

# Research on the Progress in the Diagnosis and Treatment of MDS

Tingting Hao<sup>1</sup> Arong Jin<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University Graduate School, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. The People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal haematological disorder characterized by ineffective hematopoiesis. Treatment goals for patients with lower-risk MDS include improving quality of life and minimizing red cell and platelet transfusions. Treatment goals for high-risk MDS patients include reducing the risk of AML transformation and prolonged survival. Hematopoietic cell transplantation (HCT) can cure MDS, but less than 10% of patients receive this treatment. Studies have shown that HCT is preferred for some high-risk MDS patients. In this paper, we give a brief overview of the pathogenesis, diagnosis and treatment of MDS, and then discuss the novel drugs under clinical investigation.

## Keywords

myelodysplastic syndrome; diagnosis; treatment

## MDS 诊断及治疗的研究进展

郝亭亭<sup>1</sup> 金阿荣<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种克隆性血液学疾病,特征是无效造血。较低危MDS患者的治疗目标包括改善生活质量和尽量减少红细胞和血小板输注。高危MDS患者的治疗目标包括降低AML转化的风险和延长生存期。造血细胞移植(HCT)可以治愈MDS,但只有不到10%的患者接受该治疗。研究表明,对于一些高危MDS患者,HCT是首选。论文我们简要概述了MDS的发病机制、诊断及治疗,然后讨论了正在临床研究的新型药物。

## 关键词

骨髓增生异常综合征; 诊断; 治疗

## 1 引言

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)是一组以无效造血为特征的克隆性血液学疾病,起源于造血干细胞,导致外周血细胞减少<sup>[1]</sup>,发展为急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)的可能高达35%~40%<sup>[2]</sup>,但大多数MDS患者死于MDS的并发症,而不会转化为

AML,因此,需要为MDS患者提供独特的治疗策略<sup>[3]</sup>。强调这一概念的重要性是因为发现了并发症与克隆造血<sup>[4]</sup>和MDS之间的关系,这表明MDS与其他疾病(如心血管疾病)的发展之间存在相互作用。研究表明,随着年龄的增长MDS的发病率也随之增加,在70岁以上的人中高达每10万人27~55例。除了年龄之外,其他危险因素还包括男性、肥胖、吸烟和既往接受过放疗或化疗,但大多数病例仍然是特异性的。自2004年以来批准了三种MDS特异性治疗方法,并增加了异体造血干细胞移植的使用,但MDS患者总体5年生存率仍然相对较低,仅约为31%,并没有明显的改善。

## 2 MDS 的病因、诊断及预后

### 2.1 疾病发展的病因及诱因

MDS的发病机制除了与染色体异常有关之外,还与许多参与细胞周期调节的关键基因的体细胞突变有关。近

【基金项目】内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(项目编号:202201056)。

【作者简介】郝亭亭(1999-),女,蒙古族,中国内蒙古丰镇人,在读硕士,医师,从事血液科系统疾病的诊治研究。

【通讯作者】金阿荣(1971-),女,蒙古族,中国内蒙古呼和浩特人,硕士,主任医师,从事血液科系统疾病的诊治研究。

90%的MDS患者有这些异常之一，MDS患者中平均可检测到三种体细胞突变；在大约10%的70岁及以上患者中检测到无发育异常或血细胞减少的克隆性造血（被认为是无限潜能或CHIP的克隆性造血），其发病率随年龄而增加。因此，年龄是普通人群中发生MDS的主要风险因素。既往暴露于烷化剂、放射治疗和抗代谢物等治疗可能诱发细胞损伤和染色体异常，从而刺激发育异常性克隆扩增（MDS的特征）。接触农业或工业化学品、溶剂，如苯、汽油、氨、杀虫剂、化肥和除草剂等，都与继发性MDS的发展有关。

## 2.2 MDS诊断及分型

MDS的疑诊通常基于持续外周血常规中血细胞的减少并排除其他病因，通过骨髓穿刺和活检来确诊。MDS患者的实验室评估还需要许多额外的测试来完成，其中最重要的是骨髓细胞遗传学。其细胞遗传学模式非常异质，对于评估患者的预后以及选择最有效的治疗形式来说非常重要。许多其他测定也可用于帮助诊断MDS，包括使用流式细胞术、荧光原位杂交和基因组测序技术等。

MDS诊断时还需排除一些相关的前驱疾病，包括意义未明的特发性血细胞减少症（ICUS）、意义未明的克隆性血细胞减少症（CCUS）以及潜质未定的克隆性造血（CHIP）。存在 $\geq 4$ 个月血细胞减少（一系或者多系）但没有不典型增生，并且排除其他的目前已知的可导致血细胞减少疾病的患者可诊断为ICUS。这些患者中小部分可能存在细胞遗传学异常，或在髓系恶性肿瘤中复发突变的基因中出现体细胞突变，这种不符合MDS诊断标准的血细胞减少症中存在基因突变则应诊断为CCUS。据报道，部分老年个体的造血细胞中也存在克隆性基因突变，但没有血液学疾病的证据，当其等位基因的突变频率 $\geq 2\%$ 时即可诊断为与年龄相关的CHIP，存在于超过25%的75岁以上人群中，进展为血液系统恶性肿瘤的风险为每年0.5%~1%，这促使了一些针对CHIP患者的临床监测计划以及降低患MDS/AML风险的治疗方法的研究。

