

B 细胞淋巴瘤 2 表达与 B 细胞淋巴瘤 2 抑制剂在骨髓增生异常综合征患者中疗效的相关性研究



扫描二维码
查看原文

吴佳霏¹, 王珺², 王依景³, 郑博月¹, 王宇³, 江川艳⁴, 董丹丹⁵, 李慧^{1, 3*}

1.610054 四川省成都市, 电子科技大学医学院

2.610500 四川省成都市, 成都医学院临床医学院

3.610000 四川省成都市, 四川省医学科学院·四川省人民医院血液内科

4.610021 四川省成都市第二人民医院血液科

5.610000 四川省成都市, 四川省医学科学院·四川省人民医院病理科

* 通信作者: 李慧, 教授/主任医师; E-mail: lihui606606@163.com

【摘要】 背景 骨髓增生异常综合征 (MDS) 异质性较强, 现有治疗方案疗效欠佳, 患者预后个体差异较大。

B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 蛋白在髓系肿瘤患者中高表达, 既往研究认为其与疾病进展、化疗耐药及患者总生存期缩短有关。Bcl-2 抑制剂维奈克拉 (VEN) 被批准用于老年不适合用强化治疗的初诊急性髓系白血病 (AML) 患者, 在 MDS 患者中应用数据较少。Bcl-2 在 MDS 患者中的表达是否存在差异及其与 VEN 治疗的疗效和预后是否存在相关性, 目前尚缺少研究报道。目的 通过分析 Bcl-2 蛋白在 MDS 患者中的表达, 评估其是否与 VEN 治疗的疗效和预后相关。方法 回顾性分析 2018 年 7 月—2022 年 12 月就诊于四川省医学科学院·四川省人民医院 71 例 MDS 患者的临床资料。收集患者基线数据: 性别、年龄、血常规、血生化、骨髓细胞学、流式细胞学、染色体核型、髓系基因突变、融合基因突变、MDS-EB 分型。通过免疫组化染色技术检测 Bcl-2 蛋白表达。依据修正版国际预后积分系统 (IPSS-R) 将患者分为极低危 (0 例)、低危 (1 例)、中危 (7 例)、高危 (40 例) 和极高危 (23 例) 5 个危险度。将患者骨髓 Bcl-2 阳性率 $\geq 10\%$ 定义为 Bcl-2 阳性, $<10\%$ 为 Bcl-2 阴性。将患者分为阳性组 ($n=38$) 和阴性组 ($n=33$)。在 63 例高危与极高危 MDS 患者中, 有 38 例患者接受治疗并进行疗效评估, 其中 28 例患者接受 VEN 联合阿扎胞苷 (VA 联合方案) 治疗, 10 例接受低甲基化药物 (HMA, 包括阿扎胞苷或地西他滨) 单药治疗。对患者进行随访, 随访截止时间为 2022-12-30。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析不同患者的总生存时间 (OS) 并采用 Log-rank 检验进行比较。采用单因素 Cox 回归模型分析患者 OS 的影响因素。结果 阳性组患者融合基因突变、髓系核磷蛋白 1 (NPM1) 基因突变比例高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。10 例接受 HMA 单药治疗的患者中有 1 例 Bcl-2 阴性, 9 例 Bcl-2 阳性, 治疗 14 d 后, 其中 4 例 (40.0%) 患者获得复合完全缓解 (CR/mCR); 28 例接受 VA 联合方案的患者中有 12 例 Bcl-2 阴性, 16 例 Bcl-2 阳性, 治疗 14 d 后, 20 例 (71.4%) 接受 VA 联合方案的患者获得 CR/mCR。两种治疗方案患者获得 CR/mCR 比例比较, 差异无统计学意义 ($P=0.087$)。VA 联合治疗方案患者中位生存时间 (mOS) 为 6.9 个月, 其中 Bcl-2 阴性患者 mOS 为 2.9 个月, Bcl-2 阳性患者 mOS 为 7.4 个月。Bcl-2 阳性患者与 Bcl-2 阴性患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.075$, $P=0.150$)。接受 HMA 单药方案 Bcl-2 阳性患者的 mOS 为 4.3 个月, 与接受 VA 联合方案 Bcl-2 阳性患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.824$, $P=0.364$)。单因素 Cox 回归模型分析结果显示, 年龄、Bcl-2 蛋白表达、突变基因数量、染色体核型、MDS-EB 分型、IPSS-R 危险度、疗效不是接受 VA 联合方案治疗患者 OS 的影响因素 ($P>0.05$)。结论 Bcl-2 蛋白促使 MDS 融合基因突变和髓系基因突变; Bcl-2 阳性表达与 MDS 患者生存情况无关; 接受 VA 联合方案的 Bcl-2 阳性患者与 Bcl-2 阴性患者生存率无差异。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; B 细胞淋巴瘤 2; 维奈克拉; 预后; 干预效果

