



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.012

· 论著 ·

t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG 急性髓系白血病 6 例临床分析

仵菲斐 甘思林 刘晓艳 李涛 孙慧 马杰

【摘要】 目的 分析 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG 急性髓系白血病(AML)患者的临床特点。**方法** 纳入 2017 年 1 月~2021 年 7 月我科收治的 6 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者及汇总文献报道的 90 例成人 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者。收集其一般临床资料、免疫分型、基因检测、染色体核型分析及 NGS 检测结果、治疗方案及疗效、随访结果并分组进行比较。**结果** 6 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者占同期确诊 AML 的 0.36%,免疫表型 CD34、CD33、CD117、CD56 均为阳性。FUS-ERG 融合基因均为阳性,4 例患者染色体可见 t(16;21)(p11;q22)。6 例患者均接受化疗,其中 4 例 1 个疗程完全缓解(CR),1 例 2 个疗程 CR,1 例 1 个疗程因感染死亡。3 例单纯化疗患者生存期分别为 16.2 个月、14.3 个月和 10.7 个月;2 例化疗联合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗,生存期分别为 9.1 个月和 19.4 个月。汇总文献结果显示,年龄<60 岁患者 1 个疗程 CR 率高于年龄≥60 岁患者,无髓外病变患者 1 个疗程 CR 率高于髓外病变患者($P<0.05$);化疗联合 HSCT 患者中位总生存期(OS)高于单纯化疗患者($P<0.001$)。**结论** t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 应纳入预后不良组,推荐尽早行 allo-HSCT 改善生存质量。

【关键词】 FUS-ERG; 融合基因; 急性髓系白血病**【中图分类号】** R773.71 **【文献标识码】** A

急性髓系白血病(AML)是一种以髓系造血干/祖细胞异常增殖和分化障碍为主要特征的血液系统恶性肿瘤,是成人急性白血病中最常见、病死率最高的一种^[1-2]。FUS-ERG 融合基因是由染色体 16p11(TLS/FUS 基因)和 21q22(ERG 基因)发生非随机易位形成的,可发生于急性白血病及实体瘤^[3-5]。FUS-ERG 基因在维持造血干细胞池、血细胞分化、白血病发生^[3,6]等方面有重要作用。因 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG 急性髓系白血病发病率低,尚无随机对照临床试验(RCT),相关回顾性研究、病例报道结果均显示 AML 预后差^[7-10]。本文通过总结我院 6 例成人 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 的临床资料,并汇总国内外文献中 90 例成人 AML 患者临床资料进行分析,以提高对该病的认识。

对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 1 月~2021 年 7 月我科收治的 1 649 例成人 AML 患者,均采用 MICM 诊断模式,

6 例 FUS-ERG 基因阳性,其中 4 例伴 t(16;21)(p11;q22)。以“TLS-ERG”或“FUS-ERG”联合“acute myeloid leukemia”或“acute myelogenous leukemia”为关键词检索 PubMed 数据库,以“TLS-ERG”或“FUS-ERG”联合“急性髓系白血病”或“急性髓细胞白血病”为关键词检索万方医学网和中国知网,纳入 1988 年~2021 年国内外文献中成人 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者 90 例。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:包括年龄、性别、WBC 计数、血红蛋白(Hb)、PLT 计数、骨髓原始细胞比例、FAB 分型。

(2)免疫分型、基因检测、染色体核型分析及 NGS 检测结果:采用流式细胞术检测免疫分型,应用 CD45、CD34、CD38、CD33、CD13、cMPO、HLA-DR、CD7、CD56、CD117 等抗体,细胞表达比例≥20%为阳性^[8,10]。采用实时荧光定量 PCR(RQ-PCR)检测 FUS-ERG 等白血病相关融合基因,引物序列参照文献[11]。染色体核型分析、NGS 检测方法参照文献[10]。

(3)治疗方案及疗效评估:诱导化疗方案包括 IA (去甲氧柔红霉素 + 阿糖胞苷 Ara-C)、TA(吡柔比星 + Ara-C)、DCHAG(地西他滨 + G-CSF + 高三尖杉酯碱 + 阿柔比星 + Ara-C)、HEA(高三尖杉酯碱 + 依托泊苷 + Ara-C)。巩固化疗方案为诱导缓解方案、中/高剂量 Ara-C 或 allo-HSCT。每疗程化疗后完善疗效评估^[8]。HLA 不全相合 allo-HSCT 预处理方案参考诊疗常规^[7-8]。

