

# The Clinical Significance of Fusion Gene in Childhood with Acute Lymphoblastic Leukemia

Hui Kang<sup>1</sup>, Guoping Hao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

<sup>2</sup>Hematology Department, Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan Shanxi

Email: kh18735117716@sina.com, <sup>1</sup>haogp2004@sina.com

Received: May 1<sup>st</sup>, 2020; accepted: May 13<sup>th</sup>, 2020; published: May 20<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant tumor of children's blood system. Because of the application of stratified diagnosis and treatment, immunotherapy and bone marrow transplantation, the survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia has significantly increased. Fusion gene is the common genetic abnormality in childhood with acute leukemia, which is of great significance in the occurrence, development, diagnosis, treatment and prognosis of acute leukemia. This report summarizes some fusion genes in childhood with acute lymphoblastic leukemia, and summarizes their clinical significance in the occurrence and development, assistant diagnosis, guiding treatment, efficacy evaluation and prognosis prediction of children with acute lymphoblastic leukemia.

## Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Fusion Gene, Children

---

# 融合基因在儿童急性淋巴细胞白血病中的临床意义

康 慧<sup>1</sup>, 郝国平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学儿科医学系, 山西 太原

<sup>2</sup>山西省儿童医院血液科, 山西 太原

Email: kh18735117716@sina.com, <sup>1</sup>haogp2004@sina.com

---

\*通讯作者。

## 摘要

急性淋巴细胞白血病是最常见的儿童血液肿瘤, 由于分层诊疗、免疫治疗以及骨髓移植等方法的应用, 儿童急性淋巴细胞白血病的生存率明显增高。融合基因是儿童急性白血病常见的遗传学异常, 其在急性白血病的发生发展、诊疗预后等方面有重要意义。本文总结了儿童急性淋巴细胞白血病中出现的部分融合基因, 就其在儿童急性淋巴细胞白血病的发生发展、辅助诊断、指导治疗、疗效评估、预后预测等方面的临床意义进行综述。

## 关键词

急性淋巴细胞白血病, 融合基因, 儿童

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种以骨髓、外周血和组织器官中幼稚淋巴细胞增殖为特征的异质性血液病。在美国, 经年龄调整的 ALL 每年发病率是 1.38/10 万人[1], 在 2019 年, 大约有 5930 例新发患者, 1500 例死亡患者[2]。儿童 ALL 是最常见的儿童血液肿瘤, 占儿童急性白血病(acute leukemia, AL)的 75%~80% [3], 包括急性 B 系淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)和急性 T 系淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)。近年来, 随着当前危险度分层诊疗方案、新型非化疗药物以及免疫治疗的应用, 儿童 ALL 的治愈率及生存率已经显著提高。根据监测、流行病学和预后(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据显示 ALL 儿童 5 年总生存率(overall survival, OS)为 89% [4]。

融合基因(fusion gene)由染色体易位、重排等形成, 是遗传和环境因素共同作用的结果。不同种族融合基因的发生频率不同。危地马拉 TEL-AML1 融合基因的发病率(4.5%)与西班牙(2%)和印度等国家的发病率(4.8%~9%)一致[5]。目前已经检测出许多 ALL 相关融合基因, 其在白血病的发病机制、诊断确定、疗效评估、预后预测及治疗指导方面发挥着重要的作用, 也是微小残留病变(Minimal residual disease, MRD)监测的重要依据。现对儿童 ALL 的部分融合基因进行综述。

## 2. TEL (ETV6)相关融合基因

TEL (ETV6)基因位于 12p13, 属于红细胞转化特异性家族, 是造血过程中重要的转录抑制因子, 参与重排、局灶性缺失和序列突变, 已经发现在 ALL 中与 TEL 基因融合的小伙伴基因有 AML1 (RUNX1)、ABL1、ABL2、ARNT、PAX5、TTL、STL、NCOA2、BAZ2A、IGH、NTRK3、AIF1L、EIF4B、SNUPN、NUFIP1 等。

### (一) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)融合基因

由 t(12; 21)(p13; q22)易位形成的 TEL-AML1 融合基因最早在 1995 年被报道[6]。TEL-AML1 融合基

因阳性者几乎均为 B-ALL, 是儿童最常见的融合基因, 我国报道 TEL-AML1 融合基因的发生率为 20%~25%, 在儿童中的阳性率(18.89%)高于成人(1.06%) [7] [8]。有许多国家报告了该基因的高发病率, 包括英国(39%)、澳大利亚(33%)、美国(17%)、德国(18.9%)、意大利(18.9%)和巴西(17.9%) [9]。目前普遍认为 TEL-AML1 融合基因促进白血病形成的机制是“双打击模型” [10] [11], 即在出生前, TEL 基因与 AML1 基因融合导致正常细胞转化成恶性细胞, 然后持续克隆, 产生继发性的遗传异常, 如 der(5) (q31.3)、der(5) (q33.3)等, 达到一定数量的拷贝数改变(copy number alteration, CAN)后, 导致白血病形成。Adrián Montaña 等[12]通过建立体外 ETV6-RUNX1 基因敲除模型总结出 ETV6-RUNX1 融合蛋白在维持白血病表型中起重要作用, 可能成为潜在的治疗靶点。

