上海交通大学医学院
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

学者介绍

王 瑾 博士
WANG Jin M.D, Ph.D

主任医师、博士生导师
Chief Physician, Doctoral Supervisor
ORCID ID: 0000-0001-9451-6961

王 瑾（1972—），上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科主任医师。2013 年获法国 Joseph Fourier 大学博士学位。现任中国女医师协会靶向治疗专业委员会常委、中国老年医学会血液学分会委员、中国女医师协会血液专业委员会委员和上海医药行业协会血液医学转化专业委员会常委。

长期从事急性淋巴细胞白血病的基础及临床研究，在急性淋巴细胞白血病的发病机制、个体化治疗、靶向治疗等方面均有建树，并积极开展相关临床试验，成功改善患者预后，显著提高患者长期生存率。近年来在国际著名杂志上以第一作者或通信作者发表学术论著数十篇。作为第一负责人承担课题 6 项，包括国家科技重大专项合作项目、国家自然科学基金面上项目和上海市科学技术委员会重点项目。

WANG Jin (1972—), chief physician of Hematology Department, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her doctoral degree from Joseph Fourier University in France in 2013. She is a member of the Standing Committee of Targeted Therapy Committee of China Medical Women's Association, a member of Hematology Branch of Chinese Geriatrics Society, a member of Hematology Professional Committee of China Medical Women's Association and a member of the Standing Committee of Hematology Translational Professional Committee of Shanghai Pharmaceutical Profession Association.

She has been engaged in the basic and clinical research of acute lymphoblastic leukemia for a long time, and has made great achievements in the pathogenesis, individual therapy, targeted therapy and other aspects of acute lymphoblastic leukemia. She carried out clinical trials, successfully improving the prognosis and the long-term survival of patients. In recent years, she has published dozens of academic works in the international famous magazines as the first or corresponding author. As the first person in charge, she has undertaken 6 projects, including National Science and Technology Major Special Cooperation Projects, General Projects of National Natural Science Foundation of China and Key Projects of Shanghai Science and Technology Commission.

复旦学报 医学版

综述

费城染色体样急性淋巴细胞白血病的研究进展

李　超，糜坚青，王　瑾
上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科，上海 200025

［摘要］费城染色体样急性淋巴细胞白血病（Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia，*BCR-ABL1*-like ALL）是 2009 年新定义的一个 ALL 亚型，为一组基因表达谱与费城染色体（Ph/*BCR-ABL1*）阳性 ALL 高度相似的 Ph/*BCR-ABL1* 阴性 ALL。然而目前该疾病尚无确切统一的诊断标准。*BCR-ABL1*-like ALL 通常对化学治疗耐药，复发率高，预后较差。其分子生物学特征大多为含有影响细胞因子受体样因子 2(cytokine receptor like factor 2，CRLF2) 和（或）酪氨酸激酶相关信号通路的基因异常，其中以 *CRLF2* 过表达、JAK-STAT 通路及 ABL 族激酶相关基因异常最为多见。这些基因异常可作为相应的治疗靶点，且已有体外和动物实验及临床数据支持靶向治疗的作用。在常规多药化学治疗的基础上，联合靶向治疗、细胞免疫治疗及异基因造血干细胞移植等治疗策略，有望改善 *BCR-ABL1*-like ALL 的不良预后。该文从定义、诊断、临床特征、分子生物学特点及治疗 5 个方面阐述 *BCR-ABL1*-like ALL 的研究现状。
［关键词］费城染色体样急性淋巴细胞白血病；基因表达谱；酪氨酸激酶抑制剂；预后；分子靶向治疗
[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.09.021　［中图分类号］R733.71　［文献标志码］A

Advances in Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia

LI Chao, MI Jian-qing, WANG Jin
Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (*BCR-ABL1*-like ALL) is a newly defined ALL subtype in 2009. It is Philadelphia chromosome (Ph)/*BCR-ABL1*-negative and characterized by a set of gene expression profile which is highly similar to that of Ph/*BCR-ABL1*-positive ALL. However, there is no definitive unified diagnostic criteria yet. *BCR-ABL1*-like ALL is generally resistant to chemotherapy, with a high relapsed rate and poor prognosis. It harbors a diverse range of genetic alterations that affect cytokine receptor and/or signal transduction pathway of tyrosine kinase. Overexpression of *CRLF2*, JAK-STAT pathway abnormalities and ABL-class gene rearrangements are the most common. These genetic aberrations could be therapeutic targets. Both *in vitro* and *in vivo* experiments and clinical data support the efficacy of targeted therapy. Beside conventional multi-drug chemotherapy, the combination of targeted therapy, cellular immunotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is promising to improve the prognosis of *BCR-ABL1*-like ALL. In this paper, the research status of *BCR-ABL1*-like ALL is described from five aspects: definition, diagnosis, clinical characteristics, molecular biological characteristics and treatment.
[Key words] Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (*BCR-ABL1*-like ALL); gene expression profiling; tyrosine kinase inhibitor; prognosis; molecular targeted therapy

