

巯嘌呤甲基转移酶基因多态性对成人急性淋巴细胞白血病6-MP 治疗个体化的意义

葛 健,夏瑞祥,杨明珍,夏海龙,王永庆,曾庆曙

摘要 目的 检测使用 6-巯基嘌呤(6-MP)维持治疗的成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者巯嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因型和酶活性,并应用至临床以指导 6-MP 维持治疗。方法 提取白细胞基因组 DNA,以 PCR 结合限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)等技术检测 TPMT 基因型;以高效液相色谱法(HPLC)检测 TPMT 酶活性,对使用 6-MP 和甲氨蝶呤(MTX)维持化疗的 69 例成人 ALL 患者,监测化疗药物的临床和血液学毒性。结果 69 例成人 ALL 患者中有 4 例酶活性较低的 TPMT* 1/* 3C 杂合子,未发现 TPMT* 2、TPMT* 3A、TPMT* 3B。成人 ALL 患者使用 6-MP 治疗后,TPMT 酶活性较治疗前上升。TPMT 突变型组与野生型组观察到的临床药物毒性反应相近,但前者维持治疗期间 6-MP 的使用量明显低于后者 [42.17 mg/(m²·d) 和 69.36 mg/(m²·d), $P < 0.01$]。结论 TPMT 基因多态性对 6-MP 治疗的药物毒性有实质性影响。成人 ALL 患者使用 6-MP 治疗前监测 TPMT 基因型和活性,有助于减少 6-MP 药物不良反应,实现临床治疗个体化。

关键词 巯嘌呤甲基转移酶;急性淋巴细胞白血病;6-巯嘌呤;基因多态性;维持治疗

中图分类号 R 733.71; R 979.1; R 394.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)05-0665-05

6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)是成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)维持治疗中广泛应用的巯嘌呤类药物,在体内经过代谢转变为巯嘌呤核苷酸(thioguanine nucleotides, TGNs),通过后者产生细胞毒作用;巯嘌呤甲基转移酶(thiopurine S-methyltransferase, TPMT)是一种通过催化 6-巯基嘌呤 S-甲基化、减少 TGNs 生成的胞质酶^[1]。TPMT 存在基因多态性,目前发现有 24

种和 TPMT 酶活性降低相关的突变型等位基因,最重要的 4 种 TPMT* 2、TPMT* 3A、TPMT* 3B、TPMT* 3C 涵盖了人群中 95% 的低及中等活性^[2]。中国汉族人也存在 TPMT 基因多态性,TPMT* 3C 是其最主要的突变型等位基因^[3]。TPMT 缺乏(或低活性)的儿童 ALL 患者因红细胞内 TGNs 浓度过高而对标准剂量 6-MP 不耐受^[4]。该研究旨在探讨汉族成人 ALL 患者进行 6-MP 治疗时的耐受性,以及在 6-MP 治疗前进行 TPMT 活性和基因型检测对化疗个体化的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 ALL 患者来自安徽医科大学第一附属医院血液内科,均为汉族,年龄均 > 18 岁,经细胞形态学、免疫学和细胞遗传学(MIC)分析明确诊断。初诊成人 ALL 患者以 DVP(或 IVP)方案诱导化疗,达完全缓解后,对于没有合适供者无法行造血干细胞移植的患者,予以强化治疗[方案 1:大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX) + VM26 与 VM26 + Ara-c + NVT 两者交替进行共 6 疗程;方案 2:HyperCVAD/MA 方案 6 疗程]。强化治疗间歇期及强化治疗后,予以标准剂量 6-MP 每日 75 mg/m² 和 MTX 每周 20 mg/m² 联合口服维持治疗。最初入选 90 例,最终在维持治疗期间接受试验观察的患者共 69 例(患者均知情同意,并坚持维持治疗至少 6 个月)。另有 12 例患者 6 个月内疾病复发,9 例患者选择脐血干细胞移植或其他治疗方案退出观察。

1.2 仪器与试剂 蛋白酶 K 购自德国 MERCK 公司;TaqDNA 聚合酶以及 dNTPs 购自上海华美生物工程公司;限制性内切酶 Acc I 购自大连宝生物公司;Mwo I 购自美国 NEB 公司;常用化学试剂均为国产分析纯级别;600E 高效液相色谱仪、2996 PAD 紫外检测器、Empower Pro 色谱数据工作站(美国 Waters 公司)。

