

· 继续教育园地 ·

### 骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识(解读)

肖志坚

[关键词] 骨髓; 增生异常综合征; 诊断; 治疗; 指南

中华医学会血液学分会组织国内 18 家单位共 22 位血液科医师经反复讨论形成了“骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识”,该共识发表于中华血液学杂志 2012 年第 4 期。共识共包括诊断与分型、预后分组与治疗两个部分,为我国骨髓增生异常综合征(MDS)规范化诊断和治疗提供了一个蓝本。

正确的诊断和分型是下一步治疗方案制定的基础。共识这部分主要依据维尔纳 MDS 最低诊断标准<sup>[1]</sup>和 WHO MDS 诊断分型标准(2008)<sup>[2]</sup>加以制定。在临床实践中应着重注意以下几点:

1. 骨髓原粒细胞和环状铁粒幼红细胞判定标准采用 MDS 形态学国际工作组(IWGM-MDS)标准:原粒细胞分为两类,一类是无嗜天青颗粒的原粒细胞,即原始粒细胞 I 型,另一类是有嗜天青颗粒的原粒细胞,包括原粒细胞 II 型(<20 个颗粒)和原粒细胞 III 型(≥20 个颗粒但无可见的高尔基区,如果出现清晰可辨的高尔基区则为早幼粒细胞;环状铁粒幼红细胞为 ≥5 个绕核周分布的铁颗粒(常 ≥1/3 核周))。

2. “典型的染色体异常[常规核型分析或荧光原位杂交技术(FISH)]”是 MDS 最低诊断标准中 3 个确诊条件之一。常规染色体核型分析是所有怀疑 MDS 患者的必做检查之一。常规核型分析必须有可供分析的 20 个核分裂像才能作出判断,如不能获得足够核分裂像时,FISH 检测(应至少包括 5q31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY 和 p53 等探针)是常规核型分析的必要补充。

3. 由于血清促红细胞生成素(EPO)水平是 MDS 患者采用 EPO 治疗的主要疗效预测指标。因此,应将血清 EPO 水平测定作为怀疑 MDS 患者的必做项目。

4. 如有指征和(或)条件还应进行以下实验室检查:采用 Ras、fms、SF3B1、TET2、ASXL1、DNMT3A、EZH2 等基因突变检测寻找单克隆造血的证据;用流式细胞术免疫表型分析寻找粒细胞和单核细胞发育异常的证据;骨髓造血干/祖细胞培养;如考虑造血干细胞移植,则行 HLA 配型;如考虑接受免疫抑制剂治疗,则检测 HLA-DR15;用流式细胞术筛排阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆和大颗粒淋巴细胞(LGL)疾病。

5. 血细胞发育异常的形态改变是 MDS 的基本特征,但不少疾患也可出现程度不等的类似改变,如营养缺乏性疾患(缺乏维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 等)、先天性红细胞生成异常性贫血(CDA)、骨髓增殖性疾患、原发性血小板减少性紫癜、阵发性

睡眠性血红蛋白尿、一些其他溶血性疾患,再生障碍性贫血治疗好转期,某些恶性肿瘤、骨髓转移瘤、某些感染(结核病、人类免疫缺陷性病毒感染等)、某些结缔组织病、苯、铅中毒等等。MDS 的诊断需能排除这些疾患。

