

BCR-FIBCD1-ABL1 融合基因阳性的儿童慢性粒细胞白血病一例报道并文献复习

张 姣, 阎佳佳, 陆文丽, 张莉丹, 李 卫
(上海交通大学医学院附属瑞金医院儿内科, 上海 200025)

[摘要] 目的: 分析1例少见型*BCR-ABL1*融合基因阳性的慢性期慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)儿童患者的基因表型, 评价其经酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗后的疗效, 并总结数据库报道的该病以少见型融合基因e8a2 *BCR-ABL1*表型患者的治疗及预后。方法: 分析我院收治的1例3岁的慢性期CML患者, 同时检索PubMed和万方数据库中报道慢性期CML患者表现为罕见型融合基因e8a2 *BCR-ABL1*的情况。结果: 该例患儿因皮肤瘀斑、颈部淋巴结肿大就诊于我院, 骨髓细胞形态学示CML慢性期, 但外周血及骨髓检查P190、P210、P230均阴性, 后经外周血巢式PCR检测发现存在*BCR(e8)-FIBCD1-ABL1(a2)*融合基因阳性。数据库中已报道的26例e8a2型融合基因阳性的CML病例均为成人, 最常见的临床表现为白细胞和血小板计数增多伴脾肿大, 并以e8-*ABL1b-a2*基因型为主。21例患者接受TKI治疗, 其中19例(90.4%)达到不同程度的分子学反应。本例患儿亦是以白细胞升高伴血小板增多起病, 在接受伊马替尼治疗后, 目前持续达到完全血液学缓解, 分子学无法检测到*BCR-ABL1*融合基因转录本, 但随访至39个月时, 复查见骨髓染色体呈38~40, XX, -7, -17, -20, -21, -22 [cp7] /46, XX复合核型。结论: e8a2 *BCR-ABL1*融合基因突变所致的慢性期CML少见, 本文首次报道了1例该融合基因突变所致的儿童慢性期CML病例。该患儿经TKI治疗后持续达到完全血液学缓解, 但骨髓染色体发现异常核型, 提示临床中该变异基因型可能发生预后不良结局, 需继续密切随访患者。

关键词: 儿童; 慢性粒细胞白血病; e8a2; 酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R733.72; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2023)05-0472-08

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.05.009

Pediatric chronic myeloid leukemia with a *BCR-FIBCD1-ABL1* fusion transcript: a case report and literature review

ZHANG Jiao, LÜ Jiajia, LU Wenli, ZHANG Lidan, LI Wei

Department of Pediatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China.

[Abstract] **Objective:** To analyze the genetic phenotype of a pediatric chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) patient with a rare *BCR-ABL1* fusion transcript and evaluate the therapeutic effect of tyrosine kinase inhibitor (TKI), also we review the reported cases in the databases to explore the treatment and prognosis in chronic myeloid leukemia with e8a2 *BCR-ABL1* fusion gene. **Methods:** A 3-year-old girl was diagnosed with CML-CP in our hospital, the laboratory results and treatment were analyzed. Treatment and response to TKI inhibitors in the CML-CP patients presented with a novel e8a2 fusion gene were reviewed by searching the databases of pubmed and wanfang. **Results:** The patient was admitted to our hospital due to skin ecchymosis and cervical lymph node swelling, and was diagnosed as CML by bone marrow cell morphology, but P190, P210 and P230 were negative in peripheral blood and bone marrow examination. *BCR(e8)-FIBCD1-ABL1(a2)* fusion gene was positive in peripheral blood by Nested RT-PCR. A total of 26 CML patients with e8a2 *BCR-ABL1* fusion transcript in the database were reviewed, all of which were adult cases. In the literature, 21 patients received TKI inhibitor treatment, 19/21 (90.4%) achieved different degrees of molecular response. This case onset with elevated white blood cells and thrombocytopenia, and after imatinib treatment, the patient had achieved complete hematologic remission, and the *BCR-ABL1* fusion gene transcript could not be detected. However, the bone marrow chromosomes showed a complex karyotype of 38-40, XX, -7, -17, -20, -21, -22[cp7] /46, XX at the follow-up of 39 months. **Conclusions:** CML-CP with e8a2 *BCR-ABL1* genotype is rare, we first report this atypical e8a2 *BCR-ABL1* transcript expression in pediatric CML patient. Although complete hematological remission continued after TKI inhibitor treatment, an abnormal karyotype was found in bone marrow chromosomes, suggesting that this variant genotype may have a poor prognosis, and following up

closely is necessary.

