

伴 CREBBP 基因突变的儿童急性淋巴细胞白血病 14 例临床分析

贾晓佩 连安娜 崔丁丁 陶冶晴 朱平 祁文静 王春美

(郑州大学第一附属医院儿童医院儿童血液肿瘤科, 河南郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨伴 CREBBP 基因突变的儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2023 年 12 月郑州大学第一附属医院儿童医院收治的 14 例初诊伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿的临床资料。**结果** 伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿占同期确诊 ALL 患儿的 1.5% (14/963), 其中男 4 例 (29%), 女 10 例 (71%), 中位诊断年龄为 4 岁 3.5 个月。免疫学分型均为 B-ALL, 均合并其他类型基因突变, 包括 NRAS、KRAS、ETV6、FLT3、PAX5、SH2B3、CDKN2A 和 CDKN2B, 且有 4 例染色体核型异常。14 例患儿均采用 VDLP 方案诱导治疗, 第 1 个疗程完全缓解 (complete remission, CR) 率为 79% (11/14)。3 例患儿发生单纯骨髓复发, 复发率为 21% (3/14), 1 例应用贝林妥欧单抗治疗后达 CR, 余 2 例行复发方案化疗后桥接造血干细胞移植。1 例患儿因中断治疗死亡, 余 13 例均无病存活。5 年总生存率为 92% ± 7%, 无事件生存率为 73% ± 13%。**结论** 伴 CREBBP 基因突变的初诊儿童 ALL 多见于女性, 诱导缓解率低, 复发率高, 常伴其他类型基因突变和异常染色体核型。大部分复发患儿采用免疫治疗或造血干细胞移植后仍可获得长期存活。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1211-1217]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; CREBBP 基因; 染色体核型; 预后; 儿童

Childhood acute lymphoblastic leukemia with CREBBP gene mutation: a clinical analysis of 14 cases

JIA Xiao-Pei, LIAN An-Na, CUI Ding-Ding, TAO Ye-Qing, ZHU Ping, QI Wen-Jing, WANG Chun-Mei. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Wang C-M, Email: meichun123@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) with CREBBP gene mutation. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 14 ALL children with CREBBP gene mutation who were admitted to Children's Hospital of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2016 to December 2023. **Results** The ALL patients with CREBBP gene mutation accounted for 1.5% (14/963) among all children diagnosed with ALL during the same period of time, among whom there were 4 boys (29%) and 10 girls (71%), with a median age of 4 years and 3.5 months. All children had an immunological type of B-cell ALL and concurrent mutations in other genes including NRAS, KRAS, ETV6, FLT3, PAX5, SH2B3, CDKN2A, and CDKN2B, and 4 children had karyotype abnormality. All 14 children received induction therapy with the VDLP regimen, with a complete remission (CR) rate of 79% (11/14) after the first course of treatment. Three children experienced bone marrow recurrence alone, with a recurrence rate of 21% (3/14), among whom 1 child achieved CR after blinatumomab therapy and 2 received bridging hematopoietic stem cell transplantation after chemotherapy for recurrence. Among the 14 children, 1 died due to treatment discontinuation and 13 achieved disease-free survival. The 5-year overall survival rate was 92% ± 7%, and the event-free survival rate was 73% ± 13%. **Conclusions** ALL with CREBBP gene mutation is more common in girls and has a low induction remission rate and a high recurrence rate, and it is often accompanied by other types of gene mutations and abnormal karyotypes. Most children with recurrence can

[收稿日期] 2024-07-04; [接受日期] 2024-10-14

[作者简介] 贾晓佩, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 王春美, 女, 主任医师。Email: meichun123@126.com。

achieve long-term survival after immunotherapy or hematopoietic stem cell transplantation.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1211-1217]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; *CREBBP* gene; Karyotype; Prognosis; Child

