

# 小剂量地西他滨治疗较低危骨髓增生异常综合征患者疗效初步观察

叶丽 任艳玲 谢丽丽 罗颖婉 林佩佩 周歆平 马丽亚 梅琛  
徐伟来 韦菊英 蒋慧芳 张立明 曾惠 佟红艳

**【摘要】** 目的 评价小剂量地西他滨治疗较低危骨髓增生异常综合征(MDS)患者的初步疗效及安全性,探讨MDS相关基因突变的临床意义。方法 纳入浙江省4所医院收治的62例较低危MDS患者,治疗分2组,地西他滨组(地西他滨 $12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ,连续5 d)和支持治疗组,检测与MDS预后相关的15项基因突变情况。比较两组患者的总体有效率(ORR)和无进展生存(PFS)时间,分析其与基因突变的相关性。结果 62例患者中,可评估患者51例,其中地西他滨组24例,支持治疗组27例。与支持治疗组相比,地西他滨组的ORR(66.7%对29.6%, $\chi^2=6.996$ , $P=0.008$ )和中位PFS时间显著改善(未达到对13.7个月, $P=0.037$ )。51例患者中20例(39.2%)检测到基因突变阳性,其中4例患者单纯SF3B1阳性,均在支持治疗组。与基因突变阴性患者相比,16例基因突变阳性(除单纯SF3B1阳性)患者中位PFS时间显著缩短(9.2个月对18.5个月, $P=0.008$ ),其中地西他滨组8例患者中6例有效,支持治疗组无一例(0/8)有效。地西他滨治疗期间主要不良反应为3~4级粒细胞减少(45.8%),3~4级感染发生率为33.3%(8/24)。结论 该研究小系列患者的初步结果表明应用小剂量地西他滨治疗较低危MDS患者可能有效,对于基因突变患者也可获益,且患者耐受,值得临床试验进一步明确其临床意义。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 较低危; 地西他滨; 低甲基化

**基金项目:** 国家自然科学基金(30870914、81270582、81470290);浙江省科技厅重大项目(2013C03043-2);浙江省医学会临床科研资金(2015ZYC-A14)

**A preliminary study on the outcome of lower-risk myelodysplastic syndrome by low-dose decitabine**  
Ye Li, Ren Yanling, Xie Lili, Luo Yingwan, Lin Peipei, Zhou Xinping, Ma Liya, Mei Chen, Xu Weilai, Wei Juying, Jiang Hui Fang, Zhang Liming, Zeng Hui, Tong Hongyan. \*MDS Center, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Institute of Hematology, Zhejiang University, and Key Laboratory for Hematology of Zhejiang Province, Hangzhou 310009, China  
Corresponding author: Tong Hongyan, Email: zjuhongyantong@163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the efficiency and safety of low-dose decitabine in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS) to couple with the clinical significance of MDS-related gene mutations. **Methods** This study was done in 4 institutions in Zhejiang Province. A total of 62 newly diagnosed patients with lower-risk MDS were assigned to two groups of decitabine ( $12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$  for 5 consecutive days) and best supportive care (BSC). Their bone marrow samples were subject to examinations of MDS-related 15 gene mutations. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved overall response (ORR) after at least two cycles and progression-free survival (PFS), and their relevances to the gene mutations. **Results** Of 62 enrolled patients, and 51 cases were included in the final analysis. 16 of 24 patients (66.7%) in decitabine group achieved ORR versus 8 of 27(29.6%) in BSC group ( $\chi^2=6.996$ ,  $P=0.008$ ); PFS prolongation of decitabine versus BSC was statistically significant (not reached vs 13.7 months,  $P=0.037$ ). Among 51 patients, at least one gene mutation was identified in 20 patients (39.2%), including 4 single SF3B1 mutation. PFS in cases with gene mutations (not including

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.009

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院血液科骨髓增生异常综合征中心、浙江大学血液病研究所、浙江省血液病重点实验室(叶丽、任艳玲、谢丽丽、罗颖婉、林佩佩、周歆平、马丽亚、梅琛、徐伟来、韦菊英、佟红艳); 浙江省立同德医院血液科(蒋慧芳); 浙江省诸暨市人民医院血液科(张立明); 浙江省嘉兴市第一医院血液科(曾惠)

