

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Молекулярный мониторинг уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* при острых миелобластных лейкозах на фоне терапии

Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, С.О. Кузин, Е.Н. Горюнова, Р.И. Вабищевич, А.В. Петров, Д.В. Моторин, Д.В. Бабенецкая, В.В. Иванов, К.В. Богданов, И.В. Холопова, Т.С. Никулина, Ю.В. Миролюбова, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

### Molecular Monitoring of *RUNX1-RUNX1T1* Transcript Level in Acute Myeloblastic Leukemias on Treatment

LL Girshova, EG Ovsyannikova, SO Kuzin, EN Goryunova, RI Vabishchevich, AV Petrov, DV Motorin, DV Babenetskaya, VV Ivanov, KV Bogdanov, IV Kholopova, TS Nikulina, YuV Miroljubova, YuA Alekseeva, AYU Zaritskii

VA Almazov Federal North-West Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

## РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Современные подходы к терапии острых миелобластных лейкозов (ОМЛ) заключаются в достижении максимальной редукции опухоли и, соответственно, эрадикации лейкозного клона. За исключением случаев изолированной молекулярной перестройки *RUNX1-RUNX1T1*, целью терапии является достижение неопределяемого уровня таргетного (исследуемого) гена.

**Цель.** Оценить динамику уровня *RUNX1-RUNX1T1* и соответствующих клинических проявлений в ходе мониторинга на различных этапах программной терапии и после ее завершения.

**Методы.** В работе представлено описание 10 наблюдений ОМЛ с изолированной экспрессией *RUNX1-RUNX1T1* ( $n = 4$ ) и в сочетании с различными молекулярными и цитогенетическими аномалиями ( $n = 6$ ). Кроме того, представлено наблюдение длительного мониторинга экспрессии гена методом количественного определения *RUNX1-RUNX1T1* с помощью ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Частота рецидивов в группе со снижением уровня экспрессии *RUNX1-RUNX1T1*  $\geq 2$  log составила 75 % в сравнении с пациентами, у которых был меньше уровень снижения транскрипта с частотой рецидивов 0 % ( $p = 0,05$ ). Нарастание уровня *RUNX1-RUNX1T1* на фоне сохранения костномозговой ремиссии более чем на 1 log совпадало с развитием костномозгового рецидива в течение 5–18 нед. Кроме того, возможно длительное сохранение определенного уровня транскрипта после завершения программной терапии без развития рецидивов.

**Заключение.** В работе подвергнуты анализу возможные молекулярные предпосылки различных клинических исходов ОМЛ у больных с длительной персистенцией транскрипта *RUNX1-RUNX1T1*. Это, возможно, позволит сформировать индивидуализированный подход к пациентам с ОМЛ.

**Ключевые слова:** острый миелобластный лейкоз, ОМЛ, *RUNX1-RUNX1T1*, молекулярный мониторинг.

## ABSTRACT

**Background.** The current approach to treatment of acute myeloblastic leukemia (AML) includes the achievement of maximum tumor reduction and, therefore, eradication of a leukemic clone. The goal of the therapy is to achieve undetectable levels of the target gene, except an isolated molecular rearrangement of *RUNX1-RUNX1T1*.

**Aim.** To estimate the dynamics of the *RUNX1-RUNX1T1* level and relevant clinical manifestations during the monitoring of various stages of the program therapy and after its completion.

**Methods.** The article presents a description of 10 cases of AML with isolated *RUNX1-RUNX1T1* expression ( $n = 4$ ) and the expression in combination with different molecular and cytogenetic abnormalities ( $n = 6$ ). In addition, a long-term monitoring of the gene expression by quantitative determination of *RUNX1-RUNX1T1* using a real-time PCR was presented.

**Results.** The incidence of relapses in a group with a decreased *RUNX1-RUNX1T1* expression level of  $\geq 2$  log is 75 % as compared to patients with a less significant reduction of the transcript level (with the relapse incidence equal to 0 %) ( $p = 0.05$ ). The increase of the *RUNX1-RUNX1T1* level against the background of bone marrow remission by more than 1 log coincided with a bone marrow relapse within 5–18 weeks. In addition, long-term persistence of a certain transcript level after the completion of a program therapy without relapse is possible.

**Conclusion.** The study analyzed possible molecular background of different clinical outcomes of long-term persistence of the *RUNX1-RUNX1T1* transcript that might lead to an individualized approach to AML patients.

**Keywords:** acute myeloblastic leukemia, AML, *RUNX1-RUNX1T1*, molecular monitoring.

**Получено:** 5 апреля 2016 г.

**Принято в печать:** 18 апреля 2016 г.

*Для переписки:* Екатерина Геннадьевна Овсянникова, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(921)313-68-35; e-mail: katrin51297@mail.ru

*Для цитирования:* Гиршова Л.Л., Овсянникова Е.Г., Кузин С.О. и др. Молекулярный мониторинг уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* при острых миелобластных лейкозах на фоне терапии. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):456–64.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-456-464

**Received:** April 5, 2016

**Accepted:** April 18, 2016

*For correspondence:* Ekaterina Gennad'evna Ovsyannikova, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel: +7(921)313-68-35; e-mail: katrin51297@mail.ru

*For citation:* Girshova LL, Ovsyannikova EG, Kuzin SO, et al. Molecular Monitoring of *RUNX1-RUNX1T1* Transcript Level in Acute Myeloblastic Leukemias on Treatment. Clinical oncohematology. 2016;9(4):456–64 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-456-464

## ВВЕДЕНИЕ

Позитивный по CBF (гетеродимерный транскрипционный комплекс) лейкоз включает в себя острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) с  $t(8;21)(q22;q22)$  и  $inv(16)(p13q22)$  с образованием химерных транскриптов *RUNX1-RUNX1T1* и *CBF-MYH* соответственно. Данный вид лейкоза отличается характерным иммунофенотипом и клиническими особенностями и составляет около 15 % всех ОМЛ взрослых [1–3]. Оба варианта CBF являются результатом генной реарранжировки, включающей субъединицу  $\alpha$  (*CBF- $\alpha$*  или *RUNX1*) или  $\beta$  (*CBF- $\beta$* ) транскрипционного фактора CBF, играющего ключевую роль в гемопоэзе [4, 5].

Данные виды ОМЛ, согласно международным рекомендациям, отнесены в группу благоприятного цитогенетического прогноза. Более чем у 50 % пациентов этой группы наблюдается долгосрочное сохранение полных ремиссий (ПР) при проведении только стандартной химиотерапии, т. е. без высоких доз цитарабина, а у 70 % — при использовании высоких доз цитарабина на этапе консолидации [6–12].