【中图分类号】 R 551.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0191

Correlation between Bcl-2 Expression and the Efficacy of Bcl-2 Inhibitors in Patients with Myelodysplastic Syndromes

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目 (23NSFSC0607); 白求恩血液科研究能力建设项目 (J202201E023)

引用本文: 吴佳霏, 王珺, 王依景, 等. B 细胞淋巴瘤 2 表达与 B 细胞淋巴瘤 2 抑制剂在骨髓增生异常综合征患者中疗效的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (17): 2113-2118. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0191. [www.chinagp.net]

WU J F, WANG J, WANG Y J, et al. Correlation between Bcl-2 expression and the efficacy of Bcl-2 inhibitors in patients with myelodysplastic syndromes [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (17): 2113-2118.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

WU Jiafei¹, WANG Jun², WANG Yijing³, ZHENG Boyue¹, WANG Yu³, JIANG Chuanyan⁴, DONG Dandan⁵, LI Hui^{1, 3*}

1.School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

2.School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

3.Department of Hematology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

4.Department of Hematology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610021, China

5.Department of Pathology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

*Corresponding author: LI Hui, Professor/Chief physician; E-mail: lihui606606@163.com

【 Abstract 】 **Background** The heterogeneity of myelodysplastic syndromes (MDS) is strong, with poor efficacy of existing therapeutic regimens and large individual differences in patient prognosis. B-cell lymphomato-2 (Bcl-2) protein is highly expressed in patients with myeloid tumors, which has been proved by previous to be associated with disease progression, chemotherapy resistance, and shortened overall survival. The Bcl-2 inhibitor Venetoclax (VEN) is approved for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) who are not eligible for intensive therapy, and there is less data on its use in MDS patients. The difference in Bcl-2 expression in MDS patients and its correlation with the efficacy and prognosis of VEN therapy haven't been reported. **Objective** To analyse the expression of Bcl-2 protein in MDS patients and assess its correlation with the efficacy and prognosis of VEN treatment. **Methods** The clinical data of 71 patients with MDS admitted to Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital from July 2018 to December 2022 were retrospectively analyzed. Baseline data of patients including gender, age, blood routine, blood biochemistry, bone marrow hemocytology, flow cytometry, chromosome karyotype, myeloid gene mutation, fusion gene mutation and MDS-EB typing were collected. The expression of Bcl-2 protein was detected by immunohistochemical staining. According to the modified International Prognostic Score System (IPSS-R), the patients were divided into 5 risk levels of very low risk (0 case), low risk (1 case), medium risk (7 cases), high risk (40 cases) and very high risk (23 cases). Patients with bone marrow Bcl-2 positivity $\geq 10\%$ were defined as Bcl-2 positive and $<10\%$ as Bcl-2 negative. Patients were divided into the positive group ($n=38$) and negative group ($n=33$). Of 63 patients with high-risk and very high-risk MDS, 38 were treated and evaluated for efficacy, including 28 patients who received VEN combined with azacitidine (VA combination regimen) and 10 patients who received hypomethylated drugs (HMA, including azacitidine or decitabine) as monotherapy. The patients were followed up until 2022-12-30. Kaplan-Meier curve was plotted to analyze the overall survival time (OS) of different patients, and Log-rank test was used for comparison. Univariate Cox regression model was used to analyze the influencing factors of patients' OS. **Results**

