

# MLL 基因重排在急性白血病亚型分布及疗效分析

刘之茵<sup>1</sup> 张苏江<sup>1</sup> 陈玉宝<sup>1</sup> 严泽莹<sup>1</sup> 王莹<sup>1</sup> 李佳明<sup>1</sup> 孙海敏<sup>1</sup> 安然<sup>1</sup> 陈钰<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析 MLL 基因重排急性白血病的临床、实验室特征及预后情况。方法:回顾性分析 2016 年 8 月—2020 年 8 月确诊的 23 例 MLL 基因异常急性白血病患者的临床和实验室资料。结果:2016 年 8 月—2020 年 8 月我院收治的急性白血病患者共 350 例,其中急性髓系白血病(AML)225 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)125 例,有 MLL 基因重排者 23 例(AML-M5 7 例,AML-M4 3 例,MDS 转化 AML 4 例,AML-M2 4 例,B-ALL 5 例),占有急性白血病的 6.57%(23/350),在 AML 中比例为 8%(18/225),在 ALL 中比例为 4%(5/125)。18 例 MLL 基因重排 AML 患者中,MLL-PTD 阳性 11 例(61.1%),MLL-AF6 阳性 1 例,MLL-ELL 阳性 3 例,MLL-AF9 阳性 3 例。5 例 MLL 基因重排 B-ALL 患者,均为 MLL-AF4 阳性。23 例患者经过 2 个疗程诱导化疗后,只有 11 例(47.8%)达完全缓解。接受移植的 9 例患者中位生存期为 24(12~45)个月,未接受移植的 14 例患者中位生存期为 15(0.53~48)个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:伴 MLL 基因异常的 AML 中 FAB 分型以 M5、M4 居多,基因异常类型以 MLL-PTD 居多,伴 MLL 基因异常的 ALL 主要为 B-ALL,基因异常类型主要是 MLL-AF4。此类白血病对传统化疗反应不良,易复发,已成为疾病预后不良的标志,异基因移植有可能改善其预后。

**[关键词]** 急性白血病;MLL 基因重排;造血干细胞移植;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.007

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Distribution and efficacy of MLL gene rearrangement in acute leukemia subtypes

LIU Zhiyin ZHANG Sujiang CHEN Yubao YAN Zeying WANG Ying  
LI Jiaming SUN Haimin AN Ran CHEN Yu

(Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai, 201800, China)

Corresponding author: CHEN Yu, E-mail: cy6411@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the clinical and laboratory characteristics and prognosis of acute leukemia (AL) patients with MLL gene rearrangements. **Methods:** The medical records of 23 AL patients with MLL gene abnormality from August 2016 to August 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** From August 2016 to August 2020, 350 cases of AL were treated in our hospital, including 225 cases of acute myeloid leukemia (AML) and 125 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Twenty-three cases with MLL gene rearrangements were identified (7 cases of AML-M5, 3 cases of AML-M4, 4 cases of AML transformed from MDS, 4 cases of AML-M2, 5 cases of B-ALL), accounting for 6.57% (23/350) of AL, 8% (18/225) of AML and 4% (5/125) of ALL. Of the 18 AML patients with MLL gene rearrangement, 11 cases (61.1%) were MLL-PTD(+), 1 case was MLL-AF6(+), 3 cases were MLL-ELL(+), 3 cases were MLL-AF9(+). All the 5 B-ALL patients with MLL gene rearrangement were MLL-AF4(+). After 2 courses of induction chemotherapy, only 11 cases (47.8%) of the 23 patients achieved complete remission. The median survival time of the 9 patients who received hematopoietic stem cell transplantation was 24 (12 to 45) months, and the median survival time of the 14 patients who didn't receive hematopoietic stem cell transplantation was 15 (0.53 to 48) months ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The FAB classification of AML with MLL gene abnormality is mostly M5 and M4, and the gene abnormality type is mostly MLL-PTD. ALL with MLL gene abnormality is mainly B-ALL, and the gene abnormality type is mainly MLL-AF4. AL patients with MLL gene rearrangements have adverse events to conventional chemotherapy and are easy to relapse, which become a sign of poor prognosis. Allogeneic transplantation may improve its prognosis.

