

伴 PLZF/RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病的治疗: 附 1 例报告并文献复习*

刘凯奇¹ 刘兵城¹ 周春林¹ 秘营昌¹ 魏述宁¹ 张广吉¹ 王建祥¹

[摘要] 目的:提高对伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性的急性早幼粒细胞白血病(APL)诊断和治疗的认识。方法:报道 1 例伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性 APL 的诊断、治疗经过及随访情况。结果:患者经骨髓形态学、组织化学、免疫分型、染色体、融合基因等检查确诊为 APL 伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性,予以三氧化二砷(ATO)联合化疗达到完全缓解(CR)后,继续予以 ATO 联合化疗强化巩固治疗。随访 11 个月,患者仍处于 CR1 期。结论:伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性 APL 可采用 ATO 联合化疗诱导、巩固治疗,延长患者生存时间。

[关键词] 白血病,早幼粒细胞性,急性;三氧化二砷;化疗;PLZF/RAR α

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0719-03

Combination of arsenic trioxide and chemotherapy in the treatment of PLZF/RAR α positive acute promyelocytic leukemia patient: a case report and literature review

LIU Kaiqi LIU Bingcheng ZHOU Chunlin MI Yingchang
WEI Shuning ZHANG Guangji WANG Jianxiang

(Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: WANG Jianxiang, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

Abstract Objective: To improve the diagnosis and therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) with positive PLZF/RAR α fusion gene. **Method:** We reviewed the patient's clinical features, laboratory results, treatment and following up. **Result:** This patient was diagnosed APL with PLZF/RAR α (+) by morphologic, immunophenotypic, histochemistry, genetic and molecular studies. Complete hematologic remission was obtained after induction chemotherapy which used arsenic trioxide (ATO) with combined chemotherapy. Until now, the patient was still in CR1. **Conclusion:** The patient with PLZF/RAR α (+) can achieve CR and prolong the survival time through ATO with combined chemotherapy.

Key words acute promyelocytic leukemia; arsenic trioxide; chemotherapy; PLZF/RAR α

PLZF/RAR α 融合基因阳性急性早幼粒细胞白血病(APL)十分少见(约占 APL 的 0.8%),疾病累及 11 号染色体 q23 与 17 号染色体 q12,形成 PLZF/RAR α 融合基因,此类 APL 维甲酸(ATRA)治疗无效。目前报道多为 ATRA 联合化疗或单独应用联合化疗治疗本病,本文报道采用三氧化二砷(ATO)联合化疗治疗 PLZF/RAR α 融合基因阳性 APL,并进行文献复习。

1 临床资料

患者,女,60 岁,因“头晕、乏力 2 个月余,发热 2 d”于 2011 年 3 月 17 日入我院。患者入院前 2 个月无明显诱因出现头晕、乏力,伴活动后心悸;无畏寒、发热;无皮肤出血点、淤斑;无骨、关节疼痛。

入院前 2 d 出现发热伴咳嗽,体温最高 38.9℃,就诊于当地医院查血常规示:WBC $34.0 \times 10^9/L$, Hb 43 g/L, PLT $42 \times 10^9/L$, 骨穿考虑“急性白血病”,予以输血等对症支持治疗后为进一步诊治入我院。既往史、个人史、婚育史、月经史、家族史无异常。体检:体温 36.6℃,脉搏 92 次/min,呼吸 26 次/min,血压 110/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),重度贫血貌,皮肤黏膜无黄染,左下肢可见淤斑,浅表淋巴结无肿大。睑结膜苍白,咽无充血,扁桃体无肿大。胸骨无压痛;双肺呼吸音粗,左肺可闻及散在湿啰音。心率 92 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。巴氏征阴性,克氏征阴性。血常规:WBC $32.08 \times 10^9/L$, Hb 62 g/L, PLT $45 \times 10^9/L$ 。入院后完善相关检查。凝血八项:纤维蛋白原 1.089 g/L,余正常。骨髓形态:增生极度活跃,粒细胞比例明显增高,以异常早幼粒细胞为主,占 83%,细胞胞体

* 基金项目:国家科技重大专项课题(No:2011ZX09302-007-04);卫生行业专项项目(No:201202017)

¹ 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所 血液病医院(天津,300020)

通信作者:王建祥, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

大,核不规则,染色质细质,可见核仁;胞质丰富,胞质内密布细小嗜天青颗粒,可见内外浆;红系、巨核系减少,形态未见异常。诊断:APL。免疫分型:异常细胞群 C 约占核细胞的 92.65%,表达 CD13、CD33、CD9、CD64,部分表达 CD117、CD15、CD11C;CD34(-)HLA-DR(-)CD56(-);符合急性髓系白血病(AML)表型,不排除 APL。组织化学:多颗粒异常早幼粒细胞比例增高。融合基因 PML/RAR α (-)、C-kit(exon8/D816)(-)、CEBP α (ZIP/TAD)(-)、NPM1(-)、FLT3/ITD(+),FLT3/TKD(-)、AML/ETO(-)、PML/RAR α (-)、NPM/RAR α (-)、PLZF/RAR α (+),MLL/AF4(-)。染色体:46,XX,der(11),der(17)[11]/46,XX[2]。荧光杂交:PML/RAR α (-),MLL(-)。生化全套、电解质未见明显异常;心电图:窦性心律,轻度 ST 改变;B 超:心脏、肝脏、脾脏、胰脏、肾未见明显异常;肺 CT:双肺感染性病变。最后诊断:APL 伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性。

