

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.031

TEL/AML1 融合基因对儿童急性淋巴细胞白血病预后的影响

陈海雷, 黄倩雯, 黄 燕, 沈妙娜, 刘 勇[△]

中山大学孙逸仙纪念医院儿科血液室, 广东广州 510120

摘要:目的 探讨 TEL/AML1 融合基因在儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)中的表达情况,以及该融合基因对其疗效及预后的影响。方法 回顾分析 2016 年 8 月至 2018 年 6 月初诊并采用 CCLG-ALL-2008 方案治疗的 18 例 TEL/AML1 融合基因阳性(TEL/AML1 融合基因阳性组)及 30 例 TEL/AML1 融合基因阴性且未见其他基因(BCR/ABL、MLL、IKZF1、P2RY8-CRLF2 以及 PH 样 ABL 相关基因)阳性的 ALL 患儿(无特异性融合基因组)为研究对象,比较两组患儿的临床特征、泼尼松试验敏感情况和微小残留病灶(MRD)水平。结果 两组患儿年龄、发热情况差异有统计学意义($P < 0.05$),其他临床特征指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿泼尼松试验敏感率、第 15 天 MRD 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),第 33 天 MRD 水平比较,差异有统计学意义($P = 0.001$)。结论 接受 CCLG-ALL-2008 方案治疗的 ALL 患儿,TEL/AML1 融合基因阳性与无异常融合基因阳性的患儿相比,其疗效及预后并无明显区别。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 儿童; 融合基因

中图分类号:R725.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-2047-03

儿童时期的急性白血病以急性淋巴细胞白血病(ALL)为主,占 70%~85%^[1]。影响儿童 ALL 治疗效果的因素较多,其中特定的染色体异位形成的融合基因影响最大^[2-3]。目前,儿童 ALL 常见的异常染色体主要包括 TEL/AML1、BCR/ABL、E2A/PBX1、MLL/AF4 等。而 TEL/AML1 融合基因的发生率为 20%~25%,且被认为是预后良好的融合基因^[4]。本文通过回顾性分析 TEL/AML1 融合基因阳性患者和融合基因全阴性患者的临床生物学资料,根据患者泼尼松试验结果和短期的微小残留病灶(MRD),判断 TEL/AML1 融合基因阳性患者的预后,从而为此类患者的后续治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山大学孙逸仙纪念医院儿科血液室 2016 年 8 月至 2018 年 6 月采用 CCLG-ALL-2008 方案治疗,免疫表型为急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的 ALL 患儿为研究对象。纳入标准:(1)初诊年龄小于 14 周岁;(2)满足 CCLG-ALL-2008 方案的人组标准^[5],按照 CCLG-ALL-2008 方案正规化疗,并按 CCLG-ALL-2008 方案调整危险度及化疗强度,未完成 CCLG-ALL-2008 方案诱导缓解长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+地塞米松(VDLI)疗程者除外。其中,初诊时采用荧光原位杂交技术(FISH)分析有 t(12;21)(p13;q22)者,或 31 种融合基因检测有 TEL/AML1 融合基因阳性者,为 TEL/AML1 融合基因阳性组;无 TEL/AML1 基因、BCR/ABL 基因、E2A/PBX1 基因、HOX11 基因、MLL 基因累及阳性表现者,为无特异性融合基因组。

1.2 方法

1.2.1 融合基因检测 抽取初诊 B-ALL 患儿 EDTA 抗凝骨髓标本,提取单个核细胞后,用巢式 PCR 技术检测 31 种融合基因;肝素抗凝骨髓标本,进行低渗处理,滴片、固定、脱水,加入相应的探针进行杂交,37℃孵育 16 h,加入 4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色后,荧光显微镜观察。

