

- KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_2) : ii38-ii68.
- [4] Spigel ID, de Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_5) : v851-v934.
- [5] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (14) : 1505-1517.
- [6] Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. LBA82 Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407 [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (Supplement_5) : mdz394.080.
- [7] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (11) : 1454-1466.
- [8] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (1) : 41-50.
- [9] Ahn MJ, Kim H, Yang JC, et al. Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15_suppl) : 9026-9026.
- [10] Yang YP, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8 (1) : 45-53.
- [11] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (2) : 261-270.
- [12] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (10) : 1307-1316.
- [13] Han B, Li K, Chu T, et al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, two-group phase III trial on the efficacy and safety of QL1101 or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in first-line treatment of non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_2) : ii62.
- [14] Zhou CC, Chen GY, Huang YC, et al. A Randomized Phase 3 Study of Camrelizumab plus Chemotherapy as 1st Line Therapy for Advanced/Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14 (10) : S215-S216.
- [15] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC [J]. 2018, 36 (15_suppl) : 9002.
- [16] Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. IMpower130: efficacy and safety from a randomised phase 3 study of carboplatin and nab-paclitaxel with or without atezolizumab in 1L advanced non-squamous NSCLC [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (suppl_8) : viii742.
- [17] Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15_suppl) : 9500.
- [18] Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15_suppl) : 9501.
- [19] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study (ORIENT-11) [J]. J Thorac Oncol, 2020. [Epub ahead of print]
- [20] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10066) : 255-265.

(收稿日期:2020-07-16)

(本文编辑:周三凤)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.024

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.024

• 病例报告 •

携带一种新的 FANCI 基因突变的 Sézary 综合征一例

徐金环 关军 张义成

[关键词] Sézary 综合征; FANCI 基因突变; 家系

患者,男,29岁。因“反复皮疹伴瘙痒2年”于2018年5月16日入院。患者2年前无明显诱因出现右小腿屈侧近端一直径约2cm的圆形淡红色皮疹,不高出皮面,其上有针尖大小紫癜,压之不褪色,伴剧烈瘙痒,未予重视,后皮疹渐增多,融合成片,泛发双小腿,遂至华中科技大学同济医学院附属同济医院皮肤科门诊就诊,诊断为“湿疹”,予外用药物及口服药物治疗(具体不详),效果欠佳,皮疹仍有新发,累及双侧大腿及臀腰部,瘙痒无缓解。至同济医院血液科就诊,门诊以“皮疹原因待查”收入院。既往身体健康。入院体格检查:生命体征正常,心、肺、腹体格检查未见明显异常。双下肢及臀腰部散在红色

斑丘疹,部分融合成片,双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结可触及多个约黄豆大小淋巴结,边界尚清,活动度较差。完善相关检查:血常规:淋巴细胞计数 $3.69 \times 10^9/L$ ($1.10 \sim 3.20 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同);血常规余指标、尿常规、大便常规、血生化、自身抗体及传染病相关指标未见异常。浅表淋巴结超声检查示:双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结稍大,左侧锁骨上区未见肿大淋巴结。取右小腿皮疹处皮肤行组织病理检查和免疫组化检查结果示:皮突轻度延长,可见环以空晕的淋巴细胞移入表皮,局部有聚集现象,真皮乳头可见管外红细胞,浅层血管增生,周围淋巴细胞大致呈苔藓样浸润,胶原轻度变硬。簇分化抗原(CD)3表皮及真皮浅层细胞(++++)、CD4表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD5表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD7表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD8表皮内单一核细胞(+),CD20表皮内细胞(-),CD30真皮浅层散在阳性、

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(徐金环、张义成);武汉市第一医院血液内科(关军)

