

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111108

论著·临床研究

表达 *PRAME* 基因的儿童急性 B 淋巴细胞白血病的临床特点及预后分析

张枫 陆爱东 左英熹 丁明明 贾月萍 张乐萍

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

[摘要] **目的** 研究在无特异性融合基因表达时, 黑色素瘤特异性抗原 (preferentially expressed antigen of melanoma, *PRAME*) 基因阳性在儿童急性 B 淋巴细胞白血病 (acute B lymphoblastic leukemia, B-ALL) 中的临床及预后意义。**方法** 纳入 167 例新诊断的 B-ALL 患儿, 其中 70 例 *PRAME* 基因阳性, 97 例 *PRAME* 基因阴性, 所有患儿均不表达 *MLL-r*、*BCR/ABL*、*E2A/PBX1*、*ETV6/RUNX1*, 分析 2 组患儿的临床特点、预后及预后相关因素。**结果** *PRAME* 阳性组肝肋下 >6 cm 患儿比例高于 *PRAME* 阴性组 ($P < 0.05$)。诱导化疗后 *PRAME* 基因拷贝数较治疗前下降 ($P < 0.05$)。诱导化疗后微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 阳性组中, *PRAME* 基因拷贝数与 MRD 水平无相关性 ($P > 0.05$); 在诱导化疗后 MRD 阴性组中, 二者亦无相关性 ($P > 0.05$)。*PRAME* 阳性组 4 年无事件生存率高于 *PRAME* 阴性组 ($87.5\% \pm 4.6\%$ vs $73.5\% \pm 4.6\%$, $P < 0.05$), 2 组 4 年总生存率差异无统计学意义 ($88.0\% \pm 4.4\%$ vs $85.3\% \pm 3.8\%$, $P > 0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析显示 *PRAME* 基因表达是影响 B-ALL 患儿 4 年无事件生存率的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** 尽管 *PRAME* 基因不能作为 MRD 监测, 但在 B-ALL 中 *PRAME* 基因过表达提示预后良好。
[中国当代儿科杂志, 2022, 24 (5): 543-549]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 黑色素瘤特异性抗原; 微小残留病; 儿童

Clinical features and prognosis of childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia expressing the *PRAME* gene

ZHANG Feng, LU Ai-Dong, ZUO Ying-Xi, DING Ming-Ming, JIA Yue-Ping, ZHANG Le-Ping. Department of Pediatrics, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical and prognostic significance of the preferentially expressed antigen of melanoma (*PRAME*) gene in the absence of specific fusion gene expression in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** A total of 167 children newly diagnosed with B-ALL were enrolled, among whom 70 were positive for the *PRAME* gene and 97 were negative. None of the children were positive for *MLL-r*, *BCR/ABL*, *E2A/PBX1*, or *ETV6/RUNX1*. The *PRAME* positive and negative groups were analyzed in terms of clinical features, prognosis, and related prognostic factors. **Results** Compared with the *PRAME* negative group, the *PRAME* positive group had a significantly higher proportion of children with the liver extending >6 cm below the costal margin ($P < 0.05$). There was a significant reduction in the *PRAME* copy number after induction chemotherapy ($P < 0.05$). In the minimal residual disease (MRD) positive group after induction chemotherapy, the *PRAME* copy number was not correlated with the MRD level ($P > 0.05$). In the MRD negative group, there was also no correlation between them ($P > 0.05$). The *PRAME* positive group had a significantly higher 4-year event-free survival rate than the *PRAME* negative group ($87.5\% \pm 4.6\%$ vs $73.5\% \pm 4.6\%$, $P < 0.05$), while there was no significant difference between the two groups in the 4-year overall survival rate ($88.0\% \pm 4.4\%$ vs $85.3\% \pm 3.8\%$, $P > 0.05$). The Cox proportional-hazards regression model analysis showed that positive *PRAME* expression was a protective factor for event-free survival rate in children with B-ALL ($P < 0.05$). **Conclusions** Although the *PRAME* gene cannot be monitored as MRD, overexpression of *PRAME* suggests a good prognosis in B-ALL.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(5): 543-549]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Preferentially expressed antigen of melanoma; Minimal residual disease; Child