**Key words** acute leukemia; MLL gene fusion; hematopoietic stem cell transplantation; prognosis

MLL(mixed lineage leukemia, MLL)基因,即混合谱系白血病基因,定位于 11 号染色体的长臂 2

区 3 带(11q23),11q23 位点常见的异常有断裂、易位、融合、重复、缺失等<sup>[1]</sup>。因 11q23 处染色体易位导致了 MLL 基因发生重排。目前多项研究表明,MLL 基因重排与急性淋巴细胞白血病(ALL)、急

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海,201800)  
通信作者:陈钰,E-mail:cy6411@163.com

性髓系白血病(AML)、混合细胞白血病的异质性均有关<sup>[2-3]</sup>。伴 MLL 基因重排的白血病被认为具有恶性程度高、不易缓解、容易复发、预后差的临床特征<sup>[4-5]</sup>。本文回顾性分析了我中心 2016 年 8 月—2020 年 8 月收治的伴 MLL 基因重排的急性白血病患者的临床特征、实验室数据、治疗和生存情况,比较了单纯化疗和接受移植对其预后的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2016 年 8 月—2020 年 8 月我院血液内科住院确诊为急性白血病的患者 350 例,其中 AML 患者 225 例,ALL 患者 125 例,有 MLL 基因重排者 23 例,占有急性白血病的 6.57% (23/350),在 AML 中比例为 8% (18/225) (M5 7 例, M4 3 例, MDS 转化 AML 4 例, M2 4 例),在 ALL 中比例为 4% (5/125) (B-ALL 5 例)。按照 MLL 基因重排亚型分类,5 例为 MLL-AF4 (均为 B-ALL), 1 例 MLL-AF6, 11 例 MLL-PTD, 3 例 MLL-ELL, 3 例 MLL-AF9。所有患者均经 WHO (MICM) 诊断分型标准确诊。

### 1.2 RT-PCR 法筛查 MLL 融合基因

采用多重巢式 RT-PCR 的方法检测与急性白血病相关的 8 种常见的 MLL 伙伴基因 (MLL-AF4、MLL-AF6、MLL-AF9、MLL-AF10、MLL-ELL、MLL-ENL、MLL-AF17、MLL-PTD)。另外检测了 BCR-ABL、AML1-ETO、N-RAS、RUNX1、DNMT3A、PML-RAR $\alpha$ 、CBF $\beta$ -MYH11、WT1、NPM1 及 FLT3-ITD、FLT3-TKD 等基因,以 ABL 基因为内参,靶基因表达水平 = 靶基因拷贝数 / ABL 拷贝数  $\times$  100%。

### 1.3 化疗方案

所有初治 AML 患者诱导治疗方案: DA (柔红霉素 + 阿糖胞苷)、IA (去甲氧柔红霉素 + 阿糖胞苷)、CAG (阿糖胞苷 + 阿克拉霉素 + 粒细胞集落刺激因子)、地西他滨方案; 巩固治疗方案: DA、IA、HA (高三尖杉脂碱 + 阿糖胞苷)、大剂量阿糖胞苷方案、CAG、HAG (高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子)。

所有初治 ALL 患者诱导治疗方案: VDCP (柔红霉素 / 去甲氧柔红霉素 + 长春地辛 + 环磷酰胺 + 泼尼松)  $\pm$  培门冬酰胺酶; 巩固治疗方案: Hyper-CVAD A/B 方案。

### 1.4 随访

通过病历查询及电话方式进行随访,全部患者可进行疗效分析。随访至 2020 年 8 月 29 日,无一例失访。总生存时间指从确诊之日起至随访截止日,死亡患者则计算至死亡日。

