

SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤 24 例临床特性分析

陈淑敏 宋文杰 秦亚涛 王峥 党辉 师岩 何琦 江倩 江浩 黄晓军 赖悦云
北京大学人民医院, 北京大学血液病研究所, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室 100044
通信作者: 赖悦云, Email: laiyueyun1008@sina.com

【摘要】 目的 探讨 SET-NUP214 融合基因在血液恶性肿瘤中的表达, 分析其相关的临床及生物学特征。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 12 月北京大学人民医院诊断的 24 例 SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤患者的临床资料, 并采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果** 24 例患者中, 急性淋巴细胞白血病(ALL) 15 例(T-ALL 13 例, B-ALL 2 例)、急性髓系白血病(AML) 7 例, T/髓混合急性白血病 2 例。13 例 T-ALL 患者免疫表型以 CD3⁺CD2⁻ 为主要特征, 73.3% 的 ALL 患者伴有髓系标志表达, 85.7% 的 AML 患者表达 CD7。24 例患者诱导化疗完全缓解(CR)率 91.7%。全部患者均接受异基因造血干细胞移植, 中位随访 24 个月, AML 和 ALL 的 3 年无复发生存(RFS)率分别为 85.7% 和 33.3%, 差异无统计学意义($P=0.128$)。比较 13 例 SET-NUP214 阳性与 62 例 SET-NUP214 阴性 T-ALL 患者的疗效, 诱导化疗 CR 率分别为 92.3% 和 93.5% ($P=0.445$), 诱导化疗 4 周 CR 率分别为 69.2% 和 72.6% ($P=0.187$), 差异均无统计学意义。接受造血干细胞移植后, SET-NUP214 阳性 T-ALL 患者的 3 年 RFS 率(38.5%)明显低于 SET-NUP214 阴性 T-ALL 患者(66.4%) ($P=0.028$)。**结论** SET-NUP214 融合基因主要见于 T 细胞源性血液肿瘤, 伴 SET-NUP214 融合基因 T-ALL 预后较差。

【关键词】 融合基因; SET-NUP214; 白血病; 异基因造血干细胞移植

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.004

Analysis of the clinical characteristics of 24 cases of hematological malignancies with SET-NUP214 fusion gene

Chen Shumin, Song Wenjie, Qin Yazhen, Wang Zheng, Dang Hui, Shi Yan, He Qi, Jiang Qian, Jiang Hao, Huang Xiaojun, Lai Yueyun

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Diseases, Beijing 100044, China

Corresponding author: Lai Yueyun, Email: laiyueyun1008@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of SET-NUP214 fusion gene in hematological malignancies and to analyze its related clinical biological characteristics. **Methods** The clinical data of 24 patients with SET-NUP214 fusion gene-positive hematological malignancies were retrospectively analyzed, and the Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results** Among the 24 patients with SET-NUP214 fusion gene, 15 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) (13 cases of T-ALL and 2 cases of B-ALL), 7 cases of acute myeloid leukemia (AML), and 2 cases of T/myeloid mixed acute leukemia have been identified. The immunophenotype of 13 cases of T-ALL was mainly characterized by CD3⁺CD2⁻, 73.3% of ALL was characterized by myeloid marker expression, and 85.7% of AML was characterized by CD7 expression. Complete remission (CR) was achieved in 22 patients (91.7%) after induction chemotherapy. All 24 patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). With a median follow-up of 24 months, the 3-year relapse free survival (RFS) of AML and ALL was 85.7% and 33.3%, respectively ($P=0.128$). Comparing 13 cases of SET-NUP214-positive and 62 cases of SET-NUP214-negative T-ALL, the CR rates of induction chemotherapy were 92.3% and 93.5% ($P=0.445$), and the 4-week CR rates of induction chemotherapy were 69.2% and 72.6%, respectively ($P=0.187$); the differences were not statistically significant. After HSCT, the 3-year RFS of SET-NUP214⁺T-ALL and SET-NUP214⁻T-ALL was 38.5% and 66.4%, respectively ($P=0.028$), and the difference was statistically

significant. **Conclusion** The SET-NUP214 fusion gene is mainly detected in T cell-derived hematological malignancies, and the prognosis of SET-NUP214 positive T-ALL is relatively poor.