TEL-AML1 融合基因的预后意义仍在争论中。Yu Wang 等[13]研究了 77 例 TEL-AML1 融合基因阳性患儿的临床特点和治疗结果, 第 33 天所有患儿达到了完全缓解(CR), 5 年 OS 率高(97% ± 2%), 累计复发率为低(2.1%), 晚期复发(42 月), 预后良好。M. Ampatzidou 等[14]单因素分析显示 TEL-AML1 融合基因阳性与良好预后和 OS 率相关, 但在多因素分析中, TEL-AML1 融合基因不具有独立的预后意义。TEL-AML1 融合基因表达水平在诱导化疗后与移植后有重要的预后价值, 也可作为 MRD 的标志。研究表明, TEL-AML1 融合基因阳性 ALL 患儿尽管接受了异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), 仍有 20%病例复发[12], 复发机制仍在研究中, 可能与 CNA 相关, 需要研究更多关于 TEL-AML1 融合基因阳性 ALL 患儿 CNA。

## (二) TEL-ABL1 融合基因

TEL-ABL1 融合基因在淋巴和髓系白血病中均可存在, 二者融合不能从简单染色体易位导致。在大多数情况下, 二者融合是通过将 ABL1 基因的倒置部分插入到第十二号染色体上的 ETV6 基因或将 ETV6 的倒置部分插入到第九染色体上的 ABL1 而产生的, 可能涉及更复杂的染色体重排。Lukes 等[15]报道了一例 ETV6-ABL1 阳性 BCP-ALL 儿童患者, 其染色体重排不仅产生了 ETV6-ABL1 融合, 而且还产生了两个额外的框内基因融合: AIF1L-ETV6 和 ABL1-AIF1L。AIF1L 的生物学作用还不清楚, 这两个融合基因的临床意义尚待阐明。

TEL-ABL1 融合基因不常见, 在儿童 ALL 中的发生率极低(0.17%) [16]。据报道 80% TEL-ABL 融合基因阳性患者同时有 CDKN2A/B 和 IKZF1 缺失, 超过 60%患者死亡, 预后不良[16] [17]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)可特异性抑制 TEL-ABL1 酪氨酸激酶的活性, 因而是治疗 TEL-ABL1 融合基因阳性患儿的重要方法, 但是, 该融合基因阳性肿瘤潜在的 TKI 抵抗机制尚在研究中。通过建立一个长期予以伊马替尼的 TKI 耐药的 TEL-ABL1 融合基因阳性白血病细胞系, 发现 GNB1K89M 获得性突变与 TKI 抵抗机制有关[18]。

## (三) ETV6-SNUPN、ETV6-NUFIP1、ETV6-EIF4B 融合基因

Mata-Rocha 等[19]首先在一例高危 B-ALL 儿童中同时发现 ETV6-SNUPN 和 ETV6-NUFIP1 融合基因, 并指出该患儿病情进展迅速, 对化疗反应差, 在 2 周后死亡。这可能意味着这两种融合基因阳性患儿预后不良, 但需考虑该患儿本身存在高风险危险因素。

ETV6-EIF4B 融合基因是一种新型融合基因, Kim 等[20]运用二代测序(next-generation sequencing, NGS)首次在 B-ALL 儿童中发现, ETV6 的 DNA 结合结构域被 EIF4B 的 RNA 和 eIF4A 结合结构域取代。但是, 二者融合的预后尚不明确, 需收集更多该融合基因阳性的病例进一步研究。

## (四) TEL-NTRK3 融合基因

TEL-NTRK3 融合基因罕见, 在 ALL 中发生率很低, 儿童中尚未报道。NTRK3 基因编码原肌球蛋白受体酪氨酸激酶(TRK)家族成员 TRKC, 因此, 特异性 TRK 抑制剂可能是治疗 TEL-NTRK3 融合基因 AL 患者的有效方法。Roberts 等[21]用基因工程小鼠模型证实了 TEL-NTRK3 在白血病发展中的作用, 并报

告了 TRK 抑制剂的显著效果, 目前有几种 TRK 靶向药物正在临床开发中, 包括 entrectinib 和 larotrectinib [22]。

### 3. 混合谱系白血病融合基因

混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)基因, 也称 KMT2A, HRX, ALL1, 位于染色体 11q23, 参与 AL 亚型的染色体易位, 约占 ALL 的 10% [23]。该基因与多种易位伙伴基因(translocation partner gene, TPG)融合, 迄今为止, 共鉴定出 135 种不同的 MLL 重排, 其中 94 种 TPG 在分子水平上已被鉴定, 其中有 84 个是直接 TPG, 即该基因在框架结构内形成 MLL 融合蛋白。94 个 TPG 中有 35 个反复发生, 但只有 9 个特异性基因融合占有所有 MLL 基因重排的 90%以上[24]: AF4 (AFF1)、AF6 (MLLT4)、AF9 (MLLT3)、AF10 (MLLT10)、ELL、ENL (MLLT1)、EPS15 (AF1P)、PTD、AF1Q (MLLT11)。欧洲一项研究中指出, 在 0~18 岁儿童 ALL 中, MLL 相关融合基因最常见的依次是 MLL-AF4 (47.4%)、MLL-AF9 (16.8%)、MLL-ENL (20.9%)、MLL-AF10 (5.0%)、EPS15 (2.2%)、MLL-AF6 (1.7%) [24]。

