·经验交流·

酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓性白血病继发Ph阴性+8染色体异常骨髓增生异常综合征一例报告并文献复习

刘云[1,2] 张圆圆[1] 韩伟[1] 张晓辉[1] 黄晓军[1] 许兰平[1]

[1]北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044;[2]山东省潍坊市人民医院血液内科 261041

通信作者:许兰平,Email:lpxu_0415@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81670167)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.017

Myelodysplastic syndrome with Philadelphia negative +8 clonal chromosomal abnormalities after tyrosine kinase inhibitors therapy for chronic myeloid leukemia: a case report and literature

Liu Yun, Zhang Yuanyuan, Han Wei, Zhang Xiaohui, Huang Xiaojun, Xu Lanping

[1]Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China;

[2]Department of Hematology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China

Corresponding author: Xu Lanping, Email: lpxu_0415@sina.com

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗慢性髓性白血病(CML)继发Ph阴性克隆性染色体异常(CCA/Ph$^-$)骨髓增生异常综合征(MDS)临床罕见(0.1%~0.4%),且多为-7或复杂染色体异常。我们观察到1例伊马替尼耐药的CML慢性期(CP)患者经尼洛替尼治疗后达分子生物学反应(MMR)时出现+8 CCA/Ph$^-$,伴全血细胞减少,骨髓原始细胞比例升高,免疫分型示骨髓细胞表型异常,确诊为MDS,后迅速进展为急性髓系白血病(AML),最终经单倍体异基因造血干细胞移植(Haplo-HSCT)治愈。现报道如下并进行文献复习。

病例资料

患者,男,50岁,因"发热伴左上腹痛1周"于2011年7月入院。体格检查:体温38.3 ℃,脾脏肋缘下2 cm,心肺未见异常。血常规:WBC 140×10^9/L,HGB 141 g/L,PLT 355×10^9/L,原始细胞占0.02,嗜碱性粒细胞占0.06。骨髓象:增生明显活跃,原始粒细胞占0.030,见嗜酸、嗜碱性粒细胞。骨髓染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[18]。BCR-ABL(P210)阳性,外周血BCR-ABL国际标准化水平(BCR-ABL^{IS})25.5%。诊断:CML-CP。予伊马替尼400 mg每日1次治疗。2011年10月复查血常规、骨髓象正常;骨髓染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[7]/46,XY[13];BCR-ABL^{IS} 13.1%。2012年1月骨髓染色体核型:46,XY[20];BCR-ABL^{IS} 8.5%。2013年4月骨髓染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[2]/46,XY[18];BCR-ABL^{IS} 5%。激酶区突变分析未见异常。换用尼洛替尼(瑞士诺华公司产品,商品名达希纳)400 mg每12 h 1次治疗。2016年9月28日因乏力查血常规:WBC 1.58×10^9/L,HGB 71 g/L,PLT 26×10^9/L,原始细胞占0.02。骨髓象:增生严重减低,原始粒细胞占0.080。骨髓染色体核型:47,XY,+8[4]/46,XY[18];BCR-ABL^{IS} 0.06%。FISH分析200个间期细胞未见BCR-ABL融合信号。激酶区突变分析未见异常。免疫分型髓细胞占50.27%,CD10$^+$成熟粒细胞比例减低,CD13$^-$CD11b$^-$CD10$^-$细胞比例增高,CD11b、CD13表达减弱,表型异常;CD34$^+$CD117$^+$幼稚髓细胞占0.37%,比例不高。继续尼洛替尼治疗。2016年10月25日复查血常规:WBC 1.89×10^9/L,HGB 45 g/L,PLT 21×10^9/L,原始细胞占0.02。骨髓象:增生严重减低,原始粒细胞占0.10。骨髓染色体核型:47,XY, +8[1]/46,XY[20]。BCR-ABL^{IS} 0.045%。FISH及激酶区突变分析同前。患者血红蛋白较前下降,换用达沙替尼100 mg每日1次并输血制品支持治疗。2017年4月17复查血常规:WBC 1.37×10^9/L,HGB 72 g/L,PLT 27×10^9/L。骨髓象:增生活跃,原始粒细胞占0.220,可见Auers小体。骨髓染色体核型:46,XY,+8,-22[1]/46,XY[19]。BCR-ABL^{IS} 0.004%。FISH分析同前。免疫分型髓细胞占86.39%,CD10$^-$CD13^{dim}CD11b$^-$CD123$^+$HLA-DR^{dim}CD64$^+$幼稚粒细胞占髓细胞的50%,部分细胞表达CD117,表型异常;CD34$^+$CD117$^+$幼稚髓细胞占0.24%,比例不高。患者与其子HLA3/6相合,行子供父Haplo-HSCT,分别于移植后1、3、6、12个月检测BCR-ABL^{IS}为0,骨髓FISH分析未见BCR-ABL融合信号及+8染色体。移植后未再服用TKI,目前一般情况良好,规律随访中。

