

“双打击”多发性骨髓瘤患者的临床预后分析

罗添丞¹ 吴丽丽² 吴昊¹ 卢敏² 傅卫军¹ 杜鹃¹

¹第二军医大学长征医院血液科,全军骨髓瘤与淋巴瘤疾病中心,上海 200003;²上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海血液学研究所 200090

通信作者:杜鹃,Email: juan_du@live.com

【摘要】 目的 分析并探讨“双打击”多发性骨髓瘤(MM)患者的临床特征及预后。方法 研究对象为2010–2016年第二军医大学长征医院诊断的89例MM患者,通过FISH检测染色体变化,基因测序检测TP53基因突变情况,根据最新Walker BA学者提出的“双打击”骨髓瘤定义,分析“双打击”MM患者的临床特征及预后。结果 “双打击”MM患者15例(16.85%),中位无进展生存(PFS)时间(8.4个月)和中位总生存(OS)时间(22.2个月)较非“双打击”MM患者的中位PFS时间(14.2个月)和中位OS时间(39.2个月)显著降低(P 均 <0.05)。多因素预后风险分析显示,“双打击”是影响患者PFS($HR=2.171$, 95% CI 1.206~3.907, $P=0.010$)和OS($HR=4.106$, 95% CI 2.116~7.969, $P<0.001$)的独立预后不良因素,且“双打击”患者的中位PFS时间(8.4个月)和中位OS时间(22.2个月)分别较R-ISS III期患者的中位PFS时间(11.8个月)和中位OS时间(24.3个月)显著缩短(P 均 <0.05)。结论 “双打击”MM患者预后极差,亟待前瞻性临床研究改善此类患者预后。

【关键词】 双打击; 多发性骨髓瘤; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81372543、81170500);瑞金医院临床研究项目(2018CR006)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.006

Clinical prognosis analysis of patients with "double hit" multiple myeloma

Luo Tiancheng¹, Wu Lili², Wu Hao¹, Lu Min², Fu Weijun¹, Du Juan¹

¹ Department of Hematology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, The Myeloma and Lymphoma Center, Shanghai 200003, China; ² Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine 200090, China

Corresponding author: Du Juan, Email: juan_du@live.com

【Abstract】 Objective To analyze and explore the clinical characteristics and prognosis of patients with "double hit" multiple myeloma (MM). **Methods** We retrospectively analyzed 89 MM patients in our department of Shanghai Changzheng Hospital from 2010–2016. All patients were assayed by fluorescence in situ hybridization (FISH) and TP53 gene sequencing, based on Dr. Walker BA proposed the "double hit" MM concept, and then the clinical features and prognosis were evaluated. **Results** In the results, 15 (16.85%) cases harbored "double hit" showed the median PFS of 8.4 months and the median OS 22.2 months, which was significantly lower than non-"double hit" patients with median PFS 14.2 months and the median OS 39.2 months, respectively ($P<0.05$). Multivariate analysis displayed that the "double hit" was an independent poor prognostic factor on PFS ($HR=2.171$, 95% CI 1.206–3.907, $P=0.010$) and OS ($HR=4.106$, 95% CI 2.116–7.969, $P<0.001$). Moreover, "double hit" MM patients had the higher adverse prognosis risk, which showed the shorter median OS and PFS than stage III of R-ISS patients (PFS 8.4 vs 11.8 months; OS 22.2 vs 24.3 months, $P<0.05$, respectively). **Conclusion** Patients with "double hit" MM have a very poor clinical prognosis. Prospective clinical studies are urgently needed to improve these extra high risk patients.

【Key words】 Double hit; Multiple myeloma; Prognosis

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81372543、81170500); Clinical Research Program, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine(2018CR006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.006

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,其发病率在血液系

统恶性肿瘤中位列第2。近年来新药极大地改善了MM患者的预后,但高危患者总体生存(OS)时间仍

不足3年,精准的预后危险度分层对于指导治疗、改善患者预后具有重要意义^[1]。2019年Walker等^[2]提出了“双打击”MM的概念:TP53双等位基因失活或ISS III期且1q21拷贝数大于3,此类型患者中位OS时间仅20.7个月,中位无进展生存(PFS)时间为15.4个月,危险分层属于极高危。