MLL 融合基因与年龄、性别相关。MLL-AF4 在婴儿和成人的发病率较儿童高, MLL-ENL 在婴儿和儿童的发病率较成人高, AF10 在儿童发生率高, PTD 更倾向儿童和成人。MLL-AF10 ( $P = 0.0024$ ) 在男性患者组中出现的频率更高, 而女性患者受 MLL-AF4 融合的影响更大( $P = 0.00576$ ) [24]。这与 MLL 断点定位有关。ALL 和年轻患者通常表现为 MLL 内含子 11 断裂, 而急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)和老年患者 MLL 内含子 9 断裂较多。

目前, 长距离运作反向 PCR (long-distance inverse PCR, LDI-PCR)技术可以鉴定直接和互惠的 MLL 融合、MLL 基因内部复制、11 号染色体倒位、11 号染色体缺失和 11 号染色体插入其他染色体, 或其他染色体插入 MLL 基因, 没有其他技术(如 NGS)显示出如此高的染色体融合位点识别率。基于 PCR 技术以及 MLL 融合等位基因在遗传上是稳定的, 可以建立特定的染色体融合位点的特异性 PCR 引物, 用于 MRD 的监测, 将有助于白血病患者更好的分层, 进一步改善预后。但是对于婴儿患者, 由于潜在的 IG/TR-MRD-PCR 靶点相对较少, MLL 融合 DNA 重排的有效性对 MRD 监测的临床应用有很大的影响, 需要进一步研究。

世界卫生组织(WHO)将 MLL 白血病分为 AML、B-ALL 和一个不明确谱系的急性白血病[25]。与非 MLL 白血病相比, MLL 白血病具有突发性、侵袭性进展和不良预后。我国 2018 年儿童 ALL 急性淋巴细胞白血病诊疗规范将 MLL 基因重排阳性作为高危组因素, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南: 儿童急性淋巴细胞白血病(2020.V2)中将 MLL 基因重排列为不利危险因素。关于 MLL 白血病治疗, 根据风险分层采用诱导联合化疗的治疗可达到 90%的患者完全缓解, 但随后复发率很高, 这一趋势已在一些研究中报道[26] [27]。MLL 白血病患儿的 5 年 EFS 率(20%~40%)明显低于非 MLL 白血病患儿的(60%~80%) [27]。尽管诱导治疗获得了极好的 CR 率(80%~90%), 但 MLL 白血病婴儿患者容易复发, 二次缓解失败, 总体生存率低[26]。其他治疗, 包括核苷类似物低甲基化剂, 如去甲脒、氮胞苷和氯法拉滨、地西他滨, 组蛋白甲基转移酶(DOT1L)抑制剂, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂, 如 vorinostat 和 romidepsin、panobinostat, 也具有临床意义, 需要进一步的临床实验研究。还有 Fms 样受体酪氨酸激酶-3 (FLT-3)抑制剂, 如 lestaurtinib 和 quizartinib, 对儿童 MLL 重排阳性白血病预后仍有争议[28]-[33]。嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗通过免疫表型和细胞遗传学技术确定每个患者的关键靶点, 为 MLL 白血病患者个体化用药提供了机会。Gardner 等[34]治疗了 7 例 MLL 基因阳性 B-ALL, 所有患者经 CD19 CAR-T 细胞治疗后骨髓均获得 CR, 但在输注 CAR-T 细胞后 1 个月内, 2 例患者发生了与 B-ALL 密切相关的 AML, 这是 CD19 阴性免疫逃逸的新机制, 这对接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的复发难治性 MLL 重排阳性 B-ALL 患者的治疗具有指导意义。但是, 由于



这种治疗方法的新颖性以及收集到的病例少, 长期 EFS、OS 率仍然不确定。更多涉及 MLL 白血病患者  
的研究将有助于利用 CAR-T 或其他靶向药物对这种难治 AL 亚组进行更有效的治疗。

#### 4. BCR-ABL1 融合基因

BCR-ABL1 融合基因由 t(9; 22)(q34; q11) 易位形成, 也称费城染色体(Ph 染色体), 见于 90% 慢性髓  
系白血病和 25% ALL 以及大约 5% AML [35]。根据 BCR 基因断裂位点的不同, 可分为三种亚型: p210  
[(b2a2 (e13a2) 或 b3a2 (e14a2)], p190 (e1a2), p230 (c3a2), 以前两者最为常见; 此外, 应用原为荧光杂交  
技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)发现 BCR-ABL e14a3 [36]。

WHO 2016 年 ALL 分类中, 将伴有 BCR-ABL1 阳性 ALL 单独作为一类, 并认识到 TKI 治疗有效[25]。  
国家综合癌症网络(NCCN)将 BCR-ABL1 融合基因阳性患者分类为低风险组。我国 2018 年儿童 ALL 诊  
疗规范将 BCR-ABL1 融合基因作为预后不良的危险因素, 由于 TKI 靶向治疗的应用, 已使该因素从高危  
风险组降到中危风险组, 临床中, 更注重 TKI 药物治疗, 而不是增强化疗强度。目前, 应用 TKI 靶向联  
合化疗已使 BCR-ABL1 融合基因阳性患儿 5 年 EFS 率达 70%~80% [37], 但复发和耐药性仍然是临床医  
生面临的巨大挑战。Zhanglin Zhang 等[35]用 FISH 在 52 例 ALL 患者中观察到 12 个 BCR-ABL1 信号,  
包括 1R1G2F、1R1G1F、2R1G1F、1R2G1F、2R2G1F、2R2G1F、1R2G2F、1R1G3F、1G3F、2G3F、1G4F、  
1R1G4F 和 1R4F, 得出与伴有单一 BCR-ABL1 信号患者(15 个月)相比, 具有复杂信号患者 OS 时间较差  
(5 个月) (P = 0.006)。因此, 利用 FISH 监测 BCR-ABL1 信号可能为这些患者提供预后指导和治疗选择。

