

成人急性早幼粒细胞白血病预后相关因素分析

马荣军 朱尊民 袁晓莉 姜丽 杨世伟 杨靖 郭建民 时杰
雷平冲 张琳 商宝军 孙恺 翟亚萍 李威 张茵

【摘要】 目的 探讨CD34、CD2、CD56表达和FLT3-ITD突变在成人急性早幼粒细胞白血病(APL)中的预后价值。方法 分析2010年1月至2016年3月确诊的137例成人APL患者的免疫表型及分子学特点,探讨CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变与初诊WBC、完全缓解率、早期死亡率、复发率、总生存(OS)率及无病生存(DFS)率的关系。结果 ①137例APL患者中,伴CD34表达者占26.3%,伴CD2表达者占25.5%,伴CD56表达者占10.2%,FLT3-ITD突变率为17.5%。CD34、CD2、CD56表达和FLT3-ITD突变在高危组患者中的发生率分别为43.2%、47.7%、18.2%和27.3%;在中/低危组患者中的发生率分别为18.3%、15.1%、6.5%和12.9%,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为9.561、16.764、4.480、4.268, P 值分别为0.002、 <0.001 、0.034、0.039)。②中位随访41个月,完全缓解率为96.9%,早期死亡率为6.6%,复发率为7.3%。与阴性者比较,伴CD34或CD2表达者的复发率增加(18.8%对3.3%, $\chi^2=8.462$, $P=0.004$; 16.1%对4.3%, $\chi^2=4.382$, $P=0.028$);伴CD56表达或FLT3-ITD突变者早期死亡率增加(21.4%对4.9%, $\chi^2=5.610$, $P=0.018$; 16.7%对4.4%, $\chi^2=4.833$, $P=0.028$)。③137例患者的OS率为88.3%, DFS率为84.7%;CD34、CD56表达或FLT3-ITD突变者的OS及DFS较阴性者差(P 值均 <0.05)。结论 在成人APL患者中,CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变是一种不良预后因素。

【关键词】 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 免疫表型分型; FLT3-ITD突变; 预后

The analysis of prognosis-associated factors in adults with acute promyelocytic leukemia Ma Rongjun, Zhu Zunmin, Yuan Xiaoli, Jiang Li, Yang Shiwei, Yang Jing, Guo Jianmin, Shi Jie, Lei Pingchong, Zhang Lin, Shang Baojun, Sun Kai, Zhai Yaping, Li Wei, Zhang Yin. Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Henan University, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic value of CD34, CD2, CD56 expressions and FLT3-ITD mutation in adults with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** The immunophenotypic and molecular characteristics of 137 adult patients with APL (from January 2010 to March 2016, in Henan Provincial People's Hospital) were investigated. And the relationships between CD34, CD2, CD56 expressions, FLT3-ITD mutation and the outcomes of high WBC counts at onset, complete remission (CR) rate, early mortality, relapse rate (RR), overall survival (OS), disease free survival (DFS) were explored. **Results** ① Among the 137 patients, the positive ratios of CD34, CD2, CD56 expressions and mutation rate of FLT3-ITD were 26.3%, 25.5%, 10.2% and 17.5%, respectively. The morbidities of positive CD34, CD2, CD56 expressions and FLT3-ITD mutation in the high-risk group were 43.2%, 47.7%, 18.2% and 27.3% respectively, while those in the low-/intermediate-risk groups were 18.3%, 15.1%, 6.5% and 12.9%, respectively ($P<0.05$). ② At a median follow-up of 41 months, the total CR rate of the 137 adults APL patients was 96.9%, early mortality 6.6% and relapse rate 7.3% respectively. And RR of positive CD34 or CD2 expression patients was higher than negative CD34/CD2 expression ones (18.8% vs 3.3%, $\chi^2=8.462$, $P=0.004$; 16.1% vs 4.3%, $\chi^2=4.382$, $P=0.028$, respectively). In addition, the early mortality of patients with positive CD56 expression or FLT3-ITD mutation was extremely higher than in negative

ones (21.4% vs 4.9%, $\chi^2=5.610$, $P=0.018$; 16.7% vs 4.4%, $\chi^2=4.833$, $P=0.028$, respectively). ③The whole OS and DFS were 88.3% and 84.7%, respectively. Wherein, OS and DFS in patients with CD34⁺, CD56⁺ or FLT3-ITD mutation were worse ($P<0.05$). **Conclusions** Positive CD34, CD2, CD56 expression and FLT3-ITD mutation were latent poor prognostic factors in adults with APL.