key word: Pediatric; Chronic myeloid leukemia; e8a2; Tyrosine kinase inhibitor

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)在儿童及青少年中并不多见,占15岁以下儿童白血病患者2%~3%。CML是一种以Ph染色体阳性为特征的骨髓增殖性肿瘤疾病,是由于t(9;22)(q34;q11)易位导致9号染色体长臂上的*ABL1*基因与22号染色体长臂上的*BCR*基因发生融合,形成*BCR-ABL1*融合基因。*ABL1*基因常见融合位点均为外显子a2,*BCR*基因断裂位点大多在第12-16位外显子,即e12-e16,又称为b1-b5。根据*BCR*断裂位点的不同,主要有3种类型的*BCR-ABL1*融合基因,分别为M(major)型、m(minor)型及 μ 型。其中,95%以上CML患者为M型,表现为e13a2(b2a2)或e14a2(b3a2),编码的*BCR-ABL1*融合蛋白相对分子量为210 000(P210^{BCR-ABL})。有1%~2%的患者为m型(e1a2),编码的*BCR-ABL1*融合蛋白相对分子量为190 000(P190^{BCR-ABL})^[1]。以及 μ 型(e19a2)中*BCR*基因断裂位点位于第19位外显子,编码的*BCR-ABL1*融合蛋白相对分子量为230 000(P230^{BCR-ABL}),在CML患者中相当少见^[2]。大约2%的CML患者可表现为其他极少见的类型,如e6a2^[3]、e8a4^[4]、e8a2^[5]、e12a2^[6]、e13a3^[7]、e14a3^[8]等,收集并汇总PubMed、万方数据库中收录的相关病例报道,但未见儿童相关的报道。本文中报道的慢性期CML患儿,染色体培养及*BCR-ABL1*(P210)、(P190)、(P230)定量检测未见异常,骨髓荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测示*BCR-ABL1*融合基因阳性,外周血荧光实时定量PCR可见e8a2位点CT值呈阳性,进一步行外周血巢式PCR分析发现存在e8-*FIBCD1*-a2变异型表达。现报道如下,并复习相关文献,旨在进一步探讨e8a2型*BCR-ABL1*融合基因阳性CML患者的治疗及预后。

1 资料与方法

1.1 资料

患儿为3岁女童,因“发现皮肤瘀斑1周,淋巴结肿大5 d”来我院就诊,其个人史及出生史无特殊,并否认家族肿瘤性疾病史。查体示,患者体温36.9℃,血压99/56 mmHg,神志清,精神可,营养中等,无贫血貌,查体配合。双上臂各可见一枚瘀斑,

最大约2.0 cm×2.0 cm,未高出皮面,无触痛;上腹部左季肋区右侧腹股沟分别可见1个1.5 cm×1.0 cm、5.5 cm×5.0 cm褐色瘀斑,略高于皮面,轻压痛(+)。左侧腹股沟可触及数枚肿大淋巴结,最大直径者位于髂前上棘位置,约2.0 cm×1.0 cm,余肿大淋巴结位于腹股沟区内,质地中等,活动可,无压痛,余未及浅表淋巴结肿大。心肺未及异常,肝脾肋下未触及。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量-聚合酶链反应(quantitative real time polymerase chain reaction, QRT-PCR)检测

采集经肝素抗凝的骨髓液标本3 mL,使用ABI 7500/Mx3005p/Mx8830荧光PCR仪及源奇生物相关基因筛查检测试剂盒进行检测。

1.2.2 FISH检测

采集2 mL骨髓标本,置于含肝素抗凝试管中,以绿色荧光标记*BCR*探针(22q11),红色荧光标记*ABL1*探针(9q34)分别进行标记,使用*BCR-ABL1*融合基因检测试剂盒(厂商,安必平),经ThermoBrite原位杂交仪完成变性/杂交处理,并用Olympus荧光显微镜分析结果。

1.2.3 巢式PCR具体实验方法

取患儿外周血2 mL(EDTA抗凝),用红细胞裂解液(0.144 mol NH₄Cl, 0.01 mol NH₄HCO₃)裂解红细胞获得有核细胞,用TRIzol(Servicebio, 中国)裂解有核细胞获得总RNA,用TAKARA反转试剂盒获得cDNA,继之以巢式PCR定量扩增*BCR-ABL1*融合基因非经典转录本e8a2,即由22号染色体上*BCR*基因片段插入到9号染色体*ABL1*基因上而产生。巢式PCR primer如下,BCR-F1, 5'-CGCTCTCCCTCGCAGAACT-3'; ABL-R1, 5'-TTTTGGTTGGGCTTCACAC-3'; BCR-F2, 5'-ACTGCCCGGTTGTCGTGTC-3'; ABL-R2, 5'-ACACCATTCCCCATTGTGATTAT-3'。