[收稿日期] 2021-11-18; [接受日期] 2022-03-31

[基金项目] 北京市临床重点专科项目 (2018)。

[作者简介] 张枫, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 张乐萍, 女, 主任医师。Email: zhangleping@pkuph.edu.cn。

近年来,儿童急性B淋巴细胞白血病(acute B lymphoblastic leukemia, B-ALL)的治愈率明显升高,已达到80%以上^[1],这得益于分层治疗技术的发展。特异性融合基因有助于指导分层诊疗^[2]。在不表达特异性融合基因的B-ALL病例中(约30%),半数病例表达WT1和黑色素瘤特异性抗原(preferentially expressed antigen of melanoma, PRAME)基因^[3]。另有研究显示单表达PRAME基因在急性白血病中占17%~28%^[4-5]。1997年Ikeda等^[6]在黑色素瘤患者中首次报道PRAME基因,其位于染色体22q11,编码509个氨基酸,能够被人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)识别并呈递给细胞毒性T细胞。

关于PRAME基因表达与B-ALL预后的相关性仍存在争议,国外多项研究证实了首诊时PRAME基因高表达提示B-ALL患儿预后良好^[7-8],但也有研究认为PRAME基因和B-ALL患儿预后无关^[4-5]。既往研究病例数较少,且PRAME基因在B-ALL中的预后指导意义仍有异议,故本研究回顾了本中心近10年来收治的单表达PRAME基因的B-ALL病例,旨在研究PRAME基因阳性患儿的临床特点,PRAME基因表达量和疾病进展、缓解的关系,并分析相关预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011年3月至2018年2月北京大学人民医院儿科收治的首诊为B-ALL患儿570例,排除401例伴特异性融合基因(ETV6/RUNX1、BCR/ABL、MLL-r、E2A/PBX1)阳性者,2例PRAME基因阳性患儿因经济原因诊断后放弃治疗,最终纳入70例PRAME基因阳性B-ALL患儿(PRAME阳性组),97例PRAME基因阴性的首诊B-ALL患儿(PRAME阴性组)。2组患儿部分合并WT1、IGH、IKZF1及TCR基因阳性。所有入组患儿均符合形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(morphology, immunology, cytogenetics, molecular biology, MICM)诊断标准^[9]。PRAME基因通过实时定量荧光PCR技术检测,其阳性阈值定义为0.5%^[10]。

1.2 化疗方案

所有患儿按照改良柏林-富兰克林-蒙斯特(Berlin-Frankfurt-Munster, BFM)方案化疗^[11-12],未再进行分层治疗。所有患儿均至少接受1个疗程

治疗。诱导化疗方案为COPDL(环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、去甲氧柔红霉素、门冬酰胺酶)。巩固化疗为15次大剂量甲氨蝶呤(每次2.5~3.5 g/m²,依据浓度调整)及8次培门冬酶,3次大剂量阿糖胞苷,每6个月重复COPDL再诱导共2轮,1轮异环磷酰胺。维持化疗为口服巯嘌呤及每周肌注甲氨蝶呤。三联鞘注(阿糖胞苷+甲氨蝶呤+地塞米松)23~25次用于预防中枢神经系统白血病,诊断中枢神经系统白血病者额外增加8次三联鞘注。总共治疗期为3.5年。巩固化疗期间每2~3个月监测1次骨髓形态及MRD,维持期每6个月监测1次骨髓穿刺至疾病诊断5年。

1.3 疗效评估

完全缓解(complete remission, CR)为骨髓原始细胞<5%并无髓外受累,同时外周血中性粒细胞绝对值>1×10⁹/L,血小板计数>80×10⁹/L,不依赖红细胞输注。复发定义为骨髓原始细胞≥5%或髓外复发。微小残留病(minimal residual disease, MRD)通过流式细胞术监测,≥0.01%定义为阳性。PRAME阳性组同时监测PRAME基因拷贝数作为对比。