急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL），是骨髓及血液中原始 / 幼稚淋巴细胞恶性单克隆增殖而导致的疾病，由一系列细胞遗传学或分子生物学异常通过影响编码调节淋巴发育的转录因子、肿瘤抑制因子、调节细胞周期的蛋白质和表观遗传修饰物等机制导致发病。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）根据不同的细胞遗传学和分子生物学异常，把 ALL 分为不同的类型[1]。近 10 年来，在 ALL 中新发现了 1 组费城染色体（Ph/*BCR-ABL1*）阴性的患者，其白血病细胞的基因表达谱与 Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 极为相似，因此被命名为 *BCR-ABL1*-like ALL[2-3]。相关研究表明，*BCR-ABL1*-like ALL 与持续存在的疾病微小残留病灶（minimal residual disease，MRD）及高复发率相关，通常预后较差。这类白血病具有高比例的 Ikaros 家族锌指蛋白 1（Ikaros zinc finger protein 1，*IKZF1*）基因缺失，且大多含有细胞因子受体样因子 2（cytokine receptor like factor 2，*CRLF2*）、

［基金项目］上海市教育委员会高峰高原学科建设计划（20172002）。
［作者简介］李　超（1994—），女，博士生；电子信箱：li_chao_@sjtu.edu.cn。
［通信作者］王　瑾，电子信箱：jinwang@shsmu.edu.cn。
[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20172002).
[Corresponding Author] WANG Jin, E-mail: jinwang@shsmu.edu.cn.

Janus 激酶 - 信号转导和转录激活因子（Janus kinase-signal transduction and transcriptional activators，JAK-STAT）通路、ABL 族激酶及 RAS 通路等的异常，这些异常可作为治疗的潜在靶点，为寻求更加有效的治疗方案提供方向[2-5]。在 2016 年 WHO 分型中，*BCR-ABL1*-like B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤被新增为 ALL 的一项暂定分类[1]。近年来，*BCR-ABL1*-like ALL 成为国内外的研究热点，本文从定义、诊断、临床特征、分子生物学特点、治疗 5 个方面阐述 *BCR-ABL1*-like ALL 的研究现状。

1 定义

2009 年 1 月，美国 St. Jude 医院的 Mullighan 等[2] 及 COG 研究组报道了 *IKZF1* 基因缺失与 ALL 的预后密切相关。该研究除外了 *BCR-ABL1* 阳性、低二倍体、婴儿 ALL 及对诱导治疗无反应的患者，共选取 221 名儿童高危 B 细胞性 ALL（B-ALL）患者作为试验队列，通过分析其中基因 DNA 拷贝数异常与预后的关系，最终确定包括 *IKZF1*、*EBF1* 和 *PAX5* 等 20 种基因的拷贝数与预后相关，识别出一群预后不良的患者，其中 *IKZF1* 基因异常出现频率最高且与预后的关系最为密切。他们进一步比较了 21 位 *BCR-ABL1* 阳性患者和这群预后不良的 *BCR-ABL1* 阴性患者的基因表达谱，发现其基因表达谱高度相似。这是国际上首次报道的 *BCR-ABL1*-like ALL 基因表达谱的特征。

荷兰 Den Boer 等为进一步改善儿童 ALL 的预后分层方法，对 190 名儿童 ALL 患者进行了基因谱筛查，并且将结果在另外 107 名儿童 ALL 患者中进行验证。他们使用了 110 个探针在入组患者中筛查已知的 ALL 相关分子生物学异常，其中涵盖了在超二倍体、*MLL* 重排、*TCF3*（*E2A*）重排、*ETV6-RUNX 1* 阳性、*BCR-ABL1* 阳性和 T-ALL 这 6 个 ALL 亚型中已报道的最常见基因异常。最后，他们发现了有 30 名不属于上述 6 种亚型的 B-ALL 患者与 Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 患者有着极其类似的基因表达谱，他们把这一组患者的疾病命名为 *BCR-ABL1*-like ALL[6]。这是国际上首次报道命名 *BCR-ABL1*-like ALL 这一亚型[3]。

2 诊断

越来越多的证据表明，在 Ph/*BCR-ABL1* 阴性的 ALL 中，确实存在一组基因表达谱与 Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 高度相似的亚型，其发病通常与 *IKZF1*、*CRLF2*、JAK-STAT 通路、ABL 族酪氨酸激酶及 RAS 通路等基因的异常相关[4-5, 7-8]。然而目前尚无一种统一的方法来诊断 *BCR-ABL1*-like ALL。*BCR-ABL1*-like ALL 是由一类特征性的基因表达谱所定义的，因为不同研究组所采用的检测方法不同，所以各自确定的 *BCR-ABL1*-like ALL 也不尽相同[2-3, 6]。例如，在首先发现 *BCR-ABL1*-like ALL 的 2 个研究中，其使用的检测方法并不相同，因而识别出的患者就存在差异。Boer 等[6] 为了比较上述 2 篇文献中用来识别 *BCR-ABL1*-like ALL 的方法间的差异，他们使用这 2 种方法在 2 个研究组的患者样本中分别进行检测。在 DCOG/COALL 组 146 名患者中，荷兰研究组使用的方法（层次聚类法，hierarchical clustering，简称 HC 法）可识别出 79 例 *BCR-ABL1*-like ALL；同组患者中使用美国研究组的方法（芯片预测分析法，prediction analysis of microarray，简称 PAM 法）只识别出 33 例，其中 25 例与 HC 法的检测结果重叠。而在 COG P9906 组的 143 例患者中，HC 法识别出 43 例，PAM 法识别出 40 例，其中 25 例重叠。他们认为这种差异一方面是由于 2 种方法最初建立时的检测目的不同，另一方面也与 2 组患者的种族构成不同相关。

