

# 慢性淋巴细胞白血病中复杂核型的研究进展

张杏虹 廉静轩 王健红 陈文杰 何 慧 梁 蓉

**摘要** 慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一种西方世界常见的、高度异质性的成熟 B 细胞肿瘤, 其临床表现从无症状到高度侵袭性不等。在血液系统恶性肿瘤中, 染色体异常预示着不良的预后, 在 CLL 中, 复杂核型 (complex karyotype, CK) 与不良预后密切相关。值得注意的是, TP53 基因突变或 17p 缺失通常与复杂核型协同发生, 进一步使预后恶化, 导致这类患者的治疗选择受限。本综述将聚焦于 CLL 复杂核型的分子基础及预后价值的研究进展。

**关键词** 慢性淋巴细胞白血病 复杂核型 发病机制

**中图分类号** R733

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.004

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一种以 CD5<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> 成熟 B 细胞在外周血、骨髓及次级淋巴器官进行性积聚为特征的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病, 尽管亚洲人群中发生率偏低, 但人口老龄化的进程和血液检测使用的增加, CLL 发生率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。分子生物学的发展及新型免疫靶向药物的出现, CLL 患者获得长期生存, 并为实现功能性治愈提供了可能<sup>[2]</sup>。靶向治疗的长期应用也带来了经济负担、不良反应及耐药性等挑战<sup>[3]</sup>。此外, 如 Richter 转化等积极的 CLL 病理形式, 依然是患者面临的重大临床难题<sup>[4]</sup>。

染色体异常在 CLL 的发生和发展中扮演着重要角色。自 20 世纪 70 年代起, 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 已广泛应用于 CLL 的细胞遗传学研究, 其中, del(11q) 和 del(17p) 被发现与预后不良密切相关。除上述单一染色体异常外, 近年来研究发现, 染色体异常的累积, 即复杂核型 (complex karyotype, CK), 对 CLL 的预后具有更显著的负面影响。携带复杂核型的患者常表现出侵袭性疾病特征, 包括疾病快速进展、对传统治疗反应不佳以及生存期显著缩短<sup>[5]</sup>。本综述旨在系统梳理 CLL 中 CK 的分子遗传学背景、预后分层及其在靶向治疗时代的管理挑战, 以期对 CLL 的精准诊疗提供更全面的视角和指导。

## 一、CLL 中的染色体异常和复杂核型

自 20 世纪末首次通过染色体显带分析 (chromo-

some-banding analysis, CBA) 揭示 CLL 中存在染色体异常以来, 对这些异常及其预后意义的研究已取得了显著进展。目前研究表明, 约 80% 的 CLL 患者携带至少一种特征性染色体异常, 主要包括以下 4 种类型: 13q 缺失、11q 缺失、17p 缺失或 +12<sup>[6]</sup>。多项研究相继证实, 17p 缺失和 11q 缺失与不良预后显著相关, 具体表现为总生存期 (overall survival, OS) 显著缩短、治疗失败时间 (time to treatment failure, TTF) 加速等临床特征<sup>[7]</sup>。

近年来, 随着细胞刺激技术 (如 CD40 配体或 CpG 寡脱氧核苷酸和白细胞介素 2 的应用)、染色体微阵列分析 (chromosome microarray analysis, CMA)、高分辨率 CBA 以及全基因组分析等先进技术的发展, 更多以往难以检测的染色体畸变也被识别出来。这些新发现的异常包括但不限于 6p 缺失 (约占 5%)、2p 获得 (5%~16%)、8q 获得 (<5%)、14q 缺失 (<5%)、t(14;19)(q32;q13) (<5%) 和 t(8;14)(q24;q32) (<5%), 这些异常同样与较差的预后, 即较短的 OS 和 TTFT 相关<sup>[8]</sup>。相对而言, 19 三体 (占 <5%) 显著延长了无治疗时间 (treatment-free survival, TFS) 和 OS<sup>[8]</sup>。而对于 15q 缺失和 18 三体 (均占 <5%) 的预后影响尚不明确, 其临床意义有待于进一步阐明<sup>[8]</sup>。

