

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.004

染色体 1q21 扩增对硼替佐米或沙利度胺 治疗初治多发性骨髓瘤疗效的影响

曾添美¹,叶 飞¹,张春阳¹,傅卫军¹,李 璐²,周 帆²,侯 健¹

Impact of 1q21 Amplification on Prognosis of Multiple Myeloma Treated with Bortezomib or Thalidomide

ZENG Tianmei¹, YE Fei¹, ZHANG Chunyang¹, FU Weijun¹, LI Lu², ZHOU Fan², HOU Jian¹

1. Department of Hematology, Myeloma & Lymphoma Center, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Center Hospital of Zhabei District

Abstract: Objective To analyze the correlation between the 1q21 amplification and the treatment response in patients with multiple myeloma treated with Bortezomib and/or Thalidomide. **Methods** Fluorescence in situ hybridization (FISH) was used to detect the 1q21 amplification in patients treated with Bortezomib and/or Thalidomide. The clinical characteristics and treatment response were also analyzed. **Results** Results 1q21 amplification was discovered in 29 of 108 patients (26.9%). The patients with 1q21 amplification had a higher median age and lower HB concentration than those without 1q21 amplification (62y vs. 58y, $P=0.029$ and 81.39 g/L vs. 97.58 g/L, $P=0.002$). Other clinical characteristics such as SCr, Ca^{2+} , ALB, β_2 microglobulin, plasma cell proportion seemed to have no correlation with 1q21 amplification. The patients with 1q21 amplification had a higher rate of IgH translocation and 13q deletion (79.3% vs. 48.1%, $P=0.004$ and 58.6% vs. 31.6%, $P=0.011$, respectively). The treatment response was evaluable in 95 patients. The overall response rate (ORR) was 73.7% (70/95). Twelve patients treated with both Bortezomib and Thalidomide were excluded and the remained 83 patients were divided into two groups (Bortezomib-based and Thalidomide-based). Response rate was not significant difference between patients with and without 1q21 amplification in Bortezomib-based group, but patients with 1q21 amplification had a higher response rate than those without 1q21 amplification in Thalidomide-based group (70% vs. 80%, $P=0.789$ and 20% vs. 78.3% $P=0.005$). Multivariate analysis showed 1q21 amplification was an independent prognostic predictor, OR (Odds Ratio) = 0.231 (95% CI: 0.078-0.684, $P=0.008$). **Conclusion** 1q21 amplification was a vital predictor of prognosis as patients with 1q21 amplification had a lower response rate when treated with Thalidomide rather than Bortezomib.

Key words: 1q21 amplification; Multiple myeloma; Bortezomib; Thalidomide

摘 要:目的 探讨 1q21 扩增与接受硼替佐米或沙利度胺治疗的初治骨髓瘤患者疗效的关系。**方法** 应用 FISH 技术对 108 名接受硼替佐米和(或)沙利度胺治疗的初治骨髓瘤患者进行 1q21 扩增的检测,并分析其与患者临床特征及疗效间的关系。**结果** 完成检测的 108 例患者中,有 29 例(26.9%)1q21 扩增阳性。伴有 1q21 扩增的患者与不伴 1q21 扩增的患者中位年龄分别为 62 岁与 58 岁($P=0.029$),血红蛋白均值分别为 81.39 g/L 与 97.58 g/L($P=0.002$),其余临床特征如肌酐、血钙、白蛋白、 β_2 微球蛋白及骨髓浆细胞比例两组间差异均无统计学意义。伴有 1q21 扩增的患者比不伴有 1q21 扩增的患者合并 IgH 易位及 13q 缺失的比例更高(79.3% vs. 48.1%, $P=0.004$ 和 58.6% vs. 31.6%, $P=0.011$)。可评估疗效的 95 例患者中,总有效率为 73.7%(70/95),伴 1q21 扩增患者有效率低于不伴 1q21 扩增患者(50% vs. 80.8%, $P=0.007$)。剔除 12 例硼替佐米与沙利度胺联合治疗的患者,按治疗方案不同将剩余 83 例分为硼替佐米组和沙利度胺组,结果显示硼替佐米组伴有 1q21 扩增患者与不伴有 1q21 扩增患者治疗有效率差异无统计学意义(70% vs. 80%, $P=0.789$),而沙利度胺组伴有 1q21 扩增患者治疗有效率较不伴有 1q21 扩增患者

