

儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析

吴璐 陆爱东 张乐萍 左英熹 贾月萍

北京大学人民医院儿科 100044

通信作者:张乐萍, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【摘要】 目的 分析儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病(CBF-AML)的疗效及预后因素。方法 对2005年8月至2017年9月收治住院的初诊CBF-AML患儿共121例进行回顾性研究。采用Kaplan-Meier曲线评估患儿的累积复发率(CIR)、无事件生存(EFS)率和总生存(OS)率, Cox回归模型评估预后因素。结果 121例患儿中, 120例有化疗后骨髓缓解情况评估结果, 1个疗程后完全缓解(CR)100例(83.3%), 2个疗程后CR 119例(99.2%)。121例患儿中复发13例(10.7%), 中位复发时间13.8(3.7~58.8)个月, 死亡17例(14.0%)。全部患儿3年CIR、EFS、OS率分别为12.7%、77.5%、82.8%。对发病时年龄、性别、初诊时WBC、是否有髓外白血病、是否伴C-KIT突变、是否有附加染色体异常、第1个疗程是否达CR等进行Cox多因素回归分析, 只有伴附加染色体异常是影响患儿OS的独立危险因素($HR = 4.289, 95\% CI 1.070 \sim 17.183, P = 0.040$)。结论 儿童CBF-AML是一组独特的预后亚型, 化疗疗效较好, 伴附加染色体异常是影响患儿OS的独立危险因素。

【关键词】 核因子; 急性髓系白血病; 儿童; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010

Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia

Wu Jun, Lu Aidong, Zhang Leping, Zuo Yingxi, Jia Yueping

Department of Pediatrics, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhang Leping, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical outcome and the prognostic factor in pediatric patients with core binding factor-acute myeloid leukemia (CBF-AML). **Methods** A total of 121 newly diagnosed pediatric CBF-AML patients enrolled from Aug. 2005 to Sep. 2017 were retrospectively reviewed. Cumulative incidence of relapse (CIR), event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were estimated by Kaplan-Meier method and prognostic factors were evaluated by Cox regression with SPSS. **Results** Of the 121 patients, 120 patients were assessed for bone marrow remission after induction chemotherapy. 100 cases (83.3%) achieved complete remission (CR) after the first course of chemotherapy. 119 cases (99.2%) achieved CR after the second course of chemotherapy. Of the 121 patients, 13 patients (10.7%) had recurrence with the median interval of recurrence as 13.8 months (3.7 to 58.8 months). 17 patients (14.0%) died. The CIR, EFS and OS at 3 years were 12.7%, 77.5% and 82.8%, respectively. The factors including age at diagnosis, sex, initial WBC count, presence of extramedullary leukemia, C-KIT expression, additional chromosomal abnormalities, and CR after the first course of chemotherapy were analyzed by multivariate regression analysis of Cox. Multivariate analysis identified that additional chromosomal abnormalities was the only independent risk factor affecting OS ($HR = 4.289, 95\% CI 1.070-17.183, P = 0.040$). **Conclusions** Pediatric CBF-AML was a unique setting of prognostic subtypes. Chemotherapy produced good responses. Additional chromosomal abnormalities was the only independent risk factor for OS in pediatric CBF-AML.

【Key words】 Core binding factor; Leukemia, myeloid, acute; Childhood; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010

核心结合因子相关性急性髓系白血病(core binding factor-acute myeloid leukemia, CBF-AML)是

指一组存在t(8;21)(q22;q22)或inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)的白血病亚型, 染色体易位或倒

位后分别形成融合基因RUNX1-RUNX1T1(既往称为AML1-ETO)、CBF β -MYH11。在儿童AML中,t(8;21)与inv(16)/t(16;16)染色体异常分别占12%、8%,CBF-AML占20%~22%^[1]。CBF-AML患儿对化疗敏感性好,完全缓解(CR)率及总生存(OS)率高,是一种预后相对好的AML亚型^[2],但目前报道的国内儿童CBF-AML的治疗效果远差于国外水平^[3]。为探讨生物学因素及治疗因素对儿童CBF-AML预后的影响,我们对2005年8月至2017年9月住院治疗的121例18岁以下初诊CBF-AML患儿的临床特征、实验室检查、疗效及预后等进行了回顾性研究,现报道如下。

