

## 前骨髓增生异常综合征状态研究进展

张薇 付蓉

天津医科大学总医院 300052

通信作者:付蓉, Email: florai@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.014

### Progress in pre-myelodysplastic syndrome conditions

Zhang Wei, Fu Rong

Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Fu Rong, Email: florai@sina.com

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组髓系肿瘤,以外周血细胞减少、骨髓衰竭、一系或多系病态造血和遗传学不稳定为特征,并高风险向急性髓系白血病(sAML)转化<sup>[1]</sup>。近年研究发现,在MDS患者中检出的许多突变在一些“正常”老年人群中亦可检测到<sup>[2-3]</sup>。其中部分人群会合并或进展出现轻度血细胞减少或轻度白细胞增多,但又不符合MDS的最低诊断标准。部分人群会出现持续性不明原因血细胞减少,但没有细胞形态学和遗传学证据。2007年维也纳MDS最低诊断标准提出之后,这一疾病状态疑似MDS但不符合MDS最低诊断,称为意义未明的血细胞减少症(ICUS)<sup>[4]</sup>。值得注意的是,这一疾病状态有转化为MDS的潜在风险,但也有多年血象保持稳定、没有进展为MDS或其他造血系统疾病的患者。因此,对于这一疾病状态的详细描述和定义,并如何与早期低危MDS鉴别显得尤为重要。这一疾病状态均不符合MDS最低诊断标准,因此称为前MDS状态。本文对前MDS状态研究进展综述如下。

#### 一、MDS最低诊断标准

2007年,来自NCCN、MDS国际工作组、欧洲白血病网的专家组在维也纳制定了MDS最低诊断标准,明确并细化了诊断条件,使MDS诊断更加准确<sup>[5]</sup>。随着新的研究与诊断方法的出现,2017年MDS最低诊断标准进行了更新<sup>[6-8]</sup>。

MDS诊断有了更加精确细化的标准。

#### 二、潜在的前MDS状态

MDS作为一种肿瘤进化模型,在最早阶段只是很少量的体细胞突变,其中也包括干细胞。随着时间进展,出现额外突变后,一个或多个子克隆扩增,逐渐替换正常细胞,只要肿瘤细胞仍保持分化和成熟的潜力,在免疫系统和微环境的控制下,这些克隆可能在一定程度上模仿正常组织细胞的功能和形态,一旦这些克隆占主导地位,出现免疫逃逸,疾病状态即显现出来,进展为侵袭性肿瘤。这一系列未达到MDS最低诊断标准的进化状态即为前MDS状态。

过去十几年,许多研究提出了多个前MDS状态(表1),包括ICUS、意义未明发育异常(IDUS)<sup>[4]</sup>、年龄相关克隆造血(ARCH)<sup>[9]</sup>、未知潜能克隆造血(CHIP)<sup>[10]</sup>、致癌潜能克隆造血(CHOP)<sup>[11]</sup>、意义未明克隆性血细胞减少(CCUS)<sup>[10]</sup>、意义未明克隆性遗传学异常(CCAUS)<sup>[12]</sup>。这些状态可以持续无临床表现或临床进展,亦或可以发展为典型MDS或其他髓系肿瘤或造血系统异常,也可能转化为非造血系统疾病,如自身免疫性疾病或其他炎症。因此,在疾病命名过程中,“意义未明”、“未知潜能”可避免过度诊断及在肿瘤进展早期的误诊<sup>[11]</sup>。

#### 1. ICUS: ICUS定义为任何程度的一系或多系血细胞减

表1 前骨髓增生异常综合征(MDS)状态及特征

前MDS状态	主要特征及诊断标准*
ICUS <sup>[4]</sup>	一系或多系血细胞减少,无MDS相关基因突变,无或轻度增生异常(<10%)
IDUS <sup>[4]</sup>	无血细胞减少,无MDS相关基因突变,粒系、红系和(或)巨核系增生异常(≥10%)
ARCH <sup>[9]</sup>	年龄≥70岁,无血细胞减少,一个或多个MDS相关基因突变,无或轻度增生异常(<10%)
CHIP <sup>[10]</sup>	无血细胞减少,一个或多个MDS相关基因突变(CHIP样),无或轻度增生异常(<10%)
CHOP <sup>[11]</sup>	无血细胞减少,一个或多个MDS相关基因突变(CHOP样),无或轻度增生异常(<10%)
CCUS <sup>[10]</sup>	一系或多系血细胞减少,一个或多个MDS相关基因突变,无或轻度增生异常(<10%)
CCAUS <sup>[12]</sup>	一系或多系血细胞减少,MDS相关克隆性染色体异常≥2个分裂象,无或轻度增生异常(<10%)

