

环孢素联合沙利度胺治疗IPSS低危/中危-1骨髓增生异常综合征远期疗效影响因素分析

王静雅 秦铁军 徐泽锋 张悦 张宏丽 方力维
潘丽娟 胡耐博 曲士强 李冰 肖志坚

【摘要】 目的 评价环孢素(CsA)联合沙利度胺治疗国际预后积分系统(IPSS)低危/中危-1骨髓增生异常综合征(MDS)患者的远期疗效及预后影响因素。方法 回顾性分析CsA联合沙利度胺治疗的76例IPSS低危/中危-1 MDS患者临床资料。采用PCR联合直接测序法检测患者cereblon基因rs1672753位点基因型。结果 76例患者中,男48例,女28例,中位年龄41(18~70)岁。CsA联合沙利度胺治疗后,40例(53%)获得血液学改善(HI),其中红系反应(HI-E)率为43%(73例中31例),中性粒细胞反应(HI-N)率为30%(50例中15例),血小板反应(HI-P)率为31%(58例中18例)。59例红细胞输注依赖患者中27例(46%)获得HI-E并脱离输血。HI中位维持时间为22(1~131⁺)个月。单因素分析显示骨髓原始细胞 $\leq 2\%$ 的患者疗效持续时间更长($P=0.010$)。cereblon基因rs1672753位点基因型与HI率及治疗反应的维持时间均无明显相关性(P 值均 >0.05)。67例未行造血干细胞移植患者中位生存时间为82(95% CI 38~126)个月。多因素分析显示IPSS-R分组($HR=3.461$, 95% CI 1.126~10.639, $P=0.030$)、年龄 ≥ 60 岁($HR=4.120$, 95% CI 1.070~15.867, $P=0.040$)以及HI-N($HR=7.733$, 95% CI 1.007~59.396, $P=0.049$)为影响患者生存时间的独立预后因素。结论 CsA联合沙利度胺治疗能长期改善IPSS低危/中危-1 MDS患者贫血症状,不良反应轻。在此组患者中未能验证cereblon基因rs1672753位点基因型对疗效的预测价值。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 环孢素; 沙利度胺; cereblon基因

Long-term outcome of thalidomide and cyclosporine in patients with IPSS low/intermediate-1 myelodysplastic syndromes Wang Jingya, Qin Tiejun, Xu Zefeng, Zhang Yue, Zhang Hongli, Fang Liwei, Pan Lijuan, Hu Naibo, Qu Shiqiang, Li Bing, Xiao Zhijian. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the long-term outcome of cyclosporin A (CsA) combined with thalidomide regime for Chinese patients with IPSS low/intermediate-1 myelodysplastic syndromes (MDS) without del(5q) and the predictive variables which could impact the response to the therapy. **Methods** Seventy-six MDS patients who were treated with these drugs at a single institute in China were retrospectively analyzed. The polymorphism of cereblon gene, rs1672753, was detected in patients of this cohort by PCR and direct sequencing. **Results** A total of 53% of patients showed hematological improvement (HI) to the therapy. Thirty-one patients (31/73, 43%) achieved erythrocyte response (HI-E); 15 patients (15/50, 30%) achieved neutrophil response (HI-N); 18 patients (18/58, 31%) achieved platelet response (HI-P). Twenty-seven of the 50 patients (46%) who were dependent on red blood cell transfusion achieved HI-E and became independent of transfusion. The median duration of response among the responders was 22 months (range, 1-131⁺ months). Bone marrow blasts $\leq 2\%$ was the only factor associated with longer response duration in univariate analysis ($P=0.010$). There was no significant difference between the two groups of cereblon gene rs1672753 polymorphism either on the response rate or the response duration. The median survival of 67 patients without stem cell transplantation was 82 months. In multivariate analyses, factors significantly correlated with survival were IPSS-R ($HR=3.461$, 95% CI

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.011

基金项目:国家自然科学基金(81470295、81470297);高等学校博士学科点专项科研基金(20121106130005);国家科技支撑计划(2014BAI09B13)

