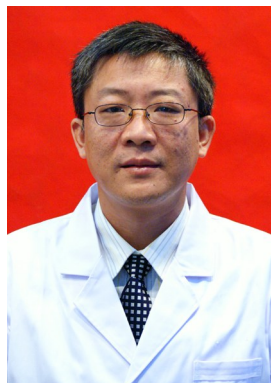


骨髓增生异常综合征研究进展

肖志坚¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;研究进展

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] C [文章编号] 1004-2806(2013)07-0440-03



专家简介:肖志坚,教授,博士生导师。研究方向为髓系肿瘤,特别是骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤的发病分子机制和临床诊治新策略。在 Blood, Leukemia 等国际和国内核心期刊发表论文 200 余篇。国务院“政府特贴专家”,卫生部“有突出贡献的中青年专家”,“新世纪百千万人才工程”国家级人选。

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,其特征是血细胞减少,髓系细胞一系或多系发育异常,无效造血及演变为急性髓系白血病(AML)的风险增高^[1-4]。MDS 的主要病理生理本质是:①起源于造血干细胞的克隆性疾病;②粒系、红系和巨核细胞系一系或多系发育异常;③无效造血。其临床表现主要是外周血一系或多系血细胞计数减少及由此导致的症状和体征,结局是骨髓衰竭或演变为 AML。本文就近年在 MDS 研究领域的主要研究进展做一简介。

1 发病机制

随着第 2 代测序技术的完善及其在临床的推广应用,通过较大系列患者的全基因组或全外显子测序对 MDS 患者的基因突变谱系有了较全面的了解^[5-8]。MDS 患者基因突变主要包括:①剪切体复合物蛋白编码基因 SF3B1、SRSF2、ZRSR 及 U2AF35 等的突变,其中 SF3B1 基因突变与骨髓环状铁粒幼红细胞增多相关;②表观遗传学调控基因突变,包括 DNA 甲基化调节子编码基因 TET2、DNMT3A、IDH1/2 等,以及影响组氨酸功能的一些蛋白编码基因如 EZH2、ASXL1 和 UTX;③癌基因与肿瘤抑制基因突变,如 RUNX1、TP53、RAS 基因等;④其他基因,如涉及信号转导的 CBL 基因和 JAK2 基因等。一项对 MDS、MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)、继发性 AML(sAML)和原发性 AML(pAML)患者的研究发现,MDS 患者的主要

突变为 SF3B1(14%)、DNMT3A(11%)和 U2AF1/2(9%),MDS/MPN 患者为 TET2(36%)、SRSF2(22%)、ASXL1(19%)和 SETBP1(6%),sAML 患者为 NRAS/RAS(16%)、RUNX1(16%)和 cohesin 突变(12%),而 pAML 患者主要为 FLT3、DNMT3A、NMP1 或 SMC3/1A,该研究从一个新的层面揭示这些疾病发病机制的不同。一项对难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞联合显著血小板增多患者的研究证实,这些患者的 SF3B1 基因突变为初始事件,在此基础上发生 JAK2 和 MPL 基因突变,这对 MDS 多基因突变导致的 MDS 克隆演变进行了初步阐释。另一项通过 7 例 MDS 演进为 AML 患者在不同时点的全基因组测序研究证实,MDS 患者即使骨髓原始细胞比例为 0,患者也存在异常克隆;大部分 MDS 患者存在有几个恶变的亚克隆;MDS 演进为 AML,仅只是其中一个亚恶性克隆获得生长增殖优势。这些新发现,不仅有助于 MDS 发病机制的研究,也为治疗提供了新的分子治疗靶标。

2 预后

1997 年提出 MDS 国际预后积分系统(IPSS),2005 年基于 WHO 分型标准(2001)提出了 WPSS 积分系统。近年对这 2 个系统中细胞遗传学预后分组进行了修订^[9-10]:①很好:del(11q),-Y;②好:正常,der(1;7),del(5q),del(12p),del(20q),伴 del(5q)的 2 种异常;③中等:7q-,+8,i(17q),+19,任何其他单独异常或 2 个独立的克隆;④差:-7,inv(3)/t(3q)/del(3q),包含-7/7q-的 2 种异常,3 种异常;⑤很差:3 种以上异常。2011 年

