于CSF3R突变与治疗后微小残留病对CEBPA双突变急性髓系白血病预后再分层研究

苏龙 谭业辉 林海 韩薇 杨艳萍 刘晓亮 孙京男 刘秋菊 高素君

吉林大学第一医院血液科, 长春 130021

通信作者: 高素君, Email: sjgao@jlu.edu.cn

【摘要】 目的 研究CSF3R突变与治疗后微小残留病(MRD)在CEBPA双突变急性髓系白血病(AML)患者中的预后意义。方法 回顾性分析2012年1月至2018年9月就诊于吉林大学第一医院血液科的66例具有完整二代基因测序结果且进行了系列MRD监测的AML患者,研究治疗前CSF3R突变和治疗后MRD水平与患者治疗疗效及长期预后的相关性。结果 CSF3R突变患者的5年无复发生存(RFS)率和总生存(OS)率分别为15.2%和18.2%,明显低于无CSF3R突变患者的38.7%和60.6%(P 值分别为0.006和0.038)。2个疗程化疗后MRD转阴患者的中位RFS与OS时间分别为64个月与未达到,明显长于MRD阳性患者的15个月和48个月(P 值分别为0.004和0.050)。Cox风险比例模型分析显示,CSF3R突变($HR = 0.317$, 95% CI 0.129~0.779, $P = 0.012$)、WT1突变($HR = 0.304$, 95% CI 0.115~0.804, $P = 0.016$)、NRAS突变($HR = 0.153$, 95% CI 0.061~0.385, $P < 0.001$)为影响患者RFS的独立不良预后因素,CSF3R突变与MRD阳性趋向为OS的独立预后因素(P 值分别为0.071与0.088)。基于CSF3R突变与治疗后MRD将患者分为野生型CSF3R且MRD转阴组、突变型CSF3R或MRD阳性组、突变型CSF3R且MRD阳性组,三组患者RFS($P < 0.001$)与OS($P = 0.006$)差异均有统计学意义。结论 CSF3R突变与2个疗程化疗后MRD状态均可预测CEBPA双突变AML患者的长期预后,据此可对患者进行预后再分层。

【关键词】 白血病,髓系,急性; CEBPA双突变; CSF3R突变; 微小残留病; 预后

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2020-12-05);吉林省科技发展计划项目(20210101458JC)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.12.008

Restratifying the prognosis of acute myeloid leukemia patients with CEBPA double mutations based on CSF3R mutations and measurable residual disease

Su Long, Tan Yehui, Lin Hai, Han Wei, Yang Yanping, Liu Xiaoliang, Sun Jingnan, Liu Qiuju, Gao Sujun

Department of Hematology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Gao Sujun, Email: sjgao@jlu.edu.cn

【Abstract】 Objective This investigation aims to assess the impact of CSF3R mutations and the presence of measurable residual disease (MRD) on the prognosis of patients with CEBPA double mutations who have acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The prognostic significance of these two factors was examined in the present study, which included 66 patients with complete genetic mutations and sequential MRD information. **Results** Following the second course of chemotherapy, the MRD status and CSF3R mutations of these patients were linked to their long-term prognosis. CSF3R mutated patients showed inferior relapse-free survival (RFS) (5-year RFS: 15.2% vs 38.7%, $P = 0.006$) and overall survival (OS) (5-year OS: 18.2% vs 60.6%, $P = 0.038$) compared with those with wild-type CSF3R. After the second course of chemotherapy, patients with negative MRD had an RFS of 64 months and an OS of not reaching, which was significantly longer than that of patients with positive MRD (15 and 48 months, and the P value were 0.004 and 0.050, respectively). CSF3R mutations ($HR = 0.317$, 95% CI 0.129–0.779, $P = 0.012$), WT1 mutations ($HR = 0.304$, 95% CI 0.115–0.804, $P = 0.016$), and NRAS mutations ($HR = 0.153$, 95% CI 0.061–0.385, $P < 0.001$) were all independently associated with a poor prognosis for RFS, and CSF3R mutations and positive MRD tended to be independently associated with a poor prognosis for

