



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

骨髓增生异常综合征

版本 1.2023 — 2022 年 9 月 12 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



***Peter L. Greenberg, MD/Chair ‡ P**
Stanford Cancer Institute

***Richard M. Stone, MD/Vice Chair ‡ †**
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Aref Al-Kali, MD ‡
Mayo Clinic Cancer Center

John M. Bennett, MD P † ≠
University of Rochester

Uma Borate, MD, MSc ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Andrew M. Brunner, MD † ‡
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Wanxing Chai-Ho, MD ‡
UCLA Jonsson
Comprehensive Cancer Center

Peter Curtin, MD ‡ † ξ
City of Hope National Medical Center

Carlos M. de Castro, MD † ‡
Duke Cancer Institute

H. Joachim Deeg, MD † ‡ ξ
Fred Hutchinson Cancer Center

Amy E. DeZern, MD, MHS † ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Shira Dinner, MD † ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Charles Foucar, MD ‡
University of Michigan Rogel Cancer Center

Karin Gaensler, MD ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Zhubin Gahvari, MD, MS † ‡ ξ
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Guillermo Garcia-Manero, MD ‡ †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Aaron Goldberg, MD, PhD P ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Elizabeth A. Griffiths, MD P † ‡
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Meagan Jacoby, MD, PhD † ‡ ξ
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital
and Washington University School of Medicine

Brian A. Jonas, MD, PhD † ‡
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Sioban Keel, MD ‡
Fred Hutchinson Cancer Center

Ashwin Kishtagari, MD ‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Yazan Madanat, MD ‡
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Lori J. Maness, MD ‡
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Shannon McCurdy, MD †
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Christine McMahon, MD ‡
University of Colorado Cancer Center

Vishnu V. Reddy, MD ≠ †
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

David A. Sallman, MD ‡ †
Moffitt Cancer Center

Rory Shallis, MD ‡
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Paul J. Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Abhay Singh, MD, MPH ‡
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Tiffany Tanaka, MD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Swapna Thota, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Asya Nina Varshavsky-Yanovsky, MD, PhD ‡
Fox Chase Cancer Center

NCCN

Cindy Hochstetler, PhD
Ryan Schonfeld, BA

‡ 血液科
P 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理科
ξ 移植科
* 讨论部分编委会

续

[NCCN Guidelines 专家组披露信息](#)



[NCCN 骨髓增生异常综合征专家组成员](#)

[指南更新摘要](#)

[初步评估 \(MDS-1\)](#)

[其他检测和分类 \(MDS-2\)](#)

[较低危疾病的管理 \(IPSS-R 极低危、低危、中危疾病\) \(MDS-3\)](#)

[相关贫血评估/症状性贫血治疗/随访-\(MDS-4\)](#)

[较低危疾病的管理 \(IPSS-R 极低危、低危、中危疾病\) \(MDS-5\)](#)

[较高危疾病的管理 \(IPSS-R、中危、高危、极高危疾病\) \(MDS-6\)](#)

[支持治疗 \(MDS-7\)](#)

[骨髓增生异常肿瘤的分类, MDS/MN 重叠肿瘤的临床原则, 2022 WHO MDS/MPN 分类 \(MDS-A\)](#)

[预后评分系统 \(MDS-B\)](#)

[MDS 中经常发生体细胞突变的基因 \(MDS-C\)](#)

[遗传性家族性高风险评估:遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征 \(MDS-D\)](#)

[遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变 \(MDS-E\)](#)

[流式细胞术临床应用建议 \(MDS-F\)](#)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员组织:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

NCCN 对证据和共识的分类: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类:

所有建议均视为合理。

请参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

总则

已对文本进行了更新，指南通篇使用了以患者为中心的语言。

[MDS-1](#)

- 初始评估
 - ▶ 修订了第 12 条：“建议对……进行额外遗传性遗传性血液系统恶性肿瘤易感性分子和基因检测”

[MDS-1A](#)

- MDS 的初始评估脚注
 - ▶ 修订了脚注 e：“无论是在儿科还是成人护理中心，遗传性血液系统遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征可能会导致一些患者出现伴或不伴 MDS 的血细胞减少……”

[MDS-2](#)

- 其他检测
 - ▶ 修订了第 1 列第 1 条：考虑将流式细胞术 (FCM) 作为 MDS 的诊断辅助手段，并考虑采用 FCM 和 TCR 聚合酶链反应以及 STAT3 突变检测评估大颗粒淋巴细胞 (LGL) 和阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 克隆
- 分类
 - ▶ MDS 路径指向“考虑通过观察……”
- 脚注
 - ◇ 修订了脚注 j：可以检测骨髓或外周血细胞 FCM，如果在外周血中检测到 LGL，则可以进行 T 细胞基因重排研究。STAT3 突变常见于 T-LGL 疾病。Morgan E, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 2016; Session 624 Morgan EA, et al. Blood Adv 2017;1:1786-1789. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC 2008:272-273.

[MDS-3](#)

- 较低危疾病的管理 (IPSS-R 极低危、低危、中危疾病)
 - ▶ 临床相关血小板减少症或中性粒细胞减少症
 - ◇ 在某些情况下有用，修订了：选定患者的免疫抑制治疗 (IST) ± 艾曲波帕
 - ▶ 脚注
 - ◇ 修订了脚注 s：一些研究表明，低剂量阿扎胞苷或地西他滨对较低危 MDS 具有临床获益。Sasaki K, et al. NEJM Evid 2022;EVIDoa2200034. Jabbour E, et al. Blood 2017;130:1514-1522.
 - ◇ 修订脚注 u：通常用于 ≤60 岁且骨髓原始细胞 ≤5% 的患者，或骨髓细胞减少、PNH 克隆阳性或 STAT-3 突变细胞毒性 T 细胞克隆患者。IST 包括马 ATG ± 环孢菌素 A ± 艾曲波帕。此外，对于重度血小板减少，可以考虑单独使用艾曲波帕。

[MDS-4](#)

- 相关贫血的评估
 - ▶ 修订了第 4 列上游路径：
 - ◇ 来那度胺变更为首选推荐。
 - ◇ 在其他推荐方案中新增了促红细胞生成剂 (ESA) (阿法依泊汀 [重组人 (rHu) EPO] 或达依泊汀 α)。
 - ▶ 第 5 列上游路径：修订了有缓解的随访：继续来那度胺或 ESA，减少剂量至耐受
 - ▶ 第 5 列上游路径：修订了无缓解的随访：对来那度胺或 ESA 无缓解
 - ▶ 修订了第 5 列下游路径：“rHu EPO 40,000–60,000 U 1–2 x/wk SC + ± 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 1–2 mcg/kg……达依泊汀 α 150–300 mcg，两周一次，SC + ± G-CSF 1–2 mcg/kg……”

**骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：****[MDS-5](#)**

- 较低危疾病的管理 (IPSS-R 极低危、低危、中危疾病)
 - ▶ 修订了第 2 列上游路径：
 - ◇ 来那度胺变更为首选推荐。
 - ◇ 在其他推荐方案的建议中新增了 ESA (rHu EPO 或达依泊汀 α)。
 - ▶ 修订了第 3 栏上游路径：对来那度胺或 ESA 无缓解或不耐受
 - ▶ 血清 EPO >500mU/mL 路径：对 IST 有缓解的可能性很大：
 - ◇ ATG + 环孢菌素 A + 艾曲波帕和 ATG + 环孢菌素 A 现在是 2A 类，首选推荐。
 - ◇ ATG + 艾曲波帕现在是 2A 类，其他推荐方案。
 - ◇ ATG 现在是 3 类，是在某些情况下有用的方案。

[MDS-5A](#)

- 脚注
 - ▶ 修订了脚注 z：来那度胺的推荐初始剂量为：10 mg/天，28 天疗程中的 21 天或每月 28 天，持续 2-4 个月，以评估疗效。来那度胺的替代方案可能包括在血清 EPO \leq 500 mU/mL 的患者中进行 ESA 初步试验。血小板和中性粒细胞计数低的患者慎用；考虑调整来那度胺剂量。Sekerkes MA, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:5943-5949. 携带单体 7 的患者是一个例外，应在较高预后风险类别中进行治疗。
 - ▶ 新增脚注 bb：根据 WHO 2022，该类型现在标记为 MDS-SF3B1 (原始细胞减少) (Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022;36:1703-1719)。

[MDS-6](#)

- 较高危疾病的管理 (IPSS-R、中危、高危、极高危疾病)
 - ▶ 治疗
 - ▶ allo-HCT 后复发或无缓解
 - ◇ 首选分类已从治疗方案中删除
 - ◇ 治疗方案修改为“.....或临床试验或 HMA (阿扎胞苷.....)”

[MDS-6A](#)

- 修订了脚注 ll：根据年龄 (包括 75 岁及以下)、体能状态、主要伴随疾病、心理社会状况、患者偏好和护理人员可用性，患者可立即接受移植，或在移植前采用桥接疗法将骨髓原始细胞减少至可接受水平。Nakamura R, et al. *J Clin Oncol* 2021;39:3328-3339.
- 修订了脚注 mm：“.....从移植中获得了生存益处 (Nakamura R, et al. *J Clin Oncol* 2021;39:3328-3339. Nakamura R, et al. ASH Annual Meeting 2020: Abstract 75.....)”
- 修订了脚注 nn：阿扎胞苷或地西他滨，或口服地西他滨联合西达尿苷治疗应持续至少 4-6 个疗程，以评估这些药物的疗效。对于有临床获益的患者，继续使用 HMA 作为维持治疗。虽然两种药物的缓解率相似，但一项 III 期随机试验报告了阿扎胞苷的生存获益，而非地西他滨。
- 修订脚注 pp：“.....在 1-2 个疗程后重复骨髓评估对于明确造血功能的恢复和进一步治疗的潜在需求非常重要。首选临床试验。在某些临床情况下，从 MDS (AML-MDS) 和 MDS-EB2 进展而来的 AML 的 20% 原始细胞临界值可能是任意的。对于合适的 MDS-EB2 患者，尤其是患者发病年龄较小时，可以考虑采用 AML 式的疗法。此外，在某些细胞遗传学异常患者中，AML 的诊断率可能低于 20% (请参见急性髓性白血病 NCCN Guidelines)。一些针对高危 MDS 设计的临床试验可能允许 AML-MDS 患者入组 (Estey E, et al. *Blood* 2022;139:323-332, DiNardo CD, et al. *Cancer* 2022;128:1568-1570)。根据最近的交流，一些较高危 WHO 2022 MDS-IB2 患者可以考虑 AML 类治疗 (Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022;36:1703-1719, Arber DA, et al. *Blood* 2022)”。
- 新增脚注 qq：建议进行重复分子检测，以确定靶向突变。



骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

[MDS-7](#)

- 支持治疗、临床监测

- ▶ 修订了第 3 条条目 1: RBC 输血 (CMV 安全) 推荐用于症状性贫血, 血小板输注推荐用于血小板减少性出血。然而, 除非血小板计数 <10,000/mcL, 否则它们通常不会不应常规用于无出血的血小板减少症患者。建议移植候选者使用辐照产品。
- ▶ 修订了第 4 条: 对于细菌感染, 建议使用抗生素, 但可以考虑在患者开始接受治疗时根据本地医院指南进行预防除反复感染患者外, 不建议进行常规预防。

[MDS-A \(1 至 4\)](#)

- 骨髓增生异常肿瘤的分类

- ▶ 这些章节已作了重大修订。

[MDS-B \(3/5\)](#)

- 新增部分: 纳入基因突变的国际预后评分系统 (IPSS-M)

[MDS-B \(4/5\)](#)

- 新增部分: IPSS-M 预后风险模式中的基因突变

[MDS-B \(5/5\)](#)

- 新增了参考文献 5: Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid 2022;1:Evidoa2200008.

[MDS-C \(2/3\)](#)

- MDS 中经常发生体细胞突变的基因

- ▶ 修订了第 1 句: 此表列出了与疾病 MDS 相关的体细胞 (获得性, 非先天性) 的可能基因突变因此是 MDS 的推定证据。
- ▶ 新增了第 17 行: *UBA1*

[MDS-C \(3/3\)](#)

- 新增了参考文献 30: Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med 2020;383:2628-2638.

- 新增了参考文献 31: Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. Br J Dermatol 2022;186:564-574.

[MDS-D \(1 至 6\)](#)

- 这些章节已作了重大修订。

[MDS-E 1/6](#)

- 修订了标题: 与遗传性髓系遗传性血液系统恶性肿瘤恶性肿瘤易感性综合征相关的基因突变。同样适用于 MDS-E 2/6 至 6/6。

- 修订了脚注 a: 与遗传性髓系遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关的基因列表在不断发展。在髓系恶性肿瘤中, 并非“基因”栏下列出的所有单个基因都有报告。

[MDS-E 2/6](#)

- 对本节作了重大修订。

[MDS-E 3/6](#)

- 修订了第 3 行第 4 列: 胰腺功能不全, 骨骼异常; 低血清胰蛋白酶原或胰腺异淀粉酶; *EIF6* 和 *TP53* 中的体细胞突变

[MDS-E 6/6](#)

- 参考文献

- ▶ Reference 28 added: Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. Nat Med 2021;27:1806-1817.
- ▶ Reference 30 added: Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. Nat Commun 2021;12:1334.
- ▶ Reference removed: Schwartz JR, Wang S, Ma J, et al. Germline SAMD9 mutation in siblings with monosomy 7 and myelodysplastic syndrome. Leukemia 2017;31:1827-1830.
- ▶ Reference removed: Davidsson J, Puschmann A, Tedgard U, et al. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies. Leukemia 2018;32:1106-1115.

[ABBR-1](#)

- 添加了新章节: 缩略语



初始评估

血细胞减少, 疑似
骨髓增生异常^a

- 病史和体检 (H&P)
- 全血细胞计数 (CBC)、血小板、分类、网织红细胞计数
- 外周血涂片检查
- 骨髓穿刺伴铁染色 + 活检 + 细胞遗传学标准核型分析。^b 考虑检测骨髓样本的纤维化
- 血清促红细胞生成素 (在红细胞 [RBC] 输血前)
- 红细胞叶酸, 血清 B12^c
- 血清铁蛋白、铁、总铁结合力 (TIBC)
- 输血史记录
- 促甲状腺激素 (TSH)
- 乳酸脱氢酶 (LDH)
- 强烈建议对与骨髓增生异常综合征 (MDS) 相关基因中的体细胞突变 (即获得性突变) 进行基因检测^d
- 建议对部分患者, 特别是^e 50 岁以下患者, 进行额外遗传性血液系统恶性肿瘤易感性分子和基因检测
- 如果临床需要, 行人类免疫缺陷病毒检测
- 考虑对胃肠道 (GI) 吸收不良、严重营养不良、胃旁路手术或补锌患者行铜缺乏评估
- 考虑与遗传性铁粒幼细胞贫血的区别 (CSA)^f

根据形态学、细胞遗传学和临床标准确定 MDS 诊断^{g,h}[请参见其他检测和分类 \(MDS-2\)](#)

不符合 MDS 的诊断标准, 但存在血细胞减少

[请参见惰性髓系造血疾病谱 \(MDS-B, 5/5\)](#)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参见 MDS-1A
的脚注](#)



MDS 的初始评估脚注

- ^A 在存在外周血发育异常、原始细胞或 MDS 相关的细胞遗传学异常时也应怀疑 MDS。血细胞减少定义为低于标准实验室血液学水平值，并注意年龄、性别、种族和海拔标准。Greenberg PL, et al. Blood 2016;128:2096-2097. 有关需要血细胞减少和造血细胞发育异常的原发性和治疗相关性 MDS 的诊断特征，[请参见 MDS-A \(1/4\)](#)。
- ^b 如果标准细胞遗传学检测（具有 ≥20 个中期）无法获得，则应进行染色体微阵列 [(CMA)，也称为染色体基因组阵列检测 (CGAT)] 或 MDS 相关荧光原位杂交 (FISH) 检测。如果核型正常，则考虑 CMA。请注意，CMA 不仅会检测到体细胞的变化，还会检测到组成型 (种系) 的变化。
- ^c 红细胞叶酸是一种更具代表性的叶酸储存指标，是血清叶酸的首选检测方法。血清甲基丙二酸检测是评估 B12 状态的准确方法。
- ^d 应使用包含 [MDS-C](#) 所列基因的基因 panel 来检测骨髓或外周血细胞的 MDS 相关基因突变。这些基因突变可以确定克隆性造血的存在，这有助于排除非诊断形态学病例中血细胞减少的良性原因，但在缺乏临床诊断标准的情况下，不能确定 MDS 的诊断 ([请参见 MDS 中经常发生体细胞突变的基因 \[MDS-C\]](#) 和 [讨论](#))。由于克隆性造血是衰老的常见后果，因此应谨慎解释 MDS 相关基因突变的检测结果，并且不能孤立地确定 MDS 的诊断。大多数 WHO 定义的 MDS 患者在一种常见的 MDS 相关基因突变中检测到体细胞突变。
- ^e 无论是在儿科还是成人护理中心，遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征可能会导致一些患者出现伴或不伴 MDS 的血细胞减少 (例如，GATA2 缺陷综合征、Shwachman-Diamond 综合征、端粒生物学疾病)。使用二代基因测序 (NGS) 大 panel 进行功能性实验室研究和组成型 (种系) 基因测试，包括 [MDS-E 中列出的基因、全外显子组或全基因组测序](#)，并辅以计算机拷贝数变异 (CNV) 调用，和/或 CNV 实验室分析 (例如微阵列检测)，[建议用于 MDS-D \(5/5\)](#) 中所示的患者。[请参见遗传性家族性高风险评估：遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征 \(MDS-D\) 和遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变 \(MDS-E\)](#)。
- ^f 在 40 岁以下患者中，CSA 是由线粒体血红素合成紊乱引起的，通常具有独特的突变和临床特征。其中一些患者会对吡哆醇或硫胺素有效。CSA 不是 MDS (Fleming MD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:525-531)。由于 X 连锁铁粒幼细胞贫血 (不限于较年轻患者和年龄大于 >60 岁且有种系 *DDX41* 和短端粒综合征风险的患者) 中的莱昂化作用，CSA 可能出现较晚。
- ^g 根据 WHO/NCCN 分类标准 ([请参见 MDS-A](#)) 并应用国际预后评分系统 (IPSS) 或修订版 IPSS-R (IPSS-R) ([请参见 MDS-B](#)) 确认 MDS 的诊断。应报告基于形态学评估 (首选骨髓穿刺涂片) 的骨髓成髓细胞百分比。在这种情况下，血流细胞计数对原始细胞百分比的估计不能代替形态学。在专家帮助下，扩展流式细胞术可能成为诊断疑难病例的有用辅助手段 ([请参见讨论中的初步评估](#))。
- ^h 核型为 t(8;21)、t(15;17) 或 inv(16) 的患者，即使骨髓原始细胞计数低于 20%，也被认为患有 AML ([请参见急性髓性白血病 NCCN Guidelines](#))。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



其他检测

- 考虑流式细胞术 (FCM) 作为 MDS 的辅助诊断手段,ⁱ 并考虑采用 FCM 和 **TCR** 聚合酶链反应 (PCR) 和 **STAT3** 突变检测评估大颗粒淋巴细胞 (LGL)^j 和阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 克隆^k
- 如果适合造血干细胞移植 (HCT), 则进行人白细胞抗原 (HLA) 分型^l
- 考虑评估慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 患者在 5q32m 处的 **PDGFRβ** 基因重排^m
- 对于 CMV 阴性移植候选者, 建议尽可能使用巨细胞病毒 (CMV) 安全 (CMV 阴性或去白细胞) 的血液制品

分类

- MDS
[请参见分类系统 \(MDS-A \[1/4\]\)](#)
和 [\(MDS-B\)](#)
- MDS/骨髓增殖性肿瘤 (MPN)
overlap syndromes
[请参见分类系统和管理原则](#)
[\(MDS-A \[2/4\]\)](#)
- 急性髓性白血病 (AML)
[\(请参见急性髓性白血病 NCCN](#)
[Guidelines\)](#)
- 如果 MDS/AML 呈阴性
[请参见流式细胞术临床应用建议](#)
[\(MDS-F\)ⁿ](#)

考虑通过观察记录惰性病程与严重血细胞减少或原始细胞增加的显著进展

ⁱ [请参见流式细胞术临床应用建议 \(MDS-F\)](#) 和 [讨论](#)。

^j 可以检测骨髓或外周血细胞 FCM, 如果在外周血中检测到 LGL, 则可以进行 T 细胞基因重排研究。**STAT3** 突变常见于 T-LGL 疾病。Morgan EA, et al. Blood Adv 2017;1:1786-1789. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC 2008:272-273.

^k 采用 FLAER (荧光气溶素) 和至少一种糖磷脂酰肌醇锚定蛋白对血液中的粒细胞和单核细胞进行 FCM 分析, 以评估 PNH 克隆的存在。Dezern AE, Borowitz MJ. Cytometry B Clin Cytom 2018;94:16-22.

^l 应通过 HLA-A、-B、-C、-DR 和 -DQ 的高分辨率等位基因水平分型评估供者。在无关供者配型之前, 所有全相合同胞都应接受 HLA 配型评估。

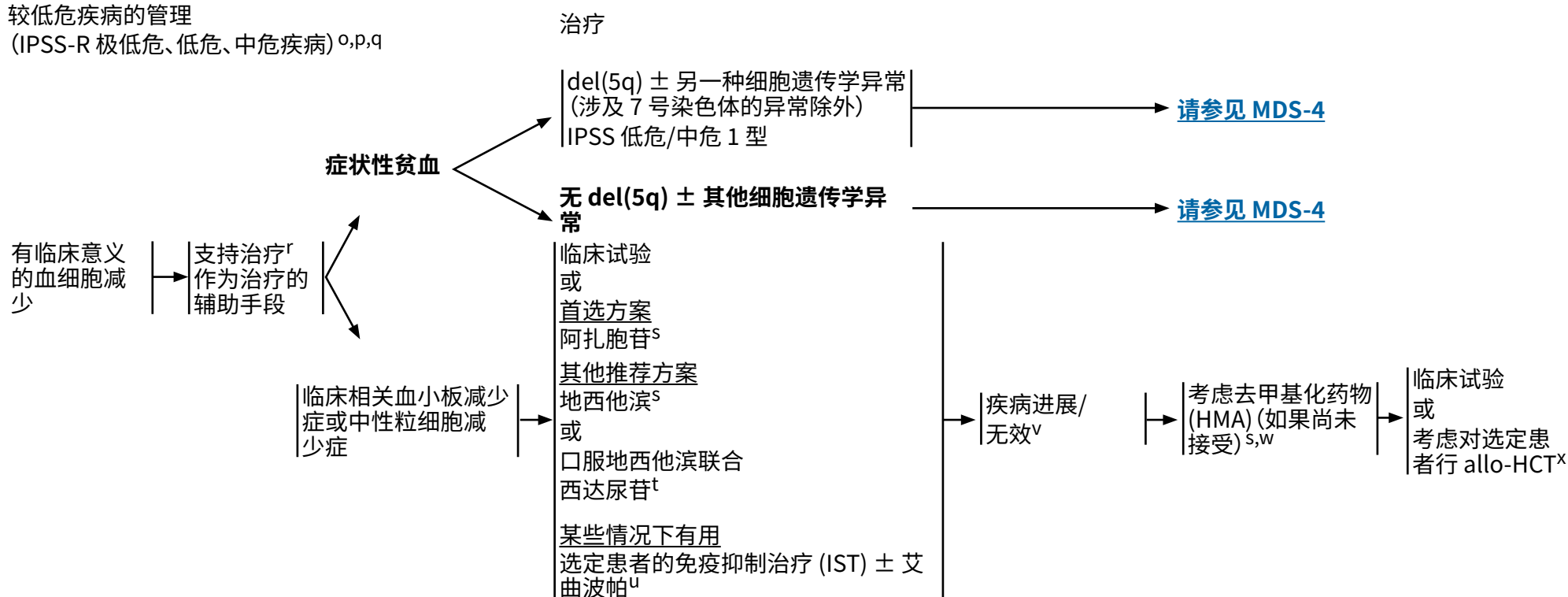
^m 具有这种异常的 CMML 患者可能对酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) (例如甲磺酸伊马替尼) 反应良好。有些患者可能存在体细胞拷贝中性杂合性丢失 (cnLOH), 尤其是那些包含 **JAK2** 突变的患者。

ⁿ 在这种情况下, 突变 panel 可能有助于确认惰性髓系造血疾病。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

较低危疾病的管理

(IPSS-R 极低危、低危、中危疾病)^{o,p,q}



^o 评估预后时还应考虑合并症的存在 (请参见讨论中的合并症指数)。

^p 鉴于其更准确的风险分层, IPSS-R 分类是首选, 尽管其他系统也具有很好的价值。对于 IPSS-R 中危 MDS 患者, 如果评分 ≤ 3.5 , 则作为较低危疾病管理, 如果评分 > 3.5 , 则作为较高危疾病管理。Pfeilstöcker M, et al. Blood 2016;128:902-910.

^q 如果疾病最初作为较低危疾病管理, 但无效, 则转向较高危疾病管理策略。

^r 请参见支持治疗 (MDS-7 和 MDS-8)。

^s 一些研究表明, 低剂量阿扎胞苷或地西他滨对较低危 MDS 具有临床获益。Sasaki K, et al. NEJM Evid 2022;EVIDo2200034.

^t 口服地西他滨联合西达尿苷 (DEC-C) 可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。Garcia-Manero G, et al. Blood 2020;136:674-683.

