

# 急性髓性白血病 178 例患者的 细胞遗传学特征

刘辉 常乃柏 裴蕾 宁尚勇 李江涛 邢宝利 许小东

**【摘要】目的** 探讨急性髓性白血病(AML)患者的细胞遗传学特征。**方法** 采用骨髓短期培养和G显带技术对178例AML患者进行染色体核型分析。**结果** 178例患者中,171例有足够可供分析的中期分裂象。171例患者异常克隆检出率74.9%。其中27例患者为骨髓增生异常综合征(MDS)继发AML,其异常克隆检出率为92.6%,在其余144例原发AML中异常克隆检出率为71.5%,MDS继发AML异常克隆检出率明显高于原发AML患者。171例患者中预后良好核型占24.0%,预后中等核型占46.8%,预后不良核型占29.2%。在预后良好核型中以t(15;17)为多;在预后中等核型中以正常核型为主;在预后不良核型中以复杂异常核型为主,复杂核型的异常克隆中常含有-5/5q-, -7/7q-等具有不良预后的异常克隆。老年组75例患者中,预后良好、预后中等及预后不良核型分别为16.0%、48.0%及36.0%,年轻组96例患者中分别为30.2%、45.8%及24.0%。老年患者预后良好核型比例低于年轻患者。MDS继发AML患者预后不良核型比例及单体核型比例均高于原发AML患者( $P$ 值均 $<0.001$ )。**结论** t(15;17)、正常核型、复杂核型分别是AML最常见的预后良好核型、预后中等核型及预后不良核型。MDS继发的AML及老年AML患者染色体核型预后不良。

**【关键词】** 白血病,粒细胞,急性; 核型分析; 细胞遗传学; 骨髓增生异常综合征

**The cytogenetic characteristics of 178 acute myeloid leukemia patients** LIU Hui, CHANG Nai-bai, PEI Lei, NING Shang-yong, LI Jiang-tao, XING Bao-li, XU Xiao-dong. Department of Hematology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHANG Nai-bai, Email: changnaibai@sohu.com

**【Abstract】Objective** To explore the cytogenetic characteristics of acute myeloid leukemia (AML) patients. **Methods** The karyotype analysis was performed in 178 AML using the short-term culture of bone marrow cell and G-banding technique. **Results** Among the 178 patients, 171 had enough metaphases for analysis and 128 (74.9%) had clonal karyotypic abnormalities. Twenty-seven patients were secondary to myelodysplastic syndrome (MDS-AML), with 25 (92.6%) patients carrying clonal karyotypic abnormalities. Among the remaining 144 patients of *de novo* AML, 103 (71.5%) had clonal karyotypic abnormalities. The rate of abnormal clonal karyotype was higher in MDS-AML than that of *de novo* AML ( $P=0.021$ ). Among the 171 patients, 41 (24.0%) were in favorable risk group, 80 (46.8%) in intermediate risk group and 50 (29.2%) in adverse risk group. t(15;17) was the most common chromosomal aberration. The majority intermediate risk chromosomal aberration was normal karyotype. The most common cytogenetic abnormality among adverse group was a complex karyotype. Adverse cytogenetic aberrations, such as -5/5q-, -7/7q-, frequently occurred in conjunction with one another as part of a complex karyotype. Totally 75 patients were 60 years or older, among them, 16.0% were in favorable risk group, 48.0% in intermediate risk group and 36.0% in adverse risk group. Among 96 younger patients, 30.2% were in favorable risk group, 45.8% in intermediate risk group and 24.0% in adverse risk group. The rate of favorable risk chromosomal aberration was lower in elder patients than in younger ( $P=0.031$ ). The rate of adverse risk chromosomal aberration and the rate of monosomal karyotype were higher in MDS-AML than in *de novo* AML patients ( $P<0.001$ ). **Conclusions** The most common favorable, intermediate and adverse chromosomal aberrations were t(15;17), normal karyotype and complex karyotype respectively. The karyotype was poor in MDS-AML and elder AML patients.

