

兒童癌症基因檢測

--以「急性白血病」與「神經母細胞瘤」
為例

檢驗醫學部主治醫師 楊永立

小兒部住院醫師 郭婕妏

兒童急性淋巴性白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是兒童最常見的惡性疾病，約占所有兒童癌症的 25%。由於其發生人數最多，即使整體治癒率隨著治療進步而持續提升，復發後的治療成效仍不理想，因此急性淋巴性白血病仍是 18 歲以下兒童癌症死亡個案數最多的疾病。兒童急性淋巴性白血病的標準治療以多階段化學治療為主，療程約需 2.5 至 3 年。

兒童急性淋巴性白血病的確立診斷需透過骨髓穿刺及免疫表現型分析，依細胞來源可分為 B 細胞急性

淋巴性白血病（B-ALL）與 T 細胞急性淋巴性白血病（T-ALL），其中 B-ALL 約占 85%，T-ALL 約占 15%。隨著分子生物技術的進展，超過 95% 的兒童 B-ALL 可被偵測出具臨床意義的染色體或基因異常，而 T-ALL 的基因變異則呈現較高的複雜性與異質性。

在兒童 B-ALL 中，染色體數目變異與特定染色體轉位事件與治療反應及預後密切相關。例如 hyperdiploidy（染色體數目大於 50）約占 20%，通常對化學治療反應良好，屬於預後佳的族群；相對地，hypodiploidy（染色體數目小於 44）雖僅占約 1%，卻與高度治療抗性及不良預後密切相關，往往需更積極的治療策略。此外，BCR::ABL1（費城染色體）及某些 Ph-like B-ALL（BCR::ABL1-like）等亞型，已證實可透過酪胺酸激酶抑制劑（TKI）等標靶藥物增強治療效果。

因此診斷這些基因變化對於臨床是極為重要，而在

兒童 B-ALL 中，ETV6::RUNX1 以及 hyperdiploidy 合計占比最高，大約可以到 40-45%。hyperdiploidy 可以用 DNA index 快速診斷，而 ETV6::RUNX1 可以使用 RT-PCR 來做診斷。DNA index 加上其他工具，也可以診斷 hypodiploidy。而 RT-PCR 也可以診斷其他常見且斷點較為固定的染色體轉位如 BCR::BAL1, TCF3::PBX1 等。用這些方式，約可以診斷 65-70% 的 B-ALL，其他則需要 RNA 定序來做進一步確認，經過這樣的流程，大約會只剩下小於 3% B-ALL 無法被診斷歸類。T-ALL 則較為複雜其詳細分型需要仰賴 RNA sequencing (RNA-seq)。

近年來，RNA-seq 與基因表現分型 (gene expression profiling) 的廣泛應用，使 ALL 的分子亞型分類更加精細，許多過去無法歸類的病例得以重新定義。以 DUX4- rearranged B-ALL 為例，該亞型在治療早期對常用化療藥物反應較差，常出現引導期後微量殘存疾病 (MRD1) 偏高的情形；然而其對後續 cyclophosphamide 反應良好，整體治療預

後並不差。若僅依治療早期 MRD 作為風險分類，可能會將此類病人錯誤歸類為高風險族群，導致治療過度。另外一型則為 BCR::ABL1 -like，此分型整體基因表現像 BCR::ABL1 急性淋巴性白血病，但是卻沒有 BCR::ABL1 染色體轉位，但有其他染色體轉位，預後較差，亦可能有標靶藥物可以使用，這型的診斷必須要 RNA-seq 才可以做到。

兒童急性淋巴性白血病的治療主要為化學治療，分為引導期、鞏固期與維持期，其中維持期通常包含 1 至 2 次再引導治療。引導期常用藥物包括 vincristine、prednisolone、L-asparaginase、cytarabine、mercaptopurine 及 cyclophosphamide 等；鞏固期則以高劑量 methotrexate 及 mercaptopurine 為主；維持期最重要的藥物為低劑量 methotrexate 與 mercaptopurine。值得一提的是，亞洲族群對 mercaptopurine 的耐受性較差，此現象已被證實與 NUDT15 藥物代謝基因多型性密切相關。本院