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童期最常见的造血系统恶性肿瘤, 约占儿童白血病的 75%, 5 年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率可达 90% 左右, 但是仍有部分患儿出现复发和耐药, 是引起儿童死亡的重要原因之一^[1]。*CREBBP* 基因突变可见于多种血液系统恶性肿瘤, 在儿童 ALL 中的预后意义不明, 尚未纳入临床危险度分层因素中。现报道我中心 2016 年 1 月—2023 年 12 月收治的 14 例初诊伴 *CREBBP* 基因突变的 ALL 患儿, 总结其临床特征, 探讨其在儿童 ALL 中的预后价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 1 月—2023 年 12 月于郑州大学第一附属医院儿童医院儿童血液肿瘤科初诊且伴 *CREBBP* 基因突变的 14 例患儿的临床资料, 诊断均符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》中相应标准^[2]。本研究经我院伦理委员会审核批准 (2024-KY-0392-002)。

1.2 收集资料

通过电子病历系统、门诊和电话随访等方式收集患儿发病时的一般资料、临床表现、血常规、骨髓的形态学 (morphology, M)、免疫学 (immunology, I)、细胞遗传学 (cytogenetics, C)、分子生物学 (molecular biology, M) (MICM) 分型、治疗方法、疗效评估和预后等资料。

1.3 检查方法

取患儿骨髓 1~3 mL, EDTA 抗凝, 分离单个核细胞并提取 DNA, 采用靶向二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术进行转录组测序分析, 包括基因编码区的单核苷酸变异 (single nucleotide variant, SNV) 和小片段插入/缺失等类型变异, 平均测序深度大于 3 000×, 总体覆盖率大于 95%。检测结果由分子生物学专业医师解读。应用流式细胞术检测微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 情况。

1.4 治疗方案

2019 年 3 月前采用《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》^[2] 中方案进行危险度分

层及治疗; 2019 年 3 月及以后采用中国儿童白血病协作组 (Chinese Children Leukemia Group, CCLG) -ALL 2018 方案进行危险度分层及治疗。所有患儿均采用 VDLP (长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松) 方案诱导缓解治疗, 诱导缓解治疗失败或复发的患儿评估后采用贝林妥欧单抗桥接治疗或行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。

1.5 疗效评估

早期疗效评估主要包括诱导缓解治疗第 8 天泼尼松反应, 第 15 天和第 33 天骨髓涂片及 MRD 水平, 第 33 天和第 12 周 *CREBBP* 基因突变转阴情况。完全缓解 (complete remission, CR) 定义为骨髓中原始及幼稚细胞比例 <5%, 外周血无幼稚细胞, 血红蛋白 ≥90 g/L, 血小板计数 ≥100 × 10⁹/L, 中性粒细胞计数 ≥1.5 × 10⁹/L^[3]。骨髓 MRD 转阴指 MRD <0.01%^[2]。

1.6 随访和终点事件定义

通过住院病历或电话随访。1 例患儿诊断后第 180 天死亡, 余 13 例患儿均随访至 2024 年 1 月 6 日, 中位随访时间为 41.8 (范围: 3.8~89.4) 个月。随访期间, 骨髓中原始及幼稚细胞 ≥5% 或者出现髓外浸润定义为复发。距离诊断时间 <18 个月、18~36 个月、>36 个月出现疾病复发分别定义为极早期复发、早期复发和晚期复发^[4]。总生存 (overall survival, OS) 期定义为自诊断时间至死亡或末次随访时间。EFS 期定义为自诊断时间至发生事件 (复发、任何原因所致死亡、放弃治疗或失访) 或末次随访时间。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料采用中位数 (范围) 表示; 计数资料采用例数和百分率 (%) 表示。采用 Kaplan-Meier 方法分析 5 年 OS 率及 EFS 率。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征

共纳入 14 例伴 *CREBBP* 基因突变的 ALL 患儿, 占同期确诊 ALL 患儿的 1.5% (14/963), 其中男 4 例 (29%), 女 10 例 (71%), 中位诊断年龄为 4 岁

3.5 个月（范围：1 岁 5 个月至 17 岁），见表 1。7 例（50%）患儿初诊症状为发热和/或乏力、面色苍白，6 例（43%）表现为发热伴肢体关节肿痛，1 例（7%）表现为颈部多发淋巴结肿大。10 例（71%）淋巴结肿大，9 例（64%）肝大，8 例（57%）脾大，5 例（36%）出现皮肤出血点或瘀斑。1 例（例 10）初诊时即有中枢神经系统浸润（CNS Ⅲ级）。

