

伴 BCR-FGFR1 融合基因重排的 8p11 骨髓增殖综合征进展为急性 B 淋巴细胞白血病——1 例报告及文献复习*

江慧¹ 汪安友¹ 蔡晓燕¹ 刘欣¹

[摘要] 目的:提高对罕见 8p11 骨髓增殖综合征的认识和诊疗水平。方法:对收治的 1 例 8p11 骨髓增殖综合征进展为急性 B 淋巴细胞白血病患者的临床表现、实验室检查及诊疗经过,并结合复习国内外相关文献进行分析。结果:患者早期发病临床表现及相关骨髓检查表现类似于慢性粒细胞白血病,呈骨髓增殖性疾病表现,结合患者染色体提示 t(8;22)(p11;q11),FISH 检测证实 FGFR1 基因重排阳性,并排除 BCR-ABL 重排,证实 BCR-FGFR1 融合基因阳性,确诊为伴 BCR-FGFR1 融合基因重排的 8p11 骨髓增殖综合征。因患者拒绝早期造血干细胞移植治疗,给予第 3 代 TKI 联合干扰素治疗后患者疾病短期维持在慢性期近 1 年,后患者因高血压控制不佳停药,疾病快速进展为急性 B 淋巴细胞白血病。结合国内外文献报道,伴 BCR-FGFR1 融合基因重排的 8p11 骨髓增殖综合征,临床罕见,预后均较慢性粒细胞白血病以及骨髓增殖性疾病差,多短期内出现快速进展。结论:伴 BCR-FGFR1 融合基因重排的 8p11 骨髓增殖综合征是一种罕见的血液系统恶性肿瘤,具有高度侵袭性,且疾病进展迅速,目前早期无统一有效治疗方法。且该病早期易漏诊,需尽早完善染色体及 FISH 检测证实 FGFR1 基因重排基础上进一步确诊,早期及时诊断及干预治疗尤其重要,第 3 代 TKI 有潜在短暂抑制疾病进展作用的可能。

[关键词] 8p11 骨髓增殖综合征;t(8;22)(p11;q11);急性 B 淋巴细胞白血病;FGFR1 重排;BCR-FGFR1 融合基因

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.012

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

8p11 myeloid proliferative syndrome with BCR-FGFR1 fusion gene rearrangement progresses to acute B-lymphoblastic leukemia ——a case report and literature review

JIANG Hui WANG Anyou CAI Xiaoyan LIU Xin

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of USTC, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: LIU Xin, E-mail: lxinahf@sina.com

Abstract Objective: To improve the understanding, diagnosis and treatment of rare 8p11 myeloid proliferative syndrome. **Methods:** The clinical manifestations, laboratory examination and diagnosis and treatment of a patient with 8p11 myeloid proliferative syndrome progressing to acute B-lymphoblastic leukemia admitted to our hospital were analyzed by reviewing relevant domestic and foreign literatures. **Results:** The clinical manifestations of the early onset of the patient and the related bone marrow examination were similar to that of chronic myelogenous leukemia, presenting a myeloproliferative disease. Karyotype analysis showed t(8;22)(p11;q11). FISH test confirmed positive FGFR1 gene rearrangement, and excluded BCR-ABL rearrangement, and then confirmed positive BCR-FGFR1 fusion gene. Confirmed 8p11 myeloid proliferative syndrome with BCR-FGFR1 fusion gene rearrangement was diagnosed. Since The patient refused the treatment of early hematopoietic stem cell transplantation and his disease remained in the chronic stage for nearly 1 year after receiving the third-generation TKI combined with interferon therapy. Later, the patient's disease rapidly progressed to acute B-lymphoblastic leukemia due to drug withdrawal(because of poor hypertension control). Combined with domestic and foreign literature reports, 8p11 myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR1 fusion gene rearrangement is rare in clinic, and its prognosis is worse than chronic myelogenous leukemia and myeloproliferative diseases, with rapid progress occurring in a short period of time. **Conclusion:** 8p11 myeloid proliferative syndrome with BCR-FGFR1 fusion gene rearrangement is a rare hematological malignancy with highly feature and rapid disease progression. Currently, there is no unified and effective treatment at the early stage. In addition, the disease is easy to be missed at early stage, so it is necessary to take chromosome and FISH tests as soon as possible to confirm FGFR1 gene rearrangement. Early

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81600107);安徽省重点研发计划项目(No:201904a07020102)

¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液内科(合肥,230001)

通信作者:刘欣,E-mail:lxinahf@sina.com

引用本文:江慧,汪安友,蔡晓燕,等.伴 BCR-FGFR1 融合基因重排的 8p11 骨髓增殖综合征进展为急性 B 淋巴细胞白血病——1 例报告及文献复习[J].临床血液学杂志,2023,36(1):57-60. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.012.

and timely diagnosis and intervention are particularly important, and the third generation TKI may temporarily inhibit the progression of the disease.

