

• 临床研究 •

骨髓增生异常综合征 2011 NCCN 诊疗指南解读*

孙耘玉¹ 陈宝安¹ 丁家华¹ 高冲¹

【摘要】 目的:为国内骨髓增生异常综合征(MDS)规范诊断治疗提供参考。方法:对美国国家综合癌症网络(NCCN)2011 年版 MDS 临床指南进行解读。从 MDS 的诊断分型、初始评估、预后分层及治疗选择方面进行全面阐述,以期对国内 MDS 的规范诊疗有所帮助。结果:NCCN MDS 诊疗指南是基于对不同风险患者研究数据的广泛评价,代表了目前 MDS 诊断治疗的有效方法。结论:NCCN 2011 版 MDS 诊疗指南可以为国内同行提供很好的借鉴。

【关键词】 骨髓增生异常综合征;诊断;治疗;临床指南

【中图分类号】 R551.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2012)03-0148-05

Interpretation of the myelodysplastic syndrome 2011 NCCN diagnosis and treatment guidelines

SUN Yunyu CHEN Baoan DING Jiahua GAO Chong

(Department of Hematology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, 210009, China)

Corresponding author: CHEN Baoan, E-mail: cba8888@hotmail.com

Abstract Objective: To provide a reference of the diagnosis and treatment in MDS to domestic counterparts. **Method:** Comprehensive explanation in diagnostic classification, initial evaluation, prognostic stratification, and therapeutic options were made to interpret the clinical guidelines of myelodysplastic syndrome 2011 NCCN. **Result:** NCCN MDS Practice Guidelines are based on different risk-assessment of patients with extensive research data. Represents the current effective method of diagnosis and treatment. **Conclusion:** NCCN 2011 MDS practice guideline can provide a good reference for the domestic counterparts.

Key words myelodysplastic syndrome; diagnosis; treatment; clinical guidelines

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种起源于恶性造血干/祖细胞的异质性明显的克隆型疾病,以骨髓造血细胞增生异常和无效造血为特点。临床上以单系或多系血细胞减少为表现,晚期多进展为造血功能衰竭或转为白血病。MDS 患者由于诊断时分型分组不同,临床表现各异,正确的诊断分型及治疗方案的选择对患者至关重要,为此我们对美国国家综合癌症网络(NCCN)2011 第 2 版 MDS 临床指南进行解读,以期对国内 MDS 的规范诊疗有所帮助。

与 2010 年版相比,2011 年版 MDS NCCN 指南主要有以下几处更新:①在初始评估中,2010 年

版中“血清铁蛋白±血清铁,总铁结合力”更改为“血清铁蛋白,血清铁,总铁结合力”。此更改是考虑到血清铁蛋白检测是非特异性的,尤其是并发慢性炎症时,血清铁蛋白检测值可能增高,故三者同时检测更有意义。②在某些情况下有用一栏中,增加了“考虑血清铜缺乏的检测”。有报道铜缺乏可以导致外周血和骨髓出现类似 MDS 的改变,因此对疑诊 MDS 的患者应将血清铜和铜蓝蛋白检测作为初始检查的一部分。③增加以 WHO 分型为基础的 MDS 预后评分系统(WPSS)作为 2B 类推荐,并说明 IPSS 适用于起始阶段的预后评估和制定目标,WPSS 可以适用于不同阶段的动态预后评估。④在 WPSS 注脚中增加说明“红细胞输注需求=4 个月的时间内每 8 周至少需要 1 次红细胞输注”。⑤对 IPSS 中危-2/高危,WPSS 高危、极高危治疗的注脚说明修改为“氮杂胞苷、地西他滨或者

* 基金项目:江苏省医学重点学科资助;国家科技支撑计划课题(十一五)子课题(No:2008BAI61B02)

¹ 东南大学附属中大医院血液科(江苏省医学重点学科)/MDS 研究所(南京,210009)

通信作者:陈宝安, E-mail: cba8888@hotmail.com

[11] ARKENAN H T, CHONG G, CUNNINGHAM D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience [J]. Haematologica, 2007, 92: 271-272.

[12] L HAN A R, LEE H R, PARK B B, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome [J]. Ann Hematol, 2007, 86: 493-498.