收稿日期:2013-01-16;修回日期:2013-03-12
作者单位:1. 200003 上海,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;2. 上海闸北区中心医院血液科
作者简介:曾添美(1983-),女,本科,住院医师,主要从事临床血液病学工作

差(20% vs. 78.3%, $P=0.005$)。多因素分析显示纳入因素中仅 1q21 扩增是疗效的独立影响因素,其优势比(OR 值) = 0.231(95% CI: 0.078 ~ 0.684, $P=0.008$)。**结论** 1q21 扩增是影响多发性骨髓瘤预后的重要因素,伴 1q21 扩增的患者接受沙利度

胺治疗疗效较不伴 1q21 扩增患者差,但接受硼替佐米治疗疗效与未扩增者无差异。

关键词:1q21 扩增;多发性骨髓瘤;硼替佐米;沙利度胺
中图分类号:R733.3 文献标识码:A

0 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是血液系统第二位最常见的恶性肿瘤,属于浆细胞恶性克隆增殖性疾病,临床预后呈现高度异质性,生存期从数月 to 15 年以上不等^[1]。导致疾病预后异质性的机制目前尚不完全清楚。近年来,随着荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)技术的发展,细胞遗传学异常在 MM 预后中的意义逐渐受到关注。MM 常见的细胞遗传学异常包括 13q-、17p-、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、1q21 扩增。1 号染色体异常在 MM 患者中很常见,发生率约为 49%^[2]。包括 1q 获得及 1p 缺失。基因表达谱分析显示,与 MM 预后相关的基因中,有 30% 定位于 1 号染色体^[3]。提示 1 号染色体与 MM 预后具有显著相关性。本研究总结了 108 名初治 MM 患者细胞遗传学异常与临床特征及疗效的关系,揭示了 1q21 扩增在新药治疗初发 MM 患者中疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 4 月—2012 年 6 月长征医院血液科及闸北区中心医院血液科收治的 108 名初治 MM 患者,具体临床特征见表 1。

表 1 108 例初治 MM 患者临床特征($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Clinical characteristics of 108 MM patients($\bar{x} \pm s$)

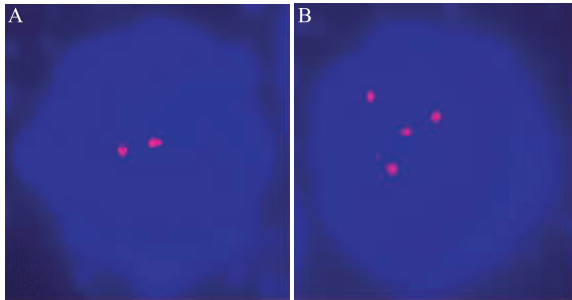
Characteristics	1q21 amplification		P
	(+)	(-)	
No. of patients	29	79	
Median age(year)	62	58	0.029
Gender(Female/Male)	(8/21)	(34/45)	0.597
ISS III (proportion of stage III)	51.70%	67.10%	0.782
Proportion of plasma cell	37.77 ± 30.05	39.49 ± 24.26	0.762
Blood calcium(μmol/L)	2.56 ± 0.44	2.52 ± 0.36	0.639
HB(g/L)	81.39 ± 22.95	97.58 ± 23.82	0.002
Scr(μmol/L)	183.87 ± 208.57	160.50 ± 167.02	0.931
Albumin(g/L)	32.35 ± 7.92	35.44 ± 7.48	0.063
β2MG(mg/L)	4.7	4.84	0.117
[median(range)]	[1.1-53.6]	[1.3-29.2]	
Bone damage(%)	72.40%	78.50%	0.38
Yes	21	62	
No	8	17	

Note: β2MG: β2-microglobulin; HB: hemoglobin; Scr: serum-creatinine concentration; MM: multiple myeloma

