

骨髓增生异常综合征分类更新及运用解读*

佟红艳¹



专家介绍:佟红艳,医学博士,浙江大学教授,主任医师,博士生导师。现任浙江大学医学院附属第一医院血液科执行主任,骨髓增生异常综合征中心主任,淋巴瘤中心主任,浙江省血液病医学临床研究中心副主任,浙江大学医学院诊断教研室主任,浙江省卫生领军人才,浙江省高层次创新人才,浙江省新世纪 151 人才,浙江省杰出青年人才项目获得者,英国 Royal Free Hospital 高级访问学者。兼任中华医学会血液学分会红细胞学组委员,中国女医师协会临床肿瘤血液淋巴专业委员会 MDS/MPN 学组组长,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 MDS/MPN 工作组副组长,中国老年医学会血液分会 MDS 工作委员会副主任委员,浙江省医师协会血液科医师分会 MDS/MPN 学组组长,浙江省抗癌协会血液淋巴瘤专业委员会副主任委员,浙江省医学会临床试验与伦理分会副主任委员,浙江省医学会血液学分会副主任委员。主持国家自然科学基金面上项目 5 项,省部级重点项目、省杰青项目等 7 项;以第一或通讯作者发表在 *Haematologica*, *European Journal of Cancer*, *Journal of Infection* 等 SCI 期刊 50 余篇;以第一完成人获省科技进步二等奖 2 项,主参国家科技进步二等奖 1 项、省科技进步一、二等奖 6 项。

[摘要] 2022 年同时发布了造血和淋巴组织肿瘤第 5 版 WHO 分类(WHO 2022)以及髓系肿瘤和急性白血病的国际分类共识(ICC 2022),其中均对髓系肿瘤包括骨髓增生异常综合征进行了更新。本文聚焦于骨髓增生异常综合征的关键更新内容,比较了 WHO 和 ICC 两种分类的不同之处,并结合临床实际运用进行相关解读。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;分型

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.003

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Classification update and application interpretation of myelodysplastic syndromes

TONG Hongyan

(Myelodysplastic Syndromes Diagnosis and Therapy Center, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Hematological Disorders, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Hematopoietic Malignancy, Zhejiang University Cancer Center, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: TONG Hongyan, E-mail: tonghongyan@zju.edu.cn

Abstract In 2022, the 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms(WHO 2022) and International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data(ICC 2022) were published simultaneously. Myeloid tumors, including myelodysplastic syndromes, were all updated. This article focuses on the key updates of myelodysplastic syndromes, compares the differences between WHO and ICC classification, and puts forward relevant interpretation based on clinical practice.

Key words myelodysplastic syndrome; classification

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970117、82270146)

¹浙江大学医学院附属第一医院血液科 浙江省血液科临床医学研究中心 浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室 浙江大学癌症研究院(杭州,310003)

通信作者:佟红艳,E-mail:tonghongyan@zju.edu.cn

随着测序技术的高速发展和广泛应用,整合了形态学、免疫学、分子和细胞遗传学,第 5 版《WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类》(WHO 2022)、《髓系肿瘤和急性白血病的国际分类共识》(ICC 2022)均于 2022 年发布^[1-2]。在 WHO 2022 中,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)改称为骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasm),首字母缩写仍为 MDS,以强调 MDS 的肿瘤特质。而在 ICC 2022 中,骨髓增生异常综合征这一术语仍被继续沿用,ICC 2022 首次提出了 MDS/AML 的概念,也就是既往 MDS-EB2 亚型,强调了 MDS 和

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)之间生物学特性的连续性。相比于 2016 年发布的 WHO 第 4 版 MDS 分类(WHO 2016)^[3],两种新分类仍将 MDS 的形态学特征作为诊断和分类的基石(ICC 2022 标准仍区分病态系列数,WHO 2022 标准不再区分),但更加强调分子生物学和细胞遗传学在 MDS 诊断分型和预后中的重要地位。本文针对两种分类相较于 WHO 2016 的关键更新内容(图 1),结合临床实际应用经验,总结以下几个需要关注的方面。

