

伴t(5;12)(q33;p13)髓系肿瘤四例报告 并文献复习

寇林冰 潘金兰 仇惠英 陈苏宁 岑建农 张俊
白淑潇 吴春晓 吴亚芳 公艳蕾 沈娟

【摘要】 目的 分析伴有t(5;12)/ETV6-PDGFR β 异常髓系肿瘤的临床和实验室特点。方法 采用骨髓细胞短期培养法制备染色体标本,R显带技术进行染色体核型分析;采用PDGFR β 双色断裂重排探针和荧光原位杂交(FISH)技术检测该基因重排;应用多重RT-PCR技术检测ETV6-PDGFR β 融合基因,并对其中1例PCR产物进行测序分析;应用流式细胞术进行免疫分型分析;4例患者均接受伊马替尼治疗,随访治疗结果和生存期。结果 4例患者中3例为骨髓增殖性肿瘤(MPN),1例为急性髓系白血病(AML)-M₂。核型分析3例t(5;12)(q33;p13)为原发性异常,1例t(5;12)(q33;p13)为继发性异常,并经FISH证实为PDGFR β 基因重排;多重RT-PCR检测结果显示ETV6-PDGFR β 融合基因阳性,BCR-ABL融合基因阴性;免疫分型结果显示4例患者骨髓标本均有CD13、CD33和CD34表达;伊马替尼治疗后,其中2例患者获分子学缓解,1例获血液学和完全细胞遗传学缓解,1例在伊马替尼治疗后,ETV6-PDGFR β 融合基因短暂转阴,由于与AML相关的原发性异常的存在,使得病情迅速恶化、死亡。结论 伴t(5;12)/ETV6-PDGFR β 髓系肿瘤较少见,具有独特的临床和实验室特点。t(5;12)在MPN中多为原发性异常,患者伊马替尼治疗效果颇佳,预后良好,而在AML中可能多为继发性异常,预后尚不明确。FISH技术是检测PDGFR β 基因重排的可靠手段。

【关键词】 融合基因,ETV6-PDGFR β ; 肿瘤,髓系; 易位,遗传; 伊马替尼

基金项目:国家自然科学基金(81100332)

The study of 4 cases of myeloid neoplasm with t(5;12)(q33;p13) and the literatures review Kou Linbing, Pan Jinlan, Qiu Huiying, Chen Suning, Cen Jiannong, Zhang Jun, Bai Shuxiao, Wu Chunxiao, Wu Yafang, Gong Yanlei, Shen Juan. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Pan Jinlan. Email: jinlanpan@aliyun.com

【Abstract】 Objective To report clinical and laboratory features of 4 cases of myeloid neoplasm with t(5;12)(q33;p13). **Methods** Cytogenetic examination of bone marrow cells obtained from patients was performed by 24 h culture method. R banding technical was used for karyotype analysis. PDGFR β gene rearrangement was detected by FISH using dual color break apart PDGFR β probe. ETV6-PDGFR β fusion genes were detected by multiple-reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Direct sequencing analysis was performed on the PCR products in case 1. Immunophenotype analysis was carried out by flow cytometry. Four cases were treated with imatinib (IM) and followed up. **Results** The diagnoses included 3 MPN and 1 AML-M₂. The t(5;12)(q33;p13) was a primary abnormality in 3 cases of MPN and a secondary abnormality in 1 case of AML-M₂. PDGFR β gene rearrangement and ETV6-PDGFR β fusion genes were detected by FISH and multiple- RT- PCR in 4 cases, respectively. The immunophenotypical analysis of leukemia cells showed positive for CD13, CD33 and CD34. Two cases obtained MMR after the treatment of IM, one case complete hematologic and complete cytogenetic response. ETV6-PDGFR β was negative detected by multiple- RT- PCR after the treatment of IM, but relapsed and died soon in case 4. **Conclusions** The t(5;12) myeloid neoplasm was a subtype with unique features. The t(5;12) maybe a primary chromosome abnormality in MPN and a secondary in AML. MPN

with t(5;12) could benefit from IM, but not for AML. Dual-FISH was a reliable tool for detecting PDGFR β rearrangement.

