

# 伴Ph染色体变异易位初诊慢性髓性白血病慢性期患者的细胞、分子遗传学特征及酪氨酸激酶抑制剂疗效

赵娟娟 张龔莉 张圣杰 周健 喻凤宽 祖璿玲 赵慧芳 李珍 宋永平

**【摘要】** 目的 探究伴Ph染色体变异易位(vPh)初诊慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的分子、细胞遗传学特征及酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的疗效。方法 收集32例伴vPh且一线应用伊马替尼(IM)治疗、BCR-ABL转录本为P210的初诊CML-CP患者临床资料,并与同期相同条件的703例伴典型Ph染色体的患者进行对比分析。结果 两组人口统计学与初诊时血液学特征比较差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。32例vPh组患者中3例(9.4%)为简单变异易位,29例为复杂变异易位。29例复杂变异易位患者中,28例(87.5%)累及3条染色体,1例(3.1%)累及4条染色体,除8、15、18及X、Y染色体外,其余染色体均被累及,其中12q(15.5%)与1p(12.1%)累及频率较高。FISH信号以2绿2红1黄(2G2R1Y)(74.1%)为主,其次为1G1R2F(14.8%)、2G1R1Y(3.7%)、1G2R1Y(3.7%)、1G1R1Y(3.7%),简单机制型与复杂机制型亚组比较,完全细胞遗传学反应(CCyR)率( $P=0.269$ )、主要分子学反应(MMR)率( $P=0.391$ )差异无统计学意义。与典型Ph组相比,vPh组具有更高的原发IM耐药率( $\chi^2=3.978, P=0.046$ ),尤其是原发血液学耐药率( $\chi^2=7.870, P=0.005$ );但两组CCyR( $\chi^2=0.192, P=0.661$ )、MMR( $\chi^2=0.822, P=0.365$ )、无事件生存( $\chi^2=0.509, P=0.476$ )、总生存( $\chi^2=3.485, P=0.062$ )比较差异均无统计学意义。通过多因素分析显示vPh的存在并不影响患者总生存( $RR=0.692, 95\%CI 0.393\sim 1.765, P=0.658$ )、无事件生存( $RR=0.893, 95\%CI 0.347\sim 2.132, P=0.126$ )及无进展生存( $RR=1.176, 95\%CI 0.643\sim 2.682, P=0.703$ )。结论 CML-CP vPh患者与典型Ph患者具有相似的人口学及血液学特征,除22q11、9q34外,vPh累及的染色体以12q、1p较多,FISH信号类型以2G2R1Y为主,不同的形成机制对TKI疗效无明显影响。vPh与较高的IM原发耐药率,尤其是与原发血液学耐药率相关,但换用二代TKI后患者能迅速获得深层次分子学反应,长期疗效并不受影响。

**【关键词】** 白血病,髓系,慢性; 费城染色体,变异异位; 细胞遗传学分析; 酪氨酸激酶抑制剂  
基金项目:国家自然科学基金(81470827)

**The molecular- cytogenetic characterization and tyrosine kinase inhibitors efficacy in newly diagnosed chronic phase CML patients with variant Philadelphia chromosomes** Zhao Juanjuan, Zhang Yanli, Zhang Shengjie, Zhou Jian, Yu Fengkuan, Zu Yingling, Zhao Huifang, Li Zhen, Song Yongping. Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the molecular- cytogenetic characterization and impact on tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy in chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML-CP) patients with variant Ph chromosome (vPh). **Methods** The clinical data of 32 patients with vPh chromosomes were collected and compared with 703 patients with typical Ph chromosome in newly diagnosed CML-CP who were on first- line imatinib (IM) and with BCR- ABL transcript of P210. **Results** There was no significant difference in demographic and hematological characteristics between vPh and classic Ph patients. 3(9.4%) of the 32 vPh cases were simple variant translocations. Among the remaining 29 cases

