

多发性骨髓瘤的分子遗传学改变与临床意义

罗伟,何雪梅,曾凡胜,何露*

摘要:目的 研究多发性骨髓瘤(Multiple myeloma,MM)患者的遗传学特点与临床意义。方法 回顾性分析 127 例 MM 患者的遗传学结果。结果 127 例 MM 患者中异常染色体检出率为 20.3%(35/127),结构畸变多累及 1、13、14、17 号染色体,复杂畸变的染色体多见,占 51.4%(18/35)。核型异常的 MM 患者对常规化疗疗效差,预后较差,伴有 13q14 缺失的患者死亡率较不伴有的患者高($P<0.05$)。结论 13q14 缺失及 IgH 易位等是 MM 常见的核型异常,13q14 缺失等是预后不良因子。

关键词: 多发性骨髓瘤 遗传学 预后

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1009-9727(2011)10-1279-02

The molecular and genetic variations and clinical significance of multiple myeloma patients. LUO Wei, HE Xue-mei, ZENG Fan-sheng, et al. (Yiyang Medical School, Yiyang 413000, Hunan, P. R. China)

Abstract: **Objective** To investigate the genetics characteristics and clinically significance to multiple myeloma. **Methods** Retrospective analysis of genetic results of MM patients. **Results** In 127 patients, 35 cases (20.3%) were chromosome aberrations. Structural aberrations mainly involved chromosome 1, 13, 14 and 17. Complex aberrations were detected in 18 cases (51.4%). The patients with chromosome aberrations demonstrated poor responses to chemotherapy and had poor prognosis, while the patients with del (13q14) had higher fatality than without such aberration ($P<0.05$). **Conclusion** There are high frequency of 13q14 deletion and IgH translocation in MM. 13q14 deletion are poor prognosis factors for MM patients.

Key words: Multiple myeloma; Genetics; Prognosis

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是起源于 B 细胞并能产生单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)的恶性肿瘤,伴有广泛的溶骨病变或骨质疏松、贫血、感染、肾功能损害等临床表现^[1,2]。其临床经过及预后差异大,疾病呈现明显的异质性。1 号染色体异常、13 号染色体缺失及复杂核型异常等常是 MM 患者预后差的指标。为了找出 MM 中各种分子遗传学改变的特点及其与疾病预后等的关系,我们对有完整治疗和随访记录的 127 例患者临床资料进行了回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 病例 127 例患者均为 1996 年 1 月~2010 年 1 月住院收治的 MM 患者,诊断依据张之南等主编《血液病诊断及疗效标准》^[3]。其中,男 87 例(68.5%),女 40 例(31.5%),中位年龄 57.6 岁(33~81 岁)。临床分型:IgG 55 例(43.3%),IgA 37 例(29.1%),轻链型 25 例(19.7%),双克隆型 10 例(7.9%)。初诊时根据 Durie-Salmon 分期系统,I 期 16 例(12.6%),II 期 9 例(7.1%),III 期 102 例(80.3%)。正常对照选用 20 例非血液系统恶性疾病患者的外周血。

1.2 荧光原位杂交 Fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测 探针及试剂均购自美国 Vysis 公司,特异性探针分别检测 1、13、14 及 17 号等染色体的结构改变。采集的 MM 患者骨髓标本分离单个浆细胞涂片,干燥后用 100%乙醇固定,37℃烘箱过夜后-20℃保存备用。

取保存于-20℃的浆细胞或对照组标本,按说明书操作进

行杂交,洗片,复染观察检测结果。进行对照组外周血淋巴细胞探针检测,计算出出现阳性信号的百分率及其均值(\bar{x})和标准差(s),以 $\bar{x}+3s$ 作为对比值,分析每例 MM 患者骨髓瘤细胞标本的 200 个浆细胞,计算出出现阳性信号的百分率,以 $>\bar{x}+3s$ 者为阳性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS13.0 软件分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传学结果 127 例 MM 患者中 35 例检出核型异常,异常检出率为 20.3%。其中 18 例为复杂畸变(51.4%),涉及多条染色体的增加、丢失、缺失及易位等数目和结构的畸变。结构畸变多累及 1、13、14、17 号染色体及多种标记染色体,其中发现 1 例伴有 t(9q34)结构畸变。累及 2 例及 2 例以上患者的结构畸变伴有 del(13q)、add(3q)、t(14q32)、dup(1q)、add(8p23)、i(17q)、add(16q13)、t(3q27)及 t(22q11)。

2.2 临床分析 127 例患者中,有完整随访资料 86 例,男 65 例,女 21 例。其中初诊患者 63 例,治疗后患者 23 例。63 例初诊患者中,50 例核型正常,13 例核型异常,对这两组的年龄、ISS 分期、Ig 轻重链分型、骨髓浆细胞比例、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、血清钙、乳酸脱氢酶(LDH)等相关临床指标进行比较。50 例核型正常的初诊 MM 患者中,28 例 IgG 型,14 例 IgA 型,2 例 K 轻链型,5 例 λ 轻链型,1 例 IgD 型。13 例异常核型初诊 MM 患者中,7 例 IgG 型,5 例 IgA 型,1 例 κ 轻链型。根据

Durie- Salmon 分期系统,50 例核型正常的初诊 MM 患者中,26 例处于 Ⅲ期,10 例处于 Ⅱ期,14 例处于 Ⅰ期。13 例异常核型初诊 MM 患者中,8 例处于 Ⅲ期,4 例处于 Ⅱ期,1 例处于 Ⅰ期。核型正常和核型异常两组的 ISS 分期及年龄(58 岁为界),经比较差异无统计学意义($P>0.05$)。比较两组间的骨髓浆细胞比例差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 ISS 分期、年龄及骨髓浆细胞比例的比较