1.2.2 白血病免疫分型检测 取肝素抗凝的骨髓,将骨髓单个核细胞调整至每管 $(1.25 \sim 1.50) \times 10^6$,每个标本分别标记 3 管,分别包含 CD71-异硫氰酸荧光橙红(FITC)、CD33-藻红蛋白(PE)、CD45-紫草素叶绿素(Percp)、CD34-别藻蓝蛋白(APC)、CD7-FITC、CD13-PE、CD45-Percp、HLA-DR-APC、CD20-FITC、CD10-PE、CD45-Percp、CD19-APC。若初诊疑似 B-ALL,则加做 CD66c-FITC、CD22-PE、CD45-Percp、CD38-APC、CD15-FITC、CD123-PE、CD45-Percp、CD117-APC、CD19-FITC、CD24-PE、CD45-Percp、CD5-APC、CD58-FITC、sIgM-PE、CD45-Percp、CD19-APC、sLambda-FITC、sKappa-PE、CD45-Percp、CD19-APC、cCD3-FITC、MPO-PE、CD45-Percp、cCD79a-APC、CD20-FITC、cIgM-PE、CD45-Percp、TdT-APC,最终确诊为 B-ALL。

1.2.3 MRD 的检测 取肝素抗凝的骨髓,将骨髓单个核细胞调整至每管 $(1.25 \sim 1.50) \times 10^6$,每个标本分别标记 6 管,其抗体组如下:CD71-FITC、CD34-PE、CD45-Percp、CD38-APC、CD20-FITC、CD10-PE、CD45-Percp、CD19-APC、CD34-FITC、CD13+33-PE、CD45-Percp、CD19-APC、CD34-FITC、CD123-PE、CD45-Percp、CD19-APC、CD66c-FITC、CD19-PE、CD45-Percp、CD34-APC、CD58-FITC、CD19-PE、CD45-Percp、CD34-APC。通过判断其与初诊时表型是否一致,判断是否有肿瘤细

[△] 通信作者, E-mail:ericchl@126.com。

胞残留。

1.2.4 治疗反应及疗效判断 (1)泼尼松试验:泼尼松诱导第 8 天的外周血原始或幼稚细胞数 $<1\times 10^9/L$ 为敏感者(PGR), $\geq 1\times 10^9/L$ 为不敏感者(PPR)。(2)化疗第 15 天和第 33 天(从泼尼松试验开始的第 1 天计算)分别进行骨髓穿刺了解骨髓的原始细胞及幼稚淋巴细胞比例,完全缓解(M1)为 $<5\%$,部分缓解(M2)为 $5\%\sim 25\%$,未缓解(M3)为 $>25\%$ 。(3)第 33 天 MRD:MRD $<1\times 10^{-4}$ 者纳入低危组,MRD 为 $1\times 10^{-4}\sim 1\times 10^{-2}$ 者纳入中危组, $\geq 1\times 10^{-2}$ 者纳入高危组。(4)不良事件包括:持续不缓解、复发、发生其他肿瘤、死亡等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计数资料以百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,

表 1 TEL/AML1 融合基因阳性组与无特异性融合基因组患儿初诊时临床特征比较							
组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n/n</i>)	年龄 [月, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	白细胞 [$\times 10^9/L$, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	血红蛋白 [g/L, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	血小板 [$\times 10^9/L$, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	发热 [<i>n</i> (%)]
TEL/AML1 融合基因阳性组	18	10/8	53.0(36.7,74.8)	6.54(4.47,10.53)	78.5(36.7,74.8)	74.5(48.5,127.75)	3(16.7)
无特异性融合基因组	30	14/16	68.3(39.4,119.7)	6.80(3.34,17.36)	82(73.75,99.25)	71.5(26.75,154.0)	11(36.7)
<i>P</i>		0.763	0.013	0.629	0.080	0.640	<0.001