OS, according to the results of a Cox proportional-hazards model analysis (P values were 0.071 and 0.088, respectively). The patients were divided into three groups based on their CSF3R mutation status and MRD status following treatment: wide-type CSF3R and negative MRD, mutated CSF3R or positive MRD, and mutated CSF3R and positive MRD, which showed significantly different RFS ($P < 0.001$) and OS ($P = 0.006$). **Conclusion** Both CSF3R mutations and positive MRD were associated with poor outcome in AML patients with CEBPA double mutations. An integrity model based on these two factors may be beneficial for accurately evaluating the prognosis of these patients.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; CEBPA double mutations; CSF3R mutations; Measurable residual disease; Prognosis

Fund program: The Special Fund for Clinical Research of Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.2020-12-05); Science and Technology Development Plan Project of Jilin Province (20210101458JC)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.12.008

CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein α , CEBP α) 的编码基因 CEBPA 突变为急性髓系白血病 (AML) 常见基因突变之一^[1]。CEBPA 突变可分为双突变与单突变, 多项研究结果表明仅双突变为 AML 的预后良好指标, 而单突变无明显预后意义^[2-5]。尽管 CEBPA 双突变 AML 患者预后良好, 文献报道及笔者前期研究结果均显示此类患者的累积复发风险高达 30% ~ 50%^[6-7]。因此, CEBPA 双突变 AML 亦为一组异质性疾病, 探索其预后再分层是近年的研究热点之一。

合并基因突变可能是 CEBPA 双突变 AML 患者预后再分层的潜在指标, 但目前尚存在一定争议^[8-12]。笔者前期研究发现 CSF3R 突变为 CEBPA 双突变 AML 的不良预后指标之一, 突变患者无复发生存 (RFS) 率与总生存 (OS) 率均明显低于无突变者^[7]。此外, 有研究显示微小残留病 (MRD) 监测在低危组 AML 患者预后再分层中具有十分重要的指导价值^[13]。据此, 我们对 CSF3R 突变和治疗后 MRD 水平与 CEBPA 双突变 AML 患者长期预后的关系进行研究。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 9 月就诊于吉林大学第一医院血液科的初诊 CEBPA 双突变 AML 患者 66 例。所有患者均进行细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学及基因突变检测, 诊断符合文献^[1]标准。患者治疗方案见我中心前期报道^[7], 初始诱导采用标准剂量“3+7”方案 (柔红霉素或去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)、CAG 方案 (阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)、D-CAG 方案 (地西他滨+CAG)、MAE 方案 (米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷), 缓解后巩固治疗采用大剂量阿糖胞苷 (1.5 ~ 3.0 g/m²)。有适合亲缘或无关供者的部分初诊高白

细胞 ($\geq 50 \times 10^9/L$)、伴 FLT3-ITD 突变的第 1 次完全缓解 (CR₁) 患者 (2 例) 及 CR₂ 患者 (4 例) 行异基因造血干细胞移植。本研究征得患者或家属知情同意并获得吉林大学第一医院伦理委员会批准 (2020-556)。

2. 细胞遗传学与基因突变检测: 采用常规染色体培养及显带技术分析患者染色体核型, 结果描述依据人类细胞遗传学国际命名体系标准^[14]。基因突变分析采用二代基因测序技术, 具体见我中心前期报道^[11]。

3. 流式细胞术检测治疗后 MRD 水平: 患者治疗后采用三激光十色流式细胞仪 (Navios, 美国贝克曼公司) 规律监测 MRD, 具体方案见我中心前期已发表文献^[15]。

4. 疗效评价及随访: 1 个疗程诱导治疗后评价疗效。具体评估如下: CR 为骨髓原始细胞 $< 5\%$, 外周血无原始细胞, 无含 Auer 小体的原始细胞, 骨髓外白血病, 中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$; CR 伴血细胞计数未完全恢复 (CR_i) 为 CR 伴 ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 或 PLT $< 100 \times 10^9/L$; 部分缓解 (PR) 为血细胞恢复达 CR, 骨髓原始细胞比例 5% ~ 25% 且较治疗前下降至少 50%; 未缓解 (NR): 未达到 PR 及以上疗效^[16]。