患者入院后因骨髓形态学考虑 APL,加用 ATRA 30 mg Bid(患者体表面积 1.53 m²),同时予以羟基脲降低白细胞,输注血浆、纤维蛋白原、氨基己酸防治 DIC,并输注红细胞改善贫血、抗生素治疗肺部感染等对症支持治疗,ATRA 应用第 5 天加用 MA 方案化疗。因患者融合基因 PML/RAR α 回报阴性,于应用 ATRA 第 11 天加用 ATO 10 mg/d 治疗,同时筛查少见类型 APL 的基因表达,结果回报 PLZF/RAR α (+)。停用 ATRA,继续予以 ATO 10 mg/d 治疗。ATO 应用第 28 天行骨穿检查:仍可见异常早幼粒细胞(占 43.5%),但粒系可见向下阶段分化趋势,红系比例较前升高,巨核细胞较前增多(图 1)。继续应用 ATO 2 周,加用去甲氧柔红霉素(IDA)3 d(15 mg、10 mg、10 mg)。治疗第 51 天患者血常规恢复正常,复查骨髓(2011 年 5 月 21 日):为 APL 治疗后完全缓解骨髓像。后予以 IA(去甲氧柔红霉素加阿糖胞苷)、ATO 联合米托蒽醌(MTZ)、ATO 联

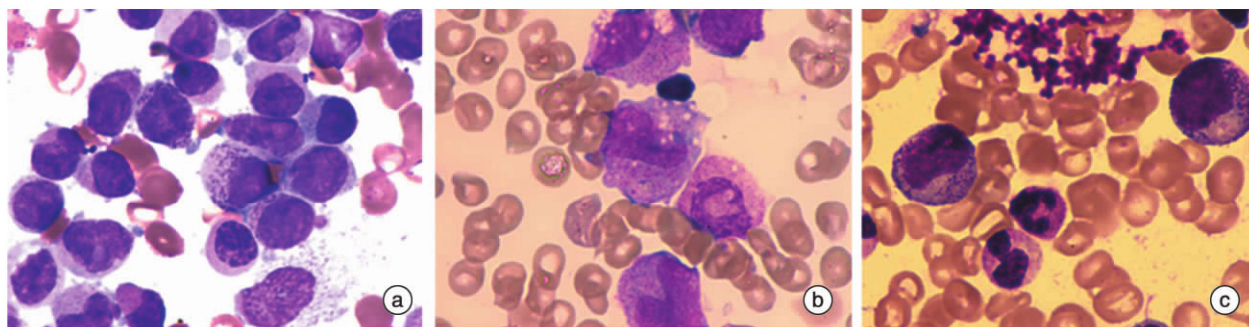
合柔红霉素(DNR)、ATO 联合 DA 方案强化巩固治疗,MM(6-巯嘌呤 100 mg d1~7,甲氨喋呤 30 mg d1)维持治疗,随访至今,患者仍处于 CR1 期,复查 PLZF/RAR α (-)。

2 讨论

APL 占 AML 的 5%~8%^[1],绝大多数 APL 具有特异性的染色体 t(15;17)(q22;q21)改变,由 17q21 上的 RAR α 与 15q22 上的 PML 基因融合,形成 PML/RAR α 融合基因,对全反式维甲酸(ATRA)敏感。伴染色体 t(11;17)(q23;q21)并表达 PLZF/RAR α 融合基因的 AML 是一种少见的变异型 APL,与经典 APL 不同的是,对 ATRA 耐药^[2]。

PLZF/RAR α 融合基因是位于 11q23 上 PLZF 与 17q21 上的 RAR α 相结合形成 PLZF-RAR α 或 RAR α -PLZF 两种基因。研究表明,只有此两种基因同时转染到转基因小鼠上,小鼠才能发生 APL^[3]。治疗上伴 PLZF/RAR(+)的 APL 对 ATRA 耐药。原因为:PLZF-RAR 可以结合于 RARE,还可与 RAR 竞争结合 RARE、RXR 及辅助激活因子。PLZF-RAR 中除 RAR 部分可以对 RAR 靶基因的表达有调节作用外,PLZF 部分也可通过核共抑制复合物募集 HDAC,即使药理剂量水平的 ATRA 也不能使之与复合物解离。因此,PLZF-RAR 可以抑制 RAR 靶基因的表达,药理剂量的 ATRA 不能解除这种抑制^[3-5]。已报道的患者中,单独应用 ATRA 诱导治疗,疗效欠佳,患者往往死于诱导缓解过程中,而采取 ATRA 联合化疗或单独应用化疗患者多数可达 CR,但长期效果欠佳。

