

· 病例报告 ·

费城染色体阴性急性髓系白血病复发后出现
费城染色体 1 例报道并文献复习*朱松涛¹ 于萍¹ 陈琳¹ 米瑞华¹ 魏旭东¹

[关键词] 急性髓系白血病;费城染色体;BCR-ABL 融合基因;复发

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.016

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

Acute myeloid leukemia with a late-appearing Philadelphia
chromosome: a case report and literature review

Summary To improve the understanding and experience of the rare disease of Philadelphia chromosome appearing during recurrence of Ph-negative acute myeloid leukemia (AML), a case of 66-year-old male AML-M5 patient achieved complete remission after induction by DA regimen, but relapsed after 5 cycles of consolidation chemotherapy was studied. Chromosomal analysis showed the appearance of a Philadelphia chromosome and FISH studies revealed the BCR-ABL rearrangement. Imatinib was given orally, combined with lenalidomide, human recombinant interferon alpha-1b and interleukin-2. The patient died of pulmonary infection. Late-appearing Philadelphia chromosome was associated with poor prognosis, playing a role in clonal evolution and disease progression. Tyrosine kinase inhibitors could benefit patients as a salvage treatment for AML with a late-appearing Philadelphia chromosome.

Key words acute myeloid leukemia; Philadelphia chromosome; BCR-ABL fusion gene; relapse

费城染色体由 9 号和 22 号染色体易位形成特征性 Ph 染色体和具有酪氨酸激酶活性的 BCR-ABL 融合蛋白,是慢性粒细胞白血病的重要细胞遗传学标志。此外,Ph 染色体也常见于高危急性淋巴细胞白血病。急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者出现 Ph 染色体临床上十分罕见,检出率仅约 0.5%~3.0%^[1-3]。Ph 阳性 AML 发生率较低,缓解率低,预后差。Ph 阴性 AML 复发为 Ph 阳性 AML 极为罕见,国内尚未发现相关报道。现总结报道 1 例 Ph 阴性 AML 继发性出现 Ph 染色体的患者,以期提高对本病的认识。

1 病例资料

患者,男,66 岁。2015 年 9 月因“发热、乏力 20 余天”就诊于当地医院,查血常规示:白细胞 $1.3 \times 10^9/L$,红细胞 $2.09 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 69 g/L,血小板 $54 \times 10^9/L$ 。骨髓像:骨髓有核细胞增生活跃,原幼单占 37%。流式细胞术免疫分型:早期髓系细胞占 31.92%,表达 CD117, CD33, CD34, CD123, HLA-DR, CD64, CD38, CD13, MPO, 部分表达 CD15。二代测序技术检测 AML 42 种相关基因突

变(DNA)未发现存在基因突变。PCR 检测白血病 30 种融合基因(包括 BCR-ABL190 和 BCR-ABL210)均阴性。染色体核型:47,XY,+8[10]。确诊为急性单核细胞白血病。2015 年 10 月 4 日给予 DA 方案化疗后达到完全缓解。2015-11-2016-10 相继给予 DA、AA、AA、MA、MD-Ara-C 方案巩固 5 个周期,期间复查骨穿原幼单均小于 5%,流式细胞术检测微小残留白血病(MRD)异常髓系细胞波动于 0.2%左右。

2016 年 12 月 30 日复查骨髓像:骨髓有核细胞增生明显活跃,原幼单占 6.5%。MRD:原始、幼稚髓细胞占 10.1%,免疫表型为 CD34(+), CD117(+), CD33(+), HLA-DR(+), CD13(+), CD36(-), CD64(-), CD14(-), CD56(-)。疾病复发,再次给予 2 个周期 DA 方案诱导治疗,均未达完全缓解。2017-04-2017-11 相继给予 IA、DCAG、HA、DCAG、DCHG 方案化疗,期间多次复查骨髓像原始细胞波动于 6.0%~13.5%,流式细胞术检测 MRD 异常髓系细胞波动于 3%~10%。2017 年 12 月复查骨髓像:原幼单占 16%,流式细胞术检测 MRD 异常髓系细胞占 26.7%。

2018 年 1 月因肺部感染入我院,体检:浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,双肺可闻及湿啰音,肝脾肋缘下未触及。血常规:白细胞 $23.15 \times 10^9/L$,红细胞 $3.58 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 104 g/L,血小

* 基金项目:二〇一七年度河南省医学科技攻关计划项目 (No:201701027)

¹ 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院血液科(郑州, 450008)