作者单位:300020 天津,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
通信作者:肖志坚,Email: zjxiao@hotmail.com

1.126–10.639, $P=0.030$), $\text{age} \geq 60$ y ($HR=4.120$, 95% CI 1.070–15.867, $P=0.040$) and HI-N ($HR=7.733$, 95% CI 1.007–59.396, $P=0.049$). **Conclusion** CsA combined with thalidomide regime could improve the anemia symptom in low/int-1 risk MDS patients without del(5q). The predictive value of cereblon gene polymorphism, rs1672753, could not be verified in this study.

【Key words】 Myelodysplastic syndromes; Cyclosporine A; Thalidomide; Cereblon

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性疾病,主要特征为血细胞减少、形态发育异常以及易于转化为急性髓系白血病。MDS患者的生存期差异很大,从数月到接近十年不等,因此需根据预后分组制定分层治疗策略。对于非5q-综合征及不适用造血生长因子治疗的国际预后积分系统(IPSS)低危/中危-1 MDS患者,免疫抑制治疗(IST)为推荐的治疗方法^[1-2]。我们曾经报道环孢素(CsA)联合低剂量沙利度胺治疗MDS患者获得了较好的疗效且耐受性良好^[3]。本研究我们对该方案治疗IPSS低危/中危-1 MDS患者疗效的影响因素进行初步探讨。

病例和方法

1. 病例:以2001年4月至2013年6月我院诊治的初治、原发性MDS患者为研究对象,诊断均符合文献[2]标准。纳入标准:①骨髓原始细胞比例 $< 5\%$;②年龄 ≥ 18 岁;③体力状态符合东部肿瘤协作组(ECOG)评估标准0~2级;④无肝、肾等重要脏器基础疾病,无血栓病史;⑤IPSS危险度评分为低危或中危-1;⑥2个月之内未应用除输血支持之外的其他针对MDS的治疗;⑦绝经前女性妊娠试验阴性,并采取良好的避孕措施。排除单纯5q-患者。所有患者治疗前完成血细胞计数及分类,骨髓穿刺涂片及分类计数,骨髓细胞免疫表型分析,造血干/祖细胞培养,骨髓活检,染色体核型分析,血清叶酸、维生素B₁₂、铁蛋白、红细胞生成素(EPO)水平测定,心、肝、肾功能检查等基线评估。

2. 治疗方案:所有患者均接受口服CsA联合沙利度胺治疗。CsA的起始剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,2周后检测CsA血药浓度,并根据血药浓度调整CsA剂量,维持谷浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$,最终CsA的用量为 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。沙利度胺的用药剂量为50 mg,每日睡前口服。治疗12周后未达血液学改善(HI)则改用其他治疗方案,HI患者如无3级以上药物不良反应,持续服用至HI后进展或复发。

3. 疗效评定:按国际工作组(IWG)2006疗效评定标准^[4]判断疗效。治疗8周后进行疗效评价,若

未达到HI则延续到12周进行评价。若12周后患者仍未达HI,判定为无效。HI后满足以下任意一项条件定义为HI后进展或复发:①中性粒细胞绝对计数(ANC)或PLT较最佳疗效时下降 $\geq 50\%$;②HGB减少 $\geq 15 \text{ g/L}$;③出现输血依赖。患者从达到HI标准到HI后进展或复发的时间定义为疗效持续时间。红细胞输注依赖定义为HGB $\leq 90 \text{ g/L}$ 的患者每月至少需要输注不少于2个单位红细胞。不良反应分级依据美国国立肿瘤研究所常见毒性标准(version 3.0)进行判定。