讨论及文献复习

CML是骨髓造血干细胞的恶性克隆增殖性肿瘤,95%以上的CML患者存在特征性的t(9;22)(q34;q11)形成的Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因[1-2]。TKI通过靶向BCR-ABL融合基因,成为治疗CML最有效的药物。伊马替尼使

初诊CML患者的10年生存率达85%～90%[3]。尼洛替尼、达沙替尼等治疗CML能够获得更快、更深的分子学反应，但对BCR-ABL激酶区T315I突变者无效[4-5]。本例CML-CP患者在伊马替尼治疗1年9个月丧失完全细胞遗传学反应(CCyR)，检测激酶区未见突变后换用尼洛替尼治疗，迅速获得最佳反应[6]，与文献报道相同[4]。

TKI治疗CML患者在获得CCyR期间CCA/Ph$^-$的发生率为2%～17%[7-14]，以-Y(43%)及+8(12%)、-7(8%)染色体异常最常见[14]，老年多于年轻患者，多短暂出现，也可以长期存在[15]。60%的CCA/Ph$^-$发生于TKI应用1年以内，47%的CCA/Ph$^-$为单独出现，79%的CCA/Ph$^-$仅见1～10个中期分裂象[14]。CML治疗过程中出现CCA/Ph$^+$是疾病进展的标志[16-17]。而CCA/Ph$^-$在CML病情进展中的意义尚不明确。大多数的研究认为CCA/Ph$^-$(除外-7)并不影响TKI的治疗效果[7-13,18-20]。2004年，Alimena等[21]报道了第1例伊马替尼治疗CML出现+8染色体异常的CCA/Ph$^-$ MDS患者，该病例没有详细描述进展为MDS时的相关特征，继续伊马替尼治疗，随访27个月疾病进展缓慢。目前尚未见尼洛替尼治疗伊马替尼耐药的CML患者发生+8 CCA/Ph$^-$ MDS并迅速进展为AML的报道。

Kovitz等[22]报道伊马替尼治疗1 701例CML患者，3例出现CCA/Ph$^-$ MDS或AML，发生率约为0.1%，且均为-7或者复杂染色体异常，接受异基因造血干细胞移植的1例患者存活，另2例患者死亡。Deininger等[11]报道伊马替尼治疗515例CML患者，2例出现CCA/Ph$^-$ MDS，发生率约为0.4%，1例为-7。该报道总结了2007年前文献发表的出现CCA/Ph$^-$ MDS或AML的17例CML患者，其中8例为-7染色体异常。目前已有多篇文献报道-7 CCA/Ph$^-$的出现预示疾病可能向MDS或AML进展[18-20]。推荐出现-7 CCA/Ph$^-$ CML患者行更加积极的治疗策略，如异基因造血干细胞移植。

Issa等[14]报道TKI治疗598例CML患者，出现非-Y CCA/Ph$^-$与不良预后相关，其中-7预后最差(4例出现-7的患者中，2例发生MDS)；仅出现+8 CCA/Ph$^-$则不影响预后；但多因素分析表明，开始TKI治疗的3个月BCR-ABL>10%是最强的不良预后因素。另外年龄和骨髓原始细胞比例与不良预后相关[14]。我们报道的此例患者50岁，经伊马替尼治疗3个月时BCR-ABL^{IS} 13.1%，出现+8 CCA/Ph$^-$时骨髓原始细胞比例为0.080，之后病情迅速进展，与Issa等的报道相似。

TKI治疗CML患者出现全血细胞减少很常见，原因可能是伊马替尼直接抑制正常造血，或者疾病本身克隆性造血减少而正常造血功能还未恢复。本例CML患者在伊马替尼治疗1年9个月丧失CCyR，更换为尼洛替尼治疗3年5个月时出现+8 CCA/Ph$^-$，伴全血细胞减少，骨髓原始细胞比例升高，免疫分型示骨髓细胞表型异常，此时检测BCR-ABL^{IS} 0.06%，达主要分子学反应(MMR)，FISH分析200个间期细胞未见BCR-ABL融合信号，故确诊为MDS，而非CML加速期或急变期。该患者迅速进展为AML，而此时BCR-ABL^{IS}0.004%，更加支持前述MDS的诊断。提示本例全血细胞减少的原因是患者体内CCA/Ph$^-$存在造血功能缺陷。

目前尚不清楚CML治疗过程中出现CCA/Ph$^-$的原因，可能的原因有：①导致CML产生的多次打击学说[23]，造血干细胞本身存在CCA/Ph$^-$，获得CCA/Ph$^+$之后产生CML，伊马替尼治疗后，Ph$^+$细胞增殖受抑，Ph$^-$细胞核型异常表现出来。有研究发现静止的CML干细胞不依赖于BCR-ABL生存，且酪氨酸激酶抑制剂治疗无效[24-25]。②CML基因组本身存在不稳定性，易被刺激损伤[26]。③伊马替尼可能诱导正常的Ph$^-$细胞发生染色体畸变。TKI持续的酪氨酸激酶抑制作用可能会导致基因组的损伤[27]。

本文报道1例TKI治疗的CML患者获得MMR时出现CCA/Ph$^-$ MDS继而进展为AML，经Haplo-HSCT治愈。TKI治疗CML患者出现CCA/Ph$^-$ MDS或AML罕见，但增加CML治疗难度，临床中应注意与TKI抑制正常造血不良反应的区分。CML治疗的TKI时代，在强调MMR同时，定期的细胞遗传学检测仍不可替代，尤其是难以解释的血细胞减少的患者应当及时行细胞遗传学检测，甚至二代测序，早期发现非CML相关的异常克隆性造血，指导进一步的治疗策略。

参考文献

[1] Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al. Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia[J]. Nature, 1983, 306(5940):277-280.