病例与方法

一、病例

2005年8月至2017年9月我院住院的初诊CBF-AML患儿共121例,诊断和分型符合细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学分型(MICM分型)诊断标准^[4]。采用G显带技术进行染色体核型分析,细胞核型异常依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2005)》进行描述。参照文献^[5]方法进行RUNX1-RUNX1T1、CBF β -MYH11基因定量检测。C-KIT突变参照文献^[6]方法、使用ABI-3730型基因分析仪进行检测。临床危险度分型:高危指出现下列指标中任何一项:①诊断时年龄 ≤ 1 岁;②诊断时WBC $\geq 100 \times 10^9/L$;③-7核型;④继发性AML;⑤治疗1个疗程未缓解。不具备任何一项高危因素的为低危患儿。

二、治疗方案

1. 化疗方案:诱导缓解采用阿糖胞苷(Ara-C)+去甲氧柔红霉素(IDA)/柔红霉素(DNR)+依托泊苷(Vp16)双诱导方案,具体为:Ara-C 100~150 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 7$ d,IDA 10 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 2$ d或DNR 40~60 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 2$ d,Vp16 100 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3$ d。巩固治疗方案包括DA/IA(Ara-C 2 g $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 4$ d,IDA 10 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 2$ d或DNR 40~60 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 2$ d)、HA(高三尖杉酯碱4~6 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 7$ d,Ara-C 100~150 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 7$ d)及诱导缓解方案,序贯使用上述3个方案12~18个月,完成巩固化疗后停药随访。大剂量Ara-C累计4~6次,蒽环类药物总量约相当于350 mg/m²柔红霉素。采用甲氨蝶呤、Ara-C、地塞米松三联鞘内注射预防中枢神经系统白血病(CNSL),疗程内鞘内注射4~8次。对已确

诊为CNSL的患儿,在规范化疗的同时,给予较密集的三联鞘注治疗。

2. 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗:2014年9月起对伴C-KIT突变的患儿开始口服TKI靶向治疗联合化疗。根据C-KIT突变类型及有无合并CNSL等选择不同类型的TKI^[7]:伴D816突变或伴CNSL的患儿,选择口服达沙替尼50~70 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,其他类型突变选择口服伊马替尼270~340 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 。TKI在化疗间期及化疗期口服,化疗后骨髓抑制期停用。

3. allo-HSCT:16例患儿进行了allo-HSCT,4例为骨髓复发,2例1个疗程未达CR,9例在巩固治疗期动态监测RUNX1-RUNX1T1(或CBF β -MYH11)基因无下降趋势或呈动态上升趋势,1例自愿选择。

四、疗效标准及相关定义

疗效判断参考《血液病诊断及疗效标准(第3版)》^[8]。OS期定义为从诊断日期到死亡或末次随访日期,无事件生存(event-free survival, EFS)期定义为从诊断日期到第一次事故或末次随访日期,事故包括:未达缓解(或白血病耐药)、复发、发生第二肿瘤、死亡。随访截至2018年4月15日。

五、统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计量资料用中位数(范围)表示,计数资料以百分率表示,率的比较采用确切概率法。采用Kaplan-Meier方法进行生存分析,各组生存率的比较采用Log-rank检验,多因素比较采用Cox比例回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征:121例患儿中男68例,女53例,男女比为1.3:1。中位年龄9(0.6~17)岁。初诊时外周血WBC为20.0(2.8~182.7) $\times 10^9/L$,高危27例(22.3%),低危94例(77.7%)。其中91例为伴t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1,30例为伴inv(16)或t(16;16)/CBF β -MYH11,两组患儿治疗前一般临床特征比较见表1。与伴t(8;21)患儿相比,伴inv(16)/t(16;16)患儿初诊时WBC $> 20 \times 10^9/L$ 更常见($P < 0.001$),伴t(8;21)患儿伴附加染色体异常比例更高($P = 0.002$),最多见的附加染色体异常是性染色体X或Y缺失。共86例患儿检测了C-KIT突变,其中35例(40.7%)阳性。

