

同时伴有t(9;22)(q34;q11)和t(16;21)(q24;q22)的治疗相关性急性髓系白血病一例报告并文献复习

董晓燕 李玉龙 邬成业 程薇 商保军 张琳 程琳娜 朱尊民

河南省人民医院血液病研究所,河南省血液病理重点实验室,河南省干细胞分化与调控重点实验室,郑州大学人民医院,河南大学人民医院 450003

通信作者:朱尊民,Email:zhuzm1964@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.014

Therapy-related acute myeloid leukemia with t(9;22)(q34;q11) and t(16;21)(q24;q22) double translocation: a case report and literature review

Dong Xiaoyan, Li Yulong, Wu Chengye, Cheng Wei, Shang Baojun, Zhang Lin, Cheng Linna, Zhu Zunmin
Institute of Hematology, Henan Provincial People's Hospital; Henan Key Laboratory of Hematopathology; Henan Key Laboratory of Stem cell Differentiation and Modification, People's Hospital of Zhengzhou University; People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

治疗相关性急性髓系白血病(t-AML)是指因肿瘤性或非肿瘤性疾病接受细胞毒药物化疗和(或)放疗而发生的AML,又分为烷化剂/放疗相关性和拓扑异构酶II(Toxo II)抑制剂相关性两大类:第一类t-AML常伴有遗传物质的非平衡丢失,多涉及5号、7号染色体;第二类则常伴有包含11q23或21q22染色体的平衡易位,如t(9;11)(p21;q23)、t(11;19)(q23;p13)、t(8;21)(q22;q22)等^[1-2]。t(16;21)(q24;q22)是发生于t-AML的一种少见重现性遗传学异常^[3];t(9;22)(q34;q11)(Ph染色体)是慢性髓性白血病(CML)的特征性染色体改变,在治疗相关骨髓增生异常综合征(t-MDS)或急性白血病中发生率仅约为2%^[4]。我科收治1例同时伴有t(9;22)(q34;q11)和t(16;21)(q24;q22)的t-AML患者,现报道如下并结合相关文献进行复习。

病例资料

患者,女,60岁。2010年12月因“双侧卵巢浆液性乳头状囊腺瘤”于当地医院手术并接受DP(多西他赛+卡铂)方案化疗8个疗程,2011年10月至2014年12月因肿瘤复发伴多部位转移继续给予手术和化疗[GP(顺铂+吉西他滨)及IEP(异环磷酰胺+依托泊苷+顺铂)方案各6个疗程],具体化疗剂量不详。2017年4月患者因“受凉后发热3d”来我院就诊。血常规:WBC 56.1×10⁹/L,单核细胞绝对计数36.21×10⁹/L,RBC 2.8×10¹²/L,HGB 89 g/L,PLT 34×10⁹/L。为进一步治疗入院。查体:贫血面容,双下肢皮肤大腿有瘀斑,小腿有少量出血点。全身浅表淋巴结无肿大;胸骨无压痛;肝脾肋缘下未触及。骨髓细胞形态学:①增生明显活跃。原幼细胞占0.788,胞体大小不等,呈圆形,核圆形,可见扭曲、凹陷、折

叠,核染色质粒网状,核仁1~4个,较清晰,胞质量中等,着蓝色,部分细胞胞质中含有多少不一的嗜天青颗粒;②粒系、红系增生受抑制,成熟红细胞、淋巴细胞、单核细胞形态未见异常;③全片见巨核细胞27个,产板型巨核细胞未见,血小板少见。细胞化学染色:髓过氧化物酶(MPO):阳性率45%,其中阳性占15%,弱阳性占30%;α-醋酸萘酚酯酶(α-NAE):原幼细胞呈阳性反应,部分可被氟化钠(NaF)抑制。外周血白细胞计数明显增高,原幼细胞占0.81。流式细胞术免疫分型:异常细胞占有核细胞的92.63%,表达CD34、HLA-DR、CD33、CD13、MPO、CD71,部分表达CD38、CD11b、CD15、CD64、CD14、CD4、CD36,为异常髓系幼稚细胞。染色体核型分析:46-47,XX,del(4)(p11),t(9;22)(q34;q11),t(16;21)(q24;q22),add(17)(q25)×2,add(22)(q34)[CP20](图1)。荧光定量PCR检测显示融合基因BCR-ABL

