

高危骨髓增生异常综合征:移植的时机选择*

High-risk myelodysplastic syndrome: Timing of transplantation

师蕾¹ 常春康¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;移植时机

Key words myelodysplastic syndromes; timing of transplantation

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.11.004

[中图分类号] R733 [文献标志码] A



专家简介:常春康,教授、主任医师、博士生导师。现为上海交通大学附属第六人民医院血液科主任、上海血研所副所长。担任中国老年血液学会副会长、MDS专委会主任委员、中国血液医师协会委员、中华血液学会红细胞学组委员、CACA-MDS/MPN学组委员(副组长单位)、上海抗癌协会理事、上海血液肿瘤副主任委员。担任中华血液学杂志通讯编委、中国实验血液学杂志编委、诊断学理论与实践编委,Haematologica、Annals of Internal Medicine、Biomed Research International、PLoS One、Annals of Hematology等多种杂志审稿人;长期从事骨髓增生异常综合征的临床与基础研究。第一作者或通讯作者在国内核心期刊发表学术论文150余篇,其中SCI论文37篇(Nature Communication、Blood、Pnas、Haematologica、BJH等),总影响因子120分,总引用次数超过250次。参编著作8部。承担国家自然科学基金课题多项。

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组发生在造血干细胞水平的克隆性疾病,表现为外周血细胞一系或多系减少,骨髓病态造血、无效造血,高风险向急性髓系白血病转化。MDS治疗总体疗效欠佳,目前异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍然是唯一能治愈该病的治疗手段。近20年来,其有效性和安全性已有很大改善,但由于移植后的高发病率和高死亡率,以及MDS的强异质性,如何判断哪些患者需要移植必须依赖一个可靠的预后评分系统。迄今,国际上通用的各类预后评分都有不同程度的优势与局限。正确选择移植时机,必须考虑到MDS危险评分和预期增加的寿命,以及治疗毒性和疾病控制之间的平衡。本文就高危MDS移植时机的选择作一综述。

1 适合移植的人群

1.1 年龄

MDS发病中位年龄70~80岁,其中80%的患者初诊年龄大于60岁,是MDS进行allo-HSCT的主要障碍之一。随着移植体系安全性的提高,移植人群的年龄已经扩展到60~65岁。目前,75岁

以下患者已可常规选择同胞全合或非血缘全相合移植,亲属单倍体移植亦可用于60~65岁患者。

国际骨髓移植研究中心(CIBMTR)对1 080例患者进行分析,将其按年龄分为40~54岁、55~59岁、60~65岁、65岁以上患者,复发率和死亡率差异并无统计学意义,对总生存也并无影响,提示对于MDS患者,年龄不再是移植的禁忌证^[1]。

1.2 铁负荷

MDS患者通常伴有体内铁负荷的增高,多项研究表明高铁负荷与MDS移植后非复发死亡风险增高有关^[2]。不仅与铁毒性有关,还可能由于无效造血导致贫血,引起总生存率下降^[2],铁蛋白大于1 000 ng/ml有损于移植后无白血病生存概率^[3],也是导致MDS不良预后的标志^[4],但也有研究未发现高铁负荷与移植转归的关联。目前对于计划接受移植的患者来说,对去铁治疗的时机、频率并未有明确建议^[5]。

1.3 其他并发因素

患者的一般状态、脏器功能情况及存在的并发症是比年龄更为重要的影响移植疗效的参数。研究表明,移植相关并发症指数(HCT-CI)可以较好地预测移植后非复发死亡风险^[6]。一些高危突变如TP53,预后极差,即使在移植后也在很大程度上影响生存率^[7-8]。由于这些患者有较高风险向较高危进展或者白血病转化,是否提前进行移植,目

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81460260、81670121、81770121)

¹ 上海交通大学附属第六人民医院血液科(上海,200233)
通信作者:常春康, E-mail: changchun kang7010@aliyun.com

前尚无循证医学证据支持。

2 移植方式的选择

同胞全合供者是 MDS 移植的首选供者,但越来越多的资料证实相合的非血缘供者可以获得与同胞相合移植相近的疗效。对于移植早期,二者效果差异无统计学意义^[9-10]。近年来,亲属配型不合(包括单倍型)造血干细胞移植进展迅猛,对于不具备相合供者又需要接受异基因移植的 MDS 患者而言,单倍型供者或将成为造血干细胞的一个重要来源^[11]。

脐血移植治疗 MDS 的报道较少,有研究比较了半相合脐血移植与全相合亲缘移植的差异,发现二者疗效相似。因此,当全相合亲缘移植不可用时,半相合脐血移植可能是一个有效的选择^[12]。传统观点认为,脐血移植一定要达到一定的细胞数才能保证植入,但近年来随着移植技术的提升,认为脐血移植干细胞数量已不再是一个问题,单份脐血植入效果并不差^[13-14]。因此,其应用将更为广泛。

而无关供者需要在中华骨髓库配型,需要至少 3 个月时间,对于急需移植的患者来说是一个障碍。

单倍体相合移植使几乎所有需要移植的 MDS 患者都能找到供者。因此,Platzbecker^[15]提出,有无供者将不再是 MDS 患者是否考虑移植的判断标准,有可能改变 MDS 患者的治疗选择。

