

伊马替尼治疗FIP1L1-PDGFR融合基因阳性伴嗜酸性粒细胞增多的急性髓系白血病一例报告并文献复习

范憬超¹ 游伟文¹ 刘焕勋¹ 蔡云¹ 杜新¹ 王建祥²

¹深圳市第二人民医院血液科、深圳大学第一附属医院血液科 518035; ²中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 杜新, Email: duxingz@medmail.com.cn; 王建祥, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.014

Acute myeloid leukemia with FIP1L1-PDGFR fusion gene treated with imatinib: a case report and literature review

Fan Jingchao¹, You Weiwen¹, Liu Huanxun¹, Cai Yun¹, Du Xin¹, Wang Jianxiang²

¹Department of Hematology, Shenzhen Second People's Hospital, The Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China; ²Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Du Xin, Email: duxingz@medmail.com.cn; Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

FIP1L1-PDGFR融合基因首次在特发性高嗜酸性粒细胞综合征(HES)中被发现, 研究证实伊马替尼(IM)可靶向抑制该融合基因所编码激活的酪氨酸激酶^[1]。2016年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类及嗜酸粒细胞增多症诊断及治疗中国专家共识(2017版)明确提出伴有FIP1L1-PDGFR的髓系或淋系肿瘤应用IM治疗有效^[2-3]。本文报道1例IM单药治疗FIP1L1-PDGFR阳性急性髓系白血病(AML)患者, 并结合病例资料进行文献复习。

病例资料

患者, 男, 53岁。因“全身骨痛2个月余”于2019年10月10日入院。患者入院前2个月无明显诱因出现全身骨痛, 伴头痛, 偶有胸闷, 外院给予改善循环及止痛等治疗, 效果欠佳, 入院前1天至外院查血常规示: WBC $102.66 \times 10^9/L$, HGB 134 g/L, PLT $62 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $20.3 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $12.47 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $59.58 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞计数 $8.91 \times 10^9/L$ 。患者既往无规律体检, 无腹胀、胸闷、皮疹、瘙痒等不适, 拟诊“急性白血病”收入我科。

入院查体: 全身皮肤无明显出血点, 浅表淋巴结无肿大, 咽部无充血, 扁桃体未见肿大, 胸骨压痛明显, 肺部可闻及广泛干湿性啰音, 心脏查体未见明显异常。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋缘下未扪及, 双下肢无水肿。入院后完善相关检查。血常规: WBC $103.16 \times 10^9/L$, HGB 123 g/L, PLT $66 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $60.1 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $22.77 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $11.07 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞计数 $9.11 \times 10^9/L$ 。腹部超声: 脾轻度肿大, 脾厚49 mm, 长径135 mm。

心电图、心肌酶谱、心脏超声、肝肾功能、泌尿系统超声均未见明显异常。胸部CT: 散在慢性炎性病变。骨髓细胞形态学: 增生极度活跃, 单核细胞比例明显增高, 以幼稚单核细胞升高为主(原始幼稚单核细胞占31%), 易见嗜酸性粒细胞(占10%), POX染色: 原始及幼稚细胞呈阳性或弱阳性反应, 初步诊断为AML-M_{5b}。免疫分型: 异常原始细胞占有核细胞的85.02%(表达CD33、CD11b, 部分表达CD123、HLA-DR、CD13、CD36, 小部分表达CD14、CD16, 弱表达CD15、CD64、CD4、cMPO、CD38, 不表达CD34、CD117、CD9、CD71、CD2、CD3、CD5、CD7、CD19、CD10、CD20、CD56、cCD3、cCD79a), 嗜酸性粒细胞占7.9%。根据患者临床表现及骨髓细胞形态学、免疫表型特点, 且患者既往无明确嗜酸性粒细胞增多症病史, 初步诊断为AML-M₅伴嗜酸性粒细胞升高。入院后即予羟基脲降白细胞治疗, 期间患者反复出现胸闷、气促等不适, 加强抗感染治疗、雾化平喘等对症处理效果欠佳, 加用泼尼松治疗, 患者胸闷、气促症状明显改善。治疗期间融合基因检测结果回报: FIP1L1-PDGFR融合基因阳性(定量79.35%)。突变基因检测: DNMT3A突变(突变位置Exon23, 核苷酸改变c.2644C>T, 氨基酸改变p.R882C, 突变频率1.1%), 变异等位基因频率(VAF)低于2%。染色体核型分析: 46,XY,t(1;15)(q44;q13)[20]。入院治疗第6天检测提示FIP1L1-PDGFR融合基因阳性, 当日即给予IM 100 mg/d, 治疗第15天达完全血液学缓解(CHR), 流式细胞术分析未见异常髓系原始细胞及嗜酸性粒细胞, 荧光定量PCR法未检测出FIP1L1-PDGFR融合基因转录本; IM治疗后45、90、120、180 d及1年时均未检出FIP1L1-PDGFR转