Однако у 20–30 % пациентов данной группы развиваются рецидивы заболевания [13, 14]. В настоящее время определены факторы, коррелирующие с вероятностью развития рецидивов CBF-ОМЛ: экстрамедуллярные поражения [15], гиперлейкоцитоз [16], экспрессия CD56 [17], дополнительные цитогенетические aberrации [18], генетические мутации, такие как *c-KIT*, *FLT3ITD* [19, 20], гиперэкспрессия *BAALC* [21]. Перечисленные прогностические факторы, оцененные до начала терапии, позволяют определить показания к интенсификации ее с решением вопроса о проведении аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) в первой ремиссии [20, 21].

Дополнительную информацию для оценки длительности и глубины достигнутого ответа на терапию может предоставить оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [22–24]. В настоящее время качественные методики определения МОБ практически не используются при мониторинговании пациентов с  $t(8;21)(q22;q22)$ . K. Tobal и соавт. при использовании высокочувствительной ПЦР разработали количественное определение числа копий *RUNX1-RUNX1T1*, позволяющее определять до 3 копий транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* в исследуемой РНК. В этой работе авторы показали, что после индукционного курса количество химерного транскрипта уменьшается на 2–3 log, а после консолидирующей терапии — еще на 2–3 log [25]. Исследования последних десятилетий были посвящены изучению прогностического значения дина-

мики редукции химерного транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* и *CBF-MYH* на различных этапах терапии: после курса индукции, после каждого курса консолидации и в период наблюдения за больным после окончания лечения.

Так, в проспективном исследовании United Kingdom Medical Research Council AML-15 проводился мониторинг МОБ при CBF-ОМЛ с количественной оценкой  $t(8;21)(q22;q22)$  на этапе диагностики, программной химиотерапии (курсы индукции и консолидации) и наблюдения после окончания лечения в течение 3 лет. Была показана достоверная прогностическая значимость снижения уровня экспрессии *RUNX1-RUNX1T1*  $\geq 2$  log на момент окончания индукционного курса [26].

Данные французских исследователей позволяют предположить, что для  $t(8;21)(q22;q22)$  наибольшей прогностической значимостью обладает уровень снижения транскрипта после завершения 1-го курса консолидации. Определение уровня снижения на 3 log позволяет наилучшим образом стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска рецидива [27].

По данным многоцентрового исследования AML05, наиболее важным критерием, позволяющим стратифицировать пациентов по группам риска рецидива и, соответственно, необходимости интенсификации терапии, является степень редукции транскрипта химерного гена после 2-го курса консолидации [28].

F. Morschhauser и соавт. [29] было показано, что достижение полного молекулярного ответа на ранних сроках терапии и сохранение его в последующем связаны со статистически значимым снижением риска рецидива и более длительным сохранением ПР. Результаты проспективного исследования French CBF-2006 также продемонстрировали влияние достижения МОБ-негативности в крови на момент окончания терапии на БРВ. За МОБ-отрицательные принимались образцы с количеством *RUNX1-RUNX1T1*  $< 10$  копий [29]. В ретроспективных исследованиях длительного наблюдения на постконсолидационном этапе было показано, что определяемая МОБ-позитивность была связана с более высоким риском рецидива заболевания [30, 31]. В то же время в целом ряде исследований была продемонстрирована вероятность длительной ремиссии и при сохранении химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* [25, 26, 32–36]. Во всех представленных выше исследованиях показана значимость мониторинга МОБ у пациентов с CBF-позитивными лейкозами как на этапе терапии, так и после ее завершения. Однако общепринятой концепции относительно безопасного уровня персистенции исследуемого гена в настоящее время не существует.

В работе представлены клинические наблюдения больных ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) с различной динамикой уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* в костном мозге на разных этапах терапии и после ее окончания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2010 по 2015 г. в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» наблюдались и получали лечение 11 пациентов с диагнозом ОМЛ с t(8;21)(q22;q22). Диагноз ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) был установлен на основании стандартных цитологических и молекулярно-генетических исследований. Мониторинг МОБ проводился у 10 пациентов.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 34,6 года. С впервые диагностированным ОМЛ были 8 из 10 пациентов. В исследование включены 2 пациента с рецидивом заболевания.

Дополнительные молекулярно-генетические аномалии имели 6 из 10 пациентов. У всех 6 пациентов отмечалась гиперэкспрессия *BAALC*, у 2 из них определялась мутация *c-KITD816V*, у 1 — *FLT3ITD*.

Всем пациентам в качестве индукции ремиссии проводилась химиотерапия в режиме «7+3». В качестве основного курса консолидирующей химиотерапии использовался режим HiDAC. При рецидивах проводилась полихимиотерапия в режиме FLAG.

В рамках консолидирующей терапии 4 пациентам была выполнена родственная аллотКМ: 3 пациентам в первой ремиссии заболевания, 1 — во второй ремиссии. Оценка костномозговой ремиссии проводилась согласно критериям ELN 2010 г.

РНК для постановки количественной ПЦР в реальном времени (КР-ПЦР) выделялась из образцов костного мозга, полученных при мониторинговании пациентов на разных этапах течения болезни и лечения: при верификации диагноза, после индукционного курса химиотерапии, после каждого курса консолидации. По окончании программной химиотерапии МОБ оценивалась ежемесячно в течение первого года, каждые 3 мес. в течение следующих 2 лет, затем — 1 раз в 6 мес.

Длительный (от 13 до 67 мес.) мониторинг после окончания программного лечения был осуществлен у 5 пациентов.

Количественная оценка экспрессии *RUNX1-RUNX1T1* рассчитывалась по отношению к контрольному гену *ABL*. Пороговый уровень статистически значимых результатов определен как выявление 10 000 копий и более контрольного гена и более 10 копий исследуемого

гена. Чувствительность методики составила 0,001 %. Молекулярная ПР подтверждалась при уровне транскрипта не более 0,001 %. Для выделения РНК использовались Qiagen RNA extraction Kit. Для реакции обратной транскрипции применялись реактивы Qiagen cdna first strand. Термоциклер для проведения КР-ПЦР — Rotor Gene Q.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* на момент диагностики активной фазы заболевания составил 267,09–1153,39 % (медиана 653,5 %).

У всех пациентов достигнута костномозговая ремиссия после первого индукционного (в т. ч. противорецидивного индукционного) курса химиотерапии.

В 9 из 10 наблюдений было зафиксировано снижение уровня экспрессии транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* (минимальный уровень редукции составил 1 log, максимальный — 4 log). Только у 1 пациента (№ 4) не наблюдалось редукции транскрипта на фоне подтвержденной костномозговой ремиссии. Отсутствие редукции транскрипта подтверждено трехкратным повторным исследованием образцов костного мозга (табл. 2).