1.2 实验材料及方法

1.2.1 FISH 法检测细胞遗传学异常 留取初治

MM 患者治疗前骨髓 20 ml,提取单个核细胞,采用免疫磁珠分选 CD138 阳性细胞。利用离心涂片机将分选细胞涂片,IgH 探针、D13S319 探针、P53 探针及 1q21 探针购自北京金菩嘉公司,t(11;14)探针、t(4;14)探针、t(14;16)探针购自美国 Vysis 公司。杂交后在荧光显微镜下观察计数。1q21 正常表达细胞显示 2 个红色信号,大于 3 个红色信号视为有 1q21 扩增,见图 1。参考值确立采用 10 例非血液系统疾病患者骨髓标本,范围设定为正常骨髓标本所观察到 1q21 扩增细胞数占总细胞数比例的均值 ± 3 个标准差(分界值 = ($\bar{x} \pm 3s$))。



A: MM cell without 1q21 amplification; B: MM cell with 1q21 amplification

图 1 有、无 1q21 扩增的骨髓瘤细胞
Figure 1 MM cell with or without 1q21 amplification

1.2.2 治疗方案及疗效判定 患者确诊后非随机给予以沙利度胺或硼替佐米为主的多药联合化疗,完成 4 个疗程者参照国际骨髓瘤工作组标准^[4]进行疗效评估,PR 及以上疗效定义为有效,PR 以下(包括 MR、SD 及 PD)定义为无效。其中以沙利度胺 + 地塞米松联合化疗为主的治疗组(简称沙利度胺治疗组)共 39 例,可评估疗效的共 33 例。以硼替佐米 + 地塞米松联合为主的治疗组(简称沙利度胺治疗组)共 56 例,可评估疗效的共 50 例。硼替佐米及沙利度胺联用组共 13 例,可评估疗效的共 12 例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,比较均值采用两个独立样本 *t* 检验,率的比较采用卡方检验,多因素分析采用 Logistic 回归。

2 结果

2.1 1q21 扩增与临床特征的相关性

入组的 108 例初治 MM 患者根据 FISH 结果分为 1q21 扩增组及非扩增组。其中扩增组为 29 例,阳性率为 26.9%。两组间性别、ISS III 期比例、初诊时骨髓浆细胞比例、血钙、肌酐、白蛋白浓度、β2 微球蛋白差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而年龄及

血红蛋白浓度差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。同时分析 1q2 扩增与 MM 其他常见细胞遗传学异常如免疫球蛋白重链基因(IgH)易位、17p-以及 13q-间的关系,发现 1q21 扩增组较未扩增组 IgH 易位及 13q-比例更高。两组间 17p-发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 108 名初发 MM 患者细胞遗传学异常
Table 2 Cytogenetic abnormal of 108 MM patients

Items	<i>n</i>	IgH tanslocation (%)	Del(17) (%)	Del(13) (%)
1q21(+)	29	79.3	24.1	58.6
1q21(-)	79	48.1	16.5	31.6
<i>P</i>		0.004	0.362	0.011

Note; Del; deletion

2.2 1q21 扩增与疗效的关系

入组本研究的患者中有 95 例完成 4 疗程化疗,可进行疗效评估。总有效率为 73.7%(70/95)。其中 1q21 扩增组共 22 例,化疗有效率为 50%(11/22),1q21 未扩增组共 73 例,化疗有效率为 80.8%(59/73),两者间差异有统计学意义($P=0.007$)。剔除硼替佐米及沙利度胺联合治疗的 12 例患者,余 83 例进一步分为硼替佐米组及沙利度胺组进行亚组分析,其中硼替佐米组共 50 例,沙利度胺组共 33 例。结果显示硼替佐米组伴有 1q21 扩增的患者有效率为 70%,不伴有 1q21 扩增的患者有效率为 80%,两者间差异无统计学意义($P=0.798$)。而沙利度胺治疗组伴有 1q21 扩增的患者有效率仅 20%,不伴有 1q21 扩增的患者为 78%,两者间差异有统计学意义($P=0.005$)。在硼替佐米组及沙利度胺组内,无论患者有无 1q21 扩增,大于 VGPR(very good partial response)疗效的患者比例差异均无统计学意义(分别为 30% vs. 35%, $P=1.000$ 和 vs. 26%, $P=0.145$),见表 3。