【Key words】 Fusion gene, ETV6- PDGFR β ; Neoplasm, myeloid; Translocation, genetic; Imatinib

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81100332)

涉及染色体 5q33 和 12p13 的易位即 t(5;12)(q33;p13) 已成为髓系肿瘤中的一种特异性异常。易位导致位于 5q33 的 PDGFR β (platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFR β) 基因与位于 12p13 的 ETV6 (ets-related transcription factor 6, ETV6) 基因发生融合, 形成融合基因, 该融合基因在疾病的发生及发展中起着重要作用^[1]。目前文献仅有 50 余例伴有该异常的病例报道, 且大多为骨髓增殖性肿瘤 (MPN), 包括骨髓异常增生综合征 (MDS)、非典型慢性髓性白血病 (aCML)、慢性粒-单核细胞白血病 (CMML) 及嗜酸粒细胞增多症 (HES) 等^[2]。少数见于急性髓系白血病 (AML)^[3-4]。伴有该异常的髓系肿瘤患者具有独特的临床和生物学特征。2008 年 WHO 分型将髓系肿瘤中伴有 PDGFR β 、PDGFR α 及 FGFR1 重排且嗜酸粒细胞增多者单独作为一个亚型^[5]。我们自 2012 年以来共诊治 4 例伴 t(5;12) 染色体异常的病例, 应用 PDGFR β 双色断裂点重排探针对其进行了 FISH、RT-PCR 等检测, 并对其临床和实验室资料进行了总结, 现报道如下。

病例与方法

1. 病例: 4 例患者均为 2012 年 1 月至 2015 年 6 月我院门诊或住院的患者。其中男 3 例, 女 1 例, 中位年龄 52 (17~63) 岁。按照 2008 年 WHO 关于髓系肿瘤诊疗标准^[5] 及文献^[6] 标准 3 例被确诊为 MPN (例 1~3), 1 例为 AML-M₂ (例 4)。生存期指从疾病确诊至死亡或末次随访日期, 随访截至日期为 2015 年 7 月 1 日。

2. 染色体核型分析: 应用骨髓细胞直接法或

24 h 培养法, 按常规制备染色体, R 显带技术进行核型分析, 并根据《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN) (2013)》进行核型异常描述, 每例至少分析 10 个中期细胞。每例患者病程中均进行了多次核型分析。

3. 免疫分型: 应用流式细胞仪间接免疫荧光法和一组单抗检测肿瘤细胞的表面抗原。判断标准为胞质抗原 $\geq 10\%$ 为阳性, 细胞膜表面抗原 $\geq 20\%$ 为阳性。

4. 双色 FISH: PDGFR β 断裂重排探针购自美国 Abbott Vysis 公司, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。FISH 操作步骤参照说明书进行。用 Olympus BX60 荧光显微镜在 DAPI/FITC/Texas Red 三色滤光镜激发下观察间期和中期细胞荧光杂交信号: 两黄色荧光信号者为 PDGFR β 断裂重排阴性细胞, 一红一绿一黄色荧光信号者为 PDGFR β 断裂重排阳性细胞, 每例至少分析 300 个间期细胞 (不计重叠细胞), 计算阳性细胞的比率。应用 VideoTest FISH2.0 图像分析系统进行图像采集并保存。

5. RT-PCR 及测序: 4 例患者均进行扩增 45 种常见白血病融合基因的多重巢式 PCR 检测, 并对例 1 的扩增产物进行了测序分析。

结 果

1. 临床和血液学特点: 4 例患者均具有完整的临床和血液学资料, 详见表 1。例 1~3 均诊断为 MPN, 例 4 为 AML-M₂。初诊时中位 WBC 为 40.0 (30.2~68.6) $\times 10^9/\text{L}$, PLT 118 (56~195) $\times 10^9/\text{L}$, HGB 131 (73~136) g/L。外周血分类显示例 1、例 2 嗜酸粒细胞及单核细胞均明显增高; 例 3 嗜酸粒细胞和单