with complex variant translocations, 28 cases (87.5%) involved 3 chromosomes, and only 1 (3.1%) involved 4 chromosomes. Except for 8, 15, 18, X, and Y chromosomes, the other chromosomes were involved. The frequency of chromosome 12q(15.5%) and 1p (12.1%) were higher involved. The most common FISH signal pattern was 2G2R1Y (74.1%), followed by 1G1R2F (14.8%), 2G1R1Y (3.7%), 1G2R1Y (3.7%), 1G1R1Y (3.7%). The comparison of complete cytogenetic response (CCyR) ( $P=0.269$ ), major molecular response (MMR) ( $P=0.391$ ) were carried out between simple and complex mechanisms, without difference. Compared with the classic Ph, the patients with vPh had higher IM primary resistance rate ( $\chi^2=3.978$ ,  $P=0.046$ ), especially primary hematological resistance ( $\chi^2=7.870$ ,  $P=0.005$ ), but the difference of CCyR ( $\chi^2=0.192$ ,  $P=0.661$ ), MMR ( $\chi^2=0.822$ ,  $P=0.365$ ), EFS ( $\chi^2=0.509$ ,  $P=0.476$ ), OS ( $\chi^2=3.485$ ,  $P=0.062$ ) were not statistically significant, and multivariate analysis showed that the presence of vPh did not affect OS ( $RR=0.692$ , 95%  $CI$  0.393–1.765,  $P=0.658$ ), EFS ( $RR=0.893$ , 95%  $CI$  0.347–2.132,  $P=0.126$ ) and PFS ( $RR=1.176$ , 95%  $CI$  0.643–2.682,  $P=0.703$ ). **Conclusion** CML-CP patients with vPh and classic Ph had similar demographic and hematological characteristics. Except for 22q11, 9q34, the frequency of chromosome 12q and 1p were higher involved. The most common FISH signal pattern was 2G2R1Y, and different mechanisms had no impact on TKIs therapy. Compared with cases with classic Ph chromosomes, the patients with vPh chromosomes had higher risk of IM primary resistance, especially primary hematological resistance, which can obtain deeper molecular response quickly after changing to second-generation TKIs and didn't affect long-term outcomes and OS.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic; Philadelphia chromosomes, variant translocation; Molecular-cytogenetic analysis; Tyrosine kinase inhibitor

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81470287)

慢性髓性白血病(CML)是首个被识别的发病与特定染色体/基因相关的肿瘤性疾病,致病基础为位于9q34上的c-ABL基因易位至22q11上BCR基因3'端,形成BCR-ABL融合基因,并形成其标志性特征的Ph染色体,即t(9;22)(q34;q11)<sup>[1]</sup>。Ph染色体变异易位(variant Philadelphia translocations, vPh)可见于5%~10%的初诊CML患者,国内外均可见相关病例报道,目前其细胞及分子遗传学特征尚未明确,其对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗效的影响仍存在争议。为进一步了解伴vPh初诊CML慢性期(CP)患者的细胞、分子遗传学特征及其对TKI疗效的影响,收集2012年1月至2016年6月我中心收治的804例初诊CML-CP患者临床资料,对其中伴有vPh患者进行总结,并与同期伴有典型Ph染色体的患者对比分析。

## 病例与方法

### 一、病例资料

回顾性收集2012年1月至2016年6月于我中心就诊的CML患者资料,其中初诊行染色体核型检查且处于CP的患者804例,均符合CML诊断与分期标准<sup>[1]</sup>。排除正常核型患者18例、同时存在附加染色体异常患者39例、一线应用二代TKI患者12例及BCR-ABL转录本为P190患者1例(一线应用二代TKI),纳入一线应用伊马替尼(IM)且BCR-ABL

转录本为P210患者735例进行分析,其中vPh组32例、典型Ph组703例。

### 二、标本制备及分析方法

1. 细胞遗传学分析:采用R显带常规染色体核型分析和FISH法。R显带法:抽取新鲜骨髓液5~8 ml,肝素钠抗凝,按常规方法计数、接种、培养、收获,进行R显带分析,计数分析10~20个中期分裂象细胞,核型异常识别和描述参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》。FISH:标本来源为新鲜骨髓制备的染色体悬液,肝素钠抗凝,预处理后加入光谱绿标记的BCR探针和光谱红标记的ABL探针,进行变性杂交、快速洗脱、复染后,用Olympus BX51荧光显微镜在DAPI/FITC/TRITC三色滤光镜激发下观察中期和间期细胞荧光杂交信号。CML患者中典型t(9;22)的BCR-ABL DCDF-FISH的信号特征为1G(绿色)1R(红色)2Y(黄色)。

