

急性早幼粒细胞白血病伴变异型 RAR α 易位 10 例临床分析

米瑞华¹ 陈琳¹ 刘佳¹ 刘涛² 王凯² 董丽华¹ 李旭³ 何玉卓⁴ 刘正彪⁴
郭学军⁴ 郭淑利⁵ 赵红勉⁶ 唐家宏⁷ 马晓苗⁸ 李玉富¹ 魏旭东¹

¹河南省肿瘤医院、郑州大学附属肿瘤医院 450008; ²河南省周口市中心医院 466000;
³河南大学第一附属医院, 开封 475004; ⁴河南省濮阳市油田总医院 457001; ⁵河南省
洛阳市中心医院 471099; ⁶河南大学淮河医院, 开封 475399; ⁷解放军联勤保障部队
988 医院(开封院区) 475002; ⁸河南省平顶山市第一人民医院 467021

通信作者: 魏旭东, Email: weixudong63@126.com

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701027)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.014

Clinical analysis of 10 patients of acute promyelocytic leukemia with a variant RAR α translocation

Mi Ruihua¹, Chen Lin¹, Liu Jia¹, Liu Tao², Wang Kai², Dong Lihua¹, Li Xu³, He Yuzhuo⁴, Liu Zhengbiao⁴, Guo Xuejun⁴, Guo Shuli⁵, Zhao Hongmian⁶, Tang Jiahong⁷, Ma Xiaomiao⁸, Li Yufu¹, Wei Xudong¹

¹Henan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ²Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China; ³Henan University First Affiliated Hospital, Kaifeng 475004, China; ⁴Puyang City Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China; ⁵Luoyang Central Hospital, Luoyang 471099, China; ⁶Henan University Huaihe Hospital, Kaifeng 475399, China; ⁷People's Liberation Army in the 988 Hospital (Kaifeng District), Kaifeng 475002, China; ⁸Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467021, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

典型的急性早幼粒细胞白血病(APL)具有较高比例的异常早幼粒细胞,染色体核型t(15;17)及PML-RAR α 融合基因是其特征性的标志。而少数患者伴其他类型融合基因^[1],目前已发现的RAR α 的伴侣基因有PLZF、NPM、NuMA、STAT5b、PRKAR1A、FIPIL1、BCOR、OBFC2A、GTF21、IRF2BP2、TBLR1、FNDC3B等^[2],这部分患者因具有典型APL的形态,但不具有典型APL的染色体及融合基因,故称之为APL伴变异型RAR α 易位。其临床特点及预后有别于典型的APL,目前已检索到的APL伴变异型RAR α 易位大多为个案报道,现将我们收治的10例APL伴变异型RAR α 易位的临床特征及疗效分析,汇报如下。

病例与方法

1. 病例资料: 收集2010年9月至2019年9月在郑州大学附属肿瘤医院、周口市中心医院、河南大学第一附属医院、濮阳市油田总医院、洛阳市中心医院、河南大学淮河医院、解放军联勤保障部队988医院(开封院区)、平顶山市第一人民医院住院的10例APL伴变异型RAR α 易位患者,具体资料见表1。所有患者均经血常规、凝血功能、细胞形态学、流式免

疫分型、细胞遗传学及分子生物学(包括FISH、PCR及二代测序等)检查,诊断标准参照文献[3]。弥散性血管内凝血(DIC)的诊断依据文献[4],所有患者均签署治疗相关知情同意书。

2. 治疗方案: 所有患者在收到骨髓形态报告初步考虑诊断APL后接受全反式维甲酸(ATRA)25 mg·m⁻²·d⁻¹±亚砷酸(ATO)0.16 mg·kg⁻¹·d⁻¹诱导治疗,依据患者的白细胞水平酌情给予羟基脲、阿糖胞苷(Ara-C)或蒽环类药物降低白细胞治疗。待患者的染色体核型或融合基因结果回报明确诊断为APL伴变异型RAR α 易位后必要时调整为联合化疗治疗。具体资料见表2。