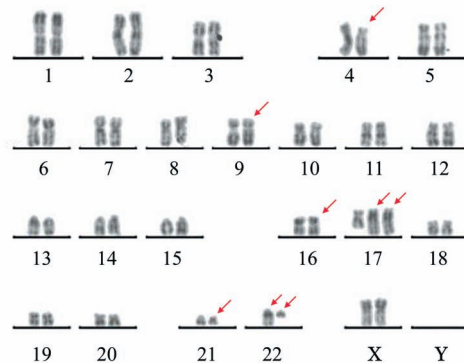


图1 患者治疗前染色体核型:46-47,XX,del(4)(p11),t(9;22)(q34;q11),t(16;21)(q24;q22),add(17)(q25)×2,add(22)(q34)[CP20](箭头所示为异常染色体)

p190及RUNX1-CBFA2T3阳性,表达水平分别为9.87%和20.88%。测序结果显示患者同时表达两种RUNX1-CBFA2T3融合基因转录本:分别由RUNX1基因第5号外显子和CBFA2T3基因第2号外显子(图2A)及第1号内含子(图2B)连接形成。二代测序检测29种AML/MDS相关基因,未发现FLT3-ITD、NPM1、DNMT3A、C-KIT、TP53等突变。本例患者临床诊断为t-AML-M₁,NCCN AML指南危险度分层为高危组,给予标准DA方案化疗,疗效评估为未缓解;继续予以HA方案诱导化疗,化疗结束后第3天发生感染性休克、多脏器功能衰竭,抢救无效死亡。总生存期仅2个月。

讨论及文献复习

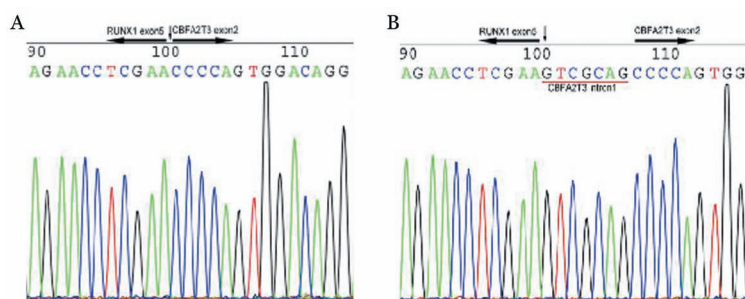
治疗相关性髓系肿瘤的发生主要归因于治疗肿瘤或非肿瘤性疾病所用细胞毒药物化疗和(或)放疗造成机体DNA损伤,进而导致分子细胞遗传学的异常。文献报道t-MDS/AML较原发性AML有更高比例的克隆性染色体核型异常(76%~90%对48%~66%);复合染色体异常比例也更高,t-MDS/AML约为75%,而原发性MDS和原发性AML分别约为25%和45%^[5]。t(9;22)(q34;q11)和t(16;21)(q24;q22)是发生于t-AML的两种罕见的染色体平衡易位。汇总1975至2019年国内外文献,仅共报道t-AML伴t(9;22)(q34;q11)患者21例、t-AML伴t(16;21)(q24;q22)患者22例;两者同时阳性仅见于1例CML急髓变患者^[6]。

AML伴t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL发病率低,此类AML的临床和实验室特征与CML急髓变难以区分,一般认为Ph⁺AML无CML病史,少见脾脏肿大,外周血和骨髓嗜碱性粒细胞比例不高,伴附加染色体如+8,+Ph等较少,融合基因类型多为p190^[7]。汇总文献报道21例t-AML伴t(9;22)(q34;q11),发病中位年龄为47岁,多继发于血液系统肿瘤(占57.1%),中位潜伏期45个月,FAB分型以M₁和M₂居多,多合并复杂/单体(42.1%)及-7/7q-(31.6%)等预后不良核型,融合基因转录本70%为p190。本例老年患者t-AML(M₁)为急性起病,无CML病史及相关实验室、临床特征,外周血和骨髓嗜碱性粒细胞比例不高,融合基因为BCR-ABL p190,染色体核型为伴t(9;22)(q34;q11)的复杂异

常,符合Ph⁺t-AML的诊断。此类疾病诱导缓解率低,复发率高,生存期短,因此NCCN指南将其列入不良预后分组,可能从酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗中获益,需尽早进行异基因造血干细胞移植^[8]。本病例诱导化疗未应用TKI,首次诱导化疗失败,二次诱导化疗后短时间内发生死亡,因此暂不能评价TKI及移植在此类疾病中的治疗价值。

