

# MLL 基因重排成人急性髓系白血病的特征和预后分析

弓晓媛 王迎 刘兵城 魏辉 李承文 李庆华 赵佳炜 周春林  
林冬 刘凯奇 魏述宁 宫本法 张广吉 刘云涛 赵邢力 李艳  
顾闰夏 邱少伟 秘营昌 王建祥

**【摘要】** 目的 分析 MLL 基因重排成人急性髓系白血病(AML)的临床、实验室特征及预后情况。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2016 年 12 月确诊的 92 例 MLL 基因重排成人 AML 患者的临床和实验室资料。结果 1 417 例成人 AML(不包括急性早幼粒细胞白血病,均采用 FISH 方法进行了 MLL 基因重排分析)患者中检出 92 例(6.5%)MLL 基因重排患者,男女性别比为 1:1,诊断时中位年龄为 35.5(15~64)岁,中位 WBC  $21.00(0.42\sim 404.76)\times 10^9/L$ 。按 FAB 分型标准,78 例(84.8%)患者属于急性单核细胞白血病。32 例患者检测了 11 种 MLL 常见伙伴基因,其中 MLL/AF9 阳性 9 例(28.1%), MLL/AF6 阳性 5 例(15.6%), MLL/ELL 阳性 5 例(15.6%), MLL/AF10 阳性 2 例(6.3%), MLL/SETP6 阳性 1 例(3.1%),余 10 例(31.3%)患者的伙伴基因未知。83 例患者可进行疗效分析,中位随访时间为 10.3(0.3~74.0)个月,完全缓解(CR)率为 85.5%,中位总生存(OS)和无复发生存(RFS)时间分别为 15.4 和 13.1 个月,2 年 OS 和 RFS 率分别为 36.6%和 29.5%。31 例患者进行了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),移植患者的 2 年 OS 和 RFS 率分别为 57.9%和 52.7%,未移植患者分别为 21.4%和 14.9%,差异均有统计学意义( $P$  值均  $< 0.001$ )。进行伙伴基因检测的患者中,9 例 MLL/AF9 阳性患者中位随访时间为 6.0(4.1~20.7)个月,3 例(33.3%)进行了 allo-HSCT;23 例非 MLL/AF9 阳性患者中位随访时间为 7.8(0.3~26.6)个月,14 例(60.1%)进行了 allo-HSCT。两组患者的 1 年 OS 率分别为 38.1%和 55.5%,差异无统计学意义( $P = 0.688$ )。多因素分析显示起病时 WBC( $RR = 1.825, 95\% CI 1.022\sim 3.259, P = 0.042$ )、是否 1 个疗程达 CR( $RR = 0.130, 95\% CI 0.063\sim 0.267, P < 0.001$ )以及是否移植( $RR = 0.169, 95\% CI 0.079\sim 0.362, P < 0.001$ )为影响 MLL 基因重排 AML 患者 OS 的独立预后因素。结论 MLL 基因重排成人 AML 多见于急性单核细胞白血病,MLL/AF9 是最常见的伙伴基因。该类型白血病常规化疗虽然缓解率尚可,但极易复发,allo-HSCT 可以改善其预后。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; MLL 基因重排; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81430004);天津市科技计划(15ZXLCYSY00010);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC25700);协和青年科研基金(2017320022)

**Characteristics and prognosis in adult acute myeloid leukemia patients with MLL gene rearrangements** Gong Xiaoyuan, Wang Ying, Liu Bingcheng, Wei Hui, Li Chengwen, Li Qinghua, Zhao Jiawei, Zhou Chunlin, Lin Dong, Liu Kaiqi, Wei Shuning, Gong Benfa, Zhang Guangji, Liu Yuntao, Zhao Xingli, Li Yan, Gu Runxia, Qiu Shaowei, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical and laboratory characteristics, and prognosis of adult acute myeloid leukemia (AML) patients with MLL gene rearrangements. **Methods** The medical records of 92 adult AML patients with MLL gene rearrangements from January 2010 to December 2016 were