表1 伴t(8;21)与伴inv(16)/t(16;16)的CBF-AML患儿临床特征比较[例(%)]

临床特征	伴t(8;21)组 (91例)	伴inv(16)/t(16;16)组 (30例)	P值
性别			0.208
男	48(52.7)	20(66.7)	
女	43(47.3)	10(33.3)	
年龄			0.292
<10岁	46(50.5)	19(63.3)	
≥10岁	45(49.5)	11(36.7)	
初诊时WBC			<0.001
≤20×10 ⁹ /L	57(62.6)	4(13.3)	
>20×10 ⁹ /L	34(37.4)	26(86.7)	
有无髓外白血病			0.398
有	16(17.6)	3(10.0)	
无	75(82.4)	27(90.0)	
是否伴C-KIT突变			0.140
是	23(35.9)	12(54.5)	
否	41(64.1)	10(45.5)	
是否伴附加染色体异常			0.002
是	61(67.0)	10(33.3)	
否	30(33.0)	20(66.7)	
第1个疗程是否达CR			0.397
是	74(81.3)	26(89.7)	
否	17(18.7)	3(10.3)	

注:CBF-AML:核心结合因子相关性急性髓系白血病;CR:完全缓解。86例患儿进行C-KIT突变检测,120例患儿可进行疗效评价

2. 近期疗效:121例患儿中,1例在诱导治疗结束后骨髓抑制期出现咳嗽、腹泻、消化道出血、心力衰竭等并发症,家长放弃治疗,未评估骨髓缓解情况;其余120例患儿1个疗程后CR 100例(83.3%),2个疗程后CR 119例(99.2%);1例(0.8%)患儿3个疗程化疗后骨髓未缓解,放弃治疗后出院。

3. 远期疗效:中位随访36.9(0.4~143.9)个月。119例CR患儿中13例(10.9%)复发,中位复发时间13.8(3.7~58.8)个月。121例患儿中死亡17例(14.0%)。采用Kaplan-Meier方法分析表明,121例患儿3年的CIR、EFS、OS率分别为12.7%、77.5%、82.8%(图1)。伴t(8;21)患儿3年的CIR、EFS、OS率分别为14.3%、76.1%、81.3%,伴inv(16)/t(16;16)患儿3年的CIR、EFS、OS率分别为6.7%、84.0%、90.0%,两组差异无统计学意义(P值分别为0.221、0.536、0.690)。

4. 一般情况与预后单因素分析:第1个疗程达

CR的患儿,其EFS、OS率明显高于未达CR的患儿(P<0.05)。发病时年龄、性别、初诊时WBC、是否有髓外白血病、是否伴C-KIT突变、是否有附加染色体异常对EFS、OS的影响均无统计学意义(P>0.05)(表2)。

5. 预后多因素分析:对发病时年龄、性别、初诊时WBC、是否有髓外白血病、是否伴C-KIT突变、是否有附加染色体异常、第1个疗程是否达CR等进行Cox多因素回归分析,只有伴附加染色体异常是影响患儿OS的独立危险因素(HR=4.289,95%CI 1.070~17.183,P=0.040)。

