

TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因双表达的急性髓系白血病一例报告并文献复习

邬成业 李玉龙 董晓燕 张琳 商保军 李威 李翌博 张磊 朱尊民

河南省人民医院血液病研究所,河南省血液病理重点实验室,河南省干细胞分化与调控重点实验室,郑州大学人民医院,河南大学人民医院,郑州 450003

通信作者:朱尊民,Email:zhuzm1964@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901094)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.012

Acute myeloid leukemia with co-expression of TEL-ABL1 and NUP98-HOXA9 fusion genes: a case report and literature review

Wu Chengye, Li Yulong, Dong Xiaoyan, Zhang Lin, Shang Baojun, Li Wei, Li Zhaobo, Zhang Lei, Zhu Zunmin

Institute of Hematology, Henan Provincial People's Hospital; Henan Key Laboratory for Hematopathology; Henan Key Laboratory of Stem cell Differentiation and Modification; Zhengzhou University People's Hospital, Henan University People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

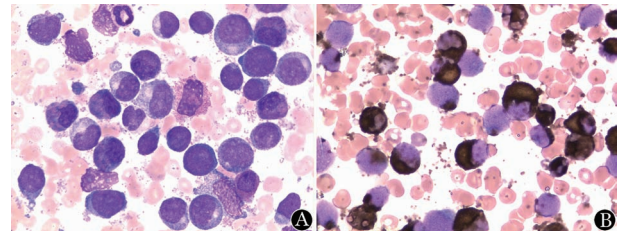
Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

TEL-ABL1融合基因在人类造血系统恶性肿瘤中非常罕见,最先由Papadopoulos等^[1]报道。到目前为止文献仅报道34例TEL-ABL1阳性血液肿瘤患者,其中急性髓系白血病(AML)7例。近年来,伴NUP98-HOXA9阳性的AML病例不断被报道,部分研究者证实该融合基因具有异常的转录活性,能使细胞恶性转化,干扰细胞的正常分化过程并通过小鼠模型证明其在AML及慢性髓性白血病(CML)急变过程中发挥作用^[2]。TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因同时表达的AML患者迄今国内外尚未见文献报道。回顾性分析我院2012-2019年收治的AML患者,发现1例患者同时表达TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因,现将患者的临床和实验室特征进行报告,并结合相关文献进行分析。

病例资料

患者,男,32岁。2019年5月因头痛、心慌伴乏力就诊于当地卫生院。血常规:WBC $64 \times 10^9/L$,HGB 102.0 g/L,PLT $61 \times 10^9/L$,未特殊处理,为进一步诊疗,遂来我院。查体:体温38.3℃,轻度贫血貌。全身皮肤黏膜无黄染,无皮疹、皮下出血,全身浅表淋巴结无肿大;心、肺听诊无异常;胸骨无压痛,肝、脾肋缘下未触及。实验室检查:AST 54.1 U/L,乳酸脱氢酶2 820 U/L, α -羟丁酸脱氢酶1553 U/L,乳酸脱氢酶同工酶637 U/L,纤维蛋白原(FIB)1.28 g/L,纤维蛋白原降解产物174.14 mg/L,D-二聚体>20 mg/L。腹部彩超显示脾大伴有不均质低回声区。骨髓细胞形态学:增生明显活跃,原始幼稚细胞占30.0%,其胞体大小不等,多呈圆形,核圆形、椭

圆形,染色质细致,核仁1~3个,隐显不一;胞质量中等或较少,着蓝色,部分含有少量嗜天青颗粒;粒系:早幼粒、中幼粒细胞比例明显增高,易见核质发育失衡粒细胞,嗜酸性粒细胞比例明显增高,占27.6%,以中、晚幼阶段为主,少部分细胞质中可见少数粗大嗜碱性颗粒(图1A)。细胞化学染色:POX阳性率61%(图1B)。免疫分型显示异常髓系幼稚细胞占有核细胞的18.46%,表达CD38、CD34、CD117、CD33、CD13、CD123,部分表达CD64、HLA-DR、MPO,不表达CD15、CD11b、CD56、CD300e、CD14、CD20、CD10、CD19、CD4、CD8、CD3、CD7、CD2、cCD79a、cCD3、CD22、TDT、CD5。染色体核型分析:46,XY,t(7;11)(p15;p15)(图2)。多重RT-PCR检测显示该患者存在TEL-ABL1融合基因(A型转录本,TEL外显子4与ABL1外显子2融合)和NUP98-HOXA9融合基因,其表达水平分别为141.40%和47.42%。生工生物工程(上海)股份有限公司的PCR产物测序结果证