目前，用来检测 *BCR-ABL1*-like ALL 的方法多样，根据患者白血病细胞的基因表达谱（gene expression profiling，GEP）诊断 *BCR-ABL1*-like ALL 是最可靠准确的方法，可通过二代测序、全基因组测序或全转录组测序等方法全面分析 GEP 是否符合 *BCR-ABL1*-like ALL；亦可根据已知的 *BCR-ABL1*-like ALL 的 GEP 特点设计低密度表达谱芯片（low-density array，LDA）用以筛查患者。然而以上方法不但需要生物信息学技术的支持，而且经济花费高、技术难度大、检测耗时长，并且不同的研究组对于 *BCR-ABL1*-like ALL 的 GEP 特点有着不同的定义，导致在临床推广应用时存在困难。因此，在无条件进行全面的 GEP 检测分析的情况下，不少中心使用荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）、聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）、反转录聚合酶链式反应（reverse transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）等方法帮助临床诊断。利用特异性探针，针对 *BCR-ABL1*-like ALL 中常见的基因异常进行检测，包括 *CRLF2*、*JAK2*、*EPOR*、*ABL1*、*ABL2* 和 *PDGFRB* 等基因的重排和突变等异常。这种方法的优点为快速方便、技术成熟，可以针对性地检测，能够寻找特异性治疗靶点，有助于靶向药物的选择。但是其缺点是检测范围受限，无法发现新的融合基因伴侣和基因异常[4-5, 9-11]。综上，尽管检测方法多样，但尚无确切统一的诊断标准来定义 *BCR-ABL1*-like ALL，且各种诊断方法的敏感性与准确性尚需验证，这是 *BCR-ABL1*-like ALL 诊疗中所面临的一大挑战。

3 临床特征

BCR-ABL1-like ALL 的发病率在不同性别、年龄、种族的人群中各不相同，男女患者比例约为 2:1[5]。Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 的发病率随年龄增长而增高，但 *BCR-ABL1*-like ALL 的发病率和年龄的关系与其不同。在儿童 ALL 中，*BCR-ABL1*-like ALL 占 10% ～ 15%；在青少年及年轻成人患者中比例最高，为 25% ～ 42%；40 岁以上发病率随年龄增长而下降，为 10% ～ 35%[4-5, 7-8, 12]。有研究[5]表明，西班牙裔人群 *BCR-ABL1*-like ALL 的发病率更高，尤其是 *CRLF2* 过表达出现的频率明显高于其他人群，这在一定程度上与西班牙裔人群的 *GATA3*（rs3824662）突变频率较高有关。该突变是 *BCR-ABL1*-like ALL 发病的危险因素，同时这种种系 *GATA3* 单核苷酸多态性也与诱导缓解后持续存在的 MRD 和复发风险增加有关[13]。*BCR-ABL1*-like ALL 通常具有较高的初发外周血白细胞计数 [（17 ～ 109）× 10^9/L][4-5]。

研究显示，*BCR-ABL1*-like ALL 只在 B-ALL 中出现，且 *BCR-ABL1*-like ALL 的患者往往不会同时含有 t（1;19）/*TCF3-PBX1*、t（4;11）/*KMT2A-AFF1*、t（12;21）/*ETV6-RUNX1* 等细胞遗传学及分子生物学异常。在 *BCR-ABL1*-like ALL 中，最常见的基因异常有 *IKZF1* 缺失及 *CRLF2* 过表达等。文献报道，在 Ph 阴性 ALL 中，*IKZF1* 的功能缺失异构体 *IK6* 及 *CRLF2* 过表达均与不良预后相关[14]。在成年患者中，*IKZF1* 的无功能异构体 *IK6* 阳性的患者相较于 *IKZF1* 野生型的患者具有更加不良的中位无复发生存期（relapse-free survival，RFS），*CRLF2* 高表达患者的中位 RFS 同样低于 *CRLF2* 低表达的患者[14]。

ALL 是一种对化学治疗（化疗）敏感的疾病，诱导治疗的总体完全缓解（complete remission，CR）率在 90% 左右。然而与其他的 ALL 亚型相比，*BCR-ABL1*-like ALL 诱导治疗结束后的缓解率相当，但是通常会有持续阳性的 MRD，复发率较高，预后不良[5]。一项成人 ALL 研究[5]显示，56 例 *BCR-ABL1*-like ALL 患者的中位生存率（overall survival，OS）仅 28.8 个月，5 年总 OS 显著低于 85 例非 MLL 重排、非 BCR-ABL1-like ALL 患者，其中达到缓解的 50 例 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中位缓解持续时间仅为 18.9 个月，共 33 人复发。进一步研究[5]显示，*CRLF2* 过表达的 *BCR-ABL1*-like ALL 与非 *CRLF2* 过表达组相比，其 CR 率及 MRD 未见明显差异，然而 *CRLF2* 过表达组的中位 OS、中位无事件生存期及中位缓解持续时间明显低于非 *CRLF2* 过表达组，即 *CRLF* 过表达的 *BCR-ABL1*-like ALL 更容易复发、预后更差。

