

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0303

·病例报道·

伴t(X;17)(p11;q21)形成BCOR-RAR α 融合基因的急性早幼粒细胞白血病1例并文献复习

侯恩静¹, 刘丽萍², 刘军², 马焕文², 冉学红², 张俊英², 刘洋², 曹荣旋²**Acute Promyelocytic Leukemia with t(X;17)(p11;q21)/BCOR-RAR α Fusion Gene: A Case Report and Literature Review**HOU Enjing¹, LIU Liping², LIU Jun², MA Huanwen², RAN Xuehong², ZHANG Junying², LIU Yang², CAO Rongxuan²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China; 2. Department of Hematology, Weifang People's Hospital, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, China

Corresponding Author: LIU Liping, E-mail: liuliping200200@163.com**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.**关键词:** 急性早幼粒细胞白血病; BCOR-RAR α ; 变异易位; 全反式维甲酸**中图分类号:** R733.7

0 引言

急性早幼粒细胞白血病 (Acute promyelocytic leukemia, APL) 是白血病细胞在早幼粒期停止分化导致的一种急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML), 占新诊断AML的10%~15%^[1]。在95%的病例中, 染色体t(15;17)(q22;q21)易位导致早幼粒细胞白血病视黄酸受体 α (Promyelocytic leukemia retinoic acid receptor α , PML-RAR α) 融合蛋白的形成^[2], 此类患者通常预后良好, 对全反式维甲酸 (All-trans retinoic acid, ATRA) 和三氧化二砷 (Arsenic trioxide, ATO) 治疗敏感^[3]。少数患者具有其他类型的RAR α 基因伴侣, 称为变异APL, 临床非常罕见。山东第二医科大学第一附属医院 (潍坊市人民医院) 于2022年2月收治1例BCOR-RAR α 阳性APL患者, 此类患者全球仅有3例报道, 本文就该病例的基本特点、治疗方案及相关文献作相关整理。

1 临床资料

患者男, 68岁, 因“乏力并活动后胸闷、憋气

40天, 加重10天”, 于2022年2月6日收住潍坊市人民医院血液科。否认发热、心慌、恶心、呕吐、腹痛、腹泻及进食异物哽噎感等症状。既往慢性支气管炎病史40年, 平素咳嗽频繁, 未感胸闷、憋气, 高血压病史2年, 口服“利血平、美托洛尔”治疗。体格检查示重度贫血貌, 皮肤黏膜无瘀点、紫癜, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 胸骨无压痛, 肝脾肋下未触及, 双下肢轻度水肿, 余无明显阳性体征。实验室检查血常规+网织红细胞计数: WBC $1.79 \times 10^9/L$, HGB 46 g/L, PLT $69 \times 10^9/L$, RET% 5.50%。CRP 34.4 mg/L。ESR 160 mm/h。凝血常规+D-二聚体 (DD): PT 13.9 s, PT% 72.60%, FIB 4.46 g/L, DD 2.83 $\mu g/ml$ 。肝功能: ALT 92 U/L, AST 94 U/L, GGT 295 U/L, TBILI 24.2 $\mu mol/L$, D-BIL 13.9 $\mu mol/L$, LDH 487 U/L。大便常规+潜血: 粪便褐色, 大便潜血阳性。肾功能、电解质、血脂、血糖、降钙素原、直接抗人球蛋白试验、免疫球蛋白定量、肿瘤标志物筛查、尿常规无明显异常。骨髓象: 骨髓增生极度活跃, 异常早幼粒细胞占81%。外周血象异常早幼粒细胞占52%, 异常细胞POX染色阳性率100%。疑似APL (无颗粒型), 建议MICM分型诊断, 见图1A、B。免疫分型: 异常细胞占有核细胞的87.6%, 表达CD15、CD64、CD13、cMPO; 部分表达CD117、CD33、CD11b、CD11c、CD7, 异常细胞为粒细胞, 表型异常。细胞遗传学: 45,-Y,t(X;17)(p11;q21)[8]/46,Y,t(X;17)(p11;q21), 见图1C。FISH检测: PML-RAR α 融合基因结果