此危险分层体系是否适用于我国患者?我国“双打击”患者的预后如何?我中心回顾性分析了具有FISH和TP53全基因测序数据的89例MM患者的临床特征和预后,旨在鉴别极高危MM患者,以指导治疗并改善患者预后。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析了2010–2016年第二军医大学长征医院收治的89例MM患者(依据国内外诊断标准^[3-4]),所有患者均具备完整的FISH数据和TP53全基因测序结果,对其临床特征与预后的相关性进行研究。

2. 间期FISH检测常见遗传学异常:诊断和复发时分别抽取患者骨髓标本15~20 ml,肝素抗凝,采用密度梯度离心法分离骨髓单个核细胞,磁珠分离CD138阳性细胞。缓冲液、水、探针(购自英国CYTOCELL公司)按照7:2:1的比例混合以配置探针混合液,将纯化后的浆细胞滴于玻片上,探针混合液加至玻片杂交区,加上盖玻片后以树脂胶封固,将玻片置于ThermoBrite原位杂交仪(购自美国自然基因有限公司)。观察200个分裂间期细胞荧光杂交信号,进行图像分析(美国VideoTest公司软件)。按照欧洲骨髓瘤工作组设定的阳性阈值标准^[5]:13q-、17p-和1q21扩增为阳性细胞百分率 $\geq 20\%$,融合基因为阳性细胞百分率 $\geq 10\%$ 。

3. TP53基因突变检测:经CD138磁珠分选骨髓单个核细胞($\geq 5 \times 10^6$),用DNA提取试剂盒(购自美国Gentra公司)提取其基因组DNA。扩增TP53基因4~11号外显子,反应条件:94℃预变性3 min,94℃30 s,59℃30 s,72℃90 s(35个循环),72℃延伸10 min。PCR产物行Sanger测序。

4. 治疗:所有患者均接受以硼替佐米为主的3药治疗,包括硼替佐米、地塞米松联合阿霉素或环磷酰胺(PAD或VCD方案),共治疗6~8个疗程。根据本课题组既往研究^[6],两组方案疗效差异无统计学意义。

5. 随访:患者均随访至2019年1月,中位随访时间36.9(0.7~80.0)个月,方式为查询住院病历及

电话随访。OS时间指患者从诊断或进展时完成FISH和TP53基因检测至死亡或末次随访时间。PFS时间指患者自诊断时完成FISH和TP53基因检测至疾病进展或末次随访时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件行统计分析。组间构成比、率的比较采用卡方检验,采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,Log-rank检验进行差异性分析。多因素分析采用Cox回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. “双打击”MM患者基因型和临床特征:依据Walker等^[2]提出的“双打击”MM标准,本研究纳入“双打击”MM患者15例(16.85%),非“双打击”患者74例(83.1%);“双打击”患者包括TP53双等位基因失活患者3例,ISS分期III期且1q21扩增拷贝数 > 3 的患者12例。本研究89例MM患者中,男60例,女29例,中位年龄61(38~81)岁,中位OS时间34.1个月,中位PFS时间14.2个月,患者临床特征见表1。“双打击”患者均处于DS III期和(或)ISS III期,“双打击”与非“双打击”患者中处于R-ISS III期的患者比例分别为73.33%和25.68%($P = 0.001$)。15例“双打击”MM患者中53.33%为IgD型,且均携带1q21+,以上结果提示“双打击”MM患者发病时病情较重。

2. TP53突变对MM患者预后的影响:17p-是染色体预后不良的重要危险因素,但最近Walker等提出17p-纯合型、杂合型及17号染色体上的TP53基因纯合失活、杂合突变对预后具有不同影响。本研究89例患者中FISH检测出17p-杂合型14例(15.73%),无纯合型17p-异常。TP53基因纯合突变2例(2.25%),杂合突变10例(11.24%),其中1例(1.12%)患者同时存在TP53杂合突变和17p-导致TP53双等位基因失活,因此TP53双等位基因失活的“双打击”MM患者共3例。预后分析显示,野生型(无17p-及TP53突变)、杂合型(单等位基因17p-或TP53突变)及纯合型(“双打击”)患者PFS率和OS率的差异并无统计学意义(图1),但“双打击”(纯合型TP53突变)患者的中位OS时间(25.7个月)明显低于野生型(34.1个月)和杂合型(40.4个月)两组患者。