表 1 4 例伴 t(5;12) 髓系肿瘤患者初诊时外周血检测结果

例号	性别	年龄 (岁)	HGB (g/L)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	嗜酸粒细胞		嗜碱粒细胞		单核细胞		PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	原始细胞 (%)
						绝对计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	比例 (%)	绝对计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	比例 (%)	绝对计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	比例 (%)		
1	男	55	120	40.0	25.83	3.21	2.5	0.04	0	1.63	1.5	195	1.0
2	男	17	131	68.6	59.24	3.84	5.5	0.00	0.5	1.85	0	118	1.0
3	男	63	97	30.2	22.84	3.52	7.0	0.12	0	1.82	0.5	59	2.0
4	女	52	80	62.3	27.29	4.47	3.0	0.20	0	14.52	2.0	74	25.0

核细胞比例明显增高,嗜碱粒细胞比例轻度增高;例4单核细胞比例明显增高,嗜碱粒细胞轻度增高。骨髓细胞形态学结果显示仅例4原始细胞比例较高,为25%;4例患者骨髓细胞中嗜酸粒细胞比例均较高,例3同时伴有较高比例嗜碱粒细胞。3例MPN患者入院查体均未见明显阳性体征。例4(M₂)查体全身可见散在瘀斑,胸骨压痛阳性,脾脏B超示脾肿大。

2. 染色体核型分析:4例患者的染色体核型结果见表2。3例MPN患者初诊时均为单纯t(5;12)(q33;p13)异常(图1),例4初诊时原发性核型异常为t(7;11)(p15;p15),仅2个细胞同时伴有继发性t(5;12)(q33;p13)。例1在治疗1、3个月及截至随访

结束时复查均为正常核型;例2、例3治疗1、3个月时核型分析均未见异常;例4治疗1个月时核型分析显示仅有46,XX,t(7;11)(p15;p15),t(5;12)异常克隆消失,病情复发时则两种异常又同时出现。

3. 免疫分型:4例患者均有CD34、CD13及CD33表达,结果见表2。例4在病程中进行了多次白血病微小残留病(MRD)检测,结果均在10⁻³及以上水平。

4. 双色FISH:4例患者FISH检测证实均为PDGFRβ重排阳性,例1~3阳性比例均大于90%,例4阳性比例为28%(表2)。图2为例1的PDGFRβ重排FISH检测结果。

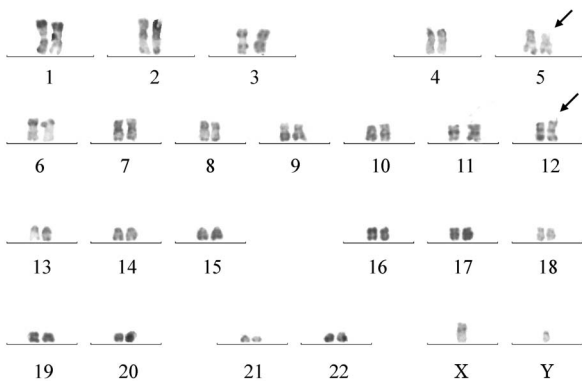


图1 例1骨髓细胞R显带核型:t(5;12)(q33;p13)(箭头所示)

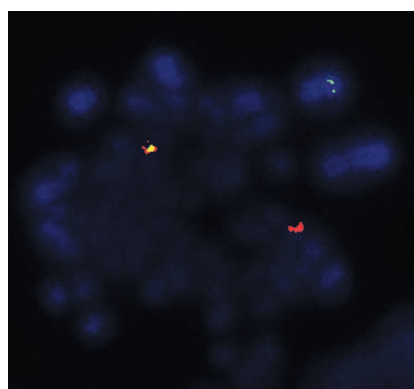


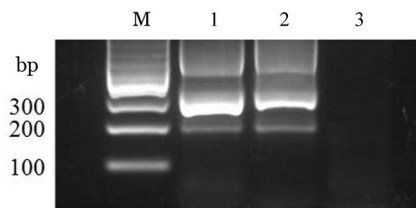
图2 例1骨髓细胞FISH结果
黄色荧光信号表明PDGFRβ重排阴性,一红一绿色荧光信号表明PDGFRβ重排阳性