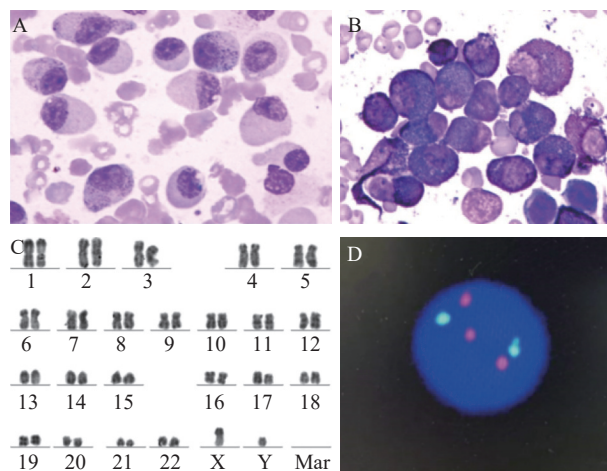
收稿日期: 2025-04-06; 修回日期: 2025-08-19

作者单位: 1. 261041 潍坊, 山东第二医科大学临床医学院; 2. 261041 潍坊, 山东第二医科大学第一附属医院 (潍坊市人民医院) 血液病医学中心

通信作者: 刘丽萍, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事髓系肿瘤细胞/分子遗传学相关研究, E-mail: liuliping200200@163.com, ORCID: 0009-0008-8934-4278

作者简介: 侯恩静, 女, 硕士在读, 主要从事髓系肿瘤的临床与基础研究, ORCID: 0009-0009-3369-9915

3R2G, nuc ish (PMLx2, RARx3) [142/200], 见图1D。PML-RAR α 等43种融合基因筛查阴性。WT1定量: 20.21%。二代测序: 发生一级变异的基因为PHF6基因和TET2基因。PHF6基因exon10突变, 核苷酸改变c.1024C>T, 氨基酸改变p.Arg342*, 变异频率92.70%; TET2基因exon11突变, 核苷酸改变c.5751G>A, 氨基酸改变p.Trp1917*, 变异频率45.40%。mRNA-SEQ和高通量测序检测出BCOR-RAR α 融合基因, 融合坐标X: 39922861: -17: 3850-4568: +。转录组测序结果: CAACAGAAGCTGGT CGGAAGAGTCTCTTAAACCCAGTGACAATGA ACAAG*CCATTGAGACCCAGAGCAGCAGTTCT GAAGAGATAGTGCCAGCCCTCCC, 见图2。综上, 该患者诊断为APL伴t(X;17)(p11;q21); BCOR-RAR α 。



A: bone marrow cell morphology demonstrating abnormally agranular promyelocytes; B: abnormal bone marrow cells showing positive POX (myeloperoxidase) staining; C: cytogenetic analysis revealing the karyotype 46, Y, t(X;17)(p11;q21); D: fluorescence in situ hybridization displaying a 3R2G pattern (red signals represent RAR α , whereas green signals represent PML).

图1 骨髓细胞形态学、细胞遗传学、荧光原位杂交结果
Figure 1 Bone marrow cell morphology, cytogenetic analysis, and fluorescence *in situ* hybridization results

2022年2月7日患者开始接受化疗, 给予口服维甲酸40 mg/天, 患者无出血、无发热, 白细胞波动在 $(1.79\sim 3.04)\times 10^9/L$, 血小板波动在 $(53\sim 69)\times 10^9/L$, 间断输注红细胞使血红蛋白维持在80 g/L左

右。治疗期间纤维蛋白原波动在4.46~5.4 g/L, DD波动在2.83~4.13 $\mu g/ml$, PT、APTT及TT均在正常值范围, 整个病程没有针对出血、凝血方面的治疗。2022年2月17日建议患者再次行骨髓检查评估骨髓异常早幼粒细胞诱导分化情况, 患者及家属拒绝, 要求上级医院进一步治疗, 患者失访。