3. 1q21拷贝数变化对MM患者预后的影响:按照“双打击”的概念,将患者分为1q21野生型、1q21获得(拷贝数1~3)与1q21扩增(拷贝数 ≥ 4)三组行

表1 89例多发性骨髓瘤患者的临床特征

特征	“双打击”组	非“双打击”组	P值
性别(例,男/女)	10/5	50/24	0.946
年龄[岁, M(范围)]	67(45~81)	60(38~78)	0.165
M蛋白类型[例(%)]			0.021
IgG型	5(33.3)	28(37.8)	0.742
IgA型	0(0)	18(24.3)	0.035
IgD型	8(53.3)	18(24.3)	0.024
轻链型	2(13.3)	10(13.5)	1.000
DS分期[例(%)]			0.177
I A期	0(0)	1(1.4)	1.000
II A期	0(0)	3(4.0)	1.000
II B期	0(0)	2(2.7)	1.000
III A期	8(53.3)	54(73.0)	0.131
III B期	7(46.7)	14(18.9)	0.021
ISS分期[例(%)]			<0.001
I期	0(0)	15(20.3)	0.065
II期	0(0)	26(35.1)	0.004
III期	15(100)	33(44.6)	<0.001
R-ISS分期[例(%)]			0.001
I期	0(0)	10(13.5)	0.202
II期	4(26.7)	45(60.8)	0.022
III期	11(73.3)	19(25.7)	0.001
LDH[U/L, M(范围)]	407(116~2332)	193(81~1314)	0.427
骨髓浆细胞[% ,M(范围)]	66.5(19.5~90.0)	41.0(0~94.5)	0.023
初诊患者[例(%)]	13(86.7)	43(58.1)	0.043
FISH[例(%)]			
t(11;14)	2(13.3)	12(16.2)	1.000
t(14;16)	1(6.7)	3(4.0)	0.529
t(4;14)	2(13.3)	12(16.2)	1.000
17p-	2(13.3)	12(16.2)	1.000
1q21+	15(100.0)	52(70.3)	0.018
13q-	5(33.3)	35(47.3)	0.322
TP53基因突变[例(%)]			0.006
纯合型	2(13.3)	0(0)	0.024
杂合型	0(0)	8(10.8)	0.342
野生型	13(86.7)	66(74.2)	0.674

预后时间显著低于其它两组,中位PFS时间仅为8.4个月。结果示:1q21扩增组(拷贝数≥4)患者生存($P=0.034$),中位OS时间为15.4个月($P=$

0.006);1q21获得组患者与1q21正常组患者预后的差异无统计学意义(图2)。

4. “双打击”对MM患者预后的影响:依据Walker等2019年提出的“双打击”定义,本研究中“双打击”MM患者的中位PFS时间(8.4个月)显著短于非“双打击”患者(14.2个月)($P=0.011$)(图3)。“双打击”患者的中位OS时间(22.2个月)也显著短于非“双打击”患者(39.2个月)($P<0.001$)(图3)。多因素Cox风险预后模式分析提示“双打击”是导致患者PFS($HR=2.171, 95\% CI 1.206\sim 3.907, P=0.010$)和OS($HR=4.106, 95\% CI 2.116\sim 7.969, P<0.001$)不良的独立预后因素。

5. “双打击”和R-ISS分期对MM患者预后的预测价值:我们的研究显示,“双打击”患者的OS率显著低于R-ISS分期III期的患者($P=0.001$)(图4)。R-ISS分期为I期、II期和III期患者的3年OS率分别为53.3%、52.1%和30.2%,而“双打击”患者3年OS率为0,提示“双打击”患者总体生存时间短,预后极差(表2)。在预后风险评估中,由于15例“双打击”患者中11例为R-ISS III期,因此主要与R-ISS分期I期的患者进行预后风险比较。结果示,“双打击”患者较ISS分期I期患者OS、PFS不良的预后风险系数分别为5.900($95\% CI 1.688\sim 20.622, P=0.005$)和2.614($95\% CI 1.088\sim 6.280, P=0.032$)(表3)。