4 分子生物学特点

BCR-ABL1-like ALL 发病机制和分子生物学异常异质性极高，往往涉及不同的信号转导通路和靶点，常见高比例的 *IKZF1* 基因缺失及通常具有影响细胞因子受体和（或）激酶相关信号通路的基因异常（不包括 *BCR-ABL1* 融合基因）等。可使用定量 PCR 或微芯片基因测序等方法检测基因重排所致融合基因，使用单核苷酸多态性微芯片测序等方法检测基因突变。根据这些基因异常可以将 *BCR-ABL1*-like ALL 再进一步细分为不同的组别，包括 *IKZF1* 基因异常、*CRLF2* 过表达组、JAK-STAT 信号通路基因异常组、*ABL* 族融合基因组、RAS 信号通路基因异常组、其他激酶异常组及未发现激酶相关基因异常组。这些基因异常对于 *BCR-ABL1*-like ALL 的诊断、预后判断及治疗方案选择都有着重要的意义，因此对 *BCR-ABL1*-like ALL 分子生物学的深入研究非常重要。

4.1 *IKZF1* 基因异常

在 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中，约 70% 有 *IKZF1* 基因异常[4-5]。IKZF1 是 IKAROS 转录因子家族中 5 个锌指蛋白之一，在淋巴发育中起到重要的作用，主要通过核小体重构和去乙酰化酶复合物联合调控基因表达[15-16]。它共包含 8 个外显子，不同部位外显子基因缺失构成了相应的 7 个 IKZF1 异构体（IK2 ～ IK8）。其中，外显子 4 ～ 7 的缺失使蛋白的 DNA 结合域完全缺失，导致蛋白功能丧失，该无功能异构体称为 IK6[16]。有研究[14]证实，在 Ph 阴性 ALL 中，IK6 与不良预后关系密切。在 B 细胞中，*IKZF1* 缺失产生的生物学效应与 IL1R-JAK-STAT 通路的激活有协同作用。IKAROS 具有抑制 *CRLF2* 表达的作用，其缺失可导致 *CRLF2* 过表达[17]。在小鼠实验中，*CTNND1*、*EMP1*、*IFITM3* 等被 IKAROS 抑制的基因的过表达与 B-ALL 的不良预后相关，表明在 B-ALL 中，*IKZF1* 基因异常可导致其下游基因异常表达，促进肿瘤增殖或导致疾病对化疗耐药，从而使得预后不良[18]。

4.2 *CRLF2* 过表达

导致 *CRLF2* 过表达的 *CRLF2* 重排或突变是 *BCR-ABL1*-like ALL 中最常见的基因异常之一，该类型 *BCR-ABL1*-like ALL 占全部的 40% ～ 60%[4-5]。*CRLF2* 基因位于性染色体拟常染色体区 Xp22.3/Yp11.3 位点，其编码的 CRLF2，又称胸腺间质淋巴细胞受体（thymic stromal lymphopoetin receptor，TSLPR）。CRLF2 与 IL-7RA 聚合形成的异源二聚体是胸腺间质淋巴细胞生成因子（thymic

stromal lymphopoietin，TSLP）的功能性受体，当该二聚体与 TSLP 结合后可激活下游信号通路，介导淋巴细胞生成、过敏反应、炎症反应等一系列过程[19]。多数文献报道可直接检测是否存在 *CRLF2* 基因重排或突变，也有美国 MD Anderson 癌症中心的 Konoplev 等[20]报道亦可使用流式细胞技术检测白血病细胞表面 TSLPR，从蛋白水平快速、廉价、可靠地检测是否存在 *CRLF2* 过表达。

目前研究[21-22]发现，导致 *CRLF2* 过表达的机制主要有 3 种：① *CRLF2* 易位至免疫球蛋白重链转录增强子（14q32.3），形成 *IGH@-CRLF2* 重排，在 *IGH* 增强子的驱动下，*CRLF2* 过表达。② 性染色体伪常染色体区（Xp22.23 或 Yp11.32）内的间隙片段缺失，导致位于 Xp22.33 或 Yp11.3 的 *P2RY8* 基因的第一个非编码区外显子与 *CRLF2* 的第一个外显子融合，从而形成 *P2RY8-CRLF2* 融合基因，*P2RY8* 启动子的驱动导致了 *CRLF2* 过表达。③ *CRLF2* F232C 点突变，较为少见，可促使下游信号通路异常活化。*CRLF2* 过表达后可异常激活 JAK-STAT、PI3K/mTOR 等通路，进而促使白血病的发生[19]。同时，研究发现，*CRLF2* 重排与 *IKZF1* 基因缺失和 JAK-STAT 信号通路相关基因异常均关系密切，在 *CRLF2* 过表达的 *BCR-ABL1*-like ALL 中约有 84% 同时含有 *IKZF1* 基因缺失，约有半数同时伴有 *JAK* 激活的基因突变[4-5, 20-21, 23-24]。

