

• 进修苑 •

骨髓增生异常综合征患者最佳移植时机选择*

石威¹ 夏凌辉¹ 胡豫¹

【摘要】 骨髓增生异常综合征是一组异质性很强的髓系克隆性疾病,分型众多而治疗原则各异,异基因造血干细胞移植的时机把握属于临床难题。首先基于危险分层来确定低危或较高危患者对于区分移植时机十分关键。应尽量选择 KPS $\geq 80\%$ 和 HCT-CI < 3 作为适合移植人群的候选标准。对于较高危患者应尽快直接进行移植,不必拘泥于原始细胞比例问题。较低危患者应在常规治疗疗效不佳,或疾病进展,或严重血细胞减少或输血依赖时进行。较低危患者若存在不良遗传学异常或高危基因突变,也应尽快接受异基因造血干细胞移植,IPSS-M 积分对这一类患者有重要的提示作用。

【关键词】 骨髓增生异常综合征;异基因造血干细胞移植;移植时机;危险分层

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.012

【中图分类号】 R733 **【文献标志码】** A

Selection of optimal time for transplantation in patients with myelodysplastic syndrome

SHI Wei XIA Linghui HU Yu

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: SHI Wei, E-mail: shiwei076@hust.edu.cn

Abstract Myelodysplastic syndrome is a group of myeloid clonal diseases with strong heterogeneity. It is a clinical problem to grasp the best timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT). First identifying low-risk or higher-risk patients based on prognostic score systems is critical to distinguishing the timing of transplantation. KPS $\geq 80\%$ and HCT-CI < 3 should be selected as the candidate criteria for transplant population. For higher-risk patients, allo-HSCT should be performed as soon as possible, no need for bridging therapy. Lower-risk patients should be treated when conventional treatment is not effective, or when the disease is progressing, or when severe cytopenias or transfusion dependence. Lower-risk patients with adverse genetic abnormalities or high-risk gene mutations should also receive allo-HSCT as soon as possible. IPSS-M score may have an important prompting effect on such patients.

Key words myelodysplastic syndrome; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; transplantation timing; risk stratification

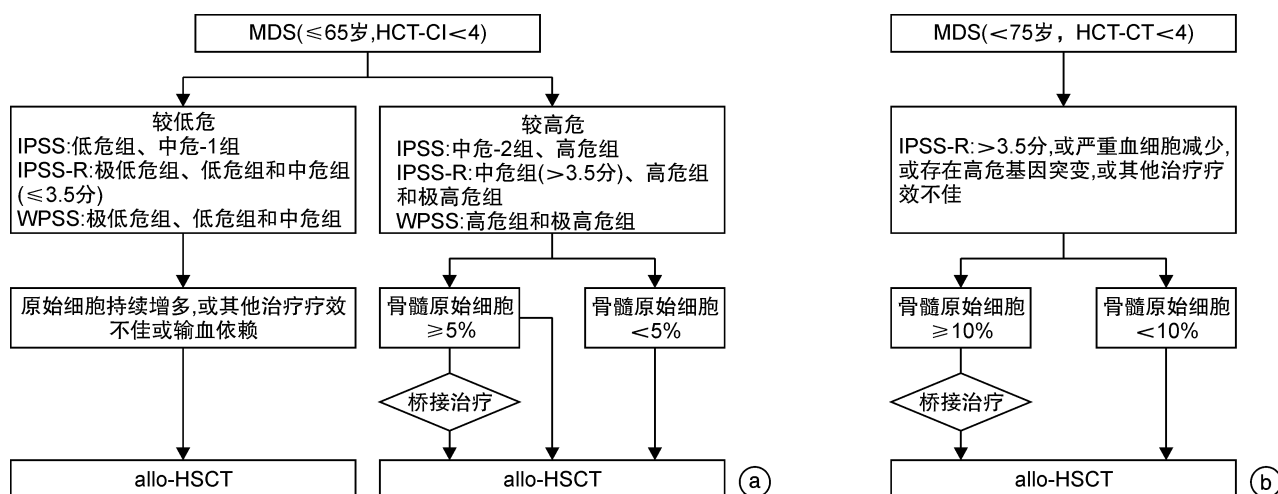
骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes,MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,其自然病程与预后差异很大,临床需按照危险分层、年龄、体能、合并症、依从性及治疗意愿选择个体化治疗方案^[1]。虽然异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前唯一能根治 MDS 的方法,半相合等替代供者移植技术的普及使供者可及性不再困扰临床决策,但由于存在较大的治疗相关风险,国内外指南目前对于移植适应证