A:骨髓增生明显活跃,原始幼稚细胞占30.0%(瑞氏-吉姆萨染色); B:骨髓细胞化学染色显示原始细胞对过氧化物酶呈阳性

图1 TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因双表达的急性髓系白血病患者细胞形态检测结果(1000×)

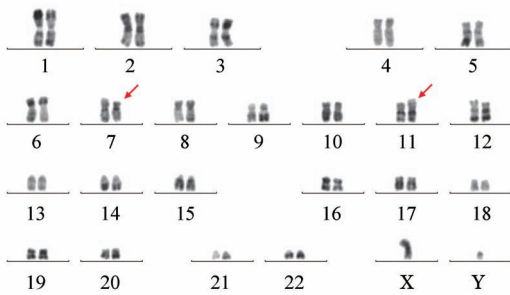


图2 TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因双表达的急性髓系白血病患者细胞遗传学检测结果[46,XY,t(7;11)(p15;p15)]

实上述两种融合基因的共表达(图3、4)。ABL1 激酶区测序未发现基因突变,AML和骨髓增生异常综合征相关的常见22个基因二代测序发现患者存在ASXL1:NM_015338:exon12:c.G1954A:p.G652S rs3746609基因突变。本例患者临床诊断为AML,标准IA方案化疗后疗效评估为未缓解(NR),继续CLAG(克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF)+伊马替尼方案化疗后疗效评估为NR,后改用CLAG+地西他滨方案诱导化疗,但患者始终未取得完全缓解,后因感染、多脏器功能衰竭抢救无效死亡,总生存期近7个月。

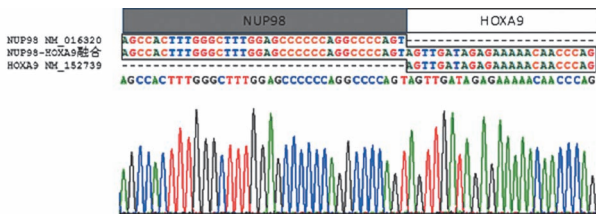


图3 PCR产物的直接测序显示NUP98-HOXA9融合(断点来自NUP98外显子12和HOXA9外显子1的序列)

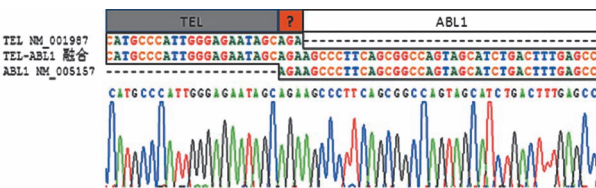


图4 PCR产物的直接测序显示TEL-ABL1融合(断点来自TEL外显子4和ABL1外显子2的序列,但融合点AGA碱基在TEL基因和ABL1基因均含有,因此无法确认其来源)

讨论及文献复习

汇总国内外文献尚未发现伴TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因双表达的AML。伴NUP98-HOXA9融合基因阳性的AML患者近年来陆续有报道,其阳性与预后不良显著相关^[3-4],而伴TEL-ABL1融合基因阳性的血液系统肿瘤目前报道34例,其中AML仅7例(表1),男性多于女性(男女比例为20:13),中位年龄为37岁(8个月~81岁),患者中未取得完全缓解死亡18例(53.1%),有12例患者采取化疗加酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的治疗方案(占35.3%),服用TKI患者与单纯采用化疗方案患者CR率相近(分别占各组的58.3%和50.0%),伴嗜酸性粒细胞增多者占80.0%,

TEL-ABL1转录本以A、B混合型为主(占62.1%),转录本类型与疾病类型无对应关系。

NUP98最常见的伙伴基因为HOXA9,该融合基因通过NUP98基因N端的苯丙氨酸-甘氨酸(FG)重复结构可被募集至多个基因的转录调控区,引起92种基因表达上调及10种基因表达下调^[28]。高表达基因中与髓系肿瘤关系最为密切的是MEIS1、HOXA9、PBX3等,其过表达与AML的不良预后显著相关^[29]。研究表明NUP98-HOXA9需要额外的突变才能引发AML^[30],在小鼠模型中证实BCR-ABL、TEL-PDGFR分别与NUP98-HOXA9融合基因协同作用诱导AML的发生,这些数据充分表明NUP98-HOXA9融合基因与其他酪氨酸激酶融合基因共同表达能促使AML的发生,TEL-ABL1和BCR-ABL融合蛋白在造血细胞中激活类似的细胞内信号通路^[31],因此推测该患者TEL-ABL1和NUP98-HOXA9融合基因双表达可能就是导致其AML发生的分子机制。

