

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1005.004.html\(2023-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230328.1005.004.html(2023-03-28))

伴 ETV6-ABL1 融合基因重排和 RUNX1 突变的骨髓增殖性肿瘤 1 例并文献复习*

宋立孝,陶善东,丁亦含,甘宜敏,丁邦和,于 亮,王春玲[△]
(南京医科大学附属淮安第一医院血液科,江苏淮安 223300)

[摘要] **目的** 探讨伴 ETV6-ABL1 融合基因重排和 Runt 相关的转录因子 1(RUNX1)突变骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者的临床特征、治疗及预后。**方法** 回顾性分析该院收治的 1 例同时伴有 ETV6-ABL1 融合基因重排和 RUNX1 突变的 MPN 患者临床资料,应用常规细胞遗传学方法、多重巢式逆转录 PCR(RT-multiplex nested PCR)进行遗传学分析;高通量测序技术、血液肿瘤全外显子检测基因突变,并以“ETV6-ABL1”“myeloproliferative neoplasm”“RUNX1 mutation”为检索词,检索 PubMed 数据库进行文献复习。**结果** 患者为中年男性,临床表现主要为腹胀不适;体格检查显示巨脾;外周血白细胞明显升高,嗜酸性粒细胞增多;骨髓穿刺及活检显示骨髓增生活跃,嗜酸性粒细胞比例增高;染色体核型分析为 46,XY,t(9;12)(q34;p13)[14]/46,XY[6];RT-multiplex nested PCR 筛查显示 ETV6-ABL1 融合基因阳性;基因检测提示 RUNX1 c720_733del(p. his242 AlafsTer14, NM_001754. 4)移码突变;血液肿瘤全外显子检测显示 RUNX1 突变,为体细胞突变;颈部淋巴结穿刺病理及免疫组织化学显示髓系肉瘤;达沙替尼(100 mg/d)联合 IA 方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)化疗,化疗后行异基因造血干细胞移植,移植后继续口服达沙替尼治疗,后续多次测 ETV6-ABL1 融合基因阴性。文献检索共报道 21 例伴 ETV6-ABL 融合基因阳性 MPN 患者,早期加用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可延长生存,4 例伴淋巴结受累患者中 3 例死亡。**结论** 伴 ETV6-ABL1 融合基因的 MPN 患者具有特殊的临床及遗传学特征,分子遗传学检查有助于早期诊断,治疗应及时加用 TKI,但合并 RUNX1 突变者 TKI 疗效有限、预后差,异基因造血干细胞移植可能改善患者预后。

[关键词] ETV6-ABL1 融合基因;RUNX1 突变;骨髓增殖性肿瘤;酪氨酸激酶抑制剂;造血干细胞移植
[中图法分类号] R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)09-1356-07

Myeloproliferative neoplasm with ETV6-ABL1 fusion gene rearrangement and RUNX1 mutation: a case report and literature review*

SONG Lixiao,TAO Shandong,DING Yihan,GAN Yimin,DING Banghe,YU Liang,WANG Chunling[△]
(Department of Hematology,Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,Huai'an,Jiangsu 223300,China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features,treatment and prognosis of a myeloproliferative neoplasm (MPN) patient with ETV6-ABL1 fusion gene rearrangement and RUNX1 mutation.**Methods** The clinical data of a MPN patient with ETV6-ABL1 fusion gene rearrangement and RUNX1 mutation in this hospital were analyzed retrospectively. Conventional cytogenetics and reverse transcription multiplex nested PCR (RT-multiplex nested PCR) were used for genetic analysis. High throughput DNA sequencing methodology and whole exome detection of hematological tumors were used for detection of gene mutations. The PubMed database was searched for literature review with “ETV6-ABL1” “myeloproliferative neoplasm” and “RUNX1 mutation” as search terms.**Results** The patient was a middle-aged man with abdominal distension. Physical examination revealed splenomegaly. Laboratory examination showed peripheral blood leukocytes and eosinophils increased significantly. The results of bone marrow puncture and biopsy showed that bone marrow hyperplasia was active and the proportion of eosinophils increased. The karyotype analysis showed 46,XY,t(9;12)(q34;p13)[14]/46,XY[6]. The screening of fusion gene by RT-multiplex nested PCR showed that ETV6-ABL1 fusion gene was positive. High throughput DNA sequencing revealed RUNX1 c720_733 del(p. his242 AlafsTer14, NM_001754. 4) frameshift mutations. The whole exome detection of hematological tumors showed Runx1 mutation,which was a somatic mutation. The pathology and immunohisto-chemistry of

