

急性红白血病 64 例生物学特点及预后分析

费新红¹ 武淑兰¹ 赵杰¹ 杨君芳¹ 殷宇明¹ 张弦¹ 赵艳丽¹
卢岳¹ 孙媛¹ 王彤¹ 王卉¹ 童春容¹ 吴彤¹ 陆道培¹

[摘要] 目的:探讨急性红白血病的生物学特点并对预后进行评价。方法:回顾分析 2001-07—2011-07 的 64 例急性红白血病患者,针对其形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)特征及生存期进行分析。采用病例对照方法,分为原发组和骨髓增生异常综合征(MDS)转化组,针对 2 组患者化疗和异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)治疗的疗效和生存预后分析。结果:原发组缓解率为 62%(24/39),MDS 转化组缓解率为 47%(8/17),2 者间差异无统计学意义($P>0.05$)。染色体核型异常组和正常组的缓解率分别为 41%(10/24)和 69%(22/32),2 者间差异有统计学意义($P<0.01$)。MDS 转化组 17 例,化疗与移植 1 年总生存率(OS)分别为 25.0%和 88.9%,差异有统计学意义($P<0.01$)。染色体核型异常组 24 例,化疗与移植组 1 年 OS 分别为 25.0%和 85.6%,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:64 例患者中常规化疗疗效差、生存期短、预后差,Allo-HSCT 显著延长生存期,改善预后,染色体核型异常患者诊断后宜早期行 Allo-HSCT。

[关键词] 红白血病,急性;免疫表型;染色体核型;化疗;造血干细胞移植

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)08-0488-04

Biological characteristics and prognosis analysis of 64 cases of acute erythroid leukemia

FEI Xinhong WU Shulan ZHAO Jie YANG Junfang YIN Yuming
ZHANG Xian ZHAO Yanli LU Yue SUN Yuan WANG Tong
WANG Hui TONG Chunrong WU Tong LU Daopei

(Beijing Daopei Hospital, Beijing, 100049, China)

Corresponding author: WU Shulan, E-mail: shulanwu@163.com

Abstract Objective: To evaluate the prognosis and the biological characteristics of acute erythroid leukemia. **Method:** The data of 64 cases of acute erythroid leukemia which were treated in our hospital between July 2001 and July 2011 were retrospectively analyzed. The feature of morphology, immunology, cytogenetics, molecular biology (MICM) and survival time were analyzed. Case-control method was used, and all cases were divided into two groups, namely primary group and myelodysplastic syndromes (MDS) transform group. The two groups were analyzed by comparing the treatment effect of chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (Allo-HSCT), and survival prognosis. **Result:** The remission rate of primary group and MDS transform group was 62% (24/39) and 47% (8/17), respectively, and there were no statistically significant difference ($P>0.05$). The remission rate of chromosome abnormalities group and normal group was 41% (10/24) and 69% (22/32), respectively, and there was a statistically significant difference ($P<0.01$). The one year overall survival rate (OS) of chemotherapy and Allo-HSCT in MDS transform group including 17 cases was 25% and 88.9%, respectively, and there were a statistically significant difference ($P<0.01$). The one year overall survival rate (OS) of chemotherapy and Allo-HSCT in chromosome abnormalities group including 24 cases was 25% and 85.6%, respectively, and there was a statistically significant difference ($P<0.01$). **Conclusion:** In the 64 cases, chemotherapy often had poor treatment effect, short survival time and poor prognosis, meanwhile Allo-HSCT could increase survival time and improve prognosis, chromosome abnormalities patients should perform early Allo-HSCT.