【Key words】 SET- NUP214 fusion gene; Leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.004

SET-NUP214 融合基因由染色体平衡易位 t(9;9)(q34;q34) 或 9 号染色体长臂 3 区 4 带隐性缺失 del(9)(q34.11q34.13) 形成,首次报道于一例急性未分化白血病患者^[1]。SET-NUP214 融合基因主要见于急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL),在 T-ALL 中发生率为 3.0% ~ 10.3%,在急性髓系白血病(AML)和急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)中亦有报道^[2-4]。目前认为具有 SET-NUP214 基因重排的血液恶性肿瘤患者预后较差,由于文献报道较少,对于此类疾病的特征尚缺乏较为一致的认识。本研究通过总结我院收治的 24 例 SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤患者的临床资料,以期初步探讨 SET-NUP214 基因重排在恶性血液病中的分布情况及其相关的临床生物学特性,提高对此类疾病的认识水平。

病例与方法

一、病例资料

回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 12 月在我院诊断的 24 例 SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤患者的临床资料。患者采用骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)诊断模式,疾病分型参照 WHO 造血系统和淋巴组织恶性肿瘤分型标准(2017 年)。同时回顾性分析本单位同期 62 例 18~60 岁有完整随访资料的 SET-NUP214 融合基因阴性 T-ALL 患者的临床资料。

二、方法

1. 基因检测:采用实时荧光定量 PCR 法检测 SET-NUP214 等白血病相关融合基因以及 WT1、PRAME、NPM1 等基因,以 abl 作为内参基因,同时扩增含有 abl 基因的标准质粒,制备标准曲线,并计算每份标本被检测目的基因和 abl 基因的拷贝数,结果以两者拷贝数比值的百分数来表示,具体步骤参照文献[5]。T 细胞受体基因(TCR)、IKZF、HOXA 等基因检测采用 DNA 定性或定量 PCR 法。FLT3-ITD 采用 PCR 结合毛细管电泳法检测。

2. 染色体核型分析和荧光原位杂交(FISH)检测:常规采用 24 h 短期培养和 G 显带法进行核型分析,染色体标本制备参照本单位细胞遗传学实验室

常规方法。核型命名参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)》进行描述。每次核型分析尽可能分析 20 个中期分裂细胞且至少经过 2 位医师共同鉴定。患者初诊时的骨髓染色体标本经常规核型分析后剩余的细胞悬液制备成 FISH 检测标本,按照 FISH 操作步骤进行 FISH 检测^[6]。LSP ABL1 双色分离探针购自美国 Cytotest 公司,LSP ABL1 5' 端标记为红色,3' 端标记为绿色,均用 Olympus BX51 荧光显微镜在 DAPI/FITC/TexasRed 三色滤光镜激发下观察 200 个间期细胞荧光杂交信号。

3. 流式细胞术检测细胞免疫表型:采用八色流式细胞术检测,参照本单位常规方法完成^[7],并根据每例患者特征性免疫表型进行治疗后的免疫残留分析。所用抗原包括 HLA-DR、TdT、CD34、CD38、CD45、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a、cIgM、mIgM、FMC7、MPO、CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD64 等。

4. 治疗方案及疗效评估:24 例 SET-NUP214 融合基因阳性患者和 62 例 SET-NUP214 融合基因阴性患者均在我院诊断治疗并评估疗效,诱导化疗 4 周后进行骨髓穿刺评估疗效,获得完全缓解(CR)的患者给予巩固治疗,未获得 CR 的患者进行再次诱导化疗。ALL 患者首选 CODP(环磷酰胺+长春新碱+柔红霉素+地塞米松)或 CODPL(环磷酰胺+长春新碱+柔红霉素+地塞米松+左旋门冬酰胺酶)方案诱导化疗,巩固方案主要包括 CODP 或 Hyper CVAD-A 方案(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+地塞米松)、Hyper CVAD-B 方案(甲氨蝶呤+阿糖胞苷),其治疗方案参考《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》^[8]。本研究 15 例 SET-NUP214 融合基因阳性 ALL 患者中 14 例采用 CODP/CODPL+Hyper CVAD-A/B 方案,1 例采用 VDLD(长春地辛+柔红霉素+培门冬酰胺酶+地塞米松)方案。62 例 SET-NUP214 阴性 T-ALL 患者诱导和巩固治疗方案均采用 CODP/CODPL+Hyper CVAD-A/B 方案。