統計顯示，約 20% 病童為 heterozygous，其建議劑量約為基因正常者的 40%；約 1% 病童為 homozygous，其建議劑量僅為 5–10%。依據基因檢測結果調整劑量，可有效降低嚴重骨髓抑制等副作用的發生。

目前，微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 已成為兒童急性淋巴性白血病治療中風險分層與療程調整的重要指標。臺灣自 2013 年起即將 MRD 評估納入治療流程，分別於治療第 15 天及第 38–42 天進行骨髓檢驗。治療反應良好的病童可適度降低化學治療強度以減少毒性，而對藥物反應不佳者，則能及早調整為更積極的治療策略，例如異體造血幹細胞移植，以提升治療成功率。目前臨牀上多以多色流式細胞術進行 MRD 偵測，其靈敏度約為 10^{-4} ；近年國際間逐漸發展並採用以次世代定序 (NGS) 為基礎的高敏感度 MRD 檢測，可將偵測下限提升至 10^{-6} ，使臨床醫師得以更早發現微量復發並及時介入治療。

整體而言，兒童急性淋巴性白血病可說是目前臨牀上精準醫療應用最成熟的癌症之一。治療策略不僅依腫瘤分子特徵進行分類與風險評估，亦可根據病童的藥物代謝基因調整化學治療劑量，並透過 MRD 的動態監測即時修正治療強度。目前歐美國家兒童急性淋巴性白血病之五年無事件存活率 (EFS) 已達 90–95%，臺灣約為 80%，仍有進一步進步空間。未來若能持續導入 NGS-based 分型與高靈敏 MRD 檢測，將有助於提升高風險病童的整體存活率。

此外，部分兒童急性淋巴性白血病 與 germline 基因突變相關，例如 hypodiploidy 常與 germline TP53 突變有關，因此在確診 hypodiploidy 後，臨牀上會進一步安排病童接受胚系基因檢測；若確認帶有突變，則建議家屬接受基因諮詢與家族性癌症風險管理。在某些情況下，透過精準的基因診斷，不僅能改善病童的治療策略，也可能守護整個家庭的健康。

兒童急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) ，其個案數較少，但是和成人 AML 不同，其基因體的變化以染色體轉位為主，因而在檢驗方面必須單獨設計。最好的方式是 RNA-seq，才能將常見於兒童 AML 的染色體轉位如 NUP98-rearranged, GLIS-rearranged, UBTF-TDs 以及 KTM2A-rearranged 正確診斷出來，這些基因體會病人預後有極大的關係，大部分必須及早做幹細胞移植的準備，才能增加治癒率。

另一個基因檢測用於兒童癌症的例子是神經母細胞瘤。神經母細胞瘤是一種源自交感神經細胞、好發於幼兒的惡性實體腫瘤。神經母細胞瘤的診斷需結合臨床表現、影像學、病理及分子檢測結果。分期主要依據 INRG/INSS 系統，評估腫瘤範圍與轉移情形。MYCN 擴增及 11q deletion 與腫瘤侵襲性高、預後不良密切相關，是重要的風險分層指標。這些常見的基因變化可以使用 array 或是 MLPA

(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 來診斷；但一些更新的基因體變化如 TERT 轉位，傳統檢測方法往往難以完整偵測，仍需仰賴如 whole genome sequencing 等更高度的解析工具。相關檢測策略與分析流程仍有賴進一步的技術發展。本院可利用 MLPA 檢測 MYCN 擴增與 11q deletion，並可進一步執行骨髓微量殘存疾病（MRD）檢測，以輔助治療決策與預後評估。

總而言之，隨著基因體學技術的快速進展，基因檢測已成為兒童癌症診斷、風險分層與治療決策中不可或缺的一環。透過辨識關鍵基因異常與分子特徵，不僅能更精確預測疾病預後，也有助於選擇最適合的治療強度與標靶策略，降低不必要的治療毒性。未來，結合多體學分析與臨床資料的精準醫療模式，本院將持續推動兒童癌症朝向個人化、風險導向且療效最佳化的治療方向發展。