

两种异常核型 髓系肿瘤的基因 突变及临床相关性 分析

徐启璐¹, 高 慧¹, 冉学红²,

王军军², 张俊英², 刘丽萍^{2,*}

(1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053;

2. 潍坊医学院第一附属医院/潍坊市人民医院

血液内科, 山东 潍坊 261041)

Gene mutation and clinical correlation analyses of myeloid leukemia with abnormal karyotypes

XU Qilu¹, GAO Hui¹, RAN Xuehong²,

WANG Junjun², ZHANG Junying², LIU Liping^{2,*}

(1. Weifang Medical University, Weifang 261053; 2. Department of

Hematology, the First Affiliated Hospital of Weifang Medical University,

Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China)

【摘要】目的：分析伴有+1, der(1;7)(p10;q10)[以下简称der(1;7)]和-7/7q-这两种异常核型髓系肿瘤患者的临床特征及实验室检查结果、基因突变与预后生存的差异，并指导其临床诊断、治疗及预后判断。**方法：**回顾性分析2013年1月—2020年11月潍坊市人民医院21例伴有der(1;7)或-7/7q-异常核型的骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓系白血病(AML)和骨髓增殖性疾病(MPN)患者的临床资料，分为der(1;7)组和-7/7q-组，采集患者的骨髓液标本，应用下一代测序检测与疾病相关的38个基因突变，分析核型异常与实验室检查结果、基因突变特点、疾病亚型和生存时间的关系，并比较两种核型的差异。**结果：**21例患者中，der(1;7)患者以男性为主($P=0.024$)，der(1;7)患者较-7/7q-患者的血小板计数显著下降($P=0.036$)、C反应蛋白(CRP)较高($P=0.029$)。免疫分型无明显差异($\chi^2=0.078$, $P=1.000$)。15例(71.4%)患者共检出13种基因的37个突变，人均检出(1.76 ± 1.02)个突变。der(1;7)患者中RUNX1(21.4%)、IDH1/IDH2(21.4%)、JAK2(21.4%)基因突变频率较高，-7/7q-患者中SETBP1(17.4%)、TET2(17.4%)、ASXL1(13%)、U2AF1(13%)、DNMT3A(13%)基因突变频率较高。两组的基因突变组成差异有统计学意义($P=0.012$)，基因突变与核型异常之间存在显著相关性($r_s=0.522$, $P=0.001$)。der(1;7)组患者的总生存期(OS)、中位OS均较-7/7q-组缩短($P=0.045$, HR=2.844)。der(1;7)组患者中RUNX1基因突变型中位OS短于野生型($P=0.435$)。-7/7q-组患者中ASXL1突变型较野生型OS缩短($P=0.018$)。**结论：**der(1;7)和-7/7q-核型异常的髓系肿瘤是两种相互独立的疾病亚型，二者在实验室检测结果、基因突变和临床转归方面存在显著差异。

【关键词】细胞遗传学；der(1;7)；异常核型；骨髓增生异常综合征；急性髓系白血病；基因突变

中图分类号：R551.3

文献标志码：A

文章编号：1004-616X(2021)04-0296-07 doi: 10.3969/j.issn.1004-616x.2021.04.010

【ABSTRACT】OBJECTIVE: To investigate clinical features, laboratory findings and survival in myeloid leukemia patients who had +1, der (1;7)(p10;q10) or -7/7q- abnormal karyotypes, and to guide their clinical diagnosis, treatment and prognosis. **METHODS:** From January 2013 to November 2020, clinical data of 21 patients with the mentioned karyotype abnormalities, including myelodysplastic syndrome (MDS), acute myeloid leukemia (AML) and myeloproliferative neoplasm (MPN), were analyzed. Bone marrow fluid samples were collected and used to detect 38 disease-related gene mutations using a next generation sequencing method and collected data were evaluated to achieve our objectives. **RESULTS:** Among the 21 patients, those with der(1;7) were predominantly male ($P=0.024$), had significantly lower platelet counts ($P=0.036$) and higher CRP ($P=0.029$) than those with -7/7q-. Immunophenotypes of the two groups were similar ($\chi^2=0.078$, $P=1.000$). There were 37 mutations in 13 genes among 15 patients (71.4%). The mutation frequencies of RUNX1 (21.4%), IDH1/IDH2 (21.4%) and JAK2 (21.4%) were higher in patients with der(1;7), and SETBP1 (17.4%), TET2 (17.4%), ASXL1 (13%), U2AF1 (13%) and DNMT3A (13%) were higher in patients with -7/7q- than the comparison groups. There was significant differences in gene mutation compositions between the two groups ($P=0.012$), and significant correlations between gene mutations and karyotype abnormalities ($r_s=0.522$, $P=0.001$). The der(1;7)

收稿日期：2021-04-28；修订日期：2021-06-15

作者信息：徐启璐，E-mail: 1508501761@qq.com。*通信作者：刘丽萍，E-mail: liuliping200200@163.com

patients had significantly shorter overall and median survival durations than the $-7/7q-$ patients ($P=0.045$, $HR=2.844$). In the $der(1;7)$ patients, the median survival times of those with the *RUNX1* mutation were shorter than those with the wild type ($P=0.435$). The median survival and total survival times for those with the *ASXL1* mutation were significantly shorter than those with the wild type among the $-7/7q-$ patients ($P=0.018$). **CONCLUSION:** Our data indicate that myeloid leukemia with the two abnormal karyotypes: $der(1;7)$ or $-7/7q-$, were independent disease subtypes with significant differences in laboratory findings, gene mutations and clinical outcomes.

