

国产伊马替尼与原研伊马替尼治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的临床疗效及用药安全性对比分析

张江召¹ 赵哲^{2△} 黎纬明³ 黄知平¹ 王红祥⁴ 郭静明⁵ 张新华⁶
张友山⁷ 王丹⁸ 鲍颖⁹ 陈世明¹⁰ 向航¹¹ 孟力¹²

[摘要] 目的:对比分析国产伊马替尼(商品名:格尼可)和原研伊马替尼(格列卫)用于治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的临床疗效与用药安全性差异。方法:回顾性分析42例接受格尼可治疗和83例接受格列卫治疗的CML-CP患者的临床资料,比较分析2组患者在3个月、6个月及12个月获得最佳疗效发生率的差异,对比2组患者发生血液学及非血液学不良反应发生率的差异。结果:2组患者3个月、6个月及12个月的最佳疗效发生率无统计学差异,不良反应发生率无统计学差异。结论:根据本次收集的临床资料分析结果,格尼可和格列卫治疗CML-CP患者的临床疗效相仿,患者对用药期间出现的不良反应均有良好的耐受性,显示出良好的用药安全性。

[关键词] 国产伊马替尼;原研伊马替尼;白血病,髓性,慢性;慢性期;疗效;安全性

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.010

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A

Comparison of clinical efficacy and safety of frontline imatinib mesylate (Gleevec) and domestic imatinib mesylate (Gnico) in the treatment of newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase

ZHANG Jiangzhao¹ ZHAO Zhe² LI Weiming³ HUANG Zhiping¹
WANG Hongxiang⁴ GUO Jingming⁵ ZHANG Xinhua⁶ ZHANG Youshan⁷
WANG Dan⁸ BAO Ying⁹ CHEN Shiming¹⁰ XIANG Hang¹¹ MENG Li¹²

(¹Department of Hematology, Jingzhou Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou, 434020, China; ²Department of Hematology, MinDa Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities; ³Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; ⁴Department of Hematology, Wuhan Central Hospital; ⁵Department of Hematology, Yichang Central People's Hospital; ⁶Department of Hematology, Wuhan General Hospital of the Chinese People's Liberation Army; ⁷Department of Hematology, the First People's Hospital of Jingzhou; ⁸Department of Hematology, the Fourth Hospital of Wuhan; ⁹Department of Hematology, Xiangyang No. 1 People's Hospital, Hubei University of Medicine; ¹⁰Department of Hematology, Huangshi Central Hospital; ¹¹Department of Hematology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture; ¹²Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: XIANG Hang, E-mail: 3431620632@qq.com; MENG Li, E-mail: mengli@tjh.tjmu.edu.cn

¹华中科技大学同济医学院附属荆州医院血液科(湖北荆州,434020)

²湖北民族学院附属民大医院血液科

³华中科技大学同济医学院附属协和医院

⁴武汉市中心医院血液科

⁵宜昌市中心人民医院血液科

⁶中国人民解放军武汉总医院血液科

⁷荆州市第一人民医院血液科

⁸武汉市第四医院血液科

⁹湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院血液科

¹⁰黄石市中心医院血液科

¹¹恩施土家族苗族自治州中心医院血液科

¹²华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

△共同第一作者

通信作者:向航, E-mail: 3431620632@qq.com; 孟力, E-mail: mengli@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To compare and analyze the clinical efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and domestic imatinib mesylate (Gnico) in the treatment of chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). **Method:** Forty-two patients with CML-CP were treated with Gnico and other 83 cases with Gleevec. The rates of optimal response in the 3rd, 6th and 12th month were retrospectively compared between the two groups. We also analyzed the occurrence rate of hematologic and non-hematologic toxicities. **Result:** There was no significant difference in the rate of optimal response in the 3rd, 6th and 12th month between the two groups. The incidence of adverse effect was not statistically significant. **Conclusion:** According to the results of this clinical data, Gleevec and Gnico have the similar clinical efficacy and safety for CML-CP patients.