The proportions of fusion gene mutation and nuclear myeloid phosphoprotein 1 (NPM1) gene mutation in the positive group were higher than those in the negative group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Of the 10 patients who received HMA monotherapy, 1 was Bcl-2 negative and 9 were Bcl-2 positive, after 14 days of treatment, 4 of them (40.0%) achieved composite complete response (CR/mCR). Of the 28 patients receiving the VA combination regimen, 12 were Bcl-2 negative and 16 were Bcl-2 positive, and after 14 days of treatment, 20 (71.4%) patients receiving the VA combination regimen achieved CR/mCR. There was no significant difference in CR/mCR ratio between the two treatment regimens ($P=0.087$). The median overall survival time (mOS) for patients with VA combination therapy was 6.9 months, with a mOS of 2.9 months for Bcl-2 negative patients and 7.4 months for Bcl-2 positive patients. There was no significant difference in survival rate between Bcl-2 positive patients and Bcl-2 negative patients ($\chi^2=2.075$, $P=0.150$). The mOS of Bcl-2 positive patients receiving HMA monotherapy was 4.3 months, and there was no significant difference in the survival rate comparing with Bcl-2 positive patients receiving VA combination regimen ($\chi^2=0.824$, $P=0.364$). Univariate Cox regression model analysis showed that age, Bcl-2 protein expression, mutant gene number, chromosome karyotype, MDS-EB typing, IPSS-R risk, and efficacy were not the influencing factors for OS in patients treated with VA combination regimen ($P>0.05$). **Conclusion** Bcl-2 protein contributes to MDS fusion gene mutation and myeloid gene mutation; Bcl-2 positive expression was not associated with the survival of MDS patients. There was no difference in survival rate between Bcl-2 positive and Bcl-2 negative patients who received the VA combination regimen.

【 Key words 】 Myelodysplastic syndromes; Bcl-2; Venetoclax; Prognosis; Intervention effect

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 最常见于老年人, 是以发育异常、无效造血和进展为急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)

的可变风险为特征的异质性克隆干细胞疾病^[1-2]。患者的预后根据风险分层不同相差较大, 从低风险患者的几年到高风险患者的几个月不等^[3]。造血干细胞移植是

目前唯一的根治方案,但因移植相关的不良反应常不能耐受,或者由于年龄限制、伴有合并症而不能适用^[4]。目前对于高风险 MDS 患者的治疗方案疗效欠佳,多数患者未接受抗白血病治疗^[5]。B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 抗凋亡蛋白在部分恶性肿瘤中如髓系肿瘤、滤泡淋巴瘤中高表达,其与患者疾病进展、化疗耐药和总生存期缩短相关^[6-8]。目前口服 Bcl-2 选择性抑制剂维奈克拉 (venetoclax, VEN) 被 WHO 批准用于 ≥ 75 岁或伴有合并症而不适合用强化化疗方案的初诊 AML 患者^[9]。目前 VEN 在 MDS 患者中的应用较少,尤其缺乏在中国患者中应用的数据。Bcl-2 在 MDS 患者中的表达是否存在差异及其与 VEN 治疗的疗效和预后是否存在相关性,目前研究较为缺乏。据此,本研究拟通过分析 Bcl-2 蛋白在 MDS 患者中的表达,评估其是否与 VEN 治疗的疗效和预后相关,进而确定 VEN 治疗可能获益的患者亚群,为临床治疗 MDS 患者提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 7 月—2022 年 12 月就诊于四川省医学科学院·四川省人民医院 71 例 MDS 患者的临床资料。收集患者基线数据:性别、年龄、血常规、血生化、骨髓细胞学、流式细胞学、染色体核型 [好:正常、-Y、11q-、单纯 5q-、单纯 12p-、单纯 20q-、包括 5q- 在内的两个异常;中等:单纯 7q-、+8、+19、i(17q)、任何单纯或独立的两个克隆异常;差: -7、inv(3)/t(3q)/3q-、包括 -7/7q- 在内的两个异常、复杂 (≥ 3 种异常)]、髓系基因突变、融合基因突变、MDS-EB 分型 (MDS-EB 定义为骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多;MDS-EB-1 定义为骨髓原始细胞 5%~9% 或外周血原始细胞 2%~4%,无 Auer 小体;MDS-EB-2 定义为骨髓原始细胞 10%~19% 或外周血原始细胞 5%~19% 或有 Auer 小体^[10]) 等。依据修正版国际预后积分系统 (IPSS-R) 将患者分为极低危 (0 例)、低危 (1 例)、中危 (7 例)、高危 (40 例) 和极高危 (23 例) 5 个危险度。纳入标准: (1) 符合 WHO 修订的 2016 版髓系肿瘤和 AML 诊断标准^[11]; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 进行骨髓活检; (4) 签署知情同意书。排除标准: (1) 不能耐受化疗者; (2) 伴有其他恶性肿瘤或其他严重感染者; (3) 中途退出者。本研究已通过四川省人民医院伦理委员会审查 [伦审 (研) 2022 年第 433 号]。

