

77例骨髓增生异常综合征5q-综合征患者临床特征、疗效和生存分析

刘丹 徐泽锋 秦铁军 李承文 胡耐博 潘丽娟 曲士强 李冰 肖志坚

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

通信作者:肖志坚,Email:zjxiao@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨符合WHO(2016)诊断分型标准的骨髓增生异常综合征(MDS)5q-综合征患者的临床特征、来那度胺(LEN)疗效和生存情况。方法 回顾性分析2008年1月至2018年4月于中国医学科学院血液病医院就诊的77例符合WHO(2016)诊断分型标准的MDS 5q-综合征患者临床资料,比较单纯5q-与5q-伴1个非-7/7q-的其他染色体异常(ACA)患者临床特征、疗效及生存情况,并比较LEN与非LEN药物治疗的疗效与生存情况。结果 77例患者中,单纯5q-者64例,5q-伴ACA者13例,确诊时5q-伴ACA患者的中位年龄显著低于单纯5q-患者[58(29~64)岁对63(31~82)岁, $z=2.164$, $P=0.030$]。5q-伴ACA患者CD41免疫组化染色小巨核细胞(直径 $\leq 40\ \mu\text{m}$)检出率(91.7%,11/12)显著高于单纯5q-患者(60.0%,33/55)($P=0.046$)。可评估LEN疗效的29例患者中,单纯5q-患者(19例)与5q-伴ACA患者(10例)血液学总反应率(78.9%对80.0%)、血液学完全缓解(CR)率(57.9%对60.0%)、细胞遗传学反应(CyR)率[69.2%(9/13)对66.7%(4/6)]、完全细胞遗传学反应(CCyR)率[61.5%(8/13)对33.3%(2/6)]相当。单纯5q-与5q-伴ACA患者中位总生存(OS)时间差异无统计学意义(62个月对78个月, $P=0.313$)。29例LEN组患者的血液学总反应率(79.3%对36.0%)、CR率(58.6%对8.0%)、CyR率[68.4%(13/19)对11.1%(1/9)]、CCyR率[52.6%(10/19)对0(0/9)]均高于非LEN组患者(25例),但两组患者中位OS时间差异无统计学意义(78个月对62个月, $P=0.297$)。结论 单纯5q-与5q-伴ACA患者临床特征大体相似,两组患者LEN疗效、中位OS时间无明显差异。LEN治疗5q-综合征患者的疗效肯定,优于非LEN药物。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 5q-综合征; 治疗反应; 来那度胺; 生存分析

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(2016-I2M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.002

Analysis of clinical characteristics, treatment response rate and survival of 77 myelodysplastic syndrome patients with del(5q) syndrome

Liu Dan, Xu Zefeng, Qin Tiejun, Li Chengwen, Hu Naibo, Pan Lijuan, Qu Shiqiang, Li Bing, Xiao Zhijian
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: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical characteristics, treatment responses and prognosis of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) - del(5q) syndrome who met WHO (2016) diagnostic typing criteria. **Methods** A total of 77 patients with del(5q) syndrome, according to WHO (2016) classification, were retrospectively analyzed between January 2008 and April 2018 in the Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. Clinical characteristics, lenalidomide (LEN) efficacy and survivals were compared between the patients with del(5q) alone and those with one additional cytogenetic abnormality (ACA) with the exception of monosomy 7 or del(7q). Treatment response and overall survival (OS) were compared between patients who were treated with LEN and traditional non-LEN drugs. **Results** Of 77 patients, 64 were isolated del(5q) and 13 were del(5q) with ACA. There were significant differences of the median age and percentage of patients who had small megakaryocytes in bone marrow smear by immunohistochemistry (CD41) between the patients with isolated del(5q) and the patients with