Key words erythroid leukemia, acute; immunophenotype; chromosome; chemotherapy; hematopoietic stem cell transplantation

急性红白血病(AEL)是急性白血病中少见的类型,自从 1912 年由 Copelli 首先报道以来,国内外文献报道该疾病发生率为 5%左右,化疗缓解率低,大部分患者效果差。本研究分析了 64 例 AEL 患者临床及实验室特点,并对其化疗和异基因造血

干细胞移植的疗效进行了分析,希望对 AEL 的治疗和疗效有新的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2001-07—2011-07 收治的符合 FAB 诊断标准 64 例 AEL 患者,其中男 36 例,女 28 例;中位年龄为 36(5~78)岁。分为原发组 45 例和 MDS 转化组 19 例;化疗组 28 例和造血干细胞移植组 36 例。

¹北京市道培医院(北京,100049)

通信作者:武淑兰, E-mail: shulanwu@163.com

随访的中位时间为20(2~125)个月。

1.2 细胞形态学检查

骨髓及外周血片经瑞特染色分类,同时进行细胞化学染色,包括髓过氧化物酶、非特异性酯酶、糖原染色(PAS)的细胞学检查。

1.3 免疫学分型

骨髓血2 ml采用肝素抗凝。采用美国BD公司的荧光标记单克隆抗体,使用BD公司FACS-Calibur型流式细胞仪和CellQuest Pro分析软件进行数据检测和分析。有伴其他系别标志的急性白血病,按照EGIL和2008版WHO诊断标准,进行评价。

1.4 染色体核型分析

取肝素抗凝的骨髓液3~5 ml,按本室常规方法经24 h短期培养,然后收获中期分裂细胞,行CGC显带,光学显微镜下分析。核型分析方法和克隆异常定义根据《人类细胞遗传学国际命名体制(2005)》标准识别和描述。

1.5 分子生物学监测

分别于治疗前和(或)缓解期取EDTA抗凝的骨髓或外周血标本2~3 ml,采用TRIZOL(Invitrogen公司产品)试剂提取 $(1\sim2)\times10^6$ 个有核细胞总RNA,用Maxima试剂盒(Fermentas公司产品)反转录为cDNA。采用多重巢式PCR检查骨髓或外周血标本中融合基因进行筛查。

1.6 化疗方案

患者采用标准剂量HAOP(三尖杉酯碱、阿糖胞苷、长春新碱、泼尼松)、HAP、HA、MA、IA(去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷)等方案化疗,巩固治疗采用ANE(阿糖胞苷、米托蒽醌、依托泊苷)、IA、HAP,复发或难治的病例采用CAG(粒细胞集落刺激因子、阿克拉霉素、阿糖胞苷)、AAG(阿糖胞苷、阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子)、中剂量糖胞苷加米托蒽醌、FLAG(氟达拉滨、阿糖胞苷)等方案。

1.7 Allo-HSCT 治疗方法

缓解、复发或难治患者,根据供者来源不同,分别接受同胞全相合、非血缘、单倍体相合的异基因造血干细胞移植。预处理方案参照文献[1]。

1.8 疗效判定标准

疗效参照参考文献[2]判断完全缓解(CR)、未缓解(NR)、部分缓解(PR)。

1.9 统计学方法

组间生存时间比较采用 t 检验,CR率的比较采用 χ^2 检验,总生存期(OS)统计采用Kaplan-Meier生存曲线、Log-Rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征及一般检查

患者初诊以头晕、乏力、发热、皮肤淤斑为主要

症状,其中9例有皮肤黏膜出血,5例患者伴有肝脾肿大,2例淋巴结肿大。WBC平均数 $16.1(0.93\sim202)\times10^9/L$,其中大于 $50\times10^9/L$ 5例。

2.2 骨髓穿刺细胞学检查

64例患者除2例骨髓增生减低外,其余62例增生明显活跃或极度活跃。所有患者非红系原始细胞记数(NEC) $>20\%$,红系细胞记数 $>50\%$,红系各阶段比例增高,核畸形(核出芽、花瓣样)占 $4\%\sim13\%$,双核红细胞及分裂相可见,部分细胞可见类巨变,易见H-J小体。

