

BCR-ABL 阳性急性髓系白血病 1 例并文献复习

郝李霞¹ 张耀方¹ 李建兰¹ 马艳萍¹ 杨林花¹

[关键词] 急性髓系白血病;BCR-ABL;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.11.013

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D

BCR-ABL positive acute myeloid leukemia: one case report and literature review

Summary To explore the diagnosis, treatment and prognosis of BCR-ABL positive acute myeloid leukemia (AML), we reported a case of BCR-ABL positive AML with clinical features, diagnosis, treatment, prognosis and reviewed the related literature. The patient was a 64-year-old male with a history of 1 month. He had dizziness and nausea as the first manifestation. Blood routine examination showed that hemoglobin reduction and thrombocytopenia, while white blood cells were normal. Primordial cells accounted for 23.5%; immunophenotype showed that CD34, CD117, CD123, CD38 were positive; PCR showed BCR/ABL positive (P190); the chemotherapy of decitabine combined with CIG had not achieve complete remission, but decitabine combined with DA and tyrosine kinase inhibitor had. The patient treated with tyrosine kinase inhibitor and Bcl-2 inhibitor for maintenance treatment. The disease was in remission for more than 3 months. BCR-ABL positive AML is rare type in clinic, and there is no unified treatment plan. The elderly patients can not tolerate standard chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Targeted therapy is expected to improve the survival of patients.

Key words acute myeloid leukemia; BCR-ABL; treatment

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一类在临床及细胞遗传学上均具有高度异质性、克隆性的造血干细胞疾病, 通常是由多种致病因素共同作用的结果, 细胞和分子遗传学异常是其致病基础。BCR-ABL 融合基因是由 t(9;22)(q34;q11) 产生, 常见于超过 90% 的慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 患者, 20%~35% 的成人急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 及 2%~5% 的儿童 B-ALL 患者亦可检测到该融合基因, 称为 Ph⁺ B-ALL。AML 伴 BCR-ABL 较少见, 占 AML 患者的 0.5%~3.0%^[1]。近期我们确诊 1 例 BCR-ABL 阳性 AML, 现报告如下并复习相关文献, 以期对该类疾病有更深刻的认识, 从而提高治疗效果。

1 病例资料

患者, 男, 64 岁, 因“头晕、恶心 1 个月余”住院。患者 2020 年 2 月出现头晕、恶心, 当时无呕吐、头痛、发热、腹痛、腹泻等不适, 渐影响日常生活。于 3 月初就诊当地医院, 查血常规示白细胞正常, 血红蛋白及血小板减少 (WBC $4 \times 10^9/L$, Hb 54 g/L, PLT $15 \times 10^9/L$), 外周血分类可见幼稚细胞 (约占 23%), 给予输注成分血纠正贫血治疗后

头晕缓解, 为进一步诊治 3 月 7 日就诊我院。病程中, 无发热、出血、骨关节疼痛表现, 精神、食欲差, 睡眠尚可, 大小便正常, 体重减轻 5 kg。患者 2010 年发现血压升高, 最高为 140/150/60~70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 不规律口服降压药物, 近期血压波动在 130/60 mmHg, 未服药。诊断 2 型糖尿病 10 余年, 口服降糖药物治疗, 未规律监测血糖。既往有阑尾切除术史, 个人史、家族史均无特殊。入院体检: 体温 36℃, 血压 117/57 mmHg, 贫血貌, 胸骨无压痛, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺体检阴性, 腹软, 无压痛、反跳痛, 肝、脾肋下未触及, 双下肢无水肿。

2 实验室检查方法、结果及诊疗经过

常规骨髓细胞形态学: 以髂后上棘为穿刺点进行骨髓穿刺术, 取适量骨髓液涂片, 同时取少量外周血进行涂片, 进行瑞特-吉姆萨染色, 光学显微镜下计数骨髓片中有核细胞 200 个, 外周血 100 个有核细胞, 分析细胞形态及比例。