表2 4例伴t(5;12)髓系肿瘤患者细胞遗传学、分子生物学、免疫表型检测结果及治疗反应

例号	核型	FISH	RT-PCR	免疫表型	治疗	最好反应	随访时间(月)
1	初诊:46,XY,t(5;12)(q33;p13)[10] 3个月:46,XY[20]	95%	初诊:ETV6-PDGFRβ(+) 3个月:ETV6-PDGFRβ(-)	CD34、CD13、 CD33	IM	MMR	37
2	初诊:46,XY,t(5;12)(q33;p13)[5]/46,XY[1] 3个月:46,XY[20]	96%	初诊:ETV6-PDGFRβ(+) 3个月:ETV6-PDGFRβ(+)	CD34、CD13、 CD33	IM	CCyR	3
3	初诊:46,XY,t(5;12)(q33;p13)[10] 3个月:46,XY[20]	95%	初诊:ETV6-PDGFRβ(+) 3个月:ETV6-PDGFRβ(-)	CD34、CD13、 CD33	IM	MMR	3
4	初诊:46,XX,t(7;11)(p15;p15)[4]/46,idem, t(5;12)(q33;p13)[1] 1个月:46,XX,t(7;11)(p15;p15)[8]/46,XX[2] 1.5个月:46,XX,t(7;11)[7]/46,idem,t(5;12) [1]/46,XX[2]	28%	初诊:ETV6-PDGFRβ(+) NUP98-HOXA9(+) EVI1 拷贝数为:9 391 拷贝/ 10 000abl 拷贝 1个月:ETV6-PDGFRβ(-) NUP98-HOXA9(+) CD33 EVI1 拷贝数为:4 266 拷贝/ 10 000abl 拷贝 1.5个月:ETV6-PDGFRβ(+) NUP98-HOXA9(+)	CD34、CD13、 CD33	IM	a	4(确诊后)

注:IM:伊马替尼;MMR:主要分子生物学缓解;CCyR:完全细胞遗传学缓解;a:患者行IAC(伊达比星、阿糖胞苷、克拉屈滨)方案化疗后予IM治疗,复查核型t(5;12)克隆消失,病情复发时又复现。FISH结果为PDGFRβ重排阳性细胞比例

5. RT-PCR及测序:4例初诊时均检测到300 bp左右ETV6-PDGFR β 特异性条带,BCR-ABL融合基因阴性。图3为例1的PCR产物电泳图。例1的PCR产物测序分析结果证实确为ETV6-PDGFR β 融合基因(图4)。例1和例3在治疗3个月后PCR检测ETV6-PDGFR β 融合基因均为阴性;例2治疗3个月后PCR检测ETV6-PDGFR β 转录本仍为阳性;例4初诊时除了ETV6-PDGFR β 融合基因阳性外,还同时检测到NUP98-HOXA9和EVI1转录本(拷贝数:9 391拷贝/10 000abl拷贝),治疗1个月后ETV6-PDGFR β 融合基因转阴,NUP98-HOXA9融合基因仍阳性,EVI1拷贝数降至4 266拷贝/10 000abl拷贝。2周后病情复发,ETV6-PDGFR β 、NUP98-HOXA9融合基因均为阳性。



M: Marker; 1、2: 例1; 3: 对照

图3 例1骨髓细胞RT-PCR扩增得到特异性条带

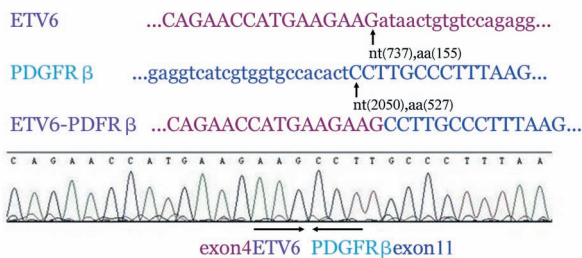


图4 例1骨髓细胞ETV6-PDGFR β 融合基因测序图

6. 治疗经过及转归:例1明确诊断后给予羟基脲并400 mg/d伊马替尼治疗,3个月后获得骨髓细胞形态学、细胞遗传学和分子生物学完全缓解(CR),改为200 mg/d伊马替尼维持治疗,目前患者仍处于CR状态,随访时间为37个月;例2诊断后给予伊马替尼200 mg/d治疗,1周后血常规恢复正常,1个月后获得骨髓细胞形态学和细胞遗传学CR,但PCR仍检测到ETV6-PDGFR β 转录本,至目前随访时间为3个月;例3诊断后给予沙利度胺联合十一酸睾酮治疗,效果欠佳,后予伊马替尼400 mg/d治疗,2周后患者血常规恢复至正常,3个月后获得骨髓细胞形态学、细胞遗传学和分子生物学CR,至目前随访时间为3个月。例4予IAC(伊达比星