#### 5. TCF3 (E2A) 相关融合基因

TCF3 (E2A) 基因位于 19p13.3, 该基因重排在儿童 B-ALL 中较常见, 约占 6% [38]。迄今为止, 已经  
检测到 TCF3 融合基因伙伴有 PBX1、HLF、ZNF384、FLI1、TEF, 分别导致了 t(1; 19)、t(17; 19)、t(12; 19)、  
t(11; 19)、t(19; 22) 的易位, 由于患儿预后与 TCF3 基因的融合伙伴相关, 因此, 检测并识别各类伙伴基  
因及其特征相当重要。配对测序(Mate-pair sequencing, MPseq)基于 NGS, 能够检测到隐秘的染色体重排,  
有助于全面了解基因组结构变异。

##### (一) TCF3-PBX1 融合基因

PBX1 (1q23) 基因是 TCF3 最常见的易位伙伴, 导致 TCF3-PBX1 基因融合, 目前被 WHO 列为 B-ALL  
复发性遗传异常[39], 被我国 2018 年儿童 ALL 诊疗规范列为中危组危险因素。我国有研究报道,  
TCF3-PBX1 基因融合阳性患儿 5 年 EFS 率、OS 率分别是 84.4% ± 15.6%、86.0% ± 17.6% [40], 基因表  
达持续阳性者行 allo-HSCT 可提高疗效, 减少复发[41], TCF3-PBX1 表达水平高于 0.31% 可表明移植后  
容易复发[42], 可用于评估 allo-HSCT 后 MRD 状态, 及早检测, 可为干预和治疗策略提供新的视角。

##### (二) TCF3-HLF 融合基因

HLF (17q22) 基因儿童 ALL 预后差的指标, 二者融合形成的 TCF3-HLF 融合基因被我国 2018 年儿童  
ALL 诊疗规范列为高危组危险因素。已有研究发现该融合基因致白血病发生机制[43], 携带 TCF3-HLF  
融合基因患儿经治疗后可获得形态学缓解, 但病情进展迅速, 即使行 HSCT 也生存期短, 预后差[44]。  
而 TEF 基因由于与 HLF 功能相似, 可能代表预后差, 需要对 TCF3-TEF 融合基因患儿进一步随访[38]。

#### 6. ZNF384 相关融合基因

ZNF384 基因位于 12p13.31, 迄今为止, 已经发现了 8 个伙伴基因, 包括 EP300、TCF3、TAF15、  
CREBBP、BMP2K、EWSR1、SYNRG、ARID1B。由于 ZNF384 相关融合基因阳性患儿病例少以及新伙  
伴基因的出现, 因此, 不同研究中 ZNF384 相关融合基因发生率不同。Hirabayashi 等[45]研究显示 ZNF384

相关融合基因在儿童 B 细胞前体 ALL (B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, BCP-ALL) 中发生率为 4.1%, 而 Shago 等[46]则总结出儿童 B-ALL ZNF384 相关融合基因发生率为 3.0%, 但是不同 ZNF384 相关融合基因发生率尚不明确。

携带 ZNF384 相关融合基因 BCP-ALL 患儿, 具有特征性免疫表型, 都表现出 CD10 迟钝或阴性表达, 并且大部分表达 CD13 和(或) CD33。该类患者临床特征和预后结果取决于 ZNF384 伙伴基因。其中, EP300-ZNF384 融合基因阳性患者发病年龄相对较大, 白细胞计数无明显增高, 对泼尼松反应良好, 对常规化疗方案敏感, 预后良好[47]。而在 TCF3-ZNF384 融合基因阳性患者中, 一半以上患者有白细胞计数增高, 大约一半患者对泼尼松龙反应不良, 三分之一患者复发, 预后差[45]。目前已有研究报道 EP300、TCF3、CREBBP 功能及其功能丧失在 ALL 发生和复发中的作用[45] [47] [48] [49], 然而, BMP2K、SYNRG、ARID1B、EWSR1、TAF15 在白血病发生中的作用尚不清楚, 需要进一步研究 ZNF384 相关融合伙伴基因编码蛋白的分子基础, 以阐明 ZNF384 及其融合伙伴基因异常在白血病发生中的确切作用机预后作用。

## 7. NUP214 相关融合基因

NUP214 (CAN) 基因位于 9q34.1, 是一种含有核孔蛋白的 FG 重复序列, 其编码的蛋白质存在于核孔复合体的细胞质侧, 是细胞周期和细胞核与质间物质运输的必要条件。迄今为止, 已经发现 5 个 NUP214 伴侣基因, 分别形成了 SET-NUP214、NUP214-ABL1、DEK-NUP214、SQSTM1-NUP214、NUP214-XKR3 融合基因。NUP214 融合对白血病患者具有重要的诊断和治疗意义。在未来的研究中, 还需要进一步鉴定与 NUP214 相关的融合。

