

MLL-AF6 融合基因阳性急性髓系白血病的临床特征及预后

张梅香¹, 史文芝², 刘建新¹, 王春健¹, 李 燕¹, 王 蔚¹, 江 滨^{1△}

(1. 北京大学国际医院血液科, 北京 102206; 2. 山西长治医学院附属和平医院血液科, 山西长治 046000)

[摘要] **目的:**探讨 *MLL-AF6* 融合基因阳性的急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者的临床特征和预后。 **方法:**回顾分析 11 例初治 *MLL-AF6* 阳性 AML 患者的临床和实验室资料, 复习文献, 总结该类疾病的临床特征及预后。 **结果:**11 例患者中男 6 例, 女 5 例, 中位年龄 36 岁, 急性白血病的分型诊断标准 FAB 分型 (French-American-British classification systems) M5 6 例, M4 5 例。起病症状为牙龈肿痛 6 例, 发热 5 例, 初诊时中位白细胞计数 $55.5 \times 10^9/L$, 免疫分型可见髓系细胞、单核细胞系统及干细胞系列抗原表达。 *MLL-AF6* 融合基因水平 (实时定量 PCR 法) 为 14.2% ~ 214.5%, 6/11 例 (54.5%) 合并 *EVII* 基因高表达。4 例患者二代测序检测出合并 *KRAS*、*TET2*、*ASXL1*、*TP53*、*DNMT3A* 及 *FLT3-ITD* 基因突变。染色体 G 显带检查, 2 例为 t(6;11)(q27,q23) 伴复杂核型异常, 4/9 例 (44.4%) 伴有 +8 异常, 2 例为正常核型。给予患者常规诱导化疗, 达到完全缓解者 8/11 例 (72.7%), 3 例患者原发耐药。8 例完全缓解的患者中, 2 例达到微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 阴性, 中位完全缓解的持续时间为 4.5 个月。2 例 MRD 阳性及 3 例难治复发患者接受了异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), 后均死于白血病进展。随访至 2019 年 12 月 1 日, 2 例存活, 9 例死亡, 中位生存时间 9 个月。 **结论:***MLL-AF6* 融合基因阳性 AML 多为年轻患者, FAB 分型以 M4、M5 居多, 常以发热起病, 白细胞增高, 可伴器官浸润, 合并 *EVII* 基因高表达多见。本病常规化疗的缓解率不低, 但达到分子学缓解困难, 极易出现早期复发, 持续分子学阴性状态下尽早行 allo-HSCT 可能获得长期完全缓解。

[关键词] 白血病, 髓系; 基因融合; 基因重排; *MLL-AF6*; 疾病特征; 预后

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2021)05-0915-06

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.05.017

Clinical characteristics and prognosis of *MLL-AF6* positive patients with acute myeloid leukemia

ZHANG Mei-xiang¹, SHI Wen-zhi², LIU Jian-xin¹, WANG Chun-jian¹, LI Yan¹, WANG Wei¹, JIANG Bin^{1△}

(1. Department of Hematology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; 2. Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical features and prognosis of acute myeloid leukemia (AML) patients with the mixed lineage leukemia (*MLL*) gene rearrangements *AF6* (*MLL-AF6*) positive. **Methods:** In the study, 11 patients who were newly diagnosed with *MLL-AF6* positive AML were analyzed retrospectively, related literature was reviewed to clarify the clinical features and prognosis of *MLL-AF6* positive patients. **Results:** Among the 11 patients, there were 6 males and 5 females, with a median age of 36 years. Six patients were diagnosed with AML M5 and five with M4 according to FAB classification (French-American-British classification systems). Gingival swelling and pain occurred in 6 cases and fever occurred in 5 cases. At first diagnosis, the median white blood cells were $55.5 \times 10^9/L$. Immunotype showed the expression of myeloid/monocyte and early stem cell series antigens. The expression level of *MLL-AF6* fusion gene (real-time quantitative PCR) was 14.2% - 214.5%, and 6/11 cases (54.5%) were associated with high *EVII* gene expression. Mutations of *KRAS*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *DNMT3A*, and *FLT3-ITD* were detected by next generation sequencing (NGS) in 4 patients. Chromosome G banding examination showed that 2 cases were t(6;11)(q27,q23) with complex karyotype abnormality, 4 cases with +8 abnormality and 2 cases with normal karyotype. Hematological complete remission (CR) was achieved in 8/11 patients (72.7%) after conventional induction chemotherapy, and primary drug resistance was observed in 3 patients. Two of the eight patients with CR were negative for minimal residual disease (MRD), with a median CR duration of 4.5 months. Two patients with positive MRD and three patients with refractory recurrence underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), but all died due to leukemia progression. At the end of follow-up on December