1.2.4 文献复习

在PubMed数据库中,以“chronic myeloid leukemia”与“e8a2”、“CML”与“e8a2”分别作为关键词进行检索,截至2023年8月31日共检索到相关文献15篇,共报道24例患者。通过万方数据库对中文文献进行检索,以“慢性粒细胞白血病”与“e8a2”作为检索词,截至2023年8月31日共收集到相关

文献2篇,共2例患者。以上23例均为成人患者。

1.2.5 统计学处理

资料收集采用 excel 表格进行登记,连续变量如年龄、病程、随访时间等采用算数均数表示。

2 结果

2.1 实验室检查

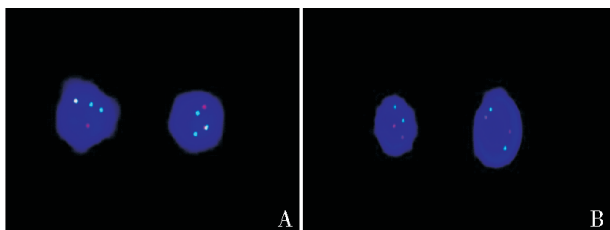
本例患儿入院当天查血常规示,白细胞 $54.75 \times 10^9/L$,中性粒细胞 70.3%,淋巴细胞 25.4%,血红蛋白 117 g/L,血小板 $2\ 318 \times 10^9/L$ 。外周血涂片见嗜碱性粒细胞比例 5%(参考值 <1%),原始细胞 3%,中性中幼粒 3%,血小板散在分布,可见大血小板。

2.2 骨髓检查

骨髓穿刺涂片示骨髓增生明显活跃,粒红比 35.4:1,粒系增生极度活跃,占有核细胞 88.5%,其中原始细胞 1.5%,各阶段可见,核偏左移,部分粒细胞颗粒减少,可见巨幼样变,核分叶过多,双核粒,嗜酸粒细胞易见。红系占有核细胞 2.5%,增生相对低下。巨核细胞数量明显增多,幼稚细胞占 2%,可见血小板散在或成簇分布。中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分为 0 分/100N.C,提示慢性期 CML 骨髓象。骨髓流式细胞检测中未见明显异常造血细胞群体。直接法及 24 h 行培养法骨髓染色体核型示 46,XX。

2.3 骨髓细胞 FISH 分析

骨髓细胞 FISH 分析发现,200 个细胞中 52% 呈 2G1R1F 模式,20% 呈正常 2G2R 信号模式(见图 1A)。



A. 共分析 200 个细胞,BCR-ABL1 融合基因阳性细胞占 30%;B. 伊马替尼治疗 6 个月后,共分析 200 个细胞,未见 BCR-ABL1 融合基因。
In figure 1A, a total of 200 cells were analyzed with bone marrow cell FISH detection, and BCR-ABL1 fusion gene positive cells accounted for 30%. Figure 1B showed that 200 cells were analyzed after half a year of imatinib treatment, and no BCR-ABL1 fusion gene was found.

图1 骨髓 FISH 检查

Figure 1 Bone marrow FISH detection

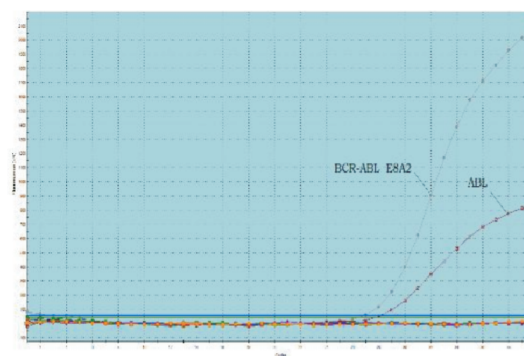
2.4 基因检查

常规融合基因检测:首先实时定量 PCR 检测示,P190、P210、P230 定量结果均低于检测灵敏度;

荧光实时定量 PCR 检测提示,BCR-ABL1 e8a2 型融合基因 CT 值呈阳性,见图 2。在此基础上,行巢式 PCR 检测发现存在 BCR-FIBCD1-ABL1 融合基因突变,在 e8a2 型 BCR-ABL1 融合基因中插入 FIBCD1 基因片段,巢式 PCR 产物应用 Sanger 测序鉴定其序列(见图 3)。