2.3 免疫学分型

54例患者进行了免疫学监测,髓系抗原主要表达CD117、CD33、CD34、CD13、HLA-DR,部分表达CD123、CD7、CD38,红系抗原表达CD71、GlyA。

2.4 染色体特征

56例患者中28例检出异常染色体,其中7/28高度复杂染色体,11/28例患者检出+8或-7染色体,4/28例患者检出超二倍体或亚二倍体,6/28检出5号染色体异常。

2.5 分子生物学检测

30例患者进行检测,其中10例患者检出WT1基因阳性,2例患者检出EVI1基因阳性。

2.6 诱导治疗的疗效

64患者中3例原始细胞较低未行化疗,5例患者仅给予支持治疗。诱导治疗的56患者中32例达CR,总缓解率为57.1%。原发组为62%(24/39),MDS转化组缓解率为47%(8/17),2者间差异无统计学意义($P>0.05$)。同时分析了染色体核型异常组和正常组的缓解率分别为41%(10/24)和69%(22/32),2者间差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.7 M₆ 患者 Allo-HSCT 和化疗疗效比较

随访64例患者20(2~125)月。MDS转化组17例,化疗8例,移植9例(1例CR₂,2例NR),化疗组与移植组1年OS分别为25%和88.9%,差异有统计学意义($P<0.01$)。染色体核型异常组24例,化疗8例,移植16例(3例NR,3例PR),化疗与移植组1年OS分别为25%和85.6%,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.8 Allo-HSCT 患者生存预后

随访36例患者中位年龄为32(5~58)岁,移植前疾病状态为CR1 26例,CR2 1例,复发2例, NR 4例, PR 3例,患者2年OS 79.4%,3年OS 68.8%(图1),其中移植前达CR1患者3年OS为74.9%,移植后死亡8例,其中4例为复发,3例为移植后并发症,1例为脑出血。

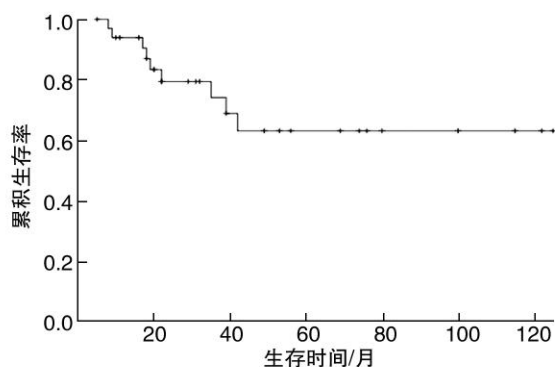


图 1 36 例 AEL 患者 Allo-HSCT 后生存曲线分析

3 讨论

AEL 是一组异质性造血系统恶性肿瘤,2008 年 WHO 对其分类进行了严格的定义,除外了治疗相关的白血病和给予促红素治疗后可能造成红系异常增生的白血病,这使 AEL 的发病率进一步的降低。我院 10 年来共收治 64 例 AEL,发病率为 3.5%,一些治疗相关的白血病排除在外。通过对患者临床资料的收集和随访,我们更明确的认识 AEL 可能是疾病发生的一个阶段,患者先表现为红系发育异常或骨髓增生异常,然后发展到 AEL,如果患者生存时间长最终发展为急性白血病^[3]。

在 AEL 诊断过程中,骨髓和免疫学分型发挥着重要作用。根据有无显著的髓(粒)系成分可分为 2 种亚型:红白血病(红/粒系型),此定义为骨髓中红系前体细胞占有核细胞 $>50\%$,原始粒细胞占非红系的 $>20\%$;纯红系白血病,不成熟的红系细胞增生占骨髓细胞 $>80\%$,无原始粒细胞。2008 年 WHO 分类中原始细胞计数成为与 MDS 和急性髓性白血病伴多系增生异常(AML-MRC)主要鉴别点^[4]。Domingo 等^[3]的研究表明,细胞化学 PAS 染色阳性是病理性红细胞生成的标志,73% 患者中都可以检测到。在我们的研究中,有 65% 患者可以检测到,而在增生性贫血的病例中 PAS 染色为阴性。免疫分型检测 AEL 患者除表达髓性原始细胞相关标记外,异常红系还表达 GlyA 抗原,部分伴有 CD71 表达。GlyA 抗原是鉴别 AEL 和其他髓性白血病的重要指标^[5],目前已在临床上广泛应用。