由于9号和12号染色体之间的易位通常是隐匿的,低于常规核型的敏感阈值。在大多数情况下,常规细胞遗传学检测不到该染色体的易位。因此,本例患者的染色体核型分析也未发现9号和12号染色体的易位。据文献报道,TEL-ABL1融合基因可发生在慢性和急性及髓系和淋系等恶性血液肿瘤中^[10]。嗜酸性粒细胞增多症是血液肿瘤中PDGFRA/B激酶异常激活的典型表现,同时也是TEL-ABL1阳性的标志,现已报道的34例患者中有20例伴嗜酸性粒细胞增多。本例患者虽然也表现出嗜酸性粒细胞增多,但目前的证据无法证实TEL-ABL1与嗜酸性粒细胞增多症之间有100%的相关性。嗜酸性粒细胞增多症通常由血液中嗜酸性粒细胞的绝对数量来定义(>0.5×10⁹/L),患者由于明显的白细胞增多而超过这个水平。再者,患者的其他检测也不符合嗜酸性粒细胞增多症的任何标准,因此,我们不认为这种伴嗜酸性粒细胞增多是典型的嗜酸性粒细胞增多症。

据文献报道,按TEL-ABL1融合基因是否含有TEL外显子5而分为两种融合转录物^[30]。目前报道只有4例患者只检测到A型转录本(包含本例,缺少TEL外显子5),其余25例患者中,7例只有B型转录本,18例两种类型同时存在(表1)。TEL-ABL1融合导致ABL1酪氨酸激酶的结构性激活,这种效应与更常见的BCR-ABL融合相同。体外实验证实,TEL-ABL1阳性细胞与BCR-ABL一样对TKI伊马替尼的敏感性很高^[13]。文献报道中只有12例患者(包括本例)接受了这种治疗,而且是不同疾病(包括CML、AML、MPN、ALL)不同阶段的治疗方案和不同剂量的药物治疗。在所有已发表的病例中,至少显示了对伊马替尼(或尼洛替尼)的暂时反应。在文献报道的11例TEL-ABL1阳性CML患者中,有5例接受伊马替尼治疗:3例出现短暂的良好反应,随后复发,1例显示白血病细胞克隆水平显著下降,另1例在慢性期接受400 mg/d的治疗,获得完全缓解^[12,21,23-25]。因此,我们可以得出结论,TKI可能是TEL-ABL1阳性恶性肿瘤的有效药物,但其最佳治疗方案和实际临床疗效仍有待确定。

表1 34例伴TEL-ABL1融合基因血液肿瘤患者的一般临床特征

例号	诊断	性别	年龄(岁)	TKI治疗	疗效	嗜酸粒细胞增多	转录本	参考文献
1	AML-M ₆	男	81	否	死亡	NA	B	[5]
2	AML-M ₆	男	38	是	死亡	NA	A、B	[6]
3	AML-M ₂	男	29	否	CR>20个月	是	A	[3]
4	AML-M ₁	男	48	否	死亡	是	B	[3]
5	AML-M ₄	女	12	NA	死亡	NA	A	[7]
6	AML	男	52	否	生存4个月死亡	是	B	[8]
7(本例)	AML	男	32	是	生存7个月死亡	是	A	
8	ALL	男	4	否	死亡	是	A、B	[8]
9	ALL	女	1.8	否	死亡	NA	A	[9]
10	ALL	男	5	否	CR>24个月	是	A、B	[10]
11	ALL	男	0.7	是	死亡	否	A、B	[10]
12	ALL	男	30	NA	死亡	NA	A、B	[11]
13	ALL	女	33	NA	死亡	否	A、B	[12]
14	ALL	女	25	否	生存15个月死亡	否	A、B	[7]
15	ALL	女	8	是	CR>10个月	NA	A、B	[13]
16	ALL	女	30	否	CR<5个月	NA	A、B	[14]
17	ALL	男	58	NA	NA	NA	A、B	[15]
18	ALL	女	49	NA	NA	NA	A、B	[16]
19	LBL	男	31	是	生存11个月死亡	是	A、B	[16]
20	CML	男	53	否	CR>6年	是	A、B	[17]
21	CML	女	44	否	CR>6个月	是	NA	[18]
22	CML	NA	49	否	死亡	是	B	[19]
23	CML	男	32	否	CR>3年	是	B	[20]
24	CML	男	59	否	死亡	是	A、B	[8]
25	CML	女	24	是	CR>7个月	是	A、B	[12]
26	CML	男	79	是	死亡	是	NA	[21]
27	CML	女	52	NA	CR>12个月	是	A、B	[22]
28	CML	男	36	是	CR>5年	否	NA	[23]
29	CML-MBC	男	36	是	死亡	是	B	[24]
30	CML-LBC	男	72	是	CR>12个月	NA	B	[25]
31	MPN	男	57	否	CR>15年	是	NA	[26]
32	MPN	女	65	否	死亡	是	A、B	[27]
33	MPN	女	61	是	CR>3年	是	NA	[26]
34	MPN	女	46	是	CR<5个月	是	A、B	[22]