组别	ISS 分期			年龄(岁)			骨髓浆细胞比例(%)		
	Ⅲ期	Ⅲ期以下	P 值	≥ 58	<58	P 值	阳性	阴性	P 值
正常组	26	24	0.54	24	26	0.91	26.0	74.0	<0.01
异常组	8	5		6	7		53.8	46.2	

2.3 63 例初诊患者采用 MP、PAD、M2 等化疗方案后疗效 63 例初诊患者采用 MP、PAD、M2 等化疗方案后,进行评估,根据 EBMT^[4]疗效标准判定,有效包括完全缓解及部分缓解,无效即无改变。将核型正常及异常组进行比较,发现两组在治疗疗效上差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。核型异常组对化疗的疗效较差。

表 2 63 例初诊患者采用化疗后治疗效果比较

组别	有效	无效	合计
正常组	32	18	50
异常组	4	9	13
合计	36	27	63

注 $\chi^2=4.65$ $P<0.05$ 。

2.4 对 41 例 FISH 检测 13q14 基因缺失的患者进行疗效分析,发现阳性患者对化疗的疗效较差,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

表 3 13q14 基因缺失与未缺失患者治疗疗效比较

组别	有效	无效	合计
13q14 基因缺失组	1	11	12
13q14 基因未缺失组	20	9	29
合计	21	20	41

注 $\chi^2=12.49$ $P<0.05$ 。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种 B 细胞克隆性疾病,克隆性浆细胞在骨髓内异常增生,分泌特征性的单克隆蛋白(M 蛋白),导致血细胞减少、骨骼破坏及肾功能不全等。与其他血液系统恶性疾病相比,由于骨髓瘤细胞的有丝分裂指数低,加上骨髓浸润程度不同,常规细胞遗传学分析对 MM 初诊患者的染色体异常的检出率低。近年来,随着分子生物学技术的发展,如 FISH、比较基因组杂交技术(Comparative genomic hybridization,CGH)及分裂中期光谱核型分析技术(Metaphase spectral karyotype imaging,SKY)的应用,对 MM 细胞及分子遗传学的研究越来越多,发现大多数的 MM 患者带有多种复杂异常染色体,包括多条染色体结构和数目的异常^[5]。

MM 染色体结构畸变多累及 1、13、14、17 号染色体及多种标

记染色体,主要包括 IgH 易位,13q-/-13,17p- 及 add(1q21)^[6-7]。-13/13q- 是 MM 中最常见的异常染色体之一,我们的研究结果显示,对 41 例患者行(13q14-)FISH 检查,结果提示 12 例阳性,检出率为 29.3%(12/41)。对 41 例 FISH 检测 13q14 基因缺失的患者进行疗效分析,发现阳性患者对化疗的疗效较差。

我们的研究表明 MM 患者的遗传学多为复杂畸变,多同时累及染色体数目及结构异常。1、13、17 号染色体异常及免疫球蛋白重链 IgH 易位在我国 MM 患者中具有重现性,具有异常核型的 MM 患者预后可能较差,尤其是伴有 del(13q14)者。分子生物学 FISH 检测是常规细胞遗传学检测的重要补充,其检出率明显高于常规细胞遗传学方法^[8,9]。因此,在初发和病程中,都应进行常规细胞遗传学及 FISH 检测,评估预后及指导治疗。如条件允许应进一步开展比较基因组杂交(CGH)等技术检测,促进分子生物学及相关的临床研究,以便更深入认识 MM 的细胞遗传学特点、发病机制、分期及与预后相关因素等的研究。

参考文献:

[1] Ada T . W . M , Regina C . L . L , Yue Cheng , et al . Multiple Myeloma Presenting as interstitial lung disease [J] . J . Clin . Oncol , 2010 , 10 : 1200 .

[2] Ryszard M . P , Cassio L , Richard M . G . Multiple Myeloma [J] . JAMA , 2010 , 304 : 2430 .

[3] 张之南 . 血液病诊断及疗效标准 [M] . 第三版 . 北京 : 科学出版社 , 2007 : 232-233 .

[4] Blade J . SD , Reece D , et al . Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation . Myeloma Subcommittee of the EBMT . European Group for Blood and Marrow Transplan [J] . British Journal of Haematology , 1998 , 102 : 1115-1123 .

[5] Lulgia Luciano , Rosamaria De Luca , Anna Guerriero , et al . Chromosome Abnormalities in Multiple Myeloma Patients: Impact on Prognosis and Survival [J] . Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) , 2006 , 108 : 5054 .

[6] Laurence Lode , Marion Eveillard , Valerie Trichet , et al . Mutations in TP53 are exclusively associated with del (17p) in multiple myeloma [J] . Haematologica , 2010 , 95 : 1973-1976 .

[7] Luca Agnelli , Silvio Biccato , Sonia Fabris , et al . Integrative genomic analysis reveals distinct transcriptional and genetic features associated with chromosome 13 deletion in multiple myeloma [J] . Haematologica , 2007 , 92 : 56-65 .

[8] Annemiek Broyl , Dirk Hose , Henk Lokhorst , et al . Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patient [J] . Blood , 2010 , 116 : 2543-2553 .

[9] H . Ludwig . Advances in molecular biology diagnostic and treatment of B-cell malignancies ; Advances in biology and treatment of multiple myeloma [J] . Ann . Onc , 2005 , 16 : 106-112 .

收稿日期 2011-05-26 编辑 吴中菲