1.2 Bcl-2 蛋白测定及分组

患者骨髓活检标本均在初诊第一次化疗前取得,病理科通过免疫组化染色技术检测 Bcl-2 蛋白表达。将 Bcl-2 阳性率 $\geq 10\%$ 定义为 Bcl-2 阳性, $<10\%$ 为 Bcl-2 阴性^[12]。将患者分为阳性组 ($n=38$) 和阴性组 ($n=33$)。

1.3 治疗方案

在 63 例高危与极高危 MDS 患者中,有 38 例患者接受治疗并进行疗效评估,其中 28 例患者接受 VEN 联合阿扎胞苷 (VA 联合方案) 治疗, VEN 剂量为 400 mg/d, 共治疗 14 d, 如果同时服用唑类抗真菌药物, VEN 剂量减少至 100~200 mg/d^[13]; 10 例接受低甲基化药物 (HMA, 包括阿扎胞苷或地西他滨) 单药治疗。治疗过程中如果出现严重并发症或骨髓抑制威胁患者生命时,暂停服用 VEN, 在病情稳定后恢复使用。化疗期间予护胃、保肝、止吐、水化、碱化等支持治疗, 加强口腔及肛周护理, 给予营养支持。骨髓抑制期间, 据患者临床表现及血常规检查结果, 积极输注成分血及对症支持。

1.4 疗效评估

根据国际工作组提出的疗效标准^[14-16] 评估疗效。包括完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、骨髓完全缓解 (marrow complete remission, mCR)、稳定 (stable disease, SD)、失败、复发、进展 (progressive disease, PD)。复合完全缓解 (CR/mCR) 率定义为患者获得 CR 或者 mCR 的总概率。CR 定义为骨髓原始幼稚细胞 (bls) $\leq 5\%$ 且较治疗前减少 $\geq 50\%$ (红系 $<50\%$, bls 比例按全部有核细胞计算; 红系 $\geq 50\%$, bls 比例按非红细胞计算), 各系细胞成熟正常, 可允许继续存在发育异常; 外周血血红蛋白 (Hb) >110 g/L, 中性粒细胞计数 (NEUT) $\geq 1.0 \times 10^9$ /L, 血小板计数 (PLT) $\geq 100 \times 10^9$ /L, 无 bls, 无病态造血, 持续时间 ≥ 4 周。PR 定义为骨髓 bls 较治疗前减少 $\geq 50\%$, 但仍 $>5\%$; 外周血同 CR 标准, 反应时间 ≥ 4 周。mCR 定义为 bls $\leq 5\%$, 且较治疗前减少 $\geq 50\%$; 外周血细胞减少未恢复。SD 定义为未达到 PR, 但是无 PD 证据, ≥ 8 周。失败定义为治疗中死亡或疾病未控制。复发定义为满足下列条件之一: (1) 骨髓中 bls 回到治疗前水平; (2) NEUT 或 PLT 较缓解/有效时的最高值减少 $\geq 50\%$; (3) Hb 减少 15 g/L 或依赖输血 (除非骨髓抑制导致的输血)。PD 定义为满足下列条件之一: (1) 骨髓 bls $<5\%$ 者, bls 较基线增加 $\geq 50\%$ 且达到 $>5\%$; 骨髓 bls $>5\%$ 且 $\leq 10\%$ 者, bls 较基线增加 $\geq 50\%$ 且达到 $>10\%$; bls $>10\%$ 且 $\leq 20\%$ 者, bls 较基线增加 $\geq 50\%$ 且达到 $>20\%$; bls $>20\%$ 且 $\leq 30\%$ 者, bls 较基线增加 $\geq 50\%$ 且达到 $>30\%$ 。(2) 外周血 NEUT 或者 PLT 较缓解/有效时的最高值减少 $\geq 50\%$, Hb 减少 >20 g/L 或依赖输血。