2.5 治疗及随访

患儿骨髓细胞形态学一经确诊,使用羟基脲口服治疗,用药期间监测血常规,白细胞总数 $>10 \times 10^9/L$,血小板计数 $>800 \times 10^9/L$,效果不佳,确诊 2 个月后改为口服国产伊马替尼(商品名昕维,150 mg/d)治疗至今,用药 3 个月后达到完全血液学缓解,用药 5 个月后开始出现血肌酸激酶同工酶轻度升高(波动于 4.3 ~ 5.4 ng/mL),伊马替尼减量至 100 mg/d 后该指标恢复正常,期间无发热、皮疹、胸痛、胸腔积液等不良反应,持续达完全血液学缓解,分子学无法检测到 BCR-ABL1 融合基因转录本(见图 1B)。但接受伊马替尼治疗后第 39 个月,复查见骨髓染色体呈 38 ~ 40,XX,-7,-17,-20,-21,-22[cp7]/46,XX 复合核型(见图 4)。



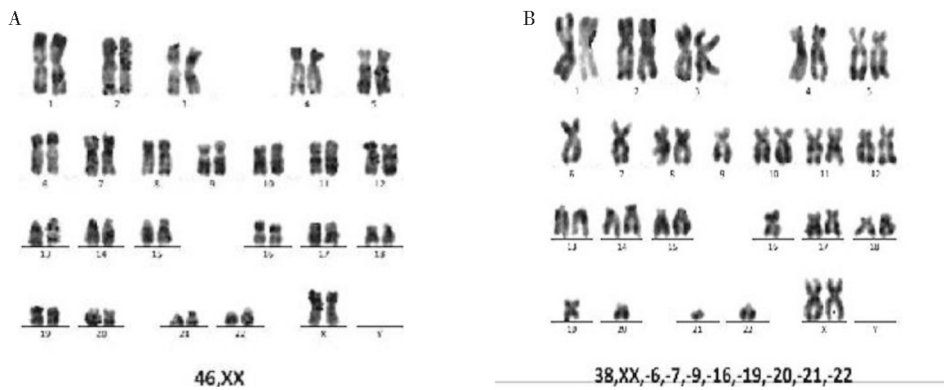
检测项目	检测数据	检测结果
BCR-ABL E1A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E3A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E6A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E8A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E13A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E14A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E19A3	NO CT	阴性
BCR-ABL E3A2	NO CT	阴性
BCR-ABL E6A2	NO CT	阴性
BCR-ABL E8A2	27.65	阴性
ABL内参	28.09	/

图2 伊马替尼治疗前行外周血荧光实时定量 PCR 见 BCR-ABL1 e8a2 型融合基因 CT 值呈阳性;

Figure 2 The CT value of BCR-ABL1 e8a2 fusion gene was positive by real-time quantitative PCR in peripheral blood sample



图3A 外周血经巢式PCR检测发现,存在BCR(e8)-FIBCD1(e5)-ABL1(a2)融合基因,即在e8a2融合基因中插入FIBCD1第5号外显子片段;3B:凝胶电泳分析示,BCR(e8)-FIBCD1(e5)-ABL1(a2)融合基因相对分子量约为1200000
Figure 3A Nested PCR detection of peripheral blood found the type of BCR (e8) - FIBCD1 (e5) - ABL1 (a2) fusion gene, showing the exon 5 fragment of FIBCD1 was inserted into the e8a2 fusion gene; **3B:** gel electrophoresis analysis showed that the molecular weight of BCR (e8) - FIBCD1 (e5) - ABL1 (a2) fusion gene was about 1200 000



A. 治疗前骨髓染色体未见典型Ph+染色体;B. 治疗后3年余的骨髓染色体结果。
 A. Bone marrow sample of chromosomes analysis shows no apparent Ph+ chromosome in 20 metaphase cells before treatment; B. shows the bone marrow karyotype more than 3 years after treatment;
图4 骨髓染色体检查结果
Figure 4 Bone marrow chromosomal analysis

2.6 文献复习

共检索到e8a2 BCR-ABL1型的CML患者共计26例,其中17例的临床资料相对完整,其临床及基因型特点见表1。所有患者均为成年人,其中男性13例,女性4例,中位发病年龄为47.5岁(25~74岁),平均随访时间为27个月(2~82个月)。以白细胞升高、血小板增多、脾肿大最常见的临床表现,另有3例起病时血小板计数正常,1例发病时伴有血小板减少,2例以厌食、恶心想为首发症状,1例仅以乏力、面色结膜充血症状起病,1例表现为淋巴结伴脾大的患者在接受伊马替尼治疗2个月后出现急性变,提示不同患者间的临床表现存在一定差异。