Частота рецидивов статистически значимо отличалась в зависимости от степени редукции уровня *RUNX1-RUNX1T1* после завершения индукционного курса терапии. Так, при снижении экспрессии на 2 log и более безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 75 % в сравнении с пациентами с меньшим уровнем снижения транскрипта (0 %) ( $p = 0,05$ ). Достаточно высокая частота рецидивов в группе пациентов с уровнем постиндукционной редукции химерного транскрипта на 2 log и более, по всей вероятности, может объясняться тем, что в анализируемую выборку были включены пациенты с дополнительными цитогенетическими, молекулярными и другими неблагоприятными факторами прогноза (см. табл. 1), такими как гиперэкспрессия *BAALC*, мутации *FLN3ITD*, *c-KITITD* и *c-KITD816V*, экспрессия CD56+, гиперлейкоцитоз и экстрамедуллярные поражения. При наличии гиперэкспрессии *BAALC* БРВ составила 50 vs 80 % по сравнению с группой без гиперэкспрессии данного гена ( $p = 0,04$ ). Экспрессия CD56 также статистически значимо ухудшала показатели 2-летней БРВ: 67 vs 100 % при отсутствии экспрессии ( $p = 0,025$ ).

На этапе консолидирующей терапии в динамике у 9 из 10 пациентов отмечалось дальнейшее нарастание глубины молекулярного ответа, в т. ч. редукция уровня транскрипта была зафиксирована у пациента № 4 (мак-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Пациент №	Возраст, лет	Пол	Экстрамедуллярные поражения	Гиперлейкоцитоз	CD56	Дополнительные цитогенетические аномалии	Молекулярные маркеры	Статус	АллоТКМ
1	26	М	Нет	Нет	–	Нет	Нет	Первичный	Нет
2	22	М	Нет	Нет	–	del9	Нет	Первичный	Нет
3	29	М	Нет	+	–	del(6)(q24), del(7)(q22)	Нет	Первичный	Да
4	17	М	Нет	Нет	+	del9	<i>BAALC</i>	Первичный	Нет
5	40	М	Нет	Нет	+	Нет	Нет	Первичный	Нет
6	40	Ж	+	+	+	Нет	<i>FLT3ITD</i> , <i>BAALC</i>	Первичный	Да
7	46	М	+	+	+	Нет	<i>c-KITITD</i> (экзон 11), <i>BAALC</i>	Первичный	Да
8	28	М	Нет	+	+	–Y	<i>BAALC</i>	Рецидив	Да
9	48	Ж	+	Нет	+	Нет	<i>c-KITD816V</i> , <i>BAALC</i>	Рецидив	Нет
10	50	Ж	+	Нет	–	Нет	<i>BAALC</i>	Первичный	Нет

Таблица 2. Динамика уровня *RUNX1-RUNX1T1* на фоне терапии

Пациент №	Уровень редукции <i>RUNX1-RUNX1T1</i>				Длительность ремиссии, мес.	Продолжительность жизни, мес.
	После курса индукции	После 1-го курса консолидации	После 2-го курса консолидации			
1	2 log	2 log	2 log		26,1+	27,3+
2	3 log	4 log	0		66+	67+
3	2 log	3 log (ТКМ)	3 log		12,6+	13,5+
4	Нет редукции	2 log	3 log		7	10,9+
5	1 log	1 log	1 log		11	14,5
6	3 log	3 log	0 (ТКМ)		3,4+	4,4+
7	2 log	4 log	0		7,1+	8,2+
8	3 log	0 (ТКМ)	0		8	27,54
9	4 log	3 log	0		12	42,26
10	2 log	4 log	4 log		5,4+	7,1+

симально на 3 log к моменту окончания стандартной консолидирующей терапии). При этом повторно было подтверждено сохранение костномозговой ремиссии (рис. 1). У 1 пациента № 5 с минимальной степенью редукции транскрипта на момент констатации ремиссии костного мозга отсутствовало дальнейшее углубление ответа и персистенция *RUNX1-RUNX1T1* оставалась на уровне 39,56–142,38 %. Так продолжалось в течение трех курсов высокодозной консолидации с последующим развитием рецидива в течение 2 мес. от окончания программного лечения (рис. 1, пациент № 2).

После завершения программной терапии у 2 пациентов наблюдалась персистенция *RUNX1-RUNX1T1* в рамках максимально достигнутой степени редукции  $10^{-3}$  (0,1 %)– $10^{-4}$  (0,01 %) со спонтанными колебаниями на уровне 1 log в течение длительного времени наблюдения и спонтанным достижением неопределяемого уровня транскрипта без противоопухолевого вмешательства. Срок достижения неопределяемого уровня транскрипта составил 10 и 25 мес. соответственно (рис. 1, пациенты № 9 и № 10).

Пациенту № 3 (табл. 1) после индукционной химиотерапии выполнена аллоТКМ в связи с высоким цитогенетическим риском. На момент окончания индукционного курса достигнута редукция транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* на 2 log. После проведенной аллоТКМ сохранялся транскрипт химерного гена на уровне  $10^{-3}$  (0,8 %). Химеризм оценивался молекулярным методом. Уровень химеризма 99–100 % достигнут к 30-му дню после аллоТКМ. Учитывая отсутствие углубления молекулярного ответа в течение 3 мес. после аллоТКМ, с Д+90 начата терапия азациитидином в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов. В результате на Д+180 достигнут МОБ-отрицательный статус болезни. Полученный эффект сохраняется на Д+270 (рис. 1, пациент № 4).

У 4 пациентов было зафиксировано нарастание уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* на фоне сохраняющейся костномозговой ремиссии. В последующем развился рецидив заболевания (рис. 2). Следует отметить, что во всех случаях зарегистрированных рецидивов отмечалось нарастание транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* > 1 log относительно наилучшего уровня из достигнутых.

не только на этапе верификации диагноза, но и на этапе терапии и окончания программы лечения.

Как показывают данные исследований различных центров и собственные наблюдения, группа пациентов с t(8;21)(q22;q22) при одинаково высокой частоте достижения ремиссии является гетерогенной по показателям БРВ и общей выживаемости (ОВ). Выявление в дебюте заболевания гиперэкспрессии *BAALC*, мутаций *c-KITD816V*, *FLT3ITD* и *CD56+* позволяет предположить высокую вероятность развития рецидивов и отнести данных пациентов в группу неблагоприятного прогноза с наличием показаний к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (аллоТГСК) в первой ремиссии ОМЛ.