2.2 实验室检查

14 例患儿，外周血白细胞计数中位数为 5.26（范围：1.20~461.20）×10⁹/L，血红蛋白中位数为 83.5（范围：37.7~107.0）g/L，血小板计数中位数为 56.5（范围：11.0~256.0）×10⁹/L，骨髓原始+幼稚淋巴细胞比例中位数为 0.929（范围：0.568~0.996）。所有患儿免疫分型结果均为 B-ALL，其中

1 例为前体 B 细胞型 ALL，其余均为普通 B 细胞型 ALL。14 例患儿染色体核型分析中，3 例（21%）为高超二倍体（high hyperdiploid, HHD）核型（即含有 51~68 条非随机获得的染色体），1 例（7%）伴染色体异位，5 例（36%）染色体核型正常，5 例（36%）未见核分裂象。转录组测序分析结果显示，14 例患儿 *CREBBP* 基因突变为 I 类和 II 类体细胞突变，其中 7 例（50%）携带 *NRAS* 基因突变，5 例（36%）携带 *KRAS* 基因突变，3 例（21%）携带 *ETV6* 基因突变，2 例（14%）携带 *FLT3* 基因突变，2 例（14%）携带 *PAX5* 基因突变（其中 1 例为胚系突变），2 例（14%）携带 *SH2B3* 基因突变（其中 1 例为胚系突变），1 例（7%）携带 *CDKN2A* 及 *CDKN2B* 基因突变。见表 1。

表 1 14 例伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿的基本情况和临床特征

编号	年龄 (岁)	性别	白细胞 计数 (×10 ⁹ /L)	骨髓原始+幼稚 淋巴细胞比例	免疫分型结果	染色体 核型	合并基因 突变	治疗方案	复发 部位/ 距确诊 时间(d)	随访 (d)	预后
1	4 岁 3 个月	男	40.40	0.996	CD10、CD19、CD20、 CD22、CD38、CD123、 HLA-DR、CD11b、cCD79a	无分裂象	KRAS	化疗 +HSCT	骨髓/ 949	2 683	缓解
2	6 岁 10 个月	女	1.20	0.936	CD10、CD19、CD20、 CD22、CD38、HLA-DR、 CD123、cCD79a（部分表 达 CD34、CD58）	无分裂象	KRAS、 CDKN2A、 CDKN2B	化疗 +HSCT	骨髓/ 602	2 244	缓解
3	3 岁	女	20.26	0.976	CD34、CD10、CD19、 CD22、CD58、CD123、 CD38、cCD79a（部分表 达 HLA-DR）	46, XX	NRAS、 FLT3、 SH2B3	化疗	否	1 755	缓解
4	3 岁 7 个月	女	3.91	0.922	CD34、CD10、CD19、 CD22、CD58、CD123、 CD38、cCD79a（部分表 达 HLA-DR）	46, XX	ETV6	化疗	否	1 628	缓解
5	5 岁 9 个月	男	2.60	0.686	CD10、CD19、CD22、 CD38、CD58、HLA-DR、 CD13、cCD79a（部分表 达 CD123）	46, XY	NRAS	化疗	否	1 599	缓解
6	5 岁 4 个月	女	1.89	0.936	CD34、CD10、CD19、 CD22、HLA-DR、CD38、 CD58、CD123、cCD79a （部分表达 CD20）	46, XX	PAX5、 SH2B3	化疗 + 贝林妥 欧单抗	否	1 300	缓解
7	1 岁 5 个月	男	6.48	0.980	CD34、CD10、CD19、 CD22、CD38、CD58、 CD123、cCD79a（部分表 达 HLA-DR、CD20）	无分裂象	NRAS	化疗 +HSCT	否	1 273	缓解
8	2 岁 11 个月	女	34.59	0.900	CD34、CD10、CD19、 HLA-DR、CD38、cCD79a （部分表达 CD20、CD123）	无分裂象	PAX5、 ETV6	化疗	否	1 236	缓解

表 1 (续)