1.5 随访

采用门诊、住院资料及电话随访, 随访 1 次/月, 复查患者的血常规、骨髓细胞学、流式细胞学检查结果。有以下情形之一患者剔除: 患者死亡或拒绝随访、不同日期 3 次随访均联系不上患者。随访截止时间为 2022-

12-30。总生存时间 (overall survival, OS) 为接受化疗第 1 天至末次随访的时间。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析不同患者的 OS 并采用 Log-rank 检验进行比较。采用单因素 Cox 回归模型分析患者 OS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料、临床特征与分子遗传学特征比较

阳性组患者融合基因突变、髓系核磷蛋白 1 (NPM1) 基因突变比例高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者性别、年龄、MDS-EB、bls、IPSS-R 危险度、染色体核型及髓系附加性梳样 1 (ASXL1)、胞嘧啶 5 甲基转移酶 3 α (DNMT3A)、甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (TET2)、肿瘤蛋白 P53 (TP53) 基因突变比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 不同分层患者疗效评估结果

10 例接受 HMA 单药治疗的患者中有 1 例 Bcl-2 阴性, 9 例 Bcl-2 阳性。治疗 14 d 后, 其中 4 例 (40.0%) 患者获得 CR/mCR。28 例接受 VA 联合方案的患者中有 12 例 Bcl-2 阴性, 16 例 Bcl-2 阳性。12 例 < 60 岁 (其中 4 例 Bcl-2 阴性, 8 例 Bcl-2 阳性), 16 例 ≥ 60 岁 (其中 8 例 Bcl-2 阴性, 8 例 Bcl-2 阳性), 7 例 EB-1 (其中 3 例 Bcl-2 阴性, 4 例 Bcl-2 阳性), 21 例 EB-2 (其中 9 例 Bcl-2 阴性、12 例 Bcl-2 阳性), 21 例 IPSS-R

分组高危 (其中 8 例 Bcl-2 阴性、13 例 Bcl-2 阳性), 7 例 IPSS-R 分组极高危 (其中 4 例 Bcl-2 阴性、3 例 Bcl-2 阳性)。治疗 14 d 后, 20 例 (71.4%) 接受 VA 联合方案的患者获得 CR/mCR。两种治疗方案患者获得 CR/mCR 比例比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.087$)。

2.3 患者的生存分析

VA 联合治疗方案患者中位随访时间为 7.6 个月, 中位生存时间 (mOS) 为 6.9 个月, 其中 Bcl-2 阴性患者 mOS 为 2.9 个月, Bcl-2 阳性患者 mOS 为 7.4 个月。Bcl-2 阳性患者与 Bcl-2 阴性患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.075, P = 0.150$), 见图 1。接受 HMA 单药方案 Bcl-2 阳性患者的 mOS 为 4.3 个月, 与接受 VA 联合方案 Bcl-2 阳性患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.824, P = 0.364$), 见图 2。

2.4 接受 VA 联合方案治疗患者 OS 的影响因素的单因素 Cox 回归分析结果

以患者 OS 为时间变量, 以患者生存状态为结局变量 (赋值: 存活 = 0, 1 = 死亡), 以性别 (赋值: 0 = 男, 1 = 女)、年龄 (赋值: < 60 岁 = 0, ≥ 60 岁 = 1)、Bcl-2 表达 (赋值: 阴性 = 0, 阳性 = 1)、突变基因数量 (赋值: 0 = < 2 , 1 = ≥ 2)、染色体核型 (赋值: 好 = 0, 中等 + 差 = 1)、MDS-EB 分型 (赋值: EB1 = 0, EB2 = 2)、IPSS-R 危险度分层 (赋值: 高危 = 0, 极高危 = 1)、疗效 (赋值: 未获得 CR/mCR = 0, 获得 CR/mCR = 1) 为自变量, 采用单因素 Cox 回归模型分析接受 VA 联合方案治疗患者的 OS 影响因素, 结果显示, 年龄、Bcl-2 蛋白表达、突变基因数量、染色体核型、MDS-EB 分型、IPSS-R 危险度、疗效不是接受 VA 联合方案治疗患者 OS 的影响因素 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者基线资料、临床特征与分子遗传学特征比较