2 讨论

2.1 伴BCOR-RAR α 融合基因的APL定义

95%的APL患者表现为PML-RAR α 融合^[2], 少数患者缺乏此融合基因, 被归为不典型APL患者, 包括ZBTB16-RAR α (1%)、NPM1-RAR α (>10例)、STAT5b-RAR α (>10例)、BCOR-RAR α 等^[4]。BCL6共阻遏物(BCL6 corepressor, BCOR)是非规范多聚体多梳群抑制复合物1成员之一, 位于细胞核中, 参与控制细胞的多能性、重编程和造血过程^[5]。RARA蛋白是核受体超家族的成员, 位于染色体带17q21, 充当正常骨髓造血细胞的分化剂^[6]。在细胞增殖、凋亡、代谢、分化等多种信号通路和发育中发挥着重要的生物学功能, 并且在调节造血细胞成熟尤其是髓系分化中起重要作用^[7]。BCOR-RAR α 融合基因由t(X;17)(p11;q21)易位形成, 在RXR α (编码视黄醛受体 α 的基因, 可作为核受体单独作用或与其他受体形成异二聚体)存在的情况下, BCOR和(或)BCOR-RAR α 可以自我结合形成BCOR-RAR α /RXR α 复合体, 进而与RARE (视黄醛反应原件)结合, 干扰RAR/RXR通路, 阻断早幼粒细胞分化并促进白血病细胞增殖^[8]。

2.2 案例对比

迄今为止, APL伴BCOR-RAR α 融合基因阳性仅有3例报道, 本例为第4例, 总结, 见表1^[8-10]。4例患者均为男性且伴Y染色体丢失, 提示在此类APL中性别与染色体异常可能具有潜在关联。初诊时白细胞计数差异显著, 当前病例的白细胞水平最低, 白细胞计数是APL预后的关键影响因素, 在分层治疗中有重要的指导意义^[11], 由于病例数少, 是否在BCOR-RAR α 融合基因阳性APL仍然适用值得进一步探索。仅第1例患者出现明显出血倾向, 其

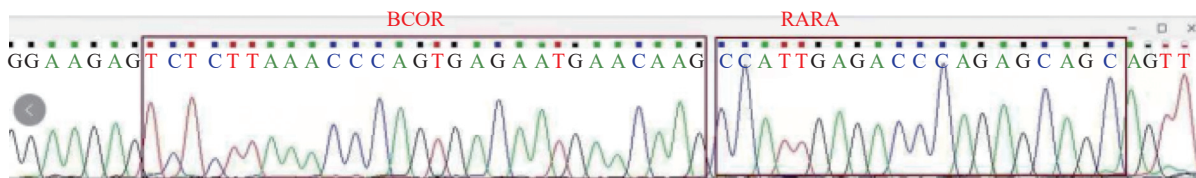


图2 BCOR-RAR α 一代测序结果

Figure 2 BCOR-RAR α Sanger sequencing results

表 1 伴BCOR-RARα融合基因阳性的APL病例总结
Table 1 Summary of APL cases positive for the BCOR-RARα fusion gene