注:ICUS:意义未明的血细胞减少症;IDUS:意义未明发育异常;ARCH:年龄相关克隆造血;CHIP:未知潜能克隆造血;CHOP:致癌潜能克隆造血;CCUS:意义未明克隆性血细胞减少;CCAUS:意义未明克隆性遗传学异常;a:均不满足MDS最低诊断标准且原始细胞<5%

少,血细胞减少需满足几个条件:①持续 $\geq 4$ 个月;②不符合MDS最低诊断标准;③除外其他血液病或非血液系统疾病。ICUS患者可进一步分为ICUS-A(贫血)、ICUS-N(中性粒细胞减少)、ICUS-T(血小板减少)及ICUS-PAN(两系/三系血细胞减少),见表2<sup>[6]</sup>。

ICUS-PAN患者较其他三个类型ICUS转化为造血系统肿瘤的风险增高。对于一些不能明确诊断但存在MDS相关特征的患者,需要进一步检测证实或除外MDS或其他造血系统肿瘤,如流式细胞术、特异分子生物学标志(如JAK2 V617F等)。ICUS的疾病进程多变,不可预测。一部分患者进展为MDS甚至AML,另一部分ICUS患者可能进展为淋巴系统增殖性疾病或肥大细胞肿瘤。通过FISH、流式细胞术或分子生物学检测发现了MDS相关小克隆的患者高风险进展为MDS或其他髓系肿瘤。一旦ICUS患者中发现MDS相关的分子异常,诊断应更改为CCUS、CCAUS或MDS。因此,对于这部分患者(包括ICUS、IDUS、CCUS和CCAUS)重复细胞遗传学和分子生物学检查非常重要<sup>[13]</sup>。ICUS也可以由免疫性疾病进展而来,免疫机制不仅损伤外周血细胞,造成血细胞减少,如自身免疫性溶血性贫血、原发免疫性血小板减少症、慢性特发性中性粒细胞减少,同时还可以攻击骨髓前体细胞,可能会导致ICUS、IDUS或骨髓衰竭性疾病<sup>[14]</sup>。

2. IDUS:临床上部分患者可出现无或轻微或仅是短暂性血细胞减少,但外周血存在发育异常细胞,骨髓检查显示一系或多系轻至中度发育异常,不伴有任何细胞遗传学或分子学异常,这种情况可称为IDUS<sup>[10]</sup>。一些反应性疾病或慢性非克隆性疾病,如自身免疫性疾病、病毒感染、叶酸和维生素B<sub>12</sub>缺乏、铜缺乏、药物诱导等,其骨髓细胞可以合并轻度发育异常<sup>[11,15]</sup>。还有一些骨髓或外周血发育异常找不到明确原因,这些无明显血细胞减少,不符合MDS最低诊断标准,同时合并骨髓发育异常的患者可诊断IDUS<sup>[16-17]</sup>。诊断IDUS前,需除外一些克隆性疾病(如骨髓肿瘤性疾病和CHIP)及非克隆性疾病(如维生素B<sub>12</sub>缺乏、铜缺乏、药物诱导发育异常及中毒等)<sup>[16]</sup>。一旦在随访过程中发现骨髓/外周血发育异常的原因,即可修正诊断。然而,仍有少部分病例经长时间随访仍维持IDUS诊断。由于芯片技术的广泛应用,更多的分子生物学异常被检测出来,故部分IDUS被修正诊断为CHIP。

