

一个伴CEBPA基因突变的急性髓系白血病家系调查及临床分析

张俊平 林冬 王书春 李艳 陈玉梅 王迎 魏辉 秘营昌 王建祥

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:魏辉,Email:weihui@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨伴CEBPA基因突变的家族性急性髓系白血病(AML)的临床特征、病因及转归,提高对家族性白血病的认识。**方法** 调查一个伴CEBPA基因突变AML家系患者的发病年龄、临床特征、转归及预后并绘制家系谱。对先证者采集骨髓及口腔黏膜细胞,与先证者有血缘关系的亲属,采集外周血,通过基因测序技术检测基因突变。**结果** 该家系共有10人诊断为AML,其中男4例,女6例,中位年龄9(3~48)岁。10例患者中,6例死亡,其中4例未进行治疗,1例患者化疗后生存3年复发死亡,1例采取中药及支持治疗生存2年后死亡。4例患者生存,1例接受化疗患者生存达15年,3例患者接受化疗联合造血干细胞移植,至随访截止,生存时间分别为6、9、28个月。对先证者及8名与先证者有血缘关系的亲属进行基因测序,发现5例存在胚系CEBPA TAD p.G36Afs*124突变,其中4例确诊为AML,1例随访至今未发病。**结论** 伴CEBPA基因突变的家族性AML多在儿童及青壮年期发病,具有完全或接近完全的外显率,通过积极治疗,大多预后良好。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 家族性; CEBPA基因突变

基金项目:国家自然科学基金(81670159);天津市自然科学基金京津冀专项(18JCZDJC45000);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(临床队列)(2019-I2M-2-009)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.007

Investigation and clinical analysis of a family with germline CEBPA mutations in acute myeloid leukemia

Zhang Junping, Lin Dong, Wang Shuchun, Li Yan, Chen Yumei, Wang Ying, Wei Hui, Mi Yingchang, Wang Jianxiang

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Disease, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wei Hui, Email: weihui@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics, etiology, and prognosis of familial acute myeloid leukemia (AML) with germline CEBPA mutation and improve the understanding of familial leukemia. **Methods** The age of onset, clinical characteristics, outcome, and prognosis of a family of patients with AML were investigated, and the family tree of the cases was displayed. Bone marrow and oral mucosal cells were collected from the proband, and peripheral blood was collected from the relatives of the proband. Gene mutation was detected by gene sequencing technology. **Results** A total of 10 patients in this family were diagnosed with acute leukemia, including 4 males and 6 females, with a median age of 9 (3 - 48) years. Of the 10 patients, six died. Among them, 4 patients did not receive treatment, 1 patient survived 3 years after chemotherapy and died of relapse, and one patient died 2 years after receiving traditional Chinese medicine and supportive treatment. Four patients are alive. One patient has survived 15 years through chemotherapy, and three patients have survived with chemotherapy combined with hematopoietic stem cell transplantation, and the survival time was 6, 9, and 28 months at the end of follow-up. Gene sequencing was performed on proband and 8 relatives of the proband, and 5 were found to have the germline CEBPA TAD p.G36Afs*124 mutation. Among the 5 individuals with confirmed CEBPA mutation, 4 were diagnosed with AML, and 1 had not developed disease during follow-up. **Conclusion** AML with germline CEBPA gene mutation mostly occurs in children and young adults, with complete or

nearly complete penetrance. With active treatment, most of the patients have a favorable prognosis.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Familial; CEBPA gene mutation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670159); Tianjin Natural Science Foundation (18JCZDJC45000); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019-I2M-2-009)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.007

遗传因素在白血病发病中的作用已得到认可。家族性白血病是指具有家庭或家族聚集性质的白血病或白血病前期,即一个家庭或家族中发生1例以上的白血病^[1]。目前发现与家族性急性髓系白血病(AML)相关的遗传基因有转录因子/增强子结合蛋白(CEBPA)基因、runt相关转录因子(RUNX1)基因、GATA2^[2-4]。此外,NPM1、ZNF140、MND4、FAMLF、EFL2C、TGM6基因的突变在独特的家系中也有报道^[5-10]。家族性白血病在临床诊疗中相对少见。2018年2月我科收治1例AML-M₄患者,其存在胚系CEBPA基因突变,其家族中有10人先后确诊为急性白血病。现将这一AML家系报告如下。