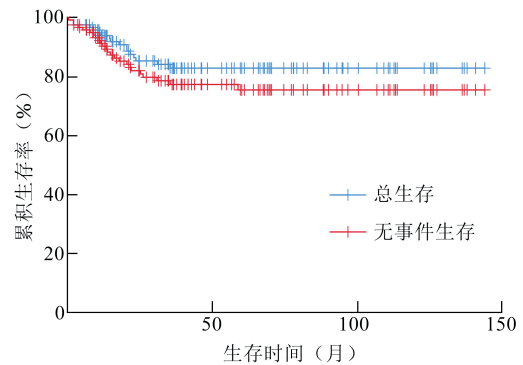


图1 121例核心结合因子相关性急性髓系白血病患者无事件生存及总生存曲线

6. 口服TKI对伴C-KIT突变患儿预后的影响:在35例C-KIT突变阳性的患儿中,18例患儿在化疗的同时,选用TKI口服治疗,与未服用TKI的17例患儿相比,其3年EFS率(94.1%对76.5%)、OS率(93.8%对88.2%)更高,但差异无统计学意义(P值分别为0.414、0.993)。

7. 治疗方式对患儿预后的影响:27例高危患儿中5例行allo-HSCT,与未行allo-HSCT的患儿相比,其3年EFS率(20.0%对67.0%)、OS率(20.0%对77.5%)较低(P值分别为0.060、0.018)。94例低危患儿中11例行allo-HSCT,与未行allo-HSCT的患儿相比,其3年EFS率(62.5%对85.4%)、OS率(75.0%对89.4%)较低(P值分别为0.033、0.318)。13例复发的患儿中,3例患儿行allo-HSCT,与未行allo-HSCT的患儿相比,3年OS率分别为33.3%、44.4%。

8. 不同附加染色体异常对CBF-AML患儿预后的影响:91例伴t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1患儿通过细胞遗传学检查分为单独t(8;21)组、t(8;21)伴性染色体缺失、复杂染色体、其他。30例伴inv(16)或t(16;16)/CBFβ-MYH11患儿中,25例有inv(16),

表2 影响CBF-AML患儿预后的单因素分析(Mean±SD)

影响因素	例数	3年无事件生存			3年总生存		
		率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值
性别			3.605	0.058		0.640	0.424
男	68	83.6±6.3			85.4±6.1		
女	53	70.3±8.3			79.5±7.3		
年龄			0.759	0.384		1.536	0.215
<10岁	65	84.2±7.0			89.8±5.1		
≥10岁	56	71.4±8.1			76.9±7.5		
初诊时WBC			0.070	0.791		0.004	0.947
≤20×10 ⁹ /L	61	77.9±6.9			81.8±6.4		
>20×10 ⁹ /L	60	77.3±8.3			84.1±6.8		
有无髓外白血病			0.022	0.882		0.045	0.831
有	19	76.5±10.5			82.6±9.2		
无	102	77.7±6.0			82.9±5.3		
是否伴C-KIT突变			0.033	0.855		0.117	0.732
是	35	81.4±6.9			88.5±5.6		
否	51	80.6±6.1			85.1±5.1		
是否伴附加染色体异常			0.003	0.955		0.229	0.632
是	71	78.6±6.8			81.3±6.2		
否	50	75.8±8.6			84.9±7.3		
第1个疗程是否达CR			6.338	0.012		7.927	0.005
是	100	82.2±5.5			88.2±4.5		
否	20	55.3±12.4			54.1±12.5		

注:CBF-AML:核心结合因子相关性急性髓系白血病;CR:完全缓解;86例患儿进行C-KIT突变检测,120例患儿可进行疗效评价

2例为正常核型,1例为非inv(16)但同时伴+8和+21,2例无可供分析的中期分裂象。染色体是否单独为t(8;21)或inv(16)对预后无显著影响(表3)。

讨 论

伴t(8;21)或inv(16)/t(16;16)阳性的儿童CBF-AML是一种预后相对好的AML亚型,本研究中诱导缓解治疗1个疗程、2个疗程CR率分别为83.3%、99.2%,3年CIR、EFS、OS率分别为12.7%、77.5%、82.8%。研究已证实CBF-AML患者能从大剂量Ara-C为主的联合化疗中获益^[9-10],我们这组患儿治疗疗效明显高于国内车琳等^[3]的研究报道,推测与我们的方案中包含了多疗程的大剂量Ara-C以及治疗疗程数较多有关。但本组CBF-AML患儿的远期疗效仍明显低于日本的研究报道^[2],他们治疗疗效好的原因可能与应用了累积剂量更高的Ara-C(59.4~78.4 g/m²)以及充分的支持治疗等有关。

