

- [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^[1],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^[2-3]。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

下并对相关文献进行复习。

病例资料

患者,男,61岁,主因“查体发现全血细胞减少1周”于2018年1月5日来我院门诊就诊。患者于1周前在当地医院查体,血常规:HGB 99 g/L,WBC $2.10 \times 10^9/L$,PLT $39 \times 10^9/L$ 。患者无明显症状和体征。患者哥哥既往诊断MDS(具体亚型不详)并于3年前死亡。入院查体:生命体征平稳,轻度贫血貌,余无明显异常。血常规:HGB 106 g/L,平均红细胞体积(MCV)102 fL,网织红细胞比例2.63%,网织红细胞绝对计数 $0.08 \times 10^{12}/L$,WBC $2.11 \times 10^9/L$,ANC $0.61 \times 10^9/L$,PLT $45 \times 10^9/L$ 。外周血涂片分类计数:中性粒细胞杆状核占0.040,中性粒细胞分叶核占0.270,嗜酸性粒细胞占0.020,成熟淋巴细胞占0.620,成熟单核细胞占0.050。髂骨穿刺骨髓涂片分类:增生活跃,粒系比例0.210,红系比例0.390,原始单核细胞比例0.145,全片共见巨核细胞6个,考虑为MDS-EB2。免疫组织化学染色(CD41):全片巨核细胞40个,正常巨核细胞31个,大单圆核小巨核细胞8个,双圆核小巨核细胞1个。骨髓组织病理学检查:增生大致正常(30%),粒红比例大致正常,粒系细胞核左移,幼稚细胞增多,红系以中晚幼红细胞为主,巨核细胞不多,胞体小、分叶少的巨核细胞可见,网状纤维染色MF-1级。染色体核型:46,XY[20]。二代测序(NGS)对包括137种血液肿瘤基因突变筛查,骨髓标本检测到与疾病密切相关的热点突变基因DDX41,突变位置:6号内含子,核苷酸改变:c.572-1G>C,突变频率0.492;与疾病可能相关的突变基因DDX41,突变位置:11号外显子,核苷酸改变:c.1136C>A,氨基酸改变:p.P379Q,突变频率0.141。口腔黏膜细胞检测DDX41基因c.572-1G>C位点为杂合突变型,c.1136C位点为野生型。患者家属拒绝进行疾病相关基因突变筛查。患者肝肾功能、生化、免疫等其他检查均无异常发现。诊断:伴DDX41易感基因突变的MDS-EB2,修订的国际预后积分系统(IPSS-R)5.5分,预后分组为高危组^[4]。

患者拒绝造血干细胞移植和去甲基化药物治疗,经患者

知情同意,采用来那度胺10 mg/d口服,连用21 d,停药7 d,28 d为1个疗程。患者规律服用来那度胺,2个疗程后患者血液学改善:HGB 137 g/L,WBC $3.14 \times 10^9/L$,ANC $1.32 \times 10^9/L$,PLT $66 \times 10^9/L$ 。5个疗程后达到最佳疗效:HGB 147 g/L,WBC $3.23 \times 10^9/L$,ANC $1.51 \times 10^9/L$,PLT $145 \times 10^9/L$ 。患者继续来那度胺规律治疗6个疗程,血液学持续缓解11个月后,PLT缓慢下降。规律治疗20个月后,血常规:HGB 105 g/L,WBC $1.45 \times 10^9/L$,ANC $0.40 \times 10^9/L$,PLT $64 \times 10^9/L$ 。胸骨穿刺涂片:增生重度减低,粒系占0.325,红系占0.020,全片未见巨核细胞,原始粒细胞和原始、幼稚单核细胞比例均为0。染色体核型:46,XY[20]。考虑来那度胺治疗后骨髓抑制,遂停用来那度胺。停药2个月后患者血细胞计数为HGB 73 g/L,WBC $2.89 \times 10^9/L$,ANC $1.75 \times 10^9/L$,PLT $57 \times 10^9/L$;5个月后血细胞计数恢复至HGB 90 g/L,WBC $2.99 \times 10^9/L$,ANC $0.66 \times 10^9/L$,PLT $109 \times 10^9/L$ 。患者在治疗过程中未出现明显的非血液学不良事件,目前在持续观察中。患者外周血细胞计数变化见图1。

