

地西他滨治疗骨髓增生异常综合征及相关肿瘤的疗效预测因素研究

赵佑山 郭娟 许峰 吴东 吴凌云 宋陆茜 肖超 李晓 常春康

【摘要】 目的 探索预测骨髓增生异常综合征(MDS)及相关肿瘤地西他滨治疗反应的临床及分子学指标。方法 回顾性分析109例接受地西他滨治疗的MDS及相关肿瘤患者临床资料,采用二代测序检测MDS常见突变基因的突变情况,分析患者临床特征及基因突变与地西他滨临床反应的关系。结果 地西他滨中位疗程数为4(2~11)个,共74例(67.9%)患者获得治疗反应,其中30例(27.5%)获得完全缓解(CR);35例(32.1%)患者无反应。单因素分析结果显示,国际预后积分系统(IPSS)中危2+高危、复杂核型、单体核型、7号染色体异常及1个疗程后PLT倍增的患者可获得更高的CR率。66.7%(14/21)的复杂核型患者、58.8%(10/17)的单体核型患者及66.7%(10/15)的TP53基因突变患者获得CR;TP53基因突变常合并复杂核型及单体核型;多因素分析显示TP53突变、1个疗程后PLT倍增及复杂核型是预测地西他滨治疗获得CR的独立预后因素,其中TP53突变是最强的预测因子($OR=4.39, 95\%CI\ 1.20\sim 16.06, P=0.026$)。结论 TP53基因突变、1个疗程后PLT倍增及复杂核型可预测地西他滨完全缓解。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 突变; 治疗结果

基金项目:国家自然科学基金(81400090、81570108)

Predict response to decitabine in patients with myelodysplastic syndrome and related neoplasms

Zhao Youshan, Guo Juan, Xu Feng, Wu Dong, Wu Lingyun, Song Luxi, Xiao Chao, Li Xiao, Chang Chunkang. Department of Hematology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Chang Chunkang, Email: changchunkang@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify clinical and molecular signatures for predicting response to decitabine (DAC) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and related neoplasms. **Methods** The clinical characteristics of 109 patients with MDS and related neoplasms who were treated with DAC were analyzed retrospectively and the next target sequencing was performed to define recurrently mutated genes in these disease samples, to examine the association of the clinical and molecular signatures with response to DAC treatment. **Results** Of 109 MDS and related neoplasms patients, there were 70 males and 39 females, the median age was 61 years old (ranges: 17–85 years old). According to the international prognostic scoring system (IPSS), 46 cases were included in the relatively low risk group (low risk and intermediate-1 risk), 63 in the relative high risk group (intermediate-2 and high risk). There were 21 cases with complex karyotype, 17 chromosome 7 abnormality and 17 monosomal karyotype. The median courses of DAC treatment was 4(2–11). A total of 74 patients achieved response(67.9%) and 30(27.5%) achieved complete response(CR). Univariate analysis found that CR was higher in patients with high risk of IPSS, complex karyotypes, monosomal karyotypes, chromosome 7 abnormality, and platelet doubling after one cycle of DAC treatment. Patients with TP53 gene mutation were more likely to receive CR, 10 of 15 patients with TP53 mutations achieved CR. (66.7%), which was significantly higher than that of the patients without TP53 gene mutation (21.3%) ($P=0.001$). Multivariate analysis showed that TP53 gene mutation, platelet doubling after one cycle of DAC treatment and the complex karyotype were independent prognostic factors for CR. Of them, TP53 gene mutation is the strongest predictor ($OR=4.39, 95\%CI, 1.20\sim 16.06, P=0.026$). **Conclusion** TP53 mutation, platelet doubling after one cycle of DAC treatment and complex karyotypes could predict CR to DAC.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; Decitabine; Mutation; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400090, 81570108)