1.3 DNA 提取和 TPMT 基因型检测 从肝素抗凝的成人 ALL 患者外周血分离单个核细胞,余红细胞裂解冻存,采用酚/氯仿抽提法提取成人 ALL 患

2013-12-20 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81200371);高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(新教师类联合,编号:20123420120011);安徽省自然科学基金(编号:1208085QH154、1308085MH157)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院血液内科,合肥 230022

作者简介:葛 健,男,博士,副主任医师;

夏瑞祥,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: xrx2041@163.com

者基因组 DNA。采用等位基因特异性 PCR (AS-PCR) 和 PCR 结合限制性片断长度多态性 (PCR-RFLP) 技术对接受试验观察的成人 ALL 患者 TPMT* 2 (G238C)、TPMT* 3A (G460A/A719G)、TPMT* 3B (G460A) 和 TPMT* 3C (A719G) 的等位基因频率进行分析,具体步骤参照之前的研究^[9]。

1.4 TPMT 活性检测 应用前期建立的 HPLC 方法^[9],检测成人 ALL 患者初次接受化疗前外周血红细胞中 TPMT 的活性。具体是将 6-MP 加入红细胞裂解液中,利用 S-腺苷-L-甲硫氨酸提供甲基,经过孵育,6-MP 转化为 6-甲基巯基嘌呤 (6-methylmercatopurine, 6-MeMP)。以高效液相色谱法 (HPLC) 检测 6-MeMP 生成量。TPMT 的活性 (U/ml PRBC) 用 37 °C 孵育时,每毫升红细胞每小时生成的 6-MeMP 量 (nmol) 来计算。为研究维持治疗前后 TPMT 活性的变化,随机选取 30 例患者,检测其治疗前与治疗开始后 (6-MP 维持治疗 2 周之后) 血红细胞中 TPMT 的活性。

1.5 维持治疗期间药物剂量调整方案及药物毒性观察指标

1.5.1 基因型指导 6-MP 起始用量 进行维持治疗的成人 ALL 患者以 TPMT 基因型指导 6-MP 起始用量,具体为:TPMT 野生型使用足量 (75 mg/m²) 起始,纯合子突变型使用 10% 起始量 (7.5 mg/m²),杂合子突变型使用 50% 起始量 (37.5 mg/m²)。

1.5.2 白细胞计数指导 6-MP 剂量调整 维持治疗在强化治疗间歇期及强化治疗后进行,治疗过程中 6-MP 用量参照白细胞、中性粒细胞计数调整。每 2 周检测 1 次血常规,以了解是否发生骨髓抑制,并予以调整 6-MP 剂量,保持白细胞计数 (total leukocyte count, TLC) 在 $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 范围,中性粒细胞绝对数 (absolute neutrophil count, ANC) 在 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/L$ 范围。强化治疗需等粒细胞计数恢复后进行。药物剂量调整方案如下:① 当外周血 TLC $< 2.0 \times 10^9/L$ (ANC $< 1.0 \times 10^9/L$),减少维持药物总量的 50%。② 当外周血 TLC $< 1.0 \times 10^9/L$ (ANC $< 0.5 \times 10^9/L$) 时,暂停维持治疗。等待 TLC/ANC 恢复正常时,再次给予 6-MP 治疗 (以总药量的 50%、75%、100% 的给药过程逐周递增),根据 TLC/ANC 调整 6-MP 至合适剂量。③ 如出现血小板 (PLT) $< 50 \times 10^9/L$ 、黏膜炎、发热或肝毒性 $\geq$ II 度等其他毒性反应时,予减量或暂停维持化疗。④ 足量使用 6-MP (75 mg/m²) 后,如 TLC $> 3.0 \times$