Key words Gnico; Gleevec; chronic myeloid leukemia; chronic phase; efficacy; safety

慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病, 是首个被识别的发病与特定染色体或基因相关的肿瘤性疾病, 致病基础为位于 9q34 上的 c-ABL 原癌基因易位至 22q11 上的断裂点集中区 (BCR) 形成特征性的染色体易位 t(9;22)(q34;q11) 和 BCR-ABL 融合基因, 表达恶性 BCR-ABL 蛋白, 持续激活酪氨酸激酶, 导致其下游信号转导通路活化, 抑制细胞凋亡。甲磺酸伊马替尼 (格列卫) 是第一代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 自从问世以来, 使用其治疗 CML 患者的生存时间及生活质量得到了极大改善, ELN、NCCN 及中国 CML 诊断与治疗指南均推荐格列卫作为慢性髓性白血病慢性期 (CML-CP) 的一线治疗药物。针对干扰素和伊马替尼的国际随机调查研究 (IRIS) 结果显示, 接受瑞士诺华公司生产格列卫治疗的 CML-CP 患者预期 8 年生存率为 85%, 如果只考虑 CML 相关死亡, 其预期 8 年生存率高达 93%^[1-2]。然而其价格昂贵, 上海地区流行病学调查显示, 尽管有慈善援助计划 (GIPAP), 仅有 41.9% 的患者可以接受格列卫治疗^[3]。2013 年 6 月 26 日, 中国正大天晴制药公司生产的格列卫仿制药格尼可被中国食品药品监督管理局 (SFDA) 批准上市。但格尼可在一用于治疗 CML-CP 患者的疗效及安全性与格列卫的差异如何, 目前国内相关的大宗临床报道较少。故本文对此做出相关总结与分析。

1 资料与方法

1.1 资料

截止到随访日期 2017 年 5 月 31 日, 收集华中科技大学同济医学院附属荆州医院、湖北民族学院附属民大医院、恩施土家族苗族自治州中心医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、武汉市中心医院、宜昌市中心人民医院、中国人民解放军武汉总医院、荆州市第一人民医院、武汉市第四医院、湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院、黄石市中心医院等本省 10 余家医院 42 例服用格尼可治疗的初诊 CML-CP 患者资料。格尼可组 42 例患者中男 27 例 (64.3%), 女 15 例 (35.7%); 诊断时平均年龄 38.6 (15~70) 岁; 用药前病史 1.0 (1~2) 个月;

Sokal 预后风险评分: 低危 25 例 (59.5%), 中危 5 例 (11.9%), 高危 2 例 (4.8%), 删失 10 例 (23.8%); 治疗前 16 例 (38.1%) 染色体为 t(9;22)(q34;q11), 1 例 (2.4%) 为变异型的 Ph 染色体, 25 例 (59.5%) 诊断时染色体数据丢失。格列卫组 83 例患者中男 54 例 (65.1%), 女 29 例 (34.9%); 诊断时平均年龄 38.8 (5~70) 岁; 用药前病史 3.7 (1~66) 个月; Sokal 预后风险评分: 低危 35 例 (42.2%), 中危 22 例 (26.5%), 高危 9 例 (10.8%), 删失 17 例 (20.5%); 80 例 (96.4%) 为典型的 Ph 染色体易位, 3 例 (3.6%) 为变异型的 Ph 染色体, 除累及 9、22 号外还分别累及 7、X、Y 号染色体。2 组患者性别、年龄、药前病史差异无统计学意义, 具有可比性。所有患者均经骨髓细胞形态学、细胞遗传学及分子生物学检查确诊。CML-CP 的诊断同时符合以下标准: 外周血或骨髓中原始细胞 < 0.1, 外周血中原始细胞加早幼粒细胞 < 30%, 外周血中嗜碱性粒细胞 < 20%, 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ (或血小板 < $10 \times 10^9/L$, 但与既往接受药物治疗有关), 无髓外白血病浸润 (肝脾肿大除外)。所有患者 ECOG 评分 ≤ 2 分。符合国内统一的诊断与分期标准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 125 例 CML-CP 患者接受格尼可和格列卫治疗 (400 mg qd), 在进餐时服药。TKI 治疗期间出现的并发症予以对症处理, 不使用 IFN- α 等其他治疗 CML 的药物。治疗过程中根据患者血象变化及药物耐受情况及时调整相应 TKI 的剂量。治疗初期每周复查血常规, 待血象稳定后每 2 周复查直至血液学稳定, 每 1~3 周复查血液生化指标。定期复查骨髓细胞形态学、细胞遗传学、分子生物学检查, 对治疗反应欠佳及失败的患者在评估治疗依从性、药物耐受性、合并症及药物交互作用的基础上行 BCR-ABL 基因激酶区突变检测, 突变患者根据药物敏感性适时更换药物。

