

## 79例11q23/MLL基因重排阳性成人急性髓系白血病的临床特征及预后分析

洪佳琼 岳春燕 朱阳敏 高雅 宋洁 卓伟彬 平宝红

**Clinical features and survival analysis of 79 adult acute myeloid leukemia with 11q23/MLL abnormalities** Hong Jiaqiong, Yue Chunyan, Zhu Yangmin, Gao Ya, Song Jie, Zhuo Weibin, Ping Baohong

Corresponding author: Ping Baohong, Huiqiao Department, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China. Email: pbh66@126.com

细胞遗传学异常与急性髓系白血病(AML)的临床特点及预后密切相关。混合系谱白血病(Mixed lineage leukemia, MLL)基因异常发生在染色体11q23上,成人AML发生率为5%左右<sup>[1]</sup>。1979年, Van den Berghe等<sup>[2]</sup>首先报道了急性淋巴细胞白血病(ALL)中存在11q23染色体异常。此后有研究者在多种血液系统恶性肿瘤中也相继发现存在11q23/MLL异常,到目前为止发现的MLL伙伴基因已超过70种<sup>[3-4]</sup>。11q23/MLL基因重排在AML中以M<sub>4</sub>/M<sub>5</sub>的发生率较高。目前多个研究中心对11q23/MLL融合基因阳性的AML的研究结果存在差异。我们收集了2003年6月1日至2015年6月1日在我院住院治疗的79例原发、初治11q23/MLL基因重排阳性的成人AML(非M<sub>3</sub>型)患者资料,旨在探讨该病的临床特征及预后的相关因素。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析我院2003年6月1日至2015年6月1日收治的79例原发、初治11q23/MLL基因重排阳性成人AML(非M<sub>3</sub>型)患者。所有患者经骨髓细胞形态学和免疫染色、免疫分型、染色体核型分析、FISH检查,44例行RT-PCR检测融合基因,结合临床表现、依据WHO(2008)诊断分型标准最终确诊。其中男43例,女36例,男女比例1.2:1;中位年龄35(16~77)岁,中位随访时间10.5(1~92)个月。根据WHO(2008)分型,79例患者中急性粒-单核细胞白血病及急性单核细胞白血病占60例(75.9%),其他亚型包括AML微分化型及AML不伴成熟型各1例,AML伴成熟型13例,急性未分化型白血病4例。

2. 治疗方法:79例患者经知情同意,依据患者一般情况及病情不同选择IA、DA或H A等方案作为诱导缓解治疗。化疗药物的具体使用剂量为:阿糖胞苷(Ara-C)100~200 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天;去甲氧柔红霉素8~12 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天;柔红霉素45~90 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天;高三尖杉酯碱4 mg/m<sup>2</sup>,第1~3天。诱导化疗停止后第7~14、21~28天分别复查骨髓,获得完全缓解(CR)的非移植患者交替使用大剂量Ara-C单药或联合蒽环类、氟达拉滨等方案强化巩固治疗。79例患者中有移植适应证的行HLA高分辨配型,配型成功的33例患者根据来源不同接受同胞全相合或非亲缘的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。移植患者采用全身照射联合环磷酰胺(Cy)或白消安联合Cy(BuCy)及其改良方案进行预处理。

3. 疗效评估:参照国际工作组提出的疗效标准<sup>[5]</sup>进行疗效评价。患者总生存(OS)时间为从确诊AML至患者任何原因的死亡或未次随访的时间。无事件生存(EFS)时间为从确诊AML至患者发生任何事件(包括死亡、疾病进展、改变化疗方案等)或未次随访的时间。

4. 随访:随访方式为住院病历查阅或电话随访,随访截至2015年6月1日。

5. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行统计学分析。各组间有效率的比较采用 $\chi^2$ 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法并Log-rank检验,预后因素分析采用Cox比例风险模型,双侧P值<0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 细胞免疫表型:79例MLL基因重排阳性AML患者中,多数表达髓系抗原CD33(96.2%)、CD13(81.0%),造血干/祖细胞表面标志CD34(58.2%)、CD117(58.2%)、HLA-DR(74.7%),单核系表面标志CD64(78.5%);部分患者也表达CD11b(34.2%)以及NK细胞表面标志CD56(26.6%)。