	2016 WHO MDS分型	2022 WHO MDS分型	2022 ICC MDS分型
		MDS伴特定遗传学异常	
	MDS伴单纯del(5q)	MDS伴低原始细胞和单纯5q缺失(MDS-5q)	MDS伴单纯del(5q) (MDS-5q)
	MDS伴环状铁粒幼红细胞(MDS-RS) MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD	MDS伴低原始细胞和SF3B1突变(MDS-SF3B1)	MDS伴低原始细胞和SF3B1突变(MDS-SF3B1)
		MDS伴TP53双等位基因突变(MDS-biTP53)	MDS伴TP53基因突变(MDS-TP53)
		形态学定义的MDS	
	MDS伴单系血细胞发育异常(MDS-SLD) MDS伴多系血细胞发育异常(MDS-MLD) MDS, 不能分类型(MDS-U) 外周血原始细胞1% 单系血细胞发育异常伴全血细胞减少	MDS伴低原始细胞(MDS-LB)	非特指MDS (MDS,NOS) MDS,NOS无血细胞发育异常 MDS,NOS伴单系血细胞发育异常 (MDS,NOS-SLD) MDS,NOS伴多系血细胞发育异常 (MDS,NOS-MLD)
		低增生MDS(MDS-h)	
	MDS伴原始细胞增多(MDS-EB) MDS-EB-1 MDS-EB-2	MDS伴原始细胞增多(MDS-IB) MDS-IB1 MDS-IB2 MDS伴纤维化(MDS-f)	MDS伴原始细胞增多(MDS-EB) MDS/AML TP53突变的MDS/AML MDS/AML伴骨髓增生异常相关细胞遗传学异常 MDS/AML伴骨髓增生异常相关基因突变 非特指MDS/AML
	MDS, 不能分类型(MDS-U)伴有诊断意义核型异常	CCUS	CCUS

图 1 MDS 分型对比

1 关于血细胞减少的定义

WHO 2022 分类中,血细胞减少的定义为血红蛋白(Hb)值男性<130 g/L,女性<120 g/L,中性粒细胞绝对值(ANC)<1.8 × 10⁹/L,血小板计数(PLT)<150 × 10⁹/L。而 WHO 2016 分类中的标准为 Hb<100 g/L,ANC<1.8 × 10⁹/L,PLT<100 × 10⁹/L。WHO 2016 中的标准也是目前 MDS 最低诊断标准中对血细胞减少定义的界值。根据 WHO 2016 标准,有 20% 左右的患者因未达到血细胞减少的最低诊断标准而不能诊断为 MDS^[4],而 WHO 2022 标准的调整,放宽了贫血和血小板

减少的界值,将会纳入更多的可以确诊 MDS 的患者。

2 关于骨髓原始细胞的阈值

WHO 2022 分类中,仍然强调依据骨髓原始细胞比例对 MDS 亚型的划分,分为 MDS 伴低原始细胞(MDS-LB)型和 MDS 伴原始细胞增多(MDS-IB)型,MDS-LB 定义为骨髓原始细胞<5%且外周血<2%。MDS-IB 定义为骨髓原始细胞 5%~19%,包括 MDS-IB1:原始细胞在骨髓 5%~9%或外周血 2%~4%,MDS-IB2:原始细胞在骨髓 10%~19%或外周血 5%~19%或出现 Auer 小体。

以骨髓原始细胞比例 20% 武断界定 MDS 与 AML 一直存在争议^[5]。在 WHO 2022 分类中, 虽然指出我们不能一味根据原始细胞数进行诊断的划分, 如一些特定类型 AML, 在存在特异性分子改变如 PML::RARA、RUNX1::RUNX1T1、MLLT3::KMT2A、DEK::NUP214 等融合基因以及伴 NPM1 及 CEBPA 基因突变时, 即使骨髓原始细胞不到 20% 仍可诊断 AML, 但还是保留了骨髓原始细胞 20% 的比例作为 MDS 和 AML 的划分界限。ICC 2022 分类中除 AML 伴 BCR::ABL1 融合基因患者仍需满足原始细胞 $\geq 20\%$ 的要求外, 其他“AML 伴重现性遗传学异常”的诊断标准原始细胞比例要求降低至 10%。WHO 2022 和 ICC 2022 分类对于以上 AML 类型诊断标准中原始细胞比例要求的调整, 均会使一部分既往诊断为 MDS 的患者重新诊断为 AML。

