

我如何治疗骨髓增生异常综合征

肖志坚

How I treat myelodysplastic syndromes Xiao Zhijian

Corresponding author: Xiao Zhijian, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: zjxiao@medmail.com.cn

患者,男,39岁,因“发现白细胞减少2年,伴乏力2个月”于2011年10月10日来我院就诊。患者2年前因痔疮切除术前查血常规示:HGB 125 g/L, WBC $3.64 \times 10^9/L$, PLT $119 \times 10^9/L$ 。未予重视。我院门诊血常规示:HGB 73 g/L, WBC $1.37 \times 10^9/L$, NEC $0.38 \times 10^9/L$, PLT $104 \times 10^9/L$,网织红细胞比例(Ret) 3.03%。骨髓穿刺涂片分类计数示:骨髓增生活跃,粒系占0.185,其中原始粒细胞占0.010,粒系细胞可见巨幼样变、胞质颗粒减少,分叶核粒细胞过分叶,发育异常细胞占粒系34%;红系占0.515,明显巨幼样变,易见花瓣样核、双核红细胞,胞质可见Howell-Jolly小体等,发育异常细胞占红系46%;全片共见巨核细胞196个,分类25个,其中成熟有血小板形成巨核细胞17个,成熟无血小板形成巨核细胞7个,裸核巨核细胞1个,易见多圆核巨核细胞以及多分叶巨核细胞,比例超过10%,血小板散在易见。染色体核型为47,XY,+8[1]/46,XY[19]。FISH示8号染色体三体,阳性信号率0.2%(<3.4%为阴性)。TET2基因c.T2604G突变(突变负荷52.8%,突变导致编码蛋白氨基酸改变为p.F868L)。血清EPO 150 IU/L。血清铁蛋白(SF)1 139.5 $\mu\text{g/L}$ 。血清叶酸和维生素B₁₂水平正常。确诊为骨髓增生异常综合征难治性血细胞减少伴多系发育异常(MDS-RCMD)[按WHO 2016分型诊断标准^[1]为MDS伴多系病态造血(MDS-MLD)],IPSS预后分组^[2]为中危-1,修订版IPSS(IPSS-R)预后分组^[3]为低危组。

医师给一例确诊的MDS患者制订具体治疗方案时,应综合考虑以下几方面主要因素^[4-7]:①患者自身因素,如年龄、一般状况评分、合并疾病指数分组;②MDS疾病因素,如IPSS/IPSS-R预后分组、基因突变谱系等;③可得治疗方案的疗效预测积分系统;④患者意愿(追求生存质量为主还是追求长生存为主)。

该患者为39岁,男性,已婚,未育,确诊为MDS-RCMD(按WHO 2016分型诊断标准为MDS-MLD),IPSS预后分组为中危-1,IPSS-R预后分组为低危组,无合并疾病。经与患者交流,患者希望在基本保证生活质量上努力追求长生存,有接受造血干细胞移植(HSCT)意愿。患者父母均有慢性疾病,有一胞弟。临床处理第一步是让患者及其胞弟进行HLA高分辨配型,为今后可能接受HSCT进行准备。患者已婚未育,有生育愿望,考虑到治疗药物可能对精子质量的影响,患者进行了精子冻存。

那么,该患者的治疗方案如何制定呢?

首先,从疾病因素来加以考量。IPSS预后分组低危、中危-1、中危-2、高危组患者中位生存期分别为5.7、3.5、1.2、0.4年,25%患者演变为急性髓系白血病(AML)的中位时间分别为9.4、3.3、1.1、0.2年。IPSS-R预后分组极低危、低危、中危、高危和极高危组患者中位生存期分别为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。IPSS低危和中危-1以及IPSS-R极低危、低危和中危组患者归为较低危MDS,其他患者归为较高危MDS。该患者属较低危组。为了更准确地给患者做出预后分组,我们按较低危MDS预后积分系统(LR-PSS)^[8]再次进行了评估,该患者仍属低危组。

其次,从现有较低危组患者的主要治疗目标、治疗共识方案和疗效预测来进行分析^[9]。较低危组患者的治疗目标是改善外周血血细胞计数和提高生活质量,治疗选择主要有支持治疗及刺激正常残存造血干/祖细胞和(或)改善MDS造血克隆的造血效率的药物。