3 移植时间的选择

MDS 具有高度异质性,治疗的选择基于疾病危险度分层,并用于筛选可能获益于移植的患者。回顾性研究分析 IBMTR 资料,将患者分为非移植组、MDS 移植组和 MDS 转白血组,认为对年龄小于 60 岁,接受清髓性同胞相合移植的受者而言,IPSS 中危 II 或高危组、向白血病转化或合并高危染色体改变的患者应在确诊后尽快移植^[16];而年龄大于 60 岁的老年患者,在接受 HLA 相合减低预处理移植的中危 II 及高危患者,尽早移植也比接受去甲基化治疗的患者具有更好的生存期;而对于低危或中危 I 患者,如伴有预后差的细胞遗传学改变、严重的血细胞减少或输血依赖者或病情出现进展,也应考虑移植^[17]。

上述评分对 MDS 移植的预后有一定预测价值,但并非专为移植而建立。Shaffer 等^[18]通过对 2 133 例 MDS 移植患者分析,建立移植预后评分系统,通过外周血幼稚细胞数、血小板计数、Karnofsky 体能状况、细胞遗传学分组、年龄,按 3 年总生存率分为低危、中危、高危和极高危组,具有一定参考价值。

幼稚细胞比例(5%~19%)远比预后不良的染色体核型或基因突变对移植的预后影响小,移植前

减少幼稚细胞的治疗意义并不明确。有回顾性研究分析移植前减少肿瘤负荷是否可促进预后,有些研究显示有促进作用,然而也有部分研究显示差异无统计学意义^[19-20]。目前原始细胞大于 10% 的建议减低肿瘤负荷,小于 10% 则直接移植^[21]。

目前,国内大的移植中心对于 RAEB 患者多在移植前予以支持治疗为主,不经任何化疗而直接启动移植,而对于已经向急性髓系白血病转化的患者,尝试性应用 1~2 个疗程诱导方案,无论是否缓解,均应尽快启动移植。

4 移植前处理

4.1 清髓预处理

移植前预处理的目的在于减少肿瘤细胞及抑制免疫反应以助移植物的植入,预处理的强度与预后有很大关系,理想的预处理方案应该是无毒性且能防止复发,清髓预处理(myeloablative conditioning, MAC)毒性高, CINMTR/临床研究网随机研究对比提示,只要能够耐受 MAC,都应将 MAC 作为标准预处理方案^[22-23]。

4.2 减低强度预处理

减低强度预处理(reduced-intensity conditioning, RIC)毒性低,对于高龄、一般状态差、大脏器功能不全的患者,经评估无法清髓预处理者可考虑 RIC 预处理。RIC 可降低移植相关死亡率(transplant-related mortality, TRM),但复发率上升^[24-25],可互相抵消,获得与 MAC 相近的生存率。有研究证实, RIC 与 MAC 预处理,在无病生存率和总体生存率上差异无统计学意义^[26]。

4.3 桥接处理

在等待移植的过程中,以支持治疗为主,但若发生疾病进展,则必须处理。去甲基化药物虽然不能治愈疾病,但可延长患者生存期。Gerds 等^[27]和 Damaj 等^[28]比较了去甲基化药物和强化诱导治疗二者对移植效果的影响,发现差异无统计学意义,但类似的实验仅为回顾性,且只分析了接受移植的患者,具有选择性偏倚^[17],应该进行更为科学严谨的实验设计。部分移植中心将去甲基化药物作为有移植条件者诊断与移植之间的桥梁^[29]。但由于研究用药指征不统一、例数有限且多为单臂研究,结果不可避免地存在偏倚,但总体结果显示移植前去甲基化药物的应用并不增加 TRM^[30],或可为寻找供者争取时间^[31-32]。

5 结语

年龄小于 65 岁、全身状况良好、有合适供体的较高危 MDS 应尽早进行 allo-HSCT。随着移植预处理方案的调整以及移植供体来源增加(半相合供体、脐血),欧美国家移植患者的适应证已扩大到 75 岁,相信将来随着移植技术的进一步提高,年龄将不再是限制移植的问题。对于移植前是否接受

桥接治疗,目前尚未达成共识^[33],但多数专家倾向于对移植前原始细胞 $>10\%$ 、准备采用非清髓预处理方案或者在等待供者的较高危 MDS 患者,建议进行 HMA 或者化疗作为桥接,清髓性或减低预处理强度将由患者一般状态、伴随疾病及铁负荷等参数决定。高危(IPSS 中危 II 及以上)患者与骨髓幼稚细胞 $>5\%$ 伴不良预后(严重粒细胞缺乏、严重血小板减低、出血倾向、不良预后染色体核型、不良预后基因等)MDS 患者应在确诊后尽早进行移植,尽量选择清髓性处理。对于中危 II 和高危 MDS 患者,在确诊后应尽快进行移植,生存期明显优于延后移植的患者。而对于低危或中危 I 患者,如伴有预后差的细胞遗传学改变、严重的血细胞减少或输血依赖者或病情出现进展也应考虑移植。

