

单倍体移植治疗 STIL-TAL1 融合基因阳性的儿童急性 T 淋巴细胞白血病的疗效及预后分析

朱会丽¹ 陆佩华¹ 刘德琰¹ 赵艳丽¹ 孙瑞娟¹ 卢岳¹ 曹星玉¹ 张建平¹ 周葭蕤¹ 熊敏¹ 魏志杰¹

[摘要] 目的:探讨单倍体移植治疗儿童伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)的疗效及预后。方法:回顾性分析我院 2014 年 7 月—2019 年 12 月行单倍体移植术的 21 例伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的儿童 T-ALL 患者,分析入组患儿移植后生存情况以及移植前疾病状态[包括完全缓解(CR)状态、骨髓微小残留病(MRD)、STIL-TAL1 融合基因定量以及合并其他基因突变]对移植后无病生存(LFS)率和总生存(OS)率的影响。结果:21 例患儿移植后+1 个月评估,骨髓 MRD 均为阴性,STIL-TAL1 融合基因定量均为 0,20 例患儿外周血 CD3⁺ 细胞嵌合率及骨髓嵌合率为 100%供者型,1 例患儿外周血 CD3⁺ 细胞嵌合率及骨髓嵌合率为混合嵌合状态,供者型为主。中位随访时间 9.5(2~51)个月,3 年 OS 率为 55.1%,3 年 LFS 率为 67.1%,3 年累计复发率及非复发死亡率分别为 32.9%和 27.1%。截至随访日期,共有 9 例患儿死亡,死亡原因为复发(5 例,其中 4 例血液学复发、1 例分子学复发)、感染(3 例)及回输后肺泡出血(1 例)。6 例患儿移植后复发(其中 5 例血液学复发、1 例分子学复发),复发中位时间为+90 天(54~180 天)。CR1 组(13 例)和 CR2 组(8 例)移植后 3 年 OS 率分别为 69.2%和 31.3%($P=0.147$),移植后 3 年 LFS 率分别为 75.5%和 48.6%($P=0.510$)。移植前骨髓 MRD 阴性组(18 例)和阳性组(3 例)3 年 OS 率分别为 58.5%和 33.3%($P=0.287$),移植后 3 年 LFS 率分别为 68.2%和 66.7%($P=0.683$)。移植前 STIL-TAL1 融合基因阴性组(18 例)和阳性组(3 例)3 年 OS 率分别为 64.3%和 0($P=0.001$)。单纯 STIL-TAL1 突变组(10 例)和 STIL-TAL1 突变合并其他基因突变组(11 例)3 年 OS 率分别为 60.0%和 47.7%($P=0.697$)。11 例 STIL-TAL1 突变合并其他基因突变患儿中,移植前 STIL-TAL1 融合基因转阴组(9 例)和未转阴组(2 例)3 年 OS 率分别为 58.3%和 0($P=0.027$)。结论:伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的儿童 T-ALL 患者,通过单倍体移植达到了较高的 OS 率及 LFS 率,同时避免髓外复发。移植前 STIL-TAL1 融合基因阳性能明显降低移植后 OS 率,即使采用加强预处理方案仍不能提高生存率,死亡率 100%。初发病时合并其他基因突变,不影响疾病预后。故对于儿童伴 STIL-TAL1 融合基因阳性 T-ALL 患者,应采取强化疗方案,使骨髓 MRD 及 STIL-TAL1 基因转阴的情况下,尽快桥接异基因造血干细胞移植术,从而提高 OS 率及 LFS 率。

[关键词] 急性 T 淋巴细胞白血病;儿童;STIL-TAL1 融合基因;单倍体造血干细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.009

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Effect and prognosis of haploidentical transplantation for STIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children

ZHU Huili LU Peihua LIU Deyan ZHAO Yanli SUN Ruijuan LU Yue
CAO Xingyu ZHANG Jianping ZHOU Jiarui XIONG Min WEI Zhijie

(Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang, 065201, China)