支持治疗主要包括:

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.002

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

通信作者:肖志坚,Email:zjxiao@medmail.com.cn

1. 对于无临床症状、不需输血、HGB>100 g/L、ANC>1×10⁹/L、PLT>75×10⁹/L的患者,可继续随诊观察,给予必要的心理支持,并进行生活质量评估。

2. 输血治疗:是否需要红细胞输注现今尚无确定的HGB界值来判断,主要根据贫血相关症状作出临床判断,一般来说,当HGB<80 g/L时应考虑红细胞输注,当反复出现非溶血性发热性输血反应后应输少白细胞的红细胞。慢性血小板减少患者只需观察而不必进行预防性血小板输注,PLT≤10×10⁹/L为预防性血小板输注的指征,当有发热、感染时应提高到20×10⁹/L。

3. 感染的处理:尚无证据支持中性粒细胞减少的MDS患者常规给予预防性抗细菌或真菌药物。严重中性粒细胞减少患者可以考虑预防性小剂量G-CSF治疗以维持ANC>1×10⁹/L。有明确感染灶时采用静脉抗生素治疗。

4. 去铁治疗^[10]:诊断MDS时应同时评价机体铁沉积状态,并在此后根据输血频率进行定期监测。对于输血依赖患者,每年监测3~4次SF,去铁治疗开始后应按计划进行药物监测,并定期评价各脏器功能。有条件时可定期进行MRI心脏T2*值、肝脏R2值检测,并定期对患者进行心功能评估。以下患者可能通过去铁治疗获益:①输血依赖患者,即成分输血(红细胞输注)每月≥4 U且持续1年以上的患者;②SF≥1 000 μg/L的患者;③较低危MDS患者;④预期生存超过1年的患者;⑤无影响预后合并症的患者;⑥即将进行HSCT的患者;⑦需要保护器官功能的患者。接受去铁治疗的指征是SF≥1 000 μg/L或每月输注红细胞≥4 U,且维持这一水平超过1年。去铁治疗的目标是SF<1 000 μg/L。

5. 细胞因子治疗:常用方案是EPO±G(GM)-CSF。Hellström-Lindberg等^[11]提出的EPO疗效预测积分系统已得到验证。该积分参数有2个:血清EPO水平(<100 U/L,赋予+2分;100~500 U/L,赋予+1分;>500 U/L,赋予-3分)和每月红细胞输注量(<8 U,赋予+2分;>8 U,赋予-2分)。>+1、-1~+1和<-1组患者的有效率分别为74%、23%和7%。首选单用重组人EPO,10 000 U/d,连用6周,无效者可再用6周或加用G-CSF,G-CSF用量按75 μg/d→150 μg/d→300 μg/d每周递增,使WBC维持在(6~10)×10⁹/L。有效患者,在达到最佳疗效后,G-CSF用量减为每周3次,重组人EPO间隔4周调整1次用量,改为每周5 d→每周4 d→每周3 d至维持最佳疗效的最低用量。

刺激正常残存造血干/祖细胞和(或)改善MDS造血克隆的造血效率的药物有^[9,12]:

1. 免疫抑制剂:对于HLA-DRB1-15阳性、骨髓增生减低、染色体核型正常、IPSS/IPSS-R较低危组、存在有阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆的患者和红细胞输注时间<2年且需要治疗的患者,可选用环孢素A(3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d)治疗。

2. 免疫调节剂:包括沙利度胺和来那度胺,后者已批准用于治疗5q-伴或不伴额外细胞遗传学异常且输血依赖的低危和中危-1 MDS患者,推荐治疗方案为10 mg/d,连用3周休1周。用药期间根据血常规调整剂量。P53基因突变是来那度胺治疗无效或治疗后失效的分子基础,如果存在有P53基因突变或P53蛋白高表达,则不再适宜该药治疗。