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研课题(H2018085)。 作者简介:宋立孝(1983—),主治医师,硕士,主要从事恶性血液病的基础与临床研究。 [△] 通信作者,E-mail:wcl6506@163.com。

cervical lymph node puncture showed myeloid sarcoma. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was performed after dasatinib (100 mg/d) combined with IA (nordoxorubicin and cytarabine) regimen chemotherapy. After transplantation, the patient continued to take dasatinib orally, and the ETV6-ABL1 fusion gene was negative in subsequent tests. A total of 21 MPN patients with positive ETV6-ABL1 fusion gene were reported in literature retrieval. Early addition of tyrosine kinase inhibitor (TKI) could prolong survival. Among the four patients with lymph node involvement, three patients died. **Conclusion** MPN patients with ETV6-ABL1 fusion gene have special clinical and genetic characteristics. Molecular genetic examination is helpful for early diagnosis. TKI should be added in time for treatment. However, patients with RUNX1 mutation treated by TKI has limited efficacy and poor prognosis. Allo-HSCT may be an effective treatment to improve the prognosis of the patients.

[Key words] ETV6/ABL1 fusion gene; RUNX1 mutation; myeloproliferative neoplasm; tyrosine kinase inhibitor; hematopoietic stem cell transplantation

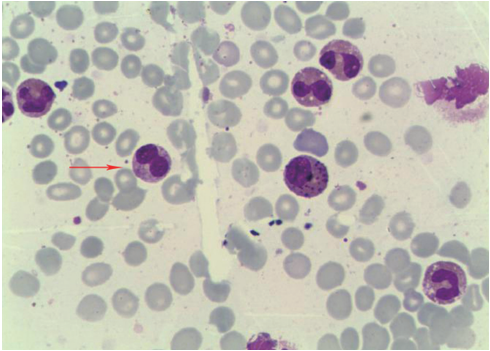
骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)是起源于多能造血干细胞的恶性肿瘤性疾病,其主要特征为一系或多系骨髓造血细胞异常克隆增殖而致外周血细胞不同程度增多,目前还没有明确的细胞遗传学或分子遗传学异常为 MPN 特有。ETV6-ABL1 融合基因作为一种重现性的基因异常,最初由 PAPADOPOULOS 等^[1]在 1995 年报道。通过检索 PubMed 数据库,发现到目前为止文献仅报道了 70 余例 ETV6-ABL1 基因重排血液肿瘤患者,病种包括急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、MPN。伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 报道为 20 余例,大部分为单例报告。研究发现 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 患者,嗜酸性粒细胞升高明显,临床特征类似慢性髓系白血病(CML)^[2],因此,这些病例通常被诊断为费城染色体阴性 CML(Ph-CML)、伴有非典型 ABL1 基因的 CML 或不典型 CML。ETV6-ABL1 融合基因导致非受体酪氨酸激酶 ABL1 的结构性激活,癌蛋白结构和临床特点与 BCR-ABL 阳性肿瘤相似,启动类似的下游途径,对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗有反应^[3]。Runt 相关的转录因子 1 (RUNX1)突变多见于 AML、骨髓增生异常综合征(MDS)、MPN, RUNX1 在 MPN 向急性白血病的转化中起着重要作用,与不良预后密切相关^[4]。目前国内针对 ETV6-ABL1 融合基因重排和 RUNX1 突变的 MPN 患者鲜有报道,对这类疾病认识有限。本文回顾性分析了本院 1 例 ETV6-ABL1 融合基因阳性和 RUNX1 突变的 MPN 患者的临床数据和实验室资料,并结合相关文献进行分析,探讨该类疾病的临床特征、治疗及预后。