AML 患者首选 IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)或 DA(柔红霉素+阿糖胞苷)或 MA(米托蒽醌+

阿糖胞苷)方案诱导化疗,巩固治疗方案主要包括 IA 或中大剂量阿糖胞苷方案等;本研究 7 例 AML 患者均采用 IA 或 MA 方案诱导化疗。2 例 T/髓混合急性白血病患者化疗方案则选择兼顾髓系和淋系白血病的方案 CODLP 或 VPJA(长春新碱+泼尼松+去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)。CR 定义为骨髓中原始细胞比例 $< 5\%$,无髓外白血病症状。复发指 CR 后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ (除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或髓外出现白血病细胞浸润。

5. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)方案:HLA 半相合移植受者预处理方案均采用本科室常规改良的 BuCy 方案联合应用抗胸腺细胞球蛋白,HLA 全相合移植受者预处理方案为改良的 BuCy 方案^[9]。移植物抗宿主病(GVHD)的预防均采用本科室常规方案:环孢素 A+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤^[10]。

6. 随访:采用查阅病历或电话的方式进行随访,随访截止时间为 2020 年 12 月 31 日。总生存(OS)期定义为从确诊至任何原因引起死亡或者末次随访的时间。无复发生存(RFS)期定义为从第 1 次获得 CR(CR₁)至疾病复发或死亡的时间。

三、统计学处理

应用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,计量资料以中位数和范围表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,生存率的比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般情况

24 例 SET-NUP214 融合基因阳性患者中,男 19 例,女 5 例,中位年龄 30(12~58)岁,根据 WHO 分型,诊断 ALL 15 例(T-ALL 13 例,B-ALL 2 例),AML 7 例(M₀ 4 例,M₂ 2 例,M₅ 1 例),T/髓混合急性白血病 2 例。

二、实验室检查特征

1. 细胞遗传学特征:24 例患者均进行了染色体 G 显带核型分析,其中正常核型 12 例,异常核型 12 例。12 例异常核型中 6 例可见 t(9;9)(q34;q34),其中 4 例伴有附加异常(表 1)。有 4 例患者利用 ABL1 双色分离探针进行了 FISH 检测,3 例主要异常信号类型为 1 绿 1 黄(1G1F)(异常细胞比例分别为 86.5%、83.0%和 79.0%),提示 ABL1 基因 5'端缺失,1 例异常信号主要包括 1G1F(10%)和 1G2F

(9%),后者提示具有 ABL1 基因 5'端缺失的同时伴有 ABL1 基因的扩增。

2. 分子生物学特征:24 例患者起病时 SET-NUP214 融合基因水平中位值为 598.0%(55.6%~1462.0%);24 例患者初诊时均进行了 WT1 基因检测,17 例表达升高,WT1 水平中位值为 38.4%(1.0%~120.3%)。13 例 T-ALL 患者均检测 TCR 基因(包括 TCR δ 和 TCR γ),其中 7 例 TCR δ 阳性。7 例 ALL 患者(T-ALL 5 例,B-ALL 2 例)检测了 IKZF 基因,均为阴性。

3. 免疫分型特征:15 例 ALL(13 例 T-ALL 和 2 例 B-ALL)患者均表达异常淋系标志(13 例表达幼稚 T 淋巴细胞标志,2 例表达幼稚 B 淋巴细胞标志),其中 9 例(69.2%)T-ALL 和 2 例(100%)B-ALL 伴有髓系标志表达(主要包括 CD13、CD33、CD15 和 CD117 等),13 例 T-ALL 患者免疫表型以 CD3⁺CD2⁻为主要特征,6 例(46.2%)CD5 阳性。7 例 AML 患者均表达异常髓系标志,其中 6 例(85.7%)具有 CD7 表达。