8 mg·m⁻²·d⁻¹第1~3天;阿糖胞苷100 mg·m⁻²·d⁻¹第1~7天;克拉屈滨5 mg·m⁻²·d⁻¹第1~5天)方案化疗1个疗程后达CR,后予伊马替尼400 mg/d治疗。1周后,骨髓抑制明显即停用,同时发现患者MRD水平较高,继续予伊马替尼200 mg/d治疗,1周后行染色体核型分析显示,仅有t(7;11)(p15;p15)异常而未见t(5;12)异常克隆存在,同时PCR检测ETV6-PDGFR β 融合基因阴性。但2周后,患者骨髓原幼细胞占25%,ETV6-PDGFR β 及NUP98-HOXA9融合基因均阳性,提示白血病复发,予CAG(阿克拉霉素20 mg/d第1、3天;阿糖胞苷20 mg·m⁻²·d⁻¹第1~14天;G-CSF 300 μg/d第1~14天)方案化疗,再次获得CR。2个月后再次复发,即予MA(米托蒽醌8 mg·m⁻²·d⁻¹第1~3天;阿糖胞苷100 mg·m⁻²·d⁻¹第1~7天)方案化疗,未缓解,不久后死亡,总生存期为4个月。

讨论

1987年,Keene等^[7]首次报道t(5;12)(q33;p13)异常与伴有嗜酸粒细胞增高的慢性髓性白血病样疾病有特异相关性,并认为该类血液病有着中性粒细胞和嗜酸粒细胞增加,部分病例同时伴有单核细胞增加等共同特征。1994年Golub等^[8]首次克隆出该易位形成的ETV6-PDGFR β 融合基因。PDGFR β 基因编码酪氨酸激酶受体,在机体损伤修复及相关信号通路传导中发挥重要作用^[9]。ETV6基因编码的ets相关转录因子6在骨髓造血过程中发挥重要作用^[10]。两个基因融合形成的融合基因编码的融合蛋白使得PDGFR β 酪氨酸激酶受体持续活化,从而导致细胞大量增殖^[11]。

因为该异常发生率较低,所以目前为止,对该类疾病的特征尚缺乏全面而深入的认识。2002年Joanna等^[12]回顾了文献报道的34例t(5;12)(q33;p13)/ETV6-PDGFR β 病例,发现其中30例为MPN,2例为MDS,2例为AML,不过t(5;12)异常均在AML复发时发生。9例外周血未见嗜酸和嗜碱粒细胞增加,12例有单核细胞增加,19例有脾肿大,少数有肝脏肿大。另一个显著特征是,32例为男性患者,仅2例为女性患者,作者推测了出现该现象可能的机制:①PDGFR β 基因断裂形成t(5;12)时可能存在一种男性特异性机制;②女性特异性免疫反应阻止细胞表达ETV6-PDGFR β 融合基因;③女性激素通过一种途径阻止ETV6-PDGFR β 阳性克隆的扩增;④该类疾病的发生要求ETV6-PDGFR β 和某些

未知的X连锁基因的共同表达。2006年Han等^[13]也报道了5例t(5;12)(q33;p13)/ETV6-PDGFRβ MPN病例,均为男性患者,这些患者就诊时无特异性症状,血常规显示白细胞升高且中性粒细胞增生,部分病例未见嗜酸性、嗜碱粒细胞和单核细胞增加,体格检查显示中等程度的肝、脾肿大。因为5例患者的t(5;12)(q33;p13)均出现在疾病慢性期,故他们认为该异常与疾病慢性期特异相关。

本组4例患者均由细胞遗传学检测发现为t(5;12)(q33;p13),并由FISH和RT-PCR证实ETV6-PDGFRβ融合基因阳性。其中3例为男性,1例为女性。4例患者均有白细胞增高,外周血中均有单核细胞增高,其中2例同时有嗜酸、嗜碱粒细胞增高,另2例仅伴有嗜酸粒细胞比例增高。仅例1与例4初诊时存在脾肿大。这些特点与文献报道基本相符。本组3例MPN中,t(5;12)均为其唯一和原发性异常克隆,例4为AML-M₂,从核型可以看出,t(5;12)为继发性克隆,结合以上文献我们发现,似乎在MPN中t(5;12)多为原发性克隆,而在AML中,则多为继发性克隆。另外,尚有报道显示继发于AML-M₃的治疗相关性MPN中,也可出现t(5;12)/ETV6-PDGFRβ异常,同样有白细胞增高,中性粒细胞、嗜酸、嗜碱粒细胞和单核细胞增加等特征^[14]。

