

RARG重排急性髓系白血病研究进展

史庭 主鸿鹄

浙江大学医学院附属第一医院血液科,浙江大学癌症中心,浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室,浙江省血液病临床医学研究中心,杭州 310003

通信作者:主鸿鹄,Email:zhuhhdoc@163.com

基金项目:浙江省领军型创新创业团队(2020R01006、2019R01001);浙江省尖兵计划(2022C03005)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.016

Advances in the recognition of acute myeloid leukemia with RARG-rearrangement

Shi Ting, Zhu Honghu

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China

Corresponding author: Zhu Honghu, Email: zhuhhdoc@163.com

急性髓系白血病(AML)是一类常见的血液系统恶性肿瘤,约占成人急性白血病的80%,现有治疗手段主要包括化疗和造血干细胞移植(HSCT)。美国SEER数据库最新数据显示AML患者的5年存活率仅为29.5%^[1],因此AML的精准诊疗成为国际研究的重点。

AML是一组高度异质性的疾病^[2]。欧洲白血病网络(ELN)和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南根据分子遗传学结果,将AML分为预后良好、中等、不良三组,以此为基础的分子分型诊疗策略改善了部分患者的预后^[3]。随着二代测序技术的出现和快速应用,发现了越来越多的分子异常,进而认识了更多的AML亚型;迄今为止,根据最新第4版《WHO造血和淋巴组织肿瘤分类》,已定义了19种AML亚型^[4]。

然而,WHO分型并非解决了所有诊断分型问题,它是一个开放的系统,有待新的类型被发现并补充。近年来,我们发现一类特殊AML患者,其临床表现、出凝血检查、骨髓细胞形态学、免疫分型与急性早幼粒细胞白血病(APL)非常相似,而分子遗传学检测无t(15;17)/PML-RARA和其他RARA重排,且其对全反式维甲酸(ATRA)和亚砷酸(ATO)治疗亦无效;这类患者在WHO分型中没有描述而无法分型,临床医师通常笼统诊断为AML而进行治疗。后来通过RNA-seq方法,才发现这类患者存在维甲酸 γ 受体(RARG)和其他基因发生融合;并且随着RNA-seq方法推广和检测费用的下降,越来越多的病例被发现,我们暂定义该类白血病为RARG重排AML(RARG-AML)。本文就RARG-AML的最新认识进行阐述。

一、对RARG-AML疾病的认识过程

2011年西班牙的Sanz教授团队首次报道了1例NUP98-RARG患者^[5],该病例临床、骨髓细胞形态学、免疫分型均具

有APL的典型表现,但是无t(15;17)和PML-RARA,染色体发现存在t(11;12)(p15;q13),通过比较基因组杂交(CGH)分析技术最终确定了12q13的RARG基因和11p15的NUP98基因发生融合,这是全球报道的第1例RARG-AML患者。

2017年韩国Ha教授团队报道了1例PML-RARG患者^[6],该患者存在t(12;15)(q13;q22),通过全基因组测序(WGS)分析确定了12q13的RARG基因和15q22的PML基因发生融合,这是全球报道的第2例RARG-AML患者。

2018年,陈苏宁教授团队、主鸿鹄教授团队和美国华盛顿大学Welch教授团队同期报道了4例CPSF6-RARG患者^[7-9],这些患者的CPSF6-RARG融合基因均由RNA-seq测序发现。从2019年到2021年,又新增了9例RARG-AML的病例报道^[10-18],均来自中国学者,新发现了HNRNPC-RARG和NPM1-RARG两种融合基因。截至2022年3月,国际上共有14篇文献报道了15例RARG-AML^[5-18],共有5种RARG融合基因类型(NUP98-RARG、PML-RARG、CPSF6-RARG、HNRNPC-RARG和NPM1-RARG)。

2019年2月,主鸿鹄教授在国际上首次提出RARG-AML是一类新的疾病类型^[10],并对该类疾病进行了探索性研究,且于2021年牵头组织了全球RARG-AML协作组,共有37个中心团队参加,包括美国MD. Anderson癌症中心Kantarjian教授(白血病中心主任)团队、美国华盛顿大学Welch教授(TCGA-AML项目领导者之一)团队、西班牙Sanz教授(国际公认的APL危险积分Sanz体系的创建者)团队,以及英国和韩国团队等,希望通过对全球多中心的临床数据和组学数据的深入研究,促进对该类疾病的认识,在国际上建立一个由我国学者首次命名的全新AML类型。