2. 分子学分析:采用RQ-PCR技术检测BCR-ABL转录本水平。采集外周血(标本采集量根据白细胞计数相应调整),EDTA抗凝,TRIzol试剂处理裂解红细胞获得有核细胞提取RNA,采用M-MLV或Superscript逆转录酶逆转录合成cDNA,采用探针法RQ-PCR技术检测BCR-ABL P190、P210、P230转录本水平,以ABL为内参照,结果均以国际标准化值(IS)表示,转化系数为0.81。

### 三、治疗方案和治疗反应评价

所有入组 BCR-ABL 转录本为 P210 的 735 例患者均按照 CML 治疗指南<sup>[1]</sup>一线应用 IM。收集患者随访期间所行外周血细胞计数和分类检测、骨髓细胞学分析、染色体核型分析、融合基因定量检测结果等临床资料,进行血液学、细胞遗传学及分子学反应分析,并根据监测规范进行 IM 耐药<sup>[2-4]</sup>及治疗反应评价<sup>[5]</sup>,其中原发血液学耐药指 IM 治疗 3 个月未能达到完全血液学缓解(CHR),原发细胞遗传学耐药指 IM 治疗 6 个月未能达到部分细胞遗传学反应(PCyR)或治疗 12 个月未能达到主要细胞遗传学反应(MCyR);继发耐药是指失去已经获得的 CHR、细胞遗传学反应,疾病进展或出现耐药 BCR-ABL 激酶突变。

### 四、随访

采用来院复查时门诊随访与电话随访相结合的方式对患者进行随访。随访截止时间为 2017 年 6 月 30 日。

### 五、统计学处理

应用 SPSS 21.0、GraphPad Prism 5.01 软件进行统计学分析,正态、非正态分布的定量资料的集中趋势分别使用  $\bar{x} \pm s$ 、中位数(范围)描述,两组正态、非正态分布定量资料比较分别使用 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验,两组定性资料间比较采用 Pearson 卡方检验、连续校正的卡方检验、Fisher 精确检验,3 个月时达 BCR-ABL<sup>IS</sup> < 10%、完全细胞遗传学反应

(CCyR)、主要分子学反应(MMR)计算采用 Kaplan-Meier 生存分析方法,CCyR、MMR、总生存(OS)、无事件生存(EFS)曲线采用 Kaplan-Meier 方法绘制,曲线间比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料:所有患者均随访至 2017 年 6 月, vPh 组和典型 Ph 组患者中位随访时间分别为 27(13~65)和 25(12~66)个月,失访例数分别为 0、17 例(2.4%);两组在人口统计学、初诊时相关血液学特征及诊断至 IM 治疗时间方面,差异均无统计学意义(*P* 值均 > 0.05)(表 1)。

2. 染色体核型特征分析:根据染色体核型特征可将 vPh 分为 3 种类型:简单型(累及 22q11 与另一条非 9 号染色体)、复杂型(除 22q11、9q34 外至少累及 1 条染色体)与隐匿型(一部分染色体物质易位到异常的 22 号染色体,使原本较小的 Ph 染色体形态变大,不易分辨)<sup>[6]</sup>,本研究 32 例患者中 3 例(9.4%)为简单变异易位;29 例(90.6%)复杂变异易位患者中,28 例累及 3 条染色体,1 例累及 4 条染色体。除 9q34 与 22q11 之外,所累及染色体及其区带有 1(p31、p32、p34、q22)、2(p15、q37)、3(q23、q25)、4(q11)、5(q14)、6(p21、p22、q25)、7(p15、p12)、10(p11、q21)、11(q13、q21)、12(p12、q13、q14、q22、q24)、13(q12)、14(q11)、16(p12、q23)、17(q22、