ATO 是治疗 APL 的另一种重要药物,由于其潜在的毒副作用,一直作为二线药物用于难治、复发 APL 的治疗。以 ATO 为基础的挽救治疗对于复发 APL 患者,长期缓解率和治愈率可达到 50%~81%^[6]。目前 ATO 开始应用到新诊断的 APL 治疗^[7-8]。除治疗 APL 外,ATO 目前还应用于老年 AML、复发难治 AML、骨髓增生异常综合征、



a:初诊时患者骨髓形态;b:ATO 应用 28 d 时骨髓形态;c:达 CR 时患者骨髓形态。

图 1 诱导缓解期间患者骨髓形态改变

MM 及一些实体瘤的治疗^[9-11]。

本例患者初诊时骨髓形态学诊断 APL;组织化学:早幼粒细胞明显增多;染色体虽无典型 t(11;17)(q23;q21)改变,但存在 11 号染色体及 17 号染色体异常:46,XX,der(11)(p-q+),der(17)[11]/46,XX[2];融合基因:PLZF/RAR α (+)、PML/RAR α (-);最终诊断:APL 伴 PLZF/RAR α 融合基因阳性。因此类患者对于 ATRA 耐药,融合基因结果回报后,停用 ATRA,改为 ATO 联合化疗诱导缓解,患者应用 ATO(联合蒽环、蒽醌类药物为主的化疗)42 d 后达 CR,后继续予以 ATO 联合化疗强化巩固治疗,巩固治疗 2 疗程后融合基因转为阴性。再予 ATO 联合化疗巩固 2 疗程后转入维持治疗。随访 11 个月,患者仍处于 CR 期。

参考文献

- [1] 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:732—732.
- [2] LICHT J D, CHOMIENNE C, GOY A, et al. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation(11;17)[J]. *Blood*, 1995, 85:1083—1094.
- [3] REGO E M, PANDOLFI P P. Analysis of the molecular genetics of acute promyelocytic leukemia in mouse models[J]. *Semin Hematol*, 2001, 38:54—70.
- [4] LIN R, NAGY L, INOUE S, et al. Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukemia [J]. *Nature*, 1998, 391:811—814.
- [5] HE L Z, GUIDEZ F, TRIBIOLI C, et al. Distinct inter-

actions of PML/RAR α and PLZF/RAR α with corepressors determine differential responses to RA in APL[J]. *Nat Genet*, 1998, 18:126—134.

- [6] LENGFELDER E, HOFMANN W K, NOWAK D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26:433—442.
- [7] GHAVAMZADEH A, ALIMOGHADDAM K, GHAFFARI S H, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17:131—134.
- [8] MATHEWS V, GEORGE B, KAVITHA M, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity[J]. *Blood*, 2006, 107:2627—2632.
- [9] CUI X, KOBAYASHI Y, AKASHI M, et al. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic:carcinogenesis and anticancer[J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15:2293—304.
- [10] THOMAS X, TRONCY J. Arsenic: a beneficial therapeutic poison—a historical overview [J]. *Adler Mus Bull*, 2009, 35:3—13.
- [11] ROBOZ G L. Arsenic and old lace: novel approaches in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(3 Suppl 2):S22—24.

(收稿日期:2012-02-15)

(上接第 718 页)

转为阴性,WT1/ABL 也在正常值范围。

文献报道,索拉非尼的不良反应主要是皮肤黏膜反应和消化道反应,如手足皮肤红斑/肿胀、皮疹、腹痛和腹泻等,某些患者还可出现胆红素升高。本例患者治疗过程中出现皮疹及黄疸,经对症处理后均完全缓解。说明索拉非尼不良反应较小,且是可控制的。

参考文献

- [1] STIREWALT D L, RADICH J P. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3:650—665.
- [2] MORI S, CORTES J, KANTARJIAN H, et al. Potential role of sorafenib in the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49:2246—2255.
- [3] AUCLAIR D, MILLER D, YATSULA V, et al. Anti-tumor activity of sorafenib in FLT3-driven leukemic cells[J]. *Leukemia*, 2007, 21:439—445.
- [4] ZHANG W, KONOPLEVA M, SHI Y X, et al. Mu-

tant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100:184—198.

- [5] BORTHAKUR G, KANTARJIAN H, RAVANDI F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias[J]. *Haematologica*, 2011, 96:62—68.
- [6] RAVANDI F, CORTES J E, JONES D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:1856—1862.
- [7] METZELDER S, WANG Y, WOLLMER E, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113:6567—6571.

(收稿日期:2012-02-17)