(收稿日期:2011-07-24)

其他治疗可以作为等待供者时的移植前过渡治疗”。

1 诊断评估

1.1 诊断分型

对疑诊 MDS 的患者初始评价内容包括外周血涂片和血细胞计数、骨髓形态学、血细胞异常持续时间、血细胞减少的其他潜在病因或伴发疾病。WHO 新的分类系统建议修改 FAB 对 MDS 的定义,同意只有单系病态造血时可以诊断 MDS,而不是之前的至少有两系病态造血的表现才能诊断,前提是不存在其他导致病态造血的原因。重新修订的 WHO 分型系统将 MDS 分为 7 种类型:①难治性血细胞减少伴单系形态异常(RCUD),此型包括难治性贫血(RA)、难治性中性粒细胞减少(RN)和难治性血小板减少(RT),RN 和 RT 之前被划入 MDS-U;②难治性贫血伴环形铁粒幼细胞(RARS);③难治性血细胞减少伴多系形态异常(RCMD);④难治性贫血伴原始细胞增多-1 型(RAEB-1);⑤难治性贫血伴原始细胞增多-2 型(RAEB-2);⑥骨髓增生异常综合征未分类型(MDS-U);⑦仅有 5 q 缺失[del(5 q)]的 MDS^[1]。骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)分类包括 CMML(CMML-1 和 CMML-2)、BCR-ABL 阴性的非典型 CML、幼年型粒单细胞白血病(JMML),这些疾病同时具有病态造血和骨髓增殖的特征,还包括 MDS/MPN 不能分类。CMML 以往在 FAB 分型中被分为 MDS,国际 MDS 危险度评估工作组将其分为增殖性(WBC>12 000/mm³)(属骨髓增殖性疾病 MPD)或非增殖性(形态异常 MDS)^[2]。

为了有助于 MDS 诊断指南的一致性,国际共识工作组推荐了 MDS 的最低诊断标准,其必要条件有 2 个:①稳定的血细胞减少(至少 6 个月,若伴特异性核型或双系形态异常,血细胞减少只需持续 2 个月);②排除其他导致病态造血或(和)血细胞减少的原发病。MDS 诊断还需同时满足 3 项相关标准中的至少 1 项:①病态造血($\geq 10\%$,骨髓细胞中的一系或多系);②骨髓原始细胞 $5\% \sim 19\%$;③特异性的 MDS 相关核型,如 del(5 q),del(20 q),+8 或 -7/del(7q)。同时还存在几个辅助标准有助于确定 MDS 的诊断,这些辅助标准包括流式细胞免疫表型、骨髓组织学和免疫组织化学分析或分子标记^[3]。

1.2 初始评估

诊断 MDS 的患者还需要进行几种类型的评估来确定患者的临床状态,这对于患者的预后分类和治疗方案的选择是必要的。临床病史应该包括血细胞减少的持续时间、严重程度和发展速度;之前感染或出血的情况、血制品输注频率和次数,需要仔细询问合并用药和并发症的情况。检测方

面除之前的血细胞计数及血涂片外,还需检测网织红细胞数、骨髓穿刺铁染色和骨髓活检、骨髓遗传学检查、血清 EPO、叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白、血清铁、总铁结合力。其他情况下需要的检查项目有 HLA 分型(A、B、C、DR 和 DQ)、CMV、HIV、HLA-DR15、5q31-33 易位和(或)PDGFR β 基因重排、JAK-2 突变、PNH 克隆或 LGL 克隆、更多家族性基因筛查以及血清铜缺乏的检测^[4-7]。