表 1 Ph 染色体变异易位(vPh)组与典型 Ph 组患者人口学特征与血液学特征比较

人口学及血液学特征	vPh 组(32 例)	典型 Ph 组(703 例)	统计量	<i>P</i> 值
中位年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	44(21~61)	47(19~78)	0.376	0.707
性别(例,男/女)	21/11	405/298	0.807	0.369
脾脏大小 <sup>a</sup> [cm, <i>M</i> (范围)]	1.7(0~15.6)	1.4(0~22.5)	0.636	0.525
HGB[g/L, <i>M</i> (范围)]	97(76~153)	105(64~168)	0.604	0.546
PLT [ $\times 10^9/L$ , <i>M</i> (范围)]	378(106~857)	356(92~1 041)	0.297	0.766
WBC [ $\times 10^9/L$ , <i>M</i> (范围)]	79.0(8.7~571.0)	101.0(4.9~601.0)	1.537	0.124
Hasford 评分[例(%)]			0.379	0.705
低	13(40.6)	298(42.4)		
中	15(46.9)	341(48.5)		
高	4(12.5)	64(9.1)		
Sokal 评分[例(%)]			0.093	0.926
低	15(46.9)	303(43.1)		
中	11(34.4)	297(42.2)		
高	6(18.8)	103(14.7)		
诊断至 IM 治疗时间[d, <i>M</i> (范围)]	23(4~61)	27(3~106)	0.554	0.579
随访时间[月, <i>M</i> (范围)]	27(13~65)	25(12~66)	0.854	0.393

注:IM:伊马替尼;<sup>a</sup>脾脏大小指肋缘下长度

q25)、19(q13)、20(q13)、21(q22)。除8、15、18及X、Y染色体外,其余染色体均被累及,12号染色体长臂1区、2区(15.5%)及1号染色体短臂3区(12.1%)累及频率较高。

3.FISH信号类型特征分析:32例vPh患者中27例(84.4%)行FISH检测,最常见的FISH信号为2G2R1Y(20/27,74.1%):2个绿色信号分别位于正常22号染色体和累及的第3条染色体,2个红色信号分别位于正常9号和der(9)染色体,1个黄色信号位于der(22)染色体;该信号类型的vPh可用3条染色体同时断裂并重新融合的“1-step”形成机制所解释。其次为1G1R2F(4/27,14.8%):1个绿色信号位于正常22号染色体,1个红色信号位于正常9号染色体,1个黄色融合信号位于Ph染色体,1个黄色融合信号位于被累及的第3条染色体;该信号类型可用“2-step”机制解释:先形成典型Ph染色体,随后带有融合基因ABL-BCR的9号染色体再与第3条染色体发生易位。其他“2-step”类型可表现为3条染色体同时断裂,但BCR基因在易位至第3条染色体过程中丢失,表现为1G2R1Y(1/27,3.7%),或3条染色体同时断裂,但der(9)缺失,表现为2G1R1Y(1/27,3.7%)。1例(3.7%)患者FISH信号显示为1G1R1Y,可能涉及更为复杂“Multistep”机制。根据以上FISH信号类型可将vPh简单分为两类:简单机制型:由“1-step”机制形成的vPh(20/27,74.1%),仅涉及3个断点;复杂机制型:由“2-step”和更复杂的“Multistep”机制形成的vPh(7/27,25.9%),涉及至少4个断点。

4.TKI疗效分析:vPh组32例与典型Ph组703例患者中分别有17例(53.1%)、465例(66.1%)初诊时应用羟基脲;均一线应用IM治疗,两组中分别有9例(28.1%)、121例(17.2%)出现耐药,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.504, P = 0.114$ );但两组原发耐药发生率差异有统计学意义(18.8%对7.4%, $\chi^2 = 3.978, P = 0.046$ ),尤其是vPh组原发血液学耐药发生率明显高于典型Ph组(12.5%对2.4%, $\chi^2 = 7.870, P = 0.005$ )。两组分别有1例、6例出现严重药物不良反应,根据CML治疗指南<sup>[1]</sup>及患者经济和身体状况改用二代TKI。vPh与典型Ph组间、vPh组中简单机制型与复杂机制型亚组间3个月时达BCR-ABL<sup>IS</sup> < 10%比例及6、12、24、36、48、66个月时CCyR、MMR率比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均 > 0.05)(表2、3)。vPh组与典型Ph组中位达CCyR时间均为6个月;中位达MMR时间分别为18和24个月。