所有患者均随访至 2021 年 5 月 31 日。随访方式包括查阅病历、电话。RFS 时间定义为 CR 至复发、死亡或随访截止的时间。OS 时间定义为从接受诱导治疗开始至死亡或随访截止的时间。

5. 统计学处理: 正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差表示, 非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。数据分析采用 SPSS 20.0 软件包。计数资料组间比较采用 Fisher 精确概率法。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log-rank 检验。将单因素分析中 $P < 0.10$ 的指标纳入多因素分析, 采用 Cox

风险比例模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者基线资料: 66 例患者中男 34 例, 女 32 例, 患者基线资料见表 1。绝大部分 CEBPA 双突变患者 FAB 分型为 M_2 亚型 (62.12%, 41/66), 染色体核型正常 (90.38%, 47/52)。异常染色体核型患者共 5 例, 包括 $del(9q)2$ 例, $+8$ 、 $+21$ 、 $+Y$ 各 1 例。

2. CEBPA 双突变患者合并基因突变: 采用二代基因测序共检出 32 种合并基因突变, 其中发生率最高的 3 种突变基因分别为 WT1 (28.79%, 19/66)、CSF3R (24.24%, 16/66) 与 NRAS (19.70%, 13/66)。本组患者未检出 NPM1 突变。发生率 $> 5\%$ 的合并基因突变见图 1。

3. 疗效分析: 所有患者经 1 个疗程诱导化疗后, 59 例 (89.39%) 获得 CR, 6 例 (9.10%) 获得 PR, 1 例 NR。2 个疗程后所有患者均获得 CR。中位随访时间为 18 (4 ~ 78) 个月, 1、3、5 年的 RFS 率分别为 92.0%、62.5% 和 42.6%, 1、3、5 年的 OS 率分别为 96.7%、88.7% 和 50.8%。

CSF3R 突变患者的 5 年 RFS 率仅为 15.2%, 明显低于无突变患者的 38.7%, 中位 RFS 时间分别为 11 个月和 64 个月 ($P = 0.006$) (图 2A)。CSF3R 突变患者与无突变患者的 5 年 OS 率分别为 18.2% 和 60.6%, 中位 OS 时间分别为 27 个月和未达到 ($P = 0.038$) (图 2B)。1 个疗程获得 CR (包括 CRi) 与患者长期预后无关 (P 值均 > 0.05) (图 3A、3B)。2 个疗程治疗后流式细胞术 MRD 状态与患者长期预后明显相关。MRD 阴性患者的 RFS、OS 均明显优于阳性患者, 中位 RFS 时间分别为 64 个月和 15 个月

表 1 66 例 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者基本临床资料

临床特征	数值
年龄[M(范围)]	44.5(9~79)
性别[例(%)]	
男	34(51.52)
女	32(48.48)
FAB 分型	
M_1	3(4.55)
M_2	41(62.12)
M_4	15(22.73)
M_5	4(6.06)
M_6	3(4.55)
细胞遗传学[例(%)]	
正常核型	47(90.38)
异常核型	5(9.62)
WBC [$\times 10^9/L$, M(Q ₁ , Q ₃)]	19.24(8.34, 58.26)
HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	97.62 \pm 24.48
PLT [$\times 10^9/L$, M(Q ₁ , Q ₃)]	22.50(12.00, 42.00)
骨髓原始细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	61.82 \pm 18.94
初始诱导方案[例(%)]	
DA 方案	19(28.79)
IA 方案	43(65.15)
其他	4(6.06)
异基因造血干细胞移植[例(%)]	6(9.68)

注 DA: 柔红霉素+阿糖胞苷; IA: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷。*14 例患者染色体检测时未找到分裂象

($P = 0.004$) (图 4A), 中位 OS 时间分别为未达到和 48 个月 ($P = 0.050$) (图 4B)。

4. Cox 风险比例模型分析影响 CEBPA 双突变 AML 患者预后的指标: 单因素分析显示 CSF3R 突变 ($P = 0.009$)、WT1 突变 ($P = 0.022$)、NRAS 突变 ($P = 0.001$) 和 MRD 阳性 ($P = 0.006$) 与 RFS 显著相关, 而 CSF3R 突变 ($P = 0.051$) 和 MRD 阳性 ($P =$