病例与方法

1. 患者:先证者(Ⅲ24),女,37岁,2018年2月因“皮疹、瘙痒”1个月入院。1个月前患者周身出现皮疹、瘙痒,自用硝酸咪康唑散及氯雷他定疗效欠佳,皮疹进行性增多,于2018年2月12日出现双眼肿胀,双下肢、双上肢肌肉酸痛。当地医院查血常规:WBC $18.81 \times 10^9/L$,RBC $3.32 \times 10^{12}/L$,HGB 110 g/L,PLT $114 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.81 \times 10^9/L$ 。血涂片:白细胞增多,原始、幼稚细胞占48%。入院后血细胞分析:WBC $22.99 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $4.77 \times 10^9/L$,RBC $3.38 \times 10^{12}/L$,HGB 113 g/L,PLT $108 \times 10^9/L$ 。骨髓象:AML。白血病43种融合基因(其中包括BCR-ABL、PML-RAR α 、RUNX1-RUNX1T1、CBF β -MYH11、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-AF10)筛查检测:阴性。免疫分型:异常细胞群约占核细胞的61%,强表达CD34,表达CD117、HLA-DR、CD38、CD13、CD33、CD7,部分表达CD56。染色体核型:47,XX,?del(17)(p11.2),+21[5]/47,XX,-17,+21,+mar[2]/47,XX,+21[13]。染色体荧光原位杂交检测显示P53/CEP17阴性。二代测序基因突变检查:疾病密切相关基因:CEBPA p.Q321dupQ突变频率35.5%,CEBPA p.G36Afs*124突变频率50%。可能相关基因:GATA2 p.R330Q 31.8%,PDS5B p.D1203N 54.5%,SH2B3 p.H541Y

48.3%。诊断为AML-M₄,于2018年2月28日-3月6日给予DA方案诱导化疗,具体为:柔红霉素80 mg第1~3天;阿糖胞苷(Ara-C)200 mg第1~4天,2.5 g第5~6天,3 g第7天。治疗后骨髓细胞形态学检测显示完全缓解(CR)。2018年4月24-28日给予大剂量Ara-C(HDAC)方案巩固治疗:Ara-C 8.5 g第1天,8 g第3、5天。并行腰椎穿刺鞘内注射(腰穿鞘注)1次;颅压正常,流式细胞术脑脊液检测:共获取有核细胞165个,其中47个细胞表达CD33、HLA-DR,部分表达CD117,不表达CD14、CD15、CD34、CD38,为异常髓系幼稚细胞,考虑合并中枢神经系统白血病,建议患者行异基因造血干细胞移植治疗。2018年5月2日再行腰穿鞘注,颅压正常,流式细胞术脑脊液检测:标本中有核细胞极少,未见异常细胞。2018年6月2-6日、7月21-25日予两个疗程HDAC巩固治疗:Ara-C 8 g第1、3、5天,再次予腰穿鞘注(地塞米松、Ara-C)1次。其儿子经基因检测不携带突变CEBPA基因。2018年10月4日患者行子母异基因造血干细胞移植,至2020年6月患者无复发生存28个月。患者既往体健,诉家族中多人确诊为急性白血病,详见家系谱(图1)。

2. 基因突变分析:通过PCR和一代测序检测骨髓、外周血及口腔黏膜细胞样本DNA中NPM1和CEBPA基因突变。同时采用二代测序(NGS)方法,使用Ion Torrent平台技术,靶向检测与血液肿瘤密切相关的114个基因的外显子区,平均基因覆盖率大于98%,平均检测深度为800 \times ,测序原始数据采用Torrent Suite v3.0软件进行分析。