截至随访结束,vPh组与典型Ph组分别有2例(6.3%)、29例(4.1%)出现疾病进展( $\chi^2 = 0.018, P = 0.892$ )。vPh组中1例死于疾病进展,1例死于脑血管意外;典型Ph组中4例死于疾病进展,2例死于allo-HSCT后并发症,2例死于冠心病,1例死于车祸意外。两组间CCyR、MMR、OS及EFS曲线比较差异均无统计学意义(图1、2)。通过多因素分析显示vPh的存在并不影响OS( $RR = 0.692, 95\%CI 0.393 \sim$

表2 Ph染色体变异易位(vPh)组与典型Ph组治疗反应比较[例(%)]

治疗反应	vPh组 (32组)	典型Ph组 (703组)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
3个月时BCR-ABL <sup>IS</sup> < 10%	25(78.1)	503(71.6)	0.654	0.419
CCyR				
6个月	18(56.3)	456(63.7)	0.992	0.319
12个月	23(71.9)	496(70.6)	0.026	0.873
24个月	28(87.5)	566(80.5)	0.964	0.326
36个月	28(87.5)	572(81.4)	0.768	0.381
48个月	28(87.5)	574(81.7)	0.707	0.401
66个月	28(87.5)	574(81.7)	0.707	0.401
MMR				
6个月	4(12.5)	128(18.2)	0.677	0.411
12个月	12(37.5)	219(31.2)	0.572	0.449
24个月	17(53.1)	349(49.6)	0.148	0.700
36个月	19(59.4)	358(50.9)	0.875	0.350
48个月	19(59.4)	359(51.1)	0.846	0.358
66个月	19(59.4)	359(51.1)	0.846	0.358

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应

表3 简单机制型与复杂机制型患者治疗反应比较

治疗反应	简单机制 (20例)	复杂机制 (7例)	$P$ 值
3月时BCR-ABL <sup>IS</sup> < 10%	14(70.0)	6(85.7)	0.633
CCyR			
6个月	12(60.0)	4(57.1)	0.999
12个月	15(75.0)	4(57.1)	0.633
24个月	18(90.0)	5(71.4)	0.269
36个月	18(90.0)	5(71.4)	0.269
48个月	18(90.0)	5(71.4)	0.269
66个月	18(90.0)	5(71.4)	0.269
MMR			
6个月	2(10.0)	2(28.6)	0.269
12个月	8(40.0)	3(42.9)	0.999
24个月	12(60.0)	3(42.9)	0.662
36个月	13(65.0)	3(42.9)	0.391
48个月	13(65.0)	3(42.9)	0.391
66个月	13(65.0)	3(42.9)	0.391

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应

1.765,  $P = 0.658$ )、EFS ( $RR = 0.893$ , 95%  $CI$  0.347 ~ 2.132,  $P = 0.126$ )及无进展生存( $RR = 1.176$ , 95%  $CI$  0.643 ~ 2.682,  $P = 0.703$ )(表4)。

### 讨 论

在初诊CML患者中,vPh发生率为5%~10%<sup>[7]</sup>,本研究中vPh发生率为4.71%(37/786),稍低于文献报道,考虑所收集初诊CML患者尤其是早期患者并非均行FISH检查,有可能出现变异易位漏诊。现有的多数关于vPh的研究并未排除诸多混杂因素的影响<sup>[7-10]</sup>,如疾病所处的状态及其他附加染色体异常的存在,CML疾病进展(包括加速期和急变期)本就存在遗传克隆的不稳定性,变异易位只是其中一种表

现形式;目前多数的研究证实其他附加染色体异常与CML疾病进展及TKI疗效均有较大相关性<sup>[11-12]</sup>;因此为明确vPh对CML-CP患者TKI疗效的影响,本研究选取初诊CML-CP患者并排除其他附加染色体异常、不同的一线治疗药物、不同的BCR-ABL转录本对患者的影响。