3. ARCH:随着年龄增长,造血干细胞老化,随之出现体细胞突变,且产生选择性优势,出现克隆性造血(CH),与年龄高度相关,即为ARCH,这些突变主要是影响表观遗传学

修饰的DNMT3A和TET2。约有10%的非血液系统恶性肿瘤患者70岁时会发生与白血病相关的特异性体细胞突变(包括非同义、无义、移码或剪接位点破坏),发生ARCH。CHIP常发生在65岁以上老年人群中,某种程度上说ARCH可以归在CHIP中。覆盖率 $> 100\times$ 且 $< 1\ 000\times$ ,等位基因突变频率(VAF) $> 2\%$ 且 $< 30\%$ 定义为ARCH;覆盖率 $> 1\ 000\times$ ,VAF $> 0.5\%$ 且 $< 40\%$ 定义为ARCH<sup>[18]</sup>。

尽管从定义上说,ARCH发生在健康的老年人群中,但近年来发现ARCH在冠心病、糖尿病、肿瘤等人群中的发病风险明显升高。ARCH是导致这些病理的原因还是归因,还是与衰老高度相关,有待进一步研究<sup>[19]</sup>。

4. CHIP:CHIP定义为存在至少1个以上MDS相关或其他髓系肿瘤相关的体细胞突变,无持续性血细胞减少并除外MDS及其他造血系统肿瘤。因此,在诊断CHIP前需要对骨髓进行全面检查<sup>[6,10]</sup>。定义CHIP的最低VAF需要 $\geq 2\%$ 。在CHIP患者中,可以检测到轻度的发育异常。CHIP的概念符合肿瘤进展多点和多阶段的概念。在肿瘤发生的最早期,相关体细胞突变已经存在,随着疾病进展,基因扩增,应用测序、FISH或流式细胞术等手段可检测到早期体细胞突变,也就是说造血系统(髓系)肿瘤可以检测的最早期阶段即为CHIP。随后,前白血病干细胞获得额外打击,并出现明显肿瘤特征,如MDS,这些干细胞最终转化为白血病细胞,成为sAML<sup>[24]</sup>。这一概念意味着随着年龄增加,可检测到的CHIP体细胞突变增加,且CHIP主要存在于健康的老年人中,因此,CHIP也被称为ARCH<sup>[21-23]</sup>。

过去几年中,CHIP主要在MDS和AML的背景下进行分析。实际上,CHIP可普遍出现于造血细胞肿瘤中。Desai等<sup>[24]</sup>研究发现CHIP中最常见的突变即DNMT3A、TET2、TP53、SRSF2、IDH2、SF3B1和JAK2,中位进展AML时间为9.6年,所有合并TP53、IDH1和IDH2突变均进展至AML。CHIP同样可以出现在淋巴系统造血肿瘤中,包括淋巴瘤、骨髓瘤等。此外,CHIP的存在可能面临更大的风险转化为治疗相关髓系肿瘤,如tAML<sup>[21-23]</sup>。然而,并非所有CHIP患者最终都进展为典型造血系统肿瘤,最新研究发现CHIP与动脉粥样硬化和相关心血管事件相关。DNMT3A和TET2突变会增加冠状动脉心脏病风险,伴TET2、JAK2、ASXL1和DNMT3A突变心梗风险增加4倍,其中仅TET2时早期心梗风险增加8.3倍<sup>[25-26]</sup>。而Naqvi等<sup>[27]</sup>回顾性检测566例MDS患者骨髓二代测序(NGS),合并CHIP相关突变基因如TET2、ASXL1、DNMT3A、JAK2和TP53突变率分别为

表2 意义未明的血细胞减少症(ICUS)分类及诊断<sup>[6]</sup>

分类	诊断
ICUS-A	符合ICUS诊断(除外MDS);持续贫血(至少超过4个月),血小板正常,中性粒细胞正常
ICUS-N	符合ICUS诊断(除外MDS);持续中性粒细胞减少(至少超过4个月),血红蛋白、血小板正常
ICUS-T	符合ICUS诊断(除外MDS);持续血小板减少(至少超过4个月),血红蛋白、中性粒细胞正常
ICUS-PAN	符合ICUS诊断(除外MDS);持续两系或三系血细胞减少(至少超过4个月)

注:A:贫血;N:中性粒细胞减少;T:血小板减少;PAN:两系/三系血细胞减少;MDS:骨髓增生异常综合征

20%、18%、9%、2%和21%。应用ACE-27评分系统统计发现,伴DNMT3A和JAK2突变患者更易患心和血管堵塞疾病,TP53突变则与既往肿瘤病史有关,而TET2突变无明显并发症。