### (一) SET-NUP214 融合基因

SET-NUP214 融合基因在 T-ALL 中最常见, 约占 3.0%~10.3%, 但在 B-ALL、AML 或急性未分化白血病中很少见, 该融合基因阳性患者同时伴有 HOXA 簇基因高表达以及 PHF6 和 NOTCH1 基因突变[50] [51]。由于 SET-NUP214 融合基因阳性儿童 AL 病例数量有限, 其在儿童 AL 阳性率、临床特征有待进一步总结。研究报道, SET-NUP214 融合基因阳性患者对皮质类固醇和化疗抵抗, 治疗反应和预后较差, HSCT 是目前最好的治疗策略[50]。此外, SET-NUP214 融合转录本可作为 SET-NUP214 阳性患者的 MRD 标记物[51]。

### (二) NUP214-ABL1 融合基因

NUP214-ABL1 融合基因在约 6%的儿童和成人 T-ALL 中[50], 其染色体扩增是 T-ALL 患者特有的, 有助于 T-ALL 诊断。该融合基因阳性患者通常存在 T-ALL 的高危因素, 包括白细胞计数升高、纵隔肿块和髓质外受累, 常伴有早期复发和预后不良, 因此, 早期利用 MPseq 及全外显子序列测定(Whole-exome sequencing, WES)检测该基因有助于指导治疗[52] [53]。目前认为 NUP214-ABL1 融合导致了 ABL1 激酶的活性, TKI 靶向治疗加标准化疗是一种有前途的治疗策略[51] [52]。但有研究表明, NUP214-ABL1 融合阳性患者 ABL1 表达异常与肿瘤发生无关, 但与 T-ALL 的生长优势和耐药有关[52]。

## 8. SIL-TAL1 融合基因

SIL-TAL1 融合基因仅见于儿童 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL), 因此可用于 T-ALL 辅助诊断。国内外报道 T-ALL 儿童 SIL-TAL1 融合基因阳性率不同, 分别是 33%和 16% [54] [55], 但是临床表现相似, 初诊时白细胞计数高, 肿瘤负荷大, 治疗期间易出现肿瘤溶解综合征和弥散性血管内凝血, 治疗效果均欠佳, 其预后意义仍存在争议[54] [55] [56]。研究表明, SIL-TAL1 融合基因可作为化疗期间及 allo-HSCT 后 MRD 监测的可靠标志物, 有助于评估临床疗效及指导治疗[57]。

## 9. 结论

融合基因是儿童急性白血病的重要分子生物学标记, 其形成与急性白血病的发生、发展、诊断、治疗、评估密切相关。据报道, 不同的融合基因, 其临床表现、诊断分型、预后转归均有差异。随着生物技术的飞速发展, 融合基因的检测技术越来越多, 包括染色体分析、FISH、实时定量 PCR、RNA 测序、环介导等温扩增(LAMP)、交叉启动扩增(CPA)、等温多重自匹配启动扩增(IMS)、NGS、MPseq、WES、连锁阅读全基因组测序技术(WGS)等, 充分掌握各技术的优缺点, 选择适当的检测技术提高融合基因的检出率、敏感性、特异性, 对于疾病诊断分型、监测肿瘤负荷情况、疗效判断有重要意义。当前急性白血病的治疗主要是化疗, 国内外对融合基因靶向治疗均有研究[18][22][28]-[33][51][52], 而能够靶向治疗的融合基因相关类型白血病较少, 因此, 未来更多关于靶向治疗的研究为急性白血病的治疗提供新策略, 显著改善患儿的预后, 提高患儿的生存质量。