三、治疗情况及治疗反应

经过诱导化疗,24 例患者中 22 例(91.7%)获得 CR。15 例 ALL 患者的诱导化疗 CR 率为 86.7%,其中 10 例(66.7%)诱导化疗 1 个疗程(4 周)达 CR,3 例(20.0%)经 2~3 个疗程诱导化疗达到 CR,2 例(13.3%)经化疗始终未能获得 CR。7 例 AML 患者中 6 例(85.7%)1 个疗程达 CR,1 例(14.3%)2 个疗程达 CR。2 例 T/髓混合急性白血病患者 1 例诱导化疗 1 个疗程即获得 CR,1 例 2 个疗程达 CR。24 例患者均进行了 allo-HSCT,包括 14 例 HLA 半相合移植和 10 例 HLA 全相合移植,22 例获得 CR 的患者在接受 2~6 个疗程巩固化疗后接受 allo-HSCT,2 例未缓解(NR)患者分别在 2 和 3 个疗程诱导化疗后进行了移植。

四、复发和生存分析

1. 复发情况:24 例患者移植后 11 例患者血液学复发,包括 ALL 8 例,AML 3 例。8 例 ALL 患者分别于移植后 2.5、4、5.5、8、12、16、31、32 个月复发,3 例 AML 患者分别于移植后 7、21、37 个月复发。11 例患者死亡,其中 9 例(T-ALL 6 例,B-ALL 1 例,AML 2 例)死于复发,死亡时间分别为移植后 2.5、9、10、13、15、17、19、31、41 个月;2 例(T-ALL 1 例,B-ALL 1 例)死于 GVHD,此 2 例患者移植前均 NR,移植后分别存活 3 和 16 个月。详见表 1。

