

## 伴del(5q)骨髓增生异常综合征50例临床分析

何裕 杜欣 翁建宇 邓程新 耿素霞 陆泽生

李敏明 廖鹏军 罗成伟 吴穗晶 钟立业

**Clinical analyses of 50 cases of myelodysplastic syndrome with deletion of chromosome 5q** He Yu, Du Xin, Weng Jianyu, Deng Chengxin, Geng Suxia, Lu Zesheng, Li Minming, Liao Pengjun, Luo Chengwei, Wu Suijing, Zhong Liye  
Corresponding author: Du Xin, Department of Hematology, Guangdong General Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China. Email: miyadu@hotmail.com

细胞遗传学异常是髓性恶性肿瘤最常见的分子事件,且在疾病的发病、诊断及预后分析等方面起着关键作用。在初诊成人原发性骨髓增生异常综合征(MDS)中染色体异常占50%~60%,在继发性MDS中高达80%<sup>[1]</sup>。del(5q)在MDS中最常见,占10%~15%。5q31-5q33为其主要缺失区域,该区域存在多种与疾病相关的基因,如核糖体基因RPS14、miR-145及miR-146a等,上述基因改变引起不同的临床表现<sup>[2]</sup>。按照2008年WHO诊断标准,del(5q)在MDS中有两种不同的表现形式:一种以单一形式存在,其预后好、转白率低;一种为del(5q)伴其他染色体异常,此类患者疾病进展快,预后差<sup>[3]</sup>。本研究中,我们回顾性分析2009年1月至2014年12月我院收治的50例伴del(5q)MDS患者的临床资料,观察其临床特征及预后影响因素,报道如下。

### 病例与方法

1. 病例:以2009年1月至2014年12月就诊于我院的50例伴del(5q)MDS患者为研究对象,男29例,女21例,男:女为1.38:1,中位年龄63.5(31~85)岁。诊断和分型均符合WHO 2008标准,其中难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)2例(4%),难治性血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)16例(30%),难治性贫血伴有原始细胞过多-1(REAB-1)11例(22%),REAB-2 12例(24%),MDS不能分类(MDS-U,均为外周血原始细胞占0.01、骨髓原始细胞<0.040)5例(12%),MDS伴有单纯del(5q)4例(8%)。参照国际预后积分系统(IPSS)<sup>[4]</sup>,低危8例、中危-1 26例、中危-2 12例、高危4例。低危及中危-1定义为相对低危组,中危-2及高危为相对高危组。

2. 方法:分析患者初诊时的血常规、骨髓象、染色体核型及TP53基因突变情况。核型分析采用R显带技术,按《人类细胞遗传学国际命名体制(1995)》进行描述。所有患者均行FISH检查,FISH探针试剂盒购自美国Vysis公司,包括D20S108、CEP8、D7S486、EGR1(5q-)。del(5q)骨髓细胞 $\geq 0.500$ 定义为大克隆,<0.500定义为小克隆<sup>[5]</sup>。利用Sanger测序检测TP53基因突变情况,引物设计参考NCBI序列,参考序列号:NC\_000017.11、NM\_000546.5<sup>[6]</sup>,由广州金域检验公司完成操作。

3. 治疗方案:根据IPSS预后分层,同时结合患者年龄、EOCG评分、依从性等进行综合评定,选择治疗方案。大部分的相对低危组患者以支持治疗为主,包括成分血输注、祛铁、EPO、GM-CSF、雄激素、环孢素A、沙利度胺等治疗;4例中危-1患者因全血细胞减少采用地西他滨治疗。相对高危组主要采用去甲基化治疗或化疗,包括地西他滨、亚砷酸、高三尖杉酯碱、柔红霉素、阿糖胞苷等。

4. 随访:随访至2016年1月1日,随访资料来自住院病历、门诊病历及电话记录。生存期按确诊日期至死亡日或随访结束日计算。

5. 统计学处理:使用SPSS 20.0软件进行统计学分析。正态分布资料采用两独立样本 $t$ 检验,非正态分布资料采用Wilcoxon秩和检验;生存分析采用Kaplan-Meier法;预后因素评估单因素分析采用Log-rank检验,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