录本,获得持续微小残留病(MRD)阴性的分子学反应。

讨论及文献复习

FIP1L1-PDGFR α 融合基因的形成是由于染色体4q12的间隙性缺失[del4(q12)],导致其上游的FIP1L1基因融合至断裂的PDGFR α 基因。而该融合基因存在于多能造血干细胞中,可诱导造血前体细胞向嗜酸性粒细胞、肥大细胞特异性分化,促进细胞克隆性增殖及诱导嗜酸性粒细胞/肥大细胞浸润活化。具体机制阐述如下:①诱导前体细胞特异性分化:该基因可抑制干细胞向粒系、淋巴系及巨核系和红细胞系祖细胞的正常分化,并特异性上调GATA-1、GATA-2及C/EBP α 等转录因子的表达,FIP1L1-PDGFR α 激酶可活化胞内Ras/MEK及p38丝裂原活化蛋白激酶(p38^{MAPK}),诱导造血前体细胞向嗜酸性粒细胞、肥大细胞特异性分化。②FIP1L1-PDGFR α 亦通过活化JAK2、PI3K、ERK1/2及STAT5等多个信号分子促细胞增殖,并可使多个凋亡抑制基因上调导致凋亡受抑;通过上调c-Myc表达并抑制IL-5的分泌可抑制嗜酸性粒细胞的正常分化。③诱导细胞浸润活化:FIP1L1-PDGFR α 融合基因可上调Akt激酶活性,明显加强肥大细胞对干细胞因子(SCF)的迁移、侵袭和活化反应;正常情况下,SCF/IL-5需通过IL-3等额外辅因子促进肥大细胞或嗜酸性粒细胞的正常分化,而FIP1L1-PDGFR α 可替代辅因子协同SCF/IL-5促细胞增殖及过度活化^[4]。

根据其发病机制,高嗜酸粒细胞增多症(HE)大致可分遗传性(家族性)(HE_{FA})、继发性(反应性)(HE_R)、原发性(克隆性)(HE_N)和意义未定(特发性)(HE_{US})这四大类^[2]。其中又将存在嗜酸性粒细胞升高(>1.5 $\times 10^9$ /L)持续时间>6个月,且合并因嗜酸性粒细胞升高所致的组织损害,称为HES^[5-6]。在HES相关的分子学异常中,FIP1L1-PDGFR α 融合基因最为常见,约有10%的HES患者存在FIP1L1-PDGFR α 融合基因,从而被诊断为伴有FIP1L1-PDGFR α 的嗜酸性粒细胞增多的髓系或淋系肿瘤(FIP1L1-PDGFR α -mutated myeloid/lymphoid neoplasms with prominent eosinophilia, FIP1L1-PDGFR α -MLN-eo),其中绝大多数为男性患者^[7-8]。中国嗜酸性粒细胞增多症诊断及治疗专家共识(2017版)对FIP1L1-PDGFR α -MLN-eo的诊断进行详细描述:一种髓系或淋系肿瘤,其中包含骨髓增殖性肿瘤(MPN)、AML、急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤,常伴有显著的嗜酸性粒细胞增多;有FIP1L1-PDGFR α 融合基因或伴PDGFR α 基因重排的一种变异型融合基因。由于该分类为HES的亚型,而HES相关的器官受损则常常和显著的组织嗜酸性粒细胞浸润和(或)发现嗜酸性粒细胞颗粒蛋白广泛沉积相关,其常累及多个系统:①血液系统:可表现为嗜酸性粒细胞形态异常、贫血、血小板减少及骨髓纤维化等;②皮肤改变是其最为常见的临床表现,其中约97%的CD3⁺CD4⁺淋巴系统相关HES可出现皮肤累及,而髓系相关HES则常表现为黏膜溃疡;③心血管系统:是HES中致死率最高的并发症,表现为急性心肌梗死、心脏栓塞和晚期的心脏纤维化;④神经系统:包括脑