5. CHOP: Valent等<sup>[11]</sup>在2017年提出了CHOP概念,将CHOP从CHIP中分离出来,这部分患者进展至髓系肿瘤的风险更大。与CHIP不同,CHIP常在健康人群中检测到孤立CHIP相关突变,CHOP突变常与肿瘤相关。因此,CHOP可以定义为存在至少1个以上MDS相关或其他髓系肿瘤相关的CHOP突变,无持续性血细胞减少并除外MDS及其他造血系统肿瘤。尽管CHOP阳性病例DFS可以很长,但大多数人依旧会进展为造血系统肿瘤。例如,一些健康人群中可以检测到BCR-ABL小克隆,许多患者可以持续BCR-ABL阳性,或进展为BCR-ABL阳性白血病,即使突变负荷很低,最终仍会进展为白血病,因此,BCR-ABL突变仍视为高风险CHOP。骨髓增殖性肿瘤(MPN)常见的JAK2突变,JAK2 V617F突变本身高风险合并心血管事件,JAK2 V617F突变有时在诊断MPN之前持续存在。JAK2 V617F突变高风险进展至MPN,尽管JAK2 V617F有CHIP样突变的表现,仍应该归类于CHOP突变<sup>[28]</sup>。对于MDS,尚未发现经典可重复性的突变,不像BCR-ABL和JAK2。在MDS患者中,研究发现许多不同体细胞突变的组合。根据疾病进展和生存的临床相关性,这些突变可以分为CHIP样突变和CHOP样突变。在髓系肿瘤中,孤立的CHIP样突变可能提示克隆稳定的良好预后;然而,有些CHIP样突变通常提示不良预后,尤其是多个CHIP样突变或CHIP样突变伴致癌潜力或抑癌基因缺失<sup>[29-30]</sup>。

CHOP样突变进展为AML风险更大,包括FLT3、RUNX1、WT1、NPM1、NRAS和TP53,但这些突变常常在诊断前很难检测到,直至MDS或AML状态<sup>[31]</sup>。慢性粒-单核细胞白血病和MDS/MPN的突变同样可分为CHIP样突变和

CHOP样突变,CHOP突变可以分为以下3种:①促进分化和成熟,而不促进增殖(弱癌基因),如KIT、D816V;②促进干细胞分化和增殖,如BCR-ABL1;③促进干细胞和前体细胞增殖,不促或微促分化,如RAS。同时,肿瘤抑制因子功能丧失(由于突变或遗传物质丢失)与肿瘤(干)细胞增殖增强亦有关。CHOP突变详见表3<sup>[32]</sup>。

6. CCUS:CCUS存在血细胞减少和克隆性异常,但无发育异常及其他克隆性骨髓肿瘤,如出现发育异常或其他MDS相关指标,则诊断修正为MDS。少数患者CCUS和MDS的界限很难区分,如CCUS患者伴轻度发育异常(小于10%)或分子生物学或流式细胞异常。这些患者随访过程中,可能转化为典型MDS,也有一部分患者会出现克隆性骨髓增生异常,如MPN。诊断CCUS的最小VAF与CHIP一致( $\geq 2\%$ )。当存在多种突变情况时,由CHIP状态转化为MDS至AML风险更高。Wang等<sup>[33]</sup>发现CCUS患者TP53突变的VAF明显低于MDS患者,通常为5%或更低,随着疾病进展,VAF升高。CCUS患者伴有TP53突变常进展为MDS/AML,需要密切随访。Zheng等<sup>[34]</sup>通过对201例血细胞减少人群640个基因NGS与41个基因NGS比较研究发现,TET2、SF3B1、ASXL1和TP53基因突变最为常见(VAF $>10\%$ ),640个基因组NGS灵敏度高(98.3%)但特异性较低(47.6%),RAS途径剪接因子的突变对于MDS相对特异。VAF越高,提示MDS可能性越大,VAF $\geq 20\%$ ,则阳性预测价值(PPV)为95.9%,特异性95.3%,存在两个或以上体细胞突变,VAF $\geq 10\%$ ,PPV为95.2%,而41个基因组检测敏感度稍低(95.7%对98.3%),当VAF $\geq 20\%$ ,或两个或多个体细胞突变VAF $\geq 10\%$ 时,特异性可达100%。