## 1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行分析。服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布以 M (范围) 表示,组间比较采用非参数检验; 计数资料以率 (比) 表示,组间比较采用 Fisher 精确检验。运用 GraphPad Prism 8.3.0 软件绘制生存曲线并得到 2 条曲线的差异统计结果。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

23 例 MLL 基因重排急性白血病患者中,按 FAB 分型诊断,AML 有 18 例,其中 M2 4 例, M4 3 例, M5 7 例, MDS 转化 4 例; ALL 有 5 例,均为 B-ALL。18 例伴 MLL 基因重排的 AML 患者中,男 8 例 (44.4%),女 10 例 (55.6%); 诊断时中位年龄 51.5 (27 ~ 67) 岁,中位 WBC  $22.30 (0.65 \sim 119.86) \times 10^9/L$ ,中位 Hb  $80.5 (48 \sim 130) g/L$ ,中位 PLT  $57.5 (4 \sim 305) \times 10^9/L$ ; WBC  $> 50 \times 10^9/L$  3 例, WBC  $10 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$  8 例, WBC  $< 10 \times 10^9/L$  7 例。5 例伴 MLL 基因重排的 ALL 患者中,男 2 例 (40.0%),女 3 例 (60.0%),诊断时中位年龄 37 (21 ~ 62) 岁,中位 WBC  $181.32 (2.50 \sim 409.40) \times 10^9/L$ ,中位 Hb  $88 (51 \sim 120) g/L$ ,中位 PLT  $30 (26 \sim 229) \times 10^9/L$ ; WBC  $> 50 \times 10^9/L$  4 例, WBC  $< 10 \times 10^9/L$  1 例。详见表 1、2。

### 2.2 细胞遗传学分析

23 例患者均进行了染色体核型检测,18 例 AML 患者中有 10 例染色体结构或数目正常,8 例为异常/复杂核型; 5 例 ALL 患者中有 1 例染色体结构或数目正常,4 例为异常/复杂核型。

### 2.3 疗效

23 例 MLL 基因重排阳性患者均进行了化疗,在 18 例 AML 患者中,8 例在 2 个疗程内获得完全缓解 (CR),2 次诱导化疗后的 CR 率为 44.4%。1 例在治疗中因并发症死亡,2 例未获得缓解,3 例获得部分缓解。7 例复发,复发率达 38.9%。其中 11 例为 MLL-PTD 阳性,截至随访期结束,该 11 例患者中仅 2 例存活并获得 CR,其余 9 例均在复发或未达 CR 状态下死亡,中位生存期为 16 (2 ~ 23) 个月。在 5 例 ALL 患者中,有 3 例在 2 个疗程内获得 CR,1 例未获得缓解。2 例患者在 3 个疗程后复发。因病例数较少,未单独计算 CR 率和复发率。

23 例 MLL 基因重排阳性的急性白血病患者中,9 例接受异基因造血干细胞移植,4 例在 CR 状态下进行,5 例在复发或未达 CR 状态下进行。接受移植的患者中 1 例在移植后因移植物抗宿主病死亡,1 例在移植后获得 CR 后 16 个月因肺部感染死亡,另外 7 例均持续 CR 并生存。详见表 3、表 4。