Table 1 Comparison of baseline data, clinical features and molecular genetic characteristics between the two groups of patients

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 [例 (%)]		MDS-EB [例 (%)]			骨髓原始幼稚细胞 [$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	IPSS-R 危险度 [例 (%)]				
			≥ 60 岁	< 60 岁	EB-1	EB-2	不能分型		极低危	低危	中危	高危	极高危
阴性组	33	19/14	18 (54.5)	15 (45.5)	8 (24.2)	22 (66.7)	3 (9.1)	10.0 (3.0, 19.0)	0	1 (3.0)	5 (15.2)	16 (48.5)	11 (33.3)
阳性组	38	22/16	20 (52.6)	18 (47.4)	14 (36.8)	20 (52.6)	4 (10.5)	8.0 (4.0, 19.5)	0	0	2 (5.3)	24 (63.2)	12 (31.6)
χ^2 (Z) 值		0.001	0.026					-0.624 ^d					
P 值		0.978	0.872			0.463		0.532			0.281		
组别	染色体核型 ^a [例 (%)]			融合基因突变 ^b [例 (%)]		髓系基因突变 ^c [例 (%)]							
	好	中等	差	无	有	ASXL1	DNMT3A	NPM1	TET2	TP53			
阴性组	8 (34.8)	4 (17.4)	11 (47.8)	11 (57.9)	8 (42.1)	3 (12.5)	4 (25.0)	0	4 (25.0)	9 (37.5)			
阳性组	13 (46.4)	2 (7.2)	13 (46.4)	9 (28.1)	23 (71.9)	5 (22.7)	4 (18.2)	4 (18.2)	3 (13.6)	6 (27.3)			
χ^2 (Z) 值					4.432					0.546			
P 值			0.528		0.035	0.451	1.000	0.045	0.685	0.460			

注: IPSS-R=修正版国际预后积分系统, ASXL1=附加性梳样 1, DNMT3A=胞嘧啶 5 甲基转移酶 3 α , NPM1=核磷蛋白 1, TET2=甲基胞嘧啶双加氧酶 2, TP53=肿瘤蛋白 P53; ^a表示该数据缺失 20 例 (阴性组 10 例、阳性组 10 例), ^b表示该数据缺失 20 例 (阴性组 14 例、阳性组 6 例), ^c表示该数据缺失 25 例 (阴性组 9 例、阳性组 16 例), ^d为 Z 值, 一表示 Fisher's 确切概率法; 由于数值修约, 部分构成比之和非 100.0%。

3 讨论

对于中高危符合造血干细胞移植的MDS患者，HMA是目前的标准治疗方案；但其治疗反应有限，在大多数情况下，疾病最终会进展^[17-18]。临床前研究发现，Bcl-2蛋白在MDS患者中高表达，在高危MDS患

者中Bcl-2表达水平高于低危患者^[6]，而且疾病进展导致Bcl-2促凋亡蛋白与Bcl-2抗凋亡蛋白的比例显著降低^[19]，提示Bcl-2蛋白表达导致疾病进展。此外，白血病细胞对多种化疗药物耐药可能与Bcl-2蛋白表达升高有关，导致化疗的不良反^[7-8]。因此探究Bcl-2蛋白在MDS患者中的表达与疗效及预后是否存在相关性，具有重要临床意义。本研究通过比较分析Bcl-2蛋白在MDS患者中的表达差异，进而评估其是否与VEN在MDS患者中的疗效以及预后相关。

