

原发耐药急性髓系白血病伴费城染色体阳性一例并文献复习

王梦莹^{1,2}, 许 晗^{1,2}, 冯献启^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

Email: *qdfxq2005@163.com

收稿日期: 2021年8月30日; 录用日期: 2021年9月15日; 发布日期: 2021年9月29日

摘 要

费城染色体阳性急性髓系白血病(Ph⁺AML)是一种罕见的AML亚型, 2016年修订的世界卫生组织(WTO)髓系恶性肿瘤将其归类为预后不良伴有遗传学异常的AML暂定型。Ph⁺AML是有别于慢性髓系白血病的一组高度复杂的异质性疾病, 对化疗反应差, 易复发, 预后不佳, 具有独特的临床和血液学特点。

关键词

急性髓系白血病, 费城染色体, 原发耐药

A Case of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia (Ph⁺AML) of Primary Drug Resistance and Relevant Literature Review

Mengying Wang^{1,2}, Han Xu^{1,2}, Xianqi Feng^{2*}

¹Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *qdfxq2005@163.com

Received: Aug. 30th, 2021; accepted: Sep. 15th, 2021; published: Sep. 29th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 王梦莹, 许晗, 冯献启. 原发耐药急性髓系白血病伴费城染色体阳性一例并文献复习[J]. 世界肿瘤研究, 2021, 11(4): 121-125. DOI: 10.12677/wjcr.2021.114016

Abstract

Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia (Ph⁺AML), as a rare subtype of AML, is classified as provisional AML of poor prognosis accompanied with genetic abnormalities according to the 2016 revision of World Health Organization (WTO)-defined myeloid malignancy. Ph⁺AML is a group of highly complex heterogeneous diseases different from chronic myeloid leukemia (CML) with poor response to chemotherapy. It is characterized by easy recurrence, poor prognosis, and unique clinical and hematological features.

Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Philadelphia Chromosome, Primary Drug Resistance

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

费城染色体(Ph 染色体)是 9 号和 22 号染色体长臂的相互易位,称为 t(9; 22) (q34; q11),是慢性髓细胞白血病(CML)的标志,在急性淋巴细胞白血病和混合表型急性白血病患者中也很常见。在急性髓系白血病(AML)中,Ph 染色体的发生率为 0.5%~3% [1]。Ph 染色体阳性 AML (Ph⁺AML)患者预后极差,常规化疗多不能达到完全缓解或极易复发,中位生存期仅 9 个月[2]。Ph⁺AML 发病率低,国内外报道病例少。本文报道 1 例两次诱导化疗未缓解的原发耐药急性髓系白血病伴 Ph 染色体阳性,患者家属对此知情同意。

2. 病例资料

患者,男性,49 岁,因“发热 3 天”入院,既往体健,入院查体:体温 37.2℃,脉搏 84 次/分,呼吸 21 次/分,血压 123/62 mmHg。急性病容,睑结膜苍白,巩膜无黄染,胸骨无压痛,全身浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心腹查体无特殊,肝脾无肿大,双下肢无水肿。患者 3 天前无明显诱因出血发热、乏力,体温最高 38.7℃,伴畏寒、寒战,伴下肢酸痛,就诊于我院急诊,血常规提示:WBC 37.43*10⁹/L (参考值 3.5~9.5*10⁹/L),NEU 20.25*10⁹/L (参考值 1.8~6.3*10⁹/L),RBC 2.34*10¹²/L (4.3~5.8*10¹²/L),HGB 73 g/L (参考值 130~175 g/L),PLT 38*10⁹/L (参考值 125~350*10⁹/L);C-反应蛋白 46.46 g/L (参考值 0~5 g/L)。消化系统超声未见肝脾肿大。骨髓细胞形态学提示:骨髓中可见原始细胞约 53%,极少部分原始细胞 POX 弱阳性。血片:原始细胞比例约 33%。流式:骨髓中约 18.8% 异常髓系原始细胞;免疫分型:CD34+、CD13+、CD117+、CD33+、CD38+、MPOdim、HLA-DR-;染色体:46,XY,t(9; 22)(q34; q11.2)(4)/46,XY(11)。细胞遗传学与分子生物学:融合基因 BCR-ABL P190 阳性,阳性率 3.47%;FLT3-ITD, NPM1, C-kit/D816, CEBPA, PML-RARa, MLL 和 CBFb/MYH11 均为阴性。骨髓活检:部分区域纤维组织增生,部分区域增生较活跃(>90%),幼稚阶段细胞增多,粒系各阶段细胞可见,以中幼及以下阶段细胞为主,红系各阶段细胞可见,以中晚幼红细胞为主,形态学可识别的巨核细胞少见,少量淋巴细胞散在分布,纤维组织增生,网状纤维染色, MF-2 级(见图 1)。诊断为