del(5q) + ACA [58(29-64) years old vs 63(31-82) years old, $z = 2.164$, $P = 0.030$; and 91.7% vs 60.0%, $P = 0.046$, respectively]. The overall hematological response rate (78.9% vs 80.0%), complete hematological remission (CR) rate (57.9% vs 60.0%), cytogenetic response (CyR) rate [69.2% (9/13) vs 66.7% (4/6)] and complete cytogenetic response (CCyR) rate [61.5% (8/13) vs 33.3% (2/6)] of LEN were similar between the patients with isolated del(5q) ($n = 19$) and with del(5q) + ACA ($n = 10$), as well as the median Overall survival (OS) between these two groups of patients (62 months vs 78 months, $P = 0.388$). The hematological response rate (79.3% vs 36.0%), CR rate (58.6% vs 8.0%), CyR rate [68.4% (13/19) vs 11.1% (1/9)] and CCyR rate [52.6% (10/19) vs 0(0/9)] were higher among patients treated with LEN ($n = 29$) than those treated with non-LEN therapy ($n = 25$). There was no statistically significant difference in OS between the patients with LEN or non-LEN therapy (78 months vs 62 months, $P = 0.297$). **Conclusion** Comparing del(5q) syndrome patients with isolated del(5q) or with del(5q) + ACA, two groups of patients had similar clinical characteristics, median OS and LEN efficacy. LEN showed better treatment response than traditional drugs in patients with del(5q) syndrome.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; del(5q) syndrome; Treatment response; Lenalidomide; Survival

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870104, 81470297); Natural Science Foundation of Tianjin (18JCZDJC34900); Medical and Healthy Science Innovative Program of Chinese Academy of Medical Sciences (2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.002

骨髓增生异常综合征(MDS)初诊患者染色体核型异常检出率约50%,5号染色体长臂缺失(5q-)是MDS最常见的染色体核型异常之一,初诊MDS患者5q-染色体异常检出率为10%~20%^[1-2]。骨髓原始细胞<5%的MDS伴5q-患者具有特殊的临床特征,称之为5q-综合征。

WHO(2001)分型将染色体核型异常为单纯5q-、骨髓原始细胞<5%、外周血原始细胞<1%的MDS患者归为“MDS伴孤立性5q-”(也称5q-综合征)。随后研究发现除5q-外,伴有1个非-7/7q-的其他染色体异常(ACA)的MDS患者,其预后与伴单纯5q-的MDS患者无明显差异^[3-4]。因此,WHO(2016)分型将5q-外伴ACA的患者也归于5q-综合征^[5]。

既往一系列临床试验^[6-8]及回顾性分析^[9-10]均提示来那度胺(Len)治疗5q-综合征患者疗效肯定,已推荐为5q-综合征患者的首选治疗药物。

本研究我们回顾性分析77例符合WHO(2016)分型标准的MDS 5q-综合征患者的临床资料。现将其临床特征、疗效及生存情况报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2008年1月至2018年4月就诊于中国医学科学院血液病医院的MDS病例资料,根据其骨髓及外周血涂片血细胞分类计数、染色体核型、骨髓单个核细胞流式细胞术免疫分型等实验室检查结果,按WHO(2016)分型标准重新进

行诊断和分型,77例符合MDS 5q-综合征的患者纳入分析。骨髓细胞短期培养法,收集细胞常规制片,应用R显带技术进行常规染色体核型分析。每例患者至少分析20个中期分裂象,依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013)》标准进行核型描述。至少2个细胞分裂象具有相同的染色体增加或结构异常,或者3个细胞分裂象具有相同的染色体丢失确认为1个异常克隆。参照文献^[11]方法进行二代测序分析基因突变情况。

2. 治疗方案:共有32例患者接受了LEN治疗,其中29例可评估疗效(Len组)。共有28例接受非Len药物治疗,其中25例可评估疗效(非Len组)。不可评估疗效的原因包括失访、用药<2个月、仅服用中药或仅输血支持治疗。Len组:Len 10 mg/d,口服,连用21 d,停7 d,28 d为1个疗程。如患者出现≥3级血细胞减少,药物适当减量或暂停,根据情况适当延迟下一疗程。非Len组治疗药物包括EPO、雄激素(司坦唑醇、达那唑、十一酸睾酮)、免疫抑制或调节药物(沙利度胺、环孢素A、糖皮质激素)单药或联合治疗。

3. 疗效及药物不良反应判断标准:治疗反应标准参照2006版国际工作组(IWG)的MDS治疗反应标准^[12],血液学反应包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和血液学改善(HI),以患者治疗期间达到的最佳疗效来进行疗效评价。细胞遗传学反应(CyR)包括完全细胞遗传学反应(CCyR)和部分细胞遗传学反应(PCyR)。血液学总反应率为CR、PR和HI率

之和。不良反应分级根据美国国立肿瘤研究所常见毒性标准(Version 4.0)进行判定。ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 定义为粒细胞缺乏。