讨论及文献复习

人类DDX41基因由17个外显子组成,位于染色体5q35.3。DDX41基因编码蛋白主要分为4个结构域:N端结构域、DEAD盒结构域、解螺旋酶C结构域和C端结构域,该蛋白主要参与三种生理功能:前体mRNA(pre-mRNA)剪切、固有免疫反应及核糖体生物合成。Polprasert等^[2]首先于2015年在一个髓系肿瘤先证家系中筛查发现DDX41胚系(伴或不伴体细胞)突变,并将DDX41确定为髓系肿瘤的易感基因。关于DDX41胚系和(或)体细胞突变,已有数十个血液系统肿瘤家系和多个散发病例队列研究报道,93%的DDX41胚系突变位于解旋酶结构域上游,多为起始密码子丢失、无义及框移突变;而78%的DDX41体细胞突变位于解旋酶结构域内,作为二次打击事件,多为错义突变^[5]。Kadono等^[6]将DDX41 p.R525H阳性和野生型逆转录病毒导入脐血源性人CD34⁺细胞的基因集富集分析表明,核糖体的生物合成和pre-rRNA的处理受到干扰。此外,DDX41突变

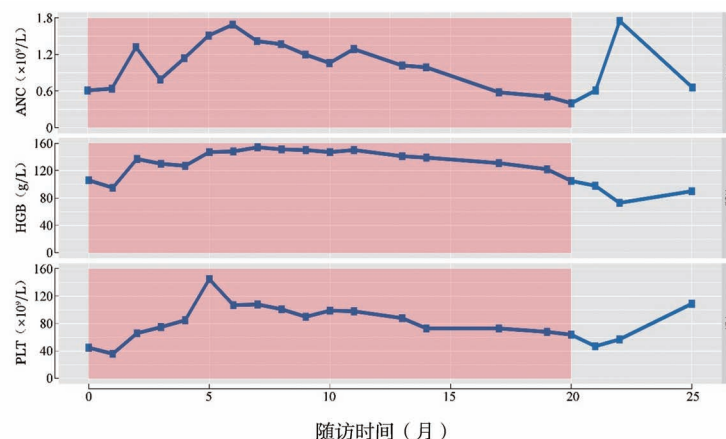


图1 伴DDX41易感基因突变髓系肿瘤(MDS-EB2)患者来那度胺治疗及停药后外周血细胞计数变化(红色阴性示来那度胺治疗期)

导致干扰素基因刺激因子(STING)通路和 I 型干扰素反应失调,提示固有免疫在伴DDX41突变的髓系肿瘤发病中具有重要作用^[7-9]。

伴DDX41胚系突变髓系肿瘤患者临床特征包括男性占优势,潜伏期长,多数伴正常染色体核型,主要病理表现为MDS/急性髓系白血病(AML),占有成人MDS/AML的0.5%~4%^[10-11],但也有报道DDX41胚系突变同淋巴瘤及结节病相关^[2,5,12]。Quesada等^[5]从1002例髓系肿瘤患者中筛查出34例(3.4%)伴DDX41胚系突变,中位发病年龄70(45~84)岁,76%为男性,88%同时伴有DDX41体细胞突变,68%表现为AML及MDS-EB2,仅5例(15%)存在血液系统肿瘤的家庭病史。Sebert等^[12]对1385例MDS/AML病例进行研究,发现伴DDX41胚系突变患者(2.4%)中,46%在诊断前中位5.2年有血细胞减少病史,9%既往有淋巴瘤病史,只有27%有明确的家族血液肿瘤病史。白种人群中最常见的DDX41胚系突变是p.D140fs*2和p.M1I(两组来自美国的数据显示p.D140fs*2和p.M1I分别占有胚系突变的75%和30%^[2,5]),另外一组法国研究则发现最常见的胚系突变是p.G173R^[12]。Takeda等^[13]日本学者发现p.D140Gfs*2仅见于白种人群,而A500Cfs*9仅见于日本人群,后者占日本患者胚系突变的42%。我们中心对1529例髓系肿瘤[934例MDS,174例AML,335例骨髓增殖性肿瘤(MPN),86例MDS/MPN]患者NGS结果分析,52例(3.4%)患者检测到DDX41突变^[14]。DDX41突变患者中位年龄65(31~78)岁,男性46例(88%),46例患者为MDS,4例AML(3例继发于MDS,1例原发AML),2例为原发性血小板增多症后骨髓纤维化。在46例有细胞遗传学结果的DDX41突变患者中,45例(98%)为正常染色体核型,1例存在t(17;17)(q21;q24)。30例(2.0%)患者检测到DDX41胚系突变,其中未检测出日本人群常见的DDX41基因A500Cfs*9胚系突变,我们检测到最常见(16.7%)的DDX41胚系突变为p.K187R,提示p.K187R可能为我国高发胚系突变类型。这5例p.K187R胚系突变患者与其他类型胚系突变患者相比,发病年龄更轻(中位年龄47岁对67岁, $P < 0.05$)。以上证据表明DDX41胚系突变不仅受到人种的影响,也受到地域分布的影响,不同地域人群的突变谱存在较大差异。