4. cereblon 基因 rs1672753 位点基因型分析:取患者初诊留存骨髓单个核细胞标本,用血液基因组DNA提取试剂盒[爱思进生物技术(杭州)有限公司产品]提取基因组DNA。PCR引物:上游引物:5'-GCAGGCCTGTAATTGTCCCT-3';下游引物:5'-GCAACAGAGCAGCGAAGAAA-3'。PCR体系:DNA 50~100 ng, 2×Taq PCR Master Mix[天根生化科技(北京)有限公司产品]15 μl ,上下游引物各0.5 μl ,补去离子水至30 μl 。反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,共35个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸7 min。PCR扩增产物经回收、纯化后用ABI 3700测序仪(美国Agencourt Bioscience公司产品)以末端标记双脱氧法进行双向测序,用Mutation Surveyor软件分析测序结果,确定患者该位点基因型。

5. 随访:所有病例均随访至2014年12月31日,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。观察患者的血常规、红细胞和血小板输注量和频率,肝肾功能以及生存状况,评估血液学反应及药物不良反应。总生存(OS)时间定义为从确诊至随访截止日期或患者死亡的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件进行统计分析。数据用中位数(范围)表示,计量资料采用Mann-Whitney U 检验、分类变量采用 χ^2 检验进行比较,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,采用Log-rank检验进行单因素比较。对所有单因素分析有统计学意义的指标采用COX回归风险模型进行多因素分析,以确定独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:共纳入76例患者,其中男48例,女28例,中位年龄41(18~70)岁。初诊时HGB中位数为67(24~124)g/L、ANC中位数为0.91(0.14~4.79) $\times 10^9/L$ 、PLT中位数为52(6~244) $\times 10^9/L$ 。58例(76%)患者存在红细胞输注依赖,57例(75%)PLT $< 100 \times 10^9/L$ 、42例(55%)ANC $< 1.0 \times 10^9/L$,22例(29%)骨髓增生极度低下。WHO分型:难治性贫血(RA)4例(5%)、难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)3例(4%)、难治性贫血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)69例(91%)。IPSS分组:低危2例(3%)、中危-1 74例(97%)。修订的IPSS(IPSS-R)分组:低危22例(29%)、中危47例(62%)、高危7例(9%)。IPSS-R细胞遗传学分组:良好49例(65%)、中等27例(35%)。62例患者检测了阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆,2例患者有PNH克隆。

2. 疗效评价:全部76例患者中,40例(53%)获得HI,36例(47%)无效,HI及无效患者一般临床特征差异均无统计学意义(表1)。73例患者治疗前HGB < 110 g/L,治疗后31例(43%)获得红系反应(HI-E);50例患者治疗前ANC $< 1.0 \times 10^9/L$,治疗后15例(30%)获得中性粒细胞反应(HI-N);58例患者治疗前PLT $< 100 \times 10^9/L$,治疗后18例(31%)获得血小板反应(HI-P)。31例患者染色体核型异常,其中单纯8号染色体三体13例,HI率与其他患者比较差异无统计学意义($P=0.968$);del(20q)4例,其中3例获得HI-E;14例根据IPSS-R细胞遗传学分组均为预后中等组,其中9例获得HI,5例无效。2例合并PNH克隆的患者均获得HI,且三系均获得反应。

40例HI患者中位起效时间为12(4~12)周,达到最佳疗效的中位时间为12(8~48)周,总体中位有效持续时间为22(1~131⁺)个月。HI-E中位持续时间为35(2~131⁺)个月,HI-N及HI-P的中位持续时间未达到。单因素分析显示骨髓原始细胞 $\leq 2\%$ 患者疗效持续时间更长($P=0.010$),疗效持续时间与骨髓增生程度($P=0.257$)、IPSS-R分组($P=0.059$)、有无染色体核型异常($P=0.525$)、是否为8号染色体三体($P=0.551$)、血清铁蛋白水平($P=0.320$)之间无明显相关性。