**【Key words】** Leukemia, myelocytic, acute; Karyotyping; Cytogenetics; Myelodysplastic syndromes

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.019

作者单位:100730 卫生部北京医院血液科

通信作者:常乃柏, Email: changnaibai@sohu.com

细胞遗传学异常是急性髓性白血病(AML)诊断及分型的重要依据,也是决定 AML 预后的重要因素,它影响患者的缓解率、复发率及生存期<sup>[1-3]</sup>。目前 AML 的危险度分层主要以细胞遗传学异常为依据。本研究回顾性分析了我院 178 例 AML 患者的染色体核型的分布情况以及染色体核型的危险度分层的分布特征。

### 对象和方法

#### 一、对象

178 例 AML 患者为 2000 年 10 月至 2010 年 10 月在我院门诊或病房就诊并行染色体核型检查的患者。所有患者临床及实验室检查均符合 WHO 2001 造血与淋巴组织肿瘤分类制定的诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男性 107 例,女性 71 例,中位年龄 54 (11 ~ 87) 岁。患者按年龄分为 2 组: ≥60 岁为老年组, <60 岁为年轻组。

#### 二、方法

1. 染色体制备及分析方法:采用骨髓细胞短期培养法和 G 显带技术,对 178 例 AML 患者进行了核型检测。每例患者分析 20 ~ 30 个中期分裂象,按人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN2005)<sup>[5]</sup> 进行核型分析,至少 2 个细胞具有同样的染色体增加或结构重排,或者 3 个细胞有同样的染色体丢失方可确认为 1 个异常克隆。可供分析的中期分裂象不足 20 个且未检出异常克隆,定义为检测失败。

2. 染色体核型在 AML 中危险度的分层标准参照 2010 年第二版美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南标准,将染色体核型分为以下 3 组:预后良好核型包括 inv(16) 或 t(16;16)、t(8;21)、t(15;17);预后中等核型包括正常核型、+ 8、t(9;11) 及其他不包括在预后良好组及预后不良组的异常核型;预后不良核型包括复杂核型 (≥3 个异常克隆)、-5/5q-、-7/7q-、非 t(9;11) 的 11q23 异常、inv(3) 或 t(3;3)、t(6;9) 和 t(9;22)。

3. 单体核型定义<sup>[6]</sup>: 2 种或 2 种以上常染色体单体,或 1 种常染色体单体伴有结构异常。

#### 三、统计学处理

各组间异常核型检出率以及不同年龄组患者染色体核型分布的比较采用  $\chi^2$  检验,应用 SPSS 16.0 统计软件包分析。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 异常克隆检出率:178 例患者中,7 例未见足

够可供分析的分裂象,检测失败,其余 171 患者均完成染色体核型分析。在这 171 例患者中有 128 例检出异常克隆,异常克隆检出率 74.9%。其中 27 例 (15.8%) 患者为骨髓增生异常综合征 (MDS) 继发 AML,这 27 例患者中 25 例检出异常克隆,检出率为 92.6%,在其余 144 例原发 AML 中 103 例检出异常克隆,检出率为 71.5%,MDS 继发 AML 的异常克隆检出率明显高于原发 AML 的异常克隆检出率,差异具有统计学意义 ( $P = 0.021$ )。在 171 例患者中年轻组患者 96 例,其中 72 例检出异常克隆,异常克隆检出率 75.0%,老年组患者 75 例,其中 56 例检出异常克隆,异常克隆检出率 74.7%。两组检出率之间差异无统计学意义 ( $P = 0.96$ )。