2.3 疗效的多因素分析

对 95 例患者进行多因素分析,纳入因素包括年龄、血红蛋白、白蛋白、 β_2 微球蛋白以及经 FISH 检测的细胞遗传学指标,包括 IgH 易位,17p-、13q-及 1q21 扩增。结果显示仅 1q21 扩增是疗效的不良影

响因素,其优势比(OR 值) = 0.231(95%CI: 0.078 ~ 0.684, $P=0.008$)。

3 讨论

1994 年,小石城的研究者在对 200 名 MM 患者骨髓进行染色体核型检测时,即发现有高达 48% 的患者存在 1 号染色体异常^[5]。其中以 1q21 扩增最为常见,国外有报道在 MM 患者中的发生率为 28%^[6]。国内报道为 49%^[7]。本研究报道的初发 MM 患者 1q21 扩增发生率为 26.9%,与国外报道相近,但比国内报道低。

在临床特征方面,本研究显示,伴有 1q21 扩增的患者较不伴有 1q21 扩增的患者平均血红蛋白浓度低且中位发病年龄大。国内学者一篇纳入 72 例 MM 患者的报道显示伴有 1q21 扩增患者较不伴有 1q21 扩增患者骨髓浆细胞标记指数更高,而血红蛋白浓度更低($P<0.05$)^[8]。我们的研究扩大了样本量,血红蛋白浓度组间差异与该研究一致,但我们未进行浆细胞标记指数的统计。此外我们的研究还显示出发病年龄的组间差异。中国人群中与 1q21 扩增显著相关的临床特征还有待于更多的研究进行探讨。

本研究对细胞遗传学异常之间的相关性进行了探讨,结果显示 1q21 扩增的患者伴随 IgH 易位及 13q-比例更高。国内尚未有类似报道。法国骨髓瘤工作组(IFM)在 2007 年开展的 IFM99 临床试验曾首次提出 13q-与 t(4;14)有显著相关性,并认为 13q-对预后的不良影响是由于伴随的 t(4;14)所带来的^[9]。该研究未提示 1q21 扩增与 MM 常见的其他细胞遗传学有相关性,与我们的研究不同。基于研究人群的差异,我们的研究也许更能提示中国 MM 患者的细胞遗传学特点。

本研究提示 1q21 扩增与疗效显著相关,伴有 1q21 扩增的患者总有效率低,即使接受沙利度胺为主的联合化疗方案,有效率仍低于不伴有 1q21 扩增的患者。多因素分析提示 1q21 扩增是疗效的独立不良预后因素。这与 2011 年英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)骨髓瘤 IX 期临床

表 3 83 例患者有效率评估的亚组分析
Table 3 Reponse rate of 83 MM patients

Groups	1q21(+)		1q21(-)		<i>P</i>	1q21(+)		1q21(-)		<i>P</i>
	<i>n</i>	ORR	<i>n</i>	ORR		<i>n</i>	≥VGPR rate	<i>n</i>	≥VGPR rate	
Bortezomib	10	70.0%	40	80.0%	0.798	10	30.0%	40	35.0%	1.000
Thalidomide	10	20.0%	23	78.3%	0.005	10	0.0%	23	26.1%	0.145
Total	20	45.0%	63	79.0%		20	15.0%	63	31.7%	

Note; ORR; overall response rate; VGPR; very good partial response

试验的结论相符。该研究对来自 120 多个临床中心的 1 069 例患者进行细胞遗传学改变与预后相关分析中发现,1q21 与 17p-、t(4;14)、t(14;16) 及 t(14;20) 是 MM 的不良因素^[10]。研究中将 1q21 扩增、17p- 及 IgH 易位作为三项危险因素分组,结果显示:没有危险因素(低危组)、有任一危险因素(中危组)及有多个危险因素(高危组)患者的中位 OS 分别为 60.6 月、41.9 月及 9.1 月。我们的研究并未显示 IgH 易位及 17p- 是独立预后因子。此外,还有其他单中心也报道过 1q21 扩增是 MM 患者重要的预后因子^[11-12]。本研究由于随访期短,仅进行了疗效评估,未进行生存分析,1q21 对生存期的影响尚需进一步延长随访时间以评估。