(4)随访:通过查阅病历或电话进行随访,截止时间为 2022 年 4 月 30 日。记录完全缓解(CR)、总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)。OS 定义为确诊日期至任何原因导致患者死亡或末次随访时间。RFS 定义为第一次完全缓解(CR1)至疾病复发、各种原因死亡或末次随访时间^[8]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存率比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.6 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG 患者临床资料、治疗和转归情况

(1)临床资料:6 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者占我院同期确诊 AML 的 0.36%(6/1 649),其中男 4 例、女 2 例,中位年龄 35(14,53)岁,中位 WBC 计数 33.42(9.10,104.70) $\times 10^9/L$,中位 Hb 83(54,110)g/L,中位 PLT 计数 32.5(16.0,71.0) $\times 10^9/L$,中位骨髓原始细胞比例 0.864(0.492,0.932)。FAB 分型中 M₂ 2 例,M₄ 1 例,M₅ 3 例。6 例患者均表达 CD34、CD33、CD117 和 CD56。5 例患者检测 cMPO、CD123、CD13、HLA-DR,分别有 5、5、4、1 例表达,均不表达

CD7、CD19。FUS-ERG 融合基因均为阳性。4 例患者染色体可见 t(16;21)(p11;q22),其中 3 例为复杂核型(表 1)。6 例患者均检测 NGS,其中 TET2 突变 4 例,ASXL1、KIT、RUNX1 突变各 1 例,2 例未检出 AML 突变基因。

(2)治疗情况:6 例患者均接受化疗。诱导治疗:2 例患者采用 IA 方案诱导化疗 CR;1 例患者采用 IA、HEA 方案诱导化疗 2 个疗程后 CR;2 例患者采用 TA 方案诱导,其中 1 例 CR,1 例骨髓抑制期死亡无法评估;1 例患者采用 DCHAG 方案诱导 CR。总 CR 率为 100%(5/5)。缓解后治疗:3 例患者仅进行巩固化疗;1 例患者巩固化疗 3 个疗程序贯半相合 allo-HSCT;1 例患者 CR1 巩固化疗后复发,再诱导达 CR2,序贯半相合 allo-HSCT。

(3)生存分析:6 例患者中位 OS 为 12.5(0.5, 19.4)个月,其中 4 例死亡,1 例复发后失访,1 例生存。4 例死亡患者中 1 例早期死亡(生存期 0.5 个月),3 例巩固化疗者分别于缓解后 11.7 个月、9.1 个月、6.2 个月复发,生存期分别为 16.2 个月、14.3 个月、10.7 个月。1 例于 CR1 后行巩固化疗,10.5 个月后复发,于 CR2 行半相合 allo-HSCT,移植后 3 个月再次复发,3 次诱导未缓解并失访,生存期 19.4 个月。1 例 CR1 行半相合 allo-HSCT,生存期 9.1 个月,至随访结束仍为 CR。

(4)FUS-ERG 基因动态变化:5 例患者行 FUS-ERG 基因监测,2 例 CR1 转阴,3 例巩固化疗 1 个疗程转阴。4 例复发患者均在复发时检测出 FUS-ERG 基因,其中 2 例在复发前 1 个疗程即检出,1 例(例 6)CR2 至 allo-HSCT 前 FUS-ERG 仍为阳性,allo-HSCT 后 +29d 转阴(表 1)。

2. 汇总文献报道情况:将 1988~2021 年国内外文献共报道成人 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者 90 例及本文报道的成人 t(16;21)(p11;q22)/FUS-

表 1 6 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG 患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	WBC 计数($\times 10^9/L$)	FAB 分型	染色体核型分析结果	CR1 疗程	CR1/复发时 FUS-ERG ^a	FUS-ERG(-) 疗程数	巩固治疗	复发	结局	OS (个月)	RFS (个月)
1	女	53	9.10	M5	46,XX,t(16;21)(p11;q22)[10]	1	0/0.241	1	化疗	是	死亡	16.2	11.7
2	男	52	59.14	M2	44,XY,-6,-8,-17,t(16;21)(p11;q22),+22[1]	1	0.006/0.383	2	化疗	是	死亡	14.3	9.1
3	女	33	104.70	M5	48,XX,+10,+22[3]/50,XX,+8,+10,+15,+22[5]/46,XX[2]	NA	NA	NA	NA	NA	死亡	0.5	NA
4	男	22	17.50	M5	47,XY,+8[5]	1	0/0.239	1	化疗	是	死亡	10.7	6.2
5	男	14	39.34	M2	49,XY,+4,psu dic(5;1)(q35;p13),+10,t(16;21)(q12;q22),+mar[20]	2	0.006/NR ^b	3	异体/CR1	否	生存	9.1 ^b	8.4 ^d
6	男	37	14.80	M4	47,XY,del(6)(q13q23),+10,t(16;21)(p11;q22)[20]	1	0.037/0.051	2	异体/CR2	是	失访	19.4	11.0