结 果

1. 家系调查:调查先证者及其家系成员五代共69人,其中男36人,女33人,均否认近亲结婚,11人诊断为急性白血病,1例与先证者无血缘关系,4例患者生存,7例患者死亡。家系中13人死亡,其中7人因急性白血病死亡,3人因其他恶性肿瘤死亡(Ⅱ1,68岁时因肝癌死亡;Ⅱ2,69岁时因肺癌死亡;Ⅱ3,70岁时因胃癌死亡),3人死因不详。Ⅱ14,女,

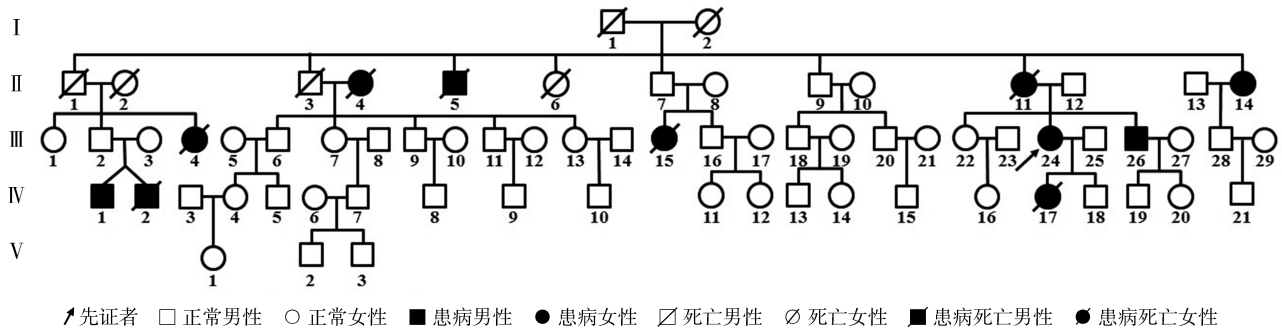


图1 一个伴CEBPA基因突变的急性髓系白血病家系图

为先证者姨母,48岁时确诊为AML-M₄,诱导治疗1个疗程不缓解,再诱导治疗获CR,后巩固治疗5个疗程,定期复查血常规一直正常,至2020年6月患者无复发生存近15年。Ⅲ26,男,为先证者弟弟,2020年2月(34岁时,在其姐诊断为AML2年后)确诊为AML,化疗后获CR,现准备进行造血干细胞移植。Ⅳ1与Ⅳ2为异卵双胞胎试管婴儿,Ⅳ1,男,为先证者侄子,2019年10月30日(7岁时)因发热、咳嗽半个月,伴盗汗、乏力、纳差入院。血常规:WBC $86.60 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.86 \times 10^9/L$,RBC $4.40 \times 10^{12}/L$,HCB 130 g/L,PLT $44 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态示AML-M₁。免疫分型:异常细胞群约占核细胞的90.2%,表达CD34、CD117、HLA-DR、CD38、CD13、CD33、CD123、CD7、MPO,弱表达CD64,不表达CD16、CD15、CD11b、CD56、CD14、CD36、CD19、CD10、TdT、cCD79a、cCD3,符合AML表型。染色体核型46,XY[20]。白血病43种融合基因筛查检测均阴性。基因检测结果:CEBPA p.G36Afs*124突变率50%,CEBPA p.T310-Q311insR突变率50%,同时合并WT1、DNM2、ZMYM3、CALR突变。患儿白血病缓解期DNA测序显示CEBPA TAD p.G36Afs*124突变,化疗3个疗程持续CR,现准备行造血干细胞移植。Ⅳ2,2岁10个月时诊断为AML-M₄,化疗7个疗程后复发,患病后生存3年,于2018年死亡。家系成员患白血病及治疗情况详见表1。

2. CEBPA 基因突变情况:经先证者及其亲属同意,对与先证者有血缘关系的亲属进行基因检测。9名家系成员中,发现5名存在胚系CEBPA p.G36Afs*124基因突变。先证者姐姐及弟弟均存在胚系CEBPA p.G36Afs*124基因突变。在采集标本后2年,先证者弟弟确诊为AML。先证者姨母确诊为AML并治疗后15年,于疾病缓解期,仍检测出

