

老年急性白血病患者染色体核型分析

刘辉 常乃柏 裴蕾 宁尚勇 李江涛 邢宝利 许小东

【摘要】 目的 探讨急性白血病患者染色体核型分布特征及不同年龄组患者染色体预后分层特征。方法 采用骨髓短期培养和 G 显带技术对 215 例急性白血病患者进行染色体核型分析。结果 215 例患者中,有足够可供分析分裂相者 202 例,检出异常克隆 149 例(73.8%),各年龄组异常克隆检出率分别为,≤30 岁组 73.0%(27/37),31~59 岁组 74.4%(64/86),≥60 岁组 73.4%(58/79),各年龄组异常克隆检出率差异无统计学意义($P=0.982$)。在检出分裂相的 171 例急性髓性白血病(AML)患者中,预后良好核型 41 例(24.0%),预后中等核型 80 例(46.8%),预后不良核型 50 例(29.2%);预后良好核型中以 t(15;17)最多(占 65.9%);预后中等核型中以正常核型为主(占 53.8%);预后不良核型中以复杂异常为主(占 84.0%)。≤30 岁组预后良好、中等及不良染色体核型所占百分比分别为 50.0%、36.4%和 13.6%;31~59 岁组分别为 24.3%、48.7%和 27.0%;≥60 岁组分别为 16.0%、48.0%和 36.0%。≤30 岁组预后良好核型所占比例较其他两组高(分别为 $P=0.021$ 和 0.001),≥60 岁组预后不良核型所占比例高于≤30 岁组($P=0.046$)。29 例急性淋巴细胞白血病(ALL)患者具有预后不良核型者 10 例。结论 急性白血病患者染色体核型分析可为预后分层提供重要依据,AML 患者随着年龄增长预后不良核型比例逐渐增高。

【关键词】 白血病,髓性,急性; 白血病,淋巴样; 核型分析; 危险性评估

Karyotype characteristic of elderly patients with acute leukemia 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 karyotype distribution in elderly patients with acute leukemia (AL) and compare the prognostic characteristics of karyotype by age grouping. **Methods** Chromosomal karyotypes were analyzed in 215 cases with AL using the short-term culture of bone marrow cells and G-banding technique. **Results** There were 202 cases with enough mitosis for analysis and 149 cases (73.8%) with abnormal clone in 215 patients with AL. The rates of abnormal clone were 73.0% (27/37), 74.4% (64/86) and 73.4% (58/79) in patients aged ≤30, 31-59 and ≥60 years, respectively, and no difference were found among age groups ($P=0.982$). Among 171 patients with acute myeloid leukemia (AML) with detected mitosis, there were 41 better-risk cases (24.0%) with most frequent aberration of t(15;17) accounting for 65.9%, 80 intermediate-risk cases (46.8%) with principal of normal karyotype accounting for 53.8%, and 50 poor-risk cases (29.2%) with complex karyotype occupied by 84.0%. The karyotype percentage of better-risk, intermediate-risk and poor-risk were 50.0%, 36.4% and 13.6% in patients aged ≤30 years, 24.3%, 48.7% and 27.0% in aged 31-59 years, and 16.0%, 48.0% and 36.0% in aged ≥60 years, respectively. The rate of better-risk karyotype was higher in patients aged ≤30 years than the other two groups ($P=0.021$ and $P=0.001$) and the ratio of poor-risk karyotype higher in patients aged ≥60 years than in patients aged ≤30 years ($P=0.046$). Among 29 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 10 cases had poor-risk and 19 cases had intermediate-risk karyotype. **Conclusions** Karyotype analysis provides an important basis for risk assessment and the rate of poor-risk karyotype may increase with the ageing in patients with AML.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Leukemia, lymphoid; Karyotyping; Risk assessment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.10.011

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

目前白血病的危险分层治疗主要以细胞遗传学异常为依据。我们总结分析了 215 例急性白血病患者染色体核型的分布情况,并参照染色体核型危险度分层标准对患者的细胞遗传学异常进行危险度分层^[1],了解患者染色体危险度分层的分布情况,以及不同年龄组患者染色体预后分层特征。