$10^9/L$,不予增量使用。⑤ 除非前述严重药物毒性导致维持治疗停止,MTX 剂量维持不变。

1.5.3 药物毒性观察指标 患者维持治疗过程中观察和记录以下指标进行分析:血常规 (TLC/ANC/Hb/PLT) 与生化指标 (肝、肾功能);药物毒副反应评价参考抗癌药物不良反应的 WHO 分度标准 (如黏膜炎、药物性发热、骨髓抑制等);TPMT 基因型;6-MP 和 MTX 药物剂量。其中,每位患者的 6-MP 处方剂量的均数被定义为治疗期间每平方米体表面积药物剂量的总和除以总的维持化疗的天数。随后,各组患者使用 6-MP 剂量的均数得以计算。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;两种基因型之间的定性资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 成人 ALL 患者 TPMT 基因型 对接受观察的 69 例成人 ALL 患者进行 TPMT* 1 (野生型)、TPMT* 2、TPMT* 3 (A-C) 检测,共检测到 TPMT* 3C 突变型 (A719G) 杂合子 (TPMT* 1/* 3C) 4 例 (图 1 所示扩增产物长 373 bp,被 Acc I 酶切后得到 373、283、90 bp 3 个片段),余 65 例为野生型纯合子 (TPMT* 1/* 1),未发现 TPMT* 3C 纯合子 (TPMT* 3C/* 3C)、TPMT* 2、TPMT* 3A 和 TPMT* 3B。

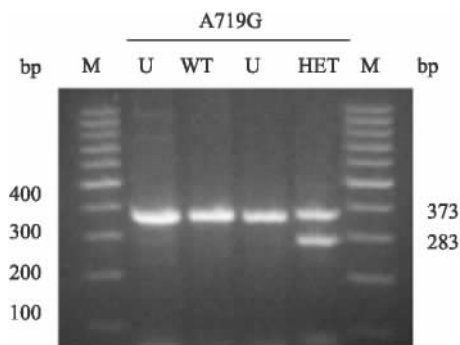


图 1 TPMT* 3C 突变型杂合子电泳分析结果

M:Marker;U:未酶切 PCR 产物;WT:野生型纯合子;HET:突变型杂合子

2.2 成人 ALL 患者初次诊断时 TPMT 活性 4 例 TPMT* 3C 杂合子 (TPMT* 1/* 3C) ALL 患者 TPMT 平均酶活性为 (7.25 ± 1.22) U/ml PRBC,而 65 例野生型 TPMT 基因纯合子 (TPMT* 1/* 1) ALL 患者平均活性为 (13.40 ± 2.57) U/ml PRBC。TPMT* 1/* 3C 成人 ALL 患者 TPMT 平均酶活性低于

TPMT* 1/*1 患者($P < 0.01$)。见图 2。

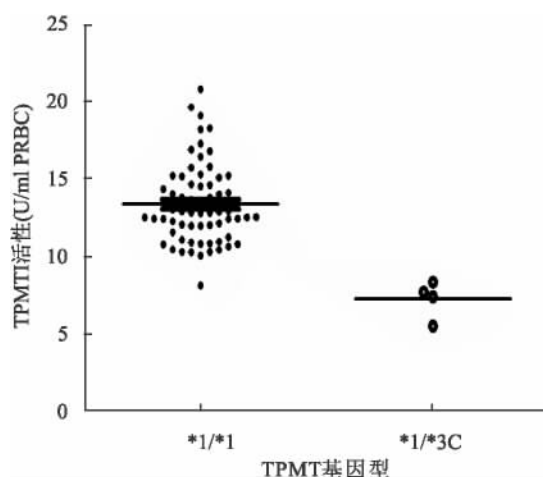


图2 不同基因型 ALL 患者 TPMT 活性

2.3 成人 ALL 患者 6-MP 维持治疗前后 TPMT 活性变化 随机抽取的 30 例成人 ALL 患者未治疗前(初次诊断) TPMT 平均活性为(13.59 ± 2.56) U/ml PRBC;服用 6-MP 等药物维持治疗开始后 2 周 TPMT 平均活性为(16.81 ± 3.19) U/ml PRBC。成人 ALL 患者使用 6-MP 维持治疗后 TPMT 平均酶活性高于治疗前($P < 0.01$)。