retrospectively analyzed. **Results** 92 cases (6.5%) with MLL gene rearrangements were identified in 1 417 adult AML (Non-M<sub>3</sub>) patients, the median age of the patients was 35.5 years (15 to 64 years old) with an equal sex ratio, the median WBC were  $21.00(0.42-404.76)\times 10^9/L$ , and 78 patients (84.8%) were acute monoblastic leukemia according to FAB classification. Eleven common partner genes were detected in 32 patients, 9 cases (28.1%) were MLL/AF9(+), 5 cases (15.6%) were MLL/AF6(+), 5 cases (15.6%) were MLL/ELL(+), 2 cases (6.3%) were MLL/AF10(+), 1 case (3.1%) was MLL/SETP6(+), and the remaining 10 patients' partner genes weren't identified. Of 92 patients, 83 cases with a median follow-up of 10.3 (0.3-74.0) months were included for the prognosis analysis, the complete remission (CR) rate was 85.5% (71/83), the median overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) were 15.4 and 13.1 months, respectively. Two-year OS and RFS were 36.6% and 29.5%, respectively. Of 31 patients underwent allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT), two-year OS and RFS for patients received and non-received allo-HSCT were 57.9% and 21.4%, 52.7% and 14.9%, respectively ( $P < 0.001$ ). Among patients with partner genes tested, 9 of 32 cases (28.1%) were MLL/AF9(+), the median follow-up was 6.0(4.1-20.7) months. 3 patients with MLL/AF9 underwent allo-HSCT. 23 cases (71.9%) were non-MLL/AF9(+), the median follow-up was 7.8 (0.3-26.6) months. 14 patients (60.1%) with non-MLL/AF9 underwent allo-HSCT. One-year OS for patients with MLL/AF9 and non-MLL/AF9 were 38.1% and 55.5%, respectively ( $P = 0.688$ ). Multivariate analysis revealed that high WBC ( $RR = 1.825$ , 95%  $CI$  1.022-3.259,  $P = 0.042$ ), one cycle to achieve CR ( $RR = 0.130$ , 95%  $CI$  0.063-0.267,  $P < 0.001$ ), post-remission treatment with allo-HSCT ( $RR = 0.169$ , 95%  $CI$  0.079-0.362,  $P < 0.001$ ) were independent prognostic factors affecting OS. **Conclusions** AML with MLL gene rearrangements was closely associated with monocytic differentiation, and MLL/AF9 was the most frequent partner gene. Conventional chemotherapy produced a high response rate, but likely to relapse, allo-HSCT may have the potential to further improve the prognosis of this group of patients.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; MLL rearrangement; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81430004); Science and Technology Project of Tianjin (15ZXLSY00010); Tianjin Major Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (15JCYBJC25700); Peking Union Medical College Youth Fund (2017320022)

混合谱系白血病 (mixed lineage leukemia, MLL) 基因定位于 11 号染色体长臂 2 区 3 带 (11q23), 由 Ziemin-van der Poel 等<sup>[1]</sup>于 1991 年首次报道。MLL 基因重排是造血系统恶性肿瘤中常见的遗传学改变, 可见于急性白血病、骨髓增生异常综合征等<sup>[2]</sup>。MLL 基因重排有易位、部分串联重复 (PTD)、缺失、插入和倒置几种形式, 其中易位最常见<sup>[3]</sup>。易位形成的 MLL 融合蛋白引起转录调控异常及诱导 MLL 下游的目的基因如 HOX、EPHA7、MEIS、PBX 等异常表达, 从而影响造血分化, 导致白血病等的发生<sup>[4]</sup>。MLL 基因重排的急性髓系白血病 (AML) 约占成人 AML 的 5%, 具有缓解率低、容易复发、预后差的临床特征<sup>[5]</sup>。我们对我中心 2010 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 MLL 基因重排 AML 患者进行了回顾性分析, 现将其特征和预后报道如下。

### 病例与方法

1. 病例: 2010 年 1 月至 2016 年 12 月我中心收治经细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学 (MICM) 诊断分型标准<sup>[6-7]</sup>确诊的 AML [不包括急性

早幼粒细胞白血病 (APL)] 患者共 1 417 例。所有患者均进行了常规细胞遗传学分析 (conventional cytogenetical analysis, CCA), 并采用 FISH 技术检测了 MLL 基因重排。2014 年以后收治的患者采用 RQ-PCR 技术检测了 11 种常见的 MLL 伙伴基因。由于 FISH 技术具有敏感性高、特异性强的优点, 一直被推荐为 MLL 基因重排筛查的首选方法<sup>[8]</sup>。在 1 417 例 AML (不包括 APL) 患者中, 采用 FISH 技术筛出 MLL 基因重排患者 92 例, 占 AML (不包括 APL) 患者的 6.5%。其中, 9 例患者诊断明确后回当地医院治疗, 余 83 例患者在我中心接受系统治疗, 可进行疗效分析。