【KEY WORDS】 cytogenetics; $der(1;7)$; abnormal karyotypes; myelodysplastic syndrome; acute myelogenous leukemia; genetic mutations

7号染色体丢失或长臂缺失($-7/7q-$)是骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中最常见的染色体改变之一,尤其是继发性MDS和AML^[1]。然而1号和7号染色体的不平衡易位形成衍生染色体+1, $der(1;7)(p10;q10)$ [以下简称 $der(1;7)$],导致1号染色体长臂(1q)三体 and 7号染色体长臂(7q)单体,是髓系肿瘤中一种少见的重现性、获得性核型异常^[2]。自1980年Geraedts首次报道的3例伴 $der(1;7)$ 核型异常的骨髓纤维化患者以来,至今已报道近300例^[3-9],国内仅有少数几篇报道^[10-11]。由于一半以上的患者既往有抗肿瘤化疗史(特别是含有烷化剂、拓扑异构酶II抑制剂)和/或放疗史,或职业性有毒物质接触史,因此与继发性或治疗相关的MDS(t-MDS)或AML(t-AML)相关。目前对于 $der(1;7)$ 的预后仍存在争议。此外, $der(1;7)$ 患者的突变谱与预后生存的关系仍未明确。在本研究中,我们对2013—2020年通过常规细胞遗传学分析检出的21例伴有 $der(1;7)$ 和 $-7/7q-$ 异常的髓系肿瘤患者进行了二代测序技术(next generation sequencing, NGS),并探讨 $der(1;7)$ 和 $-7/7q-$ 患者的实验室检查结果、基因突变和临床转归方面的差异。

1 材料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析2013年1月—2020年11月潍坊市人民医院21例伴有 $der(1;7)$ 或 $-7/7q-$ 异常的MDS、AML和骨髓增殖性疾病(myeloproliferative neoplasm, MPN)患者的临床资料,确认 $der(1;7)$ 或 $-7/7q-$ 为唯一的细胞遗传学异常,排除伴有其他细胞遗传学改变的患者。将其分为 $der(1;7)$ 组和 $-7/7q-$ 组,所有患者均在初诊时采集骨髓标本,应用NGS检测与疾病相关的38个基因突变,分析NGS结果及相关临床资料。疾病诊断均符合2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于MDS、AML(非M3型)、MPN修订分型标

准。预后危险度分级MDS参照修订的国际预后评分系统(IPSS-R),AML参照2017年成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南。疗效评价参照修订的2018年MDS国际预后工作组(IWG-PM)疗效标准和2017 ELN的白血病诊断和管理标准。21例患者中有17例应用去甲基化药物(地西他滨/阿扎胞苷)治疗,11例应用蒽环类药物化疗。研究随访截至2020年12月25日,中位随访时间169 d。

1.2 染色体制备

用常规方法对未经刺激的骨髓液培养(24和48 h)制备的R显带中期细胞进行常规染色体分析。对20个中期细胞进行了常规细胞遗传学分析。核型按照人类细胞基因组学国际命名体系(ISCN2016)报告。部分患者应用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测1号及7号染色体长臂。对200个间期细胞进行FISH分析。

1.3 二代测序检测基因突变

提取骨髓液标本中基因组DNA,制备DNA全基因组文库。使用聚合酶链反应(PCR)引物扩增目的基因组38个MDS/AML/MPN相关基因,将目标区域DNA富集后,采用illumina测序平台进行二代测序。测序后用dbSNP、1 000 genomes、COSMIC、Polyphen-2、SIFT等数据库对原始数据进行生物信息学分析,确定致病性基因突变位点。平均测序深度1 000×,变异频率>5%的突变位点检出率>99%。测序由武汉思泰得医学检验平台完成。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0、Prism软件进行统计分析、作图;计量资料的组间比较,符合正态分布资料采用单因素方差分析或 t 检验,非正态资料使用Kruskal-Wallis H 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料采用卡方检验或Fisher精确概率法进行差异性分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以Kaplan-Meier法计算总生存期(overall survival, OS),OS定义为从开始治疗到因任何



原因死亡的时间或最后一次随访的时间，率的比较采用Log-rank 检验。应用Spearman 等级相关分析患者的核型和突变基因的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