2. 染色体预后分层特征:171 例 AML 患者的染色体核型分布见表 1。预后良好核型 41 例,占 24.0%;预后中等核型 80 例,占 46.8%;预后不良核型 50 例,占 29.2%。在预后良好核型中 t(15;17) 最多,占全部患者的 15.8% (27/171);在预后中等核型中正常核型为主,占全部患者的 25.1% (43/171);在预后不良核型中以复杂异常核型为主,占全部患者的 24.6% (42/171)。在这 42 例复杂核型的异常克隆中有 20 例 (47.6%) 中还出现了 -5/5q-、-7/7q-、非 t(9;11) 的 11q23 异常、inv(3) 及 t(9;22) 这些具有不良预后的异常克隆,其中有 4 例患者同时出现 -5/5q- 和 -7/7q- 克隆,1 例患者同时出现 5q- 和 t(9;22) 克隆。其他 8 例预后不良的患者核型为:5q- 患者 2 例、7q- 患者 3 例、t(9;22) 患者 2 例,t(6;9) 患者 1 例。171 例患者中有 30 例 (17.5%) 符合单体核型的界定,这 30 例患者均为复杂异常核型,按照 NCCN 染色体危险度分层标准,也属于预后不良核型组。单体核型患者中 18 例为原发 AML,占 12.5%,12 例为 MDS 继发 AML,占 44.4% (12/27),MDS 继发 AML 患者的单体核型检出率明显高于原发 AML 患者 ( $P < 0.001$ )。

表 1 171 例急性髓性白血病患者染色体核型分布

异常核型	例数 (%)
预后良好核型	41 (24.0)
t(15;17)	27 (15.8)
t(8;21)	9 (5.3)
inv(16) 或 t(16;16)	5 (2.9)
预后中等核型	80 (46.8)
正常核型	43 (25.1)
其他中等预后核型	37 (21.6)
预后不良核型	50 (29.2)
复杂核型	42 (24.6)
非复杂异常不良核型	8 (4.7)

3. 老年与年轻 AML 患者染色体核型分布特征:在 $\geq 60$  岁的 75 例老年 AML 患者中,预后良好、预后中等及预后不良的染色体核型分别为 16.0% (12/75)、48.0% (36/75) 及 36.0% (27/75), 60 岁以下的 96 例 AML 患者中预后良好、预后中等及预后不良的染色体核型分别为 30.2% (29/96)、45.8% (44/96) 及 24.0% (23/96)。两组患者危险度分层比较,老年组患者预后良好核型比例低于年轻组患者,差异具有统计学意义( $P=0.031$ )。老年组患者预后不良核型比例高于年轻组患者,差异无明显统计学意义( $P=0.086$ )。

4. MDS 继发 AML 与原发 AML 患者染色体核型分布特征:144 例原发 AML 患者中预后良好、预后中等及预后不良的染色体核型分别为 28.5% (41/144)、49.3% (71/144) 及 22.2% (32/144)。27 例 MDS 继发 AML 患者中无预后良好核型,预后中等及预后不良的染色体核型分别占 33.3% (9/27) 及 66.7% (18/27), 在 18 例预后不良核型中有 14 例为复杂核型。两组患者危险度分层比较, MDS 继发 AML 患者预后不良核型比例高于原发 AML 患者( $P<0.001$ )。

## 讨 论

文献报道 AML 的异常克隆检出率在 55% ~ 80%,多数在 60% 左右<sup>[1,3,7,8]</sup>,本组 171 例患者通过常规 G 显带核型分析异常克隆检出率为 74.9%,可见多数 AML 患者通过常规核型分析可以检出异常克隆,虽然随着荧光原位杂交(FISH)技术的应用,遗传学检测的敏感性提高了,但 FISH 检测需要特定的探针,只能检出特定探针所涉及的染色体或基因异常,而常规核型分析可以同时检出所有染色体的结构及数目异常,因此常规核型分析是 AML 患者遗传学检查的基础。在本组患者中有 15.8% 的患者为 MDS 继发的 AML 患者,这些患者的异常克隆检出率明显高于原发 AML 患者。在 Grimwade 等<sup>[3,7]</sup>的 2 项临床试验中, MDS 继发 AML 的异常克隆检出率也高于原发 AML,结果与本研究类似。在本研究中 MDS 继发 AML 患者不仅异常克隆检出率高于原发 AML 患者,而且其预后不良核型所占比例明显高于原发 AML 患者,提示从遗传学预后分析来看, MDS 继发 AML 患者预后更差。