组别	<i>n</i>	骨痛 [<i>n</i> (%)]	出血 [<i>n</i> (%)]	中枢表现 [<i>n</i> (%)]	肝大 [<i>n</i> (%)]	脾大 [<i>n</i> (%)]	淋巴结大 [<i>n</i> (%)]	其他症状 [<i>n</i> (%)]
TEL/AML1 融合基因阳性组	18	12(66.7)	14(77.8)	18(100.0)	7(38.9)	9(50.0)	10(55.6)	8(44.4)
无特异性融合基因组	30	23(76.7)	20(66.7)	30(100.0)	13(43.3)	16(53.3)	13(43.3)	13(43.3)
<i>P</i>		0.167	0.092	0.117	0.542	0.178	0.887	0.887

表 2 两组患儿泼尼松试验敏感情况、原始细胞及幼稚细胞比例和 MRD 水平比较						
组别	<i>n</i>	泼尼松试验敏感 [<i>n</i> (%)]	第 15 天原始细胞及幼稚 细胞比例[%, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	第 15 天 MRD [$\times 10^{-2}$, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	第 33 天原始细胞及幼稚淋巴 细胞比例[%, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]	第 33 天 MRD [$\times 10^{-2}$, <i>M(P₂₅,P₇₅)</i>]
TEL/AML1 融合基因阳性组	18	17(94.4)	2.00(0.00,6.50)	0.80(0.30,2.10)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
无特异性融合基因组	30	29(96.7)	0.00(0.00,10.00)	0.54(0.00,6.85)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,8.00)
<i>P</i>		0.469	0.011	0.061	0.342	0.001

3 讨 论

重现性的细胞遗传学异常存在与儿童 B-ALL 的预后相关^[6]。这些特征包括患儿的年龄、性别、初诊时白细胞总数、肝脏的肿大程度、纵隔肿物的存在和 MRD 水平,对判断疾病的风险评估、预后判断有着至关重要的作用。在 B-ALL 患儿中,细胞遗传学异常的频率存在差异,如超二倍体、TEL/AML1 易位和 MLL 重排的频率随着年龄而降低,而 BCR/ABL1 和 BCR/ABL1 样重排的频率随着年龄的增加而增加^[7]。

TEL/AML1 基因融合是由 t(12;21)(p13;q22) 易位,使 12 号染色体上的 TEL 基因的螺旋 2 环 2 螺旋结构域融合到 21 号染色体上 AML1 基因的 DNA 结合域和转录活化域而形成的。二者融合之后,AML1 由转录活化因子转变为抑制因子是此类白血

病发病的分子基础。TEL/AML1 融合基因是 ALL 患儿中最为常见的融合基因之一,其阳性率约为 19.8%^[8]。有研究表明,存在 TEL/AML1 基因重排患者的预后良好,并提出 TEL/AML1 融合基因是儿童 ALL 中独立的有利预后因素^[9]。而另外有报道则对 TEL/AML1 重排对预后影响提出了不同的看法^[10]。因此,可能不同的化疗方案对患儿的预后有着重要的作用。

2 结 果

2.1 两组患儿临床特征比较 总共入组 B-ALL 患儿 48 例,其中 TEL/AML1 融合基因阳性者 18 例,男 10 例、女 8 例,初诊患儿年龄中位数为 53.0 月。无特异性融合基因阳性者 30 例,男 14 例、女 16 例,初诊患儿年龄中位数为 68.3 月。具体情况见表 1。

2.2 两组患儿泼尼松试验敏感情况及 MRD 水平比较 TEL/AML1 融合基因阳性组与无特异性融合基因组患儿泼尼松试验敏感情况及 MRD 水平比较见表 2。两组患儿第 15 天原始细胞及幼稚淋巴细胞比例和第 33 天 MRD 水平差异有统计学意义($P<0.05$),其他指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

患儿体内 MRD 水平可反映临床的治疗效果,对评估预后、危险程度分级有着重要的指导作用。为了维持标准化疗或造血干细胞移植后的长期缓解,识别和消除残留的白血病细胞必不可少。通过监测体内治疗反应时 MRD 的强预测价值进一步证实了这一观点^[11-13]。本研究发现,两组患儿的性别构成、白细胞