二、RARG-AML的疾病特征

荟萃已发表文献中15例患者的数据^[5-18],对RARG-

AML的临床特征总结如下:发病中位年龄45(13~67)岁,男9例,女6例。初诊时最常见临床表现为出血(皮肤、黏膜)(50%)、发热(50%)、乏力(36%);血常规中WBC、HGB、PLT中位值分别为 $5.3(0.2\sim 112.6)\times 10^9/L$ 、 $80(42\sim 125)g/L$ 、 $60(18\sim 204)\times 10^9/L$, WBC $<10\times 10^9/L$ 的患者占67%;凝血酶原时间(PT)、活化的部分酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-D二聚体的中位值分别为13.7 s、31.55 s、12.9 mg/L、5 680 $\mu g/L$;骨髓形态学诊断APL为100%,其中粗颗粒型占60%,细颗粒型占40%;骨髓免疫分型:CD34⁺(86%)、CD38⁻(100%)、HLA-DR⁻(80%)、CD11b⁻(64%)、CD117⁺(86%)、CD13⁺(93%)、CD33⁺(100%)、MPO⁺(100%);骨髓细胞遗传学:t(11;12)(p15;q13)4例、正常核型6例、其他异常5例;骨髓分子生物学:CPSF6-RARG 7例、NUP98-RARG 5例、HNRNPC-RARG 1例、PML-RARA 1例、NPM1-RARG 1例。临床应用ATRA和ATO治疗2周以上可评估疗效者中100%无效。1个疗程、2个疗程化疗(“3+7”方案)缓解率分别为33%和67%,早期死亡率为20%。2年复发率64%,2年总体生存率31%。

三、RARG-AML和APL的鉴别

从现有的数据看,RARG-AML和APL从临床表现和常规检查角度难以鉴别。RARG-AML患者临床表现也是以凝血异常为主并伴有原发性纤溶亢进,两系或三系减少常见,骨髓细胞形态学可见以颗粒增多的异常早幼粒细胞为主并且POX染色强阳性,免疫分型表现为典型APL的特征,即CD34⁻、HLA-DR⁻、CD11b⁻、CD117⁺、CD13⁺、CD33⁺、MPO⁺。从快速诊断角度,FISH方法具有重要的意义;如果拟诊APL患者未检测到17号染色体异常,基本上可以排除经典和变异型APL,需要及时启动RNA-Seq测序。但是由于目前RNA-Seq测序主要为科研服务,检测费用相对较高,检测结果回报时间较长(2周以上),限制了其临床推广应用,而导致多数RARG-AML病例被漏诊或误诊。从已经发表的RARG-AML病例看,从初诊到明确诊断的时间平均50 d(19 d~32个月)。因此亟需开发一套快速多重PCR试剂盒,将5种RARG融合基因进行快速筛查。

四、RARG-AML的治疗

由于RARG-AML不能得到早期诊断,多数患者接受ATRA/ATO治疗1周以上,从而延迟化疗导致疾病进展,容易出现早期死亡,因此需要尽快排除APL的诊断,及时进行“3+7”为主的标准化疗。但是现有的资料显示RARG-AML传统化疗缓解率低,标准化疗诱发出血加重容易发生早期死亡,因此在化疗的同时一定要加强输血支持治疗,保证PLT在 $30\times 10^9/L$ 以上、Fib水平在1500 mg/L以上。目前难以明确最佳的诱导化疗方案,但是少数病例显示出高三尖杉酯碱的高度敏感性,值得进一步探索其疗效以及机制。鉴于RARG-AML化疗后2年复发率高达64%,建议缓解后尽早进行异基因造血干细胞移植。

五、RARG-AML的基础研究

鉴于RARG-AML是一类新的疾病,深入研究其发病机

制以及潜在的治疗靶点非常必要。而截止到目前仅有一篇文献对RARG-AML的发病机制进行了初步探讨。2015年美国贝勒医学院Dong教授团队对NUP98-RARG的功能进行了初步研究^[19],利用NUP98-RARG转染Hela细胞,发现该融合蛋白异常核定位,具有和PML-RARA相似的转录活性,NUP98-RARG和维甲酸X受体(RXR)可以形成异源二聚体;小鼠骨髓正常干祖细胞转染NUP98-RARG后获得克隆增殖能力,而RARG的DNA binding domain(DBD)和NUP98的GLFG domain是关键区,NUP98-RARG转化的骨髓干祖细胞对ATRA敏感,处理后分化明显。该研究初步显示了NUP98-RARG的表型,但缺乏系统性的针对多种RARG融合基因的功能和靶点挖掘研究,并且该体外研究的结果和临床ATRA治疗无效的现象矛盾,因此需要更好的模型系统性深入完善研究,这也是国际该领域亟待解决的科学问题。目前我国有4~5个课题组正在进行该领域的基础研究。希望通过全球合作,提升对这类新的AML类型的基础和临床认识水平,建立该病的诊断、分型、治疗标准,从而改善该类疾病的预后。