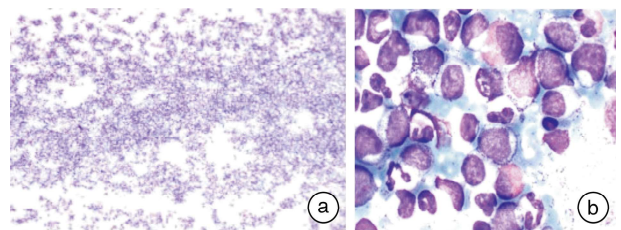
Key words 8p11 myeloid proliferative syndrome; t(8; 22)(p11; q11); acute B-lymphoblastic leukemia; FGFR1 rearrangement; BCR-FGFR1 fusion gene

8p11 骨髓增殖综合征(myeloid proliferative syndrome, EMS)是一种罕见的血液系统侵袭性肿瘤,通常进展迅速,其特征是伴纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)基因的 8 号染色体短臂端 11 位点出现易位^[1],从而造成 FGFR1 基因发生断裂重排;与其他染色体上的伙伴基因产生不同融合基因,涉及 8p11 常见的易位有 t(8;13)(p11;q12)、t(8;22)(p11;q22)、t(6;8)(q27;p11)、t(8;9)(p12;q33)、t(8;17)(p11;q23)等,使 FGFR1 基因的功能缺失,同时使得其伙伴基因的功能丧失,从而产生一系列临床表现^[2]。22 号染色体长臂端 22 位点的 BCR 基因就是其伙伴基因之一。通常患者的临床表现多取决于与 FGFR1 基因融合的伙伴基因。EMS 各个年龄段均可见,且通常在疾病诊断后很快就进展为急性髓系白血病(AML)、急性混合细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、T 系淋巴瘤等^[2]。伴有 t(8;22)(p11;q11)易位的 EMS 就是其中的一种罕见类型。该种类型的 EMS 目前国内外报道的病例数不足 30 余例。经常呈现出类似慢性粒细胞白血病(CML)样表现,但通常其临床特征不伴有肝脾肿大及淋巴结肿大,其中进展为急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)更为少见,目前报道不足 10 余例^[3-4]。现将我院收治的 1 例 t(8;22)(p11;q11)易位,伴 BCR-FGFR1 融合基因阳性 EMS 患者的临床表现、实验室检查及诊疗经过进行报道,并结合目前国内外研究文献复习进行相关讨论。

1 病例资料

患者,女,40 岁,既往体健。体检“发现白细胞异常升高 1 d”于 2020 年 12 月 25 日收治我院。患者自述因发病前 1 d 曾服用过期食品后出现腹痛、腹泻,遂就诊于我院急诊科,考虑“急性肠胃炎”,完善血常规检查提示白细胞明显升高,患者无胸痛、心慌、乏力等症状。为进一步诊治,以“白细胞增多待查”收住我科。体检:神清,精神可,全身皮肤黏膜未见出血点及瘀点瘀斑,全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺体检阴性,肝脾肋下未及,双下肢无浮肿。血常规检查,白细胞计数 $130.38 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $120.60 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $2.52 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.37 \times 10^9/L$,嗜碱性粒细胞绝对值 $0.49 \times 10^9/L$,血红蛋白 130 g/L,血小板 $292 \times 10^9/L$;尿酸 $427.60 \mu\text{mol/L}$,乳酸脱氢酶 609 IU/L。腹部 B 超未见脾肿大。本中心进一步完善骨髓相关检查,骨髓细胞形态学(图 1):骨髓增生极度活跃,粒:红为 26.71。粒系