3. 不良反应评价:3例(4%)患者在治疗期间出现血清肌酐升高,减少CsA剂量或停药后肾功能恢复正常,未发现3~4级肾功能损害。14例(18%)患

表1 环孢素联合沙利度胺治疗国际预后积分系统低危/中危-1骨髓增生异常综合征不同疗效患者临床特征比较

组别	血液学改善 (40例)	无效 (36例)	P值
年龄[岁,中位数(范围)]	40(18~64)	41(19~70)	0.799
IPSS-R分组[例(%)]			0.870
低危	13(32.5)	9(25.0)	
中危	21(52.5)	26(72.2)	
高危	6(15.0)	1(2.8)	
是否红细胞输注依赖[例(%)]			0.426
是	32(80.0)	26(72.2)	
否	8(20.0)	10(17.8)	
红细胞输注依赖时间[月,中位数(范围)]	3(1~36)	5(1~120)	0.122
骨髓增生程度[例(%)]			0.191
低下	9(22.5)	13(36.1)	
正常/活跃	31(77.5)	23(63.9)	
细胞遗传学分组[例(%)]			0.393
良好	24(60.0)	25(69.4)	
中等	16(40.0)	11(30.6)	
染色体核型是否异常[例(%)]			0.249
是	19(47.5)	12(33.3)	
否	21(52.5)	24(67.7)	
rs1672753基因型[例(%)]			0.728
A/A	28(70.0)	25(69.4)	
A/G	6(15.0)	3(8.4)	
G/G	0	1(2.8)	
未检测	6(15.0)	7(19.4)	
是否为8号染色体三体[例(%)]			0.968
是	7(17.5)	6(16.7)	
否	33(82.5)	30(83.3)	
血清铁蛋白水平[例(%)]			0.184
≥ 500 $\mu\text{g/L}$	15(37.5)	19(52.8)	
< 500 $\mu\text{g/L}$	25(62.5)	17(47.2)	
有无PNH克隆[例(%)]			0.222
有	2(5.0)	0	
无	29(72.5)	31(86.1)	
未检测	9(22.5)	5(13.9)	

注:IPSS-R:修订版国际预后积分系统;PNH克隆:阵发性睡眠性血红蛋白尿克隆

者出现1级转氨酶升高,经保护肝细胞治疗后好转,无需停药。无一例患者出现深静脉血栓事件。

4. cereblon 基因 rs1672753 位点基因型与疗效关系分析:63例有骨髓单个核细胞标本的患者进行了cereblon 基因 rs1672753 位点基因型分析,A等位基因的频率为91%,G等位基因的频率为9%,与我国汉族人群中该位点多态性分布(93.3%和6.7%,国际千人基因组计划)比较,差异无统计学意义($P=0.564$)。A/A 基因型53例,A/G 基因型9例,G/G 基因型1例。cereblon 基因 rs1672753 位点G等位基因与患者HI($P=0.677$)、HI-E($P=0.942$)、HI-N($P=0.414$)、HI-P($P=0.962$)及疗效持续时间($P=0.229$)

之间均无明显相关性。

5. 生存分析及影响生存的因素:76例患者均进行了随访,中位随访时间为33(4~166)个月。9例患者接受了异基因造血干细胞移植,1例患者移植后死亡,其余8例均存活且血常规恢复正常。我们将未接受造血干细胞移植的67例患者纳入生存分析,中位OS时间为82(95%CI 38~126)个月,5年OS率为63%(图1)。HI患者中位OS时间未达到,无效患者的中位OS时间为40(95%CI 4~76)个月,差异无统计学意义($P=0.137$)。单因素分析示骨髓原始细胞 $\leq 2\%$ ($P=0.005$)、HI-N($P=0.034$)、IPSS-R分组($P=0.027$)和年龄 ≥ 60 岁($P<0.01$)是影响MDS患者生存的因素(图2)。进一步采用COX回归行多因素分析,结果显示IPSS-R分组($HR=3.461, 95\%CI 1.126\sim 10.639, P=0.030$)、年龄 ≥ 60 岁($HR=4.120, 95\%CI 1.070\sim 15.867, P=0.040$)和HI-N($HR=7.733, 95\%CI 1.007\sim 59.396, P=0.049$)为影响患者生存的独立预后因素。