我们的亚组分析提示患者接受沙利度胺为主的方案时,1q21 扩增仍然对疗效有显著影响,而接受硼替佐米为主的方案时,1q21 扩增对疗效不再有影响。虽然早有报道硼替佐米可以克服 13q-、t(4;14)、t(14;16) 以及 17p- 对预后的不良影响^[13-14],但尚没有研究明确硼替佐米与 1q21 扩增患者预后的关系。而我们的研究提示硼替佐米能够克服 1q21 扩增对疗效的影响,这对于探索 MM 患者分层治疗及预后改善有重要意义。但亚组分析由于研究样本数减少,结果还需在大样本前瞻性的随机对照试验中进一步证实。

日本学者利用比较基因组杂交技术发现,1q 获得最常见发生在 1q12~q22 的区域^[15],目前在这段区域已鉴定出十余个基因存在异常表达,分别与淋巴瘤、髓细胞白血病、毛细胞白血病等多种血液系统肿瘤有关。与 MM 相关的主要有 CKS1B(Cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1B) 及 PDZK1(PDZ domain containing 1)。前者编码一种细胞周期调节蛋白,与 MM 细胞恶性增殖相关^[16]。后者编码的蛋白与肿瘤细胞耐药相关^[15]。我们的研究显示的疗效差异是否通过该类分子机制尚有待于进一步的机制探讨。

参考文献:

[1] Hou J, Li JY, Qiu LG. Multiple Myeloma Principal and Practice [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2011;35. [侯健, 李建勇, 邱录贵. 多发性骨髓瘤理论与实践 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2011;35.]

[2] Sawyer JR, Tricot G, Mattox S, *et al.* Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: evidence for a mechanism involving decondensation of pericentromeric heterochro-

matin [J]. Blood, 1998, 91(5):1732-41.

[3] Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 [J]. Blood, 2007, 109(6):2276-84.

[4] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, *et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials; report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 [J]. Blood, 2011, 117(18):4691-5.

[5] Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, *et al.* Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1995, 82(1):41-9.

[6] Chang H, Ning Y, Qi X, *et al.* Chromosome 1p21 deletion is a novel prognostic marker in patients with multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2007, 139(1):51-4.

[7] Lai YY, Huang XJ, Cai Z, *et al.* Prognostic power of abnormal cytogenetics for multiple myeloma: a multicenter study in China [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(15):2663-70.

[8] Hu Y, Chen L, Sun CY, *et al.* Clinical significance of chromosomal abnormalities detected by interphase fluorescence in situ hybridization in newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(19):2981-5.

[9] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, *et al.* Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome [J]. Blood, 2007, 109(8):3489-95.

[10] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, *et al.* A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. Leukemia, 2012, 26(2):349-55.

[11] Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, *et al.* Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma [J]. Leukemia, 2006, 20(11): 2034-40.

[12] Grzasko N, Hus M, Pluta A, *et al.* Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients [J]. Hematol Oncol, 2012, 31(1):41-8.

[13] Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, *et al.* Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials [J]. Leukemia, 2007, 21(1):151-7.

[14] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(9):906-17.

[15] Inoue J, Otsuki T, Hirasawa A, *et al.* Overexpression of PDZK1 within the 1q12-q22 amplicon is likely to be associated with drug-resistance phenotype in multiple myeloma [J]. Am J Pathol, 2004, 165(1):71-81.

[16] Ganoh D, Bornstein G, Ko TK, *et al.* The cell-cycle regulatory protein Cks1 is required for SCF(Skp2)-mediated ubiquitinylation of p27 [J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(3):321-4.

[编辑:刘红武;校对:黄国玲]