2. 生存分析:24 例患者中位随访时间为 24(9~

表 1 24 例 SET-NUP214 阳性血液肿瘤患者临床资料

例号	性 别	年 龄	诊 断	染色体核型	基因	CR 情况	移植方案	复发状态	无复发生存(月)	转 归	OS (月)
1	男	20	AML-M ₂	46,XY,t(9;9)(q34;q34)[3]/46,XY[18]	SET-NUP214:172.6%, WT1:53.5%	1个疗程CR	全相合	未复发	33	存活	34
2	男	58	T-ALL	46,XY,der(11)add(11)(p15)del(11)(q21)[1]/47,idem,+21[1]/48,idem,+21,+22[2]/46,XY,t(9;9)(q34;q34)[2]/46,XY[14]	SET-NUP214:263.0%	1个疗程CR	全相合	未复发	34	存活	35
3	女	27	T-ALL	44,XX,-8,t(9;9)(q34;q34),-11[1]	SET-NUP214:598.0%, WT1:38.5%,HOX11:2.0%, TCR δ(+),P53(+)	1个疗程CR	半相合	复发	6	死亡	24
4	男	37	T-ALL	46,XY,t(9;9)(q34;q34)[4]/46,XY[16]	SET-NUP214:1098.0%, WT1:38.3%,TCR δ(+)	1个疗程CR	全相合	未复发	58	存活	59
5	男	32	AML-M ₀	46,XY,t(9;9)(q34;q34)[5]/46,idem,i(17)(q10)[3]/46,XY[10]	SET-NUP214:242.0%, WT1:51.6%	1个疗程CR	全相合	未复发	35	存活	40
6	男	27	T-ALL	46,XY,add(11)(p13)[4]/46,idem,+12,-18[1]	SET-NUP214:743.0%, WT1(+),TCR δ(+)	1个疗程CR	半相合	复发	5	死亡	26
7	女	16	T-ALL	46,XX[17]	SET-NUP214:542.7%	2个疗程CR	全相合	未复发	38	存活	41
8	男	18	B-ALL	56,XY,+6,+8,+12,+13,+15,+19,+20,+21,+21,+mar1[1]/45-49,XY,+12,+15,+16,i(17)(q10),+21,+22,+mar2[cp5]/46,XY[4]	SET-NUP214:567.0%, WT1:46.5%	NR	半相合	未复发	3	死亡	9
9	男	36	T-ALL	46,XY,del(4)(q31),del(6)(q21), add(8)(q24), add(11)(p13), del(14)(q22),i(17)(q10)[5]/46,XY[15]	SET-NUP214:726.0%, TCRδ(+)	1个疗程CR	全相合	复发	14	死亡	15
10	男	26	AML-M ₀	43,XY,-2,-2,-8[2]	SET-NUP214:131.0%, WT1:15.0%	1个疗程CR	半相合	复发	55	存活	90
11	女	22	T/髓混合细胞白血病	46,XX[20]	SET-NUP214:673.0%,WT1:17.4%,TCRγ(+),TCRδ(+)	1个疗程CR	半相合	未复发	41	存活	42
12	男	12	AML-M ₅	46,XY[20]	SET-NUP214:500.3%	1个疗程CR	半相合	未复发	31	存活	32
13	男	22	B-ALL	92,XXYY,i(17)(q10)×2[3]/46,XY[20]	SET-NUP214:90.6%, WT1:6.3%,TCRδ(+)	1个疗程CR	半相合	复发	13	死亡	15
14	女	46	AML-M ₀	46,XX[9]	SET-NUP214:55.6%, WT1:98.6%	1个疗程CR	全相合	未复发	37	存活	41
15	男	38	AML-M ₂	46,XY[20]	SET-NUP214:62.0%	1个疗程CR	全相合	复发	39	死亡	45
16	男	40	T-ALL	46,XY[20]	SET-NUP214:643.5%, WT1:111.0%	1个疗程CR	全相合	复发	11	死亡	18
17	男	41	T-ALL	46,XY[4]	SET-NUP214:73.9%, WT1:16.1%	NR	半相合	未复发	22	死亡	22
18	女	34	T-ALL	46,XX[17]	SET-NUP214:128.4%, WT1:2.7%,TCR δ(+)	1个疗程CR	半相合	未复发	50	存活	51
19	男	15	T-ALL	46,XY[5]	SET-NUP214:512.6%	2个疗程CR	半相合	复发	9	死亡	12
20	男	50	AML-M ₀	46,XY[6]	SET-NUP214:1040.3%, WT1:1.0%	2个疗程CR	全相合	复发	17	死亡	25
21	男	12	T-ALL	46,XY[20]	SET-NUP214:118.7%	2个疗程CR	半相合	复发	17	死亡	24
22	男	34	T/髓混合细胞白血病	46,XY[20]	SET-NUP214:533.1%, WT1:51.0%	2个疗程CR	半相合	未复发	22	存活	24
23	男	42	T-ALL	46,XY,+Y,-9[1]/46,XY[9]	SET-NUP214:611.5%, WT1:43.8%,TCR δ(+)	1个疗程CR	半相合	未复发	26	存活	29
24	男	36	T-ALL	46,XY,t(9;9)(q34;q34)[2]/46,idem, add(17)(p13)[2]/46,XY[2]	SET-NUP214:1462.9%, WT1:120.3%,TCR δ(+)	1个疗程CR	半相合	复发	10	存活	14

注:AML:急性髓系白血病;T-ALL:急性T淋巴细胞白血病;B-ALL:急性B淋巴细胞白血病;CR:完全缓解;NR:未缓解;OS:总生存

94)个月,中位OS期为45个月,3年OS率为56.1%。中位RFS期为39个月,3年RFS率为54.2%。按不同疾病分组,AML和ALL组的3年OS率分别为85.7%和36.1%($P=0.123$),3年RFS率分别为85.7%和33.3%($P=0.128$),差异均无统计学意义。

五、连续动态监测 SET-NUP214 融合基因转录本水平在预测复发中的作用

17例患者诱导化疗1个疗程即达CR,CR时SET-NUP214融合基因水平中位值为2.6%(0~102.0%),其中11例下降幅度 ≥ 2 个数量级,6例下降幅度 ≤ 1 个数量级。5例患者2个疗程后达到CR,CR时SET-NUP214融合基因水平中位值为0.4%(0~36.3%),下降幅度均 ≤ 1 个数量级。2例患者NR,1例患者化疗后融合基因水平最低为5.1%,另1例移植前融合基因水平最低为14.6%,此两例患者移植后均获得CR,融合基因水平最低为0。

CR后随访期间,13例未复发患者SET-NUP214融合基因表达水平持续低于0.001%,直至观察终点;11例复发患者CR时SET-NUP214水平最低均降至0,CR后连续监测SET-NUP214融合基因水平,从 $>0.001\%$ 开始到形态学复发中位时间为5(2~12)个月,复发时SET-NUP21融合基因中位值58.7%(2.1%~237.7%)。