4. 随访:随访时间从疾病确诊之日起,至2019年5月31日。通过住院病历、门诊病历及电话进行随访。对随访期间死亡的病例,以病历记录和(或)患者家属电话联系加以确认。总生存(OS)时间按确诊日期至随访结束日期或死亡日期计算。

5. 统计学处理:使用SPSS 22.0软件进行统计学分析。偏态分布计量资料描述为中位数(范围),采用Mann-Whitney *U*检验进行组间比较;率的比较采用Fisher确切概率法。生存分析的单因素分析采用Kaplan-Meier法,各组生存曲线的比较采用Log-rank检验;多因素分析采用Cox等比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者临床特征

男23例(29.9%),女54例(70.1%),确诊时中位年龄为62(29~82)岁。64例(83.1%)患者染色体核型异常为单纯5q-,13例(16.9%)染色体核型异常为5q-伴ACA(表1)。确诊时HGB中位水平为67(34~126)g/L,WBC中位数为3.51(0.95~13.32) $\times 10^9/L$,ANC中位数为2.03(0.34~9.53) $\times 10^9/L$,PLT中位数为278(17~1000) $\times 10^9/L$ 。68例(88.3%)患者PLT $\geq 100 \times 10^9/L$,36例(46.8%)PLT $\geq 300 \times 10^9/L$,23例(29.8%)患者PLT $\geq 450 \times 10^9/L$,7例(9.1%)PLT $\geq 600 \times 10^9/L$ 。按修订国际预后积分系统(IPSS-R)预后分组:极低危组占5.6%(4/72),低危组占73.6%(53/72),中危组占20.8%(15/72)。21例患者有可供分析的二代测序基因突变结果,中位基因突变数目为3(0~5)个,突变频率较高的基因包括:TP53(28.6%,6例)、U2AF1(19.0%,4例)、SETBP1(14.3%,3例)和ASXL1(14.3%,3例)。单纯5q-与5q-伴ACA患者临床特征比较见表2,单纯5q-患者的中位年龄[63(31~82)岁]显著高于5q-伴ACA患者[58(29~64)岁]($P = 0.030$);5q-伴ACA患者CD41免疫组化染色小巨核细胞(直径 $\leq 40 \mu m$)检出率(91.7%,11/12)显著高于单纯5q-患者(60.0%,33/55)($P = 0.046$)。两组患者其他临床指标差异均无统计学意义。

二、疗效分析

1. 总体疗效:可评价疗效54例患者中位治疗

表1 按WHO(2016)分型标准确诊的5q-综合征中13例5q-伴ACA患者的染色体核型

| 例号 | 染色体核型 |
|----|--|
| 1 | 47,XX,del(5)(q13q33),+21[5]/46,XX,del(5)(q13q33)[10] |
| 2 | 46,XY,t(2;11)(p21;q23),del(5)(q13q33)[7]/46,XY[2] |
| 3 | 46,XY,del(5)(q13q33),der(13)t(1;13)(q10;q10)[4]/46,XY,del(5)(q13q33)[13] |
| 4 | 46,XX,del(5)(q13),del(8)(q13)[3]/46,XX,del(5)(q13)[15]/46,XX[2] |
| 5 | 46,XX,del(2)(q34),del(5)(q31)[17]/46,XX[3] |
| 6 | 46,XY,5q-,+21[10]/46,XY[9] |
| 7 | 47,XX,del(5)(q13),+9[1]/46,XX,del(5)(q13)[10] |
| 8 | 46,XX,del(5)(q32),14ps+[9]/46,XX,14ps+[1] |
| 9 | 46,XY,del(5)(q13)[10]/46,XY,+8,del(5)(q13)[1]/46,XY[9] |
| 10 | 46,XY,del(5)(q32),?i(17)(q10),inc[19]/46,XY[1] |
| 11 | 46,XY,del(5)(q13q33),der(17)[4]/46,XY,del(5)(q13q33)[16] |
| 12 | 47,XY,del(5)(q22)[12]/47,XY,idem,+21[5]/46,XY[3] |
| 13 | 46,XX,del(3)(p21),del(5)(q13q33)[17]/46,XX[3] |

注:ACA:(除5q-外)1个非-7/7q-的其他染色体异常

17(2~84)个月,其中32例(53.9%)获得血液学反应,CR率为35.2%(19/54),HI率为24.1%(13/54)(均为红系反应)。共28例患者治疗后复查至少有1次染色体核型结果可供分析,该28例患者CyR率为50.0%(14/28),CCyR率为35.7%(10/28),PCyR率为14.3%(4/28)。