预后风险危度分组是制定 MDS 患者治疗策略的主要依据之一。本共识采用了 1997 年提出的 MDS 国际预后积分系统(IPSS)和 2011 年修订的基于 WHO 分型标准提出的 WPSS 积分系统(WPSS-2011),IPSS 仅适合初诊患者的预后判断,WPSS 为一动态系统,适合于患者任一时点的预后判断。近年对这两个系统中细胞遗传学预后分组进行了修订<sup>[3]</sup>:(1)非常好:del(11q),-Y;(2)好:正常,der(1;7),del(5q),del(12p),del(20q),伴 del(5q)的两种异常;(3)中等:7q-,+8,i(17q),+19,任何其他单独异常或 2 个独立的克隆;(4)差:-7,inv(3)/t(3q)/del(3q,包含-7/7q-的两种异常),3 种异常;(5)非常差:3 种以上异常。2012 年提出了修订的 IPSS(IPSS-R)<sup>[4]</sup>(表 1):原始细胞按 ≤2%、2%~5%、5%~10% 和 10%~30% 进行划分;染色体核型预后分组采用前述 5 组分法;细化了血细胞减少的分组;将年龄、一般状况、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶和 β<sub>2</sub>-微球蛋白等临床和实验室参数作为暂定预后因素。IPSS-R 预后危度分组分为极低危、低危、中危、高危和极高危 5 组,其中位生存期分别为 6.8、4.3、2.3、1.5 和 0.9 年,发生 AML 转化的中位时间分别为未达到、未达到、15.7、4.8 和 2.6 年。我们对 610 例原发性 MDS 患者进行了回顾性分析,结果表明 IPSS-R 和 WPSS-2011 不同预后分组之间患者的总体生存期具有显著性统计学差异(未发表资料)。

表 1 IPSS-R 预后积分系统

预后参数	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3	4
细胞遗传学	很好		好		中等	差	很差
骨髓原始细胞(%)	≤2		2~5		5~10	>10	
血红蛋白(g/L)	≥10		8~10	<8			
血小板(×10 <sup>9</sup> /L)	≥100	50~100	<50				
中性粒细胞绝对值计数(×10 <sup>9</sup> /L)	≥0.8	<0.8					

注:预后危度分组:极低危,≤1.5;低危,>1.5<3;中危,>3<4.5;高危,>4.5<6;极高危,>6

MDS 患者治疗方案需综合考虑患者的年龄、一般状况、合并疾病、疾病预后危度分组以及患者的治疗意愿等来加以制定。

MDS 的最佳支持治疗包括输血制品、细胞因子和去铁治疗。细胞因子常用方案为 EPO ± G(GM)-CSF, 已有研究证实每月红细胞输注量 < 4 U 且血清 EPO 水平 < 500 U/L 的患者有效率可达 74%, 而每月红细胞输注量 > 4 U 或血清 EPO 水平 > 500 U/L 的患者有效率为 23%, 而每月红细胞输注量 > 4 U 且血清 EPO 水平 > 500 U/L 的患者有效率仅为 7%。因此, 对于那些主要表现为贫血、IPSS 低危和中危 1、每月红细胞输注量 < 4 U 且血清 EPO 水平 < 500 U/L 的非 5q-综合征患者, 应作为首选治疗。EPO 剂量为 1 万 U, 每日或隔日, 连续使用 6~8 周后判断疗效。值得注意的是, 现今国内绝大多数医院使用剂量不够, 这样会影响到患者的疗效。此外, MDS 患者使用 EPO 发生血栓事件极低。MDS 的铁过载近年才引起关注, 有回顾性研究发现 MDS 患者体内铁负荷是患者总体生存期、无白血病生存和造血干细胞移植疗效的一个独立预后因素, 可增加患者心脏、肝脏和胰腺等重要脏器的并发症死亡率, 铁负荷增高还有可能对 MDS 患者的造血产生抑制, 加重外周血细胞减少程度。对于那些红细胞输注依赖患者有铁过载相关脏器受损或 SF > 1 000 μg/L、成人每月输注红细胞 ≥ 4 U 且维持这一水平超过 1 年、SF > 1 000 μg/L 并准备接受异基因造血干细胞移植的患者可以考虑去铁治疗。