^u 通常用于 ≤ 60 岁且骨髓原始细胞 $\leq 5\%$ 的患者, 或骨髓细胞减少、PNH 克隆阳性或 STAT-3 突变细胞毒性 T 细胞克隆的患者。IST 包括马抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) \pm 环孢菌素 A。此外, 对于重度血小板减少, 可以考虑单独使用艾曲波帕。

^v 应根据国际工作组 (IWG) 的标准评估缓解: Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419-425。如果在 3-6 个月内无效, 则视为失败。

^w 对于重度或难治性血小板减少症患者, 可考虑艾曲波帕或罗米司亭。Oliva EN, et al. Lancet Hematol 2017;4:e127-e136. Fenaux P, et al. Br J Haematol 2017;178:906-913. 请参见讨论。

^x IPSS 中危-1 型、IPSS-R 中危和基于 WHO 分类的预后评分系统 (WPSS) 的中危 MDS 伴重度血细胞减少的患者也将视为 HCT 的候选者。可以考虑全相合同胞、无关供者或替代 (适当时为单倍体相合或脐带血) 供者, 包括标准和降低强度的准备方法。

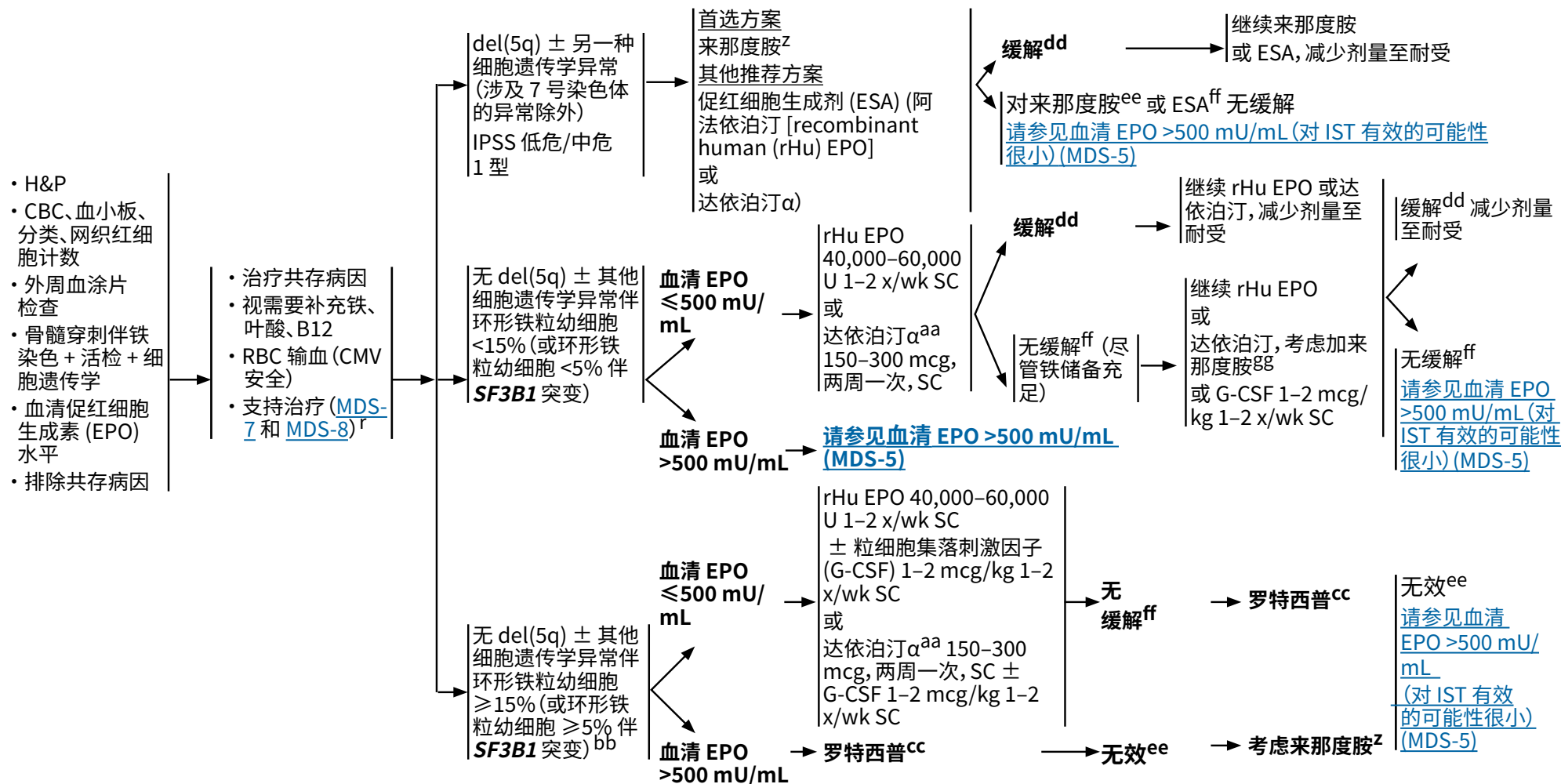
注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

相关贫血的评估

症状性贫血的治疗^y

随访



注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[请参见 MDS-5A 页面的脚注](#)

较低危疾病的管理

(IPSS-R 极低危、低危、中危疾病)^{o,p,q}

症状性贫血伴 del(5q)
± 另一种细胞遗传学异常 (涉及 7 号染色
体的异常除外)

IPSS 低危/中危 1 型

症状性贫血伴无 del(5q) ± 其他细胞遗传学
异常伴环形铁粒幼细胞 ≥ 15% (或环形铁粒
幼细胞 ≥ 5% 伴 **SF3B1** 突变)

治疗

首选方案
来那度胺^z
其他推荐方案
ESA (rHu EPO
或
达依泊汀 α)

请参见症状性贫血的治疗 (MDS-4)

未缓解
to lenalidomide^{ee}
or ESA^{ff} or
intolerance

遵循
血清 EPO >500 mU/mL 路径 (对 IST 有效的可能性很小)

血清 EPO
≤ 500 mU/
mL

rHu EPO or
达依泊汀 α

6-8 周后无缓解^{cc} 或
红系缓解后疗效消
失^{ff}

rHu EPO
± G-CSF^{hh} 或来那度胺^{gg}
或
达依泊汀 α
± G-CSF^{hh} 或来那度胺^{gg}

6-8
周后
无缓解
ff

遵循血清 EPO
>500 mU/mL 路
径 (对 IST 有效的
可能性很小)

症状性贫血伴无 del(5q) ± 其
他细胞遗传学异常
伴环形铁粒幼细胞 <15% (或
环形铁粒幼细胞 <5% 伴
SF3B1 突变)

血清 EPO
>500 mU/mL

对 IST 缓解的可能
性很大ⁱⁱ

首选方案
ATG + 环孢菌素 A + 艾曲波帕
或
ATG + 环孢菌素 A
其他推荐方案
ATG + 艾曲波帕
或
某些情况下有用
ATG (3 类推荐)

无缓解^v
或不耐受

对 IST 缓解的可
能性很小^{jj}

临床试验
或
首选
阿扎胞苷
其他推荐方案
地西他滨
或
口服地西他滨联合西达尿苷^t
某些情况下有用
考虑来那度胺^{gg}

6 疗程阿扎胞苷, 或 4 疗程地西
他滨或口服地西他滨联合西达
尿苷无效^{t,v}
或不耐受

临床试验^{kk}
或
考虑对选定患者行
allo-HCT^x

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

请参见 MDS-5A 页
面的脚注

脚注

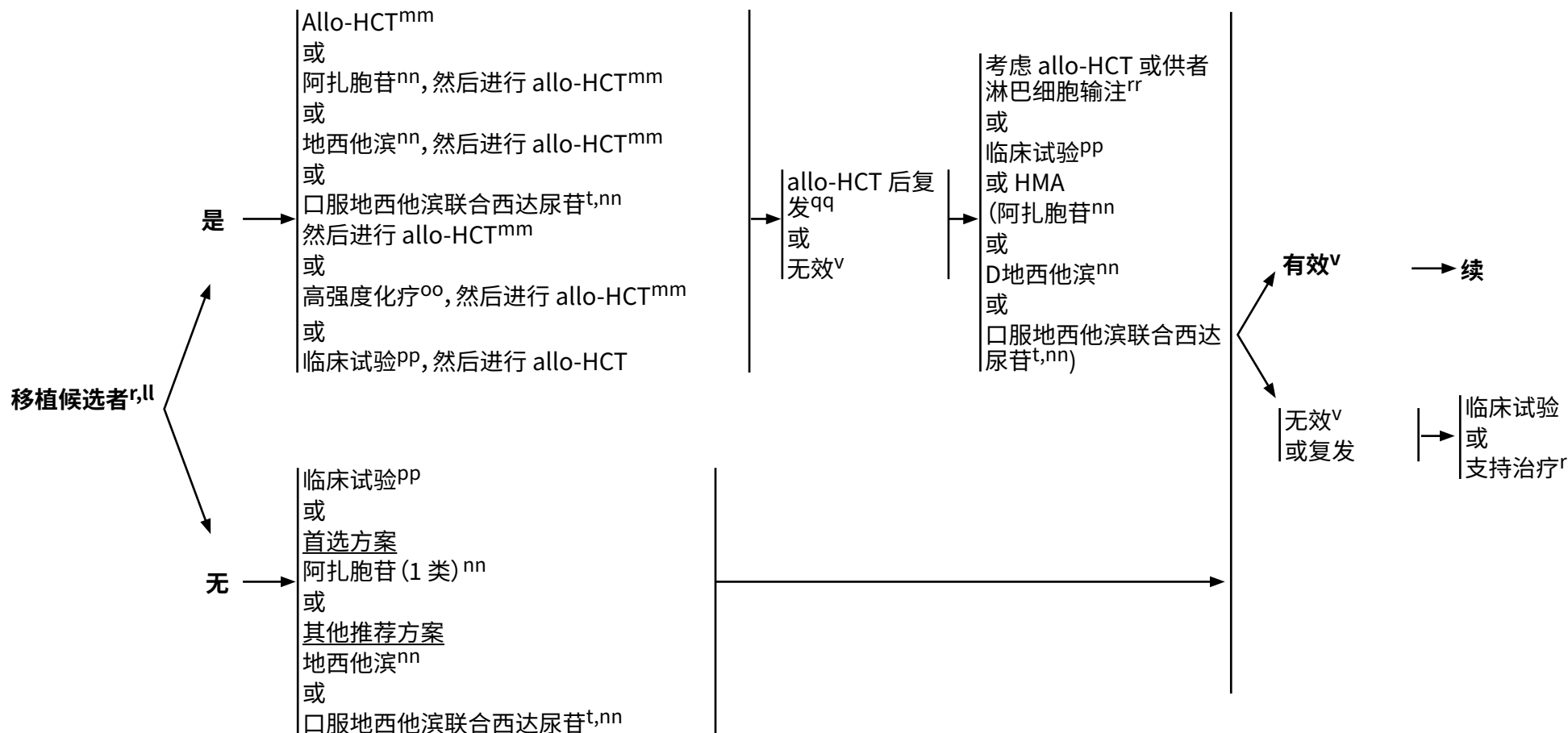
- o 评估预后时还应考虑合并症的存在 ([请参见讨论中的合并症指数](#))。
- p 鉴于其更准确的风险分层, IPSS-R 分类是首选, 尽管其他系统也具有很好的价值。对于 IPSS-R 中危 MDS 患者, 如果评分 ≤ 3.5 , 则作为较低危疾病管理, 如果评分 > 3.5 , 则作为较高危疾病管理。Pfeilstöcker M, et al. Blood 2016;128:902-910.
- q 如果疾病最初作为较低危疾病管理, 但无效, 则转向较高危疾病管理策略。
- r 请参见支持治疗 ([MDS-7](#) 和 [MDS-8](#))。
- t 口服地西他滨联合西达尿苷 (DEC-C) 可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。Garcia-Manero G, et al. Blood 2020;136:674-683.
- v 应根据 IWG 标准评估疗效: Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419-425. 如果在 3-6 个月内无效, 则视为失败。
- x IPSS 中危-1 型、IPSS-R 中危和 WPSS 中危 MDS 伴重度血细胞减少患者也将视为 HCT 的候选者。可以考虑全相合同胞、无关供者或替代 (适当时为单倍体相合或脐带血) 供者, 包括标准和降低强度的准备方法。
- y 主要指较低危 IPSS-R 和 IPSS MDS 患者。
- z 推荐初始剂量为: 10 mg/天, 28 天疗程中的 21 天或每月 28 天, 持续 2-4 个月, 以评估疗效 ([请参见讨论](#))。血小板和中性粒细胞计数低的患者慎用; 考虑调整来那度胺剂量。Sekeris MA, et al. J Clin Oncol 2008;26:5943-5949. 携带单体 7 的患者是一个例外, 应在较高预后风险类别中进行治疗 ([请参见 MDS-6](#))。
- aa 在某些机构中, 达依泊汀 α 采用高达 500 mcg 的剂量, 每两周一次给药。
- bb 根据 WHO 2022, 该类型现在标记为 MDS-SF3B1 (原始细胞减少) (Khoury JD, et al. Leukemia 2022;36:1703-1719)。请参见 [MDS-A, 1/4](#)。
- cc 数据证明了罗特西普对治疗较低危 MDS 患者的环形铁粒幼细胞贫血的有效性。Fenaux P, et al. N Eng J Med 2020;382:140-151. 对于接受罗特西普治疗的较低危缺乏环形铁粒幼细胞的 MDS 患者, 虽然数据有限, 但以摘要形式出现了令人鼓舞的数据 (44 例患者中有 36% 达到血液学红系改善) [Platzbecker U, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20:S319-320 Abstract MDS-191]. 然而, FDA 尚未批准该药物用于环形铁粒幼细胞阴性 MDS 患者。我们建议此类患者入组使用罗特西普的临床试验。
- dd 目标血红蛋白范围为 10 至 12 g/dL; 不超过 12 g/dL。
- ee 治疗 3 至 6 个月时, 血红蛋白上升不足 1.5 gm/dL, 或 RBC 输血需求未减少。
- ff 治疗 6 至 8 周时, 血红蛋白上升不足 1.5 gm/dL, 或 RBC 输血需求未减少。
- gg 如果绝对中性粒细胞计数 > 0.5 , 血小板 $> 50,000$, 则给予每天 10 mg 来那度胺; Toma A, et al. Leukemia 2016;30:897-905.
- hh 请参见造血细胞因子的给药。 ([请参见 MDS-4](#))。
- ii 通常用于 ≤ 60 岁且骨髓原始细胞 $\leq 5\%$ 的患者, 或骨髓细胞减少、PNH 克隆阳性或 STAT-3 突变细胞毒性 T 细胞克隆的患者。IST 包括马 ATG \pm 环孢菌素 A \pm 艾曲波帕。
- jj 患者缺乏脚注 ii 中列出的特征。
- kk 新出现的数据证明了艾伏尼布和恩西地平对 *IDH1/2* 突变 MDS 患者的有效性 (Medeiros BC, et al. Leukemia 2017;31:272-281)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



较高危疾病的管理 (IPSS-R 中危、高危、极高危、疾病) ^{o,p}

治疗



注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[请参见 MDS-6A 页
面的脚注](#)

脚注

- ° 评估预后时还应考虑合并症的存在 ([请参见讨论中的合并症指数](#))。
- ᵖ 鉴于其更准确的风险分层, IPSS-R 分类是首选, 尽管其他系统也具有很好的价值。对于 IPSS-R 中危 MDS 患者, 如果评分 ≤ 3.5 , 则作为较低危疾病管理, 如果评分 > 3.5 , 则作为较高危疾病管理。Pfeilstöcker M, et al. Blood 2016;128:902-910.
- ʳ 请参见支持治疗 ([MDS-7](#) 和 [MDS-8](#))。
- ᵗ 口服地西他滨联合西达尿苷 (DEC-C) 可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。Garcia-Manero G, et al. Blood 2020;136:674-683.
- ᵛ 应根据 IWG 标准评估疗效: Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419-425. 如果在 3-6 个月内无效, 则视为失败。
- ˆ 根据年龄 (包括 75 岁及以下)、体能状态、主要伴随疾病、心理社会状况、患者偏好和护理人员可用性, 患者可立即接受移植, 或在移植前采用桥接疗法将骨髓原始细胞减少至可接受水平。Nakamura R, et al. J Clin Oncol 2021;39:3328-3339.
- ˆᵐᵐ 来自最合适供者 (HLA 全相合同胞或无关供者、HLA 半相合家庭成员或脐带血) 的异基因 HCT。建议尽早转诊进行移植评估, 以便有效地进行移植。尽管尚未确定最佳策略 (阿扎胞苷、地西他滨、诱导型化疗), 但仍建议进行移植前减瘤治疗, 将骨髓原始细胞减少至 $< 5\%$, 目的是减少移植后复发 ([请参见脚注 pp 和 讨论](#))。对于将接受减低强度预处理方案的患者来说, 减少移植前的疾病负担尤为重要 (Festuccia M, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:1227-1233)。在一些中心, 细胞减灭术后未能达到 $< 5\%$ 原始细胞的不应排除继续进行移植, 因为这些患者似乎从移植中获得了生存益处 (Nakamura R, et al. J Clin Oncol 2021;39:3328-3339. Schroeder T, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:1550-1559)。针对携带特定突变患者的策略正在研究中。TP53 突变患者, 尤其是双等位基因患者, 即使接受移植, 预后也很差。这些病例应与移植医师进行讨论, 并尽可能让患者参加临床试验。
- ˆᵐᵐ 阿扎胞苷、地西他滨, 或口服地西他滨联合西达尿苷治疗应持续至少 4-6 个疗程, 以评估这些药物的疗效。对于有临床获益的患者, 继续使用 HMA 作为维持治疗。虽然两种药物的缓解率相似, 但一项 III 期随机试验报告了阿扎胞苷的生存获益, 而非地西他滨。
- ˆᵐᵐ 高强度化疗: 使用试验性药物的临床试验 (首选); 如果研究方案不可用, 或如果试验性药物可以用作 HCT 的桥接治疗, 则采用标准诱导治疗。
- ᵖᵖ 一些新出现的数据显示了新型药物的疗效, 包括维奈托克联合去甲基化药物或靶向 IDH1/2 抑制剂用于患有 HMA 难治性疾病的高危 MDS 患者的细胞减灭术 (DiNardo C, et al. N Engl J Med 2018;378:2386-2398)。当联合 HMA 用于 MDS 的细胞减灭术时, 维奈托克已在 14 天的每月疗程中有效给药 (Garcia JS, et al. ASH Annual Meeting 2020: Abstract 656)。在 1-2 个疗程后重复骨髓评估对于明确造血功能的恢复和进一步治疗的潜在需求非常重要。首选临床试验 ([请参见讨论](#))。在某些临床情况下, 从 MDS (AML-MDS) 和 MDS-EB2 进展而来的 AML 的 20% 原始细胞临界值可能是任意的。对于合适的 MDS-EB2 患者, 尤其是患者发病年龄较小时, 可以考虑采用 AML 式的疗法。此外, 在某些细胞遗传学异常患者中, AML 的诊断率可能低于 20% ([请参见急性髓性白血病 NCCN Guidelines](#))。一些针对高危 MDS 设计的临床试验可能允许 AML-MDS 患者入组 (Estey E, et al. Blood 2022;139:323-332, DiNardo CD, et al. Cancer 2022;128:1568-1570)。根据最近的交流, 一些较高危 WHO 2022 MDS-IB2 患者可以考虑 AML 类治疗 (Khoury JD, et al. Leukemia 2022;36:1703-1719, Arber DA, et al. Blood 2022)。
- ᵖᵖ 建议进行重复分子检测, 以确定靶向突变。
- ᵖᵖ 考虑对第一次移植后缓解期延长的适当患者进行第二次移植, 或供者淋巴细胞输注免疫治疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

支持治疗^{SS}

- 移植前
 - ▶ 移植和非移植患者应得到支持，
 - ▶ 输血产品应使用 25 Gy 辐照，或执行机构标准。
 - ▶ 应鼓励骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 且适合减低强度预处理的患者接受 HMA “减瘤”治疗或诱导化疗。只要患者有响应，就应进行移植；不应该延迟到疗效消失。
- 临床监测
 - ▶ 心理社会支持 ([请参见生存 NCCN Guidelines](#))
 - ▶ 生活质量评估
 - ▶ 输血^{tt}:
 - ◇ RBC 输血 (CMV 安全) 推荐用于症状性贫血，血小板输注推荐用于血小板减少性出血。然而，除非血小板计数 $< 10,000/\text{mL}$ ，否则它们通常不会常规用于无出血的血小板减少症患者。建议移植候选者使用辐照产品。
 - ▶ 对于细菌感染，建议使用抗生素，可以考虑在患者开始接受治疗时根据本地医院指南进行预防
- 氨基己酸或其他抗纤维蛋白溶解剂可考虑用于血小板输注无效或极重度血小板减少症的出血。
- 铁螯合：
 - ▶ 如果接受了 > 20 至 30 次 RBC 输血，考虑每天皮下注射去铁胺或口服地拉罗司进行螯合，以减少铁过剩，特别是对于较低危 MDS 患者或潜在移植候选者 (LOW/INT-1)。对于血清铁蛋白水平 $> 2500 \text{ ng/mL}$ 的患者，目标是将铁蛋白水平降低至 $< 1000 \text{ ng/mL}$ 。^{uu} ([请参见讨论](#))。肌酐清除率低 ($< 40 \text{ mL/min}$) 的患者不应接受地拉罗司或去铁胺治疗。

^{SS} [请参见支持治疗 NCCN Guidelines](#)。

^{tt} 在没有活动性冠心病、心力衰竭或中风症状的情况下，避免因任意血红蛋白阈值而输血。在需要输血的情况下，应输注缓解贫血症状或使患者恢复到安全血红蛋白水平所需的最小单位。Hicks L, et al. Blood 2013;122:3879-3883.

^{uu} 使用口服螯合剂的 MDS 临床试验目前正在进行中。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

支持治疗^{SS}

- 细胞因子：
 - ▶ EPO: [请参见贫血通路 \(MDS-4\)](#)
 - ◇ EPO 指以下药物:阿法依泊汀和依泊汀 α -epbx。
 - ▶ G-CSF:
 - ◇ G-CSF 指以下药物:非格司亭^W 和 tbo-非格司亭。不推荐用于常规感染预防。
 - ◇ 考虑用于伴有反复或耐药感染的中性粒细胞减少症患者。
 - ◇ 有指征时联合 EPO 治疗贫血。[请参见贫血通路 \(MDS-4\)](#)。
 - ◇ 应监测血小板计数。
- 有临床意义的血小板减少症
 - ▶ 对于患有重度或危及生命的血小板减少症的较低危 MDS 患者,考虑使用血小板生成素受体激动剂进行治疗。^{WW}
- 移植后
 - ▶ 在接受免疫抑制治疗期间,患者应至少接受抗生素预防。
 - ▶ 美国移植与细胞治疗学会 (ASTCT, 前身为 ASBMT) 制定的指南中提供了详细建议。[请参见造血干细胞移植 \(HCT\) NCCN Guidelines。](#)

^{SS} [请参见支持治疗 NCCN Guidelines。](#)

^W FDA 批准的生物仿制药是非格司亭的合适替代品。

^{WW} Giagounidis A, et al. Cancer 2014;120:1838-1846. Platzbecker U, et al. Lancet Haematol 2015;2:e417-e426. Oliva EN, et al. Lancet Haematol 2017;4:e127-e136.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

骨髓增生异常肿瘤的分类 (MDS)^{a,†,‡}

WHO 2022 [†]	WHO 2016 ^{‡,1}	原始细胞
MDS, 遗传学定义		
• MDS-5q (原始细胞减少) ^b	MDS-del(5q)	<5% BM, <2% PB
• MDS-SF3B1 (原始细胞减少) ^c	MDS-RS	<5% BM
• MDS-biTP53 ^d	-	<20% BM, PB
MDS, 形态学定义		
• MDS 伴原始细胞减少 (MDS-LB)	MDS-SLD、MDS-MLD	<5% BM, 2%–4% PB
• 低增生性 MDS (MDS-h) ^e	-	<5% BM
• MDS 伴原始细胞增多 (MDS-IB)		
▶ MDS-IB1	MDS-EB1	BM 5%–9% 或 PB 2%–4%
▶ MDS-IB2 ^f	MDS-EB2	BM 10%–19% 或 PB, 奥尔棒 5%–19%
▶ MDS 伴纤维化 (MDS-f)	-	5%–19% BM, 2%–19% PB
• AML	AML	WHO: ≥20% BM ^{g,2} ICC: ≥20% BM 原始细胞或 ≥10% 具有明确分子异常 ^{g,3}

缩略语: BM 骨髓, PB 外周血

[†] 经许可改编自: Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumors: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.

[‡] 经许可改编自: Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.