对象和方法

一、对象

2000 年 10 月至 2010 年 10 月在我院门诊或病房治疗并行染色体核型检查的急性白血病患者 215 例,男性 131 例,女性 84 例。215 例患者中检出足够分裂相患者 202 例,中位年龄 52(11~87)岁,其中 ≤ 30 岁组 37 例,31~59 岁组 86 例, ≥ 60 岁组 79 例。所有患者临床及实验室检查均符合 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类方案(2001)制定的诊断标准^[2],在有足够分裂相 202 例患者中,急性髓性白血病(AML)171 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)29 例,混合表型白血病(MPAL)2 例。

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 215 例急性白血病患者进行了核型检测。每例患者分析 20~30 个中期分裂相,按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2005)》^[3]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相不足 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:inv(16)或 t(16;16), t(8;21), t(15;17);预后中等核型: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:复杂核型(≥ 3 个异常克

隆),-5 或 5q-, -7 或 7q-,非 t(9;11)的 11q23 异常, inv(3)或 t(3;3), t(6;9)及 t(9;22)。

3. 染色体核型在 ALL 危险度分层标准:参考英国医学研究协会理事会/东部肿瘤协作组(MRC/ECOG)临床试验研究^[1],将染色体核型分为以下 3 组:预后良好核型:高超二倍体(51~65 条), 9p-;预后中等核型:其他未包括在高危及标危的其他异常核型;预后不良核型:Ph+, t(4;11), t(8;14), 复杂核型(≥ 5 条染色体异常), 低亚二倍体(30~39 条)或近三倍体(60~78 条)(Ho-Tr)。

三、统计学方法

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 χ^2 检验,应用 SPSS16.0 统计软件包分析。

结 果

一、异常克隆检出率及年龄分布

202 例患者中,共检出异常克隆 149 例(73.8%)。其中 AML 患者 128 例,异常克隆检出率为 74.8%(128/171);ALL 患者 20 例,异常克隆检出率为 69.0%(20/29);MPAL 患者 2 例,异常克隆 1 例。171 例 AML 中,骨髓增生异常综合征相关异常克隆检出率为 92.6%(25/27),非骨髓增生异常综合征相关 71.5%(103/144)。各年龄组异常克隆检出率分别为, ≤ 30 岁组 73.0%(27/37),31~59 岁组 74.4%(64/86), ≥ 60 岁组 73.4%(58/79),各年龄组间比较差异无统计学意义($P=0.982$)。

二、AML 患者染色体核型分布

1. AML 患者染色体预后分层特征:见表 1。预后良好核型 41 例(24.0%),以 t(15;17)为主预后中等核型 80 例(46.8%),以正常核型为主;预后不良核型 50 例(29.2%),以复杂异常为主。复杂核型异常克隆中,出现了-5/5q-、-7/7q-、非 t(9;11)的 11q23 异常、inv(3)及 t(9;22)者达 20 例,其

表 1 AML 患者染色体预后分层特征(例)

| 年龄组 (岁) | 例数 | 良好核型 | | | 中等核型 | | 不良核型 | |
|------------|-----|-------------------|---------|----------|------|----|------|-----|
| | | inv(16)或 t(16;16) | t(8;21) | t(15;17) | 正常 | 其他 | 复杂 | 非复杂 |
| ≤ 30 | 37 | 0 | 2 | 9 | 7 | 1 | 3 | 0 |
| 31~ | 86 | 3 | 5 | 10 | 17 | 19 | 14 | 6 |
| ≥ 60 | 79 | 2 | 2 | 8 | 19 | 17 | 25 | 2 |
| 合计 | 202 | 5 | 9 | 27 | 43 | 37 | 42 | 8 |

中同时出现-5/5q-和-7/7q-克隆 4 例,同时出现 5q-和 t(9;22)克隆 1 例;其他 8 例预后不良核型分别为 7q-型 3 例,5q-型和 t(9;22)型各 2 例,t(6;9)型 1 例。

