

• 论著-研究报告 •

Ph 样急性淋巴细胞白血病 9 例临床分析并预后评估*

刘霜竹¹ 杨海飞¹ 吴德沛¹

[摘要] 目的:探讨 Ph 样急性淋巴细胞白血病(Ph-like ALL)的发病特点、治疗及预后。方法:采用荧光原位杂交检测 9 例 Ph-like ALL 患者常见基因重排,给予化疗联合芦可替尼、酪氨酸激酶抑制剂诱导治疗,未缓解的患者接受嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗,在获得完全缓解后行造血干细胞移植。其中 6 例受者接受异基因造血干细胞移植,1 例受者接受自体造血干细胞移植。结果:9 例患者中有 7 例进行了造血干细胞移植,其中 6 例受者移植后处于持续完全缓解,1 例受者移植后早期复发。剩余 2 例未进行移植,其中 1 例在 CAR-T 治疗后本病复发死亡,另 1 例因重度感染死亡。结论:联合传统化疗、芦可替尼、酪氨酸激酶抑制剂和 CAR-T 等综合治疗手段使患者尽快达完全缓解,并序贯造血干细胞移植,有望改善此类患者的预后,未进行造血干细胞移植的此类患者预后较差。

[关键词] Ph 样急性淋巴细胞白血病;造血干细胞移植;嵌合抗原受体 T 细胞

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.11.008

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Ph-like acute lymphocytic leukemia: Clinical study of 9 cases and prognostic evaluation

LIU Shuangzhu YANG Haifei WU Depei

(Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University; Institute of Blood and Marrow Transplantation; Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University; Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health; Key Laboratory of Stem Cells and Biomedical Materials of Jiangsu Province and Chinese Ministry of Science and Technology, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: WU Depei, E-mail: wudepei@suda.edu.cn

Abstract Objective: To explore the clinical characteristics, treatment and prognosis of patients with Ph-like acute lymphocytic leukemia. **Method:** Fluorescent insitu hybridization was used to detect the rearrangement of susceptibility genes in 9 patients with Ph-like acute lymphocytic leukemia. Patients were treated with chemotherapy combined with ruxolitinib and tyrosine kinase inhibitor induction therapy. Patients without remission received chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy. After complete remission, hematopoietic stem cell transplantation was performed. Six patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and 1 patient received autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Result:** Among the 9 patients, 7 cases received hematopoietic stem cell transplantation, of which 6 cases achieved continuous complete remission and 1 case had early recurrence after transplantation. The remaining 2 cases did not receive transplantation, with one case dying from recurrence after CAR-T treatment and the other dying from severe infection. **Conclusion:** Combined therapy of chemotherapy, ruxolitinib, tyrosine kinase inhibitor and CAR-T are necessary for Ph-like acute lymphocytic leukemia patients. Hematopoietic stem cell transplantation after an initial complete remission can improve the prognosis of patients. The prognosis of these patients without hematopoietic stem cell transplantation is poor.

Key words Ph-like acute lymphocytic leukemia; hematopoietic stem cell transplantation; CAR-T

Ph 样急性淋巴细胞白血病(Ph-like acute lymphocytic leukemia, Ph-like ALL)是与 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)一样拥有类似基

因表达的一个亚群,不同之处在于 Ph-like ALL 缺乏 BCR-ABL1 易位^[1-2]。大多数 Ph-like ALL 患者携带有活化的激酶突变,可使用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗^[1-2],其中含有 ABL、CSF1R、PDGFRB 的融合基因对 TKI 敏感,而含有 CRLF2、JAK2、EPOR 的融合基因对 JAK2 抑制剂敏感^[2]。Ph-like ALL 是高危 B 细胞急淋的一个亚群。Ph-like ALL 并不罕见,尤其在成年人中,其

*基金项目:国家自然科学基金(No.81730003)

¹苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所 苏州大学造血干细胞移植研究所 血液学协同创新中心 卫生部血栓与止血重点实验室 江苏省干细胞与生物医用材料重点实验室(省部共建国家重点实验室培养基地)(江苏苏州,215006)
通信作者:吴德沛, E-mail: wudepei@suda.edu.cn