^a 由血细胞减少和发育异常定义 (所有谱系 ≥10%)。一般来说, 应该有临床证据表明血细胞计数异常是慢性的 (通常为 2-4 个月或更长时间), 并且不能用药物、毒素或伴随疾病来解释。

^b 孤立 del(5q) 或除 7 号染色体异常外还伴有 1 个额外异常。

^c 突变的 SF3B1 变异等位基因频率 (VAF) ≥10%。≥15% 环形铁粒幼细胞 (RS) 可替代 SF3B1 突变 (MDS 伴原始细胞减少和环形铁粒幼细胞)。正常核型或除 del(5q)、单体 7、inv(3) 或异常 3q26、复合体 (≥3) 或体细胞突变 TP53、RUNX1 或 EZH2 基因以外的任何细胞遗传学异常。

^d 双等位基因 (或多重打击) TP53 突变: ≥2 个 TP53 突变或 1 个突变伴 TP53 拷贝数丢失或 17p TP53 位点 cnLOH, 通常具有复杂核型, 或 VAF >23% (Bernard E, et al. *Nat Med* 2020;26:1549-1556)。

^e ≤25% 骨髓细胞结构, 年龄调整。

^f 从治疗考虑和临床试验设计的角度来看, MDS-IB2 可视为等同于 AML。国际共识分类 (ICC) 将这些患者称为 MDS/AML (Arber D, et al. *Blood* 2022. Epub ahead of print)。

^g WHO: ≥20% 原始细胞: AML 由基因或形态学分化定义; AML, 骨髓增生异常相关 (AML-MR) Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022;36:1703-1719 (请参见急性髓性白血病 NCCN Guidelines)。ICC: ≥20% BM 原始细胞或 ≥10% 原始细胞伴有白血病定义的细胞遗传学异常或突变的 AML; 伴有骨髓增生异常相关细胞遗传学或基因突变的 AML。Arber D, et al. *Blood* 2022. Epub ahead of print. (请参见急性髓性白血病 NCCN Guidelines)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

MDS-A (4/4)
页面上的参考文献

MDS-A
1/4



骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 (MDS/MPN) 重叠肿瘤的临床原则

- 各种疾病分类学的 MDS/MPN 亚型的临床、形态学和突变诊断特征及治疗方法请参见 [MDS-A 表 \(3/4\)](#)。
- 已经开发了 CMML 患者的预后分类系统,其特征与 MDS 相似。增殖型 CMML (白细胞 [WBC] 计数 >12,000/mm³) 的预后较病态造血亚型差。
- 突变检测结果列于 [MDS-A 的表 \(3/4\)](#) 中,在 CMML 中具有主要一致性,表明 **ASXL1** 是一种不良预后特征。
- CMML 的治疗方法通常是治疗其他 MDS/MPN 的模式,对中危和较高危患者采用 HMA 治疗,对那些被认为符合移植条件的患者,使用这些药物作为异基因 HCT 的桥接治疗。
- 根据其潜在分子特征,不同临床类型的疾病进展轨迹可能不同。因此,需要预期的临床监测来评估患者临床状态的潜在变化,需要改变对疾病的管理。
- 移植资格原则包括患者具有健康体能状态、其年龄、和有适合供者。
- 一个国际研究者联盟制定了 CMML 的疗效标准。
- CMML 患者可能患有系统性肥大细胞增多症伴相关血液肿瘤 (SM-AHN),肿瘤单核细胞和肥大细胞中存在 **KIT D816V** 突变。这些患者可能存在明显肝脾肿大、肥大细胞活化症状或血清类胰蛋白酶水平升高的皮肤损伤。肥大细胞增多症可能对米哚妥林治疗敏感。每种疾病应根据其严重程度独立治疗,并注意药物间的相互作用。
 - ▶ NGS 对 **KIT D816V** 突变的敏感性较低,而等位基因特异性 PCR 更为敏感,推荐用于高度临床疑似肥大细胞病的患者。Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015;29:1223-1232. [请参见系统性肥大细胞增生症 NCCN Guidelines。](#)
 - ▶ 系统性肥大细胞增生症应考虑 cKIT 定向治疗 (Bose P, Verstovsek S. Avapritinib for systemic mastocytosis. *Expert Rev Hematol* 2021;14:687-696)。
- 大约 10%–20% 的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (BPDCN) 皮肤病变患者与其他髓系肿瘤相关或进展为其他髓系肿瘤,包括 CMML、MDS 或 AML (Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, et al. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017:173-177)。因此,准确的病理诊断对于患者获得最佳护理非常重要。已证明 Tagraxofusp 是一种对这些患者潜在有效的治疗方法 (Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[MDS-A \(4/4\)](#)
页面上的参考文献

MDS-A
2/4



亚型	血液	骨髓	常见突变基因	治疗
慢性粒单核细胞白血病 1 型 ^h	单核细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, 原始细胞 <5% 单核细胞 $\geq 10\%$	≥ 1 系病态造血, 原始细胞 <10%	<i>TET2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>ASXL</i> , <i>RUNX1</i> , <i>NRAS</i> , <i>CBL</i> ^{4,5}	考虑 HMA ^{i,j,k,l,6-16}
慢性粒单核细胞白血病 2 型 ^h	单核细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, 原始细胞或奥尔棒 5%–19% 单核细胞 $\geq 10\%$	≥ 1 系病态造血, 原始细胞或奥尔棒 10%–19%	<i>TET2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>NRAS</i> , <i>CBL</i> ^{4,5}	HMA ^k ± 鲁索替尼和/或异 基因 HCT ^{i,j,l,m,6-19}
幼年型粒单核细胞白血病 (JMML)	单核细胞 $>1 \times 10^9/L$, 原始细胞 <20% 单核细胞 $\geq 10\%$, 胎儿血红蛋白水平升高	单核细胞 $>1 \times 10^9/L$, 原始细胞 <20% Ph 阴性 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 过敏反应	<i>PTPN11</i> , <i>NF1</i> , <i>N</i> / <i>KRAS</i> , <i>CBL</i> , <i>SETBP</i> , <i>JAK3</i> ^{20,21}	异基因 HCT ^m
MDS/MPN, 非特指型 (NOS) (“重叠综合征”) ⁿ	病态造血 + 骨髓增殖性特征, 无既往 MDS 或 MPN	病态造血 + 骨髓增殖性特征	<i>TET2</i> , <i>NRAS</i> , <i>RUNX</i> , <i>CBL</i> , <i>SETBP1</i> , <i>ASXL1</i> ²²	考虑 HMA ^k 和/或异基因 HCT ^o
MDS/MPN 伴 <i>SF3B1</i> 突变和血小板 增多 ^o	病态造血 + 骨髓增殖性特征, 血小板 ≥ 450 $\times 10^9/L$, 环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$	病态造血 + 骨髓增殖性特征	<i>SF3B1</i> , <i>JAK2</i> ^{23,24} <i>MPL</i> , <i>CALR</i>	考虑 HMA ^k 和/或来 那度胺 ²⁵ 或罗特西普 (category 2B 类) ^{m,26}
MDS/MPN 伴中性粒细胞增多 ^p	WBC $>13 \times 10^9/L$, 中性粒细胞前体细胞 $\geq 10\%$, 原始细胞 <20%, 粒细胞生成异常 嗜酸性粒细胞 $\leq 10\%$	细胞过多, 原始细胞 <20%	<i>SETBP1</i> , <i>ETNK1</i> , ²⁷ <i>BCR::ABL1</i> 阴性	考虑 HMA ^k 和/或鲁索替尼 ^q 和/或异基因 HCT ^{m,28,29}

[†] 经许可改编自: Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumors: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.

^h 骨髓增生异常 CMML (MD-CMML) (WBC $< 13 \times 10^9/L$) 和骨髓增生性 CMML (MP-CMML) (WBC $\geq 13 \times 10^9/L$)。MP-CMML 通常与激活 RAS 通路突变和不良临床结果相关。

ⁱ 携带 *JAK2* 突变的 CMML 患者可能会对鲁索替尼产生缓解。Padron E, et al. *Clin Cancer Res* 2016;22:3746-3754. 与 *ETV6-PDGFRβ* 融合基因相关的 t(5;12) 易位患者可能会对甲磺酸伊马替尼产生缓解。请参见伴嗜酸性粒细胞增多和酪氨酸激酶融合基因的髓系/淋巴系肿瘤 [NCCN Guidelines](#)。

^j CMML 患者可能伴有相关系统性肥大细胞增生症 (SM-AHN) 和对米哚妥林敏感的 *KIT* D816V 突变。

^k 口服地西他滨联合西达尿苷 (DEC-C) 可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。Garcia-Manero G, et al. *Blood* 2020;136:674-683.

^l 阿伐替尼最近获 FDA 批准用于 SM-AHN, 包括 CMML。DeAngelo DJ, et al. *Nat Med* 2021;27:2183-2191. Gotlib J, et al. *Nat Med* 2021;27:2192-2199.

^m 羟基脲可能有助于减少过度白细胞增多或血小板增多 (Itzykson R, et al. *Blood* 2020;136:53-54)。

ⁿ cnLOH 在 MDS/MPN 和 *BCR::ABL1* 阴性 MPN 中普遍存在, 报告频率在 6% 和 41% 之间。CGAT/CMA 是目前唯一可用于鉴定 cnLOH 的可行技术。

^o 伴环形铁粒幼细胞和血小板增多的 MDS/MPN (MDS/MPN RS-T) 可用于具有野生型 *SF3B1* 和环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ 的病例。

^p ICC 为这些患者保留了术语不典型慢性髓系白血病 (aCML) (Arber D, et al. *Blood* 2022. Epub ahead of print)。

^q 携带 *CSF3R* 或 *JAK2* 突变的罕见患者可能由于其 JAK-STAT 通路激活而对鲁索替尼治疗产生缓解。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

MDS-A (4/4)
页面上的参考文献

MDS-A
3/4



参考文献

- 1 Orazi A et al, Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Neoplasms, Chapter 5, in Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. Volume 2. IARC Press, Lyon, 2017, 82-96.
- 2 Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumors: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
- 3 Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Integrating morphological, clinical and genomic data. *Blood* 2022. Epub ahead of print.
- 4 Valent P, Orazi A, Savona MR, et al. Proposed diagnostic criteria for classical CMML, CMML variants and pre-CMML conditions. *Haematologica* 2019;104:1935-1949.
- 5 Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2012;120:3080-3088.
- 6 Adès L, Sekeres MA, Wolfroth A, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* 2013;37:609-613.
- 7 Santini V, Allione B, Zini G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2018;32:413-418.
- 8 Padron E, Komrokji R, List AF. The clinical management of chronic myelomonocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:172-178.
- 9 Onida F, Barosi G, Leone G, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica* 2013;98:1344-1352.
- 10 Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostic strategies. *Blood Cancer J* 2015;5:e333.
- 11 Hunter AM, Zhang L, Padron E. Current management and recent advances in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19:67.
- 12 Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al; MDS/MPN International Working Group. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 2015;125:1857-1865.
- 13 Sperr WR, Horny HP, Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:140-142.
- 14 Sotlar K, Fridrich C, Mall A, et al. Detection of c-kit point mutation Asp-816 --> Val in microdissected pooled single mast cells and leukemic cells in a patient with systemic mastocytosis and concomitant chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2002;26:979-984.
- 15 Patnaik MM, Vallapureddy R, Lasho TL, et al. A comparison of clinical and molecular characteristics of patients with systemic mastocytosis with chronic myelomonocytic leukemia to CMML alone. *Leukemia* 2018;32:1850-1856.
- 16 Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.
- 17 Eissa H, Gooley TA, Sorrow ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:908-915.
- 18 de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:1753-1762.
- 19 Padron E, Dezern A, Andrade-Campos M, et al. A multi-institution phase I trial of ruxolitinib in patients with CMML. *Clin Can Res* 2016;22:3746-3754.
- 20 Calvo KR, Price S, Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood* 2015;125:2753-2758.
- 21 Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-941.
- 22 Zoi K, Cross NC. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN-unclassifiable. *Int J Hematol* 2015;101:229-242.
- 23 Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood* 2009;114:3538-3545.
- 24 Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126:233-241.
- 25 Huls G, Mulder AB, Rosati S, et al. Efficacy of single-agent lenalidomide in patients with JAK2 (V617F) mutated refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Blood* 2010;116:180-182.
- 26 Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) [Abstract]. *ASH Annual Meeting 2020:Abstract 3111*.
- 27 Mughal TI, Cross NC, Padron E, et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2015;100:1117-1130.
- 28 Dao KT, Tyner JW, Gotlib J. Recent progress in chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:432-441.
- 29 Kanagal-Shamanna R, Hodge JC, Tucker T, et al. Assessing copy number aberrations and copy neutral loss of heterozygosity across the genome as best practice: An evidence based review of clinical utility from the cancer genomics consortium (CGC) working group for myelodysplastic syndrome, myelodysplastic/myeloproliferative and myeloproliferative neoplasms. *Cancer Genet* 2018;228-229:197-217.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

国际预后评分系统 (IPSS)^{a,1}

生存期和 AML 进化	分值				
预后变量	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓原始细胞 (%) ^b	<5	5-10	—	11-20	21-30
核型 ^c	良好	中危	差	—	—
血细胞减少 ^d	0/1	2/3	—	—	—

IPSS 风险类别 (% IPSS pop.)	总分	未治疗中位生存期 (y)	未治疗情况下 25% 进展为 AML (y)
低危 (<33)	0	5.7	9.4
中危-1 型 (38)	0.5-1.0	3.5	3.3
中危-2 型 (22)	1.5-2.0	1.1	1.1
高危 (7)	≥2.5	0.4	0.2

对于 IPSS: 低危/中危-1 型, 请参见 [MDS-3](#) 至 [MDS-5](#)

对于 IPSS: 中危-2 型/高危, 请参见 [MDS-6](#)

^a IPSS 适用于初步预后和规划目的。WPSS 可以在 MDS 病程中的多个时间点动态评估预后。

^b 原始细胞占 20%–29% 的患者可能被认为患有 MDS (FAB) 或 AML (WHO)。

^c 细胞遗传学: 良好 = 正常, 单独 -Y, 单独 del(5q), 单独 del(20q); 差 = 复杂 (≥3 个异常) 或 7 号染色体异常; 中等 = 其他异常。[这包括核型 t(8;21)、inv16 和 t(15;17), 它们被认为是 AML 而非 MDS。]

^d 血细胞减少: 中性粒细胞计数 <1,800/mcL, 血小板 <100,000/mcL, Hb <10 g/dL。

^e 细胞遗传学风险: 非常良好 = -Y, del(11q); 良好 = 正常, del(5q), del(12p), del(20q), 双染色体改变包括 del(5q); 中危 = del(7q), +8, +19, i(17q), 任何其他单或双独立克隆; 不良 = -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 双染色体改变包括 -7/del(7q), 复杂: 3 个异常; 极度不良 = 复杂: >3 个异常。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

修订版国际预后评分系统 (IPSS-R²)

预后变量	分值						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
细胞遗传学 ^e	非常良好	—	良好	—	中危	差	极度不良
骨髓原始细胞 (%)	≤2	—	>2-<5	—	5-10	>10	—
血红蛋白	≥10	—	8-<10	<8	—	—	—
血小板	≥100	50-<100	<50	—	—	—	—
ANC	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—

IPSS 风险类别 (% IPSS-R pop.)	总分	未治疗中位生存期 (y)	未治疗情况下 25% 进展为 AML (y)
极低危 (19)	≤1.5	8.8	未达到
低危 (<38)	>1.5-≤3.0	5.3	10.8
中危- ³ 型 (20)	>3.0-≤4.5	3	3.2
高危 (13)	>4.5-≤6.0	1.6	1.4
极高危 (10)	>6.0	0.8	0.7

对于 IPSS-R: 极低危/低危/中危, 请参见 [MDS-3](#) 至 [MDS-5](#)

对于 IPSS-R: 中危/高危/极高危, 请参见 [MDS-6](#)

¹ Greenberg PL, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-2088; Erratum. Blood 1998;91:1100.

² Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-2465. 请访问 IPSS-R 计算器工具的网站: <http://www.ipss-r.com> 或 <http://mds-foundation.org/calculator/index.php>. 计算器工具的移动应用程序也可用。

³ Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndromes and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011;96:1433-1440.

续

基于 WHO 分类的预后评分系统 (WPSS)^{3,4}

变量	变量得分			
	0	1	2	3
WHO 分类	RCUD、RARS、MDS 伴孤立性 del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型 ^f	良好	中危	差	—
严重贫血(血红蛋白男性 <9 g/dL 或女性 <8 g/dL)	无	有	—	—

WPSS 风险	单个变量得分总和	确诊后中位生存期 (y)	确诊至 AML 进展中位时间 (y)
极低危	0	11.6	NR
低危	1	9.3	14.7
中危	2	5.7	7.8
高危	3-4	1.8	1.8
极高危	5-6	1.1	1.0

对于 WPSS:极低危、低危、中危, 请参见 [MDS-3](#) 至 [MDS-5](#)对于 WPSS:高危、极高危, 请参见 [MDS-6](#)

^f细胞遗传学:良好 = 正常, 单独 -Y, 单独 del(5q), 单独 del(20q);差 = 复杂(≥3 个异常) 或 7 号染色体异常;中等 = 其他异常。[这包括核型 t(8;21)、inv16 和 t(15;17), 它们被认为是 AML 而非 MDS。]

³ Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndromes and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433-1440.

⁴ Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 2015;29:1502-1513.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

纳入基因突变的国际预后评分系统 (IPSS-M)⁵

IPSS-M	极低危 VL	低危 L	较低危 ML	较高危 Mh	高危 H	极高危 VH
患者百分比 (n = 2701)	14% (381)	33% (889)	11% (302)	11% (281)	14% (379)	17% (469)
风险评分	≤ -1.5	> -1.5 至 -0.5	> -0.5 至 0	> 0 至 0.5	> 0.5 至 1.5	> 1.5
风险比 ^g (95% CI)	0.51 (0.39-0.67)	1.0 参考值	1.5 (1.2-1.8)	2.5 (2.1-3.1)	3.7 (3.1-4.4)	7.1 (6.0-8.3)
中位 LFS, 年 LFS 范围 25-75%, 年	9.7 5.0-17.4	5.9 2.6-12.0	4.5 1.6-6.9	2.3 0.91-4.7	1.5 0.80-2.8	0.76 0.33-1.5
中位 OS, 年 OS 范围 25%-75%, 年	10.6 5.1-7.4	6.0 3.0-12.8	4.6 2.0-7.4	2.8 1.2-5.5	1.7 1.0-3.4	1.0 (0.5-1.8)
1 年 AML-t, %	0.0	1.7	4.9	9.5	14.3	28.2
2 年	1.2	3.4	8.8	14.0	21.2	38.6
4 年	2.8	5.1	11.4	18.9	29.2	42.8
1 年死亡率 w/o AML, %	2.2	8.5	12.0	18.0	19.3	30.6
2 年	7.0	16.2	19.8	31.1	39.8	45.6
4 年	15.9	29.5	33.6	51.1	54.2	51.3

缩略语: LFS, 无白血病生存率; OS, 总生存期; AML-t, AML 转化

^g AML-t 或死亡风险的风险比。

⁵ 经许可改编自: Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid 2022;1:Evidoa2200008. IPSS-M Web calculator: <https://mds-risk-model.com>.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

IPSS-M 预后风险模式的基因突变⁵

主效基因 (n=16) ^h	残余基因 (Nres) (n=15)
<i>TP53^{multi}</i>	<i>BCOR</i>
<i>MLL^{PTD}</i>	<i>BCORL1</i>
<i>FLT3</i>	<i>CEBPA</i>
<i>SF3B1^{5q}</i>	<i>ETNK1</i>
<i>NPM1</i>	<i>GATA2</i>
<i>RUNX1</i>	<i>GNB1</i>
<i>NRAS</i>	<i>IDH1</i>
<i>ETV6</i>	<i>NF1</i>
<i>IDH2</i>	<i>PHF6</i>
<i>CBL</i>	<i>PPM1D</i>
<i>EZH2</i>	<i>PRPF8</i>
<i>U2AF1</i>	<i>PTPN11</i>
<i>SRSF2</i>	<i>SETBP1</i>
<i>DNMT3A</i>	<i>STAG2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>WT1</i>
<i>KRAS</i>	
<i>SF3B1^α</i>	

SF3B1^{5q}、*SF3B1* 突变携带孤立 *del(5q)* 或携带除 *-7/del(7q)* 外的另一种畸变。

在 *BCOR*、*BCORL1*、*RUNX1*、*NRAS*、*STAG2*、*SRSF2* 或 *del(5q)* 中无共突变的 *SF3B1^α*、*SF3B1* 突变。

^h 按统计加权顺序排列。

⁵ 经许可改编自：Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid 2022;1:Evidoa2200008. IPSS-M Web calculator: <https://mds-risk-model.com>

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

惰性髓系造血疾病谱^{i-m,5-13}

特征	ICUS	IDUS	CHIP	CCUS	MDS
体细胞突变	-	-	+/-	+/-	+/-
克隆核型异常	-	-	+/-	+/-	+/-
骨髓病态造血	-	+	-	-	+
血细胞减少	+	-	-	+	+

ICUS:意义不明的特发性血细胞减少

IDUS:意义不明的特发性病态造血

CHIP:不确定潜能的克隆性造血

CCUS:意义不明的克隆性血细胞减少

MDS:骨髓增生异常综合征

ⁱ应在评估后对这些患者的血细胞计数进行定期监测,如 MDS-1 所述(一般至少每 3-6 个月一次)。

^j对于 MDS 患者,请参见 MDS-3、MDS-4、MDS-C 和 MDS-D。

^k具有以下一个或多个 (+) 特征:具有克隆核型异常(存在于 ≥2 个中期)和/或体细胞突变(存在于 >2% 的 VAF)。突变评估应包括测序或包含至少 21 个最常见突变的 MDS 相关基因的 panel,如 MDS-C 中所述。更罕见突变基因的体细胞突变也可以为 CHIP 或 CCUS 提供证据。

^l具有 VAF >10% 且体细胞突变 ≥2、剪接体基因突变或 *RUNX1* 或 *JAK2* 突变的致病突变患者对髓系肿瘤(MDS、MPN 或 AML)具有阳性预测值。*DNMT3A*、*TET2* 和 *ASXL1* 的孤立突变预测价值较低。

^m*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*、*RUNX1*、*JAK2*、*PPM1D*、*TP53* 和剪接因子基因是与 CHIP 相关的最常见突变基因。

⁵Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022;1:Evidoa2200008.

⁶Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of MDS: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-736.

⁷Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res* 2007;31:1461-1468.

⁸Valent P, Jäger E, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Idiopathic bone marrow dysplasia of unknown significance (IDUS): definition, pathogenesis, follow up, and prognosis. *Am J Cancer Res* 2011;1:531-541.

⁹McKerrell T, Park N, Moreno T, et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep* 2015;10:1239-1245.

¹⁰Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from MDS. *Blood* 2015;126:9-16.

¹¹Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression. *Blood* 2015;126:2362-2365.

¹²Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015;126:2355-2361.