1.4 统计学分析

无事件生存(event-free survival, EFS)期定义为从诊断之日起至诱导化疗失败、疾病复发、二次肿瘤或最后的随访时间。总生存(overall survival, OS)期定义为从诊断之日起至任意原因的死亡或最后的随访时间。应用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计学分析,不符合正态分布计量资料采用中位数(范围)表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分率(%)表示,率的比较采用卡方检验。相关分析采用Spearman秩相关分析。生存分析采用Kaplan-Meier检验,生存率的比较采用log-rank检验。将单因素分析中P<0.1的因素纳入Cox比例风险回归模型分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

PRAME阳性组患儿中位初诊年龄为4.8(范围:1~14.8)岁,中位初诊白细胞计数为5.67(范围:0.8~242)×10⁹/L,中位血红蛋白含量84(范围:39~123)g/L,中位血小板计数为63(范围:3~365)×10⁹/L。PRAME阳性组肝肋下>6 cm患儿比例高于PRAME阴性组(P<0.05)。PRAME阳性

组和 *PRAME* 阴性组患儿的性别、年龄、初诊白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 水平、是否伴 *IKZF1* 基因突变、染色体核型、免疫表型、脾大小方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表1。

表1 *PRAME*阳性组和 *PRAME*阴性组患儿的临床特征比较 [例 (%)]

| 项目 | <i>PRAME</i> 阴性组 (n=97) | <i>PRAME</i> 阳性组 (n=70) | χ^2 值 | P 值 |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 51(53) | 40(57) | 0.342 | 0.559 |
| 女 | 46(47) | 30(43) | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| ≥10 | 26(27) | 15(21) | 0.634 | 0.426 |
| <10 | 71(73) | 55(79) | | |
| 初诊WBC计数($\times 10^9/L$) | | | | |
| ≥50 | 13(13) | 7(10) | 0.446 | 0.504 |
| <50 | 84(87) | 63(90) | | |
| 血红蛋白(g/L) | | | | |
| ≥90 | 54(56) | 33(47) | 1.185 | 0.276 |
| <90 | 43(44) | 37(53) | | |
| 血小板计数($\times 10^9/L$) | | | | |
| ≥50 | 59(61) | 40(57) | 0.228 | 0.633 |
| <50 | 38(39) | 30(43) | | |
| LDH(U/L) | | | | |
| >500 | 32(33) | 28(40) | 1.221 | 0.269 |
| <500 | 61(63) | 37(53) | | |
| NA | 4(4) | 5(7) | | |
| 伴 <i>IKZF1</i> 基因突变 | | | | |
| 是 | 14(14) | 6(9) | 1.325 | 0.250 |
| 否 | 83(86) | 64(91) | | |
| 染色体 | | | | |
| 正常核型 | 39(40) | 28(40) | 2.016 | 0.381 |
| 假二倍体 | 11(11) | 5(7) | | |
| 超二倍体 | 33(34) | 28(40) | | |
| 亚二倍体 | 2(2) | 4(6) | | |
| NA | 12(12) | 5(7) | | |
| 免疫表型 | | | | |
| COM-B | 72(74) | 58(83) | 2.625 | 0.289 |
| PRO-B | 6(6) | 2(3) | | |
| PRE-B | 13(13) | 5(7) | | |
| NA | 6(6) | 5(7) | | |
| 肝肋下(cm) | | | | |
| ≥6 | 8(8) | 14(20) | 4.91 | 0.027 |
| <6 | 89(92) | 56(80) | | |
| 脾肋下(cm) | | | | |
| ≥6 | 12(12) | 14(20) | 1.8 | 0.180 |
| <6 | 85(88) | 56(80) | | |

注: [NA] 未做; [WBC] 白细胞; [LDH] 乳酸脱氢酶; [COM-B] 普通B细胞型; [PRO-B] 早前B细胞型; [PRE-B] 前B细胞型。