六、SET-NUP214⁺ T-ALL 和 SET-NUP214⁻ T-ALL 疗效比较

比较本单位13例SET-NUP214⁺ T-ALL与62例SET-NUP214⁻ T-ALL患者的疗效,诱导化疗CR率分别为92.3%和93.5%($P=0.445$),诱导化疗4周CR率分别为69.2%和72.6%($P=0.187$),两组差异无统计学意义。比较接受造血干细胞移植的13例SET-NUP214⁺ T-ALL与35例SET-NUP214⁻ T-ALL患者生存数据,3年OS率分别为42.0%和74.4%,差异无统计学意义($P=0.104$);3年RFS率分别为38.5%和66.4%($P=0.028$)(图1),SET-NUP214⁺ T-ALL患者3年RFS率显著低于SET-NUP214⁻ T-ALL患者。

讨 论

SET-NUP214由隐匿的t(9;9)(q34.11;q34.13)或del(9)(q34.11q34.13)形成,是血液肿瘤中一种少见的融合基因,常规的染色体核型分析难以发现形成此融合基因的隐匿性染色体异常,需要依靠分

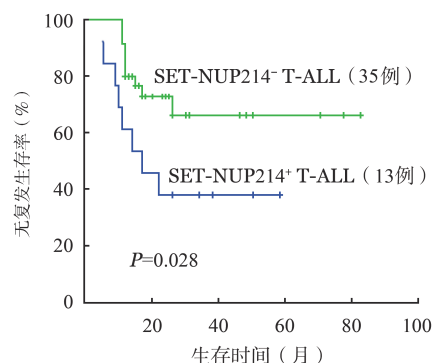


图1 接受移植的SET-NUP214⁺与SET-NUP214⁻急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)患者无复发生存的比较

子生物学方法如RT-PCR或基因测序证实。目前SET-NUP214阳性血液肿瘤国内外相关文献报道不足50例,且主要见于T-ALL,在AML和B-ALL中SET-NUP214融合基因较为罕见,分别仅见5例和2例报道^[11-13]。本研究24例SET-NUP214融合基因阳性患者中,T-ALL 13例(54.2%)、AML 7例(29.2%)、B-ALL 2例(8.3%),此外还有2例T/髓混合急性白血病。从疾病分布表明,SET-NUP214融合基因主要见于T细胞源性肿瘤,但并非系列特异性标志。此外,本组24例患者仅6例(25%)G显带提示具有t(9;9)(q34;q34)异常,即使用ABL1双色分离探针进行FISH检测,只能显示具有ABL1基因的部分缺失,无法区分t(9;9)平衡易位和del(9)(q34.11q34.13),亦无法确定是否为SET-NUP214融合。上述结果印证了常规染色体核型分析和FISH检测对此类异常检出的局限性。

SET-NUP214融合基因阳性血液恶性肿瘤的实验室特性与疾病分型有关。Ben等^[14]报道11例SET-NUP214阳性T-ALL,免疫表型以CD5⁺CD2⁻为主要特征,TCR基因主要为TCR γ 和(或)TCR δ ,其中9例(82%)表达髓系标志。文献报道伴CD13⁺、CD33⁺等髓系标志是SET-NUP214阳性T-ALL的重要特征^[4,15-17]。本研究13例SET-NUP214⁺ T-ALL患者中,9例(69.2%)表达髓系标志,与Ben等^[14]报道类似。Ben等通过筛查22例HOXA基因高表达的AML患者,发现1例CD7⁺且同时具有TCR γ 和TCR δ 重排的SET-NUP214⁺AML-M₀患者。董晓燕等^[18]报道的2例SET-NUP214⁺AML均表达CD7,提示CD7⁺可能是SET-NUP214⁺AML的免疫表型特征之一。CD7跨膜糖蛋白正常情况下主要在T和NK细胞及其前体细胞中表达,文献报道约30%的AML可表