本组患者的染色体核型分布结果显示,在所有 AML 患者中预后良好核型、中等核型及不良核型分别占 24.0%、46.8% 及 29.2%。在预后良好核型中

t(15;17)最多,具有 t(15;17)的 AML 患者是一种特殊类型的白血病,对维甲酸、砷剂治疗反应良好,而且 t(15;17)是一个理想的白血病细胞分子标记,在治疗过程中通过 FISH 或分子生物学方法监测 t(15;17),90% 以上的患者可达到分子学缓解。分子学缓解是患者长期存活的基础,因此在初诊时识别 t(15;17)对治疗方案选择、判断预后及残留白血病监测极为重要,t(15;17)为细微的染色体结构异常,获得足够的分裂象及具有丰富的核型分析经验才可以避免漏诊,如果疑诊 t(15;17) AML,分裂象不理想时,要行 FISH 检测。预后中等核型中以正常核型为主,正常核型的患者通过分子生物学分析仍存在异质性,其中具有 FLT3 突变阳性和 NPM 突变阴性的患者预后较其他正常核型的患者差<sup>[9-10]</sup>,因此对正常核型患者应进一步做分子生物学检查,对危险度做进一步精细分层,以指导患者的治疗。在预后不良核型中以复杂异常核型为主。在本组的 42 例复杂核型中有 47.6% 的患者还出现了 1 种或多种-5/5q-、-7/7q-、inv(3)等具有不良预后的异常克隆。在 MRC AML11 临床试验中<sup>[3]</sup>,在预后不良组中有 145 例复杂核型患者,其中 65 例(45%)有 1 种不良核型(如 5q-),47 例(32%)有 2 种或 2 种以上的不良核型,其研究结果也显示在复杂核型中常出现 1 种或多种不良核型。几种不良预后核型同时存在预示这部分患者预后可能会更差,对这部分患者如果无移植禁忌证,异基因造血干细胞移植可能更为适宜。Breems 等<sup>[6]</sup>为更好地评估遗传学对预后的影响提出了单体核型的概念,单体核型指 2 种或 2 种以上常染色体单体,或 1 种常染色体单体伴有结构异常。在其研究中,单体核型患者的 4 年存活率为 3%,而其他复杂核型患者的 4 年存活率为 26%。单体核型患者预后更差。关于单体核型在我国 AML 患者的检出情况尚无报道。本研究进一步分析了本组患者单体核型的检出情况,本组患者中单体核型检出率为 17.5%,均为复杂核型异常,按照 NCCN 染色体危险度分层标准,属于预后不良核型组。在 Breems 等<sup>[6]</sup>的研究中,184 例单体核型患者中 150 例为复杂核型,与本研究结果接近。在本组患者中单体核型在原发 AML 的检出率为 12.5%,在 MDS 继发 AML 的检出率为 44.4%,提示在 MSD 继发 AML 中单体核型更常见,差异有统计学意义,这进一步从遗传学角度提示 MDS 继发 AML 患者预后较原发 AML 患者差。

随着人口老年化,老年 AML 患者发病率呈逐年

增多趋势,其预后较年轻患者差,一方面与老年患者一般情况较差、合并症较多有关,另一方面与疾病本身的生物学特性有关。本研究中年龄分组的预后分层显示,在 60 岁及以上的老年 AML 患者中良好核型比例低于年轻组患者,提示从遗传学特性分析老年 AML 患者预后较差。德国/奥地利 AML HD98-B 临床试验<sup>[1]</sup>及 MRC AML11 临床试验<sup>[3]</sup>关于年龄与核型分布的结果与本研究结果类似。对老年 AML 的治疗还需要更多的临床试验结果。

染色体异常克隆检测是 AML 患者诊断及分型的重要依据,目前的 AML 危险度分层也主要以细胞遗传学为依据,了解 AML 患者的染色体分布特征可以为 AML 患者的分层治疗提供重要依据。

参 考 文 献

[1] 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. *Blood*, 2010, 116: 354-365.