Corresponding author: WEI Zhijie, E-mail: zhijiewei@foxmail.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and prognosis of haploidentical transplantation in the treatment of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL) with positive STIL-TAL1 fusion gene. **Methods:** Twenty-one children with STIL/TAL1-positive T-ALL who underwent haploidentical transplantation in our hospital from July 2014 to December 2019 were retrospectively analyzed. The survival after transplantation and the effects of disease status before transplantation, including complete remission(CR) status, bone marrow minimal residual disease(MRD), quantification of STIL-TAL1 fusion gene and other gene mutations on leukemia-free survival(LFS) and overall survival(OS) were analyzed. **Results:** Evaluated at one month after transplantation, bone marrow MRD was negative and quantification of STIL-TAL1 fusion gene was 0 for all enrolled patients. The chi-

¹ 河北燕达陆道培医院造血干细胞移植科(河北廊坊,065201)

通信作者:魏志杰,E-mail:zhijiewei@foxmail.com

引用本文:朱会丽,陆佩华,刘德琰,等.单倍体移植治疗 STIL-TAL1 融合基因阳性的儿童急性 T 淋巴细胞白血病的疗效及预后分析[J].临床血液学杂志,2022,35(5):343-347. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.009.

meric rate of CD3⁺ cells in peripheral blood and bone marrow were 100% donor type in 20 cases. The chimeric rate of CD3⁺ cells in peripheral blood and bone marrow were in mixed chimeric state in one case, which was mainly donor type. The median follow-up time was 9.5(2-51) months, the 3-year OS and LFS were 55.1% and 67.1%, respectively, otherwise the 3-year cumulative incidence of relapse and none-relapse mortality were 32.9% and 27.1%, respectively. By the follow-up date, 9 patients died due to relapse(5 cases, hematological relapse in 4 cases, molecular relapse in 1 case), infection(3 cases) and alveolar hemorrhage after reinfusion(1 case), and the median time of relapse was +90 days(54-180 days). The 3-year OS and LFS in CR1 group(13 cases) and CR2 group(8 cases) were 69.2% vs 31.3%($P=0.147$) and 75.5% vs 48.6%($P=0.510$), respectively. The 3-year OS and LFS for bone marrow MRD negative group(18 cases) and positive group(3 cases) were 58.5% vs 33.3%($P=0.287$) and 68.2% vs 66.7%($P=0.683$), respectively. The 3-year OS of STIL-TAL1 fusion gene negative group(18 cases) and positive group(3 cases) before transplantation were 64.3% and 0($P=0.001$). The 3-year OS of only STIL-TAL1 mutation group(10 cases) and STIL-TAL1 mutation combined with other gene mutations (11 cases) were 60.0% and 47.7%($P=0.697$). Among 11 children with STIL-TAL1 mutation combined with other gene mutations, the 3-year OS of STIL-TAL1 fusion gene changed negative group(9 cases) and continuous positive group(2 cases) before transplantation were 58.3% and 0($P=0.027$). **Conclusion:** For pediatric T-ALL patients with positive STIL-TAL1 fusion gene, haploidentical transplantation is an effective therapy with high OS and LFS achieved and avoiding extramedullary relapse. The positive STIL-TAL1 fusion gene before transplantation is a risk factor which significantly reduced the OS rate after transplantation, and even with intensive preconditioning regimens, the survival rate is still not improved. At initial stage of disease, other gene mutations did not affect the prognosis of STIL/TAL1-positive T-ALL. Therefore, to improve the OS for these patients, intensive chemotherapy should be adopted to make bone marrow MRD and STIL-TAL1 gene turn negative, then allogeneic hematopoietic stem cell transplantation should be conducted as soon as possible.

