

# 克隆性基因突变对接受强化巩固治疗的CBFβ-MYH11融合基因阳性急性髓系白血病预后的影响

王隽 薛胜利 李正 于景秋 王超 储小玲 撒荣 陶涛 吴天梅

王斌儒 万超玲 邱桥成 鲍协炳 吴德沛

苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室 215006

通信作者:薛胜利,Email:slxue@suda.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(81970138);江苏省“333工程”人才项目(BRA2018391);

江苏省青年医学人才项目(QNRC2016719);江苏省“六大人才高峰”(2016-WSN-123);

姑苏卫生人才项目(GSWS2019007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.011

## The prognostic value of cloned genetic mutations in patients with CBFβ-MYH11 fusion-positive acute myeloid leukemia receiving intensive consolidation therapy

Wang Jun, Xue Shengli, Li Zheng, Yu Jingqiu, Wang Chao, Chu Xiaoling, Han Rong, Tao Tao, Wu Tianmei, Wang Binru, Wan Chaoling, Qiu Qiaocheng, Bao Xiebing, Wu Depei

National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China

急性髓系白血病(AML)是成人最常见的恶性血液病。合并CBFβ-MYH11融合基因的AML占成人AML的8%~10%,美国国家综合癌症网(NCCN)(2020)指南将此类AML归为低危组<sup>[1-3]</sup>。该融合基因由16号染色体臂间倒位或相互易位形成,通过破坏核心结合因子(CBF)复合物阻断CBFα/β的转录功能,以阻断骨髓造血干细胞向成熟髓系、淋系细胞分化,协同促进增殖的关键靶基因的激活,“多步打击”导致AML的发生<sup>[3-5]</sup>。但近年来临床数据显示,CBFβ-MYH11阳性AML患者复发率可达45%<sup>[6]</sup>,这种结果可能与合并克隆性基因突变相关。不同基因突变与该人群预后的相关性仍需深入研究。基于二代测序(NGS)技术<sup>[7]</sup>的分子遗传学检测在AML诊疗中的临床价值已被逐渐认识。本研究旨在通过分析2011年7月至2017年8月我院收治的初次完全缓解(CR<sub>1</sub>)状态下接受高剂量化疗或自体造血干细胞移植的CBFβ-MYH11阳性AML患者的临床特征、实验室检查及预后结果,评价克隆性基因突变的预后价值,以期更好地协助诊治,指导临床决策。

### 病例与方法

#### 一、病例资料

2011年7月至2017年8月就诊于我院的1387例初治AML中CBFβ-MYH11融合基因阳性的AML患者共78例。所有患者均符合文献<sup>[7]</sup>诊断标准。排除未接受治疗或失访

患者、经治疗未达到CR的患者、未能行NGS者、无法严格执行高剂量阿糖胞苷巩固化疗者,将其中CR<sub>1</sub>状态下接受高剂量巩固化疗和自体造血干细胞移植的63例患者纳入研究。初诊接受标准“7+3”方案诱导治疗达CR<sub>1</sub>后接受高剂量巩固化疗患者,后续采用异基因造血干细胞移植,为排除异基因造血干细胞移植对预后的影响,本研究将其纳入接受高剂量阿糖胞苷巩固化疗组,随访时间截至移植前,结局按照删失处理。对患者初治骨髓标本进行细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子遗传学(NGS)等检测,统计分析患者的一般临床资料、实验室检查、治疗方案、随访结果等临床资料。

#### 二、治疗方案

所有患者均依照成人AML中国诊疗指南<sup>[8]</sup>,接受阿糖胞苷联合蒽环类药物(“7+3”方案)为基础的标准诱导化疗方案,所有患者均为1个疗程诱导化疗达到CR<sub>1</sub>后采用大剂量阿糖胞苷(3 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,6个剂量)3~4个疗程。结合患者意愿及经济状况选择性进行自体造血干细胞移植治疗。

#### 三、NGS检测方法

1. 基因位点及检测方法:63例初诊CBFβ-MYH11融合基因阳性AML患者骨髓标本提取基因组DNA,利用Ion Torrent S5 NGS测序平台(美国Thermo Fisher公司产品)进行靶向扩增子法深度测序49个基因,并用PCR-毛细管电泳法检测FLT3-ITD突变,Sanger测序法检测CEBPA和NPM1第12号外显子突变。