栓塞、短暂性脑缺血发作(TIA)或反复进行性神经功能障碍;⑤呼吸系统:约40%的患者可出现肺部累及,常和急性肺栓塞及心功能不全相关,表现为呼吸困难、咳嗽及影像学改变,也有近15%~30%的患者表现为浸润性肺疾病,肺泡灌洗液中可见大量嗜酸性粒细胞^[9]。本例患者在治疗过程中出现进行性加重的胸闷、气促,考虑嗜酸性粒细胞浸润导致的呼吸系统改变,经验性使用激素治疗后症状明显缓解可验证这一推测。因此,对于嗜酸性粒细胞升高合并呼吸系统症状的患者,可通过肺泡灌洗液寻找嗜酸性粒细胞浸润证据或在抗感染基础上使用激素进行诊断性治疗。

由于FIP1L1-PDGFR α 基因编码固化的酪氨酸激酶——FIP1L1-PDGFR α 融合蛋白,而酪氨酸激酶抑制剂(TKI)IM不仅可以靶向抑制ABL酪氨酸激酶活性,也可以靶向抑制PDGFR α 激酶活性。不仅如此,IM抑制FIP1L1-PDGFR α 融合蛋白所需剂量(100 mg/d)明显小于慢性髓性白血病(CML)患者所需剂量(400 mg/d),且FIP1L1-PDGFR α -MLN-eo患者若早期未使用IM,其预后明显较差。关于使用IM诱导治疗的疗效监测,虽然在CML患者中早期分子学反应预示着预后良好,但是在FIP1L1-PDGFR α -MLN-eo患者中并无证据提示分子学反应的早晚与预后存在相关性,并且FIP1L1-PDGFR α 拷贝数的上升并不意味着其对于IM产生耐药^[4]。文献报道使用IM治疗FIP1L1-PDGFR α -MLN-eo患者可快速达到完全分子学缓解(CMR),其中以慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)病例居多,而以IM单药诱导治疗伴FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性的急性白血病的病例报道少见。

根据2016年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类及嗜酸性粒细胞增多症诊断及治疗中国专家共识(2017年版),该例患者FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性的AML诊断明确。检索国内文献未见IM单药治疗FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性AML长期生存的报道。表1汇总国外近年来报道的关于该病疗效。2007年Metzgeroth等^[10]报道5例FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性AML患者,1例AML-M₂患者仅使用IM单药诱导治疗,持续30个月维持CMR;另外4例患者在标准化疗诱导缓解后使用IM维持治疗,均获得CMR,持续时间最长为24个月;此后2013年该作者团队总结11例患者(AML 8例,ALL 3例)长期随访临床资料,结果表明以标准方案诱导化疗+IM长期维持或单药IM长期治疗,皆获得持续CMR,中位总生存时间达65(7~103)个月^[11]。近期Schwaab等^[12]报道8例FIP1L1-PDGFR α 融合基因阳性AML,使用标准方案诱导化疗+异基因造血干细胞移植,都在治疗过程中出现耐药或复发,而加用IM治疗均可实现完全缓解。上述有限的文献资料表明,IM单药治疗该类患者其分子学疗效明确、持久,生存期长。本例患者在使用羟基脲降低肿瘤负荷后即采用IM 100 mg/d单药诱导治疗,仅15 d即已达到MRD阴性的分子学反应,动态进行流式细胞学及分子遗传学监测,均显示免疫学及分子学MRD持续阴性,表明该例患者使用小剂量单药IM治疗疗效显著且持久。