通讯作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh. tjmu. edu. cn

Ki-67 CD3 阳性细胞 < 5%。骨髓细胞学示:淋巴细胞占 24% (约 20%), 胞体中等或较小,核圆或不规则,核染色质粗。外周血涂片示:淋巴细胞比例增高,占 74% (20% ~ 40%), 其中 23% 淋巴细胞胞核折叠、不规则,核染色质粗,胞体中等大小,胞浆多少不等,即为 Sézary 细胞。骨髓流式免疫分型:约 26.15% 细胞 (占全部有核细胞) 表达 CD3^{dim}、CD5、CD4、CD45RO、CD99, 部分表达 CD30, 不表达 CD7、CD2、CD8、CD16、CD56、CD57、CD45RA、T 细胞抗原受体 (TCR) ab、TCRrd、Ki-67、CD25、CD103、CD1a、CD10, 细胞大小与正常淋巴细胞相似, 考虑为异常成熟 T 淋巴细胞可能性大。外周血流式免疫分型:约 22.63% 细胞 (占全部有核细胞, 占 T 淋巴细胞 74.9%) 表达 CD3^{dim}、CD5、CD4、CD45RO、CD99、TCRab, 少部分表达 CD30, 不表达 CD7、CD2、CD8、CD16、CD56、CD57、CD45RA、TCRrd、Ki-67、CD25、CD103、CD1a、CD10, 细胞大小与正常淋巴细胞相似, 考虑为异常成熟 T 淋巴细胞可能性大。外周血淋巴细胞亚群 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值 11.4 (1.4 ~ 2.0)。皮肤活检组织流式免疫分型:约 5.2% 细胞 (占全部有核细胞) 可疑为异常 T 淋巴细胞。骨髓及外周血淋巴细胞抗原受体基因重排:均检测到 TCRBA、TCRBC、TCRGA 单克隆性重排基因片段。根据该患者的临床表现及相关检查结果, 结合相关诊断标准^[1] 诊断为 Sézary 综合征 (SS)。对该患者骨髓样本 DNA 进行全外显子组捕获和深度测序, 平均测序深度 150 ~ 200X, 共检测到 37 种基因突变, 对测序获得的结果通过 SIFT、PolyPhen2 等软件进行生物信息学分析, 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 标准对测得的基因与疾病的关联进行分析, 其中 FANCF (也称为 BACH1 和 BRIP1) 基因突变 (BRIP1: NM_032043: EXON20: c.3072delG; p. G1024fs, 杂合突变) 为极有可能与疾病相关的基因突变, 其他临床意义不明确的突变则包括: ABCA13、LRRD1、LILRA1、CEP72、PCSK7、SLC22A16、PRDM16、FPGS、CDC25A、FAT1、ARHGEF12、LRP18、DNMT1、SPTBN5、AGMO。我们采用高通量测序技术对该患者的指甲进行进一步胚系验证, 证实该突变位点为胚系来源。进一步获取患者姐姐和舅舅的外周血样本, 检测到同样的 FANCF 基因突变位点。其姐姐 10 余年前有贫血史, 原因不详, 目前 Hb 水平正常。其舅舅有系统性红斑狼疮病史。持续给予患者重组人干扰素 α -2a 注射液 300 万单位肌肉注射每周 3 次及补骨脂素联合 A 波段紫外线 + 窄谱中波紫外线每周 3 次治疗, 皮疹缓解, 定期门诊复诊, 2020 年 5 月患者双下肢再次出现淡红色皮疹, 考虑原发疾病复发。

讨 论

SS 是一种原发于皮肤可累及全身的 T 细胞淋巴瘤, 于 1938 年由 Sézary 和 Bouvraïn 首次描述, 老年人多见, 其 5 年生存率为 10% ~ 20%^[2]。其与蕈样肉芽肿 (MF) 同为原发皮肤淋巴瘤类型, 是后者的白血病阶段, 二者虽然有一些共同特征, 但通常被认为是两种性质不同的疾病^[2]。尽管有研究结果显示, SS 的发生发展与一系列基因突变及基因表达调控异常相关, 发现了不涉及 DNA 序列突变所引起的基因表达; 且表观遗传学、甲基化途径等参与了该病的发生发展, 但具体机制仍不明确^[3]。基于全基因组甲基化芯片及 miRNA 芯片筛查 MF/SS 表达谱差异取得的较大进展, 美国食品药品监督管理局批准了伏立诺他