2. 引物及测序文库:NGS扩增子测序法引物由 Thermo Fisher 公司设计、合成;采用 Ion AmpliSeq™ 文库试剂盒 2.0 制备文库,PCR 初始模板量为 12~16 ng;采用 Ion library TaqMan 文库定量试剂盒对文库进行 qPCR 检测;采用 Ion 540™ OT2 试剂盒进行乳液 PCR 和 ISP 富集,最终使用 540 芯片进行上机测序。

3. 结果分析及校对:NGS 结果由 Ion Torrent S5 仪器自带软件和插件进行初步分析,得到该 540 芯片上样率、人类基因组参考序列匹配度、整体数据量和 中位测序长度等,还可获得每个标本的在靶率、平均深度、均一度、BAM 及 VCF 文件等数据。最后对 VCF 文件进行注释,并用 IGV 软件查看 BAM 文件进行确认,以排除假阳性。本研究在靶率 97%~99%,平均深度 2000×,均一度 94%~97%,中位测序长度 195 bp。

四、随访及定义指标

随访方式采取电话及电子邮件、门诊随诊、医院病例登记系统、家访随诊等。自患者确诊之日起进行随访,随访时间截至 2019 年 12 月 1 日,总生存(OS)时间定义为从疾病确诊至患者死亡或末次随访的时间。无事件生存(EFS)时间定义为从疾病确诊至疾病复发或非复发因素导致死亡或末次随访的时间。无病生存(DFS)时间定义为从患者化疗后达到 CR<sub>1</sub>至疾病复发、死亡或末次随访的时间。复发定义为血液或骨髓中的原始细胞再次出现 >5%或在达到 CR 后的任何髓外部位复发。

五、统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,计数资料以百分率表示,生存分析采用 Kaplan-Meier 法描绘生存曲线。将单因素分析中  $P < 0.1$  的因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析。多因素分析以  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  为差异有统计学意义。NGS 检测每个基因的突变比例,根据临床定义将突变率  $\geq 1\%$  定义为突变阳性, <1% 定义为突变阴性,以计数资料进行相关后续分析。

结 果

1. 一般临床特征:所有接受强化巩固治疗的 CBFβ-MYH11 融合基因阳性 AML 患者共 63 例,男 40 例,女 23 例,

男女比例为 1.7:1;中位年龄 38(11~64)岁;初诊血常规检查中,中位 WBC 29.1(1.9~178.2)×10<sup>9</sup>/L,HGB 82.0(44~150)g/L,PLT 28(7~198)×10<sup>9</sup>/L;中位 LDH 404(107~1411)U/L;患者的初诊外周血中位原始细胞比例为 52%(7%~90%)。初治骨髓检测结果中,中位骨髓原始细胞比例为 56.0%(13.5%~87.0%);合并其他染色体异常的类型主要为 22 号染色体三体(+22)、8 号染色体三体(+8)和 6 号染色体三体异常,分别有 13 例(20.6%)、5 例(7.9%)、2 例(3.3%)。患者接受 1 个疗程诱导治疗后在 CR<sub>1</sub>状态下进行高剂量化疗者 54 例,自体造血干细胞移植者 9 例。

2. 基因突变检测:63 例接受强化巩固治疗的 CBFβ-MYH11 融合阳性的 AML 患者均接受 NGS。其中 55 例(87.3%)患者检测到合并基因突变。KIT 突变发生率最高,共 26 例(41.3%),其次为 NRAS、KRAS 基因,发生率分别为 38.1% 和 20.6%,有 11 例(17.5%)发生 FLT3 突变,包含 10 例(15.9%)FLT3-TKD 和 1 例 FLT3-ITD;发生 WT1 突变 5 例(7.9%),PTPN11 突变 4 例(6.3%)、PHF6、RUNX1、DNMT3A、CBL 突变各 2 例,CEBPA、TET2、SETBP1、GATA2、U2AF1、CALR、IDH2、CSF3R、PDGFRB 和 BCOR 突变各 1 例。

共突变情况:1 例(1.6%)患者同时合并 5 种基因突变(NRAS、FLT3-TKD、KIT、CBL、DNMT3A),3 例(4.8%)患者合并 4 种基因突变,7 例(11.2%)患者合并 3 种基因突变,19 例(30.4%)患者发生两种基因突变,25 例(40.0%)患者存在单个基因突变,具体共突变基因分布及个数如图 1 所示。