1 病例资料

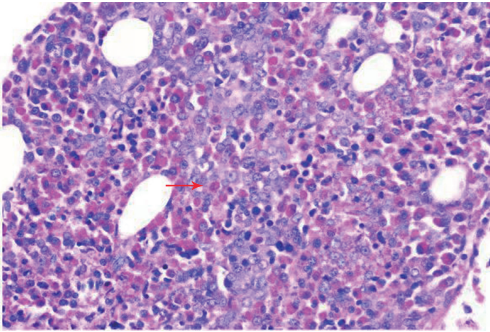
患者男,43 岁,2019 年 3 月因腹胀不适就诊于本院。既往史无特殊,否认家族遗传病史。入院查体:神志清楚,轻度贫血貌,皮肤无皮疹及出血点,浅表淋巴结不大,心肺听诊无异常,腹软,无压痛及反跳痛,脾脏平脐,无移动性浊音。实验室检查血常规:白细胞计数 $64.29 \times 10^9/L$,血红蛋白 90 g/L,血小板 $168 \times 10^9/L$;外周血分类:嗜酸性粒细胞 22%,嗜碱性

粒细胞 5%,早幼粒细胞 1%,中性中幼粒细胞 6%,中性晚幼粒细胞 5%。骨髓形态学显示:骨髓增生活跃,粒系增多,以中性中、晚幼及杆状核粒细胞为主,原始粒细胞占 1.5%,嗜酸性粒细胞占 10.0%,嗜碱性粒细胞占 4.5%,符合 CML 骨髓象(图 1);骨髓活检结果显示:粒系增生,比例增高,以中幼及以下阶段为主,嗜酸性粒细胞比例增高,局灶可见纤维组织明显增生;多重巢式逆转录 PCR(RT-multiplex nested PCR)检测 BCR-ABL 融合基因(P190, P210)均为阴性;应用 TaqMan 探针荧光定量 PCR 检测骨髓中 Janus 激酶 2(JAK2)基因 12 号外显子突变、JAK2 基因的 14 号外显子(JAK2V617F)突变、W515L/K 基因突变、CALR 基因 9 号外显子突变,结果均为阴性。腹部彩超显示:脾脏大小约 $171.4 \text{ mm} \times 60.3 \text{ mm}$,脾静脉不扩张,诊断考虑 MPN,院外口服羟基脲治疗,脾脏进行性增大。2020 年 5 月,患者再次入院,查体:颈部、腋窝及腹股沟淋巴结肿大,巨脾。骨髓形态学显示:有核细胞增生明显活跃,粒系增多,以中性中、晚幼及成熟粒细胞为主,原始粒细胞占 6.5%,嗜酸性粒细胞占 7.5%。骨髓活检显示:造血组织增生明显活跃,粒系比例增高,幼稚前体细胞散在或灶性增生,嗜酸性粒细胞比例明显增高,红系及巨核系增生减低(图 2)。免疫分型显示:异常细胞占有核细胞 7.8%,表达 CD13、CD33,不表达 CD34。RT-multiplex nested PCR 融合基因筛查显示:ETV6-ABL1 融合基因阳性(图 3)。染色体核型分析:46,XY,t(9;12)(q34;p13)[14]/46,XY[6](图 4)。高通量测序技术检测到 RUNX1 基因 c720_733del(p. his242 Ala)fsTer14, NM_001754.4 移码突变(变异频率 61.8%),血液肿瘤全外显子检测显示 RUNX1 突变(突变丰度 35.5%),为体细胞突变。颈胸腹增强 CT 显示:颈部、纵隔及腹腔多发肿大淋巴结,脾大,伴脾脏栓塞可能;颈部淋巴结穿刺病理显示:镜下见淋巴组织增生,部分区见异形淋巴样细胞(图 5A),考虑髓系肉瘤;免疫组织化学显示:CD43、MPO、CD117 均阳性(图 5B~D)。于 2020 年 6 月予患者去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+达沙替尼(100 mg/d)化疗,血象恢复后复查骨髓形态学显示:原始粒细胞占 1%,