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性、克隆性造血干/祖细胞恶性疾病,目前尚缺乏有效的治疗方法。去甲基化药物地西他滨于2006年被美国FDA批准用于治疗MDS,可使30%~70%的患者获得临床反应,使13%~39%的患者获得完全缓解(CR)^[1-3]。目前已知地西他滨疗效与疗程数有关且高危患者总反应高于低中危患者;除此之外,国外有临床研究显示对于7号染色体异常、复杂核型、TET2基因突变的MDS患者,地西他滨能取得更好的疗效^[2,4-7]。目前,尚未见从临床特征、细胞遗传学、分子生物学方面综合考虑以全面预测地西他滨疗效的报道。本研究中,我们纳入我院接受地西他滨治疗的109例MDS及相关肿瘤患者,从临床及分子层面探讨预测地西他滨疗效的因素,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2009年9月至2014年12月在我院接受地西他滨治疗的109例患者,其中MDS 85例,MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)8例,低原始细胞白血病16例(即MDS FAB分型的RAEBt,骨髓原始细胞20%~30%)。MDS的诊断采用维也纳最低诊断标准,分型及预后积分分别采用WHO 2008标准^[8]、MDS诊断与治疗中国专家共识(2014年版)^[9]及国际预后积分系统(IPSS)^[10]。本研究获我院伦理委员会批准,骨髓标本的取得均经患者知情同意并签署知情同意书。

2. DNA样本处理:所有患者在治疗前均取骨髓液2~3 ml,肝素钠抗凝,Ficoll液分离骨髓单个核细胞,按DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司产品)操作说明书提取DNA,-80℃冻存。

3. 二代测序:根据我中心前期MDS全基因组测序结果及相关文献报道,我们选择了具有重复性的30个候选基因进行二代靶向测序,包括DNMT3A、ASXL1、U2AF2、TP53、TET2、IDH1/2、RUNX1、SF3B1等,所设计测序引物覆盖候选基因的所有外显子区域。采用美国Illumina公司Miseq台式测序仪,由上海天昊生物科技有限公司完成测序。

4. 地西他滨治疗方案及疗效评价:所有患者治疗方案为地西他滨20 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d,4周为1个疗程。每个疗程前评估上一个疗程疗效,以最佳疗效

作为疗效的最终判断。治疗反应按照2006年国际工作组修订的反应标准(IWG 2006)^[11]进行评价。CR、部分缓解(PR)、细胞遗传学完全缓解(mCR)及血液学改善(HI)被认定为有治疗反应,其他被认定为无反应。

5. 随访:随访截止日期为2015年12月30日,中位随访时间为37(2~101)个月。通过电话或信件回访。

6. 统计学处理:所有数据使用SPSS 17.0统计软件进行分析。各组率的比较采用卡方检验,单因素分析中 $P<0.05$ 的因子纳入多因素分析。多因素预测模型采用Logistic回归分析, $P<0.05$ 具有统计学意义。

结 果

一、患者一般临床特征

109例接受地西他滨治疗的患者,男70例,女39例,中位年龄为61(17~85)岁。85例MDS患者中,难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)4例,难治性贫血伴有环状铁粒幼红细胞(RARS)5例,难治性血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)23例,难治性贫血伴有原始细胞过多1型(RAEB-1)31例,RAEB-2 22例。根据IPSS分组,相对低危组(低危+中危1)46例,相对高危组(中危2+高危)63例。染色体核型:预后良好59例,预后中等21例,预后差29例;其中复杂核型21例,7号染色体异常17例,单体核型17例。

二、地西他滨疗效

地西他滨中位治疗4(2~11)个疗程,共74例(67.9%)患者获得治疗反应,其中CR 30例(27.5%),mCR+HI 40例,PR 4例;35例(32.1%)无反应,其中3例疾病进展。

三、预后因素分析

1. 临床特征对地西他滨疗效的影响:对WHO分型、IPSS分组、复杂核型与否、单体核型与否、7号染色体异常与否、1个疗程后PLT是否倍增等因素对地西他滨疗效的影响进行单因素分析,结果发现复杂核型患者可能获得更好治疗反应($\chi^2=3.79, P=0.052$);IPSS中危2+高危、复杂核型、单体核型、7号染色体异常及1个疗程后PLT倍增的患者可获得更高的CR率(表1);其中,21例复杂核型患者中14例