根据染色体核型特征vPh可分为简单型、复杂型与隐匿型,32例vPh患者中简单型3例、复杂型29例,除8、15、18及X、Y染色体外,其余染色体均被累及,且累及频率与染色体长度并不成正比,这与之前研究结果一致<sup>[13]</sup>;有学者认为,在vPh中所有染色体均可被累及,vPh所累及的染色体具有一定的随机性,即使是同一染色体,断点也少有一致,并

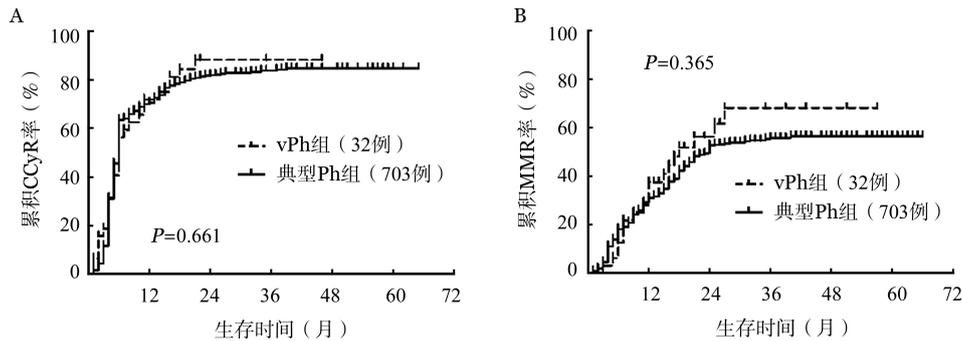


图1 Ph染色体变异易位(vPh)组与典型Ph组患者完全细胞遗传学反应(CCyR)率(A)、主要分子学反应(MMR)率(B)比较

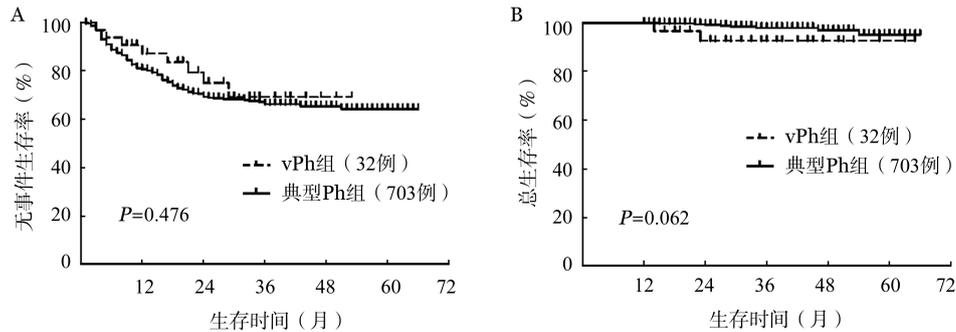


图2 Ph染色体变异易位(vPh)组与典型Ph组患者无事件生存(A)、总生存(B)比较

表4 不同风险因素对慢性髓性白血病慢性期患者长期生存影响的多因素分析

风险因素	总生存		无事件生存		无进展生存	
	RR(95%CI)	P值	RR(95%CI)	P值	RR(95%CI)	P值
Ph染色体变异易位	0.692(0.339 ~ 1.765)	0.658	0.893(0.347 ~ 2.132)	0.126	1.176(0.643 ~ 2.682)	0.703
Sokal评分高危	1.683(1.119 ~ 3.248)	0.037	1.089(0.747 ~ 2.385)	0.145	1.524(1.037 ~ 2.874)	0.046
外周血嗜碱性粒细胞比例≥10%	1.826(1.275 ~ 3.496)	0.024	1.128(0.832 ~ 2.354)	0.276	1.374(1.056 ~ 2.749)	0.043
3个月时BCR-ABL <sup>IS</sup> <10%	0.049(0.214 ~ 0.712)	<0.001	0.342(0.182 ~ 0.897)	0.037	0.376(0.133 ~ 0.843)	0.016
6个月时获CCyR	0.517(0.283 ~ 0.895)	0.023	0.639(0.342 ~ 1.255)	0.526	0.436(0.298 ~ 0.924)	0.447
12个月时获MMR	0.431(0.187 ~ 0.858)	0.036	0.349(0.166 ~ 0.718)	0.013	0.544(0.216 ~ 0.938)	0.045