在伊马替尼时代到来之前,羟基脲和干扰素为该疾病的主要治疗药物,但疗效不佳,多数患者于不同时间进入加速期转化为急性白血病^[15],Steer等^[12]报道的一组疾病中,2年生存率为47%,中位总生存期为20个月。随着酪氨酸激酶抑制剂的问世,人们发现伊马替尼可抑制包括PDGFRβ在内的酪氨酸激酶的表达,从而达到靶向治疗的目的^[16]。文献报道,多数t(5;12)(q33;p13)/ETV6-PDGFRβ病例对伊马替尼治疗敏感,可以迅速获得缓解,改善症状,且未见相关药物不良反应的报道。但伊马替尼的治疗剂量不一致,有文献认为,该类疾病与BCR-ABL阳性白血病不同,只要100 mg/d低剂量治疗,即可获得满意疗效^[17],但也有剂量为200 mg/d、400 mg/d,甚至800 mg/d的报道^[18]。可能因为伊马替尼应用于该类疾病的治疗时日尚短,故最佳治疗剂量尚不确定。

本组病例在确诊为t(5;12)(q33;p13)/ETV6-PDGFRβ髓系肿瘤后即给予伊马替尼治疗,例1在400 mg/d治疗后很快获得包括分子学缓解在内的全面缓解,后改为200 mg/d维持剂量。例2和例3伊

马替尼200 mg/d治疗1个月后,获得了血液学和完全细胞遗传学缓解,但仅例3获得分子学缓解。例4因为AML-M₂,白细胞及单核细胞增高,故在行相关化疗后给予伊马替尼200 mg/d治疗,1个月后核型分析t(5;12)克隆消失,且RT-PCR检测ETV6-PDGFRβ融合基因为阴性,但不久患者即病情复发并恶化、死亡。分析原因,尽管伴t(5;12)异常细胞对伊马替尼敏感,但其原发性异常为t(7;11)/NUP98-HOXA9,在整个病程中始终阳性,且EVI1表达增高,此两种异常均为预后差的指标,可能是导致病情持续恶化并短期死亡的根本原因。本组3例患者尚存活且均在缓解中,随访期分别为37(例1)、3(例2)、3(例3)个月,例4总生存期为4个月。Steer等^[12]报道的t(5;12)病例组中1例AML总生存期仅1个月,尽管当时无伊马替尼治疗,但与该组其他病例相比,似乎预后更为不良。

本组4例患者的免疫分型结果与Han等^[13]报道结果基本一致,均有髓系和CD34干系抗原表达,表明恶性克隆来源于干/祖细胞。

本组病例结合文献报道,除了众所周知的t(5;12)/ETV6-PDGFRβ髓系肿瘤的共同特点之外,我们推测可能存在其他特点:t(5;12)/ETV6-PDGFRβ异常在MPN中多为原发性异常,而在AML中则多为继发性异常;伴该类异常的MPN预后良好,而AML则预后不良。因为伴该异常的AML病例极少,所以真正的特点还待积累更多病例进行更为深入的研究才能知晓。

另外,除了ETV6外,PDGFRβ基因还可与其他基因如H4^[19]、PDE4DIP^[20]、KIAA1509^[21]等发生融合,形成融合基因,还有研究发现正常核型MDS/MPN病例中也有PDGFRβ基因重排^[22],这些异常同样对伊马替尼治疗有效。因此,核型分析联合FISH以及RT-PCR检测融合基因或单纯PDGFRβ重排就显得异常重要。

参考文献

- [1] Carroll M, Tomasson MH, Barker GF, et al. The TEL/platelet-derived growth factor beta receptor (PDGF beta R) fusion in chronic myelomonocytic leukemia is a transforming protein that self-associates and activates PDGF beta R kinase-dependent signaling pathways[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(25): 14845-14850.
- [2] Wlodarska I, Mecucci C, Marynen P, et al. TEL gene is involved in myelodysplastic syndromes with either the typical t(5;12)(q33;p13) translocation or its variant t(10;12)(q24;p13)[J].