3. 支持治疗: 入院后积极给予输注血小板,确保PLT \geq 30 \times 10⁹/L,并积极给予新鲜冰冻血浆、冷沉淀或纤维蛋白原输注,纠正凝血功能。当HGB < 80 g/L或出现明显的贫血症状时给予悬浮红细胞输注。给予保护脏器功能及水化、碱化治疗,联合化疗时给予预防呕吐治疗,骨髓抑制期入住无菌层流病床,病房每天予空气消毒机消毒1 h。治疗期间常规应用碳酸氢钠注射液、西吡氯铵漱口水交替漱口。粒细胞缺乏期(ANC < 0.5 \times 10⁹/L)给予口服伏立康唑片(200 mg 每日2

次)预防真菌感染。患者体温 > 38.5 °C或寒战或出现呼吸系统症状时,常规抽血行细菌培养加药敏检测,并监测C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、G/GM试验,并及时行胸部CT检查,排除维甲酸综合征,并经验性给予广谱抗生素抗感染治疗。常规抗生素治疗5~7 d无效或影像学提示真菌或

G/GM试验阳性者给予静脉抗真菌治疗。

4. 观察指标:观察患者治疗前后临床症状、体征、血常规、凝血功能、肝肾功能、心电图、骨髓象变化情况。治疗后待患者临床症状改善、血常规恢复,行骨髓象、融合基因检查,判断疗效。

表1 10例急性早幼粒细胞白血病伴变异型RARα易位患者初诊时的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	WBC(×10 ⁹ /L)	HGB(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	凝血功能				骨髓早幼粒细胞	染色体核型	融合基因类型
						PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)			
1	女	18	14.08	76	15	18.29	39.28	1.80	25.3	0.800	46,XX,t(11;17)(p15q11.2)[18]/46,XX[2]	PLZF-RARα(+)
2	女	40	13.10	81	22	正常	正常	1.14	47.8	0.750	46,XX[20]	PLZF-RARα(+)
3	男	46	23.15	89	52	正常	39.80	1.56	1.5	0.288	46,XY[20]	PLZF-RARα(+)
4	男	45	16.83	83	35	15.89	37.25	1.80	32.6	0.560	46,XY[20]	PLZF-RARα(+)
5	男	58	1.86	102	96	正常	正常	1.32	正常	0.420	46,XY[20]	STAT5b-RARα(+)
6	男	34	8.32	116	96	19.26	41.38	1.40	36.2	0.330	46,XY,der(17)(q23)[4]/46,XY[6]	STAT5b-RARα(+)
7	女	52	0.73	94	52	18.10	30.00	5.36	32.7	0.380	46,XX[20]	STAT5b-RARα(+)
8	男	56	1.66	87	47	17.10	49.40	1.50	10.0	0.796	45,X,-Y[5]/46,XY[5]	STAT5b-RARα(+)
9	女	56	1.82	105	82	15.80	正常	1.18	5.2	0.932	47,XX,t(5;17)(q35;q21),+21[9]/46,XX[1]	NPM-RARα(+)
10	男	32	104.39	98	105	14.70	29.50	3.56	14.7	0.802	未见分裂象	PRKAR1A-RARα(+)

注:PT:凝血酶原时间(参考范围:10.5~14.5 s);APTT:部分激活的凝血活酶时间(参考范围:21.0~36.5 s);FIB:纤维蛋白原(参考范围:2~4 g/L);D-D:D-二聚体(参考范围:0~1.5 mg/L)