发生率超过 20%^[2-3]。Ph-like ALL 患者有其特定的临床特征:①青年男性;②高白^[3],并且这类亚群预后较差主要是由于对诱导方案不敏感,复发率较高所致^[4-5]。Ph-like ALL 一般伴随较差的预后,因为与其他急性淋巴细胞白血病亚群相比,Ph-like ALL 通常伴有较高较持续的微小残留灶(MRD)^[6-7]。根据患者年龄进一步分层后发现,Ph-like ALL 和非 Ph-like ALL 患者预后的差异在中青年人(21~59岁)中比较明显,但在老年人(60~86岁)中不明显,这可能主要由于老年人并发症多,所以对治疗依从性差^[1]。因此对于 Ph-like ALL 的亚型鉴定显得尤其重要,我们收集并总结了本科室 9 例 Ph-like ALL 患者的临床和实验室资料,现报告如下并进行文献复习。

1 病例资料及结果

1.1 临床及遗传学特征

随访 2014-09—2019-12 在我院血液科进行治疗的 9 例 Ph-like ALL 患者,其中男 5 例,女 4 例,发病中位年龄 21(17~49)岁。所有患者均进行骨髓形态学、免疫分型、FISH、基因突变等检查,均符合 Ph-like ALL 的诊断标准。通过 FISH 检测技术提示例 2、例 3、例 4 和例 7 累及 CRLF2 重排,其中例 3 为累及 CRLF2 缺失重排;例 1 和例 9 合并 EBF1-PDGFRB 重排阳性;例 5 和例 8 携带有 EPOR 重排,例 6 为 JAK2 重排阳性。在 9 例患者

中,例 1 和例 7 患者合并有 BCORL1 突变,例 3 和例 5 合并有 CBL 突变,例 3 和例 4 合并 JAK2 突变,例 6 和例 7 合并有 NOTCH1 突变,例 7 另外还合并有 SETD2 和 NRAS 突变(表 1)。

1.2 治疗情况

所有患者均采用 IVP 治疗方案进行化疗,具体为:去甲氧柔红霉素 10 mg,静脉滴注,每周 1 次,用 3 次;长春地辛 4 mg,静脉滴注,每周 1 次,用 3 次;地塞米松 15 mg,每天 1 次,静脉滴注(2 周后缓慢减停)。第 14 天复查骨穿,原始细胞比例高于 20%者加用培门冬酶 3 750 U,肌肉注射。其中 6 例患者加用了培门冬酶,2 例患者加用 TKI,5 例患者加用芦可替尼进行治疗。例 2、例 4、例 6 在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)前进行了嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗,例 7 在自体造血干细胞移植(auto-HSCT)后行 CAR-T 治疗。9 例患者中有 7 例进行了造血干细胞移植,其中 6 例为 allo-HSCT,1 例为 auto-HSCT(表 2)。

1.3 最终转归

例 6 受者在移植后出现形态学复发,经过治疗后再次获得完全缓解,但患者合并多器官移植抗宿主病,最终死于肝脏移植抗宿主病。剩余 6 例患者在移植后至今仍处于持续缓解状态。例 1、例 8 患者未进行造血干细胞移植,例 8 因重度感染死亡,例 1 在 CAR-T 治疗后本病复发死亡(表 2)。

表 1 9 例 Ph-like ALL 受者初诊时的临床特征及骨髓 MICMM 检查结果

病例	性别	年龄/岁	形态	染色体	FISH	免疫分型	基因突变
1	女	17	原幼细胞 51.5%	正常	EBF1-PDGFRB 重排	86.3%的幼稚细胞	BCORL1 基因 Q426K 突变(52.3%)
2	男	49	原幼细胞 87.5%	正常	CRLF2 重排(99%)	91.8%的幼稚细胞, CRLF2 阳性:99.0%	正常
3	男	17	原幼细胞 88.0%	正常	CRLF2 缺失(95%)	96.2%的幼稚细胞群体, CRLF2:98.1%	JAK2(+),CBL(+)
4	女	24	原幼细胞 70.0%	正常	CRLF2 重排(85%)	88.8%的幼稚细胞群体, CRLF2:98.7%	JAK2 基因 V878M(+)
5	男	23	原幼细胞 46.5%	正常	EPOR 重排(8%)	59.6%的幼稚细胞群体, CRLF2:21.2%	CBL 基因 L370-Y371 del 突变(46.5%)
6	女	21	原幼细胞 88.0%	正常	JAK2 重排(20%)	61.5%的幼稚细胞群体	NOTCH1,BCOR2(+)
7	男	19	原幼细胞 89.0%	正常	CRLF2 重排(15%)	67.3%的幼稚细胞群体, CRLF2:97.1%	BCORL1、SETD2、 NOTCH1,NRAS(+)
8	女	40	原幼细胞 99.0%	复杂核型*	EPOR 重排(95%)	83.6%的幼稚细胞群体	正常
9	男	20	原幼细胞 91.5%	正常	EBF1-PDGFRB 重排	31.1%的幼稚细胞群体	正常