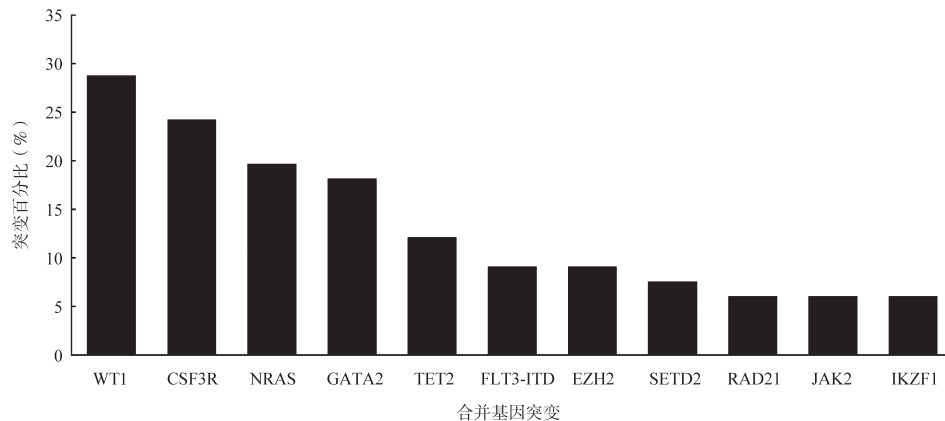


图 1 66 例 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者常见合并基因突变

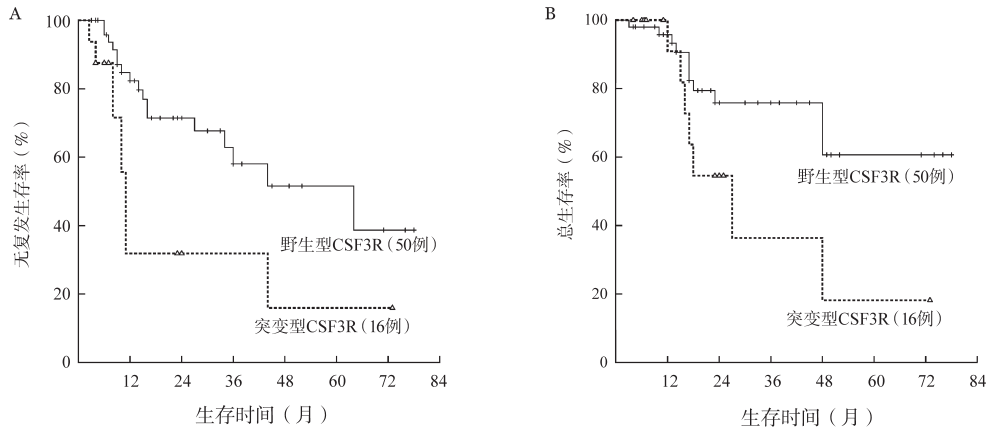


图2 CSF3R突变对CEBPA双突变急性髓系白血病患者无复发生存(A)和总生存(B)的影响

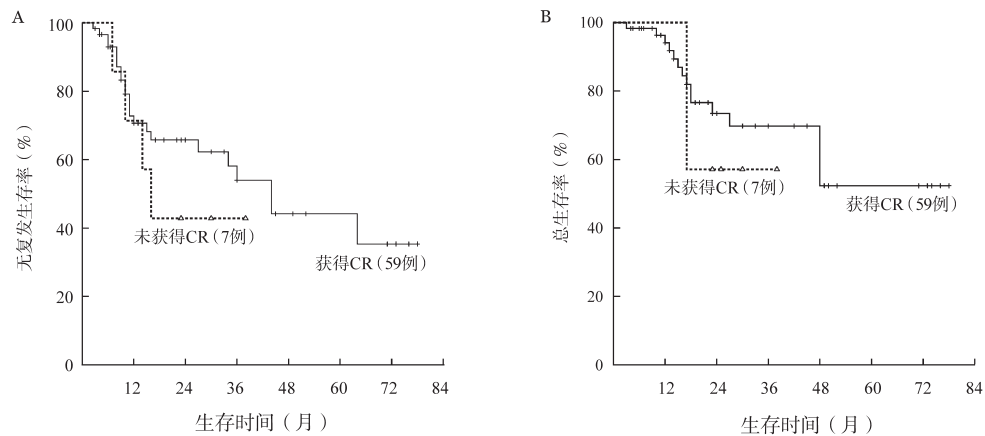


图3 1个疗程是否获得完全缓解(CR)对CEBPA双突变急性髓系白血病患者无复发生存(A)和总生存(B)的影响

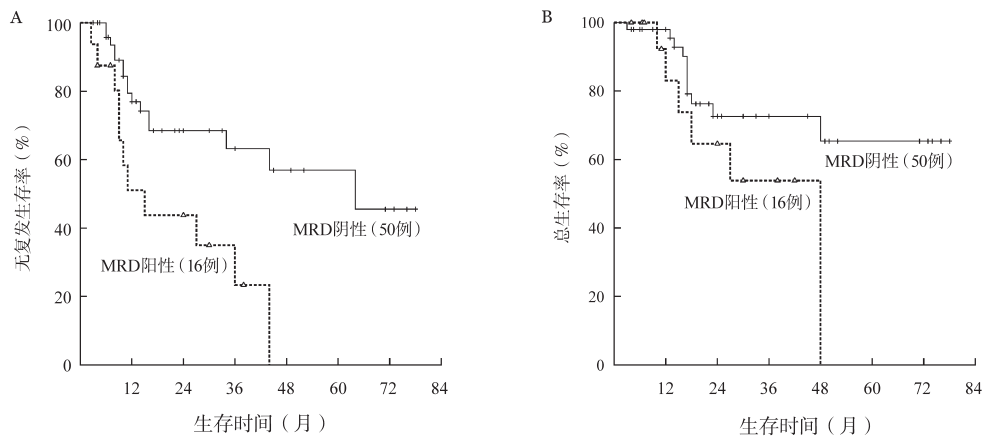


图4 2个疗程化疗后微小残留病(MRD)状态对CEBPA双突变急性髓系白血病患者无复发生存(A)和总生存(B)的影响

0.064) 趋向与 OS 有关(表 2)。多因素分析示 CSF3R 突变 ($P=0.012$)、WT1 突变 ($P=0.016$)、NRAS 突变 ($P<0.001$) 为影响患者 RFS 的独立不良预后因素,而 CSF3R 突变 ($P=0.071$) 与 MRD 阳性 ($P=0.088$) 趋向于为 OS 的不良预后因素(表 3)。

CSF3R 突变患者中,56.25% (9/16) 的患者在 2 个疗程化疗后获得 MRD 转阴,而野生型 CSF3R 患

者 MRD 转阴率为 82.00% (41/50, $P=0.049$)。考虑到 CSF3R 突变与 MRD 状态的密切相关性,我们基于 CSF3R 突变与 2 个疗程后 MRD 状态将患者再分层:野生型 CSF3R 且 MRD 转阴组、突变型 CSF3R 或 MRD 阳性组、突变型 CSF3R 且 MRD 阳性组。结果可见三组患者 RFS ($P<0.001$) 与 OS ($P=0.006$) 差异均有统计学意义(图 5A、5B)。