通信作者: 佟红艳, Email: zjuhongyantong@163.com

single SF3B1 mutation) was significantly shorter than of no gene mutation (9.2 months vs 18.5 months,  $P=0.008$ ), but not for ORR (37.5% vs 58.1%,  $P=0.181$ ). Among 16 patients with mutated genes, ORR in decitabine and BSC groups were 75%(6/8) and 0(0/8), respectively. The most adverse events in decitabine group were grade 3 to 4 neutropenia (45.8%) and grade 3 to 4 infections (33.3%). **Conclusion** This preliminary study showed that low-dose decitabine produced promising results with an acceptable safety in lower-risk MDS patients, especially for those with mutated genes. Further study targeting poor prognostic lower-risk MDS patients should be warranted.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; Lower-risk; Decitabine; Hypomethylating

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (30870914, 81270582, 81470290); Major Program of Science Technology Department of Zhejiang Province(2013C03043-2); Clinical Research Foundation of Zhejiang Medical Association (2015ZYC-A14)

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种表观遗传疾病,基因组高度甲基化是MDS的预后不良因素<sup>[1-2]</sup>。国际预后评分系统(IPSS)将低危和中危-1归为较低危组<sup>[3]</sup>。欧洲白血病工作组诊治指南<sup>[4]</sup>和美国NCCN指南<sup>[5]</sup>均推荐较低危MDS患者可选用甲基转移酶抑制剂治疗。地西他滨 $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续5 d方案是主要的推荐方案<sup>[6]</sup>。较低危MDS患者中地西他滨给药剂量的研究相对较少,Garcia-Manero等<sup>[7]</sup>发现小剂量地西他滨治疗较低危MDS患者有效。我们设计本研究,比较地西他滨 $12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续5 d方案治疗与支持治疗较低危MDS的临床疗效和安全性;同时检测了MDS相关15项基因突变情况,探讨基因突变对患者临床疗效和预后的影响。

### 病例与方法

1. 病例:患者入组时间为2013年8月至2016年5月,入组标准:①年龄 $\geq 18$ 周岁;②经过血细胞计数、骨髓形态学、骨髓活检、流式细胞术和细胞遗传学检查,诊断为低危/中危-1 MDS<sup>[5]</sup>;③IPSS评分 $\leq 1.0$ 分;④ECOG评分0~2分;⑤主要器官功能正常:血清胆红素 $\leq 50\ \mu\text{mol/L}$ ,血清ALT和AST $\leq 2.5\times$ 正常上限(ULN),血清肌酐 $\leq 1.5\times$ ULN。排除标准:①肝肾功能明显异常,超出入组标准;②有严重心脏病史,包括心肌梗死、心功能不全3~4级;③已知HIV的血清学反应为阳性;④预期寿命小于3个月;⑤曾接受过阿扎胞苷、地西他滨治疗或者曾行造血干细胞移植;⑥妊娠或哺乳期患者;⑦同时有其他脏器恶性肿瘤;⑧研究者判断不能纳入者;⑨低增生性MDS。本研究参与医院包括浙江大学医学院附属第一医院、浙江省立同德医院、浙江省诸暨市人民医院、浙江省嘉兴市第一医院。研究获得浙江大学医学院附属第一医院及四川大学华西医院伦理委员会批准,所有患者自愿接受治疗并签署知

情同意书。

2. 治疗方案:依据患者的病情及治疗意愿进行分组,分为小剂量地西他滨组和支持治疗组,每组31例。小剂量地西他滨组采用地西他滨 $12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ,第1~5天,每4周1个疗程,至少2个疗程评估疗效。骨髓抑制时间长或者出现严重并发症的患者延长给药周期,骨髓增生程度恢复至基线水平开始下1个疗程治疗。支持治疗组患者予以成分输血注、造血因子(十一酸睾酮、EPO)、免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)、免疫抑制剂(环孢素A)、祛铁剂(去铁胺、地拉罗司)等支持治疗。红细胞输注:一般在HGB $< 60\text{ g/L}$ 或伴有明显贫血症状时输注红细胞。老年、代偿反应能力受限、需氧量增加者,可放宽输注指征。血小板输注:出血倾向明显者,输注指征为PLT $< 20\times 10^9/L$ ;病情稳定者输注指征为PLT $< 10\times 10^9/L$ 。在中性粒细胞减少且有潜在感染的患者中可以短期使用G-CSF。