编号	年龄 (岁)	性别	白细胞 计数 ($\times 10^9/L$)	骨髓原 始+幼稚 淋巴细胞 比例	免疫分型结果	染色体 核型	合并基因 突变	治疗方案	复发 部位/ 距确诊 时间(d)	随访 (d)	预后
9	2岁8个月	女	5.62	0.920	CD34、CD10、CD19、 CD22、HLA-DR、CD38、 CD123、cCD79a (部分表 达CD58)	无分裂象	NRAS	化疗	否	1 111	缓解
10	17岁	男	461.20	0.568	CD19、CD38、CD58、 cCD79a (部分表达CD34、 HLA-DR、CD123、cIgM)	46, XY, t (4;11)(q21; q23)[3] /46, XY [1]	KRAS, FLT3	化疗+ 贝林妥 欧单抗	骨 髓/ 132	180	死亡
11	4岁11个月	女	4.91	0.984	CD34、CD10、CD19、 CD22、CD38、HLA-DR、 CD58、CD123 (部分表达 CD20)	52-54, XX, inc[2]/ 46,XX[1]	NRAS, KRAS, ETV6	化疗	否	758	缓解
12	3岁10个月	女	2.22	0.922	CD10、CD19、CD20、 CD22、CD38、HLA-DR、 CD58、CD123、cCD79a (部分表达CD34)	46, XX	KRAS	化疗	否	648	缓解
13	6岁3个月	女	2.25	0.978	CD34、CD10、CD19、 CD22、HLA-DR、CD38、 CD58、CD123、cCD79a (部分表达CD13)	57, XX, +X, +4, +6, +8, +10, +14, +15, +17, +18, +21[16]/ 46, XX [4]	NRAS	化疗+ 贝林妥 欧单抗	否	539	缓解
14	4岁4个月	女	6.92	0.904	CD10、CD19、CD38、 CD58、CD123、cCD79a (部分表达CD34、CD22)	55-56, XX, +X, +2, ?, +5, +6, +8, +9, +14, i(17) (q10), +18, +21, icn[cp, 3]/46,XX[7]	NRAS	化疗	否	113	缓解

注：[CD] 白细胞分化抗原；[HLA-DR] 人类白细胞DR抗原；[cIgM] 胞质免疫球蛋白M；[HSCT] 造血干细胞移植。

2.3 治疗方案及疗效

14例患儿均采用VDLP方案诱导缓解治疗，并综合诊断时的年龄、外周血白细胞计数、髓外白血病状态、肿瘤细胞遗传学特征及治疗反应进行临床危险度分层（表2）。14例患儿第8天泼尼松诱导试验反应均良好（第8天外周血涂片：幼稚淋巴细胞计数 $<1\ 000/\mu L$ 。于第15天进行骨髓涂片及MRD评估，MRD $<0.1\%$ 者9例，其中8例MRD转阴，MRD介于0.1%和10%之间者4例（例6、7、10、14），1例（例13）MRD $>10\%$ ，被评估为难治性ALL，用贝林妥欧单抗桥接治疗后MRD转阴。于第33天进行MRD评估，MRD转阴者11例，诱导化疗CR率为79%（11/14）；余3例（例1、7、10）MRD介于0.01%和1%之间，且在巩固治疗前（第12周左右）

评估时MRD仍未转阴。1例（例10）患儿第33天、第12周及复发时检测CREBBP基因突变持续未转阴，余13例CREBBP基因突变于第33天、第12周检测时均转阴。3例MRD持续未转阴患儿中，1例（例7）进行HSCT，另外2例予规范方案按序化疗后，分别于诊断后第4个月和第19个月复发。1例（例6）患儿维持治疗期MRD复阳，经贝林妥欧单抗桥接治疗后MRD转阴。初诊时伴中枢神经系统浸润的患儿（例10）诱导缓解治疗期行4次三联药物鞘内注射后脑脊液白血病细胞消失。

14例患儿中3例（例1、2、10）复发，复发率为21%（3/14），从诊断至复发的中位时间为20.1（范围：4.4~31.6）个月。3例患儿均为单纯骨髓复发，其中1例为极早期复发，按照中国儿童

肿瘤协作组复发 ALL 2017 方案再诱导化疗及贝林妥欧单抗桥接治疗后达 CR，但因家属未坚持治疗而死亡；2 例为早期复发，经 VDPD（长春新碱+柔红霉素+培门冬酶+地塞米松）方案再诱导治疗达

CR 后行 HSCT。截至随访终点，1 例患儿死亡，余 13 例患儿均存活，5 年 OS 率为 $92\% \pm 7\%$ ，5 年 EFS 率为 $73\% \pm 13\%$ ，见图 1。