表1 109例接受地西他滨的患者临床特征与地西他滨疗效的单因素分析

因素	例数	总体治疗反应		完全缓解	
		例数(%)	P值	例数(%)	P值
WHO分型			0.497		0.587
MDS	85	67(78.8)		22(25.9)	
MDS/MPN	8	5(62.5)		2(25.0)	
AML ^a	16	12(75.0)		6(37.5)	
IPSS分组			0.180		0.014
低危+中危1	46	28(60.9)		7(15.2)	
中危2+高危	63	46(73.0)		23(36.5)	
复杂核型			0.052		<0.001
是	21	18(85.7)		14(66.7)	
否	88	56(63.6)		16(18.2)	
单体核型			0.164		0.004
是	17	14(82.4)		10(58.8)	
否	92	60(65.2)		20(21.7)	
7号染色体异常			0.409		0.015
是	17	13(76.5)		9(52.9)	
否	92	61(66.3)		21(22.8)	
1个疗程后PLT是否倍增			0.095		0.006
是	30	24(80.0)		14(46.7)	
否	79	50(63.3)		16(20.3)	

注:MDS:骨髓增生异常综合征;MPN:骨髓增殖性肿瘤;AML:急性髓系白血病;IPSS:国际预后积分系统。^a为低原始细胞白血病,原始细胞20%~30%

获得CR(66.7%),17例单体核型患者中10例获得CR(58.8%)。这些数据提示IPSS分组、特殊染色体核型及1个疗程后PLT是否倍增可能可以预测地西他滨治疗后能否获得CR。

2. 基因突变对地西他滨疗效的影响:109例接受地西他滨治疗的患者治疗前二代测序结果显示,突变率超过10%的基因依次为DNMT3A(15.6%)、ASXL1(14.7%)、U2AF2(13.8%)、TP53(13.8%)、TET2(11.9%)及IDH1/2(10.1%)。单因素分析各基因突变对地西他滨疗效的影响,结果见表2,各类型基因突变与否对地西他滨治疗总体反应影响差异均无统计学意义(*P*值均>0.05);进一步分析基因突变对CR的影响,TP53突变患者更容易获得CR,15例TP53突变患者中10获得CR(66.7%),显著高于TP53未突变的患者(21.3%)(*P*=0.001)。而IDH1/2突变的11例患者,6例获得了临床反应,但无一例获得CR。

3. 多因素分析:考虑到TP53基因突变常与复杂核型密切相关,我们首先分析了15例TP53突变患

表2 109例接受地西他滨的患者基因突变与地西他滨疗效的单因素分析

基因突变	例数	总体治疗反应		完全缓解	
		例数(%)	P值	例数(%)	P值
DNMT3A			0.409		0.916
突变组	17	13(76.5)		4(23.5)	
未突变组	92	61(66.3)		26(28.3)	
ASXL1			0.617		0.584
突变组	16	10(62.5)		3(10.0)	
未突变组	93	64(68.8)		27(29.0)	
U2AF2			0.279		1.000
突变组	15	12(80.0)		4(13.3)	
未突变组	94	62(66.0)		26(27.6)	
TP53			0.542		0.001
突变组	15	11(73.3)		10(66.6)	
未突变组	94	63(67.0)		20(21.3)	
TET2			1.000		0.959
突变组	13	8(61.5)		3(10.0)	
未突变组	96	66(68.8)		27(28.1)	
IDH1/2			0.510		0.072
突变组	11	6(54.5)		0	
未突变组	98	68(69.4)		30(30.6)	
RUNX1			0.360		1.000
突变组	10	5(50.0)		3(10.0)	
未突变组	99	69(69.7)		27(27.3)	
SF3B1			1.000		0.446
突变组	9	6(66.7)		1(3.3)	
未突变组	100	68(68.0)		29(29.0)	

者细胞遗传学情况。如表3所示,15例TP53突变患者中11例为复杂核型,9例获得CR,10例为单体核型,8例获得CR。协方差分析对TP53和复杂核型的交互作用进行检验,其*P*=0.928,提示TP53对CR的影响不随复杂核型的与否则不同。多因素Logistic回归模型显示TP53突变、1个疗程后PLT倍增及复杂核型是预测地西他滨治疗获得CR的独立预后因素,其中TP53突变是最强的预测因子(*OR*=4.39,95% *CI* 1.20~16.06,*P*=0.026)(表4)。