讨论

研究通过TP53基因测序及FISH结果回顾性分析了我中心89例MM患者中“双打击”患者的临床特征和预后,证实“双打击”MM患者的OS时间不足3年,预后差,属于极高危群体。

MM是一种浆细胞恶性克隆增殖性疾病,在多方面具有显著异质性,包括临床表现、生物学特征、

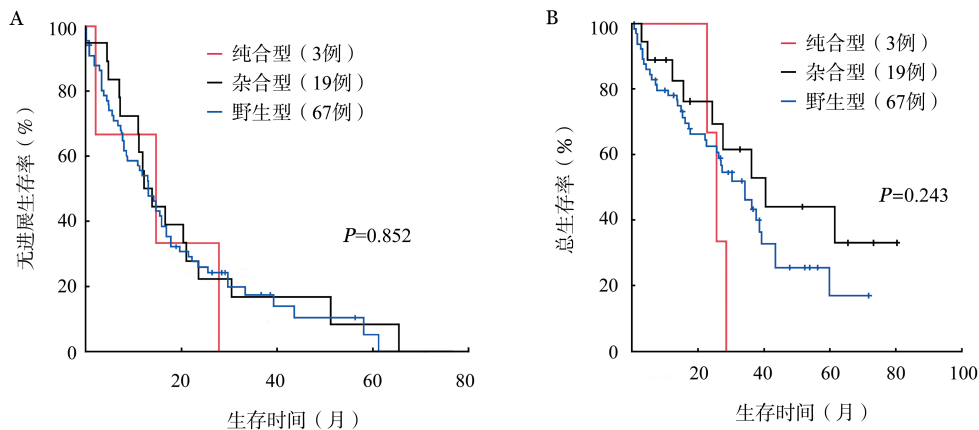


图1 17p-和TP53基因突变对多发性骨髓瘤患者无进展生存期(A)和总生存期(B)的影响

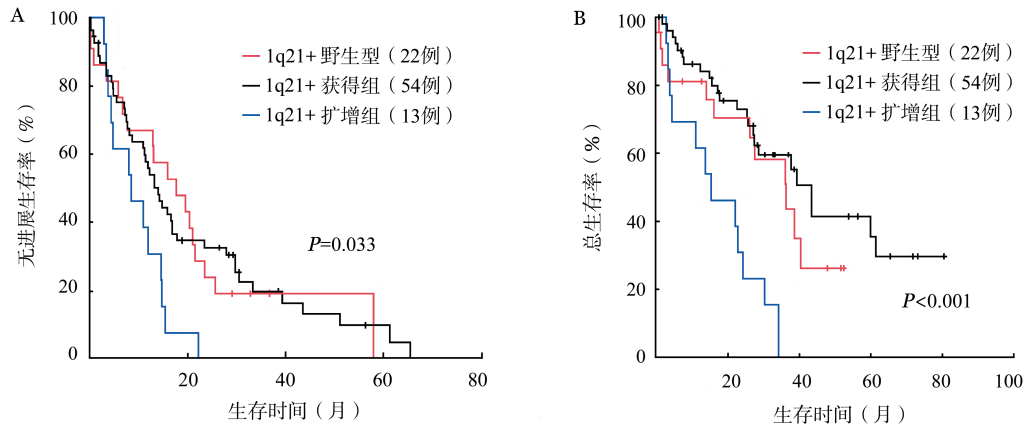


图2 1q21异常对多发性骨髓瘤患者无进展生存期(A)和总生存期(B)的影响

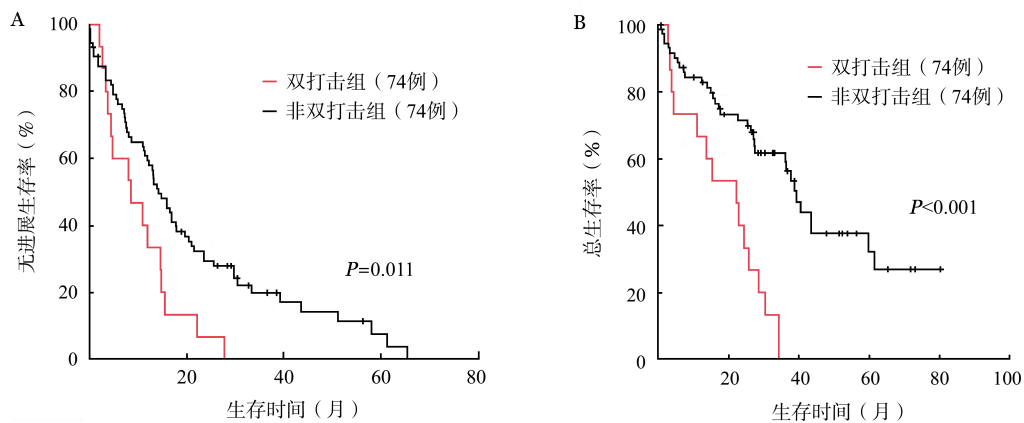


图3 “双打击”与非“双打击”多发性骨髓瘤患者的无进展生存曲线(A)及总体生存曲线(B)

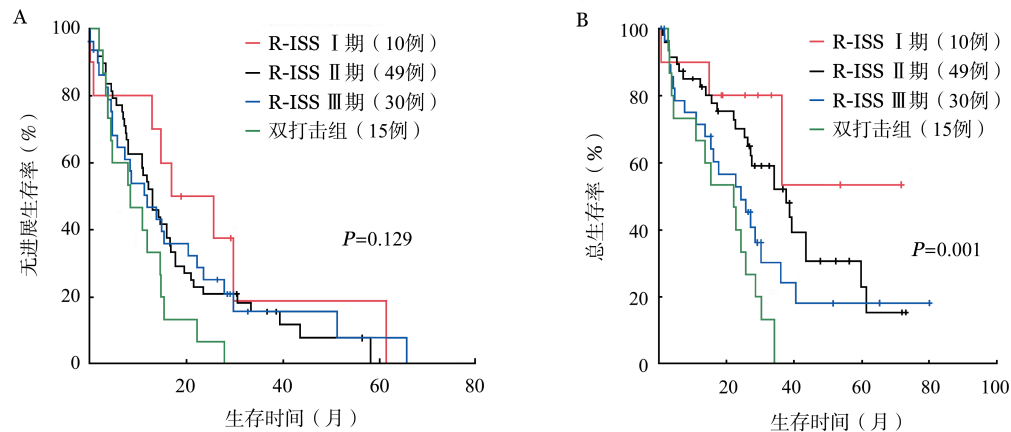


图4 “双打击”与不同R-ISS分期多发性骨髓瘤患者的无进展生存曲线(A)及总体生存曲线(B)