[2] Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(6):441-453. DOI: 10.1038/nrc2147.

[3] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV[J]. Leukemia, 2015, 29(5):1123-1132. DOI: 10.1038/leu.2015.36.

[4] Giles FJ, le CPD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study[J]. Leukemia, 2013, 27(1):107-112. DOI: 10.1038/leu.2012.181.

[5] Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034[J]. Am J Hematol, 2016, 91(9):869-874. DOI: 10.1002/ajh.24423.

[6] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8):633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.

[7] Bumm T, Müller C, Al-Ali HK, et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority[J]. Blood, 2003, 101(5):1941-

1949. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2053.

[8] Feldman E, Najfeld V, Schuster M, et al. The emergence of Ph-, trisomy - 8 + cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate[J]. Exp Hematol, 2003, 31(8): 702-707.

[9] Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome- positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase[J]. Cancer, 2003, 98(9):1905-1911. DOI: 10.1002/cncr.11729.

[10] Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia- positive chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2004, 18(8):1340-1346. DOI: 10.1038/sj.leu.2403399.

[11] Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells [J]. Cancer, 2007, 110 (7):1509- 1519. DOI: 10.1002/cncr.22936.

[12] Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. Blood, 2007, 110(8):2991-2995. DOI: 10.1182/blood-2007-01-070045.

[13] Wang H, Jin J, Wang Y, et al. Clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia- negative cells in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib used in first-line therapy[J]. Ann Hematol, 2013, 92(12):1625-1632. DOI: 10.1007/s00277-013-1816-z.

[14] Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment[J]. Blood, 2017, 130 (19):2084-2091. DOI: 10.1182/blood-2017-07-792143.

[15] 赵慧芳, 张奘莉, 胡杰英, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗期间Ph－细胞出现克隆性染色体异常对慢性髓性白血病患者预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 209-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.009

[16] Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy[J]. Blood, 2003, 101(10):3794-3800. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2790.

[17] Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Cancer, 2010, 116(11):2673-2681. DOI: 10.1002/cncr.25015.

[18] Karimata K, Masuko M, Ushiki T, et al. Myelodysplastic syndrome with Ph negative monosomy 7 chromosome following transient bone marrow dysplasia during imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. Intern Med, 2011, 50(5):481-485.

[19] Navarro JT, Feliu E, Grau J, et al. Monosomy 7 with severe myelodysplasia developing during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: two cases with a different outcome[J]. Am J Hematol, 2007, 82(9):849-851. DOI: 10.1002/ajh.20859.

[20] Zeidan A, Kakati S, Anderson B, et al. Monosomy 7 in t(9;22)-negative cells during nilotinib therapy in an imatinib- resistant chronic myeloid leukemia case[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2007, 176 (2): 169- 171. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.12.011.

[21] Alimena G, Breccia M, Mancini M, et al. Clonal evolution in Philadelphia chromosome negative cells following successful treatment with Imatinib of a CML patient: clinical and biological features of a myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2004, 18(2):361-362. DOI: 10.1038/sj.leu.2403210.

[22] Kovitz C, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2006, 108(8):2811-2813. DOI: 10.1182/blood-2006-04-017400.

[23] Fialkow PJ, Martin PJ, Najfeld V, et al. Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 1981, 58(1):158-163.

[24] Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity[J]. J Clin Invest, 2011, 121(1): 396-409. DOI: 10.1172/JCI35721.

[25] Hamilton A, Helgason GV, Schemionek M, et al. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr- Abl kinase activity for their survival[J]. Blood, 2012, 119(6):1501-1510. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326843.

[26] Chakraborty S, Stark JM, Sun CL, et al. Chronic myelogenous leukemia stem and progenitor cells demonstrate chromosomal instability related to repeated breakage- fusion- bridge cycles mediated by increased nonhomologous end joining[J]. Blood, 2012, 119 (26):6187- 6197. DOI: 10.1182/blood- 2011- 05-352252.

[27] Fabarius A, Giehl M, Frank O, et al. Induction of centrosome and chromosome aberrations by imatinib in vitro[J]. Leukemia, 2005, 19(9):1573-1578. DOI: 10.1038/sj.leu.2403861.

（收稿日期：2018-11-14）

（本文编辑：王叶青）