Динамическая оценка объема резидуального лейкозного клона на постиндукционных этапах лечения позволяет обеспечить индивидуализированный подход к терапии. КР-ПЦР к настоящему времени является наиболее чувствительной методикой обнаружения МОБ (чувствительность —  $1 \times 10^5$  клеток) [37].

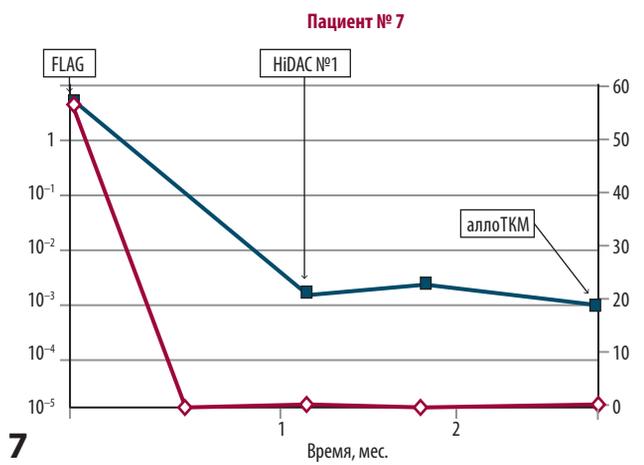
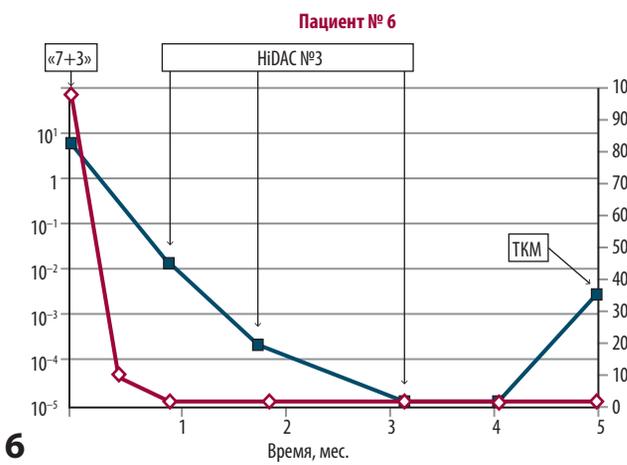
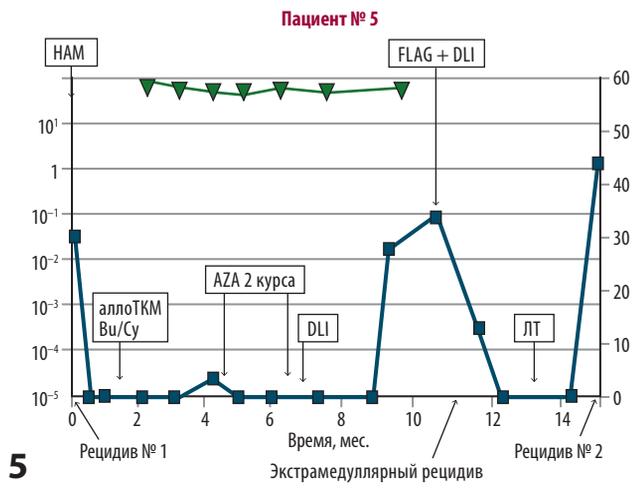
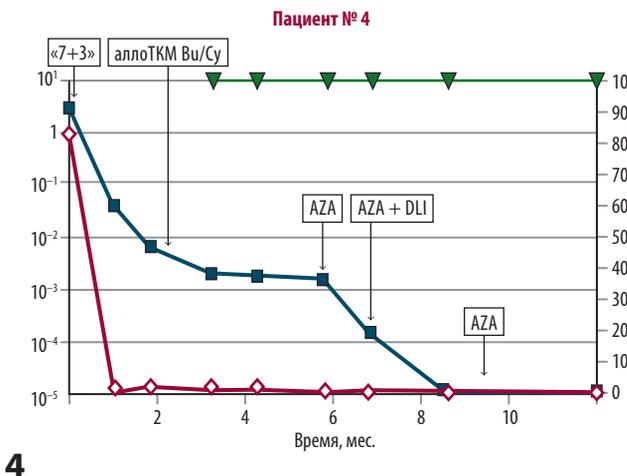
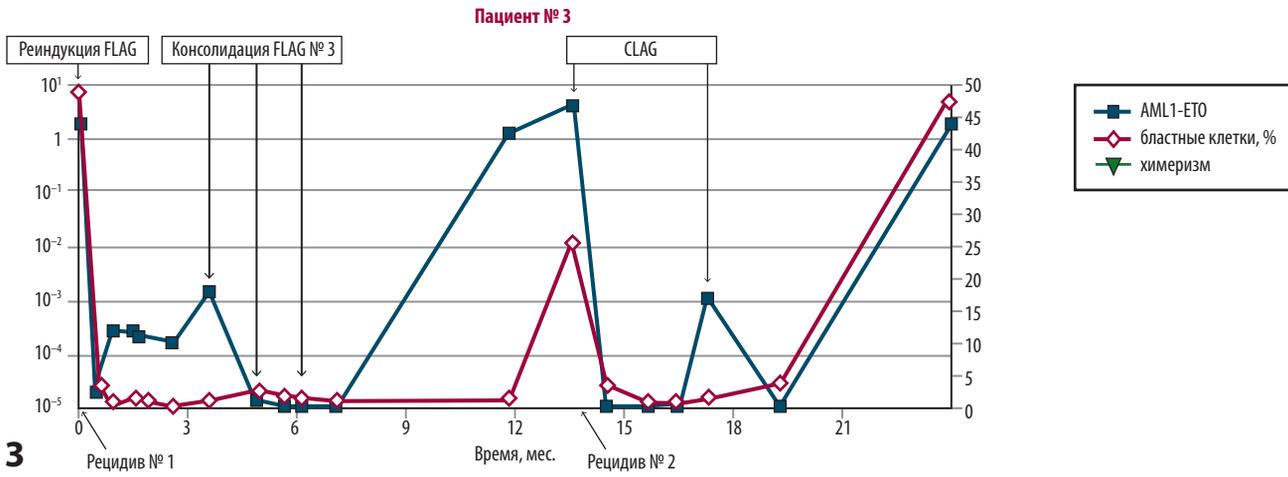
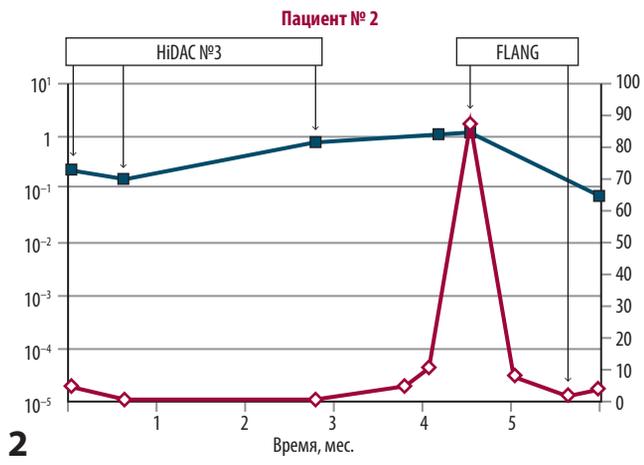
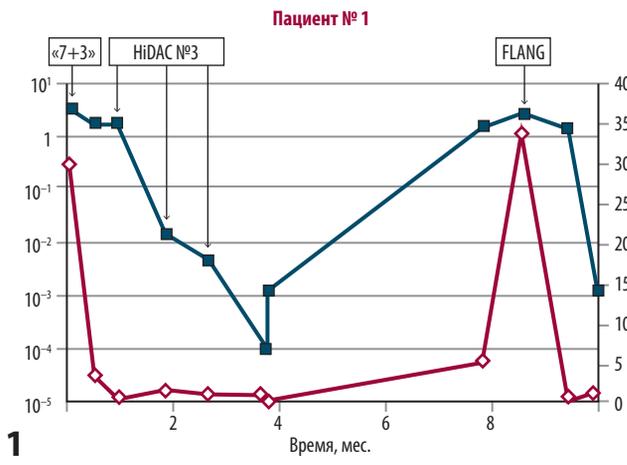
Мониторинг МОБ внедрен в рутинную практику ведения больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) [38, 39], хроническим миелолейкозом [40], острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). Подобная тактика позволяет не только прогнозировать риск развития рецидивов, но и в определенных ситуациях при нарастании количества таргетного транскрипта эскалировать терапию (рекомендация ELN). Для ОЛЛ и ОПЛ оптимальным считается достижение ко времени окончания программной химиотерапии полного молекулярно-генетического ответа.

