

乳腺癌化疗后继发伴t(8;16)(p11;p13)易位的急性髓系白血病1例报道

孙维英^{1,2}, 姜 玉^{3*}, 卢绪章¹, 张 日⁴

¹南京医科大学附属常州市第二人民医院血液科, 江苏 常州 213000; ²武进中医医院血液肿瘤科, 江苏 常州 213000; ³南京医科大学附属常州市第二人民医院检验科, 江苏 常州 213000; ⁴苏州大学附属第一医院血液科, 江苏 苏州 215000

[关键词] t(8;16)(p11;p13)易位;急性髓系白血病;乳腺癌

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)07-1014-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180728

伴t(8;16)(p11;p13)易位的急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)是一种非常罕见的白血病亚型,主要分子机制为位于染色体8p11的MYST3(MOZ)基因和位于16p13的CREBBP(CBP)基因发生断裂重排而致使细胞发生致癌性转化^[1-3]。该染色体易位多见于治疗相关性AML(t-AML)患者,具有独特的临床及实验室特征,目前国内尚未检索到文献报道,现报告我们发现的1例乳腺癌化疗后继发伴t(8;16)(p11;p13)易位的t-AML患者,并结合文献进行复习。

1 病例资料

患者,女,61岁。因“发现全身皮肤多发紫红色结节2月余”于2014年11月24日入院。患者2014年9月无诱因出现皮肤多发紫红色结节,于外院行皮下结节活检术,术后病理考虑为粒细胞肉瘤(髓细胞白血病侵犯皮肤),后转入本院。2012年9月曾因右乳癌浸润性导管癌在当地医院行右乳癌改良根治术,术后予TAC方案(多西他赛60 mg d1, d8 + 表柔比星50 mg d1~2)化疗共6个周期,后长期口服三苯氧胺治疗。

入院查体:精神差,全身皮肤可见散在紫红色结节,无明显压痛,最大约1.0 cm×1.5 cm;浅表淋巴结未触及肿大;扁桃体无肿大;胸骨压痛阳性,肝脾肋缘下未及。查血常规示:白细胞(WBC)8.18×10⁹个/L,血红蛋白(Hb)134 g/L,血小板(PLT)88×10⁹个/L;外

[基金项目] 国家自然科学基金(81500103);江苏省自然科学基金(BK-20151230)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: forgot0726@126.com

周血分类示:原始+幼稚细胞12%,中幼粒细胞9%,成熟粒细胞9%,淋巴细胞10%,单核细胞8%;乳酸脱氢酶843.9 U/L。

骨髓涂片进行常规细胞形态及细胞化学检查,采用常规R显带技术进行核型分析。骨髓有核细胞增生极度活跃,原始、幼稚单核细胞异常增生,占94.7%,其中原始单核细胞占63.0%,幼稚单核细胞占31.7%,淋巴细胞占2.5%,粒红两系明显受抑,血小板少见,具体形态学描述见图1A、B。

白血病免疫分型:采用新鲜抽取的肝素抗凝骨髓标本,行多参数流式细胞分析测定。利用CD45与侧向散射光(CD45/SSC)设门,荧光阳性细胞膜抗原百分率≥20%(CD34≥10%)、胞质抗原≥10%为阳性标准。单克隆抗体包括T淋巴细胞系:CD2、CD7、CD3、CD4、CD8;B淋巴细胞系:CD10、CD19、CD20;髓系:CD13、CD33、CD14、CD117;干/祖系细胞标记人白细胞抗原HLA-DR、CD34,胞质抗原CD3、CD79a(所有单抗购自美国Beckman-Coulter公司)。分析结果显示80.8%的幼稚细胞群体CD11b、CD13、CD33、CD117、CD64阳性,其余均阴性,其中HLA-DR:2.2%,CD34:3.0%,为髓系、单核系表达。细胞遗传学检查:骨髓细胞染色体核型分析显示46, XX, t(8;16)(p11;p13)(图1C)。