¹³Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutations in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371-3378.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

MDS 中经常发生体细胞突变的基因^{a,e}

该表列出了可能是体细胞 (获得性, 而非先天性) 和疾病相关的基因突变, 因此是 MDS 的推定证据。这些基因中的其他突变 (未在下表中列出) 也可能在 MDS 中发生。此外, 其中一些突变可能发生在衰老背景下, 并且不能单独确定 MDS 的诊断, 这些基因中突变的缺失也不排除正确临床背景下对 MDS 的诊断。

突变型基因 ^b	选择 MDS 相关基因中典型体细胞突变类型和位置的示例 ^c	总发病率	临床意义
<i>TET2</i>	无义或移码或剪接位点 错义: 密码子 1134-1444 或 1842-1921 中的任何一个	20%-25%	与正常核型有关。CMML 中更常见 (40%-60%)。常见于不确定潜能的克隆性造血 (CHIP) 和 CCUS。
<i>DNMT3A</i>	无义或移码或剪接位点 密码子 G543、R635、A741、R736、H739、S770、M880、R882、W893、P904、A910 中的错义	12%-18%	AML 中更常见, 尤其是 R882 突变。常见于 CHIP 和 CCUS。
<i>ASXL1</i>	无义或移码	15%-25%	与 MDS 和 CMML 的不良预后独立相关。CMML 中更常见 (40%-50%)。常见于 CHIP 和 CCUS。
<i>EZH2</i>	无义或移码	5%-10%	与 MDS 和 MDS/MPN 的不良预后独立相关。CMML 中更常见 (12%)。
<i>SF3B1</i>	错义: E622、Y623、R625、N626、H662、T663、K666、K700E、I704、G740、G742、D781	20%-30%	与环形铁粒幼细胞密切相关, 更常见于 MDS-RS (80%)。与更有利的预后独立相关。
<i>SRSF2</i>	错义或框内缺失: 涉及密码子 P95	10%-15%	CMML 中更常见 (40%), 且与预后不良相关。
<i>U2AF1</i>	错义: S34、Q157	8%-12%	与预后不良相关。
<i>ZRSR2</i>	无义或移码	5%-10%	与预后不良相关。
<i>RUNX1^d</i>	无义或移码	10%-15%	与 MDS 的不良预后独立相关。
<i>TP53^d</i>	无义或移码或剪接位点 错义: 除 P47S 和 P72R 以外的任何密码子	8%-12%	与不良预后独立相关。更常见于复杂核型 (50%) 和 del(5q)(15%-20%)。可预测来那度胺耐药或复发。
<i>STAG2</i>	无义或移码或剪接位点	5%-10%	与预后不良相关。
<i>NRAS^d</i>	错义: G12、G13、Q61	5%-10%	与预后不良有关, 特别是在预测为较低风险的 MDS 患者中。在 CMML 和 JMML 中更常见 (~15%)。
<i>CBL^d</i>	错义: 密码子 366-420 中的任何一个	<5%	在 CMML (10%-20%) 和 JMML (15%) 中更常见。
<i>NFI^d</i>	无义或移码或剪接位点	<5%	在 CMML (5%-10%) 和 JMML (30%) 中更常见, 它通常是种系。

^a 如果在肿瘤物质中发现此表中列出的特定突变, 则很可能是体细胞突变。它们在非造血组织中的缺失需要证明它们是获得性的。人群中常见的已知基因多态性应从 DNA 测序结果中排除, 因为它们可能是种系变异, 而不是克隆造血的证据。

^b 几种 MDS 相关基因 (例如 *TET2*、*DNMT3A*、*TP53*) 的体细胞突变可以发生在非疾病状态, 没有基因突变可诊断 MDS。除 MDS 外, 其他肿瘤也可发生多种基因突变, 包括淋巴系统恶性肿瘤, 例如慢性淋巴细胞白血病和急性淋巴细胞白血病 (ALL)。当不符合 MDS 诊断标准时, 突变不应作为 MDS 的推定证据。

^c 突变类型定义: 无义—一种将氨基酸密码子改变为过早终止密码子的突变。移码—改变氨基酸阅读框的 DNA 碱基对的插入或缺失。错义—将一个氨基酸密码子变为另一个密码子的突变 (例如, K700E 表示密码子 700 处的赖氨酸 [K] 突变为谷氨酸 [E])。如果没有为表中的密码子指定新的氨基酸, 则它可能会突变为几种可能的氨基酸之一 (例如, R882 表示第 882 位的精氨酸 [R] 可以有多种突变方式)。剪接位点—改变紧邻外显子之前或之后的第一或第二碱基的突变。

^d 这些基因中可能发生组成型 (种系) 突变并导致造血表型。在检测血液或骨髓中与 MDS 相关的体细胞突变时发现的突变可以识别组成型 (种系) 突变。区分体细胞突变和组成型突变通常需要对 MDS 中非造血组织的 DNA 进行测序。

^e 典型的基因测序或核型会遗漏一些微缺失, 这些微缺失会影响某些可能预示克隆性造血的相同基因。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

MDS 中经常发生体细胞突变的基因^{a,e}

此表列出了与 MDS 相关的体细胞 (获得性, 非先天性) 的可能基因突变。这些基因中的其他突变 (未在下表中列出) 也可能在 MDS 中发生。此外, 其中一些突变可能发生在衰老背景下, 并且不能单独确定 MDS 的诊断, 这些基因中突变的缺失也不排除正确临床背景下对 MDS 的诊断。

突变型基因 ^b	选择 MDS 相关基因中典型体细胞突变类型和位置的示例 ^c	总发病率	临床意义
<i>JAK2</i>	错义: V617F	<5%	更常见于 MDS/MPN-RS-T (50%); 可与 <i>SF3B1</i> 一起出现。
<i>CALR</i>	移码: 在密码子 352 之后	<5%	在 MDS/MPN-RS&T 中观察到, 它可能与 <i>SF3B1</i> 突变一起出现。
<i>MPL</i>	错义: W515L/K	<5%	在 MDS/MPN-RS&T 中观察到, 它可能与 <i>SF3B1</i> 突变一起出现。
<i>ETV6^d</i>	无义或移码	<5%	与不良预后独立相关。
<i>GATA2^d</i>	无义或移码或剪接位点 错义: 在密码子 349-398 中		与预后不良相关。
<i>DDX41^d</i>	无义或移码或剪接位点 错义: 在密码子 R525H 中		这种基因可能发生组成型 (种系) 突变。
<i>IDH1</i>	错义: R132	<5%	更常见于 AML。
<i>IDH2</i>	错义: R140Q、R172	<5%	更常见于 AML。与预后不良相关。
<i>SETBP1</i>	错义: E858、T864、I865、D868、S869、G870	<5%	与疾病进展相关。更常见于 aCML (24%); CMML (5%-10%) 和 JMML (7%)。
<i>PHF6</i>	无义或移码或剪接位点	<5%	更常见于原始细胞增多病例中, 但与生存率无关。
<i>BCOR</i>	无义或移码或剪接位点	<5%	与预后不良相关。CMML 中更常见 (5%-10%)。
<i>FLT3</i>	内部串联重复或错义: 在密码子 D835 中		与预后不良相关。
<i>WT1</i>	无义或移码或剪接位点		与预后不良相关。
<i>NPM1</i>	移码: W288fs*12		与预后不良相关。
<i>STAT3</i>	错义: 密码子 584-674 中的任何一个	<5%	发生于 MDS 相关 LGL; 与免疫性骨髓衰竭有关。
<i>PPM1D</i>	无义或移码	~5%	与治疗相关 MDS 有关, 但与独立于 <i>TP53</i> 的不良预后无关。常见于 CHIP 和 CCUS。
<i>UBA1</i>	错义: 外显子 3 M41T、M41V、M41L	~5%	VEXAS 综合征 (液泡、E1 酶、X 连锁、自身炎症、体细胞) 与全身性自身炎症和血液病相关, 主要是 MDS。

^a 如果在肿瘤物质中发现此表中列出的特定突变, 则很可能是体细胞突变。它们非造血组织中的缺失需要证明它们是获得性的。人群中常见的已知基因多态性应从 DNA 测序结果中排除, 因为它们可能是种系变异, 而不是克隆造血的证据。

^b 几种 MDS 相关基因 (例如 *TET2*、*DNMT3A*、*TP53*) 的体细胞突变可以发生在非疾病状态, 没有基因突变可诊断 MDS。除 MDS 外, 其他肿瘤也可发生多种基因突变, 包括淋巴系统恶性肿瘤, 例如慢性淋巴细胞白血病和 ALL。当不符合 MDS 诊断标准时, 突变不应作为 MDS 的推定证据。

^c 突变类型定义: 无义—一种将氨基酸密码子改变为过早终止密码子的突变。移码—改变氨基酸阅读框的 DNA 碱基对的插入或缺失。错义—将一个氨基酸密码子变为另一个密码子的突变 (例如, K700E 表示密码子 700 处的赖氨酸 [K] 突变为谷氨酸 [E])。如果没有为表中的密码子指定新的氨基酸, 则它可能会突变为几种可能的氨基酸之一 (例如, R882 表示第 882 位的精氨酸 [R] 可以有多种突变方式)。剪接位点—改变紧邻外显子之前或之后的第一或第二碱基的突变。

^d 这些基因中可能发生组成型 (种系) 突变并导致造血表型。在检测血液或骨髓中与 MDS 相关的体细胞突变时发现的突变可以识别组成型 (种系) 突变。区分体细胞突变和组成型突变通常需要对 MDS 中非造血组织的 DNA 进行测序。

^e 典型的基因测序或核型会遗漏一些微缺失, 这些微缺失会影响某些可能预示克隆性造血的相同基因。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

MDS 中经常发生体细胞突变的基因 参考文献

该表中的数据来自下列参考文献,并在以下综述中进行了讨论:

- Bejar R. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;504-510.
 - Tothova Z, Steensma DP, Ebert BL. New strategies in myelodysplastic syndromes: application of molecular diagnostics to clinical practice. *Clin Cancer Res* 2013;19:1637-1643.
 - Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-4034.
 - Kohlmann A, Bacher U, Schnittger S, Haferlach T. Perspective on how to approach molecular diagnostics in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in the era of next-generation sequencing. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1725-1734.
 - Greenberg PL. The multifaceted nature of myelodysplastic syndromes: clinical, molecular, and biological prognostic features. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:877-884.
- 1 Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: Analysis of combined datasets from the International Working Group for prognosis in MDS- molecular committee. *Blood* 2015;126: abstract 907.
 - 2 Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496-2506.
 - 3 Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627.
 - 4 Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247.
 - 5 Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-4034.
 - 6 Lindsley RC, Ebert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol* 2013;8:21-47.
 - 7 Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-69.
 - 8 Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6239-6246.
 - 9 Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-941.
 - 10 Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-3382.
 - 11 Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-2436.
 - 12 Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014;28:2206-2212.
 - 13 Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153-1158.
 - 14 Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2011;44:53-57.
 - 15 Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578-3584.
 - 16 Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942-946.
 - 17 Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012;119:569-572.
 - 18 Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:1086-1092.
 - 19 Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971-1979.
 - 20 Mallo M, Del Rey M, Ibanez M, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol* 2013;162:74-86.
 - 21 Jadersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009;94:1762-1766.
 - 22 Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2012;120:3080-3088.
 - 23 Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124:2705-2712.
 - 24 Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147-1152.
 - 25 Damm F, Chesnais V, Nagata Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood* 2013;122:3169-3177.
 - 26 Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic patients. *Blood* 2013;122:2453-2459.
 - 27 Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376:536-547.
 - 28 Kanagal-Shamanna R, Hodge J, Tucker T, et al. Assessing copy number aberrations and copy neutral loss of heterozygosity across the genome as best practice: An evidence based review of clinical utility from the cancer genomics consortium (CGC) working group for myelodysplastic syndrome, myelodysplastic/myeloproliferative and myeloproliferative neoplasms. *Cancer Genetic* 2018;228-229:197-217.
 - 29 Linder K, Iragavarapu C, Liu D. *SETBP1* mutations as a biomarker for myelodysplasia/myeloproliferative neoplasm overlap syndrome. *Biomark Res*. 2017;5:33.
 - 30 Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-2638.
 - 31 Georjin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 2022;186:564-574.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

遗传性家族性高风险评估:遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征

- 识别这些易感综合征在临床上与积极的治疗决策、家族筛查和进一步研究相关。
 - ▶ 患者可能需要监测疾病特异性严重造血外并发症和恶性克隆性造血评估。
 - ▶ 在考虑 HCT 的情况下,需要对家族供体进行专门评估,并可能使用改良的预处理方案。
 - ▶ 家族性遗传疾病的识别还允许对受影响家庭成员进行适当的遗传会诊和随访。^{1,2}
- 在患有这些遗传性综合征的 MDS/AML 患者中,观察到治疗相关毒性增加和治疗后发育不全延长。应考虑早期转诊至移植中心和早期 HCT 供体鉴定。
- 由于表型异质性,在没有遗传性疾病或家族史的临床特征情况下,也可能发生髓系恶性肿瘤易感性组成型突变,这反映了遗传综合征之间的重叠特征以及综合征内的可变表达性。此外,在新发致病突变患者中,预期不会有相关遗传性疾病的家族史。
- 携带这些组成型突变的患者可以就诊于儿科和成人护理中心。例如,携带种系易感基因突变的老年患者可能表现出更长的疾病发展潜伏期,可见种系 **DDX41** 突变。³ 年龄小于 50 岁的 MDS 患者和治疗相关髓系恶性肿瘤患者可能更容易在这些癌症易感基因中携带种系变异。^{4,5,6}

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

遗传性家族性高风险评估:遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征

以下是针对遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征量身定制的,有关癌症风险评估和咨询的更广泛和更详细的讨论,请参阅[遗传/家族性乳腺癌/卵巢/胰腺指南\(遗传/家族性 BOP 指南\)](#)中的“一般原则部分”。

- 癌症风险评估和咨询的原则。咨询遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征专家可能对以下所有阶段都有帮助:

1. 订购检测前进行检测前咨询
2. 适合种系基因检测的 DNA 来源
3. 考虑适当的基因检测方法和其他诊断检测
4. 检测结果披露和检测后咨询
5. 拟议方法的局限性
6. 监测

1. 检测前咨询包括以下内容:

- 评估患者在以下方面的需求和顾虑:
 - ▶ 癌症和/或其他遗传性骨髓衰竭风险基因检测的知识,包括检测的风险、获益和局限性,以及检测结果对家庭成员的影响
 - ◇ 要讨论的具体问题
 - 在血液或骨髓中发现的与 MDS 相关的体细胞突变可以识别组成型(种系)突变,为组成型组织检测提供理论依据。
 - 区分体细胞突变和组成型突变可能需要对血基癌症中非造血组织的 DNA 进行测序。
 - ▶ 家族性癌症风险评估的目标
- 详细家族史(包括癌症和诊断时的年龄以及单一个体的多发癌症、血细胞减少、免疫缺陷/失调、先天性畸形、身材矮小、发育迟缓、肺或肝纤维化、以及血统,如有血缘关系,请注明)
- 详细既往病史和系统回顾,包括:
 - ▶ 患者和家庭成员既往基因检测结果的记录
 - ▶ 个人癌症病史(诊断年龄、治疗相关毒性,并注意同一个体的实体和液体恶性肿瘤)
 - ▶ 血细胞减少、免疫缺陷/失调、先天性畸形、身材矮小、发育迟缓、肺或肝纤维化的个人病史
 - ▶ 生殖史
- 全面体检
- 提出鉴别诊断,并就遗传方式、外显率、可变表达性和遗传异质性的可能性对患者进行教育
- 讨论可能的基因检测结果预后,包括阳性(致病性或可能致病性)、阴性、意义不明的变异和镶嵌结果
- 获得患者对检测的书面知情同意
- 讨论检测结果对患者的临床意义
- 讨论检测结果对可能受影响家庭成员的临床意义,以及他们在风险评估、检测和管理方面的可用选项
- 基因检测费用
- 关于基因歧视和基因信息隐私的现行法规

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性家族性高风险评估:遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征

2. 适合种系基因检测的 DNA 来源

- 在临床可能情况下, 建议将培养的皮肤成纤维细胞作为种系检测的 DNA 来源, 以排除体细胞突变, 并避免由于外周血/骨髓体细胞嵌合或体细胞基因逆转事件导致的假阴性。^{7,8,9}
- ▶ 预先利用皮肤成纤维细胞(与来自血液或骨髓中的 DNA 的初始检测相反)可以避免不必要的治疗延误、工作量、成本, 和围绕在仅肿瘤检测中检测到可能的遗传变异(随后证明是获得性的)向患者提供咨询的焦虑。
- ▶ 可以考虑口腔样本, 确认外周血污染的风险。
- ▶ 可以考虑在疾病缓解期间使用外周血, 但存在局限性, 即携带种系突变的个体可能获得显性回复突变体克隆。在这种情况下, 血液/骨髓来源 DNA 的基因检测可能会遗漏种系突变(例如, **SAMD9**¹⁰ 或 **SAMD9L** 中的种系突变)。^{8,10,11}
- ▶ [参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠有关体质错配修复缺陷的信息。](#)
- ▶ [参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠有关李-佛美尼症候群的信息。](#)

3. 考虑适当的基因检测方法和诊断检测

- 多基因检测(亦称基于 NGS 的 panel 检测)
- 准确解释种系(或体细胞)突变检测对有效的医疗保健至关重要
- 由于现有商业检测在特定基因分析的、变异分类和其他因素方面存在差异, 因此在选择特定实验室和检测 panel 时, 考虑检测适应症和实验室的专业知识非常重要。
- ▶ 对基因检测的解释仍然是主观和复杂的。不同实验室的解释可能不同。随着该领域出现更多数据, 突变可能需要重新归类(即, 最初被认为是致病性的突变可能需要重新考虑并重新归类为非致病性突变, 反之亦然)。
- 在检测血液或骨髓中与 MDS 相关的体细胞突变时发现的突变可以识别组成型(种系)突变, 但体细胞 panel 通常并不全面, 体细胞 panel 阴性并不能排除组成型突变。^{12,13}
- 为识别恶性细胞中出现的体细胞突变而进行的基因检测通常并非旨在检测种系(即遗传)突变, 因此可能不足以评估潜在遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征。具体来说, 体细胞突变 panel 可能无法针对相关基因组位点和/或检测与遗传性疾病有关的相关拷贝数异常。¹²
- NGS 和染色体基因组阵列检测在检测与这些疾病相关的基因中的突变和拷贝数异常以及拷贝中性杂合性缺失方面是互补的。
- 其他实验室检查有助于诊断这些疾病。
 - ▶ 通过染色体断裂分析评估范可尼贫血 (FA)。
 - ▶ Shwachman-Diamond 综合征患者的血清胰腺异淀粉酶(儿童和成人患者)和血清胰蛋白酶原(儿童患者)通常较低。
 - ▶ 短端粒综合征, 例如表现为端粒长度缩短的先天性角化不良, 可以通过使用白细胞亚群的 FISH 检测来测量, 尽管在老年患者中, 端粒长度结果可能不敏感或不特异, 可能需要互补的遗传评估来帮助解释。^{14,15}
 - ▶ 在 Diamond-Blackfan 贫血中, 红细胞腺苷脱氨酶通常升高。¹⁶

[参考文献见
MDS 6/6](#)

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性家族性高风险评估:遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征

4.检测结果披露后的检测后咨询

- 讨论结果和相关的医疗风险。
- 在患者主述背景下解释结果。
- 讨论推荐的医疗管理。
- 讨论并帮助促进对高危家庭成员的教育和检测。
- 讨论可用资源,例如高危诊所、特定疾病支持小组和研究。
- 对于育龄患者,建议有关产前诊断和辅助生殖的选择,包括移植前基因检测。
- 考虑常染色体隐性遗传疾病对携带者状态的影响。

5.拟议方法的局限性

- 目前的标准集中在已知的 MDS 或 AML 遗传易感性综合征方面。提议的诊断年龄阈值为 50 岁是任意的,可能会遗漏一些具有潜在遗传风险的患者。一个明显的例子是 **DDX41**。据报告,约 2% 至 6% 未经选择的成年髓系恶性肿瘤患者存在种系 DDX41 变异,^{17,18,19}这使得 DDX41 成为成人髓系恶性肿瘤最常见的易感基因之一。

- 这些患者通常在 50 岁后诊断出患有 AML/MDS。此外,可能并非所有遗传易感性综合症都已定义,因此当前的检测标准可能会随时间推移而改变。任何对遗传易感性的临床怀疑都需要转介到具有该领域专业知识的机构。

- 在没有基因确认的遗传性血液系统恶性肿瘤易感综合征的情况下,考虑到个人和/或家族病史,可能需要考虑非亲缘供体进行异基因 HCT,而不是亲缘供体。

6.监测

- 符合具有种系易感性的髓系肿瘤临床诊断标准的个体应接受监测,即使致病性遗传变异尚未确定。
- 具有与种系易感性相关的有害或可能有害的遗传变异个体都应接受监测,无论临床表现如何。

[参考文献见
MDS 6/6](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性家族性高风险评估:遗传性髓系恶性肿瘤易感综合征

疑似遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征 (HHMPS) 的评估

谁需要检测?

- 疑似 HHMPS 患者的异基因相关供体 HCT 候选者
- 所有 <50 岁诊断为 AML 或 MDS 的患者^b
- 任何年龄的临床疑似遗传易感性综合征^a
- “细胞减少性 MDS”^{c,20}
- 新确诊的再生障碍性贫血
- MDS 或 AML 的个人病史 (包括治疗相关史) 和 ≥ 一种其他癌症²¹

初始检测

外周血检测

- 流式细胞术检测 PNH
- 流式 FISH 检测端粒长度
- 染色体断裂研究^d
- 考虑基于临床怀疑的证候特异性检测^e

用于成纤维细胞培养的皮肤活检^f (用于种系基因检测的 DNA)

- 请提前考虑, 以避免不必要的延误
- 在选择设置中

其他骨髓检查

- CGAT/CMA

“体细胞”突变 panel 发现的潜在致病性种系变异

后续步骤

- PNH 克隆^{22,23} 或 6p^{23,24,25} 杂合性缺失的存在与获得性疾病有关。这些检查结果并不能严格地排除种系疾病。
- 如果端粒长度异常短且临床怀疑短端粒综合征, 考虑基于 panel 的种系 DNA 多基因测序 (例如, 成纤维细胞 DNA 或缓解样本)^g (注: 成人短端粒综合征患者的端粒长度可能并不明显短)
- 如果染色体断裂研究呈阳性, 考虑基于基因组的多基因测序或种系 DNA 的全外显子组或基因组测序^g
- 如果初始检测为阴性, 考虑基于基因组的种系 DNA 测序或种系 DNA 的全外显子组或基因组测序^g
- 如果体细胞 NGS panel 提示种系突变, 请发送种系 DNA 的确证性测序或全外显子组或基因组测序。外周血端粒长度和染色体断裂研究也可能相关^g

^a 提示性特征:

- 与 HHMPS 有关的先天性异常和/或其他临床表现的个人史, 包括所谓的先天性免疫缺陷 (例如, 早发和/或多发性癌症、化疗或放疗的过度毒性、骨髓细胞减少、干细胞动员能力差、原因不明的血细胞减少或大红细胞症、肺和/或肝纤维化、免疫缺陷/失调 ± 体液和/或细胞免疫缺陷的实验室检查结果)。
- 与以下一项或多项相关: 急性白血病或 MDS 或与 HHMPS 相关的其他临床表现 (见上文项目符号)。
- 具有基因定义的 HHMPS 的家庭成员。

^b 遗传易感性风险的准确年龄界限尚不清楚。注意 DDX41 可能出现在这个年龄以上。某些综合征在 7 号染色体异常的儿童和年轻人中尤为常见。请参见[遗传性/家族性高风险评估](#)。

^c “细胞减少性 MDS” 目前还不是一个世卫组织认可的独特类型, 并提出了一个诊断挑战。Bennett JM, et al. Haematologica 2009;94:264-268.

^d 如果检测结果返回阴性且临床疑似 FA 持续存在, 复检培养的的皮肤成纤维细胞, 以排除体细胞回复突变。

^e 血清胰腺异淀粉酶 (儿童和成人患者) 和血清异淀粉酶 (儿童患者) 用于 Shwachman-Diamond 综合征, 红细胞腺苷脱氨酶用于 Diamond-Blackfan 贫血。

^f 皮肤成纤维细胞培养和 DNA 分离可在特定中心和商业上获得。

^g 检测前需要进行遗传会诊, 咨询 HHMPS 专家可能会有帮助。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献见下页

MDS-D
5/6

遗传性家族性高风险评估:遗传性髓系恶性肿瘤易感综合征
参考文献

- 1 DiNardo CD, Bannan SA, Routbort M, et al. Evaluation of patients and families with concern for predispositions to hematologic malignancies within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:417-428.e2.
- 2 Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130:424-432.
- 3 Sebert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134:1441-1444.
- 4 Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer* 2016;122:304-311.
- 5 Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54:81-86.
- 6 Feurstein S, Churpek JE, Walsh T, et al. Germline variants drive myelodysplastic syndrome in young adults. *Leukemia* 2021;35:2439-2444.
- 7 Tan S, Kermasson L, Hilcenko C, et al. Somatic genetic rescue of a germline ribosome assembly defect. *Nat Commun* 2021;12:5044.
- 8 Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med* 2021;27:1806-1817.
- 9 Schratz KE, Gaysinskaya V, Cosner ZL, et al. Somatic reversion impacts myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia evolution in the short telomere disorders. *J Clin Invest* 2021;131:e147598.
- 10 (4 of 5) Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, et al. Germline *SAMD9* and *SAMD9L* mutations are associated with extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes. *JCI Insight* 2018;3:e121086.
- 11 Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al. Gain-of-function *SAMD9L* mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood* 2017;129:2266-2279.
- 12 Trottier AM, Cavalcante de Andrade Silva M, Li Z, Godley LA. Somatic mutation panels: Time to clear their names. *Cancer Genet* 2019;235-236:84-92.
- 13 Kraft IL, Godley LA. Identifying potential germline variants from sequencing hematopoietic malignancies. *Blood* 2020;136:2498-2506.
- 14 Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E2358-E2365.
- 15 Schratz KE, Haley L, Danoff SK, et al. Cancer spectrum and outcomes in the Mendelian short telomere syndromes. *Blood* 2020;135:1946-1956.
- 16 Fargo JH, Kratz CP, Giri N, et al. Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 2013;160:547-554.
- 17 Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134:1441-1444.
- 18 Qu S, Li B, Qin T, et al. Molecular and clinical features of myeloid neoplasms with somatic DDX41 mutations. *Br J Haematol* 2021;192:1006-1010.
- 19 Choi EJ, Cho YU, Hur EH, et al. Unique ethnic features of *DDX41* mutations in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2022;107:510-518.
- 20 Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica* 2009;94:264-268.
- 21 Singhal D, Hahn CN, Feurstein S, et al. Targeted gene panels identify a high frequency of pathogenic germline variants in patients diagnosed with a hematological malignancy and at least one other independent cancer. *Leukemia* 2021;35:3245-3256.
- 22 DeZern AE, Sekeres MA. The challenging world of cytopenias: distinguishing myelodysplastic syndromes from other disorders of marrow failure. *Eur J Hematol* 2014;92:467-470.
- 23 Shah YB, Priore SF, Li Y, et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv* 2021;5:3216-3226.
- 24 Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 2011;118:6601-6609.
- 25 Babushok DV, Xie HM, Roth JJ, et al. Single nucleotide polymorphism array analysis of bone marrow failure patients reveals characteristic patterns of genetic changes. *Br J Haematol* 2014;164:73-82.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变^a

髓系恶性肿瘤出现前无血细胞减少、病态造血或其他器官功能障碍的种系易感性髓系肿瘤			
疾病	基因	血液学检查结果/ 髓系恶性肿瘤	其他表型和临床特征
CEBPA ¹	<i>CEBPA</i>	AML	AML 通常是有利风险, 体细胞 <i>CEBPA</i> 突变是常见第二事件 (AML 复发时会发生不同的体细胞突变 ²), 约 5%–10% 的 <i>CEBPA</i> 双突变 AML 病例存在种系突变。 ³
DDX41 ⁴ 伴或不伴血细胞减少	<i>DDX41</i>	AML、MDS、CML	血液系统恶性肿瘤发病年龄较晚; 非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤 ⁵ 种系 <i>DDX41</i> 患者可能在髓系恶性肿瘤进展前出现血细胞减少。 ⁶
14q32.2 基因组复制 ⁷	包括 <i>ATG2B</i> 和 <i>GSKIP</i>	AML、MPN、CMML (高外显率)	家族性 MPN。与散发性 MPN 相比, 发病年龄更早。
着色性干皮病 C 组 (XPC) ^{8,9}	<i>XPC^{delTG}</i>	增加了 7-29 岁人群的髓系恶性肿瘤和 T 细胞 ALL	对紫外线敏感, 暴露于阳光几分钟内会出现严重晒伤、皮肤干燥 (干皮病)、雀斑 (色素沉着)、听觉损失、协调性差、智力功能缺失、癫痫发作、以及鳞状细胞癌和黑色素瘤进展, 通常早在 10 岁时见于阳光暴晒地区。
ERCC6L2 ¹⁰⁻¹²	<i>ERCC6L2</i>	骨髓衰竭、MDS、AML	骨骼/心脏异常、神经功能缺损也与体细胞 <i>TP53</i> 突变和红白血病相关。既存血细胞减少症、头小畸形、发育迟缓和其他先天性异常。