4.3 JAK-STAT 通路相关基因异常

在 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中，另有 25% 的患者有 JAK-STAT 通路相关基因异常[4-5]，是继 *CRLF2* 过表达 *BCR-ABL1*-like ALL 后，较为常见的亚组。其中以 *JAK2* 和 *EPOR* 基因重排最为多见，具有重要的临床价值。JAK2 是一种在多种细胞因子受体信号通路中必需的非受体酪氨酸激酶蛋白，在正常造血中起到重要作用。*JAK2* 重排表达的融合蛋白可以持续磷酸化并激活 STATs，导致 JAK-STAT 信号通路的失调，促使白血病的发生[25]，在 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中约占 7.5%[4]。另外，研究[4-5]报道，分别在 3.9% 的儿童及年轻人和 5.2% 的成人 *BCR-ABL1*-like ALL 病例中发现 *EPOR* 基因重排，常见的 *EPOR* 相关融合基因有 *EPOR-IGH*、*EPOR-IGK*、*EPOR-LAIRl* 和 *EPOR-THADA* 等[26]。*EPOR* 基因表达促红细胞生成素受体，通过 JAK2 和 STAT5 调控红细胞生成，在红细胞的生长发育中起到不可或缺的作用，正常 B 细胞中的 *EPOR* 基因不表达[27]。当 *EPOR* 基因发生重排，表达 C 端截短型 EPOR，其保留了 JAK-STAT 信号通路活化必需的磷酸化位点，同时丢失了 EPOR 负性调节相关的结构域，从而导致 *EPOR* 表达的失调，异常激活 JAK-STAT 通路，进而导致白血病的发生[26]。

除上述基因外，在 *BCR-ABL1*-like ALL 中还见到另一些基因的突变导致了 JAK-STAT 信号通路的异常，包括其他 *JAK* 家族成员（*JAK1/JAK3*）、细胞因子受体 *IL7R* 及 *JAK2* 负调控因子 *LNK* 等的基因突变，占全部 *BCR-ABL1*-like ALL 的 7% ~ 12%[5]。

值得注意的是，在一些 JAK-STAT 通路异常激活的 *BCR-ABL1*-like ALL 中，激酶并未异常激活，而是其他基因异常使整条通路处于异常激活的状态，这些病例中通常会发生涉及转录因子基因（*EBF1*、*PAX5* 和 *ETV6*）和（或）表观遗传调控因子（*CREBBP*、*SETD2* 和 *ASXL1*）的染色体异常。

4.4 *ABL* 族融合基因

含有 *ABL* 族融合基因的 *BCR-ABL1*-like ALL 是另一个重要的亚群，包括 *ABL1*、*ABL2*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*CSF1R* 和 *LYN* 等 *ABL* 族基因的重排，约占全部 *BCR-ABL1*-like ALL 的 10%[4-5]。这些融合基因所表达的融合蛋白在结构上与 BCR-ABL1 相似，能够被 ABL1 抑制剂伊马替尼和（或）ABL/SRC 双抑制剂达沙替尼等酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）所抑制，所以被统称为“*ABL* 族”[24]。野生型 *ABL* 族基因均表达不同的蛋白酪氨酸激酶（protein tyrosine kinase，PTK），能催化 ATP 上的磷酸基转移到下游蛋白质酪氨酸残基上，使其残基磷酸化，从而激活各种底物酶，通过一系列反应影响细胞的生长、增殖和分化，在生理条件下有一系列上游信号通路严密调控 PTK 的激活[28]。而 *ABL* 族融合基因表达的融合蛋白通常保留了 PTK 的激酶结构域，由于失去生理调控，能够持续激活，从而赋予细胞持续异常增殖的能力[29]。

4.5 RAS 信号通路相关基因突变

约 5% 的 *BCR-ABL1*-like ALL，含有 RAS 通路相关基因（包括 *KRAS*、*NRAS*、*PTPN11*、*NF1* 和 *BRAF* 等）的突变，不涉及其他通路异常。但由于该类基因突变也会同时存在于上述 *CRLF2* 过表达、JAK-STAT 信号通路基因异常和 *ABL* 族融合基因 3 类 *BCR-ABL1*-like ALL 中，有文献[4-5]报道其在 *BCR-ABL1*-like 中的总发生率可达 40% 左右。RAS 通路相关基因突变也存在于其他 ALL 亚型中，如超二倍体 ALL、*MLL* 重排 ALL、*BCR-ABL1* 阳性 ALL 等[24]。*RAS* 表达的 RAS 蛋白是受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）的下游蛋白，生理情况下，其受到 RTK 的调控，参与细胞的生长、分化、蛋白质运输和分泌

等一系列生理反应[30]。而突变的 Ras 蛋白可持续活化，造成下游 Ras-Raf-MEK-ERK 通路过度激活，从而导致细胞的过度增殖与肿瘤的发生[30-31]。

4.6 其他激酶异常

其他罕见的激酶相关基因异常包括 *NTRK3*、*BLNK*、*DGKH*、*PTK2B*、*FLT3* 和 *FGFR1* 等，约占 *BCR-ABL1*-like ALL 的 5%[4-5]。

还有约 5% 的 *BCR-ABL1*-like ALL，使用目前的方法进行基因组分析，未能发现与激酶激活相关的基因异常[4-5]。

5 治疗

BCR-ABL1-like ALL 是近 10 年新发现的一类高危、预后不良的 ALL，单一使用常规化疗很难取得理想的疗效，如何提高对 *BCR-ABL1*-like ALL 的疗效是当下受到关注的重要问题之一。目前临床上主要的治疗手段为化疗、靶向治疗、细胞免疫治疗及异基因造血干细胞移植等。

5.1 化疗

BCR-ABL1-like ALL 预后不佳，对目前常规联合化疗中普遍应用的柔红霉素、门冬酰胺酶及糖皮质激素等药物均有较高的耐药率，诱导化疗后缓解持续时间短，通常 MRD 阳性且持续存在，复发率高[3-5, 7, 32]。因此，对于 *BCR-ABL1*-like ALL 患者，在常规化疗基础上，联合其他先进治疗手段是提高疗效的必要途径。