#### 一、伴del(5q)MDS患者临床特征

1. 血细胞分析:50例患者中位HGB 72(33~150)g/L,中位中性粒细胞绝对计数 $1.40(0.21\sim 16.96)\times 10^9/L$ ,中位PLT  $88(14\sim 425)\times 10^9/L$ ,中位红细胞平均体积(MCV)90.2(52.3~139.3)fL。所有患者均有血细胞减少,其中86%(43/50)表现为贫血,54%(27/50)、52%(26/50)分别表现为血小板减少、中性粒细胞减少。外周血一系减少16例,两系减少22例,三系减少12例。

2. 骨髓细胞形态学:中位骨髓原始细胞比例为0.040(0~0.170)。47例存在粒系病态造血,主要表现为Pelger-huet畸形、分叶核分叶过多、巨幼样变;34例存在红系病态造血,主要表现为巨幼样变、双核、花瓣核、母子核;36例存在巨核系病态造血,表现为核形异常,包括多圆核、单圆核、双核、核分叶不能、变型小巨核。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.013

作者单位:510080 广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)

通信作者:杜欣,Email:miyadu@hotmail.com

3. 细胞遗传学: FISH结果显示, 本组21例为大克隆, 29例为小克隆。综合R显带染色体核型分析资料, 33例(66%)为单一del(5q), 17例(34%)为del(5q)伴其他染色体异常, 其中1例为复杂核型。其他染色体异常包括7q-(4例)、20q-(3例)、+8/-8(3例)和17p-(1例)。预后不良核型5例, 其中4例伴7号染色体异常, 1例为复杂核型。单一del(5q)及del(5q)伴其他染色体异常患者的临床特征见表1, del(5q)伴

其他染色体异常患者相对高危组多见(P=0.003)。

二、TP53基因突变

27例患者进行TP53突变检测, 9例(33%)存在TP53编码区突变, 其中4例同时存在两个编码区突变。9例伴del(5q)及TP53突变患者临床及实验室特征见表2。

三、预后分析

中位随访时间为28.5个月, 50例del(5q)MDS患者平均

表1 单一del(5q)及del(5q)伴其他染色体异常骨髓增生异常综合征患者临床资料比较

临床特征	单一del(5q)(33例)	del(5q)伴其他染色体异常(17例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	64(40~81)	63(31~85)	0.613
性别(例, 男/女)	20/13	9/8	0.607
HGB[g/L, M(范围)]	73(33~150)	66(36~132)	0.601
MCV[fL, M(范围)]	87.8(52.3~139.3)	91.5(65.9~111.0)	0.568
ANC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	1.36(0.21~16.96)	1.43(0.22~4.49)	0.675
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	76(14~425)	111(14~382)	0.616
血细胞减少[例数(%)]			0.792
一系减少	10(30.3)	6(35.3)	
二系减少	15(45.5)	7(41.2)	
三系减少	8(24.2)	4(23.5)	
原始细胞比例[M(范围)]	0.030(0~0.150)	0.050(0.010~0.170)	0.188
染色体核型[例数(%)]			<0.001
好	33(100.0)	0	
中	0	12(70.6)	
差	0	5(29.4)	
IPSS分组[例数(%)]			0.003
低危+中危-1	26(78.8)	8(47.1)	
中危-2+高危	7(21.2)	9(52.9)	
del(5q)骨髓细胞[例数(%)]			0.265
<0.500	21(63.6)	8(47.1)	
≥0.500	12(36.4)	9(52.9)	
TP53基因*[例数(%)]			0.107
未突变组	8(53.3)	10(83.3)	
突变组	7(46.7)	2(16.7)	
生存时间[月, M(范围)]	33(0~82)	31(2~68)	0.760

