

## SET-NUP214融合基因阳性急性白血病四例临床分析

董晓燕 李玉龙 刘禄社 程薇 商保军 张琳 时明月 王芳 孙恺

**Clinical characteristics of four SET-NUP214 positive acute leukemia patients** Dong Xiaoyan, Li Yulong, Liu Lushe, Cheng Wei, Shang Baojun, Zhang Lin, Shi Mingyue, Wang Fang, Sun Kai

Corresponding author: Sun Kai, Institute of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China. Email: ssskkk1112@henu.edu.cn

SET-NUP214(TAF1-CAN)由t(9;9)(q34;q34)或del(9)(q34.11q34.13)形成,是白血病中一种少见的融合基因,最早于1990年在1例急性未分化型白血病(AUL)患者中被检出<sup>[1]</sup>。迄今为止,国内外文献共计报道SET-NUP214阳性急性白血病(AL)48例<sup>[1-16]</sup>,其中绝大多数为急性T淋巴细胞白血病(T-ALL),急性髓系白血病(AML)仅3例(均为国外文献报道)<sup>[2,9]</sup>。我们回顾性分析2015年1月至2017年1月河南省人民医院收治的4例初诊SET-NUP214阳性AL患者的临床资料,并汇总文献报道的病例以探讨此类罕见疾病的临床特征。

### 病例与方法

#### 一、病例资料

2015年1月至2017年1月我院共收治初诊AL患者396例,其中AML 267例,B-ALL 93例,T-ALL 28例,AUL 5例,急性混合细胞白血病(BAL)3例;共检出SET-NUP214阳性AL 4例。同时我们对1990年至2016年的国内外相关文献进行复习,汇总了48例SET-NUP214阳性AL患者的病例资料。

#### 二、方法

1. 免疫表型检测:采用美国Becton Dickinson公司FACS Calibur流式细胞仪进行检测。荧光标记单克隆抗体、破膜剂及溶血素为美国Becton Dickinson公司产品。鞘液为美国Beckman Coulter公司产品。取治疗前肝素抗凝骨髓样本,常规四色免疫荧光标记(FITC、PE、PerCP和APC)抗体,检测抗原分别为CD34、HLA-DR、CD10、CD19、CD20、CD7、

CD38、CD117、CD13、CD33、CD11b、CD14、CD64、CD3、CD4、CD8、CD5、CD56、cMPO、cCD79a、cCD3等。异常细胞群胞膜抗原表达>20%、胞质抗原表达>10%为阳性。

2. 染色体核型分析:治疗前抽取肝素抗凝骨髓标本,常规培养24~48 h,R显带,结果根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN,2013)》进行描述。

3. 融合基因检测:采用美国AB 7500实时荧光定量PCR仪进行检测。试剂TRIzol为美国Invitrogen公司产品。白血病相关融合基因检测试剂盒购自上海源奇生物医药科技有限公司。取治疗前EDTA抗凝骨髓样本,TRIzol法提取总RNA后按照试剂盒说明书进行检测。PCR产物送上海生物工程技术有限公司进行序列测定。

4. 化疗方案及疗效评价:诱导化疗方案包括标准DA、MA、MEA方案。诱导化疗后第21~28天复查骨髓评价疗效,完全缓解(CR)者给予巩固化疗;未取得CR者进行再次诱导化疗或挽救治疗(挽救治疗方案为VDLP及Hyper-CVAD B方案)<sup>[17-18]</sup>。巩固化疗方案主要包括原诱导方案、中剂量或大剂量阿糖胞苷等。

#### 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、我院4例SET-NUP214融合基因阳性AL患者的临床特征

1. 一般情况:4例SET-NUP214融合基因阳性AL占同期初诊AL的1.01%,临床诊断为AML 2例(M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>),AUL和T-ALL各1例,其中SET-NUP214阳性T-ALL、AML分别占同期T-ALL、AML的3.57%和0.75%。4例患者均为年轻男性,中位年龄33(14~38)岁,发病时中位WBC为5.8(1.6~135.4)×10<sup>9</sup>/L,中位骨髓原始细胞比例为0.740(0.568~0.912)。免疫分型均表达CD34、CD7,且T-ALL患者伴有髓系标志CD33表达。常规R显带染色体核型分析:正常核型2例,复杂核型1例和其他核型1例(表1),荧光RT-PCR检测SET-NUP214融合基因均为阳性,测序结果显示其融合位点均位于SET基因第7号外显子(exon7)和NUP214基因第18号外显子(exon 18)之间(图1)。

