

- [J]. Br J Haematol, 1996, 93: 810—812.
- [9] Kim DH, Kamel-Reid S, Chang H, et al. Natural killer or natural killer/T cell lineage large granular lymphocytosis associated with dasatinib therapy for Philadelphia chromosome positive leukemia[J]. Haematologica, 2009, 94: 135—139.
- [10] Zambello R, Falco M, Della Chiesa M, et al. Expression and function of KIR and natural cytotoxicity receptors in NK-type lymphoproliferative diseases of granular lymphocytes[J]. Blood, 2003, 102: 1797—1805.
- [11] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia[J]. Blood, 2012, 120: 3048—3057.
- [12] Yeh S, Li Z, Sen HN, et al. Scleritis and multiple systemic autoimmune manifestations in chronic natural killer cell lymphocytosis associated with elevated TCRalpha/beta + CD3 + CD4 - CD8 - double-negative T cells[J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94: 748—752.
- [13] Balsamo M, Zambello R, Teramo A, et al. Analysis of NK cell/DC interaction in NK-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL): role of DNAM-1 and NKp30 [J]. Exp Hematol, 2009, 37: 1167—1175.
- [14] Morice WG, Jevremovic D, Olteanu H, et al. Chronic lymphoproliferative disorder of natural killer cells: a distinct entity with subtypes correlating with normal natural killer cell subsets [J]. Leukemia, 2010, 24: 881—884.
- [15] 沈文怡, 陆化, 张建富, 等. 慢性 NK 细胞增多症伴嗜血细胞综合征一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(5): 339—340.

(收稿日期: 2015-05-31)

继发于乳腺癌的治疗相关性伴 t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL) 急性单核细胞白血病 1 例并文献复习*

李叶琼^{1,2} 包慎^{1,2} 冶秀鹏^{1,2} 魏玉萍^{1,2} 丁建华^{1,2}

[关键词] 乳腺癌; 治疗相关性白血病; 急性单核细胞白血病; t(9;11)(p22;q23) 急性髓细胞白血病; MLLT3-MLL 融合基因

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.021

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

A case of the t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL) breast cancer treatment-related acute monocytic leukemia and literature review

Summary To explore clinical features, diagnosis and treatment of solid tumor treatment-related acute monocytic leukemia (M₅) with 11q23, we analyzed a case of the breast cancer treatment-related M₅ with t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL), and carried on the literature review. The patient was treated with 6 cycles of chemotherapy of TEC regimens one year ago. She was admitted with acute leukemia, the myeloproliferation was extremely active, with immature monocytes and mature monocytes accounting for 62% and 31%, respectively. Karyotype analysis was 46, XX, t(9;11)(p22;q23) [20], and MLLT3-MLL was positive. According to classification rules of WHO 2008 hematopoietic system disease, she was diagnosed as AML with t(9;11)(p22;q23) abnormality. Because of the patient with a preliminary history of breast cancer chemotherapy, 11q23 MLL gene rearrangement could be found in a shorter incubation period of treatment-related leukemia, so the patient was diagnosed as treatment-related M₅ with 11q23/MLL. The breast cancer treatment-related M₅ with t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL) is clinically rare, 11q23 MLL gene rearrangement suggest that patients belong to a shorter incubation period of treatment-related leukemia, the prognosis is poor. We should strengthen the understanding of this disease.

Key words breast cancer; treatment-related leukemia; acute monocytic leukemia; t(9;11)(p22;q23) acute myeloid leukemia; MLLT3-MLL fusion gene

* 基金项目: 宁夏回族自治区对外科技合作项目资助(No: 宁科技字 201420); 宁夏自然科学基金项目资助(No: NZ14182)

¹ 宁夏人民医院(银川, 750002)

² 西北民族大学第一临床学院

通信作者: 包慎, E-mail: 814764365@qq.com

混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)基因位于染色体 11q23。MLL 基因重排急性白血病具有不同于其他亚型白血病的特征,因此 WHO 提出将其单列为 11q23/MLL 白血病^[1]。t(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)易位主要发生在急性髓细胞白血病(AML)中,是 AML 中 t(11q23)最常见的易位形式。MLL 基因的变异与形态学相关最常见的类型为 AML-M₅ 和 AML-M₄,而 MLLT3-MLL 融合基因最常见于 AML-M₅。11q23 位点的 MLL 染色体平衡易位可见于潜伏期较短的治疗相关白血病,先前有接受细胞毒性治疗或放疗病史的患者如发生 AML,要优先考虑本病。为提高临床医师对该疾病的认识,现报告我院诊治的 1 例患者,并结合文献进行复习。