2.4 维持治疗中 6-MP 剂量个体化调整及毒性观察 对 TPMT* 3C 杂合子组的 4 例成人 ALL 患者,仅给予 50% 剂量 6-MP 起始维持治疗 2 周后,均出现不同程度骨髓抑制(发生率 100%,表现为外周血 TLC、ANC 减少)。其中 1 例发生粒细胞缺乏合并肺部感染,减量至停用 6-MP。血象恢复后再次按药物剂量调整方案先使用 50% 剂量 6-MP 治疗,仍因迅速发生严重血液学毒性无法耐受停药,后经调整仅能耐受 20% 剂量 6-MP 维持治疗;余 3 例患者可耐受 50% 剂量 6-MP,按药物调整方案加量至 100% 量 6-MP 治疗,但均因血液学毒性无法耐受 100% 量,再次减至 50% 剂量维持治疗。65 例使用 100% 量 6-MP 起始维持治疗的 TPMT* 1 纯合子组 ALL 患者中,20 例出现骨髓抑制(发生率 30.8%),其中有 7 例无法耐受足量 6-MP 治疗,根据白细胞计数调整为 50% 量后长期维持治疗。两组患者能够耐受 100% 足量 6-MP 化疗的人数有明显差异($P < 0.01$),见表 1。治疗中 MTX 始终予以足量。两组患者维持治疗中 TLC 及 ANC 均数无明显差异($P > 0.05$),见表 1。两组 TLC 及 ANC 平均数均高于方案设计时的骨髓抑制目标 维持 TLC 在($2.0 \sim 3.0$)

$\times 10^9/L$;ANC 在($1.0 \sim 1.5$) $\times 10^9/L$]。但 TPMT* 3C 杂合子组患者 6-MP 维持治疗平均剂量 [42.17 ± 5.92 mg/($m^2 \cdot d$)] 明显低于 TPMT* 1 纯合子组 [69.36 ± 10.57 mg/($m^2 \cdot d$)] ($P < 0.01$),见表 1。

对两组患者维持治疗期间的其它常见化疗药物毒副反应(如感染、肝损、药物性发热、黏膜炎、呕吐及腹泻等)发生率进行观察,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 成人 ALL 患者维持治疗中临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	TPMT 基因型		P 值
	* 1/* 3C (n=4)	* 1/* 1 (n=65)	
性别(男/女)	2/2	36/29	0.758
年龄(岁)	34.0 ± 19.1	30.3 ± 13.2	0.594
足量 6-MP 化疗例数	0	58	<0.010
TLC 均数($\times 10^9/L$)	3.20 ± 0.18	3.32 ± 0.47	0.597
ANC 均数($\times 10^9/L$)	1.68 ± 0.27	1.77 ± 0.37	0.627
6-MP 剂量 [mg/($m^2 \cdot d$)]	42.17 ± 5.92	69.36 ± 10.57	<0.010
感染 ≥ 2 级(n)	1	4	0.265
肝损伤 ≥ 2 级(n)	1	8	0.436
药物性发热(n)	0	2	1.000
黏膜炎(n)	1	7	0.396
呕吐(n)	1	6	0.355
腹泻(n)	0	5	1.000

3 讨论

6-MP 和硫唑嘌呤等巯嘌呤类药物一直用于治疗 ALL、自身免疫性疾病和器官移植受者。6-MP 和硫唑嘌呤均为无活性的药物前体,须在体内代谢为 TGNs,以发挥细胞毒性。6-MP 的另一重要代谢途径是由 TPMT 催化的甲基化反应合成无活性的 6-MeMP,这一途径减少了 TGNs 的合成^[9]。TPMT 存在遗传多态性,至少发现 24 种突变型等位基因和 TPMT 酶活性降低相关^[2-3]。个体如存在 2 个突变型等位基因会出现 TPMT 酶活性缺失,人群中约 10% 因存在一种突变型杂合子而导致 TPMT 酶活性降低^[9]。研究^[9]显示 TPMT 缺失的患者服用标准剂量 6-MP 后,因为生成过多 TGNs 导致严重的血液学毒性,这些患者仅需使用 6-MP 标准剂量的 1/10 进行治疗。

对于中等 TPMT 酶活性的突变型杂合子患者,使用 6-MP 维持治疗是否需要调整起始药物剂量,之前尚无研究论证。本研究和之前的研究^[9]显示中国健康汉族人也存在 TPMT 基因多态性,TPMT*