的把控仍较为严格,见图 1。2019 年国内指南将患者的移植年龄暂定为 65 岁以下的高危患者,或伴有严重血细胞减少、经其他治疗疗效不佳、输血依赖或伴有不良预后遗传学异常的较低危患者(图 1a)^[2]。2020 年美国血液学年会(ASH)报道宜将 MDS 移植年龄定为 < 75 岁,移植共病指数(HCT-CI) < 4 ^[3];欧洲学者则在淡化年龄限制的情况下,将卡氏功能状态评分标准(KPS) $\geq 80\%$ 和 HCT-CI < 3 作为适合移植人群的候选标准^[4]。近年来,MDS 的分型与危险分层取得了较大的进展,移植技术日趋成熟使年龄不再成为困扰移植决策的主要因素,对于较高危和较低危患者的移植时机也发表了一系列高质量的临床研究结果,那么临床要把握 MDS 的最佳移植时机应该注意以下几个方面:

*基金项目:国家自然科学基金(No:82370220)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:石威,E-mail:shiwei076@hust.edu.cn



a:国内指南推荐流程;b:国际指南推荐流程。IPSS:国际预后积分系统,IPSS-R:修订的国际预后积分系统,WPSS:基于WHO分类的预后积分系统。

图1 MDS患者进入allo-HSCT的诊疗流程

1 从IPSS-R到IPSS-M,危险分层进展对移植时机影响

作为异质性很高的一组髓系克隆性疾病,MDS的分型标准从2017年WHO的8分类到2022年国际髓系肿瘤白血病分类共识(ICC)的7分类变化较大,但目前移植适应证的把握更依赖于疾病相关危险分层^[5-6]。目前国内危险分层可分别基于IPSS、IPSS-R和WPSS这3个国际积分系统进行,国际上则将IPSS-R作为区分较低危和较高危患者的主要标准。2022年基于对国际多中心2 957例MDS患者的研究结果,在IPSS-R的基础上结合31个常见体细胞突变基因构建了国际分子积分系统(IPSS-M),根据积分将MDS分为极低危、低危、中低危、中高危、高危和极高危。IPSS-M在总生存(OS)、无白血病生存(LFS)和急性髓系白血病转化等临床结局的预后意义均优于IPSS-R,并以IPSS-M计算器的形式在线使用(<https://mds-risk-model.com>)^[7]。IPSS-M在754例日本患者和852例中国患者验证其预后意义优于IPSS-R,在中国这种优势在≥60岁患者中尤其明显^[7-8]。继2018年国际MDS工作组(IWG)针对较低危MDS的专家共识,2023年IWG将IPSS-R>3.5或IPSS-M>0定义为较高危MDS^[9-10]。对1 223例MDS患者采用IPSS-M重新进行危险分层,911例(74%)患者危险度升级,312例(26%)危险度降级^[7]。因此,广泛采用IPSS-M积分后,对以往采用IPSS-R判定的危险分层结果将会发生较大的改变,相对应的移植时机也会出现较大的变化。

2 患者相关因素(年龄、共病指数和体能状态)对移植时机的影响

国内报道MDS患者中80%大于60岁,国际报道中位发病年龄在70岁左右,那么将≥65岁作

为移植的年龄上限势必让绝大多数患者丧失移植机会。而在一项CIBMTR主持的比较MDS患者年龄(55~64岁 vs ≥65岁)对移植结局影响的前瞻性研究中,≥65岁组688例,55~64岁组592例,中位随访47个月,2组的3年OS率分别为37%和42%,生存差异无统计学意义^[11]。在后续的多因素分析中,患者HCT-CI≥4是明显影响OS和无进展生存的高危因素。在移植技术和支持治疗不断进步的时代背景下,虽然国际上将年龄上限暂定在75岁,但实际上对生理年龄的考量在逐渐淡化,更加重视患者的体能状况和合并症。HCT-CI是反映患者合并症能否耐受移植的重要指标,HCT-CI≥3是与allo-HSCT后非复发死亡密切相关的危险因素^[4,12]。KPS作为评价患者体能状况的重要工具,对非复发死亡也有很好的预测价值,KPS≤80%的患者非复发死亡明显升高。所以临床工作中对高龄患者选择移植时机时,对于HCT-CI≥3或KPS≤80%的患者都应谨慎对待,尽量改善相关指标后进行allo-HSCT^[4]。