t(16;21)(q24;q22)形成的融合基因为RUNX1-CBFA2T3,它类似于t(8;21)AML形成的RUNX1-RUNX1T1融合基因,RUNX1基因的断裂点均位于第5、6外显子之间。CBFA2T3(MTG16)基因与RUNX1T1(MTG8)基因同属于MTG家族,根据预测的蛋白序列比对,两者之间的同源性高达约70%^[9];临床研究亦发现t(16;21)/RUNX1-CBFA2T3阳性AML有同t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1阳性AML类似的形态学、免疫学特征并对传统化疗方案治疗有良好反应^[3,6]。t(16;21)/RUNX1-CBFA2T3阳性AML发病率低,在儿童多表现为原发AML;在成人则多为t-AML^[10]。复习文献共报道t(16;21)(q24;q22)阳性t-AML仅22例,发病中位年龄48.5岁,原发病以实体肿瘤为主(占66.7%),中位潜伏期39个月;本例患者为老年女性,卵巢癌联合辅助化疗后继发t-AML,临床特征与之相符;但复习文献t(16;21)(q24;q22)阳性t-AML附加染色体异常以+8为著(占56.3%),不良预后核型少见,而本例患者为复杂核型,且对传统化疗反应差,短期内死亡,考虑此类白血病的预后并非由t(16;21)(q24;q22)单独影响,原发/继发Ph染色体及复杂核型的不良影响可能主要或共同决定了疾病的预后。

文献报道的RUNX1-CBFA2T3阳性t-AML中CBFA2T3基因的断裂位点位于第3、4外显子之间^[9,11],而本例患者的CBFA2T3基因断裂位点则与文献中RUNX1-CBFA2T3阳性原发MDS患者的断裂位点一致,位于第1、2外显子之间^[9],表明RUNX1-CBFA2T3融合基因的不同转录本在原发或t-MDS/AML中的分布缺乏特异性。另外该患者还同时表达一种未见文献报道的变异型融合转录本:在RUNX1-CBFA2T3融合基因原来的断裂位点处插入了CBFA2T3基因7个bp的内含子序列,插入序列引起的移码突变导致蛋白翻译提前终止,产生截短蛋白,可能导致原蛋白的功能失活。突变后的融合蛋白在t-AML发病中的作用机制及其与



A:融合转录本由RUNX1基因第5号外显子和CBFA2T3基因第2号外显子连接而成;B:融合转录本由RUNX1基因第5号外显子和CBFA2T3基因第1号内含子连接而成,红色下划线部分为插入的CBFA2T3基因7 bp内含子序列

图2 RUNX1-CBFA2T3融合基因的测序结果(箭头所示为融合位点)

疾病预后的关系尚未知,且其与未突变融合蛋白的功能差异也需要进一步的实验验证。

综合以上分析,伴t(9;22)(q34;q11)或t(16;21)(q24;q22)的t-AML均为少见疾病,两者共阳性仅报道于1例CML急髓变患者。t(9;22)(q34;q11)合并t(16;21)(q24;q22)的t-AML尚未见报道,此类疾病目前无统一的治疗方案,传统化疗效果差,新的有效治疗手段亟待进一步探索。

参考文献

- [1] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2002, 100(7):2292-2302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
- [2] Chua CC, Fleming S, Wei AH. Clinicopathological aspects of therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(1):3-12. DOI: 10.1016/j.beha.2019.02.007.
- [3] Noort S, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Prognostic impact of t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group [J]. *Blood*, 2018, 132(15):1584-1592. DOI: 10.1182/blood-2018-05-849059.
- [4] Block AW, Carroll AJ, Hagemeijer A, et al. Rare recurring balanced chromosome abnormalities in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, 33(4):401-412.
- [5] 肖志坚. 治疗相关性骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 1997, (3):75-76.
- [6] Liu H, Wang SA, Schlette EJ, et al. Myeloid neoplasms with t(16;21)(q24;q22)/RUNX1-RUNX1T3 mimics acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(10):1775-1783. DOI: 10.1007/s00277-018-3389-3.
- [7] 蔡文治, 何雪峰, 陈苏宁, 等. Ph/BCR-ABL阳性急性髓系白血病12例临床及实验室特征分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5):398-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.010.
- [8] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myeloid Leukemia (Version 2.2016) [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [9] Gamou T, Kitamura E, Hosoda F, et al. The partner gene of AML1 in t(16;21) myeloid malignancies is a novel member of the MTG8(ETO) family [J]. *Blood*, 1998, 91(11):4028-4037.
- [10] Park IJ, Park JE, Kim HJ, et al. Acute myeloid leukemia with t(16;21)(q24;q22) and eosinophilia: case report and review of the literature [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 196(1):105-108. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.08.017.
- [11] Salomon-Nguyen F, Busson-Le CM, Lafage PM, et al. AML1-MTG16 fusion gene in therapy-related acute leukemia with t(16;21)(q24;q22): two new cases [J]. *Leukemia*, 2000, 14(9):1704-1705. DOI: 10.1038/sj.leu.2401885.

(收稿日期:2019-08-14)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部