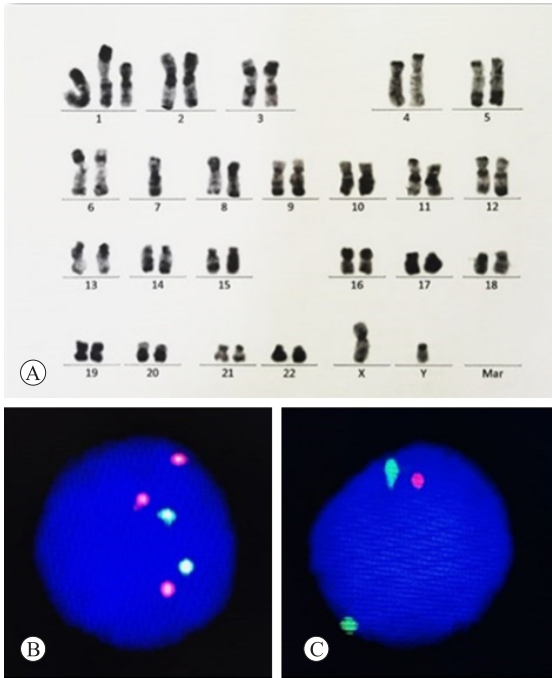
2.1 患者基本特征

本研究共纳入21例患者，男性14例，女性7例，中位年龄58(52~64)岁。对21例患者的骨髓中期细胞进行常规染色体分析，应用FISH对其进行突变检测，结果见图1，利用缺失扩增探针检测发现3个1q21，1个D7S522异常荧光信号。患者的临床特征及实验室检查结果见表1，可见21例患者中11例为der(1;7)核型异常患者，10例为-7/7q-核型异常患者，der(1;7)组中MDS 3例，AML 7例，MDS/MPN-MF 伴发肺癌1例；-7/7q-组中MDS 5例，AML 5例。der(1;7)患者中以男性为主，男女比例10：1，-7/7q-患者的男女比例大致均等(2：3)，差异有统计学意义($P=0.024$)。der(1;7)组患者的血小板计数(1.5×10^9 个/L)显著低于-7/7q-组(4.3×10^{10} 个/L， $P=0.036$)，der(1;7)组患者的C反应蛋白(C reactive protein, CRP)(51.3 mg/L)显著高于-7/7q-组(8.15 mg/L， $P=0.029$)。将核型异常患者分为

MDS与AML亚组，der(1;7)与-7/7q-患者的骨髓原始细胞计数差异无统计学意义(均为 $P>0.05$)。两组患者的免疫分型具有相似性($\chi^2=0.078$ ， $P=1.000$)，共同表达CD38、CD13、HLA-DR、CD117、CD34、CD33。

表1 der(1;7)与-7/7q-髓系肿瘤患者的临床特征及实验室检查结果

特征	der(1;7) (p10;q10)(11例)	-7/7q- (10例)	统计方法/ 统计值	P
性别/例, 男/女	10/1	4/6	Fisher	0.024
年龄/(岁)	59.45±11.18	50.30±18.86	$t=1.369$	0.187
WBC/($\times10^9$ 个/L)	2.34(1.79~4.11)	1.98(1.18~4.77)	$u=43.5$	0.426
ANC/($\times10^9$ 个/L)	1.02(0.53~1.32)	0.60(0.48~1.60)	$u=45$	0.512
HGB/(g/L)	52(46~82)	56(51~63.5)	$u=48.5$	0.654
PLT/($\times10^9$ 个/L)	15(6~42)	43(24.8~133.25)	$u=25$	0.036
LDH/(U/L)	211(198~318)	242.5(174~413.5)	$u=48.5$	0.981
CRP/(mg/L)	51.3(8.5~106)	8.15(1.70~24.63)	$u=24$	0.029
BM原始细胞比例/%				
MDS	6.0±3.6	10.2±5.9	$t=-1.10$	0.315
AML	58.0±26.6	47.2±28.1	$t=0.676$	0.514
预后危险度分层				
MDS IPSS-R			Fisher	0.464
高危	2(66.7%)	1(20%)		
极高危	1(33.3%)	4(80%)		
AML			Fisher	<0.01
中等	8(100%)	0(0%)		
不良	0(0%)	5(100%)		
ORR			$H=2.286$	0.131
CR	3(27.3%)	0		
PR	1(9.1%)	1(10%)		
NR	7(63.7%)	9(90%)		
死亡	6(54.5%)	5(50%)	Fisher	1.000
免疫分型			$\chi^2=0.078$	1.000
CD38	10(90.9%)	9(90.0%)		
CD13	10(90.9%)	8(80.0%)		
HLA-DR	9(81.81%)	8(80.0%)		
CD34	9(81.81%)	7(70.0%)		
CD117	8(72.73%)	7(70.0%)		
CD33	8(72.73%)	7(70.0%)		



