

# 骨髓增生异常综合征转化为急性 白血病的高危因素分析\*

刘秋艳<sup>1</sup> 王燕<sup>2</sup> 龙珍珠玛<sup>2</sup> 农卫霞<sup>2</sup> 潘歆<sup>2</sup> 章大谦<sup>2</sup> 张红霞<sup>2</sup> 吴广胜<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨影响骨髓增生异常综合征(MDS)转化为急性白血病的高危因素。方法:回顾性分析我院收治的101例MDS患者的转白时间、转白亚型、临床特征、实验室数据等临床资料。结果:101例MDS患者中,34.6%(35/101)转化为急性髓系白血病,中位转白时间7.5(0.5~53)个月,中位生存时间40.7(1~87)个月。单因素分析发现,染色体核型、骨髓原始细胞比例、血细胞减少系数、病态造血累及系数、WHO分型均影响MDS患者的转白率(均 $P<0.05$ )。多因素分析发现,染色体核型、病态造血系数、WHO分型是MDS向急性白血病转化的独立危险因素(均 $P<0.05$ )。转白组患者较未转白组患者的生存期明显缩短(11个月:45个月)。结论:MDS是一类高风险向急性白血病转化的疾病,根据相关高危因素,对其进行预后评估,从而为个体化治疗提供临床依据,对延长患者转白时间及总生存时间具有重要意义。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;白血病,急性;转白;高危因素

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.009

**[中图分类号]** R733.7 **[文献标志码]** A

## Study on high-risk factors affecting the evolution from myelodysplastic syndrome to acute leukemia

LIU Qiuyan<sup>1</sup> WANG Yan<sup>2</sup> LONG Zhenzhuma<sup>2</sup> NONG Weixia<sup>2</sup>  
PAN Xin<sup>2</sup> ZHANG Daqian<sup>2</sup> ZHANG Hongxia<sup>2</sup> WU Guangsheng<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Medical College of Shihezi University, Shihezi, 832000, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, the First Hospital Affiliated Shihezi University)

Corresponding author: WU Guangsheng, E-mail: hematology@126.com

**Abstract Objective:** To investigate factors affecting the evolution to acute leukemia of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Method:** Time to leukemic transformation, subtypes of leukemia transformations, clinical manifestation and laboratory parameters were retrospectively analyzed in 101 MDS patients. **Result:** Thirty-five cases transformed to acute myeloid leukemia in 101 MDS patients, the median evolution time was 7.5(0.5 to 53) months, the median survival time was 40.7(1 to 87) months. Single factor analysis showed that karyotype, marrow blast, number and extent of cytopenias, pathological hematopoiesis and WHO subtypes all could affect the rate of MDS evolution to acute leukemia ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis by Cox model showed that WHO subtypes, karyotype and pathological hematopoiesis were independent risk factors affecting the evolution from MDS to acute leukemia ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** MDS is one type of disease at high risk of transforming to leukemia. According to analyzing the related factors, we can provide clinical evidence for individualized treatment stratification, and prolong the survival time and the evolution time significantly.

**Key words** myelodysplastic syndrome; acute leukemia; evolution; high-risk factors

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是起源于造血干/祖细胞的高度异质性克隆性疾病,其生物学特征是一系或多系病态造血和无效造血,高风险向急性髓系白血病(AML)进展,转白率可达35%~40%<sup>[1]</sup>。AML/MDS对化疗反应差、缓解率低、生存期短。MDS转化为AML的发病机制尚不完全明确,可能与细胞减少

数量、骨髓原始细胞比例、染色体异常、基因突变等因素有关<sup>[2]</sup>。现对我院101例MDS患者的临床特征及转白情况进行回顾性分析,旨在探讨影响MDS向急性白血病转化的高危因素。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

2009-06—2016-09在我院血液科确诊的MDS患者101例,其中男53例,女48例,确诊为MDS时中位年龄为66(20~100)岁。纳入标准:住院确诊且临床资料完整的MDS患者,诊断符合张之南等<sup>[3]</sup>编著的《血液病诊断及疗效标准》。其中难治