注: MCV: 红细胞平均体积; ANC: 中性粒细胞绝对计数; IPSS: 国际预后积分系统; \*27例患者进行TP53突变检测, 其中单一del(5q)15例, del(5q)伴其他染色体异常12例

表2 9例伴del(5q)及TP53突变的骨髓增生异常综合征患者临床及实验室特征

例号	年龄(岁)	性别	疾病亚型	骨髓原始细胞比例	del(5q)克隆大小(%)	伴其他染色体异常	T53编码区突变	生存期(月)
1	72	男	RAEB-2	0.150	50	否	c.463A>C	14
2	65	男	RAEB-2	0.120	40	否	c.423C>G, c.215C>G	1
3	66	女	RAEB-1	0.070	40	否	c.714T>G, c.215C>G	14
4	67	女	RAEB-2	0.140	45	否	c.215C>G	34
5	60	女	RAEB-2	0.130	30	否	c.747G>T	4
6	67	男	RAEB-1	0.080	62	否	c.596G>T, c.215C>G	6
7	69	男	RAEB-1	0.050	40	是	c.524G>A, c.215C>G	3
8	37	女	RAEB-2	0.130	85	是	c.215C>G	15
9	59	男	RAEB-1	0.050	20	否	c.734G>T	8

注: RAEB: 难治性贫血伴有原始细胞过多

生存期为31.0(95%CI 4.8~57.2)个月,2年生存率为53.3%。4例(7.7%)患者进展为急性髓系白血病(AML)。本组29例患者死亡,死亡原因包括:感染(9例)、出血(5例)、心脑血管事件(4例)、AML(4例)或其他肿瘤(1例),8例死亡原因不详。

分析影响生存的相关因素,单因素分析见表3,年龄 $\leq 60$ 岁、HGB $\geq 80$  g/L、非复杂核型和骨髓原始细胞 $< 0.050$ 为del(5q)MDS的预后良好因素。将其纳入多因素分析,结果显示HGB $\geq 80$  g/L [ $P=0.012$ , HR=0.28 (95%CI 0.11~0.76)]和骨髓原始细胞 $< 0.050$  [ $P=0.004$ , HR=3.32 (95%CI 1.48~7.44)]为del(5q)MDS良好预后的独立影响因素。

表3 伴del(5q)骨髓增生异常综合征预后影响因素的单因素分析

因素	例数	平均生存期 [月,(95%CI)]	HR	P值
年龄			5.059	0.024
$\leq 60$ 岁	19	56.0(40.5~71.6)		
$> 60$ 岁	31	31.1(20.2~42.0)		
HGB			8.001	0.005
$\geq 80$ g/L	17	52.6(41.3~63.8)		
$< 80$ g/L	33	30.6(19.5~41.6)		
核型			4.260	0.039
非复杂核型	49	42.1(32.3~52.0)		
复杂核型	1	3.0		
骨髓原始细胞比例			9.978	0.002
$< 0.050$	27	54.8(42.0~67.5)		
$\geq 0.050$	23	22.1(12.6~31.7)		

## 讨 论

1975年,van den Berghe等<sup>[7]</sup>首次提出MDS分型中的一个独立亚型,即5q-综合征。单纯5号染色体长臂部分缺失为其遗传学特征,好发于中年女性,伴有顽固性巨幼细胞性贫血、PLT正常或增加、分叶巨核细胞减少及骨髓原始细胞数 $< 0.050$ 等特点,预后好,转白率低(10%)。基于此标准,Haferlach等<sup>[3]</sup>报道5q-综合征仅占10%。本组患者MDS伴有单纯del(5q)占8%,与上述研究结果相近。Pedersen等<sup>[8]</sup>发现,伴del(5)(q13q31)的MDS患者生存期明显长于其他类型del(5q)MDS患者,提示单一del(5q)MDS缺失位点与预后有关。实验证明,del(5q)有两个共同缺失区:其中一个为近端5q31.1-q31.2,与高危组MDS及AML有关,但也有文献报道部分恶性髓系血液病未发现5q31区域缺失<sup>[9]</sup>;另一个为末端5q32-5q33,与5q-综合征的发病机制有着密切关系;然而95%以上del(5q)MDS患者表现为大片段缺失,包含两个共同缺失区及该染色体的其他片段<sup>[10]</sup>。伴del(5q)MDS预后与我们前期报道的伴del(20q)MDS患者相近<sup>[11]</sup>,表明细胞遗传学del(5q)与del(20q)对MDS预后影响相当。