Key words T-cell acute lymphoblastic leukemia; children; STIL-TAL1 fusion gene; haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

急性 T 淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)是一种造血系统的恶性肿瘤性疾病,发病率约占儿童 ALL 患者的 15%,预后差^[1-3],目前异基因造血干细胞移植是治愈 T-ALL 的有效方法^[4]。STIL-TAL1 重排是一种常见的与转录相关的 T 淋巴细胞白血病突变,发生在 16%~26%的 T-ALL 患者^[5-6]。该遗传异常形成的原因是位于 1p32 的 TAL1 5' 端发生约 90 kb 丢失,使其编码区与 STIL 的调控区相融合, TAL1 受 STIL 调控区的调控,最终导致 TAL1 蛋白过表达,很可能与白血病的发生相关^[5,7-8]。目前研究表明 STIL-TAL1 阳性 T-ALL 患者具有独特的临床和试验学特征,如肿瘤负荷大、更易出现肿瘤溶解综合征及弥散性血管内凝血,导致较高的早期死亡率^[9-10]。据文献报道,STIL-TAL1 基因重排的 T-ALL 患者有较高的复发率(髓外复发明显高于 STIL-TAL1 阴性组, $P=0.0001$)、较低的无病生存(LFS)率及总生存(OS)率,预后差,无关供体造血干细胞移植可能会改善患者预后^[9,11]。本研究旨在探讨异基因造血干细胞移植治疗儿童伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的 T-ALL 患者的疗效,进一步分析影响预后的因素。

1 资料与方法

1.1 资料

2014 年 7 月—2019 年 12 月我院 22 例伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的 T-ALL 患儿行异基因造血干细胞移植。其中 1 例供者为非血缘 10/10

相合供者,该例患儿排除。其余 21 例行单倍体异基因造血干细胞移植,是本次研究的入组病例。入选年龄标准:初诊年龄 ≤ 18 岁,其中男 19 例,女 2 例。

1.2 预处理方案

采用以白消安(Bu)或全身放疗(TBI)为基础的方案。标准 Bu 方案,Bu 剂量根据欧洲推荐剂量给予, <9 kg 1.0 mg/kg、9~16 kg 1.2 mg/kg、16~23 kg 1.1 mg/kg、23~34 kg 0.95 mg/kg、 >34 kg 0.85 mg/kg,均 q6 h -9~-6 d 给予,静脉滴注;环磷酰胺(Cy)1.5~1.8 g/(m²·d),-5~-4 d,静脉滴注。标准 TBI 方案:TBI 总剂量 1000~1200 cGy,分 3 天给予,-8~-6 d,静脉滴注。加强方案为在标准强度的预处理方案基础上加用依托泊苷或马法兰,依托泊苷剂量不统一,最低 110 mg/(m²·d) $\times 2$ d,最高 1000 mg/(m²·d) $\times 2$ d,静脉滴注,马法兰总剂量分别为 110 mg/m²、140 mg/m²,为静脉给药。对于脏器功能不全患者,以氟达拉滨(Flu)替代 Cy,Flu 剂量为 30 mg/(m²·d) $\times 5$ d,静脉滴注。患儿接受粒细胞集落刺激因子动员的骨髓血+外周血干细胞。

1.3 移植物抗宿主病预防方案

给予兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(总量 6.0~7.5 mg/kg)或抗人 T 细胞免疫球蛋白(总量 20 mg/kg),-5~-2 d,静脉滴注。采用环孢素 A/他克莫司、霉酚酸酯及短程甲氨蝶呤方案预防移植物抗宿主病(GVHD)。从预处理-10 天开始

给予环孢素 A 或他克莫司,初始剂量分别为 2.5 mg/kg 总量或 0.025 mg/kg 总量,浓度检测方法采用高效液相色谱串联质谱法。环孢素浓度(谷浓度)维持在 100~200 ng/mL,他克莫司浓度(谷浓度)维持在 5~15 ng/mL。甲氨蝶呤 15 mg/m²,+1 d;10 mg/m²+3 d,+6 d 及+11 d。尚有部分患者(7 例)在上述 GVHD 预防治疗的同时,于+1 d,+4 d 分别给予注射用巴利昔单抗(20 mg/次)预防 GVHD。

1.4 相关诊断及定义

参照文献[12-13]:中性粒细胞绝对计数 $>0.5 \times 10^9/L$,连续 3 d 为粒细胞植活,血小板计数 $>20 \times 10^9/L$ 持续 7 d 且脱离血小板输注为血小板植活。OS:造血干细胞回输结束至末次随访或死亡的时间;LFS:造血干细胞回输结束至复发或者死亡的时间;微小残留病(MRD)⁺:移植后单个样本 FCM⁺或 STIL-TAL1⁺,或者 FCM⁺和 STIL-TAL1⁺;复发:缓解后再次出现骨髓中白血病细胞 $>5\%$ 或髓外白血病。