3 较高危组MDS患者的最佳移植时机

一旦明确为较高危MDS,尽快进行allo-HSCT是国内外指南共同推荐的移植时机,但在临床工作中的确受移植可及性、合并症及患者意愿等主客观条件限制。因此国内指南对于骨髓原始细胞比例≥5%的患者,建议在不影响移植进程的前提下,在等待过程中采用去甲基化或化疗的桥接治疗^[2]。陆雨桐等^[13]回顾性分析108例接受allo-HSCT的MDS伴原始细胞增多患者,移植前化疗/去甲基化治疗组与未治疗组相比,OS、无病生存及非复发死亡差异均无统计学意义。张然等^[14]回顾性分析接受allo-HSCT的84例较高危MDS患者,移植前桥接治疗组复发率明显低于未治疗组

(20.7% vs 38.9%, $P=0.035$), 3 年 OS 率及 LFS 率显著优于未治疗组 (71.2% vs 50.8%, $P=0.024$; 64.7% vs 45.9%, $P=0.044$)。虽然如图 1 所示, 国际上仍将骨髓原始细胞 $\geq 10\%$ 作为移植前接受桥接治疗的标准, 但一系列研究表明, 采用去甲基化或化疗作为桥接治疗会导致一部分患者丧失 allo-HSCT 的机会。韩国学者采用阿扎胞苷作为桥接治疗, 13% 的患者失去移植机会, 美国单中心回顾性研究的比例是 31%^[15]。在对比阿扎胞苷维持和桥接移植的 VidazaAllo 研究中, 33% 的患者在诱导后丧失了后续治疗机会^[16]。在 BMT CTN 1102 研究中, 虽然高龄人群 (50.1~75.3 岁, 中位年龄 67.7 岁) 在不损伤生活质量的情况下, 可以通过减低剂量预处理移植取得明显的 OS 和 LFS 获益, 但研究中 36% 的患者无法进入移植。通过多因素分析显示, 与移植前未做治疗相比, 移植前桥接去甲基化治疗即使达到 CR 也没有明显的生存获益, 但没有达到 CR 则会明显损害 OS^[17-18]。因此, 对于符合移植条件的较高危 MDS 患者, 应尽快直接进行 allo-HSCT, 不应该拘泥于以减轻肿瘤负荷为目的的桥接治疗。

4 较低危组 MDS 患者的最佳移植时机

较低危 MDS 患者进展为急性髓系白血病的可能性低, 中位生存期接近 6 年, 治疗目标往往以改善造血、提高生活质量为主。目前尚缺乏较低危 MDS 患者通过 allo-HSCT 获益的前瞻性研究, 目前报道通常以多中心注册研究为主^[19]。在一项对 60 岁以下 MDS 患者接受清髓预处理移植时机的研究结果表明, IPSS 低危患者可以通过延迟移植获益, 因此研究者提出低危患者只需要在疾病进展前完成移植^[20]。在对老年患者 (60~70 岁) 采用减低剂量预处理的研究中, IPSS 低危和中危-1 患者接受 allo-HSCT 的中位 OS 明显短于非移植组 (38 个月 vs 77 个月)^[21]。在纳入 1 728 例 MDS 患者的 GITMO 研究中, IPSS-R 极低危和极低危患者推迟至中危开始移植分别可以使 ≤ 55 岁、60 岁和 65 岁的患者生存期延长 5.3、4.7 和 2.8 年^[22]。基于此, 国内外指南推荐较低危患者应在常规治疗疗效不佳, 或原始细胞增多, 或严重血细胞减少 (中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 20 \times 10^9/L$) 或输血依赖时进行^[4, 23-24]。如果患者存在不良遗传学异常 (如一 7、3q26 重排、复杂核型、单体核型) 或高危体细胞基因突变 (如 TP53 双突变、MLL^{PTD}、FLT3^{ITD+TKD}) 时应尽快将 allo-HSCT 提上日程^[2]。实际上对于此类患者, 如果结合 IPSS-M 积分系统进行评价, 很可能危险程度会升级为较高危患者, 从而为尽快移植提供临床依据。