在白血病前期,del(5q)大多以单一的形式出现,然而在白血病期时,则往往伴其他染色体异常<sup>[12]</sup>。据此,多数学者认为del(5q)可能是髓系祖细胞中一种早期和初步的细胞遗传学改变,导致基因不稳定性及易发生基因重排;后期随着受损基因增多,疾病进展加快<sup>[10]</sup>。本组del(5q)克隆大小与预后无关,但小克隆组伴其他染色体异常的发生率为27.6%,低于大克隆组(42.9%),且其生存时间相对较长。据此,我们推测del(5q)大克隆组大多伴其他染色体异常,代表基因不稳定性,预后相对较差。但del(5q)克隆大小与异常核型及del(5q)MDS预后的关系尚待进一步研究。

TP53基因一直以来都是生物学研究的热点,通过诱导DNA损伤修复、细胞周期抑制、细胞衰老和细胞凋亡等生物效应而发挥抑制肿瘤的作用,因而也被称为“基因守护者”。当TP53发生突变后,失去野生型TP53具有的肿瘤抑制功能,将导致肿瘤的产生。众多的临床证据显示,50%以上的肿瘤患者存在TP53突变,且此类患者治疗效果极差,该结论同样适用del(5q)MDS患者<sup>[13-14]</sup>。TP53突变的形式多种多样,79%患者为核苷酸G:C碱基对替代,且大部分为错义突变<sup>[15]</sup>。统计分析证实TP53突变的位点主要集中在4个突变热点的错义突变,分别是aa129-146、171-179、234-260、270-287(以175、245、248、249、273、282位点突变频率最高),正对应于TP53基因进化最保守区段<sup>[16]</sup>。本组9例TP53突变患者中,最常见的突变为c.215C>G(6/9,66.7%),与文献报道略有差异。TP53基因已被检测至超过200个单核苷酸多态性位点,其中研究最多且与肿瘤关系最为密切的位点即TP53基因4号外显子的第72位密码子。该位点处于编码多聚脯氨酸结构域的片段,具有CGT/CCT的单核苷酸多态性,其编码的氨基酸分别为脯氨酸(Pro72P)和精氨酸(Arg72R)。研究发现,该位点多态性可引起TP53通路中的p53蛋白肿瘤抑制功能改变,导致癌症的发生,且该多态性位点与多种癌症预后具有相关性,如宫颈癌、肝癌等<sup>[17-18]</sup>。但至今尚未有文献报道该多态性位点与MDS预后的关系,值得今后进一步观察。

贫血是MDS最常见的血细胞减少,其严重程度与患者预后密切相关<sup>[19]</sup>。本组病例中,HGB $\geq 80$  g/L是del(5q)MDS预后良好的独立影响因素。目前已知患者贫血与TP53基因突变相关,TP53表达升高促进其下游靶基因的表达,导致细胞周期停滞及细胞凋亡,引起早期无效造血,产生贫血。如果TP53表达正常,则患者达到输血依赖的时间相对延长,预后较好。同时发现对来那度胺有效的患者,其红系祖细胞中的P53水平下降<sup>[20]</sup>。

此外,关于IPSS积分与del(5q)MDS预后的关系,本研究结果与Giagounidis等<sup>[21]</sup>报道一致,IPSS积分不是影响del(5q)MDS预后的独立因素,提示IPSS并不能精确地评估del(5q)MDS预后。因而制订一个精准的MDS预后评分系统是有必要的。del(5q)MDS是一组异质性疾病,需深入了解del(5q)MDS预后的相关因素,以便对del(5q)MDS进行预后分层,指导临床医师制订合理的个体化治疗方案。