A: 46, XY, +1, der(1;7)(p10;q10)染色体异常; B、C: +1, der(1;7)(p10;q10)骨髓细胞中期 FISH 检测结果, 利用GSP RB1(绿)-GSP 1q21(红)缺失扩增探针检测发现3个红色、2个绿色荧光信号(B), 利用CSP 7(绿)-GSP D7S522(红)缺失探针检测发现1个红色、2个绿色荧光信号(C)。

图1 骨髓细胞遗传学检测结果

根据WHO(2016)分型，der(1;7)的MDS患者多为MDS-EB1分型；AML多为M5型，-7/7q-多为MDS-EB2型；AML各型较分散。预后危险度分层，分析结果见表1，AML患者IPSS-R评分der(1;7)全部表现为中等预后，-7/7q-全部表现为不良预后，两组差异有统计学意义($P<0.01$)。21例患者中17例[der(1;7) 7例，-7/7q- 10例]应用去甲基化药物治疗，11例[der(1;7) 8例，-7/7q- 3例]应用蒽环类药物化疗，MDS患者中7例(87.5%)应用去甲基化药物治疗，AML患者中8例(61.5%)应用去甲基化药联合蒽环类药物化疗，der(1;7)组患者的总缓解率(ORR)优于-7/7q-组($P=0.131$)。

2.2 核型与基因突变的相关性

采用NGS检测基因突变，21例患者中有6例(28.6%)未检测到突变，11例der(1;7)患者中有7例

(63.6%)检测到突变, 10 例-7/7q-患者中有 8 例(80%)检测到突变, 共检出 13 种基因 37 个突变, 4 例(23.8%, 4/21)携带 1 个突变, 11 例(52.4%, 11/21)携带 2 个(5 例)、3 个(3 例)、4 个(1 例)或 5 个(2 例)突变。人均检出(1.76±1.02)个突变患者的突变基因分布见表 2。根据基因功能分类, 按突变频率由高到低依次表现为遗传相关基因(*DNMT3A*、*IDH1/IDH2*、*TET2*、*ASXL1*、*SETBP1*、*EZH2*)(59.5%, 22/37)、转录调节相关基因(*RUNX1*、*ETV6*、*BCORL1*、*CUX1*)(21.6%, 8/37)、信号转导相关基因(*JAK2*、*CBL*)(10.8%, 4/37)、剪接体相关基因(*U2AF1*)(8.1%, 3/37)。der(1;7)患者中*RUNX1*(21.4%)、*IDH1/IDH2*(21.4%)、*JAK2*(21.4%)基因突变频率较高, -7/7q-患者中*SETBP1*(17.4%)、*TET2*(17.4%)、*ASXL1*(13%)、*U2AF1*(13%)、*DNMT3A*(13%)基因突变频率较高。两组核型基因组成差异有显著统计学意义($P=0.012$), 突变基因类型与核型之间存在正相关($r_s=0.522$, $P=0.001$)。分别比较单个基因型在两种细胞遗传学中的数量分布, 仅*SETBP1*基因突变数量差异有统计学意义($P=0.035$)。

表 2 der(1;7)与-7/7q-髓系肿瘤患者的突变基因分布*

突变基因类型	der(1;7)组(11 例)	-7/7q-组(10 例)
<i>RUNX1</i>	3(21.4%)	2(8.7%)
<i>JAK2</i>	3(21.4%)	0
<i>IDH1/IDH2</i>	3(21.4%)	1(4.3%)
<i>EZH2</i>	1(7.1%)	0
<i>TET2</i>	2(14.3%)	4(17.4%)
<i>ASXL1</i>	1(7.1%)	3(13%)
<i>U2AF1</i>	0	3(13%)
<i>SETBP1</i>	0	4(17.4%)
<i>DNMT3A</i>	0	3(13%)
<i>CBL</i>	0	1(4.3%)
<i>ETV6</i>	0	1(4.3%)
<i>BCORL1</i>	0	1(4.3%)
<i>CUX1</i>	1(7.1%)	0

*两组异常核型突变基因类型的比较采用卡方检验, $\chi^2=25.72$, $P=0.012$; 核型异常与突变基因类型的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析, $r_s=0.522$, $P=0.001$ 。

2.3 核型与患者预后生存的相关性

der(1;7)与-7/7q-髓系肿瘤患者的生存曲线见图 2, der(1;7)组患者的中位 OS、总 OS 均较-7/7q-组显著缩短, 差异有统计学意义($P=0.045$, $HR=2.844$), 两组患者死亡风险差异无统计学意义($P=1.000$)。基因突变型与野生型的核型异常患者生存曲线见图 3, der(1;7)患者中*RUNX1*基因突变型较野生型中位 OS 明显缩短($P=0.435$, $HR=1.936$); *IDH1/IDH2*($P=0.300$, $HR=0.343$)、*JAK2*($P=0.487$, $HR=0.476$)突变型较野生型表现出较长的 OS; -7/7q-患者中*ASXL1*突变型较野生型中位 OS 显著缩短($P=0.018$, $HR=5.583$), *SETBP1*基因