5.2 靶向治疗

在对 *BCR-ABL1*-like ALL 基因组的不断研究中，一系列可作为潜在治疗靶点的激酶相关基因异常被发现。虽然其遗传学特点复杂多样，但是大部分 *BCR-ABL1*-like ALL 都含有涉及 *CRLF2*、JAK-STAT 通路、ABL 激酶或 RAS 通路的基因异常，可作为治疗靶点。目前，已有相关体外及动物实验提供了靶向药物对治疗 *BCR-ABL1*-like ALL 有效的证据，亦有临床病例报道 *BCR-ABL1*-like ALL 的患者在接受了靶向治疗后疗效良好[24, 26, 29, 33-35]。

CRLF2 过表达、*JAK2* 基因重排、*EPOR* 基因重排及其他 JAK-STAT 通路相关基因异常均可导致 JAK-STAT 通路的异常激活，并可被芦可替尼等 JAK 抑制剂所抑制[24, 26, 33-35]；影响 JAK2 激酶结构域的 G935R、Y931C 和 E864K 位点基因突变可使疾病产生对 JAK2 抑制剂的耐药性，而 JAK2 作为热休克蛋白 90（heat shock protein 90，HSP90）的“客户”蛋白，HSP90 的抑制可导致野生型和突变的 JAK2 降解，因而对 JAK2 耐药的突变仍对 HSP90 抑制剂敏感，用人 *CRLF2* 过表达 ALL 细胞构建小鼠 PDX 模型中，HSP90 抑制剂的疗效更优于 JAK 抑制剂[36]，但目前尚缺乏 HSP90 抑制剂在 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中的临床应用结果。

含有 *ABL* 类融合基因（*ABL1*、*ABL2*、*PDGFRA*、*PDGFRB* 和 *CSF1R* 等基因的重排）的 *BCR-ABL1*-like ALL 患者对伊马替尼、达沙替尼等 TKIs 敏感[24, 35, 37-39]，其中 *PDGFRB* 基因重排的 *BCR-ABL1*-like ALL 患者也被报道对 MEK 抑制剂敏感[29]；但是，与 Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 相似，这一类 *BCR-ABL1*-like ALL 患者中 *ABL* 族基因突变同样可导致其对部分甚至全部 TKIs 耐药，需根据突变的基因调整 TKIs 治疗[40-41]。

虽然直接抑制 RAS 通路的基因突变仍然具有挑战性，但靶向 RAS 通路下游效应物（如 MEK）已显示出显著的效果，或可作为 RAS 通路异常激活的 *BCR-ABL1*-like ALL 的治疗选择[31]。

在小鼠试验中，PI3K/mTOR 抑制剂可有效治疗 *CRLF2* 过表达、JAK-STAT 通路基因异常及 *ABL* 族基因重排的 *BCR-ABL1*-like ALL，当其与 JAK 抑制剂联用治疗 *CRLF2*/*JAK* 突变的 *BCR-ABL1*-like ALL 及与 ABL 抑制剂联用治疗 *ABL* 族基因重排的 *BCR-ABL1*-like ALL 时疗效更佳[35]。

除直接针对基因异常靶点从而杀伤白血病细胞外，目前许多研究表明，一些靶向药物还可以通过与常规化疗或其他靶向药物联合应用以增强其疗效或降低耐药性等治疗 *BCR-ABL1*-like ALL：① 体外实验证实，凋亡调节因子的小分子模拟剂 birinapant 对 B-ALL 具有强选择性细胞毒作用，其作用在 *BCR-ABL1*-like ALL 中尤为显著；并且当其与常规诱导化疗联用时，可表现出明显的协同作用，增强常规化疗的效果[42]。② 有研究[32]表明，存在 *CRLF2* 重排的 *BCR-ABL1*-like ALL 对糖皮质激素耐药率高，而在 PDX 细胞实验中，MEK 或 Akt 抑制剂的联合使用可克服这一情况。③ HDAC 抑制剂在 *BCR-ABL1*-like ALL 细胞系及小鼠 PDX 模型中均表现出增强常规化疗效果的作用，同时其还可抑制 CRLF2 激活的 JAK-STAT 通路，促进白血病细胞凋亡，对 JAK2 抑制剂耐药的白血病细胞也存在有效的杀伤作用[43]。④ 在 ABL 族基因重排的 *BCR-ABL1*-like ALL 细胞系及 PDX 小鼠模型中证实，mTOR 抑制剂与达沙替尼联用可增强后者的疗效[44]。

然而，有研究表明，在 *BCR-ABL1*-like ALL 的维持治疗中，PI3K/mTOR 的抑制可导致疾病对 MTX 和 6-MP 这 2 种维持治疗期的主要化疗药物耐药，提示在临床中当与细胞周期特异性化疗药物联用时，应用 mTOR 抑制剂或靶向 mTOR 上游信号通路的药物时应慎重[45]。