免疫分型: 骨髓液 2 ml 置于 EDTA 抗凝管, 应用直接免疫荧光法检测相关分化抗原, 抗体及流式细胞仪均为美国 BD 公司产品。以 CD45 为纵坐标, 侧向角散射 (SSC) 为横坐标绘制散点图, 通过 CD45/SSC 设门法圈出白血病细胞群并分析该群细胞中各相关抗原的阳性率。

¹山西医科大学第二医院血液科(太原, 030001)

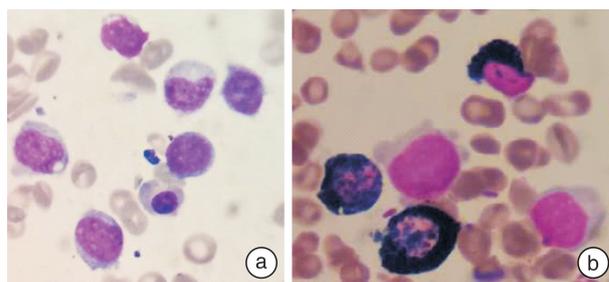
通信作者: 杨林花, E-mail: yanglh5282@163.com

核型分析:骨髓液 2 ml 置于肝素抗凝管,细胞培养 24 或 48 h,收获前 60 min 加秋水仙碱处理、低渗、固定、制片、染色,莱卡 GSL120 显微镜下分析 20 个分裂相。

融合基因:骨髓液 2 ml 置于 EDTA 抗凝管,提取有核细胞总 RNA 并逆转录为 cDNA,应用 43 种融合基因筛查试剂盒和荧光定量 PCR 仪 (ABI7500)和 Taqman 探针法进行检测。34 种基因突变筛查采用高通量测序法(NGS)。

入院后查血常规示:白细胞 $5.18 \times 10^9/L$,血红蛋白 74 g/L,血小板 $19 \times 10^9/L$,嗜碱性粒细胞 $0.05 \times 10^9/L$;肝肾功能、凝血试验、心电图、胸部 CT 大致正常;腹部彩超示肝、脾未见明显异常。骨髓像示增生明显活跃,粒单系占 64.5%,原粒单+幼单占 23.5%,该类细胞外形规则,细胞质量少或中等,呈灰蓝色,少数细胞质内可见紫红色颗粒,核圆形、肾形,染色质细致,核仁清晰,中粒以下阶段部分细胞可见类巨变、空泡、核固缩;红系占 14.5%,淋巴系占 11.0%,巨核 130 个,血小板少见(图 1a);细胞化学染色:过氧化物酶染色(-)14%(+)15%(+++)71%(图 1b);形态学诊断为

AML-M4。免疫分型:异常髓系幼稚细胞表型占 34.4%,表达 CD34,CD117,CD123,CD38;部分细胞表达 HLA-DR, CD13, CD33;而 CD7, CD19, CD16, CD15, CD11b, CD56, CD64, CD14, CD36, cyCD79a,cyMPO,cyCD3 均为阴性(图 2)。43 种融合基因筛查示 BCR/ABL 阳性,余均为阴性。BCR-ABL(P190)/ABL=29.223 raw%。34 种基因突变筛查:TP53 突变型(73.44%)。染色体核型未见异常。根据骨髓形态学、免疫分型及基因检测诊断为 BCR-ABL 阳性 AML(P190,e1a2)。