注:NA:无数据;NR:未复发;^a:FUS-ERG 以 ABL1 为内参基因;^b:仍在随访中

ERG AML 患者 6 例,共 96 例进行汇总分析。

(1)一般情况及实验室检查:96 例患者中男 49 例,女 47 例。中位年龄 32(14,81)岁,中位 WBC 计数 16.95 (0.70,161.20) × 10⁹/L,中位Hb80(49,147)g/L,中位 PLT 计数 34.5(4.0~219.0) × 10⁹/L。FAB 分型 M₀ 1 例、M₁ 21 例、M₂ 31 例、M₄ 13 例、M₅ 24 例、M₇ 2 例,急性嗜碱细胞白血病 1 例,髓系肉瘤 1 例,AML 未分类 2 例。髓外病变 22.9%(22/96),依次为中枢神经系统、肝脏、脾脏等。免疫分型:CD34 阳性 100%(36/36),CD33 阳性 97.8%(45/46),CD13 阳性 97.7%(43/44),CD117 阳性 100%(26/26),CD56 阳性 97.8%(45/46),cMPO 阳性 80%(12/15),HLA-DR 阳性 50%(13/26),CD38 阳性 48%(12/25),CD123 阳性 100%(6/6),CD25 阳性 100%(6/6),余 CD7、CD10 等为阴性。75 例患者 FUS-ERG 基因检测结果均为阳性。95 例患者有完整染色体信息,7 例未检出 t(16;21)(p11;q22),88 例检出 t(16;21)(p11;q22):其中 19 例 t(16;21)(p11;q22)伴 1 种附加染色体异常,31 例复杂核型,最常见附加染色体异常为 +10, -16, +8, der(21), del(6), +22 等。13 例患者检测 NGS:检出 TET2 突变 6 例, RUNX1 突变 2 例, ASXL1、KIT、BCOR 突变各 1 例,未检出 FLT3-ITD 突变。

(2)疗效评估:70 例患者可收集疗效数据,1 个疗程 CR 率为 58.6%(41/70),2 个疗程 CR 率为 14.3%(10/70),总 CR 率为 91.4%(64/70)。年龄 <60 岁患者 1 个疗程 CR 率高于年龄 ≥60 岁患者,无髓外病变患者 1 个疗程 CR 率高于髓外病变患者 ($P < 0.05$)。性别(男/女)、WBC 计数($<100 \times 10^9/L \geq 100 \times 10^9/L$)、染色体核型分层(中等/不良)的 1 个疗程 CR 率组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 70 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者各影响因素 1 个疗程 CR 率组间比较

因素	例数	1 个疗程 CR [例(%)]	χ ² 值	P 值
性别	男	38 23(60.5)	0.029	0.866
	女	32 20(62.5)		
年龄(岁)	<60	66 43(65.2)	4.287	0.038
	≥60	4 0(0)		
WBC 计数(×10 ⁹ /L)	<100	64 38(59.4)	0.510	0.475
	≥100	6 5(83.3)		
髓外病变	有	18 7(38.9)	5.195	0.023
	无	52 36(69.2)		
染色体核型分层	中等	42 28(66.7)	1.216	0.270
	不良	28 36(53.6)		

(3)生存分析:73 例患者可收集生存数据,其中男

37 例、女 36 例,中位 OS 为 14.0(10.9,17.1)个月。30 例 HSCT 患者中 4 例自体移植,1 例 2 次 allo-HSCT,1 例脐血移植。化疗联合 HSCT 患者中位 OS 高于单纯化疗患者 ($P < 0.001$)。性别(男/女)、年龄(<60 岁/≥60 岁)、WBC 计数($<100 \times 10^9/L \geq 100 \times 10^9/L$)、髓外病变(有/无)、CD56(高表达/低表达)、附加染色体(有/无)、1 个疗程 CR(是/否)的中位 OS 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 73 例 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者各预后影响因素组间比较