脾脏大小约 163 mm×45 mm。2020 年 8 月行异基因造血干细胞移植,供者为其儿子,预处理方案:氟达拉滨+白消安+环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白,分 2 d 回输供者骨髓及外周血采集物,其中 CD34⁺ 细胞计数 4.91×10⁶/kg,移植过程顺利,移植后继续口服达沙替尼治疗,后续多次测 ETV6-ABL1 融合基因阴性。随访至 2022 年 4 月,患者疾病仍处于缓解状态。本病例所有检测均取得患者及家属同意并签署了知情同意书。



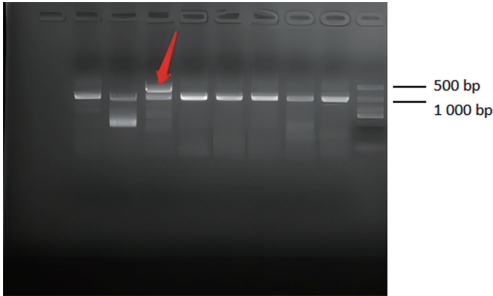
红色箭头所示:嗜酸性粒细胞。
图 1 骨髓细胞形态图(瑞氏染色,1 000×)



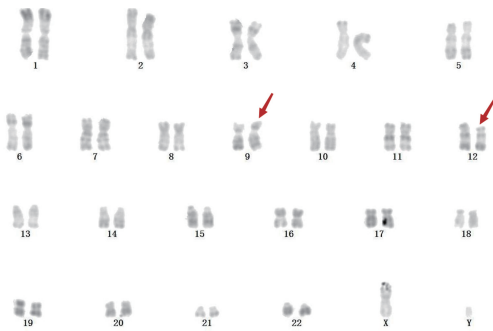
红色箭头所示:嗜酸性粒细胞。
图 2 骨髓病理图(Gomori 染色,400×)

2 文献检索

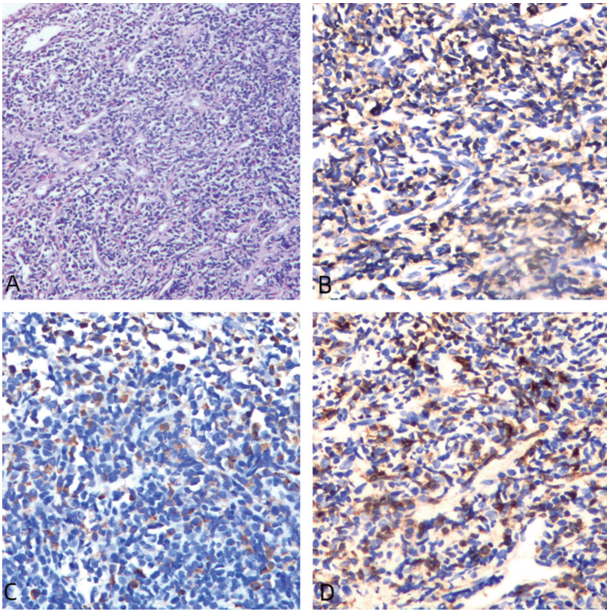
以“ETV6-ABL1”“myeloproliferative neoplasm”“RUNX1 mutation”为检索词,在 PubMed 检索 1995—2021 年公开发表的相关文献,共报道 21 例伴 ETV6-ABL 融合基因阳性 MPN 患者。22 例(含本例)MPN 患者中 19 例伴嗜酸性粒细胞增多,见表 1。伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 患者急变部位常见为骨髓,其次为淋巴结,见表 2。



红色箭头所示:ETV6-ABL1 840 bp 扩增产物。
图 3 RT-multiplex nested PCR 检测结果



箭头所示:异常染色体,核型为 46,XY,t(9;12)(q34;p13)。
图 4 细胞遗传学检测结果



A:颈部淋巴结活检病理图;B:CD43 染色(+);C:MPO 染色(部分+);D:CD117 染色(+).
图 5 颈部淋巴结穿刺病理与免疫组织化学检查(200×)