^a 与遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关的基因列表在不断发展。在髓系恶性肿瘤中, 并非“基因”栏下列出的所有单个基因都有报告。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变

髓系恶性肿瘤出现前具有既存血细胞减少和/或其他器官功能障碍的种系易感性髓系肿瘤			
疾病	基因	血液学检查结果/ 髓系恶性肿瘤	其他表型和临床特征
ANKRD26 ¹³	ANKRD26	中度血小板减少症伴轻度出血表现；血小板大小通常不增大；巨核细胞生成异常 ¹⁴ /AML、MDS	
ETV6 ^{15,16}	ETV6	血小板减少症伴轻度出血表现；血小板大小通常不增大 ¹⁷ /AML、MDS	ALL (通常是前体 B 细胞 ALL) ^{15,17}
GATA2 缺陷综合征 ^{18,19}	GATA2	骨髓衰竭；B-/NK-/CD4-细胞淋巴细胞减少症、单核细胞减少症 ²⁰ AML/MDS (高外显率)	免疫缺陷 (病毒感染、疣、播散性非结核分枝杆菌感染)、广泛的造血外表现 (例如淋巴水肿、感音神经性听力损失、肺泡蛋白沉积症) ²¹ ；巨核细胞异型；儿科 MDS w/ -7/del7q、三体 8 或 der(1;7)。
伴有髓系恶性肿瘤的家族性血小板疾病 ^{b,22,23}	RUNX1	血小板减少症和血小板功能异常/AML/MDS (高外显率)	AML/MDS 的典型发病年龄为 20-40 岁。预期可能导致在后代中更年轻的个体中发生；湿疹；全部。
LIG-4 综合征 ²⁴	LIG4	骨髓衰竭，淋巴恶性肿瘤	身材矮小、头小畸形、联合免疫缺陷。
SAMD9/SAMD9L 综合征 ^{25, 26, 27,28}	SAMD9 SAMD9L	暂时性或永久性血细胞减少和细胞减少性/AML、MDS	MIRAGE (SAMD9): MDS、感染、生长受限、肾上腺发育不全、生殖表型和肠病；携带 7/-7q 单体的 MDS, 造血细胞中经常发生体细胞遗传畸变, 导致突变体 SAMD9 等位基因的丢失。 ²⁵ 共济失调-全血细胞减少症综合征 (SAMD9L): 小脑萎缩和白质白质高信号、步态障碍、眼球震颤、免疫缺陷；携带 7/-7q 单体的 MDS; 造血细胞中经常发生体细胞遗传畸变, 导致突变体 SAMD9L 等位基因的丢失。 ²⁶ SAMD9 和 SAMD9L 疾病之间的表型可能有重叠。
SRP72 ²⁹	SRP72	骨髓衰竭/MDS	先天性感音神经性耳聋。

^b 其他实验室检查: RUNX1 突变血小板可能显示血小板超微结构改变, 例如α颗粒异常和δ颗粒缺乏。血小板聚集测定和血小板功能分析仪检测可能显示血小板聚集和分泌缺陷, 例如肾上腺素和胶原蛋白聚集减少 (所谓的阿司匹林样缺陷)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变

典型遗传性骨髓衰竭综合征			
疾病	基因	血液学检查结果/ 髓系恶性肿瘤	其他表型和临床特征
Diamond-Blackfan 贫血 ^c	<i>RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, TSR2, GATA1</i>	贫血及骨髓红系发育不全/AML, MDS	心脏异常、Cathie 面容、泌尿生殖系统异常、唇裂/腭裂、身材矮小；肉瘤；红细胞腺苷脱氨酶升高。
范可尼贫血 ^{d,e}	<i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ/BRIP1/BACH1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANQ/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7/MAD2L2</i>	骨髓衰竭/AML, MDS	身材矮小, 皮肤色素沉着 (咖啡斑或色素减退斑), 骨骼异常 (拇指, 手臂), 多种其他先天性异常; 头/颈/外阴/阴道鳞状细胞癌、肝肿瘤、与 <i>FANCD1</i> 相关的其他实体瘤, 包括脑瘤和肾母细胞瘤; 实体瘤治疗后可能出现治疗相关肿瘤; 染色体脆性增加。
Shwachman-Diamond 综合征 ^f	<i>SBDS, EFL1, DNAJC21</i>	骨髓衰竭/AML, MDS	胰腺功能不全, 骨骼异常; 低血清胰蛋白酶原或胰腺异淀粉酶; <i>EIF6</i> 和 <i>TP53</i> 中的体细胞突变 ³⁰
短端粒综合征 ^g	<i>ACD, CTC1, DKC1, NAF1, NHP2, NOP10, PARN, POT1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53, ZCCHC8</i> ³¹	骨髓衰竭/AML, MDS	特发性肺纤维化、肺气肿、须发早白、骨质疏松症、肺动静脉畸形和肝肺综合征、肝纤维化-肝硬化、食管狭窄、小肠结肠炎、免疫缺陷; 罕见病例表现为先天性角化不良伴指甲营养不良、皮疹、口腔白斑; 头/颈/胃肠道鳞状细胞癌; 端粒长度缩短。
先天性中性粒细胞减少症	<i>ELANE, G6PC3, GFI1, HAX1</i>	中性粒细胞减少症/AML, MDS	
唐氏综合征相关髓系肿瘤	21 三体综合征, <i>GATA1</i>	一过性髓系异常造血/AML, MDS	唐氏综合征; 急性巨核细胞白血病。

^c 其他实验室检查: 红细胞腺苷脱氨酶经常升高。

^d 一些范可尼贫血基因与遗传性乳腺癌和卵巢癌基因重叠。

^e 其他实验室检查: 暴露于丝裂霉素 C (MMC) 或二环氧丁烷 (DEB) 等 DNA 交联剂后, 染色体断裂增加。通常在外周血淋巴细胞上进行检测。一部分患者的外周血淋巴细胞可能发生遗传体细胞回复突变为野生型。这种回复突变比未回复突变的范可尼贫血淋巴细胞具有生长优势。在这种情况下, 检测结果可能看起来正常, 或仅显示一小部分染色体断裂增加的细胞亚群。如果尽管血液检测呈阴性, 但临床仍强烈怀疑范可尼贫血, 则可以对从皮肤活检获得的成纤维细胞进行染色体断裂检测。

^f 其他实验室检查: 血清胰腺异淀粉酶 (儿童和成人患者) 和血清胰蛋白酶原 (儿童患者) 通常较低。

^g 其他实验室检查: FISH 法测定外周血白细胞亚群端粒长度缩短。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变

髓系肿瘤和实体瘤癌症的种系易感性			
疾病	基因	血液学检查结果/ 髓系恶性肿瘤	其他表型和临床特征
组成型错配修复缺陷	<i>EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AML、MDS	咖啡斑; ALL、淋巴瘤、中枢神经系统、胃肠道和其他肿瘤; 肿瘤细胞的微卫星不稳定性。
遗传性乳腺癌和卵巢癌 ^d	<i>BRCA1, BRCA2</i>	AML、MDS	乳腺癌和卵巢癌, 其他肿瘤。实体瘤治疗后可能出现治疗相关肿瘤。
李-佛美尼症候群	<i>TP53</i>	AML、MDS	AML 和 MDS 与复杂核型相关, 可见体细胞 <i>TP53</i> 突变; ALL、肾上腺皮质癌、脑癌、乳腺癌、脉络丛癌、结肠癌、肺癌、肉瘤、其他肿瘤; 实体瘤治疗后可能出现治疗相关肿瘤。
RAS 信号通路相关综合征	<i>CBL, KRAS, NF1, PTPN11</i>	AML、MDS	突变诱导 RAS/MAPK 通路的组成型激活, 并导致许多综合征发现以及血液和实体瘤癌症风险(神经-心脏-筋膜皮肤综合征), 例如 1 型神经纤维瘤病和 Noonan 综合征, 它们易进展为 JMML 或 MPN。
其他罕见 DNA 修复综合征	<i>BLM, MBD4, XPC</i> ⁸	AML、 <i>MBD4</i> : 具有高体细胞突变负荷的早发型 AML, 其特征是 <i>CG>TG</i> 改变, 包括 <i>DNMT3A</i> 中的双等位基因 <i>CG>TG</i> 突变 ³²	布卢姆综合征: 出生前后发育迟缓、光敏性皮肤变化、免疫缺陷、胰岛素抵抗、头小畸形、高声调的声音异常、性腺机能减退和多种癌症早期发病的增加性风险。

^d 一些范可尼贫血基因与遗传性乳腺癌和卵巢癌基因重叠。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变 参考文献

该表中的数据来自下列参考文献以及下列综述和原始手稿：

- Furutani E, Shimamura A. Germline genetic predisposition to hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 2017;35:1018-1028.
- Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130:424-432.
- Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54:81-86.
- Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop chemotherapy-related leukemia. *Cancer* 2016;122:304-311.
- Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica* 2016;101:1343-1350.
- ¹ Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, Fitzgibbon J. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2403-2407.
- ² Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 2015;126:1214-1223.
- ³ Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011;117:2469-2475.
- ⁴ Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and somatic defects in DDX41 in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015;27:658-670.
- ⁵ Lewinsohn M, Brown AL, Weinel LM, et al. Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127:1017-1023.
- ⁶ Sebert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline *DDX41* mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134:1441-1444.
- ⁷ Saliba J, Saint-Martin C, Di Stefano A, et al. Germline duplication of *ATG2B* and *GSKIP* predisposes to familial myeloid malignancies. *Nat Genet* 2015;47:1131-1140.
- ⁸ Sarasin A, Quentin S, Droin N, et al. Familial predisposition to TP53/complex karyotype MDS and leukemia in DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum. *Blood* 2019;133:2718-2724.
- ⁹ Oetjen KA, Levoska MA, Tamura D, et al. Predisposition to hematologic malignancies in patients with xeroderma pigmentosum. *Haematologica* 2020;105:e144-e146.
- ¹⁰ Tummala H, Dokal AD, Walne A, et al. Genome instability is a consequence of transcription deficiency in patients with bone marrow failure harboring biallelic ERCC6L2 variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:7777-7782.
- ¹¹ Tummala H, Kirwan M, Walne AJ, et al. ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow-failure syndrome to DNA repair and mitochondrial function. *Am J Hum Genet* 2014;94:246-256.
- ¹² Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, et al. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133:2724-2728.
- ¹³ Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2. *Am J Hum Genet* 2011;88:115-120.
- ¹⁴ Noris P, Perrotta S, Seri M, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood* 2011;117:6673-6680.
- ¹⁵ Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, et al. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2015;47:535-538.
- ¹⁶ Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015;47:180-185.
- ¹⁷ Melazzini F, Palombo F, Balduini A, et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101:1333-1342.
- ¹⁸ Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011;43:929-931.
- ¹⁹ Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43:1012-1017.

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征相关基因突变 参考文献

该表中的数据来自下列参考文献以及下列综述和原始手稿：

- Furutani E, Shimamura A. Germline genetic predisposition to hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 2017;35:1018-1028.
- Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130:424-432.
- Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54:81-86.
- Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop chemotherapy-related leukemia. *Cancer* 2016;122:304-311.
- Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica* 2016;101:1343-1350.
- ²⁰ Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014;123:809-821.
- ²¹ Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54:81-86.
- ²² Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 1999;23:166-175.
- ²³ Weiss HJ, Chervenick PA, Zalusky R, Factor A. A familial defect in platelet function associated with impaired release of adenosine diphosphate. *N Engl J Med* 1969;281:1264-1270.
- ²⁴ Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov AP. Ligase IV syndrome. *Eur J Med Genet* 2009;52:373-378.
- ²⁵ Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016;48:792-797.
- ²⁶ Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood* 2017;129:2266-2279.
- ²⁷ Chen DH, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-pancytopenia syndrome is caused by missense mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet* 2016;98:1146-1158.
- ²⁸ Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med* 2021;27:1806-1817.
- ²⁹ Kirwan M, Walne AJ, Plagnol V, et al. Exome sequencing identifies autosomal-dominant SRP72 mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia. *Am J Hum Genet* 2012;90:888-892.
- ³⁰ Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun* 2021;12:1334.
- ³¹ Gable DL, Gaysinskaya V, Atik CC, et al. ZCCHC8, the nuclear exosome targeting component, is mutated in familial pulmonary fibrosis and is required for telomerase RNA maturation. *Genes Dev* 2019;33:1381-1396.
- ³² Sanders MA, Chew E, Flensburg C et al. MBD4 guards against methylation damage and germ line deficiency predisposes to clonal hematopoiesis and early-onset AML. *Blood* 2018;132:1526-1534.

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



流式细胞术临床应用建议

初步评估(请参见 MDS-1)

• FCM:

- ▶ 在 MDS 初始评估时,应考虑进行 FCM 检测,以包括抗体组合来表征原始细胞并识别异常淋巴群(例如可能模拟原始细胞的血细胞增多,导致错误的骨髓细胞定量)。例如,使用抗 CD45、-CD34、-CD33 和 -CD19(具有前向散射和侧向散射)的组合可能有用。
- ▶ 据了解,诊断和风险分层的原始细胞百分比应通过形态学评估确定,而不仅仅是 FCM。如果原始细胞增加并且出现关于其亚型(即,骨髓或淋巴)的形态学问题,则应使用更精细的抗体 panel 对其进行表征。
- ▶ 在疑难病例诊断中,在专家帮助下,采用扩展抗体 panel 来证明异常分化模式或异常抗原表达可能有助于确诊 MDS(请参见讨论中的初步评估)。
- ▶ 血流细胞计数异常常见于 MDS,在某些情况下可能与观察到的形态学异常有关。它们还可以帮助临床疑似 MDS 患者进行诊断,这些患者没有明显的形态学发育异常,并且染色体/FISH 研究为阴性或正常。
- ▶ FCM 在检测骨髓增生异常综合征中常见的异常未成熟髓系方面最为有用。¹⁻⁶流式分析可以检测到 B 细胞或 T 细胞抗原在髓系前体细胞中的异常表达,以及髓系前体细胞中其他标志物的选择性缺失或增加(例如,CD33、CD34、CD56、CD38 或 CD117 的缺失或弱表达)。通过检测 CD56/CD57+ 细胞的增加,流式分析有助于检出与 LGL 扩增相关的血细胞减少。通过 CD64/CD14 和 CD16 缺失或弱⁶表达的联合检测,可以很容易地检出 CMML 相关的单核细胞异常。此外,成熟髓系的定性异常,例如,中性粒细胞缺少晚幼粒细胞、带状/Pelger-Huet 细胞和中性粒细胞将具有异常的血流模式(CD16 或 CD10 低或阴性)。然而,由于在制备流式单核细胞悬浮液时采用了不同的红细胞裂解方法,FCM 检测红系发育不良(红细胞生成异常)受限^{4,7}。FCM 无法评估巨核细胞发育不良。

¹ Bellos F and Kern W. Flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes and the value of myeloid nuclear differentiation antigen. *Cytometry B Clin Cytom* 2017;92:200-206.

² Cremers EM, Westers TM, Alhan C, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias. *Eur J Cancer* 2016;54:49-56.

³ Della Porta MG and Picone C. Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017017.

⁴ Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in MDS: a report from an international consortium and the EuLeuNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-1741.

⁵ Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014;28:1793-1798.

⁶ Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015;125:3618-3626.

⁷ Alhan C, Westers TM, Cremers EM, et al. Application of flow cytometry for myelodysplastic syndromes: Pitfalls and technical considerations. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:358-367.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



缩略语

aCML	不典型慢性髓系白血病	H&P	病史和体检	NGS	二代基因测序
ALL	急性淋巴细胞白血病	HCT	造血干细胞移植	OS	总生存期
AML	急性髓性白血病	HHMPS	遗传性血液系统恶性肿瘤易感性综合征	PB	外周血
AML-t	AML 转化	HLA	人类白细胞抗原	PCR	聚合酶链反应
ATG	抗胸腺细胞球蛋白	HMA	去甲基化药物	PNH	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
BM	骨髓	ICC	国际共识分类	rHu EPO	重组人促红细胞生成素
CBC	全血细胞计数	IPSS	国际预后评分系统	RBC	红细胞
CCUS	意义不明的克隆性血细胞减少	IPSS-R	修订版国际预后评分系统	RS-T	环形铁粒幼细胞和血小板增多
CGAT	染色体基因组阵列检测	IPSS-M	纳入基因突变的国际预后评分系统	SM-AHN	系统性肥大细胞增多症伴相关血液肿瘤
CMA	染色体微阵列	IST	免疫抑制治疗	VAF	变异等位基因频率
CMML	慢性粒单核细胞白血病	IWG	国际工作组	WBC	白细胞
CMV	巨细胞病毒	JMML	幼年型粒单核细胞白血病	WPSS	基于世界卫生组织分类的预后评分系统
cnLOH	拷贝中性杂合性丢失	LFS	无白血病生存率		
CNV	拷贝数变异	LGL	大颗粒淋巴细胞		
CSA	遗传性铁粒幼细胞贫血	MDS	骨髓增生异常综合征		
ESA	促红细胞生成剂	MDS-IB	骨髓增生异常肿瘤伴原始细胞增多		
EPO	促红细胞生成素	MPN	骨髓增殖性肿瘤		
FA	范可尼贫血	MP-CMML	骨髓增殖性慢性粒单核细胞白血病		
FCM	流式细胞术				
FISH	荧光原位杂交				
G-CSF	粒细胞集落刺激因子				
GI	胃肠道				

**NCCN 对证据和共识的分类**

1类	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A类	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B类	基于较低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
3类	基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多, 或依据的数据不太成熟; 或者具有相似疗效, 但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群 (根据推荐类型定义)。

所有建议均视为合理。



讨论

本讨论与骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 相对应。最近一次更新日期：2022 年 1 月 3 日。

目录

概述	MS-2	相关贫血的治疗	MS-19
文献检索标准和指南更新方法	MS-2	低强度治疗	MS-21
诊断分类	MS-2	高强度治疗	MS-26
骨髓增生异常综合征	MS-2	靶向治疗	MS-27
骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤	MS-4	推荐治疗方法	MS-28
惰性髓系造血疾病	MS-6	较低危疾病的治疗（IPSS 低危、中危-1 型、IPSS-R 极低危、低危、中危；或 WPSS 极低危、低危、中危）	MS-28
儿科 MDS	MS-6	较高危疾病的治疗（IPSS 中危-2 型，高危；IPSS-R 中危，高危，极高危；或 WPSS 高危，极高危）	MS-29
评估	MS-8	总结	MS-31
初始评估	MS-8	参考文献	MS-32
其他检测	MS-10		
相关贫血的评估	MS-11		
预后分层	MS-11		
预后评分系统	MS-11		
MDS 中的分子异常	MS-14		
合并症指数	MS-15		
治疗选择	MS-15		
支持治疗	MS-16		



概述

骨髓增生异常综合征 (MDS) 表现为髓系克隆性血液病，具有相对异质性表现谱。诊断和疾病分层基于多种因素，可能包括临床数据、外周血和骨髓的形态学、荧光原位杂交 (FISH)、细胞遗传学、流式细胞术和骨髓突变二代基因测序研究。这些疾病的主要临床问题是由血细胞减少引起的发病率和 MDS 发展为急性髓性白血病 (AML) 的可能性。此外，长期输血、治疗毒性、以及某些情况下的继发现象，例如全身性炎症状态，可能会引起并发症。¹ 在一般人群中，MDS 的每年发病率约为 4.5/100,000 人。² MDS 在儿童/青少年和年轻人中很少见。40 岁以下个体占确诊 MDS 患者的 1.6%，每年发病率为 0.1/100,000 人。然而，在 70 至 79 岁人群中，发病率增加至 26.9/100,000 人，80 岁及以上人群进一步增加至 55.4/100,000 人。²

由于患者普遍高龄（中位年龄 77 岁）³、该队列中常见的非血液系统合并症、以及老年患者相对无法耐受某些强化治疗形式，使 MDS 的治疗变得复杂。此外，当疾病进展为 AML 时，相比于新发 AML 患者，这些患者对标准治疗的缓解率较低。⁴

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 的骨髓增生异常综合征多学科专家组每年召开会议，更新关于成人 MDS 诊断和治疗标准方法的建议。这些建议基于对最近临床证据的回顾，这些证据导致治疗取得了重要进展，或产生了可能对 MDS 具有预后意义的生物因子新信息。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines® 之前，使用以下搜索词对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取关键文献：骨髓增生异常综合征。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。⁵

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；荟萃分析；随机对照试验；系统回顾；以及验证研究。

关键 PubMed 文章，以及视作与本指南相关的其他来源的文章（在指南更新期间专家组有所讨论），其数据均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对较低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

诊断分类

骨髓增生异常综合征

对疑似 MDS 患者的初始评估需要仔细评估外周血涂片和血细胞计数、骨髓形态学、细胞遗传学、血细胞计数异常的持续时间、血细胞减少的其他潜在原因和伴随疾病。为了确定 MDS 的诊断，仔细进行形态学及其与患者临床特征相关性的检查很重要，因为许多药物和病毒感染（包括 HIV 感染）会导致与 MDS 相似的骨髓细胞的形态学变化。^{4,6} 骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 包括世界卫生组织 (WHO) 2016 年诊断评估分类系统。

为了帮助提供 MDS 诊断指南的一致性，国际共识工作组建议该疾病的最低诊断标准包括两个先决条件：血细胞减少稳定（至少 6 个月，除非伴有特定核型或双系病态造血，在这种情况下仅需要 2 个月的血细胞减少稳定），以及排除其他潜在疾病作为病态造血或血细胞减少或两者并存的主要原因。此外，MDS 的诊断至少需要以下三个 MDS 相关（决定性）标准之一：1) 病态造血（三种主要骨髓谱系中的一个或多个 $\geq 10\%$ ）；2) 原始细胞计数为 5% 至 19%；和 3) 特定 MDS 相关核型 [例如，del(5q)、del(20q)、+8 或 7/del(7q)]。此外，有几个共同标准可能有助于确诊



MDS。这些共同标准包括流式细胞术检测异常免疫表型、骨髓组织学和免疫组化异常、或分子标志物的存在（即 CD34 抗原表达异常、纤维化、巨核细胞病态造血、未成熟祖细胞异常定位、髓系克隆性）。⁷

与这些建议一致，如 WHO 所述，除血细胞减少外，MDS 诊断的核心特征还需要一个或多个造血细胞系存在明显病态造血。血细胞减少需要持续存在（至少 4-6 个月），并且缺乏其他潜在疾病作为血细胞减少的主要原因。⁸此外，对包括产生国际预后评分系统 (IPSS) 和修订版 IPSS (IPSS-R) 的 MDS 数据库在内的研究分析表明，使用标准血液学值来定义 MDS 诊断的血细胞减少切点比 WHO 推荐的预后血细胞减少切点更合适。⁹

2001 年，WHO 提出了 MDS 的另一种分类方法，这种方法由原法-美-英 (FAB) 定义修改而来。¹⁰⁻¹²自那时起，WHO 分类已经更新了两次，一次是在 2008 年，另一次是在 2016 年。目前的 WHO 指南确定了六种 MDS 类型：MDS 伴单系病态造血 (MDS-SLD)；MDS 伴环形铁粒幼细胞 (MDS-RS)；MDS 伴多系病态造血 (MDS-MLD)；MDS 伴原始细胞增多 (MDS-EB)；MDS 伴孤立性 del(5q) 土一种除 -7/del(7q) 外的其他异常；和不可归类的 MDS (MDS-U)（请参见算法中的 2016 年 WHO MDS 分类）。还有一个其他暂定类型，称为“儿童难治性血细胞减少症” (RCC)。MDS-SLD 包括难治性贫血 (RA；单系红细胞病态造血)、难治性中性粒细胞减少症（单系粒细胞生成异常）和难治性血小板减少症（单系巨核细胞生成异常）。后两者之前在 2001 年被归类为 MDS-U，但在 2008 年的更新中被重新归类。¹³在 MDS-SLD 的情况下，髓系和红细胞系病态造血的阈值为 10% 或更高；但对于巨核细胞，大约 30% 至 40% 的阈值可以提供更好的区分正常骨髓和病态造血骨髓的特异性。¹⁴

一篇综述文章讨论了由 MDS 进展而来的 2016 年 WHO MDS 和 AML 分类修订背后的主要变化和基本原理。¹⁵2016 年 WHO 分类基于单系病态造血 (MDS-RS-SLD) 和多系病态造血 (MDS-RS-MLD) 对 MDS-RS 进行了分