2. 免疫表型分析: 取患者骨髓 (肝素抗凝) 5 ml, 裂解红细胞, 常规进行相关抗体标记, PBS 洗涤后上机 (FACS Calibur 多色流式细胞仪为美国 BD 公司产品) 检测。

3. CCA 检查: 取患者骨髓 (肝素抗凝) 5 ml, 常规 24 h 的短期培养后, 进行 R 显带分析染色体核型。异常核型依据《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN2013)》进行描述。

4. FISH 检测 MLL 基因重排: 取患者骨髓 (肝素

抗凝)2 ml,直接法收获间期细胞,选择美国 Vysis 公司双色分离 MLL 探针,按说明书进行操作,对患者标本进行检测。Olympus 荧光显微镜观察间期细胞的荧光信号,计数500个间期细胞。对20例正常人骨髓标本进行 MLL 探针检测,计算出 Cutoff 值( $<2.17\%$ )。正常信号为两个黄色(红绿重叠)信号,1黄1红1绿信号为典型阳性信号,若出现黄色信号数量增加,表明 MLL 基因拷贝数扩增。

5. RQ-PCR 法筛查 MLL 融合基因:2014年4月以后收治的32例患者同时采用 RQ-PCR 检测11种常见的 MLL 伙伴基因(MLL/AF4、MLL/AF6、MLL/AF9、MLL/AF10、MLL/AF17、MLL/ELL、MLL/ENL、MLL/SETP6、MLL/AF1q、MLL/AF1p、MLL/AFX)。取患者少量骨髓标本, Ficoll 淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞,提取 RNA 后逆转录合成 cDNA, PCR 方法检测上述融合基因。

6. 基因突变检测:2014年11月以前收治的64例患者采用一代测序法检测了 AML 常见基因突变,包括:FLT3-ITD、FLT3-TKD、CEBPA-TAD、CEBPA-bZIP、NPM1、C-kit、DNMT3A。2014年11月以后收治的28例患者采用超高多重 PCR 外显子富集技术进行高通量基因测序,检测112种血液系统肿瘤相关基因突变,测序的平均深度为800 $\times$ 。

7. 治疗:诱导治疗方案为包含蒽环/蒽醌类、阿糖胞苷(Ara-C)和(或)高三尖杉酯碱(HHT)的联合化疗。完全缓解(CR)后给予巩固化疗,方案包括中大剂量 Ara-C 或标准剂量 Ara-C 联合蒽环类、HHT 的化疗方案。有移植条件者,尽量在第1次 CR(CR<sub>1</sub>)期行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。复发或持续不缓解患者,根据病情选择 AAC(阿克拉霉素、Ara-C、环磷酰胺)、MAC(米托蒽醌、Ara-C、环磷酰胺)或 FLAG(氟达拉滨、Ara-C、G-CSF)等挽救治疗方案。疗效评估标准参考文献[6]。

8. 随访:通过电话或病案查询方式进行随访,83例可进行疗效分析患者随访至2017年1月31日,无一例失访。总生存(OS)时间指从确诊之日起至随访截止日止,死亡患者则计算至死亡日。无复发生存(RFS)时间指从 CR 之日起至复发或任何原因引起的死亡日或随访截止日止。

9. 统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用秩和检验比较,计数资料组间比较应用卡方检验。OS、RFS 的分析采用 Kaplan-Meier 法进行 Log-rank 检验,并绘制生存曲线。单因素分析  $P < 0.05$  的因素

进入 Cox 回归模型进行多因素分析,以确定独立预后因素。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床特征:92例 MLL 基因重排 AML 患者中,男46例(50%),女46例(50%),其中治疗相关的 AML 4例。诊断时中位年龄为35.5(15~64)岁,中位 WBC 21.00(0.42~404.76) $\times 10^9/L$ ,中位 HGB 89.5(46~152)g/L,中位 PLT 54(2~238) $\times 10^9/L$ ,中位 LDH 351.5(141~11402)U/L。按 FAB 分型诊断, M<sub>2</sub> 6例(6.5%), M<sub>4</sub> 8例(8.7%), M<sub>5</sub> 78例(84.8%),可见 MLL 基因重排的 AML 多见于急性单核细胞白血病。68例(73.9%)患者起病时合并出血异常,主要表现为纤溶亢进,有6例(6.5%)患者符合 DIC 的诊断标准<sup>[9]</sup>。3例(3.3%)患者起病时合并皮肤浸润。