移植组(9 例)和单纯化疗组(14 例)患者的临床特征差异无统计学意义,具有可比性(表 5)。移植组患者的中位生存期为 24(12~45)个月,单纯

化疗组患者的中位生存期为 15(0.53~48)个月,2 组比较差异有统计学意义( $P=0.0046$ ),生存分析结果见图 1。

表 1 18 例 MLL 基因重排 AML 患者的临床信息

序号	性别	年龄/岁	FAB 分型	WBC/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	Hb/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	PLT/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	骨髓原 始细胞	突变 类型	染色体
1	男	30	AML-M5	119.86	69	70	0.90	MLL-AF6	46,XY,t(6;11) (q27;q23)
2	男	48	AML-M4	26.30	93	21	0.90	MLL-PTD	46,XY
3	男	48	MDS 转 AML	7.53	109	20	0.40	MLL-PTD、 N-RAS	46,XY
4	女	50	AML-M4	19.20	77	45	0.26	MLL-ELL、 RUNX1	46,XX,t(11;19) (q23;p13)
5	女	60	AML-M5	50.10	87	43	0.64	MLL-PTD	46-47,XX,+8
6	男	49	AML-M5a	31.48	130	80	0.94	MLL-AF9	46,XY
7	女	55	AML-M5	18.99	67	305	0.86	MLL-ELL	46,xx,t(2;11), t(11;19)
8	女	57	AML-M5a	40.40	87	91	0.80	MLL-AF9	46,XX,+8
9	女	29	MDS 转 AML	0.65	62	74	0.30	MLL-PTD	46,XX
10	女	49	AML-M2	3.88	96	27	0.67	MLL-ELL	46,XX,9q-
11	女	53	MDS 转 AML	1.22	60	220	0.23	MLL-PTD	46,XX
12	女	63	AML-M2	2.39	50	17	0.77	MLL-PTD、 FLT3-ITD、 DNMT3A-C 端	46,XX
13	女	56	AML-M4	27.00	76	228	0.65	MLL-PTD、 FLT3-ITD、 FLT3-TKD、 DNMT3A-C 端	46,XX
14	女	62	AML-M5	2.60	96	227	0.43	MLL-PTD	46,XX
15	男	27	AML-M5	50.20	70	70	0.68	MLL-AF9	46,XY
16	男	67	MDS 转 AML	25.40	83	4	0.92	MLL-PTD、 FLT3-ITD	43-45,X, -Y[cp12]/46,XY
17	男	32	AML-M2	2.20	78	15	0.24	MLL-PTD	44-45,XY, -15[cp3]
18	男	62	AML-M2	40.37	48	32	0.84	MLL-PTD、 FLT3-ITD、 DNMT3A-C 端	46,XY

表 2 5 例 MLL 基因重排 ALL 患者的临床信息

序号	性别	年龄/岁	FAB 分型	WBC/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	Hb/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	PLT/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	骨髓原 始细胞	突变类型	染色体
1	女	27	B-ALL	181.32	51	26	0.89	MLL-AF4	46,XX
2	女	21	B-ALL	409.40	89	30	0.94	MLL-AF4	42-47,XX,t(4;11)
3	男	44	B-ALL	2.50	88	229	0.44	MLL-AF4	47,XXY,t(4;11) (q21;q23)
4	女	37	B-ALL	125.00	75	27	0.83	MLL-AF4	45-46,XX,t(4;11) (q21;q23) [cp6]/46,XX
5	男	62	B-ALL	222.00	120	53	0.94	MLL-AF4	47,XXY,t(4;11) (q21;q23)

表 3 18 例 MLL 基因重排 AML 患者的治疗及预后

序号	突变类型	2 个疗程诱导化疗是否达 CR	是否移植	化疗后疗效	存活状态	生存时间
1	MLL-AF6	否	是	CR	存活	25 个月
2	MLL-PTD	是	否	复发	死亡	13 个月
3	MLL-PTD,N-RAS	否	否	CR	死亡	18 个月
4	MLL-ELL,RUNX1	是	是	CR	存活	25 个月
5	MLL-PTD	否	否	未缓解死亡	死亡	15 个月
6	MLL-AF9	是	是	髓外复发	死亡	16 个月
7	MLL-ELL	否	否	复发	存活	48 个月
8	MLL-AF9	是	否	死亡	死亡	16 d
9	MLL-PTD	否	否	复发死亡	死亡	23 个月
10	MLL-ELL	是	否	CR	存活	16 个月
11	MLL-PTD	否	是	部分缓解	死亡	21 个月
12	MLL-PTD,FLT3-ITD, DNMT3A-C 端	是	否	复发	死亡	16 个月
13	MLL-PTD,FLT3-ITD,FLT3-TKD, DNMT3A-C 端	否	否	复发死亡	死亡	13 个月
14	MLL-PTD	是	否	CR	存活	15 个月
15	MLL-AF9	是	是	复发	存活	12 个月
16	MLL-PTD,FLT3-ITD	否	否	部分缓解死亡	死亡	18 个月
17	MLL-PTD	否	是	部分缓解	存活	16 个月
18	MLL-PTD,FLT3-ITD, DNMT3A-C 端	否	否	未缓解	死亡	2 个月