1 病例资料

患者,女,49 岁,因“急性白血病、乳腺癌治疗后”于 2015 年 6 月 3 日收治住院。患者于 2013 年 8 月行左乳肿物切除术,术后病理:乳腺导管内癌伴局灶浸润,腋窝淋巴结未及癌转移(0/25 枚);免疫组织化学:ER(+10%),PR(-),CerbB2(+),Ki67(+60%)。术后 1 个月开始行 TEC 方案(多西他赛 100 mg d1,环磷酰胺 800 mg d1,吡柔比星 70 mg d2)化疗 6 个周期,近 1 年来病情平稳。半个月前出现牙龈肿胀伴发热,咳嗽咳痰,胸闷、气短,于当地医院确诊为急性白血病,6 月 3 日转入我院。入院体检:牙龈增生肿胀明显,全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨下段压痛,左下肺可闻及湿性啰音,左侧有胸膜摩擦音,肝脾肋下未触及肿大。血常规示:白细胞 $102.9 \times 10^9/L$,血红蛋白 81 g/L,血小板 $75 \times 10^9/L$;末梢血涂片:原始细胞 25.0%,幼单 13.0%。骨髓涂片:骨髓有核细胞增生活跃,粒系 2%,红系 15%,单核系增生极度活跃,以幼稚单核细胞及成熟单核细胞为主,分别占 62%、31%,考虑 AML-M_{5b};骨髓活检:骨髓有核细胞增生明显活跃,脂肪组织减少,粒、红系及巨核系增生受抑,单核系增生明显活跃,以原幼单细胞为主,呈纯一性浸润,纤维组织呈灶性增生,考虑 AML 组织像。胸部 X 线片:左下肺炎症。腹部 B 超:肝、胆、脾、肾未见异常。结合临床及相关实验室检查,诊断 AML-M_{5b}。同时完善相关检查,骨髓流式细胞术结果:原始向单核细胞延伸的分布区域可见异常细胞群体,占 92.2%,表达 CD13、CD15、CD33、CD38、CD64,部分细胞表达 HLA-DR、CD4、CD11b、CD14,少数细胞表达 MPO,考虑为 AML-M₅ 可能。31 种白血病基因检查结果:MLLT3-MLL 融合基因阳性;FISH 探针:5q-、7q-、CEP8、20q-、CEPX/CEPY、TP53 检测结果均为阴性;骨髓染色体:46,XX,t(9;11)(p22;q23)[20];SNP 分析未检测到与恶性血液疾病相关的病

理性改变。至此根据 WHO 2008 造血系统疾病的分型规则,检出克隆性重现性细胞遗传学异常 t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL,即可诊断为 t(9;11)(p22;q23) AML。因患者 1 年前有乳腺癌细胞毒药物化疗史,如发生 AML 按分型规则要优先考虑治疗相关性 AML,由于 11q23 位点 MLL 的染色体平衡易位往往提示见于潜伏期较短的治疗相关白血病,故本例患者修正诊断为治疗相关性伴 t(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)急性单核细胞白血病。6 月 3 日给予口服羟基脲(1.5 g 3 次/d)后,复查血常规:白细胞 $40.87 \times 10^9/L$,血红蛋白 78.0 g/L,血小板 $64 \times 10^9/L$ 。于 6 月 4 日开始给予 HAE 方案(高三尖杉酯碱 1 mg d1~3,阿糖胞苷 100 mg d1~3,依托泊苷 100 mg d1~3)联合小剂量地西他滨(10 mg 3 次/周)治疗。6 月 5 日血常规:白细胞 $9.62 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $0.01 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $6.72 \times 10^9/L$,血红蛋白 70.0 g/L,血小板 $32 \times 10^9/L$;末梢血涂片:原始细胞 10.0%。6 月 12 日血常规:白细胞 $1.94 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $0.01 \times 10^9/L$,血红蛋白 103.0 g/L,血小板 $9 \times 10^9/L$ 。末梢血涂片:原粒 2.0%。提示治疗有效,患者目前病情平稳,仍在进一步治疗中。

2 讨论

治疗相关髓系肿瘤的诊断主要是依据先前因肿瘤或非肿瘤性疾病,有接受细胞毒性治疗或放疗病史的患者,如发生 AML 要优先考虑此类疾病,主要包括 t-MDS/t-AML^[2],约占 AML 的 10% 和 MDS 的 20%,属晚期并发症。该患者在乳腺癌化疗 1 年后发生急性白血病,属 t-AML。现在公认的与 t-MDS/t-AML 相关的因素包括烷化剂、Topo II 抑制剂和氟达拉滨化疗以及骨髓移植。在明确 t-AML 出现之前,可存在几个月到几年的骨髓增生异常阶段。Kumar 等^[3]认为 Topo II 抑制剂包括吡啶、蒽环类抗生素、鬼臼脂、苯代谢物等。1987 年 Ratain 最先发现 Topo II 抑制剂引起的 t-AML 中 11q23 的易位,其断点在 MLL 基因的 BCR 区。乳腺癌和卵巢癌是容易引起 t-AML 的常见实体肿瘤,原因迄今尚不清楚。近年来包含烷化剂和 Topo II 抑制剂的化疗联合放疗已广泛应用于乳腺癌,随着乳腺癌患者生存期的延长,多组大样本的回顾性研究发现乳腺癌治疗后的 t-AML 发病率呈增高趋势,发病率为 0.04%~0.20%,潜伏期从几个月至几年(中位 2 年)^[4]。

t-AML 包括短潜伏期和长潜伏期后发病。短潜伏期的患者通常与 Topo II 抑制剂治疗相关,占治疗相关髓系肿瘤的 20%~30%,常有 11q23 位点的 MLL 或 21q22 位点的 RUNX1 的染色体平衡易位^[5],形态学特征类似无 MDS 的 AML;而潜伏期