2.2 早期化疗反应和 *PRAME* 基因拷贝数相关性分析

PRAME 阳性组和 *PRAME* 阴性组 CR 率 [99% (69/70) vs 94% (91/97), $\chi^2=2.291$, $P=0.130$]、诱导化疗结束后 MRD 阳性率 [70% (49/70) vs 64% (62/97), $\chi^2=0.675$, $P=0.411$] 差异无统计学意义。*PRAME* 阳性组初诊时中位 *PRAME* 基因拷贝数为 4.7% (范围: 0.5%~532%), 诱导化疗结束后降为 0.25% (范围: 0%~32.9%), 差异有统计学意义 ($Z=-6.875$, $P<0.001$)。*PRAME* 阳性组 49 例 (83%) MRD 转阴, 其中 10 例 *PRAME* 基因拷贝仍为阳性 (范围: 0.6%~7.9%, 中位拷贝数 1.3%)。MRD 阳性者共 21 例, 其中 *PRAME* 基因阳性者共 8 例, 中位 *PRAME* 基因拷贝数 1.1% (范围: 0.6%~32.9%)。诱导化疗后 MRD 阳性组中, *PRAME* 基因拷贝数与 MRD 水平无相关性 ($P>0.05$); 在诱导化疗后 MRD 阴性组中, 二者亦无相关性 ($P>0.05$), 见表2。

2.3 生存分析

PRAME 阳性组 6 例血液学复发; 1 例并发第二肿瘤, 无髓外复发者; 1 例在 MRD 转阳后行异基因造血干细胞移植。6 例复发患儿中, 2 例接受异基因造血干细胞移植, 其中 1 例最终获得长期生存, 1 例因移植相关并发症死亡; 其余 4 例, 3 例复发死亡, 1 例选择化疗, 获得长期无病生存。62 例 CR 患儿中, 2 例死于脓毒性休克, 中位随访时间为 49.6 (范围: 8.7~118.7) 个月, 最终 60 例 (86%) 靠化疗获得长期生存。4 年总 OS 率为 (88±4)%, 4 年总 EFS 率为 (86±5)%。

97 例 *PRAME* 阴性组患儿复发 23 例, 包括血液学复发 18 例, 睾丸白血病复发 1 例, 中枢神经系统白血病复发 3 例, 血液学及中枢神经系统白血病联合复发 1 例, 最终死亡 14 例。中位随访时间为 50.0 (范围: 2.0~103.5) 个月, 4 年 OS 率为 (85±4)%, 4 年 EFS 率为 (74±5)%。83 例 (86%) 获得长期生存。

单因素分析显示, 初诊年龄、LDH 水平、初诊白细胞计数、*PRAME* 基因表达、诱导化疗第 15 天骨髓形态、诱导化疗后 MRD 可影响 B-ALL 患儿 4 年 EFS 率 ($P<0.05$)。初诊年龄、LDH 水平、诱导化疗后 MRD 可影响 B-ALL 患儿 4 年 OS 率 ($P<0.05$)。而性别、免疫表型、肝脾大小、染色体核型及是否伴 *IKZF1* 基因突变对 B-ALL 患儿 4 年 EFS 率及 OS 率无影响。见表3。

将单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入 Cox 比例风险回归模型分析, 结果显示, 初诊年龄 ≥ 10 岁、LDH $\geq 1\ 000$ U/L、诱导化疗第 33 天 MRD 是影响 B-ALL 患儿 4 年 OS 率的危险因素 ($P < 0.05$)。而

PRAME 基因表达、初诊年龄 ≥ 10 岁、LDH $\geq 1\ 000$ U/L 和诱导化疗第 33 天 MRD 是影响 B-ALL 患儿 4 年 EFS 率的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4~5。

表 2 70 例 PRAME 阳性组 B-ALL 患儿基因拷贝数和 MRD 相关性 [中位数 (范围), %]

| 组别 | 例数 | PRAME 基因拷贝数 | MRD | r_s 值 | P 值 |
|--------------|----|---------------|---------------------|---------|-------|
| 诱导化疗后 MRD 阳性 | 21 | 1.1(0.6~32.9) | 0.090(0.010~12.590) | 0.352 | 0.152 |
| 诱导化疗后 MRD 阴性 | 49 | 1.3(0.6~7.9) | 0.000(0.000~0.003) | 0.137 | 0.357 |