表2 10例急性早幼粒细胞白血病伴变异型RARα易位患者的治疗经过及转归

例号	治疗经过	转归
1	ATRA+ATO诱导治疗13 d无反应,后给予TA方案化疗达CR,再次给予IA、TA、AA、HD-Ara-C×2方案巩固,后行auto-HSCT	存活72个月 ⁺
2	ATRA+ATO诱导治疗15 d无反应,后给予DA方案化疗达CR,再次给予HA、DA、ID-Ara-C×3	存活24个月 ⁺
3	ATRA+ATO诱导治疗15 d无反应,后给予IA方案化疗达CR,再次给予MEA、ID-Ara-C+Vp16、HD-Ara-C、TA×3、HD-Ara-C×5、AA×2、MA、HA方案交替化疗	存活43个月 ⁺
4	ATRA+ATO诱导治疗10 d无反应,后给予DA方案化疗达CR,再次给予MA、HA、ID-Ara-C×3	存活18个月 ⁺
5	ATRA+ATO诱导治疗28 d达PR,后给予DA×2、ATO×1、DA、ATO×1、DA、ATO×2,再给予巯嘌呤、ATRA、ATO三联维持治疗。35个月时出现髓外侵犯(腰部病理活检证实),再次给予ATO+IA方案化疗	37个月时死于感染
6	发病初伴胸12椎管侵犯,ATRA+ATO诱导治疗15 d无反应,后给予DA化疗达CR,并给予椎管局部放疗7次,继续MA×2、DA交替化疗3次,停止治疗;35个月时髓内及髓外同时复发,再次给予化疗后症状缓解;56个月时第2次复发,再次给予治疗	85个月时第3次复发,后因肠梗阻、脑出血、脑疝死亡
7	ATRA+ATO诱导28 d无反应,后给予CHAG预激方案化疗达CR,后交替给予DA、AA、HA、ID-Ara-C×2方案化疗	12个月时复发死亡
8	ATRA+ATO诱导治疗15 d无反应,后给予IA方案化疗,化疗第7天凝血功能异常加重	诱导治疗期间死于脑出血
9	ATRA治疗达CR,院外自行口服ATRA单药治疗	26个月时首次复发伴肠梗阻、感染死亡
10	予羟基脲降低白细胞,HA+ATO诱导化疗1个疗程后骨髓象示异常早幼粒细胞占0.432,未达PR;再次给予IDA+ID-Ara-C方案化疗,达CR;再次给予IDA+ID-Ara-C×2方案化疗,化疗间歇期给予ATRA维持治疗	存活4个月 ⁺

注:ATRA:全反式维甲酸;ATO:亚砷酸;TA:吡喹阿霉素+阿糖胞苷;IA:去甲氧柔红霉素(IDA)+阿糖胞苷;AA:阿克拉霉素+阿糖胞苷;HD-Ara-C:大剂量阿糖胞苷;ID-Ara-C:中剂量阿糖胞苷;auto-HSCT:自体造血干细胞移植;HA:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;MEA:米托蒽醌+依托泊苷(Vp16)+阿糖胞苷;CHAG:阿克拉霉素+高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF;CR:完全缓解;PR:部分缓解

5. 疗效评价标准:根据患者的临床表现、血常规、骨髓象将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR),具体疗效标准参照文献[3]。不良反应按WHO制定的标准确定。

6. 随访:随访时间从疾病确诊之日起,截至2019年10月10日。随访资料来源于患者的住院病历及电话随访记录。总生存(OS)时间定义为确诊至随访截止日期或者患者死亡日期。

结 果

1. 一般资料:10例患者中,男6例,女4例,中位年龄45.5(18~68)岁,发病初期中位WBC $10.71(0.73 \sim 104.39) \times 10^9/L$,中位PLT $52(15 \sim 105) \times 10^9/L$,骨髓异常早幼粒细胞中位数0.656(0.288~0.932),融合基因类型:STAT5b-RAR α (+)4例,PLZF-RAR α (+)4例,NPM-RAR α (+)1例,PRKAR1A-RAR α (+)1例。10例患者中发病初合并DIC者5例,但例8患者给予化疗后凝血功能异常加重、临床出血程度加重。

2. 疗效:10例患者中,NPM-RAR α (+)者对ATRA治疗有明确反应,PRKAR1A-RAR α (+)者予以化疗联合ATO治疗,化疗间歇期给予ATRA维持治疗,其余亚型对ATRA联合ATO双诱导均无反应;除1例在诱导过程中死亡,无法评价疗效外,其余9例经化疗均达到CR。

4例STAT5b-RAR α (+)患者中,1例化疗后凝血功能异常加重,诱导治疗期间死亡;1例患者在35个月时出现髓外侵犯,37个月时死亡;1例患者发病初期即伴发髓外侵犯,后髓内及髓外复发多次出现,85个月时死亡;1例患者在12个月时复发死亡。

4例PLZF-RAR α (+)患者中,1例接受auto-HSCT,另3例均给予含中大剂量Ara-C的方案巩固化疗,目前总生存时间分别为72、24、43、18个月。