表1 文献报道的FIP1L1-PDGFR融合基因阳性的急性白血病治疗及转归

文献来源	例数	治疗过程	疾病转归
Metzgeroth等 ^[10]	5例 (AML)	4例给予标准方案化疗后使用IM维持治疗;1例给予IM 100 mg/d诱导治疗	使用IM治疗后均达到CMR
Metzgeroth等 ^[11]	11例 (AML 8例, ALL 3例)	5例给予标准方案化疗,后根据FIP1L1-PDGFR基因结果回报后加用IM;6例已知FIP1L1-PDGFR基因,直接使用IM诱导治疗	使用IM治疗后均达到CMR (中位5个月)
Schwaab等 ^[12]	8例 (AML)	标准方案化疗±allo-HSCT复发耐药后检测FIP1L1-PDGFR阳性,改用IM治疗	CR

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;IM:伊马替尼;CR:完全细胞学缓解;CMR:完全分子学缓解

此外,本例患者存在与FIP1L1-PDGFR融合基因不相关的t(1;15)染色体异常。Ji等^[13]报道1例CML慢性期患者合并该核型异常,使用达沙替尼治疗达到分子学MRD阴性,该作者认为此染色体核型易位暂不能确定其临床意义。本例患者细胞遗传学异常与其发病及预后相关性尚不得而知,但是从目前持续良好的治疗反应分析,该染色体易位尚不足以预示患者有不良结局。我们将在后续治疗中密切监测,评估细胞遗传学及分子学反应,并根据其治疗反应维持目前治疗或调整更积极的治疗方案,包括联合化疗乃至造血干细胞移植。

总之,伴FIP1L1-PDGFR融合基因的AML病例少见,常伴有嗜酸性粒细胞升高,可伴发心肺功能不全、皮肤或神经系统改变等多种临床表现。有关指南均推荐FIP1L1-PDGFR融合基因阳性的髓系或淋系肿瘤首选小剂量IM靶向治疗。参照指南推荐及国外文献,我们对本例患者采用小剂量IM一线诱导及维持治疗,获得深度分子学反应和显著的临床疗效。其远期临床结局需在后续IM维持治疗与随访中进一步追踪评价。

参考文献

[1] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (13):1201- 1214. DOI: 10.1056/NEJMoa025217.

[2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (7):561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2017.07.001.

[4] 李斌, 申良方, 张广森. FIP1L1-PDGFR融合基因的作用及分子机制 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (26):1865- 1867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.26.018.

[5] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130 (3):607-612. e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.

[6] Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes [J]. Blood, 2015, 126(9):1069-1077. DOI: 10.1182/blood-2014-11-551614.

[7] Helbig G. Imatinib for the treatment of hypereosinophilic syndromes [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14 (2):163- 170. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1425142.

[8] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124 (6): 1319- 1325.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2009. 09.022.

[9] Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50 (2):240-251. DOI: 10.1007/s12016- 015-8506-7.

[10] Metzgeroth G, Walz C, Score J, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T- cell lymphoma [J]. Leukemia, 2007, 21 (6): 1183- 1188. DOI: 10.1038/sj.leu. 2404662.

[11] Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/ lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase [J]. Leukemia, 2013, 27 (11):2254- 2256. DOI: 10.1038/leu. 2013.129.

[12] Schwaab J, Jawhar M, Naumann N, et al. Diagnostic challenges in the work up of hypereosinophilia: pitfalls in bone marrow core biopsy interpretation [J]. Ann Hematol, 2016, 95 (4):557- 562. DOI: 10.1007/s00277-016-2598-x.

[13] Ji M, Hur M, Kim HN, et al. Presence of Additional Cytogenetic Abnormality of t(1;15) at Diagnosis of Chronic Myelogenous Leukemia-Chronic Phase [J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46 (3): 308-311.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:王叶青)