(vorinostat) 和罗米地辛 (romidepsin) 用于治疗难治性 MF/SS, 取得了一定疗效。而关于遗传性基因突变与其关系的报道较少。

FANCF 基因位于人类染色体 17q22.3, 参与 DNA 损伤的修复过程, 在维持基因组稳定及预防疾病发生的过程中起到重要作用^[4]。在范可尼贫血致病方面表现为常染色体隐性遗传方式, 是一种遗传性肿瘤易感综合征的致病基因, 家系中携带此突变的患者发生肿瘤的风险明显高于普通人群, 研究表明, 携带 FANCF 基因突变的患者发生乳腺癌的风险明显增加^[5,6]。我们通过对本例 SS 患者进行高通量测序基因检测, 并进行家系筛查, 发现了一个新的 FANCF 基因突变位点 (BRIP1: NM_032043: EXON20: c.3072delG; p. G1024fs)。该患者检测到的突变为一处移码突变, 移码突变通常会导致蛋白质结构改变, 尽管该位点在文献中尚未见报道, 但经 SIFT (sorts intolerant from tolerant)、PolyPhen2 等验证, 该突变极有可能为该患者的致病位点, 且是遗传性肿瘤易感基因突变位点。该基因编码的蛋白质参与了范可尼贫血/乳腺肿瘤易感基因 (FA/BRCA) 功能网络, 该功能网络与 3 条经典的基因损伤后 DNA 修复路径相关, 分别是同源重组、碱基错配修复和经 DNA 诱变修复。由于人体造血系统处于相对活跃的增殖状态, DNA 损伤后易导致造血系统受累, 引起造血系统增生低下 (范可尼贫血), 远期易发生血液和其他系统的恶性转化。有文献报道, DNA 修复能力受损的范可尼贫血症发展为急性髓系白血病 (AML) 的风险大大增加^[7]。刘松柏等^[8] 对 222 例初诊 AML 患者的骨髓细胞进行了 FANCF 蛋白编码区基因突变情况检测, 共在 26 例患者中发现了 11 个突变位点, 其中, A144T、N196S、R814C、I896V 及 Q944E 突变存在复现性; P787L、H870Y 位点尚未在肿瘤患者中发现, 为新鉴定的突变位点, 2 个突变位点均为胚系突变。

通过对本例患者进行分析结果表明, 携带 FANCF 基因突变的患者后期可能会发生类似的皮肤 T 淋巴细胞肿瘤。对于 SS 患者, 有必要进行该基因的检查及家系筛查; 对携带该基因的无症状患者, 需要建立密切的随访机制, 从而对可能发病的患者做到早期干预和诊治。该 FANCF 突变位点致病的具体机制尚待临床及动物学研究进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2019, 94(9): 1027-1041.
- [2] Querfeld C, Zain J, Rosen ST. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome [J]. Cancer Treat Res, 2019, 176: 225-248.
- [3] Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(1): 103-120.
- [4] Hiom K. FANCF: solving problems in DNA replication [J]. DNA Repair, 2010, 9(3): 250-256.
- [5] Velázquez C, Esteban-Cardeñosa EM, Lastra E, et al. Unraveling the molecular effect of a rare missense mutation in BRIP1 associated with inherited breast cancer [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(1): 156-160.
- [6] Brosh RM Jr, Cantor SB. Molecular and cellular functions of the FANCF DNA helicase defective in cancer and in Fanconi anemia [J]. Front Genet, 2014, 5: 372.
- [7] Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress [J]. Blood, 2006, 107(11): 4223-4233.
- [8] 刘松柏, 储小玲, 敬荣, 等. FANCF 基因在成人急性髓系白血病中的突变图谱 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 348-353.

(收稿日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 张一冰)