该患者IPSS预后分组为中危-1,IPSS-R预后分组为低危组,外周血表现为HGB和ANC低,此前无输血史,血清EPO 150 IU/L,按EPO疗效预测积分系统EPO治疗可能高效,于2011年11月1日开始用重组人EPO,10 000 U/d,皮下注射。用药1个月后HGB水平逐渐上升,用药2个月后血常规示:HGB 118 g/L,WBC 3.83×10⁹/L,PLT 127×10⁹/L。EPO逐渐减量至每周1次,HGB水平维持在115~120 g/L,WBC和PLT亦基本稳定。2013年9月开始血常规示外周血3系逐渐下降。2013年12月4日门诊查血常规示:HGB 70 g/L,WBC 1.25×10⁹/L,NEC 0.25×10⁹/L,PLT 76×10⁹/L。2013年12月5日复查骨髓象示:增生活跃(-),粒系占0.390,原始粒细胞占0.060,红系占0.365,可见双核红细胞、核碎裂、花瓣红细胞,幼单核细胞占0.020,巨核细胞5个。染色体核型:46,XY,del(12)(p12)[9]/46,XY[11]。基因突变分析示:TET2基因c.T2604G/p.F868L(突变负荷82.6%)、P53基因c.G818A/p.R273H(突变负荷22.6%)和RUNX1基因c.G511A/p.D171N突变(突变负荷32.4%)。确诊为MDS-难治性贫血伴有原始细胞增多1型(RAEB1),IPSS预后分组为中危-2,IPSS-R预后分组为高危组。

患者用EPO治疗22个月后逐渐失效,外周血3系减少,骨髓原始细胞占0.060,染色体核型新出现del(12)(p12)克隆性异常,基因突变原TET2突变负荷增高,且新出现P53基因和RUNX1基因突变,那么,下一步治疗方案如何制订?

异基因HSCT(allo-HSCT)是目前唯一可能治愈MDS的手段^[5,6,13-14]。Cutler等^[15]的研究结果表明

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。该患者与其胞弟 HLA 为 6/10 相合,告知患者病情变化后,患者同意接受 HSCT,但对单倍体 HSCT 存虑较多。因此,我们立即在中华骨髓库和中国台湾慈济骨髓库寻找合适供者。

较高危 MDS 患者的非 HSCT 选择有^[5-6,9]:

1. 5-氮杂胞苷:可用于所有的 MDS 患者,尤其是年龄小于 75 岁且不适合标准剂量化疗或 HSCT 的中危-2/高危 MDS 患者。推荐用法为 75 mg·m⁻²·d⁻¹,皮下注射,连用 7 d,28 d 为 1 个疗程,至少连续使用 4 个疗程。

2. 地西他滨:适用于初治和治疗过的 MDS,所有 FAB 亚型的原发或继发 MDS 及 IPSS 积分为中危-1、中危-2 和高危 MDS 患者。推荐用法为 20 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,滴注时间在 3 h 以上,连续治疗 5 d 方案,28 d 为 1 个疗程,至少连续使用 4 个疗程。

3. 以小剂量阿糖胞苷(Ara-C)为基础的 C(H)AG 方案:Ara-C 10 mg/m²每 12 h 1 次,皮下注射,第 1~14 天;阿克拉霉素(ACR)5~7 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉注射,第 1~8 天或高三尖杉酯碱 2 mg/d,静脉注射,第 1~8 天;G-CSF 200 μg·m⁻²·d⁻¹,皮下注射,第 1~14 天。当 ANC > 5×10⁹/L 或 WBC > 20×10⁹/L 时,G-CSF 暂停或减量。

最近,我们总结了地西他滨 5 d 方案治疗 56 例 RAEB 患者的疗效,得出以下几点初步结论^[16]:①按照 IWG2006 疗效评价标准,总有效[完全缓解(CR)+骨髓完全缓解(mCR)+血液学改善(HI)]率 67.9%,其中,达 CR 10 例(17.9%),单纯 mCR 8 例(14.3%),mCR 伴 HI 18 例(32.1%),单纯 HI 2 例(3.6%);②初次疗效反应,第 1 个疗程为 68.4%,第 2 个疗程为 28.9%,治疗有效患者一般在 2 个疗程后显现不同程度的疗效;③在第 1、2、3、4 疗程后达最佳疗效患者比例分别为 21.1%、44.7%、23.7%和 7.9%,这也与此前其他研究得出的应在使用 4 个疗程后再来评价地西他滨疗效是一致的;④药物不良反应,特别是骨髓抑制,主要见于前 2 个疗程,一旦患者获得疗效,后续治疗药物不良反应发生率在 10%左右。62 例 RAEB 患者接受了 C(H)AG 方案治疗,与地西他滨 5 d 方案比较,二者总体疗效、总体生存和无白血病生存差异无统计学意义,其优点是起效快(有效患者 94.7%在第 1 个疗程获最佳疗