2. 细胞遗传学及分子生物学特征:79例MLL基因重排阳性AML患者中34例(43.0%)检测到克隆性染色体异常,其中24例(30.4%)检测到11q23异常,分别为del(11)(q23)9例[1例伴+8,1例伴del(6)(q13q21)],t(9;11)4例,t(11;17)3例,t(10;11)2例(1例伴复杂核型),t(1;11)1例,t(4;11)伴复杂核型1例,t(6;11)伴复杂核型1例,t(11;12)伴t(14;22)1例,t(11;19)及t(11;22)各1例,另有10例为其他染色体异常(11q23异常除外)。本组79例患者中FISH检测MLL基因重排的阳性检出率为84.8%(67/79)(伴AML1-ETO融合基因异常2例,伴p53缺失1例)。采用RT-PCR的阳性检出率为38.6%(17/44),其中MLL-AF9表达7例,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.014

基金项目:广东省科技计划(2014A020211020)

作者单位:510515 广州,南方医科大学附属南方医院惠侨科(洪佳琼、高雅、宋洁、卓伟彬、平宝红);广州军区广州总医院血液内科(岳春燕);广东省第二人民医院血液内科(朱阳敏)

通信作者:平宝红,Email:pbh66@126.com

DupMLL 表达 8 例(其中 1 例伴 FLT3-ITD 表达, 1 例伴 NPM1 表达), MLL-AF4 表达 1 例, MLL-AF1q 表达 1 例。

3. 总体疗效及生存分析: 79 例 MLL 基因重排阳性 AML 患者中, 1 个疗程诱导化疗方案获 CR 者 33 例, ≥2 个疗程获 CR 者 22 例, 总缓解率 69.6% (55/79), 6 个月累计复发率为 27.3% (15/55)。55 例患者达 CR 后行 allo-HSCT 者 33 例, 中位年龄 35 (21~58) 岁, 其中第 1 次完全缓解 (CR<sub>1</sub>) 后行 allo-HSCT 者 20 例, CR<sub>2</sub> 后行 allo-HSCT 者 13 例, 33 例行 allo-HSCT 的患者存活 16 例, OS 率为 48.5%, 而 46 例单纯化疗患者至随访截止时共存活 10 例, OS 率为 21.7%。本组资料所有患者中位 OS 时间为 11.7 (95%CI 7.7~15.8) 个月, 中位 EFS 时间为 9.1 (95%CI 7.3~10.9) 个月。9 例 t(9; 11) 或 MLL-AF9 阳性的患者中位 OS 时间为 10.5 个月。

采用 Kaplan-Meier 法并 Log-rank 检验分别对相关因素进行影响患者 OS 率及 EFS 率的单因素分析, 结果显示 LDH 升高 (> 248 U/L) 为影响 OS 及 EFS 的不良因素 (P=0.037 和 P=0.033); 获得 CR、1 个疗程获得 CR、allo-HSCT (图 1、2) 为影响患者 OS (P=0.003, P=0.043 和 P=0.001) 及 EFS (P=0.004, P<0.001 和 P<0.001) 的预后良好因素; 性别、年龄、WBC、CD11b 和 CD56 是否表达及有无髓外浸润对患者 OS 及 EFS 率的影响无统计学意义。

采用 Cox 比例风险模型对 LDH 是否升高 (> 248 U/L)、是否诱导化疗后获得 CR、诱导化疗获得 CR 的疗程数及后续治疗是否行 allo-HSCT 进行多因素分析, 发现 allo-HSCT 可以提高患者的 OS 及 EFS 率, 而 LDH 升高是影响患者 OS 率及 EFS 率的独立危险因素 (表 1)。