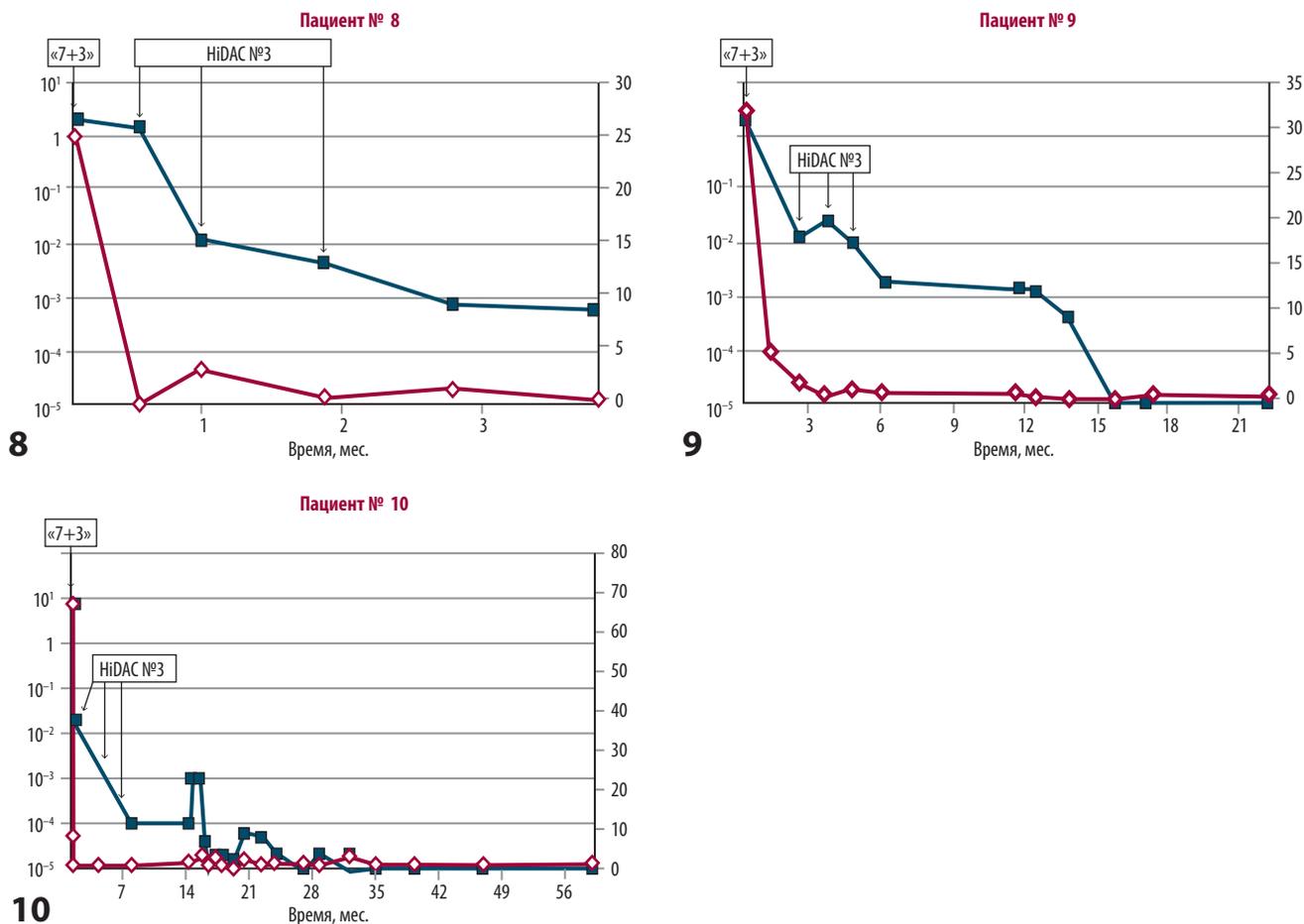
Использование высокочувствительных методик, позволяющих выявлять 1 бластную клетку с химерным транскриптом *RUNX1-RUNX1T1* на  $10^5$ – $10^6$  миелокариоцитов костного мозга, помогает определить наличие патологического клона у пациентов, находящихся в длительной ремиссии, в т. ч. после аллоТГСК [41].