- Blood, 1995, 85(10):2848-2852.
- [3] Al BS, Pandita R, Bavishi K, et al. Chromosome aberrations in de novo acute myeloid leukemia patients in Kuwait [J]. *Neoplasma*, 2004, 51(3):223-227.
- [4] Chang H, Chuang WY, Sun CF, et al. Concurrent acute myeloid leukemia and T lymphoblastic lymphoma in a patient with rearranged PDGFRB genes [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7:19. doi: 10.1186/1746-1596-7-19.
- [5] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms [J]. *Leukemia*, 2008, 22(1):14-22. doi: 10.1038/sj.leu.2404955.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-107.
- [7] Keene P, Mendelow B, Pinto MR, et al. Abnormalities of chromosome 12p13 and malignant proliferation of eosinophils: a nonrandom association [J]. *Br J Haematol*, 1987, 67(1):25-31.
- [8] Golub TR, Barker GF, Lovett M, et al. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation [J]. *Cell*, 1994, 77(2):307-316.
- [9] Carroll M, Tomasson MH, Barker GF, et al. The TEL/platelet-derived growth factor beta receptor (PDGF beta R) fusion in chronic myelomonocytic leukemia is a transforming protein that self-associates and activates PDGF beta R kinase-dependent signaling pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(25):14845-14850.
- [10] Wang LC, Swat W, Fujiwara Y, et al. The TEL/ETV6 gene is required specifically for hematopoiesis in the bone marrow [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(15):2392-2402.
- [11] Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7):481-487. doi: 10.1056/NEJMoa020150.
- [12] Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor Beta [J]. *Acta Haematol*, 2002, 107(2): 113-122. doi: 10.1159/000046641.
- [13] Han X, Medeiros LJ, Abruzzo LV, et al. Chronic myeloproliferative diseases with the t(5;12)(q33;p13): clonal evolution is associated with blast crisis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(1): 49-56.
- [14] Asou N, Iwanaga E, Nanri T, et al. Successful treatment with low-dose imatinib mesylate of therapy-related myeloid neoplasm harboring TEL-PDGFRB in a patient with acute promyelocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(9):e1. doi: 10.3324/haematol.2010.27656.
- [15] Martiat P, Michaux JL, Rodhain J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique [J]. *Blood*, 1991, 78(1):205-211.
- [16] Tefferi A. Molecular drug targets in myeloproliferative neoplasms: mutant ABL1, JAK2, MPL, KIT, PDGFRA, PDGFRB and FGFR1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(2):215-237. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00559.x.
- [17] Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(1):139-145.
- [18] Roumiantsev S, Shah NP, Gorre ME, et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(16):10700-10705. doi: 10.1073/pnas.162140299.
- [19] Bastie JN, Garcia I, Terré C, et al. Lack of response to imatinib mesylate in a patient with accelerated phase myeloproliferative disorder with rearrangement of the platelet-derived growth factor receptor beta-gene [J]. *Haematologica*, 2004, 89(10):1263-1264.
- [20] Wilkinson K, Velloso ER, Lopes LF, et al. Cloning of the t(1;5)(q23;q33) in a myeloproliferative disorder associated with eosinophilia: involvement of PDGFRB and response to imatinib [J]. *Blood*, 2003, 102(12):4187-4190. doi:10.1182/blood-2003-04-1150.
- [21] Levine RL, Wadleigh M, Sternberg DW, et al. KIAA1509 is a novel PDGFRB fusion partner in imatinib-responsive myeloproliferative disease associated with a t(5;14)(q33;q32) [J]. *Leukemia*, 2005, 19(1):27-30. doi: 10.1038/sj.leu.2403548.
- [22] Galimberti S, Ferreri MI, Simi P, et al. Platelet-derived growth factor beta receptor (PDGFRB) gene is rearranged in a significant percentage of myelodysplastic syndromes with normal karyotype [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(5):763-766. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07878.x.

(收稿日期:2015-08-31)

(本文编辑:王叶青)