融合基因检测参考文献^[4],采用多重PCR检测29种常见白血病融合基因;参照文献^[5],采用基因组DNA-PCR及琼脂糖凝胶电泳方法检测患者FLT3基因14及15号外显子中ITD突变,20号外显子TKD突变;扩增NPM1基因第12号外显子、c-KIT基因8号及17号外显子、DNMT3A R882热点突变、CEBPA-

TAD1/TAD2 及 bZIP, 扩增产物进行直接测序, 测序由南京 GenScrip 有限公司完成, 结果与正常序列比对, 检出突变。基因检测结果显示, 多重 PCR 未检测到 29 种常见白血病融合基因; 基因组 DNA-PCR 联合直接测序检测 FLT3-ITD、NPM1、c-KIT、CEBPA、DNMT3A 基因突变, 经 GenBank 比对分析, 未检测到基因突变。

疗效及随访结果: 结合患者既往病史、临床表现和实验室 MICM 分型, 诊断为 t-AML, 于 2014 年 11 月 27 日开始予 IA (去甲氧柔红霉素 8 mg/m² d1~3+阿糖胞苷 100 mg/m² d1~7) 方案诱导化疗, 2014 年 12 月 24 日复查骨穿提示未缓解。2014 年 12 月 28 日回当地医院, 予 HA 方案化疗仍未缓解, 后仅予支持治疗, 于 2015 年 3 月 12 日死亡。

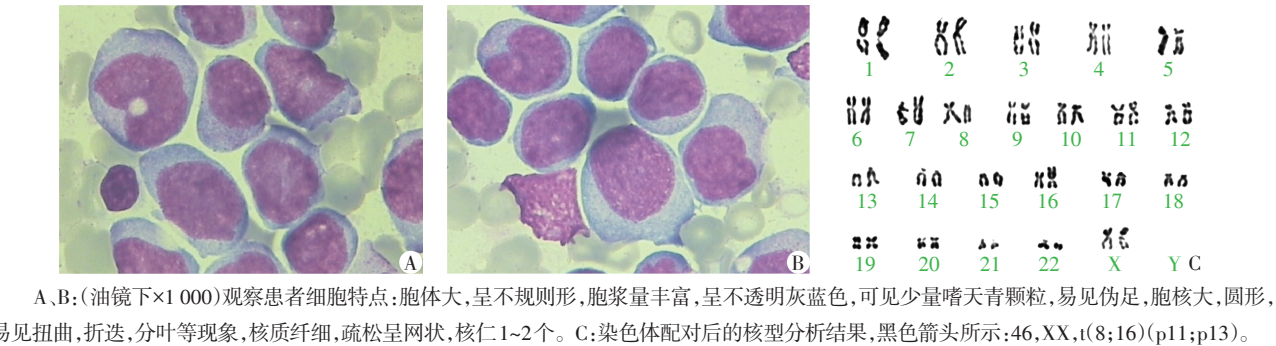


图1 患者骨髓细胞形态学及核型分析结果

2 讨论

近年来,随着分子遗传学研究的进展,一些再现性染色体异常的生物学特征相继被阐明,如伴有 t(15;17)(q22;q21)的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)以及伴有 t(9;22)(q34;q11)的慢性粒细胞白血病(chronic granulocytic leukemia, CML)等,为一些恶性血液病如白血病等的个体化治疗提供了新的靶点,显著改善了部分特殊细胞遗传学类型患者的疗效。相对于以上遗传学异常,伴t(8;16)(p11;p13)易位的AML是一种非常罕见的白血病亚型,发生率小于1%,但具有特殊的临床和生物学特征。总结国外文献发现^[6-8],此类患者其FAB亚型主要表现为急性粒-单核细胞白血病(AML-M4)或急性单核细胞白血病(AML-M5),可发生于任何年龄,女性多见,诊断时平均年龄约60岁。大部分患者继发于单一实体肿瘤(57%),其中以乳腺癌最多见;35%的患者继发于淋巴瘤等血液系统肿瘤,8%的患者同时具有实体瘤和血液系统恶性肿瘤病史。临床上常伴有髓外皮肤浸润,40%的患者可并发弥漫性血管内凝血(DIC),部分患者形态学检查可发现噬红细胞现象,常规化疗往往无效,生存期短,预后极差。