国际上报道p.R525H突变是DDX41基因最常见的体细胞突变类型^[6],我们既往的研究结果^[14]亦表明p.R525H突变是最常见的DDX41体细胞突变类型(35/51,68.6%),与国外的报道相一致。其中6例患者同时在两个不同位点(一个为错义突变,另一个为非错义突变)上出现DDX41基因体细胞突变,非错义突变比错义突变的等位基因频率(VAF)值可能更高(0.33对0.11, $P = 0.147$),表明DDX41双等位基因突变引起的“双重打击”可能导致髓系肿瘤的发生。在52例DDX41基因突变患者中,伴其他突变基因常见的有TP53($n = 5$)、EZH2($n = 4$)、ASXL1($n = 3$)、SRSF2($n = 3$)、PHF6($n = 2$)和TET2($n = 1$),由于SRSF2、PHF6基因涉及mRNA剪切和rRNA转录,且其突变的中位VAF值与DDX41体细

胞突变类似[分别为0.14(0.06~0.21)、0.15(0.05~0.22)对0.11(0.03~0.37)],推测伴随突变基因与DDX41体细胞突变相互作用促进髓系肿瘤的发展^[14]。国际上关于DDX41单纯体细胞突变髓系肿瘤患者的临床特征研究报道较少,总体上与胚系突变病例类似。我们中心对1529例髓系肿瘤患者的研究结果^[14]表明,22例(1.4%)患者伴DDX41单纯体细胞突变,中位发病年龄65(46~77)岁,100%为男性,2例为MDS-MLD,19例为MDS-EB,1例AML,100%(19/19)为正常核型。通过与胚系/体细胞双等位基因突变病例(22例)对比分析发现,两者在发病年龄、性别与细胞遗传学方面没有差别。

Polprasert等^[2]最早报道2例伴DDX41胚系突变的MDS患者通过来那度胺治疗后成功脱离输血依赖。扩大病例数后研究表明,来那度胺在DDX41突变型(8例)的MDS患者中比野生型(103例)患者有更高的疗效,有效率分别为100%和53%。Abou Dalle等^[3]报道的一例正常核型、伴DDX41p.D140fs和p.R525H突变MDS-EB2患者通过来那度胺单药治疗6个月后,复查骨髓涂片显示原始细胞由入院前的11%降为3%,且获得血液学改善。除来那度胺以外,Sebert等^[12]发现,伴DDX41突变的高危MDS/AML患者中,接受强烈化疗(9例)和阿扎胞苷(11例)治疗的总体有效率分别为100%和73%,2年总生存率90%。我们之前的研究结果^[14]表明,去甲基化药物治疗16例伴DDX41突变的高危髓系肿瘤(AML/MDS-EB)患者,其中伴DDX41胚系/体细胞双突变的8例患者总有效率为63%,8例单纯DDX41体细胞突变的患者总有效率为75%,2年总生存率分别为75%和88%($P = 0.688$)。这表明,伴DDX41体细胞突变患者对去甲基化药物亦有较好的疗效,且与胚系突变无关。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍是目前唯一治愈伴DDX41胚系突变髓系肿瘤的方法^[15],但误选胚系突变携带的亲缘供者有发生供者细胞白血病(DCL)的潜在风险^[16-18]。

本例伴DDX41突变高危MDS-EB2老年患者,存在血液系统肿瘤的家庭史,发病时为全血细胞减少,染色体核型正常,骨髓原始细胞比例14.5%,存在DDX41基因c.572-1G>C胚系突变和p.P379Q体细胞突变。既往国际报道来那度胺对伴正常核型的DDX41突变髓系肿瘤患者治疗有效^[19-20]。患者接受来那度胺治疗,治疗2个疗程后血液学改善,5个疗程后达到最佳疗效,复查骨髓细胞形态学未见原始细胞,血液学缓解持续11个月,表明来那度胺对该例伴DDX41突变MDS患者取得较好疗效,与国外报道的一致。目前认为来那度胺的作用机制可能有:调节核糖体生物合成、减少红系祖细胞凋亡、促进造血^[6,21];调节促炎/抗炎因子的产生和T细胞激活,发挥免疫调节和改善无效造血的作用;抑制骨髓原始细胞表达血管内皮生长因子受体(VEGFR),减少血管生成,提高MDS治疗反应^[22]。该患者应用来那度胺治疗后出现骨髓抑制,停药后血细胞计数逐渐恢复,未见血液学不良反应,可能与患者用药时间及随访时间长度等有关。来那度胺在治疗MDS伴单纯del(5q)患者中,血细胞减少是常见的