存在CEBPA p.G36Afs*124基因突变。5例CEBPA阳性的家系成员中,有4例确诊为急性白血病,基因测序结果见表2。

3. 临床特征及生存:在本家系中,共有11例AML患者,其中1例与先证者无血缘关系,60岁时诊断为急性白血病。10例有血缘关系的患者中男4例,女6例,男女患病比例基本相同,中位发病年龄9(3~48)岁,多在儿童期及青壮年期发病。Ⅲ24及

表1 家系成员患白血病及治疗情况

| 家系成员 | 发病年龄(岁) | 性别 | 治疗情况 | 生存情况 |
|------|---------|----|---------|---------|
| Ⅱ5 | 20 | 男 | 未治疗 | 生存数月死亡 |
| Ⅱ11 | 31 | 女 | 中药及支持治疗 | 生存2年余死亡 |
| Ⅱ14 | 48 | 女 | 化疗7个疗程 | 生存15年 |
| Ⅲ4 | 5 | 女 | 未治疗 | 1年内死亡 |
| Ⅲ15 | 9 | 女 | 未治疗 | 1年内死亡 |
| Ⅲ24 | 37 | 女 | 化疗+移植 | 生存28个月 |
| Ⅲ26 | 34 | 男 | 化疗+移植 | 生存6个月 |
| Ⅳ1 | 7 | 男 | 化疗+移植 | 生存9个月 |
| Ⅳ2 | 3 | 男 | 化疗 | 生存3年余死亡 |
| Ⅳ17 | 3 | 女 | 未治疗 | 1年内死亡 |

表2 家系成员骨髓、口腔黏膜细胞及外周血基因测序结果

| 家系成员 | 标本来源 | CEBPA TAD | CEBPA b-ZIP |
|------|--------|--------------|-----------------|
| Ⅲ24 | 诊断时骨髓 | p.G36Afs*124 | p.Q312dupQ |
| | 缓解期骨髓 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| | 口腔黏膜细胞 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| Ⅳ1 | 诊断时骨髓 | p.G36Afs*124 | p.T310-Q311insR |
| | 缓解期骨髓 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| Ⅱ14 | 缓解期外周血 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| Ⅲ22* | 外周血 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| Ⅲ26 | 患病前外周血 | p.G36Afs*124 | 阴性 |
| Ⅲ28* | 外周血 | 阴性 | 阴性 |
| Ⅳ4* | 外周血 | 阴性 | 阴性 |
| Ⅳ18* | 外周血 | 阴性 | 阴性 |
| Ⅴ1* | 外周血 | 阴性 | 阴性 |

注:*为正常家系成员

IV 1 在白血病确诊时表现为较高的血红蛋白水平,分别为 110 g/L 及 130 g/L。在本家族性白血病患者中,由于受到经济水平的制约及治疗手段的限制,大部分患者未进行治疗,4 例患者在白血病确诊后 1 年内死亡。在治疗的患者中,通过规律化疗,1 例患者无复发生存 15 年,1 例采用中药及定期输血支持治疗的患者生存 2 年余,1 例患者生存 3 年后因复发放弃治疗死亡,1 例患者通过化疗及造血干细胞移植无复发生存 2 年余,2 例患者准备行造血干细胞移植中。