3. 预后分析:将可能影响预后的临床因素及基因突变进行单因素分析(表 1)。单因素模型分析显示:初诊外周血原始细胞比例与患者的 OS( $P = 0.030$ )、EFS( $P = 0.045$ )、DFS( $P = 0.032$ )相关。基因突变中,合并 FLT3 突变的患者,特别是存在 FLT3-TKD 突变者,其 OS( $P = 0.001$ )、EFS( $P = 0.002$ )及 DFS( $P = 0.001$ )时间均缩短,合并 WT1 突变影响 OS( $P = 0.040$ )和 DFS( $P = 0.029$ )(图 2~3)。

对 63 例 CR<sub>1</sub>状态下接受强化巩固治疗的 CBFβ-MYH11 阳性 AML 患者进行多因素分析,纳入单因素分析中  $P < 0.1$  的因素,包含 FLT3-TKD 突变、WT1 突变、初诊骨髓原始细胞比例、外周血原始细胞比例和共突变个数。多因素结果显

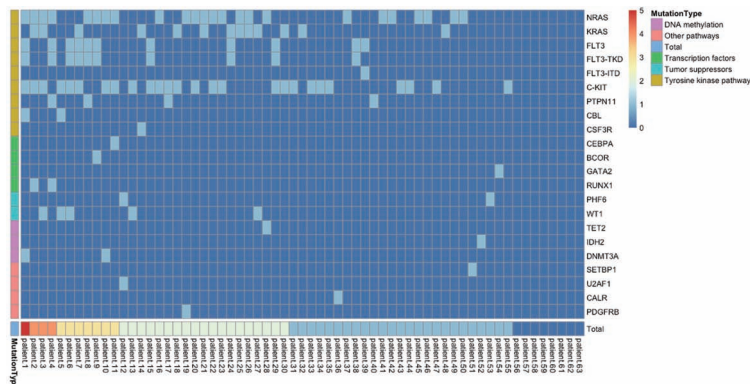


图1 63例 CBFβ-MYH11 融合基因阳性患者二代测序基因突变热图

示,合并WT1突变(OS,  $P=0.027$ ; EFS,  $P=0.038$ )及突变个数(OS,  $P=0.037$ ; EFS,  $P=0.032$ )是影响OS及EFS的独立危险因素,FLT3-TKD( $P=0.049$ )、WT1( $P=0.012$ )突变以及突变个数( $P=0.040$ )均为影响患者DFS的独立危险因素(表2),研究因素与复发未见明显统计学相关。

讨 论

CBFβ-MYH11融合基因由16号染色体倒位或相互易位形成,合并此融合基因的患者通常被认为预后良好。此类患者发病年龄小,多为中青年,常有外周血WBC升高、诱导化

表1 CBFβ-MYH11融合基因阳性急性髓系白血病患者预后单因素分析

因素	总生存		无事件生存		无病生存		无复发生存	
	HR值(95% CI)	P值	HR值(95% CI)	P值	HR值(95% CI)	P值	HR值(95% CI)	P值
年龄	0.997(0.953~1.043)	0.901	0.998(0.953~1.034)	0.921	0.999(0.955~1.045)	0.962	0.992(0.935~1.052)	0.783
性别	1.075(0.321~3.602)	0.906	1.141(0.341~3.815)	0.871	1.038(0.311~3.460)	0.952	1.242(0.236~6.523)	0.798
初诊WBC( $\times 10^9/L$ )	1.010(0.997~1.025)	0.127	1.009(0.996~1.023)	0.157	1.010(0.997~1.023)	0.137	0.993(0.966~1.021)	0.633
HGB(g/L)	0.996(0.975~1.017)	0.678	0.995(0.975~1.016)	0.655	0.995(0.974~1.017)	0.678	1.010(0.986~1.034)	0.422
PLT( $\times 10^9/L$ )	0.986(0.961~1.012)	0.280	0.986(0.962~1.011)	0.280	0.986(0.960~1.013)	0.294	1.008(0.992~1.025)	0.325
LDH	1.000(0.997~1.003)	0.921	1.000(0.997~1.003)	0.991	0.922(0.997~1.003)	0.922	1.001(0.998~1.005)	0.451
初诊骨髓原始细胞比例	25.780 (0.744~893.501)	0.072	23.274 (0.634~854.929)	0.087	21.755(0.610~ 776.461)	0.091	0.219 (0.003~15.689)	0.485
初诊外周血原始细胞比例	1.030(1.003~1.058)	0.030	1.026(1.001~1.053)	0.045	1.030(1.003~1.058)	0.032	0.989(0.962~1.016)	0.418
8号染色体三体	0.563(0.072~4.387)	0.584	0.637(0.082~4.978)	0.668	0.569(0.073~4.440)	0.591	0.872(0.105~7.260)	0.899
22号染色体三体	0.412(0.053~3.200)	0.397	0.465(0.060~3.607)	0.463	0.404(0.052~3.137)	0.386	2.338(0.452~12.088)	0.311
KIT突变	1.513(0.452~5.190)	0.494	1.572(0.463~5.333)	0.468	1.770(0.508~6.169)	0.370	1.301(0.251~6.752)	0.754
NRAS突变	1.790(0.574~5.587)	0.316	1.838(0.591~5.719)	0.293	1.712(0.549~5.339)	0.354	0.840(0.164~4.357)	0.840
KRAS突变	1.234(0.333~4.576)	0.753	1.264(0.341~4.678)	0.726	1.306(0.353~4.834)	0.689	1.520(0.294~7.858)	0.617
FLT3突变	9.816(2.710~35.678)	0.001	7.766(2.328~25.910)	0.001	9.622(2.658~34.832)	0.001	1.719(0.200~14.751)	0.621
FLT3-TKD突变	7.952(2.237~28.261)	0.001	6.883(2.042~23.202)	0.002	7.849(2.223~27.714)	0.001	2.920(0.338~25.202)	0.330
WT1突变	5.604(1.078~29.123)	0.040	4.833(0.968~24.138)	0.055	6.359(1.213~33.349)	0.029	0.047(0.000~370.618)	0.741
PTPN11突变	2.018(0.243~16.786)	0.516	2.006(0.241~16.687)	0.520	2.004(0.241~16.671)	0.520	-	-
突变个数	2.620(1.515~4.529)	0.001	2.591(1.510~4.447)	0.001	2.621(1.519~4.524)	0.001	1.453(0.562~3.761)	0.441
治疗方法 (化疗/自体移植)	0.573(0.124~2.649)	0.476	0.506(0.109~2.353)	0.385	0.530(0.114~2.467)	0.418	0.530(0.114~2.467)	0.418