急性髓系白血病伴 t(9; 22) 阳性间隔感染性发热。排除化疗禁忌后, 于 2020 年 9 月 24 日起给予 IA 方案化疗, 具体用药: 盐酸阿糖胞苷 100 mg, d1-5, 盐酸伊达比星 10 mg, d1-3。2020 年 10 月 18 日复查骨髓常规: 1) 骨髓增生明显活跃。2) 在计数的细胞内未见粒细胞及有核红细胞。3) 淋巴细胞比例约占 4.0%。4) 髓系原始细胞比例约占 95.5%。5) 破碎细胞易见。6) 全片共找到 2 个颗粒型巨核细胞, 血小板少见。血片: 片中可见约 94% 的髓系原始细胞, 诊断 AML 未缓解。2020 年 10 月 18 日再次给予 HAE 方案化疗, 具体用药: 盐酸阿糖胞苷 200 mg, d1-7, 高三尖酯碱 3 mg, d1-7, 依托泊苷 0.1 g, d1-5。2020 年 11 月 10 日复查骨髓穿刺提示 AML 未缓解, 血常规提示: WBC $56.20 \times 10^9/L$, RBC $1.89 \times 10^{12}/L$, HGB 56 g/L, PLT $71 \times 10^9/L$ 。综上诊断为原发耐药型 AML 合并 Ph 染色体阳性, 家属拒绝进一步治疗, 给予小剂量阿糖胞苷姑息性降白细胞, 至当地医院姑息治疗, 于 2021 年 1 月 16 日死亡, 总生存期 4 月。

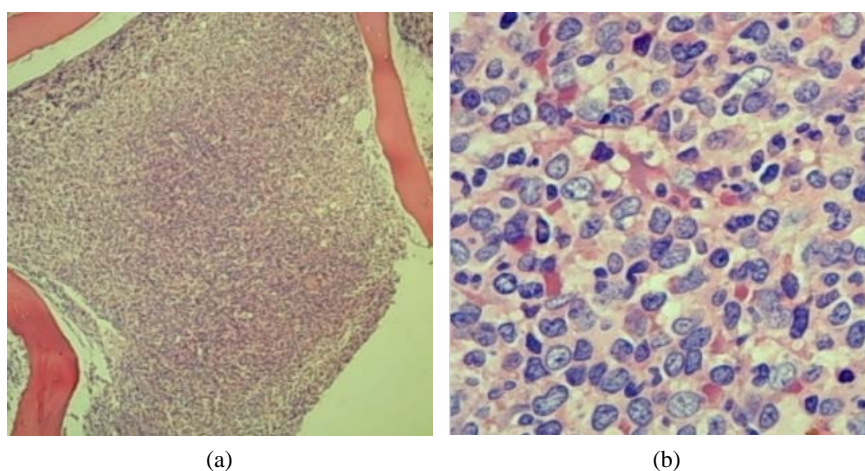


Figure 1. Initial bone marrow biopsy
图 1. 初诊骨髓活检

3. 讨论

Ph 染色体在慢性髓系白血病患者中阳性率大于 95%, 在急性淋巴细胞白血病及急性髓系白血病中阳性率前者 17%~25%, 后者 0.9%~3% [3]。2016 年世界卫生组织(WHO)分型将 Ph⁺AML 归为预后不良伴有遗传学异常的 AML 暂定型, 被认为是一种罕见高危白血病, 它原发于 AML, 此类患者没有任何证据提示曾经患有 CML [4]。其发病率低, 国内外多为个案报道, 缺乏大样本报道, 没有系统的预后数据。

Ph⁺AML 首先需与 CML 急变期进行鉴别, 无明显肝脾肿大, 无 CML 慢性期病史, 无 CML 急变期骨髓特征, CML 最常见的异常染色体为 8 号染色体三体、der (9) 和 17q 等染色体, 这些染色体畸变在 Ph⁺AML 中不太常见 [5] [6]。CML 的一个非常重要的标志是伴随的嗜碱性粒细胞比例 >2%。然而, 在本例 Ph⁺AML 中, 外周血检查显示白细胞中嗜碱性粒细胞的比率为 0, 低水平的嗜碱性粒细胞更有利于支持 Ph⁺AML 的诊断。部分 Ph⁺AML 是由 Ph 阴性或 Ph 阳性的骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)转化而来的, 其典型的骨髓异常造血及外周血特征可与 CML 鉴别 [7] [8]。

本例 Ph⁺AML 疾病进展迅速, 分别给予 IA 及 HAE 方案进行诱导化疗, 均未缓解, 提示为原发耐药型, 且患者合并 BCR/ABL P190 融合基因阳性、Ph 染色体阳性, 为 AML 罕见类型, 具有独特的临床和血液学特点, 临床疗效和预后极差。BCR/ABL 融合蛋白可扰乱下游信号通路, 导致肿瘤细胞增殖增强、分化停滞和细胞死亡抵抗, 这可能是这种特殊类型 AML 预后差, 进展迅速的原因。因此及早使原发病达到缓解, 尽快行异基因造血干细胞移植对延长病人生存期十分重要。尽管 Ph⁺AML 的 BCR/ABL 融合