讨 论

地西他滨在MDS及老年白血病的治疗中取得了较好的治疗反应,但各中心报道差异较大。不同于一般的化疗,地西他滨治疗常需要两个以上的疗程才能显示出治疗反应。对于无治疗反应的患者,骨髓抑制可能增加感染及出血风险。因此,早期预测地西他滨治疗反应,可为MDS个体化精准治疗提

表3 15例TP53突变患者染色体核型及地西他滨治疗反应

例号	诊断	染色体核型	基因突变	地西他滨治疗反应
1	RARS	45, XX, del(5)(q13), -8, -18, -20, +2mar[7]	TP53/8/D242H	CR
2	AML	41, XY, der(3), -5, del(7)(p15), del(12)(p12), -13, -14, -16, -17×2, -22, +2mar[6]	TP53/6/R174L、ROBO、UPF3A	CR
3	AML	45, XY, -5, -7, del(12), +mar, inc[7]	TP53/8/R234、ROBO	CR
4	RAEB-2	42, XX, del(5)(q12q32), -7, der(12), der(17;21)(q10;q10), -18, -20, der(21)[20]	TP53/8/D281Y、TP53/6/V216E	CR
5	MDS/MPN	49, XY, del(3)(p11), der(5), del(6)(p21), add(7), add(8)(p21), -14, +4mar[25]	TP53/8/F231S、TET2	CR
6	RAEB-1	46, XY, -5, der(7), +mar[15]	TP53/8/R273H、TP53/5/Y126C、SRSF2	CR
7	RAEB-2	44, XY, +der(1), del(3)(p21), -5, +8, -16, -18, -20, -21, +mar[3]	TP53/6/R196*、SF3B1	CR
8	RAEB-1	46, XY, -3, del(5)(q12q31), -6, +8, +mar[15]	TP53/4/W91*、DNMT3A	CR
9	RAEB-1	47, XX, del(5)(q12q32), +mar, inc[4]	TP53/8/G227R、TP53/5/C137Y、TP53/4/P33A、ANKRD11、DNMT3A、ITIH3	CR
10	MDS/MPN	45, X, -Y[15]	TP53/8/R244H、ANKRD11、ASXL1、ITIH3、PTPRD、TET2	CR
11	RAEB-1	46, XX, del(5)(q12)[20]	TP53/7/G626A、ROBO	NR
12	RAEB-1	46, XY, del(17)(p12)[12]/46, XY[20]	TP53/5/R136H、ANKRD11	PD
13	RARS	46, XY, del(11)(q21)[15]/46, XY[10]	TP53/SP、ROBO、SF3B1	NR
14	AML	45, XX, -2, t(4;11)(p10;p10), -10, +mar[10]	TP53/7/M237I、DNMT3A	PD
15	RAEB-1	46, XX, der(3), del(5)(q14q32), del(11)(q13), -22, +mar[8]	TP53/SP、PTPRD	NR

注:RARS:难治性贫血伴有环形铁粒幼红细胞;AML:急性髓系白血病;RAEB:难治性贫血伴有原始细胞过多;MDS/MPN:骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤;CR:完全缓解;NR:无反应;PD:疾病进展

表4 109例患者影响地西他滨治疗完全缓解的多因素分析

影响因素	OR(95% CI)	P值
IPSS 分组	1.81(0.59~5.51)	0.298
复杂核型	3.78(1.02~13.98)	0.047
单体核型	1.61(0.37~7.05)	0.525
7号染色体异常	1.21(0.26~4.94)	0.880
1个疗程后PLT倍增	4.17(1.56~11.18)	0.004
TP53突变	4.39(1.20~16.06)	0.026

注:IPSS:国际预后积分系统

供依据。本研究我们在国内首次分析了MDS及相关肿瘤(包括MDS/MPN及低原始细胞白血病)患者临床特征、细胞遗传学及分子生物学与地西他滨疗效的关系,发现TP53基因突变、1个疗程后PLT倍增及复杂核型是预测地西他滨CR的独立预后因素。

在本研究中,所有患者均接受至少2个疗程的地西他滨治疗,总治疗反应率为67.9%,CR率为27.5%,与国外报道一致^[1-3]。既往国外研究发现7号染色体异常、复杂核型、单体核型患者去甲基化治疗临床反应更好。我们的研究进一步证实了这些特殊染色体异常在预测地西他滨治疗反应中的