【Key words】 Leukemia, promyelocyte, acute; Immunophenotyping; FLT3-ITD mutation; Prognosis

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血病(AML)的一种特殊亚型,占AML的5%~8%^[1-2],其特点是骨髓中异常早幼粒细胞增生,染色体有t(15;17)(q22;q12),形成PML-RAR α 融合基因,易伴出凝血功能异常及DIC。虽然APL患者5年的无病生存(DFS)率达76%~88%^[3-6],但仍有5%~10%的患者早期死亡及13%~22%的患者复发^[4,6-7],如何降低APL的早期死亡率及复发率是目前探讨的热点。为此,我们分析了6年来我院确诊的APL患者的免疫表型及分子学特征,探讨其与预后的关系。

病例与方法

1. 病例:2010年1月至2016年3月我院共确诊成人APL患者137例,男74例,女63例,中位年龄38(18~72)岁。发病时WBC $>10\times 10^9/L$ 44例,WBC $\leq 10\times 10^9/L$ 93例。所有患者均符合WHO(2008)MICM分型诊断标准,危险度分层标准参考文献[8]。

2. 细胞免疫表型及分子生物学检查方法:细胞免疫表型检查所用抗体包括CD2、cCD3、CD7、CD10、CD11b、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD33、CD34、CD56、CD123、CD117、MPO、HLA-DR等,采用美国BD公司生产的BD FACSCalibur流式细胞仪进行检测,膜抗表达率 $\geq 20\%$ 定义为阳性,胞质抗体表达率 $\geq 10\%$ 定义为阳性;所有患者均应用荧光定量PCR技术检测PML-RAR α 等基因转录;用PCR方法扩增目标基因FLT3-ITD的第14、15外显子,扩增产物用第一代DNA测序法测序,筛选突变。

3. 治疗方案:所有患者采用全反式维甲酸(ATRA)+三氧化二砷(ATO)+蒽环类药物的三药诱导方案或ATRA+ATO双药诱导方案;诱导缓解后给予蒽环类药物治疗4个疗程,期间交替ATRA或ATO方案;常规预防中枢神经系统白血病(CNSL)。

4. 疗效评价:参考文献[9]进行评价,早期死亡定义为自确诊至诱导治疗结束前任何原因引起的死亡事件。

5. 随访:随访截止于2016年5月31日,中位随访时间41(3~74)个月。

6. 统计学处理:应用SPSS17.0软件进行统计学分析,符合正态分布的两组间均数比较采用 t 检验,非正态分布采用秩和检验,两组间率的比较采用卡方检验或Fisher确切概率检验,总生存(OS)、DFS采用Kaplan-Meier法分析并进行Breslow(B)检验,全部统计方法均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变与危险度分组的关系:137例APL患者中,伴有CD34表达者36例(26.3%),伴CD2表达者35例(25.5%),伴CD56表达者14例(10.2%),伴有FLT3-ITD突变者24例(17.5%)。CD34⁺、CD2⁺、CD56⁺及FLT3-ITD突变在高危组的比例显著高于中/低危组,详见表1。

表1 CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变与危险度分层的关系[例(%)]

| 组别 | 例数 | CD34阳性 | CD2阳性 | CD56阳性 | FLT3-ITD突变 |
|------------|----|----------|----------|---------|------------|
| 高危组 | 44 | 19(43.2) | 21(47.7) | 8(18.2) | 12(27.3) |
| 中/低危组 | 93 | 17(18.3) | 14(15.1) | 6(6.5) | 12(12.9) |
| χ^2 值 | | 9.561 | 16.764 | 4.480 | 4.268 |
| P 值 | | 0.002 | <0.001 | 0.034 | 0.039 |