### 讨 论

在 AML 中, 11q23 染色体异常的方式包括染色体易位、重排、插入及扩增等导致 MLL 基因重排, 使其 5' 端与其他伙伴基因融合引发白血病<sup>[6]</sup>。据 Meyer 等<sup>[4]</sup>报道 MLL 基因重排已有 121 种, 目前发现的 MLL 伙伴基因超过 70 种。11q23/MLL 异常的白血病因独特的临床和生物学特征已被 WHO 单独列出<sup>[7-8]</sup>。11q22/MLL 融合基因阳性的患者对化疗不敏感, 且缓解后易复发, 平均生存期短等<sup>[9]</sup>, 但不同研究组关于此类成人白血病的治疗、缓解及预后的报道尚无统一结论。Grimwade 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示 MLL 基因重排阳性 AML 的 CR 率达 87%, 5 年 OS 率达 45%。在移植方面, Garrido 等<sup>[11]</sup>认为 allo-HSCT 并不能改善 MLL 基因重排阳性 AML 的预

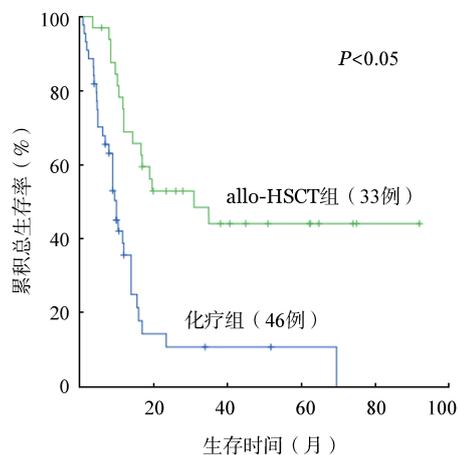


图 1 是否后续进行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 对 11q23/MLL 基因重排阳性急性髓系白血病患者总生存的影响

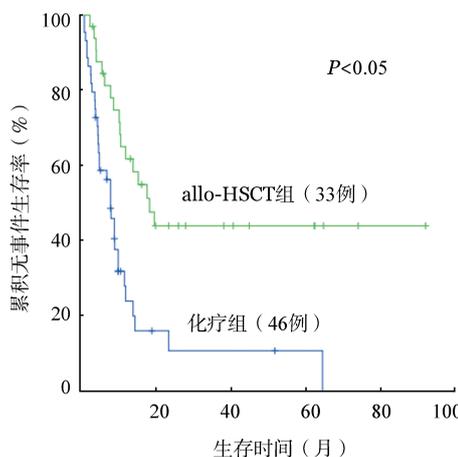


图 2 是否后续进行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 对 11q23/MLL 基因重排阳性急性髓系白血病患者无事件生存的影响

后, Pigneux 等<sup>[12]</sup>则认为 allo-HSCT 使获得 CR<sub>1</sub> 的患者获益, 其对预后的影响取决于 11q23/MLL 基因重排的类型。

由于 MLL 伙伴基因的多样化, 11q23/MLL 基因重排异常的 AML 存在异质性。t(9; 11)(p22; q23)/MLL-AF9 见于约 50% 的 11q23/MLL 基因重排阳性成人 AML, 被列入预后中等组, 其他染色体异常如 t(6; 11)、t(10; 11) 等多提示预后不良<sup>[12]</sup>。在本组 79 例患者中, 9 例 t(9; 11)/MLL-AF9 阳性患者的中位 OS 时间为 10.5 个月, 其他类型的 11q23/MLL 基因重排阳性患者的中位 OS 时间为 10.7 个月, 两者中位 OS 时间

表 1 影响 11q23/MLL 基因重排阳性急性髓系白血病患者 OS 及 EFS 的多因素分析结果

预后因素	OS		EFS	
	RR(95%CI)	P值	RR(95%CI)	P值
LDH > 248 U/L	2.601(1.346~5.026)	0.004	2.244(1.185~4.250)	0.013
获得 CR	1.475(0.708~3.075)	0.299	1.024(0.496~2.112)	0.949
1 个疗程获得 CR	0.575(0.300~1.104)	0.096	0.613(0.320~1.173)	0.140
allo-HSCT	4.096(2.071~8.099)	0.000	3.141(1.639~6.017)	0.001

注: OS: 总生存; EFS: 无事件生存; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植

差异无统计学意义,这与Schoch等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。本组资料显示LDH升高(>248 U/L)为影响11q23/MLL基因重排阳性成人AML患者预后的独立危险因素,这在既往的关于11q23/MLL基因重排阳性成人AML的研究中未见相关报道。