△ Corresponding author's e-mail, jiangbin@pkuhl.edu.cn

网络出版时间:2020-12-18 12:21:35 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20201218.1137.002.html>

1, 2019, 2 patients were alive and 9 died, with median survival time of 9 months. **Conclusion:** The AML patients with *MLL-AF6* positive were mostly young, the majority of FAB types were M4 and M5, and most of the patients often had fever as the first symptom, with increased white blood cells, accompanied by organ infiltration, and high *EVII* gene expression. The hematological remission rate of routine chemotherapy is not low, but it is difficult to achieve molecular remission, most of which have early recurrence. Early allo-HSCT in a molecular negative state may prolong the CR duration.

KEY WORDS Leukemia, myeloid; Gene fusion; Gene rearrangement; *MLL-AF6*; Disease attributes; Prognosis

混合谱系白血病基因(mixed lineage leukemia, *MLL*)位于 11 号染色体长臂 2 区 3 带(11q23), 11q23/*MLL* 重排白血病有着独特的生物学特性, *MLL* 基因重排包括最常见的易位以及部分串联重复、缺失、倒置、插入等形式。11q23/*MLL* 与“伙伴”基因形成不同的融合基因,其编码的融合蛋白缺失了正常 *MLL* 基因激活区,干扰了对其下游 *HOX* 基因表达的调节,影响造血分化过程,导致白血病的发生^[1]。与 11q23/*MLL* 发生易位的“伙伴”基因有 80 余种^[2],使各亚型间存在较大异质性。位于 6q27 染色体上的 *AF6* 基因与 *MLL* 基因易位形成 *MLL-AF6* 融合基因,表达 *MLL-AF6/t(6;11)* 的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)相对罕见,发病率低,病例数少,较少有针对该类型白血病的多中心大样本临床研究。本文报道了 11 例初治的 *MLL-AF6* 阳性 AML 患者,探讨该亚型的生物学特点、临床特征以及包括移植的治疗和转归,以期积累更多的临床循证医学相关证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 6 月至 2019 年 9 月北京大学国际医院共收治 51 例 11q23/*MLL* 重排急性白血病,其中 *MLL-AF6* 融合基因阳性 AML 患者 11 例,均经 MICM 分型确诊。

1.2 免疫表型分析

取肝素抗凝骨髓 5 mL,参照文献[3]方法进行相关抗体标记,按照 2016 版《世界卫生组织髓系肿瘤和急性白血病诊断分型》标准进行评价。

1.3 细胞遗传学分析

应用 G 显带技术,经过图像采集、分析,参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》进行染色体核型分析。

1.4 分子生物学分析

MLL-AF6 融合基因检测采用实时定量 PCR 方法,以 *ABL* 基因为内参,靶基因表达水平 = 靶基因拷贝数/*ABL* 拷贝数 × 100%,*MLL-AF6* 融合基因的引物设计及检测方法参照文献[4]。4 例患者进行

了二代高通量测序检查。

1.5 治疗

诱导化疗以 IA 方案(去甲氧柔红霉素 8 ~ 10 mg/m² × 3 天,阿糖胞苷 100 mg/m² × 7 天)为主,白细胞减低合并感染者选择地西他滨 + CAG 方案(阿克拉霉素 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子)。完全缓解后的巩固治疗主要采用大剂量阿糖胞苷,复发后的挽救化疗方案包括 CLAG 方案(克拉屈滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子)、地西他滨 + CAG 方案。完全缓解后接受巩固化疗 2 ~ 3 疗程,再行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),难治复发急性白血病行挽救移植。