2. 免疫表型特征:92例 MLL 基因重排 AML 患者多数表达髓系抗原 CD33(100.0%)、CD117(90.6%)、CD13(76.5%)、CD38(84.7%)以及 CD123(85.6%),造血干/祖细胞表面标志 HLA-DR(75.3%)、CD34(44.7%)表达率较低。因大多数患者属于急性单核细胞白血病,单核细胞分化标志 CD64(84.7%)、CD11b(57.6%)以及 CD4(55.3%)表达率亦较高。超过1/3的患者还同时表达 NK 细胞标志 CD56(37.6%)。

3. 细胞遗传学及分子生物学特征:92例患者均进行了 CCA 检查,除4例因细胞增殖不佳无分裂象以外,余88例患者的染色体核型分布情况见表1。其中20例患者的染色体核型为 del(11q23),结合这些患者 MLL 基因的 FISH 信号分析,只有4例患者为真正的 11q23 缺失,余16例患者均为典型的 MLL 探针阳性信号(1黄1红1绿),说明 MLL 基因发生重排,只是由于 CCA 的检出能力所限,无法确定易位位点。

32例患者检测了11种 MLL 常见伙伴基因,其中 MLL/AF9 阳性9例(28.1%), MLL/AF6 阳性5例(15.6%), MLL/ELL 阳性5例(15.6%), MLL/AF10 阳性2例(6.3%), MLL/SETP6 阳性1例(3.1%),余10例(31.3%)患者的伙伴基因不在上述11种常见伙伴基因之列。22例伙伴基因阳性的患者,CCA 检出相应染色体易位12例,符合率为54.5%。

4. 基因突变特征:64例患者采用一代测序方法检测了 AML 常见的基因突变,合并 FLT3-TKD 突变5例(7.8%), FLT3-ITD 突变1例(1.6%), CEBPA-TAD 突变2例(3.1%)、C-kit 突变1例(1.6%)。采用

二代测序方法检测112种血液系统肿瘤相关基因突变的28例患者中,27例(96.4%)患者共合并43种突变,每例患者中位合并突变数为3(1~7)个,出现频率较高的几种突变依次为NRAS(28.6%)、ASXL1(28.6%)、TET2(17.9%)、KRAS(17.9%)等。

表1 88例MLL基因重排成人急性髓系白血病患者的染色体核型分布情况

| 染色体核型                    | 例数(%)    |
|--------------------------|----------|
| 正常核型                     | 28(31.8) |
| del(11q23)               | 20(22.7) |
| 非11q23的其他克隆性异常           | 13(14.8) |
| t(11;19)(q23;p13)        | 7(8.0)   |
| t(6;11)(q27;q23)         | 6(6.8)   |
| t(9;11)(p22;q23)         | 6(6.8)   |
| t(10;11)(p12;q23)        | 4(4.5)   |
| t(11;17)(q23;q21)        | 2(2.3)   |
| t(10;14;11)(p13;q24;q23) | 1(1.1)   |
| inv(11q23)               | 1(1.1)   |

5. 疗效分析:92例患者中,83例可进行疗效分析,中位随访时间为10.3(0.3~74.0)个月,中位OS和RFS时间分别为15.4和13.1个月,2年OS和RFS率分别为36.6%和29.5%。其中4例患者在诱导化疗期间死亡(诱导治疗相关死亡率4.8%),1个疗程CR率为79.5%(66/83),2个疗程CR率为84.3%(70/83),3个疗程CR率为85.5%(71/83)。31例患者进行了allo-HSCT,CR<sub>1</sub>期移植26例,CR<sub>2</sub>期移植3例,未缓解状态下移植2例。获得CR的患者,44例(62.0%,44/71)复发,其中骨髓复发35例,髓外复发4例,骨髓以及髓外同时复发5例。髓外复发部位主要为中枢神经系统和皮肤。

移植组患者的中位随访时间为14.7(6.6~74.0)个月,未移植组患者的中位随访时间为9.0(0.3~59.1)个月。移植组患者的2年OS和RFS率分别为57.9%和52.7%,未移植组患者2年OS和RFS率分别为21.4%和14.9%,差异均具有统计学意义( $P$ 值均 $<0.001$ )(图1、2)。