1.2.2 疗效标准 根据 2016 年版 NCCN 指南中 CML 疗效评价标准^[4], ①血液学缓解: 完全血液学反应: 外周血白细胞总数 < $10 \times 10^9/L$, 血小板计数 < $450 \times 10^9/L$, 外周血中无中幼粒、早幼粒及原始细胞等不成熟粒细胞, 以及包括脾肿大在内的所有

症状和体征消失;部分血液学反应:外周血仍存在少数幼稚细胞或脾肿大,血小板 $>450 \times 10^9/L$ 。
②细胞遗传学缓解:完全细胞遗传学反应(CCyR):无 Ph^+ 染色体中期分裂象;部分细胞遗传学反应(PCyR):见1%~35%的 Ph^+ 染色体中期分裂象;主要细胞遗传学反应:见0~35%的 Ph^+ 染色体中期分裂象(PCyR+CCyR);微小细胞遗传学反应:见 $>35\%$ 的 Ph^+ 染色体中期分裂象。③分子学缓解:早期分子学反应:在开始服药后3个月和6个月经RT-PCR检测BCR-ABL1IS $\leq 10\%$;主要分子学反应(MMR):经RT-PCR检测BCR-ABL1IS $\leq 0.1\%$ 或BCR-ABL1的mRNA转录本较基线下降3个对数级或以上。完全分子学反应:经RT-PCR检测不到BCR-ABL1的mRNA转录本。对TKI治疗的患者自服药开始后3、6、12个月复查BCR-ABL/ABL融合基因表达量及骨髓细胞形态学、染色体核型等,获得CCyR后每12个月复查骨髓细胞学检查,获得MMR后每6~12个月复查BCR-ABL融合基因表达量。治疗过程中监测患者的生命体征、血液学、血液生化和不良反应。CML疾病进展:CML慢性期进展为CML加速期或急变期,或从CML加速期进展为CML急变期;疾病稳定:既不符合缓解标准,也不符合疾病进展标准。

1.2.3 安全性评价 统计的不良反应包括白细胞减少、血小板减少和贫血等血液学毒性以及水肿、乏力、皮疹瘙痒、恶心呕吐、腹痛腹泻、心慌胸闷、骨骼疼痛、肌肉痉挛酸痛、胆红素升高、肝酶升高等非血液学毒性。不良反应根据NCI/NIH毒性标准分级(版本3.0)。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0统计软件完成所有统计分析。年龄比较采用 t 检验,性别及率的比较选择 χ^2 检验或Fisher确切概率,根据数据特征,满足 χ^2 检验的应用条件,且所有的理论数 ≥ 5 并且总样本量凡 ≥ 40 ,用Pearson χ^2 进行检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

格尼可组患者3个月获得BCR-ABLIS $\leq 10\%$ 或 $Ph^+ \leq 35\%$ 的发生率为73.2%(30/41),格列卫组为57.3%(47/82), $P=0.087$;格尼可组患者6个月获得BCR-ABLIS $< 1\%$ 或 Ph^- 的发生率为78.3%(18/23),格列卫组为60.3%(47/78), $P=0.113$;格尼可组患者12个月达到BCR-ABLIS $< 0.1\%$ 的发生率为55.6%(5/9),格列卫组为63.9%(39/61), $P=0.627$,均差异无统计学意义。

格尼可组和格列卫组Sokal评分低危患者3、6、12个月的治疗最佳反应达到率分别为75.0%:76.5%($P=0.897$)、80.0%:77.4%($P=0.842$)、

50.0%:77.8%($P=0.167$);在格尼可组和格列卫组Sokal评分中高危患者3、6、12个月的治疗最佳反应达到率分别为71.4%:45.2%($P=0.209$)、100.0%:50.0%($P=0.097$)、0:63.2%($P=0.209$)。

2.2 安全性比较

血液学不良反应主要是血小板减少、白细胞减少和贫血,总体上患者对格尼可有良好的耐受性,其不良反应与格列卫相近,大多数在短期内可恢复,3或4级血液学不良反应少见。共收集到20例服用格尼可患者在服药期间出现的不良反应,其中无任何不良反应者5例(25.0%);发生白细胞减少者4例(20.0%);发生血小板减少者3例(15.0%),其中1例患者血小板低至 $8 \times 10^9/L$,给予停药及减量等处理后血小板数最终逐渐稳定,但其可分析的疗效数据显示均未达到最佳反应疗效,甚至失败,目前考虑换药;发生贫血者2例(10.0%)。格列卫组白细胞减少、血小板减少、贫血患者分别为15例(18.1%)、12例(14.5%)、6例(7.2%)。5例格列卫患者由于白细胞减少和血小板减少而暂时药物减量到200~300 mg qd治疗,血象可逐渐恢复正常。3例格列卫患者因血象低,特别是血小板进行性减少而停药,最终因不能耐受达不到有效药物浓度而换用尼洛替尼。