1.5 随访

随访截止日期为 2020 年 6 月,随访资料来自于住院病历及电话随访。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,OS 和 LFS 采用 Kaplan-Meier 分析方法和 Log-rank 检验,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

21 例伴 STIL-TAL1 融合基因阳性的 T-ALL 患儿,中位年龄 9 岁(1.6~18 岁),男 19 例,女 2 例。初发病时白细胞中位数 $193.65 \times 10^9/L$ ($3.60 \times 10^9/L \sim 582.17 \times 10^9/L$)。移植前骨髓 MRD 阴性 18 例(85.7%),骨髓 MRD 阳性 3 例(14.3%),中位数 0.05% (0.03%~0.35%)。移植前 STIL-TAL1 融合基因阴性 18 例(85.7%),STIL-TAL1 融合基因阳性 3 例(14.3%),定量中位数 0.04% (0.03%~0.05%)。移植前 CR1 患儿 13 例(61.9%),CR2 患儿 8 例(38.1%)。8 例 CR2 患儿均为化疗期间复发,中位复发时间 11.4 个月(5.0~16.0 个月)。合并其他基因突变者 11 例(52.4%) (包括 NOTCH1、NT5C2、FBXW7、PTEN、LYST、KRAS、NRAS、TET2、KMT2A、PAX-5、SH2B2、GAT1)。所有患儿给予清髓性预处理,其中 TBI/Cy 16 例(76.2%),Bu/Cy 2 例(9.5%),TBI/Flu 1 例(4.8%),Bu/Flu 2 例(9.5%)。所有患儿接受粒细胞集落刺激因子动员的骨髓血+外周血干细胞。ATG 预防方案:采用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 15 例(71.4%)、抗人 T 细胞免疫球蛋白 6 例(28.6%),同时注射用巴

利昔单抗 7 例(全部采用抗人胸腺细胞免疫球蛋白预防 GVHD)。回输细胞数:骨髓单个核细胞中位数为 $10.3 \times 10^8/kg$ ($4.6 \times 10^8/kg \sim 15.4 \times 10^8/kg$),CD34⁺ 细胞中位数为 $4.9 \times 10^6/kg$ ($1.2 \times 10^6/kg \sim 9.8 \times 10^6/kg$)。21 例患儿的移植相关资料见表 1。

2.2 移植结果

21 例患儿白细胞均 100%植活,植活中位时间 15 天(+10~51 天)。19 例(90.5%)患儿血小板植活,血小板植活中位时间+15 天(+7~47 天),其中 2 例患儿血小板未植活(1 例移植前骨髓 MRD 及 STIL-TAL1 均未转阴,后因严重感染于移植后 3 个月死亡;1 例移植前骨髓 MRD 及 STIL-TAL1 均转阴,后因回输细胞后发生肺泡出血于移植后 9 个月死亡)。

移植后+1 个月评估,21 例患儿骨髓 MRD 均为阴性,STIL-TAL1 融合基因定量均为 0,20 例患儿外周血 CD3⁺ 细胞嵌合率及骨髓嵌合率为 100% 供者型。1 例患儿外周血 CD3⁺ 细胞嵌合率及骨髓嵌合率为混合嵌合状态,供者型为主。中位随访时间 9.5(2~51)个月,3 年 OS 率为 55.1%,3 年 LFS 率为 67.1%,3 年累计复发率及非复发死亡率分别为 32.9% 和 27.1%。截至随访日期,共有 9 例患儿死亡,死亡原因为复发(5 例,其中 4 例血液学复发、1 例分子学复发)、感染(3 例)及回输后肺泡出血(1 例)。6 例患儿移植后复发(其中 5 例血液学复发、1 例分子学复发),复发中位时间+90 天(54~180 天)。1 例于+90 天分子学复发,+100 天骨髓 FCM 检测 MRD 阳性,达 0.76%,虽给予化疗联合 DLI 治疗,最终仍死于白血病复发。