所有患者中最常见的基因变异类型为e8a2插入型(e8-ins-a2),其中e8-ABLInt1b-a2型最常见,共计11例,e8-ABLInt1a-a2型3例,e8-BCRInt8-a2型

2例,e8-MAST2e2-a2型1例,e8-SPECC1Le4-a2型1例,e8-PRDM12e4-a2型1例,e8-DRG1e4-a2型1例,e8a2型5例,e8a2伴有TP53、CDH10基因突变1例。接受伊马替尼治疗的8例e8-ABLInt1a-a2型患者均达到主要分子学反应(major molecular response, MMR),但使用干扰素α的1例患者在随访至24个月时死亡。1例e8-ABLInt1a-a2型患者在随访52个月,时发生持续性M351T突变,药物治疗至65个月时,仍可检测到100% Ph+染色体和BCR/ABL1转录水平始终大于24%,对伊马替尼产生耐药性。1例基因型为e8a2伴TP53、CDH10突变的患者,在接受达沙替尼治疗6周后获得早期分子学反应,随访至6个月时获得MMR,且TP53、CDH10持续转阴。其余接受伊马替尼或达沙替尼的患者均获得不同程度的分子生物学反应。TKI治疗在表现为e8a2 BCR-ABL1融合基因型的CML患者中总体

表1 e8a2 *BCL-ABL1*融合基因阳性CML患者临床及基因型特征Table 1 Clinical and genotypic characteristics of patients with e8a2 *BCL-ABL1* fusion gene positive chronic myeloid leukemia

Case	Age	Sex	Presentation	Genotype	Therapy	Follow-up(month)	Prognosis
1 ^[5]	51	Male	hepatomegaly thrombocytosis	e8a2	hydroxyurea+ αlpha interferon	12	PHR
2 ^[9]	40	Female	splenomegaly thrombocytosis	e8-ABLint1a- a2	imatinib	65	resistant
3 ^[10]	46	Male	leukocytosis Splenomegaly	e8-ABLint1a- a2	imatinib	3	MMR
4 ^[11]	25	Male	anorexia nausea	e8-BCRint8 -a2	dasatinib	3	EMR
5 ^[12]	51	Female	abdominal pain	e8-MAST2e2 -a2	imatinib	16	MMR
6 ^[13]	40	Male	leukocytosis	e8-ABLint1b -a2	imatinib	33	MMR
7 ^[13]	35	Male	leukocytosis	e8-ABLint1b -a2	imatinib	30	MMR
8 ^[13]	47	Male	leukocytosis	e8-ABLint1b -a2	imatinib	39	MMR
9-13 ^[14]	--	--	--	e8-ABLint1b -a2	imatinib	--	MMR
14 ^[14]	--	--	--	e8-DRG1e4 -a2	imatinib	--	MMR
15 ^[14]	--	--	--	e8-ABLint1a- a2	imatinib	--	MMR
16 ^[15]	43	Male	splenomegaly thrombopenia	e8-BCRint8 -a2	imatinib	12	MMR
17 ^[16]	55	Male	acceleration phase	e8-ABLint1b -a2	αlpha interferon	24	death
18 ^[17]	49	Male	fatigue ,facial and palpebral conjunctiva congestion	e8a2withTP53、CDH10 mutation	dasatinib	6	MMR
19 ^[18]	67	Male	--	e8-PRDM12e4-a2	nilotinib / imatinib	82	DMR
20 ^[18]	58	Female	--	e8-SPECC1Le3-a2	imatinib	66	MMR
21 ^[19]	69	Female	leukocytosis	e8-ABLint1b- a2	hydroxyurea	48	no progression
22 ^[20]	25	Male	anorexia nausea	e8a2	dasatinib	6	MMR
23 ^[21]	34	Male	lymphadenopathy splenomegaly leukocytosis	e8a2	imatinib	2	extramedullary blast crisis
24 ^[22]	70	Male	NA	e8a2	NA	NA	NA
25 ^[22]	25	Female	NA	e8a2	NA	NA	NA
26 ^[23]	74	Male	NA	e8-ABLint1b-a2	nilotinib	12	MMR

PHR: partial hematologic response; CHR: complete hematologic response; EMR: early molecular response; MMR: major molecular response; DMR: deep molecular response; NA: not applicable.