因素	例数	中位 OS (个月)	χ ² 值	P 值
性别	男	37 14.0	0.072	0.789
	女	36 13.0		
年龄(岁)	<60	67 14.0	3.038	0.081
	≥60	6 11.0		
WBC 计数(×10 ⁹ /L)	<100	64 14.3	2.973	0.085
	≥100	9 12.0		
髓外病变	有	17 12.0	0.088	0.767
	无	56 15.0		
CD56	高表达	33 16.2	0.973	0.324
	低表达	8 14.0		
附加染色体	有	42 14.0	0.015	0.903
	无	27 16.0		
治疗方案	单纯化疗	43 11.0	20.720	<0.001
	化疗联合 HSCT	30 19.0		
1 个疗程 CR	是	40 14.3	0.002	0.968
	否	25 14.0		

讨 论

FUS 基因又称 TLS 基因,位于 16p11,编码一种 RNA 结合蛋白,参与 mRNA 的转录与翻译。ERG 基因位于 21q22,为 ETS 转录因子家族成员,在细胞生长发育调控、增殖、分化、凋亡等方面发挥重要作用,在不同肿瘤与不同伙伴基因易位产生融合基因时发挥促癌作用^[5,11]。t(16;21)(p11;q22)在 AML 中形成 FUS-ERG 融合基因,是罕见的非随机性染色体异常,该基因在 AML 发生率为 0.44%~1.56%^[9-10],导致造血细胞分化障碍促进白血病发生^[3,6]。6 例患者占本中心同期确诊 AML 患者 0.36%,低于相关文献报道结果,可能与未包含儿童患者有关。

汇总文献结果提示 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 常伴随外病变,多见于复发时,可能与 CD56 的表达相关^[7,12]。髓外病变累及范围除中枢神经系统,还有肝、脾、胃肠道、胰腺、乳腺等少见部位,本研究 6 例患者均未见髓外病变。t(16;21)(p11;q22)/FUS-

ERG AML 患者整体预后差^[7,12],可能与 CD56 表达相关。Jekarl 等^[12]报道 FUS-ERG 阳性 AML 患者 CD56 的中位表达水平为 45.0(7.8,87.0)%,但并无数据总结 CD56 表达水平在本组患者中的预后价值。汇总文献结果提示,CD56 表达情况对 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者预后影响差异无统计学意义,推测该病患者总体预后差,CD56 表达水平难以对预后进一步预测。总结发现 CD25、CD123 可能在该组患者高表达,但病例数较少,临床意义需扩大样本量进行验证。

FUS-ERG 基因是由 16p11 和 21q22 易位融合产生。本研究 2 例和文献报道 5 例患者染色体核型均未检出 t(16;21)(p11;q22),但这些患者应用 RQ-PCR 法均检出 FUS-ERG 融合基因,可能是常规染色体分析不易检出隐匿性染色体异常,需要特异性强的 FISH 探针法进行检测有关^[11]。除 t(16;21)(p11;q22)外,患者常合并附加染色体异常,多为预后不良组,本研究病例情况与此结果一致。

关于 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 的 CR 率文献报道存在分歧,Jekarl 等^[12]报道 t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者 1 个疗程 CR 率仅为 8.3%。国内相关研究显示,该病患者 1 个疗程 CR 率为 35%~88.9%,多数 2 个疗程可达 CR^[8,12],与本文研究结果一致。汇总文献报道结果显示 1 个疗程 CR 率为 58.6%,年龄≥60 岁、髓外病变患者 1 个疗程 CR 率均较低,与老年患者接受化疗强度低、髓外病变药物不敏感有关。因此,对该组患者建议予以高强度化疗争取缓解。

微小残留病(MRD)监测在预测 AML 复发中意义重大。本研究 5 例可评估疗效 FUS-ERG AML 患者均达 CR,其中 4 例至少经历 1 次复发。汇总文献结果也提示该类患者复发率极高,甚至部分完成 allo-HSCT 患者也不例外。本研究对 FUS-ERG 拷贝数进行监测,5 例患者均在 CR 后短时间转阴,并持续于 CR 期间,其中 2 例在复发前即检出 FUS-ERG,这与国内 Qin 等^[7]报道的结果一致。但 Kong 等^[13]报道 19 例患者 FUS-ERG 拷贝持续于整个病程,即使 CR 仍持续存在,甚至 allo-HSCT 后也未转阴。因此,FUS-ERG 基因的 MRD 检测对预测复发意义重大,但检测时机、频率等仍需优化。

t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者整体预后差,中位 OS 仅为 14 个月,allo-HSCT 可改善患者预后^[7-8]。脐血移植、CD33 单抗、CD123 CAR-T 治疗、bcl-2 抑制剂^[14-15]对该类患者也有疗效,但仍需更多样