¹ 中国医学科学院北京协和医学院血液病医院(天津,300020)

通信作者:肖志坚,E-mail:zjxiao@hotmail.com

WPSS 进行了修订,将是否红细胞输血依赖改为是否有严重贫血(男性 $<90\text{ g/L}$,女性 $<80\text{ g/L}$)。2012 年提出了修订的 IPSS(IPSS-R)^[11](表 1):原始细胞按 $\leq 2\%$ 、 $>2\%\sim<5\%$ 、 $5\%\sim 10\%$ 和 $>10\%\sim 30\%$ 进行划分;染色体核型预后分组采用前述 5 组分法;细化了血细胞减少的分组;将年龄、一般状况、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶和 $\beta 2$ 微球蛋白等临床和实验室参数作为暂定预后因素。IPSS-R 预后危度分组为极低危(≤ 1.5 分)、低危($>1.5\sim 3$ 分)、中危($>3\sim 4$ 分)、高危($>4.5\sim 6$ 分)和极高危(>6 分)5 组,其中位生存期分别为 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。

3 治疗

造血干细胞移植(SCT)依然是迄今惟一可望治愈 MDS 的方法。减低剂量预处理(RIC)可使更多的 MDS 患者接受 SCT,采用 Markov 决策模式分析结果表明 60~70 岁原发 MDS 患者,IPSS 中危 2/高危患者尽早接受 RIC 移植可使患者生存获益,而低危和中危 1 患者则不是可供选择的治疗策略。

通过对迄今文献 13 个免疫抑制剂治疗 MDS 的临床试验(共 358 例患者)分析,得出以下结论:不考虑患者骨髓的增生程度和红细胞输注依赖时间,免疫抑制剂应作为年龄小于 60 岁、IPSS 低危和中危 1 患者的治疗选择之一。对免疫调节剂来那度胺临床试验患者的随访结果证实,该药并不会增加接受该药治疗患者 AML 的转化风险。

地西他滨和阿扎胞苷已被推荐为 IPSS 中危 2 和高危 MDS 患者的一线治疗。现有临床经验已得出以下几点初步共识:①大部分患者只有在接受 4 个疗程后方可获益;②患者获得血液学改善就有生存获益;③终止治疗后几乎可致所有患者复发;④耐药或治疗后复发患者生存时间极其有限;⑤即使治疗有效,复杂染色体核型患者的生存获益甚微。因此,如何进一步提高 MDS 患者去甲基化药物治疗的疗效和延长疗效时间尤显迫切。

首先是关于疗效预测指标。除此前发现的 DNMT3A、ASXL1 和 TET2 突变预示去甲基化药物疗效更佳,新近发现 BCL2L10 基因表达阳性细胞率在阿扎胞苷治疗有效患者(10%)显著低于耐

药患者(33%)($P=0.023$),单纯-7/7q- (或同时有另一染色体异常)的高危 MDS 以及阿扎胞苷治疗前血清铁蛋白水平 $\leq 1000\text{ ng/ml}$ 患者的阿扎胞苷疗效好。对一组接受去甲基化药物治疗患者的研究发现,CBL 和 PPFIA2 基因突变与治疗有效强相关,而 U2AF1/2、SF3B1 和 PRPF8 突变则与难治强相关,难治患者最常见突变为 TET2/IDH1/IDH2(26%)和 SF3B1(17%),治疗有效患者最常见突变为 RUNX1(19%)、CBL(14%)、SRSF2(23%)和 SETBP1(18%)。多基因联合分析表明,TET2、SF3B1、PRPF8 或 LUC71 突变与难治显著相关(52%, $P=0.0287$),而 RUNX1、CBL、SRSF2、SETBP1 或 PPFIA2 突变则与有效显著相关(86%, $P=0.0001$)。骨髓低增生并不影响患者对阿扎胞苷的耐受性和疗效。