疗效尚可,尤其是早期积极进行干预,可能获益更多。但若在随访过程中,检测到新的突变基因,细胞遗传学重现 Ph+染色体,或者分子学检测到 *BCR-ABL1* 融合基因转录本有升高趋势,可能提示发生耐药或与预后不良相关。但因为病例数据有限,TKI在该类型患者中的疗效需要进一步积累和研究。

3 讨论

3.1 临床特征

CML在儿童中发病率极低,且发病情况随着年龄增长而增加,占15岁以下儿童白血病患者2%~3%,平均年发病率为(0.6~1.0)/100万^[24]。与成人CML患者相比,儿童患者在临床症状、预后、生物学特点、个体因素等方面均存在差异性,发病可能与先天性因素有关。

3.2 e8a2型CML患者的临床与基因特征

*BCR-ABL1*融合基因是CML的分子生物学特点,儿童CML患者也是以M型*BCR-ABL1*融合基因为主,个别为m型或μ型。目前国际上已经陆续有十多种少见型*BCR-ABL1*融合基因类型被报道,如e1a3、e2a3、e6a2、e6a2、e12a2、e14a3、e18a2、e8a2等。收集并整理数据库报道的26例e8a2型融合基因阳性的患者,中位发病年龄为47.5岁(25~74岁),以白细胞升高、血小板增多、脾肿大最常见的临床表现,e8a2插入型(e8-ins-a2)为最常见的融合基因型,其中以e8-ABLint1b-a2型为主。本文报道的该例儿童患者亦以白细胞升高伴血小板增多起病,但其融合基因型e8-FIBCD1-a2既往未见报道。1996年,How等^[5]首次在1例51岁男性Ph⁺CML患者中发现e8a2变异型。相较其他类型的CML患者,e8a2阳性患者在临床特征上并无特异性,临床症状存在差异性,外周血象可见白细胞增多,嗜碱

性粒细胞绝对值增多,血小板增高,但Tchirkov等^[15]报道了1例表现为血小板减少(血小板计数 $91 \times 10^9/L$)的e8a2阳性的慢性期CML患者,血小板减少的机制尚不明确,可能与白血病肿瘤细胞未分化成巨核系相关。Demehri等^[25]指出,e8a2型较其他罕见型*BCR-ABL1*融合基因型CML患者,e8a2型发生比例可能更高,其侵袭性也比常见的e13a2、e14a2阳性的CML患者更高。Riva等^[12]报道了1例存在t(1;17;9;22)(p35;q24;q44;q11)易位,同时插入*MAST2*基因第2外显子的e8a2型*BCR-ABL1*融合基因患者。Qin等^[14]对4750例成人慢性期CML患者检测少见型*BCR-ABL1*融合基因转录本,发现共有83例(1.7%)呈阳性结果,其中7例为e8a2型,4例为e8-int1b-a2,即在*BCR*外显子e8和*ABL1*外显子a2中间嵌入一段含55bp的*ABL1*内含子1b,是目前汇总的23例患者中最常见的e8a2基因类型,这与既往的报道一致^[16]。1例患者测序中发现*BCR*外显子e8和*ABL1*外显子a2中间插入*DRG1*基因(developmentally regulated GTP binding protein 1)片段。2例中*BCR*外显子e8 5'端呈现不同的序列长度,且*ABL1*外显子a2中间嵌入一段含16bp的*ABL1*内含子1a。嵌入*BCR*外显子e8和*ABL1*外显子a2之间的基因片段存在明显的异质性,目前临床病例有限,需要更多的随访数据,评估基因型与预后的相关性。本研究首次报道了在*BCR*外显子e8和*ABL1*外显子a2中间插入第三个基因片段-*FIBCD1*基因(fibrinogen C domain-containing protein 1)的第5号外显子片段,形成e8-*FIBCD1*-a2融合基因型,融合蛋白的相对分子量约为1200000。

3.3 儿童CML的治疗

自2001年以来,随着第一代TKI药物伊马替尼,第二代TKI药物达沙替尼、尼洛替尼的不断问世,骨髓移植在CML治疗中的地位被逐步取代,成为成人CML患者的一线治疗方案。但目前为止,伊马替尼是唯一获FDA批准可用于儿童CML各个时期的一线治疗药物^[26-27],达沙替尼仅可用于儿童CML慢性期患者^[28],而尼洛替尼仅可用于1岁以上儿童^[29]。对e8a2阳性的CML慢性期患者,仍首选TKI类药物,目前报道的病例中,大部分口服TKI安全且有效,1例在伊马替尼治疗65个月后出现耐药^[9]。本文报道的该例儿童患者在口服国产伊马替尼治疗3个月后,达到完全血液学缓解,6个月后复查骨髓*BCR-ABL1*融合基因FISH检查阴性,分子学无法检测到e8a2*BCR-ABL1*融合基因转录本,认为