## 参考文献

- [1] National Cancer Institute (2018) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015: Leukemia, Annual Incidence Rates (Acute Lymphoblastic Leukemia).
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [3] Esparza, S.D. and Sakamoto, K.M. (2005) Topics in Pediatric Leukemia-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medscape General Medicine*, **7**, 23.
- [4] Ma, H., Sun, H. and Sun, X. (2014) Survival Improvement by Decade of Patients Aged 0-14 Years with Acute Lymphoblastic Leukemia: A SEER Analysis. *Scientific Reports*, **4**, 4227. <https://doi.org/10.1038/srep04227>
- [5] Carranza, C., Granados, L., Morales, O., Jo, W., Villagran, S., Tinti, D., Villegas, M., Antillón, F., Torselli, S. and Silva, G. (2013) Frequency of the ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, TCF3-PBX1, and MLL-AFF1 Fusion Genes in Guatemalan Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients and Their Ethnic Associations. *Cancer Genetics*, **206**, 227-232. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.05.017>
- [6] Golub, T.R., Barker, G.F., Bohlander, S.K., Hiebert, S.W., Ward, D.C., Bray-Ward, P., *et al.* (1995) Fusion of the TEL Gene on 12p13 to the AML1 Gene on 21q22 in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 4917-4921. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.11.4917>
- [7] 唐艳萍, 蔡政民, 唐亚梅, 苏程琳, 谭晓玉, 谢雨萱, 利基林. 成人和儿童急性白血病常见融合基因表达的比较[J]. *广西医学*, 2017, 39(7): 952-954.
- [8] Cao, P., Yu, Y., Wang, W., Xu, H. and He, Y. (2018) Fluorescence *in Situ* Hybridization Comparison of the Prognostic Factors in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Analysis of 282 Cases. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4674-4684. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6821>
- [9] Carranza, C., Granados, L., Morales, O., Jo, W., Villagran, S., Tinti, D., *et al.* (2013) Frequency of the ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, TCF3-PBX1, and MLL-AFF1 Fusion Genes in Guatemalan Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients and Their Ethnic Associations. *Cancer Genetics*, **206**, 227-232. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.05.017>
- [10] Sun, C., Chang, L. and Zhu, X. (2017) Pathogenesis of ETV6/RUNX1-Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Mechanisms Underlying Its Relapse. *Oncotarget*, **8**, 35445-35459. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16367>
- [11] Ivanovski, I., Garavelli, L., Djuric, O., Ćirović, A., Škorić, D. and Ivanovski, P.I. (2015) Mitotic Crossover Promotes Leukemogenesis in Children Born with TEL-AML1 via the Generation of Loss of Heterozygosity at 12p. *La Pediatria Medica e Chirurgica*, **37**, 2015-2112. <https://doi.org/10.4081/pmc.2015.112>
- [12] Montaña, A., Ordoñez, J.L., Alonso-Pérez, V., Hernández-Sánchez, J., Santos, S., González, T., *et al.* (2020) ETV6/RUNX1 Fusion Gene Abrogation Decreases the Oncogenicity of Tumour Cells in a Preclinical Model of Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Cells*, **9**, 215. <https://doi.org/10.3390/cells9010215>
- [13] Wang, Y., Zeng, H.M. and Zhang, L.P. (2018) ETV6/RUNX1-Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in China: Excellent Prognosis with Improved BFM Protocol. *Italian Journal of Pediatrics*, **44**, 94. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0541-6>
- [14] Ampatzidou, M., Papadimitriou, S.I., Paterakis, G., Pavlidis, D., Tsitsikas, K., Kostopoulos, I.V., *et al.* (2018) ETV6/RUNX1-Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): The Spectrum of Clonal Heterogeneity and

- Its Impact on Prognosis. *Cancer Genetics*, **224-225**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.03.001>
- [15] Lukes Jr., J., Potuckova, E., Sramkova, L., Stary, J., Starkova, J., Trka, J., Votava, F., Zuna, J. and Zaliouva, M. (2018) Two Novel Fusion Genes, AIF1L-ETV6 and ABL1-AIF1L, Result Together with ETV6-ABL1 from a Single Chromosomal Rearrangement in Acute Lymphoblastic Leukemia with Prenatal Origin. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **57**, 471-477. <https://doi.org/10.1002/gcc.6>
- [16] Zaliouva, M., Moorman, A.V., Cazzaniga, G., Stanulla, M., Harvey, R.C., Roberts, K.G., *et al.* (2016) Characterization of Leukemias with ETV6-ABL1 Fusion. *Haematologica*, **101**, 1082-1093. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144345>
- [17] Zuna, J., Zaliouva, M., Muzikova, K., Meyer, C., Lizcova, L., Zemanova, Z., *et al.* (2010) Acute Leukemias with ETV6/ABL1 (TEL/ABL) Fusion: Poor Prognosis and Prenatal Origin. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **49**, 873-884. <https://doi.org/10.1002/gcc.20796>
- [18] Zimmermannova, O., Doktorova, E., Stuchly, J., Kanderova, V., Kuzilkova, D., Strnad, H., *et al.* (2017) An Activating Mutation of GNB1 Is Associated with Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in ETV6-ABL1-Positive Leukemia. *Oncogene*, **36**, 5985-5994. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.210>
- [19] Mata-Rocha, M., Rangel-López, A., Jiménez-Hernández, E., *et al.* (2019) Identification and Characterization of Novel Fusion Genes with Potential Clinical Applications in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 2394. <https://doi.org/10.3390/ijms20102394>
- [20] Kim, B., Kim, E., Lee, S.T., Cheong, J.W., *et al.* (2020) Detection of Recurrent, Rare, and Novel Gene Fusions in Patients with Acute Leukemia Using Next-Generation Sequencing Approaches. *Hematological Oncology*, **38**, 82-88. <https://doi.org/10.1002/hon.2709>
- [21] Roberts, K.G., Janke, L.J., Zhao, Y., Seth, A., Ma, J., Finkelstein, D., *et al.* (2018) ETV6-NTRK3 Induces Aggressive Acute Lymphoblastic Leukemia Highly Sensitive to Selective TRK Inhibition. *Blood*, **132**, 861-865. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-849554>
- [22] Khotenskaya, Y.B., Holla, V.R., Farago, A.F., Mills Shaw, K.R., Meric-Bernstam, F. and Hong, D.S. (2017) Targeting TRK Family Proteins in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **173**, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.006>
- [23] Britten, O., Ragusa, D., Tosi, S. and Kamel, Y.M. (2019) MLL-Rearranged Acute Leukemia with t(4;11)(q21;q23)-Current Treatment Options. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy? *Cells*, **8**, 1341. <https://doi.org/10.3390/cells8111341>
- [24] Meyer, C., Burmeister, T., Gröger, D., Tsaour, G., Fechina, L., Renneville, A., *et al.* (2018) The MLL Recombinome of Acute Leukemias in 2017. *Leukemia*, **32**, 273-284. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.213>
- [25] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. and Vardiman, J.W. (2016) The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*, **127**, 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- [26] Tomizawa, D., Koh, K., Hirayama, M., Miyamura, T., Hatanaka, M., Saikawa, Y. and Ishii, E. (2009) Outcome of Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Infants with MLL Gene Rearrangements: A Report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*, **52**, 808-813. <https://doi.org/10.1002/psc.21975>
- [27] 陈晓娟, 邹尧, 刘晓明, 杨文钰, 郭晔, 阮敏, 刘芳, 陈玉梅, 张丽, 王书春, 竺晓凡. CCLG-ALL2008 方案治疗不同分子生物学特征儿童急性淋巴细胞白血病的长期疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019(9): 890-893.
- [28] Roof, C., Richter, A., Konkolefski, C., Knuebel, G., Sekora, A., Krohn, S., *et al.* (2018) Decitabine Demonstrates Antileukemic Activity in B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia with MLL Rearrangements. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, 62. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0607-3>
- [29] Stein, E.M., Garcia-Manero, G., Rizzieri, D.A., Tibes, R., Berdeja, J.G., Savona, M.R., *et al.* (2018) The DOT1L Inhibitor Pinometostat Reduces H3K79 Methylation and Has Modest Clinical Activity in Adult Acute Leukemia. *Blood*, **131**, 2661-2669. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-818948>
- [30] Stumpel, D.J., Schneider, P., Seslija, L., Osaki, H., Williams, O., Pieters, R. and Stam, R.W. (2012) Connectivity Mapping Identifies HDAC Inhibitors for the Treatment of t(4;11)-Positive Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **26**, 682-692. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.278>
- [31] Garrido Castro, P., van Roon, E.H.J., Pinhões, S.S., Trentin, L., Schneider, P., Kerstjens, M., Te Kronnie, G., Heidenreich, O., Pieters, R. and Stam, R.W. (2018) The HDAC Inhibitor Panobinostat (LBH589) Exerts *in Vivo* Anti-Leukaemic Activity Against MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukaemia and Involves the RNF20/RNF40/WAC-H2B Ubiquitination Axis. *Leukemia*, **32**, 323-331. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.216>
- [32] Brown, P., Kairalla, J., Wang, C., *et al.* (2016) Addition of FLT3 Inhibitor Lestaurtinib to Post-Induction Chemotherapy Does Not Improve Outcomes in MLL-Rearranged Infant Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): AALL0631, a Children's Oncology Group Study. *Pediatric Blood & Cancer*, **63**, S7-S10.