注: CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应

无重现性异常<sup>[14]</sup>。但 Verma 等<sup>[15]</sup>认为, vPh 所累及染色体断点大多与癌基因位点相关, 也有学者推测断裂区域存在与疾病相关的基因<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 12号染色体长臂1区、2区(15.5%)及1号染色体短臂3区(12.1%)累及频率较高, 且综合对比本研究与其他相关研究<sup>[7-8,16]</sup>结果可见相似的集中趋势, 不能排除这些区段疾病相关基因存在的可能, 但想要证实这一推论, 仍需更多的统计学数据及进一步功能与分子克隆研究。

由于 Ph 染色体的易位, 导致常规的染色体检测对部分 CML 患者难以确诊, FISH 作为一种分子遗传学技术, 不仅能够对 CML 确诊提供可靠证据, 并且从不同的 FISH 信号类型中还可推断出 vPh 形成机制, 已经成为 CML 诊断、疗效检测的重要手段。vPh 目前较公认的发生机制主要有以下两种: ①“1-step”机制: 9、22号与额外的至少1条染色体同时发生断裂及易位融合, 发生率为 73.0%~83.3%; ②“2-step”机制: 9、22号染色体先发生易位, 之后 der(9)再与额外的至少1条染色体发生相互易位, 发生率为 16.7%~19.5%<sup>[17-18]</sup>。本研究 vPh 的 FISH 信号类型以“1-step”机制形成的 2G2R1Y 为主, 与之前研究结果一致。有研究结果表明, 不同的易位发生机制对 TKI 治疗反应无影响<sup>[19]</sup>, 但也有学者对仅累及3个断点与累及4个及以上断点的 vPh 进行分层研究, 结果显示后者与更高的急变率与更差的预后相关<sup>[8]</sup>。本研究根据 vPh 形成的机制分类, 简单机制型与复杂机制型患者间的 TKI 疗效差异并无统计学意义。

本次回顾性研究中 vPh 组与典型 Ph 组的人口学特征及初始的血液学特征间比较差异均无统计学意义。两组中位随访时间分别为 27(13~65)、25(12~66)个月。vPh 组具有较高的 IM 原发耐药发生率( $\chi^2 = 3.978, P = 0.046$ ), 尤其是原发血液学耐药发生率( $\chi^2 = 7.870, P = 0.005$ ), 差异有统计学意义, 但改用二代 TKI 后能较快获得深层次反应。vPh 组与典型 Ph 组、简单机制型与复杂机制型亚组之间在3个月时达 BCR-ABL<sup>IS</sup> < 10% 比例, 6、12、24、36、48、66个月时 CCyR、MMR 率方面差异均无统计学意义, vPh 与典型 Ph 两组间 CCyR、MMR、EFS 及 OS 曲线比较差异无统计学意义, 多因素分析结果也显示 vPh 的存在并不影响 OS、EFS 及无进展生存。两组间 TKI 疗效虽差异无统计学意义, 但总体 vPh 组反应率稍高于 Ph 组, 这可能与 vPh 组治疗患者更加积极的治疗态度相关, 这从典型 Ph 组更高

的失访率(2.4%)中可以看出。因此我们认为, 伴有 vPh 的 CML-CP 患者, 具有与典型 Ph 患者相似的人口学、血液学特征, vPh 的存在并未对 CML-CP 患者 TKI 的长期疗效产生不利影响。

目前大多研究证实复杂 vPh 与疾病进展无明显相关性, 因此欧洲白血病网推荐 vPh 出现不必视为需“警惕”的信号。但其对 TKI 治疗反应的影响, 目前仍存在一定争议。Stagno 等<sup>[10]</sup>研究表明 CML-CP 患者伴有复杂 vPh 与伴有典型 Ph 组相比 TKI 疗效较差, 所以认为 vPh 的复杂变异易位可能与更高的遗传不稳定性及不良的临床预后相关。而 Marzocchi 等<sup>[7]</sup>的研究显示伴有复杂 vPh CML 慢性期早期患者 IM 治疗效果及预后与典型 Ph 组患者差异无统计学意义。我们的结果显示, vPh 的出现, 并未给 CML-CP 患者 TKI 治疗反应带来显著影响, 只要维持较稳定的遗传学及分子学水平, 伴 vPh 患者具有与伴典型 Ph 患者相似的 TKI 疗效及长期生存, 但由于 vPh 组病例数较少且随访时间较短, 该结果有待进一步研究证实。