达 CD7 且与疾病进展和化疗耐药相关^[19-20]。本组资料 7 例 AML 患者中 6 例 (85.7%) 表达 CD7, 本研究进一步证实 CD7 在绝大部分 SET-NUP214⁺ AML 中高表达。Gomes-Silva 等^[21]利用 CD7 在部分 AML 原始细胞中高表达而在正常髓系细胞和红系细胞中不表达的特性在小鼠移植模型中证实, 针对 CD7 的 CAR-T 细胞治疗能有效抑制白血病而延长生存。本研究结果为 AML 的 CAR-T 细胞领域研究进一步提供理论依据。

SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤的预后具有较大异质性, 多数研究提示 SET-NUP214 预后不良, 移植可改善患者生存。Ben 等^[14]分析 196 例成人 T-ALL, 其中 11 例 (6%) 具有 SET-NUP214 融合基因, 与 SET-NUP214 阴性患者比较, SET-NUP214 阳性 T-ALL 患者对激素 (91% 对 44%, $P = 0.003$) 和化疗 (100% 对 44%, $P < 0.001$) 更易发生耐药, 早期治疗反应差, 但移植后 3 年 OS 和 EFS 率与 SET-NUP214 阴性患者差异无统计学意义 (73% 对 68%, $P = 0.86$; 45% 对 59%, $P = 0.52$), 提示移植可改善其预后。在 Gorello 等^[22]的研究中, 6 例 SET-NUP214 阳性 T-ALL 患者中 4 例在诊断后 12 ~ 24 个月内死于疾病难治或复发。戴海萍等^[23]也观察到类似情况, 6 例阳性患者中, 4 例在病程不同阶段出现疾病复发, 3 例死亡, 中位 RFS 时间为 7.8 个月。董晓燕等^[18]分析 4 例 SET-NUP214 融合基因阳性急性白血病患者的临床特征, 提示 SET-NUP214 阳性患者整体预后差, 对文献报道的 23 例具有详细生存资料的 SET-NUP214 阳性患者进行生存分析发现化疗组 (7 例) 2 年 OS 率显著低于移植组 (16 例) [(33.9±19.2)% 对 (86.2±9.1)%, $P = 0.012$], 提示移植显著改善此类患者生存。本研究报道的 7 例 SET-NUP214 阳性 AML 患者诱导化疗 CR 率为 100%, 移植后 3 年 RFS 率为 85.7%, 与本中心既往报道的 AML 生存接近^[24]。我们将 13 例 SET-NUP214 阳性 T-ALL 与本单位 SET-NUP214 阴性 T-ALL 进行比较, 两组化疗 CR 率差异无统计学意义, 接受移植后 3 年 OS 率分别为 42.0% 和 74.4% ($P = 0.104$), 3 年 RFS 率分别为 38.5% 和 66.4% ($P = 0.028$), 此结果提示, SET-NUP214 阳性 T-ALL 患者即使接受造血干细胞移植, 其 3 年 RFS 率亦显著低于 SET-NUP214 阴性 T-ALL 患者, 预后较差。此外, 值得提出的是通过对 SET-NUP214 基因转录本水平的连续监测, 我们发现 SET-NUP214 融合基因表达水平持续低于 0.001%, 是患者获得长期 RFS 的预示标

志。基因水平由 0 到低拷贝阳性, 从 > 0.001% 开始到形态学复发中位时间为 5 个月, 提示 SET-NUP214 融合基因可作为有效的微小残留病监测指标, 连续监测能提早预测疾病复发。

本研究通过对 24 例 SET-NUP214 融合基因阳性血液恶性肿瘤患者的资料进行分析, 证明 SET-NUP214 作为一种罕见的融合基因, 多发生于 T 细胞源性血液肿瘤, 但无系列特异性。移植后 SET-NUP214 阳性 T-ALL 3 年 RFS 率显著低于 SET-NUP214 阴性 T-ALL, 预后较差。连续监测 SET-NUP214 融合基因转录本水平可更早地预测疾病的复发, 为临床早期干预提供依据。