效),其劣势是骨髓抑制程度重,且骨髓抑制发生率和发生程度与治疗疗程无关。

那么该患者是继续等待骨髓库合适供者筛查结果,还是在等待供者寻找结果同时进行“桥接治疗”呢?该问题国际上尚无共识,一般认为骨髓原始细胞比例≥0.100 的患者,如果需进行无关供者 HSCT,应进行“桥接治疗”。该患者在中华骨髓库找到 8/10 相合供者。那么患者是选择 6/10 相合的胞弟还是选择 8/10 相合的无关供者呢?最近,我国的一项研究证实,单倍体供者是那些无 HLA 全相合供者的 MDS 患者,特别是高危患者的选择^[17]。

该患者于 2014 年 1 月接受清髓性预处理方案的单倍体 HSCT,移植后 4 个月血常规恢复正常,现仍为持续完全血液学、细胞遗传学和分子学缓解。

参考文献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [2] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 89(6):2079-2088.
- [3] Greenberg PL, 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.
- [4] 肖志坚.进一步规范我国骨髓增生异常综合征的诊治策略[J].中华血液学杂志, 2012, 33(7):505-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.001.
- [5] Killick SB, Carter C, Culligan D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 2014, 164(4):503-525. DOI: 10.1111/bjh.12694.
- [6] Fenaux P, Haase D, Sanz GF, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2014, 25 Suppl 3:iii57-69. DOI: 10.1093/annonc/mdu180.
- [7] 李羿,秦铁军,徐泽锋,等.骨髓增生异常综合征患者合并疾病的预后意义研究[J].中华血液学杂志, 2015, 36(3):196-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.005.
- [8] Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2008, 22(3):538-543. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
- [9] 肖志坚.骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识(解读)[J].临床内科杂志, 2014, 31(3):210-211. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2014.03.027.
- [10] 肖志坚.重视骨髓增生异常综合征铁过载的诊断和治疗[J].中华血液学杂志, 2011, 32(8):505-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.001.

- [11] Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life [J]. Br J Haematol, 2003, 120(6):1037-1046.
- [12] Santini V. Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes [J]. Semin Hematol, 2015, 52(4):348-356. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.06.002.
- [13] Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? [J]. Blood Rev, 2012, 26(6):247-254. DOI: 10.1016/j.blre.2012.08.002.
- [14] Platzbecker U, Mufti G. Allogeneic stem cell transplantation in MDS: how? When? [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2013, 26(4):421-429. DOI: 10.1016/j.beha.2013.09.008.
- [15] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome [J]. Blood, 2004, 104(2):579-585. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0338.
- [16] 雒雪萍, 徐泽锋, 秦铁军, 等. 地西他滨治疗难治性贫血伴有原始细胞过多的疗效和不良反应与治疗疗程数的关系 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10):870-875. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.011.
- [17] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. Leukemia, 2016, 30(10):2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.

(收稿日期:2016-12-16)

(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总编辑 黄晓军

副总编辑 胡豫 马军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程涛 董文革 方美云 冯建明 付蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯健 侯明 胡豫 胡灯明 胡建达 黄河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江明 江倩 金洁 克晓燕 赖永榕 李娟 李薇 李晓 李艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘红 刘林 刘霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马军 牛挺 裴雪涛 彭军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王椿 王敏 王欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于力 张梅
 张曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周晋
 周道斌 周剑峰 朱军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白海 常春康 崔久嵬 杜欣 冯四洲 韩冰 韩艳秋 胡炯
 贾永前 姜尔烈 李剑 刘兵 刘澎 钱文斌 邱林 汝昆 施均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王迎 王昱 王宏伟 魏辉 吴彤 肖扬 许兰平
 俞文娟 张磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