\* 基金项目:石河子大学第一附属医院院级课题(No: PJ2016004)

<sup>1</sup>新疆石河子大学医学院研究生(新疆石河子,832000)

<sup>2</sup>新疆石河子大学医学院第一附属医院

通信作者:吴广胜, E-mail: hematology@126.com

性贫血(RA)26例,RA伴有环状铁幼粒细胞(RARS)7例,难治性贫血伴有多系病态造血(RCMD)19例,难治性贫血伴原始细胞增多-1型(RAEB-I)11例,难治性贫血伴原始细胞增多-2型(RAEB-II)32例,MDS伴有单纯 del(5q)2例,MDS不能分类(MDS-U)4例。

### 1.2 观察指标

收集患者的临床资料如年龄、性别、初诊血常规、骨髓原始细胞比例、骨髓病态造血、染色体核型等。

### 1.3 治疗方法

依据2012年国际预后积分系统修订版(IPSS-R)进行危险评估分组,针对相对低危组及低危组患者主要改善其造血功能和提高生活质量,以支持治疗(主要包括抗感染、输血、免疫抑制剂等)为主;5q综合征患者给予沙利度胺治疗;相对高危组患者治疗目的为延缓疾病进展,延长生存期,选择化疗(DA或地西他滨联合CAG方案等)治疗。

### 1.4 随访

随访时间为自确诊之日起截止到2016年9月30日或死亡,随访内容为患者生存状态、疾病是否转白及存活期。对初次确诊的MDS患者主要通过电话和门诊复诊进行随访,无失访患者。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,采用Cox回归模型进行预后多因素分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间中位生存期比较采用Tarone-Ware检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞遗传学特征及危险度分组

101例初诊MDS患者中,68.3%(69/101)为正常核型,31.7%(32/101)为异常核型,+8、-7/7q和20q-最常见,复杂核型6例。依据IPSS-R染色体核型分组:预后良好组占73.3%(74/101),预后中等组占14.8%(15/101),预后极差组占11.9%(12/101);IPSS-R危险度分组中,极低危组占1.0%(1/101),低危组占21.8%(22/101),中危组占25.7%(26/101),高危组占22.8%(23/101),极高危组占28.7%(29/101)。

### 2.2 转白类型及时间

101例MDS患者中,34.6%(35/101)转化为AML,其中M<sub>2</sub>20例(57.1%),M<sub>4</sub>11例(31.4%),M<sub>5</sub>1例(2.9%),M<sub>6</sub>3例(8.6%)。每例患者自确诊MDS至转为急性白血病为转白时间,35例MDS患者的中位转白时间为7.5个月。

### 2.3 影响MDS向AML转化的相关因素

根据患者诊断MDS时的临床特征及实验室检查结果进行单因素分析显示,WHO分型不同,转

白率不同;染色体核型预后好、中、差3组转白率依次升高;骨髓原始细胞比例越高,转白率越高;外周血细胞减少组的转白率明显高于非血细胞减少组;骨髓病态造血累及系数越多,转白率越高(均 $P < 0.05$ );而性别、年龄对MDS是否转化为急性白血病均无影响(均 $P > 0.05$ )。见表1。将染色体核型、WHO分型、病态造血系数这3个因素进行Cox多因素分析发现,染色体核型、WHO分型、病态造血系数是MDS向急性白血病转化的独立危险因素(均 $P < 0.05$ )。见表2。

表1 影响MDS转白的单因素分析

影响因素	例数	转白	$\chi^2$	P
性别				
男	53	21	1.21	0.270
女	48	14		
年龄				
≤60岁	39	14	0.04	0.835
>60岁	62	21		
WHO分型				
RA	26	2	34.46	0.000
RCMD	19	4		
RAEB-I	11	3		
RAEB-II	32	20		
MDS-U	4	1		
染色体核型				
预后良好	74	22	6.17	0.046
预后中等	15	5		
预后极差	12	8		
骨髓原始细胞比例				
<5%	58	12	16.05	0.000
5%~10%	11	3		
>10%~20%	32	20		
血细胞减少系数				
0~2系	56	11	12.50	0.000
3系	45	24		
骨髓病态造血				
0~1系	39	7	7.82	0.005
2~3系	62	28		