表达频率较 der(1;7)患者高, 差异有统计学意义($P=0.035$)。*SETBP1*与*ASXL1*基因常常伴随出现(2/10)。*U2AF1*突变型较野生型 OS 延长($P=0.464$), 且常与*SETBP1*突变伴发(2/10)。*DNMT3A*(13%)为-7/7q-患者中常见的突变基因, 突变型较野生型中位 OS 缩短($P=0.061$, $HR=5.375$)。*TET2*突变在 der(1;7)和-7/7q-患者中均有表达, 两者之间差异无统计学意义($\chi^2=0.361$, $OR=0.333$)。

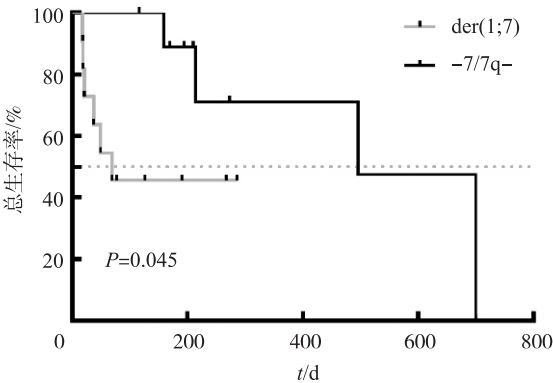


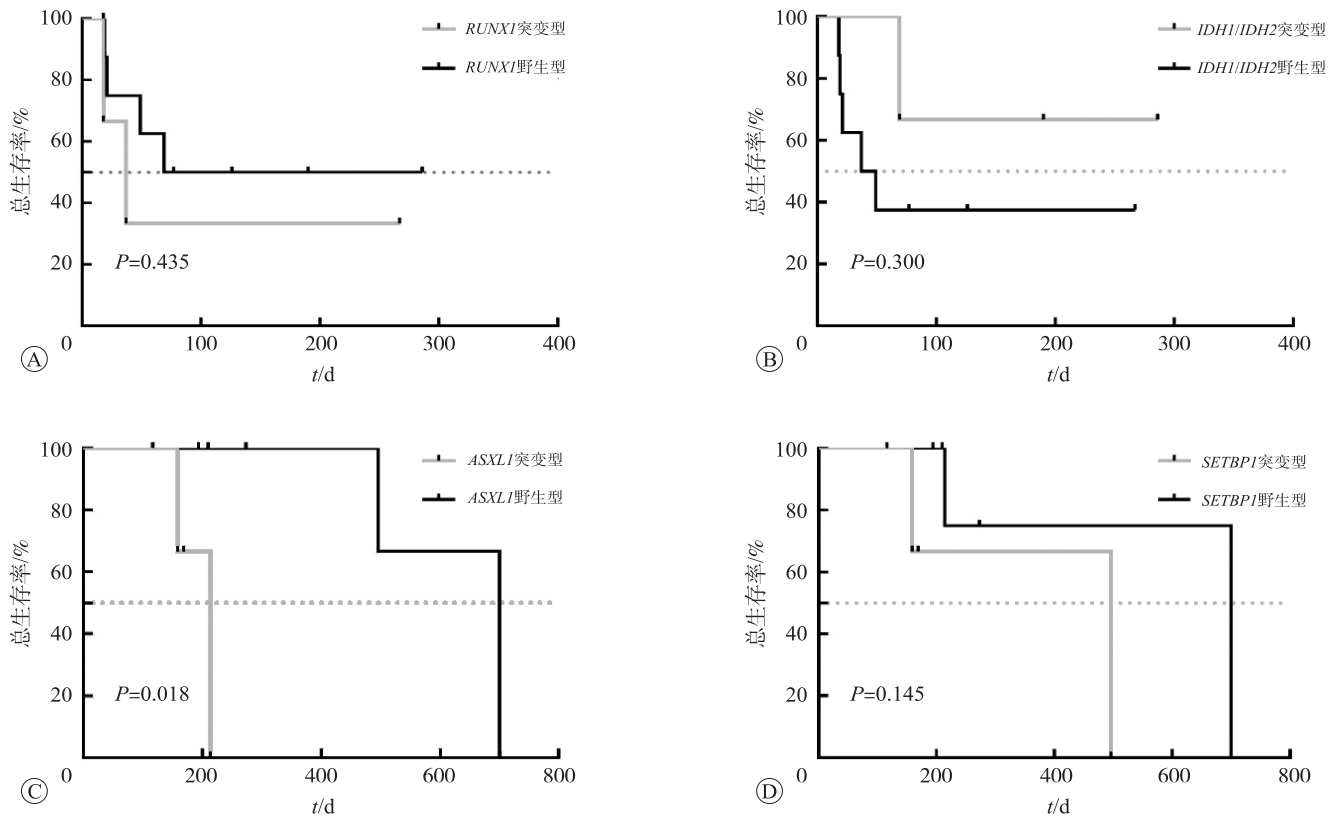
图 2 der(1;7)与-7/7q-髓系肿瘤患者的生存曲线

3 讨论

der(1;7)染色体异常是着丝粒区域内有丝分裂重组的产物, 在 MDS、AML 及 MPN 中的发生率分别为 1%~3%、1%~2%和 1%, 中位 OS 为 24~46 个月, 白血病转化率为 14%~52%^[2, 9, 12]。本研究患者的临床特征与既往报道大体一致^[4-5, 8-9], der(1;7)组患者男性居多, 血小板计数显著低于-7/7q-组; CRP 显著高于-7/7q-组, 与初诊时出血、感染发生率高有关^[8, 13]。两组患者的年龄分布相似, WBC、HGB 和 LDH 的计数差异无统计学意义。der(1;7)组的 AML 较-7/7q-组骨髓原始细胞计数高, 但差异无统计学意义。这与既往报道的 der(1;7)异常 MDS 患者具有较低的骨髓原始细胞比例有差别^[7-8]。

der(1;7)和-7/7q-两种细胞遗传学组可能具有不同的致病模型, 目前已经发现与这种易位相关的一些特异性分子靶点。Westman 等^[3]在 11 例合并 der(1;7)异常的 MDS 或 AML 患者中发现了 4 例*IDH1/IDH2*突变, Hartmann 等^[14]对 80 名 7q-患者进行 NGS 确定*ASXL1*、*TET2*、*RUNX1*的高频突变; 而国内陈苏宁教授团队对 22 例 der(1;7)患者进行 NGS, 证明 der(1;7)与*RUNX1*的高频突变有关^[7]。本研究通过对 21 例髓系肿瘤患者进行 NGS, 发现 der(1;7)患者*RUNX1*、*IDH1/IDH2*、*JAK2*基因的突变频率较高, -7/7q-患者中*SETBP1*、*TET2*、*ASXL1*基因的突变频率较高, 基因与核型存在