表 2 14 例患儿早期治疗反应情况 (例)

组别	例数	泼尼松反应 ^a		第 15 天骨髓象 ^b			第 33 天骨髓象 ^b			第 15 天 MRD			第 33 天 MRD			第 12 周 MRD		
		<1 000/ μ L	>1 000/ μ L	M1	M2	M3	M1	M2	M3	<0.1%	0.1%~10%	>10%	<0.01%	0.01%~1%	>1%	<0.01%	0.01%~1%	>1%
低危	6	6	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0
中危	4	4	0	3	1	0	4	0	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0
高危	4	4	0	1	2	1	3	1	0	1	2	1	2	2	0	2	2	0
合计	14	14	0	10	3	1	13	1	0	9	4	1	11	3	0	11	3	0

注：^a泼尼松诱导试验第 8 天外周血涂片幼稚淋巴细胞计数<1 000/ μ L 或>1 000/ μ L；^bM1 为骨髓中原始+幼稚淋巴细胞比例<5%，M2 为骨髓中 5%≤原始+幼稚淋巴细胞比例<20%，M3 为骨髓中原始+幼稚淋巴细胞比例≥20%。[MRD] 微小残留病。

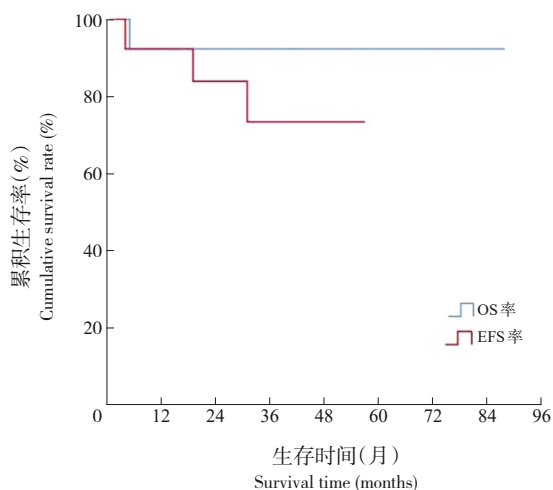


图 1 14 例伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿生存曲线

3 讨论

CREBBP 基因编码的 CREB 结合蛋白参与组蛋白乙酰化、DNA 损伤修复等多个过程^[5-7]，其缺失或突变会导致增殖和分化的血液学缺陷。因此，CREBBP 基因突变见于多种血液系统恶性肿瘤^[1, 8]，如各种淋巴瘤和白血病。最早由 Mullighan 等^[9]在复发 ALL 患儿中发现 CREBBP 基因突变，并阐明该突变可在诊断时即存在，也可在复发时突变，导致 CREBBP 基因靶标（包括糖皮质激素反应基因）的组蛋白乙酰化和转录调节受损，对治疗产生耐药性。

本研究中伴 CREBBP 基因突变的 ALL 占同期诊断 ALL 的 1.5%，低于既往研究^[10-12]，可能与本研

究纳入的患儿均为 CREBBP 基因突变 I 类和 II 类体细胞突变、检测方法及地域因素影响有关，但 CREBBP 基因突变主要在 B-ALL 中检出、女性患儿占比更高等基本情况与既往研究结果^[10-12]一致。

伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿更易合并 RAS 基因突变和 HHD 核型。Malinowska-Ozdowy 等^[13]研究显示，151 例伴 HHD 核型的复发 ALL 患儿中 63% 伴 RAS 基因突变，24% 伴 CREBBP 基因突变。Paulsson 等^[14]对 51 例伴 HHD 核型的 ALL 患儿进行深度基因测序，25% 伴 KRAS 基因突变，9.8% 伴 NRAS 基因突变，9.8% 伴 CREBBP 基因突变。Dixon 等^[7]通过 RNA 干扰技术降低 CREBBP 基因在 ALL 细胞系中的表达，发现 CREBBP 可以直接乙酰化 KRAS。本研究伴 CREBBP 基因突变的患儿 NRAS 基因和 KRAS 基因携带率分别为 50% 和 36%，HHD 核型检出率为 21%，与以上研究结果^[13-14]一致。Inthal 等^[15]在 16 例伴 HHD 核型的复发 ALL 患儿中检出 CDKN2A/B、ETV6、PAX5、IKZF1 和 NR3C1 基因缺失，还发现了 3 个含有 CREBBP 基因的 16p 缺失，且这 3 例均合并 ETV6 基因缺失，1 例同时合并 PAX5 和 CDKN2A/B 基因缺失。在近几年研究中，研究者通过对儿童 ALL 基因突变谱进行分析，也发现了部分伴 CREBBP 基因突变的 ALL 患儿存在 FLT3、NRAS、KRAS、ETV6 等基因突变^[11-12, 16]，本研究结果与之一致。