3C 杂合子突变 (TPMT* 1/* 3C) 是中国健康汉族人和成人 ALL 患者最主要的突变型等位基因。本研究显示 TPMT* 1/* 3C 成人 ALL 患者 TPMT 酶活性低于 TPMT* 1/* 1, 提示 TPMT* 1/* 3C 患者酶活性和基因型具有相关性。TPMT* 1/* 3C 组患者在使用了 50% 起始量 6-MP 作为起始维持化疗量后, 仍出现明显骨髓抑制。且 TPMT* 1/* 3C 组能够耐受的 6-MP 维持治疗平均剂量明显低于 TPMT* 1/* 1 组, 这提示杂合子成人 ALL 患者较野生型更不耐受 6-MP 毒性而难以完成标准剂量化疗。这与 Vannaprasaht et al^[1] 的研究一致, 该研究报道 TPMT* 1/* 3C 杂合子突变型的肾移植患者, 使用硫唑嘌呤治疗导致骨髓抑制的风险明显高于野生型患者。本研究显示, 成人 ALL 患者在开始 6-MP 维持治疗前均需检测 TPMT 基因型, 根据基因型调整 6-MP 起始用药剂量会减少临床治疗过程中药物毒副反应。

本研究中, 6-MP 后续维持治疗剂量是根据血常规检测中 TLC/ANC 数据进行调整, 期望达到轻度骨髓抑制。最终两组 TLC 及 ANC 平均数均高于方案设计时的骨髓抑制目标, 可能因为临床医师在维持治疗门诊给药中尽力避免粒细胞严重减少和感染。两组患者治疗过程中 TLC/ANC 平均数相近, 这解释了两组患者 (除初始血液学毒性外) 其他化疗药物毒副反应发生率相近的原因, 也使得可以比较两组对于 6-MP 用量的耐受性。TPMT* 1/* 3C 组能够耐受的 6-MP 平均剂量 [2.17 mg/(m² · d)] 远远低于 TPMT* 1/* 1 组 [9.36 mg/(m² · d)], $P < 0.01$, 提示杂合子突变组使用较低的药物剂量也可达到野生型组骨髓抑制程度, 也印证了药物基因组学研究和应用在现代化疗中的意义。

Fakhoury et al^[2] 发现, 儿童 ALL 患者 TPMT 酶活性在维持治疗开始后较治疗前明显上升。本研究显示, 成人 ALL 患者 TPMT 酶活性在初次诊断时与基因型存在相关性, 而在 6-MP 维持治疗后较前上升。Lennard et al^[3] 研究认为 ALL 患者经过诱导缓解化疗后的造血恢复过程, 造血生成更多相对“年轻”的红细胞; 后者 TPMT 酶活性比“成熟”的红细胞高。患者在化疗过程中的输血治疗也会对 TPMT 活性有影响。而 Wennerstrand et al^[4] 的研究认为, 大剂量的 MTX 通过蛋白结合过程, 会使 TPMT 酶活性短期内迅速降低。正因为 TPMT 活性

在 6-MP 治疗前后会发生变化, 应以治疗前 TPMT 酶活性结果判断 6-MP 可能的不良反应。

与检测患者 TPMT 基因型比较, 酶活性的检测过程复杂, 花费较大, 且酶活性易受多种因素干扰发生变化。在本研究中, ALL 患者初次诊断时简单的基因型检测能够可靠的预知酶活性。因此, 对于成人 ALL 患者使用 6-MP 维持治疗, 推荐以初次治疗前的基因型结果制定起始 6-MP 治疗的用量, 结合 6-MP 治疗后药物毒性监测结果调整后续用量, 以期达到治疗用药个体化。