数等方面差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿的泼尼松试验敏感率、第 15 天的 MRD 水平差异也无统计学意义($P>0.05$),提示 TEL/AML1 融合基因阳性在预测治疗反应方面与阴性患者相比并无优势。尽管两组患儿第 33 天的 MRD 水平差异有统计学意义($P<0.05$),但仍不能排除与病例数据相对较少、阳性率较低有关。

参考文献

[1] 王凯玲,梅妍妍,崔蕾,等.两种化1疗方案对于TEL-AML1融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病的疗效比较[J].中国实验血液学杂志,2014,22(2):285-290.

[2] MOORMAN A V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. Blood Rev, 2012, 26(3): 123-135.

[3] BRAOUDAKI M, TZORTZATOU-STATHOPOULOU F. Clinical cytogenetics in pediatric acute leukemia: an update[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2012, 12(4): 230-237.

[4] RUBNITZ J E, WICHLAN D, DEVIDAS M A, et al. Prospective analysis of TEL gene Rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(13): 2186-2191.

[5] 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.儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(9):641-644.

[6] TASIAN S, LOH M, HUNGER S. Childhood acute lymphoblastic leukemia: integrating genomics into therapy[J]. Cancer, 2015, 121(20): 3577-3590.

[7] TRICOLI J V, BLAIR D G, ANDERS C K, et al. Biologic
• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.032

[8] GAO C, ZHAO X X, LI W J, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1 004 patients[J]. Am J Hematol, 2012, 87(11): 1022-1027.

[9] TAGA T, TOMIZAWA D, TAKAHASHI H, et al. Acute myeloid leukemia in children: current status and future directions[J]. Pediatr Int, 2016, 58(2): 71-80.

[10] SUN C, CHANG L, LIU C, et al. The study of METTL3 and METTL14 expressions in childhood ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(10): e00933.

[11] CONTER V, VALSECCHI M G, PARASOLE R, et al. Childhood high risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study[J]. Blood, 2014, 123(10): 1470-1478.

[12] GANDEMER V, POCHON C, OGER E, et al. Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: the results of the French minimal residual disease-guided protocol [J]. Br J Haematol, 2014, 165(3): 392-401.

[13] KOEHLER R, BARTRAM C R. Molecular genetic detection of minimal residual disease (MRD) in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Klin Padiatr, 2013, 225 (Suppl 1): S40-S44.

(收稿日期:2019-10-20 修回日期:2020-04-08)

怀旧疗法对老年癌症患者家庭照顾者照顾负担及积极体验的影响

蒋娟,张美琳,孔令霜,邓佳,徐灵莉[△]

重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院,重庆 400030

摘要:目的 探讨怀旧疗法对老年癌症患者家庭照顾者照顾负担及积极体验的影响。方法 将 81 例老年癌症患者家庭照顾者随机分为对照组($n=42$)和干预组($n=39$),对照组接受常规健康教育,干预组在此基础上接受 5 周的怀旧疗法,干预前后分别采用照顾者负担量表(CBI)和照顾者积极感受量表(PAC)进行评定。结果 干预后,干预组照顾者 CBI 总分及各维度得分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);干预组 PAC 总分及各维度得分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对老年癌症患者家庭照顾者采用怀旧疗法进行干预可降低照顾负担,提高照顾者的积极体验,同时,可提高癌症患者及其照顾者的生活质量,值得临床推广应用。

关键词:怀旧疗法; 癌症; 家庭照顾者; 照顾负担; 积极体验
中图分类号:R472 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)14-2049-04

近年来,随着疾病谱和生存环境的变化,癌症已成为全世界面临的最大的公共卫生问题。国际癌症研究机构资料显示,2020 年癌症新发病例将超过 1 600 万,每年超过 1 000 万死于癌症^[1]。随着医学的

[△] 通信作者, E-mail: cqwindowxu102@163.com。