CR1 组(13 例)移植后 3 年 OS 率为 69.2%,较 CR2 组(8 例)的 31.3% 有升高的趋势但差异无统计学意义($P = 0.147$);CR1 组移植后 3 年 LFS 率为 75.5%,与 CR2 组的 48.6% 比较差异亦无统计学意义($P = 0.510$)。移植前骨髓 MRD 阴性患儿(18 例)移植后 3 年 OS 率为 58.5%,移植前骨髓 MRD 阳性者(3 例)移植后 3 年 OS 率为 33.3% ($P = 0.287$);移植前骨髓 MRD 阴性患儿移植后 3 年 LFS 率为 68.2%,移植前 MRD 阳性患儿移植后 3 年 LFS 率为 66.7% ($P = 0.683$)。移植前 STIL-TAL1 融合基因阴性者(18 例)移植后 3 年 OS 率为 64.3%,而 STIL-TAL1 融合基因阳性者(3 例)生存率为 0,差异有统计学意义($P = 0.001$)。单纯 STIL-TAL1 突变者(10 例)3 年 OS 率为 60.0%,合并其他基因突变者(11 例)移植后 3 年 OS 率为 47.7% ($P = 0.697$),其中移植前 STIL-TAL1 融合基因转阴的 9 例患儿 3 年 OS 率为 58.3%,而移植前 STIL-TAL1 基因未转阴的 2 例患儿 3 年 OS 率为 0,差异有统计学意义($P = 0.027$)。

表 1 21 例患儿移植相关资料

序号	患儿年龄/岁	供者年龄/岁	供患关系	供患者性别	供患者血型	HLA 配型
1	1.6	34	父供子	男供男	B+供 O+	8/10(A,DRB1,DQ 全合)
2	9	12	哥供妹	男供女	B+供 B+	5/10
3	5	28	母供子	女供男	O+供 A+	5/10
4	7	27	父供子	男供男	AB+供 A+	5/10
5	7	35	父供子	男供男	O+供 O+	6/10(A 相合)
6	9	40	父供子	男供男	A+供 O+	5/10
7	1.7	37	父供子	男供男	A+供 O+	5/10
8	8	37	父供女	男供女	A+供 A+	5/10
9	11	47	父供子	男供男	A+供 O+	5/10
10	13	18	哥供弟	男供男	O+供 O+	5/10
11	6	38	父供子	男供男	B+供 B+	5/10
12	4	29	父供子	男供男	B+供 O+	6/10(C 全合)
13	18	45	父供子	男供男	B+供 B+	5/10
14	16	21	姐供弟	女供男	A+供 A+	7/10(DRB1,DQ 全合)
15	14	42	母供子	女供男	O+供 O+	6/10(C 全合)
16	15	10	妹供哥	女供男	A+供 A+	5/10
17	9	35	父供子	男供男	A+供 A+	6/10(DQ 全合)
18	18	13	妹供哥	女供男	AB+供 AB+	5/10
19	13	36	父供子	男供男	A+供 A+	5/10
20	3	31	父供子	男供男	B+供 B+	5/10
21	9	44	父供子	男供男	O+供 O+	6/10(A 全合)

3 讨论

T-ALL 在儿童 ALL 中占 15%，预后差，TAL1(1p32)突变是一种非随机遗传缺陷，常出现在儿童 T-ALL 中，据报道 TAL1 突变在 T-ALL 患者中高达 30%^[1-2]。TAL1 基因编码具有螺旋-环-螺旋基本结构的转录因子，参与造血干细胞生成，在 16%~28%的 T-ALL 患儿中可检测到 1p32 区域存在约 90 kb 的缺失，导致 STIL 基因与 TAL1 基因的编码区发生融合，形成 STIL-TAL1 融合基因。研究发现 STIL 在正常骨髓与胸腺均有表达，当 TAL1 的编码区被置于 STIL 的调节元件控制下，造成 TAL1 的过表达。TAL-1 蛋白是一种具有 HLH 功能区的 DNA 结合蛋白，已被发现可在 T-ALL、红白血病细胞系中表达，但在正常 T 细胞不表达，因此很可能与白血病发生相关。STIL-TAL1 融合基因是 T-ALL 患者常见的分子遗传学异常，儿童发生率明显高于成人(38.5% vs 4.8%， $P=0.001$)，STIL-TAL1 阳性患者具有独特的临床和生物学特征，如高白细胞、肿瘤溶解综合征及弥散性血管内凝血发生率高^[5,7,9]。本研究中患儿具有高白细胞特征，初发病时白细胞中位数 $193.65 \times 10^9/L$ ($3.60 \times 10^9/L \sim 582.17 \times 10^9/L$)，(P_{25}, P_{75})为 ($91.30 \times 10^9/L, 406.42 \times 10^9/L$)，均数为 $241.79 \times 10^9/L$ 。