增生极度活跃,约占有核细胞的 93.5%。各阶段粒细胞均见,以中晚幼粒细胞增多为主,嗜酸、嗜碱性粒细胞易见。仅从细胞形态看,考虑 CML 可能。免疫分型:髓系幼稚细胞约占全部细胞的 0.6%,表型无异常;未见 B 祖和 B 前体细胞;淋巴细胞约占全部细胞的 3.9%;粒细胞约占全部细胞的 93.0%,为各阶段细胞,以晚期和成熟阶段细胞为主。考虑 CML 可能,行 BCR/ABL 融合基因检测,结果阴性。染色体核型(图 2)提示:46,XX,t(8;22)(p11,q11),考虑诊断 EMS。行 FISH 检测(图 3):证实 FGFR1 基因重排阳性,并检测到 BCR-FGFR1 融合基因。故患者诊断伴 BCR-FGFR1 融合基因阳性的 EMS 可以明确,结合国内外文献报道,建议患者尽早行异基因造血干细胞移植,但患者因排斥该治疗手段,拒绝相关治疗。考虑患者疾病罕见,且预后较差,结合患者发病机制,BCR-FGFR1 融合基因存在诱导激活下游酪氨酸激酶活性,国外文献报道相关病例可能对第 3 代 TKI 治疗有效,我们建议患者采用第 3 代 TKI 普纳替尼(45 mg, po, qd)联合干扰素治疗,患者近 1 年血三系可维持在正常范围,其间复查骨髓,提示疾病处于缓解状态,但染色体及融合基因未转阴;后继续给予普纳替尼+干扰素治疗。2021 年 10 月患者因子宫内膜增厚阴道出血行“清宫术”后白细胞降低 $1 \times 10^9/L$,且患者出现不可控制性高血压,故停用 TKI 治疗。2022 年 1 月患者查血常规提示白细胞计数快速达 $50.59 \times 10^9/L$,血红蛋白 45.0 g/L,血小板计数 $66 \times 10^9/L$,外周血分类可见大量的原始幼样细胞,后复查骨髓,结合患者骨髓 MICM 分型,考虑疾病进展为 B-ALL。患者预后较差,给予 IVP(伊达比星 $8 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1~3 天+长春新碱 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 1, 8, 15, 22 天+醋酸泼尼松 $1 \text{ mg}/\text{kg}$,第 1~28 天)诱导化疗^[5]。28 d 后予复查骨髓细胞形态及 MRD、染色体、FISH,患者疾病未缓解。



a:提示骨髓增生极度活跃($\times 10$ 倍);b:提示各阶段粒细胞均见,以中晚幼粒细胞增多为主,嗜酸、嗜碱性粒细胞易见,仅从细胞形态看,考虑 CML 可能($\times 100$ 倍)。

图 1 骨髓细胞形态学



图 2 骨髓染色体 46,XX,t(8;22) p(11.2) q(11.2)

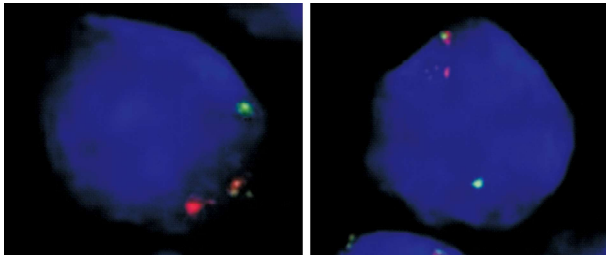


图 3 骨髓细胞 FISH 检测证实 FGFR1 重排

2 讨论

EMS 是一种罕见的血液系统恶性肿瘤,目前国内外报道的并不多。该病涉及位于染色体 8p11 位点的 FGFR1 基因断裂重排,目前国内外已报道与 FGFR1 基因断裂重排后形成融合基因的相关伙伴基因有 14 种,分别为 CEP110(9q33)、ZNF198(13p12)、BCR(22q11)、FOP(6q27)、MY018A(17q11)、TRIM24(7q34)、FGFR10P2(12p11)、CPSF6(12p11)、HERVK(19q13)、CUX1(7q22)、TPR(1q5)、NUP98(11p15)、LRRFIPI(2q37)、RANBP2(2q12),其临床表现各有不同^[6-12]。典型的 EMS 患者骨髓检测多表现为髓细胞增生活跃、嗜酸性粒细胞增多,但无嗜碱性粒细胞增多^[4]。EMS 恶性程度较高,进展迅速。Jackson 等^[6]总结了 60 余例 EMS 患者的临床特征,发现绝大多数患者最终均进展为急性白血病,存活时间为 2 个月~5 年,平均疾病进展转化时间为 4.2 个月(中位 2 个月)。

FGFR1 基因编码的 FGFR1 蛋白,该蛋白属于受体酪氨酸激酶家族成员,拥有相应的跨膜区、结合域及酪氨酸激酶催化域^[13-14]。研究表明,8 号染色体上的 FGFR1 基因发生断裂重排时,其细胞内的酪氨酸激酶结构域,与其他染色体相应断裂区定位的伙伴基因(如 BCR)相互易位形成新的融合基因,如 BCR-FGFR1,从而 FGFR1 胞内的酸激酶活性以一种非配体依赖的方式被激活,调控下游多个