通信作者:魏旭东, E-mail: weixudong63@126.com

板 $334 \times 10^9/L$ 。骨髓像:骨髓有核细胞增生活跃,原始单核细胞占 12.2%,幼稚单核细胞占 5.6%。流式细胞术检测 MRD:异常髓系细胞占 37.08%,免疫表型:CD34(+),CD117(+),CD13(+),CD56(-),HLA-DR(+),CD15(-),CD14(-),CD64(-),CD19(-),CD7(part+),CD45(dim+)。二代测序技术检测 AML 42 种相关基因突变(DNA)未发现存在基因突变。白血病相关融合基因筛查定性检测(43 项):BCR-ABL190 阳性。PCR 检测 BCR-ABL190 示:ABL 9.93×10^5 拷贝/ml;BCR-ABL190 5.82×10^4 拷贝/ml;BCR-ABL190/ABL 58.61%;PCR 检测 BCR-ABL210 示:ABL 1.57×10^5 拷贝/ml;BCR-ABL210 低于最低检出极限拷贝/ml;BCR-ABL210/ABL 低于最低检出极限;IS 低于最低检测下限。荧光原位杂交(FISH)检测 t(9;22)BCR-ABL 阳性[142/200]。染色体核型分析:47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11)[10]。诊断为复发难治性 AML 伴 BCR-ABL。给予羟基脲降低白细胞、碱化尿液及抗感染治疗,肺部感染好转后,给予伊马替尼 400 mg qd 口服。

2018 年 2 月 22 日复查骨髓像:骨髓有核细胞增生活跃,原始单核细胞 5.8%,幼稚单核细胞 6.6%。流式细胞术检测 MRD:异常髓系原始细胞占 32.04%。融合基因检测到 BCR-ABL190/ABL 为 21.90%。患者 MRD 较上疗程下降,未出现发热等感染症状,继续给予伊马替尼 400 mg qd 口服,同时给予来那度胺、联合人重组干扰素 α -1b、白细胞介素-2 调节免疫治疗,2018 年 4 月因肺部感染死亡。

2 讨论

Ph 染色体是一种常见的细胞遗传学异常,可见于多数慢性粒细胞白血病、部分急性淋巴细胞白血病及少数 AML。t(9;22)累及 9q34 上 BCR 原癌基因和 22q11 上 ABL 原癌基因,形成 BCR-ABL 融合基因,编码具有酪氨酸激酶活性的蛋白^[4]。2016 年 WHO 将 Ph 阳性 AML 作为 AML 一个新的亚型:没有慢性粒细胞白血病慢性期和加速期病史,初诊时 FAB 分型为 AML,流式细胞术未检测淋系抗原表达,细胞遗传学和分子生物学检测到 Ph 染色体和(或)BCR-ABL 融合基因^[5-6]。Ph 阳性 AML 主要发生在 AML 伴 NPM1 突变、核心结合因子相关性急性髓系白血病(CBF-AML)和伴有骨髓增生异常的 AML^[7]。Ph 阴性 AML 患者远期出现 Ph 染色体在 AML 患者中不到 0.1%^[8],倾向于发生在 CBF-AML 中^[9-10]。

Shah 等^[10]发现 Ph 阴性 AML 进展为 Ph 阳性 AML 的患者,Ph 染色体发生在初诊后的 10~53 个月,一般处于第 1 次复发、第 2 次复发或者疾病终末期。Chen 等^[11]报道了 3 例远期出现 Ph 染色

体的 AML 患者,发现远期出现的 Ph 染色体更倾向于发生在疾病进展和复发时。多数患者复发时除 Ph 染色体外还伴有其他染色体异常。本例患者 Ph 染色体发生在远期复发时,提醒我们在治疗 AML 缓解后多次复发时要考虑继发性克隆的出现。

本例患者在出现 Ph 染色体后检测到 BCR-ABL190 克隆表达,Shah 等^[10]报道的 11 例 Ph 阴性 AML 进展为 Ph 阳性 AML 的患者均检测到 BCR-ABL190,仅 1 例 MDS 转化的 AML 患者同时检测到 BCR-ABL190 和 BCR-ABL210。结合本例及相关报道,我们可以总结出 AML 远期出现 Ph 染色体 BCR-ABL190 克隆较 BCR-ABL210 更为常见^[10-12]。