讨 论

2001 年, Pabst 等^[11]首先报道了 AML 患者中存在 CEBPA 突变, CEBPA 基因编码的 CEBPA 蛋白是维持造血系统粒系分化的重要转录因子, 在调节细胞增殖与分化中发挥重要作用^[12]。国外报道 7.5% ~ 12.8% 的 AML 患者发生 CEBPA 基因突变, 常见于核型正常者及 FAB 分型中的 M₁ 与 M₂ 亚型^[13-14]。我国的多项研究报道 CEBPA 在 AML 中的突变率为 11% ~ 14%^[12, 15], 发生率略高于国外, 在体细胞突变患者中 7% ~ 11% 存在胚系突变^[14, 16]。有研究表明恶性肿瘤基因突变在不同种族及民族之间存在差异^[17], 但 CEBPA 突变在 AML 中发生的频率在不同种族之间是否存在差异仍需进一步验证。2004 年 Smith 等^[18]首次报道了一个含有胚系 CEBPA 突变的 AML 家系, 其采用 PCR 方法检测到一个家系(父亲、儿子、女儿)中 AML 患者均存在 CEBPA 基因核苷酸 212 中胞嘧啶残基缺失, 而在未患此病的其他家族成员中未检测到此基因突变, 随后又有更多关于 CEBPA 突变家族的报道^[19-21]。有文献报道 CEBPA 突变白血病临床特征表现为血红蛋白水平增高、血小板计数低、外周血原始细胞比例高, 以正常核型或 FAB-M₁ 或 M₂ 的形态和 T 细胞抗原 CD7 的异常表达为主要特征, 病变常伴有 GATA2 或 WT1 突变的生物学特征^[12, 22-23]。在本家系中, III 24 为复杂核型, IV 1 为正常核型, 形态学上表现为 M₁ 或 M₄ 型, 存在 CD7 表达异常。III 24 合并 GATA2、PDS5B、SH2B3 突变。IV 1 合并 WT1、DNM2、ZMYM3、CALR 突变。CEBPA 基因有 2 个主要功能区域, 分别为位于 C 端的 b-ZIP 功能域和位于 N 端的 TAD 功能域。研究表明, N-末端的胚系 CEBPA 突变可能促进了 CEBPA 中额外的 C-末端突变的发生^[24]。白血病的发病与“二次打击”模式有关, 单一的 CEBPA 基因突变可能不足以引起白血病

的发生, 需要 1 个或 1 个以上协同的基因突变^[12, 24]。我们报道的这个家系, 胚系突变为 N-末端突变, 其中 2 例诊断白血病并进行基因检测的患者均证实伴有另一个 CEBPA 等位基因的突变, 同时, 在两个 CEBPA 等位基因突变以外, III 24 合并 GATA2 突变, IV 1 合并 WT1 突变, 符合文献报道的家族性 CEBPA 突变的 AML 常合并 GATA2、WT1、EZH2、SMC3、TET2、NRAS、DDX41、CSF3R 突变^[22]。推测患者在既有的胚系 CEBPA 单倍体基因突变基础上合并上述继发性突变是导致白血病发生的继发因素, GATA2 及 WT1 可能是两例患者发病的二次打击因素。

10% ~ 15% 的散发性正常核型 AML 发生体细胞 CEBPA 双突变, 目前被认为是一种独特的分子类型, 与良好的临床结局相关^[13-14, 25]。家族性 CEBPA 突变的 AML 预后良好, 文献报道 10 年总生存率达 67%, 而散发性 CEBPA 双突变 AML 10 年总生存率在年轻人中为 54%^[22, 26]。胚系 CEBPA 突变的预后优于体细胞 CEBPA 突变的预后, 但是不能将这些发现推广到所有的胚系突变, 因为之前的研究仅限于有胚系 N 末端和体细胞 C 末端突变的 CEBPA 双突变患者^[16, 22], C 端 b-ZIP 突变如 Q311P 可能比之前报道过的 N 末端移码突变的预后差^[16, 27]。在本研究报道的家系中, 最近诊断 AML、积极治疗的家系成员疗效较好, 其他成员生存较差, 分析原因主要受当时诊断、治疗及认知水平的限制, 4 例患者未进行治疗, 在发病的 1 年内死亡。

国外报道, 胚系 CEBPA 突变具有高度的外显率, 在迄今报道的 AML 家系中表现出完全或接近完全的外显率, 携带该基因的个体其子女 50% 的概率遗传胚系致病变异^[26]。本研究所报道的家系中, 存在胚系 CEBPA 致病基因的个体有 5 例, 其中 4 例确诊 AML, 胚系 CEBPA 致病基因在本家系中表现为较高的外显率, 这与国外研究一致。在本研究报道的家系中, 有 2 例异卵双胞胎试管婴儿, 先后诊断为 AML。随着对 CEBPA 致病基因的认识不断深入, 应重视家族性白血病高危人群的随访, 对高危妊娠进行筛选。

参 考 文 献

- [1] 王敏, 王少元, 张轶文, 等. 一个家族性急性髓系白血病家系的调查分析[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(6):499-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.06.022.
- [2] West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1310:

- 111-118. DOI: 10.1111/nyas.12346.
- [3] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10):1012-1017. DOI: 10.1038/ng.913.
- [4] Bödör C, Renneville A, Smith M, et al. Germ-line GATA2 p. THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival[J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 890-894. DOI: 10.3324/haematol.2011.054361.
- [5] Cazzaniga G, Lo NL, Cifola I, et al. Simultaneous occurrence of acute myeloid leukaemia with mutated nucleophosmin (NPM1) in the same family[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1):199-203. DOI: 10.1038/leu.2008.170.
- [6] Pradhan A, Mijovic A, Mills K, et al. Differentially expressed genes in adult familial myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2004, 18(3):449-459. DOI: 10.1038/sj.leu.2403265.
- [7] 李景岗, 王少元, 黄源茂, 等. 家族性急性髓系白血病相关新基因 FAMLf cDNA 全长的克隆及其生物功能分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(38):2667-2671. DOI: 10.3321/j.issn: 0376-2491.2008.38.002.
- [8] 王程毅, 王少元, 林旭, 等. 家族性急性髓系白血病相关新基因 ELF2cDNA 全长的克隆[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(32): 2245-2248. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.32.005.
- [9] Pan LL, Huang YM, Wang M, et al. Positional cloning and next-generation sequencing identified a TGM6 mutation in a large Chinese pedigree with acute myeloid leukaemia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(2):218-223. DOI: 10.1038/ejhg.2014.67.
- [10] Wiernik PH. Familial leukemias[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(2):8. DOI: 10.1007/s11864-014-0323-3.
- [11] Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein- α (C/EBP α), in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(3):263-270. DOI: 10.1038/85820.
- [12] 韩聪, 林冬, 艾晓非, 等. 急性髓系白血病 CEBPA 基因突变分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(7):566-571. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.002.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wei H, Wang Y, Gale RP, et al. Randomized Trial of Intermediate-dose Cytarabine in Induction and Consolidation Therapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13):3154-3161. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3433.
- [16] Kim HS, Han E, Jang W, et al. Germline CEBPA mutations in Korean patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2019, 76:84-86. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.12.003.
- [17] Wei H, Wang Y, Zhou C, et al. Distinct genetic alteration profiles of acute myeloid leukemia between Caucasian and Eastern Asian population[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):18. DOI: 10.1186/s13045-018-0566-8.
- [18] Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(23):2403-2407. DOI: 10.1056/NEJMoa041331.
- [19] Sellick GS, Spendlove HE, Catovsky D, et al. Further evidence that germline CEBPA mutations cause dominant inheritance of acute myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2005, 19(7):1276-1278. DOI: 10.1038/sj.leu.2403788.
- [20] Renneville A, Mialou V, Philippe N, et al. Another pedigree with familial acute myeloid leukemia and germline CEBPA mutation[J]. *Leukemia*, 2009, 23(4):804-806. DOI: 10.1038/leu.2008.294.
- [21] Debeljak M, Kitanovski L, Pajič T, et al. Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein α with 13 years difference at onset[J]. *Haematologica*, 2013, 98(7):e73-74. DOI: 10.3324/haematol.2012.082578.
- [22] Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations[J]. *Blood*, 2015, 126(10):1214-1223. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647172.
- [23] Lin LI, Chen CY, Lin DT, et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4):1372-1379. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1816.
- [24] Pabst T, Eyholzer M, Haefliger S, et al. Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germline CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(31): 5088-5093. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.5563.
- [25] 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.
- [26] Tawana K, Fitzgibbon J. CEBPA-Associated Familial Acute Myeloid Leukemia (AML)//GeneReviews® [DB/OL]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. [2010-10-21][updated 2016-4-28].
- [27] Pathak A, Seipel K, Pemov A, et al. Whole exome sequencing reveals a C-terminal germline variant in CEBPA-associated acute myeloid leukemia: 45-year follow up of a large family[J]. *Haematologica*, 2016, 101(7):846-852. DOI: 10.3324/haematol.2015.130799.

(收稿日期:2020-08-27)

(本文编辑:王叶青)