注: [MRD] 微小残留病。

表 3 167 例 B-ALL 患儿远期预后的单因素分析

| 项目 | 例数 | 4 年 OS 率 | | | 4 年 EFS 率 | | |
|-------------------------------|-----|---------------------|------------|-------|---------------------|------------|-------|
| | | 累积生存率 \pm 标准误 (%) | χ^2 值 | P 值 | 累积生存率 \pm 标准误 (%) | χ^2 值 | P 值 |
| 初诊年龄 | | | | | | | |
| ≥ 10 岁 | 39 | 74.3 \pm 7.5 | 8.717 | 0.003 | 62.9 \pm 7.9 | 11.786 | 0.001 |
| <10 岁 | 128 | 90.2 \pm 2.9 | | | 84.6 \pm 3.4 | | |
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 91 | 85.6 \pm 4.1 | 0.029 | 0.864 | 80.6 \pm 4.5 | 0.213 | 0.644 |
| 女 | 76 | 84.7 \pm 4.7 | | | 76.4 \pm 5.1 | | |
| 免疫分型 ^a | | | | | | | |
| COM-B | 130 | 88.0 \pm 3.1 | 1.962 | 0.375 | 81.5 \pm 3.6 | 4.140 | 0.126 |
| PRE-B | 18 | 80.5 \pm 10.2 | | | 66.7 \pm 11.1 | | |
| PRO-B | 8 | 100 \pm 0 | | | 100 \pm 0 | | |
| 肝肋下大小 | | | | | | | |
| ≥ 6 cm | 22 | 93.3 \pm 6.4 | 1.313 | 0.252 | 67.5 \pm 11.5 | 0.776 | 0.378 |
| <6 cm | 145 | 84.4 \pm 3.4 | | | 81.1 \pm 3.4 | | |
| 脾肋下大小 | | | | | | | |
| ≥ 6 cm | 26 | 90.0 \pm 6.9 | 0.572 | 0.449 | 79.8 \pm 3.5 | 0.070 | 0.791 |
| <6 cm | 141 | 85.8 \pm 3.2 | | | 77.0 \pm 9.3 | | |
| 初诊 WBC 计数 ($\times 10^9/L$) | | | | | | | |
| ≥ 50 | 20 | 78.2 \pm 9.7 | 1.356 | 0.244 | 59.6 \pm 11.1 | 8.088 | 0.004 |
| <50 | 147 | 87.4 \pm 3.0 | | | 81.9 \pm 3.4 | | |
| 血红蛋白 (g/L) | | | | | | | |
| ≥ 90 | 83 | 85.6 \pm 4.1 | 0.576 | 0.448 | 78.1 \pm 4.8 | 0.096 | 0.756 |
| <90 | 84 | 87.3 \pm 4.1 | | | 80.6 \pm 4.6 | | |
| 血小板计数 ($\times 10^9/L$) | | | | | | | |
| ≥ 50 | 99 | 84.7 \pm 3.8 | 0.433 | 0.510 | 79.9 \pm 4.2 | 0.504 | 0.478 |
| <50 | 68 | 89.2 \pm 4.2 | | | 78.6 \pm 5.4 | | |
| LDH (U/L) | | | | | | | |
| $\geq 1\ 000$ | 25 | 64.0 \pm 10.6 | 11.836 | 0.001 | 58.2 \pm 10.3 | 7.818 | 0.005 |
| <1 000 | 142 | 90.3 \pm 2.7 | | | 82.4 \pm 3.4 | | |
| 染色体 ^b | | | | | | | |
| 超二倍体 | 61 | 87.7 \pm 4.4 | 3.088 | 0.378 | 81.5 \pm 11.9 | 1.278 | 0.734 |
| 正常核型 | 67 | 84.9 \pm 4.8 | | | 82.8 \pm 4.8 | | |
| 亚二倍体 | 6 | 100 \pm 0 | | | 83.3 \pm 15.2 | | |
| 假二倍体 | 16 | 100 \pm 0 | | | 81.5 \pm 11.9 | | |