非血液学不良反应常见有皮疹瘙痒、水肿、恶心呕吐、乏力、骨骼疼痛、肌肉痉挛酸痛、胆红素升高、转氨酶升高、腹痛腹泻、心慌胸闷。格列卫组最常见且长期持续的非血液学不良反应为水肿(18例,21.7%),尤其是眼睑水肿伴球结膜出血;其次是腹部不适(15例,18.1%)、皮疹瘙痒(14例,16.9%)、恶心呕吐(14例,16.9%)、乏力(13例,15.7%)、肌肉痉挛酸痛(13例,15.7%)、骨骼疼痛(9例,10.8%)等症状,一般在服药2周左右减轻消失,患者均可耐受;另外有肝酶升高5例(6.0%)、心慌胸痛3例(3.6%)、胆红素升高1例(1.2%)。1例格列卫患者服药20天出现右上臂瘀斑,血小板 $353 \times 10^9/L$,后逐渐消退。3例格列卫患者出现严重的皮肤瘙痒,其中1例嗜酸性粒细胞持续性升高,最高达32%,无其他原因可解释,后换用尼洛替尼上述症状稍减轻。格尼可组最常见且长期存在的非血液学不良反应也为眼睑水肿(11例,55.0%),但较格列卫组稍轻;其次为全身乏力(4例,20.0%)、骨骼疼痛(4例,20.0%)、肌肉痉挛酸痛(2例,10.0%)和皮疹瘙痒(2例,10.0%),另有恶心呕吐1例(5.0%)和腹痛腹泻1例(5.0%)。格尼可组出现骨骼疼痛较格列卫组常见,而腹部不适和恶心呕吐等消化道症状较格列卫组少见,从目前收集的格尼可资料中尚未发现转氨酶和胆红素升高的病例。

3 讨论

CML 是克隆性骨髓增殖性疾病,由于 9 号和 22 号染色体易位形成典型的 Ph 染色体,形成 BCR-ABL 融合基因,它表达一种融合蛋白,导致酪氨酸激酶活性异常增高。在格列卫问世以前,主要的治疗药物为羟基脲和干扰素,但是两者均不能达到分子学缓解。异基因造血干细胞移植是 CML 唯一的治愈手段,但移植供者难以寻找、短期治疗费用昂贵,并且移植相关并发症仍有一定的发生率。格列卫是一代 TKI,靶向作用于 BCR-ABL 融合基因,能够达到分子学缓解,使大多数 CML 患者的生存期显著延长,生活质量得到明显改善^[5-6]。高冠论等^[7]分析 198 例 CML-CP 患者的临床资料发现,格列卫比异基因造血干细胞移植更适合 CML-CP 患者。即使有格列卫国际患者援助项目(GIPAP)的支持,但格列卫高昂的价格仍严重限制了其在中国的广泛应用,目前国内很多患者仍无法享受这一优秀的科技成果。格尼可是中国正大天晴制药公司生产的格列卫仿制药,其在健康受试者中各项药动学参数与格列卫相似,已被 SFDA 批准在中国上市,应用于治疗 CML 患者。与格列卫相比,格尼可治疗费用较低,减轻了 CML 患者的经济压力,保证患者接受并持续获益于长期规范的 TKI 治疗。但目前国内相关的对比研究数据较少,故本文对此做出相关总结,但需要更大的随机对照试验研究来证实研究结果。