层。SF3B1 突变的存在与环形铁粒幼细胞的存在有关。¹⁶更新后的 WHO 分类扩展了 MDS-RS 的定义，将具有 SF3B1 突变但缺乏原始细胞增多或孤立性 del(5q) 异常的患者包括在内。MDS-EB 病例分为骨髓原始细胞少于 10% 的病例 (MDS-EB1) 和骨髓原始细胞为 10% 至 19% 的病例 (MDS-EB2)。还应该注意的，用于确定所有髓系肿瘤中原始细胞百分比的分母被重新定义为包括所有骨髓有核细胞，而不是仅包括非红系细胞。这一修改将把先前归类为“AML，未另行指定”（具体子类型为 M6 AML [红白血病]）的选定患者群组转移至了“MDS-EB”。

del(5q) 类型是由这种缺失的存在定义的，除了与不良结局相关的单体 7 或 del(7q)，还可以包括一种额外的细胞遗传学异常。¹⁷这一定义的修改源于数据显示 del(5q) 患者的预后分层是基于与单突变 del(5q) 相比的额外细胞遗传学异常数量。¹⁸⁻²⁰由于重现性较低，2016 年更新的另一个变化包括，在诊断 MDS-U 之前，要求在两次不同情况下的外周血中有 1% 的原始细胞。

MDS 和 AML 之间的划分一直是争论的焦点。MDS 的原 FAB 定义包括高达 30% 原始细胞的患者。2001 年 WHO 分类将 MDS 的原始百分比上限降低到 19%，而不是之前的 29%，从而将这些患者重新分类为“AML 伴骨髓增生异常相关改变”。²¹2008 年 WHO 分类中指出，一些具有 20% 至 29% 骨髓原始细胞的 AML 伴骨髓增生异常相关改变患者的行为方式可能更类似于 MDS，而非 AML。数据表明，与原始细胞大于 30% 的患者相比，这些患者的疾病侵袭性较低，结局和疗效有所改善，应被视为 AML 的有利群体。²²NCCN 专家组认识到，与新发 AML 相比，MDS 不仅与原始细胞定量相关，而且具有与独特生物学特征相关的不同疾病进展速度^{23,24}因此，NCCN 专家组将具有 20% 至 29% 骨髓原始细胞的患者归类为“转化中的 MDS-EB (MDS-EB-T)”，该术语继承自原 FAB 分类。MDS 专家组建议使用带限定词的 WHO 分类，将 MDS-EB-T 患者亚组被视为 MDS 或 AML。如算法所示（请参见 2016 年 WHO MDS 分类），NCCN



Guidelines 允许具有 20% 至 29% 原始细胞且临床病程稳定至少 2 个月的患者被视为患有 MDS 或 AML。携带 *FLT3* 和 *NPM1* 突变的个体更可能患有 AML 而非 MDS。²⁵ 对这些患者采用 AML 强化治疗的决策是复杂的，应该个体化。既往参与 MDS 治疗试验并从中获益的患者应继续有资格接受 MDS 型治疗。临床医生应考虑年龄、先行因素、细胞遗传学、合并症、疾病进展速度、体能状态和患者治疗目标等因素。多项验证研究和分析的结果进一步支持了这一建议。²⁶⁻³⁰

修订版 WHO 分类提高了这些类型的诊断和预后能力。伴 *del(5q)* 的 MDS 通常具有相对较好的预后¹⁷，且对来那度胺治疗高度敏感。³¹ 由于具有中度变异性，MDS-EB 或 MDS-EB-T 患者通常预后相对较差，中位生存期为 5 至 12 个月。相比之下，MDS-RS-SLD (RA) 或 MDS-RS 患者的中位生存期约为 3 至 6 年。在低风险 MDS-RS-SLD/MDS-RS 组中，这些疾病转化为 AML 的个体比例为 5% 至 15%，而在相对高风险 MDS-EB/MDS-EB-T 组中，这一比例为 40% 至 50%。在一项评估至疾病进化时间的研究中，25% 的 MDS-EB 病例和 55% 的 MDS-EB-T 病例在第一年转化为 AML，在 2 年内分别增加到 35% 的 MDS-EB 病例和 65% 的 MDS-EB-T 病例。⁴ 相比之下，RA 的转化发生率在第一年为 5%，在 2 年内为 10%。MDS-RS 患者 2 年内无一例进展为白血病。

生物学证据表明，与 SF 非突变病例相比，在 MDS-EB、MDS-EB-T 和某些 AML 类别中携带剪接因子 (SF) 突变的患者中观察到相似的临床表型，包括原始细胞计数较低、年龄较大、白细胞 (WBC) 计数较低、和骨髓有核红细胞计数较高。这表明 SF 突变的病例在 MDS/AML^{32,33} 中构成了一个独特类型，并且 SF 突变的 MDS-EB/MDS-EB-T 构成了一种相关疾病，超越了 AML 和 MDS 之间的人为划分。由 MDS 进展而来的 AML (AML-MDS) 通常比新发 AML 对标准细胞毒性化疗更具耐药性，特别是那些既没有 *TP53* 突变，也没有典型继发性 MDS³³ (发病时已知既往血液疾病) 的 AML 病例。与具有新发 AML 标准表现的患者相比，就短期进展而言，高

危 MDS、AML-MDS 和一些老年 AML 患者的临床病程可能更为惰性。这强调了至少有必要对部分具有标准表现的新发 AML³³ 患者进行与惰性 MDS 患者不同的治疗 (请参见[急性髓性白血病 NCCN Guidelines](#))。

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤

2008 年更新的 WHO 髓系肿瘤分类新增了骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤 (MDS/MPN) 类别。此类别包括慢性粒单核细胞白血病 (CMML)；不典型慢性髓系白血病 (aCML)，*BCR-ABL1* 阴性；和幼年型粒单核细胞白血病 (JMML) 作为具有重叠病态造血和增殖特征的疾病。伴环形铁粒幼细胞和血小板增多的 MDS/MPN (MDS/MPN-RS-T) 和 MDS/MPN，不可归类 (MDS/MPN-U) 组也包括在此类别中。^{34,35} (请参见算法中的 *骨髓增生异常/骨髓增殖性重叠肿瘤 (MDS/MPN)*，2017 年 WHO 分类和管理)。

根据分子和临床差异，CMML 细分为两组：增殖型 CMML (WBC 计数 $\geq 13 \times 10^9/L$) 和病态造血型 CMML (WBC 计数 $< 13 \times 10^9/L$)。除 WBC 计数外，已证明外周血和骨髓中原始细胞加单核细胞的百分比具有预后意义。2016 年分类中创建了三个基于原始细胞的群组 (之前仅确定了两个群组)，定义如下：CMML-0，适用于外周血原始细胞低于 2% 和骨髓原始细胞低于 5% 的患者；CMML-1 适用于外周血原始细胞为 2% 至 4% 和/或骨髓原始细胞为 5% 至 9% 的患者；和 CMML-2 适用于外周血原始细胞为 5% 至 19%、骨髓原始细胞为 10% 至 19% 和/或存在奥尔棒的患者 (请参见算法中的 *骨髓增生异常/骨髓增殖性重叠肿瘤 (MDS/MPN)*，2017 年 WHO 分类和管理)。以下基因的突变通常与 CMML 相关：*TET2*、*SRSF2*、*ASXL1*、*RUNX1*、*NRAS* 和 *CBL*。^{36,37} CMML 的治疗取决于患者疾病的特征，通常侧重于支持治疗和细胞减灭治疗。³⁸ 无症状低危疾病患者可以观察直至疾病进展。³⁸⁻⁴⁰ 在 CMML-1 和 CMML-2 患者中，已证明去甲基化药物 (HMA)、地西他滨和阿扎胞苷 (AzaC) 有效，³⁸⁻⁴² 新出现的数据表明，鲁索替尼在这种情况下有效。⁴³ 具有不良风险遗传特征、极重度血细胞减少和高输血负担的较高危 IPSS-R 患者和较低危 IPSS-R 患者是



造血干细胞移植 (HCT) 的候选者。^{38,39,44,45} 携带 *JAK2* 突变的 CMML 患者可能会对鲁索替尼有效。⁴³ 与 *ETV6-PDGFR β* 融合基因相关的 t(5;12) 易位患者可能会对甲磺酸伊马替尼有效。^{38,46,47} CMML 患者也可能患有系统性肥大细胞增生症伴相关血液肿瘤 (SM-AHN) 并携带对米哚妥林敏感的 *KIT816V* 突变。^{48,49} 建议对 CMML-0 患者进行观察。CMML-1 患者可考虑使用 HMA。对于 CMML-2 患者, 推荐使用 HMA, 联合或不联合鲁索替尼, 和/或异基因 HCT。

在母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤皮肤病变患者中, 大约 10% 至 20% 的病例与其他髓系肿瘤相关或进展为其他髓系肿瘤, 包括 CMML、MDS 或 AML。因此, 准确的病理诊断对于患者获得最佳护理非常重要。已证明 Tagraxofusp 是一种对这些患者潜在有效的治疗方法。⁵¹

第二种亚型 aCML 很罕见, 具有与 MPN 的亚型慢性中性粒细胞白血病 (CNL) 相似的中性粒细胞增多。然而, 分子特征可以区分这两种类型。拷贝中性杂合性丢失 (cnLOH) 常见于 MDS/MPN 和 *BCR-ABL1* 阴性 MPN, 报告频率在 6% 和 41% 之间。⁵² 目前, 染色体微阵列 ([CMA], 也称为染色体基因组阵列检测 [CGAT]) 是鉴定 cnLOH 的唯一可行技术。⁵² *CSF3R* 突变的存在与 CNL 密切相关, 但仅存在于不到 10% 的 aCML 病例中。^{53,54} 其他与 MPN 相关的驱动突变 (即 *JAK2*、*CALR*、*MPL*) 在 aCML 中并不常见。据报告, 多达三分之一的 aCML 患者存在 *SETBP1* 或 *ETNK1* 突变 (或两者兼有)。⁵⁵⁻⁵⁹ 在 aCML 中使用 HMA 是其在 MDS 和 CMML 中已建立活性的合理应用。⁶⁰⁻⁶² 新出现的数据表明, 携带 *CSF3R* 或 *JAK2* 突变的罕见 aCML 患者可能由于其 JAK-STAT 通路激活而对鲁索替尼联合 HMA 治疗有效。^{52,61,63} 尽管 HCT 程序的数据有限, 但异基因 HCT 是唯一可以诱导 aCML 长期缓解的治疗方式。^{57,60,61,64} *BCR-ABL* 阴性 aCML 患者可考虑使用 HMA 和/或鲁索替尼和/或异基因 HCT。^{52,60}

JMML 是一种罕见儿童癌症, 出现在婴幼儿中。JMML 诊断的临床和血液学标准包括: 外周血单核细胞计数等于或大于 $1 \times 10^9/L$; 外周血和骨髓原始细胞百分比低于 20%; 脾肿大; 且 *BCR/ABL1* 重排缺失。虽然这种疾病亚型没有独有的突变, 但 JMML 中最常见的突变基因是 *PTPN11* (40% - 50%)、*NRAS* (15% - 20%)、*KRAS* (10% - 15%)、*CBL* (15% - 18%) 和 *NF1* (10% - 15%)。在一些患者中, 这些突变可能表现为种系变异, 它们通常与 Noonan 综合征或其他先天性综合征相关 (请参见算法中的 *MDS 中经常发生体细胞突变的基因*)。⁶⁶ 在没有 JMML 遗传特征的患者中, 必须存在单体 7 或任何其他染色体异常, 并至少存在以下两种情况: 血红蛋白 F 随年龄增长而增加; 外周血涂片上有髓系或红系前体细胞; 克隆形成试验中的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 超敏反应; 和 *STAT5* 过磷酸化。异基因 HCT 是 JMML 的主要治疗选择。^{57,67}

MDS/MPN-U 是一种罕见的诊断, 占有髓系疾病的不到 5%。⁶⁸ 这种疾病是一种起病时具有 MDS/MPN 混合特征的髓系肿瘤, 但不符合任何其他 MDS/MPN、MDS 或 MPN 的 WHO 标准。¹⁴ 诊断标准包括: 临床和形态学特征符合 MDS 和血小板增多症 (血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$), WBC 计数 $\geq 13 \times 10^9/L$ 。¹⁴ 与 MDS/MPN-U 相关的最常见突变基因包括 *TET2*、*NRAS*、*RUNX1*、*CBL*、*SETBP1* 和 *ASXL1*。^{14,54,56,69} 对于不适合异基因 HCT 的 MDS/MPN-U 患者, 目前尚无最佳治疗共识。⁵⁷ 在一组 85 例 WHO 定义的 MDS/MPN-U 患者中, 大多数患者接受了 HMA, 与其他治疗方法相比, HMA 与改善的总生存期 (OS) 相关 (16.4 对 11.5 个月)。^{57,68} 这些替代性非移植方法包括干扰素 α 、沙利度胺和来那度胺。⁶⁸ 可以考虑 HMA 和/或异基因 HCT。

MDS-RS-T 包括临床和形态学特征符合 MDS 和血小板增多症 (血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$) 的患者。⁷⁰ MDS-RS-T 的形态具有 MDS-RS 特征 (外周血中无原始细胞、红系增殖性病态造血、红系前体细胞中环状铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ 、以及骨髓中的原始细胞 $< 5\%$), 伴有与原发血小板增多症或



原发性骨髓纤维化相似的大型非典型巨核细胞增殖。在高达 60% 的 MDS-RS-T 病例中，剪接体基因 *SF3B1* 突变的频率导致 MDS/MPN-RS-T 作为一个完整类型被包括在内。⁷¹⁻⁷⁴*SF3B1* 突变与环形铁粒幼细胞的存在相关，并且经常具有 *JAK2* V617F 突变或 *MPL* W515K/L 突变。⁷⁰与 MDS-RS 相比，*SF3B1* 突变不会改变诊断分类所需的环形铁粒幼细胞百分比。*MPL* 和 *CALR* 突变发生在 MDS/MPN-RS-T 中，但并不常见。⁷⁵病例报告表明，来那度胺可有效减轻 MDS/MPN-RS-T 患者的红细胞 (RBC) 输血需求。⁷⁵⁻⁷⁷可以考虑 HMA 和/或来那度胺⁷⁶或罗特西普⁷⁸ (2B 类)。如果血细胞减少占主导地位，则 HMA 可视为一种治疗策略。⁷⁹

对于患有 MDS/MPN 重叠综合征的患者，可以考虑通过观察来记录惰性病程与严重血细胞减少或原始细胞增加的显著进展。

惰性髓系造血疾病

惰性髓系造血疾病谱包括四类：意义不明的特发性血细胞减少 (ICUS)；意义不明的特发性病态造血 (IDUS)；不确定潜能的克隆性造血 (CHIP)；和意义不明的克隆性血细胞减少 (CHIP)。根据体细胞突变、克隆性核型异常、骨髓病态造血和血细胞减少特征，患者可以在谱系内进行分类（请参见算法中的惰性髓系造血疾病谱）。这些疾病可以发展为 MDS 或 AML，尽管这四组疾病的进展频率可能不同。

CHIP 和 CCUS 的定义是存在克隆核型异常（存在于 ≥ 2 个中期）和/或参与造血的基因中存在体细胞突变（存在于 $>2\%$ 的变异等位基因频率）。这些患者中没有骨髓病态造血。CCUS 与 CHIP 的不同之处在于存在血细胞减少。虽然 CHIP 通常是良性的，与其他癌前疾病相比进展的可能性较低，但与没有体细胞突变的患者相比，其随后发生血液系统疾病的风险更高。^{80,81}此外，与年龄匹配的对照组相比，这些患者的生存期较短，这可能归因于非血液学原因。⁸¹与 CHIP 相关的最常见突变基因包括 *DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*、*RUNX1*、*JAK2*、*PPM1D*、*TP53* 和 *SF* 基

因。⁸¹⁻⁸³具有变异等位基因频率 $>10\%$ 且体细胞突变 ≥ 2 、剪接体基因突变或 *RUNX1* 或 *JAK2* 突变的致病突变患者对髓系肿瘤（即 MDS、MPN 或 AML）具有阳性预测值。*DNMT3A*、*TET2* 和 *ASXL1* 的孤立突变预测价值较低。⁸⁴ICUS 和 IDUS 的病因不详，缺乏体细胞突变或克隆核型异常，并且彼此的区别仅在于分别存在血细胞减少或骨髓病态造血。ICUS 中存在显著的异质性，一些患者的疾病自发消退，而另一些患者则进展为髓系肿瘤。⁸⁵关于这两种疾病的自然史和疾病进展的数据有限。

有两项研究重点研究了突变分析在惰性恶性疾病中的作用。在一项对 144 例患者的前瞻性分析中，Kwok 及其同事⁸⁶使用 22 基因 panel 确定了 MDS 相关突变的频率。在这些患者中，17% 归类为 MDS，15% 为 ICUS 伴轻度病态造血，69% 为 ICUS 无病态造血。进一步分析显示，35% 的 ICUS 患者携带类似 MDS 的体细胞突变或染色体异常；这些患者被定性为 CCUS。类似的突变特征可能在这些疾病的诊断价值中起作用。⁸⁶

Cargo 等人⁸⁵在发展为进行性病态造血或 AML 疾病的患者中评估了与 ICUS 相关的突变特征。尽管这项研究并非旨在评估突变的诊断作用，但检测突变特征可以预测进展为高危疾病和 OS。这项研究提出，定义为不良风险的患者可能会从早期干预中获益。

NCCN 建议，在初始评估后，至少每 6 个月对患有这些惰性髓系造血疾病患者的血细胞计数进行一次定期监测。根据临床专业知识，可能会推荐更频繁的监测。

儿科 MDS

骨髓增生异常在成人和儿童之间存在一些差异。MDS 和骨髓增生异常在儿童中非常罕见，每年每百万人中发生 1 至 4 例，中位年龄为 6.8 岁。⁸⁷⁻⁸⁹儿童 MDS 与先天性疾病密切相关。⁹⁰50% 的病例明显存在遗传综合征，包括唐氏综合征、⁹¹⁻⁹³8 三体综合征、⁹⁴范可尼贫血、^{95,96}先天性中性粒细



胞减少症（Kostmann 综合征）、^{97,98}Diamond-Blackfan 贫血、⁹⁹Shwachman-Diamond 综合征、¹⁰⁰先天性角化不良 (DC)、¹⁰¹1 型神经纤维瘤病、¹⁰²Bloom 综合征、^{103,104}Noonan 综合征¹⁰⁵和 Dubowitz 综合征。¹⁰⁶既往接受过细胞毒性治疗（例如烷化剂、表鬼臼毒素、拓扑异构酶 II 抑制剂）¹⁰⁷⁻¹¹⁰或放疗^{111,112}会增加 MDS 的风险。

2008 年 WHO 分类将儿科骨髓增殖性疾病 (MPD) 分为三组：MDS

（RCC、MDS-EB、MDS-EB-T 或带有 MDS 相关改变的 AML）；骨髓增生异常疾病/MPD (JMML)；和唐氏综合征（唐氏综合征的一过性髓系异常造血和骨髓性白血病）。³⁵RCC 是在儿童中发现的最常见 MDS 亚型，约占病例的 50%。⁸⁹在 30% 至 50% 的 MDS¹¹³ 儿童中发现异常核型，最常见的是数目异常，不到 10% 显示结构异常。单体 7 是最常见的细胞遗传学异常，发生在 30% 的病例中，^{114,115}其次是 8 三体综合征^{116,117}和 21 三体综合征。¹¹⁸del(5q) 异常在儿童中很少见。¹¹⁹临床上，孤立性 RA 在儿童中并不常见。血小板减少和/或中性粒细胞减少，通常伴有骨髓细胞减少，是一种常见表现。胎儿血红蛋白水平经常升高。

鉴别诊断包括再生障碍性贫血 (AA) 和 AML。与 AA 相比，MDS 儿童的平均红细胞容积显著升高；克隆性造血可以确定。*p53* 表达较高、生存素表达较低或存在 MDS 相关细胞遗传学异常也有助于区分 MDS 和 AA。¹²⁰与 AML 相比，低 WBC 计数、多系病态造血和克隆性造血伴数目异常（而非结构异常）的细胞遗传学异常提示 MDS。骨髓原始细胞计数低于 20% 也提示 MDS，但生物学特征比严格的原始细胞截断值更重要。单体 7 强烈提示 MDS。当患者出现 AML 时，骨髓经常表现出病态造血特征，但这并不一定表明 AML 发生在 MDS 之后。事实上，AML 患者的 MDS 诊断标准非常严格。¹²¹骨髓细胞发育异常也可能由其他病因引起，包括感染（例如，细小病毒、^{122,123}疱疹病毒、¹²⁴HIV）、B₁₂ 和铜缺乏、¹²⁵药物治疗和慢性疾病。¹²⁶还应排除先天性红细胞生成异常贫血、遗传性铁粒幼细胞贫血和皮尔逊综合征。

患有唐氏综合征的儿童患白血病的风险增加（如果小于 5 岁，风险会增加 50 倍），通常归类为急性巨核细胞白血病 (AMKL, M7)。^{91,93,127,128}这通常具有与 MDS 相似的血细胞减少前驱期，可视为同一疾病的谱系。唐氏综合征和 AMKL 患者的预后相当好，在接受强化化疗时治愈率为 80%。HCT 不是这些儿童首次完全缓解时的适应症。患有唐氏综合征的新生儿可能会出现异常骨髓生成，伴有白细胞增多、循环原始细胞、贫血和血小板减少，但这可在数周至数月内自行消退。大约 20% 患有唐氏综合征的儿童会出现一过性髓系异常造血，随后会进展为 AMKL。⁹²

由于儿童 MDS 的罕见性和异质性，临床试验很少。治疗的主要目标通常是治愈而不是缓解。HCT 是儿童 MDS 的唯一治愈选择，其 3 年无病生存率约为 50%。¹²⁹⁻¹³¹使用白消安、环磷酰胺和美法仑进行清髓性治疗，然后进行全相合家庭成员或全相合无关供者异基因 HCT 是 MDS 儿童的首选治疗方法。其他治疗方法，例如化疗、生长因子和免疫抑制治疗 (IST) 的作用有限。未经治 MDS 的预后取决于进展为 AML 的速度。HCT 时的疾病阶段对结局有很强的预测作用。¹¹⁵

RCC 患者进展为晚期 MDS 的中位时间为 1.7 年，¹¹⁵但进展时间差异很大，取决于 MDS 的基本病因和标准预后因素。¹³²JMML 患者的预后不同；一些具有良好遗传学和临床特征 JMML 年轻患者无需治疗即可消退，而另一些则在接受异基因 HCT 后进展迅速。¹³³两岁前确诊的儿童预后最好。不良预后特征包括高血红蛋白 F、年龄较大和血小板减少。

小儿单体 7 AML 或 MDS 在常规治疗中预后较差。一项对 1992 年至 2003 年接受两次移植治疗的 16 例单体 7 AML 和 MDS 患者（MDS, n = 5；治疗相关 MDS [t-MDS], n = 3；AML, n = 5；治疗相关 AML [t-AML], n = 3）的回顾报告显示，2 年无事件生存率为 69%。¹³⁴五分之四的死亡发生在接受移植的活跃性白血病患者中。8 例 MDS 患者中有 7 例存活，无疾病证据（6 例首次完全缓解，1 例二次完全缓解，1 例因并发症死亡）。¹³⁴



虽然 MDS 可能发生在成人和儿童人群中，但治疗策略和建议不一定相同。骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines 侧重于对成年 MDS 患者的诊断、评估和治疗建议；因此，接下来的讨论适用于成年患者。

评估

需要几种类型的评估来确定 MDS 患者的临床状态。了解临床状态对于诊断和预后分类以及确定治疗方案是必要的。

初始评估

临床病史应包括异常血细胞减少的时间、严重程度和速度；既往感染或出血事件；以及输血次数。血细胞减少定义为低于标准实验室血液学水平值，并考虑年龄、性别、种族和海拔标准。⁹需要仔细评估合并用药和伴随疾病。由于 MDS 是相对惰性的疾病，因此血细胞计数稳定性用于区分 MDS 与进展性 AML。需要仔细评估血细胞减少的其他可能原因。

除了确定当前的血液和网织红细胞计数外，临床医生还需要进行外周血涂片评估来确定病态造血的程度，从而确定潜在的功能失调细胞。需要进行骨髓穿刺伴普鲁士蓝铁染色和活检，以评估造血细胞成熟异常的程度和相对比例、骨髓原始细胞百分比、骨髓细胞结构、是否存在环形铁粒幼细胞（以及铁本身的存在）、和纤维化。应该获得骨髓样本的细胞遗传学结果（通过标准核型分析方法），因为它们具有重要的预后意义。如果标准细胞遗传学检测无法获得 20 个或更多中期，则应进行 CMA/CGAT⁵² 或 MDS 相关 FISH panel。如果核型正常，则应考虑 CMA。然而，CMA 适用于检测体细胞和种系或组成型变化。

其他有用的推荐实验室筛查检测包括血清促红细胞生成素 (sEpo)、维生素 B₁₂、红细胞叶酸水平、血清铁蛋白、铁、以及总铁结合力 (TIBC)。红细胞叶酸和血清叶酸水平不应视为等同，红细胞叶酸是首选。红细胞叶酸水平更能反映叶酸的储存情况，而血清叶酸水平则反映了近期的营养状况。然

而，如果无法评估红细胞叶酸，则应考虑将血清叶酸作为替代方案，但应告知临床医生其局限性。血清铁蛋白水平可能是非特异性的，特别是在炎症状态下，例如类风湿性关节炎。在这种情况下，获取血清铁水平和 TIBC 以及血清铁蛋白可能会有所帮助。由于甲状腺功能减退和其他甲状腺疾病会导致贫血，因此还应评估患者的促甲状腺激素水平。¹³⁵如果有临床指征，还应进行 HIV 检测。