表3 (续)

| 项目 | 例数 | 4年OS率 | | | 4年EFS率 | | |
|----------------------------------|-----|-----------------|------------|-------|-----------------|------------|--------|
| | | 累积生存率 ± 标准误 (%) | χ^2 值 | P值 | 累积生存率 ± 标准误 (%) | χ^2 值 | P值 |
| <i>PRAME</i> 基因 | | | | | | | |
| 阳性 | 70 | 88.0 ± 4.4 | 0.696 | 0.404 | 87.5 ± 4.6 | 6.255 | 0.012 |
| 阴性 | 97 | 85.3 ± 3.8 | | | 73.5 ± 4.6 | | |
| 伴 <i>IKZF1</i> 基因突变 ^a | | | | | | | |
| 阳性 | 20 | 86.1 ± 9.4 | 0.022 | 0.883 | 77.9 ± 10.0 | 0.016 | 0.900 |
| 阴性 | 143 | 86.7 ± 4.1 | | | 83.6 ± 3.1 | | |
| D15 BM ^d | | | | | | | |
| M1 | 111 | 90.8 ± 3.0 | 5.505 | 0.064 | 85.9 ± 3.5 | 16.750 | <0.001 |
| M2 | 41 | 80.5 ± 6.8 | | | 68.9 ± 7.7 | | |
| M3 | 14 | 75.2 ± 12.6 | | | 62.9 ± 13.3 | | |
| D33 MRD (%) | | | | | | | |
| ≥1 | 10 | 88.9 ± 10.5 | 8.130 | 0.043 | 50.0 ± 15.8 | 28.675 | <0.001 |
| 0.1~1 | 20 | 70.4 ± 11.3 | | | 66.0 ± 11.1 | | |
| 0.01~0.1 | 26 | 80.4 ± 7.9 | | | 69.2 ± 9.1 | | |
| <0.01 | 111 | 91.0 ± 2.9 | | | 86.9 ± 3.5 | | |

注：[COM-B] 普通B细胞型；[PRE-B] 前B细胞型；[PRO-B] 早前B细胞型；[WBC] 白细胞；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D15 BM] 诱导化疗第15天骨髓形态；[M1] 骨髓原始细胞<5%；[M2] 骨髓原始细胞≥5%且<20%；[M3] 骨髓原始细胞≥20%；[D33 MRD] 诱导化疗第33天微小残留病。a示11例病例缺乏具体免疫表型结果；b示17例病例缺乏染色体资料；c示4例病例未做*IKZF1*基因突变检测；d示1例病例未评价第15天骨髓穿刺。

表4 167例B-ALL患儿4年OS率的多因素Cox比例风险回归模型

| 项目 | 赋值 | B | SE | Wald χ^2 | P | HR(95%CI) |
|---------|--|-------|-------|---------------|-------|---------------------|
| 初诊年龄 | 0=<10岁, 1=≥10岁 | 0.890 | 0.458 | 3.774 | 0.052 | 2.434(0.992~5.972) |
| LDH | 0=<1 000 U/L, 1=≥1 000 U/L | 1.596 | 0.506 | 9.939 | 0.002 | 4.931(1.829~13.296) |
| D33 MRD | 0=<0.01%, 1=≥0.01%且<0.1%, 2=≥0.1%且<1%, 3=≥1% | 0.474 | 0.215 | 4.862 | 0.027 | 1.607(1.054~2.450) |

注：[OS] 总生存；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D33 MRD] 诱导化疗第33天微小残留病。

表5 167例B-ALL患儿4年EFS率的多因素Cox比例风险回归模型

| 项目 | 赋值 | B | SE | Wald χ^2 | P | HR(95%CI) |
|--------------|--|-------|-------|---------------|--------|--------------------|
| <i>PRAME</i> | 0= <i>PRAME</i> 阴性组, 1= <i>PRAME</i> 阳性组 | 0.936 | 0.434 | 4.655 | 0.031 | 0.392(0.167~0.918) |
| LDH | 0=1 000 U/L, 1=≥1 000 U/L | 1.084 | 0.445 | 5.927 | 0.015 | 2.957(1.235~7.078) |
| 初诊年龄 | 0=<10岁, 1=≥10岁 | 0.772 | 0.373 | 4.289 | 0.038 | 2.165(1.042~4.495) |
| D33 MRD | 0=<0.01%, 1=≥0.01%且<0.1%, 2=≥0.1%且<1%, 3=≥1% | 0.681 | 0.169 | 16.256 | <0.001 | 1.975(1.419~2.750) |
| 初诊WBC计数 | 0=<50 × 10 ⁹ /L, 1=≥50 × 10 ⁹ /L | 0.366 | 0.438 | 0.698 | 0.403 | 1.441(0.611~3.398) |
| D15 BM | 0=M1, 1=M2, 2=M3 | 0.253 | 0.300 | 0.711 | 0.399 | 1.288(0.715~2.319) |