7. CCAUS:克隆性细胞遗传学异常(CCA)定义为:①染色体缺失 $\geq 3$ 个分裂象;②染色体增加 $\geq 2$ 个分裂象;③染色体结构异常(包括删除、易位和倒置等) $\geq 2$ 个分裂象。在MDS患者中大约50%可检测到异常染色体核型。最常见染

表3 基于致癌潜能的临床相关体细胞突变<sup>[32]</sup>

髓系肿瘤	临床相关的体细胞突变		
	早期(CHIP样)	特异/驱动	晚期/转化中
MDS	TET2、DNMT3A、IDH1/2	SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2	ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、SETBP1、STAG2、NPM1、FLT3、PTPN11、N/KRAS、CBL、WT1、PHF6
MPN	TET2、DNMT3A、ASXL1	JAK2 V617F、CALR、MPL	TP53、RUNX1、SRSF2、U2AF1、IDH1/2、CBL、EZH2、FLT3、N/KRAS、NPM1、ETV6、SETBP1
CMML	TET2、SRSF2、ASXL1、DNMT3A	TET2、SRSF2、ASXL1、N/KRAS、CBL、SETBP1、EZH2	RUNX1、N/KRAS、CBL、EZH2、U2AF1、SETBP1
CML	TET2、DNMT3A、ASXL1	BCR-ABL1	BCR-ABL1、ASXL1、IKZF1、TP53、RUNX1、SETD1B
AML	DNMT3A、TET2、ASXL1、IDH1/2	PML-RARA、MYH11-CBFB、RUNX1-RUNX1T1、MLLT3-KMT2A、DEK-NUP214、RUNX1、NPM1、CEBPA、GATA2	FLT3、N/KRAS、KIT、PTPN11、TP53、PHF6、SRSF2、STAG2、EZH2、RAD21

注:MDS:骨髓增生异常综合征;MPN:骨髓增殖性肿瘤;CMML:慢性粒-单核细胞白血病;CML:慢性髓性白血病;AML:急性髓系白血病;CHIP:未知潜能克隆造血

染色体异常包括不平衡异常,即-7/del(7q)、-5/del(5q)、+8、del(20q)和-Y,平衡异常t(11;16)(q23;p13.3)和t(3;21)(q26;q22.1)。修订的国际预后评分系统(IPSS-R)将染色体核型分为5个风险级别,非常好、好、中等、差和非常差。

治疗相关MDS(t-MDS)是一些放化疗患者的晚期并发症,预后差。约90%患者存在细胞遗传学异常,约50%为复杂核型。有放化疗病史,且新出现CCA伴血细胞减少患者,提示进展为t-MDS。最新有研究发现,CCA也可出现在无骨髓疾病人群中,且大多数CCA与潜在MDS无关,这部分人群可以诊断为CCAUS。CCAUS可能与年龄相关,如老年男性检测出-Y,女性-X常为年龄因素或良性发现。+15亦可在老年患者中见到,研究发现+15在血液肿瘤性疾病中不是致病的,可能与-Y和-X类似,与年龄相关<sup>[35]</sup>。CCA常在应用TKI抑制剂治疗后出现,2%~15%的慢性髓性白血病患者应用伊马替尼治疗后出现CCA,-Y,+8,-7/del(7q)和del(20q)最为常见<sup>[36]</sup>。CCA在细胞毒治疗后出现,包括化疗和放疗,烷化剂、拓扑异构酶II抑制剂等。5%~10%的患者在接触烷化剂治疗或放疗后5~10年,出现5号或7号染色体异常,或应用拓扑异构酶II抑制剂后1~5年后,合并平衡易位,主要为11q23/KMT2A(MLL)和21q22/RUNX1重排。3%~5%的患者最终进展t-MDS/AML<sup>[37]</sup>。