在儿童AML中,t(8;21)或[inv(16)/t(16;16)]分别占12%、8%^[1],但本研究中t(8;21)组患儿比例明显高于[inv(16)/t(16;16)],推测与我单位为儿童

血液肿瘤中心,临床研究中可能存在收治白血病亚型不均一有关。当我们分别研究伴t(8;21)与伴inv(16)/t(16;16)两组患儿的临床特征时,我们发现,前者具有更多的附加染色体异常,其中最多见的附加染色体异常是性染色体X或Y的缺失,后者初诊时白细胞增多更常见,与文献^[11-12]的研究结果一致。本研究中inv(16)/t(16;16)患儿远期疗效好于t(8;21)组患儿,与文献^[13]报道一致。

C-KIT是CBF-AML中一种常见的基因突变,在儿童CBF-AML中发生率占19%~44.3%^[6,14-16]。研究表明在成人CBF-AML中,尤其是伴t(8;21)的患者中,C-KIT与不良预后显著相关^[6,11-12,17],但已发表的国外研究中关于C-KIT突变在儿童CBF-AML中的预后意义存在争议^[10,14-16,18-19],大多数研究报道是否伴有C-KIT突变与儿童AML预后无显著相关性^[10,14-16]。本研究中,CBF-AML患儿中C-KIT发生率高达40.7%,但其对长期预后并无显著影响,提示CBF-AML儿童与成人患者的预后因素存在很大差别。TKI可靶向作用于KIT突变及KIT蛋白过表达,从而提高临床治疗疗效^[20]。2014年9月起我们对伴C-KIT突变的患儿开始口服TKI靶向治疗联合

表3 附加染色体异常对CBF-AML患儿预后的影响

影响因素	例数	3年无事件生存			3年总生存		
		率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值
t(8;21)			4.883	0.181		4.096	0.251
单独t(8;21)	29	72.7			81.2		
伴性别染色体缺失	31	84.3			85.9		
复杂染色体	16	59.2			74.6		
其他	15	91.7			100.0		
inv(16)/t(16;16)			0.471	0.493		0.471	0.493
单独inv(16)/t(16;16)	17	94.1			94.1		
其他	8	100.0			100.0		

注:CBF-AML:核心结合因子相关性急性髓系白血病

化疗,结果显示与未服用TKI的患儿相比,加用TKI后3年EFS、OS更高,但差异无统计学意义,今后需要扩大样本量以进一步证实加用TKI对伴C-KIT突变的CBF-AML患儿预后的影响。

Walter等^[21]研究表明,诱导缓解后达到CR是AML患者无复发生存及总生存的独立预后因素。我们的预后单因素分析表明,第1个疗程达CR的患儿,其EFS、OS率明显高于未达CR的患儿,与其观点一致,提示我们化疗早期反应具有重要的预后意义。由于造血干细胞移植的不良反应较大,移植相关死亡率较高,在大多数欧洲的治疗方案中,在第1次达CR后只有高危类型的AML患儿被推荐HSCT^[22],CBF-AML患儿在第1次达CR时行HSCT更无优势可言^[23]。本研究中,无论是对于高危组还是低危组患儿,行HSCT的患儿EFS、OS率均明显低于未行HSCT的患儿,未能体现HSCT改善预后的价值,考虑也与移植后并发症多、死亡率高等因素导致预后总体偏差相关,这表明我们对于CBF-AML患儿要严格把握HSCT指征,只有复发、难治等类型才考虑HSCT。

