

伴 EBF1-PDGFRB 融合基因的 Ph 样急性 B 淋巴细胞白血病一例报告并文献复习

郑佳佳 陈苏宁 孙爱宁 吴德沛

Ph-like B cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion gene: a case report and literatures review Zheng Jiajia, Chen Suning, Sun Aining, Wu Depei
Corresponding author: Chen Suning, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou Institute of Blood and Marrow Transplantation, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China. Email: chensuning@sina.com

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童的主要恶性肿瘤之一。随着芯片和新测序技术的应用,在 ALL 中发现了很多具有预后意义的重现性遗传学异常,如超二倍体、亚二倍体、异常染色体核型以及 BCR-ABL、TEL-AML1、MLL 易位等相关融合基因^[1-2]。近年来通过基因组分析及二代测序技术发现了“Ph 样 ALL”这一新的 ALL 亚型,该亚型的患者并无 Ph 染色体,但其基因表达模式与 Ph 染色体阳性 ALL 患者具有一些共同特点。这一亚型预后差、复发率高,在儿童 B-ALL 中发生率为 15%^[3-4]。EBF1(early B cell factor-1)-PDGFRB(platelet-derived growth factor receptor beta)是 Ph 样 ALL 中报道较多的融合基因,其在无重现性染色体异常的儿童 B-ALL 中发生率为 3%^[5],成人中的发生率尚未见报道。目前世界上已报道的伴有 EBF1-PDGFRB 融合基因的 B-ALL 患者仅 16 例^[6-8],国内尚未见病例报道。我们应用 RT-PCR 和直接测序技术,在 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 7 月 13 日于苏州大学附属第一医院收治的 126 例初诊 B-ALL 患者中发现 1 例伴 EBF1-PDGFRB 融合基因的 B-ALL 患者,现将其临床特征及治疗情况报告如下。

病例资料

患者,男,20 岁,因“乏力 1 个月、低热伴咳嗽 1 周”于 2015 年 2 月 13 日入院。患者既往体健,无特殊病史及毒物、

放射性物质接触史,家族史无特殊。入院查体:神清,精神尚可,贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染、出血点,右颈部及双侧腋下可触及多枚黄豆大淋巴结,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心率 101 次/min,律齐,未闻及杂音。腹平软,无压痛反跳痛,肝脾肋缘下未触及。四肢活动可,无肿胀,生理反射存在,病理反射未引出。血常规:WBC $2.44 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.87 \times 10^9/L$,HGB 73 g/L,PLT $172 \times 10^9/L$;骨髓象:增生极度活跃,原始幼稚细胞占 0.915,过氧化物酶(POX)染色阴性,红系增生受抑,淋巴细胞占 0.040,全片可见巨核细胞 3 个;染色体核型:46,XY[20];白血病免疫分型:分析 31.1%的幼稚细胞群体,结果显示 HLA-DR、CD34、CD10、CD20、CD19 阳性,其余阴性;双色荧光原位杂交:BCR-ABL、ETV6-RUNX、MLL 重排均为阴性;43 种常见白血病融合基因检测结果均为阴性;P53、NOTCH1 基因突变均为阴性,IKZF1 缺失阴性;RT-PCR 及直接测序检测示 EBF1-PDGFRB 融合基因阳性。诊断:B-ALL。

2015 年 2 月 17 日起给予 IVP 方案(去氧柔红霉素 10 mg/d,第 1-3 天;长春地辛 4 mg 每周 1 次,连续 4 周;地塞米松 10 mg/d,第 1~14 天),化疗开始 1 周骨髓象:增生活跃-,原幼稚细胞占 0.440,粒系占 0.090,红系占 0.075,淋巴细胞占 0.390,流式细胞术检测微小残留病为 1.7×10^{-1} 。后给予 1 次培门冬酶 3 750 U 静脉滴注。化疗 22 d 后复查骨髓象:骨髓增生低下,原幼稚细胞占 0.040,粒系占 0.425(形态大致正常),红系占 0.405(形态大致正常),淋巴细胞占 0.120,全片未见巨核细胞。流式细胞术检测微小残留病为 4.7×10^{-4} ,RT-PCR 检测 EBF1-PDGFRB 融合基因阴性。2015 年 4 月 7 日起再予 Hyper-CVAD B 方案(甲氨蝶呤 $1 g/m^2$,第 1 天,结束 12 h 后四氢叶酸解救;阿糖胞苷 $2 g/m^2$,每 12 h 1 次,第 2、3 天)和 A 方案(环磷酰胺 $300 mg/m^2$,每 12 h 1 次,第 1~3 天;长春地辛 4 mg/d,第 4、11 天;表柔比星 $100 mg/m^2$,第 4 天;地塞米松 20 mg,第 1~4、11~14 天)交替巩固治疗 1 个疗程。2015 年 7 月 22 日起予同胞全相造血干细胞移植,移植后 4 个月仍处于骨髓缓解状态,融合基因持续阴性,一般情况良好,未出现严重移植抗宿主病。