ICUS患者如果出现了符合MDS诊断标准的发育异常或者相关染色体的异常时即可诊断为MDS。数据表明，尽管ICUS患者中近25%最终可能发展为AML或MDS，但在克隆突变存在时，这种风险在5年内显著增加，从9%增加到82%，特别是在存在高预测性突变模式的情况下。因此，ICUS、CCUS、CHIP和MDS之间的详细评估和仔细鉴别诊断至关重要。

## 2.3 MDS预后

MDS患者的预后差异显著，因此有必要为患者进行风险分层，有助于治疗时机和方案的选择。MDS患者一般用国际预后评分系统IPSS（International Prognostic Scoring System）和修订后的IPSS-R（Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R）进行分层。IPSS预后评分包括骨髓原始细胞百分比、外周血细胞减少的数目以及

骨髓细胞遗传学，但该系统有几个局限性——不能非常精确地预测低风险MDS患者的预后，并且细胞遗传学的权重相对较小。目前未经治疗的成人MDS患者评估预后的重要标准是IPSS-R，并有助于设计和分析这种疾病的临床试验。该系统包含了几个关键的预后因素，包括骨髓细胞遗传学、骨髓原始细胞百分率和细胞减少的数目，以预测存活率和疾病演变为AML的可能性。IPSS-R划分了细胞减少数目的不同截止点，并结合了新的细胞遗传学MDS评分，并且几项研究也已经证实了突变数据在风险分层中的附加价值。根据IPSS和IPSS-R，MDS患者通常分为两组：较低危组MDS（lower-risk MDS, LR-MDS）和较高危组MDS（higher-risk, HR-MDS）。较低危组的患者是指经IPSS诊断为低危和中危-1的MDS患者以及经IPSS-R诊断为极低危、低危和中危（ $\leq 3.5$ 分）的MDS患者；较高危组的患者是指经IPSS诊断为中-2、高危的患者以及经IPSS-R诊断为中危（ $> 3.5$ 分）、高危、极高危的患者。

## 3 MDS的治疗

### 3.1 ICUS、CCUS、CHIP的治疗

ICUS患者没有基因组或细胞遗传学改变，进展为MDS或其他骨髓恶性肿瘤的风险非常低。这些人可以进行定期随访。CHIP或CCUS患者存在分子改变，特别是在血细胞减少（CCUS）的情况下，应更频繁地进行随访。MD安德森癌症中心的Guillermo等人建议根据血细胞减少程度和突变类型，每6至12个月对这些患者进行一次外周血分析。关于CHIP/CCUS最重要的发现不仅是其转化为MDS/AML/MPN的风险增加，而且还包括相关并发症的附带风险。很有必要针对这些并发症（如心血管疾病）进行治疗，并且应该在临床中进行监测。这些患有CHIP/CCUS且有其他恶性肿瘤治疗史的患者应成为二级预防临床试验的重点。

### 3.2 较低危MDS的治疗

LR-MDS的治疗主要集中于改善血细胞减少及生活质量。一部分MDS患者仅有轻度血细胞减少以及轻微症状，对于这些患者，可以先进行适当的观察。目前治疗方法的早期干预并未显示出死亡率方面的益处，也没有显示出对减少LR-MDS克隆进展的影响。但是对于原始细胞过多或高风险分子特征（如TP53或ASXL1突变）的患者可能需要进行密切监测，必要时进行早期干预。

#### 3.2.1 成分输血及祛铁等支持治疗

当MDS患者因造血功能不全造成外周血细胞大量减少时，需给予血细胞输注等支持治疗。疲劳是LR-MDS最常见的症状，对于有症状的贫血患者或血红蛋白Hb $< 60\text{g/L}$ 时，需输注红细胞进行治疗。对于有活动性出血或血小板PLT $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 时，需输注血小板制剂治疗。然而，在4周内需要 $\geq 2$ 单位红细胞输注的输血依赖患者铁过载（铁蛋白 $\geq 1000\mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $> 50\%$ ）的风险较高，可

能会导致与继发性色素沉着症相关的终末器官损伤。目前常用的铁螯合剂有去铁胺、地拉罗司等。迄今为止还没有一项前瞻性评估铁螯合与安慰剂对 MDS 患者总生存期 (OS) 益处的随机试验。铁螯合可能对有高输血负担的 LR-MDS 患者有益,但考虑到胃肠道毒性和血浆肝酶升高,耐受性可能仍具有挑战性。

### 3.2.2 促进造血治疗

促红细胞生成素 (EPO) 是所有低风险有贫血症状患者的一线治疗。EPO 可改善生活质量并显著延长输血依赖时间。据报道,无输血负担或输血负担低、血清 EPO 水平低于 500 IU/L 以及接受高剂量 EPO 患者的应答率高达 64.5%,部分对 EPO 没有反应的患者在加用粒细胞集落刺激因子 (Granulocyte-colony Stimulating Factor, G-CSF) 后可能会出现反应。