2. CD34、CD2、CD56免疫表型及FLT3-ITD基因突变与完全缓解(CR)率、早期死亡率、复发率的关系:137例APL患者,早期死亡9例(6.6%),完成诱导治疗的128例患者中CR 124例,CR率为96.9%,复发率为7.3%。伴CD34或CD2表达者的复发率明显高于表达阴性者(18.8%对3.3%, $\chi^2=8.462$, $P=0.004$;16.1%对4.3%, $\chi^2=4.382$, $P=0.028$);伴CD56表达者的早期死亡率明显高于CD56表达阴性者(21.4%对4.9%, $\chi^2=5.610$, $P=0.018$)(表2)。

另外,我们观察到有52.8%的CD34表达者伴CD2表达;CD2表达者中也有54.3%的患者伴CD34

表达;50%以上的CD34⁺CD2⁺者为高危患者,且复发率较高(表3)。

FLT3-ITD突变患者,往往还伴有CD34和CD2的高表达,且具有较高的早期死亡率;FLT3-ITD突变患者的复发率虽然也高于无突变者,但差异无统计学意义(表4)。

3. CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变与OS率及DFS率的关系:随访至2016年5月31日,137例患者的OS率为88.3%,DFS率为84.7%。CD34⁺、CD56⁺及FLT3-ITD突变者的OS率分别为77.8%、71.4%、70.8%,而CD34⁻、CD56⁻及无FLT3-ITD突变者分别为92.1%、90.2%、92.0%,差异有统计学意义(χ^2 值分别为3.910、5.903、9.272,*P*值分别为0.048、0.015、0.002);CD34⁺、CD56⁺及FLT3-ITD突变者的DFS率分别为72.2%、71.4%、70.8%,而CD34⁻、CD56⁻及无FLT3-ITD突变者分别为89.1%、86.2%、87.6%,差异有统计学意义(χ^2 值分别为4.659、3.848、5.566,*P*值分别为0.031、0.050、0.018);但CD2⁺患者与CD2⁻患者的OS率分别为82.9%和90.2%($\chi^2=1.312, P=0.252$),DFS率分别为77.1%和87.3%($\chi^2=1.643, P=0.200$),差异均无统计学意义。

讨 论

由于ATRA和ATO的应用,APL的疗效已经得到了很大提高,是目前治愈率最高的白血病类型,但仍有5%~10%的早期死亡率及13%~22%的复

发率^[4,6-7],如何降低早期死亡率及复发率是目前APL研究热点。我们在临床工作中发现,部分成人APL患者除了表达典型的CD13、CD33、CD117和MPO外,还常伴有CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变,且这些患者往往预后不佳。

CD34是造血干/祖细胞的特征性标志,常在急性淋巴细胞白血病、AML-M₁、AML-M₂、AML-M₄中高表达,而典型的APL不表达或弱表达CD34。我们的研究中有26.3%的APL患者表达CD34,CD34表达者往往伴有高WBC及高复发率,OS及DFS也劣于CD34阴性者,但CR率及早期死亡率两者相似,与国外报道一致^[10-11]。我们还发现,CD34表达者中有一半的患者表达CD2,而CD34⁺CD2⁺者中有50%以上为高危组患者,且复发率较高,国外也有报道称CD34⁺CD2⁺患者颗粒变异型(M3v)的比例高于CD34⁻CD2⁻者^[10-12],这些可能说明CD34⁺CD2⁺APL来源于更原始细胞的恶变。