a:瑞特-吉姆萨染色;b:过氧化物酶染色。
图 1 BCR-ABL 阳性 AML 患者骨髓形态结果

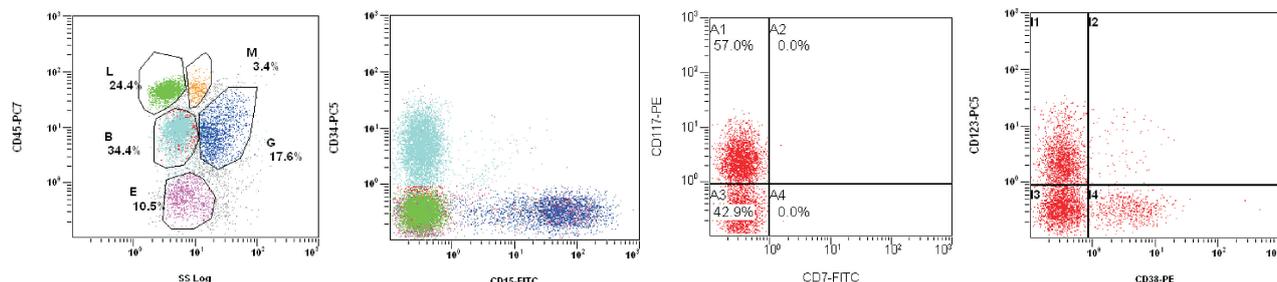


图 2 BCR-ABL 阳性 AML 患者的免疫分型

明确诊断后诱导化疗方案给予地西他滨(10 mg 第 1~14 天)联合 CIG(伊达比星 5 mg 第 1~4 天,阿糖胞苷 40 mg 第 1~14 天,重组人粒细胞刺激因子 $400 \mu g/d$),期间血红蛋白浓度 60 g/L 左右,间隔 1 周需输注悬浮红细胞 4 U;血小板数波动在 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$,约 3~5 d 输注单采血小板 1 U;白细胞数波动在 $(1 \sim 2) \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值为 $(0.1 \sim 1) \times 10^9/L$,故未联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKI)治疗,骨髓抑制期合并肠道菌群失调,但是无发热。化疗结束后第 16 天复查骨髓像:增生活跃,原粒单+幼单占 17%,未缓解,出院休息 1 周。

4 月 21 再次入院时血常规:白细胞 $1.35 \times 10^9/L$,血红蛋白 39 g/L,血小板 $2 \times 10^9/L$ 。予以成分血输注治疗同时口服甲磺酸氟马替尼片(400 mg/d)1 周后,给予地西他滨(25 mg 第 1~5 天)联合 DA 方案(柔红霉素 60 mg 第 1~3 天,阿

糖胞苷 150 mg 第 1~7 天)再诱导化疗,化疗结束后氟马替尼调整为 600 mg/d,骨髓抑制期合并肛周感染,给予支持、对症治疗后好转。5 月 18 日复查骨髓像:增生低下,原粒单占 1%;MRD 未见异常幼稚细胞群;BCR-ABL(P190)/ABL=14.3 raw%。5 月 26 日出院时血常规:白细胞 $1.14 \times 10^9/L$,血红蛋白 63 g/L,血小板 $48 \times 10^9/L$ 。

出院后患者就诊北京某医院,建议异基因外周血造血干细胞移植,因患者年纪大、无全相合供者等原因,患者及家属不考虑移植。开始口服 BCL-2 抑制剂(Venetoclax 20 mg/d 起,逐步加量为 100 mg/d)维持治疗,定期复查血常规,白细胞数、血红蛋白浓度、血小板数逐渐恢复正常。6 月 1 日行 BCR-ABL1 激酶区耐药突变检测(NGS 法),E255G、E373G 突变阳性,将氟马替尼改为达沙替尼(20 mg 2 次/d)治疗。7 月 7 日我院门诊复查血常规:白细胞 $3.59 \times 10^9/L$,血红蛋白 102.8 g/L,

血小板 $241 \times 10^9/L$;骨髓像:增生活跃,粒单系占 47%,原粒单为 0;外周血未见原始幼稚细胞;MRD 未见异常幼稚细胞群;BCR-ABL(P190)/ABL = 0.585 raw%。7月26日联合地西他滨(10 mg 第 1~7 天)治疗。随访至 2020 年 8 月底,患者一般情况好,无特殊症状体征。