CK, 即在一个细胞中存在 3 个或更多相互独立的染色体异常, 与 CLL 的预后密切相关。根据异常染色体的数量, CK 可进一步分级为低 CK (3 个无关异常)、中度 CK (4 个无关异常) 和高 CK (≥5 个无关异常)<sup>[9, 10]</sup>。研究表明, 低 CK 和中 CK 仅在与 TP53 基因异常共存时才表现出明显的临床相关性和预后意义。相反, 高 CK 则是一个不依赖于 TP53 异常的、

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2023-JC-YB-651)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院血液内科

通信作者: 梁蓉, 电子信箱: rongliang6810@163.com

独立的、强有力的高危预后因素<sup>[9, 11]</sup>。在高 CK 患者中, TP53 异常的发生率超过 80%<sup>[12]</sup>。有研究表明, 高 CK 相关的基因组灾难可导致癌基因(如 MYC、Bcl-2)的异常激活和抑癌基因(如 ATM、NOTCH1)的功能丧失, 使得 CK(特别是高 CK 或 CK2 型)成为评估 CLL 克隆进化程度和耐药风险的生物学标志物<sup>[13, 14]</sup>。此外, 根据染色体异常的类型, CK 也可细分为 CK1 型(包含平衡易位、缺失、单体或三体等)和 CK2 型(包含主要结构性重排, 如不平衡易位、染色体添加、插入、重复、环状染色体、双着丝粒染色体和标记染色体)<sup>[14]</sup>。基因组学研究表明, CK2 型与 DNA 修复通路缺陷显著相关, 这可能导致化疗耐药和克隆进化加速, 为开发靶向基因组稳定性的治疗策略提供了理论基础<sup>[14]</sup>。

## 二、CK 与 CLL 的预后及治疗反应

1. CK 作为独立预后因子: 在 20 世纪初, 就有研究已明确指出染色体核型对 CLL 患者预后的重要影响。但由于 CLL 细胞本身的低增殖性和低反应性限制了染色体异常的检测效率, 随着 Mayr 等<sup>[15]</sup>利用 CD40 配体或 CpG 寡脱氧核苷酸与白细胞介素 2 联合刺激的新方法, 显著提高了染色体分析的成功率, 并进一步证实了 CK 对患者无治疗生存期和总生存期均有显著的负面影响( $P < 0.001$ )。多项大型国际研究指出, 携带 CK 患者的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)和 OS 显著缩短, 其次, 这种预后价值在校正了 TP53 突变、IGHV 未突变等已知预后因素后, 仍然保持独立性, 凸显了 CK 作为独立预后标志物的地位<sup>[9, 16, 17]</sup>。

2. 化疗时代的挑战: CK 与 TP53 缺失/突变存在显著相关性(共现率达 67%), 并且这种组合在无 17p 缺失的初治 CLL 患者中具有强烈的协同不良预后效应<sup>[16]</sup>。在一项 536 例无 17p 缺失、接受一线化学免疫疗法(chemoimmunotherapy, CIT)的 CLL 前瞻性队列中, 高 CK 患者的中位 PFS 显著缩短至 < 54 个月, 而正常核型组 > 100 个月( $P = 0.003$ )。分层分析显示, CK 的负面效应在 IGHV 突变亚组尤为突出, 在校正 TP53 突变、11q 缺失等变量后, CK 仍使 PFS 风险增加约 2.3 倍( $P = 0.01$ )。因此, CK 作为一线 CIT 时代下 CLL 风险分层的额外生物学标志物, 为 IGHV 未突变患者提供了更精准的预后信息<sup>[16]</sup>。此外, CK 与晚期疾病、IGHV 未突变、TP53 破坏、ATM 突变等不良特征之间高度相关<sup>[18]</sup>。这表明在化疗免疫治疗模式下, CK 的存在预示着疾病的侵