表 1 伴 ETV6-ABL1 融合基因 MPN 患者的一般临床特征及预后

患者 序号	文献	诊断	性别	年龄 (岁)	嗜酸 粒细胞增多	治疗	疗效
1	KAWAMATA 等 ^[5]	MPN	女	24	是	Imatinib	生存时间>7 个月
2	ANDREASSON 等 ^[6]	MPN	男	32	是	否	生存时间>36 个月
3	PERNA 等 ^[7]	MPN	男	36	是	Imatinib+HU	生存时间>36 个月
4	KEUNG 等 ^[8]	MPN	女	44	是	IFN-α+HU	生存时间>60 个月
5	GANCHEVA 等 ^[9]	MPN	女	46	是	Imatinib 治疗 6 个月后复发,换为 Nilotinib	生存时间>22 个月

续表 1 伴 ETV6-ABL1 融合基因 MPN 患者的一般临床特征及预后

患者 序号	参考文献	诊断	性别	年龄 (岁)	嗜酸 粒细胞增多	治疗	疗效
6	BRUNEL 等 ^[10]	MPN	NA	49	是	否	死亡
7	LIN 等 ^[11]	MPN	男	53	是	IFN-α+HU	生存时间>69 个月
8	MOZZICONACCI 等 ^[12]	MPN	男	57	是	IFN-α	死亡
9	VAN LIMBERGEN 等 ^[13]	MPN	男	59	是	HU	死亡
10	NAND 等 ^[14]	MPN	女	61	是	Imatinib 治疗 18 个月后复发,换 为 Nilotinib	生存时间>36 个月
11	MEYER-MONARD 等 ^[15]	MPN	女	65	是	化疗	死亡
12	ZALIOVA 等 ^[16]	MPN	男	68	NA	Nilotinib	生存时间>41 个月
13	KELLY 等 ^[17]	MPN	男	79	是	否,12 个月后 髓系急变,加用 Imatinib	死亡
14	ZALIOVA 等 ^[16]	MPN-B-LBC	男	59	是	Imatinib+化疗	死亡
15	YAMAMOTO 等 ^[18]	MPN-T-LBC	男	31	是	Dasatinib+化疗	死亡
16	BARBOUTI 等 ^[19]	MPN-MBC	男	36	是	Imatinib+化疗	死亡
17	O'BRIEN 等 ^[20]	MPN-MBC	男	38	NA	Imatinib+HU	死亡
18	TIRADO 等 ^[21]	MPN-B-LBC	男	72	NA	Imatinib	生存时间>12 个月
19	YAO 等 ^[22]	MPN	男	34	是	Imatinib 治疗 10 年后复发,换用 Dasatinib	换用 Dasatinib 后生存 时间>60 个月
20	YAO 等 ^[22]	MPN	男	45	是	Dasatinib	生存时间>24 个月
21	YAO 等 ^[22]	MPN	男	23	是	Dasatinib	生存时间>14 个月
22(本例)		MPN	男	43	是	否,疾病进展加用 Dasatinib+化 疗+ allo-HSCT	仍存活

MBC:髓系急变;T-LBC:T-淋系急变;B-LBC:B-淋系急变;NA:未报道;Imatinib:伊马替尼;Dasatinib:达沙替尼;Nilotinib:尼洛替尼;IFN-α:干扰素-α;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植。