迄今为止报道的CCA都是单个孤立异常,多数都是染色体获得(如+8,+Y,+15)、部分缺失[如del(20q),del(5q),del(7q),del(11q)]或平衡重排[包括t(11q23;v),t(1;16)(p37;q21),inv(5)(p15.1q11.2),t(5;19)(p15.3;q11.1),t(1;10)(q12;q26.2)和t(9;17)(q34;q21)]<sup>[12]</sup>。表4总结了CCAUS和治疗相关髓系肿瘤(t-MN)的CCA特征<sup>[12]</sup>。类似于CHIP和CCUS患者,尽管在检测或随访过程中,大多数异常克隆不满足MDS诊断,但一部分CCA仍可能扩增、进展,并出现临床和形态学典型MDS/AML。因此,密切随访监测克隆变化、基因突变及是否出现t-MDS/AML特征对于CCAUS十分重要。

表4 CCAUS与治疗相关髓系肿瘤(t-MN)CCA的比较<sup>[12]</sup>

特征	CCAUS	t-MN
单一异常	大多数	少数
复杂核型	无	约1/2
单体核型	无	约1/3
克隆数量(细胞水平)	<40%	>50%
克隆持续性	多为暂时的	持续
克隆进化	无	常发生

注:CCAUS:意义未明克隆性遗传学异常;CCA:克隆性遗传学异常

### 三、前MDS状态的管理

目前尚无前MDS状态的管理及随访指南,临床上可依据患者外周血减少程度、发生基因突变数量及种类、异常克隆大小等进行个体化监测,定期随访及管理。随着全基因组测序的普及,CHIP越来越多被发现,越来越多的多重突变或

高风险患者在密切随访中受益,如具有TP53等突变患者常进展为典型MDS。复查VAF有较高的临床意义,监测VAF水平意义更大。迄今为止无确切的VAF临界值指导临床决策,但当VAF>10%时,血液肿瘤风险较无CH突变患者高50倍。需要强调的是,这部分患者绝对风险很小,随访8年只有4%发生了恶性肿瘤<sup>[9]</sup>。对CH相关疾病的患者,连续检测其基因突变、发育异常及血细胞减少情况,可以更好评估前MDS状态演变为MDS的风险及冠心病发生的风险。

因IDUS、CHIP/ARCH及CHOP患者仅有发育异常/异常基因突变,无明显临床症状,建议定期(1~2个月)观察随访即可;而对于ICUS、CCUS及CCAUS患者的管理,因其伴有不同程度的血细胞减少,存在一定程度的临床表现,需要更加密切的观察随访,建议随访频率为1~2周,依据临床表现及血细胞减少程度,必要时予造血因子及成分血输注等对症支持治疗。随访管理不仅要监测血细胞减少程度,也要连续监测VAF水平。一旦符合MDS最低诊断标准,则修正诊断为MDS,按照MDS不同危险度分层指南给予进一步治疗。更加行之有效的对于前MDS状态的管理及临床指南需要今后更多的临床数据支持及更加深入的研究。

### 参考文献

- [1] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2008, 111(10): 4841-4851. DOI: 10.1182/blood-2007-08-078139.
- [2] Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis [J]. Nat Genet, 2012, 44(11):1179-1181. DOI: 10.1038/ng.2413.
- [3] Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence [J]. N Engl J Med, 2014, 371(26):2477-2487. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
- [4] Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface [J]. Leuk Res, 2007, 31(11):1461-1468. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.03.015.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.11.009.
- [6] Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 73483-73500. DOI: 10.18632/oncotarget.19008.
- [7] Orazi A, Czader MB. Myelodysplastic syndromes [J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(2): 290-305. DOI: 10.1309/AJCPRCXX4R0YHKWV.
- [8] Cremers E, Westers TM, Alhan C, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias [J]. Eur J Cancer, 2016, 54:49-56. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.013.
- [9] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes [J]. N Engl J