染色体在判断预后发挥着重要作用,文献报道 50%~80% 患者有异常核型,复杂核型常见,常见异常包括 5 号单体,或 5q-,7 号单体,或 7q-,和 +8。der(1;7)(q10;p10),t(8;16)(p11.2;p13.3)在 AEL 中也有报道。Santos 等^[6]报道染色体核型正常 AEL 患者 CR 率 61%,异常组 42%。在我们的研究中染色体核型异常组和正常组的缓解率分别为 41%(10/24)和 69%(22/32),2 者间差异有统计学意义,染色体异常的患者生存率明显低于核型

正常患者。对于染色体高危异常的患者我们建议尽快移植。

AEL 是少见的白血病,在大宗的病历中很少对其分子生物学特点进行评估。有文献报道 5 例 AEL 患者有 1 例 NPM 基因检测阳性。FLT3 表达水平在 AEL 中是较高,JAK2 在部分 AEL 中也可见^[7]。本文 64 例患者中仅有 30 例进行了基因检测,而 FLT3 未做为常规的筛选指标。仅有部分患者检出 WT1 阳性。

Killick 等^[8]报道 MDS 转化 AEL 患者化疗 CR 率低,即使骨髓移植治疗,也同样容易复发、预后差。在我们的研究中原发组缓解率高于 MDS 转化组(62% vs 47%),但 2 者间差异无统计学意义。与 Killick 不同的是我们采用 Allo-HSCT 治疗 9 例 MDS 转化 AEL 患者,2 例患者死亡,7 例患者长期生存。文献报道 AEL 患者的中位生存期为 4~14 个月,患者预后与以前的诊断以及高危的染色体核型有关,造血干细胞移植仍然是根治 AEL 的重要手段。Fouillard 等^[9]报道同胞相合 Allo-HSCT 能明显改善 AEL 患者生存率,5 年无病生存率达 60%,年龄和移植物抗宿主病是其主要的不良预后因素。在我们的研究中 36 例患者进行 Allo-HSCT,其中 12 例患者为半相同移植,9 例患者移植前未达 CR,CR1 患者 3 年生存率达 74.9%,明显高于移植前未获得缓解的患者。移植后主要的死亡原因是复发和移植后并发症。

在研究中我们发现有这样的患者,原始细胞波动在 5%~10%,但红系波动在 70%~90%。结果幼稚细胞可达到 20% 以上,诊断为 AEL, Selby 等^[10]曾经怀疑过这部分患者诊断为 AEL 是否会被过度治疗,因为 AEL 患者的生存期更短。我们的经验是这部分患者如果不伴有染色体异常,更倾向于 MDS 治疗。如果伴有染色体异常可考虑不需化疗,如有合适供者,可直接行 Allo-HSCT。在我们的研究中有 3 例患者未行化疗,直接行造血干细胞移植,移植后长期存活。

综上所述,我们认为 AEL 是一种特殊类型的急性髓性白血病,既往是否有 MDS 病史以及高危染色体是其主要的预后因素。Allo-HSCT 能显著延长患者生存期,改善预后,这部分患者如有合适供者宜早期行 Allo-HSCT。

参考文献

- [1] LU D P, DONG L J, WU T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation[J]. Blood, 2006, 107: 3065-3073.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科