伴 CREBBP 基因突变的儿童 ALL 诱导化疗缓解率低，复发率高。CREBBP 基因突变导致糖皮质激素受体敏感基因表达明显减少，产生激素耐

药^[9, 17]。Gao等^[18]研究发现下调*CREBBP*基因的表达可抑制白血病细胞的增殖和细胞周期进程,并诱导白血病细胞对柔红霉素耐药。但也有研究发现*CREBBP*基因表达的减弱对环磷酸腺苷依赖性靶基因表达没有显著影响,仅在4种*CREBBP*基因敲低模型中的1种中出现糖皮质激素受体靶标诱导受损^[7]。本研究中14例患儿第8天泼尼松诱导试验反应均良好,考虑可能与病例数较少有关,仍需扩大样本量进一步研究。Inthal等^[15]的研究发现,复发ALL患儿中18.3%伴*CREBBP*基因突变,而缓解患儿中仅0.7%伴该基因突变,且早期复发患儿均伴*CREBBP*基因突变。本研究中,1例*CREBBP*基因突变持续未转阴患儿发生极早期复发,与以上结果^[15]及既往研究^[19]中极早期复发是由先前存在的耐药克隆引起的结论相符。此外,有研究报道*CREBBP*、*KRAS*基因同时突变较单一基因突变更易产生复发克隆,进而发生早期复发,与*CREBBP*基因表达降低使RAS-RAF-MEK-ERK信号通路过度激活有关^[7, 13]。本研究中伴*CREBBP*基因突变的初诊ALL患儿复发率(21%)高于大样本研究所报道的ALL患儿总体复发率(12.7%)^[1],且复发的3例患儿均携带*KRAS*基因突变,1例为极早期复发,2例为早期复发,与以上研究结果^[7, 13]一致,提示*CREBBP*基因突变联合*KRAS*基因突变与较高的早期复发风险有关。

Gao等^[20]研究发现无论使用北京儿童医院-2003方案还是CCLG-2008方案治疗儿童ALL,低表达*CREBBP*组的EFS率和OS率均显著较差。本研究中1例患儿诱导治疗失败后、2例患儿早期复发后均行HSCT,截至末次随访仍存活;1例早期评估为难治性ALL、1例维持治疗期MRD复阳及1例极早期复发患儿在再诱导化疗同时加用贝林妥欧单抗治疗,均获得CR。14例患儿的5年OS率接近文献^[16]报道的ALL患儿总体5年OS率水平,提示在常规化疗强度达到极限情况下,将化疗与HSCT、靶向治疗和免疫治疗联合,可提高疾病的治愈率^[1, 4]。靶向CD19及CD3的贝林妥欧单抗已用于治疗复发/难治性ALL^[21],且取得较好疗效,在本研究中也得到证实。

伴*CREBBP*基因突变的儿童初诊ALL发病率较低,在女性B-ALL患儿中更易检出,常伴其他类型基因突变和HHD核型。此类型ALL患儿诱导化疗缓解率低,复发率高,使用分子靶向药物治疗或行HSCT,有望改善预后。本研究为单中心回顾