5.3 细胞免疫治疗

目前在复发难治 B-ALL 中广泛应用的细胞免疫治疗主要包括抗体治疗和嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T 细胞治疗 2 类[46]。抗体治疗是靶向白血病细胞上表达的特异性抗原，通过内化偶联毒素、激活补体、直接的细胞毒作用和患者 T 细胞的募集等机制消灭白血病细胞[46]。包括抗 CD20、CD22 等表面抗原的单克隆抗体及可以同时募集 T 细胞的 CD19 和 CD3 双特异性抗体等[46]。CAR-T 细胞治疗是指通过白细胞分离获得患者的 T 细胞，然后通过插入必要的遗传信息来调控这些 T 细胞以表达识别白血病细胞的靶向蛋白复合物，使其回输至患者体内后攻击白血病细胞[46]。目前在 B-ALL 中主要应用的有 CD19-CAR-T、CD22-CAR-T 等[46]。同时，专门针对 *BCR-ABL1*-like ALL 的细胞免疫治疗也在研究中，例如 TSLPR CAR-T 细胞治疗 *CRLF2* 重排 ALL 在体外实验及 PDX 小鼠模型中证实有效，在临床中相关治疗尚未开展，有待进一步研究[47]。

5.4 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）是 ALL 治疗中重要的一部分[48]。NCCN 指南建议所有有条件移植的具有高危因素的 ALL 患者在第一次缓解后应进行 allo-HSCT。对于复发难治 ALL，allo-HSCT 是唯一能够治愈的方法，是目前临床上对该病常规应用的治疗手段[48]。虽然目前尚无大量临床资料明确证实异基因造血干细胞移植在 *BCR-ABL1*-like ALL 中的疗效，但是 *BCR-ABL1*-like ALL 预后不良，MRD 持续阳性，复发率高，因此 *BCR-ABL1*-like ALL 患者在第一次完全缓解后，尤其是 MRD 阴性后，应尽早进行 allo-HSCT，以提高长期生存率[48-50]。

6 总结

BCR-ABL1-like ALL 是近 10 年来新定义的一组基因表达谱与 Ph/*BCR-ABL1* 阳性 ALL 高度相似但 Ph/*BCR-ABL1* 阴性的 ALL 亚型，预后不良。由于其定义的特殊性，即由一种基因表达谱规律而并非某种特定的基因或染色体异常所定义，目前尚无能迅速有效应用在临床中的统一的诊断标准和检测方法。这是目前诊疗中的一大难点，因此，建立一种临床上可行的、准确的诊断标准是目前亟待解决的问题。

BCR-ABL1-like ALL 细胞遗传学及分子生物学表现多样，影响细胞因子受体和激酶信号通路的基因异常为主要特征。体内外试验及临床结果表明，*BCR-ABL1*-like ALL 对靶向治疗敏感。在化疗的基础上，根据其细胞因子受体和激酶相关信号通路的异常，可针对性地选用靶向治疗和细胞免疫治疗，制定个体化的治疗方案，一旦患者获得缓解，MRD 阴性，尽早行 allo-HSCT，从而改善疾病的预后，延长患者的生存期。

参·考·文·献

[1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 128(3): 462-463.

[2] Mullighan CG, Su XP, Zhang JH, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 470-480.

[3] Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(2): 125-134.

[4] Roberts KG, Gu ZH, Payne-Turner D, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(4): 394-401.

[5] Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. pH-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults[J]. Blood, 2017, 129(5): 572-581.

[6] Boer JM, Marchante JR, Evans WE, et al. BCR-ABL1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures[J]. Haematologica, 2015, 100(9): e354-e357.

[7] Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates[J]. Haematologica, 2015, 100(7): e261-e264.

[8] Tasian SK, Hurtz C, Wertheim GB, et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL[J]. Leukemia, 2017, 31(4): 981-984.

[9] Yap KL, Furtado LV, Kiyotani K, et al. Diagnostic evaluation of RNA sequencing for the detection of genetic abnormalities associated with Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(4): 950-958.

[10] Chiaretti S, Messina M, Grammatico S, et al. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications[J]. Br J Haematol, 2018, 181(5): 642-652.

[11] Siegele BJ, Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Am J Hematol, 2018, 93(7): 971-977.

[12] Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis[J]. Haematologica, 2017, 102(1): 130-138.

[13] Perez-Andreu V, Roberts KG, Xu H, et al. A genome-wide association study of susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults[J]. Blood, 2015, 125(4): 680-686.

[14] Mi JQ, Wang X, Yao Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (Ⅱ): prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1 091 cases[J]. Leukemia, 2012, 26(7): 1507-1516.

[15] Churchman ML, Mullighan CG. Ikaros: exploiting and targeting the hematopoietic stem cell niche in B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. Exp Hematol, 2017, 46: 1-8.

[16] Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2018, 103(4): 565-574.