疗效和预后等。如何有效地预测患者预后是指导治疗的重要因素。既往危险度分层体系(包括DS、ISS、R-ISS期等^[4,7-9])各有优劣。2015年国际骨髓瘤工作组重新修订R-ISS分期,纳入细胞遗传学因素^[10-13],能够更加精准地预测预后。2013年Ji等^[14]报道,一例MM患者同时存在IGH/MYC与IGH/CCND1双融合基因,首次提出“双打击”MM的概念。2019年Walker等提出了“双打击”MM的定义,

即“TP53双等位基因失活或ISS III期且1q21拷贝数大于3的患者”,其中位PFS时间仅15.4个月,预后极差^[2]。2018年美国梅奥诊所更新了mSMART 3.0预后分层系统,也提出了“双打击”和“三打击”MM的概念。2019年Shah等^[15]对MRC Myeloma IX和MRC Myeloma XI临床试验进行了荟萃分析,基于FISH也界定了何为“双打击”和“三打击”MM。尽管目前尚无统一标准界定“双打击”MM,但所有预后分

表2 “双打击”及不同R-ISS分期多发性骨髓瘤患者的总体生存(OS)率及中位OS时间

分期	1年OS率 (%)	2年OS率 (%)	3年OS率 (%)	中位OS时间 (月)
R-ISS I期	90.0	80.0	53.3	未达到
R-ISS II期	85.0	70.1	52.1	37.6
R-ISS III期	71.4	52.8	30.2	24.3
“双打击”	66.7	40.0	0	22.2