关于免疫抑制剂(ATG、环孢素 A)和免疫调节剂(沙利度胺和来那度胺)治疗 MDS, 回顾性研究证实那些 HLA-DRB1-15 阳性、骨髓增生减低、染色体核型正常、IPSS 较低危度组、存在有 PNH 克隆的患者和红细胞输注时间 < 2 年且需要治疗的患者, 可选用 CSA 和 ATG 治疗。来那度胺用于治疗 5q-伴或不伴附加细胞遗传学异常的输血依赖性低危和中危 1 骨髓增生异常综合征患者, 推荐治疗方案起始剂量为 10 mg/d, 根据血常规调整剂量。现有研究证实免疫抑制剂和免疫调节剂不会增加 MDS 向急性髓系白血病转化的风险。

根除 MDS 病态造血克隆并恢复正常造血的治疗包括造血干细胞移植、单药治疗(阿扎胞苷、地西他滨)、以小剂量 Ara-C 为基础的 C(H)AG 方案[阿糖胞苷(Ara-C)每次 10 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 每 12 小时 1 次, 第 1~14 天; 阿克拉霉素(ACR)每天 5~7 mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射, 第 1~8 天或高杉尖杉酯碱, 2 mg/d, 静脉注射, 第 1~8 天; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)每天 200 μg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 第 1~14 天。当中性粒细胞绝对值计数(ANC) > 5 × 10<sup>9</sup>/L 或白

细胞(WBC) > 20 × 10<sup>9</sup>/L 时, G-CSF 暂停或减量]。有前瞻性临床试验研究的仅有阿扎胞苷和地西他滨。阿扎胞苷可用于所有的 MDS 患者, 尤其是年龄 < 75 岁, 且不适合化疗或干细胞移植的中危-II/高危 MDS 患者, 推荐方案为每天 75 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 连用 7 天, 28 天为 1 疗程, 至少连续使用 4 个疗程。地西他滨推荐方案为每天 20 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 滴注时间在 3 小时以上, 连续治疗 5 天(总剂量为 100 mg/m<sup>2</sup>), 4 周为 1 治疗周期, 至少治疗 4 个疗程。现今对于 MDS 患者选择 allo-HSCT 的倾向性意见为: 年龄 < 50 岁, 有 HLA 相合供者的 IPSS 高危和中危-II 患者, 应争取尽早施行 allo-HSCT; 而有同样条件的 IPSS 低危和中危-I 患者, 由于其相对良性的自然病程, 则应慎重权衡利弊, 严格掌握治疗指征。Cutler 等的研究表明, IPSS 低危/中危-1 患者在出现新的染色体异常、进行性加重的血细胞减少以及进展为更高 IPSS 危度时施行 HSCT 可获最大总体生存。非清髓性预处理方案的造血干细胞移植可将患者年龄放宽至 65 岁。

总之, 本共识主要依据国外文献资料并参考我国国情撰写, 而这些证据主要来自于白种人患者已有一些初步研究发现黄种人 MDS 患者中位发病年龄较白种人低、全血细胞减少患者比例较白种人高。因此, 下一步亟待组织全国多中心“本土化”设计的临床试验或研究者发起的临床研究来积累证据, 以便真正做出“循证”的我国 MDS 诊断和治疗指南。

#### 参 考 文 献

- [1] Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference[J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6):727-736.
- [2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951.
- [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.
- [4] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 20(12):2454-2465.

(收稿日期: 2014-01-22)

(本文编辑: 张敏)

#### · 读者 · 作者 · 编者 ·

#### 本刊对论文中有关缩略语表达的要求

本刊对已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如: DNA、RNA、HBsAg、PCR、CT、WBC 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第 1 次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第 1 次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如: 支气管哮喘(哮喘), 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。不要使用临床口头简称, 例如将“胸腔积液”简称为“胸水”; 将“纤维支气管镜”简称为“纤支镜”。西文缩略语不得拆开转行。

## 骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识(解读)

作者: [肖志坚](#)  
作者单位: [中国医学科学院北京协和医学院血液病医院, 天津, 300020](#)  
刊名: [临床内科杂志](#)   
英文刊名: [Journal of Clinical Internal Medicine](#)  
年, 卷(期): 2014, 31(3)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcnkzz201403027.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcnkzz201403027.aspx)