5例(9.3%)患者进展为急性髓系白血病(AML),4例(7.4%)进展为MDS伴原始细胞增多-1或2(MDS-EB-1或MDS-EB-2)。21例有二代测序结果的患者中,6例TP53突变的患者均没有疾病进展,15例无TP53突变的患者中2例进展为AML。疾病进展的9例患者中,4例后续行化疗[1例为地西他滨,1例为阿扎胞苷,1例为地西他滨联合CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF),1例为CAG],4例仅输血支持治疗,1例进展为MDS-EB-1的患者继续服用LEN,获得HI,但没有获得CyR。

2. 单纯5q-与5q-伴ACA患者LEN疗效比较:应用LEN治疗的单纯5q-患者19例可评估血液学疗效,LEN中位治疗14(3~84)个月,血液学总反应率为78.9%(15/19),CR率为57.9%(11/19),HI率为21.1%(4/19)。13例单纯5q-的患者LEN治疗后可评估细胞遗传学反应,总CyR率为69.2%(9/13),其中CCyR率为61.5%(8/13),PCyR率为7.7%(1/13)。应用LEN治疗的5q-伴ACA患者10例可评估血液学疗效,LEN中位治疗18(2~70)个月,血液学总反

表2 单纯5q-与5q-伴ACA的骨髓增生异常综合征患者基线临床特征比较

| 临床特征 | 单纯5q-组(64例) | 5q-伴ACA组(13例) | 统计量 | P值 |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------|-------|
| 年龄[岁, M(范围)] | 63(31~82) | 58(29~64) | -2.164 | 0.030 |
| 女性[例(%)] | 48(75.0) | 6(46.2) | | 0.051 |
| HGB[g/L, M(范围)] | 67.5(34~126) | 64(45~92) | -0.054 | 0.960 |
| WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)] | 3.53(1.38~13.32) | 3.13(0.95~7.40) | -1.142 | 0.258 |
| ANC[$\times 10^9/L$, M(范围)] | 2.15(0.62~9.53) | 1.46(0.34~4.90) | -1.550 | 0.123 |
| PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)] | 309(17~844) | 179(13~980) | -0.422 | 0.680 |
| MCV[fL, M(范围)] | 103.0(67.7~120.8) | 103.0(84.8~115.4) | -1.724 | 0.085 |
| 骨髓原始细胞比例[% , M(范围)] | 1.5(0~4.0) | 1.5(0~3.5) | -0.701 | 0.490 |
| CD41免疫组化染色小巨核细胞检出情况[阳性例数/检测例数(%)] | 33/55(60.0) | 11/12(91.7) | | 0.046 |
| 5号染色体长臂缺失区域[阳性例数/检测例数(%)] | | | | 0.070 |
| q13q33 | 41/61(67.2) | 5/12(41.7) | | |
| q31 | 9/61(14.8) | 1/12(8.3) | | |
| q13 | 4/61(6.5) | 1/12(8.3) | | |
| 其他区域 | 7/61(11.5) | 5/12(41.7) | | |
| IPSS-R 分组[阳性例数/有效例数(%)] | | | | 0.354 |
| 极低危组 | 4/60(6.7) | 0/12(0.0) | | |
| 低危组 | 42/60(70.0) | 11/12(91.7) | | |
| 中危组 | 14/60(23.3) | 1/12(8.3) | | |

注: ACA:(除5q-外)1个非-7/7q-的其他染色体异常;MCV:红细胞平均体积;IPSS-R:修订国际预后积分系统

应率为80.0%(8/10),CR率为60.0%(6/10),HI率为20.0%(2/10)。6例5q-伴ACA患者LEN治疗后可评估细胞遗传学反应,CyR率为66.7%(4/6),CCyR率为33.3%(2/6),PCyR率为33.3%(2/6)。两组患者血液学总反应率、CR率、总CyR率相近。

15例LEN治疗有效的单纯5q-患者,治疗过程6例复发,1例进展为MDS-EB-2,2例进展为AML。8例LEN治疗有效的5q-伴ACA患者,治疗过程中2例复发,1例进展为AML。