- [33] Cooper, T.M., Cassar, J., Eckroth, E., Malvar, J., Sposto, R., Gaynon, P., *et al.* (2016) A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4014-4022. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1998>
- [34] Gardner, R., Wu, D., Cherian, S., Fang, M., Hanafi, L.A., Finney, O., Smithers, H., Jensen, M.C., Riddell, S.R., Maloney, D.G. and Turtle, C.J. (2016) Acquisition of a CD19 Negative Myeloid Phenotype Allows Immune Escape of MLL-Rearranged B-ALL from 5CD19 CAR-T Cell Therapy. *Blood*, **127**, 2406-2410. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665547>
- [35] Zhang, Z., Chen, Z., Jiang, M., Liu, S., Guo, Y., Wan, L. and Li, F. (2019) Heterogeneous BCR-ABL1 Signal Patterns Identified by Fluorescence *In Situ* Hybridization Are Associated with Leukemic Clonal Evolution and Poorer Prognosis in BCR-ABL1 Positive Leukemia. *BMC Cancer*, **19**, 935. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6137-8>
- [36] da Silva, F.B., Machado-Neto, J.A., Koury, L.C.A., Bertini, V.H.L.L., Ratis, C.A., Chauffaille, M.L.L.F., *et al.* (2017) Acute Myeloid Leukemia with e1a2 BCR-ABL1 Fusion Gene: Two Cases with Peculiar Molecular and Clinical Presentations. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, **39**, 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.07.001>
- [37] Jeha, S., Coustan-Smith, E., Pei, D., Sandlund, J.T., Rubnitz, J.E., Howard, S.C., Inaba, H., *et al.* (2014) Impact of Tyrosine Kinase Inhibitors on Minimal Residual Disease and Outcome in Childhood Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, **120**, 1514-1519. <https://doi.org/10.1002/cncr.28598>
- [38] Rowsey, R.A., Smoley, S.A., Williamson, C.M., Vasmatzis, G., Smadbeck, J.B., Ning, Y., Greipp, P.T., Hoppman, N.L., Baughn, L.B., Ketterling, R.P. and Peterson, J.F. (2019) Characterization of TCF3 Rearrangements in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma by Mate-Pair Sequencing (MPseq) Identifies Complex Genomic Rearrangements and a Novel TCF3/TEF Gene Fusion. *Blood Cancer Journal*, **9**, 81. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0239-z>
- [39] Leonard, J.P., Martin, P. and Roboz, G.J. (2017) Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2708-2715. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6745>
- [40] Pang, L., Liang, Y., Pan, J., Wang, J.R., Chai, Y.H. and Zhao, W.L. (2015) Clinical Features and Prognostic Significance of TCF3-PBX1 Fusion Gene in Chinese Children with Acute Lymphoblastic Leukemia by Using a Modified ALL-BFM-95 Protocol. *Pediatric Hematology Oncology*, **32**, 173-181. <https://doi.org/10.3109/08880018.2014.983625>
- [41] Pui, C.H., Yang, J.J., Hunger, S.P., Pieters, R., Schrappe, M., Biondi, A., *et al.* (2015) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 2938-2948. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>
- [42] Hong, Y., Zhao, X., Qin, Y., Zhou, S., Chang, Y., Wang, Y., Zhang, X., Xu, L. and Huang, X. (2018) The Prognostic role of E2A-PBX1 Expression Detected by Real-Time Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals of Hematology*, **97**, 1547-1554. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3338-1>
- [43] Huang, Y., Mouttet, B., Warnatz, H.J., Risch, T., Rietmann, F., Frommelt, F., *et al.* (2019) The Leukemogenic TCF3-HLF Complex Rewires Enhancers Driving Cellular Identity and Self-Renewal Conferring EP300 Vulnerability. *Cancer Cell*, **36**, 630-644. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.10.004>
- [44] 陆爱东, 张乐萍, 贾月萍, 左英熹, 吴珺. TCF3-HLF 融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病 2 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(6): 862-864.
- [45] Hirabayashi, S., Ohki, K., Nakabayashi, K., Ichikawa, H., Momozawa, Y., Okamura, K., Yaguchi, A., *et al.* (2017) ZNF384-Related Fusion Genes Define a Subgroup of Childhood B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia with a Characteristic Immunotype. *Haematologica*, **102**, 118-129. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151035>
- [46] Shago, M., Abla, O., Hitzler, J., Weitzman, S. and Abdelhaleem, M. (2016) Frequency and Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia with ZNF384 Gene Rearrangements Including a Novel Translocation Resulting in an ARID1B/ZNF384 Gene Fusion. *Pediatric Blood & Cancer*, **63**, 1915-1921. <https://doi.org/10.1002/psc.26116>
- [47] 姚子龙, 李艳芬, 李猛, 李艳, 李文君, 李红华, 刘洋洋, 林少航, 李富威, 张娟, 靖璇. 伴 EP300-ZNF384 融合基因阳性的急性 B 淋巴细胞白血病临床特点分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020(1): 24-28.
- [48] Qian, M., Zhang, H., Kham, S.K., Liu, S., Jiang, C., Zhao, X., Lu, Y., *et al.* (2017) Whole-Transcriptome Sequencing Identifies a Distinct Subtype of Acute Lymphoblastic Leukemia with Predominant Genomic Abnormalities of EP300 and CREBBP. *Genome Research*, **27**, 185-195. <https://doi.org/10.1101/gr.209163.116>
- [49] Oberley, M.J., Gaynon, P.S., Bhojwani, D., Pulsipher, M.A., Gardner, R.A., Hiemenz, M.C., *et al.* (2018) Myeloid Lineage Switch Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in a Patient with TCF3-ZNF384 Fusion-Positive B-Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **65**, e27265. <https://doi.org/10.1002/psc.27265>
- [50] Zhu, H.H., Zhao, X.S., Qin, Y.Z., Lai, Y.Y. and Jiang, H. (2016) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Associated with SET-NUP214 Rearrangement: A Case Report and Review of the Literature. *Oncology Letters*, **11**, 2644-2650.