A: der(1;7)患者中 *RUNX1* 突变型与野生型的生存曲线; B: der(1;7)患者中 *IDH1/IDH2* 突变型与野生型的生存曲线; C: -7/7q-患者中 *ASXL1* 突变型与野生型的生存曲线; D: -7/7q-患者中 *SETBP1* 突变型与野生型的生存曲线。

图3 基因突变型与野生型的核型异常患者生存曲线

显著的相关性,且-7/7q-患者中 *ASXL1* 与 *SETBP1* 存在伴随突变。这与既往报道基本一致,但由于NGS检测Panel的设计和检测基因的热点区域不同,导致结果存在异质性。

RUNX1 突变比例在初诊AML和MDS中为10%和10%~20%^[12, 15],本研究*RUNX1*突变比例为21.4%; der(1;7)患者 *RUNX1* 突变型(*RUNX1*^{mut})较野生型(*RUNX1*^{wt}) OS短,预后不良,是der(1;7)患者独立的预后危险因素。蔡晓辉等^[16]证明了*RUNX1*突变的患者WBC水平、原始细胞百分比及白血病转化(leukemic transformation, LT)率更高,血小板水平更低。多篇文献提出伴*RUNX1*突变的年轻患者更能受益于异基因造血干细胞移植(HSCT)^[8, 17]。本研究结果显示 *IDH1/IDH2*^{mut}患者相比 *IDH1/IDH2*^{wt} OS延长。Xu等^[18]基于33篇已发表的研究进行了meta分析,得出在核型异常的AML中 *IDH2* 突变可延长OS,且与预后良好相关。Westman等^[3]也证明了 *IDH2* 突变的der(1;7)患者预后明显好于野生型,与LT正相关,但与其他7号染色体异常呈负相关,这表明在白血病发生中有一种不同于其他7号染色体缺陷的特殊生物学效应,可能与1q三体有关。Molenaar等^[19]通过实验证明PARP抑制剂

olaparib和talazoparib(奥拉帕利和他拉唑帕尼)与DNA损伤剂(柔红霉素)的联合化疗对 *IDH1/IDH2*^{mut} AML细胞的致死性更高,可能是治疗 *IDH1/IDH2*^{mut} AML更好的策略。本研究11例应用蒽环类药物的患者中有9例应用了柔红霉素为基础的化疗,患者OS延长,与上述研究结论一致,可用于指导治疗。此外, *IDH* 抑制剂在复发难治性 *IDH1/IDH2*^{mut} AML、MDS患者中显示出良好的前景^[20-21]。

