

儿童核心结合因子相关急性髓系白血病 临床特征及预后分析

刘超 陈晓燕 易美慧 吴文齐 阮敏 竺晓凡

(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, 国家血液病临床研究中心, 天津 300020)

[摘要] **目的** 分析儿童核心结合因子相关急性髓系白血病(CBF-AML)的临床特征及疗效。**方法** 回顾性分析2009年8月至2015年11月于中国医学科学院血液病医院确诊的初诊CBF-AML患儿的临床资料,根据融合基因类型,分为CBFB-MYH11组和AML1-ETO组。总结并比较其临床特征及预后。**结果** 共纳入91例初诊CBF-AML患儿,其中AML1-ETO组74例(81%),CBFB-MYH11组17例(19%)。38例(42%)患儿伴有附加染色体异常,其中性染色体缺失28例(31%)最为常见。第1个疗程诱导治疗完全缓解率为97%(88/91),复发率为29%(26/91),5年EFS率为 $65\% \pm 6\%$,5年OS率为 $75\% \pm 5\%$ 。AML1-ETO、CBFB-MYH11组5年EFS率分别为 $62\% \pm 7\%$ 、 $77\% \pm 11\%$ ($P>0.05$)。AML1-ETO、CBFB-MYH11组5年OS率分别为 $72\% \pm 6\%$ 、 $88\% \pm 9\%$ ($P>0.05$)。**结论** 儿童CBF-AML以AML1-ETO为主,性染色体缺失为最常见的附加染色体异常,预后较好,AML1-ETO与CBFB-MYH11患儿预后相当。[中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 739-743]

[关键词] 急性髓系白血病;核心结合因子;临床特征;预后;儿童

Clinical features and prognosis of core binding factor acute myeloid leukemia in children

LIU Chao, CHEN Xiao-Yan, YI Mei-Hui, WU Wen-Qi, RUAN Min, ZHU Xiao-Fan. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To study the clinical features and prognosis of core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed from the chart review data of children who were newly diagnosed with CBF-AML in the Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, from August 2009 to November 2015. According to the type of fusion gene, the children were divided into CBFB-MYH11 and AML1-ETO groups. Clinical features and prognosis were analyzed and compared between the two groups. **Results** A total of 91 children with CBF-AML were enrolled in this study, among whom there were 74 (81%) in the AML1-ETO group and 17 (19%) in the CBFB-MYH11 group. Additional chromosomal abnormalities were observed in 38 children (42%), and deletion of sex chromosome was the most common abnormality and was observed in 28 children (31%). After the first course of induction treatment, the complete remission rate was 97% (88/91), the recurrence rate was 29% (26/91), the 5-year event-free survival (EFS) rate was $65\% \pm 6\%$, and the 5-year overall survival (OS) rate was $75\% \pm 5\%$. There were no significant differences between the AML1-ETO and CBFB-MYH11 groups in 5-year EFS rate ($62\% \pm 7\%$ vs $77\% \pm 11\%$, $P>0.05$) or 5-year OS rate ($72\% \pm 6\%$ vs $88\% \pm 9\%$, $P>0.05$). **Conclusions** AML1-ETO is the main type of fusion gene in children with CBF-AML, and deletion of sex chromosome is the most common type of additional chromosomal abnormalities. Children with CBF-AML often have a good prognosis, and the children with AML1-ETO have a similar prognosis to those with CBFB-MYH11.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 739-743]

Key words: Acute myeloid leukemia; Core binding factor; Clinical feature; Prognosis; Child