进行伙伴基因检测的患者中,MLL/AF9阳性患者9例(28.1%),7例患者获得CR;中位随访时间为6.0(4.1~20.7)个月,复发4例(57.1%);3例(33.3%,3/9)进行allo-HSCT者,2例持续CR,1例移植后因移植物抗宿主病(GVHD)死亡。非MLL/AF9阳性患者23例,19例患者获得CR;中位随访时间为7.8(0.3~26.6)个月,8例(42.1%)患者

复发;14例(60.1%,14/23)行allo-HSCT者,12例持续CR,2例移植后复发死亡。MLL/AF9阳性与非MLL/AF9阳性患者1年OS率分别为38.1%和55.5%,差异无统计学意义( $P=0.688$ )(图3)。

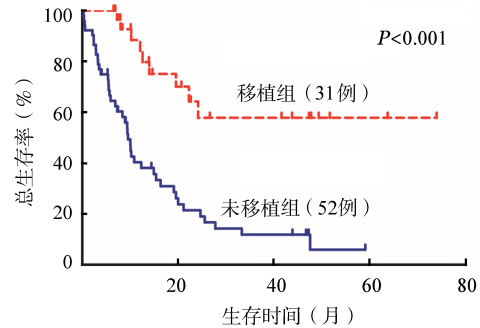


图1 MLL基因重排成人急性髓系白血病移植组和未移植组的总生存曲线

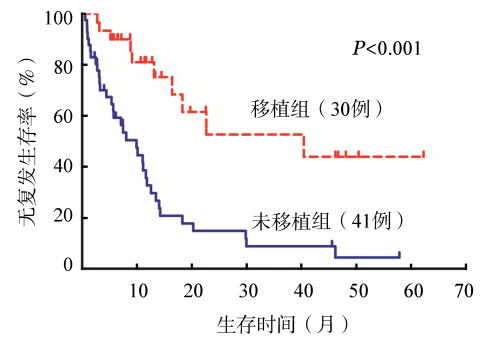


图2 MLL基因重排成人急性髓系白血病移植组和未移植组的无复发生存曲线

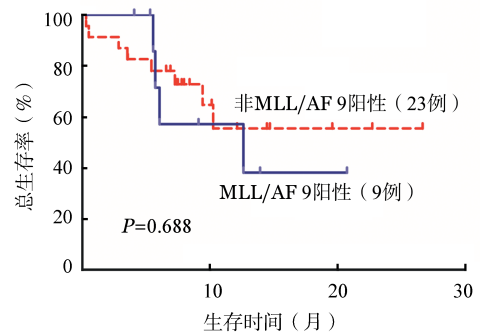


图3 MLL/AF9阳性与非MLL/AF9阳性急性髓系白血病患者的总生存曲线

6. 预后因素分析:通过单因素Kaplan-Meier分析影响83例患者OS的预后因素,结果见表2。年龄、起病时WBC、HGB、是否1个疗程达CR以及是否移植是影响患者OS的预后因素。将 $P < 0.05$ 的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析,发现起病时WBC( $RR=1.825$ , 95%  $CI$  1.022~3.259,  $P=0.042$ )、是否1个疗程达CR( $RR=0.130$ , 95%  $CI$

0.063 ~ 0.267,  $P < 0.001$ )、是否移植 ( $RR = 0.169$ ,  $95\% CI 0.079 \sim 0.362$ ,  $P < 0.001$ )为影响患者 OS 的独立预后因素。