Динамика редукции опухоли на каждом из постиндукционных этапов связана с чувствительностью лейкозного клона к химиотерапии. Наличие или отсутствие редукции *RUNX1-RUNX1T1* > 2 log после индукционного курса и более чем на 4 log после курса консолидации позволяют дополнительно стратифицировать пациентов в группы низкого и высокого риска рецидивов заболевания. Преимущество показателей БРВ и ОВ отмечается при ТГСК, выполненной в первой ПР. В исследовании, использовавшем данную стратификацию как показание к

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные тенденции оптимизации терапии ОМЛ направлены на максимальную стратификацию пациентов





**Рис. 1.** Корреляция показателей уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* и числа бластных клеток в костном мозге у пациентов с ОМЛ на разных этапах течения опухоли

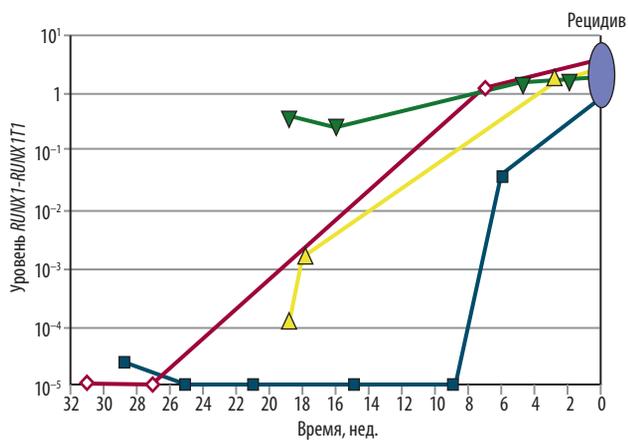
«7+3» — цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д7, даунорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д3; HiDAC — цитарабин 6000 мг/м<sup>2</sup> в Д1, Д3, Д5; FLAG — флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, филграстим с Д–1; FLANG — флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в Д3–Д5, филграстим с Д–1; CLAG — кладрибин 5 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д5, филграстим с Д–1; HAM — цитарабин 6000 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д3, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в Д3–Д5; AZA — азациитидин 75 мг/м<sup>2</sup> в Д1–Д7; DLI — инфузия донорских лимфоцитов; аллоТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга; ЛТ — лучевая терапия.

**Fig. 1.** Correlation of the *RUNX1-RUNX1T1* transcript levels and the blast count in the bone marrow in AML patients at different stages of disease

«7+3» — citarabine 100 mg/m<sup>2</sup> on D1–D7, daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> on D1–D3; HiDAC — citarabine 6000 mg/m<sup>2</sup> on D1, D3, and D5; FLAG — fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, citarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, filgrastim since D–1; FLANG — fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, citarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> on D3–D5, filgrastim since D–1; CLAG — cladribine 5 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, citarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> on D1–D5, filgrastim since D–1; HAM — citarabine 6000 mg/m<sup>2</sup> on D1–D3, mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> on D3–D5; AZA — azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> on D1–D7; DLI — infusion of donor lymphocytes; аллоТКМ — allogeneic bone marrow transplantation; ЛТ — radiation therapy.

аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ, было выявлено статистически значимое преимущество по показателям БРВ и ОВ: 5-летняя кумулятивная частота рецидивов — 22,1 vs 78,9 % ( $p = 0,0001$ ); 5-летняя БРВ — 61,7 vs 19,6 % ( $p = 0,001$ ); 5-летняя ОВ — 71,6 vs 26,7 % ( $p = 0,007$ ) [28].

S. Kayser и соавт. на основании данных литературы в 2015 г. определили в качестве показаний к выполнению аллоТКМ в первой ПР отсутствие редукции уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1*  $\geq 3$  log после 2-го курса консолидации [42]. Недостижение МОБ-отрицательного статуса по окончании программной химиотерапии не является статистически значимым предиктором развития рецидива. В то же время достижение МОБ-отрицательного статуса не исключает возможность рецидива. Важную роль играет уровень определяемого транскрипта. В связи с небольшим количеством исследований по мониторингу МОБ на этапе окончания терапии уровень транскрипта *RUNX1-RUNX1T1*, позволяющий прогнозировать развитие рецидива заболевания, до



**Рис. 2.** Динамика нарастания уровня транскрипта *RUNX1-RUNX1T1* у пациентов с костномозговым рецидивом

**Fig. 2.** The dynamics of the *RUNX1-RUNX1T1* transcript level growth in patients with a bone marrow relapse

конца не определен [43–46]. Персистенция химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* на фоне костномозговой ремиссии, не приводящее к развитию костномозгового рецидива, описано разными исследователями [47]. По опубликованным в 2016 г. данным многоцентрового проспективного французского исследования CBF-2006, из 96 пациентов в ремиссии CBF-ОМЛ у 9 % наблюдался МОБ-положительный статус в течение 2 лет без развития рецидивов заболевания [30].

Однако механизм сохранения костномозговой ремиссии при условии персистенции транскрипта недостаточно ясен. Нельзя исключить наличие у резидуальных клеток различного пролиферативного потенциала при одинаковой продукции химерного гена [48]. Возможно, достижение молекулярной ПР является постепенным процессом [49]. Так, было показано длительное сохранение химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* методом КР-ПЦР в тучных клетках у больных ОМЛ с t(8;21) [50]. В работах Т. Miyamoto также описано наличие экспрессии *RUNX1-RUNX1T1* в макрофагах, В-лимфоцитах, ранних предшественниках миелоцитов и лимфоцитов, стволовых клетках у пациентов с CBF-позитивным лейкозом в период достигнутой ремиссии [51]. Наличие химерного гена как в миелоидной, так и в лимфоидной линии говорит о происхождении мутации на ранних этапах дифференцировки кроветворных клеток, а длительно живущие зрелые клетки, по мнению этих авторов, могут служить источником определяемого транскрипта гена *RUNX1-RUNX1T1*.

К настоящему времени имеются данные об определении *RUNX1-RUNX1T1* и некоторых других, специфичных для ОМЛ транскриптов у здоровых людей без картины ОМЛ в крови. Это дает основание предположить, что образование *RUNX1-RUNX1T1* не является единственным достаточным пусковым механизмом развития ОМЛ. Предполагается, что t(8;21)(q22;q22) — лишь одно из событий в многоступенчатом патогенезе ОМЛ [52]. Некоторые исследователи считают, что развитие ОМЛ с t(8;21) возможно при персистенции предлейкозного клона стволовых клеток, имеющего мутацию в генах *MAU2*, *ASXL1*, *PARP6*, *DNAH10* и *TET2* [53, 54]. Предлейкозный клон способен сохраняться на фоне химиотерапии и обеспечивать персистенцию ОМЛ-клона и развитие рецидива заболевания.