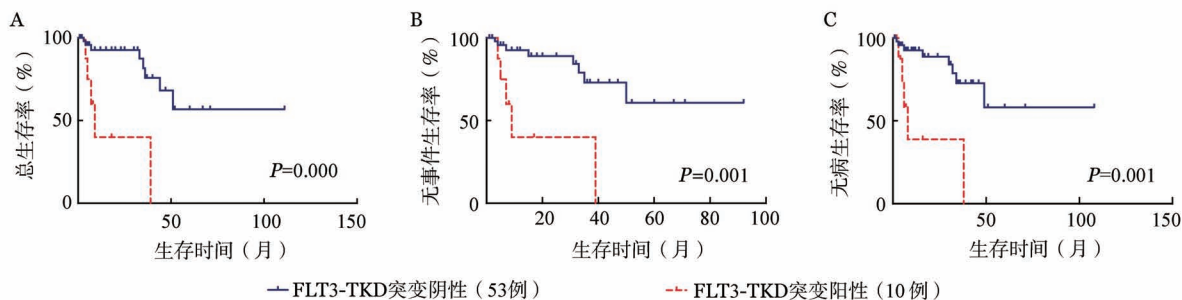


图2 合并FLT3-TKD基因突变的CBFβ-MYH11融合基因阳性急性髓系白血病患者总生存(A)、无事件生存(B)、无病生存曲线(C)

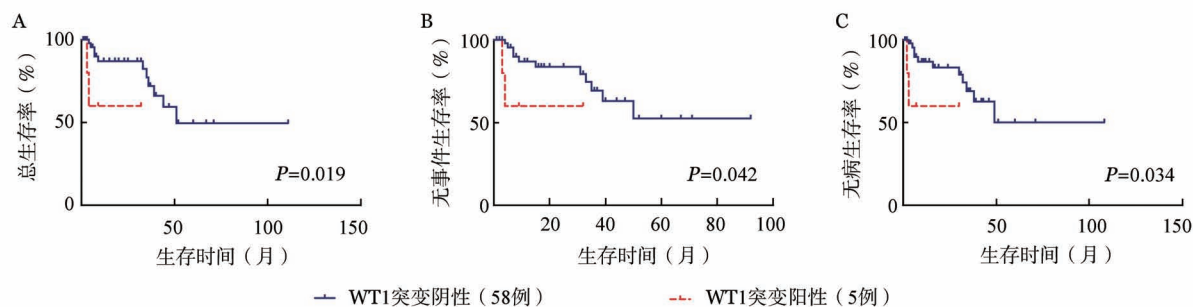


图3 合并WT1基因突变的CBFβ-MYH11融合基因阳性急性髓系白血病患者总生存(A)、无事件生存(B)、无病生存曲线(C)