1.6 疗效判定

化疗结束后 2 ~ 3 周复查骨髓,监测 *MLL-AF6* 基因转录水平作为微小残留病(minimal residual disease, MRD)评估指标,参考第 4 版《血液病诊断及疗效标准》^[5]评估疗效。

1.7 随访

所有入组患者均自确诊之日开始随访,截止时间为 2019 年 12 月 1 日,死亡患者计算至死亡日。

2 结果

2.1 患者一般情况

11 例 *MLL-AF6* 阳性 AML 患者占我院同期急性白血病的 2.1% (11/530 例),占 AML 的 2.6% (11/424 例),占 11q23/*MLL* 重排白血病的 21.6% (11/51 例)。11 例患者中,男 6 例,女 5 例,中位年龄 36 (16 ~ 63) 岁。按急性白血病的分型诊断标准 FAB 分型(French-American-British classification systems), M5 6 例, M4 5 例。首发症状中,牙龈肿痛 6 例,发热 5 例,淋巴结肿大 4 例,皮肤浸润 1 例。初诊时中位白细胞计数 55.50 × 10⁹/L (1.76 × 10⁹ ~ 180.00 × 10⁹/L),其中 8 例 > 30 × 10⁹/L,中位血红蛋白含量 80 g/L (64 ~ 113 g/L),中位血小板计数 77 × 10⁹/L (21 × 10⁹ ~ 133 × 10⁹/L),具体见表 1。

2.2 细胞遗传学分析

11 例患者行染色体 G 显带检查,结果见表 2。

表 1 11 例 *MLL-AF6* 阳性 AML 患者临床资料
Table 1 The clinical data of 11 AML patients with *MLL-AF6* positive

Case number	Gender	Age/years	FAB type	WBC/($\times 10^9/L$)	HGB/(g/L)	PLT/($\times 10^9/L$)	Bone marrow blasts
1	M	19	M5	55.25	86	77	0.95
2	M	36	M5	55.58	102	23	0.71
3	M	16	M5	120.30	94	106	0.84
4	F	39	M4	68.98	80	28	0.78
5	M	36	M5	2.26	64	133	0.84
6	F	33	M5	9.10	80	21	0.88
7	F	57	M4	1.76	73	90	0.67
8	M	25	M4	70.30	113	117	0.84
9	M	63	M4	34.90	73	31	0.83
10	F	39	M4	61.60	79	16	0.42
11	F	35	M5	180.00	69	34	0.95

AML, acute myeloid leukemia; M, male; F, female; FAB, French-American-British classification systems; WBC, white blood cell; HGB, hemoglobin; PLT, platelet.

表 2 *MLL-AF6* 阳性 AML 患者细胞遗传学特点

Table 2 Cytogenetic characteristics of AML patients with *MLL-AF6* positive

Cytogenetic at diagnosis	<i>n</i> (%) (<i>n</i> = 11)
Normal karyotype	2 (18.2)
t(6;11)(q27;q23) abnormality	9 (81.8)
t(6;11)(q27;q23), +8	4 (36.4)
Complex karyotype	2 (18.2)
t(6;11)(q27;q23) sole abnormality	2 (18.2)
t(6;11)(q27;q23)t(2;13)(p25;q12)	1 (9.1)

2.3 免疫分型分析

采用流式细胞术检测 11 例患者的免疫表型,表达 CD34 者 8 例(72.8%),表达 HLA-DR 者 11 例(100.0%),表达 CD117 者 9 例(81.8%),表达 CD33 + CD13 者 9 例(81.8%),表达 CD64 者 9 例(81.8%),表达 CD15 者 6 例(54.5%),表达 CD123 者 4 例(36.4%),表达 CD9 者 2 例(18.2%),具体见表 3。