## 参考文献

- [1] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients [J]. *Blood*, 2007, 110(13):4385-4395. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082404.
- [2] Gaballa MR, Besa EC. Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5):723-733. DOI: 10.1007/s00277-014-2022-3.
- [3] Haferlach C, Bacher U, Tiu R, et al. Myelodysplastic syndromes with del(5q): indications and strategies for cytogenetic testing [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 187(2):101-111. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.08.002.
- [4] Fei C, Zhao Y, Guo J, et al. Senescence of bone marrow mesenchymal stromal cells is accompanied by activation of p53/p21 pathway in myelodysplastic syndromes [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(6):476-486. DOI: 10.1111/ejh.12385.
- [5] Liu YC, Ito Y, Hsiao HH, et al. Risk factor analysis in myelodysplastic syndrome patients with del(20q): prognosis revisited [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 171(1):9-16. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.06.003.
- [6] Zakut-Houri R, Bienz-Tadmor B, Givol D, et al. Human p53 cellular tumor antigen: cDNA sequence and expression in COS cells [J]. *EMBO J*, 1985, 4(5):1251-1255.
- [7] Srebniak MI, de Wit MC, Diderich KE, et al. Enlarged NT ( $\geq 3.5$  mm) in the first trimester - not all chromosome aberrations can be detected by NIPT [J]. *Mol Cytogenet*, 2016, 9(1):69. DOI: 10.1186/s13039-016-0279-z.
- [8] Pedersen B. 5q(-) survival: importance of gender and deleted 5q bands and survival analysis based on 324 published cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 1998, 31(3-4):325-334. DOI: 10.3109/10428199809059225.
- [9] Brezinova J, Zemanova Z, Bystricka D, et al. Deletion of the long arm but not the 5q31 region of chromosome 5 in myeloid malignancies [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(3):e43-45. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.11.007.
- [10] Zemanova Z, Michalova K, Buryova H, et al. Involvement of deleted chromosome 5 in complex chromosomal aberrations in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS) is correlated with extremely adverse prognosis [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(5):537-544. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.012.
- [11] 何裕, 杜欣. 20号染色体长臂部分缺失骨髓增生异常综合征30例临床特征分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12):1036-1037. DOI: 10.7504/nk2015110502.
- [12] Swolin B, Weinfeld A, Ridell B, et al. On the 5q- deletion: clinical and cytogenetic observations in ten patients and review of the literature [J]. *Blood*, 1981, 58(5):986-993.
- [13] Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(5):660-672. DOI: 10.1111/bjh.12203.
- [14] Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1971-1979. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8576.
- [15] Misawa S, Horiike S. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 1996, 23(5-6):417-422. DOI: 10.3109/10428199609054848.
- [16] 濮晓红, 叶庆. TP53基因在特定血液病和淋巴瘤中的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(2):186-190.
- [17] Walter SD, Riddell CA, Rabachini T, et al. Accuracy of p53 codon 72 polymorphism status determined by multiple laboratory methods: a latent class model analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56430. DOI: 10.1371/journal.pone.0056430.
- [18] Chen X, Liu F, Li B, et al. p53 codon 72 polymorphism and liver cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiologic studies [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(9):1211-1218. DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1211.
- [19] Kuendgen A. The difficulty to define progression patterns in patients with early stage myelodysplastic syndromes and deletion 5q--new prognostic markers are needed [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(3):287-288. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.013.
- [20] Komrokji RS, Padron E, Ebert BL, et al. Deletion 5q MDS: molecular and therapeutic implications [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(4):365-375. DOI: 10.1016/j.beha.2013.10.013.
- [21] Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31 [J]. *Leukemia*, 2004, 18(1):113-119. DOI: 10.1038/sj.leu.2403189.

(收稿日期:2016-07-25)

(本文编辑:刘爽)