1.3 预后分层

FAB 分类系统对 MDS 的诊断有价值,但在预后应用方面的局限性越来越明显,这主要源于 FAB 分型中原始细胞百分率范围过大、没有纳入细胞遗传学因素以及没有包含血细胞减少的程度和细胞异常累及的系列数。针对原发性 MDS 的国际预后评分系统(IPSS)将细胞遗传学、形态学和临床资料相结合,明显改善了 MDS 的预后分层^[2,8]。在 IPSS 系统中每个有意义的变量如骨髓原始细胞百分率、细胞遗传学分型、血细胞减少的系列数都给出相对的风险评分,将这 3 个主要变量的风险评分相加,可以在患者生存和向 AML 进展方面将 MDS 分为 4 个独立的预后组:低危 0 分;中危-1(Int-1)0.5~1.0 分;中危-2(Int-2)1.5~2.0 分;高危 ≥ 2.5 分。4 组的中位生存期分别为 5.7、3.5、1.2 和 0.4 年,且随年龄增高缩短;25% AML 转化率则分别为 9.4、3.3、1.1 和 0.2 年,亦与年龄相关。IPSS 是基于 FAB 分型标准而定的,目前的被接受度最为广泛,对 MDS 的治疗多依据 IPSS 预后分组。近期有数据显示其他临床参数对 IPSS 有补充作用,主要是患者对红细胞输注的需求在低危组患者是不良的预后因素,此外贫血的严重程度对中危组患者有叠加或不良的预后影响。据此有人提出 WHO 预后评分系统(WPSS),以 WHO 亚型代替 IPSS 中的原始细胞比例,输血依赖(每 8 周最少输注 1U 的成分血)代替血细胞减少,染色体改变与 IPSS 相同。低危组输血依赖者预后不良。WPSS 将 MDS 预后分为 5 组:极低危组(0 分)、低危组(1 分)、中危组(2 分)、高危组(3~4 分)、极高危组(5~6 分)。初步资料显示 WPSS 在预后判断上也有很好的预示作用。NCCN MDS 专家工作组在 2011 年第 2 版指南中加入 WPSS 评分系统并注明为 2B 类共识^[9-10]。

2 治疗

最初选择治疗方案时要考虑患者的 IPSS 风险分类,同时患者的年龄和体质状态也是重要的决定因素。WPSS 评分可以在 MDS 的任何阶段提供动态的预后评估。此外患者对某种治疗方式的倾向性也是决定治疗的一个参考因素。

2.1 支持治疗

MDS 的标准治疗均包括支持治疗。支持治疗

涵盖了观察、临床监测、心理辅导和生活质量评估。支持治疗包括对有症状的贫血患者必要时输注红细胞,对严重血小板减少或血小板减少性出血患者输注血小板。目前对 MDS 患者所用血制品是否需要行常规照射专家组成员尚未达成一致意见。专家组同意所有可能接受干细胞移植的患者接受的血制品应当接受照射。此外对于 CMV 阴性的患者,应尽可能给予 CMV 阴性的血制品。对于难治性有症状的全血细胞减少的患者应考虑应用造血细胞因子支持治疗,如对于严重粒细胞缺乏伴有反复或耐药性细菌感染的患者推荐使用粒或粒单细胞集落刺激因子,促红细胞生成素联合粒或粒单细胞集落刺激因子推荐用于症状性贫血治疗。

2.2 铁过载治疗

红细胞输注是 MDS 治疗的一项重要手段,输血相关性铁负荷过重越来越引起重视,慢性铁过载在肝脏、肾脏、心脏和内分泌系统可以产生一系列的不良反应,回顾性数据显示慢性铁过载可能是导致 MDS 早期病死率和致病率升高的一个原因^[11]。WPSS 显示对红细胞输注需求量是 MDS 患者不良的预后因素,故有效治疗 MDS 患者输血性铁过载非常有必要。专家组推荐监测血清铁蛋白和红细胞输注量以评估铁过载情况。铁螯合治疗在已有铁过载患者的治疗中已显示疗效,部分监测的 MDS 患者在祛铁治疗 1~4 年后可以脱离输血,经过祛铁治疗的患者心脏铁含量得到改善^[12]。目前在美国上市的 2 种有效的祛铁药是祛铁胺和地拉罗司,第 3 种祛铁药物祛铁酮在欧洲被批准用于疗效不佳或有禁忌证的地中海贫血患者。NCCN MDS 专家工作组推荐对已经接受或预计要接受超过 20 U 红细胞输注的低危或中危-1 型 MDS 患者给予祛铁胺皮下注射或地拉罗司口服每日 1 次,以降低铁负荷,对于预计将继续接受红细胞输注治疗和(或)血清铁蛋白 $\geq 2\,500\,\mu\text{g/L}$ 的患者,目标是将铁蛋白降至 $1\,000\,\mu\text{g/L}$ 以下。值得注意的是在地拉罗司的应用中有急性肾衰竭、急性肝衰竭以及血细胞减少的情况出现,故推荐在使用地拉罗司治疗的患者需要密切监测,包括治疗前和治疗过程中定期检查肝肾功能和血常规。