袭性, 对常规治疗的敏感度较低, 是亟需关注的高风险因素。

3. 靶向治疗时代的新机遇: 随着 CLL 治疗策略的革新, 特别是靶向药物如 B 细胞信号激酶抑制剂(如伊布替尼)和 Bcl-2 抑制剂(如维奈克拉)的出现, CK 的预后价值也进入了新的评估阶段。在靶向治疗时代, CK 是否仍然是强有力的预后因子, 以及其预测价值是否会受到不同靶向药物的影响逐渐成为研究的焦点。Thompson 等<sup>[19]</sup>研究显示, 复发/难治性 CLL(refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia, R/R CLL)患者在接受伊布替尼治疗后, 携带 CK 的患者预后较差, 中位生存期仅为 25 个月。多变量分析进一步证实, CK 与较短的 OS 显著相关。相较于伊布替尼, 第 2 代 BTK 抑制剂在 CK 患者中展现出更为一致的良好疗效。对阿卡替尼单药组及阿卡替尼联合奥妥珠单抗组共 313 例 CK 患者进行的汇总分析显示, 无论是否联合奥妥珠单抗, 均未观察到 CK 对 PFS 的显著负面影响, 且 4 年 PFS 率分别达到 90% 和 79%<sup>[20, 21]</sup>。在 SEQUOIA 研究的亚组分析中, 泽布替尼一线治疗初治患者的疗效也证实了这一点<sup>[22]</sup>。然而, 在基于维奈克拉的联合治疗中, CK 的预后影响出现了一些争议。GAIA/CLL13 研究的亚分析显示, 在年轻患者的维奈克拉联合治疗组中, 仅高 CK 组与更快的复发相关<sup>[23]</sup>。这项研究结果支持将高度复杂核型和易位视为维奈克拉联合治疗的不良预后因素, 并强调了核型分析在识别高风险患者、改善预后中的重要作用<sup>[23]</sup>。相反, CLL14 研究(固定疗程维奈克拉-奥妥珠单抗治疗老年和不适合化疗的初治患者)显示, 治疗结果不受 CK 的显著影响, 两组均未达到中位 PFS<sup>[24]</sup>。CAPTIVATE 研究(伊布替尼和维奈克拉联合治疗)也观察到, CK 患者的 PFS 率与非 CK 患者相似, 3 年 PFS 率均接近 70%<sup>[25]</sup>。这些结果提示, 维奈克拉联合疗法, 可能在一定程度上减弱 CK 的预后负面影响, 但具体机制仍需进一步阐明。在另一项针对利妥昔单抗联合 Idelalisib(磷脂酰肌醇-3-激酶  $\delta$  的选择性抑制剂)或安慰剂治疗复发性 CLL 患者的 3 期研究中, Kreuzer 等<sup>[26]</sup>研究发现, 在接受 Idelalisib 治疗组的患者中, CK 并未显示出对 PFS 或 OS 的明确不良预后影响。这些结果提示, CK 的预后价值可能因不同的靶向药物或联合治疗方案而异, 需要更深入的研究来阐明其不同治疗模式下的作用机制。尽管尚未有专门评估新型药物对 CK 患者疗效的特定试验, 但现有前瞻性临床研究

的亚分析数据表明,靶向治疗在改善 OS 和 PFS 方面,相比于化疗免疫治疗,可能为 CK 患者带来更显著的生存优势。

### 三、Richter 综合征转化的独立预测因子

Richter 综合征又称 Richter 转化 (Richter transformation, RT) 是 CLL 向侵袭性淋巴瘤 (主要为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,占 2% ~ 8%) 的转化过程<sup>[27]</sup>。已有研究确立了 TP53 破坏、CDKN2A 畸变、NOTCH1 突变以及 B 细胞受体刻板印象#8 等为转化的危险因素<sup>[28]</sup>。近年来研究将 CK 确定为预测 RT 转化的最强独立危险因素之一,并揭示了其与 RT 转化之间存在强烈且量化的关联。具体而言,高 CK 或 CK2 型 (指具有 2 个或以上染色体异常) 可使 CLL 向 RT 转化的风险显著升高 6 ~ 7 倍。值得注意的是,CK 常与 TP53 缺失/突变、11q 缺失及未突变 IGHV 共存,这些标志物共同构成 RT 转化的最高风险层级。基于此,研究者整合 CK 亚型、TP53 状态、IGHV 突变状态、11q 缺失以及 Binet 分期,开发了 Richter - Risk 评分系统 (C 指数为 0.81),为临床风险分层提供了量化工具<sup>[14]</sup>。Miller 等<sup>[29]</sup> 在 2024 年的一项多中心回顾性研究中,纳入了 64 例未接受 CIT 治疗的 RT 患者。研究发现,CLL 诊断时 54.7% 的患者携带 CK,41.0% 携带高 CK。其次,74.3% 的患者在 RT 时 CLL 组织中出现核型演变。该研究支持在治疗时继续使用 CK 作为 RT 患者生存的预后标志物。