**表2** 单因素分析影响 MLL 基因重排成人急性髓系白血病患者总生存(OS)的预后因素

| 因素                     | 例数 | 中位 OS 时间<br>(月) | P 值    |
|------------------------|----|-----------------|--------|
| 年龄                     |    |                 | 0.007  |
| ≤35 岁                  | 43 | 19.6            |        |
| >35 岁                  | 40 | 10.3            |        |
| 性别                     |    |                 | 0.923  |
| 男                      | 41 | 19.6            |        |
| 女                      | 42 | 14.0            |        |
| 起病时 WBC                |    |                 | 0.006  |
| ≤60×10 <sup>9</sup> /L | 60 | 20.0            |        |
| >60×10 <sup>9</sup> /L | 23 | 9.4             |        |
| 起病时 HGB                |    |                 | 0.074  |
| ≤75 g/L                | 22 | 24.7            |        |
| >75 g/L                | 61 | 12.6            |        |
| 起病时 PLT                |    |                 | 0.103  |
| ≤50×10 <sup>9</sup> /L | 39 | 12.4            |        |
| >50×10 <sup>9</sup> /L | 44 | 22.3            |        |
| 起病时 LDH                |    |                 | 0.467  |
| ≤500 U/L               | 60 | 15.4            |        |
| >500 U/L               | 23 | 14.0            |        |
| 是否 1 个疗程达完全缓解          |    |                 | <0.001 |
| 是                      | 66 | 20.0            |        |
| 否                      | 17 | 5.6             |        |
| 是否移植                   |    |                 | <0.001 |
| 是                      | 31 | 未达到             |        |
| 否                      | 52 | 9.6             |        |

## 讨 论

2001 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类中,首次将 AML 伴 11q23/MLL 异常作为一个独立亚型(归入伴重现性细胞遗传学异常的 AML)提出<sup>[10]</sup>。目前已发现的 MLL 基因重排多达 120 种以上,其中近 80 种确定了相应的伙伴基因。Meyer 等<sup>[11]</sup>报道在 272 例 MLL 基因重排成人 AML 患者中,MLL/AF9 [t(9;11)(p22;q23)] 患者 71 例(26.1%),MLL/PTD 患者 64 例(23.5%),MLL/AF6 [t(6;11)(q27;q23)] 患者 33 例(12.1%),MLL/ELL [t(11;19)(q23;p13.1)] 患者 29 例(10.7%),MLL/AF10 [t(10;11)(p12;q23)] 患者 20 例(7.4%),MLL/ENL [t(11;19)(q23;p13.3)] 患者 12 例(4.4%),余 47 例患者为其他少见或未知类型的伙伴基因。虽然我中心未检测 MLL/PTD,但常见 MLL 伙伴基因的检出率与国外文献报道类似。

目前检测 MLL 基因重排的常用方法有 CCA、

FISH 以及 PCR 法。CCA 法虽然能检出具体的易位染色体,但却有可能因细胞增殖不佳而导致分析失败,且不能发现隐匿性易位<sup>[12]</sup>。FISH 方法虽然特异性、敏感性均较高,但不能鉴定与其易位的伙伴染色体。PCR 法虽然可以直接检测融合基因,但由于 MLL 的伙伴基因多达 80 余种,而目前大多数医院却只能检测其中数种最常见的融合基因。在本研究中,CCA 检出相应染色体易位的符合率只有 54.5%,使用 PCR 方法检测 11 种最常见伙伴基因的 32 例患者中,有 10 例(31.3%)患者的伙伴基因仍未知。因此,在实际临床工作中,这三种检测 MLL 基因重排的方法互为补充,三者联用可以最大限度避免漏诊。

近来关于 MLL 基因重排白血病合并基因突变的研究显示,超过 45% 的患者会同时合并基因突变,最常见的基因突变为涉及 RAS 基因通路的突变,如 NRAS、KRAS、PTPN11 等<sup>[13-15]</sup>。这些突变对该类白血病的预后影响尚存在争议,但对白血病的治疗可能提供了一个新的治疗靶点。本研究中,虽然使用二代测序方法进行突变检测的患者数量有限,但已可看出涉及 RAS 基因通路突变的高发生率与文献报道类似。至于这些突变的预后意义有待于进一步积累病例及研究。

本研究中,进行 allo-HSCT 的患者较常规化疗患者具有更好的 OS 以及 RFS,因此对于 MLL 基因重排的 AML 患者应在 CR<sub>1</sub> 期积极推荐 allo-HSCT。但需要注意的是,国外文献报道,不同形式的 MLL 基因重排患者移植的疗效差别很大,并不是所有的患者都能通过移植改善预后。来自 EBMT 骨髓登记处的研究报道,t(9;11)、t(11;19)、t(10;11) 和 t(6;11) 的患者 allo-HSCT 后 2 年的 OS 率分别为 (64±6)%、(73±10)%、(40±13)% 和 (24±11)% ( $P < 0.001$ )。多因素分析显示,t(10;11) 和 t(6;11) 的 MLL 基因重排形式是影响患者移植后预后的独立危险因素,即使对于 CR<sub>1</sub> 期进行移植的患者,这种影响因素也存在<sup>[16]</sup>。由于本研究中进行伙伴基因检测的患者偏少,亚组分析结果并未显示不同 MLL 基因重排患者移植后的疗效差别。但鉴于国外文献报道 t(10;11) 和 t(6;11) 患者移植后 2 年的复发率接近 50%,对于这两类患者应重视移植后复发的预防。

t(9;11) 和(或)MLL/AF9 阳性的 AML 患者因缓解率和生存期好于其他类型 MLL 基因重排的 AML 患者<sup>[17-18]</sup>,NCCN 以及 ELN 指南均将其列为预后中