[收稿日期] 2020-02-09; [接受日期] 2020-05-18

[作者简介] 刘超,女,博士研究生。

[通信作者] 竺晓凡,女,主任医师。Email: xfzhu@ihcams.ac.cn。

核心结合因子相关急性髓系白血病 (core binding factor acute myeloid leukemia, CBF-AML) 是一组由 t(8;21)(q22;q22) 形成 RUNX1-RUNX1T1 (亦称 AML1-ETO) 或 inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) 形成 CBFB-MYH11 融合基因的白血病。CBF-AML 约占儿童 AML 的 30%, 临床预后相对较好, 5 年总生存 (overall survival, OS) 率可高达 85%, 但仍有超过 30% 的患者复发^[1-3]。目前国内关于儿童 CBF-AML 的报道相对较少, 且对 2 种融合基因类型的 CBF-AML 在患病率、临床特征、预后等方面的差异认识不足。因此, 为进一步加深对儿童 CBF-AML 的认识, 现对我中心收治的 CBF-AML 初诊患儿的临床特征和疗效进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 8 月至 2015 年 11 月于中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心明确诊断的初诊 CBF-AML 患儿为研究对象。入组标准: 根据临床表现、骨髓形态、流式免疫分型、融合基因定量和 / 或定性检测等明确诊断 CBF-AML 的初诊患儿, 既往无放、化疗史。排除标准: 其他类型白血病、继发白血病。根据融合基因类型, 将患儿分为 CBFB-MYH11 组和 AML1-ETO 组。

1.2 治疗方案

所有患儿均纳入 CAMS-2009 方案治疗^[4], 根据年龄及初诊白细胞 (WBC) 计数选择诱导治疗方案。耐药或复发的患儿建议有条件时尽快行异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。所有患儿均接受甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联鞘内注射预防中枢神经系统白血病, 每疗程 1 次。

1.3 疗效评估标准

疗效判断按照《血液病诊断及疗效标准》第 4 版^[5]。完全缓解 (complete remission, CR) 定义为治疗后骨髓涂片中原幼细胞比例低于 5%。治疗相关早期死亡定义为接受诱导治疗时因治疗相关合并症导致的死亡。复发定义为获得 CR 后再次出现骨髓原幼细胞比例大于 5% 或发现白血病细胞浸润骨髓外的组织或脏器的证据。

1.4 随访

治疗结束后每 6 个月复查或门诊随访, 6 个月

以上未复查者电话随访。随访时间截至 2019 年 12 月 30 日或死亡日期。

1.5 统计学分析

OS 期指自诊断到死亡或末次随访日期。无事件生存 (event-free survival, EFS) 期指患儿从诊断到第一次事件 (包括复发、死亡或末次随访日期) 的时间。采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 采用 GraphPad Prism 5.0 软件绘图。非正态分布计量资料采用中位数 (范围) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存率比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征

2009 年 8 月至 2015 年 11 月共确诊 283 例 AML 患儿, 其中 CBF-AML 患儿 91 例 (32%)。91 例 CBF-AML 患儿中, 男 50 例, 女 41 例, 中位诊断年龄为 9 岁 (范围: 1~15 岁), 中位初诊 WBC $14.6 \times 10^9/L$ (范围: $1.8 \times 10^9/L \sim 212.9 \times 10^9/L$), 中位血红蛋白 81 g/L (范围: 30~121 g/L), 中位血小板 $43 \times 10^9/L$ (范围: $6 \times 10^9/L \sim 301 \times 10^9/L$), 中位骨髓幼稚细胞 59% (范围: 21%~99%)。91 例 CBF-AML 患儿中, AML1-ETO 组 74 例 (81%), CBFB-MYH11 组 17 例 (19%), CBFB-MYH11 组患儿中位初诊 WBC 计数高于 AML1-ETO 组 ($P < 0.05$), 两组患儿的性别、初诊年龄、血红蛋白、血小板计数、骨髓形态学幼稚细胞比例差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 细胞遗传学特征

91 例 CBF-AML 患儿经 qPCR 和 / 或 FISH 均检测到 AML1-ETO 或 CBFB-MYH11 融合基因。1 例患儿因细胞未见分裂相, 未能分析出染色体核型, 余 90 例患儿均检测成功, 其中 6 例患儿染色体为正常核型, 2 例患儿仅检测到性染色体缺失, 1 例患儿仅检测到 22 号染色体三体, 染色体核型分析融合基因异常的检出率为 90% (81/90)。90 例染色体核型分析成功的患儿中, 38 例 (42%) 患儿伴有附加染色体异常, 其中 CBFB-MYH11 组 3 例 (18%), AML1-ETO 组 35 例 (47%)。28 例 (31%) 患儿伴有性染色体缺失, 为最常见