较长的患者多与烷化剂的化疗有关,常出现5号、7号染色体的缺失、复杂核型及临床表现为全血细胞减少和典型的MDS相关的形态学改变,部分患者随后进展到急性白血病状态,这2种类型预后一般都较差。t-MDS/t-AML患者中多有5号、7号或11号染色体的异常,部分有MLL基因的重排^[6]。提示这些异常可能是t-MDS/t-AML的细胞遗传学标志。

MLL基因是造血过程调控的一个关键基因,其异常与原发和治疗相关性急性白血病的发病密切相关。目前已证实,MLL基因易位重排类型有70多种,大部分都与高危急性白血病相关,其中已克隆出的MLL伙伴基因达30余种^[7]。其常见的融合基因有MLL/AF4, MLL/ENL, MLL/MLLT3, MLL/ELL, MLL/AF6, MLL/AF10。MLL基因的变异与形态学相关最常见的类型为AML-M₅和AML-M₄,而MLL/MLLT3最常见于AML-M₅,此类患者具有独特的临床特征,大部分白细胞可超过 $100 \times 10^9/L$,出现广泛的髓外浸润,如中枢神经系统、肝脾淋巴结肿大、肾脏浸润、皮肤受累等。本例患者形态学特征为AML-M₅,入院时白细胞 $102.9 \times 10^9/L$,且有明显的牙龈增生,与上述文献报道一致。

治疗相关髓系肿瘤一般预后较差,常规化疗难以缓解,缓解后也极易复发,平均生存期短,文献报道整体存活率不到10%^[8]。由于前期原发肿瘤化疗药物剂量限制性毒性,以及肿瘤细胞耐药机制的活化,使治疗出现困难。5号或7号染色体单体的患者预后更差,无论原始细胞计数如何,中位生存期都不到1年。

Kobos等^[8]报道MLL阳性患者对大剂量化疗或干细胞移植有效,是预后不良的指标。由于具有不同于其他类型白血病的特征,故MLL检测对该类疾病的诊断、个体化治疗和预后判断均有重要意义。考虑到此类患者预后通常很差,避免因过强烈化疗可能引起治疗相关性死亡,故先实验性给予较柔和的HAE方案联合小剂量地西他滨治疗,短期内原始细胞明显下降,提示对化疗敏感,这可能与患者未经历t-MDS过程有关,此外染色体核型仅表现为t(9;11)(p22;q23),未再出现其他附加异常染色体,FISH探针亦未检测到5号、7号染色体以及P53异常,使治疗在短期内显得较为有效。未来

可以探索增加化疗药物剂量与强度,观察是否能获得持续完全缓解,以期实现长期生存。

总之,继发于乳腺癌伴t(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)治疗相关性急性单核细胞白血病临床少见,多属于难治性白血病,检测MLL基因重排有助于确诊及判断预后。鉴于传统化疗效果差,应根据患者的病情选择个体化治疗方案,可探索改造表观遗传学修饰,这或许是个较好的治疗策略,期待更多的临床研究进一步探索。

参考文献

- [1] Douet-Guilbert N, Eveillard JR, Meyer C, et al. MLL partner genes in secondary acute lymphoblastic leukemia: report of a new partner PRRC1 and review of the literature[J]. Leuk Res, 2014, 38: 1316–1319.
- [2] Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102: 83–87.
- [3] Kumar A, Bora U. Molecular docking studies of curcumin natural derivatives with DNA topoisomerase I and II-DNA complexes[J]. Interdiscip Sci, 2014, 6: 285–291.
- [4] Utsu Y, Aotsuka N, Masuda S, et al. Atypical onset of therapy-related acute promyelocytic leukemia after combined modality therapy including (89)Sr for metastatic breast cancer[J]. Rinsho Ketsueki, 2013, 54: 759–763.
- [5] Tang G, DiNardo C, Zhang L, et al. MLL gene amplification in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes is associated with characteristic clinicopathological findings and TP53 gene mutation[J]. Hum Pathol, 2015, 46: 65–73.
- [6] Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Therapy-related myelodysplastic syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14: 655–665.
- [7] Zhao X, Li S, Li N, et al. 11q23 abnormalities in adult Chinese patients with hematological malignancies[J]. Med Oncol, 2014, 31: 115.
- [8] Kobos R, Steinherz PG, Kernan NA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18: 473–480.

(收稿日期:2015-06-29)