在本研究中,11q23/MLL基因重排阳性成人AML多为急性粒-单核细胞白血病及急性单核细胞白血病(75.9%),与单核系白血病高度相关,这与Schoch等<sup>[8]</sup>和Tamai等<sup>[13]</sup>的研究一致。本研究结果显示,该疾病免疫表型多表达髓系抗原CD33、CD13、CD34、CD117和HLA-DR等干/祖细胞表面标志的表达率也较高(分别为58.2%、58.2%和74.7%)。分别有34.2%和26.6%的患者表达CD11b和CD56,二者在AML中表达多提示预后不良。

近年来,关于11q23/MLL基因重排阳性白血病的治疗靶点、分子表达谱的研究仍未有突破性进展<sup>[14]</sup>,传统化疗及造血干细胞移植仍是该类成人AML的首选治疗方案。本组资料显示传统诱导治疗方案的CR率为69.6%,但其CR持续时间短,半年内复发率达27.3%,中位EFS时间仅9.1个月。至随访截止时,79例11q23/MLL基因重排阳性成人AML患者中,46例单纯化疗患者存活10例,OS率为21.7%,而33例后续行allo-HSCT的患者存活16例,OS率为48.5%,多因素分析提示allo-HSCT显著提高11q23/MLL基因重排阳性成人AML患者的OS率及EFS率,这和Pigneux等<sup>[12]</sup>和Chou等<sup>[15]</sup>的报道一致。

综上,本研究结果提示11q23/MLL基因重排阳性的成人AML与单核系白血病密切相关,免疫表型多提示预后不良。由于本组79例患者的细胞遗传学及分子生物学资料不全,并未提示11q23/MLL基因重排不同亚型在OS率及EFS率上存在差异,后续需扩大样本量收集更完整的数据行进一步分析。多因素分析提示LDH升高为11q23/MLL基因重排阳性成人AML的独立预后不良因素,而allo-HSCT可显著提高患者的OS及EFS率。

#### 参考文献

- [1] 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. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441.
- [2] Van den Berghe H, David G, Broeckart-Van OA, et al. A new chromosome anomaly in acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Hum Genet*, 1979, 46(2):173-180.
- [3] Ibrahim S, Estey EH, Pierce S, et al. 11q23 abnormalities in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome as detected by molecular and cytogenetic analyses [J]. *Am J Clin Pathol*, 2000, 114(5):793-797. doi: 10.1309/XY44-L8TE-PWU5-62MP.
- [4] Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013 [J]. *Leukemia*, 2013, 27(11):2165-2176. doi: 10.1038/leu.2013.135.
- [5] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649. doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [6] 何军, 陈子兴, 薛永权, 等. MLL基因重排急性白血病患儿的临床和生物学特点研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(8):477-480. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2005.08.008.
- [7] 王立娜, 秦亚涛, 贾晋松, 等. MLL-AF10阳性急性白血病的临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):840-843. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.007.
- [8] Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases [J]. *Blood*, 2003, 102(7):2395-2402. doi: 10.1182/blood-2003-02-0434.
- [9] Gole B, Wiesmüller L. Leukemogenic rearrangements at the mixed lineage leukemia gene (MLL) - multiple rather than a single mechanism [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3:41. doi: 10.3389/fcell.2015.00041.
- [10] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties [J]. *Blood*, 1998, 92(7):2322-2333.
- [11] Garrido SM, Bryant E, Appelbaum FR. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients with 11q23 abnormalities [J]. *Leuk Res*, 2000, 24(6):481-486.
- [12] Pigneux A, Labopin M, Maertens J, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r AML) [J]. *Leukemia*, 2015, 29(12):2375-2381. doi: 10.1038/leu.2015.143.
- [13] Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H, et al. Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(2):195-202. doi: 10.1007/s12185-008-0034-2.
- [14] Liedtke M, Cleary ML. Therapeutic targeting of MLL [J]. *Blood*, 2009, 113(24):6061-6068. doi: 10.1182/blood-2008-12-197061.
- [15] Chou SC, Tang JL, Hou HA, et al. Prognostic implication of gene mutations on overall survival in the adult acute myeloid leukemia patients receiving or not receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantations [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(11):1278-1284. doi: 10.1016/j.leukres.2014.08.012.

(收稿日期:2015-11-24)

(本文编辑:王叶青)