讨 论

目前研究显示患者年龄、染色体核型、血细胞减少程度以及骨髓原始细胞比例是影响MDS患者预后的主要因素^[5]。目前广泛应用的预后积分系统包括IPSS^[6]以及IPSS-R^[5]。IPSS低危/中危-1 MDS患者预期寿命较长,因此对这类患者的治疗目标为

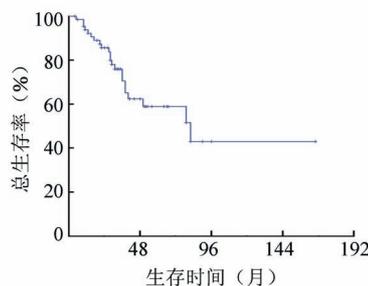
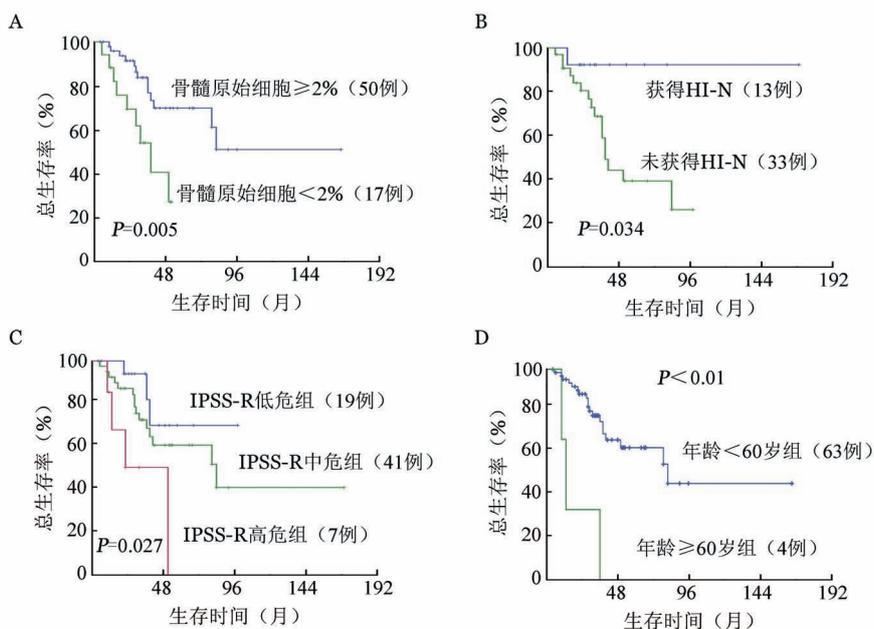


图1 环孢素联合沙利度胺治疗67例国际预后积分系统低危/中危-1骨髓增生异常综合征患者总体生存曲线

提高血细胞计数、减少输血依赖及提高生活质量。

MDS作为一种骨髓造血衰竭性疾病,IPSS低危/中危-1 MDS患者骨髓造血衰竭的始动因素是免疫调节异常导致体内正常造血干细胞和MDS克隆过度凋亡^[7]。抗胸腺细胞球蛋白(ATG)单独或联合CsA的IST对较低危MDS总体有效率为20%~50%,且IST与单纯支持治疗相比显著地延长了IPSS低危/中危-1 MDS患者的生存时间(9.2年对5.2年)^[8-9]。本文我们报道了CsA联合沙利度胺治疗IPSS低危/中危-1 MDS患者的长期随访结果,HI率为53%,27例(46%)红细胞输注依赖患者获得HI-E并脱离血制品输注,5年OS率为63%。证实CsA联合沙利度胺可以作为MDS患者,尤其是伴有血细胞减少的IPSS低危/中危-1患者的治疗选择之一。