3. MDS相关15项基因检测:取MDS患者初诊时骨髓液,分离单个核细胞,用DB-S DNA抽提试剂盒(日本KURABO公司产品)提取基因组DNA, DNA样品送至武汉康圣达医学检验所有限公司完成DNA测序分析。检测基因包括:SF3B1、SRSF2、U2AF1、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、TP53、RUNX1、NRAS、EZH2、JAK2、CBL、ETV6、ASXL1。

4. 疗效及不良反应评价标准:本研究主要评价终点是总有效率(ORR),次要评价终点是无进展生存(PFS)和输血需求。参照MDS的IWG疗效评判标准<sup>[8]</sup>,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、骨髓完全缓解(mCR)、血液学改善(HI)、疾病稳定(SD)、治疗失败,其中治疗失败包括治疗期间死亡或病情进展,表现为血细胞减少加重、骨髓原始细胞比例增高或较治疗前发展为进展的FAB亚型。ORR为CR、PR、mCR、HI之和。以至少2个疗程地西他滨或2个月支持治疗后患者达到的最佳反应来进行疗

效分析。不良反应评价包括3个月内病死率、3~4级血液学毒性和非血液学毒性,根据美国国立癌症研究院通用CTCAE v3.0标准判定。

5. 随访:随访时间从疾病确诊时起,至2016年7月24日止。随访资料来源于患者的门诊、住院病历资料及电话随访记录。对随访期间死亡的病例,依病历记录和(或)患者家属电话联系加以确认。PFS时间为从治疗开始至疾病进展、复发或死亡的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率检验。单因素生存分析采用Kaplan-Meier检验,患者ORR和PFS方面的多因素分析分别采用Logistic回归和Cox比例风险回归模型来调整多种相关因素的影响。所有统计分析以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床资料:62例患者中,可评估患者51例,其中地西他滨组24例,支持治疗组27例;未评估例数11例,其中治疗周期未满足2个疗程患者6例,尚未能到达疗效评估点。5例脱漏(脱漏率8%),包括因地西他滨1个疗程治疗后出现严重不良反应而终止治疗4例,因MDS继发脑出血死亡1例。51例可评估患者的中位年龄为60岁,两组患者的临床资料见表1。有染色体检测结果的患者共49例,根据IPSS分组,低危组4例,其中地西他滨组1例,支持治疗组3例;中危-1组45例,其中地西他滨组21例,支持治疗组24例。根据低风险预后评分系统(LR-PSS)分组,LR-PSS 2级(评分3~4分)共27例,其中地西他滨组9例,支持治疗组18例;LR-PSS 3级(评分5~7分)有22例,其中地西他滨组13例,支持治疗组9例。

2. 疗效评价:地西他滨组有24例患者治疗达到2个疗程以上,其中治疗3个疗程患者共13例,治疗4~6个疗程患者共6例。该组的支持治疗以成分血输注为主,其中2例患者联合了EPO治疗。支持治疗组27例患者除接受成分输血支持外,多以十一酸睾酮联合治疗,共计14例,其中5例还联合沙利度胺,3例联合EPO,3例联合复方皂矾丸,1例联合维甲酸,1例联合糖皮质激素,1例联合环孢素A。来那度胺联合EPO 1例。单用十一酸睾酮治疗1例,单用EPO 3例,单用环孢素A 3例。结果显示,地西

表1 小剂量地西他滨组与支持治疗组骨髓增生异常综合征患者临床资料比较[例数(%)]