* 该例患者染色体核型为 46,XX,add(10)(q26),t(14;19)(q32;p13)。

表 2 9 例 Ph-like ALL 受者的治疗方案及骨髓穿刺评估情况

病例	诱导方案	移植前 CAR-T 治疗	移植	移植类型	移植前骨髓评估			移植后复发	生存状况
					形态	MRD	FISH		
1	IVP + 培门冬酶 + 伊马替尼	是	否	—	—	—	—	—	死亡(存活 19 个月)
2	IVP + 达沙替尼	是	是	亲缘半相合	原幼细胞 1%	2.2×10^{-3}	CRLF2(-)	否	存活(12 个月+)
3	IVP + 培门冬酶 + 芦可替尼	否	是	无关全相合	原幼细胞 0	6.9×10^{-4}	CRLF2(-)	否	存活(22 个月+)
4	IVP + 培门冬酶 + 芦可替尼	是	是	无关全相合	原幼细胞 0.5%	0	CRLF2(-)	否	存活(20 个月+)
5	IVP + 培门冬酶 + 芦可替尼	否	是	亲缘半相合	原幼细胞 0	7×10^{-4}	EPOR(-)	否	存活(25 个月+)
6	IVP + 芦可替尼	是	是	亲缘半相合	原幼细胞 0	5.9%	JAK2(-)	是	死亡(存活 11 个月)
7	IVP + 培门冬酶 + 芦可替尼	否	是	自体移植	原幼细胞 0	2.6×10^{-3}	CRLF2(-)	否	存活(24 个月+)
8	IVP + 培门冬酶	否	否	—	—	—	—	—	死亡(存活 9 个月)
9	IVP	否	是	同胞全相合	原幼细胞 4%	4.7×10^{-4}	EBF1-PDGFRB(-)	否	存活(37 个月+)

2 讨论

我们 9 例患者主要携带有 CRLF2、JAK2、EPOR、PDGFRB 等阳性融合基因。Ph-like ALL 主要包含两类基因异常,一类为 ABL 及其同源激酶基因 (ABL、CSF1R、PDGFRB), 另一类包含 CRLF2、JAK2、EPOR 等基因。其中具有 ABL 及其同源激酶基因占比 12.6%, 本研究中有 2 例含有 EBF1-PDGFRB 融合基因突变。EBF1-PDGFRB 融合基因是由于染色体 5q33 微缺失引起的, 主要有两方面的不良后果: 抑制肿瘤细胞的分化和促进持续增殖^[8]。研究发现携带有这类融合基因的 Ph-like ALL 患者的 MRD 残存率高、复发率高, 治疗时运用强化疗结合 TKI 治疗可显著提高缓解率^[9-10]。同时本研究中还包含 2 例患者携带 EPOR 重排。EPOR 基因重排仅见于 Ph-like ALL, 占比 5% 左右^[11]。同时携带 EPOR 重排的患者复发率高、生存期短, 并且治疗应用化疗结合芦可替尼可显著改善预后^[2,11]。

Ph-like ALL 患者的不良愈后启示我们可以应用基因诱导的方式来治疗。事实上, 通过阻断 ABL 和 JAK 的异常融合蛋白表达, 或者通过干扰异常激活的下游通道是可能的治疗途径, 因为细胞因子受体和 JAK 变异可以导致 JAK/STAT、PI3K/mTOR 和 MEK/ERK 通路分子的磷酸化^[12]。