2.4 分子生物学分析

11 例患者均有 *MLL-AF6* 基因重排,初诊时 *MLL-AF6* 融合基因表达水平中位数 47.1% (14.2% ~ 214.5%),其中 6/11 例(54.5%)合并 *EVII* 基因高表达,中位 *EVII* 基因水平 124.2% (75.8% ~ 339.6%),见表 3。4 例患者行二代测序,分别检出 RNA 剪切子(*U2AF1* 突变 1 例次)、DNA 甲基化(*DNMT3A*、*TET2*、*IDH2* 突变各 1 例

次)、染色质重塑(*ASXL1* 1 例次)、Ras 通路活化(*KRAS* 1 例次)、DNA 修复相关突变基因(*TP53* 1 例次)、FMS 样酪氨酸激酶 3 基因突变(*FLT3-ITD* 2 例次)。

2.5 治疗转归

11 例患者接受常规诱导化疗,获得完全缓解 8 例(72.7%),其中 1 疗程获得完全缓解者 5 例(62.5%),3 例患者原发耐药。

8 例采用 IA 方案诱导化疗,4 例应用去甲氧柔红霉素 10 mg/m²,全部达到完全缓解,4 例应用去甲氧柔红霉素 8 mg/m²,其中 2 例达到完全缓解。2 例采用地西他滨 + CAG 方案诱导化疗,1 例达完全缓解。1 例采用地西他滨 + DA(柔红霉素 + 阿糖胞苷)方案化疗,1 疗程获得完全缓解。

8 例完全缓解的患者中 2 例 MRD 转阴,*MLL-AF6* 基因转录水平降至 0,1 例中断化疗 5 个月后复发,口服 *IDH2* 抑制剂(*enasidenib*)1 疗程无效,因病情进展死亡,生存时间 17 个月,另 1 例停止化疗后 3 个月复发,予地西他滨 + 西达苯胺 + AA(阿克拉霉素 + 阿糖胞苷)方案再诱导后缓解(CR2),现生存时间达 11 个月。另外 6 例完全缓解的患者 MRD 始终未能转阴,*MLL-AF6* 基因中位最低水平为 0.11% (0.2% ~ 4%),其中 4 例在巩固化疗中出现复发,巩固化疗以大剂量阿糖胞苷为主,中位应用 1.5(1~3)疗程,中位巩固化疗 2(2~5)疗程,中位完全缓解持续时间 4.5(3~12)个月,复发后给予挽救化疗均无效。

表 3 MLL-AF6 阳性 AML 患者免疫表型、分子生物学特征及转归

Table 3 Immunophenotypic, molecular biological characteristics and outcomes of AML patients with MLL-AF6 positive

No.	Immunotype	Level of MLL-AF6/%	Level of EVII/%	Induction regimen	CR	allo-HSCT	Outcome	OS/month
1	CD34, CD13, CD33, HLA-DR, CD15, CD4	14.2	-	IA	Y	Y	Dead	9
2	CD34, CD123, CD117, CD13, CD33, HLA-DR, CD64, CD11b, cMPO	57.6	-	IA	Y	Y	Dead	14
3	CD117, CD13, CD33, HLA-DR, CD64, CD56, cMPO	59.3	151.6	IA	N	Y	Dead	7
4	CD34, CD117, CD33, CD13, CD9, HLA-DR, CD38, CD15	68.0	289.4	IA	Y	Y	Dead	13
5	CD117, CD33, CD38, CD15, HLA-DR, CD56, CD64, CD11, cCD4, CXCR4, CD11b	70.1	-	Dac + CAG	Y	N	Dead	5
6	CD34, CD123, CD117, CD13, CD33, HLA-DR, CD38, CD64	138.2	339.6	IA	Y	N	Dead	9
7	CD117, CD13, CD33, CD38, HLA-DR, CD16, CD11b, CD15, CD4, CD64, CD36, CD56, cMPO	25.0	-	Dac + CAG	N	Y	Dead	9
8	CD34, CD13, CD33, HLA-DR, CD4, CD15	36.6	75.8	IA	Y	N	Dead	5
9	CD34, CD123, CD117, CD13, CD33, HLA-DR, CD9, CD64, cMPO, CD36, CD11b	96.8	34.1	IA	Y	N	Dead	16
10	CD34, CD123, CD117, CD33, CD13, CD38, HLA-DR, CD11b, CD36, CD64, CD11c, CD14, CD15	214.5	154.4	Dac + DA	N	N	Alive	2
11	CD34, CD33, HLA-DR, CD4, CD11b, CD38, CD56, CD64	29.1	-	IA	Y	N	Alive	11