伴t(8;16)(p11;p13)易位患者发病的主要分子机制为定位于8p11的MYST3(MOZ)基因发生断裂重排,MYST3基因有17个外显子,其编码的MYST3

蛋白定位于细胞核,可通过与RUNX1的共同作用来调节基因转录,在单核细胞分化中发挥重要作用^[3]。已报道的MYST3的对手基因包括 CREBBP(16q13)、EP300(22q13)、NCOA2(8q13)、NCOA3(20q13)等^[9-12],其中,最常见的为位于16q13的CREBBP。CREBBP蛋白定位于细胞核,通过与DNA结合蛋白的相互作用而发挥转录调节活性,在胚胎形成、细胞增殖、分化、凋亡等方面发挥重要的生理功能^[13-15]。国外研究显示,伴有t(8;16)(p11;p13)/MYST3/CREBBP的AML患者往往同时伴有HOXA9、HOXA10、HOXA11、CEBPA、LMO2以及PTPN6基因的过表达,HOXA9的过表达可以导致MYB基因的活化,进而阻滞单核细胞的分化与成熟^[16]。近来研究表明,t(8;16)(p11;p13)阳性的AML与伴有11q23/MLL重排的AML具有类似的基因表达谱,但生存期更短,具体机制尚未完全明确^[7]。

Haferlach等^[7]总结6 124例AML资料发现,伴t(8;16)(p11;p13)/MYST3-CREBBP阳性的AML比例为0.2%(13/6124),男女比例4:9,其中继发性AML患者t(8;16)(p11;p13)阳性率(7/438)明显高于原发AML(6/5 686),且大部分患者(4/7)有乳腺癌病史,另有3例患者分别继发于非霍奇金淋巴瘤(NHL,n=2)及慢性粒单核细胞白血病(CMML,n=1),总体生存时间仅4.7个月。13例患者中有7例患者形态学检查可发现噬红细胞现象,所有病例均表现为过氧化物酶(MPO)阳性,均值为85%,且原始

细胞非特异性酯酶染色(NSE)阳性率约88%左右,这提示伴有t(8;16)(p11;p13)阳性的AML起源于非常早期的、同时具有髓系和单核系分化潜能的造血干细胞,因此,并不适用于目前标准的FAB分型标准。免疫分型提示MPO、CD13、CD33、CD65及CD15阳性,而CD34、CD117阴性,进一步分析发现,这些病例往往同时伴有CD14、CD64、CD11b及CD56、CD4共表达,FAB分型多为M4或M5(12/13)。染色体核型分析发现,6/13例表现为孤立的t(8;16)(p11;p13),其余7例患者则伴有附加染色体异常。本例患者有明确乳腺癌病史,FAB亚型为M5,与既往研究相符,但未见明显DIC现象及骨髓噬红现象。

Gervais等^[6]总结了14个血液中心的AML病例,伴有t(8;16)(p11;p13)阳性者30例,阳性发生率小于1%,中位年龄为59.4岁。与Haferlach^[7]总结报道类似,多数患者(76.7%)有实体肿瘤或血液恶性肿瘤病史,其中有乳腺癌病史者12例,其次为CM-ML($n=4$)、淋巴瘤($n=3$)、睾丸癌($n=2$)以及前列腺癌($n=1$)等。外周血白细胞平均水平为 24×10^9 个/L,骨髓形态学提示原始细胞比例均值为68%,易见(18/28)噬红细胞现象,且大部分临床表型为M4/M5($n=28$)。仅8例患者在积极化疗后得到短暂缓解,总体生存期明显短于既往报道的不伴有该染色体易位的AML类型。