表 2 影响 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者生存的单因素分析

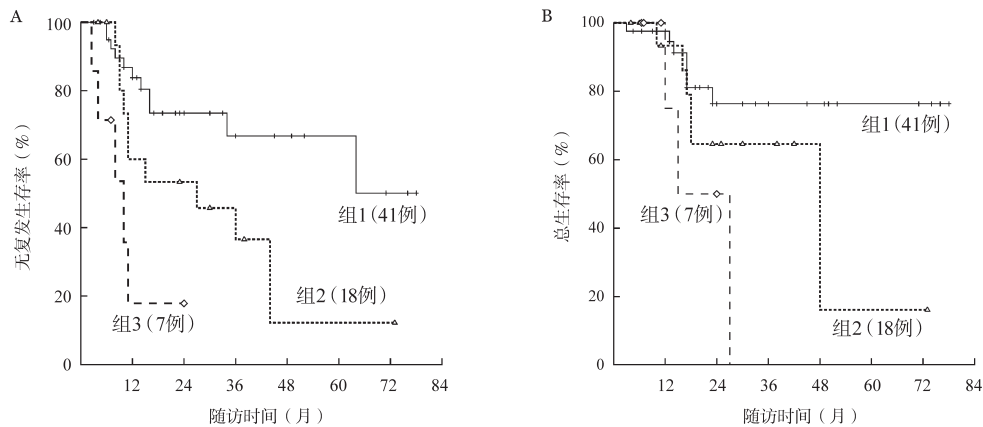
参数	RFS			OS		
	风险比	95% CI	P 值	风险比	95% CI	P 值
性别(男/女)	0.944	0.443~2.015	0.883	0.940	0.372~2.374	0.896
年龄	0.982	0.953~1.013	0.253	1.005	0.971~1.041	0.770
染色体核型(正常/异常)	2.113	0.280~15.936	0.468	23.369	0.013~42 369.939	0.410
初诊 WBC	1.001	0.994~1.007	0.817	1.001	0.993~1.009	0.822
CSF3R 突变	0.349	0.159~0.769	0.009	0.388	0.013~1.005	0.051
WT1 突变	0.396	0.179~0.877	0.022	0.573	0.215~1.531	0.267
NRAS 突变	0.221	0.094~0.518	0.001	0.480	0.156~1.477	0.201
GATA2 突变	0.994	0.379~2.255	0.902	1.024	0.334~3.137	0.967
TET2 突变	0.987	0.337~0.893	0.981	1.590	0.365~6.923	0.537
MRD 阳性	0.333	0.152~0.730	0.006	0.407	0.157~1.053	0.064

注 MRD:微小残留病;RFS:无复发生存;OS:总生存

表 3 影响 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者生存的多因素分析

参数	RFS			OS		
	风险比	95% CI	P 值	风险比	95% CI	P 值
WT1 突变	0.304	0.115~0.804	0.016			
NRAS 突变	0.153	0.061~0.385	<0.001			
CSF3R 突变	0.317	0.129~0.779	0.012	0.413	0.158~1.077	0.071
MRD 阳性	0.562	0.226~1.401	0.216	0.434	0.166~1.133	0.088

注 MRD:微小残留病;RFS:无复发生存;OS:总生存



A: 三组无复发生存的比较;B: 三组总生存的比较。组 1:野生型 CSF3R 且 MRD 转阴组;组 2:突变型 CSF3R 或 MRD 阳性组;组 3:突变型 CSF3R 且 MRD 阳性组

图 5 基于 CSF3R 突变与 2 个疗程后微小残留病(MRD)状态对 CEBPA 双突变急性髓系白血病患者再分层后生存的比较

讨 论

近年来,越来越多研究结果显示 CEBPA 双突变 AML 为一组异质性的疾病^[6-7,12,17]。因而,多项研究尝试对此类患者进行预后再分层,其中合并基因突变与治疗 MRD 可能是潜在指标^[7-12,17]。本研究通过整合治疗前合并基因突变与治疗化疗敏感性

指标 MRD 综合判断患者预后,建立新的预后预测模型,进而对此类患者进行预后再分层。

我中心曾报道了 CEBPA 双突变 AML 患者的基于二代基因测序技术的基因突变谱特征^[11],结果发现可能具有预后再分层价值的共突变基因包括 GATA2、WT1、TET2 与 CSF3R^[7,11]。Fasan 等^[8]报道 GATA2 突变是 CEBPA 双突变 AML 患者 OS 的预后