2. 治疗疗效:2例AML患者经DA/MA方案诱导化疗1个疗程即达CR,其中AML-M<sub>2</sub>患者在第2个疗程巩固化疗中因感染性休克死亡;而AML-M<sub>1</sub>患者在诊断后14个月复发。AUL患者以MA方案诱导2个疗程达CR,但在第4个疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.012

基金项目:国家自然科学基金(81471589、81273259);河南省科技厅基础与前沿技术研究计划(142300410078)

作者单位:450003 郑州大学人民医院、河南省人民医院血液病研究所(董晓燕、李玉龙、刘禄社、程薇、商保军、张琳、孙恺),血液科(时明月、王芳)

通信作者:孙恺,Email: ssskkk1112@henu.edu.cn

表1 4例SET-NUP214融合基因阳性急性白血病患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	WBC( $\times 10^9/L$ )	骨髓原始细胞比例	免疫表型	染色体核型	临床诊断	诱导化疗方案	疗效
1	男	31	3.6	0.568	CD34、CD117、CD7、CD71、CD38、 CD33、CD123、HLA-DR	46,XY[2]	AUL	MA	CR
2	男	35	8.0	0.912	CD34、CD117、CD38、HLA-DR、CD33、 CD11b、CD7、CD71、CD123、CD4	46-49,XY,del(1)(p13p31),t(3;6)(q27; q21),del(2)(p11),inc[cp13]/46,XY[7]	AML-M <sub>1</sub>	MEA	CR后 复发
3	男	38	1.6	0.560	CD34、CD38、HLA-DR、CD33、CD13、 CD123、CD19、CD7、CD71、MPO	46,XY[20]	AML-M <sub>2</sub>	DA	CR
4	男	14	135.4	0.960	CD34、CD38、CD10、CD5、CD33、 CD7、cCD3、CD71、CD99、TdT	46,XY,add(2)(q37),del(11)(q21)[10]/ 46,XY[10]	T-ALL	MEA	NR

注:AUL:急性未分化型白血病;AML:急性髓系白血病;T-ALL:急性T淋巴细胞白血病;MA方案:米托蒽醌、阿糖胞苷;MEA方案:米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷;DA方案:柔红霉素、阿糖胞苷;CR:完全缓解;NR:未缓解

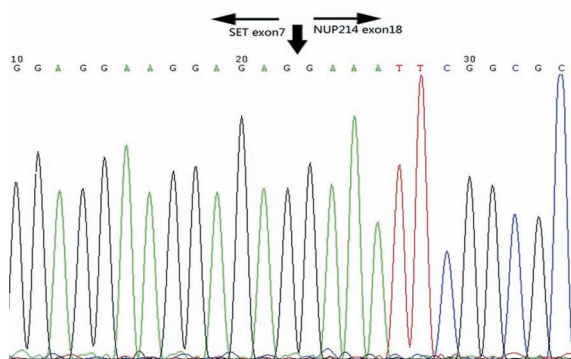


图1 SET-NUP214融合基因阳性急性白血病患者PCR产物测序结果(箭头所示为融合位点)

程巩固化疗中可疑发生中枢神经系统白血病,放弃继续治疗;T-ALL患者以MEA方案诱导化疗1个疗程未缓解,继续VDLP方案挽救化疗1个疗程达部分缓解,目前继续以Hyper-CVAD B方案化疗中。