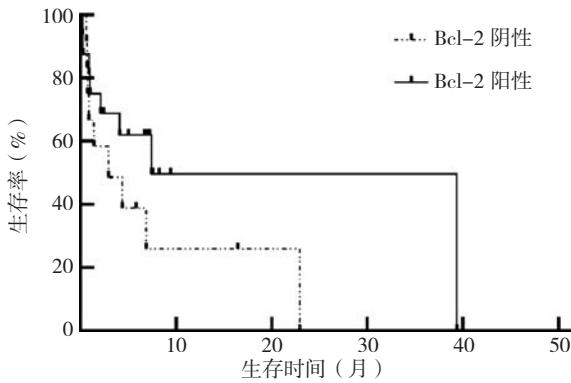
本研究中，Bcl-2蛋白表达在性别、年龄、外周血细胞计数以及bls等临床特征方面无统计学差异。在Bcl-2阳性组中，IPSS-R危险度分层高危与极高危患者比例高于阴性组，分别为94.8%和81.8%，提示Bcl-2蛋白表达可能促使疾病进展^[6]。在分子遗传学方面，伴有基因改变的Bcl-2阳性患者比例高于阴性患者。本研究发现，MDS患者中最常见的髓系基因突变为TP53、ASXL1、DNMT3A、TET2和NPM1。且NPM1基因突变主要见于Bcl-2阳性组患者。而既往研究表明，NPM1基因突变可以导致MDS患者快速进展为AML^[20]。因此，Bcl-2蛋白表达能导致MDS疾病的进展^[6]。

VA联合方案对高危MDS患者具有较好的治疗反应^[21]，特别是Bcl-2阳性患者。本研究中，经VA联合治疗1个疗程后，71.4%的患者获得CR/mCR，与BALL等^[22]研究结果一致。而且，Bcl-2阴性患者的CR/mCR率低于阳性患者。通过分析Bcl-2表达与患者的临床特征对缓解率的影响发现，在老年患者、MDS-EB亚型及IPSS-R高危类型中，Bcl-2阳性患者的CR/mCR率优于阴性组。研究结果提示，VA联合治疗对Bcl-2阳性患者具有较好的治疗反应。

与HMA单药方案相比，VA联合治疗可延长Bcl-2阳性高危MDS患者的生存期。既往研究表明，经HMA治疗失败的高风险MDS患者的mOS为4~6个月^[23-24]。本研究中，Bcl-2阳性高危MDS患者，VA联合方案的mOS为7.6个月，HMA单药方案仅为4.3个月，但两种治疗方案间不具有统计学差异。因此表明与HMA单药方案相比，VA联合治疗不能使MDS患者获得更长的OS。

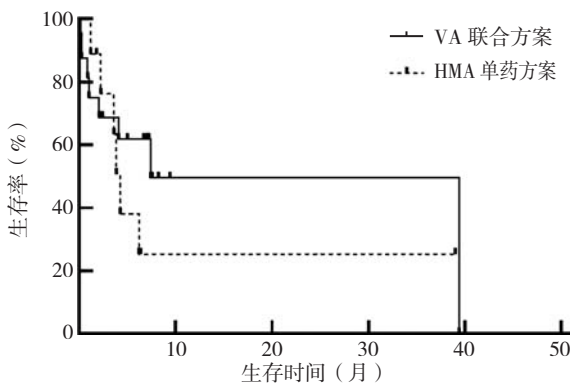
综上所述，Bcl-2蛋白表达促使MDS的疾病进展。高危MDS患者中，VA联合方案具有较好的治疗反应。与HMA单用方案相比，Bcl-2阳性患者从VA联合治疗中获益更多，尤其是Bcl-2阳性的老年与IPSS-R极高危患者，具有更高的缓解率。本研究的局限在于系单中心、回顾性研究，病例数相对较少，随访时间短。因此，所得结论尚有待多中心、前瞻性的临床试验进一步确证。

作者贡献：吴佳霏负责论文撰写、收集数据、论文



注：Bcl-2=B细胞淋巴瘤2。

图1 采用VA联合方案治疗Bcl-2阳性与Bcl-2阴性患者生存率比较
Figure 1 Comparison of survival rate between Bcl-2 positive and Bcl-2 negative patients treated with VA combination regimen



注：VA联合方案=维奈克拉联合阿扎胞苷，HMA单药方案=低甲基化药物单药治疗。

图2 采用VA联合方案和HMA单药方案的Bcl-2阳性患者生存率比较

Figure 2 Comparison of survival rate of Bcl-2 positive patients treated with VA and HMA regimens

表2 接受VA联合方案治疗患者OS影响因素的单因素Cox回归分析
Table 2 Univariate Cox regression analysis of OS influencing factors in patients receiving VA combination therapy