其次是给药方案的探讨。一项对地西他滨和阿扎胞苷的头对头分析表明,二者在 65 岁以下患者的总体有效率、总体生存和白血病转化率无显著性差异,但地西他滨治疗出现 3~4 级中性粒细胞减少和发热较阿扎胞苷更为常见,65 岁以上的患者采用地西他滨治疗死亡风险较阿扎胞苷高。我国完成的一项比较地西他滨 3 d 和 5 d 给药方案的Ⅲb 临床试验证实,二者疗效相当,但 3 d 方案的不良反应显著高于 5 d 方案。新近报道的一个随机开放标签Ⅱ期临床试验,用小剂量地西他滨($20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 皮下注射,第 1~3 天或第 1、8、15 天,28 d 为 1 个疗程)治疗 IPSS 低危和中危 1 患者,约 40% 的红细胞/血小板输注依赖患者在治疗后可脱离输注^[12]。

参考文献

[1] 肖志坚,郝玉书. 骨髓增生异常综合征的治疗选择[J]. 中华内科杂志,2007,46(4):265-267.
[2] 肖志坚,郝玉书. 规范我国骨髓增生异常综合征的实验室检查和诊断[J]. 中华血液学杂志,2008,29(1):1-2.
[3] 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.
[4] 肖志坚. 进一步规范和提高我国骨髓增生异常综合征的诊治策略[J]. 中华血液学杂志,2012,33:505-506.
[5] KOHLMANN A, GROSSMANN V, NADARA-JA-H N, et al. Next-generation sequencing-feasibility

表 1 IPSS-R 预后积分系统

预后参数	0 分	0.5 分	1.0 分	1.5 分	2.0 分	3 分	4 分
细胞遗传学	很好		好		中等	差	很差
骨髓原始细胞/%	≤ 2		$>2\sim<5$		$5\sim 10$	>10	
血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	≥ 10		$8\sim<10$	<8			
血小板/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	≥ 100	$50\sim<100$	<50				
中性粒细胞绝对值计数/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	≥ 0.8	<0.8					

and practicality in haematology[J]. Br J Haematol, 2013,160:736—753.

[6] RAZA A,GALILI N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Rev Cancer,2012,12:849—859.

[7] WANG J,AI X,GALE R P,et al. TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Res,2013,37:305—311.

[8] CUI R,GALE R P,XU Z,et al. Clinical importance of SF3B1 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. Leuk Res,2012, 36:1428—1433.

[9] SCHANZ J,TUECHLER H,SOLE F,et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge[J]. J Clin Oncol,2012, 30:820—829.

[10] GREENBERG P L,TUECHLER H,SCHANZ J,et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120:2454—2465.

[11] QU S,XU Z,ZHANG Y,et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes:results of a single-center study[J]. Leuk Lymphoma,2012,53:940—946.

[12] GARCIA-MANERO G, JABBOUR E, BORTHAKUR G, et al. Randomized Open-Label Phase II Study of Decitabine in Patients With Low-or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes [J]. J Clin Oncol,2013[Epub ahead of print].

(收稿日期:2013-06-09)

热烈祝贺上海交通大学第六人民医院血液科
成为 MDS Foundation 认证的优秀 MDS 中心
(MDS Center of Excellence) !
——第十八期“血液病骨髓活检塑料包埋
及 MDS 研究新进展”学习班通知

2013 年 6 月 11 日,上海六院血液科被正式批准成为 MDS Foundation 组织的优秀 MDS 中心,系该组织认证的中国大陆地区仅有的两家优秀中心之一。

经卫生部继续教育委员会批准,第 18 期“血液病骨髓活检塑料包埋及 MDS 研究新进展”学习班(项目编号:2013-03-04-017),定于 2013 年 10 月 11 日—10 月 14 日,在上海交通大学附属第六人民医院举办。届时,将邀请国内相关领域知名专家授课,学习结束后,授予国家级 I 类学分 10 分。计划招收学员 30 名,以报名先后安排。本学习班学费 1 000 元/人(包括材料及证书费),统一安排食宿,费用自理。

报名请于 2013 年 9 月 15 日前与上海交通大学附属第六人民医院血液病理研究室,陶英联系;咨询联系电话:021-24058360,手机:13061793281。