3. LEN组与非LEN组患者的疗效比较:LEN组29例患者可评估血液学疗效,中位治疗时间为14(2~84)个月,26例(89.7%)连续治疗 ≥ 4 个月。LEN组血液学总反应率为79.3%(23/29),CR率为58.6%(17/29),HI率为20.7%(6/29),LEN中位起效时间为2(0~7)个月,中位有效持续时间为25个月。LEN组19例患者可评估细胞遗传学反应,CyR率为68.4%(13/19),CCyR率为52.6%(10/19),PCyR率为15.8%(3/19)。非LEN组25例患者可评估血液学疗效,中位治疗时间为24(2~69)个月,血液学总反应率为36.0%(9/25),HI率为28.0%(7/25),CR率为8.0%(2/25)。非LEN组9例患者可评估细胞遗传学反应,总CyR率为11.1%(1/9),CCyR率为0,PCyR率为11.1%(1/9)。LEN组血液学总反应率($P=0.002$)、CR率($P<0.001$)、总CyR率、CCyR均高于非LEN组。

4. LEN治疗相关不良反应:LEN治疗的主要不

良反应为血细胞减少,9例(31.0%)患者在治疗后出现不同程度血细胞减少(6例为 ≥ 3 级血细胞减少),5例(17.2%)出现皮疹。LEN治疗过程中1例患者出现脑梗死,无一例患者出现深静脉栓塞。

三、生存分析

1. 总体生存分析:全部77例患者,失访5例,余72例纳入生存分析。中位随访36(2~101)个月,死亡24例,中位OS时间为75(95%CI 46~104)个月。3年OS率为(75.3 \pm 5.6)%,5年OS率为(60.9 \pm 7.7)%。影响生存的单因素分析显示,年龄 > 65 岁、诊断前曾输血、ANC $< 0.8 \times 10^9/L$ 、红细胞平均体积(MCV) ≤ 100 fL、骨髓原始细胞比例 $> 2\%$ 、骨髓纤维化MF-2/3级是影响OS率的预后不良因素(表3),进一步纳入多因素分析,发现骨髓原始细胞比例 $> 2\%$ 是预后不良的独立影响因素($HR=5.266$,95%CI 1.329~20.876, $P=0.018$)。

2. 单纯5q-的患者与5q-伴ACA的患者生存比较:60例单纯5q-患者中位随访32(2~85)个月,中位OS时间为62(95%CI 45~79)个月;12例5q-伴ACA中位随访44(18~101)个月,中位OS时间为78(95%CI 18~138)个月。两组差异无统计学意义($P=0.313$)(图1)。

3. LEN组与非LEN组患者的生存比较:LEN组患者29例,中位随访38(4~101)个月,死亡9例,中位OS时间78(95%CI 42~114)个月;非LEN组患者25例,中位随访时间35(2~75)个月,死亡9例,

中位 OS 时间为 62(95% CI 42 ~ 81)个月。两组差异无统计学意义($P = 0.297$)(图 2)。

表 3 WHO(2016)分型骨髓增生异常综合征 5q-综合征患者生存单因素分析(% , $\bar{x} \pm s_e$)

| 影响因素 | 例数 | 3年总生存率 | P值 |
|-------------------------|----|-----------|-------|
| 年龄 | | | 0.023 |
| ≤65岁 | 46 | 77.8±7.1 | |
| >65岁 | 26 | 60.5±10.4 | |
| 性别 | | | 0.088 |
| 男 | 20 | 52.5±12.4 | |
| 女 | 52 | 79.3±6.3 | |
| 诊断前是否输血 | | | 0.019 |
| 是 | 38 | 59.4±8.9 | |
| 否 | 34 | 85.3±6.8 | |
| 确诊时 ANC | | | 0.009 |
| ≥0.8×10 ⁹ /L | 65 | 78.4±5.9 | |
| <0.8×10 ⁹ /L | 3 | 33.3±27.2 | |
| 确诊时 HGB | | | 0.797 |
| ≥80 g/L | 23 | 71.0±11.3 | |
| <80 g/L | 49 | 70.9±7.2 | |
| 确诊时 PLT | | | 0.358 |
| ≥100×10 ⁹ /L | 63 | 69.9±6.4 | |
| <100×10 ⁹ /L | 9 | 66.7±27.2 | |
| 确诊时 MCV | | | 0.025 |
| ≤100 fl | 25 | 51.6±12.3 | |
| >100 fl | 46 | 81.9±6.2 | |
| 染色体核型 | | | 0.313 |
| 单纯 5q- | 60 | 71.0±6.7 | |
| 5q-伴 ACA | 12 | 73.3±13.2 | |
| 骨髓原始细胞比例 | | | 0.018 |
| ≤2% | 51 | 80.4±6.3 | |
| >2% ~ <5% | 19 | 53.4±3.4 | |
| 骨髓纤维化 | | | 0.048 |
| MF-0/1级 | 51 | 76.8±6.5 | |
| MF-2/3级 | 3 | 0 | |
| IPSS-R 分组 | | | 0.044 |
| 极低危/低危组 | 52 | 80.9±6.2 | |
| 中危组 | 15 | 57.0±15.2 | |
| 治疗方案 | | | 0.297 |
| 来那度胺 | 29 | 71.9±9.1 | |
| 非来那度胺 | 25 | 80.5±8.8 | |