CD2是T淋巴细胞上分布的一种绵羊红细胞受体,与T淋巴细胞的活性和增殖有关,一部分AML

表3 CD34⁺CD2⁺与CD34⁻CD2⁻患者预后的比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 高危 | 完全缓解 ^a | 早期死亡 | 复发 |
|------------------------------------|----|----------|-------------------|---------|---------|
| CD34 ⁺ CD2 ⁺ | 19 | 10(52.6) | 16(94.1) | 2(10.5) | 3(18.8) |
| CD34 ⁻ CD2 ⁻ | 85 | 16(18.8) | 77(97.5) | 6(7.1) | 1(1.3) |
| 统计量 | | 9.466 | 0.519 | 0.263 | 9.802 |
| <i>P</i> 值 | | 0.002 | 0.471 | 0.608 | 0.002 |

注:^a统计时去除早期死亡患者

表2 CD34、CD2、CD56免疫表型与完全缓解率、早期死亡率、复发率的关系

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | | 早期死亡 | | 复发 | |
|------|-----|------|------------|------|------------|------|------------|
| | | 率(%) | <i>P</i> 值 | 率(%) | <i>P</i> 值 | 率(%) | <i>P</i> 值 |
| CD34 | | | 0.281 | | 0.775 | | 0.004 |
| 阳性 | 36 | 94.1 | | 5.6 | | 18.8 | |
| 阴性 | 101 | 97.9 | | 6.9 | | 3.3 | |
| CD2 | | | 1.000 | | 0.580 | | 0.028 |
| 阳性 | 35 | 96.9 | | 8.6 | | 16.1 | |
| 阴性 | 102 | 96.9 | | 5.9 | | 4.3 | |
| CD56 | | | 0.234 | | 0.018 | | 0.727 |
| 阳性 | 14 | 90.9 | | 21.4 | | 10.0 | |
| 阴性 | 123 | 97.4 | | 4.9 | | 7.0 | |

表4 FLT3-ITD突变组与无突变组免疫表型及预后的比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | CD34表达 | CD2表达 | 完全缓解 ^a | 早期死亡 | 复发 |
|------------|-----|----------|----------|-------------------|---------|---------|
| 突变组 | 24 | 11(45.8) | 12(50.0) | 18(90.0) | 4(16.7) | 3(16.7) |
| 无突变组 | 113 | 25(22.1) | 23(20.4) | 106(98.1) | 5(4.4) | 6(5.7) |
| 统计量 | | 5.744 | 9.147 | 3.701 | 4.833 | 2.769 |
| <i>P</i> 值 | | 0.017 | 0.002 | 0.054 | 0.028 | 0.096 |

注:^a排除早期死亡患者

也可以表达CD2,以APL最为常见。我们的研究结果显示,CD2表达率为25.5%,其表达者也往往伴有高WBC及高复发率,但CR率、早期死亡率、OS及DFS与CD2阴性者没有明显区别,与文献[13]结果类似。

CD56是一种神经黏附分子,也是NK细胞的相关抗原,主要表达在NK细胞上,正常情况下CD56并不表达于骨髓造血细胞,尤其是粒系表面。我们的研究结果显示成人APL患者CD56的表达率为10.2%,且CD56表达者常伴有高WBC及较高的早期死亡率,OS及DFS也较CD56阴性者偏低,与多数报道一致^[14-16]。虽然在我们的研究中CD56表达者的缓解率及复发率与阴性者没有区别,但日本Ono等^[15]报道,CD56表达者的累积复发率高达53.8%,明显高于CD56阴性者(28.9%)。

FLT3-ITD基因突变是AML公认的预后不良因素。FLT3-ITD基因突变在APL患者中的发生率为12%~38%^[10,17],其在APL中的预后价值尚有争议,多数报道显示FLT3-ITD突变是APL预后不良的因素之一^[18-20]。Lucena-Araujo等^[19]的研究表明,FLT3-ITD突变者具有高WBC及较高的早期死亡率,OS和DFS也低于非突变者。我们的研究结果显示FLT3-ITD基因突变在APL患者中的发生率为17.5%,FLT3-ITD突变者的WBC、早期死亡率偏高,且FLT3-ITD突变者往往还伴有CD34和CD2的高表达,OS及DFS也较无突变者差,是APL预后的不良因素之一。