## 二、文献报道病例汇总分析结果

1990至2016年国内外文献共计报道SET-NUP214阳性AL 48例(表2),其中T-ALL 39例(81.25%)、AML 3例(6.25%)、其他类型白血病(包括AUL、B-ALL等)6例(12.5%);中位年龄28(8~56)岁,男性占72.09%(31/43)。常见的免疫表型标志为CD7<sup>+</sup>(96.8%)、CD34<sup>+</sup>(83.9%)、cCD3<sup>+</sup>(83.9%)、CD33<sup>+</sup>(71.0%)和CD13<sup>+</sup>(29.0%)。常规染色体核型分析均未检出t(9;9)(q34;q34)或del(9)(q34.11q34.13)。

汇总文献报道中生存资料详实的23例患者,根据接受移植与否将其分为化疗组(7例)和造血干细胞移植组(16例,均为异基因造血干细胞移植),生存分析显示两组患者2年总生存(OS)率分别为(33.3±19.2)%和(86.2±9.1)%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.250, P=0.012$ )。

## 讨 论

SET-NUP214是白血病中一种罕见的融合基因,截至目

前,国内外文献报道中仅查见48例。Choi等<sup>[9]</sup>分析325例AL患者,SET-NUP214阳性者3例,发生率仅为0.92%,本院396例初诊AL中4例SET-NUP214阳性,发生率为1.01%。文献报道此类AL多为年轻男性,且在T-ALL中阳性率为3.3%~10.3%<sup>[3-16]</sup>。我院4例SET-NUP214阳性AL患者均为年轻男性,在T-ALL中的阳性率为3.57%;以上结果均与文献报道一致。

值得关注的是,文献报道48例SET-NUP214阳性AL患者中AML仅有3例(占6.25%,且均为国外文献),但我院此类病例中AML比例相对较高(占50%),究其原因,可能与我们检测T-ALL病例数较少有关;也可能大多文献仅对ALL或T-ALL患者进行SET-NUP214融合基因的检测,而在AML中该融合基因检测的数据缺乏<sup>[3,5-6,11-14]</sup>。增加SET-NUP214融合基因在AML中的筛查有助于提高该种病例的检出率;Choi等<sup>[9]</sup>筛查213例AML发现2例SET-NUP214阳性,阳性率为0.94%,我们的结果与之相近。

常规染色体核型分析难以检出形成SET-NUP214融合基因的隐匿性染色体异常<sup>[6]</sup>,但分子生物学方法可以证实SET-NUP214融合基因的存在,测序可明确具体的融合位点:SET-NUP214融合基因多由SET exon7和NUP214 exon18融合而成,而SET exon7与NUP214 exon17融合少见<sup>[2-4,7-8,10-12,15]</sup>。本文结果与文献报道相符。鉴于RT-PCR方法对于SET-NUP214融合基因检测的敏感性,我们推荐对初诊AL患者采用RT-PCR的方法筛查此融合基因。

既往文献报道SET-NUP214阳性AL对激素及化疗耐药,因而其生存期短,预后差<sup>[4,11,13,19]</sup>;在Gorello等<sup>[6]</sup>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<sup>[12]</sup>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,中位无复发时间为7.8个月。本院病例中AUL患者对化疗反应较差,化疗1个疗程未达CR;T-ALL患者对激素及化疗耐药,连续化疗2个疗程未达缓解,与文献报道一致。移植可能改善此类白血病的预后:文献报道移植后此类患者3年OS可达79%<sup>[14]</sup>;我们的结果也显示造血干细胞移