CR, complete response; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; OS, overall survival; Y, yes; N, no; IA, idarubicin + cytarabine; Dac + CAG, decitabine + cytarabine + aclacinomycin + granulocyte colony stimulating factor; DA, daunorubicin + cytarabine.

2.6 allo-HSCT 的疗效

5 例患者行 allo-HSCT, 均为单倍体移植, 预处理方案为改良白消安/环磷酰胺 (BU/CY) 方案, 合并髓外浸润者联合全身放射治疗 (total body irradiation, TBI)。患者进仓前状态: 3 例为难治复发白血病 (皮肤浸润 1 例), 2 例完全缓解但 MRD 阳性, 其中 1 例移植后 3 个月基因由阴性再次转阳, 合并颅内感染死亡, 生存时间 12 个月, 另 1 例移植后半年血液学复发, 给于供者淋巴细胞输注, 死于肝脏及肠道移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD), 生存时间 9 个月。3 例难治性复发行挽救性移植的患者均于移植后 1 个月分子学转阳, 1 例于植活后再次出现皮肤浸润, 1 例合并中枢浸润, 均死于原发病进展, 生存时间分别为 6 个月、11 个月、13 个月。

2.7 生存期

截至末次随访时间, 11 例患者中 9 例死亡, 2 例存活, 中位生存时间 9 (4 ~ 17) 个月。

3 讨论

分子突变和遗传学异常已成为急性白血病分层和预后评估的重要工具。11q23/MLL 急性白血病因其独特的生物学特性备受关注, 2001 版《WHO 造

血与淋巴组织肿瘤分类》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^[6]。Meyer 等^[2]的研究发现, MLL 基因重排 AML 中常见的染色体易位有 MLL-AF9/t(9;11)、MLL-AF6/t(6;11)、MLL-AF10/t(10;11)、MLL-ELL/t(11;19)、MLL-ENL/t(11;19), 不同“伙伴”基因构成的亚型间具有不同的临床特点、治疗反应及预后^[7-8]。

美国国立综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 及欧洲白血病网 (European LeukemiaNet, ELN) 的相关指南均将最常见的 t(9;11) 归于预后中危组, 其余 t(v;11q23) 划在预后高危组, 而 t(9;11) 之外的各亚群间的生物学特点并不完全相同, 对 t(11q23) AML 患者进行准确的风险分层并采取相应的治疗决策是临床面临的挑战。MLL-AF6/t(6;11) 亚型有着独特的临床特征, 风险高, 预后差^[7-10], 有必要对其进行更深入的了解和认识, 本研究总结的 11 例患者为目前国内关于此类疾病较大病例数的报道。

本组资料中, MLL-AF6 阳性 AML 患者均为 M4、M5 型, 占我院同期急性白血病的 2.1%, 占 AML 的 2.6%, 髓外浸润多见, 初诊时中位白细胞计数 $55.50 \times 10^9/L$ ($1.76 \times 10^9/L \sim 180.00 \times 10^9/L$), 免

疫表型无特异性,主要表达髓系、干细胞抗原及单核细胞分化抗原,以上临床特点与以往文献报道一致^[9-10],此外,检测到36.4%(4/11例)的白血病干细胞抗原CD123的表达,可能与疾病的发生、发展、治疗耐药以及复发有关。