表 4 5 例 MLL 基因重排 ALL 患者的治疗及预后

序号	突变类型	2 个疗程诱导化疗是否达 CR	是否移植	疗效	存活状态	生存时间/月
1	MLL-AF4	是	是	CR	存活	28
2	MLL-AF4	否	否	未缓解	死亡	3
3	MLL-AF4	是	是	CR	存活	45
4	MLL-AF4	是	否	复发	死亡	8
5	MLL-AF4	否	是	复发	存活	24

表 5 移植组和单纯化疗组患者的临床特征

临床特征	单纯化疗组 (14 例)	移植组 (9 例)	P
年龄	56.5(29~67)	32(21~53)	0.155
男:女/例	6:8	4:5	0.637
FAB 分型/例			
B-ALL	2	3	0.283
M5	4	3	0.239
M4	2	1	0.668
M2	3	1	0.483
MDS 转化	3	1	0.483
入院时 WBC/ ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	22.2 (0.65~222)	50.2 (1.22~409.4)	0.760
骨髓原始细胞/%	72 (30~93.5)	83 (22.5~94)	0.814
正常核型:异常核型/例	7:7	3:6	0.363

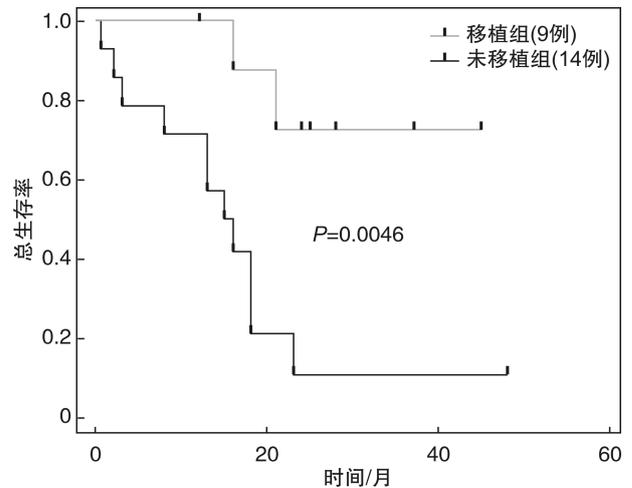


图 1 23 例 MLL 基因重排急性白血病患者生存曲线分析

### 3 讨论

MLL 基因重排在婴幼儿 ALL 和继发性 AML 中最常见,发生率高<sup>[6]</sup>。关于婴幼儿 MLL 基因重排白血病的报道也比较多。近年来,越来越多的研究表明,无论是在婴幼儿还是成人,AML 还是 ALL,伴 MLL 基因重排的急性白血病恶性程度高,常规单纯化疗难以缓解,预后较差。本研究报道了 23 例伴 MLL 基因重排的成人急性白血病患者,AML 中 M5 最多,其次为 MDS 转化的 AML, M2, M4, 其他亚型未见 MLL 基因重排。ALL 中均为 B-ALL,与既往报道基本一致。