表3 “双打击”与不同R-ISS分期多发性骨髓瘤患者总体生存(OS)期和疾病无进展生存(PFS)期的风险比

	HR(95% CI)	P值
OS		
R-ISS II期对I期	1.900(0.575 ~ 6.282)	0.293
R-ISS III期对I期	3.054(0.906 ~ 10.288)	0.072
“双打击”对R-ISS I期	5.900(1.688 ~ 20.622)	0.005
PFS		
R-ISS II期对I期	1.522(0.709 ~ 3.271)	0.282
R-ISS III期对I期	1.455(0.652 ~ 3.251)	0.360
“双打击”对R-ISS I期	2.614(1.088 ~ 6.280)	0.032

层体系旨在区分不同危险度的患者,尤其是极高危患者。

本研究按照最新Walker等^[2]提出的“双打击”概念回顾性分析了89例MM患者,“双打击”患者共15例(16.85%),明显高于国外报道(6.1%)。15例“双打击”MM患者中11例(68.9%)为R-ISS III期,提示“双打击”患者起病急、肿瘤负荷高、进展快、分期晚。在预后分析中,“双打击”患者的中位PFS时间(8.4个月)和中位OS时间(22.2个月)均明显低于非“双打击”患者(中位PFS时间14.2个月,中位OS时间39.2个月),且本研究中“双打击”患者的中位PFS时间明显低于Walker等报道的15.4个月,尽管与国外报道患者存在较大异质性,但可能与我国患者诊断时处于晚期,接受新药的治疗机会受限相关。

Walker等的研究由于LDH资料不全未与R-ISS分期比较预后风险,本研究将“双打击”类型与R-ISS分期进行了比较,发现“双打击”患者的预后不良风险远高于R-ISS分期。R-ISS分期I期、II期和III期患者的3年OS率分别为53.3%、52.1%和30.2%,然而“双打击”患者3年OS率为0,“双打击”患者较R-ISS I期患者OS和PFS不良的预后风险系数分别为5.900和2.614。Cox多因素分析提示“双打击”类型是MM患者预后不良的独立危险因素。

综上所述,本研究发现“双打击”患者占MM患者的比例明显高于国外报道,且预后较R-ISS III期

患者更差,为极高危群体。鉴别“双打击”患者需借助FISH和TP53基因测序技术,目前FISH检测1q21染色体已在临床常规开展,但未常规描述1q21扩增拷贝数变化,因此建议FISH检测具体到1q21扩增拷贝数量;同时提倡尽早将TP53基因测序项目纳入常规检测从而尽早识别“双打击”类型,优化整体治疗策略。

参考文献

- [1] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17046. DOI:10.1038/nrdp.2017.46.
- [2] Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis[J]. Leukemia, 2019, 33(1):159-170. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- [3] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-e548. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [4] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11):866-870. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [5] Du J, Huo J, Shi J, et al. Polymorphisms of nuclear factor- κ B family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens. Haematologica[J], 2011, 96(5):729-737. DOI: 10.3324/haematol.2010.030577.
- [6] Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders[J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1272-1277. DOI: 10.3324/haematol.2011.056176.
- [7] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869. DOI:10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [8] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420. DOI:10.1200/JCO.2005.04.242.
- [9] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(4):360-376. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [10] Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(2):398-403. DOI:10.1038/leu.2013.258.
- [11] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review[J]. Leukemia, 2009, 23(12):2210-2221. DOI: 10.1038/leu.2009.174.
- [12] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14)

and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(20): 2173-2180. DOI:10.1200/JCO.2013.53.0329.

- [13] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1949-1952. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.

[14] Ji M, Jang S, Lee JH, et al. Double-hit myeloma with IGH/MYC and IGH/CCND1 translocations [J]. Ann Hematol, 2013, 92(8): 1129-1131. DOI: 10.1007/s00277-012-1668-y.

[15] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients [J]. Leukemia, 2018, 32(1):102-110. DOI:10.1038/leu.2017.179.