一些研究表明, 骨髓原始细胞占比 10% ~ 19% 的 MDS-EB2 的生物学特性与 AML 有相似之处^[5-6], 这群患者的生物学特性既不符合典型的 MDS 又不符合典型的 AML, 基于此, ICC 2022 首次提出将这类既往诊断 MDS-EB2 的患者定义为 MDS/AML 的新亚型, 以体现髓系肿瘤生物学表现的连续性。无论 WHO 2022 还是 ICC 2022 分类, 均建议针对 MDS-IB2 或 MDS/AML 患者, 可考虑 AML 同等的治疗方案或临床试验。但临床实践中, 哪些 MDS-IB2 患者适合 AML 样的标准化疗仍很难确定。笔者认为, 未来还需要更多针对 MDS/AML 类型的分子生物学特性的研究, 进一步分层区分倾向于 MDS 或 AML 的类型, 以便指导临床采用合适的治疗措施。

3 关于 MDS 伴 SF3B1 突变

MDS 国际工作组提出 MDS 伴 SF3B1 突变 (MDS-SF3B1) 类型, 其诊断标准要符合: ①血细胞减少; ②SF3B1 基因体细胞突变; ③病态造血或不伴环形铁粒幼细胞 (RS); ④骨髓原始细胞 $< 5\%$ 和外周血原始细胞 $< 2\%$ ^[7]。在此基础上, WHO 2022 和 ICC 2022 均提出 MDS-SF3B1 新亚型。该亚型生存期长, 白血病转化率低, 主要表现为难治性贫血, 病态造血很少累及粒系和巨核系, 对促红细胞生成素或红细胞成熟剂有较好的反应^[8-9]。WHO 2022 指出, 还有少数患者骨髓 RS 细胞 $\geq 15\%$ 但无 SF3B1 突变, 可诊断为具有低原始细胞和环形铁粒幼细胞的 MDS。ICC 2022 对于 MDS-SF3B1 的诊断标准更为严格, 要求 SF3B1 突变 VAF 大于 10%, 如果 SF3B1 突变 VAF $< 10\%$, 即便 RS 比例 $\geq 15\%$, 仍被归类为非特指 MDS (MDS-NOS)。

根据 WHO 2016 中的 MDS-RS 定义, 即便在 SF3B1 突变存在下, 也要求 RS 细胞比例 $\geq 5\%$ 。

我们既往研究发现, 部分 SF3B1 突变的 MDS 患者骨髓细胞内铁 III 型、IV 型比例均明显高于 SF3B1 野生型患者, 但 RS 细胞比例小于 5%, 铁积分 (III 型 + IV 型 + RS) ≥ 10 分同时携带 SF3B1 突变 MDS 的生物学特性与 WHO 2016 MDS-RS 类型相似, 提出 SF3B1 突变的 MDS 并不需要 RS 细胞大于 5%^[10]。WHO 2022 更强调了 SF3B1 突变的存在而不是 RS 细胞对诊断的重要性。不是所有 SF3B1 突变都预后良好, 存在复杂核型或 7 号染色体异常则预后不良。合并其他基因突变也会影响 MDS-SF3B1 的预后, 我们研究发现 RUNX1、EZH2、RAS、NF1 基因突变均是独立的预后不良因素^[11]。因此在临床工作中要关注这些分子异常对 MDS-SF3B1 预后的影响。

4 关于 MDS 伴 TP53 突变

MDS 中 TP53 突变频率为 7% ~ 11%。TP53 基因异常包括序列改变、片段缺失、拷贝中性杂合性缺失 (LOH) 等。TP53 双等位基因失活可由多重突变构成, 也可由单一突变合并另一等位基因缺失构成。一般认为, TP53 突变 VAF $\geq 50\%$ 可作为另一等位基因拷贝缺失或拷贝中性杂合性缺失的可能证据^[12-13]。2 个及以上 TP53 位点突变则通常累及双等位基因, 可视为多重打击状态。TP53 双等位基因失活的患者往往体内正常 P53 蛋白缺失。