临床特征	地西他滨组 (24例)	支持治疗组 (27例)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.081	0.776
男	16(66.7)	19(70.4)		
女	8(33.3)	8(29.6)		
诊断至治疗间隔时间			0.908	0.341
$\geq 3$ 个月	5(20.8)	3(11.1)		
$< 3$ 个月	19(79.2)	24(88.9)		
年龄			0.134	0.714
$\geq 60$ 岁	13(54.2)	16(59.3)		
$< 60$ 岁	11(45.8)	11(40.7)		
ANC			0.316	0.574
$\geq 0.5 \times 10^9/L$	18(75.0)	22(81.5)		
$< 0.5 \times 10^9/L$	6(25.0)	5(18.5)		
HGB			0.316	0.574
$\geq 100$ g/L	6(25.0)	5(18.5)		
$< 100$ g/L	18(75.0)	22(81.5)		
PLT			0.017	0.895
$\geq 50 \times 10^9/L$	12(50.0)	13(48.1)		
$< 50 \times 10^9/L$	12(50.0)	14(51.9)		
骨髓原始细胞比例			2.700	0.100
0.040~0.090	17(70.8)	13(48.1)		
$< 0.040$	7(29.2)	14(51.9)		
是否输血依赖			0.253	0.615
是	15(62.5)	15(55.6)		
否	9(37.5)	12(44.4)		
WHO分型			3.529	0.186
RCUD	2(8.4)	4(14.8)		
RCMD	5(20.8)	11(40.7)		
RAEB-1	17(70.8)	12(44.5)		
染色体核型			2.131	0.441
预后良好	20(83.4)	25(92.6)		
预后中等/预后不良	2(8.3)	2(7.4)		
无法评估	2(8.3)	0		
IPSS评分			2.593	0.287
低危	1(4.2)	3(11.1)		
中危-1	21(87.5)	24(88.9)		
无法评估	2(8.3)	0		
LR-PSS评分			5.135	0.038
1级(评分0~2分)	0	0		
2级(评分3~4分)	9(37.5)	18(66.7)		
3级(评分5~7分)	13(54.2)	9(33.3)		
无法评估	2(8.3)	0		
基因突变			3.610	0.204
阳性(除SF3B1)	8(33.3)	8(29.6)		
阴性	16(66.7)	15(55.6)		
单独SF3B1阳性	0	4(14.8)		

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;RCUD:难治性血细胞减少伴单系发育异常;RCMD:难治性贫血伴多系发育异常;RAEB-1:难治性贫血伴有原始细胞过多1型;IPSS:国际预后评分系统;LR-PSS:低风险预后评分系统

他滨组 ORR 66.7%, 其中 CR 率为 25.0%, mCR/HI 率为 41.7%; 支持治疗组 ORR 29.6%, 其中 CR 率为 3.7%, mCR/HI 率为 25.9%。地西他滨组 ORR 高于支持治疗组 ( $\chi^2=6.996, P=0.008$ )。地西他滨组脱离输血依赖的比例为 46.7% (7/15), 支持治疗组为 33.3% (5/15) (表 2)。

对性别、年龄是否  $\geq 60$  岁、诊断至治疗的间隔时间是否  $\geq 3$  个月、ANC、HGB、PLT、骨髓原始细胞比例是否  $\geq 0.040$ 、IPSS 分组、IPSS 细胞遗传学分组、是否输血依赖、治疗分组及基因是否突变等因素对疗效的影响进行单因素分析。结果显示, 年龄和治疗分组 2 个因素对疗效影响显著: 年龄  $< 60$  岁组患者 ORR 高于年龄  $\geq 60$  岁组 (68.2% 对 31.0%,  $P=0.010$ ); 地西他滨组患者 ORR 高于支持治疗组 (66.7% 对 29.6%,  $P=0.008$ )。进一步多因素分析显示, 治疗分组和年龄均为影响疗效的独立预后因素 ( $OR=0.173, 95\%CI 0.046\sim 0.657, P=0.010$ ;  $OR=0.173, 95\%CI 0.045\sim 0.661, P=0.010$ ), 地西他滨治疗组和年龄  $< 60$  岁的预后好于支持治疗组和年龄  $\geq 60$  岁患者。