伴t(8;21)患者中常见的附加染色体异常有性染色体丢失(-X或-Y)、del(9q)等,inv(16)患者常伴随的染色体异常有+22、+8等^[24]。关于附加染色体异常在CBF-AML患者中的预后意义,德国学者报道,在t(8;21)男性患者中,伴性染色体丢失是导致OS率降低的独立预后因素,而在inv(16)患者中,伴+22则是具有更好的无复发生存(relapse-free survival, RFS)的独立预后因素^[24];Hsiao等^[25]报道附加染色体异常和疾病复发相关。尽管我们在Cox多因素回归分析中发现,只有伴附加染色体异常是影响患儿OS的独立危险因素,但我们以不同类别

的附加染色体分组分析时,并没有发现某种特定附加染色体对CBF-AML预后具有显著影响,这与Grimwade等^[26]的结果一致。

总之,儿童CBF-AML是一组独特的预后亚型,化疗疗效较好,伴附加染色体异常是影响患儿OS的独立危险因素。

参考文献

- [1] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (5): 551- 565. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
- [2] Imamura T, Iwamoto S, Kanai R, et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study [J]. Br J Haematol, 2012, 159(2):204-210. DOI: 10.1111/bjh.12030.
- [3] 车琳, 许云云, 庞丽, 等. 核因子阳性儿童急性髓细胞性白血病临床特征及预后因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29 (3): 207- 211. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095- 428X.2014.03.013.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性髓细胞白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44 (11): 877- 878. DOI: 10.3760/j.issn:0578- 1310.2006.11.023.
- [5] 秦亚涛, 李金兰, 主鸿鹄, 等. 实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(7):433-437.
- [6] 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.
- [7] Rulina AV, Spirin PV, Prassolov VS. Activated leukemic oncogenes AML1-ETO and c-kit: role in development of acute

- myeloid leukemia and current approaches for their inhibition [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2010, 75 (13):1650-1666. DOI: 10.1134/S0006297910130092.
- [8] 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: 214-218.
- [9] Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (27): 2949-2962. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Hoyos M, Nomdedeu JF, Esteve J, et al. Core binding factor acute myeloid leukemia: the impact of age, leukocyte count, molecular findings, and minimal residual disease [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(3):209-218. DOI: 10.1111/ejh.12130.
- [13] Balgobind BV, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (10): 1478-1487. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976.
- [14] Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Prevalence and prognostic significance of KIT mutations in pediatric patients with core binding factor AML enrolled on serial pediatric cooperative trials for de novo AML [J]. *Blood*, 2010, 115(12): 2372-2379. DOI: 10.1182/blood-2009-09-241075.
- [15] Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, et al. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2005, 19(9):1536-1542. DOI: 10.1038/sj.leu.2403870.
- [16] Shih LY, Liang DC, Huang CF, et al. Cooperating mutations of receptor tyrosine kinases and Ras genes in childhood core-binding factor acute myeloid leukemia and a comparative analysis on paired diagnosis and relapse samples [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (2):303-307. DOI: 10.1038/sj.leu.2404995.
- [17] 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. DOI: 10.1038/bcj.2016.51.
- [18] Manara E, Bisio V, Masetti R, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (5):1132-1134. DOI: 10.1038/leu.2013.339.
- [19] 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.
- [20] Pittoni P, Piconese S, Tripodo C, et al. Tumor-intrinsic and -extrinsic roles of c-Kit: mast cells as the primary off-target of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncogene*, 2011, 30(7):757-769. DOI: 10.1038/onc.2010.494.
- [21] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (10):1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [22] de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(1):127-149. DOI: 10.3390/jcm4010127.
- [23] Bhatt VR, Kantarjian H, Cortes JE, et al. Therapy of core binding factor acute myeloid leukemia: incremental improvements toward better long-term results [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13 (2):153-158. DOI: 10.1016/j.clml.2012.11.006.
- [24] 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.
- [25] 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. DOI: 10.4238/2015. December.16.3.
- [26] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties [J]. *Blood*, 1998, 92(7):2322-2333.

(收稿日期:2018-04-30)

(本文编辑:刘爽)