表 2 淋巴结受累的伴 ETV6-ABL1 融合基因 MPN 患者的一般临床特征及预后

患者 序号	文献	诊断	性别	年龄 (岁)	急变 部位	急变类型	染色体	治疗	疗效
1	O'BRIEN 等 ^[20]	MPN	男	38	淋巴结	髓系	49,XY,t(9;12)(q34; p1?),+11,+der(12)t(9; 12),+19,der(22)t(1;22) (q21;q11)	Imatinib+FLAG	生存 9 个月死亡
2	MEYER-MONARD 等 ^[15]	MPN	女	65	淋巴结	髓系	46,XX,del(5)(q13q34),t (5;9)(q13;q34),add(17) (q2? 1)	小剂量阿糖胞苷	生存 12 个月死亡
3	YAMAMOTO 等 ^[18]	MPN	男	31	淋巴结	淋系	46,XY,t(7;14)(p13;q11. 2),der(9)t(9;12)(q34; p13),del(12)(p13)	Dasatinib+hyper- CVAD-allo-HSCT	生存 11 个月死亡
4	YAO 等 ^[22]	MPN	女	88	淋巴结	髓系肉瘤/TLL	53,XX,+X,+8,+10, +11,+14,+18,+19 [7]/46,XX[13]	Dasatinib	生存时间>8 周

FLAG:氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF;hyper-CVAD:环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松;Imatinib:伊马替尼;Dasatinib:达沙替尼;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;TLL:T 细胞淋巴瘤。

3 讨 论

本文通过分子和细胞遗传学分析,作者观察到 1 例 ETV6-ABL1 融合基因阳性和 RUNX1 突变的成

人 MPN 患者,而检索国内外文献尚未发现伴 ETV6-ABL1 融合基因和 RUNX1 突变双表达的 MPN。ETV6-ABL1 融合基因是一种少见的重现性的基因异

常,研究发现 ETV6-ABL1 基因融合是 9 号和 12 号染色体易位重排的结果^[23],产生的 ETV6-ABL1 融合蛋白形成螺旋-环-螺旋依赖性寡聚体,在肿瘤的发生中发挥了关键作用。作为 Ets(E-twenty-six)转录因子家族的一员,ETV6 与非受体酪氨酸激酶融合时,融合蛋白表现出酪氨酸激酶活性升高,ETV6-ABL1 融合导致 ABL1 酪氨酸激酶的结构性激活,这种效应与 BCR-ABL1 融合相同,两种融合蛋白启动类似的下游细胞信号,并对细胞增殖、细胞存活产生类似影响^[24]。RUNX1 基因突变是髓系肿瘤中常见的基因异常,RUNX1 在 MPN 及其向急性白血病转化中起着重要作用,研究发现自 2009 年以来,RUNX1 基因突变在 MPN 转化的 AML 中检出率为 10.3%~37.5%^[25],RUNX1 突变通过改变 Wnt 信号通路及抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的反转录活性等影响下游信号通路或蛋白的正常传导或表达,预后差^[26]。

与 ETV6-ABL1 重排相关的最常见的形态学特征是嗜酸性粒细胞增多,在比例上远远高于 CML,大多数病例在确诊后不久即出现嗜酸性粒细胞增多症^[27]。嗜酸性粒细胞增多症是血液肿瘤中血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)、PDGFR β 、成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)及 PCM1-JAK2 异常激活的典型表现,同时也是 ETV6-ABL1 基因阳性的标志,目前报道的 22 例 MPN 患者中有 19 例伴嗜酸性粒细胞增多,有学者建议将该类疾病命名为髓系或淋系肿瘤伴有嗜酸粒细胞增多及 ETV6-ABL1 基因重排^[22]。由于 ETV6 基因和 ABL1 基因与染色体着丝粒方向相反,融合基因的形成需要至少产生 3 个染色体断裂,这可能是伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的恶性血液病发生率低的原因^[28],对于 MPN 合并嗜酸性粒细胞增多症的患者,应高度怀疑 ETV6-ABL1 融合基因阳性的可能。由于 9 号和 12 号染色体之间的易位通常是隐匿的,临床诊治过程中可能低估了 ETV6-ABL1 融合基因的发生率,隐匿性 ETV6-ABL1 基因重排的检测对诊断有着重要影响,尤其是在 MPN 或 CML 样表型的病例中。RT-multiplex nested PCR 分析已被证明是检测多种血液病特异性融合基因转录本的有效工具,本例患者结合细胞遗传学及 RT-multiplex nested PCR,诊断为 ETV6-ABL1 基因阳性的 MPN。