(收稿日期:2019-07-28)

(本文编辑:董文革)

·病例报告·

伴t(8;22)(p11;q11) 8p11骨髓增殖综合征一例

黄灿 邹玲丽 王典文 张旭艳 黎建云 涂传清

深圳市宝安区人民医院 518101

通信作者:涂传清, Email: sztchq@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.007

8p11 myeloproliferative syndrome with t(8;22)(p11;q11): a case report

Huang Can, Zou Lingli, Wang Dianwen, Zhang Xuyan, Li Jianyun, Tu Chuanqing

Department of Hematology, The People's Hospital of Shenzhen Bao'an District, Shenzhen 518101, China

Corresponding author: Tu Chuanqing, Email: sztchq@163.com

患者,男,28岁,因“咳嗽1月余,发现白细胞升高2 d”于2018年5月2日入院。入院查体:全身皮肤无瘀点,胸骨无压痛,肝脾淋巴结无肿大。右髋关节压痛,无活动受限。WBC $91.41 \times 10^9/L$, ANC $80.99 \times 10^9/L$, HGB 111 g/L, PLT $29 \times 10^9/L$ 。外周血涂片:可见早中晚杆状粒细胞,红细胞大致正常,血小板散在,量少。肝功能、电解质、凝血四项、D-二聚体、风湿、空腹血糖、补体C3、补体C4、免疫球蛋白、肿瘤标志物等均未见异常。腹部彩超:轻度脂肪肝,胆、胰、脾、双肾输尿管、膀胱未见异常。磁共振膝关节平扫+增强:腰椎、双侧股骨上段及骨盆诸骨质广泛骨质信号异常,右侧髌骨、髌臼及左侧股头片状强化;双侧髌关节少量积液。胸部CT右肺中叶内侧段及左肺下舌段少许纤维条索灶。外周血淋巴细胞亚群:淋巴细胞6.5%,单核细胞3.8%,粒细胞89.7%。CD3⁺T细胞38.2%,CD3⁺CD4⁺T细胞24.4%,CD3⁺CD8⁺T细胞10.5%,CD3⁺CD19⁺T细胞45.7%,CD3⁺(CD16⁺/CD56⁺)T细胞9%。骨髓象:增生极度活跃,粒系比例偏高,未见原始细胞,早中幼阶段粒细胞增多为主,嗜酸性粒细胞3%,全片巨核26个,均为颗粒巨核细胞。骨髓活检病理:考虑骨髓增殖性肿瘤(MPN)。免疫分型:淋巴细胞2.5%,其中B淋巴细胞占淋巴细胞比例增高。JAK2 V617F、FIP1L1/PDGF α 、ETV6-PDGF β 、MPL W515L/K基因均为阴性。SETBP1基因热点突变阴性;JAK2基因12号外显子突变及CALR基因9号外显子突变均阴性;BCR-ABL FISH检测,可见BCR位点拷贝数增加,比例92%,未见BCR-ABL融合信号。

FGFR1-FISH双色分离探针可见信号分离,阳性率96%;白血病43种融合基因筛查均阴性;BCR-ABL1融合基因定性罕见型阴性;BCR-FGFR1未检。CSF3R基因二代测序检出内含子c.485+71A>G杂合突变。染色体核型分析:46,XY,t(8;22)(p11;q11)[20]。诊断为8p11骨髓增殖综合征(EMS)。

住院期间予羟基脲降细胞、水化、碱化尿液,达沙替尼100 mg治疗,成分输血支持治疗,血常规无明显变化。于2018年8月行单倍型造血干细胞移植术,术后血象大致恢复,复查骨髓形态大致正常,FISH FRFR阴性。

讨论:EMS是一种极罕见的恶性侵袭性血液疾病,2008年WHO归属于“伴嗜酸粒细胞增多和FGFR1、FGFR2或FGFR3异常的骨髓和淋巴肿瘤”。根据现有文献报道,本例可能是全球第26例报道含BCR-FRFR1突变的EMS。染色体t(8;22)(p11;q11)异常的产生BCR-FRFR1融合蛋白,常伴有高度侵袭性的特点。

这类疾病常常以类似慢性髓性白血病的方式起病,且很快进展为急性期,也有进展为急性B淋巴细胞白血病的报道。本例患者因咳嗽行血常规检查发现白细胞明显升高,没有特殊的临床表现和体征,血象和骨髓象均与慢性髓系白血病非常类似,但BCR-ABL阴性,很容易误诊为不典型慢性髓性白血病或慢性中性粒细胞白血病。

(收稿日期:2019-03-01)

(本文编辑:徐茂强)