[17] Ge Z, Gu Y, Zhao G, et al. High CRLF2 expression associates with IKZF1 dysfunction in adult acute lymphoblastic leukemia without CRLF2 rearrangement[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49722-49732.
[18] Witkowski MT, Hu YF, Roberts KG, et al. Conserved IKAROS-regulated genes associated with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia outcome[J]. J Exp Med, 2017, 214(3): 773-791.
[19] Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2012, 120(4): 833-842.
[20] Konoplev S, Lu XY, Konopleva M, et al. CRLF2-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia in adult patients: a single-institution experience[J]. Am J Clin Pathol, 2017, 147(4): 357-363.
[21] Russell LJ, Jones L, Enshaei A, et al. Characterisation of the genomic landscape of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2017, 56(5): 363-372.
[22] Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(6): 344-357.
[23] Sadras T, Heatley SL, Kok CH, et al. Differential expression of MUC4, GPR110 and IL2RA defines two groups of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia patients with distinct secondary lesions[J]. Cancer Lett, 2017, 408: 92-101.
[24] Roberts KG, Morin RD, Zhang JH, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Cell, 2012, 22(2): 153-166.
[25] Schinnerl D, Fortschegger K, Kauer M, et al. The role of the Janus-faced transcription factor PAX5-JAK2 in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(8): 1282-1291.
[26] Iacobucci I, Li YJ, Roberts KG, et al. Truncating erythropoietin receptor rearrangements in acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Cell, 2016, 29(2): 186-200.
[27] Watowich SS. The erythropoietin receptor: molecular structure and hematopoietic signaling pathways[J]. J Investig Med, 2011, 59(7): 1067-1072.
[28] Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function[J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69: 373-398.
[29] Ishibashi T, Yaguchi A, Terada K, et al. Ph-like ALL-related novel fusion kinase ATF7IP-PDGFRB exhibits high sensitivity to tyrosine kinase inhibitors in murine cells[J]. Exp Hematol, 2016, 44(3): 177-188.e5.
[30] Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives[J]. Eur J Med Chem, 2016, 109: 314-341.
[31] Jerchel IS, Hoogkamer AQ, Ariës IM, et al. RAS pathway mutations as a predictive biomarker for treatment adaptation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2018, 32(4): 931-940.
[32] Meyer LK, Delgado-Martin C, Maude SL, et al. CRLF2 rearrangement in Ph-like acute lymphoblastic leukemia predicts relative glucocorticoid resistance that is overcome with MEK or Akt inhibition[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220026.
[33] Wu SC, Li LS, Kopp N, et al. Activity of the type Ⅱ JAK2 inhibitor CHZ868 in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Cell, 2015, 28(1): 29-41.
[34] Ding YY, Stern JW, Jubelirer TF, et al. Clinical efficacy of ruxolitinib and chemotherapy in a child with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia with GOLGA5-JAK2 fusion and induction failure[J]. Haematologica, 2018, 103(9): e427-e431.
[35] Tasian SK, Teachey DT, Li Y, et al. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or ABL inhibition in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2017, 129(2): 177-187.
[36] Weigert O, Lane AA, Bird L, et al. Genetic resistance to JAK2 enzymatic inhibitors is overcome by HSP90 inhibition[J]. J Exp Med, 2012, 209(2): 259-273.
[37] Duployez N, Grzych G, Ducourneau B, et al. NUP214-ABL1 fusion defines a rare subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia that could benefit from tyrosine kinase inhibitors[J]. Haematologica, 2016, 101(4): e133-e134.
[38] Roberts KG, Yang YL, Payne-Turner D, et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL[J]. Blood Adv, 2017, 1(20): 1657-1671.
[39] Piekarska A, Sadowska-Klasa A, Libura M, et al. Successful use of nilotinib in the therapy of a patient with a chemoresistant relapse of BCR-ABL1-like phenotype acute lymphoblastic leukemia[J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(9): 550-553.
[40] Zhang YC, Gao YF, Zhang H, et al. PDGFRB mutation and tyrosine kinase inhibitor resistance in Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2018, 131(20): 2256-2261.
[41] Yeung DT, Moulton DJ, Heatley SL, et al. Relapse of BCR-ABL1-like ALL mediated by the ABL1 kinase domain mutation T315I following initial response to dasatinib treatment[J]. Leukemia, 2015, 29(1): 230-232.
[42] Richmond J, Robbins A, Evans K, et al. Acute sensitivity of ph-like acute lymphoblastic leukemia to the SMAC-mimetic birinapant[J]. Cancer Res, 2016, 76(15): 4579-4591.
[43] Savino AM, Sarno J, Trentin L, et al. The histone deacetylase inhibitor givinostat (ITF2357) exhibits potent anti-tumor activity against CRLF2-rearranged BCP-ALL[J]. Leukemia, 2017, 31(11): 2365-2375.
[44] Gotesman M, Vo TT, Herzog LO, et al. mTOR inhibition enhances efficacy of dasatinib in ABL-rearranged Ph-like B-ALL[J]. Oncotarget, 2018, 9(5): 6562-6571.
[45] Vo TT, Lee JS, Nguyen D, et al. mTORC1 inhibition induces resistance to methotrexate and 6-mercaptopurine in Ph^+ and Ph-like B-ALL[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(9): 1942-1953.
[46] Papadantonakis N, Advani AS. Recent advances and novel treatment paradigms in acute lymphocytic leukemia[J]. Ther Adv Hematol, 2016, 7(5): 252-269.
[47] Erratum: Qin H, Cho M, Haso W, et al. Eradication of B-ALL using chimeric antigen receptor-expressing T cells targeting the TSLPR oncoprotein[J]. Blood, 2016, 128(10): 1441.
[48] Saadeh SS, Litzow MR. Hematopoietic stem cell transplant in adults with acute lymphoblastic leukemia: the present state[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(3): 195-207.
[49] Aldoss I, Kamal MO, Forman SJ, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: considerations for allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(2): e41-e45.
[50] Inbar T, Rowe JM, Horowitz NA. Which patients should I transplant with acute lymphoblastic leukemia?[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(3): 249-260.

[收稿日期] 2020-02-08 [本文编辑] 徐 敏

交大学报（医学版）