注:ACA:(除 5q-外)1 个非-7/7q-的其他染色体异常;MCV:红细胞平均体积;IPSS-R:修订国际预后积分系统

讨 论

1974 Van den Berghe 等^[13]首次提出伴 5 号染色体长臂缺失的 MDS 患者具有特殊的临床特征,称之为 5q-综合征。WHO(2016)分型标准^[5]将染色体核型异常为单纯 5q-及 5q-伴 ACA 的 MDS 患者均列为 5q-综合征。本研究我们对单纯 5q-及 5q-伴 ACA 的患者进行回顾性分析,结果表明以下几个方面二者并无显著差异。

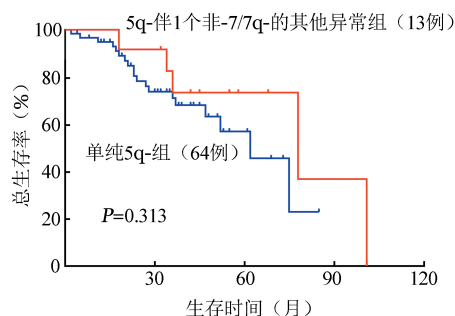


图 1 WHO(2016)分型骨髓增生异常综合征 5q-综合征患者中单纯 5q-与 5q-伴 1 个非-7/7q-的其他染色体异常患者总生存曲线

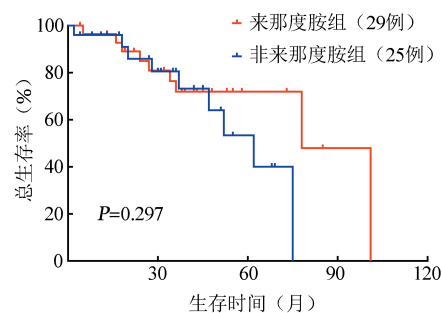


图 2 WHO(2016)分型骨髓增生异常综合征 5q-综合征患者来那度胺组与非来那度胺组总生存曲线

首先,单纯 5q-与 5q-伴 ACA 患者临床特征大体相似。本研究中单纯 5q-与 5q-伴 ACA 两组患者虽然在年龄、骨髓小巨核细胞检出率方面存在差异,但性别,外周血 HGB、WBC、ANC、PLT,骨髓原始细胞比例,5 号染色体长臂缺失区域,IPSS-R 各亚组比例差异均无统计学意义。此前,Gurney 等^[14]回顾性分析 Mayo 临床中心的 72 例符合 WHO(2016)分型标准 5q-综合征的患者,单纯 del(5q)61 例、del(5q)伴 ACA 患者 11 例,两组患者在年龄、性别、外周血细胞计数、骨髓原始细胞比例等方面差异均无统计学意义。

其次,单纯 5q-与 5q-伴 ACA 患者 LEN 疗效无显著差异。本研究单纯 5q-与 5q-伴 ACA 患者 LEN 的血液学总反应率、CR 率、总 CyR 率、CCyR 率相近。MDS-003 临床试验^[7]中,64 例 MDS 伴单纯 5q-患者 CyR 率为 77%、CCyR 率为 45%,15 例 5q-伴 1 个其他染色体异常的患者 CyR 率为 67%、CCyR 率为 40%,6 例 5q-伴 ≥2 个染色体异常患者 CyR 率为 50%、CCyR 率为 50%;三组 CyR 率、CCyR 率差异无统计学意义(P 值分别为 0.27、0.93)。意大利多中心研究报道 LEN 治疗 IPSS 低危及中危的 MDS 伴 5q-患者的疗效,单纯 5q-患者 122 例,5q-伴其他染色体异常 27 例,两组患者 LEN 的 CyR 率差异也无