伊马替尼治疗有效,且耐受性可。目前已随访3年余,患者生存状态良好,但末次随访时出现骨髓染色体异常核型,该变化可能与临床预后不良相关,还需密切随访,关注患者后续转归。

3.4 不足与展望

由于病例稀少,且均以成人报道为主,相较经典CML患者,e8a2型CML患者可能预后更差,甚至发生TKI耐药,早期TKI抑制剂干预可能获益更多。而儿童e8a2型CML患者生物学特征、治疗及总体预后尚不明确,需长期对染色体及分子水平进行追踪随访。另外,当骨髓细胞学高度支持CML诊断,但无常见融合基因阳性的证据,需考虑进一步完善少见型融合基因筛查,明确基因类型,对于该类型患者治疗后监测也是临床的又一个难题,需进一步积累病例研究。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文获患者知情同意及伦理批准。

作者贡献/Authors' Contributions

张姣负责病例收集、论文构思、撰写和修改;闫佳佳负责实验数据的收集、整理;李卫指导写作;陆文丽和张莉丹指导写作并行审阅和定稿。

[参考文献]

- [1] QUINTÁS-CARDAMA A, CORTES J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009,113(8):1619-1630.
- [2] BERTORELLE R, BONALDI L, BIANCHINI E, et al. The e19a2 *BCR/ABL* fusion transcript with additional chromosomal aberrations on a new case of chronic myeloid leukemia (CML) of mild type[J]. *Leukemia*, 2001, 15(12):2003-2004.
- [3] HAYETTE S, TIGAUD I, THOMAS X, et al. Identification of a rare e6a2 *BCR-ABL* fusion gene during the disease progression of chronic myelomonocytic leukemia: a case report[J]. *Leukemia*, 2004,18(10):1735-1736.
- [4] CALLET-BAUCHU E, SALLES G, GAZZO S, et al. Identification of a novel e8/a4 *BCR/ABL* fusion transcript in a case of a transformed Sézary syndrome[J]. *Haematologica*, 2007,92(9):1277-1278.
- [5] HOW G F, LIM L C, KULKARNI S, et al. Two patients with novel *BCR/ABL* fusion transcripts (e8/a2 and e13/a2) resulting from translocation breakpoints within *BCR* exons[J]. *Br J Haematol*, 1999,105(2):434-436.