Feature	Case 1 (2010)	Case 2 (2015)	Case 3 (2022)	Current case
Age (years)	45	71	47	68
Gender	Male	Male	Male	Male
Complete blood count	WBC: 25.3 × 10 ⁹ /L Hb: 12.1 g/dL PLT: 116 × 10 ⁹ /L	WBC: Increased Hb: Decreased PLT: Normal	WBC: 10.05 × 10 ⁹ /L Hb: 53 g/L PLT: 108 × 10 ⁹ /L	WBC: 1.79 × 10 ⁹ /L Hb: 46 g/L PLT: 69× 10 ⁹ /L
Coagulation function	INR: 1.58 APTT: 33.7 s FIB: 52 mg/dL FDP: 50.6 mg/L	Mild abnormalities	APTT, PT: normal Fg: 4.43 g/L; DD: 5.43 mg/L	PT: 13.9 s PT%: 72.60% FIB: 4.46 g/L DD: 2.83 μg/mL
Bone marrow analysis	Auer rods	Few Auer rods	Hypergranular promyelocytes No Auer rods	Hypogranular and agranular promyelocytes
Flow cytometry	CD13+, CD33+, CD56+, HLA-DR–	CD13+, CD33+, CD34–, CD56–, CD11c–, HLA-DR–	CD13+, CD33+, CD117+, CD38+, CD56+, CD34–, CD15–, CD14–, HLA-DR–	CD15+, CD64+, CD13+, cMPO+, CD117+, CD33+, CD34–, CD56–, HLA-DR–
Karyotype analysis	45, –Y, t(X;17) (p11.2;q12)[19]/46, XY	45, –Y, t(X;17) (p11.4;q21)	42, X, –Y, –15, –16, –18	45, –Y, t(X;17)(p11;q21)[8]/46, Y, t(X;17)(p11;q21)
RNA-Seq	BCOR exon12-RARα exon3 fusion	BCOR exon12-RARα exon3 fusion	BCOR exon12-RARα exon3 fusion	BCOR exon12-RARα exon3 fusion
Comutations	Unknown	Unknown	NRAS, KRAS, FLT3-ITD, FLT3-TKD	PHF6, TET2
Induction therapy	ATRA + IDA + Ara-C	IDA+Ara-C	ATRA	ATRA
Consolidation therapy	MIT + Ara-C DNR + Ara-C IDA + Ara-C	ATRA	ATRA + IDA ATRA + IDA + Ara-C	Unknown
Relapse	Relapsed twice	Unknown	Unknown	Unknown
Transplantation	Cord blood transplantation	No	Allo-HSCT	Unknown
Outcome	CR	Molecular CR	Molecular CR	Unknown

Notes: APL: acute promyelocytic leukemia; ATRA: all-trans retinoic acid; IDA: idarubicin Allo-HSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR: complete remission; WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; PLT: platelet; INR: international normalized ratio; APTT: activated partial thromboplastin time; FIB: fibrinogen; FDP: fibrinogen degradation products; PT: prothrombin time; DD: D-Dimer; Ara-C: cytarabine; MIT: mitoxantrone; DNR: daunorubicin.

余病例凝血指标接近正常，而APL患者常表现凝血障碍及出血倾向^[1]，提示BCOR-RARα可能部分规避了经典APL的凝血紊乱通路。第1例和第3例显示CD56阳性，在APL中CD56通常与较短的完全缓解期和较差的生存率有关^[9]，是否适用于合并BCOR-RARα的APL仍值得进一步研究。不同于经典APL，本例为少颗粒及无颗粒的早幼粒细胞^[12]，容易误诊。在第3例和本例患者中均检测到基因共突变，这可能会影响疾病的预后危险度分层。本例患者接受ATRA单药治疗，其他3例病例中，2例接受ATRA联合强化化疗（如伊达比星+阿糖胞苷），第3例患者经异基因造血干细胞移植（Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）治疗，前3例均较本例预后更好，提示BCOR-RARα阳性APL可能需联合治疗以克服ATRA耐药性。