的附加染色体异常,其中27例(37%)为AML1-ETO组。4例患儿伴有9号染色体或其长臂缺失

(-9/9q-),伴有4号染色体三体(+4)、22号染色体三体(+22)者各3例。见表2。

表1 CBFB-MYH11组和AML1-ETO组患儿初诊时基本临床特征

项目	CBFB-MYH11组(n=17)	AML1-ETO组(n=74)	χ^2/Z 值	P值
性别[n(%)]				
男	9(53)	41(55)	-0.183	0.855
女	8(47)	33(45)		
诊断年龄[中位数(范围),岁]	9(1~12)	9(2~15)	-0.312	0.755
白细胞计数[中位数(范围), $\times 10^9/L$]	51.0(3.2~212.9)	13.2(1.8~186.8)	-3.421	0.001
血红蛋白[中位数(范围),g/L]	86.0(50.0~113.0)	79.5(30.0~121.0)	-1.344	0.179
血小板计数[中位数(范围), $\times 10^9/L$]	44(6~229)	43(10~301)	-0.484	0.629
骨髓幼稚细胞[中位数(范围),%]	59(21~83)	56(21~99)	-0.031	0.976

表2 90例CBF-AML患儿常见细胞遗传学特征

[例(%)]

项目	CBFB-MYH11组(n=16)	AML1-ETO组(n=74)
性染色体缺失		
-X	0(0)	10(14)
-Y	1(6)	17(23)
染色体缺失		
-5	0(0)	2(2)
7q-	0(0)	1(1)
-9/9q-	0(0)	4(5)
17q-	0(0)	2(2)
染色体三体		
+4	1(6)	2(2)
+8	1(6)	0(0)
+22	3(18)	0(0)

(图2)。不伴和伴性染色体缺失的CBF-AML患儿5年EFS率分别为 $67\% \pm 7\%$ 、 $61\% \pm 11\%$,5年OS率分别为 $76\% \pm 6\%$ 、 $71\% \pm 9\%$,差异均无统计学意义(分别 $P=0.60$ 、 0.75)(图3~4)。

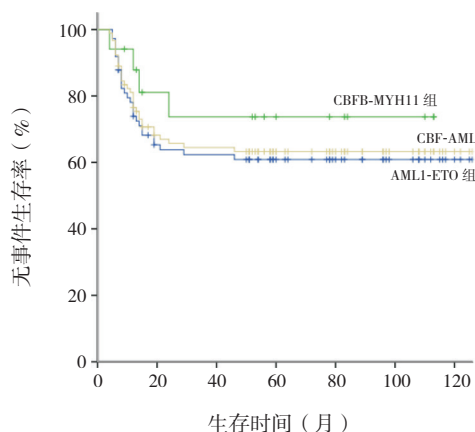


图1 CBF-AML无事件生存曲线

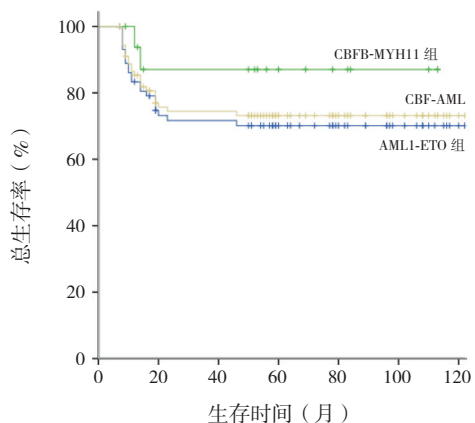


图2 CBF-AML总生存曲线

2.3 预后

第1个疗程诱导治疗CR率为97%(88/91),无诱导治疗相关死亡。中位随访时间为58个月(范围:7~126个月),26例(29%)患儿发生血液学复发,无治疗相关死亡、缓解情况下放弃治疗、继发肿瘤事件发生。AML1-ETO组复发率为32%(24/74),CBFB-MYH11组为12%(2/17),差异无统计学意义($P=0.09$)。CBF-AML患儿5年EFS率为 $65\% \pm 6\%$,其中AML1-ETO组、CBFB-MYH11组分别为 $62\% \pm 7\%$ 、 $76\% \pm 11\%$,差异无统计学意义($\chi^2=1.07$, $P=0.59$)(图1)。CBF-AML患儿5年OS率为 $75\% \pm 5\%$,其中AML1-ETO、CBFB-MYH11组分别为 $72\% \pm 6\%$ 、 $88\% \pm 9\%$,差异无统计学意义($\chi^2=1.75$, $P=0.42$)