注：[EFS] 无事件生存；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D33 MRD] 诱导化疗第33天微小残留病；[WBC] 白细胞；[D15 BM] 诱导化疗第15天骨髓形态；[M1] 骨髓原始细胞<5%；[M2] 骨髓原始细胞≥5%且<20%；[M3] 骨髓原始细胞≥20%。

3 讨论

本研究纳入我中心近10年*PRAME*基因阳性B-ALL病例，详述其临床特点、预后相关因素及其是否可作为巩固化疗期间的MRD监测。关于*PRAME*

基因阳性急性白血病患儿的临床特点，既往报道不一。Khateeb等^[4]报道*PRAME*基因表达和急性淋巴细胞白血病患儿的年龄、性别及染色体表型无关。本中心既往发现*PRAME*基因表达多发生在*ETV6/RUNX1*阳性病例，年龄多发生在1~10岁^[7]。

Steinbach等^[13]报道的 *PRAME* 基因过表达通常和初诊白细胞计数较低相关, 并多出现在 t(8; 21) 易位的急性髓系白血病患者中。然而既往报道样本量偏小, 本研究在除外 *ETV6/RUNX1* 及其他特异性融合基因后, 发现 *PRAME* 阳性组在初诊年龄、初诊白细胞计数、LDH水平、1个疗程后CR率和MRD转阴率同 *PRAME* 阴性组比较, 差异无统计学意义。

既往研究发现初诊急性白血病患者经治疗后 *PRAME* 基因拷贝数迅速下降, 复发时再次升高, 其表达与血液学缓解和/或复发有良好的相关性, 认为其可作为MRD监测^[4-5, 8, 14-15]。然而既往以病例报道为主, 且并未在分子复发阶段进行 *PRAME* 基因的监测。本研究发现, 尽管 *PRAME* 基因在诱导化疗结束后迅速降低, 但MRD水平和 *PRAME* 基因拷贝并无相关性。这提示MRD在B-ALL中的监测意义优于 *PRAME* 基因。

有研究报道 *PRAME* 基因通常出现在具有良好预后的染色体核型患儿中, 包括 t(8; 21) -*AML/ETO*, t(15; 17) -*PML/RARA*, 和 t(12; 21) -*ETV6/RUNX1* 易位^[13-17]; 而 Khateeb等^[4]认为 *PRAME* 基因阳性和急性淋巴细胞白血病患者预后无关。但既往研究纳入例数少, 亦未排除低危核型对预后的影响。本研究发现 *PRAME* 阳性组4年EFS率显著高于 *PRAME* 阴性组, 尽管基于更高级的治疗策略, 2组B-ALL患儿4年OS率差异亦无统计学意义。同 *PRAME* 阴性组相比, *PRAME* 阳性组患儿超二倍体者更多, 而超二倍体在急性淋巴细胞白血病中为预后良好因素^[18], 提示可能为影响B-ALL患儿EFS率的因素。

生存分析显示 *PRAME* 基因、诱导化疗第33天MRD、LDH及初诊年龄是影响B-ALL患儿EFS率的独立预后因素。单因素分析中, 本研究发发现伴 *IKZF1* 基因突变对B-ALL患儿EFS率差异无统计学意义, Huang等^[19]发现初诊B-ALL患儿 *IKZF1* 基因突变 <1% 并无预后意义, 回顾本研究数据, *IKZF1* 基因突变均为低水平表达, 与既往研究相同。

综上所述, 在无特异性融合基因表达的B-ALL中, *PRAME* 基因阳性是EFS的良好预后因素。对于无特异性融合基因的患儿, 初诊时检测 *PRAME* 基因具有预后指导意义。但其特异性较差, 并不能作为MRD监测首选。