表2 CBF $\beta$ -MYH11融合基因阳性急性髓系白血病患者预后多因素分析

因素	总生存			无事件生存			无病生存		
	HR值	95% CI	P值	HR值	95% CI	P值	HR值	95% CI	P值
FLT3-TKD突变	4.249	0.929 ~ 19.438	0.062	4.136	0.948 ~ 18.048	0.059	4.592	1.004 ~ 20.998	0.049
WT1突变	7.429	1.250 ~ 44.142	0.027	6.107	1.104 ~ 33.772	0.038	10.961	1.702 ~ 70.581	0.012
突变个数	1.994	1.043 ~ 3.813	0.037	1.956	1.956 ~ 1.059	0.032	1.964	1.030 ~ 3.744	0.040

疗缓解率高等特点<sup>[9]</sup>,本组患者男性发病率高于女性,中位年龄38岁,中位WBC  $29.1 \times 10^9/L$ ,临床基本特征与其他报道相符。此外,骨髓与外周血原始细胞比例是反映肿瘤负荷的重要指标,本研究发现,患者初诊外周血原始细胞比例高,其OS、EFS及DFS时间均缩短。CBF $\beta$ -MYH11融合基因常伴有其他染色体异常,如+8、7q-和+22<sup>[10]</sup>。研究发现附加染色体异常并不影响其OS率<sup>[9,11-12]</sup>。

CBF $\beta$ -MYH11阳性AML患者受体酪氨酸激酶基因家族基因突变发生率较高,如FLT3、KRAS、KIT等,可能是促进AML发生和发展的协同因素<sup>[10]</sup>,检测基因异常将有助于预测治疗结果<sup>[13]</sup>。本研究人群多合并该家族基因突变。FLT3基因在成人AML中突变率为20%~30%,主要有FLT3-ITD和FLT3-TKD两种突变类型<sup>[14-15]</sup>。在CBF $\beta$ -MYH11阳性的AML人群中FLT3-TKD突变发生率较高,约为22%,FLT3-ITD突变率约3%,此前研究显示此类患者合并FLT3-TKD突变预后较差<sup>[13]</sup>。本组患者FLT3-TKD突变发生率为15.9%,FLT3-ITD突变发生率仅1.6%。合并FLT3-TKD基因突变的CBF $\beta$ -MYH11融合基因阳性AML患者其OS、EFS及DFS时间均缩短,且FLT3-TKD突变是影响DFS的独立危险因素,提示合并FLT3-TKD基因突变对判断该类患者的预后有一定价值。本组FLT3-ITD突变例数少,其结果仍需扩大样本量进一步研究。目前KIT基因突变对CBF $\beta$ -MYH11阳性AML患者的影响存在争议<sup>[4,13,16]</sup>。本研究中,KIT突变率最高,合并KIT基因突变,对患者预后无显著影响。同时未发现KRAS、NRAS、PTPN11和PHF6突变与OS、EFS和DFS的相关性。

WT1基因具有转录因子和调节组织发育的作用<sup>[17]</sup>,在造血过程中,WT1的表达对于髓系分化十分重要。AML患者WT1基因突变率约10%,主要发生框外缺失/插入或过早的终止密码子,导致蛋白截断,产生细胞功能障碍。研究证实,AML患者合并WT1突变预示不良临床结局<sup>[18]</sup>,而此前在合并CBF $\beta$ -MYH11融合基因阳性的亚型中的相关研究纳入病例较少<sup>[19]</sup>,本研究发现WT1基因突变在CBF $\beta$ -MYH11阳性AML患者中发生率较高,且是影响预后的独立危险因素。

综上,CBF $\beta$ -MYH11融合基因阳性AML患者,初诊外周血原始细胞高比例、FLT3-TKD、WT1基因突变均提示预后较差,且WT1、FLT3-TKD基因突变独立影响该类AML预后。本组数据分析表明CBF $\beta$ -MYH11融合基因阳性AML致病因素复杂,影响预后因素多样,特定基因突变与预后密切相关,预后良好和预后较差的多种因素交互影响结局。基

因检测有必要常规进行,以协助诊断,细化危险度分层,明确疾病的预后并指导个体化治疗,发现新的治疗靶点,以期获得最佳预后。

本研究尚有不足之处,数据来源于单中心,最终筛选出的目标人群样本量受限。部分基因如CEBPA、TET2、GATA2等突变发生率较低,未能明确其与预后的关系。今后将加强多中心协作,延长随访时间,积累更多样本提高研究的准确性与代表性。