讨论及文献复习

Ph 样 ALL 是近年来新分类的一组基因表达谱与 BCR-ABL 阳性 ALL 相似的亚型^[4],多伴有 IKZF1 改变,预后不佳,12.6%的 Ph 样 ALL 患者具有 ABL 及其同源激酶基因(ABL1/2、PDGFRB、CSF1R 等)的异常,主要为易位形成融

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.012

基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2012AA02A505);卫生公益性行业科研专项(201202017);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省自然科学基金(BK20131168);苏州市自然科学基金(20113201110010)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:陈苏宁,Email:chensuning@sina.com

合基因。这些融合蛋白通常保留了激酶结构域,功能与BCR-ABL融合蛋白相似,酪氨酸激酶被异常活化,赋予细胞持续增殖的特性,并且多对酪氨酸激酶抑制剂治疗敏感,含有ABL、CSF1R、PDGFRB的融合基因对达沙替尼敏感,EBF1-PDGFRB融合基因即为其中之一。含CRLF2、JAK2、EPOR的融合基因对JAK2抑制剂敏感^[5]。

EBF1是淋系分化所必需的转录因子。PDGFRB基因位于5q33,由染色体5q33微缺失导致,因染色体核型分析不能鉴定而常被忽视。编码跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,累及的对手基因超过15种,这些易位形成的融合基因能够合成活化的酪氨酸激酶,对于酪氨酸激酶抑制剂高度敏感。EBF1-PDGFRB融合蛋白可同时发挥两个方面的异常作用:使肿瘤细胞分化停滞于淋系B前体细胞阶段(EBF1功能缺陷所致)和持续增殖(PDGFRB激酶活性失调所致)^[3]。Schwab等^[6]报道了14例EBF1-PDGFRB阳性Ph样ALL患者的研究结果,该组患者在常规化疗后的微小残留病水平和复发率均较高,采用强化化疗联合酪氨酸激酶抑制剂治疗可使该组患者获益,提高持续缓解率。

Weston等^[7]报道了1例难治性B-ALL,该患者在常规化疗1个疗程后28d骨髓仍未缓解,他们利用SNP及荧光原位杂交及RT-PCR证实此例患者伴有EBF1-PDGFRB融合基因,加用伊马替尼260 mg/m²第14天骨髓即获得完全缓解,融合基因转阴,微小残留病 5.9×10^{-4} 。Lengline等^[8]也报道了1例难治性B-ALL患者,他们利用微阵列比较基因组杂交技术(array-CGH)的方法发现此例患者EBF1-PDGFRB融合基因阳性并通过RT-PCR及测序证实,加用伊马替尼400 mg/d治疗第20天即获得缓解。上述病例均为儿童及青少年,目前国内尚无伴EBF1-PDGFRB融合基因B-ALL的病例报道。本例患者虽伴EBF1-PDGFRB融合基因表达,但对常规化疗较为敏感,在1个常规诱导化疗疗程后即获得缓解,融合基因转阴。我们考虑与其未合并IKZF1缺失及其他基因异常相关。

参考文献

[1] Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lympho-

blastic leukemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012:389-396. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.389.

- [2] Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update [J]. Exp Hematol Oncol, 2014, 3:16. doi: 10.1186/2162-3619-3-16.
- [3] Izraeli S. Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias - diagnostic challenges and therapeutic promises [J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21 (4):289-296. doi: 10.1097/MOH.0000000000000050.
- [4] Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10 (2):125-134. doi: 10.1016/S1470-2045 (08)70339-5.
- [5] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (11):1005-1015. doi: 10.1056/NEJMoa1403088.
- [6] Schwab C, Ryan SL, Chilton L, et al. EBF1-PDGFRB fusion in paediatric B- cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (BCP- ALL): genetic profile and clinical implications [J]. Blood, 2016 Feb 12. doi: 10.1182/blood-2015-09-670166
- [7] Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (25): e413-416. doi: 10.1200/JCO.2012.47.6770.
- [8] Lengline E, Beldjord K, Dombret H, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion [J]. Haematologica, 2013, 98 (11): e146-148. doi: 10.3324/haematol.2013.095372.

(收稿日期:2015-11-19)

(本文编辑:徐茂强)

本刊编辑部人员联系方式

董文革:022-23909100, Email: dongwenge@ihcams.ac.cn
 刘志红:022-23909350, Email: liuzhihong@ihcams.ac.cn
 徐茂强:022-23909421, Email: xumaoqiang@ihcams.ac.cn
 李梅:022-23909350, Email: limei@ihcams.ac.cn
 王叶青:022-23909421, Email: wangyeqing@ihcams.ac.cn
 刘爽:022-23909430, Email: liushuang@ihcams.ac.cn
 编辑部:022-27304167, Email: zhxyx@hematoline.com
 本刊网址: http://www.hematoline.com