总之,伴t(8;16)(p11;p13)阳性的AML患者具有特殊的临床特点,由于发病率低,临床医生认识不足,其致病机制及生物学特征尚不明确,临床上尚无统一有效的治疗方案,异基因造血干细胞移植是目前唯一有潜在治愈可能的治疗手段,但由于受年龄、身体状况及骨髓供体等因素限制,仅有少数患者最终能接受移植治疗。因此,开发针对t(8;16)(p11;p13)/MYST3/CREBBP的靶向药物可能有助于改善此类患者治疗选择。

[参考文献]

- [1] Heim S, Avanzi GC, Billstrom R, et al. A new specific chromosomal rearrangement, t(8;16)(p11;p13), in acute monocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 1987, 66(3):323-326
- [2] Lai JL, Zandecki M, Jouet JP, et al. Three cases of translocation(8;16)(p11;p13)observed in acute myelomonocytic leukemia: a new specific subgroup? [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1987, 27(1):101-109
- [3] Borrow J, Stanton JV, Andresen JM, et al. The translocation t(8;16)(p11;p13)of acute myeloid leukaemia fuses a putative acetyltransferase to the CREB binding protein [J]. Nat Genet, 1996, 14(1):33-41
- [4] 李志刚,吴敏媛,赵 玮,等.多重RT-PCR方法同时检测29种白血病融合基因[J].中华血液学杂志,2003,24(15):256-258
- [5] Chao HY, Jia ZX, Chen T, et al. IDH2 mutations are frequent in Chinese patients with acute myeloid leukemia and associated with NPM1 mutations and FAB-M2 subtype[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34(5):502-509
- [6] Gervais C, Murati A, Helias C, et al. Acute myeloid leukaemia with 8p11 (MYST3) rearrangement: an integrated cytologic, cytogenetic and molecular study by the groupe Francophone de cytogène hématologique [J]. Leukemia, 2008, 22(8):1567-1575
- [7] Haferlach T, Kohlmann A, Klein HU, et al. AML with translocation t(8;16)(p11;p13)demonstrates unique cytomorphological, cytogenetic, molecular and prognostic features[J]. Leukemia, 2009, 23(5):934-943
- [8] Diaz-Beya M, Navarro A, Ferrer G, et al. Acute myeloid leukemia with translocation(8;16)(p11;p13)and MYST3-CREBBP rearrangement harbors a distinctive microRNA signature targeting RET proto-oncogene [J]. Leukemia, 2013, 27(3):595-603
- [9] Chaffanet M, Gressin L, Preudhomme C, et al. MOZ is fused to p300 in an acute monocytic leukemia with t(8;22) [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2000, 28(2):138-144
- [10] Coulthard S, Chase A, Orchard K, et al. Two cases of inv(8)(p11q13)in AML with erythrophagocytosis: a new cytogenetic variant[J]. Br J Haematol, 1998, 100(3):561-563
- [11] Liang J, Prouty L, Williams BJ, et al. Acute mixed lineage leukemia with an inv(8)(p11q13)resulting in fusion of the genes for MOZ and TIF2 [J]. Blood, 1998, 92(6):2118-2122
- [12] Esteyries S, Perot C, Adelaide J, et al. NCOA3, a new fusion partner for MOZ/MYST3 in M5 acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22(3):663-665
- [13] Troke PJ, Kindle KB, Collins HM, et al. MOZ fusion proteins in acute myeloidleukaemia [J]. Biochem Soc Symp, 2006, 73:23-39
- [14] Jacobson S, Pillus L. Modifying chromatin and concepts of cancer[J]. Curr Opin Genet Dev, 1999, 9(2):175-184
- [15] Batut J, Duboé C, Vandel L. Expression patterns of CREB binding protein(CREBBP)and its methylated species during zebrafish development [J]. Int J Dev Biol, 2015, 59(4-6):229-234
- [16] Camós M, Esteve J, Jares P, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia with translocation t(8;16)(p11;p13)and HOX gene expression [J]. Cancer Res, 2006, 66(14):6947-6954

[收稿日期] 2016-10-21