WHO 2022 中将 MDS 伴 TP53 双等位基因失活 (MDS-biTP53) 定义为一个独立亚型, 这个亚型对骨髓原始细胞比例没有要求, 因此骨髓原始细胞小于 20% 的 MDS, 只要有 TP53 双等位基因失活就符合这一亚型。而在 ICC 2022 中, 还根据骨髓原始细胞比例分为 MDS-TP53 (0 ~ 9%) 和 MDS/AML-TP53 (10% ~ 19%)。在 ICC 2022 中, MDS 合并 TP53 双等位基因突变, 或 MDS 合并 TP53 单等位基因突变伴复杂核型均可诊断 MDS-TP53, MDS/AML 合并任意 TP53 突变即可诊断 MDS/AML-TP53, 以上两个亚型均定义 TP53 基因突变 VAF $\geq 10\%$, 显然, 在 ICC 2022 中对 TP53 基因突变 VAF 值的要求与 WHO 2022 分类有所不同。

超过 90% 的 MDS 伴 TP53 突变患者合并复杂核型, 属于极高危预后, 中位生存期约 0.5 年, 对常规疗法耐药、容易转化为 AML, 其预后与骨髓原始细胞比例无明显相关^[13-15]。我们研究发现 TP53 突变在携带超复杂核型 (vCK, 核型异常 ≥ 5 个) MDS 患者中更常见, 且 TP53 突变和 vCK 都是预后的不良因素^[16]。即使对 TP53 突变的 MDS 患者进行异基因造血干细胞移植, 复发风险仍非常大, 长期生存率仍低于 20%^[17]。因此, 亟需对 MDS-biTP53 探索新的治疗方法。目前一些研究

显示 BCL-2 抑制剂、TIM3 及 CD47 抑制剂等免疫靶向药物及针对 TP53 突变的小分子药物有一定的疗效^[18-22],但能否改变患者生存尚需持续的研究。另外,针对此类型仍需探索新的靶点和新的治疗策略。

5 关于 MDS 伴骨髓纤维化

骨髓纤维化是 MDS 的不良预后因素,WHO 2022 将 MDS-IB 合并骨髓纤维化单独列为 MDS-f,旨在区分不伴纤维化的 MDS-IB 患者^[23-24]。MDS-f 通常指骨髓活检中网状纤维染色 MF-2 或 MF-3 级。常春康团队的研究发现,MDS 伴骨髓纤维化在初始诊断时和疾病过程中都与 TP53 突变相关^[25]。对此类型如何治疗目前尚无国际共识,异基因造血干细胞移植是根治的方法。虽然低原始细胞 MDS(MDS-LB)并没有单列伴骨髓纤维化的亚型,但肖志坚团队的研究表明,MDS-LB 伴纤维化的患者中位生存期显著短于不伴纤维化的 MDS-LB 或低增生性 MDS(hypoplastic MDS, MDS-h)患者^[26],未来需要更多的研究关注纤维化对 MDS-LB 的影响。由于骨髓纤维化的存在,治疗过程中严重的骨髓抑制是需要特别关注的问题,针对 MDS-f 仍需探索合适的治疗药物和治疗策略。

6 关于 MDS-h

在 WHO 2022 分类中,首次将低增生性 MDS 单独列为一个亚型(MDS-h)。MDS-h 占有所有 MDS 的 10%~15%,其特点是严重的全血细胞减少,骨髓增生低下,染色体核型异常较少,往往伴 HLA-DR15 阳性或 PIGA 基因突变,转白率低以及对常规治疗反应较差^[27-31]。其定义为:①外周血呈二系以上血细胞减少,分类中有原始细胞或有核红细胞;②骨髓 2 个部位以上涂片穿刺显示增生低下;③骨髓至少二系血细胞有病态造血;④骨髓组织学显示造血细胞减少,脂肪组织增加但无纤维组织增生表现,造血细胞容积 60 岁以下 < 30%,60 岁以上 < 20%,WHO 2022 定义为年龄调整后的骨髓造血细胞容积 ≤ 25%。