作用。低剂量的地西他滨可促进巨核细胞的分化及血小板的释放,提示早期血小板反应可能是患者获得临床反应的一个重要预测指标^[12-13]。在本研究中,虽然1个疗程后PLT倍增并不能预测地西他滨总治疗反应,但却可以预测CR,1个疗程后PLT倍增的患者更容易获得CR。这与另一种去甲基化药物阿扎胞苷临床结果类似,van der Helm等^[14]研究发现阿扎胞苷治疗1个疗程后PLT倍增可预示治疗反应。现有研究证实骨髓原始细胞比例是影响地西他滨疗效的因素,由于骨髓原始细胞比例包含于IPSS积分系统中,且占分值最重,为避免多因素分析中的重复干扰,我们此次暂未纳入研究。在我们进一步研究中将细化IPSS中各单项例如血小板降低等指标进行地西他滨治疗反应预后评价。

我们发现TP53基因突变可预测患者CR。TP53基因位于17号染色体,是重要的抑癌基因,在DNA损伤修复中发挥至关重要的作用,其突变可导致基因组的不稳定。在MDS及急性髓系白血病中,TP53基因突变通常发生于17p缺失或者5/7号染色体异常的复杂核型或单体核型患者中^[6,15-16],本研究

结果与上述研究一致。大量的研究表明,对于累及5/7号染色体异常的复杂核型患者,地西他滨疗效更好^[5-6],这也间接支持了我们的研究结果。临床上,TP53基因突变MDS患者常对一般化疗不敏感,仅8%的患者有反应,而TP53未突变患者总治疗反应率可达60%^[17]。不仅如此,对于TP53突变患者,骨髓移植疗效亦不佳^[18]。机制上,地西他滨可能通过TP53非依赖性通路(重表达受甲基化调控的分化基因)促进肿瘤细胞的分化、凋亡^[19]。这些均提示地西他滨可能是这类患者最优选择。

总的来说,我们通过分析109例接受地西他滨治疗MDS及相关肿瘤患者的临床及分子特征,证实了TP53基因突变、1个疗程后PLT倍增及复杂核型在预测地西他滨疗效中的作用。地西他滨治疗前综合考虑这些因素,可为个体化治疗提供依据。

参考文献

- [1] Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (15):1987-1996. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9245.
- [2] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study [J]. *Cancer*, 2006, 106 (8):1794-1803. DOI: 10.1002/cncr.21792.
- [3] Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome [J]. *Cancer*, 2007, 109(2):265-273. DOI: 10.1002/cncr.22376.
- [4] Lübbert M, Wijermans P, Kunzmann R, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114(2):349-357.
- [5] Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities [J]. *Cancer*, 2009, 115(24):5746-5751. DOI: 10.1002/cncr.24661.
- [6] Lübbert M, Suci S, Hagemeijer A, et al. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(2):191-199. DOI: 10.1007/s00277-015-2547-0.
- [7] Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients [J]. *Blood*, 2014, 124(17):2705-2712. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582809.
- [8] Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6):727-736. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.11.009.
- [9] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11):1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.023.
- [10] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89(6):2079-2088.
- [11] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. *Blood*, 2006, 108(2):419-425. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4149.
- [12] Ding K, Fu R, Liu H, et al. Effects of decitabine on megakaryocyte maturation in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (4):2347- 2352. DOI: 10.3892/ol.2016.4259.
- [13] Zhou H, Hou Y, Liu X, et al. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5):1021-1034. DOI: 10.1160/TH14-04-0342.
- [14] van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(5):599-606. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08893.x.
- [15] Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(12):1086-1092. DOI: 10.1002/gcc.21993.
- [16] Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160 (5):660- 672. DOI: 10.1111/bjh.12203.
- [17] Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, et al. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 1994, 84(9):3148-3157.
- [18] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25):2691-2698. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.3381.
- [19] Ng KP, Ebrahem Q, Negrotto S, et al. p53 independent epigenetic-differentiation treatment in xenotransplant models of acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25 (11):1739- 1750. DOI: 10.1038/leu.2011.159.

(收稿日期:2016-07-18)

(本文编辑:刘爽)