2. 不同年龄组 AML 患者染色体核型分布:见表 2。171 例 AML 中,≤30 岁 22 例(12.9%),31~59 岁 74 例(43.3%),≥60 岁 75 例(43.8%)。≤30 岁组预后良好核型所占比例较 31~59 岁组($P=0.021$)及≥60 岁组($P=0.001$)高;≥60 岁组预后不良核型所占比例高于≤30 岁组($P=0.046$),与 31~59 岁组比较差异无统计学意义($P=0.239$)。

表 2 不同年龄组患者染色体预后核型分布(例)

| 年龄(岁) | 例数 | 良好 | 中等 | 不良 |
|-------|-----|----------|----------|----------|
| ≤30 | 22 | 11(50.0) | 8(36.4) | 3(13.6) |
| 31~ | 74 | 18(24.3) | 36(48.7) | 20(27.0) |
| ≥60 | 75 | 12(16.0) | 36(48.0) | 27(36.0) |
| 合计 | 171 | 41(24.0) | 80(46.7) | 50(29.2) |

注:()内数据为百分构成比(%)

三、ALL 及 MPAL 患者染色体核型分布

29 例 ALL 患者中,≤30 岁 14 例,31~59 岁 11 例,≥60 岁 4 例;ALL 患者具有预后不良核型者 10 例(34.5%),其中 Ph+型 6 例(20.7%),t(8;14)型 1 例,复杂核型 2 例,低亚二倍体 1 例;余 19 例均为预后中等核型;≥60 岁老年患者中为预后不良核型 2 例。6 例 Ph+患者中位年龄 47 岁,Ph-患者中位年龄 23 岁。混合表型白血病患者 2 例,1 例为正常核型,1 例核型为 46,XY,3q-。

讨 论

急性白血病是造血干细胞的恶性克隆性疾病,染色体异常克隆检测是急性白血病诊断分型的重要工具,同时也是目前白血病危险度分层的重要依据。文献报道急性白血病的染色体异常克隆检出率在 55%~79%。本研究结果显示,本组患者总异常克隆检出率为 73.8%,其中 AML 为 74.8%,ALL 69.0%,与国外文献报道类似^[1,4-5]。

进一步分析本组 AML 患者的染色体核型分布情况结果显示,预后中等核型最多,在预后良好核型中,以 t(15;17)为主,预后中等核型中正常核型最多见,在预后不良核型中以复杂异常为主。Grimwade 等^[6]报道的核型分布与我们的研究结

果类似,但预后不良组比例低于我们,可能与老年患者中不良预后核型比例更高有关。

本研究中年龄分组的预后分层结果也进一步证实,30 岁及以下患者预后良好核型所占比例明显高于其他两组,而 31~59 岁组与≤30 岁组比较,预后良好核型比例下降,预后不良核型比例上升;≥60 岁组预后良好核型的比例最低。Fröhling 等^[7]研究结果显示,60 岁以上患者预后良好核型仅占 8%,而预后不良核型比例高达 35%,与本研究结果类似。

在本研究中,ALL 患者预后不良核型以 Ph+型为主,Ph+患者中位年龄高于 Ph-患者,与文献结果类似^[1]。Ph+患者预后差,在老年 ALL 发生率高,表明老年 ALL 患者预后较差。

老年患者预后不良核型比例较高,这就从遗传学角度解释了其预后较差的原因,了解老年患者的遗传学特征可以为其分层治疗提供重要依据。

参 考 文 献

- [1] Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, 2007, 109: 3189-3197.
- [2] 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, France: IARC (International Agency for Research on Cancer) Press, 2001: 75-115.
- [3] Shaffer LG, Tommerup N. ISCN (2005). An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Switzerland: Karger Basel publication, 2005: 55-83.
- [4] Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2010, 115: 206-214.
- [5] Betz BL, Hess JL. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134:1427-1433.
- [6] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*, 1998, 92: 2322-2333.
- [7] 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 AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*, 2006, 108: 3280-3288.

(收稿日期:2010-12-20)

(本文编辑:阳俊琴)

老年急性白血病患者染色体核型分析

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: [100730, 卫生部北京医院血液科](#)

刊名: [中华老年医学杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Geriatrics](#)

年, 卷(期): 2011, 30(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhlnyx201110011.aspx