

伴 3 号染色体异常的骨髓增生异常综合征临床特性分析

高盼盼 陈莹 吴莹 邬宁宁 石淙 邹多兵 牧启田

【摘要】目的 分析伴 3 号染色体异常的骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床特征。**方法** 回顾性分析 283 例 MDS 患者的临床资料,观察伴 3 号染色体异常患者的临床特征,并与伴其他染色体异常患者作比较;比较伴 3 号染色体异常与复杂核型、单体核型患者的预后情况。**结果** 283 例患者中伴 3 号染色体异常的有 13 例(4.59%),其中 MDS-EB-2 型 10 例,MDS-EB-1 型 1 例,MDS-MLD 型 1 例,MDS-U 型 1 例。伴 3 号染色体异常患者中 del(3q)4 例;t(3q)4 例,其中 t(3;3)易位 1 例;der(3q)3 例;3p 异常 2 例。伴 3 号染色体异常患者与伴其他染色体异常患者性别、年龄、ANC、Hb、PLT 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);伴 3 号染色体异常患者骨髓原始细胞比例、复杂核型比例、单体核型比例均高于伴其他染色体异常患者(均 $P < 0.05$)。13 例伴 3 号染色体异常患者中 5 例转化为急性髓系白血病(AML),中位转白时间 3.7 个月,中位生存时间 8.0 个月。伴 3 号染色体异常与复杂核型、单体核型患者 1 年生存率分别为 46.15%、53.57%、58.67%,伴 3 号染色体异常患者 1 年生存率与复杂核型、单体核型 MDS 患者比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 伴 3 号染色体异常在 MDS 患者中并不少见,多为 MDS-EB-2 型,多属于单体核型或复杂核型,转化 AML 的风险明显增加,预后极差。

【关键词】 3 号染色体异常 骨髓增生异常综合征 临床特征 预后

Clinical features of myelodysplastic syndrome with chromosome 3 abnormality
College, Ningbo University, Ningbo 315000, China

GAO Panpan, CHEN Ying, WU Ying, et al. Medical

【Abstract】Objective To analyze the clinical features of myelodysplastic syndrome(MDS) with chromosome 3 abnormality.
Methods The clinical data of 283 MDS patients were retrospectively reviewed. The clinical characteristics of MDS patients with chromosome 3 abnormality were compare with those of MDS patients with other chromosome abnormality. Meanwhile, the prognosis of MDS patients with chromosome 3 abnormality, complex karyotype and monomer karyotype was compared.
Results Of 283 cases of patients with MDS, chromosome 3 aberration was detected in 13(4.59%) cases. Among them, 10 cases were MDS-EB-2, 1 case was MDS-EB-1, 1 case was MDS-MLD and 1 case was MDS-U. Del(3q) was found in 4 cases, and t(3q) was also found in 4 cases including 1 case of t(3;3). Besides, there were 3 cases of der(3q) and 2 cases of 3p anomaly. There was no significant difference in gender, age, ANC, Hb, PLT between MDS patients with chromosome 3 abnormality and MDS patients with other chromosome abnormality(all $P > 0.05$). The proportion of bone marrow primitive cells, complex karyotype and monomer karyotype in MDS patients with chromosome 3 abnormality was higher than that in MDS patients with other chromosome abnormality(all $P < 0.05$). Among 13 patients with MDS with chromosome 3 abnormality, 5 patients were converted to acute myeloid leukemia(AML), with median bleaching time of 3.7 months and median survival time of 8.0 months. The 1-year survival rate of patients with MDS with chromosome 3 abnormality and complex karyotype and monomer karyotype was 46.15%, 53.57% and 58.67%, respectively. There was no significant difference in the survival time between patients with MDS with chromosome 3 abnormality and those with complex karyotype MDS and monomer karyotype MDS($P > 0.05$). **Conclusion** Chromosome 3 aberration is not rare in MDS, the MDS-EB-2 subtype is most common and tends to accompany with monosomal karyotype or complex karyotype. The risk of AML transfer is increased significantly and the prognosis is poor.