3 讨论并文献复习

2016 年修订的世界卫生组织(WHO)髓系肿瘤和急性白血病分类标准中,将 BCR-ABL 阳性的 AML 列为一种伴有重现性遗传学异常的 AML 暂定型^[2],它属于原发 AML,这类患者没有任何证据提示曾罹患 CML,并且无诊断重现性遗传学异常 AML 常见的改变如 CEBPA、NPM1、inv(16) 等^[3]。BCR-ABL 阳性 AML 发病率低、相关报道少见,国内更是以个案报道为主^[4]。临床工作中,究竟是 BCR-ABL 阳性 AML 还是 CML 急变期,有时鉴别困难。2016 年 Neuendorff 等^[5]分析了自 1975 年以来发表的 126 例初发 BCR-ABL 阳性 AML 的患者,是目前样本量最大的回顾性分析,其中仅 16.7%(21/126)合并脾大。Soupir 等^[6]分析了 16 例初发 BCR-ABL 阳性 AML 患者,25%(4/16)合并脾大,同期对照组 CML 急变期 65%(13/20)的患者合并脾大($P=0.02$)。此外,CML 急变期的患者外周血中嗜碱性粒细胞(中位值 2.5%,平均值 4.6%)明显高于 BCR-ABL 阳性 AML(中位值 0,平均值 0.6%)($P=0.004$)。

我们报道的病例既往无血液学异常病史、脾不大、外周血嗜碱性粒细胞不高,按照 WHO 诊断标准及相关文献,可确诊为 BCR-ABL 阳性 AML,而非 CML 急变期。TKI 可明显提高 CML 和 Ph 阳性 ALL 患者的缓解率,且已有报道提示其在提高 BCR-ABL 阳性 AML 患者缓解率方面有积极作用,但对于治疗的开始时间、剂量、维持时间、单药使用还是联合化疗等问题均缺乏大规模临床研究。本病例第 1 个疗程采用标准剂量传统药物化疗,未获得完全缓解。再诱导缓解化疗时在标准剂量化疗基础上联合 TKI 治疗,获得了血液学及分子生物学缓解。有研究表明该类疾病总体预后较差,应在首次缓解后尽早行异基因造血干细胞移植,但该患者年龄大、无全相合供者,不同意异基因造血干细胞移植,如何使疾病持续缓解成为难题。近年来,国内外诸多临床试验均表明靶向治疗在 AML 中取得了良好效果,其中包括选择性 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax,其在 2016 年 4 月 11 日获得美国 FDA 批准上市。Souers 等^[7]研究表明,Venetoclax 能通过特异性地抑制 Bcl-2 蛋白,激活内源性线粒体调

亡通路,使肿瘤细胞快速凋亡。2019 年 Wei 等^[8]关于 Venetoclax 对不能耐受化疗的老年 AML 患者的多中心、单臂 1/2 期临床试验获得美国血液学年会(ASH)的最佳摘要,其研究结论为 Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗老年 AML 的中位完全缓解率为 62%,相关病死率低(<30 d 病死率为 3%),达到完全缓解所需的时间较短(中位时间为 1 个月)。本文中报道的患者,诱导缓解后应用 TKI、Venetoclax 联合低剂量地西他滨维持治疗,分子生物学达更深层次缓解,使疾病处于缓解状态达 3 个月余,为 BCR-ABL 阳性 AML 的治疗提供新思路。

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*, 2012, 54: 138-144.
- [2] 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.
- [3] Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, et al. BCR-ABL(+) acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? [J]. *Blood Adv*, 2018, 2: 1409-1411.
- [4] 魏娜, 柴俊月, 许兰平. pH 染色体阳性急性髓性白血病 3 例并文献复习[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(28): 193-194.
- [5] 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.
- [6] Soupir CP, Vergilio JA, Cin PD, 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.
- [7] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 202-208.
- [8] Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1277-1284.

(收稿日期:2020-09-04)