<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4260>

- [51] Zhou, M.-H. and Yang, Q.-M. (2014) NUP214 Fusion Genes in Acute Leukemia (Review). *Oncology Letters*, **8**, 959-962. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2263>
- [52] Panagopoulos, I., Gorunova, L., Torkildsen, S., Tsurusaki, Y., Nagai, J.I., Fujita, S., *et al.* (2020) Whole-Exome Sequencing Reveals the Subclonal Expression of NUP214-ABL1 Fusion Gene in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **67**, e28019. <https://doi.org/10.1002/pbc.28019>
- [53] Peterson, J.F., Pitel, B.A., Smoley, S.A., Smadbeck, J.B., Johnson, S.H., Vasmatzis, G., *et al.* (2019) Detection of a Cryptic *NUP214/ABL1* Gene Fusion by Mate-Pair Sequencing (MPseq) in a Newly Diagnosed Case of Pediatric T-Lymphoblastic Leukemia. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, **5**, a003533. <https://doi.org/10.1101/mcs.a003533>
- [54] Liu, X.M., Chen, X.J., Zou, Y., Wang, S.C., Wang, M., Zhang, L., Chen, Y.M., Yang, W.Y., Guo, Y. and Zhu, X.F. (2019) Outcome of Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chinese Children Leukemia Group Acute Lymphoblastic Leukemia (CCLG-ALL) 2008 Protocol. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **57**, 761-766.
- [55] D'Angiò, M., Valsecchi, M.G., Testi, A.M., Conter, V., Nunes, V., Parasole, R., *et al.* (2015) Clinical Features and Outcome of SIL/TAL1-Positive T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: A 10-Year Experience of the AIEOP Group. *Haematologica*, **100**, e10-e13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.112151>
- [56] Liu, X., Li, W.J., Zhao, X.X., Gao, C., Zhao, W., Jiang, J., *et al.* (2016) Clinical Characteristics and Treatment Efficacy of Children with SIL/TAL1 Positive T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, **24**, 681-686.
- [57] Hong, Y., Qin, Y., Xu, Y., Chang, Y., Wang, Y., Zhang, X., Xu, L. and Huang, X. (2017) The Clinical Significance of Monitoring the Expression of the SIL-TAL1 Fusion Gene in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Laboratory Hematology*, **39**, 613-619. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12711>