统计学意义($P=0.219$)^[10]。

第三,单纯5q-与5q-伴ACA患者总体生存无显著差异。本研究两组患者中位OS时间差异无统计学意义(62个月对78个月, $P=0.313$)。Haase等^[1]的研究比较了86例单纯5q-与30例5q-伴1个其他染色体异常的MDS患者的中位OS时间,差异无统计学意义(80个月对47个月, $P=0.30$)。Mallo等^[3]研究中,275例单纯5q-与89例5q-伴1个其他染色体异常的MDS患者中位OS时间差异也无统计学意义(63.4个月对46.0个月, $P=0.131$)。Gurney等^[14]研究符合WHO(2016)分型标准的5q-综合征患者中,61单纯5q-与11例5q-伴ACA患者中位OS时间差异亦无统计学意义(55个月对38个月, $P=0.52$)。

由以上可见,我们的研究结果进一步支持WHO(2016)分型将单纯5q-及5q-伴ACA的MDS患者归为同一亚型是合适的。

迄今我国尚无LEN治疗5q-综合征患者的相关研究报道。本研究回顾性分析了本院近10年5q-综合征患者的临床资料,结果表明LEN组血液学总反应率、CR率、CyR率、CCyR率均高于非LEN组。其次,本研究LEN治疗组总体疗效与此前LEN治疗MDS伴5q-患者的临床试验^[6-8](总有效率56%~76%,CyR率43%~83%)、波兰^[9](LEN治疗MDS伴5q-患者红系反应率为72.2%)和意大利^[10]的研究(Len治疗MDS伴5q-患者红系反应率为85.8%,CyR率为22.6%)的疗效基本一致。现今,进口LEN已在我国上市,国产LEN也已相继上市,LEN(10 mg/d,连用21 d,停1周,28 d为1个疗程)被骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)^[15]推荐为低危、中危-1 5q-综合征患者的首选治疗方案。

综上,本研究结果提示单纯5q-与5q-伴ACA两组患者的临床特征、LEN疗效、中位OS时间大体相似,WHO(2016)分型将该两组患者归于5q-综合征是合适的。LEN治疗5q-综合征患者疗效肯定,优于非LEN药物治疗。但本研究为单中心回顾性分析,入组病例数较少,尚待下一步全国多中心、前瞻性研究来加以验证。

参考文献

[1] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients [J]. *Blood*, 2007, 110(13):4385-4395. DOI: 10.1182/blood-2007-03-

082404.

- [2] Solé F, Espinet B, Sanz GF, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica [J]*. *Br J Haematol*, 2000, 108(2): 346-356. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01868.x.
- [3] Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q [J]. *Leukemia*, 2011, 25(1):110-120. DOI: 10.1038/leu.2010.231.
- [4] Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study [J]. *Leukemia*, 2012, 26(6):1286-1292. DOI: 10.1038/leu.2011.391.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [6] List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(6): 549-557. DOI: 10.1056/NEJMoa041668.
- [7] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1456-1465. DOI: 10.1056/NEJMoa061292.
- [8] Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(5):429-438. DOI: 10.1111/ejh.12380.
- [9] Butrym A, Lech-Maranda E, Patkowska E, et al. Polish experience of lenalidomide in the treatment of lower risk myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:508. DOI: 10.1186/s12885-015-1444-1.
- [10] Arcioni F, Roncadori A, Di Battista V, et al. Lenalidomide treatment of myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion: Results from the National Registry of the Italian Drug Agency [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(1):78-85. DOI: 10.1111/ejh.13067.
- [11] 李冰,王静雅,刘晋琴,等.靶向测序检测511例骨髓增生异常综合征患者基因突变 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(12): 1012-1016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.002.
- [12] 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.
- [13] Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome [J]. *Nature*, 1974, 251(5474):437-438.
- [14] Gurney M, Patnaik MM, Hanson CA, et al. The 2016 revised World Health Organization definition of 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)'; prognostic implications of single versus double cytogenetic abnormalities [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(1):57-60. DOI: 10.1111/bjh.14636.
- [15] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2):89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.

(收稿日期:2019-07-01)

(本文编辑:刘爽)