2.3 治疗

由于病例罕见，最佳治疗策略尚未达到共识。第1例和第3例采用ATRA联合蒽环类药物（如伊达

比星）及阿糖胞苷治疗，显著提高了缓解率。此类方案可能通过增强细胞毒性作用，弥补ATRA单药的不足。本例患者接受ATRA单药诱导治疗，治疗过程中血象未出现明显变化，患者拒绝进一步评估骨髓，未能了解骨髓诱导分化情况，无法评估疗效。后续是否加入三氧化二砷、蒽环类药物等治疗应在评估疗效后参照《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》进行^[13]。第3例患者经allo-HSCT后获得分子学缓解，提示移植是清除残留白血病细胞的有效手段，尤其适用于高危或复发患者，单纯标准化疗不足以维持长期分子学缓解，应在联合诱导缓解后尽早行allo-HSCT。本例患者存在PHF6和TET2基因共突变，虽然上述突变在APL患者中的预后意义暂无明确报道，但PHF6是作为X连锁的肿瘤抑制基因，在AML、T-ALL、慢粒急变期、混合表型急性白血病中，都与不良预后相关^[14]；TET2突变也显著缩短AML患者OS，降低患者的完全缓解率^[15]。因此对于本例患者，如果后续条件允许，在诱导缓

解后尽早行allo-HSCT可能是改善预后的重要选择。然而, allo-HSCT也面临着供体来源、移植相关并发症等问题, 需要综合评估患者的身体状况、经济条件等因素制定个性化方案。

综上, BCOR-RAR α 阳性APL可能表现为无颗粒型或低颗粒型早幼粒细胞, 易误诊为其他AML亚型, 对形态不典型或PML-RAR α 阴性病例进行RNA测序或FISH检测, 可明确融合基因状态。此类患者对ATO普遍耐药, 应根据患者基因共突变(如PHF6、TET2突变)调整危险分层和治疗强度, 适当结合含蒽环类药物的化疗方案, 达到缓解后尽早行allo-HSCT。由于病例罕见, 仍需进一步数据累计, 明确BCOR-RAR α 阳性APL的预后因素及最佳治疗模式。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(6): 123.
- [2] Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, *et al.* Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(11): 992-1003.
- [3] Wei Z, Shao L, Xu S, *et al.* Case report: Successful therapy with azacitidine for acute myeloid leukemia with NUP98: : RARG resembling acute promyelocytic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1460557.
- [4] Mannan A, Muhsen IN, Barragan E, *et al.* Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020, 13(4): 189-201.
- [5] Sportoletti P, Sorcini D, Guzman AG, *et al.* Bcor deficiency perturbs erythro-megakaryopoiesis and cooperates with Dnmt3a loss in acute erythroid leukemia onset in mice[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 1949-1963.
- [6] Liquori A, Ibañez M, Sargas C, *et al.* Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single PML-RARA Fusion Gene[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 624.
- [7] 黄艳, 任宏波, 刘颖. STAT3-RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病1例报道并文献复习[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(10): 1035-1038. [Huang Y, Ren HB, Liu Y. STAT3-RAR α -positive Acute Promyelocytic Leukemia: A Case Report and Literature Review[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2023, 50(10): 1035-1038.]
- [8] Yamamoto Y, Tsuzuki S, Tsuzuki M, *et al.* BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4274-4283.
- [9] Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(10): 1308-1313.
- [10] Chen L, Zhu H, Zhu Y, *et al.* Case Report: Successful therapy with all-trans retinoic acid combined with chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia carrying the BCOR-RARA fusion gene[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1013046.
- [11] Yokoyama Y. Risk factors and remaining challenges in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2024, 120(5): 548-555.
- [12] Haferlach T, Kohlmann A, Schnittger S, *et al.* AML M3 and AML M3 variant each have a distinct gene expression signature but also share patterns different from other genetically defined AML subtypes[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 43(2): 113-127.
- [13] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 179-183. [Hematology Branch of the Chinese Medical Association, Hematologists Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (2018)[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 39(3): 179-183.]
- [14] Huang K, Wang L, Zheng Y, *et al.* PHF6 mutation is associated with poor outcome in acute myeloid leukaemia[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3): 2795-2804.
- [15] Wang R, Gao X, Yu L. The prognostic impact of tet oncogene family member 2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: a systematic-review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 389.

[编辑: 黄园玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

侯恩静: 病例收集、整理及论文撰写与审阅

刘丽萍: 论文修改与审核及论文审阅

刘军、马焕文、冉学红: 论文审阅

张俊英、刘洋、曹荣旋: 数据分析及论文审阅