本研究作为单中心回顾性研究, 时间跨度大,

部分分子遗传学检查缺失, 存在一定局限性。关于 *PRAME* 基因的意义, 仍需前瞻性大样本数据佐证。

[参 考 文 献]

- [1] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2524-2539. PMID: 33054110. PMID: PMC7604619. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
- [2] Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9): 975-983. PMID: 28297628. PMID: PMC5455679. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
- [3] Schwab C, Harrison CJ. Advances in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia genomics[J]. *Hemisphere*, 2018, 2(4): e53. PMID: 31723781. PMID: PMC6746003. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000053.
- [4] Khateeb EE, Morgan D. Preferentially expressed antigen of melanoma (*PRAME*) and Wilms' tumor 1 (*WT1*) genes expression in childhood acute lymphoblastic leukemia, prognostic role and correlation with survival[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2015, 3(1): 57-62. PMID: 27275197. PMID: PMC4877789. DOI: 10.3889/oamjms.2015.001.
- [5] Paydas S, Tanriverdi K, Yavuz S, et al. *PRAME* mRNA levels in cases with acute leukemia: clinical importance and future prospects[J]. *Am J Hematol*, 2005, 79(4): 257-261. PMID: 16044453. DOI: 10.1002/ajh.20425.
- [6] Ikeda H, Lethé B, Lehmann F, et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor[J]. *Immunity*, 1997, 6(2): 199-208. PMID: 9047241. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80426-4.
- [7] Zhang YH, Lu AD, Yang L, et al. *PRAME* overexpression predicted good outcome in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving chemotherapy[J]. *Leuk Res*, 2017, 52: 43-49. PMID: 27875783. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.11.005.
- [8] Abdelmalak CA, Yahya RS, Elghannam DM, et al. *PRAME* gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact on prognosis[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 55-61. PMID: 24600975. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.121137.
- [9] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405. PMID: 27069254. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [10] Qin Y, Zhu H, Jiang B, et al. Expression patterns of *WT1* and *PRAME* in acute myeloid leukemia patients and their usefulness for monitoring minimal residual disease[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(3): 384-390. PMID: 18950857. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.08.026.
- [11] Xue YJ, Cheng YF, Lu AD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially haploidentical, may improve long-

- term survival for high-risk pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(8): 1611-1620. PMID: 30537550. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.007.
- [12] Wang Y, Zeng HM, Zhang LP. *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia in China: excellent prognosis with improved BFM protocol[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 94. PMID: 30115129. PMCID: PMC6097322. DOI: 10.1186/s13052-018-0541-6.
- [13] Steinbach D, Hermann J, Viehmann S, et al. Clinical implications of *PRAME* gene expression in childhood acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002, 133(2): 118-123. PMID: 11943337. DOI: 10.1016/S0165-4608(01)00570-2.
- [14] Spanaki A, Perdikogianni C, Linardakis E, et al. Quantitative assessment of *PRAME* expression in diagnosis of childhood acute leukemia[J]. *Leuk Res*, 2007, 31(5): 639-642. PMID: 16860864. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.06.006.
- [15] Matsushita M, Ikeda H, Kizaki M, et al. Quantitative monitoring of the *PRAME* gene for the detection of minimal residual disease in leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(4): 916-926. PMID: 11298586. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02670.x.
- [16] Ding K, Wang XM, Fu R, et al. *PRAME* gene expression in acute leukemia and its clinical significance[J]. *Cancer Biol Med*, 2012, 9(1): 73-76. PMID: 23691459. PMCID: PMC3643640. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.013.
- [17] Tanaka N, Wang YH, Shiseki M, et al. Inhibition of *PRAME* expression causes cell cycle arrest and apoptosis in leukemic cells[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(9): 1219-1225. PMID: 21550659. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.04.005.
- [18] Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, et al. Masked hypodiploidy: hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Cancer Genet*, 2019, 238: 62-68. PMID: 31425927. PMCID: PMC6768693. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.07.009.
- [19] Huang Z, Jia Y, Ruan G, et al. Quantitative analysis of *IKZF1* gene deletions in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: higher levels are associated with a poorer prognosis[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 28: 1-11. PMID: 34582325. DOI: 10.1080/08880018.2021.1966558.

(本文编辑: 王颖)