总之, 伴 vPh CML-CP 患者与伴典型 Ph 患者具有相似的人口学特征及血液学特征; 除 9、22号染色体外, vPh 累及 12q、1p 频率较高; FISH 信号类型以“1-step”机制形成的 2G2R1Y 为主, 不同的形成机制对 TKI 疗效并无影响; vPh 与较高的 IM 原发耐药率尤其是血液学原发耐药率相关, 但换用二代 TKI 后患者能迅速获得深层次分子学反应, 并不影响长期疗效。

## 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(6):426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.06.020.
- [2] 陈珊珊. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病需注意的问题[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(7):433-435. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.07.001.
- [3] Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003:132-152.
- [4] 肖艰, 刘霆. 耐甲磺酸伊马替尼慢性髓系白血病治疗策略研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2007, 30(3):271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2007.03.019.
- [5] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓系白血病联盟专家组. 中国慢性髓系白血病诊疗监测规范(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8):781-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [6] Huret JL. Complex translocations, simple variant translocations and Ph-negative cases in chronic myelogenous leukaemia [J]. Hum Genet, 1990, 85(6):565-568.

[7] Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular- cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis [J]. Blood, 2011, 117 (25): 6793-6800. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328294.

[8] Gong Z, Zheng L, Tang Z, et al. Role of complexity of variant Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. Ann Hematol, 2017, 96(3):501-504. DOI: 10.1007/s00277-016-2892-7.

[9] Eyüpoğlu D, Bozkurt S, Haznedaroğlu İ, et al. The impact of variant Philadelphia chromosome translocations on the clinical course of chronic myeloid leukemia [J]. Turk J Haematol, 2016, 33(1):60-65. DOI: 10.4274/tjh.2015.0237.

[10] Stagno F, Vigneri P, Del FV, et al. Influence of complex variant chromosomal translocations in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. Acta Oncol, 2010, 49(4):506-508. DOI: 10.3109/02841861003660031.

[11] Meggyesi N, Kozma A, Halm G, et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients [J]. Acta Haematol, 2012,127(1):34-42. DOI: 10.1159/000331472.

[12] Bozkurt S, Uz B, Buyukasik Y, et al. Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia [J]. Med Oncol, 2013, 30(1):443. DOI: 10.1007/s12032-012-0443-1.

[13] 刘旭平, 刘世和, 李承文, 等. 慢性粒细胞白血病患者 Ph 染色体变异易位的细胞遗传学特征与荧光原位杂交研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2004, 12 (3):298-303. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2004.03.011.

[14] 武英伟, 张志华, 张茉莉. 复杂变异易位的慢性粒细胞白血病遗传学检查特点及预后分析 [J]. 广东医学, 2016, 37(7):1021-1023.

[15] Verma RS, Macera MJ. Genomic diversity of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia [J]. Leuk Res, 1987, 11(9): 833-842.

[16] 姜道滋, 陈志妹, 楼基余, 等. 1193 例慢性粒细胞白血病细胞及分子遗传学分析 [J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(1):1-5. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.01.001.

[17] Richebourg S, Eclache V, Perot C, et al. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 182(2):95-102. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.01.005.

[18] So CC, Wan TS, Yip SF, et al. A dual colour dual fusion fluorescence in situ hybridisation study on the genesis of complex variant translocations in chronic myelogenous leukaemia [J]. Oncol Rep, 2008, 19(5):1181-1184.

[19] El-Zimaity MM, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome [J]. Br J Haematol, 2004, 125(2):187-195. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04899.x.

(收稿日期:2017-09-21)

(本文编辑:王叶青)

### 《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强  
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记  
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军  
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳  
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦  
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿  
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文  
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅  
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋  
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯  
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴  
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平  
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