【Key words】 Chromosome 3 aberration Myelodysplastic syndrome Clinical characteristics Prognosis

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2018-3268

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY14H080001);宁波市科技计划项目(2014A610217)

作者单位:315000 宁波大学医学院(高盼盼);宁波市第一医院干细胞移植实验室(陈莹、吴莹、邬宁宁、石淙、邹多兵、牧启田)

通信作者:牧启田,E-mail:muqitian@163.com

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的高度异质性髓系克隆性疾病,主要表现为骨髓衰竭、外周血细胞减少、骨髓细胞的发育异常和高风险转化为急性髓系白血病(AML)。MDS 的临床表现和预后均存在很大异质性^[1],因此对 MDS 进行准确预后评估是制订治疗方案前必不可少的步骤。目前,临床上常用的 WHO 分型预后评分系统(WPSS)、国际预后评分系统(IPSS)及国际预后评分系统修订版(IPSS-R)等 MDS 预后评价体系均以细胞遗传学异常作为基础^[2]。2016 年 WHO 已经将涉及 3 号染色体短臂(3q)异常[包括 inv(3)、t(3q)和 del(3q)]的 MDS 在细胞遗传学 5 分类中归属为染色体预后较差类型^[3-4]。然而,目前临床对伴 3 号染色体异常 MDS 的临床特征及其与复杂核型、单体核型 MDS 的关系尚未完全清楚。因此,本研究对 283 例 MDS 患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨伴 3 号染色体异常 MDS 的临床特征,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2007 年 1 月至 2017 年 1 月宁波市第一医院门诊和住院诊治的 283 例 MDS 患者的临床资料,诊断标准参照《MDS 诊断与治疗中国专家共识》^[5]。患者按 2016 年 WHO 修订的 MDS 分型标准^[6]进行分型,包括 MDS-SLD 型(MDS 伴单系发育异常)、MDS-MLD 型(MDS 伴多系发育异常)、MDS-RS 型(MDS 伴环形铁粒幼细胞)、5q-综合征型[伴单独 del(5q)或伴随一条除-7/7q-的染色体异常]、MDS-EB 型(MDS 伴原始细胞过多)、MDS-EB-1 型(骨髓原始细胞 5%~9%,外周血原始细胞 2%~4%,无 Auer 小体)、MDS-EB-2 型(骨髓原始细胞 10%~19%,外周血原始细胞 5%~19%或有 Auer 小体)、MDS-U 型(MDS 不能分类)。根据 IPSS-R^[5]进行预后评分,包括极低危组(≤ 1.5 分)、低危组(1.6~3分)、中危组(3.1~4.5分)、高危组(4.6~6分)、极高危组(> 6 分)。采用 R 显带技术进行染色体核型分析,分析 ≥ 20 个分裂象、克隆性异常核型分析 ≥ 10 个分裂象,未达要求者予以排除,参照《人类细胞遗传学国际命名体系(ISCN2016)》进行核型描述。复杂核型异常是指 3 种或以上无关染色体异常^[6]。单体核型是指存在 2 个以上常染色体单体或单独 1 个常染色体单体但是同时存在至少 1 个额外的结构异常^[7-8]。

1.2 治疗方法 根据 IPSS-R 并结合患者的整体情况选择治疗方案,IPSS-R 低危组及部分高龄、身体情况欠佳的中、高危组 MDS 患者以支持治疗为主,主要包括输血、去铁治疗及红细胞生成素、巨噬细胞集落刺激因子

(M-CSF)、雄激素、维甲酸等治疗;IPSS-R 中危、高危、极高危组患者主要采用去甲基化治疗、化疗、异基因造血干细胞移植等治疗。

1.3 随访 初诊患者自确诊 MDS 当天开始随访,死亡患者随访至死亡日,存活患者随访至 2018 年 1 月 31 日,通过住院病历、门诊病历及电话进行随访,观察总生存时间(患者确诊 MDS 起至死亡的时间或至随访结束的时间)和转化为 AML(转白)的时间。