В наших наблюдениях отмечается возможность длительного сохранения у больных ОМЛ с t(8;21) МОБ на уровне менее  $10^{-3}$  (0,1 %) без развития костномозгового рецидива, а при более длительных наблюдениях и с постепенным снижением экспрессии *RUNX1-RUNX1T1* до неопределяемого уровня без проведения какой-либо терапии.

В то же время у 2 пациентов наблюдался костномозговой рецидив через 3 мес. от момента достижения МОБ-отрицательного статуса болезни.

Вероятно, для наиболее точной стратификации пациентов по группам риска развития рецидивов необходимо мониторировать не только химерный ген, но и предлейкозный клон со специфическими мутациями.

Кроме того, в исследовании К. Tobal и соавт. у части пациентов отмечалось повышение числа копий *RUNX1-RUNX1T1* до  $10^5$  на 1 мкг РНК в костном мозге и до  $10^3$ – $10^4$  в периферической крови за 3–6 мес. до констатации костномозгового рецидива [25].

Актуальным также является вопрос адекватного времени проведения мониторинга МОБ. Н.В. Оттмен и

соавт. при анализе методом КР-ПЦР исследуемых генов *NPM1*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11* и *RUNX-RUNX1T1* после окончания программной полихимиотерапии выявили значительное отличие в молекулярной кинетике при рецидиве лейкоза [55]. Медиана удвоения лейкозного клона *CBFB-MYH11* была значимо больше (36 дней), чем клонов *RUNX1-RUNX1T1* (14 дней), *PML-RARA* (12 дней) и *NPM1* (11 дней) ( $p < 0,001$ ). По данным других авторов, при утрате молекулярной ремиссии с выявлением уровня транскрипта более 0,5 % развитие костномозгового рецидива отмечалось в среднем через 28 дней (диапазон 10–99 дней) [30]. В случае выявления молекулярного рецидива необходимо повторное подтверждающее исследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени не существует стандартных рекомендаций по терапевтической тактике при выявлении молекулярного рецидива ОМЛ. Обсуждается возможность использования новых таргетных препаратов (гемтузумаб озогаминин), деметилирующих препаратов, выполнения аллоТГСК. На посттрансплантационном этапе мониторинг МОБ может позволить своевременно определить показания к началу терапии азациитидином и инфузии донорских лимфоцитов [56].

Таким образом, в настоящее время складывается представление об ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) как гетерогенной группе. При определении адекватной терапевтической тактики необходимо учитывать не только неблагоприятные прогностические факторы, выявляемые в дебюте заболевания, но и динамику редукции опухоли на фоне лечения, а также наличие и уровень МОБ на этапе наблюдения.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, А.Ю. Зарицкий.

**Сбор и обработка данных:** Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, С.О. Кузин, Е.Н. Горюнова.

**Анализ и интерпретация данных:** Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, С.О. Кузин.

**Подготовка рукописи:** Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, С.О. Кузин.

**Предоставление материалов исследования:** Р.И. Вабищевич, С.О. Кузин, А.В. Петров, Д.В. Моторин, Д.В. Бабенцкая, В.В. Иванов, К.В. Богданов, И.В. Холопова, Т.С. Никулина Ю.В. Миролюбова.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.Ю. Зарицкий.

**Административная поддержка:** Ю.А. Алексеева.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bitter MA, Le Beau MM, Rowley JD, et al. Association between morphology, karyotype, and clinical features in myeloid leukemias. *Hum Pathol.* 1987;18(3):211–25. doi: 10.1016/s0046-8177(87)80002-3.

2. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 1997;24(1):17–31.
3. Rowe D, Cotterill SJ, Ross FM, et al. Cytogenetically cryptic AML1-ETO and CBFbeta-MYH11 gene rearrangement: incidence in 412 cases of acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;111(4):1051–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2000.02474.x.
4. Downing JR. AML1/CBFbeta transcription complex: its role in normal hematopoiesis and leukemia. *Leukemia.* 2001;15(4):664–5. doi: 10.1038/sj.leu.2402035.
5. Рулина А.В., Спиринов П.В., Прасолов В.С. Активированные лейкозные онкогены AML1-ETO и C-KIT: роль в развитии острого миелоидного лейкоза и современные подходы к их ингибированию. *Успехи биологической химии.* 2010;50:349–86.  
[Rulina AV, Spirin PV, Prasolov VS. Activated leukemic AML1-ETO и C-KIT oncogenes: their role in the development of acute myeloid leukemia and modern approaches to their inhibition. *Uspekhi biologicheskoi khimii.* 2010;50:349–86. (In Russ)]
6. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. A on behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* 1998;92(7):2322–33.
7. Lowenberg B. Postremission treatment of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1995;332(4):260–2. doi: 10.1056/nejm199501263320411.
8. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3767–75.
9. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002;100(13):4325–36. doi: 10.1182/blood-2002-03-0772.
10. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16) (p13q22) or t(16;16): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1087–94. doi: 10.1200/jco.2004.07.012.
11. 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 Clin Oncol.* 2004;22(18):3741–50. doi: 10.1200/jco.2004.03.012.
12. Marcucci G, Mrozek 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 Clin Oncol.* 2005;23(24):5705–17. doi: 10.1200/jco.2005.15.610.
13. Yin JAL, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: Results of the United Kingdom MRC AML-15 Trial. *Blood.* 2012;120(14):2826–35. doi: 10.1182/blood-2012-06-435669.
14. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(12):2213–23. doi: 10.1182/blood-2012-10-462879.
15. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):466–75.
16. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood.* 2002;99(10):3517–23. doi: 10.1182/blood.V99.10.3517.
17. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood.* 1997;90(4):1643–8.
18. Schoch C, Haase D, Haferlach T, et al. Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia.* 1996;10(8):1288–95.
19. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3904–11. doi: 10.1200/jco.2006.06.9500.
20. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia.* 2006;20(6):965–70. doi: 10.1038/sj.leu.2404188.
21. 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. *Eur J Haematol.* 2013;91(3):209–18. doi: 10.1111/ejh.12130.
22. Демидова И.А. Использование молекулярно-биологических методов для определения генетических нарушений при миелоидных лейкозах и мониторинга минимальной остаточной болезни. *Онкогематология.* 2007;4:17–25.  
[Demidova IA. Application of molecular-biological methods for determining genetic disorders in myeloid leukemias and monitoring of minimal residual diseases. *Onkogematologiya.* 2007;4:17–25. (In Russ)]
23. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2013;88(4):318–27. doi: 10.1002/ajh.23404.
24. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012;119(2):332–41. doi: 10.1182/blood-2011-08-363291.
25. Tobal K, Newton J, Nige S, et al. Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with c t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. *Blood.* 2000;95(3):815–9.
26. Yin JAL, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: Results of the United Kingdom MRC AML-15 Trial. *Blood.* 2012;120(14):2826–30. doi: 10.1182/blood-2012-06-435669.
27. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(12):2213–23. doi: 10.1182/blood-2012-10-462879.
28. Zhu H-H, Zhang X-H, Qin Y-Z, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood.* 2013;121(2):4056–62. doi: 10.1182/blood-2012-11-468348.
29. Morschhauser F, Cayuela JM, Martini S, et al. Evaluation of minimal residual disease using reverse-transcription polymerase chain reaction in t(8;21) acute myeloid leukemia: a multicenter study of 51 patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):778–94.
30. Willekens C, Blanchet O, Renneville A, et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. *Haematologica.* 2016;101(3):328–35. doi: 10.3324/haematol.2015.131946.
31. Schnittger S, Weisser M, Schoch C, et al. New score predicting for prognosis in PML-RARA+, AML1-ETO+, or CBFMYH11+ acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts. *Blood.* 2003;102(8):2746–55. doi: 10.1182/blood-2003-03-0880.
32. Ommen HB, Schnittger S, Jovanovic JV, et al. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, and CBFMYH11 acute myeloid leukemias. *Blood.* 2010;115(2):198–205. doi: 10.1182/blood-2009-04-212530.
33. Krauter J, Gorlich K, Ottmann O, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in patients with core binding factor leukemias. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4413–22. doi: 10.1200/jco.2003.03.166.
34. Marcucci G, Livak KJ, Bi W, et al. Detection of minimal residual disease in patients with AML1/ETO-associated acute myeloid leukemia using a novel quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. *Leukemia.* 1998;12(9):1482–9. doi: 10.1038/sj.leu.2401128.
35. Lane S, Saal R, Molle P, et al. A ≥ 1 log rise in RQ-PCR transcript levels defines molecular relapse in core binding factor acute myeloid leukemia and predicts subsequent morphologic relapse. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(3):517–23. doi: 10.1080/10428190701817266.
36. Perrea G, Lasa A, Aveni A, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics [t(8;21) and inv(16)]. *Leukemia.* 2006;20(1):87–94. doi: 10.1038/sj.leu.2404015.
37. Jaso JM, Wang SA, Jorgensen JL, et al. Multicolor flow cytometric immunophenotyping for detection of minimal residual disease in AML: Past, present and future. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(9):1129–38. doi: 10.1038/bmt.2014.99.
38. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(3):1116–23. doi: 10.1182/blood-2005-07-2708.
39. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship in other prognostic factors: a Children's Oncology Group Study. *Blood.* 2008;111(12):5477–85. doi: 10.1182/blood-2008-01-132837.
40. Muller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonisation of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia.* 2009;23(11):1957–63. doi: 10.1038/leu.2009.168.
41. Jurlander J, Caligiuri MA, Ruutu T, et al. Persistence of the AML1/ETO Fusion Transcript in Patients Treated With Allogeneic Bone Marrow Transplantation for t(8;21) Leukemia. *Blood.* 1996;88(6):2183–219.
42. Kayser S, Schlenk RF, Grimwade D, et al. Minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(15):2331–5. doi: 10.1182/blood-2014-11-578815.
43. Evans PA, Short MA, Jack AS, et al. Detection and quantitation of the transcripts associated with the inv(16) in presentation and follow-up samples from patients with AML. *Leukemia.* 1997;11(3):364–9. doi: 10.1038/sj.leu.2400578.
44. Laczika K, Novak M, Hilgarth B, et al. Competitive CBFbeta/MYH11 reverse transcriptase polymerase chain reaction for quantitative assessment of minimal residual disease during post remission therapy in acute myeloid leukemia with inversion 16: a pilot study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1519–25.
45. Krauter J, Hoellge W, Wattjes MP, et al. Detection and quantitation of CBFbeta/MYH11 fusion transcript in patients with inv(16) positive acute myeloblastic leukemia by real-time RT-PCR. *Genes Chromos Cancer.* 2001;30(4):342–8. doi: 10.1002/gcc.1100.

- 46.** Marcucci G, Caligiuri MA, Dohner H, et al. Quantification of CBFbeta/MYH11 fusion transcript by real-time RT-PCR in patients with inv(16) acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2001;15(7):1072–80. doi: 10.1038/sj.leu.2402159.
- 47.** Duployez N, Willekens C, Marceau-Renaut A, et al. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Exp Rev Hematol*. 2014;8(1):43–56. doi: 10.1586/17474086.2014.976551.
- 48.** Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, et al. The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell. *Exp Hematol*. 2014;42(11):955–65. doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.267.
- 49.** Buonamici S, Ottaviani E, Visani G, et al. Patterns of AML-ETO1 transcript expression in patients with acute myeloid leukemia and t(8;21) in complete hematologic remission. *Haematologica*. 2004;89(1):103–5.
- 50.** Song J, Mercer D, Hu X, et al. Common Leukemia- and Lymphoma-Associated Genetic Aberrations in Healthy Individuals. *J Mol Diagn*. 2011;13(2):213–9. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.009.
- 51.** Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. AML1/ETO-expressing nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 chromosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(13):7521–6. doi: 10.1073/pnas.97.13.7521.
- 52.** Yin JAL, Tobal K. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemias: methodologies, clinical and biological significance. *Br J Haematol*. 1999;106(3):578–90. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01522.x.
- 53.** Corces-Zimmerman MR, Hong W-J, Weissman IL, et al. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(7):2548–53. doi: 10.1073/pnas.1324297111.
- 54.** Russler-Germain DA, Spencer DH, Young MA, et al. The R882H DNMT3A Mutation Associated with AML Dominantly Inhibits Wild-Type DNMT3A by Blocking Its Ability to Form Active Tetramers. *Cancer Cell*. 2014;25(4):442–54. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.010.
- 55.** Ommen HB, Schnittger S, Jovanovic JV, et al. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, and CBFβ-MYH11 acute myeloid leukemias. *Blood*. 2010;115(2):198–205. doi: 10.1182/blood-2009-04-212530.
- 56.** Wang Y, Wu D-P, Liu Q-F, et al. In adults with t(8;21) AML, posttransplant RUNX1/RUNX1T1-based MRD monitoring, rather than c-KIT mutations, allows further risk stratification. *Blood*. 2014;124(12):1880–6. doi: 10.1182/blood-2014-03-563403.