信号传导途径,从而诱导细胞凋亡被抑制,促进细胞恶性增殖^[15]。伴 BCR-FGFR1 融合基因的 EMS 是 1 种极其罕见类型 EMS,本文报道的 EMS 患者是 1 例伴 t(8;22)(p11;q11)易位,从而形成 BCR-FGFR1 融合基因患者。此种类型疾病临床多类似 BCR/ABL⁺CML 疾病表现,患者外周血多具有白细胞增高,但患者嗜酸嗜碱比例多无明显升高。骨髓细胞形态及流式检测等多类似于 CML 骨髓表现,易误诊断为 CML 或骨髓增殖性肿瘤(MPN)^[16]。该病的治疗疗效及预后均显著不同于 CML 或 MPN,具有高度侵袭性,通常在短期内进展为急性白血病,预后极差。本例报道的伴 BCR-FGFR1 融合基因的 EMS 患者,最终也进展为 B-ALL,迄今为止该类型进展转化的病例报告仍较少。

目前对于该类型 EMS 的治疗无统一有效的方案,早期无有效的干预手段,故建议尽早行造血干细胞移植,该类型疾病一旦进展急变后,对化疗药物不敏感。目前国外报道指出异基因造血干细胞移植可能是根治的一种治疗手段^[14-15],对于确诊患者一般建议尽早行同种异基因造血干细胞移植^[17-19]。该类型 EMS 早期疾病临床表现类似于 CML 及 MPN,难于鉴别区分,尤其部分患者抱有侥幸心理,认为疾病进展缓慢,排斥早期造血干细胞移植。因此早期疾病的鉴别诊断及治疗尤为重要。另外,考虑 FGFR1 是酪氨酸激酶家族成员之一,有研究探讨 TKI 可能是 EMS 早期治疗的干预手段。但研究发现,EMS 患者选择采用第 1、2 代 TKI 治疗,效果并不明显,并不能够类似于 CML 患者,带来临床显著获益表现。近年来,由于第 3 代 TKI 普纳替尼(Ponatinib)出现,为难治性 BCR/ABL⁺CML 患者的治疗带来希望,鉴于其能同样具有抑制 FGFR1 基因的 Ba/F3 细胞株生长,促进其凋亡作用,第 3 代 TKI 普纳替尼对 EMS 的早期干预治疗疗效值得关注^[20-21]。Liu 等^[22]报道了 1 例 ZMYM2-FGFR1 融合的三系混合表型急性白血病患者,使用普纳替尼联合 Hyper-CVAD 方案成功治疗的病例。尽管这种恶性肿瘤的预后很差,但该患者实现了完全缓解,后期并成功接受了造血干细胞移植。本文报道的患者早期拒绝造血干细胞移植,采用普纳替尼联合干扰素治疗近 1 年,同样取得了较好的血液学缓解以及骨髓细胞学缓解,疾病早期近 1 年内并未进展,后患者因难以控制的高血压、骨髓抑制表现自行停用药物,疾病迅速进展为 B-ALL,后期患者尽管采用 B-ALL 诱导化疗,但疾病仍为未缓解状态。

目前针对 EMS 患者的早期干预措施尚无有效治疗手段。国内有研究中心报道应用去甲基化药物治疗 EMS 的机制及疗效,部分患者获得了短暂的分子生物学缓解^[23]。我中心采用第 3 代 TKI 联合干扰素早期积极干预治疗了 1 例伴 BCR-FGFR1