1.4 观察指标 (1)观察伴 3 号染色体异常患者临床特征,并与伴其他染色体异常患者的临床特征作比较;(2)比较伴 3 号染色体异常与复杂核型、单体核型患者的预后。

1.5 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,不同类型或临床特征患者生存率的比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴 3 号染色体异常患者临床特征 本研究 283 例 MDS 患者中伴染色体异常患者 127 例(44.88%),其中伴 3 号染色体异常 13 例(4.59%),男 11 例,女 2 例;年龄 35~79 岁,平均 58.23 岁;MDS-EB-1 型 1 例,MDS-EB-2 型 10 例,MDS-MLD 型 1 例,MDS-U 型 1 例,MDS 分型以 MDS-EB-2 型最为多见;del(3q)4 例(30.77%);t(3q)4 例(30.77%),其中 t(3;3)易位 1 例;der(3q)3 例(23.08%);3p 异常 2 例(15.38%)。该 13 例伴 3 号染色体异常患者 IPSS-R 分类均属于极高危组,具体核型资料见表 1。

2.2 伴 3 号染色体异常患者与伴其他染色体异常患者的临床特征比较 两类患者性别、年龄、ANC、Hb、PLT 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);伴 3 号染色体异常患者骨髓原始细胞比例、复杂核型比例、单体核型比例均高于伴其他染色体异常患者(均 $P < 0.05$);见表 2。

2.3 伴 3 号染色体异常与复杂核型、单体核型患者预后比较 13 例伴 3 号染色体异常患者中 5 例转化为 AML,中位转白时间 3.7 个月,中位生存时间 8.0 个月。伴 3 号染色体异常与复杂核型、单体核型患者 1 年生存率分别 46.15%、53.57%、58.67%,伴 3 号染色体异常患者 1 年生存率与复杂核型、单体核型患者比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图 1-2。

表 1 13 例伴 3 号染色体异常 MDS 患者的核型资料

序号	性别	年龄(岁)	MDS 分型	染色体核型	转白 时间(月)	总生存 时间(月)	IPSS-R 评分(分)
1	男	58	MDS-EB-2	44,XY,del(3)(q21),add(4)(p15),-5,der(7),der(8),-21[9]	1.47	2.07	10.5
2	女	52	MDS-U	47,XX,-5,+8,+der(10)(q21),-20,-21,+mar1,+mar2[11]/47,XX,del(3)(p14),+8,add (11)(q24),+mar1,+mar2[2]/47,idem,der(1)(p22)[1]	-	50*	7.5
3	男	56	MDS-EB-2	46,XY,t(3;12)(q22;q23),del((5)(q31),t(4;6)(q21;q23),del(7)(q21)[4]/46,XY[7]	-	2.57	9.5
4	男	65	MDS-EB-2	46,XY,inv(9)(p11,q12)[5]/46,idem,t(3;5)(q25;q34)[6]	1.87	16	10.5
5	男	78	MDS-MLD	46,XY,der(3)t(3;6)(q22;p10),der(6)(p10),+8,-20,add(21)(p10)[3]/46,XY,add(7)(q35), +del(8)(p22),del(15)(q22),-20,add(21)(p10)[1]/46,XY[7]	-	40	8
6	男	57	MDS-EB-1	44,XY,-3,der(5)t(3;5)(q25;q12),-7[7]/46,XY[3]	12	19	9.5
7	男	39	MDS-EB-2	46,XY,t(3;3)(q21;q26)[18]/45,XY,t(3;3)(q21;q26),-19[2]	-	8	6.5
8	男	78	MDS-EB-2	47,XY,add(3)(p24),del(4)(p15),der(6)(q22),del(7)(q11q21),del(7)(q11),+8,-9,der(10) (q23),del(11)(q22),-12,del(13)(q21),del(15)(q12),-17,del(20)(q11),+mar1-3[10]	2.67	2.83	9
9	男	36	MDS-EB-2	43,XY,der(3)t(3;20)(q13;q12),del(15)(q13),der(7)(q21),add(12)(q24),der(13)(q21), -15,del(17)(q22),-18,del(20)(q12),-22[9]/46,XY[1]	0.67	4	10.5
10	男	56	MDS-EB-2	46,XY,del(5)(q10),+8,der(9)t(9;11)(p21;q12),-12,add(17)(p53)[3]/46,idem,del(3) (q13q23),der(11)t(11;12)(p10;q10)[6]/47,idem,del(3)(q13q23),+6[4]/46,idem,del (3)(q13q23),del(11)(q14)[2]	-	3.77	9.5
11	女	79	MDS-EB-2	43,XX,-2,del(3)(q21),der(5)(q14),-7,der(12)(p10),-13,-16,-17,der(20)(p12),+22, +mar[11]/46,XX[3]	-	5.2	11.5
12	男	68	MDS-EB-2	46,XY,del(1)(p22p31),-11,+mar2[2]/46,idem,del(9)(q31)[4]/46,idem,del(3)(q10)[1] /46,XY[2]	-	12*	8
13	男	35	MDS-EB-2	45,XY,der(3)(q22),-16,der(17)t(16;17)(q10;q10)[11]/45,idem,i(11q)(q10)[5]/45,XY, der(3)(q22),-16,der(17)t(16;17)(q10;q10),der(13)(q21)[2]/46,XY[1]	-	12*	8