3. 生存分析: 地西他滨组患者中位 PFS 时间较支持治疗组明显延长 (未达到对 13.7 个月,  $P=0.037$ ) (图 1)。单因素分析显示, 年龄、治疗分组以及基因突变 3 个因素对 PFS 影响显著: 年龄  $< 60$  岁组患者中位 PFS 时间长于  $\geq 60$  岁组 (未达到对 10.3 个月,  $P=0.001$ ); 地西他滨组患者中位 PFS 时间长于支持治疗组 (未达到对 13.7 个月,  $P=0.037$ ); 基因突变阴性患者中位 PFS 时间长于突变阳性 (除单纯 SF3B1 阳性) 者 (18.5 个月对 9.2 个月,  $P=0.008$ )。多因素分析显示, 地西他滨治疗和年龄  $< 60$  岁是延长 PFS 的独立预后因素 ( $OR=3.485, 95\%CI 1.242\sim 9.779, P=0.018$ ;  $OR=4.433, 95\%CI 1.278\sim 15.373, P=0.019$ )。

4. 分子遗传学异常与疗效和生存的相关性分析: 51 例患者中染色体核型异常者共 6 例。地西他滨组 3 例: 1 例 20q-, 未检测到基因突变; 1 例 +8, 未检测到基因突变; 1 例 -11, +mar, 伴有 TET2 基因突变。支持治疗组 3 例: 1 例 20q-, 伴有 SRSF2 基因突

变; 2 例 +8, 1 例未检测到基因突变, 1 例伴 SF3B1 基因突变。

MDS 相关 15 项基因突变检测结果发现, 至少 1 例患者存在 SF3B1、SRSF2、U2AF1、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、EZH2、ASXL1、RUNX1 突变, 未检测到 TP53、ETV6、JAK2、CBL 和 NRAS 突变。51 例患者中检测到基因突变阳性的患者有 20 例 (20/51, 39.2%), 其中地西他滨组 8 例, 支持治疗组 12 例, 4 例单独 SF3B1 突变患者均在支持治疗组。根据基因突变结果将患者分 3 组: 单纯 SF3B1 阳性组 (4 例), 基因突变阳性 (除单纯 SF3B1 阳性) 组 (16 例), 基因突变阴性组 (31 例)。生存分析显示单独 SF3B1 阳性组中位 PFS 时间最长。基因突变阳性 (除单纯 SF3B1 阳性) 的患者与突变阴性组相比, ORR 未见明显统计学意义 (37.5% 对 58.1%,  $P=0.181$ ), 而中位 PFS 时间显著缩短 (9.2 个月对 18.5 个月,  $P=0.008$ ) (图 2)。基因突变阳性 (除单纯 SF3B1 阳性) 患者中, 支持治疗组无一例 (0/8) 有效, 而地西他滨组 8 例中 6 例有效。

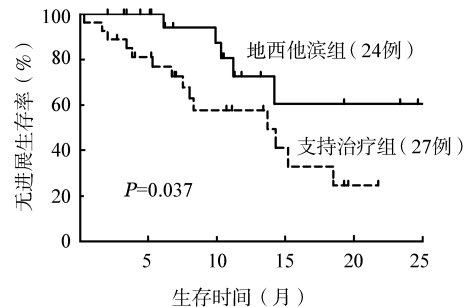


图 1 小剂量地西他滨治疗较低危骨髓增生异常综合征患者与支持治疗组无进展生存比较

5. 安全性分析: 24 例地西他滨治疗的患者中, 血细胞减少及感染为最主要的不良反应。3~4 级中性粒细胞减少、血小板减少和贫血的发生率分别为 45.8% (11/24)、37.5% (9/24)、33.3% (8/24), 3~4 级感染发生率为 33.3% (8/24)。1 例患者 3 个月内死亡, 该患者在第 2 个疗程结束后并发脑梗死死亡。至随