参考文献

- [1] McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1878—1887.
- [2] Laribi K, Bolle D, Alani M, et al. Prognostic impact of elevated pretreatment serum ferritin in patients with high-risk MDS treated with azacitidine[J]. *Exp Hematol*, 2018, 65: 34—37.
- [3] Tachibana T, Tanaka M, Numata A, et al. Pretransplant serum ferritin has a prognostic influence on allogeneic transplant regardless of disease risk[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53: 456—461.
- [4] Waszczuk-Gajda A, Madry K, Machowicz R, et al. Red Blood Cell Transfusion Dependency and Hyperferritinemia Are Associated with Impaired Survival in Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndromes: Results from the First Polish MDS-PALG Registry[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25: 633—641.
- [5] Cremers EMP, de Witte T, de Wreede L, et al. A prospective non-interventional study on the impact of transfusion burden and related iron toxicity on outcome in myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019 Apr 18; 1-11. doi: 10. 1080/10428194. 2019. 1594215. [Epub ahead of print].
- [6] Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R[J]. *Blood*, 2014, 123: 2333—2342.
- [7] Kim YJ, Jung SH, Hur EH, et al. TP53 mutation in allogeneic hematopoietic cell transplantation for de novo myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2018, 74: 97—104.
- [8] Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 536—547.
- [9] Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS)[J]. *Blood*, 2013, 122: 1974—1982.
- [10] Robin M, Porcher R, Ades L, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 1296—1301.
- [11] Robin M, Ruggeri A, Labopin M, et al. Comparison of unrelated cord blood and peripheral blood stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning regimen: a collaborative study from Eurocord (Cord blood Committee of Cellular Therapy & Immunobiology Working Party of EBMT) and Chronic Malignancies Working Party[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21: 489—495.
- [12] Ke P, Bao XB, Hu XH, et al. Myeloablative conditioning regimens with combined of haploidentical and cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53: 162—168.
- [13] Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, et al. Double vs. single cord blood transplantation in adolescent and adult hematological malignancies with heavier body weight (≥ 50 kg)[J]. *Hematology*, 2018, 23: 96—104.
- [14] Zhu Xiaoyu. Favorable outcomes of single-unit cord blood transplantation as salvaged treatment for advanced hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2017, 130 (Suppl 1): 5538.
- [15] Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 522—528.
- [16] Sohn SK, Moon JH. Survey of expert opinions and related recommendations regarding bridging therapy using hypomethylating agents followed by allogeneic transplantation for high-risk MDS[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95: 243—250.
- [17] Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2013, 122: 2943—2964.
- [18] Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1864—1871.
- [19] Wermke M, Gloaguen S, Platzbecker U. Preparing patients with myelodysplastic syndrome for transplant

- when is pre-transplant cytoreductive therapy appropriate? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015, 10: 329—333.
- [20] Yang T, Lin Q, Ren J, et al. A 5-day cytoreductive chemotherapy followed by haplo-identical hsct (FA5-BUCY) as a tumor-ablative regimen improved the survival of patients with advanced hematological malignancies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7:78773—78786.
- [21] Brierley CK, Steensma DP. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pre-transplant clonal burden matter? [J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23:167—174.
- [22] Buchholz S, Dammann E, Stadler M, et al. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88: 52—60.
- [23] Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy[J]. *Blood Adv*, 2019, 3:922—933.
- [24] Scott BL, Pasquini MC, Logan B, et al. Results of a phase III randomized, multi-center study of allogeneic stem cell transplantation after high versus reduced intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML): Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0901 [abstract]. *Blood*, 2015, 126: Abstract LBA-8.
- [25] Kroger N, Brand R, Niederwieser D, et al. Reduced intensity vs. standard conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation for patients with MDS or secondary AML: a prospective, randomized phase III study of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT (RICMACTrial) [abstract]. *Blood*, 2014, 124: Abstract 320.
- [26] Alatrash G, Kidwell KM, Thall PF, et al. Reduced intensity vs. myeloablative conditioning with fludarabine and PK-guided busulfan in allogeneic stem cell transplantation for patients with AML/MDS [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018 Dec 10. doi: 10. 1038/s41409-018-0405-0. [Epub ahead of print].
- [27] Gerdts AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18:1211—1218.
- [28] Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:4533—4540.
- [29] Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:68—79.
- [30] Modi D, Kim S, Singh V, et al. Pre-transplant hypomethylating agents do not influence post-transplant survival in myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019 Apr 23:1-9. doi:10. 1080/10428194. 2019. 1605070. [Epub ahead of print].
- [31] Brierley CK, Steensma DP. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pre-transplant clonal burden matter[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23:167—174.
- [32] Yahng SA, Kim M, Kim TM, et al. Better transplant outcome with pre-transplant marrow response after hypomethylating treatment in higher-risk MDS with excess blasts[J]. *Oncotarget*, 2017, 8:12342—12354.
- [33] Kako S, Kanda Y, Kato J, et al. The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35:341—349.

(收稿日期:2019-07-30)