### 2.4 生存分析

根据Kaplan-Meier生存分析,101例MDS患者的中位生存期为40.7个月,3年总生存率为22.7%,5年总生存率为12.8%。转白组MDS患者中位生存期为11个月,非转白组为45个月,2组生存曲线见图1。

### 2.5 染色体核型与生存的相关性

IPSS-R染色体核型分组中,预后良好组74例患者中,已死亡30例;预后中等组15例患者中,已死亡10例;预后极差组12例患者中,已死亡7例。经Kaplan-Meier法分析,预后良好、中等、极差组

的中位生存时间分别为 55、26、10 个月,3 组总体生存时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组间两两比较显示,预后良好组患者的生存时间高于预后中

等组和预后不良组(均  $P < 0.05$ ),但预后中等组与预后不良组之间,患者的生存时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 影响 MDS 转白的 Cox 多因素生存分析

影响因素	系数	标准误	Wald 统计量	P	相对危险度	HR(95%CI)	
						下限	上限
WHO 分型	1.155	1.061	24.536	0.027	3.175	0.350	3.217
染色体核型	0.622	0.452	1.923	0.038	0.537	0.221	1.302
病态造血系数	0.478	0.918	2.48	0.026	0.652	0.108	3.940

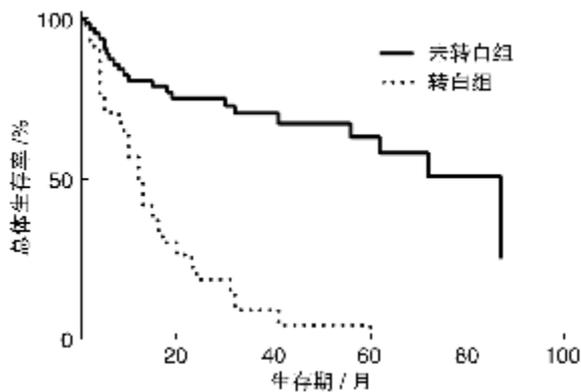


图 1 转白血组与未转白血组患者生存曲线

### 3 讨论

MDS 是一组异质性较高的髓系克隆性疾病,而 MDS 转化的急性白血病是 MDS 治疗的难点。Adès 等<sup>[4]</sup>报道转化的急性白血病主要是 AML,以  $M_2$ 、 $M_4$ 、 $M_5$  为主。本研究 101 例 MDS 患者中,34.6%(35/101)转化为 AML,以  $M_2$  为主,其次为  $M_4$ 、 $M_5$ 、 $M_6$ ,转化类型与文献报道一致。

本研究中 MDS 转白的中位时间为 7.5 个月,WHO 分型、染色体核型、骨髓原始细胞比例、外周血细胞减少系数、骨髓病态造血系数均影响患者的转白率,而性别、年龄对转化为白血病无影响。Neukirchen 等<sup>[5]</sup>报道年龄、IPSS-R 危险分组、WHO 亚型是影响 MDS 转白的高危因素,而性别对转白并无影响。Voso 等<sup>[6]</sup>报道影响转白的因素除了年龄、IPSS-R 危险度分组外,还包括输血依赖和治疗方案。本研究结果与国外研究存在一定差异,可能与样本量少有关,但国外多个研究中心结果也不一致,从疾病本质分析,这些差异可能揭示了 MDS 疾病发生及发展的异质性。WHO 分型由 RA、RCMD 组向 RAEB-I、RAEB-II 组,随着疾病的进展 AML 转化率依次升高,不同亚型 MDS 患者转白率存在显著差异。