SETBP1 基因在-7/7q-核型异常患者中突变比例高,与 *ASXL1* 基因常常伴随出现,且OS缩短。Saika等^[22]发现 *SETBP1*^{mut}在 *ASXL1*^{mut}的MDS患者中富集,并与高LT的发生率以及OS缩短有关。*ASXL1* 是染色体修饰与调节基因,在MDS、AML、CMML中均与不良预后相关^[15]。本研究中 *ASXL1* 突变主要发生在-7/7q-患者中,OS较野生型显著缩短, *SETBP1*^{mut}与 *ASXL1*^{mut} 联合激活 *Myc* 基因的上调,并抑制了TGF- β 信号通路,在体内协同诱导AML^[22],二者联合突变比单独出现表现出更强的侵袭性、更高的LT风险和更短的OS。因此 *SETBP1*^{mut}是伴 *ASXL1*^{mut}的MDS的关键驱动因素,可作为MDS的潜在治疗靶点。组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他(vorinostat)能逆转这些启动子区域的组

蛋白乙酰化,并诱导TGF- β 信号通路上调。对于ASXL1^{mut}伴SETBP1^{mut}的MDS和AML将是很有前景的治疗药物。

本研究17例患者应用去甲基化药物治疗,11例应用蒽环类药物化疗,der(1;7)组患者的总缓解率(ORR)优于-7/7q-组,但OS不理想,说明der(1;7)患者对单纯应用去甲基化及蒽环类药物有较高的快速缓解率,但由于缺乏进一步的维持治疗,der(1;7)组患者的OS显著缩短。Horio等^[9]将13例der(1;7)的MDS患者,基于骨髓发育状况和骨髓原始细胞计数分为预后良好组及预后不良组,3年生存率为86%和0%。其他几项研究中两者的OS差异无统计学意义^[4-5]。本研究中AML病例数量多(7/11),骨髓原始细胞计数高,有2例由MDS转化为AML,余5例不能除外先前未诊断且进展迅速的LT的可能性,以及治疗相关的基因毒性暴露对治疗反应较差、病死率高。既往报道MDS中大多数基因突变导致骨髓原始细胞数升高,预后较差^[9]。因此,我们认为AML伴der(1;7)与已知低风险核型异常的AML相比,可能具有不利的临床特征及预后。Itonaga等^[6]对接受HSCT的der(1;7)、-7/7q-和核型正常组患者进行了一项大型的回顾性分析,证明der(1;7)患者在晚期疾病状态下接受allo-HSCT表现出较好的预后生存。

综上所述,der(1;7)和-7/7q-核型异常的髓系肿瘤是两种相互独立的疾病亚型,二者在实验室检查结果、基因突变和临床转归方面存在显著差异,der(1;7)较-7/7q-患者预后差,OS短,RUNX1和IDH1/IDH2基因在der(1;7)组中突变频率较高,SETBP1与ASXL1基因在-7/7q-组中常常伴随出现。将基因突变恰当地纳入该类疾病预后危险分层中,进行精确的预后风险评估,选择最佳的治疗方案,实施精准个体化诊疗,将是未来的研究方向。本研究具有一些局限性,分析及包含的患者数量有限,后续需要在大型的队列研究中进一步证实。

参考文献

- [1] MCNERNEY M E, BROWN C D, PETERSON A L, et al. The spectrum of somatic mutations in high-risk acute myeloid leukaemia with -7/del(7q) [J]. Br J Haematol, 2014, 166(4): 550-556.
- [2] RAI S, ESPINOZA J L, MORITA Y, et al. Severe eosinophilia in myelodysplastic syndrome with a defined and rare cytogenetic abnormality[J]. Front Immunol, 2018, 9: 3031.
- [3] WESTMAN M K, PEDERSEN-BJERGAARD J, ANDERSEN M T, et al. IDH1 and IDH2 mutations in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia are associated with a normal karyotype and with der(1;7)(q10;p10) [J]. Leukemia, 2013, 27(4): 957-959.
- [4] OKUDA R, MAKISHIMA H, NANNYA Y, et al. Distinct, ethnic, clinical, and genetic characteristics of myelodysplastic syndromes with der(1;7)[J]. Blood, 2019, 134(Sup 1): 5392.
- [5] SLOVAK M L, O'DONNELL M, SMITH D D, et al. Does MDS with der(1;7) (q10; p10) constitute a distinct risk group? A retrospective single institutional analysis of clinical/pathologic features compared to -7/del(7q) MDS[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 193(2): 78-85.
- [6] ITONAGA H, ISHIYAMA K, AOKI K, et al. Clinical impact of the loss of chromosome 7q on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(9): 1471-1481.
- [7] ZHANG T, XU Y, PAN J, et al. High frequency of RUNX1 mutation in myelodysplastic syndrome patients with whole-arm translocation of der(1;7)(q10;p10)[J]. Leukemia, 2017, 31(10): 2257-2260.
- [8] GANSTER C, MÜLLER-THOMAS C, HAFERLACH C, et al. Comprehensive analysis of isolated der(1;7)(q10;p10) in a large international homogenous cohort of patients with myelodysplastic syndromes[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2019, 58(10): 689-697.
- [9] HORIO T, ENOMOTO M, WATARAI M, et al. Favorable prognostic phenotype in myelodysplastic syndrome with der(1;7)(q10;p10)[J]. eJHaem, 2020, 1(2): 558-562.
- [10] 史文慧, 李晓, 常春康. 7号染色体异常在髓系恶性肿瘤中的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1739-1743.
- [11] 徐方运, 刘旭平, 李承文, 等. 21例伴有der(1;7)(q10;p10)的恶性血液病患者临床及实验室研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2011(4): 441-445.
- [12] FRANÇA I G D F, DE MELO M M L, TEIXEIRA M S C, et al. Role of conventional cytogenetics in sequential karyotype analysis of myelodysplastic syndrome: a patient with der(1;7)(q10;p10)[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2019, 41(1): 91-94.
- [13] MATSUNAWA M, INOUE Y, YAGIHASHI K, et al. The clinicopathological analysis of organising pneumonia in myelodysplastic syndrome: high frequency in der(1;7)(Q10;p10) [J]. Br J Haematol, 2021, 194(1): 214-217.
- [14] HARTMANN L, HAFERLACH C, MEGGENDORFER M, et al. Myeloid malignancies with isolated 7q deletion can be further characterized by their accompanying molecular mutations[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2019, 58(10): 698-704.
- [15] YOKOTA A, HUO L, LAN F, et al. The clinical, molecular, and mechanistic basis of RUNX1 mutations identified in hematological malignancies[J]. Mol Cells, 2020, 43(2): 145-152.