### 3.2.3 免疫抑制和免疫调节治疗

人们普遍认为,部分 MDS 患者先天免疫和细胞免疫都失调,因此使用免疫调节剂治疗 MDS 是有益处的。免疫调节剂来那度胺可以促进恶性细胞生存必要的特定靶标的泛素化和降解,该药物被批准用于治疗低危 MDS、贫血、血小板正常以及 del(5q) 核型异常的 MDS 患者,对来那度胺治疗有反应患者的预后数据也可证实此观点。据报道,来那度胺治疗最常见的副作用是高达 50%~60% 的患者出现骨髓抑制,但这种副作用很容易控制。其他较少见的副作用包括腹泻、皮疹、瘙痒、静脉血栓形成和内分泌病变等。免疫抑制剂治疗主要包括抗胸腺细胞免疫球蛋白或抗淋巴细胞免疫球蛋白和环孢素 A。

### 3.2.4 去甲基化药物 (Hypomethylating Agents, HMA)

HMA 能够延长患者的生存期,是较高危 MDS 患者的一线治疗。主要是包括阿扎胞苷 (Azacitidine, AZA) 和地西他滨 (Dacitabine, DAC), 尽管支持去甲基化药物用于低风险 MDS 的数据很少,但在美国被批准用于低风险 MDS 的患者。通常,这些药物用于全血细胞减少的患者。

### 3.2.5 其他药物

托拉利单抗 (Tomaralimab) 是一种阻断 Toll 样受体的人源化抗体,目前正在测试用于 HMA 失败后的 MDS 治疗。剪接体抑制剂 H3B-8800 具有治疗 MDS 剪接因子突变的潜力。还有一些正在临床试验中的其他新药,如尿多酸肽 (喜滴克)、小分子低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (FG-4592, 罗沙司他) 等,目前仍在临床研究中。

### 3.2.6 异基因造血干细胞移植 (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT)

allo-HSCT 主要用于较高危 MDS 患者,是目前唯一能够治愈 MDS 的治疗方法,一般不建议在疾病风险较低的患者中进行 allo-HSCT,而根据指南行多线治疗无效、并伴有重度外周血细胞减少的较低危 MDS 患者,也可以考虑行 allo-HSCT。

## 4 较高危 MDS 的治疗

高危 MDS (HR-MDS) 的治疗目标是预防疾病进展并提高生存率。对于符合条件的患者,同种异体 HCT 是 HR-MDS 唯一可能治愈的治疗方法,应在前期考虑。对于不适合 HCT 的 HR-MDS 患者,护理治疗的标准是 HMA,直到疾病进展或不耐受。强化化疗与高 CR 率相关,但由于 CR 持续时间短,应考虑作为过渡治疗。

### 4.1 HMA

HMA 目前在临床上应用较为普遍,是当前研究的热点。HMA 可以延长患者生存期,是目前不适合移植的较高危 MDS 患者的一线治疗药物。

### 4.2 allo-HSCT

在可行的情况下,allo-HSCT 仍然是 HR-MDS 患者唯一可能治愈的治疗选择,在 40%~50% 的患者中观察到无病生存期延长,并且多年来不断改善。一般状况良好、年龄小于 65 岁的较高危 MDS 患者,有合适供体时应尽早进行 allo-HSCT。

### 4.3 其他药物

二代去甲基化药物 Guadecitabine (SGI-110) 作为新一代去甲基化药物,可通过延长肿瘤细胞接触 DAC 的时间,明显降低体内甲基化水平,目前仍在临床试验中。多激酶抑制剂 Rigosertib (ON-01910) 被认为是去甲基化药物治疗失败的晚期 MDS 一种有效治疗方法。BCL-2 抑制剂维奈克拉目前已用于 MDS 患者。

## 5 结论

MDS 是一组异质性疾病,我们应加强对 MDS 前驱疾病的认识,密切监测患者病情变化,筛选出可能有疾病进展的患者。MDS 患者需制定个体化治疗方案,较低危 MDS 患者应给予支持对症治疗,并根据患者临床表现以及实验室特点选择去甲基化治疗、免疫调节剂或者免疫抑制剂;较高危 MDS 患者首先考虑可否 allo-HSCT,移植前可桥接 HMA 或者化疗,不适合移植者选择 HMA 或其他临床试验药物治疗。二代 HMA、Bcl-2 抑制剂、多种激酶抑制剂、IDH1/2 靶向抑制剂等也将为 MDS 的治疗带来新的希望。

### 参考文献

- [1] Cazzola M. Myelodysplastic syndromes[J]. *New England Journal of Medicine*,2020,383(14):1358-1374.
- [2] Silverman L R. Targeting hypomethylation of DNA to achieve cellular differentiation in myelodysplastic syndromes (MDS)[J]. *The Oncologist*,2001,6(S5):8-14.
- [3] Dayyani F, Conley A P, Strom S S, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Cancer*, 2010,116(9): 2174-2179.
- [4] Jaiswal S, Ebert B L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease[J]. *Science*,2019,366(6465):4673.