研究表明 MDS-h 与 T 细胞介导的对造血干细胞免疫攻击,以及 CD8 阳性细胞毒性 T 细胞过度产生 IFN- γ 和(或)TNF- α 有关。此类患者对抗胸腺细胞球蛋白和环孢素等免疫抑制治疗有效^[32-34],不同于再生障碍性贫血,MDS-h 治疗中更关注克隆演变的问题。需要强调的是,携带 GATA2、DDX41、Fanconi 贫血、端粒酶基因胚系突变的患者具有骨髓低增生性和向 MDS 或 AML 演变的特点,这类患者不适合免疫抑制剂治疗。MDS-h 需要与再生障碍性贫血相鉴别,MDS-h 的诊断基于低增生性骨髓表现同时具有髓系克隆,即检测到 MDS 相关髓系相关基因突变和(或)克隆性细胞遗

传学异常,胸骨穿刺检查有助于两者鉴别。

7 关于 MDS 不能分型

WHO 2022 和 ICC 2022 均去除 MDS 不能分型(MDS-U)的类型。根据 WHO 2016 分型标准,MDS-U 包含 3 种情况:①持续性血细胞减少伴一系或多系病态造血,骨髓原始细胞 < 5%,但在不同的两次检测外周血出现 1%原始细胞(MDS-U,BL);②全血细胞减少伴骨髓单系病态造血(MDS-U,Pan);③持续性血细胞减少,各系发育异常的细胞比例 < 10%,伴具诊断意义的核型异常(MDS-U,CG)。大约一半的 MDS-U 患者经随访会转化为其他的 MDS 亚型,且 MDS-U 和其他原始细胞不高的 MDS 患者相比,中位生存时间、转白率、IPSS-R 预后分组均无明显差异^[35]。因此,在 WHO 2022 中,前 2 种 MDS-U 则都归于 MDS-LB 中,而第 3 种不满足 MDS 诊断条件的 MDS-U,CG 则归于意义未明的克隆性血细胞减少(CCUS)。由于 MDS-U,BL 相较于其他原始细胞不高的 MDS 患者,白血病转化率更高,生存时间更短,和 MDS-EB1 相当^[35],ICC 2022 将这部分患者归类到 MDS-EB。ICC 2022 还将 MDS-U,Pan 归为非特指 MDS(MDS,NOS)。

8 关于 MDS 伴单/多系血细胞发育异常(MDS-SLD/MLD)

血细胞发育异常在 MDS 最低诊断标准和鉴别诊断中是依旧重要的依据。WHO 2022 分类中不再区分病态造血的血细胞系列,认为病态造血是疾病克隆演变的过程表现,不代表独立的 MDS 亚型。在 ICC 2022 中,提出了非特指 MDS(MDS,NOS)亚型,根据病态造血累及的血细胞系列进行区分(不伴病态造血、伴单系病态造血和伴多系病态造血)。研究显示伴单系病态造血患者相较于多系病态造血患者预后更好,但临床诊断重复率较低^[36-37],期待未来有更加可靠的分子遗传学特征可以进一步区分 MDS,NOS 亚型。

总之,WHO 2022 和 ICC 2022 两种分类进一步完善了 MDS 的定义和分型,最重要的是提出了伴有分子遗传学异常的特殊类型的 MDS,开启了 MDS 精准诊断的大门,但大部分 MDS 还是要靠形态学进行分类,其中的异质性还是很大。随着对 MDS 机制的深入研究,相信将会有越来越多的 MDS 亚型被发现,细化的 MDS 分型将缩小 MDS 的异质性,治疗也会相对的精准。此外,如何区分 MDS 和 AML,尤其是对 MDS/AML 类型的生物学特性的进一步认识,有助于我们对髓系肿瘤有更科学的划分,真正达到精准诊治的目标。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Khoury JD,Solary E,Abla O,et al. The 5th edition of