有文献报道t(6;11)病例中通常少见伴随异常染色体,如伴随异常染色体,也以数目异常多见,少见结构异常^[9-10]。本组患者中发现1例t(6;11)(q27;q23)伴t(2;13)(p25;q12),有关t(6;11)伴随其他染色体平衡易位异常国内尚未见报道,其临床意义需积累更多病例以观察论证。Gröschel等^[11]报道*EVII*基因与t(11q23)染色体异常显著相关,以t(6;11)和t(9;11)多见,MLL融合蛋白可能使*EVII*处于活跃转录状态,MLL重排白血病的干细胞样生物学特性使其具有更强的化疗耐药性,标准化疗难以清除恶性克隆。*EVII*异常表达不独立影响完全缓解率,但在总体t(11q23)和t(9;11)AML中,*EVII*异常高表达预示更差的总生存期和更高的累积复发率,*EVII*+MLL重排AML能从第一次完全缓解(CR1)后异基因移植中获益。对于*EVII*异常高表达在t(6;11)AML中的独立预后意义目前尚不明确。本组资料也发现*MLL-AF6* AML中有54.5%(6/11例)合并*EVII*基因高表达,但由于病例数少,未发现其与生存的相关性。

与伴有其他11q23平衡易位的AML相比,接受常规化疗的t(6;11)AML诱导治疗缓解率并不低,但复发率明显增高,导致其预后更差^[7,11]。Blum等^[9]报道了16例t(6;11)AML患者,其中31%(5/16例)于诱导早期死亡,69%(11/16例)存活者均获完全缓解,中位总生存期、无事件生存期、无病生存期分别为11个月、6个月、9个月,1年总生存率为44%,2年总生存率为13%,未接受和接受至少1次大剂量阿糖胞苷治疗的患者中位无病生存期相似,分别为8个月和9个月。

本组资料显示,11例患者经诱导化疗完全缓解率可达72.7%,以IA方案诱导化疗,与应用去甲氧柔红霉素8 mg/m²的患者相比,应用10 mg/m²的4例患者全部达到完全缓解,提示8 mg/m²去甲氧柔红霉素诱导治疗存在剂量不足。完全缓解后的患者给予至少1疗程大剂量阿糖胞苷巩固治疗,8例完全缓解的患者中仅有2例达到MRD阴性,中位完全缓解的持续时间仅为4.5个月,提示常规巩固化疗方案难以清除MRD,而MRD始终未能转阴的患者极易出现早期复发,给予CLAG方案强挽救化疗也难以缓解。

Manara等^[12]发现,*MLL-AF6*通过二聚作用和*AF6*异常定位使Ras信号异常激活。本组资料中有1例患者存在*KRAS*突变,目前已有针对Ras通路的靶向治疗,进行*MLL-AF6*细胞自噬和凋亡的探索性研究^[1]。Neff等^[13]的研究揭示了表观遗传学异常在MLL融合蛋白介导的白血病发生中起着重要作用,本研究也观察到1例患者化疗联合去甲基化及组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗取得了较好疗效,4个月达到分子学缓解,停药后无病生存期3个月,甚至在复发后再诱导1疗程仍能再获完全缓解,提示联合表观遗传药物治疗也许能解决传统化疗的耐药性,值得进一步探索。此外,对于1例*MLL-AF6*合并*FLT3-ITD*突变患者,在1疗程IA方案诱导化疗无效后给予FLT3抑制剂(ASP2215)口服,1疗程治疗后评估骨髓CRi(即骨髓形态学完全缓解,但血细胞计数未完全恢复),后续疗效有待进一步观察。