综上所述,CD34、CD2、CD56表达或FLT3-ITD突变的成人APL患者多表现为高WBC;伴有CD34或CD2表达者复发率偏高,伴CD56表达或FLT3-ITD突变者早期死亡率偏高;伴CD34、CD56表达或FLT3-ITD突变者,OS及DFS率偏低。CD34、CD2、CD56表达及FLT3-ITD突变是APL预后不良的因素之一。

参考文献

- [1] 张之南,郝玉书. 血液病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2013:731-748.
- [2] Shigeto S, Matsuda K, Yamaguchi A, et al. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukemia with the PML-RARA fusion gene using a combination of droplet-reverse transcription-polymerase chain reaction and instant-quality fluorescence in situ hybridization [J]. Clin Chim Acta, 2016, 453: 38-41. DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.001.
- [3] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable [J]. Blood, 2008, 111 (5):2505-2515. DOI: 10.1182/blood-2007-07-102798.
- [4] 裴仁治,斯婷,陆滢,等. 高危急性早幼粒细胞白血病临床特征及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):360-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.002.
- [5] 袁晓莉,朱尊民,张茵,等. 不同方案诱导治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(7):478-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.07.012.
- [6] Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience [J]. Blood, 2010, 115(9):1690-1696. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233387.
- [7] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid [J]. Blood, 2011, 118(5):1248-1254. DOI: 10.1182/blood-2011-04-346437.
- [8] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 475-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.024.
- [9] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007:131-134.
- [10] Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients [J]. Ann Hematol, 2016, 95(5):673-680. DOI: 10.1007/s00277-016-2622-1.
- [11] Lee JJ, Cho D, Chung IJ, et al. CD34 expression is associated with poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Am J Hematol, 2003, 73 (3):149-153. DOI: 10.1002/ajh.10337.
- [12] Albano F, Mestice A, Pannunzio A, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes [J]. Haematologica, 2006, 91(3):311-316.
- [13] Xu F, Yin CX, Wang CL, et al. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis [J]. Dis Markers, 2014, 2014:421906. DOI: 10.1155/2014/421906.
- [14] Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens [J]. Blood, 2011, 117(6):1799-1805. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277434.
- [15] Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts [J]. Cancer Sci, 2014, 105(1):97-104. DOI: 10.1111/cas.12319.
- [16] Xu S, Li X, Zhang J, et al. Prognostic value of CD56 in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141 (10):1859-1870. DOI: 10.1007/s00432-015-1977-3.
- [17] Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review [J]. Leuk Res, 2010, 34 (7):831-836. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.01.001.
- [18] 薛梦星,仇惠英,冯宇峰,等. FLT3基因突变与急性早幼粒细胞白血病的关系及临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29

(11):757-761. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.11.010.
 [19] Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (12):2001- 2010. DOI: 10.1007/s00277-014-2142-9.

[20] Kutny MA, Moser BK, Laumann K, et al. FLT3 mutation status is a predictor of early death in pediatric acute promyelocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(4):662-667. DOI: 10.1002/pbc.24122.

(收稿日期:2016-09-22)

(本文编辑:王叶青)

·病例报告·

急性髓系白血病伴嗜酸粒细胞增多和PDGFRβ突变一例

郭晓 李素欣

Acute myeloid leukemia with increased eosinophils and PDGFRβ mutation in one case Guo Xiao, Li Suxin

Corresponding author: Guo Xiao, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050082, China. Email: g3020025@sina.com