Hughes 等^[8]报道的 IRIS 试验 7 年随访数据结果提示,接受格列卫 400 mg qd 治疗的初诊 CML-CP 患者获得 3 个月 IS \leq 10% 为 67%;江倩等^[9]报道的 173 例服用格列卫治疗的 CML-CP 患者获得 6 个月 BCR-ABL \leq 1% 为 54.1%;本研究格列卫组 3 个月和 6 个月的最佳治疗反应达到率分别为 57.3% 和 60.3%,与文献报道结果类似。在《新英格兰医学杂志》上报道的 ENESTnd III 期临床试验研究显示,接受格列卫 400 mg qd 治疗的初诊 CML-CP 患者第 12 个月的 MMR 率为 22%^[10], ENESTchina III 期临床试验显示格列卫组第 12 个月的 MMR 率为 27.8%^[11],而本研究格列卫组 12 个月的疗效数据为 63.9%,高于文献报道的格列卫组疗效。本研究资料结果表明,格尼可组 3 个月 BCR-ABLIS \leq 10% 或 Ph⁺ \leq 35% 为 73.2%,6 个月 BCR-ABLIS \leq 1% 或 Ph⁻ 为 78.3%,12 个月 BCR-ABLIS \leq 0.1% 为 55.6%,结果显示 3、6、12 个月的最佳反应达到率均高于文献报道的格列卫组疗效,3 个月和 6 个月的疗效数据也高于本研究的格列卫组疗效,可能与格尼可组的病例数量不足、随访时间不够、部分疗效欠佳或经费困难的患者失访等原因有关,且本研究只是回顾性分析患者的疗效数据,故仍需大样本的随机对照试验进一步证实

结论。

根据 ELN 指南,格尼可患者 3、6、12 个月达到最佳疗效分别为 51%、50%、40%;格列卫组达到最佳疗效分别为 58%、56%、47%,两者最佳疗效率差异无统计学意义^[4]。由于本次研究随访时间尚短,患者的疗效数据资料相对于疗效成熟的格列卫组仍有部分缺陷,特别是部分患者因经费困难等原因,服药依从性较差,随访复查不规范,部分疗效数据未补充完整,接下来的研究中会重点补充完善该部分资料,进一步分析国产和原研药的疗效差别。

本研究结果显示,格尼可和格列卫组的血液学不良反应发生率相当,主要为白细胞降低(20.0% : 18.1%)、血小板减少(15.0% : 14.5%)和贫血(10.0% : 7.2%)。格尼可组仅有 1 例患者血小板低至 $8 \times 10^9/L$,给予停药及减量等处理后血小板数最终逐渐稳定,但其可分析的疗效数据示均未达到最佳反应疗效,甚至失败,目前考虑换药。格列卫组有 3 例患者因血象低,特别是血小板进行性减少而停药,最终因不能耐受达不到有效药物浓度而换用尼洛替尼。格列卫组和格尼可组最常见且长期持续的非血液学不良反应均为水肿(21.7% : 55.0%),格尼可组出现骨骼疼痛较格列卫组常见,而腹部不适和恶心呕吐等消化道症状较格列卫组少见,从目前收集的格尼可资料中尚未发现转氨酶和胆红素升高的病例,与 ENESTnd 和 ENESTchina 试验组差异无统计学意义。

总之,格尼可疗效及安全性与原研药格列卫类似,但其长期疗效和安全性有待于进一步扩大病例数追踪。

参考文献

- [1] Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)[J]. *Blood*, 2010, 116: 3758-3765.
- [2] Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 7519-7527.
- [3] 陈娟,周励,杜圣红,等. 国产伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效与安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3): 235-237.
- [4] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013 [J]. *Blood*, 2013, 22: 872-884.
- [5] Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials[J]. *Lan-*

- cet Haematol, 2015, 2: e186-e193.
- [6] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV[J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1123-1132.
- [7] 高冠论, 许娜, 周璇, 等. 甲磺酸伊马替尼和异基因造血干细胞移植治疗慢性髓细胞白血病慢性期的疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(38): 3035-3039.
- [8] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib[J]. *Blood*, 2014, 123: 1353-1360.
- [9] 江倩, 赵东陆, 金洁, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 651-655.
- [10] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2251-2259.
- [11] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina[J]. *Blood*, 2015, 125: 2771-2778.
(收稿日期: 2017-06-02)
-
- (上接第 526 页)
- [2] Pellagatti A, Boulwood J. The molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95: 3-15.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 157-163.
- [4] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. *Lancet*, 2014, 383: 2239-2252.
- [5] Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study[J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 57-64.
- [6] Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System; validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional D[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 2671-2677.
- [7] Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7: e2015035.
- [8] Angelova S, Spassov B, Nikolova V, et al. Does the pattern of clonal evolution in the karyotype of patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes depend on the type of the primary chromosomal aberrations? [J]. *Cytol Genet*, 2015, 49: 226-231.
- [9] Yue QF, Chen L, She XM, et al. Clinical prognostic factors in 86 Chinese patients with primary myelodysplastic syndromes and trisomy 8: a single institution experience[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 358-364.
- [10] 徐媛媛, 于力. 骨髓增生异常综合征分子生物学预后标志研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 285-289.
(收稿日期: 2017-01-19)