[2] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotype analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia; a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*, 2000, 96: 4075-4083.

[3] Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value

of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood*, 2001, 98: 1312-1320.

[4] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 75-115.

[5] Shaffer LG, Tommerup N. ISCN (2005). An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Switzerland: Karger Baselpublication, 2005: 55-83.

[6] Breems DA, Van Putten WL, De Greef CE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia; a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4791-4797.

[7] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*, 1998, 92: 2322-2333.

[8] 陈赛娟,曹琪,马志贵,等. 急性非淋巴细胞白血病的细胞遗传学及其预后意义. *中华血液学杂志*, 1996, 17: 61-63.

[9] 卢瑞南,李建勇. Fms 样酪氨酸激酶 3 突变与恶性血液病. *中华内科杂志*, 2005, 44: 157-158.

[10] 孙超,张苏江,李建勇,等. 急性髓系白血病预后相关的分子标志. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17: 1083-1087.

[11] Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSC trial AML HD98-B. *Blood*, 2006, 108: 3280-3288.

(收稿日期:2010-12-21)

(本文编辑:沈锡宾)

· 医海拾贝 ·

JAMA(2011,305:1863-1872)近期报道了一项前瞻性、随机双盲、安慰剂对照试验,对 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者在初次或挽救性经皮冠状动脉介入治疗成功后静脉滴注阿法依泊汀或安慰剂(生理盐水)进行观察,结果显示该药未能减少梗死面积。亚组分析还发现,阿法依泊汀组年龄≥70 岁患者的平均梗死面积增加了 41%。阿法依泊汀组老年患者的梗死区质量约占左心室总质量的 20%,而安慰剂组仅为 12%。阿法依泊汀组的不良事件和严重不良事件发生率均显著高于安慰剂组。

由观察性研究和短期干预试验可推论,全人群降低食盐摄入有可能减少心

血管事件(CVD)。欧洲一项前瞻性人群研究对 24 h 尿钠排泄能否预测血压与健康转归进行了评估。研究表明,收缩压与 24 h 尿钠排泄随时间的变化一致,而舒张压不然。但这一关联性并不能理解为 24 h 尿钠越高,高血压或 CVD 并发症风险更高。尿钠低排泄与 CVD 病死率升高有关(JAMA, 2011, 305: 1777-1785)。

荷兰一项研究纳入 157 例首发腔隙性卒中患者,结果显示,在 < 65 岁的患者中,与不存在无症状腔隙性脑梗死(aLACs)者相比,存在 aLACs 者卒中家族史阳性比例明显更高。多变量分析显示,双亲、母亲或父亲卒中史与 aLACs 发

生的 OR 值分别为 6.46、4.00 或 5.40。故卒中家族史是 65 岁以下人群 aLACs 的独立预测因素(Stroke, 2011, 42: 1196-1200)。

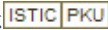
高血糖和炎症是自发性颅内出血(sICH)的主要症状,引发脑损伤,但是它们预测临床结局的作用尚未明确。美国一项前瞻性研究连续纳入 210 例 sICH 患者,结果显示,白细胞、C 反应蛋白及血糖水平越高,死亡率越高,但校正多个因素后,仅 C 反应蛋白独立于其他 sICH 严重程度指标,预警高死亡风险(Stroke, 2011, 42: 1230-1236)。

(中国医科大学医学信息学系 王林 黄亚明 编译)

# 急性髓性白血病178例患者的细胞遗传学特征

作者: 刘辉, 常乃柏, 裴蕾, 宁尚勇, 李江涛, 邢宝利, 许小东, LIU Hui, CHANG Nai-bai, PEI Lei, NING Shang-yong, LI Jiang-tao, XING Bao-li, XU Xiao-dong

作者单位: 卫生部北京医院血液科, 100730

刊名: 中华内科杂志 

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE

年, 卷(期): 2011, 50 (8)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhnc201108019.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhnc201108019.aspx)