表 2 伴 3 号染色体异常患者与伴其他染色体异常患者临床特征比较

临床特征	伴 3 号染色体 异常患者(n=13)	伴其他染色体 异常患者(n=114)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女,n)	11/2	65/49	3.698	0.054
年龄(岁)	58.23 ± 15.30	60.93 ± 16.62	-0.512	0.616
ANC(%)	1.42 ± 1.08	2.09 ± 1.30	-1.466	0.149
Hb(g/L)	7.28 ± 1.34	8.10 ± 2.39	-1.964	0.061
PLT($\times 10^9/L$)	49(24,96)	57(37,103)	-0.427	0.669
骨髓原始细胞比例(%)	12.0(9.5,19.0)	7.0(3.5,11.0)	-2.934	0.003
复杂核型[n(%)]	11(84.62)	28(24.56)	19.778	0.000
单体核型[n(%)]	11(84.62)	22(19.30)	25.886	0.000

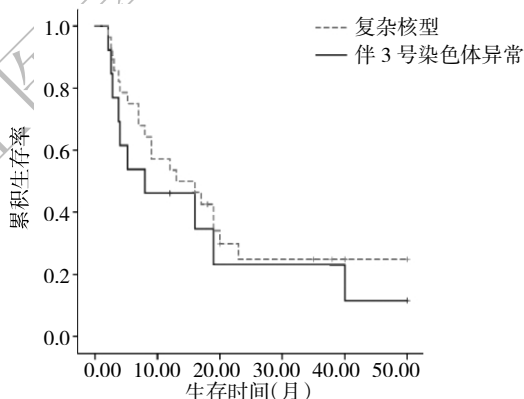


图 1 伴 3 号染色体异常与复杂核型患者生存曲线比较

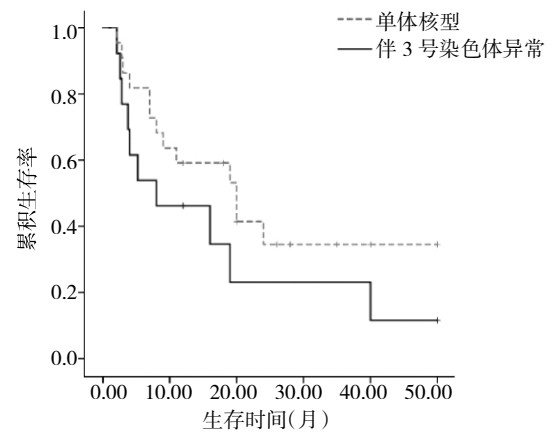


图 2 伴 3 号染色体异常与单体核型患者生存曲线比较

3 讨论

本研究 283 例 MDS 患者中伴染色体异常的 127 例,占 44.88%,与文献报道相符^[9];共检出伴 3 号染色体异常的 13 例,占 4.59%,分别是 del(3q)、t(3;v)、der(3)、3p,与文献报道基本一致^[10]。此外,在 13 例伴 3 号染色体异常患者中,还有 1 例是 t(3;5)(q25;q34),可形成 NPM1-MLF1 融合基因。t(3;5)(q25;q34)常见于 AML 患者,且常伴有 WT1 过表达,可伴有 FLT3 和 IDH2 突