1例PRKAR1A-RAR α (+)患者,发病初期WBC高,PLT及凝血功能均正常,1个疗程HA+ATO诱导治疗未达PR,再次给予IDA+ID-Ara-C序贯化疗达CR,继而给予ID-Ara-C巩固化疗,化疗间歇期给予ATRA维持治疗,目前总生存时间为4个月。

讨 论

经典的APL与PML-RAR α 融合蛋白有关,并对ATRA和ATO反应良好,CR率可达90%,其中近70%可以治愈^[5-6],且有其独特的细胞形态学、生物学和临床特征。

武妮等^[7]对比了经典型与变异型APL的临床资料,结果表明:除初诊时变异型APL患者PLT高于经典型APL外,两种亚型在其他方面的差异均无统计学意义。本研究报道的10例患者的中位年龄45.5岁,中位PLT $52 \times 10^9/L$,与武妮等^[7]的报道相符合;另外本组患者的中位WBC $10.71 \times 10^9/L$,低于其报道的WBC,这可能与样本量较少有关,有待继续扩大样本量进行统计分析。

在骨髓象方面,武妮等^[7]研究表明经典型与变异型APL

患者在骨髓细胞增生程度及中幼粒细胞分化特征方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。但变异型与经典型APL患者相比,骨髓早幼粒细胞百分比明显降低,本研究报道的比例与其报道的相一致。

尽管ATRA和ATO在经典APL中显示出较高的CR率,但它们对其他变异型APL疗效差异显著。这可能与融合蛋白本身的功能有关,如PML是一种肿瘤抑制剂,NPM有利于维持基因的稳定性,NuMA是核基质的重要组成部分;其余大多具有调节细胞增殖和细胞周期的功能。本研究10例患者中共检出4种不同的亚型,分别为:PLZF-RAR α 、STAT5b-RAR α 、NPM-RAR α 和PRKAR1A-RAR α 。

PLZF-RAR α (+)APL是最常见的变异型APL,染色体易位发生在11和17号染色体内,导致PLZF-RAR α 和RAR α -PLZF融合基因^[8-9]。Wang等^[10]综述了21例PLZF-RAR α (+)APL患者的资料,其中位年龄50岁,均对ATO和ATRA反应不佳。一些患者在接受包括DA、IA或中剂量Ara-C(ID-Ara-C)在内的强化化疗后可能会出现CR并延长生存期,但他们中的大多数在短时间内复发。本研究中的4例患者发病初期对ATO和ATRA均无反应,先后给予不同的化疗方案获得CR,其中1例接受auto-HSCT,另3例先后给予含中大剂量Ara-C的方案化疗,目前生存期分别72、24、43、18个月,由于观察时间短,其长远疗效有待进一步观察。另外本研究报道的4例患者中,通过PCR均检测出PLZF-RAR α 融合基因,但仅有1例患者染色体检出t(11;17)(q23;q21),其余均为正常核型,与文献报道相一致。

STAT5b-RAR α 融合基因是由17号染色体内部缺失后(17q21)和RAR α 融合^[11]。Wang等^[10]综述了12例STAT5b-RAR α (+)APL患者的资料,其中位年龄为42.25岁,12例患者首次均接受ATRA治疗,6例联合接受ATO治疗,无一例获得CR。因此,STAT5b-RAR α (+)的患者似乎对ATRA和ATO都具有抗性。联合给予IA、DA、FLAG、MA等方案化疗,一部分患者获得CR,但他们在短时间内复发。本研究报道的4例STAT5b-RAR α (+)APL患者中,1例化疗后凝血功能异常加重,诱导期间死亡;1例患者在35个月时出现髓外侵犯,37个月时死亡;1例患者发病初期即伴发髓外侵犯,后髓内及髓外复发多次出现,85个月时死亡;1例患者在12个月时复发死亡。整体而言,这些患者表现为对ATRA、ATO不敏感,需要通过细胞毒性药物,并加用高剂量Ara-C治疗来获得CR,缓解后易出现早期复发、髓外浸润、多次复发,总体预后不良,有条件的患者应尽早行allo-HSCT。

t(5;17)导致5q35的NPM基因与17q21的RAR α 基因相互易位产生NPM-RAP α 和RAR α -NPM两种形式^[12-13]。1994年Corey等首先在1例儿童APL中发现一种非经典易位t(5;17),该患者在诱导缓解时接受ATRA治疗,获得CR但很快复发。研究表明,t(5;17)的患者若合并DIC或高白细胞,预后凶险。本研究报道的NPM-RAP α 阳性患者,发病初期WBC偏低,凝血功能基本正常,后给予ATRA治疗达CR,但26个月时复发伴肠梗阻及感染死亡。与典型的t(15;17)