良好指标,但其对无事件生存(EFS)无明显影响。然而,多项研究均未观察到上述现象^[9-11]。有文献报道 WT1 基因突变为正常核型成人 AML 患者的不良预后指标之一^[18]。在 CEBPA 双突变 AML 中,与野生型基因患者相比,WT1 突变患者具有更短的 OS 时间(中位时间为 14 个月与未达到)与无病生存时间(中位时间为 7.8 个月与未达到)^[12]。本组数据结果显示 WT1 突变($P=0.022$)与 NRAS 突变($P=0.001$)为患者 RFS 的独立不良预后指标,但其对 OS 均无明显影响(均 $P>0.05$)。有研究报道 TET2 突变患者比野生型基因患者具有更低的 1 年 OS 率(分别为 78.3% 和 94.3%)与 EFS 率(分别为 53.8% 和 72.6%)^[19]。然而,在对中国人群的研究中未得出上述结论^[11-12]。在成人及儿童 AML 患者中均观察到 CSF3R 突变与 CEBPA 双突变密切相关^[20],笔者首次证实 CSF3R 突变与患者不良预后显著相关^[7]。近来国内学者采用线列图建立了 CEBPA 双突变 AML 患者新的预后预测模型,而 CSF3R 突变是其中重要参数之一^[21-22]。综上,目前研究结果提示合并基因突变对 CEBPA 双突变 AML 患者的预后意义尚存在一定争议。然而,分析上述结果时需考虑以下因素。首先,种族因素导致基因遗传背景的差异可能会影响不同基因突变的预后意义。其次,上述研究纳入的患者数均较少,尚待扩大样本进一步研究。笔者曾试图采用荟萃分析在大样本中比较不同基因突变的预后意义,但由于异质性过大而未能合并。最后,CEBPA 双突变 AML 是化疗敏感性疾病,不同中心治疗方案不同,可能在一定程度上影响了合并基因突变的预后意义。

MRD 水平可反映化疗敏感性,与 AML 患者的长期预后密切相关^[23]。通过多参数流式细胞术检测巩固治疗过程中 MRD 水平发现:与 MRD 阴性患者相比,MRD 阳性患者具有更高的复发风险与更低的 RFS 率(3 年 RFS 率分别为 45.0% 和 63.3%, $P=0.037$)^[24]。北京大学人民医院根据巩固治疗过程中 MRD 水平将患者分为高危组与低危组,前者为 2 个疗程巩固治疗后 MRD 仍为阳性或 MRD 由阴性转为阳性,后者为 MRD 持续阴性,结果显示 MRD 危险分组为患者长期预后的独立影响因素之一^[17]。近来,我国多中心临床研究结果再一次证实,治疗后 MRD 危险分组与患者长期预后密切相关^[25]。因此,巩固治疗中 MRD 水平是 CEBPA 双突变 AML 患者重要的预后指标之一。

本研究中我们发现 CSF3R 突变与 2 个疗程化疗

后 MRD 状态均可预测患者的长期预后。多因素分析结果显示 CSF3R 突变、WT1 突变与 NRAS 突变为 RFS 的独立预后因素,CSF3R 突变与 MRD 阳性趋向于为 OS 的独立预后因素。考虑到 CSF3R 突变与 MRD 状态的密切相关性,我们提出一个新的基于 CSF3R 突变与 MRD 状态的 CEBPA 双突变 AML 患者预后分层模型,可将患者分为不同危险组。尽管我们的预后模型建立在相对小样本的基础上,尚需扩大样本或前瞻性临床试验验证,但该模型综合了治疗前与治疗参数,对后续研究预测模型的建立具有一定参考意义。

综上所述,CEBPA 双突变 AML 为一异质性疾病群体。治疗前基因突变与治疗化疗敏感性指标可能用于此类患者预后再分层,基于 CSF3R 突变与 MRD 状态可建立新的综合预后预测模型。此外,考虑到种族基因遗传背景与不同中心治疗方案的差异,在后续研究中,CSF3R 可能更换为其他突变基因,进而联合 MRD 状态更好地评估 CEBPA 双突变 AML 患者的预后。因而,本研究结果可能为优化此类患者的临床管理提供有价值的参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 苏龙、谭业辉:起草文章、采集数据、分析/解释数据、统计学分析;韩薇、刘晓亮、杨艳萍、孙京男、刘秋菊:采集数据、支持性贡献;林海:对文章的知识性内容作批评性审阅、采集数据、支持性贡献;高素君:分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、指导

参 考 文 献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [2] Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, et al. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 570-577. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6010.
- [3] Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2739-2747. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2501.
- [4] Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity [J].

