

伴 stat5b-RAR α 阳性的急性早幼粒细胞白血病一例报告 并文献复习

刘利蓉 陈苏宁 谭俊峰 施鹏飞 陈况 高大泉
黄细莲 谢亚萍 徐颖 杨帆 钱申贤

Acute promyelocytic leukemia with stat5b- RAR α fusion gene: a case report and literatures review Liu Lirong, Chen Suning, Tan Junfeng, Shi Pengfei, Chen Kuang, Gao Daquan, Huang Xilian, Xie Yaping, Xu Ying, Yang Fan, Qian Shenxian

Corresponding author: Qian Shenxian, Department of Hematology, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China. Email: sxqian@hotmail.com

95%以上的急性早幼粒细胞白血病(APL)患者可检出PML-RAR α 融合基因,少数患者为其他异常基因^[1]。目前已发现7种PML-RAR α 融合基因变异型,RAR α 的伴侣基因包括PLZF、NPM1、NUMA1、stat5b、PRKAR1A、FIP1L1及BCOR^[2]。其中stat5b-RAR α 少见,目前国内外仅报道8例。我们收治1例stat5b-RAR α 阳性的APL患者,报告如下并进行文献复习。

病例资料

患者,男,49岁,因“反复口腔出血20余天,伴发热15 d”于2013年10月14日入院。血常规:WBC 19.7 $\times 10^9$ /L,中性粒细胞占0.100,HGB 74 g/L,PLT 24 $\times 10^9$ /L,幼稚细胞占0.800;凝血功能:纤维蛋白原1.37 g/L,D-二聚体6 000 μ g/L;骨髓象:粒系增生活跃,早幼粒细胞占非有核红细胞0.800,过氧化物酶染色阳性,氯化醋酸AS-D萘酚酯酶染色阳性;骨髓细胞免疫分型:在CD45/SCC点图上设门分析,原始向髓系延伸的分布区域可见异常细胞群体,约占核细胞的93.5%,表达HLA-DR、CD9、CD13、CD15、CD33、CD64、CD117、MPO,淋系增殖受抑制。急性髓系白血病相关融合基因筛查均阴性,PML-RAR α 、PLZF-RAR α 、NPM-RAR α 阴性。染色体核型:46,XY[20]。荧光原位杂交示:PML-RAR α 易位探针未见融合信号,RAR α 位点信号扩增,比例约52%。RT-PCR示:stat5b-RAR α 13 636拷贝/10 000 abl拷贝,并经基因测序证实为stat5b-RAR α 融合基因。诊断:stat5b-RAR α 阳性APL。10月14日起予维甲酸40 mg/d口服,治疗

第3天起予三氧化二砷10 mg/d静脉滴注,第4、6、8天予去甲氧柔红霉素10 mg/d静脉滴注。治疗第10天患者出现肝功能异常和皮疹,停用维甲酸及三氧化二砷。第20天起加用维甲酸40 mg/d、第21天起加用三氧化二砷10 mg/d。第33天复查骨髓象:增生明显活跃,原粒细胞+早幼粒细胞占0.180,继续予维甲酸和三氧化二砷治疗。第46天复查骨髓象:增生活跃,原粒细胞+早幼粒细胞占0.030,提示患者获得形态学缓解。其后患者接受6个疗程巩固化疗,分别为IA方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)方案4个疗程、高三尖杉酯碱联合中剂量阿糖胞苷1个疗程、去甲氧柔红霉素联合中剂量阿糖胞苷1个疗程。每次巩固化疗后骨髓原粒细胞+早幼粒细胞均<0.050。巩固化疗期间2次采用RT-PCR方法检测stat5b-RAR α <10拷贝/10 000 abl拷贝,6次巩固化疗结束后患者停止治疗,随后定期复查骨髓象。2014年10月10日患者复查,形态学和免疫分型无复发依据,RT-PCR检测stat5b-RAR α 为65拷贝/10 000 abl拷贝。2014年12月9日复查,形态学和免疫分型仍无复发依据,RT-PCR检测stat5b-RAR α 为1 092拷贝/10 000 abl拷贝。2015年1月28日患者骨髓象:增生活跃明显,原粒细胞+早幼粒细胞占0.340,免疫分型提示原始细胞区域可见异常细胞群体,约占核细胞的34.12%,表达CD33、CD34、CD117,部分表达CD13,考虑急性髓系白血病复发。RT-PCR检测stat5b-RAR α 融合基因为11 407拷贝/10 000 abl拷贝。其后采用FLAG(氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF)方案化疗1个疗程、高三尖杉酯碱联合中剂量阿糖胞苷化疗1个疗程,单用三氧化二砷35 d、单用维甲酸28 d,均未获缓解。

讨论及文献复习

截止目前,全球共计报道stat5b-RAR α 融合基因阳性的少见类型APL患者8例(表1)。这些患者表现为对维甲酸、砷剂不敏感,需要通过细胞毒性药物、并加用高剂量阿糖胞苷治疗来获得缓解,缓解后易出现早期复发、髓外浸润、多次复发,总体预后不良。

本例患者形态学诊断为APL,但细胞遗传学检查未发现t(15;17)(q22;q21),分子生物学检查也未发现PML-RAR α 融合基因,后经RT-PCR检出stat5b-RAR α 融合基因阳性,并经测序证实。诊断明确后该患者接受维甲酸、三氧化二砷、葱环类抗肿瘤药物三药联合诱导治疗,获得形态学缓解,缓解后进行6次巩固化疗。在巩固化疗结束后,形态学和免疫分型检查均提示疾病处于缓解状态,但分子生物学检查提示存

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.014

作者单位:310006 杭州市第一人民医院血液科(刘利蓉、谭俊峰、施鹏飞、陈况、高大泉、黄细莲、谢亚萍、徐颖、杨帆、钱申贤);苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室(陈苏宁)