乳酸脱氢酶 (LDH) 水平升高预示着生存率下降。LDH 是针对作为组织周转或溶血结果而发生的全身性炎症的一个指标。IPSS 和 IPSS-R 将 LDH 确定为一种预后特征，其他研究也支持这种关联。在一项回顾性研究中，诊断时的 LDH 水平用于分类为 IPSS-R 中危患者的分层。LDH 水平等于或高于 320 U/L 的患者 (n = 8) 的总 OS 明显短于 LDH 水平低于 320 U/L 的患者 (n = 28; 分别为 347 天和 1339 天; P = 0.03)。¹³⁶

有报告称，铜缺乏可以模拟 MDS 中可见的许多外周血和骨髓检查结果。¹³⁷⁻¹³⁹铜缺乏是贫血、中性粒细胞减少和骨髓病态造血的一种病因，可能未被充分认识。极少数临床表现与 MDS 一致的患者可能缺乏铜，对他们来说，补充铜可能会解决血液系统异常。对于疑似低危 MDS 患者，尤其是患有胃肠道 (GI) 疾病和神经病变的患者，应考虑将铜和铜蓝蛋白水平评估作为初始诊断检查的一部分。¹⁴⁰与铜缺乏相关的临床特征包括髓系和/或红系前体细胞空泡形成、¹³⁷⁻¹³⁹既往胃肠道手术、^{137,138}维生素 B₁₂ 缺乏史、^{138,141}严重营养不良和补锌史。

应检测骨髓或外周血细胞中 MDS 相关基因中的体细胞突变（请参见算法中的 *MDS 中经常发生体细胞突变的基因*），因为这些基因突变可能在特定临床环境中有用。例如，与其他髓系肿瘤相比，剪接因子基因突变在 MDS、MDS-RS 和 CMML 患者中更为常见。大约 40% 的 MDS 患者会携带三种最常见突变剪接因子之一的突变：*SF3B1*、*SRSF2* 和 *U2AF1*。¹⁴²



这些基因之一的典型突变表明存在克隆衍生造血，可能有助于在适当临床背景下确定诊断。

SF3B1 突变与环形铁粒幼细胞的存在相关，并且在 MDS-RS 或 MDS-RS-T 患者中非常普遍 (>80%)。⁷² 在 50% 的 MDS-RS-T 患者中发现了 *JAK2* 突变，尽管它在其他亚型中非常罕见。*SRSF2* 突变在 CMML 患者中很丰富，尽管它不是这种亚型所独有的。JMML 患者通常会携带酪氨酸激酶信号基因之一的突变，例如 *PTPN11*、*NF1*、*NRAS*、*KRAS* 或 *CBL*。⁶⁶ 在许多情况下，这些突变是先天性的，是更大综合征的一部分。

其他基因的典型突变（请参见算法中的 *MDS 中经常发生体细胞突变的基因*）也可以确定克隆性造血的存在，但它们对疾病亚型的特异性较低。值得注意的是，一些与 MDS 相关的突变基因（例如 *TET2*、*DNMT3A*、*SF3B1*、*EZH2*、*NRAS*、*BRAF*、*TP53*）可以在其他肿瘤中发生突变，包括淋巴恶性肿瘤。罕见患者可能会有双重诊断（例如，MDS 和慢性淋巴细胞白血病），这可能会混淆测序结果的解释。因此，突变的存在必须在符合 MDS 的适当临床环境中进行解释。*TET2* 和 *DNMT3A* 的获得性突变在 MDS 中很常见，但在克隆性造血和血细胞计数正常的老年人中也有发现。这些或其他基因的突变是否可以预测不符合 MDS 形态学诊断标准的血细胞减少患者的 MDS 尚不清楚。因此，在没有其他诊断特征的情况下，体细胞突变不应作为 MDS 的推定证据。缺乏骨髓检查结果诊断 MDS 的血细胞减少患者可能携带指示克隆性造血的体细胞突变，如上所述，那些携带变异等位基因频率大于 10% 且体细胞突变大于或等于 2 的致病突变、剪接体基因突变、或 *RUNX1* 或 *JAK2* 突变的患者对髓系肿瘤（即 MDS、MPN、AML）具有阳性预测值。⁸⁴ 仅存在突变并不能替代 MDS 的病理诊断（即需要病态造血），不应作为治疗的唯一指征。一些非 MDS 基因突变可能表明存在可以模拟 MDS 的肿瘤。这些包括与原发骨髓纤维化相关的 *CALR* 突变、与 aCML 和 CNL 相关的 *CSF3R* 突变，以及与大颗粒淋巴细胞 (LGL) 白血病相关的 *STAT3* 突变。

有关分子异常预后价值的讨论，请参见 *MDS 中的分子异常*。

建议对部分患者，特别是 50 岁以下患者，进行额外遗传性血液系统恶性肿瘤易感性分子和基因检测可能相关的疾病、综合征和突变包括 *GATA2* 缺陷综合征、Shwachman-Diamond 综合征、短端粒综合征、*DDX41* 突变（常见于老年人）和其他（请参见算法中的 *遗传性/家族性高风险评估：遗传性髓系恶性肿瘤易感性综合征及遗传性髓系恶性肿瘤相关基因突变*）。端粒长度缩短与骨髓衰竭疾病有关，包括遗传性疾病，例如 DC，特别是在编码端粒复合体成分的 *DKC1*、*TERT* 或 *TERC* 基因中存在突变的情况下。^{143,144} 端粒长度可以通过使用白细胞（或白细胞亚群）样本的 FISH 分析来测量。^{143,145} 其他遗传病变，例如发生在 *RUNX1* 或 *GATA2* 基因中的病变，与 MDS 和其他髓系恶性肿瘤的家族性病例有关。

RUNX1 基因内的病变（突变、缺失或易位）已被确定为一种相对罕见的常染色体显性家族性血小板疾病的病因之一，这种疾病使这些患者易患髓系恶性肿瘤。^{146,147} 在 *RUNX1* 病变的受累家庭中，MDS/AML 的发病率很高，从 20% 到 60% 不等，其中发病年龄中位数为 33 岁。¹⁴⁸ 这种家族性血小板疾病的特征是存在血小板减少症，并且通常从儿童期开始出现轻度至中度出血倾向；然而，一些受累个体可能不会表现出这些临床特征。¹⁴⁸ *RUNX1* 中不同类型的遗传病变解释了不同家族之间与家族性血小板疾病相关的可变表型。在一些范可尼贫血和 MDS/AML 患者中报告了 *RUNX1* 中的隐匿性遗传病变。¹⁴⁹ 范可尼贫血的鉴别具有重要临床意义，因为它与染色体脆性有关，导致疾病对 HMA 有效的可变性。

GATA2 基因编码参与造血细胞发育和分化过程中基因调控的转录因子，其表达与原发 MDS 患者的重度病态造血相关。¹⁵⁰ 在高外显率、早发型 MDS 和/或 AML 家族中发现了 *GATA2* 的可遗传突变。¹⁵¹ 这些突变显示出一种常染色体显性遗传模式，在缺乏异基因 HCT 的情况下，患有这种家



族性 MDS/AML 的受累个体结局较差。¹⁵¹更重要的是，家庭成员可能没有资格作为异基因 HCT 的供者。

其他检测

对于 HCT 候选者，需要患者和潜在供者的巨细胞病毒 (CMV) 状态和全人白细胞抗原 (HLA) 分型 (A、B、C、DR 和 DQ)。用于评估骨髓中原始细胞百分比 (通过检测细胞表面 CD34 的表达来测量) 的流式细胞术在某些临床情况下也可能很有价值，包括检测 LGL 疾病。然而，应该强调的是，通过流式细胞术估计的原始细胞百分比并不能提供与形态学评估得出的原始细胞百分比相同的预后信息。因此，流式细胞术数据不应代替经验丰富的血液病理学家对形态学原始细胞百分比的测定。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 或 STAT3 突变细胞毒性 T 细胞克隆的筛查可能有助于确定哪些患者可能对 IST 更敏感，尤其是细胞遗传学正常和低增生性 MDS 的年轻患者¹⁵²⁻¹⁵⁴ (请参见预后分层)。PNH 是一种罕见的获得性血液疾病，由 PIGA 基因突变导致糖磷脂酰肌醇 (GPI) 锚合成缺陷引起。反过来，这会导致通常通过 GPI 锚与血细胞的细胞膜连接的蛋白质缺乏。¹⁵⁵⁻¹⁵⁸GPI 锚定蛋白的缺乏，例如那些参与补体抑制的蛋白 (例如，CD55、CD59)，会导致 RBC 的补体敏感性和随后的溶血。^{155,156}流式细胞术是检测 GPI 锚定缺陷细胞以诊断 PNH 的既定方法。荧光气溶素 (FLAER) 是一种特异性结合 GPI 锚的蛋白，已被证明是检测粒细胞或单核细胞中 GPI 锚缺陷克隆的高度特异性和可靠的标志物。¹⁵⁹为了评估 PNH 的克隆形成性，建议使用 FLAER 和至少一种 GPI 锚定蛋白对粒细胞和单核细胞进行多参数流式细胞术分析。^{155,156,159}应该强调的是，尽管大约 20% 的 MDS 患者可能存在微量 PNH 克隆的证据，但这些患者中通常没有 PNH 相关溶血的证据。

已经报告了具有骨髓增生异常特征和 LGL 克隆性扩增的患者病例。¹⁶⁰⁻¹⁶³在其中一项研究中，九分之三的患者对 IST 有效，表现为血细胞计数改

善。¹⁶⁰尽管同时患有 MDS 和 LGL 患者的疗效不如 LGL 患者 (33% 对 66%; $P = 0.01$)，但 T 细胞克隆的存在可能反映了 IST 的靶标。另一项研究报告了 61 例伴有 LGL 克隆形成的 MDS 患者接受抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 治疗后的结局改善。¹⁶¹此外，与非 MDS-SLD RA 患者相比，MDS-SLD RA 亚型被确定为缓解的有利预测因子 (比值比 [OR], 0.15; 95% CI, 0.04 - 0.59; $P = 0.005$)。¹⁶¹

骨髓活检网硬蛋白染色有助于评估骨髓纤维化的存在和程度。¹⁶⁴大约 5% 到 10% 的 MDS 病例在诊断时可见骨髓中网硬蛋白纤维增加。¹⁶⁵⁻¹⁶⁸MDS 伴纤维化不被视为 MDS 的独特亚型，而是归入最新 WHO 分类中的不可归类类别。¹⁵据报告，这些患者经常出现严重全血细胞减少，生存率下降。^{165,166}

除了用于原始细胞表征和淋巴细胞群评估的基本血流细胞计数评估外，扩展流式细胞术可能是在疑难病例中诊断 MDS 的有用辅助手段。在专家帮助下 (无论是在技术成熟度还是解释方面)，流式细胞术可以显示髓细胞或祖细胞的异常分化模式或异常抗原表达，这可能有助于确认 MDS 的诊断，排除鉴别诊断的可能性，并在某些患者中提供预后信息。¹⁶⁹⁻¹⁷³流式分析应使用适当的抗体组合和四个荧光通道仪器。¹⁶⁹⁻¹⁷³诊断 MDS 时应存在多重异常，因为单一异常在正常人群中并不罕见。对于后续研究，可以定制抗体组合来检测初始评估涉及的特定异常。虽然红系细胞中也描述了异常，但大多数流式细胞术实验室不提供红系分析。

European LeukemiaNET 基于 CD34 和 CD45 标记的可重现性参数开发了一种血流细胞计数评分，以帮助诊断 MDS。¹⁷⁴该评分系统是利用来自低级别 MDS 患者 (定义为骨髓原始细胞 <5%; $n = 417$) 和非克隆性血细胞减少患者作为对照 ($n = 380$) 的多中心回顾性数据开发的。选择该患者群体是因为低级别 MDS 通常缺乏特异性诊断标志物 (例如，环形铁粒幼细胞、克隆性细胞遗传学异常)，这使得仅根据形态学难以诊断。与来自非克隆



性血细胞减少患者的样本相比，来自 MDS 患者的骨髓样本显示出不同的血流细胞计数模式，包括：1) CD34+ 成髓细胞相关簇大小增加（由 CD45 表达的更广泛分布和更大的侧向散射 [SSC] 特征定义）；2) CD34+ B 祖细胞簇大小减小（由相对低的 CD45 表达和低 SSC 定义）；3) 成髓细胞 CD45 表达异常（基于淋巴细胞与成髓细胞 CD45 的比率）；4) 粒细胞 SSC 值降低（基于粒细胞与淋巴细胞 SSC 的比率）。¹⁷⁴ 这四个参数包含在逻辑回归模型中，并且为每个参数分配了加权分数（源自回归系数）。得分之和提供了每个样本的总血流细胞计数得分，得分为 2 或更高定义为 MDS 诊断的阈值。¹⁷⁴ 在学习队列中采用这种血流细胞计数评分，MDS 的正确诊断具有 70% 的敏感性和 93% 的特异性。在没有特异性病态造血标志物的 MDS 患者中，65% 的患者获得正确识别。阳性预测值和阴性预测值分别为 92% 和 74%。这些结果在验证队列中得到证实，显示出 69% 的敏感性和 92% 的特异性。¹⁷⁴ 这种血流细胞计数评分系统在区分低级别 MDS 和非克隆性血细胞减少方面表现出很高的诊断能力，在传统诊断方法不确定的情况下，在建立诊断方面可能特别有用。需要进一步的独立验证研究来确定这种方法的实用性。

由于相关费用、对技术和解释专业知识的要求，以及对最具信息性和成本效益的特定抗体组合和程序达成更大共识的需要，血流细胞计数分析应由经验丰富的实验室进行，并仅当传统方法（例如，血细胞计数、形态学、细胞遗传学、原始细胞增加）诊断不确定时才在一般实践中使用。流式细胞术研究也可用于评估 LGL 疾病的可能性，如外周血中存在的 LGL 所示。¹⁷⁵ 此外，*STAT3* 突变常见于 T-LGL 疾病中。¹⁷⁶

测定 5q32 处的血小板衍生生长因子受体 β (*PDGFRβ*) 基因重排可能有助于 CMML 患者的评估。¹⁷⁷ 已在其中一些患者中鉴别出这种基因编码 *PDGFRβ* 受体酪氨酸激酶的激活。^{178,179} 数据表明，携带 *PDGFRβ* 融合基因的 CMML/MPD 患者可能对酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼的治疗反应良好。^{46,180,181}

相关贫血的评估

MDS 的主要发病包括症状性贫血和相关的疲劳。在 MDS 相关性贫血的治疗方面取得了进展；然而，医疗保健提供者还必须识别和治疗贫血的任何共存病因。应进行标准评估以寻找贫血的其他病因，例如胃肠道出血、溶血、肾脏疾病和营养缺乏。如果需要，应进行铁、叶酸或维生素 B₁₂ 研究，并尽可能纠正损耗的原因。在排除这些贫血病因或给予适当治疗后，应进一步考虑治疗 MDS 相关性贫血。与 MDS 相关的贫血通常表现为生成减少性大红细胞性贫血，通常与 sEpo 水平的次优升高有关。^{4,182} 应采用骨髓穿刺伴铁染色、活检和细胞遗传学确定 WHO 亚型、铁状态和环形铁粒幼细胞水平。

预后分层

尽管诊断标准允许对 MDS 患者进行分类，但这些亚组中高度可变的临床结局表明预后存在局限性。导致这种可变性的形态学特征包括 MDS-EB (5% - 19%) 和 CMML (1% - 19%) 患者的骨髓原始细胞百分比范围广泛；骨髓细胞遗传学；以及与发病相关的血细胞减少的程度和数量。这些对 MDS 患者分类的广为人知的问题导致了额外的基于风险的分层系统的发展。^{183,184}

预后评分系统

IPSS

原发 MDS 的 IPSS 源于国际 MDS 风险分析研讨会 (IMRAW) 的审议。与以前的分类系统相比，基于风险的 IPSS 显著改善了 MDS 病例的预后分层。IPSS 是基于先前报告的预后研究中包含的相对较大的 MDS 病例组的综合细胞遗传学、形态学和临床数据开发的。^{17,183} FAB 形态学标准用于确定 MDS 的诊断。此外，需要 4 至 6 周的外周血计数相对稳定，以排除血细胞减少的其他可能病因，例如药物、其他疾病或 AML 的早期进化。

CMML 又细分为增殖型和非增殖型亚型。增殖型 CMML 患者 (WBC 计数



>12,000/mcL 的患者) 被排除在该分析之外。¹⁷ 包括非增殖型 CMML 患者 (WBC 计数 ≤12,000/mcL 加 MDS 的其他特征)。¹⁸⁵

用于确定生存期和 AML 进化结局的重要独立变量是骨髓原始细胞百分比、血细胞减少数量和细胞遗传学亚组 (良好、中等和差)。无论原始细胞计数如何, t(8;21) 或 inv(16) 染色体异常患者都被认为是 AML 而非 MDS。年龄也是生存期的一个关键变量, 尽管不是 AML 进化的关键变量。骨髓原始细胞百分比分为四类: 1) 低于 5%; 2) 5% 至 10%; 3) 11% 至 20%; 以及 4) 21% 至 30%。

对于 IPSS, 血细胞减少定义为血红蛋白水平低于 10 g/dL, 绝对中性粒细胞计数低于 1800 个细胞/mcL, 以及血小板计数低于 100,000 个细胞/mcL。骨髓核型正常、单独 del(5q)、单独 del(20q) 和单独 -Y 的患者预后相对较好 (70%), 而复杂异常 (三种或更多染色体异常) 或 7 号染色体异常的患者预后相对较差 (16%)。其余患者被归类为具有中危结局 (14%)。在“复杂”类别中, 绝大多数患者除了其他异常外, 还存在 5 号或 7 号染色体异常。

为了开发 MDS 的 IPSS, 生成了每个重要变量 (骨髓原始细胞百分比、细胞遗传学亚组和血细胞减少数量) 的相对风险评分。¹⁷ 通过结合三个主要变量的风险评分, 患者在生存期和 AML 进化方面被分为四个不同的风险组: 低危、中危-1 型、中危-2 型和高危。当分类中省略血细胞减少或细胞遗传学亚型时, 四个亚组之间的区分就不那么精确了。与早期分类方法相比, IPSS 在生存期和 AML 进化方面都显示出更强的统计学预后鉴别能力。¹⁷

WPSS

数据表明, 在 IPSS 中加入其他临床变量有利于提高预后的准确性。基于 WHO 分类的预后评分系统 (WPSS) 结合了 WHO 形态学分类、IPSS 细胞遗传学分类和 RBC 输血依赖程度。¹⁸⁶ 该系统表明, 对于较低危 MDS 类别

的患者, 需要 RBC 输血是一个消极预后因素。此外, 贫血的深度本身对中间 IPSS 类别具有附加和消极的预后重要性。¹⁸⁷ 与 IPSS 定义的四个组相比, WPSS 将患者分为在生存期和 AML 风险方面都不同的五个风险组。五个风险组是: 极低危、低危、中危、高危和极高危。在 Malcovati 等人¹⁸⁶ 的初步报告之后, 已有证实性研究证明了 WPSS 的有效性。¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ 初版 WPSS 已被完善, 以确定对 RBC 输血需求可能有些主观的概念。在改进版 WPSS 中, 由输血依赖性衡量的贫血程度被存在 (或不存在) 严重贫血所取代, 严重贫血定义为男性血红蛋白水平低于 9 g/dL, 女性血红蛋白水平低于 8 g/dL。¹⁹¹ 这种方法允许对贫血进行客观评估, 同时保持了原始 WPSS 中定义的五个风险类别的预后意义 (如上所述)。¹⁹¹

IPSS-R

IPSS-R 定义了五个风险组 (极低危、低危、中危、高危和极高危), 而初版 IPSS 是四个组。¹⁹² IPSS-R 源于对来自多个国际机构的大型数据集的分析, 通过将以下因素纳入预后模型来完善原版 IPSS: 更详细的细胞遗传学亚组, 在“骨髓原始细胞 <5%”组中划分单独亚组, 以及通过血红蛋白水平、血小板计数和中性粒细胞计数的截断值来定义血细胞减少的测量深度。在 IPSS-R 中, 基于 2012 年发布的 MDS 细胞遗传学评分系统, 细胞遗传学亚组包括五个风险组 (原版 IPSS 中为三个)。¹⁸ 其他参数, 包括年龄、体能状态、血清铁蛋白、LDH 和 β-2 微球蛋白, 为生存结局提供了额外的预后信息, 但不能预测 AML 的进化; 与较高危组相比, 年龄在较低危组中更具预测性。¹⁹² IPSS-R 的预测价值在许多基于注册数据的独立研究中得到验证, 包括评估接受 HMA 治疗的患者结局的研究。¹⁹³⁻¹⁹⁸

在一项来自意大利 MDS 患者注册数据的多区域研究 (N = 646) 中, 发现在 OS、AML 进化和无进展生存期 (PFS) (后来定义为白血病进化或因任何原因死亡) 方面, IPSS-R 风险类别之间的结局存在显著差异。¹⁹⁹ 值得注意的是, 对于上述三种结局指标, IPSS-R 的预测能力 (基于 Harrell 的 C 统



计量)比 IPSS、WPSS 和改进版 WPSS 更强。研究人员承认研究队列中随访时间短(中位数为 17 个月)的局限性。¹⁹⁹

在一项对西班牙一家大型多中心登记处(N = 2410)的较低危 MDS (IPSS 低危或中危-1 型)患者数据的回顾性分析中,IPSS-R 可以识别 IPSS 低危组中的三个风险类别(极低危、低危、中危),没有患者被归类为 IPSS-R 高危或极高危。²⁰⁰在 IPSS 中危-1 型组中,IPSS-R 进一步将患者分为四个风险类别(极低危、低危、中危、高危),只有一例患者被归类为极高危。IPSS-R 可显著预测 IPSS 低危和中危-1 型患者亚组的生存结局。在 IPSS 低危组中,基于 IPSS-R 风险分类的中位生存期为 118.8 个月(极低危)、65.9 个月(低危)和 58.9 个月(中危)($P < 0.001$)。在 IPSS 中危-1 型组中,基于 IPSS-R 风险分类的中位生存期为 113.7 个月(极低危)、60.3 个月(低危)、30.5 个月(中危)和 21.2 个月(高危)($P < 0.001$)。²⁰⁰此外,在 IPSS 中危-1 型组中(但不适用于 IPSS 低危组),IPSS-R 可显著预测 3 年 AML 进化率。²⁰⁰因此,在这项分析中,IPSS-R 似乎在 IPSS 中危-1 型组中提供了预后改善,大部分患者(1096 例 IPSS 中危-1 型患者中的 511 例)被确定为预后较差(中位生存期为 21 - 30 个月)。这项研究还应用改进版 WPSS 对 IPSS 低危和中危-1 型组进行了进一步分层,并能够在 IPSS 中危-1 型组中识别出一组预后较差的患者(改进版 WPSS 高危组)(1096 例 IPSS 中危-1 型患者中的 185 例;中位生存期,24.1 个月)。然而,IPSS-R 识别出的不良风险 IPSS 中危-1 型患者的比例高于改进版 WPSS (47% 对 17%)。²⁰⁰

在一项对来自单一机构的 MDS 患者(N = 1088)的回顾性数据库分析中,根据 IPSS-R 风险分类的中位 OS 为 90 个月(极低危)、54 个月(低危)、34 个月(中危)、21 个月(高危)和 13 个月(极高危)($P < 0.005$)。¹⁹⁶这项研究的中位随访时间为 70 个月。IPSS-R 还可以预测接受 HMA 治疗患者(n = 618)的生存结局。与未接受 AzaC 治疗的患者相比,仅在极高危(中位生存期分别为 18 个月和 25 个月; $P < 0.028$)和高危

(中位生存期分别为 15 个月和 9 个月; $P = 0.005$)IPSS-R 患者组中显示出显著的 AzaC 生存获益。此外,仅在高危(中位生存期,40 个月对 19 个月无 HCT; $P < 0.005$)和极高危(中位生存期,31 个月对 12 个月无 HCT; $P < 0.005$)患者中观察到异基因 HCT 显著延长了 OS。¹⁹⁶因此,IPSS-R 为治疗决策提供了一种工具。

一项研究将 IPSS-R 应用于一系列 t-MDS 和寡原始细胞 t-AML (ot-AML)患者。²⁰¹尽管一些 IPSS-R 切点对 t-MDS/ot-AML 患者来说是次优的,但 IPSS-R 总体评分将 t-MDS/ot-AML 患者分为五个风险组,每个类别在 OS 和 t-MDS 的 AML 进展概率上均有统计学差异。这些结果表明,主要的 IPSS-R 变量(骨髓原始细胞计数、血细胞减少和细胞遗传学数据)仍然是治疗相关环境中强有力的预测因子。然而,与新发 MDS/寡原始细胞 AML 相比,t-MDS/ot-AML 患者中每个 IPSS-R 风险组的中位 OS 较短,特别是在极低危和低危组中。这些差异可能反映了许多因素,包括 t-MDS/ot-AML 和新发疾病之间的不同生物学和临床方法(例如,治疗、原发疾病及其疗法)。来自 MDS 临床研究联盟的数据同样表明,与 IPSS、全球 MD 安德森风险模型或 t-MDS MD 安德森模型相比,IPSS-R 在 370 名 t-MDS 患者中具有更高的预后价值。²⁰²有必要开展进一步研究,以更好地评估特定疗法和更精细变量及其切点的影响,用于分析这一异质性患者群体。