注:ALL:急性淋巴细胞白血病;AML:急性髓系白血病;MPN:骨髓增殖性肿瘤;CML:慢性髓性白血病;LBL:淋巴瘤母细胞淋巴瘤;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CR:完全缓解;NA:未报道

另外,由于伴TEL-ABL1融合基因阳性的恶性血液病发生率很低,其实际预后情况尚不清楚,尽管如此,对已报道的伴该基因阳性的AML统计分析发现,TEL-ABL1阳性AML患者预后很差。现有报道7例AML(包括本例)中只有1例经治疗取得完全缓解,其余6例均死亡,由此可见TEL-ABL1可能是AML预后不良的因素。

综合以上分析,伴TEL-ABL1融合基因的AML非常少见,并且本例患者还同时表达NUP98-HOXA9融合基因,目前国内外尚未见文献报道。此类疾病预后差,目前尚无统一的治疗方案,传统化疗方案或传统化疗方案联合TKI治疗效果不显著,因此,TKI对此类患者治疗是否有效以及最佳治疗时间或新的有效治疗手段亟待进一步探索。

参考文献

- [1] Papadopoulos P, Ridge SA, Boucher CA, et al. The novel activation of ABL by fusion to an ets-related gene, TEL[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(1):34-38.
- [2] 谢志尧, 陈竺. NUP98-HOXA9融合基因与白血病[J]. *国外医学(输血及血液学分册)*, 2005, 28(3):201-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2005.03.002.
- [3] La Starza R, Trubia M, Testoni N, et al. Clonal eosinophils are a morphologic hallmark of ETV6/ABL1 positive acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2002, 87(8):789-794.
- [4] Rio-Machin A, Gómez-López G, Muñoz J, et al. The molecular pathogenesis of the NUP98-HOXA9 fusion protein in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):2000-2005. DOI: 10.1038/leu.2017.194.