根据使用一代、二代、三代 TKI 治疗 Ph⁺ ALL

患者的扎实经验, 携带有 ABL 亚组突变的 Ph-like ALL 患者, 尽管只是少数, 是第一个运用以往经验来进行成功治疗的患者群体。体内体外实验证实伊马替尼和达沙替尼可以抑制 STAT5 的磷酸化和增殖, 并且可以降低携带有 ABL1、ABL2、PDGFRB 和 CSF1R 融合基因患者的肿瘤负荷^[9,13]。JAK 抑制剂已经在携带有 CRLF2 重排和(或) JAK/STAT 通路损伤的前临床模型中测试过。芦可替尼, 一种已被成功运用于治疗骨髓纤维化的 JAK1/2 抑制剂, 能抑制携带 JAK2 重排细胞的 STAT5 的磷酸化, 并且可有效降低携带 JAK2 变异基因和 CRLF2 重排的白血病患者的肿瘤负荷^[14]。

Roberts 等^[15] 研究发现, 对携带有 ABL 损伤的 Ph-like ALL 患者单独用达沙替尼可产生细胞抑制的效应, 然而若联合地塞米松可以显著降低肿瘤负荷。同样地, 在携带有 JAK2 重排的 Ph-like ALL 患者中应用芦可替尼联合地塞米松也可大大提高治疗的有效性。这些发现提供了一个合理的猜测: 即 TKI 和 JAK 抑制剂在化疗的基础上应用效果更好。

我们收集的 9 例 Ph-like ALL 患者中有 6 例采用了 allo-HSCT, 1 例采用了自体骨髓细胞移植, 并取得了较好的预后。在 Ph-like ALL 患者中 allo-HSCT 所发挥的作用尚不清楚, 因为缺乏专门针对这类亚群的研究资料, 因此目前决定是否对这类患者进行移植主要取决于主治医师的判断和其

他类型急性淋巴细胞白血病移植的相关经验。这类亚群并不罕见,而且风险较高、预后较差,因此迫切需要我们系统而深入地研究 allo-HSCT 在这类亚群中所起的作用。之前研究表明,成年 Ph⁺ ALL 是一种高风险白血病,即使在使用 TKI 的背景下,也建议行 allo-HSCT 来提高患者生存率。考虑到 Ph⁺ ALL 和 Ph-like ALL 的相似性,我们有理由认为 allo-HSCT 也可同样应用于 Ph-like ALL 患者。之前研究表明,一般在以下几种情形时考虑行 allo-HSCT:①持续性高 MRD 残留;②不充分的化疗;③在 Ph-like 突变同时结合其他高风险突变^[16];④有高危临床风险者。

目前本研究病例数较少,尚需扩大病例数作进一步研究。总体来说,Ph-like ALL 是一种高危白血病,MRD 残存率高、复发率高、生存率低,allo-HSCT 可明显改善此类患者的预后,提高长期生存率。

参考文献

- [1] Roberts KG, Gu Z, 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: 394—401.
- [2] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1005—1015.
- [3] 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: 981—984.
- [4] 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: 125—134.
- [5] Medeiros BC. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1787; author reply 1787—1788.
- [6] Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults [J]. *Blood*, 2017, 129: 572—581.
- [7] 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: 130—138.
- [8] Izraeli S. Beyond Philadelphia: Ph-like B cell precursor acute lymphoblastic leukemias—diagnostic challenges and therapeutic promises [J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21: 289—296.
- [9] Lengline E, Beldjord K, Dombret H, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion [J]. *Haematologica*, 2013, 98: e146—e148.
- [10] Schwab C, Ryan SL, Chilton L, et al. EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications [J]. *Blood*, 2016, 127: 2214—2218.
- [11] Iacobucci I, Li Y, Roberts KG, et al. Truncating Erythropoietin Receptor Rearrangements in Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29: 186—200.
- [12] 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: 177—187.
- [13] Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: e413—e416.
- [14] Maude SL, Tasian SK, Vincent T, et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120: 3510—3518.
- [15] 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: 1657—1671.
- [16] 王全顺, 杨华, 朱海燕, 等. 伴 PDGFRB 基因重排髓系肿瘤 1 例并文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25 (11): 715—716.

(收稿日期: 2020-08-16)