参考文献

- [1] Kim J, Lee SG, Song J, et al. Molecular characterization of alternative SET-NUP214 fusion transcripts in a case of acute undifferentiated leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 201(2): 73-80. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.05.010.
- [2] Chae H, Lim J, Kim M, et al. Phenotypic and genetic characterization of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia with del(9)(q34); SET-NUP214 rearrangement [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(2): 193-201. DOI: 10.1007/s00277-011-1289-x.
- [3] Liu F, Gao L, Jing Y, et al. Detection and clinical significance of gene rearrangements in Chinese patients with adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(7): 1521-1526. DOI: 10.3109/10428194.2012.754888.
- [4] Rosati R, La Starza R, Barba G, et al. Cryptic chromosome 9q34 deletion generates TAF-Ialpha/CAN and TAF-Ibeta/CAN fusion transcripts in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2007, 92(2): 232-235. DOI: 10.3324/haematol.10538.
- [5] 刘婕妤, 李志刚, 高超, 等. 儿童急性 T 淋巴细胞白血病 T 细胞受体 β 链基因重排的特点及其在微小残留病定量检测中的意义 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(7): 487-492. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.07.003.
- [6] 丘镜澄, 党辉, 任汉云, 等. 自体血浆培养体系对改善白血病骨髓细胞染色体的研究 [J]. *北京医科大学学报*, 1993, 25(4): 249-251.
- [7] 王亚哲, 常艳, 主鸿鹄, 等. CD123 在急性早幼粒细胞白血病微小残留病检测中的应用 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14(3): 427-432. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2006.03.002.
- [8] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [9] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(2): 257-265. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.025.
- [10] 许兰平, 黄晓军. 造血干细胞移植后急性移植抗宿主病的防治 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(8): 574-576. DOI: 10.3760/

cma.j.issn.0253-2727.2009.08.022.

- [11] Szczepański T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (9):880-889. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70369-9.
- [12] Li WJ, Cui L, Gao C, et al. MRD analysis and treatment outcome in three children with SET-NUP214-positive hematological malignancies [J]. *Int J Lab Hematol*, 2011, 33 (6):e25-27. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01343.x.
- [13] Zhu HH, Zhao XS, Qin YZ, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia associated with SET-NUP214 rearrangement: A case report and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (4): 2644-2650. DOI: 10.3892/ol.2016.4260.
- [14] Ben AR, Roggy A, Leguay T, et al. SET-NUP214 is a recurrent $\gamma\delta$ lineage-specific fusion transcript associated with corticosteroid/chemotherapy resistance in adult T-ALL [J]. *Blood*, 2014, 123(12):1860-1863. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521518.
- [15] Saito S, Nouno K, Shimizu R, et al. Impairment of erythroid and megakaryocytic differentiation by a leukemia-associated and t(9;9)-derived fusion gene product, SET/TAF-Ibeta-CAN/Nup214 [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214 (2):322-333. DOI: 10.1002/jcp.21199.
- [16] Caudell D, Aplan PD. The role of CALM-AF10 gene fusion in acute leukemia [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (4):678-685. DOI: 10.1038/sj.leu.2405074.
- [17] De Keersmaecker K, Marynen P, Cools J. Genetic insights in the pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8):1116-1127.
- [18] 董晓燕, 李玉龙, 刘禄社, 等. SET-NUP214 融合基因阳性急性白血病患者四例临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (12): 1062-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.012.
- [19] Chang H, Yeung J, Brandwein J, et al. CD7 expression predicts poor disease free survival and post-remission survival in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(2):157-162. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.06.001.
- [20] Chang H, Salma F, Yi QL, et al. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2004, 28 (1):43-48. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00180-2.
- [21] Gomes-Silva D, Atilla E, Atilla PA, et al. CD7 CAR T Cells for the Therapy of Acute Myeloid Leukemia [J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (1):272-280. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.10.001.
- [22] Gorello P, La Starza R, Varasano E, et al. Combined interphase fluorescence in situ hybridization elucidates the genetic heterogeneity of T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (1):79-86. DOI: 10.3324/haematol.2009.010413.
- [23] 戴海萍, 王谦, 吴丽丽, 等. SET-NUP214 融合基因在急性 T 淋巴细胞白血病中的表达及临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(5):1047-1051.
- [24] Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative Haploidentical Transplantation Is Superior to Chemotherapy for Patients with Intermediate-risk Acute Myelogenous Leukemia in First Complete Remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (6):1737-1748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1637.

(收稿日期:2021-01-28)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部