研究发现,伴 ETV6-ABL1 阳性的血液系统恶性肿瘤患者预后很差^[29]。ETV6-ABL1 是 AML 及 ALL 患者预后不良的因素,而 ETV6-ABL1 阳性 MPN 患者的预后意义尚不清楚,因为病例少且缺乏对照临床试验,其临床特点、正确的治疗策略及对预后的影响尚不清楚。在已发表的相关文献中,ETV6-ABL1 阳性患者显示了对伊马替尼(尼洛替尼)的暂时反应,TKI 可能是 ETV6-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^[30]。本文 22 例

(含检索病例及本病例)伴 ETV6-ABL1 基因重排的 MPN 患者中,5 例患者诊断时加用伊马替尼,2 例患者加用达沙替尼,1 例患者加用尼洛替尼作为一线治疗,8 例患者目前仍存活;3 例伊马替尼治疗过程中疾病进展的患者,2 例换用尼洛替尼,1 例换用达沙替尼,3 例患者再次获得缓解;1 例患者初始未接受 TKI 治疗,疾病进展后即使加用伊马替尼治疗,患者仍死亡;4 例患者进展为急性白血病(2 例 AML、1 例 B-ALL 和 1 例 T-ALL),尽管在标准化疗中加入 TKI,但在进展后不久均死亡。随着疾病进展,TKI 反应可能受限,在疾病的慢性期及时加用 TKI,尤其是二代 TKI 可能有更好的疗效,因此在疾病的早期阶段识别 ETV6-ABL1 融合基因并结合 TKI 治疗显得至关重要。本文检索到的伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 患者急变部位常见为骨髓,其次为淋巴结,目前报道的 4 例 MPN(不包括本例)患者淋巴结受累,3 例诊断为髓系肉瘤,1 例诊断为髓系肉瘤/T 细胞淋巴瘤,只有 1 例患者经达沙替尼治疗生存时间>8 周,其余 3 例患者均死亡,由此可见伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 患者急变预后差。因此,详细的细胞遗传学及分子学检测 ETV6-ABL1 融合基因,动态监测微小残留病灶极为重要,对于 ETV6-ABL1 阳性患者,即使有髓样表型和 CML 样临床病程,也应视为高危患者。本文报道病例仅用羟基脲治疗,后病情进展,患者淋巴结病理及免疫组织化学显示髓系肉瘤,突变检测显示 RUNX1 阳性,预后高危,选择达沙替尼联合化疗缓解后,迅速行异基因造血干细胞移植,移植后继续口服达沙替尼治疗,随访近 2 年,仍处于缓解状态。

综合以上分析,伴 ETV6-ABL1 融合基因阳性的 MPN 少见,具有特殊的临床和分子遗传学特征。对于合并嗜酸性粒细胞增多,具有 CML 样特征但缺乏 BCR-ABL1 融合基因的患者应警惕 ETV6-ABL1 融合基因阳性的可能,完善细胞遗传学并结合 RT-multiplex nested PCR 行 ETV6-ABL1 融合基因的筛查,早期识别、及时加用 TKI 治疗可能会取得较好的疗效。若患者合并 RUNX1 突变,提示病情进展风险,TKI 疗效有限、预后差,异基因造血干细胞移植可能是延长患者生存,甚至达到治愈的有效方法。由于仅 1 例报道且观察时间短,对于病情进展患者的最佳治疗及移植后 TKI 是否维持及维持时间尚需进一步探讨。

参考文献

- [1] PAPADOPOULOS P, RIDGE S A, BOUCHER C A, et al. The novel activation of ABL by fusion to an ETS-related gene, TEL[J]. Cancer Res, 1995, 55(1): 34-38.