- [6] STELLA S, MASSIMINO M, TIRRO' E, et al. Detection and clinical implications of a novel *BCR-ABL1* E12A2 insertion/deletion in a CML patient expressing the E13A2 Isoform[J]. *Anticancer Res*,2019,39(12):6965-6971.
- [7] DUAN M H, LI H, CAI H. A rare e13a3 (b2a3) *BCR-ABL1* fusion transcript with normal karyotype in chronic myeloid leukemia: The challenges in diagnosis and monitoring minimal residual disease (MRD) [J]. *Leuk Res*, 2017,59:8-11.
- [8] GUI X, ZHANG Y, PAN J, et al. Chronic myeloid leukemia with e14a3 *BCR-ABL* transcript: analysis of characteristics and prognostic significance[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015,56(12):3343-3347.
- [9] QIN Y Z, JIANG B, JIANG Q, et al. Imatinib mesylate resistance in a chronic myeloid leukemia patient with a novel e8a2 *BCR-ABL* transcript variant[J]. *Acta Haematol*,2008,120(3):146-149.
- [10] PARK I J, LIM Y A, LEE W G, et al. A case of chronic myelogenous leukemia with e8a2 fusion transcript[J]. *Cancer Genet Cytogenet*,2008,185(2):106-108.
- [11] CHEN L, WU Y, YOU Y, et al. A novel e8a2 *BCR-ABL1* intronic fusion through insertion of a chromosome 22 *BCR* gene fragment into chromosome 9 in an atypical Philadelphia (Ph) chromosome chronic myeloid leukemia patient[J]. *Leuk Lymphoma*,2016,57(12):2930-2933.
- [12] RIVA E, MANRIQUE ARECHAVALETA G, DE ALMEIDA C, et al. A novel e8a2 *BCR-ABL1* fusion with insertion of *MAST2* exon 2 in a four-way translocation t (1;17;9;22) (p35;q24;q44;q11) in a patient with chronic myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 203-205.
- [13] CAYUELA J M, ROUSSELOT P, NICOLINI F, et al. Identification of a rare e8a2 *BCR-ABL* fusion gene in three novel chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib[J]. *Leukemia*,2005,19(12):2334-2336.
- [14] QIN Y Z, JIANG Q, JIANG H, et al. Prevalence and outcomes of uncommon *BCR-ABL1* fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre[J]. *Br J Haematol*,2018,182(5):693-700.
- [15] TCHIRKOV A, COUDERC J L, PÉRISSEL B, et al. Major molecular response to imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia expressing a novel form of e8a2 *BCR-ABL* transcript[J]. *Leukemia*,2006,20(1): 167-168.
- [16] BRANFORD S, RUDZKI Z, HUGHES T P. A novel *BCR-ABL* transcript (e8a2) with the insertion of an inverted sequence of *ABL* intron 1b in a patient with Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2000,109(3):635-637.
- [17] ZHANG Y, CHENG Z, YAN W Z, et al. Molecular characterization and therapeutic reaction to dasatinib in a CML patient harboring a novel e8a2 *BCR-ABL1* transcript with a somatic mutation in TP53BP2 and cadherin-10 genes[J]. *Leuk Lymphoma*,2018,59(1):233-236.
- [18] HUET S, DULUCQ S, CHAUVEAU A, et al. Molecular characterization and follow-up of five CML patients with new *BCR-ABL1* fusion transcripts[J]. *Genes Chromosomes Cancer*,2015,54(10):595-605.
- [19] SUGIMOTO T, IJIMA K, HISATOMI H, et al. Second case of CML with aberrant *BCR-ABL* fusion transcript (e8/a2) with insertion of an inverted *ABL* intron 1b sequence[J]. *Am J Hematol*,2004,77(2):164-166.
- [20] 向航, 吴耀辉, 李小青, 等. 达沙替尼治疗 e8a2 *BCR-ABL1* 慢性粒细胞白血病 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*,2016,29(5):752-754.
- XIANG H, WU Y H, LI X Q, et al. A case of e8a2 *BCR-ABL1* chronic myeloid leukemia treated with dasatinib and literature review[J]. *J Clin Hematol*,2016,29(5):752-754.
- [21] 余铭珊. 以淋巴结肿大为首发症状的罕见型 *BCR/ABL1* 慢性粒细胞白血病 1 例并文献复习[D]. 广西:广西医科大学,2017.
- YU M S. A case of rare *BCR/ACL 1* chronic myelogenous leukemia with lymphadenopathy as the first symptom and review of the literature[D]. Guangxi: Guangxi Medical University,2017.
- [22] ZOU Y, DU C, CHEN H M, et al. Application of Real-time Quantitative PCR in Detecting Atypical *BCR/ABL* mRNA Transcripts in Chronic Myelocytic Leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*,2017,25(4):1016-1021.
- [23] BURMEISTER T, BULLINGER L, LE COUTRE P. The Recurrent Atypical e8a2 *BCR::ABL1* Transcript with Insertion of an Inverted 55 Base Pair *ABL1* Intron 1b Sequence: A Detailed Molecular Analysis[J]. *Acta Haematol*,2023,146(5):413-418.
- [24] HIJIYA N, SCHULTZ K R, METZLER M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach[J]. *Blood*, 2016, 127(4): 392-399.
- [25] DEMEHRI S, PASCHKA P, SCHULTHEIS B, et al. e8a2 *BCR-ABL*: more frequent than other atypical *BCR-ABL* variants? [J]. *Leukemia*,2005,19(4):681-684.
- [26] TANIZAWA A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia[J]. *Pediatr Int*,2016,58(3):171-179.
- [27] DE LA FUENTE J, BARUCHEL A, BIONDI A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia

- (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years[J]. Br J Haematol, 2014, 167(1):33-47.
- [28] GORE L, KEARNS P R, DE MARTINO M L, et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(13):1330-1338.
- [29] HIJIYA N, MASCHAN A, RIZZARI C, et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2019, 134(23):2036-2045.

(收稿日期:2022-01-24)

(本文编辑:褚敬申)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《外科理论与实践》杂志是上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的一本外科专业刊物,国内外公开发行。创刊于1996年。

本刊以普通外科和肿瘤外科学的基础和临床研究为重点,设有述评、专家论坛、论著、研究报告、病例报告、综述、讲座、专题讨论、技术方法及国内外大型会议报道等栏目。2000年列入国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,并被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘)”、“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国医学文摘·外科学”等收录。

本刊为双月刊,采用全铜版纸彩色印刷、大16开、88页。

每期定价人民币18元,全年108元,邮发代号:4-607。本刊欢迎从事外科专业的临床、科研和教学人员来稿和订阅。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《外科理论与实践》杂志编辑部订阅!

编辑部地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦14楼,邮政编码:200025

电话:021-64374749, 021-64370045-611432

传真:021-64374749

E-mail: surgrj@163.com

《外科理论与实践》编辑部