本及随访验证。目前尚无以 FUS/ERG 融合基因为治疗靶点的研究。

综上所述,t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG AML 患者 CR 率高、复发率高、预后差,allo-HSCT 较单纯化疗相比可延长患者生存期。鉴于该类型 AML 发病率低,难以开展 RCT 研究,且本研究数据有限。基于我们的经验及文献报道,建议将该类患者作为独立亚型纳入预后不良分层,在获得 CR1 后尽早行 allo-HSCT。

参 考 文 献

- [1] 吴卓琳,梅恒,胡豫. CAR-T 治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床内科杂志,2022,39(9):594-597.
- [2] 吴金娟,刘晓燕,黎鑫琦,等. 急性髓系白血病来源骨髓间充质干细胞的基因表达谱和细胞因子表达[J]. 临床内科杂志,2022,39(8):531-534.
- [3] Sotoca A, Prange K, Reijnders B, et al. The oncofusion protein FUS-ERG targets key hematopoietic regulators and modulates the all-trans retinoic acid signaling pathway in t(16;21) acute myeloid leukemia[J]. *Oncogene*,2016,35(15):1965-1976.
- [4] Kanazawa T, Ogawa C, Taketani T, et al. TLS/FUS-ERG fusion gene in acute lymphoblastic leukemia with t(16;21)(p11;q22) and monitoring of minimal residual disease[J]. *Leuk Lymphoma*,2009,46(12):1833-1835.
- [5] Chen S, Deniz K, Sung Y, et al. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements; A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH[J]. *Genes Chromosomes Cancer*,2016,55(4):340-349.
- [6] Warner JK, Wang JC, Takenaka K, et al. Direct evidence for cooperating genetic events in the leukemic transformation of normal human hematopoietic cells[J]. *Leukemia*,2005,19(10):1794-1805.
- [7] Qin Y, Chen Y, Xu L, et al. Outcome and Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with t(16;21) Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Tr*,2018,24(1):163-168.
- [8] Pan J, Zhang Y, Zhao YL, et al. Impact of clinical factors on outcome of leukemia patients with TLS-ERG fusion gene[J]. *Leuk Lymphoma*,2017,58(7):1655-1663.
- [9] Chen X, Wang F, Zhang Y, et al. Panoramic view of common fusion genes in a large cohort of Chinese de novo acute myeloid leukemia patients[J]. *Leuk Lymphoma*,2019,60(4):1071-1078.
- [10] 闫麒, 蒯亚妮, 黄先琪, 等. 急性髓系白血病融合基因表达特点分析[J]. *中华血液学杂志*,2021,42(6):480-486.
- [11] Zerkalnikova E, Panforyova A, Kazakova A, et al. Molecular characteristic of acute leukemias with t(16;21)/FUS-ERG[J]. *Ann Hematol*,2018,97(6):977-988.
- [12] Jekarl DW, Kim M, Lim J, et al. CD56 antigen expression and hemophagocytosis of leukemic cells in acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22)[J]. *Int J Hematol*,2010,92(2):306-313.
- [13] Kong X, Ida K, Ichikawa H, et al. Consistent Detection of TLS/FUS-ERG Chimeric Transcripts in Acute Myeloid Leukemia With t(16;21)(p11;q22) and Identification of a Novel Transcript[J]. *Blood*,1997,90(3):1192-1199.
- [14] 张冰, 季建敏, 吴莫, 等. 阿扎胞苷联合维奈克拉治疗无法耐受常规化疗新诊断急性髓系白血病的临床疗效和安全性分析[J]. *临床内科杂志*,2022,39(9):632-634.
- [15] Yao S, Jianlin C, Yarong L, et al. Donor-Derived CD123-Targeted CAR T Cell Serves as a RIC Regimen for Haploidentical Transplantation in a Patient With FUS-ERG + AML[J]. *Front Oncol*,2019,9(1):1-12.

(收稿日期:2022-10-30)

(本文编辑:余晓曼)