变量	HR (95%CI)	P值
性别	1.085 (0.384-3.071)	0.877
年龄	0.639 (0.231-1.770)	0.389
Bcl-2	2.047 (0.757-5.536)	0.158
突变基因数量	0.758 (0.218-2.636)	0.663
染色体核型	0.209 (0.042-1.051)	0.057
MDS-EB分型	2.394 (0.809-7.086)	0.115
IPSS-R危险度分层	2.393 (0.537-10.667)	0.253
疗效	1.443 (0.518-4.017)	0.483

注：CR/mCR=完全缓解/骨髓完全缓解。

撰写;王珺负责数据分析;王珺、王依景、郑博月、王宇、江川艳负责收集数据、随访患者;董丹丹负责随访患者;李慧提出研究课题,负责论文审查与修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SEKERES M A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24 (2): 287-294. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.
- [2] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, MALCOVATI L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122 (22): 3616-3627; quiz 3699. DOI: 10.1182/blood-2013-08-518886.
- [3] SCHANZ J, TÜCHLER H, SOLÉ F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (8): 820-829. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
- [4] GANGAT N, PATNAIK M M, TEFFERI A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (1): 76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
- [5] JILG S, REIDEL V, MÜLLER-THOMAS C, et al. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (1): 112-123. DOI: 10.1038/leu.2015.179.
- [6] INVERNIZZI R, PECCI A, BELLOTTI L, et al. Expression of p53, bcl-2 and ras oncoproteins and apoptosis levels in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42 (3): 481-489. DOI: 10.3109/10428190109064605.
- [7] CAMPOS L, ROUAULT J P, SABIDO O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy [J]. *Blood*, 1993, 81 (11): 3091-3096.
- [8] BANKER D E, RADICH J, BECKER A, et al. The t (8;21) translocation is not consistently associated with high Bcl-2 expression in de novo acute myeloid leukemias of adults [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4 (12): 3051-3062.
- [9] POLLYEA D A, BIXBY D, PERL A, et al. NCCN guidelines insights: acute myeloid leukemia, version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19 (1): 16-27. DOI: 10.6004/jncn.2021.0002.
- [10] 黄晓军. 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多 (MDS-EB) 诊疗指南 (2022年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20 (6): 483-485. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.006.002.
- [11] CAZZOLA M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2361-2364. DOI: 10.1182/blood-2016-03-657379.
- [12] 裘哲君, 王健民, 闻宏升, 等. 急性髓细胞白血病 Bcl-2 蛋白表达及其临床意义 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8 (16): 3784-3786. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2008.16.002.
- [13] DINARDO C D, RAUSCH C R, BENTON C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (3): 401-407. DOI: 10.1002/ajh.25000.
- [14] CHESON B D, GREENBERG P L, BENNETT J M, 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.
- [15] CHESON B D, BENNETT J M, KANTARJIAN H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2000, 96 (12): 3671-3674.
- [16] GREENBERG P L, TUECHLER H, SCHANZ J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120 (12): 2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
- [17] DE WITTE T, BOWEN D, ROBIN M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129 (13): 1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
- [18] FENAUX P, MUFTI G J, HELLSTROM-LINDBERG E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (3): 223-232. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- [19] PARKER J E, MUFTI G J, RASOOL F, et al. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS [J]. *Blood*, 2000, 96 (12): 3932-3938.
- [20] SHIMONY S, STAHL M, STONE R M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (3): 502-526. DOI: 10.1002/ajh.26822.
- [21] GIUDICE V, SERIO B, FERRARA I, et al. Clinical efficacy of azacitidine and venetoclax and prognostic impact of Tim-3 and galectin-9 in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes: a single-center real-life experience [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1052060. DOI: 10.3389/fphar.2022.1052060.
- [22] BALL B J, FAMULARE C A, STEIN E M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (13): 2866-2870. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001482.
- [23] PRÉBET T, GORE S D, ESTERNI B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (24): 3322-3327. DOI: 10.1200/jco.2011.35.8135.
- [24] JABBOUR E J, 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/encr.29145.

(收稿日期: 2023-03-14; 修回日期: 2023-08-18)

(本文编辑: 邹琳)