- Blood, 2011, 117(8): 2469-2475. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307280.
- [5] Su L, Gao S, Liu X, et al. CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: data analysis in a Chinese population [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3399-3403. DOI: 10.2147/OTT.S94975.
- [6] Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA [J]. *Blood*, 2013, 122(9): 1576-1582. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503847.
- [7] Su L, Gao SJ, Tan YH, et al. CSF3R mutations were associated with an unfavorable prognosis in patients with acute myeloid leukemia with CEBPA double mutations [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(7): 1641-1646. DOI: 10.1007/s00277-019-03699-7.
- [8] Fasan A, Eder C, Haferlach C, et al. GATA2 mutations are frequent in intermediate-risk karyotype AML with biallelic CEBPA mutations and are associated with favorable prognosis [J]. *Leukemia*, 2013, 27(2): 482-485. DOI: 10.1038/leu.2012.174.
- [9] Marceau-Renaut A, Guihard S, Castaigne S, et al. Classification of CEBPA mutated acute myeloid leukemia by GATA2 mutations [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): E93-94. DOI: 10.1002/ajh.23949.
- [10] Theis F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Clinical impact of GATA2 mutations in acute myeloid leukemia patients harboring CEBPA mutations: a study of the AML study group [J]. *Leukemia*, 2016, 30(11): 2248-2250. DOI: 10.1038/leu.2016.185.
- [11] Su L, Tan YH, Lin H, et al. Mutational spectrum of acute myeloid leukemia patients with double CEBPA mutations based on next-generation sequencing and its prognostic significance [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(38): 24970-24979. DOI: 10.18632/oncotarget.23873.
- [12] Tien FM, Hou HA, Tang JL, et al. Concomitant WT1 mutations predict poor prognosis in acute myeloid leukemia patients with double mutant CEBPA [J]. *Haematologica*, 2018, 103(11): e510-e513. DOI: 10.3324/haematol.2018.189043.
- [13] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(5):422-433. DOI: 10.1056/NEJMoa1507471.
- [14] Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. *ISCN 2009: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009)* [M]. Basel:Karger, 2009.
- [15] Gao S, Tan Y, Liu X, et al. The percentage of peripheral blood blasts on day 7 of induction chemotherapy predicts response to therapy and survival in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014,127(2):290-293.
- [16] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [17] Wang J, Lu R, Wu Y, et al. Detection of measurable residual disease may better predict outcomes than mutations based on next-generation sequencing in acute myeloid leukaemia with biallelic mutations of CEBPA [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4): 533-544. DOI: 10.1111/bjh.16535.
- [18] Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4595-4602. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2058.
- [19] Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, et al. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76·8% of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5): 649-658. DOI: 10.1111/bjh.12297.
- [20] Maxson JE, Ries RE, Wang YC, et al. CSF3R mutations have a high degree of overlap with CEBPA mutations in pediatric AML [J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3094-3098. DOI: 10.1182/blood-2016-04-709899.
- [21] Xu X, Cai W, Cai P, et al. Prognostic Nomogram for Acute Myeloid Leukemia Patients With Biallelic CEBPA Mutations [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 628248. DOI: 10.3389/fonc.2021.628248.
- [22] Wu LX, Jiang H, Chang YJ, et al. Risk Stratification of Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia With Biallelic CEBPA Mutations Based on a Multi-Gene Panel and Nomogram Model [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 706935. DOI: 10.3389/fonc.2021.706935.
- [23] Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. *Blood*, 2021, 138(26): 2753-2767. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
- [24] Deng DX, Zhu HH, Liu YR, et al. Minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry is complementary to genetics for risk stratification treatment in acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA mutations [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9): 2181-2189. DOI: 10.1080/10428194.2019.1576868.
- [25] Wang J, Jiang H, Jing Y, et al. Prognostic implications of the detection of measurable residual disease and mutations based on next-generation sequencing in acute myeloid leukaemia with biallelic mutations of CEBPA [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(1): e3-e8. DOI: 10.1111/bjh.18143.

(收稿日期:2022-04-27)

(本文编辑:王叶青)