关于 STIL-TAL1 基因在 T-ALL 中的预后意义仍有争议。Wang 等^[9]研究发现 STIL-TAL1 阳性患者均在 4 个月内复发，中位无复发生存时间仅 2 个月，中位 OS 为 4 个月。Mansur 等^[14]研究发

现在儿童 T-ALL 患者中，STIL-TAL1 融合基因对 OS 有负面影响。本研究入组患儿中，8 例 CR2 患儿化疗期间复发中位时间为 11.4 个月，不同于文献报道(可能病例数少或年龄相关因素所致)。刘潇等(2016)研究发现，所有观察对象(T-ALL)按 CCLG-2008 方案的标准重新划分危险度后，STIL-TAL1 阳性组与 STIL-TAL1 阴性组患儿在初诊危险度上差异无统计学意义($P=0.562$)，但在治疗第 3 个月，STIL-TAL1 阳性组高 MRD 水平的患儿明显高于 STIL-TAL1 阴性组($P=0.046$)，即使不计入未进行早期强化治疗的 BCH-2003 组高危患儿 16 例，STIL-TAL1 阳性组高 MRD 水平的患儿仍较多($P=0.020$)，这些结果提示 STIL-TAL1 阳性患儿可能对早期强化治疗(CAM×2)的反应性较差。Wang 等^[9]研究发现，STIL-TAL1 阳性患者髓外复发明显高于 STIL-TAL1 阴性组，差异有统计学意义，并指出有条件者应以造血干细胞移植作为治愈性治疗措施。本研究入组患儿行单倍体异基因造血干细胞移植后，3 年 OS 率及 LFS 率分别为 55.1%和 67.1%，3 年累计复发率及非复发死亡率分别为 32.9%和 27.1%。

进一步探索移植前疾病状态(包括 CR 状态、MRD)，STIL-TAL1 融合基因定量以及合并其他基因突变)对移植后 LFS 和 OS 的影响，发现 CR1 组移植后 3 年 OS 率为 69.2%，较 CR2 组的 31.3%有升高的趋势但差异无统计学意义($P=0.147$)。移植前骨髓 MRD 阴性患儿移植后 3 年 OS 率为 58.5%，移植前骨髓 MRD 阳性者移植后

3年 OS 率为 33.3% ($P=0.287$)。移植前 STIL-TAL1 融合基因阴性者移植后 3 年 OS 率为 64.3%, 而 STIL-TAL1 融合基因阳性者生存率为 0, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。有文献报道^[11], STIL-TAL1 阳性 T-ALL 患者的无病生存略低于 STIL-TAL1 阴性患者, 但 2 组患者生存率差异无统计学意义, 可能与该研究只关注 STIL-TAL1 单个基因改变, 未考虑到多个基因改变有关。本研究分析了 STIL-TAL1 阳性 T-ALL 患儿合并其他基因突变的 OS, 合并其他基因突变者共 11 例, 移植后 3 年 OS 率为 47.7%, 其中 9 例移植前 STIL-TAL1 融合基因转阴, 3 年 OS 率为 58.3%, 而移植前 STIL-TAL1 基因未转阴的 2 例患儿 3 年 OS 率为 0, 故合并其他基因突变并未降低 OS, 与 Mansur 等^[14]报道的对于儿童 T-ALL 患者, STIL-TAL1 融合基因对 OS 有负面影响一致。