对于allo-HSCT是否能克服*MLL-AF6* AML的不良预后,不同研究存在不同结论。Krauter等^[14]认为,对于t(6;11)阴性以及低中危风险患者,CR1后的allo-HSCT可显著延长无复发生存期,而对于高危和t(6;11)阳性患者,CR1后的allo-HSCT强化治疗并不能影响总生存期和无复发生存期。欧洲骨髓移植登记处(Bone Marrow Transplant Registry, EBMT)的研究结果显示,即使在CR1期进行移植,t(6;11)AML的2年复发率仍高达50%,t(6;11)AML和t(10;11)AML仍是影响MLL基因重排患者移植后预后的独立危险因素,应考虑选择新的移植方法以减少高复发率,增强allo-HSCT后的移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应,或进入临床试验^[7]。也有研究得出不同的结论,日本Tamai等^[15]回顾性分析了9例小于60岁的t(6;11)AML患者CR1后allo-HSCT的疗效,结果显示与未接受allo-HSCT的患者相比,1年无病生存期为60.0% vs. 0,2年总生存期为66.6% vs. 0($P = 0.045$),接受allo-HSCT的患者45个月的总生存期为44.4%,而未接受allo-HSCT的患者总生存期为0。本研究中5例行allo-HSCT的患者无论是难治复发还是移植前MRD阳性者,移植后均出现血液学复发,因此我们认为,融合基因持续阳性或阴性再次转阳均预示出现早期复发,持续分子学阴性状态下尽早行allo-HSCT可能会获得长期完全缓解^[16]。

综上所述,*MLL-AF6* AML是MLL重排AML中的一种特殊亚型,FAB分型以M4、M5多见,起病多伴发热、髓外浸润,初诊时多见白细胞计数升高,常伴随*EVII*基因异常高表达,常规化疗缓解率不低,

但难以消除 MRD, 缓解时间短, 极易早期复发, 强化再诱导缓解困难, 患者生存期短, 预后差, 新药的开发以及优化与完善造血干细胞移植也许是克服 *MLL-AF6* AML 不良预后的希望所在。

参考文献

- [1] Liedtke M, Ayton PM, Somerville TCP, et al. Self-association mediated by the Ras association 1 domain of AF6 activates the oncogenic potential of MLL-AF6 [J]. *Blood*, 2010, 116(1): 63 – 70.
- [2] Meyer C, Burmeister T, Gröger D, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017 [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 273 – 284.
- [3] 刘艳荣, 于弘, 常艳, 等. 四色荧光标记抗体在白血病免疫分型中的应用及意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2002, 10(5): 423 – 427.
- [4] 主鸿鹤, 刘艳荣, 秦亚臻, 等. 实时定量 PCR 检测 46 例初诊急性早幼粒细胞白血病患者 PML/RAR α mRNA 的分子表达 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(1): 1 – 5.
- [5] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 91 – 95.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature [J]. *Cancer*, 2004, 101(6): 1420 – 1427.
- [10] Martineau M, Berger R, Lillington DM, et al. The t(6;11)(q27;q23) translocation in acute leukemia: a laboratory and clinical study of 30 cases [J]. *Leukemia*, 1998, 12(5): 788 – 791.
- [11] Gröschel S, Schlenk RF, Engelmann J, et al. Deregulated expression of EVII defines a poor prognostic subset of MLL-rearranged acute myeloid leukemias: a study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 95 – 103.
- [12] Manara E, Baron E, Tregnago C, et al. MLL-AF6 fusion oncogene sequesters AF6 into the nucleus to trigger RAS activation in myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(2): 263 – 272.
- [13] Neff T, Armstrong SA. Recent progress toward epigenetic therapies: the example of mixed lineage leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(24): 4847 – 4853.
- [14] 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 Inter-group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 3000 – 3006.
- [15] Tamai H, Yamaguchi H, Takahashi S, et al. Treatment of adult AML with t(6;11)(q27;q23) by allogeneic hematopoietic SCT in the first CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(8): 553 – 554.
- [16] Mitterbauer G, Zimmer C, Pirc-Danoewinata H, et al. Monitoring of minimal residual disease in patients with MLL-AF6-positive acute myeloid leukaemia by reverse transcriptase polymerase chain reaction [J]. *Br J Haematol*, 2000, 109(3): 622 – 628.

(2020-03-16 收稿)

(本文编辑:任英慧)