18 例 AML 患者经 1~2 个疗程诱导化疗后,

只有 8 例达 CR, CR 率仅 44.4%, 可看出 MLL 相关白血病的不良预后。本研究中 23 例患者的生存分析结果显示, MLL 相关白血病移植组较单纯化疗组的中位生存期明显改善。虽然通常行造血干细胞移植的患者是年轻患者, 但本组资料中 2 组的年龄因素差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 因此, 我们认为是否进行造血干细胞移植是改善 MLL 相关白血病不良预后的关键因素。因病例数较少, 生存分析结果价值有限, 但仍可看出异基因造血干细胞移植对生存期的改善。这与国际上的一些观点一致<sup>[7-9]</sup>。值得注意的是, 大多数文献未对 MLL-PTD 做明确报道, 而本文 18 例 AML 中 11 例基因重排类型为 MLL-PTD, 且该 11 例患者生存期均较短, 值得进一步分析探讨。

本研究中, 23 例患者中 6 例除 MLL 基因重排外仍伴有其他基因突变, 涉及 FLT3-ITD、DMNT3A-C 端、N-RAS、RUNX1 突变。有文献报道 FLT3-ITD 及 MLL-PTD 均与 AML 患者预后不良相关, 二者的共同作用将导致 AML 患者预后更差<sup>[10]</sup>。我们发现 5 例同时有 MLL-PTD 和 FLT3-ITD 或 DMNT3A-C 端、N-RAS 突变的患者生存时间均在 20 个月以下, 这与文献报道相符。另外像 N-RAS、TET2 等异常基因与 FLT3-ITD 及 MLL 基因异常的共同存在, 增加了患者治疗的难度及对预后判断的复杂性<sup>[11]</sup>。至于这些多基因突变的预后意义有待于进一步积累病例及研究, 可能对白血病的治疗提供了一个新的治疗靶点。应用多重巢式 RT-PCR 法检测初诊急性白血病患者中的融合基因是急性白血病患者分层诊断的一个必要手段, 并为高危急性白血病的个体化及靶向治疗提供依据。另外目前已有靶向 MLL 相关基因的新型药物的基础研究的报道<sup>[12-13]</sup>, 为患者个体化治疗提供更多的医学依据。

#### 参考文献

- [1] Caroline D, Ralph T, Jurg S. Targeting multiple nodes of MLL complexes to improve leukemia therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90614-90615.
- [2] Harper DP, Aplan PD. Chromosomal Rearrangements Leading to MLL Gene Fusions: Clinical and Biological Aspects[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(24):10024-10027.
- [3] Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements [J]. *Leukemia*, 2003, 17(4):700-706.
- [4] 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 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials[J]. *Blood*, 2010, 116(3):354-365.
- [5] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. MLL 基因重排成人急性髓系白血病的特征和预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(1):9-14.
- [6] Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia[J]. *Curr Opin Hematol*, 2002, 9(4):282-287.
- [7] Burillo-Sanz S, Morales-Camacho RM, Teresa Cabalero-Velázquez, et al. MLL-rearranged acute myeloid leukemia; Influence of the genetic partner in allo-HSCT response and prognostic factor of MLL 3' region mRNA expression [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(5):436-443.
- [8] Yoshimi A, Kato K, Hosaka S, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation without irradiation or busulfan after reduced-intensity conditioning for KMT2A (MLL)-rearranged infant B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; Report of two cases [J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(4). doi: 10.1111/ptr. 12918. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28332262.
- [9] Yang H, Huang S, Zhu CY, et al. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over chemotherapy alone in the treatment of acute myeloid leukemia patients with mixed lineage leukemia (MLL) rearrangements [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2315-2323.
- [10] Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance [J]. *Blood*, 2016, 127(1):29-41.
- [11] 周葭蕤, 张弦, 赵艳丽, 等. 34 例同时伴 FLT3-ITD 突变及 MLL 基因异常的急性髓系白血病患者的临床特征及转归 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9):751-756.
- [12] Winters AC, Bernt KM. MLL-Rearranged Leukemias-An Update on Science and Clinical Approaches [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5:4.
- [13] Dafflon C, Tiedt R, Schwaller J, et al. Targeting multiple nodes of MLL complexes to improve leukemia therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90614-90615.

(收稿日期:2020-11-24)