表2 文献报道48例SET- NUP214融合基因阳性AL患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	免疫表型	染色体核型	诊断	是否移植	生存时间(月)	参考文献
1	男	19	-	正常	AUL	-	-	[1]
2	男	35	CD34、CD13、CD33、CD15、CD11b	正常	AML-M <sub>4</sub>	是	>24	[2]
3	女	15	-	-	T-ALL	-	>83	[3]
4	女	10	-	-	T-ALL	-	>83	[3]
5	女	17	-	-	T-ALL	-	>37	[3]
6	男	40	CD34、CD7、CD38、CD117	正常	AUL	否	-	[4]
7	女	42	-	正常	B-ALL	-	-	[5]
8	男	38	-	正常	T-ALL	是	>29	[6]
9	男	19	-	正常	T-ALL	是	>23	[6]
10	男	47	-	-	T-ALL	-	-	[6]
11	女	27	-	-	T-ALL	否	12	[6]
12	男	19	-	-	T-ALL	否	>3	[6]
13	男	18	-	-	T-ALL	否	24	[6]
14	男	23	-	正常	T-ALL	是	17	[6]
15	女	12	CD34、CD13、CD33、CD7、CD41、cCD3	复杂	MPAL	是	>12	[7]
16	男	11	CD33、CD7、CD2、CD5、cCD3	-	T-ALL	否	10	[7]
17	男	8	CD34、CD5、CD10、CD7、cCD3	-	T-LBL	否	>30	[7]
18	女	43	CD34、CD13、CD33、CD7、CD5、CD3	46,XY,dup1	T-ALL	-	-	[8]
19	-	-	-	-	AML	-	-	[9]
20	-	-	-	-	AML	-	-	[9]
21	-	-	-	-	ALL	-	-	[9]
22	男	28	CD34、CD33、CD7、CD5	复杂	T-ALL	否	-	[10]
23	女	55	CD34、CD13、CD33、CD7、cCD3	47,XY,del(11),del(12),+14	T-ALL	-	>31	[11]
24	男	32	CD34、CD13、CD33、CD7、CD5、cCD3	46,XY,del(13)	T-ALL	-	42	[11]
25	男	32	CD34、CD33、CD7、cCD3	46,XY,del(16),del(12)	T-ALL	-	21	[11]
26	女	20	CD34、CD33、CD7、CD5、CD8、cCD3	46,XY,del(3),del(12),add(17)	T-ALL	-	>33	[11]
27	男	20	CD34、CD13、CD33、CD7、cCD3	正常	T-ALL	-	9	[12]
28	女	56	CD34、CD33、CD7、cCD3	复杂	T-ALL	-	-	[12]
29	男	23	CD34、CD33、CD7、cCD3	正常	T-ALL	-	>18.2	[12]
30	男	27	CD34、CD13、CD33、CD7、cCD3	正常	T-ALL	-	15	[12]
31	男	45	CD34、CD7、cCD3	正常	T-ALL	-	30	[12]
32	男	23	CD34、CD33、CD7、CD10、cCD3	正常	T-ALL	-	-	[12]
33	-	-	-	-	T-ALL	否	-	[13]
34	-	-	-	-	T-ALL	否	-	[13]
35	男	34	CD34、CD33、CD7、cCD3	46,XY,t(3;10)	T-ALL	是	49	[14]
36	女	37	CD34、CD7、cCD3	46,XY,t(4;16)	T-ALL	是	>64	[14]
37	男	29	CD34、CD13、CD33、CD7、cCD3	复杂	T-ALL	是	>44	[14]
38	男	41	CD34、CD33、CD7、cCD3	47,XY,+4	T-ALL	是	>46	[14]
39	男	23	CD7、cCD3	正常	T-ALL	否	5	[14]
40	男	30	CD7、cCD3	正常	T-ALL	是	>66	[14]
41	男	36	CD34、CD33、CD7、cCD3	复杂	T-ALL	是	>24	[14]
42	男	45	CD7、cCD3	复杂	T-ALL	否	>33	[14]
43	男	38	CD34、CD33、CD7、cCD3	复杂	T-ALL	是	9	[14]
44	男	28	CD34、CD33、CD7、cCD3	复杂	T-ALL	是	>30	[14]
45	男	20	CD7、cCD3	48,XY,+21,+21	T-ALL	是	>28	[14]
46	女	48	CD34、CD7、CD5、cCD3	复杂	T-ALL	是	>24	[15]
47	男	45	CD34、CD33、CD7、cCD3	-	T-ALL	是	>6	[15]
48	男	19	CD34、CD13、CD33、CD7、CD11b、CD19、CD22、cCD79a	复杂	B-ALL	否	-	[16]