参考文献

- [1] Relling M V, Gardner E E, Sandborn W J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3):387-91.
- [2] Albayrak M, Konyssova U, Kaya Z, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5):1155-9.
- [3] 葛健, 夏瑞祥, 卜丽佳, 等. 成人急性淋巴细胞白血病硫唑嘌呤甲基转移酶基因多态性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(2):185-8.
- [4] 葛健, 夏瑞祥, 曾庆曙, 等. 高效液相色谱法测定急性淋巴细胞白血病患者硫唑嘌呤甲基转移酶活性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(5):520-2.
- [5] Adam de Beaumais T, Fakhoury M, Medard Y, et al. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4):575-84.
- [6] Vannaprasaht S, Angsuthum S, Avihingsanon Y, et al. Impact of the heterozygous TPMT* 1/* 3C genotype on azathioprine-induced myelosuppression in kidney transplant recipients in Thailand [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(7):1524-33.
- [7] Fakhoury M, Andreu-Gallien J, Mahr A, et al. Should TPMT genotype and activity be used to monitor 6-mercaptopurine treatment in children with acute lymphoblastic leukaemia? [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(6):633-9.
- [8] Lennard L, Cartwright C S, Wade R, et al. Thiopurine methyltransferase genotype-phenotype discordance and thiopurine active metabolite formation in childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(1):125-36.
- [9] Wennerstrand P, Mårtensson L G, Söderhäll S, et al. Methotrexate binds to recombinant thiopurine S-methyltransferase and inhibits its enzyme activity after high-dose infusions in childhood leukaemia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(9):1641-9.

纳米传感器对卵巢癌患者呼气的分析研究

张伟^{1*}, 石大友^{1*}, 陶丽², 花庆岭¹, 杜瀛瀛¹, 张静³, 庄亚丽³, 刘虎¹

摘要 目的 探讨利用纳米传感器(亦称纳米鼻)气体识别技术筛查卵巢癌(OC)的可行性。方法 收集48例OC患者和48例健康对照者的呼气标本,利用纳米传感器对以上两组受试者呼气标本进行气体指纹图谱的分析,通过判别因子分析(DFA)模式进行鉴别区分。结果 OC患者和健康对照者之间达到良好的区分(89%的准确度);早期OC患者与健康对照者之间达到75%的准确度。结论 纳米传感器呼

气分析技术作为一种非侵入性的筛查方法,对于OC的早期诊断具有潜在的应用价值。

关键词 卵巢癌;气体指纹图谱;纳米传感器

中图分类号 R 737.31

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)05-0669-04

2014-02-25 接收

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 肿瘤内科、² 妇产科,合肥 230022

³安徽医科大学妇幼保健临床学院(合肥市妇幼保健院)产科,合肥 230061

作者简介: 张伟,男,硕士研究生;

刘虎,男,博士,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:drliuhu@gmail.com

* 对本文具有同等贡献

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,因其发病隐匿以及缺乏有效的筛查工具,其病死率居妇科恶性肿瘤之首^[1]。目前常规的OC肿瘤指标CA12-5以及超声、CT等辅助检查往往因为缺乏特异性、价格昂贵等不适合肿瘤的早期筛查。人体呼出的气体中含有200多种挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)。呼气分析通过分析人体呼气成分及含量的改变,从而反映出人体内病理生理的改变^[2],具有安全、快捷和无创等优点,已被应用于疾病的辅助诊断。本课题

Significance of TPMT gene polymorphism for individualizing 6-MP chemotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia

Ge Jian, Xia Ruixiang, Yang Mingzhen, et al

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To observe thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype and phenotype in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who had been given maintenance treatment with 6-mercaptopurine (6-MP) and to assess their clinical management for individualizing 6-MP chemotherapy. **Methods** Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique was used to determine the TPMT genotype. TPMT activity was quantitated by reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) assay. Clinical and hematological toxicities were detected during the first 6 months of maintenance therapy with oral 6-MP and methotrexate (MTX) in the 69 adults with ALL. **Results** The heterozygous TPMT* 1/* 3C genotype with low activity was found in 4 of the 69 adults with ALL; TPMT* 2, TPMT* 3A and TPMT* 3B were not. We found a higher TPMT activity during maintenance treatment with 6-MP than at diagnosis. The median 6-mercaptopurine dose administered during the maintenance therapy was lower among patients with heterozygous TPMT alleles versus the rest [2.17 mg/(m²·d) and 69.36 mg/(m²·d), $P < 0.01$], though the clinical toxicities were similar in both groups. **Conclusion** TPMT gene polymorphism has a substantial impact on mercaptopurine toxicity. Identification of TPMT genotype and activity appears to be important in making the ALL treatment less toxic and individualizing 6-MP chemotherapy.

Key words thiopurine methyltransferase; acute lymphocytic leukemia; 6-mercaptopurine; genetic polymorphism; maintenance treatment