基因的类型不尽相同,但产物都有酪氨酸激酶的活性,酪氨酸酶抑制剂(TKIs)可使蛋白质上的酪氨酸残基磷酸化,抑制细胞的增殖。有研究证明,应用 TKIs 治疗,可使得 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病获得 17% 细胞遗传学和 29% 血液学缓解,中位进展时间为 2.2 个月[9] [10]。TKIs 是 CML 最成功的分子靶向治疗,但很少 Ph⁺AML 患者受益于 TKIs 治疗[11], Neuendorff 等人[12]提出,使用 TKIs 治疗 Ph⁺AML 可获得血液学反应,但维持时间短,易复发,可能不足以控制疾病的进展,因此他们认为 TKIs 不能作为 Ph⁺AML 的一线治疗。Ph⁺AML 的最佳治疗方法尚未确定。然而,TKIs 作为抢救治疗的一部分是一种合理的方法。有文献报道 7 例 Ph⁺AML 患者应用格列卫联合化疗治疗,完全缓解(CR)率为 58%, CR 后给予化疗或尽快行异基因造血干细胞移植,中位生存时间为 24 个月,效果明显优于单用化疗或 TKIs 治疗的患者[13] [14] [15]。遗憾的是本例患者仅接受 2 次化疗诱导,均未缓解,未进行 TKIs 联合化疗或其他新药治疗。由此我们得出经验,初诊或复查难治 AML 患者应进行 BCR/ABL 基因筛查,个体化治疗,Ph⁺AML 患者可应用 TKIs 联合化疗,或 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 联合化疗治疗[16],在获得完全缓解后尽快给予异基因造血干细胞移植,延长患者生存期。

总之,Ph⁺AML 是一类预后较差的白血病,不同于 CML 急变期,化疗联合 TKIs 或 Bcl-2 抑制剂可使患者获得 CR,但其维持时间短,易复发,获得 CR 后序贯异基因造血干细胞移植可提高疗效,改善预后。

参考文献

- [1] Shao, X., et al. (2018) Primary Philadelphia Chromosome Positive Acute Myeloid Leukemia. *Medicine*, **97**, e12949. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012949>
- [2] 岳志霞,等. 3 例费城染色体阳性急性髓系白血病临床和实验室分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16(4): 182-185.
- [3] Paitta, E., et al. (1998) Biologic Heterogeneity in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia with Myeloid Morphology: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Leukemia*, **12**, 1881-1885. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401229>
- [4] Atfy, M., Al Azizi, N.M.A. and Elnaggar, A.M. (2011) Incidence of Philadelphia-Chromosome in Acute Myelogenous Leukemia and Biphenotypic Acute Leukemia Patients: And Its Role in Their Outcome. *Leukemia Research*, **35**, 1339-1344. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.04.011>
- [5] Goldman, J.M. and Melo, J.V. (2003) Chronic Myeloid Leukemia—Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *The New England Journal of Medicine*, **349**, 1451-1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020777>
- [6] Cortes, J. and O'Dwyer, M.E. (2004) Clonal Evolution in Chronic Myelogenous Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **18**, 671-684. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2004.03.012>
- [7] Keung, Y., et al. (2004) Philadelphia Chromosome Positive Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia-Retrospective Study and Review of Literature. *Leukemia Research*, **28**, 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2003.10.027>
- [8] Brattas, M.K., et al. (2018) Philadelphia Chromosome Positive AML Arising from JAK2-Positive Myelofibrosis. *Biomarker Research*, **6**, 33. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0147-6>
- [9] Sasaki, K., et al. (2021) Prognostic Factors for Progression in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Complete Molecular Response within 3 Months of Therapy with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer*, **127**, 2648-2656. <https://doi.org/10.1002/cncr.33529>
- [10] Ottmann, O.G. (2002) A Phase 2 Study of Imatinib in Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoid Leukemias. *Blood*, **100**, 1965-1971. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0181>
- [11] Konoplev, S., et al. (2012) Molecular Characterization of de novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **54**, 138-144. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.701739>
- [12] Neuendorff, N.R., et al. (2015) BCR-ABL1+ Acute Myeloid Leukemia: Clonal Selection of a BCR-ABL1-Subclone as a Cause of Refractory Disease with Nilotinib Treatment. *Acta Haematologica*, **133**, 237-241. <https://doi.org/10.1159/000368176>
- [13] 童春容,等. 4 例 t(9;22)和/或 BCR-ABL 异常急性髓性白血病的报告[C]//第五届中国肿瘤学术大会暨第七届海峡两岸肿瘤学术会议,国际肿瘤细胞与基因治疗学会会议,第二届中日肿瘤介入治疗学术会议论文集: 2008 年卷.

石家庄, 2008.

- [14] 费新红, 等. 12 例 Ph 染色体和 BCR-ABL 阳性急性髓系白血病临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(3): 545-548.
- [15] 蔡文治, 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.
- [16] 郝李霞, 等. BCR-ABL 阳性急性髓系白血病 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(11): 791-793.