5 小结与展望

MDS 是一组异质性很强的髓系克隆性疾病,

分型众多而治疗原则各异。Allo-HSCT 虽然是目前公认的治愈 MDS 的唯一策略, 但临床医生在做出移植决策时往往需要综合危险分层、治疗过程、患者、供者等多方面的因素, 因此确定 MDS 的最佳移植时机是临床难题。明确以下 4 点有助于选择最佳移植时机: ①基于疾病危险分层结果来选择移植时机, IPSS-R 和 IPSS-M 应该作为主要的分层工具; ②结合患者的年龄与移植意愿, 利用 HCT-CI 和 KPS 来评价并发症、体能状态, 在移植供者可及的情况下制定最佳的移植时机; ③目前已证实桥接治疗弊大于利, 因此较高危患者应尽快直接进行移植, 不必拘泥于原始细胞比例问题; ④较低危患者即刻移植疗效差于推迟移植, 因此应在常规治疗疗效不佳, 或疾病进展, 或严重血细胞减少 (中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 20 \times 10^9/L$) 或输血依赖时进行。既往指南推荐的较低危患者存在不良遗传学异常或高危体细胞基因突变者, 在 IPSS-M 积分系统中很有可能会升级为较高危患者, 尽快进行 allo-HSCT 也应很快获得高级别证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] DeZern A, Greenberg PL. Prognostication and risk stratification of patients with myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2023 Aug 10; blood. 2023020081. doi: 10.1182/blood. 2023020081. Online ahead of print.
- [2] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [3] Scott BL. Existing agents, novel agents, or transplantation for high-risk MDS[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1): 411-417.
- [4] Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.
- [5] 陈万新. 结合 WHO 诊断标准浅谈骨髓细胞形态学在骨髓增生异常综合征诊断中的意义[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11): 826-830.
- [6] 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.
- [7] Nagata Y. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Rinsho Ketsueki, 2023, 64(5): 355-368.
- [8] Wu J, Zhang Y, Qin T, et al. IPSS-M has greater survival predictive accuracy compared with IPSS-R in persons ≥ 60 years with myelodysplastic syndromes [J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 73.
- [9] Latzbecker U, Fenaux P, Adès L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in

- patients with MDS included in clinical trials [J]. Blood, 2019, 133(10):1020-1030.
- [10] Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2023, 141 (17): 2047-2061.
- [11] Atallah E, Logan B, Chen M, et al. Comparison of Patient Age Groups in Transplantation for Myelodysplastic Syndrome: The Medicare Coverage With Evidence Development Study [J]. JAMA Oncol, 2020, 6 (4):486-493.
- [12] Yucel OK, Saliba RM, Rondon G, et al. Cytogenetics and comorbidity predict outcomes in older myelodysplastic syndrome patients after allogeneic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning [J]. Cancer, 2017, 123(14):2661-2670.
- [13] 陆雨桐, 范祎, 侯畅, 等. 移植前化学药物或去甲基化治疗对骨髓增生异常综合征预后的影响 [J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(4):203-208.
- [14] 张然, 陆铨, 严晗, 等. 降低高危骨髓增生异常综合征异基因造血干细胞移植后复发的策略研究 [J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(4):197-202.
- [15] Lindholm C, Olofsson E, Creignou M, et al. Failure to reach hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes planned for transplantation: a population-based study [J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(4):598-606.
- [16] Kröger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3318-3327.
- [17] Nakamura R, Saber W, Martens MJ, et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3328-3339.
- [18] Cusatis R, Martens MJ, Nakamura R, et al. Health-related quality of life in reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients aged 50-75 with advanced myelodysplastic syndrome: BMT CTN 1102 [J]. Am J Hematol, 2023, 98 (2):229-250.
- [19] Robin M, Fenaux P. Which lower risk myelodysplastic syndromes should be treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? [J]. Leukemia, 2020, 34(10):2552-2560.
- [20] Cutler CS, Lee SJ, 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 [J]. Blood, 2004, 104(2):579-585.
- [21] Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (21): 2662-2670.
- [22] Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System [J]. Leukemia, 2017, 31 (11):2449-2457.
- [23] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):145.
- [24] Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1):426-433.

(收稿日期:2023-09-11)

(本文编辑:师菲)