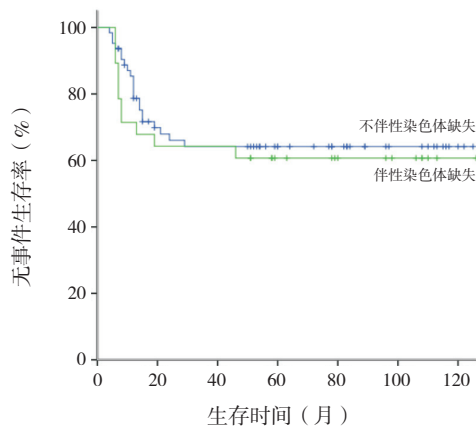


图3 伴/不伴性染色体缺失 CBF-AML 无事件生存曲线

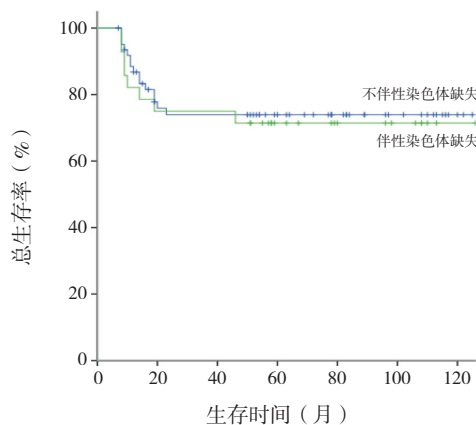


图4 伴/不伴性染色体缺失 CBF-AML 总生存曲线

3 讨论

CBF-AML 是伴有 AML1-ETO 和 CBFB-MYH11 两种重现性细胞遗传学异常的 AML 总称, 儿童患病率略高于成人^[2]。CBF-AML 对化疗敏感, 第1个疗程诱导治疗 CR 率可达 90% 以上, 5 年 OS 率可高于 80%, 是一种预后较好的 AML 亚型^[1-3]。本研究中 CBF-AML 患儿第1个疗程诱导治疗 CR 率为 97%, 中位随访 58 个月, 复发率为 29%, 与国外报道水平接近。5 年 EFS 率、5 年 OS 率分别为 $65\% \pm 6\%$ 、 $75\% \pm 5\%$, 高于国内的研究报道^[6], 但略低于国外报道^[1-3,7]。已有研究证实, CBF-AML 患者能从大剂量阿糖胞苷为主的联合化疗中获益^[8-9], CAMS-2009 方案中有 5~6 个包含中/大剂量阿糖胞苷的巩固治疗, 累积剂量为 $59.4 \sim 80.0 \text{ g/m}^2$, 可能是本研究患儿预后改善的重要原因。在本研究开始早期, 融合基因定量监测、血液系统疾病相

关基因突变筛查尚未全面完善、实施, 可能是患儿疗效略低于国外报道的原因。近年来随着融合基因监测手段的提高, 可尽早识别有分子学复发趋势的患儿, 指导治疗方案调整, 防止全面复发, 改善患儿预后。血液系统疾病基因突变筛查技术的广泛应用, 有助于细化 AML 的危险度分层, 随着突变基因作用机制的明确及靶向药物的涌现, 可指导制定个性化的诊疗方案, 如伴有 KIT 基因突变的患儿可尝试应用酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼, 伴有 NRAS 或 KRAS 突变患儿可尝试应用曲马替尼^[10], 有望进一步提高 CBF-AML 患儿的疗效。