六、展望

RARG-AML是一类新的白血病类型,具有如下临床和实验室特征:出凝血异常显著、二系或三系减少、骨髓细胞形态学类似APL、免疫分型CD34⁺HLA-DR⁻CD11b⁻CD117⁺CD13⁺、X-RARG融合基因、ATRA/ATO无效、早期死亡率高、生存差。对于临床拟诊APL但是FISH/PCR方法排除APL者应想到RARG-AML的可能性,及时进行PCR检测有利于快速诊断、RNA-seq方法有助于寻找新的RARG融合基因以及其他合并分子异常;在加强输血治疗基础上尽早进行“3+7”为主的联合化疗,缓解后推荐异基因造血干细胞移植,上述策略有助于提高该病的确诊率及治疗反应,降低早期死亡率和复发率,提高生存率。而加强基础研究,阐明该病的发病机制、寻找有效的靶向性药物,建立靶向性药物治疗为主的新方案是未来发展的趋势。

志谢:感谢国际RARG-AML协作组成员的合作,感谢秦亚溱、胡炯、陈苏宁教授的大力支持

参考文献

- [1] Cancer Stat Facts: Leukemia-Acute Myeloid Leukemia (AML) [DB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amy1.html>.
- [2] Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(10):924-935. DOI: 10.1056/NEJMoa2024534.
- [3] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
- [5] Such E, Cervera J, Valencia A, et al. A novel NUP98/RARG

- gene fusion in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 117 (1):242-245. DOI: 10.1182/blood-2010-06-291658.
- [6] Ha JS, Do YR, Ki CS, et al. Identification of a novel PML-RARG fusion in acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):1992-1995. DOI: 10.1038/leu.2017.167.
- [7] Liu T, Wen L, Yuan H, et al. Identification of novel recurrent CPSF6-RARG fusions in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(16):1870-1873. DOI: 10.1182/blood-2017-11-818716.
- [8] Qin YZ, Huang XJ, Zhu HH. Identification of a novel CPSF6-RARG fusion transcript in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(10):2285-2287. DOI: 10.1038/s41375-018-0095-z.
- [9] Miller CA, Tricarico C, Skidmore ZL, et al. A case of acute myeloid leukemia with promyelocytic features characterized by expression of a novel RARG-CPSF6 fusion [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(11): 1295-1299. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017014183.
- [10] Luo H, Zhang S, Li K, et al. A novel entity of acute myeloid leukaemia with recurrent RARG-rearrangement resembling acute promyelocytic leukaemia [J]. *Leuk Res*, 2019, 77:14-16. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.12.009.
- [11] Zhao J, Liang JW, Xue HL, et al. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(6):1387-1399. DOI: 10.1038/s41375-018-0338-z.
- [12] Chen X, Wang F, Zhang Y, et al. A novel NPM1-RARG-NPM1 chimeric fusion in acute myeloid leukaemia resembling acute promyelocytic leukaemia but resistant to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(11):1023-1025. DOI: 10.1038/s41416-019-0456-z.
- [13] Zhang X, Li F, Wang J, et al. RARγ-rearrangements resemble acute promyelocytic leukemia and benefit from 3 + 7 regimen [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7):1831-1834. DOI: 10.1080/10428194.2018.1553302.
- [14] Zhang Z, Jiang M, Borthakur G, et al. Acute myeloid leukemia with a novel CPSF6-RARG variant is sensitive to homoharringtonine and cytarabine chemotherapy [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(2):E48-E51. DOI: 10.1002/ajh.25689.
- [15] Su Z, Liu X, Xu Y, et al. Novel reciprocal fusion genes involving HNRNPC and RARG in acute promyelocytic leukemia lacking RARA rearrangement [J]. *Haematologica*, 2020, 105(7):e376-e378. DOI: 10.3324/haematol.2019.244715.
- [16] Wei W, Liu Q, Song F, et al. Alkaloid-based regimen is beneficial for acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia with NUP98/RARG fusion and RUNX1 mutation: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(40):e22488. DOI: 10.1097/MD.00000000000022488.
- [17] Tao S, Song L, Deng Y, et al. Acute Myeloid Leukemia with NUP98-RARG Gene Fusion Similar to Acute Promyelocytic Leukemia: Case Report and Literature Review [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:10559-10566. DOI: 10.2147/OTT.S273172.
- [18] Han X, Jin C, Zheng G, et al. Acute myeloid leukemia with CPSF6-RARG fusion resembling acute promyelocytic leukemia with extramedullary infiltration [J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12:2040620720976984. DOI: 10.1177/2040620720976984.
- [19] Qiu JJ, Zeisig BB, Li S, et al. Critical role of retinoid/rexinoid signaling in mediating transformation and therapeutic response of NUP98-RARG leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1153-1162. DOI: 10.1038/leu.2014.334.

(收稿日期:2022-03-13)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“’s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。