### 四、展 望

CLL 的异质性决定了其预后分层的重要性。CK 已成为预测 CLL 患者不良预后的关键指标,其临床价值在近几年已被广泛认可,包括美国国家综合癌症网络 (NCCN) 和德国慢性淋巴细胞白血病研究组 (GCLLSG) 在内的多家权威指南,均明确推荐在开始治疗前对 CLL 患者进行 CBA 的评估。然而,对于 CK 阳性患者,其特有的低反应率、较短的无进展生存期和耐药性,使得这一类高危人群的管理和治疗策略,依然是临床上的挑战。CK 患者在接受传统化疗免疫治疗时,通常面临较低的疗效和较差的预后。随着 BTK 抑制剂的广泛应用,针对 CK 患者的治疗策略得到了极大的拓展。多种创新性治疗方案应运而生,包括连续性 BTK 抑制剂单药治疗、限时维奈克拉联合奥妥珠单抗,以及包含 BTK 抑制剂、Bcl - 2 抑制剂和 CD20 单抗 (如奥妥珠单抗) 的三药限时联合方案<sup>[30, 31]</sup>。目前,多种前沿疗法正在临床试验中接受评估,例如将 BTK 抑制剂与 Bcl - 2 抑制剂联用,并引

入双特异性抗体 (如 Mosunetuzumab) 以增强抗肿瘤效应,或者探索新型蛋白降解剂 (如 NX - 2127) 的潜在疗效。尽管新药和新方案的出现为 CK 患者带来了新的希望,然而针对这一类高危人群的最佳管理策略仍需进一步明确。综上所述,仍需开展更多前瞻性临床研究,以系统性地评估不同治疗方案的疗效、安全性及其对 CK 患者预后的长期影响。通过这些研究,我们期望能制定出官方的、基于证据的管理指南,从而为 CK 患者提供更精准、更有效的治疗,最终改善其生存结局。

**利益冲突声明:** 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- 1 Ou Y, Long Y, Ji L, *et al.* Trends in disease burden of chronic lymphocytic leukemia at the global, regional, and national levels from 1990 to 2019, and projections until 2030: a population - based epidemiologic study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 840616
- 2 Jain N, Wierda WG, O'brien S. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Lancet*, 2024, 404(10453): 694 - 706
- 3 Bennett R, Anderson MA, Seymour JF. Unresolved questions in selection of therapies for treatment - naïve chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 72
- 4 Barrett A, Appleby N, Dreau H, *et al.* Richter's transformation: transforming the clinical landscape [J]. *Blood Rev*, 2024, 64: 101163
- 5 Wierda WG, Brown J, Abramson JS, *et al.* Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(3): 175 - 204
- 6 Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(3): 450 - 480
- 7 Goergen E, Al - Sawaf O. The prognostic significance of genomic complexity in patients with CLL [J]. *Leuk Lymphoma*, 2024, 65(7): 873 - 881
- 8 Nguyen - Khac F, Balogh Z, Chauzeix J, *et al.* Cytogenetics in the management of chronic lymphocytic leukemia: guidelines from the groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) [J]. *Curr Res Transl Med*, 2023, 71(4): 103410
- 9 Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, *et al.* Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact [J]. *Blood*, 2019, 133(11): 1205 - 1216
- 10 Liehr T. International system for human cytogenetic or cytogenomic nomenclature (ISCN): some thoughts [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(5): 223 - 224
- 11 Jondreville L, Krzisch D, Chapiro E, *et al.* The complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia: prognostic value and diagnostic recommendations [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11): 1361 - 1367
- 12 Shah MV, Arber DA, Hiwase DK. TP53 - mutated myeloid neo-