患者,男性,55岁。主因乏力6个月余,逐渐加重伴发热5 d就诊。入院查体:体温38.5℃,CT示巨脾(长径19.0 cm,厚6.2 cm)。血常规:WBC 2.3×10⁹/L,HGB 74 g/L,PLT 36×10⁹/L,中性粒细胞占0.58,淋巴细胞占0.23,嗜酸粒细胞占0.16,嗜碱粒细胞占0.03。骨髓象:有核细胞增生明显活跃,原始粒细胞占0.305,嗜酸粒细胞占0.235,嗜碱粒细胞易见,占0.020,全片巨核细胞189个,分类25个,其中颗粒巨核细胞3个,成熟无血小板形成巨核细胞17个,裸核巨核细胞2个,小巨核细胞3个,血小板少见。骨髓细胞免疫分型:异常髓系细胞占有核细胞34.5%,表达CD117、CD34、CD38、HLA-DR、MPO,部分表达CD11b、CD13、CD33,不表达CD19、CD20、CD22、CD5、CD7、CD3。骨髓活检:增生极度活跃,易见原始早期细胞,粒系各阶段细胞均可见,中幼以上阶段细胞较多,易见嗜酸粒细胞,巨核细胞数量较多,可见小巨核细胞,纤维组织增生,银染色(++++)。染色体核型:46,XY[20]。BCR-ABL、JAK2 V617F、MPL、CALR阴性。诊断为急性髓系白血病(AML)[骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)相关性?]伴嗜酸粒细胞增多。给予IA(阿糖胞苷100 mg第1~8天,200 mg第9~11天;去甲氧柔红霉素20 mg第9~10天,10 mg第11天)方案化疗,化疗后骨髓原始细胞下降至0.145。继续给予地西他滨+CAG(地西他滨40 mg第1~5天;阿糖胞苷30 mg,每12 h 1次,第5~11天;

阿克拉霉素20 mg,第5~8天;G-CSF 300 μg/d)方案化疗,化疗后复查骨髓象:增生减低,原始粒细胞占0.020。此后患者血细胞三系减少(WBC<1.0×10⁹/L,HGB<50 g/L,PLT<10×10⁹/L)长时间不能恢复,期间反复感染发热,予抗感染及对症支持治疗。停化疗2个月后复查骨髓象示:增生仍减低,原始粒细胞占0.185,嗜酸粒细胞占0.195;未见红系有核细胞;淋巴细胞比例正常,全片共见巨核细胞103个,分类25个,其中成熟无血小板形成巨核细胞17个,裸核巨核细胞4个,小巨核细胞4个,血小板单个散在分布,少见。复查染色体核型:46,XY,i(17)(q10)[12]/46,XY[8],可见克隆性异常i(17)(q10)。进一步进行血液病基因筛查测序检测,结果:①与疾病密切相关的热点突变:SRSF2突变率49.62%,CBL突变率57.79%,SETBP1突变率33.03%。②与疾病可能相关的突变:PDGFRβ突变率51.90%,突变位置:Exon7,核苷酸改变:cC1108T。③其他:u2AF2突变率30%(属于剪接子基因突变,主要见于MDS及部分AML)。临床基因扩增结果:TEL-PDGFRβ、FIP1L1-PDFGRα、ETV6-PDGFRα、BCR-ABL、JAK2、CARL、MPL均阴性。更正诊断为AML伴嗜酸粒细胞增多和PDGFRβ突变。给予伊马替尼400 mg/d,1周后PLT升至26×10⁹/L,脱离血小板输注,输血时间延长。4周后脱离输血,复查血常规:WBC4.3×10⁹/L、HGB 83 g/L、PLT 86×10⁹/L。骨髓象:增生明显活跃,原始细胞占0.095。继续口服伊马替尼,加用地西他滨40 mg/d,第1~5天。复查骨髓象:有核细胞增生明显活跃,原始粒细胞占0.015,粒、红、淋巴细胞比例及形态未见异常,巨核细胞77个,分类25个,其中颗粒巨核细胞16个,产板巨核细胞7个,裸核巨核细胞1个,小巨核细胞1个,血小板散在分布。骨髓达到完全缓解。目前患者一般情况好,复查CT示:脾长径16.0 cm,厚4.5 cm。血常规:WBC 4.3×10⁹/L,HGB 104 g/L,PLT 82×10⁹/L,白细胞分类未见异常。继续口服伊马替尼,应用地西他滨定期巩固治疗,并积极寻找供者。

(收稿日期:2016-11-17)

(本文编辑:王叶青)