2.3 低强度治疗

2.3.1 低甲基化药物 低甲基化药物 5-氮杂胞苷和地西他滨在临床 III 期随机研究中已证实能降低 MDS 患者白血病转化的风险,部分患者生存时间延长。应用 5-氮杂胞苷的患者 60% 能达到血液学缓解,而接受支持治疗者总反应率为 5%,此外,早期应用 5-氮杂胞苷的患者至 AML 转化或死亡的时间明显延长。一项高危 MDS 患者的随机研究显示 5-氮杂胞苷在总生存方面的疗效优于传统治疗。NCCN MDS 专家工作组推荐将 5-氮杂胞苷用

于进展期或相对高危的 MDS 患者的治疗,也可以作为最终治疗(如造血干细胞移植)前的过渡治疗^[13]。另一种低甲基化药物地西他滨在高危组患者中也显示出良好结果,该药的总有效率 49%,30% 患者可以产生细胞遗传学转化。目前有关低剂量地西他滨用于门诊治疗的方案正在接受评估^[14]。研究显示低甲基化药物治疗有效的患者,疾病的自然病程改变,进展为 AML 的风险降低,因此这些药物的主要适用人群为 IPSS 中危-2 或高危的 MDS 患者,包括下列人群:不适于强烈化疗的患者;有可能接受异基因造血干细胞移植但移植延期的患者;异基因移植后复发的患者。

2.3.2 生物调节剂和免疫抑制剂 此类药物包括:抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢素、沙利度胺、来那度胺、抗 TNF 受体融合蛋白和维生素 D 类似物。ATG 单药或联合环孢素免疫治疗对 HLA-DR15 阳性、骨髓低增生、细胞遗传学正常、低危疾病状态和存在 PNH 克隆的患者最有效^[4-5]。有资料显示低危患者接受来那度胺治疗有较好的结果,特别是存在 del(5q)的患者获益明显。来那度胺中位起效时间 4~6 周,治疗第 24 周时评价有 66% 的 IPSS 低危/中危-1 患者脱离输血,55% 患者达到完全细胞遗传学缓解。治疗过程中不良事件发生率约 50%,常见的如中性粒细胞减少或血小板减少需要中断治疗或药物减量,来那度胺已被批准用于治疗 del(5q)的 MDS 患者。一项 II 期临床研究评价来那度胺用于治疗不伴有 del(5q)的低危/中危-1 患者疗效,结果显示 26% 的患者在治疗 4.8 周后脱离输血,总的血液学改善率为 43%。NCCN MDS 专家工作组推荐对非 del(5q)的有症状的贫血患者在初始治疗无效的情况下考虑来那度胺治疗^[15-16]。

2.4 强烈治疗

强烈治疗包括强烈诱导化疗和造血干细胞移植。尽管这些方法可以改变疾病的自然病程,但与之相关的并发症和病死率也随之增高,专家组推荐这种治疗只在临床研究的背景下应用。最近的几项比较性实验没有观察到不同的强烈化疗方案(以去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷、氟达拉滨、拓扑替康为基础的方案)在 MDS 治疗中的获益^[17]。进展期 MDS 患者中多药耐药的发生率很高,导致标准诱导化疗方案缓解率低,缓解持续时间短,目前对多药耐药调节剂的评价研究还在进行中。对部分 MDS 患者,HLA 配型相合的同胞供者异基因造血干细胞是首选治疗方法,尤其是高危患者。此外配型相合的非清髓移植方案和无关供者干细胞移植也是这部分高危 MDS 患者的选择治疗方法之一^[18],还有一些研究在考虑自体骨髓或外周血干细胞移植治疗的可行性。对于高危 MDS 患者是