变,预后中等^[1]。本例患者 50d 就转化为 AML,这与 Sharp 等^[12]报道结果相似,提示 MDS 患者出现 t(3;5)(q25;q34)可能预后较差。

复杂核型是 MDS 患者预后不良的重要因素之一。Valcárcel 等^[13]研究发现,无论是只有 3 个染色体异常的复杂核型还是大于 3 个染色体异常的非常复杂的复杂核型都是影响患者总生存时间的最危险因素之一。研究表明,尽管单体核型算不上是影响 MDS 患者预后最危险的因素,但也是预后不良因素之一^[13-14]。为此,本研究分析了伴 3 号染色体异常 MDS 患者复杂核型、单体核型比例,结果显示,伴 3 号染色体异常患者中复杂核型、单体核型比例均高达 84.62%,远远高于伴其他染色体异常患者。本研究还比较了伴 3 号染色体异常患者与复杂核型、单体核型患者的预后情况,发现他们的差异均无统计学意义。

综上所述,在 MDS 患者中伴 3 号染色体异常者并不少见,多为 MDS-EB-2 型,常与其他染色体异常共存,多属于单体核型或复杂核型。伴 3 号染色体异常 MDS 患者转化为 AML 的风险明显增加,预后极差。

4 参考文献

- [1] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89: 2079-2088.
- [2] Metzke K, Reis-Alves SC, Lorand-Metze I. The World Health Organisation classification of myelodysplastic syndromes contains prognostically relevant information beyond the prognostic scores IPSS-R or WPSS [J]. *European Journal of Cancer*, 2017, 72: 266-268.
- [3] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [4] Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes [J]. *J Transl Int Med*, 2017, 5(3): 139-143.
- [5] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1042-1048.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [7] Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4791-4797.
- [8] Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, et al. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype [J]. *Leukemia*, 2011, 25(2): 266-270.
- [9] Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2007, 137(3): 193-205.
- [10] Gräsche S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia [J]. *Cell*, 2014, 157 (2): 369-381.
- [11] Dumézy F, Renneville A, Mayeur-Rousse C, et al. Acute myeloid leukemia with translocation t(3;5): new molecular insights. *Haematologica* [J]. 2013, 98(4): e52-54.
- [12] Sharp RA, Robertson J, Heppleston AD. t(3;5)(q21;q31) in a myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Res*, 1987, 11(7): 629-633.
- [13] Valcárcel D, Ademà V, Solé F, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 916-922.
- [14] Xing R, Li C, Gale RP, et al. Monosomal karyotype is an independent predictor of survival in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(10): E163-168.

(收稿日期: 2018-12-27)

(本文编辑: 李媚)

(上接第 1032 页)

93-103. DOI: 10.1002/jor.23328.

- [14] Cassell M, Wright D. Topography of projections from the medial prefrontal cortex to the amygdala in the rat [J]. *Brain Res Bull*, 1986, 17: 321-333. PMID: 2429740.
- [15] Christie M, Summers R, Stephenson J, et al. Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: A retrograde transport study utilizing [3 H] aspartate and [3 H] GABA [J]. *Neuroscience*, 1987, 22: 425-439. PMID: 2823173.
- [16] Reep R, Corwin J. Topographic organization of the striatal and thalamic connections of rat medial agranular cortex [J]. *Brain Res*, 1999, 841: 43-52. PMID: 10546986.
- [17] Cao H, Gao YJ, Ren WH, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the anterior cingulate cortex contributes to the induction and expression of affective pain [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(10): 3307-3321. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4300-08.2009.

(收稿日期: 2018-12-17)

(本文编辑: 严玮雯)