致谢:本研究样本来自于江苏省重大疾病生物资源样本库

### 参考文献

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中华医学会病理学分会.二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018年版)[J].中华血液学杂志,2018,39(11):881-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.001.
- [3] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials[J]. Blood, 2010, 116(3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
- [4] Kitamura T, Inoue D, Okochi-Watanabe N, et al. The molecular basis of myeloid malignancies[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2014, 90(10):389-404. DOI: 10.2183/pjab.90.389.
- [5] Chin DWL, Watanabe-Okochi N, Wang CQ, et al. Mouse models for core binding factor[J]. Leukemia, 2015, 29(10):1970-1980. DOI: 10.1038/leu.2015.181.
- [6] Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. FLT3-ITD and its current role in acute myeloid leukaemia[J]. Med Oncol, 2017, 34(6):114. DOI: 10.1007/s12032-017-0970-x.
- [7] Le GM, Lozy F, Bell DW. Next-Generation Sequencing[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 943:119-148. DOI: 10.1007/978-3-319-43139-0\_5.
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [9] Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup[J]. Blood, 2003, 102(2):462-469. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3527.

- [10] Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German- Austrian AML Study Group (AML5G) [J]. *Blood*, 2013,121(1):170-177. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431486.
- [11] Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2451-2459. DOI: 10.1182/blood-2015-12-688705.
- [12] Metzeler KH, Bloomfield CD. Clinical Relevance of RUNX1 and CBFβ Alterations in Acute Myeloid Leukemia and Other Hematological Disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 962:175-199. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2\_12.
- [13] Opatz S, Bamopoulos SA, Metzeler KH, et al. The clinical mutome of core binding factor leukemia [J]. *Leukemia*, 2020, 34(6):1553-1562. DOI: 10.1038/s41375-019-0697-0.
- [14] Liu SB, Qiu QC, Bao XB, et al. Pattern and prognostic value of FLT3-ITD mutations in Chinese de novo adult acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12):3981-3992. DOI: 10.1111/cas.13835.
- [15] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence [J]. *Leukemia*, 2019, 33(2):299-312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
- [16] Yui S, Kurosawa S, Yamaguchi H, et al. D816 mutation of the KIT gene in core binding factor acute myeloid leukemia is associated with poorer prognosis than other KIT gene mutations [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(10):1641-1652. DOI: 10.1007/s00277-017-3074-y.
- [17] Toska E, Roberts SG. Mechanisms of transcriptional regulation by WT1 (Wilms' tumour 1) [J]. *Biochem J*, 2014, 461(1):15-32. DOI: 10.1042/BJ20131587.
- [18] Krauth MT, Alpermann T, Bacher U, et al. WT1 mutations are secondary events in AML, show varying frequencies and impact on prognosis between genetic subgroups [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3):660-667. DOI: 10.1038/leu.2014.243.
- [19] Park SH, Lee HJ, Kim IS, et al. Incidences and Prognostic Impact of c-KIT, WT1, CEBPA, and CBL Mutations, and Mutations Associated With Epigenetic Modification in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study in a Korean Population [J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35(3):288-297.

(收稿日期:2020-05-14)

(本文编辑:王叶青)

## 来那度胺治疗伴DDX41胚系突变骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多一例报告并文献复习

陈佳 曲士强 秦铁军 肖志坚 徐泽锋

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床研究中心, 天津 300020

通信作者:徐泽锋, Email: gbxzf@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81870104、81470297);天津市自然科学基金重点项目(18JCZDJC34900);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.012

### Lenalidomide for myelodysplastic syndrome with excess blasts with germline DDX41 mutation: a case report and literatures review

Chen Jia, Qu Shiqiang, Qin Tiejun, Xiao Zhijian, Xu Zefeng

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Hematological Disorders, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xu Zefeng, Email: gbxzf@163.com

2016年版WHO造血及淋巴组织肿瘤分类将伴DDX41胚系突变髓系肿瘤列为一个新的诊断亚型<sup>[1]</sup>, 国外个案及小系列的研究报道显示, 来那度胺治疗伴DDX41胚系突变髓

系肿瘤患者疗效良好<sup>[2-3]</sup>。我们用来那度胺治疗1例伴DDX41突变骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多2型(MDS-EB2)患者, 获得了持续的完全血液学缓解, 现报道如