危组<sup>[19-20]</sup>。但在我们的研究中,t(9;11)AML患者的生存情况似乎并不理想。可能是出于“预后中危组”的考虑,该组患者移植率低,导致复发率高,1年的OS率只有38.1%,与非t(9;11)的MLL基因重排AML患者相比,生存情况差异无统计学意义,这一结论也与国内外某些文献报道类似<sup>[21-22]</sup>。因此,对于t(9;11)AML患者,仍应推荐在CR<sub>1</sub>期行allo-HSCT。

综上,我们的研究结果显示,MLL基因重排成人AML多见于急性单核细胞白血病,MLL/AF9是最常见的伙伴基因。患者起病时WBC、是否1个疗程达CR、是否移植为影响OS的独立预后因素。MLL基因重排AML常规化疗虽然缓解率尚可,但极易复发,allo-HSCT可以改善其预后。

#### 参考文献

- [1] Zinmin-van der Poel S, McCabe NR, Gill HJ, et al. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(23):10735-10739.
- [2] Ibrahim S, Estey EH, Pierce S, et al. 11q23 abnormalities in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome as detected by molecular and cytogenetic analyses [J]. Am J Clin Pathol, 2000, 114(5):793-797. DOI: 10.1309/XY44-L8TE-PWU5-62MP.
- [3] Harper DP, Aplan PD. Chromosomal rearrangements leading to MLL gene fusions: clinical and biological aspects [J]. Cancer Res, 2008, 68(24):10024-10027. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2208.
- [4] Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(11):823-833. DOI: 10.1038/nrc2253.
- [5] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. Blood, 2010, 116(3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 1998:169-194.
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008:109-145.
- [8] Balgobind BV, Zwaan CM, Pieters R, et al. The heterogeneity of pediatric MLL- rearranged acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2011, 25(8):1239-1248. DOI: 10.1038/leu.2011.90.
- [9] 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与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):978-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.022.
- [10] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization of tumors, pathology & genetics, tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2001:86-87.
- [11] Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013 [J]. Leukemia, 2013, 27(11):2165-2176. DOI: 10.1038/leu.2013.135.
- [12] 刘旭平, 李承文, 秦爽, 等. 常规细胞遗传学分析和荧光原位杂交方法检测白血病11q23/MLL基因重排[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(5):798-803. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2005.05.014.
- [13] Balgobind BV, Zwaan CM, Pieters R, et al. The heterogeneity of pediatric MLL- rearranged acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2011, 25(8):1239-1248. DOI: 10.1038/leu.2011.90.
- [14] Grossmann V, Schnittger S, Poetzinger F, et al. High incidence of RAS signalling pathway mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2013, 27(9):1933-1936. DOI: 10.1038/leu.2013.90.
- [15] Andersson AK, Ma J, Wang J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL- rearranged acute lymphoblastic leukemias [J]. Nat Genet, 2015, 47(4):330-337. DOI: 10.1038/ng.3230.
- [16] Pigneux A, Labopin M, Maertens J, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r AML) [J]. Leukemia, 2015, 29(12):2375-2381. DOI: 10.1038/leu.2015.143.
- [17] Mrózek K, Heinonen K, Lawrence D, et al. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9; 11)(p22; q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: a cancer and leukemia group B study [J]. Blood, 1997, 90(11):4532-4538.
- [18] Krauter J, Wagner K, Schäfer I, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18):3000-3006. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7981.
- [19] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute myeloid leukemia. Version 3.2017 [DB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
- [20] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. Blood, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [21] 洪佳琼, 岳春燕, 朱阳敏, 等. 79例11q23/MLL基因重排阳性成人急性髓系白血病的临床特征及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8):702-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.014.
- [22] Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases [J]. Blood, 2003, 102(7):2395-2402. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0434.

(收稿日期:2017-07-12)

(本文编辑:王叶青)