血液学不良事件^[23],提示应对伴DDX41突变患者进行长期规律随访,出现药物相关骨髓抑制所致血细胞减少不良事件时应及时进行剂量调整或暂停给药。

综上所述,伴胚系DDX41突变患者发病年龄同散发病例类似,可能没有明确的家族血液病史,且患者临床多表现为进展阶段MDS或AML等髓系肿瘤。临床医生容易忽视患者可能患有遗传易感性疾病,因此有必要对伴DDX41突变髓系肿瘤患者及其家族成员进行胚系验证及遗传咨询。一方面有利于对携带者定期观察随访,出现显著性疾病表现时尽早干预治疗,另一方面还可以避免携带者作为HSCT的亲缘供者。对于伴DDX41突变且不适合allo-HSCT或强烈治疗的MDS患者,来那度胺可能是目前较好的药物选择。由于国际上应用来那度胺治疗伴DDX41突变髓系肿瘤患者均为小样本量的研究,尚需扩大样本量进一步验证其疗效和安全性。

参考文献

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405 [J]. *Blood*, 2016, 128(3):462-463. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
- Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5):658-670. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.017.
- Abou Dalle I, Kantarjian H, Bannan SA, et al. Successful lenalidomide treatment in high risk myelodysplastic syndrome with germline DDX41 mutation [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(2):227-229. DOI: 10.1002/ajh.25610.
- 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.
- Quesada AE, Routbort MJ, DiNardo CD, et al. DDX41 mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, TP53 mutations and high-risk disease [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7):757-766. DOI: 10.1002/ajh.25486.
- Kadono M, Kanai A, Nagamachi A, et al. Biological implications of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(8):745-754.e4. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.04.017.
- Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity [J]. *Nature*, 2009, 461(7265):788-792. DOI: 10.1038/nature08476.
- Tanaka Y, Chen ZJ. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(214):ra20. DOI: 10.1126/scisignal.2002521.
- Fang R, Wang C, Jiang Q, et al. NEMO-IKK β Are Essential for IRF3 and NF- κ B Activation in the cGAS-STING Pathway [J]. *J Immunol*, 2017, 199(9):3222-3233. DOI: 10.4049/jimmunol.1700699.
- Cheah J, Hahn CN, Hiwase DK, et al. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(2):163-174. DOI: 10.1007/s12185-017-2260-y.
- Maciejewski JP, Padgett RA, Brown AL, et al. DDX41-related myeloid neoplasia [J]. *Semin Hematol*, 2017, 54(2):94-97. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.007.
- Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients [J]. *Blood*, 2019, 134(17):1441-1444. DOI: 10.1182/blood.2019000909.
- Takeda J, Yoshida K, Makishima H, et al. Genetic predispositions to myeloid neoplasms caused by germline DDX41 mutations [J]. *Blood*, 2015, 126(23):2843. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2843.2843
- Qu S, Li B, Qin T, et al. Molecular and clinical features of myeloid neoplasms with somatic DDX41 mutations [J]. *Br J Haematol*, 2020. DOI: 10.1111/bjh.16668.
- 肖志坚. 我如何治疗骨髓增生异常综合征 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4):268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.002.
- Hirsch P, Mamez AC, Belhocine R, et al. Clonal history of a cord blood donor cell leukemia with prenatal somatic JAK2 V617F mutation [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8):1756-1759. DOI: 10.1038/leu.2016.31.
- Berger G, van den Berg E, Sikkema-Raddatz B, et al. Re-emergence of acute myeloid leukemia in donor cells following allogeneic transplantation in a family with a germline DDX41 mutation [J]. *Leukemia*, 2017, 31(2):520-522. DOI: 10.1038/leu.2016.310.
- Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y, et al. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):1020-1022. DOI: 10.1038/leu.2017.44.
- Madanat YF, Sekeres MA, Mukherjee S, et al. Genomic biomarkers predict response/resistance to lenalidomide in Non-del (5q) myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):1797-1797. DOI:10.1182/blood-2018-99-114681.
- Negoro E, Radivoyevitch T, Polprasert C, et al. Molecular predictors of response in patients with myeloid neoplasms treated with lenalidomide [J]. *Leukemia*, 2016, 30(12):2405-2409. DOI: 10.1038/leu.2016.228.
- Wei S, Chen X, McGraw K, et al. Lenalidomide promotes p53 degradation by inhibiting MDM2 auto-ubiquitination in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion [J]. *Oncogene*, 2013, 32(9):1110-1120. DOI: 10.1038/onc.2012.139.
- Gandhi AK, Kang J, Naziruddin S, et al. Lenalidomide inhibits proliferation of Namalwa CSN.70 cells and interferes with Gab1 phosphorylation and adaptor protein complex assembly [J]. *Leuk Res*, 2006, 30(7):849-858. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.01.010.
- 刘丹, 徐泽锋, 秦铁军, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(11):895-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.002.

(收稿日期:2020-05-22)

(本文编辑:刘爽)