应当在诱导化疗达到缓解之前还是缓解之后进行移植治疗,还需要进行临床对照研究来明确这些问题。

3 治疗方案选择

3.1 低危患者的治疗

MDS 低危患者是指 IPSS 低危、中危-1 或 WPSS 极低危、低危和中危患者。对于伴有明显血细胞减少的低危患者的治疗流程,NCCN MDS 专家组建议将患者分为几组治疗。①伴有 del(5q)染色体异常和症状性贫血的患者使用来那度胺。②其他症状性贫血者依据血清促红素(sEPO)水平分类,sEPO $\leq$ 500 U/L 的患者接受重组人促红细胞生成素或达贝伯汀士粒细胞集落刺激因子治疗,无效者考虑使用 5-氮杂胞苷、地西他滨或来那度胺。对以上治疗仍无效的患者考虑参加临床试验或进行造血干细胞移植。③对 sEPO $\geq$ 500 U/L 的患者评估能否对免疫抑制治疗反应好,适合免疫抑制治疗的患者包括年龄 $\leq$ 60 岁、HLA-DR15 阳性、存在 PNH 克隆或低增生 MDS。免疫抑制治疗包括抗胸腺细胞免疫球蛋白或环孢素。免疫治疗无效者接受 5-氮杂胞苷、地西他滨治疗或参加临床试验。④对 sEPO $\geq$ 500 U/L,且不太可能对免疫抑制治疗有效的患者考虑直接接受 5-氮杂胞苷、地西他滨或来那度胺治疗。其他治疗无效者考虑参加临床试验或异基因造血干细胞移植。⑤存在其他严重血细胞减少(特别是严重血小板减少)患者应当采用 5-氮杂胞苷、地西他滨治疗或参加临床试验,此类患者如治疗无效,考虑免疫抑制治疗或异基因造血干细胞移植。

3.2 高危患者的治疗

MDS 高危患者是指 IPSS 中危-2、高危或 WPSS 高危、极高危患者。高危组患者治疗方案取决于他们能否接受强烈治疗(包括异基因造血干细胞移植和强烈化疗)。与此相关的因素包括年龄、体力状况、并发症、心理状况、患者意愿以及是否有合适的供者和护理者。

3.2.1 异基因造血干细胞移植 目前首选的供者类型仍然是 HLA 配型相合的同胞供者,此外脐血移植和 HLA 半相合移植的应用也逐渐增多,成为部分 MDS 患者的选择。年轻患者一般接受大剂量预处理方案,年老的患者一般适用减低强度预处理方案^[19]。对于移植时机的选择有数据显示,年龄 $\leq$ 60 岁,IPSS 中危-2 和高危的患者在诊断后立即接受移植(HLA 相合同胞)治疗,预期寿命最高,IPSS 低危患者在出现疾病进展时进行移植结果最好^[20]。

3.2.2 强烈化疗 对于缺乏移植供者或需要降低骨髓原始细胞数的患者,应该考虑强烈诱导化疗^[21],尽管这种治疗的缓解率和缓解持续时间低

于标准 AML 的治疗效果,但对部分患者是受益的。对于有干细胞供者,需要减低瘤负荷的患者,即使治疗只达到部分缓解,对允许移植也是足够的,鉴于此,5-氮杂胞苷、地西他滨或参加临床试验也是可以选择的治疗方案。

3.2.3 非强烈治疗 对不适合强烈治疗的患者,应当考虑 5-氮杂胞苷、地西他滨治疗或参加临床试验,NCCN MDS 专家组将 5-氮杂胞苷列为首选方案^[22]。

3.3 相关贫血的治疗

首先应当进行标准检查已排除其他贫血原因,如胃肠道出血、溶血、肾脏疾病和营养不良,并纠正之。目前 MDS 症状性贫血的标准治疗是红细胞输血支持。如患者适合移植,应选择 CMV 阴性并经照射的血制品。存在症状性贫血和伴有 del(5q)的患者,无论其是否有其他细胞遗传学异常,均应首先接受来那度胺治疗。细胞遗传学正常,骨髓环形铁粒幼细胞 $<15\%$,血清 EPO $\leq$ 500 U/L 的患者接受大剂量重组人 EPO 治疗可以有效。EPO 剂量需要达到 40 000~60 000 U 每周 1~3 次皮下注射,红系一般在治疗 6~8 周开始起效,如治疗有效,建议继续治疗,但应将剂量减至可耐受水平^[23]。在开始 EPO 或达贝伯汀治疗前应确定铁补充量。若单独治疗无效应考虑联合应用 G-CSF。两者联合能明显提高红细胞系统的反应率,这一点在骨髓环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$,EPO $\leq$ 500 U/L 的患者中尤其明显^[24]。血清 EPO >500 U/L 的患者不建议细胞因子治疗,因为此类患者的红细胞系统对细胞因子治疗的反应率很低。有数据显示促红细胞生成药物(ESAs)大剂量用于成人 MDS 是安全的,输血量少的低危 MDS 患者应用 ESAs 治疗后生存结果明显改善,同时有数据显示 IPSS 低危、中危-1 患者接受 EPO 联合 G-CSF 治疗生存率提高,对 AML 演化没有负面影响。