注：“-”表示信息无或缺失；AUL:急性未分化型白血病；AML:急性髓系白血病；MPAL:混合表型急性白血病；T-LBL:T淋巴瘤母细胞淋巴瘤

植组2年OS率显著高于化疗组(分别为86.2%和33.3%, $P=0.012$ )。因此,在初诊AL中筛查SET-NUP214融合基因有利于该基因阳性AL的早期识别,并早期对此类患者给予造血干细胞移植,进而提高患者的生存率。

SET-NUP214融合基因在AML中的预后意义鲜有文献报道,目前仅见1例国外个案报道:此患者(AML-M<sub>4</sub>)经DA方案诱导化疗1个疗程达CR,并于诊断后4个月接受同胞全相造血干细胞移植达到持续CR<sup>[2]</sup>。我院2例SET-NUP214阳性AML均经常规方案诱导化疗1个疗程即达CR,AML-M<sub>2</sub>患者在巩固治疗中因感染性休克死亡;AML-M<sub>1</sub>患者虽然在CR后短期内复发,但不能除外其他高危因素(如复杂核型)对疾病预后的影响。基于目前文献报道的SET-NUP214阳性AML病例极为罕见(包括我院病例仅共5例),我们认为SET-NUP214融合基因在AML中的预后意义尚不明确,增加此融合基因在AML中的筛查有助于提高对此类AML临床特征的进一步认识。

综上所述,SET-NUP214阳性AL十分少见,好发于年轻男性,多为T-ALL,常规染色体核型分析难以检出相关隐匿性染色体异常,总体预后差,异基因造血干细胞移植可改善其预后;而SET-NUP214阳性AML的临床特征目前尚不明确。

#### 参考文献

- [1] von LM, Poustka A, Lerach H, et al. The (6;9) chromosome translocation, associated with a specific subtype of acute non-lymphocytic leukemia, leads to aberrant transcription of a target gene on 9q34[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(8):4016-4026.
- [2] 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.
- [3] Van Vlierberghe P, van Grotel M, Tchinda J, et al. The recurrent SET-NUP214 fusion as a new HOXA activation mechanism in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2008, 111(9):4668-4680. DOI: 10.1182/blood-2007-09-111872.
- [4] 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.
- [5] Nowak NJ, Sait SN, Zeidan A, et al. Recurrent deletion of 9q34 in adult normal karyotype precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 199(1):15-20. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.014.
- [6] 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.
- [7] 李伟京, 崔蕾, 高超, 等. SET-NUP214融合基因阳性儿童白血病/淋巴瘤Ig/TR基因重排模式及其临床特征[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(6):1362-1367.
- [8] Lee EY, Park TS, Kim MJ, et al. Detection of SET-NUP214 rearrangement using multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) in acute leukemias: a case report and literature review on a Korean case series[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(7):1135-1138. DOI: 10.1007/s00277-011-1366-1.
- [9] Choi HJ, Kim HR, Shin MG, et al. Spectra of chromosomal aberrations in 325 leukemia patients and implications for the development of new molecular detection systems[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(7):886-892. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.886.
- [10] Lee SG, Park TS, Cho SY, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia associated with complex karyotype and SET-NUP214 rearrangement: a case study and review of the literature[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41(3):267-272.
- [11] 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.
- [12] 戴海萍, 王谦, 吴丽丽, 等. SET-NUP214融合基因在急性T淋巴细胞白血病患者中的表达及临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(5):1047-1051.
- [13] 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.
- [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] Prokopiou C, Koumas S, Neokleous N, et al. SET-NUP214 rearrangement in isolation is insufficient to induce leukemia: a single center experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015:1-2. DOI: 10.3109/10428194.2015.1049169.
- [16] 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.
- [17] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021
- [18] 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. 成人急性淋巴细胞白血病淋巴瘤学组. 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.
- [19] Ichijo T, Chrousos GP, Kino T. Activated glucocorticoid receptor interacts with the INHAT component Set/TAF-Ibeta and releases it from a glucocorticoid-responsive gene promoter, relieving repression: implications for the pathogenesis of glucocorticoid resistance in acute undifferentiated leukemia with Set-Can translocation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 283(1-2):19-31.

(收稿日期:2017-05-04)

(本文编辑:王叶青)