重排的 EMS 患者,获得了一定的临床疗效,最终该患者因难以控制的高血压、骨髓移植表现停用 TKI 抑制剂,疾病出现进展。

综上所述,EMS 是一种罕见且预后差的血液系统恶性疾病,且分型较多。本文报道的极其罕见类型 EMS,早期易被误诊为 CML、MPN,因此需尽早完善染色体及 FISH 检测证实 FGFR1 基因的重排。该疾病预后极差,认为造血干细胞移植是使患者早期获得疾病根治的最佳治疗选择,但疾病早期类型 CML、MPN 慢性期进程的临床表现,患者多易排斥造血干细胞移植。我中心报道提示早期联合采用第 3 代 TKI 治疗,对于合并 BCR-FGFR1 重排的 EMS 患者是一种有效的干预治疗选择,未来新型靶向治疗药物的出现可能会为该类型 EMS 患者带来更多的希望,从而选择性地抑制 BCR-FGFR1 重排信号通路,或许有望为该罕见类型 EMS 患者治疗带来希望,控制疾病进展,获得深度的分子生物学缓解,最终获得根治,未来有待进一步研究探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cowell JK, Hu T. Mechanisms of resistance to FGFR1 inhibitors in FGFR1-driven leukemias and lymphomas: implications for optimized treatment [J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4: 607-619.
- [2] Liu JJ, Meng L. 8p11 Myeloproliferative syndrome with t(8;22)(p11;q11): A case report [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1449-1453.
- [3] Peiris MN, Meyer AN, Nelson KN, et al. Oncogenic fusion protein BCR-FGFR1 requires the breakpoint cluster region-mediated oligomerization and chaperonin Hsp90 for activation [J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): 1262-1273.
- [4] Barnes EJ, Leonard J, Medeiros BC, et al. Functional characterization of two rare BCR-FGFR1⁺ leukemias [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2020, 6(2): a004838.
- [5] 李宗儒,江倩.《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)》——Ph 阳性急性淋巴细胞白血病治疗的解读与思考 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3): 159-164.
- [6] Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 461-476.
- [7] Zhang X, Wang F, Yan F, et al. Identification of a novel HOOK3-FGFR1 fusion gene involved in activation of the NF-kappaB pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 40.
- [8] Wang X, Huang X, Pang H, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasm With FGFR1 Rearrangement Accompanying RUNX1 and NOTCH1 Gene Mutations [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1304.
- [9] Wehrli M, Oppliger LE, Gattiker HH, et al. Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Myeloproliferative Neoplasia with 8p11 Translocation and CEP110-FGFR1 Rearrangement [J]. *Oncologist*, 2017, 22(4): 480-483.
- [10] Wang Y, Wu X, Deng J, et al. Diagnostic application of next-generation sequencing in ZMYM2-FGFR1 8p11 myeloproliferative syndrome: A case report [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(8): 785-789.
- [11] 赵一帆,苏永忠,白雪,等. 30 例伴 BCR-FGFR1 融合基因阳性 8p11 骨髓增殖综合征患者诊疗分析 [J]. *重庆医学*, 2019, 50(9): 1498-1503.
- [12] Washburn E, Bayerl MG, Ketterling RP, et al. A rare case of atypical chronic myeloid leukemia associated with t(8;22)(p11.2;q11.2)/BCR-FGFR1 rearrangement: A case report and literature review [J]. *Cancer Genet*, 2021, 258-259: 69-73.
- [13] Chong Y, Liu Y, Lu S, et al. Critical individual roles of the BCR and FGFR1 kinase domains in BCR-FGFR1-driven stem cell leukemia/lymphoma syndrome [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(8): 2243-2254.
- [14] 晁红颖,陈苏宁,周民,等. 伴 CEP110-FGFR1 融合基因阳性的 8p11 骨髓增殖综合征一例 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(5): 679-682.
- [15] Peiris MN, Li F, Donoghue DJ. BCR: a promiscuous fusion partner in hematopoietic disorders [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(28): 2738-2754.
- [16] 曹蓝,洪鸣. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9): 680-683.
- [17] Villafuerte-Gutiérrez P, López Rubio M, Herrera P, et al. A Case of Myeloproliferative Neoplasm with BCR-FGFR1 Rearrangement; Favorable Outcome after Haploidentical Allogeneic Transplantation [J]. *Case Rep Hematol*, 2018; 2018: 5724960.
- [18] Konishi Y, Kondo T, Nakao K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 8p11 myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR1 gene rearrangement: a case report and literature review [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(2): 326-329.
- [19] Chen X, Huang L, Zheng C, et al. A case of a patient characterized by t(8;22)(p11;q11) and BCR/FGFR1 fusion gene, who was successfully treated with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 691-696.
- [20] Chase A, Bryant C, Score J, et al. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1): 103-106.
- [21] Qiu XH, Li F, Cao HQ, et al. Activity of fibroblast growth factor receptor inhibitors TKI258, ponatinib and AZD4547 against TPRFGFR1 fusion [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1024-1030.
- [22] Liu Y, Mi X, Gadde R, et al. FGFR1 Rearrangement Guides Diagnosis and Treatment of a Trilineage B, T, and Myeloid Mixed Phenotype Acute Leukemia [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4: PO. 19. 00402.
- [23] 刘云涛,赵佳炜,王建祥,等. 伴嗜酸性粒细胞增多和 FGFR1 重排髓系/淋系肿瘤五例报告及文献复习 [J]. *中华血液学杂志* 2019, 40(10): 848-852.

(收稿日期:2022-03-25)