通信作者:钱申贤,Email:sxqian@hotmail.com

在微量的残留病变,其后残留病变的拷贝数目逐渐上升,最终在停止化疗半年后形态学和免疫分型均提示复发,同时分子生物学检查发现残留病变拷贝数目明显上升。患者一直未获得分子生物学缓解,所以最终会出现形态学复发。患者在停止化疗半年后复发,对挽救化疗方案不敏感,提示预后不良,与文献报道一致。患者在复发后单用维甲酸28 d,单用三氧化二砷35 d,骨髓均无缓解倾向,提示该患者对维甲酸、三氧化二砷不敏感,与文献报道相符合。这种少见类型的APL的治疗方案有待进一步探索。

参考文献

- [1] Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, et al. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease[J]. *Blood Rev*, 2003, 17(2): 71-97.
- [2] Strehl S, König M, Boztug H, et al. All-trans retinoic acid and arsenic trioxide resistance of acute promyelocytic leukemia with the variant STAT5B-RARA fusion gene[J]. *Leukemia*, 2013, 27(7):1606-1610. doi: 10.1038/leu.2012.371.
- [3] Chen H, Pan J, Yao L, et al. Acute promyelocytic leukemia with a STAT5b-RAR α fusion transcript defined by array-CGH, FISH, and RT-PCR [J]. *Cancer Genet*, 2012, 205(6):327-331. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.02.007.
- [4] Qiao C, Zhang SJ, Chen LJ, et al. Identification of the STAT5B-RAR α fusion transcript in an acute promyelocytic leukemia patient without FLT3, NPM1, c-Kit and C/EBP α mutation [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(5):442-446. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01595.x.
- [5] Iwanaga E, Nakamura M, Nanri T, et al. Acute promyelocytic leukemia harboring a STAT5B-RARA fusion gene and a G596V missense mutation in the STAT5B SH2 domain of the STAT5B-RARA [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(5):499-501. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01324.x.
- [6] Kusakabe M, Suzukawa K, Nanmoku T, et al. Detection of the STAT5B-RARA fusion transcript in acute promyelocytic leukemia with the normal chromosome 17 on G-banding [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(5):444-447. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01042.x.
- [7] Arnould C, Philippe C, Bourdon V, et al. The signal transducer and activator of transcription STAT5b gene is a new partner of retinoic acid receptor alpha in acute promyelocytic-like leukaemia [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(9): 1741-1749.
- [8] Gallagher RE, Mak S, Paietta E, et al. Identification of a second acute promyelocytic leukemia (APL) patient with the STAT5b-RAR fusion gene among PML-RAR -negative Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) APL Protocol Registrants [J]. *Blood*, 2004, 104(11): 3005.
- [9] Jovanovic JV, Rennie K, Culligan D, et al. Development of real-time quantitative polymerase chain reaction assays to track treatment response in retinoid resistant acute promyelocytic leukemia [J]. *Front Oncol*, 2011, 1: 35. doi: 10.3389/fonc.2011.00035.

表1 文献报道8例stat5b-RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病患者临床特征

文献	性 别	年龄 (岁)	染色体核型	FAB 分型	WBC ($\times 10^9/L$)	DIC	治疗及转归
Strehl等 ^[2]	男	17	46, XY, ?der (13), ?der [17q][14]/46, XY[6]	M ₃	2.8	+	维甲酸、IA方案、依托泊苷诱导缓解,但未获流式细胞术缓解,24个月首次复发,复发后对砷剂无反应,FLA方案再诱导缓解,40个月再次复发,其后再未缓解,53个月死于感染
Chen等 ^[3]	男	26	46, XY	不详	6.6	+	对维甲酸、砷剂、IA、CAG方案无反应,6个月死于颅内出血
Qiao等 ^[4]	男	32	46, XY	M ₃	3.6	+	对维甲酸、砷剂无反应,采用FLAG方案诱导缓解,并于巩固化疗,其后行HLA相合的异基因造血干细胞移植,持续缓解28个月
Iwanaga等 ^[5]	男	41	47, XY, del(9)(q?), add (17)(q12), + mar1 [3]/48,XY, idem, + mar1 [17]	M ₃	77.8	+	对维甲酸无反应,采用IA方案诱导缓解,第1次复发表现为中枢神经系统浸润,17个月死亡
Kusakabe等 ^[6]	男	42	46, X, Y, t11 [9]/46, XY [11]	M ₃	3.6	++	对维甲酸无反应,采用阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌、依托泊苷诱导缓解,41个月继发骨髓增生异常综合征,75个月首次复发,复发后对砷剂无反应,76个月死于肺出血
Arnould等 ^[7]	男	67	45, X,-Y, add(17)(q?) [40]	M ₁ /M ₃	6.7	+	对维甲酸无反应
Gallagher等 ^[8]	男	57	46, XY, t(10;11)(q22; q25), i(17)(q10)	M ₃	23.8	++	对维甲酸无反应,DA方案诱导缓解,9个月首次复发,吉姆单抗治疗再次缓解,其后采用非清髓性骨髓移植,18个月死于移植相关并发症
Jovanovic等 ^[9]	女	29	46, XX, t(3;17)(q26; q21)	M ₃	5.6	+	维甲酸、IA方案诱导缓解,未获分子生物学缓解,后给予FLA方案化疗,未获分子生物学缓解,15个月死于移植相关并发症

注: DIC: 弥散性血管内凝血; IA: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷; FLA: 氟达拉滨+阿糖胞苷; CAG: 阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF; DA: 柔红霉素+阿糖胞苷; FLAG: 氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF; +: 轻微, ++: 严重

(收稿日期: 2015-05-25)

(本文编辑: 刘爽)