骨髓病态造血是 MDS 诊断的核心部分,国际上提出中性粒细胞 Pelger 样核异常、多核红细胞、环形铁粒幼细胞及小巨核细胞,这些病态造血与

MDS 恶性克隆密切相关<sup>[7]</sup>。细胞核形态分化的异常提示了疾病的恶性本质,从根本上反映了造血细胞遗传物质发生质的变化。本研究发现骨髓病态造血对 MDS 的预后具有特殊意义,累及系数越多,转白可能性越大,预后相对较差。研究发现异常核型 MDS 患者有 62.5%(20/32)累及多系病态造血,从疾病的发生及发展角度,考虑细胞发育异常与染色体异常有相关性,但需要进一步扩大样本量去验证。MDS 核型异常几乎可以发生在任何一条染色体。Adès 等<sup>[4]</sup>报道 MDS 患者染色体核型异常率为 40%~60%,本研究中 MDS 患者染色体核型异常占 31.7%(32/101),略低于报道值。Angelova 等<sup>[8]</sup>报道 105 例 MDS 患者中,40 例(38.1%)存在染色体核型异常,其中 47.5%(19/40)转化为白血病。本研究中 50.0%(16/32)异常核型的 MDS 转化为急性白血病,与之相符。提示异常染色体核型 MDS 患者白血病转化率更高。Yue 等<sup>[9]</sup>报道细胞遗传学异常数量及类型越多,就越有可能发生疾病进展,更易转变为 AML,染色体异常可用来评估 MDS 进展到急性白血病的独立影响因子。MDS 向急性白血病转化是一个多步骤,累及多基因的病理过程<sup>[10]</sup>,目前发现一些基因突变(如 TET2、DNMT3A、ASXL1 等)与转白有较为密切的关系,有待进一步的研究与证实。

综上所述,影响 MDS 向急性白血病转化的高危因素不尽一致,本组结果显示 WHO 分型、染色体核型、骨髓病态造血系数对 MDS 向急性白血病转化有独立的影响。而 MDS 患者一旦转化为急性白血病,生存期明显缩短。因此,在临床工作中,综合评价初诊患者的上述高危因素,选择适当的个体化分层治疗,从而延缓 MDS 患者转白时间及生存期,具有重要意义。

### 参考文献

[1] Greenberg PL. The multifaceted nature of myelodysplastic syndromes: clinical, molecular, and biological prognostic features [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013,11:877-885.

- cet Haematol, 2015, 2: e186—e193.
- [6] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV[J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1123—1132.
- [7] 高冠论, 许娜, 周璇, 等. 甲磺酸伊马替尼和异基因造血干细胞移植治疗慢性髓细胞白血病慢性期的疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(38): 3035—3039.
- [8] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib[J]. *Blood*, 2014, 123: 1353—1360.
- [9] 江倩, 赵东陆, 金洁, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 651—655.
- [10] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2251—2259.
- [11] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina[J]. *Blood*, 2015, 125: 2771—2778.
- (收稿日期: 2017-06-02)

(上接第 526 页)

- [2] Pellagatti A, Boulwood J. The molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95: 3—15.
- [3] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 157—163.
- [4] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. *Lancet*, 2014, 383: 2239—2252.
- [5] Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study[J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 57—64.
- [6] Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System; validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional D[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 2671—2677.
- [7] Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7: e2015035.
- [8] Angelova S, Spassov B, Nikolova V, et al. Does the pattern of clonal evolution in the karyotype of patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes depend on the type of the primary chromosomal aberrations? [J]. *Cytol Genet*, 2015, 49: 226—231.
- [9] Yue QF, Chen L, She XM, et al. Clinical prognostic factors in 86 Chinese patients with primary myelodysplastic syndromes and trisomy 8: a single institution experience[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 358—364.
- [10] 徐媛媛, 于力. 骨髓增生异常综合征分子生物学预后标志研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 285—289.
- (收稿日期: 2017-01-19)