(下转第306页)



- Lett, 2014, 347(1): 88–97.
- [20] JUŘICA J, DOVRTĚLOVÁ G, NOSKOVÁ K, et al. Bile acids, nuclear receptors and cytochrome P450[J]. *Physiol Res*, 2016, 65(Sup 4): S427–S440.
- [21] JUNG D, MANGELSDORF D J, MEYER U A. Pregnane X receptor is a target of farnesoid X receptor[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(28): 19081–19091.
- [22] ALASMAEL N, MOHAN R, MEIRA L B, et al. Activation of the farnesoid X-receptor in breast cancer cell lines results in cytotoxicity but not increased migration potential[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 250–259.
- [23] CATALANO S, PANZA S, MALIVINDI R, et al. Inhibition of leydig tumor growth by farnesoid X receptor activation: The *in vitro* and *in vivo* basis for a novel therapeutic strategy[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(10): 2237–2247.
- [24] BARRASA J I, SANTIAGO-GÓMEZ A, OLMO N, et al. Resistance to butyrate impairs bile acid-induced apoptosis in human colon adenocarcinoma cells via up-regulation of Bcl-2 and inactivation of Bax[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(12): 2201–2209.
- [25] IM E O, CHOI Y H, PAIK K J, et al. Novel bile acid derivatives induce apoptosis via a p53-independent pathway in human breast carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2001, 163(1): 83–93.
- [26] AUBREY B J, KELLY G L, JANIC A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 104–113.
- [27] INGARAMO M C, SÁNCHEZ J A, DEKANTY A. Regulation and function of p53: a perspective from *Drosophila* studies[J]. *Mech Dev*, 2018, 154: 82–90.
- [28] GUHA G, LU W L, LI S, et al. Novel pactamycin analogs induce p53 dependent cell-cycle arrest at S-phase in human head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125322.
- [29] YADAV V, SULTANA S, YADAV J, et al. Gatifloxacin induces S and G2-phase cell cycle arrest in pancreatic cancer cells via p21/p27/p53[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47796.
- [30] JANIC A, VALENTE L J, WAKEFIELD M J, et al. DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 947–953.
- [31] KONG B, ZHU Y, LI G D, et al. Mice with hepatocyte-specific FXR deficiency are resistant to spontaneous but susceptible to cholic acid-induced hepatocarcinogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(5): G295–G302.

(上接第301页)

- [16] 蔡晓辉, 陈梅玉, 晁红颖, 等. 骨髓增生异常综合症患者 RUNX1 基因突变分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 202–208.
- [17] BROWN A L, HAHN C N, SCOTT H S. Secondary leukemia in patients with germline transcription factor mutations (RUNX1, GATA2, CEBPA)[J]. *Blood*, 2020, 136(1): 24–35.
- [18] XU Q Y, LI Y, LV N, et al. Correlation between isocitrate dehydrogenase gene aberrations and prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4511–4522.
- [19] MOLENAAR R J, RADIVOYEVTCH T, NAGATA Y, et al. IDH1/2 mutations sensitize acute myeloid leukemia to PARP inhibition and this is reversed by IDH1/2-mutant inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1705–1715.
- [20] STEIN E M, FATHI A T, DINARDO C D, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(4): e309–e319.
- [21] FLACH J, SHUMILOV E, JONCOURT R, et al. Current concepts and future directions for hemato-oncologic diagnostics [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 151: 102977.
- [22] SAIKA M, INOUE D, NAGASE R, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations promote leukaemogenesis by repressing TGFβ pathway genes through histone deacetylation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15873.