- the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours; Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36 (7): 1703-1719.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [J]. *Blood*, 2022, 140 (11): 1200-1228.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [4] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2016, 128 (16): 2096-2097.
- [5] Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal[J]. *Blood*, 2022, 139(3): 323-332.
- [6] Chen X, Fromm JR, Naresh KN. "Blasts" in myeloid neoplasms-how do we define blasts and how do we incorporate them into diagnostic schema moving forward? [J]. *Leukemia*, 2022, 36(2): 327-332.
- [7] Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS [J]. *Blood*, 2020, 136 (2): 157-170.
- [8] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10399): 373-385.
- [9] Lanino L, Restuccia F, Perego A, et al. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(8): E204-E208.
- [10] Ma L, Luo Y, Jiang L, et al. The relation of SF3B1 mutation and intracellular iron in myelodysplastic syndrome with less than 5% bone marrow blasts[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5): 1179-1186.
- [11] Ma L, Liang B, Hu H, et al. A Novel Prognostic Scoring Model for Myelodysplastic Syndrome Patients With SF3B1 Mutation [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905490.
- [12] Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups[J]. *Leukemia*, 2019, 33(7): 1747-1758.
- [13] Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2347-2354.
- [14] Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1549-1556.
- [15] Ball S, Loghavi S, Zeidan AM. TP53-altered higher-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms and acute myeloid leukemia: a distinct genetic entity with unique unmet needs [J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64 (3): 540-550.
- [16] Ren Y, Wang J, Zhang H, et al. TP53 mutations are associated with very complex karyotype and suggest poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients with monosomal karyotype[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(3): 172-179.
- [17] Daver NG, Maiti A, Kadia TM, et al. TP53-Mutated Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Biology, Current Therapy, and Future Directions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(11): 2516-2529.
- [18] Jilg S, Reidel V, Müller-Thomas C, et al. Blockade of BCL-2 proteins efficiently induces apoptosis in progenitor cells of high-risk myelodysplastic syndromes patients[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 112-123.
- [19] Zeidan AM. Venetoclax and Azacitidine in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndrome [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 537-537.
- [20] Sallman DA, Al Malki MM, Asch AS, et al. Magrolimab in Combination With Azacitidine in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes: Final Results of a Phase Ib Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (15): 2815-2826.
- [21] Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (5): 1094-1105.
- [22] Zeidan AM. Sabatolimab (MBG453) Combination Treatment Regimens for Patients (Pts) with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS): The MDS Studies in the Stimulus Immuno-Myeloid Clinical Trial Program [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 4669-4669.
- [23] Loghavi S, Al-Ibraheemi A, Zuo Z, et al. TP53 overexpression is an independent adverse prognostic factor in de novo myelodysplastic syndromes with fibrosis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1): 91-99.
- [24] Buesche G, Teoman H, Wilczak W, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2008, 22(2): 313-322.
- [25] Zhao Y, Guo J, Zhao S, et al. Bone Marrow Fibrosis at

- Diagnosis and during the Course of Disease Is Associated with TP53 Mutations and Adverse Prognosis in Primary Myelodysplastic Syndrome[J]. *Cancers*(Basel), 2022, 14(12):2984.
- [26] Zhang Y. Validation of the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Neoplasms on 852 Consecutive De Novo Patients from a Single Institute[J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1):1343-1345.
- [27] Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, et al. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study)[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(12):1324-1332.
- [28] Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes(MDS): new proposals[J]. *Br J Haematol*, 1995, 91(3):612-617.
- [29] Nand S, Godwin JE. Hypoplastic myelodysplastic syndrome[J]. *Cancer*, 1988, 62(5):958-964.
- [30] Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome(MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):544-550.
- [31] Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia; recommendations for a standardized approach [J]. *Haematologica*, 2009, 94(2):264-268.
- [32] Bono E, McLornan D, Travaglino E, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2019, 33(10):2495-2505.
- [33] Calabretto G, Attardi E, Teramo A, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes(h-MDS): from clinical description to immunological characterization in the Italian multi-center experience[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7):1947-1950.
- [34] Nazha A, Seastone D, Radivoyevitch T, et al. Genomic patterns associated with hypoplastic compared to hyperplastic myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*, 2015, 100(11):e434-e437.
- [35] Baidoun F, Chen D, Patnaik M, et al. Clinical outcome of patients diagnosed with myelodysplastic syndrome-unclassifiable(MDS-U): single center experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(10):2483-2487.
- [36] Font P, Loscertales J, Soto C, et al. Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5% bone marrow blasts; unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2% blasts[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(4):565-573.
- [37] Maassen A, Strupp C, Giagounidis A, et al. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(1):64-70.

(收稿日期:2023-08-21)

(本文编辑:师菲)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人,现为月刊,大 16 开本,2024 年起每期定价 20.00 元,全年价 240.00 元。逢单月为“血液学”方向(邮发代号:38-169),逢双月为“输血与检验”方向(邮发代号:38-171),两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部