MDS的治疗方案制定除依据IPSS(-R)、患者年



A: 骨髓原始细胞比例对生存率的影响($P=0.005$); B: 是否获得中性粒细胞反应(HI-N)对生存率的影响($P=0.034$); C: 修订的IPSS(IPSS-R)分组对生存率的影响($P=0.027$); D: 年龄对生存率的影响($P<0.001$)

图2 影响国际预后积分系统(IPSS)低危/中危-1骨髓增生异常综合征患者生存因素分析

龄、一般状况和合并疾病指数分组外,还需特定治疗方案的疗效预测模型。已有研究组曾纳入患者年龄、发病时间、HLA-DR表型、骨髓增生情况等临床特征作为IST(ATG单独或联合CsA)治疗MDS患者的疗效预测指标^[10-12],但未能得到广泛验证。本研究中,单因素分析显示骨髓原始细胞 $\leq 2\%$ 与较长的治疗反应持续时间相关,但在多因素分析中未能得到验证,考虑为病例数尚少。

近年来免疫调节药物沙利度胺和来那度胺在多种血液系统疾病如多发性骨髓瘤^[13]、MDS^[14-15]中均取得了一定的疗效。但是在非5q-的IPSS低危/中危-1 MDS患者中单用沙利度胺的有效率仅有16%~30%,且疗效持续时间往往较短^[16]。E3泛素连接酶cereblon被认为是沙利度胺致畸性以及免疫调节药物细胞毒性的直接作用靶点^[17-18],近期有研究发现该基因rs1672753位点的G等位基因与应用来那度胺治疗非5q-低危/中危-1 MDS患者的疗效相关,cereblon基因rs1672753位点的G等位基因或可作为来那度胺治疗非5q-低危/中危-1 MDS患者的疗效预测指标^[19]。本研究中,我们对63例患者进行了该位点基因型检测,但发现G等位基因与患者的HI率及疗效持续时间无明显相关性。分析可能原因有:①cereblon基因rs1672753位点基因型在不同人种中的分布不同;②虽然cereblon基因均是沙利度胺和来那度胺的作用靶点,但不能排除沙利度胺与来那度胺在治疗MDS时的作用机制有所不同;③我们采用CsA与沙利度胺联合治疗,与单药治疗相比,影响疗效的因素可能更加复杂。

总之,本研究结果再次肯定了CsA联合沙利度胺治疗IPSS低危/中危-1患者(非5q-)的有效性和安全性,但在此组患者中未能验证cereblon基因rs1672753位点基因型对疗效的预测价值。鉴于本研究样本量有限且为回顾性研究,有待更大系列随机对照临床试验进一步验证该治疗方案的有效性及其安全性,并探寻疗效预测的指标。

参考文献

- [1] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(1): 97-108.
- [2] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11):1042-1048.
- [3] Xiao Z, Xu Z, Zhang Y, et al. Cyclosporin A and thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a pilot study [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(1): 61-65.
- [4] 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.
- [5] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [6] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [7] Sloan EM, Rezvani K. The role of the immune system in myelodysplasia: implications for therapy [J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(1): 39-48.
- [8] Broliden PA, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2006, 91(5): 667-670.
- [9] Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2505-2511.
- [10] Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 303-309.
- [11] Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1570-1574.
- [12] Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin [J]. *Leukemia*, 2007, 21(7): 1436-1441.
- [13] Andhavarapu S, Roy V. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6(1): 69-82.
- [14] 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.
- [15] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome with karyotypes other than deletion 5q [J]. *Blood*, 2008, 111(1): 86-93.
- [16] Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2001, 98(4): 958-965.
- [17] Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity [J]. *Science*, 2010, 327(5971): 1345-1350.
- [18] Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide [J]. *Leukemia*, 2012, 26(11): 2326-2335.
- [19] Sardanal V, Rouquette A, Kaltenbach S, et al. A G polymorphism in the CRBN gene acts as a biomarker of response to treatment with lenalidomide in low/int-1 risk MDS without del(5q) [J]. *Leukemia*, 2013, 27(7): 1610-1613.

(收稿日期:2015-06-01)

(本文编辑:刘爽)