Zhao 等^[15]研究纳入进行异基因造血干细胞移植的 29 例 STIL-TAL1 阳性的 T-ALL 患者, 16 例移植后 STIL-TAL1 基因转阴。其中 1 例患者 STIL-TAL1 基因初次定量低于 0.0067%, +30 天及 +60 天该基因定量分别为 0.0034%、0.0019%, 随后因出现严重的急性 GVHD(累及皮肤、肠道), +90 天该基因转阴, 然而 +135 天基因定量高达 24%, 同时骨髓 FCM 检测 MRD 水平为 15.7%; 另外 15 例患者 STIL-TAL1 基因定量的中位数为 14.6% (3.3%~25.1%), 其中 8 例采用化疗+DLI, 7 例达 CR, 但最终死于白血病复发, 1 例持续 CR, 且该基因持续阴性, 另外 7 例放弃治疗。本研究中 1 例患者于 +90 天分子学复发 (STIL-TAL1 融合基因定量 0.05%), +100 天骨髓 FCM 检测 MRD 转阳, 达 0.76%, 虽给予化疗联合 DLI, 最终仍死于白血病复发。

综上所述, 对于 STIL-TAL1 阳性的 T-ALL 患儿, 采取强化疗方案(如 BCH-2003 方案), 使骨髓 MRD 及 STIL-TAL1 基因转阴的情况下, 尽快行异基因造血干细胞移植, 以提高 OS 率及 LFS 率, 且合并其他基因突变并不影响疾病预后, 未来还需要更多病例去证实该观点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cavè H, Suci S, Preudhomme C, et al. Clinical significance of HOX11 L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and STIL-TAL fusion in childhood T-Cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951[J]. *Blood*, 2004, 103(2):442-450.
- [2] Conter V, Aricò M, Basso G, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology(AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2):255-264.
- [3] Stefaniak M, Reka G, Zawitkowska J, et al. Hypodiploidy in a pediatric patient of T-cell acute lymphoblastic leukemia; a case report[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1):178.
- [4] 王晴晴, 千晨静, 杨菲燕, 等. 移植前微小残留病检测在急性 T 淋巴细胞白血病患者异基因造血干细胞移植治疗中的意义[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(7):468-471, 476.
- [5] Aplan PD, Lombardi DP, Reaman GH, et al. Involvement of the putative hematopoietic transcription factor SCL in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1992, 79(5):1327-1333.
- [6] Patra N, Singh M, Sharma P, et al. Clinico-Hematological Profile and Copy Number Abnormalities in a Cohort of STIL-TAL1 and NUP214-ABL1 Positive Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(4):555-562.
- [7] Mansur MB, Hassan R, Barbosa TC, et al. Impact of complex NOTCH1 mutations on survival in paediatric T-cell leukaemia[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:9.
- [8] Brown L, Cheng JT, Chen Q, et al. Site-specific recombination of the tal-1 gene is a common occurrence in human T cell leukemia[J]. *EMBO J*, 1990, 9(10):3343-3351.
- [9] Wang D, Zhu G, Wang N, et al. STIL-TAL1 rearrangement is related with poor outcome: a study from a Chinese institution [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73865.
- [10] 陆小亚, 吴涛, 代湘云, 等. SIL-TAL1 基因阳性的急性 T 淋巴细胞白血病合并肿瘤溶解综合征 1 例报告 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(5):391-392.
- [11] D'Angiò M, Valsecchi MG, Testi AM, et al. Clinical features and outcome of STIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents; a 10-year experience of the AIEOP group[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1):e10-e13.
- [12] Zhao XS, Jin S, Zhu HH, et al. Wilms'tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(4):499-507.
- [13] Zhao XS, Liu YR, Zhu HH, et al. Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(2):183-192.
- [14] Mansur MB, Emerenciano M, Brewer L, et al. STIL-TAL1 fusion gene negative impact in T-cell acute lymphoblastic leukemia outcome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(8):1318-1325.
- [15] Zhao X, Hong Yin Q, et al. The clinical significance of monitoring the expression of the STIL-TAL1 fusion gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(6):613-619.