- Med, 2014, 371 (26):2488- 2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617.
- [10] Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2015, 126(1):9-16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
- [11] Valent P, Akin C, Arock M, et al. Proposed Terminology and Classification of Pre- Malignant Neoplastic Conditions: A Consensus Proposal [J]. EBioMedicine, 2017, 26:17-24. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.024.
- [12] Tang G, Medeiros LJ, Wang SA. How I investigate Clonal cytogenetic abnormalities of undetermined significance[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(4):385-391. DOI: 10.1111/ijlh.12826.
- [13] Neukirchen J, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis [J]. Cancer, 2017, 123 (23):4608-4616. DOI: 10.1002/cncr.30917.
- [14] Barcellini W. The relationship between idiopathic cytopenias/dysplasias of uncertain significance (ICUS/IDUS) and autoimmunity [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10 (7):649-657. DOI: 10.1080/17474086.2017.1339597.
- [15] Steensma DP. Dysplasia has A differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2012, 7(4):310-320. DOI: 10.1007/s11899-012-0140-3.
- [16] Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7):548-553. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02151.x.
- [17] Valent P, Bain BJ, Bennett JM, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS [J]. Leuk Res, 2012, 36 (1):1- 5. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.016.
- [18] Acuna-Hidalgo R, Sengul H, Steehouwer M, et al. Ultra-sensitive Sequencing Identifies High Prevalence of Clonal Hematopoiesis-Associated Mutations throughout Adult Life [J]. Am J Hum Genet, 2017, 101 (1):50- 64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.05.013.
- [19] Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis [J]. Blood, 2018, 131(5):496-504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453.
- [20] Valent P, Bonnet D, De Maria R, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details [J]. Nat Rev Cancer, 2012,12(11):767-775. DOI: 10.1038/nrc3368.
- [21] Gillis NK, Ball M, Zhang Q, et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (1):112-121. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30627-1.
- [22] Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (1):100- 111. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30626-X.
- [23] Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyan V, et al. Clonal Hematopoiesis Associated With Adverse Outcomes After Autologous Stem-Cell Transplantation for Lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(14):1598-1605. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6712.
- [24] Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis [J]. Nat Med, 2018, 24 (7):1015- 1023. DOI: 10.1038/s41591-018-0081-z.
- [25] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(2):111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719.
- [26] Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice [J]. Science, 2017, 355 (6327):842- 847. DOI: 10.1126/science.aag1381.
- [27] Naqvi K, Sasaki K, Montalban-Bravo G, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential-associated mutations and risk of comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Cancer, 2019, 125(13):2233-2241. DOI: 10.1002/cncr.32056.
- [28] Colaizzo D, Amitrano L, Guardascione MA, et al. Outcome of patients with splanchnic venous thrombosis presenting without overt MPN: a role for the JAK2 V617F mutation re-evaluation [J]. Thromb Res, 2013, 132 (2):e99-99e104. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.07.014.
- [29] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. Nat Genet, 2017, 49 (2):204-212. DOI: 10.1038/ng.3742.
- [30] Rose D, Haferlach T, Schnittger S, et al. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2017, 31(1):11-17. DOI: 10.1038/leu.2016.163.
- [31] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. Nat Genet, 2017, 49 (2):204-212. DOI: 10.1038/ng.3742.
- [32] Valent P, Kern W, Hoermann G, et al. Clonal Hematopoiesis with Oncogenic Potential (CHOP): Separation from CHIP and Roads to AML [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3) pii: E789. DOI: 10.3390/ijms20030789.
- [33] Wang W, Routbort MJ, Ok CY, et al. Characterization of TP53 mutations in clonal cytopenia of undetermined significance [J]. Am J Hematol, 2017, 92 (8):E175- 175E177. DOI: 10.1002/ajh.24786.
- [34] Zheng G, Chen P, Pallavajjalla A, et al. The diagnostic utility of targeted gene panel sequencing in discriminating etiologies of cytopenia [J]. Am J Hematol, 2019, 94 (10):1141- 1148. DOI: 10.1002/ajh.25592.
- [35] Goswami RS, Liang CS, Bueso-Ramos CE, et al. Isolated +15 in bone marrow: disease-associated or a benign finding? . Leuk Res, 2015, 39(1):72-76. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.11.005.
- [36] Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. Blood, 2007, 110(8):2991-2995. DOI: 10.1182/blood-2007-01-070045.
- [37] Showel MM, Brodsky RA, Tsai HL, et al. Isolated clonal cytogenetic abnormalities after high-dose therapy [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (8):1130- 1138. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.033.

(收稿日期:2019-10-17)

(本文编辑:刘爽)