- [2] KAKADIA P M, SCHMIDMAIER R, VÖLKL A, et al. An ETV6-ABL1 fusion in a patient with chronic myeloproliferative neoplasm: initial response to Imatinib followed by rapid transformation into ALL[J]. *Leuk Res Rep*, 2016, 6: 50-54.
- [3] CHOI S I, JANG M A, JEONG W J, et al. A case of chronic myeloid leukemia with rare variant ETV6/ABL1 rearrangement[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(1): 77-80.
- [4] YOKOTA A, HUO L, LAN F, et al. The Clinical, Molecular, and mechanistic basis of RUNX1 mutations identified in hematological malignancies[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 145-152.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] PERNA F, ABDEL-WAHAB O, LEVINE R L, et al. ETV6-ABL1-positive “chronic myeloid leukemia”: clinical and molecular response to tyrosine kinase inhibition[J]. *Haematologica*, 2011, 96(2): 342-343.
- [8] KEUNG Y K, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] LIN H, GUO J Q, 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.
- [12] MOZZICONACCI M J, 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.
- [13] VAN LIMBERGEN H, BEVERLOO H B, VAN DRUNEN E, et al. Molecular cytogenetic and clinical findings in ETV6/ABL1-positive leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 30(3): 274-282.
- [14] NAND R, BRYKE C, KROFT S H, et al. Myeloproliferative disorder with eosinophilia and ETV6-ABL gene rearrangement: efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(8): 1144-1146.
- [15] 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.
- [16] ZALIOVA M, MOORMAN A V, CAZZANIGA G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion[J]. *Haematologica*, 2016, 101(9): 1082-1093.
- [17] KELLY J C, 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] O'BRIEN S G, VIEIRA S A, 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.
- [21] TIRADO C A, SEBASTIAN S, MOORE J O, 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.

- [22] YAO J, XU L, AYPAR U, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia/basophilia and ETV6-ABL1 fusion: cell-of-origin and response to tyrosine kinase inhibition [J]. *Haematologica*, 2021, 106(2): 614-618.
- [23] CESSNA M H, PAULRAJ P, HILTON B, et al. Chronic myelomonocytic leukemia with ETV6-ABL1 rearrangement and SMC1A mutation [J]. *Cancer Genet*, 2019, 238: 31-36.
- [24] YOKOTA A, HIRAI H, SHOJI T, et al. Constitutively active ABL family kinases, TEL/ABL and TEL/ARG, harbor distinct leukemogenic activities in vivo [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2742-2751.
- [25] CERQUOZZI S, TEFFERI A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors [J/OL]. *Blood Cancer J*. 2015, 5(11): e366 [2022-05-12]. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.95>.
- [26] GONZALES F, BARTHÉLÉMY A, PEYROUZE P, et al. Targeting RUNX1 in acute myeloid leukemia: preclinical innovations and therapeutic implications [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(4): 299-309.
- [27] LA STARZA R, TRUBIA M, TESTONI N, et al. Clonal eosinophils are a morphologic hallmark of ETV 6/ABL1 positive acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2002, 87(8): 789-794.
- [28] TIRADO C A, SIANGCHIN K, SHABSOVICH D S, 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.
- [29] 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.
- [30] 邬成业, 李玉龙, 董晓燕, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 595-598.

(收稿日期: 2022-08-29 修回日期: 2022-12-31)

(上接第 1355 页)

- in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV immunosuppressed patients [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 872813.
- [15] LIU L, YUAN M J, SHI Y, et al. Clinical performance of BAL metagenomic next-generation sequence and serum (1,3)- β -D-glucan for differential diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and *Pneumocystis jirovecii* colonisation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 784236.
- [16] TRITLE B J, HEJAZL A A, TIMBROOK T T. The effectiveness and safety of low dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis pneumonia*: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(6): e13737 [2022-10-31]. <https://doi.org/10.1111/tid.13737>.
- [17] HASEEB A, ABOUREHAB M A S, ALMALK W A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) dose optimization in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) management: a systematic review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5): 2833.
- [18] 杨迪虹, 徐媛, 宋周焯, 等. 卡泊芬净用于肺孢子菌肺炎的临床研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(5): 531-534.
- [19] MASCHMEYER G, HELWEG-LARSEN J, PAGANO L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2405-2413.
- [20] MCDONALD E G, BUTLER-LAPORTE G, DEL CORPO O, et al. On the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: current practice based on outdated evidence [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(12): 545.

(收稿日期: 2022-08-18 修回日期: 2022-12-23)