AML 患者复发后出现 Ph 染色体,目前认为有 3 种可能的解释,一是在初诊时 Ph 阳性细胞已经存在,由于处于有丝分裂中期的细胞或者 Ph 阳性细胞数量过低,现有的技术未能检测到,长期化疗使患者体内的 Ph 阴性克隆逐渐减少,而 Ph 阳性克隆在选择性压力下逐渐增殖并被筛选出来;二是目前认为 AML 来自两类突变的组合效应,即白血病的发生包括 I 类突变(例如 BCR-ABL、FLT3-ITD、c-KIT 等)引起的造血干细胞的增殖或存活优势;II 类突变(例如 PML-RAR α 、AML-ETO、MLL 等)引起的抑制造血分化和细胞凋亡。远期出现的 Ph 染色体可能进一步说明 AML 的多步发病和多重打击机制^[7,13];三是由于遗传物质不稳定,化疗引起的 DNA 损伤导致疾病进展过程中出现克隆进化^[10,12]。

目前认为 Ph 阳性 AML 总体预后不佳,此类疾病对蒽环类及阿糖胞苷的化疗反应差、缓解率低、生存期短^[8]。Neuendorff 等^[7]总结了 7 例接受复发难治性 AML 伴 BCR-ABL 患者接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类治疗的预后,发现有 3 例患者获得了 Ph 阳性克隆的清除。TKI 类能特异性抑制 BCR-ABL 表达,阻断细胞信号转导、抑制 BCR-ABL 阳性细胞增殖,并诱导细胞凋亡。TKI 类作为一线方案及挽救治疗方案可使 Ph 阳性 AML 获得良好的疗效,诱导化疗完全缓解后应用 TKI 类进行维持治疗,可获得 10~19 个月的完全缓解^[14]。早期应用 TKI 联合化疗,完全缓解后尽早行异基因造血干细胞移植,可有效改善预后^[15-17]。目前还需要进一步研究和积累病例来研究 TKI 治疗远期出现的 Ph 阳性 AML 患者的疗效。

参考文献

- [1] Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, et al. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013,54:138-144.

- [2] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia; determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5 876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials[J]. *Blood*, 2010, 116: 354–365.
- [3] Reboursiere E, Chantepie S, Gac AC, et al. Rare but authentic Philadelphia-positive acute myeloblastic leukemia: Two case reports and a literature review of characteristics, treatment and outcome [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2015, 8: 28–33.
- [4] 马军, 罗建明, 闻艳, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊慢性髓系白血病慢性期的临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(11): 841–845.
- [5] 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, 127: 2391–2405.
- [6] 马军, 赵东陆. WHO 2016(修订版)急性髓系白血病分型解读[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(3): 169–171.
- [7] Neuendorff NR, Burmeister T, Dorken B, et al. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia; a new entity? Analysis of clinical and molecular features [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 1211–1221.
- [8] Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127: 642–650.
- [9] Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, et al. Subclones with the t(9;22)/BCR-ABL1 rearrangement occur in AML and seem to cooperate with distinct genetic alterations [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152: 713–720.
- [10] Shah N, Leaker MT, Teshima I, et al. Late-appearing Philadelphia chromosome in childhood acute myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50: 1052–1053.
- [11] Chen Z, Morgan R, Notohamiprodjo M, et al. The Philadelphia Chromosome as a Secondary Change in Leukemia; Three Case Reports and an Overview of the Literature [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1998, 101: 148–151.
- [12] Matsue K, Miyamoto T, Ito M, et al. Late appearance of the Philadelphia chromosome with monosomy 7 in a patient with de novo AML with trilineage myelodysplasia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 49: 341–346.
- [13] Fukunaga A, Sakoda H, Iwamoto Y, et al. Abrupt evolution of Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia in myelodysplastic syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90: 245–249.
- [14] Ueda K, Horiike S, Zen K, et al. Complete cytogenetic and molecular response to treatment with imatinib mesylate for Philadelphia chromosome positive acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47: 1967–1969.
- [15] Aoki J, Kakihana K, Kobayashi T, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy for acute myeloid leukemia with late-appearing Philadelphia chromosome [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: e41–e42.
- [16] Cho B, Kim H, Lee S, et al. Successful interim therapy with imatinib prior to allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79: 170–173.
- [17] Jentschullrich K, Pelz AF, Braun H, et al. Complete molecular remission in a patient with Philadelphia-chromosome positive acute myeloid leukemia after conventional therapy and imatinib [J]. *Haematologica*, 2004, 89: ECR15.

(收稿日期: 2019-05-27)