表 2 小剂量地西他滨组与支持治疗组疗效比较

组别	例数	疗效 [例数 (%) ]					脱离输血依赖 [ 阳性例数 / 总例数 (%) ]		
		总反应	CR	mCR/HI	SD	治疗失败	脱离血小板输注依赖	脱离红细胞输注依赖	脱离血小板/红细胞输注依赖
地西他滨组	24	16 (66.7) <sup>a</sup>	6 (25.0)	10 (41.7)	7 (29.1)	1 (4.2)	4/8 (50.0)	4/10 (40.0)	7/15 (46.7)
支持治疗组	27	8 (29.6)	1 (3.7)	7 (25.9)	14 (51.9)	5 (18.5)	1/5 (20.0)	5/13 (38.5)	5/15 (33.3)

注: CR: 完全缓解; mCR: 骨髓缓解; HI: 血液学改善; SD: 疾病稳定。<sup>a</sup> 与支持治疗组比较,  $P < 0.05$

访终止,地西他滨组4例CR后行异基因造血干细胞移植,均存活;5例疾病进展或稳定而更换治疗方案;1例于治疗结束后疾病复发出现并发症(出血)而死亡。支持治疗组中,10例疾病进展或稳定而更换治疗方案;3例死亡,死因分别为多器官衰竭、败血症及消化道出血。

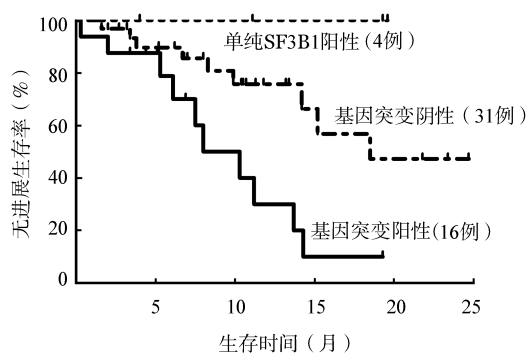


图2 基因突变对骨髓增生异常综合征患者无进展生存的影响

## 讨论

较低危MDS患者治疗策略一般以支持治疗为主。美国FDA已批准伴有del(5q)的较低危患者使用来那度胺,其他还包括成分输血、造血刺激因子、免疫抑制剂、祛铁等支持方案,甲基转移酶抑制剂通常在上述治疗无效时推荐使用。MD Anderson肿瘤中心提出了用于评估较低危MDS预后的LR-PSS积分系统,将预后分为1、2、3级,分级越高的患者生存时间越短,转为白血病的风险越高,其中3级患者占较低危患者约1/3,生存预后相当于IPSS中危-2型<sup>[9]</sup>。因此,较低危MDS尽管骨髓原始细胞比例低,有高危因素的患者仍需积极治疗。较高危MDS患者应用地西他滨比传统化疗药更为安全有效<sup>[10-12]</sup>,而地西他滨在较低危MDS患者中研究较少。Lee等<sup>[12]</sup>和Jabbour等<sup>[13]</sup>发现标准5d方案应用于较低危患者,有效率分别为50%(26/52)和36%(158/438)。一项减剂量地西他滨( $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ,第1~3天或 $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ,第1、8、15天)的II期临床试验中,65例较低危MDS患者的ORR达23%,约65%患者脱离输血依赖,证实了减剂量地西他滨治疗较低危患者的有效性<sup>[7]</sup>。一般地西他滨治疗初始起效的疗程数为2个疗程。本研究我们分析了至少接受2个疗程小剂量地西他滨治疗后的疗效,CR率为25%,ORR为66.7%。Jabbour等<sup>[13]</sup>回顾分析了438例较低危MDS患者发现,应用地西他滨的患者疾病进展率低(8%),治疗失败的290例患者中77%

仍处于较低危状态,无转变中位生存时间为15个月。本组研究结果显示,同支持治疗组相比,小剂量地西他滨组患者疾病进展率低(12.5%对40.7%),中位PFS时间明显延长(未达到对13.7个月)。