- [5] Golub TR, Goga A, Barker GF, et al. Oligomerization of the ABL tyrosine kinase by the Ets protein TEL in human leukemia [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16 (8):4107-4116. DOI: 10.1128/mcb.16.8.4107.
- [6] O'Brien SG, Vieira SA, Connors S, et al. Transient response to imatinib mesylate (STI571) in a patient with the ETV6-ABL t(9;12) translocation [J]. *Blood*, 2002, 99 (9):3465-3467. DOI: 10.1182/blood.v99.9.3465.
- [7] Park J, Kim M, Lim J, et al. Variant of ETV6/ABL1 gene is associated with leukemia phenotype [J]. *Acta Haematol*, 2013, 129(2):78-82. DOI: 10.1159/000342490.
- [8] Van Limbergen H, Beverloo HB, van Drunen E, et al. Molecular cytogenetic and clinical findings in ETV6/ABL1-positive leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 30(3):274-282.
- [9] Al-Achkar W, Wafa A, Moassass F, et al. A chronic myeloid leukemia case with a unique variant Philadelphia translocation: t(9;22;21)(q34;q11;p12) [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3 (5):1027-1029. DOI: 10.3892/ol.2012.623.
- [10] Zuna J, Zaliova M, Muzikova K, et al. Acute leukemias with ETV6/ABL1 (TEL/ABL) fusion: poor prognosis and prenatal origin [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(10):873-884. DOI: 10.1002/gcc.20796.
- [11] Baeumlner J, Szuhai K, Falkenburg JH, et al. Establishment and cytogenetic characterization of a human acute lymphoblastic leukemia cell line (ALL-VG) with ETV6/ABL1 rearrangement [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 185 (1):37-42. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.05.001.
- [12] Kawamata N, Dashti A, Lu D, et al. Chronic phase of ETV6-ABL1 positive CML responds to imatinib [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(10):919-921. DOI: 10.1002/gcc.20593.
- [13] Tirado CA, Siangchin K, Shabsovich DS, et al. A novel three-way rearrangement involving ETV6 (12p13) and ABL1 (9q34) with an unknown partner on 3p25 resulting in a possible ETV6-ABL1 fusion in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and a review of the literature [J]. *Biomark Res*, 2016, 4(1):16. DOI: 10.1186/s40364-016-0070-7.
- [14] Song JS, Shin SY, Lee ST, et al. A cryptic ETV6/ABL1 rearrangement represents a unique fluorescence in situ hybridization signal pattern in a patient with B acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34 (6):475-477. DOI: 10.3343/alm.2014.34.6.475.
- [15] Zhou MH, Gao L, Jing Y, et al. Detection of ETV6 gene rearrangements in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (8):1235-1243. DOI: 10.1007/s00277-012-1431-4.
- [16] Yamamoto K, Yakushijin K, Nakamachi Y, et al. Extramedullary T-lymphoid blast crisis of an ETV6/ABL1-positive myeloproliferative neoplasm with t(9;12)(q34;p13) and t(7;14)(p13;q11.2) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (8):1435-1438. DOI: 10.1007/s00277-013-1975-y.
- [17] Lin H, Guo JQ, Andreeff M, et al. Detection of dual TEL-ABL transcripts and a Tel-Abl protein containing phosphotyrosine in a chronic myeloid leukemia patient [J]. *Leukemia*, 2002, 16(2):294-297. DOI: 10.1038/sj.leu.2402353.
- [18] Keung YK, Beaty M, Steward W, et al. Chronic myelocytic leukemia with eosinophilia, t(9;12)(q34;p13), and ETV6-ABL gene rearrangement: case report and review of the literature [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002, 138(2):139-142. DOI: 10.1016/s0165-4608(02)00609-x.
- [19] Brunel V, Sainty D, Costello R, et al. Translocation of BCR to chromosome 9 in a Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1995, 85 (1):82-84. DOI: 10.1016/0165-4608(95)00140-9.
- [20] Andreasson P, Johansson B, Carlsson M, et al. BCR/ABL-negative chronic myeloid leukemia with ETV6/ABL fusion [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 20(3):299-304.
- [21] Kelly JC, Shahbazi N, Scheerle J, et al. Insertion (12;9)(p13;q34q34): a cryptic rearrangement involving ABL1/ETV6 fusion in a patient with Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 192 (1):36-39. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.02.012.
- [22] Gancheva K, Virchis A, Howard-Reeves J, et al. Myeloproliferative neoplasm with ETV6-ABL1 fusion: a case report and literature review [J]. *Mol Cytogenet*, 2013, 6(1):39. DOI: 10.1186/1755-8166-6-39.
- [23] Perna F, Abdel-Wahab O, Levine RL, et al. ETV6-ABL1-positive "chronic myeloid leukemia": clinical and molecular response to tyrosine kinase inhibition [J]. *Haematologica*, 2011, 96(2):342-343. DOI: 10.3324/haematol.2010.036673.
- [24] Barbouti A, Ahlgren T, Johansson B, et al. Clinical and genetic studies of ETV6/ABL1-positive chronic myeloid leukaemia in blast crisis treated with imatinib mesylate [J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1):85-93. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04391.x.
- [25] Tirado CA, Sebastian S, Moore JO, et al. Molecular and cytogenetic characterization of a novel rearrangement involving chromosomes 9, 12, and 17 resulting in ETV6 (TEL) and ABL fusion [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 157(1):74-77. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.06.001.
- [26] Mozziconacci MJ, Sainty D, Chabannon C. A fifteen-year cytogenetic remission following interferon treatment in a patient with an indolent ETV6-ABL positive myeloproliferative syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82 (7):688-689. DOI: 10.1002/ajh.20873.
- [27] Meyer-Monard S, Mühlematter D, Streit A, et al. Broad molecular screening of an unclassifiable myeloproliferative disorder reveals an unexpected ETV6/ABL1 fusion transcript [J]. *Leukemia*, 2005, 19(6):1096-1099. DOI: 10.1038/sj.leu.2403697.
- [28] 李志刚, 吴敏媛, 李蓓, 等. 同时伴有 tel/abl 融合基因和 IgH/TCR γ 基因重排的儿童急性粒单核细胞白血病一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25 (7):431-432. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.07.013.
- [29] Garcia-Cuellar MP, Steger J, Füller E, et al. Pbx3 and Meis1 cooperate through multiple mechanisms to support Hox-induced murine leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (7):905-913. DOI: 10.3324/haematol.2015.124032.
- [30] Kroon E, Thorsteinsdottir U, Mayotte N, et al. NUP98-HOXA9 expression in hemopoietic stem cells induces chronic and acute myeloid leukemias in mice [J]. *EMBO J*, 2001, 20(3):350-361. DOI: 10.1093/emboj/20.3.350.
- [31] Dash AB, Williams IR, Kutok JL, et al. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(11):7622-7627. DOI: 10.1073/pnas.102583199.

(收稿日期:2020-01-02)

(本文编辑:王叶青)