相比,变异型t(5;17)患者对ATRA的反应总的来说不如前者好,经ATRA联合化疗的方案虽可获得CR但较PML-RAR α (+)患者有更高的早期复发率。

PRKAR1A-RAR α (+)的变异型APL由Catalano等^[14]在2007年首次报道。APL来源的NB4细胞系的基因鉴定为PRKAR1A,是对ATRA治疗有反应而被上调的基因之一^[15]。本研究报道的患者,发病初期WBC高,故未给予ATRA治疗,但血小板及凝血功能均正常,1个疗程HA+ATO诱导治疗未达PR,提示对ATO可能不敏感,后再次给予IDA+ID-Ara-C序贯化疗达CR,继而给予ID-Ara-C巩固化疗,化疗间歇期给予ATRA维持治疗,目前存活4个月,其远期疗效有待进一步随访。

综上所述,尽管变异型APL有相同的RAR α 基因部分,但具有不同融合基因的APL对ATRA和ATO有不同的反应。PLZF-RAR α 和STAT5b-RAR α (+)APL对ATRA和ATO都不敏感。当诊断为PLZF-RAR α (+)APL时,应首先考虑联合化疗。但是目前尚无针对STAT5b-RAR α (+)APL的标准或推荐方案。STAT5b-RAR α (+)APL预后和远期疗效较差,应进行更多的临床研究。其他变异型APL,如NuMA-RAR α 、NPM-RAR α 、F1P1L1-RAR α 、BCOR-RAR α 和PRKAR1A-RAR α (+)APL被证明对ATRA和ATO有效^[14-16]。

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. DOI: 10.1016/s0268-960x(02)00075-9.
- [2] Hussain L, Maimaitiyiming Y, Islam K, et al. Acute promyelocytic leukemia and variant fusion proteins: PLZF-RAR α fusion protein at a glance[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(2):133-144. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.004.
- [3] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].4版.北京:科学出版社,2018:97-110.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J].*中华血液学杂志*, 2017, 38(5):361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [5] 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.
- [6] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of

acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2009, 113(9):1875-1891. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250.

- [7] 武妮,刘丹丹,潘金兰,等.急性早幼粒细胞白血病非变异型与变异型的形态学特征的初步研究[J].*中国血液流变学杂志*, 2016, 26(4):462-465. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2016.04.025.
- [8] Licht JD, Chomienne C, Goy A, et al. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation (11;17)[J]. *Blood*, 1995, 85(4):1083-1094.
- [9] Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RAR α , its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 1999, 93(10):3167-3215.
- [10] Wang X, Wang J, Zhang L. Characterization of atypical acute promyelocytic leukaemia: Three cases report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(19):e15537. DOI: 10.1097/MD.00000000000015537.
- [11] 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. DOI: 10.1093/hmg/8.9.1741.
- [12] Hummel JL, Wells RA, Dubé ID, et al. Deregulation of NPM and PLZF in a variant t(5;17) case of acute promyelocytic leukemia[J]. *Oncogene*, 1999, 18(3):633-641. DOI: 10.1038/sj.onc.1202357.
- [13] Redner RL, Rush EA, Faas S, et al. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion[J]. *Blood*, 1996, 87(3):882-886.
- [14] Catalano A, Dawson MA, Somana K, et al. The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 110(12):4073-4076. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095554.
- [15] Yang L, Zhao H, Li SW, et al. Gene expression profiling during all-trans retinoic acid-induced cell differentiation of acute promyelocytic leukemia cells[J]. *J Mol Diagn*, 2003, 5(4):212-221. DOI: 10.18632/oncotarget.6551
- [16] Yamamoto Y, Tsuzuki S, Tsuzuki M, et al. BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4274-4283. DOI: 10.1182/blood-2010-01-264432.

(收稿日期:2019-10-15)

(本文编辑:王叶青)