- plasms: 2024 update on diagnosis, risk – stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(Suppl 4): 88 – 115
- 13 Sobczyńska – Konefał A, Jasek M, Karabon L, *et al.* Insights into genetic aberrations and signalling pathway interactions in chronic lymphocytic leukemia: from pathogenesis to treatment strategies [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 162
  - 14 Visentin A, Bonaldi L, Rigolin GM, *et al.* The complex karyotype landscape in chronic lymphocytic leukemia allows the refinement of the risk of Richter syndrome transformation [J]. *Haematologica*, 2022, 107(4): 868 – 876
  - 15 Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, *et al.* Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(2): 742 – 751
  - 16 Nguyen – Khac F, Baron M, Guièze R, *et al.* Prognostic impact of genetic abnormalities in 536 first – line chronic lymphocytic leukaemia patients without 17p deletion treated with chemoimmunotherapy in two prospective trials: focus on IGHV – mutated subgroups (a FILO study) [J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(2): 495 – 502
  - 17 Kittai AS, Miller C, Goldstein D, *et al.* The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib [J]. *Blood*, 2021, 138(23): 2372 – 2382
  - 18 Serafin A, Ruocco V, Cellini A, *et al.* Management strategies for patients with chronic lymphocytic leukaemia harbouring complex karyotype [J]. *Br J Haematol*, 2025, 206(3): 832 – 841
  - 19 Thompson PA, O'brien SM, Wierda WG, *et al.* Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib – based regimens [J]. *Cancer*, 2015, 121(20): 3612 – 3621
  - 20 Davids M, Sharman J, Ghia P, *et al.* Long – term efficacy of acalabrutinib – based regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia and higher – risk genomic features: pooled analysis of clinical trial data [J]. *HemaSphere*, 2022, 6(S3): 565 – 566
  - 21 Davids MS, Sharman JP, Ghia P, *et al.* Acalabrutinib – based regimens in frontline or relapsed/refractory higher – risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(13): 3345 – 3359
  - 22 Ramakrishnan V, Xu L, Paik JC, *et al.* Broad superiority of zanubrutinib (Zanu) over bendamustine + rituximab (BR) across multiple high – risk factors: biomarker subgroup analysis in the phase 3 SEQUOIA study in patients with treatment – naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) without del(17p) [J]. *Blood*, 2023, 142(S1): 1902
  - 23 Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, *et al.* High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations [J]. *Blood*, 2023, 142(5): 446 – 459
  - 24 Al – Sawaf O, Zhang C, Jin HY, *et al.* Transcriptomic profiles and 5 – year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2147
  - 25 Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, *et al.* Outcomes in patients with High – Risk features after Fixed – Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE study in First – Line chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(14): 2593 – 2601
  - 26 Kreuzer KA, Furman RR, Stilgenbauer S, *et al.* The impact of complex karyotype on the overall survival of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia treated with idelalisib plus rituximab [J]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 296 – 300
  - 27 Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720 – 1748
  - 28 Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome [J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2761 – 2772
  - 29 Miller CR, Huang Y, Allan JN, *et al.* Prognostic implication of karyotypic evaluation in patients with richter transformation in the modern Era [J]. *Am J Hematol*, 2025, doi: 10. 1002/ajh. 27760
  - 30 Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, *et al.* ESMO clinical practice guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(9): 762 – 768
  - 31 Mato AR, Woyach JA, Brown JR, *et al.* Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(1): 33 – 44

(收稿日期: 2025 – 07 – 29)

(修回日期: 2025 – 07 – 31)

(上接第 14 页)

- 47 Liu J, Liu K, Cao F, *et al.* MRI – based radiomic nomogram for predicting disease – free survival in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2024, doi: 10. 1007/s00261 – 024 – 04710 – 0
- 48 Tibermacine H, Rouanet P, Sbarra M, *et al.* Radiomics modelling in rectal cancer to predict disease – free survival: evaluation of different approaches [J]. *Br J Surg*, 2021, 108(10): 1243 – 1250
- 49 Wang FQ, Tan BF, Poh SS, *et al.* Predicting outcomes for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation with CT – based radiomics [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6167
- 50 Lu HD, Yuan Y, Liu ML, *et al.* Predicting pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with locally advanced rectal cancer using merged model integrating MRI – based radiomics and deep learning data [J]. *BMC Med Imaging*, 2024, 24(1): 289
- 51 Losurdo P, Gandin I, Belgrano M, *et al.* microRNAs combined to radiomic features as a predictor of complete clinical response after neoadjuvant radio – chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a preliminary study [J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(5): 3676 – 3683
- 52 Body A, Prenen H, Lam M, *et al.* Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: recent advances and ongoing challenges [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2021, 20(1): 29 – 41

(收稿日期: 2025 – 03 – 04)

(修回日期: 2025 – 04 – 03)