NCCN MDS 诊疗指南是基于对不同风险患者研究数据的广泛评价,反映了目前治疗 MDS 的有效方法。由于大部分 MDS 患者缺乏有效的治疗手段去改变其疾病自然病程,新型治疗药物的临床试验及支持治疗仍是该疾病管理的标志。促血小板生成的细胞因子在血小板减少中的治疗作用还需进一步评价,此外还需进一步评价这些治疗干预对患者生活质量的影响。

参考文献

- [1] VARDIMAN J W, HARRIS N L, BRUNNING R D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms[J]. Blood, 2002, 100: 2292-2302.
- [2] GREENBERG P, COX C, LEBEAU M M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in

- myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 1997, 89: 2079—2088.
- [3] VALENT P, HORNY H P, BENNETT J M, 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: 727—736.
- [4] DUNN D E, TANAWATTANACHAROEN P, BOC-CUNI P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 401—408.
- [5] SAUNTHARARAJAH Y, NAKAMURA R, NAM J M, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2002, 100: 1570—1574.
- [6] GREGG X T, REDDY V, PRCHAL J T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2002, 100: 1493—1495.
- [7] KOCA E, BUYUKASIK Y, CETINER D, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts[J]. *Leuk Res*, 2008, 32: 495—499.
- [8] SANZ G F, SANE M A, GREENBERG P L. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes[J]. *Haematologica*, 1998, 83: 358—368.
- [9] CERMAK J, KACIRKOVA P, MIKULENKOVA D, et al. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts[J]. *Leuk Res*, 2009, 33: 1469—1474.
- [10] PARK M J, KIM H J, KIM S H, et al. Is international Prognostic Scoring System (IPSS) still standard in predicting prognosis in patients with myelodysplastic syndrome? External validation of the WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) and comparison with IPSS[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 81: 364—373.
- [11] MALCOVATI L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Res*, 2007, 31 Suppl 3: 2—6.
- [12] JENSEN P D, HEICKENDORFF L, PEDERSEN B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload[J]. *Br J Haematol*, 1996, 94: 288—299.
- [13] FENAUX P, MUFTI G J, HELLSTROM-LINDBERG E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, openlabel phase III study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 223—232.
- [14] KANTARJIAN H, ISSA J P, ROSENFELD C S, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106: 1794—1803.
- [15] LIST A, KURTIN S, ROE D J, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 549—557.
- [16] NIMER S D. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2576—2582.
- [17] ESTEY E H, THALL P F, CORTES J E, et al. Comparison of idarubicin + ara-C, fludarabine + ara-C, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts[J]. *Blood*, 2001, 98: 3575—3583.
- [18] SCOTT B L, SANDMAIER B M, STORER B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis [J]. *Leukemia*, 2006, 20: 128—135.
- [19] ALYEA E P, KIM H T, HO V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age[J]. *Blood*, 2005, 105: 1810—1814.
- [20] CUTLER C S, LEE S J, 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. *Blood* [J], 2004, 104: 579—585.
- [21] BERAN M, SHEN Y, KANTARJIAN H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome; covariate-adjusted comparison of five regimens [J]. *Cancer*, 2001, 92: 1999—2015.
- [22] WIJERMANS P, SUCIU S, BAILA L, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high-risk MDS not eligible for intensive chemotherapy; Final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC leukemia and German MDS study groups[J]. *Blood*, 2008, 112: 226—226.
- [23] SPIRTI M A, LATAGLIATA R, NISCOLA P, et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84: 167—176.
- [24] HELLSTROM-LINDBERG E, GULBRANDSEN N, LINBERG G, et al. A validated decision model for treating the anemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor; significant effects on quality of life [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120: 1037—1046.

(收稿日期: 2011-07-19 修回日期: 2012-01-18)