国外报道中儿童 AML1-ETO 组发生率高于 CBFB-MYH11 组, 约为 1.5:1^[1]。国内报道中 AML1-ETO 组发生率显著高于 CBFB-MYH11 组, 约为 3~7.3:1^[6-7,11-12]。本研究中 91 例患儿中 AML1-ETO 组 74 例, CBFB-MYH11 组 17 例, 约为 4.4:1, 高于国外报道, 但与国内报道较为一致, 考虑这种差异可能与种族有关。既往研究报道, CBFB-MYH11 组患者初诊时 WBC 计数、血红蛋白水平、骨髓原始细胞比例均明显高于 AML1-ETO 组^[13]。本研究中 CBFB-MYH11 组患儿初诊时 WBC 计数、血红蛋白水平、骨髓原始细胞比例高于 AML1-ETO 组, 但仅初诊 WBC 计数差异有统计学意义。关于 AML1-ETO 组与 CBFB-MYH11 组 CBF-AML 患儿的预后差异, 目前国际上尚无统一的认识, 有报道认为 CBFB-MYH11 组预后相对 AML1-ETO 组患儿较好^[14-15], 也有报道指出 CBFB-MYH11 与 AML1-ETO 组患儿预后差异无统计学意义^[16]。本研究中 CBFB-MYH11 组患儿 5 年 EFS 率、5 年 OS 率均高于 AML1-ETO 组, 但差异无统计学意义。考虑到各研究组中 AML1-ETO 组与 CBFB-MYH11 组 CBF-AML 患儿例数不等, 关于两组患儿预后和临床特征是否存在差异, 需大样本数据做进一步分析。

研究证实, 性染色体缺失是 CBF-AML 患儿最常见的附加染色体异常, 且在 AML-ETO 组的发生率显著高于 CBFB-MYH11 组^[17-18]。但性染色体缺失是否对 CBF-AML 患儿预后有影响, 目前国际上尚无统一认识。有研究认为性染色体缺失提示预后良好^[9,19-20], 有研究则认为对预后无明显影响^[16,21]。本研究中性染色体缺失是最常见的附加染色体异常, 且多见于 AML1-ETO 组, 与国外报道一致^[17-18]。伴性染色体缺失的 CBF-AML 患儿 5 年 EFS 率、5 年

OS率均高于不伴性染色体缺失组,但差异无统计学意义。性染色体缺失对CBF-AML患儿预后的提示意义,仍需排除不良基因突变等因素再做进一步评估。

总之,本研究发现儿童CBF-AML整体预后较好,易伴附加染色体异常,其中性染色体缺失最常见。CBFB-MYH11组初诊WBC计数显著高于AML1-ETO组,本研究中两组5年EFS和OS无显著差异,但有研究认为CBFB-MYH11组的预后优于AML1-ETO组,因此需扩大样本量做进一步分析。

[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.
- [2] Badr P, Elsayed GM, Eldin DN, et al. Detection of KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res Rep*, 2018, 10: 20-25.
- [3] 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.
- [4] 陈晓燕, 刘超, 吴文齐, 等. 儿童非核心结合因子急性髓系白血病的疗效及预后因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(5): 466-472.
- [5] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2018: 91-94.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: identification of new molecular targets brings promise of new therapies[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 507-513.
- [11] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 52-57.
- [12] 阮敏, 戚本泉, 刘芳, 等. 儿童急性髓系白血病82例长期随访研究[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(10): 730-734.
- [13] Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5705-5717.
- [14] Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 543-552.
- [15] Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(24): 4007-4013.
- [16] Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFB-MYH11[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 66-75.
- [17] Paschka P, Schlenk RF, Weber D, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia - results of the AMLSG 11-08 trial[J]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1621-1630.
- [18] 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.
- [19] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone: different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16)[J]. *Blood*, 2011, 118(20): 5409-5415.
- [20] 贾月萍, 左英熹, 陆爱东, 等. 儿童急性髓系白血病M2型性染色体缺失的预后意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(2): 168-171.
- [21] 姚新原, 赵利师, 安曦洲, 等. 附加染色体异常的t(8;21)阳性儿童急性髓细胞白血病临床分析[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(17): 2613-2615, 2618.

(本文编辑: 王颖)