性研究,病例数少,随访时间短,仍需扩大样本量并延长随访时间进一步观察。

作者贡献声明:贾晓佩负责数据收集、整理、分析、文献查阅及论文撰写;连安娜、崔丁丁、陶冶晴、朱平、祁文静负责文献查阅、提供本文的支持性贡献;王春美负责临床诊治、论文设计、对文章知识性内容作批评性审阅及指导修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Raetz EA, Bhojwani D, Devidas M, et al. Children's Oncology Group blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70 Suppl 6(Suppl 6): e30585. PMID: 37489549. PMCID: PMC10687839. DOI: 10.1002/pbc.30585.
- [2] 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. PMID: 25476423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001.
- [3] 李晨,刘炜,王亚峰,等. 单中心CCLG-ALL 2018方案治疗MLL基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(6): 637-643. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2023.06.07.
- [4] 阮永胜,吴学东. 儿童急性淋巴细胞白血病复发的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014(18): 3359-3363. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.18.030.
- [5] Zhu Y, Wang Z, Li Y, et al. The role of *CREBBP/EP300* and its therapeutic implications in hematological malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1219. PMID: 36831561. PMCID: PMC9953837. DOI: 10.3390/cancers15041219.
- [6] Janczar S, Janczar K, Pastorcak A, et al. The role of histone protein modifications and mutations in histone modifiers in pediatric B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(1): 2. PMID: 28054944. PMCID: PMC5295773. DOI: 10.3390/cancers9010002.
- [7] Dixon ZA, Nicholson L, Zeppetbauer M, et al. *CREBBP* knockdown enhances *RAS/RAF/MEK/ERK* signaling in *RAS* pathway mutated acute lymphoblastic leukemia but does not modulate chemotherapeutic response[J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): 736-745. PMID: 27979926. PMCID: PMC5395114. DOI: 10.3324/haematol.2016.145177.
- [8] Dutta R, Tiu B, Sakamoto KM. CBP/p300 acetyltransferase activity in hematologic malignancies[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 119(1-2): 37-43. PMID: 27380996. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.06.013.
- [9] Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al. *CREBBP* mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nature*, 2011, 471(7337): 235-239. PMID: 21390130. PMCID: PMC3076610.

- DOI: 10.1038/nature09727.
- [10] Waanders E, Gu Z, Dobson SM, et al. Mutational landscape and patterns of clonal evolution in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer Discov*, 2020, 1(1): 96-111. PMID: 32793890. PMCID: PMC7418874. DOI: 10.1158/0008-5472.BCD-19-0041.
- [11] 郑湧智, 郑浩, 陈再生, 等. 二代测序技术检测儿童急性淋巴细胞白血病的基因突变谱及其预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1): 19-25. PMID: 35231988. PMCID: PMC8980667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.005.
- [12] 陈燕, 祁闪闪, 丁丽丽, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者基因突变谱与预后相关性的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(1): 17-24. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.01.003.
- [13] Malinowska-Ozdowy K, Frech C, Schönegger A, et al. *KRAS* and *CREBBP* mutations: a relapse-linked malicious liaison in childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2015, 29(8): 1656-1667. PMID: 25917266. PMCID: PMC4530204. DOI: 10.1038/leu.2015.107.
- [14] Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 672-676. PMID: 25961940. DOI: 10.1038/ng.3301.
- [15] Inthal A, Zeitlhofer P, Zeginigg M, et al. *CREBBP* HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1797-1803. PMID: 22388726. PMCID: PMC4194312. DOI: 10.1038/leu.2012.60.
- [16] Tran TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 144-152. PMID: 33197607. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.013.
- [17] Lu SX, Abdel-Wahab O. Genetic drivers of vulnerability and resistance in relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40): 11071-11073. PMID: 27663730. PMCID: PMC5056046. DOI: 10.1073/pnas.1613836113.
- [18] Gao C, Liu SG, Lu WT, et al. Downregulating *CREBBP* inhibits proliferation and cell cycle progression and induces daunorubicin resistance in leukemia cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2905-2915. PMID: 32945392. PMCID: PMC7453649. DOI: 10.3892/mmr.2020.11347.
- [19] Li B, Brady SW, Ma X, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(1): 41-55. PMID: 31697823. PMCID: PMC6940198. DOI: 10.1182/blood.2019002220.
- [20] Gao C, Zhang RD, Liu SG, et al. Low *CREBBP* expression is associated with adverse long-term outcomes in paediatric acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(2): 150-159. PMID: 28452416. DOI: 10.1111/ejh.12897.
- [21] 李晓兰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的安全性及近期疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(4): 374-380. PMID: 37073842. PMCID: PMC10120344. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2210114.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)