随着基因组测序工作的广泛开展,在MDS患者中约40余种突变基因被发现,最常见的包括:TET2、SF3B1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、RUNX1、TP53、U2AF1、EZH2、ZRSR2、STAG2、CBL、NRAS等。Haferlach等<sup>[14]</sup>发现TP53、EZH2、ETV6、RUNX1、ASXL1中任何一项基因突变可致中低危MDS患者的生存时间明显缩短,这5种基因突变是影响MDS患者生存的独立预后因素<sup>[14-15]</sup>。显示预后不良的突变基因还有DNMT3A、SRSF2、U2AF1、CBL、PRPF8、SETBP1、KRAS,单纯SF3B1阳性患者一般预后较好<sup>[14-20]</sup>。本研究我们检测了MDS相关15项基因突变,分析了突变基因对患者疗效和生存的影响。51例可评估患者中20例突变阳性,突变阳性的基因有SF3B1、SRSF2、U2AF1、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、EZH2、ASXL1、RUNX1,所有患者均检测到TP53、ETV6、JAK2、CBL和NRAS突变。4例单纯SF3B1阳性,均在支持治疗组。基因突变阳性(除单纯SF3B1阳性)的16例患者中,中位PFS时间为9.2个月,相对单纯SF3B1阳性和基因突变阴性(18.5个月)患者明显缩短,其中应用地西他滨治疗的8例患者中6例有效,而支持治疗组无一例有效,表明地西他滨可能使基因突变阳性患者获益。

我们观察了小剂量地西他滨在较低危MDS患者中的不良反应。3~4级非血液学不良反应中,感染是最常见不良反应,发生率为33.3%。3~4级血液学不良反应主要为中性粒细胞减少(45.8%)。Garcia-Manero等<sup>[7]</sup>在连续3d地西他滨 $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的研究中观察到40%患者出现3级以上不良反应,其中3~4级中性粒细胞减少发生率为29%。Lübbert等<sup>[21]</sup>在 $15\text{ mg}/\text{m}^2$ 每8h1次给药3d方案的研究中发现,粒细胞缺乏感染发生率为47.5%,感染发生率约57%。本研究中小剂量地西他滨的不良反应发生率相对较低,可能与地西他滨剂单次给药剂量和总剂量减少有关。

综上所述,本研究小系列患者初步结果显示,小剂量地西他滨应用于较低危MDS患者,相比支持治疗,可能改善患者输血依赖,对于基因突变阳性的患者也可获益,不良反应可控。由于地西他滨在较低危MDS患者中的临床疗效尚不确切,本研究纳

入例数少,为非前瞻性非随机对照设计,且地西他滨疗程短,这些因素有可能给研究结果带来偏倚,因此,小剂量地西他滨应用于较低危MDS患者的确切临床意义需前瞻性大样本临床试验进一步明确。

### 参考文献

- [1] Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (4):605-613. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4781.
- [2] Khan H, Vale C, Bhagat T, et al. Role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes [J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(1):16-37. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.01.001.
- [3] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936):2239-2252. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.
- [4] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2013, 122 (17):2943-2964. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492884.
- [5] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(1):30-56.
- [6] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109 (1):52-57. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021162.
- [7] Garcia-Manero G, Jabbour E, Borthakur G, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20):2548-2553. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6823.
- [8] 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.
- [9] Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):538-543. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
- [10] 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.
- [11] Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience [J]. *Cancer*, 2007, 109 (6):1133-1137. DOI: 10.1002/cncr.22508.
- [12] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (10):1441-1447. DOI: 10.3324/haematol.2011.046078.
- [13] Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium [J]. *Cancer*, 2015, 121(6):876-882. DOI: 10.1002/cncr.29145.
- [14] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):241-247. DOI: 10.1038/leu.2013.336.
- [15] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (26):2496-2506. DOI: 10.1056/NEJMoa1013343.
- [16] Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(8):942-946. DOI: 10.1038/ng.2696.
- [17] Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119 (15):3578-3584. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399337.
- [18] Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value [J]. *Blood*, 2012, 119(2):569-572. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377994.
- [19] Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1):53-57. DOI: 10.1038/ng.1031.
- [20] Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7):1153-1158. DOI: 10.1038/leu.2011.44.
- [21] 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.

(收稿日期:2016-08-07)

(本文编辑:刘爽)