微柱凝胶卡检测抗体的灵敏度 与移液次序的相关性分析

金鑫¹ 沈健¹ 施欣慰¹ 王莉雅¹

[摘要] 目的:比较和分析在使用微柱凝胶卡检测的方法中,检测抗体或交叉配血的灵敏度、试剂与血浆或红细胞移液次序的相关性。**方法:**采用戴安娜微柱凝胶卡与达亚美微柱凝胶卡,测定两类不规则抗体效价,用评分方式对凝集结果进行判断比较其灵敏度,并对交叉配血实例进行评价。**结果:**两类微柱凝胶配血卡检测抗体效价时,先加血浆或试剂的检测结果均比先加红细胞的好。而在个别报道中确实存在低频抗原由于移液顺序而未被检出。**结论:**规范微柱凝胶配血卡移液先后顺序,能更有效地解决输血反应所产生的问题。

[关键词] 微柱凝胶卡;移液次序;抗-D;抗-E;抗体效价

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)08-0491-04

The correlations of pipette order and the sensitivity of antibodies testing with micro-column card and attach a case report

JIN Xin SHEN Jian SHI Xinwei WANG Li ya

(Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, 310012, China)

Corresponding author: JZN Xin, E-mail: goodjinxin@163.com

Abstract Objective: To realize the correlations of the sensitivity of antibody testing, cross-match and different pipette order of reagents, plasma and red blood cell in the micro-column gel card. **Method:** Assay the titers of the two types of irregular antibody with Diana micro-column gel card and Dimed micro-column gel card, with the way to score for judging the sensitivity and attach a case report. **Result:** With the two types of micro-column gel card test serum antibody titer, the results of plasma or reagent first are better than the results of red blood cells first. **Conclusion:** Regulate the pipette order with micro-column gel card, it can do more effective to solve the problems that clinicians are paying more and more attention to as transfusion reactions.

Key words micro-column gel card; pipette order; anti-D; anti-E; antibody titers

输血是一种重要的临床支持治疗手段,输血安全随着血液检测技术的提高也有了进一步的要求。

提高微柱凝胶配血卡对一些不规则抗体的检测对于临床实际输血工作更为实际和实用。众所周知,使用微柱凝胶配血卡进行交叉配血时,血浆和红细胞的先后加入顺序,可能会影响细胞凝集效果,使得同一个实验灵敏度发生变化。为了选择一种正

¹ 浙江省立同德医院检验科(杭州,310012)
通信作者:金鑫, E-mail: goodjinxin@163.com

- 学出版社,1998:215—216.
- [3] DOMINGO-CLAROS A, LARRIBA I, ROZMAN M, et al. Acute erythroid neoplastic proliferations. A biological study based on 62 patients[J]. Haematologica, 2002, 87: 148—153.
- [4] HASSERJIAN R P, ZUO Z, GARCIA C, et al. Acute erythroid leukemia: a reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification[J]. Blood, 2010, 115: 1985—1992.
- [5] BENE M C, CASTOLDI G, KNAPP W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL)[J]. Leukemia, 1995, 9: 1783—1786.
- [6] SANTOS F P, FADERL S, GARCIA-MANERO G, et al. Adult acute erythroleukemia: an analysis of 91 patients treated at a single institution[J]. Leukemia, 2009, 23: 2275—2280.
- [7] KUCHENBAUER F, KERN W, SCHOCH C, et al. Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2005, 90: 1617—1625.
- [8] KILLICK S, MATUTES E, POWLES R L, et al. Acute erythroid leukemia (M6): outcome of bone marrow transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 1999, 35: 99—107.
- [9] FOUILLARD L, LABOPIN M, GORIN N C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for de novo erythroleukemia: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Blood, 2002, 100: 3135—3140.
- [10] SELBY D M, VALDEIR, SCHNITZER B, et al. Diagnostic criteria for acute erythroid leukemia[J]. Blood, 2003, 101: 2895—2896.

(收稿日期:2012-01-26)