最近的其他研究证实了 IPSS-R 在经治和未经治患者中的价值。^{198,203-205}鉴于已经证明,与 IPSS 和 WPSS 相比,IPSS-R 的风险分层更准确,²⁰³因此,尽管其他系统也具有良好价值,但首选 IPSS-R 分类。据了解,一些正在进行的研究正在使用 IPSS 或 WPSS。因此,在这一领域接受更统一的预后风险分层前,预计会有一个过渡期。国际工作组(IWG)对生成 IPSS-R 的 MDS 预后数据库中的患者的最近分析表明,基于 IPSS-R 原始评分的 3.5 分(即, ≤ 3.5 分与 > 3.5 分),通过二分法获得了较低危与较高危患者的最佳预后分离。²⁰⁶



LR-PSS

由 MD 安德森癌症中心的研究人员开发的较低危预后评分系统 (LR-PSS) 是一种用于评估 MDS 的预后模型，旨在帮助识别患有较低危疾病 (IPSS 低危或中危-1 型) 预后不良患者。²⁰⁷ 预后模型是使用来自 IPSS 低危 ($n = 250$) 和中危-1 型 ($n = 606$) MDS 患者的临床和实验室数据开发的。根据多变量 Cox 回归分析结果确定了与生存期下降相关的因素，并构建了预后模型。最终模型包括以下作为生存结局独立预测因子的因素：不利的细胞遗传学、年龄较大 (≥ 60 岁)、血红蛋白减少 (< 10 g/dL)、血小板计数减少 ($< 200 \times 10^9/L$) 和骨髓原始细胞百分比高 ($\geq 4\%$)。²⁰⁷ 重要的是，该系统中的细胞遗传学分类源自先前定义的 IPSS 分类，而不是更精细的 IPSS-R。这些因素中的每一项都被赋予一个加权分数，分数的总和 (范围，0-7 分) 用于生成三个风险类别：0-2 分归入 1 类，3 分或 4 分归入 2 类，5-7 分归入 3 类。使用该评分系统，1 类患者的中位生存期为 80.3 个月，2 类为 26.6 个月，3 类为 14.2 个月；4 年生存率分别为 65%、33% 和 7%。该评分系统允许将 IPSS 低危和 IPSS 中危-1 型风险亚组进一步分层为这三个风险类别。²⁰⁷ LR-PSS 可能有助于识别预后较差且需要早期治疗的较低危疾病患者。

LR-PSS 的预后价值已在几项独立研究中得到验证。^{73,200,208-210} 在一项对西班牙多中心登记处 ($N = 2410$) 的较低危 MDS (IPSS 低危或中危-1 型) 患者数据的回顾性分析中，LR-PSS 能够将这些较低危患者进一步分层为三个风险类别。²⁰⁰ LR-PSS 可显著预测 IPSS 低危和中危-1 型患者亚组的生存结局。在 IPSS 低危组中，使用 LR-PSS 风险分类的 1 类 (低危) 中位生存期为 130.3 个月，2 类 (中危) 为 69.7 个月，3 类 (高危) 为 58.4 个月 ($P < 0.001$)；使用 LR-PSS 风险分类的 IPSS 中危-1 型组中相应的中位生存期值分别为 115.2 个月、51.3 个月和 24.1 个月 ($P < 0.001$)。IPSS 中危-1 型组中的很大一部分患者 (1096 例患者中的 334 例；30.5%) 被确定为预后较差，这表明他们将被纳入了高危组 (24.1 个月) 在 IPSS 中

危-1 型组中 (但不适用于 IPSS 低危组)，LR-PSS 可显著预测 3 年 AML 进化率。²⁰⁰

来自两个中心的较低危 MDS 患者队列 ($N = 664$) 的数据显示，根据 LR-PSS 风险分类，1 类患者的中位生存期为 91.4 个月、2 类为 35.6 个月、3 类为 22 个月。²¹⁰ 使用来自同一队列患者的数据，根据 IPSS-R 风险分组，IPSS-R 非常良好组的中位生存期为 91.4 个月，良好组为 35.9 个月，中危、高危和极高危组综合为 27.8 个月。这两种预后评分系统都可以显著预测生存结局。LR-PSS 和 IPSS-R 的预测能力 (基于 Harrell 的 C 统计量) 分别为 0.64 和 0.63。²¹⁰

MDS 中的分子异常

已在 MDS 患者中鉴别出几种基因突变，这些突变可能在一定程度上导致病程的临床异质性，从而影响患者预后。这种基因突变将存在于大多数新确诊患者中，包括大多数细胞遗传学正常的患者。几项检查大量 MDS 肿瘤样本的研究已经鉴别出 40 多种复发性突变基因，超过 80% 的患者携带至少其中一种突变。^{73,211-213} 最常见的突变基因有 *TET2*、*SF3B1*、*ASXL1*、*DNMT3A*、*SRSF2*、*RUNX1*、*TP53*、*U2AF1*、*EZH2*、*ZRSR2*、*STAG2*、*CBL*、*NRAS*、*JAK2*、*SETBP1*、*IDH1*、*IDH2* 和 *ETV6*，尽管在超过三分之一的患者中没有发现单个突变基因。其中一些基因突变与不良临床特征相关，例如复杂核型 (*TP53*)、骨髓原始细胞比例过高 (*RUNX1*、*NRAS* 和 *TP53*) 以及重度血小板减少 (*RUNX1*、*NRAS* 和 *TP53*)。

尽管预后评分系统考虑了与临床特征的相关性，但有几个基因的突变具有独立预后价值。在几项不同队列的研究中，*TP53*、*EZH2*、*ETV6*、*RUNX1* 和 *ASXL1* 的突变已被证明可以预测经 IPSS 或 IPSS-R 风险组调整后的多变量模型中 OS 的降低。^{211,213} 在 IPSS 风险组中，这些基因中的一个或多个突变可识别出患者的生存风险与下一个最高 IPSS 风险组中的



患者相似（例如，具有不良基因突变的中危-1 型患者的生存曲线与被 IPSS 分配到中危-2 型组中的患者相似）。²¹¹ 当应用于按 IPSS-R 分层的患者时，这五个基因中的一种或多种突变的存在与低危和中危组患者的 OS 较短相关。²¹³ 因此，对这些基因突变和 IPSS 或 IPSS-R 综合分析可能会改善这些预后模型单独提供的风险分层。ASXL1 突变也被证明在 CMML 中具有独立的不良预后意义。^{214,215} 其他突变基因与 OS 降低有关，包括 DNMT3A、U2AF1、SRSF2、CBL、PRPF8、SETBP1 和 KRAS。^{211,213,216-220} 在几项研究中（但不是所有研究），只有 SF3B1 突变与更有利的预后相关，即使在 IPSS-R 调整后也是如此。

LR 已证明 TET2 突变会影响对 HMA 的疗效。^{222,223} TET2 突变患者对 AzaC 的缓解率为 82%，而野生型 TET2 患者为 45% ($P = 0.007$)。缓解持续时间和 OS 无统计学差异。²²² 另一项研究在 213 例接受 AzaC 或地西他滨治疗的 MDS 患者中鉴别出 39 种突变基因。²²³ TET2 突变患者对 HMA 的反应较高，尽管程度较低（缓解率，55% 对 44%； $P = 0.14$ ）。当排除携带 ASXL1 突变和仅具有低丰度 TET2 突变的患者时，这种改善的效果更加明显 (OR, 3.65； $P = 0.009$)。TP53 和 PTPN11 突变与 OS 较短相关，但不影响药物疗效。然而，这些突变的预测能力适中。这些分子标记物在患者中的状态不应排除 HMA 的使用，也不应影响 HMA 的选择。

TP53 突变与复杂单体核型密切相关。然而，大约 50% 的复杂核型患者未检出 TP53 异常，并且其 OS 与非复杂核型患者相当。因此，TP53 突变状态可能有助于改善这些通常被认为患有较高危疾病患者的预后。²¹¹ del(5q) 患者，无论是作为孤立异常，还是经常作为复杂核型的一部分，伴有 TP53 突变的比率都较高。^{224,225} 这些突变与来那度胺治疗后效果减弱或复发有关。^{226,227} 在这些病例中，TP53 突变可能是继发性事件，通常出现在可以在治疗期间扩展的小亚克隆中。治疗前可能需要更灵敏的技术来识别亚克隆、低丰度 TP53 突变的存在。

当采用更灵敏的测序技术进行检测时，在外周血样本中检测到的突变可以准确地反映 MDS 患者骨髓中检出的突变。²²⁸

合并症指数

MDS 患者主要包括老年人群，由于存在合并症，在治疗耐受性和结局方面带来了潜在挑战。大约 50% 的新确诊 MDS 患者存在一种或多种合并症，其中心脏病和糖尿病是最常见的疾病。²²⁹⁻²³³ 使用查尔森合并症指数 (CCI) 或造血干细胞移植特异性合并症指数 (HCT-CI) 等工具对合并症的存在和程度进行评估，已证明合并症对 MDS 患者的生存结局具有显著的预后影响。^{229,231-233} 一些研究表明，合并症（通过 HCT-CI 或成人合并症评估 27 [ACE-27] 衡量）是一个独立于 IPSS 的重要生存预后因素。^{230,233} 在这些研究中，合并症指数为归类为 IPSS 中危或高危患者的生存结局提供了额外的预后信息，但不适用于被认为患有低危疾病的患者。

相反，在另一项研究中，合并症（通过 HCT-CI 或 CCI 测量）是低危或中危-1 型组患者 OS 和无事件生存期的重要预测因子，但在中危-2 型或高危组中则不然。²³¹ 合并症也被证明可以在 WPSS 风险类别中提供额外的风险分层（适用于极低危、低危和中危组，但不适用于高危或极高危组），这促进了一种可与 WPSS 联合用于预后评估的新 MDS 特异性合并症指数的开发。²³⁴ 骨髓增生异常综合征合并症指数与 IPSS-R 的结合也证明了风险分层的改善。²⁰⁵ 目前，NCCN MDS 专家组对于 MDS 患者的最佳合并症指数没有给出具体建议。然而，对合并症的存在和程度进行全面评估仍然是 MDS 患者治疗决策和管理的一个重要方面。

治疗选择

IPSS 或 IPSS-R 风险分类用于治疗方案的初始规划，因为它们提供了基于风险的患者评估（2A 类）。此外，患者年龄、体能状态和存在合并症等因素对患者耐受某些强化治疗的能力有重大影响，并在选择最佳治疗策略中发挥重要作用。WPSS 可以在 MDS 病程中的任何时间点动态评估预后。



如果患者最近才接受评估，确定患者的血细胞计数在几个月内相对稳定，对于评估疾病是否进展（包括初期转化为 AML）非常重要。此外，这种评估可以确定血细胞减少的其他可能病因。患者对特定方法的偏好在决定治疗方案时也很重要。MDS 的治疗选择包括支持治疗、低强度治疗、高强度治疗（包括异基因 HCT）和参加临床试验。在评估治疗试验的结果时，专家组发现采用标准化 IWG 疗效标准对研究很重要。²³⁵⁻²³⁸

对于 MDS 治疗算法，所有患者都应接受相关支持治疗。此后，MDS 专家组建议将具有临床显著血细胞减少的患者分为两个主要风险组：1) 较低危 MDS 患者（即 IPSS 低危、中危-1 型；IPSS-R 极低危、低危、中危；WPSS 极低危、低危、中危）；2) 较高危 MDS 患者（即 IPSS 中危-2 型、高危；IPSS-R 中危、高危、极高危；WPSS 高危、极高危）。如果他们的评分 ≤ 3.5 ，IPSS-R 中危患者作为较低危疾病管理，而如果评分 > 3.5 ，则作为较高危疾病管理。²⁰⁶ 此外，对用于较低危疾病的治疗方法无效的中危疾病患者将有资格接受较高危 MDS 的治疗。

根据 IWG 疗效标准，较低危组患者的主要治疗目标是血液学改善，而对于较高危组患者，改变疾病的自然史被认为是最重要的。细胞遗传学缓解和生活质量 (QOL) 参数也是需要评估的重要指标。该算法仅概述了原发性 MDS 的管理。与原发性 MDS 患者相比，大多数 t-MDS 患者的预后较差，其中很大一部分患者的细胞遗传学风险不良。这些患者通常按照较高危疾病管理。

支持治疗

目前，MDS 管理的护理标准包括支持治疗措施（请参见算法中的 [支持治疗](#) 和 [支持治疗 NCCN Guidelines](#)）。这需要观察、临床监测、社会心理支持和生活质量评估。移植前，移植患者应得到支持，输血产品应使用 25 Gy 辐照，或执行机构标准。应鼓励骨髓原始细胞大于或等于 5% 且适合减低

强度预处理的患者接受 HMA “减瘤” 治疗或诱导化疗。只要患者有响应，就应进行移植；不应该延迟到疗效消失。

支持治疗应包括根据需要针对症状性贫血进行 RBC 输血（CMV 安全），或针对出血事件进行血小板输注；然而，血小板输注不应常规用于无出血的血小板减少症患者。对于归类为非心脏病患者和预计需要大量输血的患者，输血次数和每次输血的红血球浓厚液数量都应保持在最低限度。

NCCN Guidelines 专家组同意 2013 年美国血液学会 (ASH) 明智选择 (Choosing Wisely®) 倡议，以解决血液学检查和治疗问题。²³⁹ 关于对 MDS 患者使用的血液制品进行常规辐照的必要性，基于不同的机构政策，专家组成员的意见不一致；然而，专家组一致认为，所有用于潜在 HCT 患者的定向捐赠产品和输血产品都应进行辐照处理。此外，对于 CMV 阴性受血者，建议尽可能使用 CMV 安全（CMV 阴性或去白细胞）血液制品。氨基己酸或其他抗纤维蛋白溶解剂可考虑用于血小板输注无效或极重度血小板减少症的出血事件。对于难治性症状性血细胞减少，应考虑造血细胞因子支持。²⁴⁰ 例如，重组人粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或 GM-CSF 治疗可考虑用于中性粒细胞减少伴复发性或耐药性细菌感染的 MDS 患者。

移植后，患者应至少在免疫抑制治疗期间接受抗生素预防。美国移植与细胞治疗学会制定的指南²⁴¹ 和 [造血干细胞移植 NCCN Guidelines](#) 提供了详细建议（载于 www.NCCN.org）。

血小板减少的管理

重度血小板减少与出血事件的风险增加有关，目前通过血小板输注来控制。MDS 患者血小板减少的机制可能归因于血小板生成减少（可能与涉及内源性血小板生成素 [TPO] 生成和/或代谢的调节途径有关）以及骨髓巨核细胞或循环血小板的破坏增加。^{242,243} 据报告，与健康个体相比，MDS 患者的内源性 TPO 水平升高。²⁴³ 同时，与健康个体相比，MDS 患者每个血小板的 TPO 受体位点减少。与 MDS-EB 或 MDS-EB-T 患者相比，RA 亚



组（由 Bennett 等人定义²⁴⁴）似乎具有最高的 TPO 水平，而 TPO 受体位点的数量在各亚型中保持相似。²⁴³ 研究报告，高内源性 TPO 水平与 RA 患者的血小板计数减少相关，但在 MDS-EB 或 MDS-EB-T 患者中不相关。^{243,245} 这一观察结果表明，后一组中内源性 TPO 的调控通路可能会被进一步破坏，这可能是由于原始细胞中 TPO 受体的过度表达导致 TPO 应答不足。^{243,245}

几项研究正在探索 TPO 受体激动剂罗米司亭在治疗较低危 MDS 患者血小板减少中的作用。²⁴⁶⁻²⁵¹ 罗米司亭的 I/II 期研究显示，较低危 MDS 患者的血小板缓解率很有希望（46% - 65%）。^{247,249} 在接受较低危 MDS 治疗的患者中进行的随机安慰剂对照研究报告了罗米司亭在减少出血事件、减少接受 HMA 患者的血小板输注需求、^{246,248} 以及减少接受来那度胺治疗患者的剂量减少或延迟频率方面的有益作用。²⁵⁰ 在一项包括低危或中危-1 型 MDS 患者（n = 250）的随机研究中，罗米司亭与血小板计数增加和总体出血事件减少相关（与安慰剂组相比，治疗 58 周后 $P = 0.026$ ）。²⁵² 然而，由于早期停药，对这些数据的解释有限。继之前的研究之后，^{247,252} 一项开放标签扩展研究评估了罗米司亭在 60 例较低危 MDS 患者中的长期安全性和疗效，发现大多数患者获得了持久缓解。²⁵³ 一个预测罗米司亭疗效的模型表明，较低危 MDS、较低的基线 TPO 水平（ <500 pg/mL）和有限的血小板输注史对随后的罗米司亭致血小板缓解的影响最大。²⁵¹

艾曲波帕是另一种 TPO 受体激动剂，已证明可以在体外增加从 MDS 患者分离的骨髓细胞中的正常巨核细胞生成。^{254,255} 正在进行的 I 期和 II 期临床试验正在研究这种药物治疗较低危 MDS 患者血小板减少的活性和安全性。一项 II 期研究招募了伴有重度血小板减少的低危或 IPSS 中危-1 型 MDS 患者，这些患者以 2:1 的比例随机接受艾曲波帕或安慰剂。²⁵⁶ 中期分析时，在意向性治疗人群中，47% 接受艾曲波帕的患者表现出血小板缓解，而安慰剂组为 3%（ $P < 0.0001$ ；OR, 27.1 [95% CI, 3.5-211.9； $P = 0.0017$ 】）。艾曲波帕组 46% 的患者出现 3-4 级不良事件，而安慰剂组为

16%， $P = 0.0053$ 。与安慰剂组相比，艾曲波帕组报告的出血事件更少（分别为 14% 和 42%； $P = 0.0025$ ）。另一项 II 期试验的结果表明，接受艾曲波帕单药治疗的较低危 MDS 伴血细胞减少（包括贫血、血小板减少或中性粒细胞减少）患者在 16 至 20 周时的血液学缓解率为 44%。²⁵⁷ 少数患者出现获得性染色体异常。Fan 等人²⁵⁸ 的一项研究发现，50% 接受艾曲波帕治疗的中度再生障碍性贫血或单系血细胞减少患者（血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 或依赖血小板输注，或血红蛋白计数 <8.5 g/dL 或依赖 RBC 输血）在 16 至 20 周时达到了具有临床意义的缓解。在 34 例患者中，2 例患者出现获得性细胞遗传学异常。

一项 II 期试验在接受 HMA 超过四个疗程但疾病对治疗无效或疾病持续存在血细胞减少的成人患者中评估了艾曲波帕单药或联合 HMA 的疗效。^{259,260} 在 28 例可评估患者中，接受联合治疗的患者中有 3 例显示血小板改善，3 例出现疾病进展。中位 OS 为 12 个月。II 期 ASPIRE 试验评估了艾曲波帕单药治疗中危-2 型或高危 MDS 和 AML 成人患者血小板减少的疗效。²⁶¹ 与安慰剂相比，接受艾曲波帕单药治疗的患者出现临床相关血小板减少事件显著降低。然而，在血液学参数或血小板输注独立性方面没有改善。

在早期体外研究中，已经提出了对外源性 TPO 反应引起的白血病原始细胞增殖的潜在担忧，特别是对于高危 MDS。^{262,263} 正在进行的 TPO 模拟物临床试验结果将有助于阐明 MDS 患者白血病转化的风险。应该注意的是，目前罗米司亭和艾曲波帕均未获批用于 MDS 患者。

铁过剩的管理

RBC 输血是 MDS 患者支持治疗的关键组成部分。尽管患者接受的特定治疗可能会减轻 RBC 输血的需求，但相当一部分 MDS 患者可能对这些治疗无效，并可能出现铁过剩及其后果。²⁶⁴ 因此，可能需要对 MDS 患者的输血性铁沉着症进行有效治疗。



对需要大量输血的患者（例如地中海贫血、MDS）的研究表明，慢性铁过剩会对肝脏、心脏和内分泌功能产生病理生理学和不良影响。当血浆铁超过转铁蛋白结合能力时，引起非转铁蛋白结合铁增加，与氧结合形成羟基和氧自由基。这些有毒元素会导致脂质过氧化和细胞膜、蛋白质、DNA 和器官损伤。^{265,266}

尽管有限，但有证据表明，MDS 患者的铁过剩可能导致器官功能障碍。²⁶⁷⁻²⁶⁹ 回顾性数据表明，输血性铁过剩可能是早期 MDS 死亡率和发病率增加的一个因素。²⁷⁰ WPSS 表明，需要 RBC 输血是 MDS 患者的一个消极预后因素。¹⁸⁶ 在一项包括八项观察性研究的荟萃分析中，接受铁螯合治疗的患者比未接受治疗的患者有更长的中位生存期。中位 OS 的平均差异为 61.2 个月，进一步支持了控制输血性铁过剩的必要性。²⁷¹ 然而，需要前瞻性研究来证实铁螯合在这些患者中的价值。

一项针对 225 例较低危 MDS（IPSS 低危或中危-1 型）且血清铁蛋白水平 >2247 pmol/L 的患者进行的随机试验证明了铁螯合疗法的获益。²⁷² 与安慰剂组 (n = 76) 患者相比，地拉罗司组 (n = 149) 患者的中位无事件生存期更高 (3.9 年 [95% CI, 3.2-4.3 年] 对 3.0 年 [95% CI, 2.2 - 3.7 年]; HR = 0.64 [95% CI, 0.42 - 0.96])。地拉罗司组和安慰剂组的中位 OS 分别为 5.2 年 (95% CI, 3.9 年 - 不可评估) 和 4.1 年 (3.0-4.9 年) (HR = 0.83; 95% CI, 0.54-1.28)。根据 IWG 2006 疗效标准，39.6% (95% CI, 31.4% - 47.8%) 接受地拉罗司治疗的患者实现了红系缓解的血液学改善，而接受安慰剂治疗的患者为 27.6% (95% CI, 16.9% - 38.3%)。

对于需要长期 RBC 输血的患者，应监测血清铁蛋白水平和相关器官功能障碍（心脏、肝脏和胰腺）。NCCN 专家组成员建议监测血清铁蛋白水平和接受的 RBC 输血次数，作为确定铁储备和评估铁过剩的实用方法。监测血清铁蛋白可能有用，其目的是将铁蛋白水平降至 1000 mcg/L 以下。超过这个水平，血清铁蛋白会对 MDS 患者的 OS 产生负面影响。²⁷³ 公认的

是，这种测量虽然有用，但在提供肝铁含量的具体测量方面不如 SQUID（超导量子干涉装置）或 T2* MRI 精确。^{274,275}

在发生最有效螯合的患者中，已显示铁螯合疗法可以在 MDS 和其他铁过剩状态下逆转铁过剩的一些后果。^{237,266} 这包括接受有效去铁胺螯合治疗 1 至 4 年的一小组 MDS 患者的输血独立性 (TI)。²⁷⁶ 此外，螯合后这些患者的心脏铁含量也有所改善。²⁷⁷ 这些发现对于改变 MDS 患者的发病率具有重要意义，特别是那些已经存在心脏或肝功能障碍的患者。

铁螯合剂（例如去铁胺²⁷⁸ 和地拉罗司）²⁷⁹⁻²⁸¹ 的有效性为轻松治疗铁过剩提供了潜在有用的药物。去铁胺（肌肉或皮下 [SC] 注射给药）适用于治疗因输血依赖性 (TD) 贫血引起的慢性铁过剩。²⁷⁸ 地拉罗司（口服）适用于治疗因输血引起的慢性铁过剩。²⁷⁹ 地拉罗司已在 TD-MDS 患者的多项 II 期临床试验中进行了评估。²⁸²⁻²⁸⁴ 一项随机 II 期研究评估了地拉罗司与安慰剂相比在低危至中危-1 型 MDS 患者中的疗效。²⁷² 结果表明，地拉罗司延长了中位无事件生存期大约 1 年。²⁷² 地拉罗司的处方信息包含一条黑框警告，该警告与某些患者群体（包括高危 MDS 患者）的肾或肝损伤/衰竭和胃肠道出血的风险增加有关。高危 MDS 患者禁用地拉罗司。

第三种口服螯合剂去铁酮在美国获批（2011 年 10 月），用于在当前螯合疗法不足情况下治疗因地中海贫血导致的输血性铁过剩患者。²⁸⁵ 美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准是基于对汇总数据进行回顾性分析的结果，这些数据来自既往对现有螯合疗法无效的输血相关铁过剩患者进行的去铁酮安全性和有效性研究。去铁酮的处方信息包含一个关于粒细胞缺乏症风险的黑框警告，该风险可导致严重感染和死亡。²⁸⁵ 关于这种药剂的使用仍存在争议。

目前正在对 MDS 患者进行口服铁螯合剂的临床试验，以确定铁螯合是否会改变 TD 患者疾病的自然史。NCCN Task Force 报告，*骨髓增生异常综合征患者的输血和铁过剩* 提供了有关 MDS 患者铁螯合的详细证据。²⁸⁶



NCCN Guidelines 专家组建议考虑每日一次去铁胺 SC 或口服地拉罗司 /ICL670，以减少接受超过 20 至 30 次 RBC 输血患者的铁过剩，特别是较低危 MDS 患者或潜在移植候选者（患有低危/中危-1 型 MDS）。对于血清铁蛋白水平高于 2500 ng/mL 的患者，目标是将铁蛋白水平降低至 1000 ng/mL 以下。

如上所述，地拉罗司的处方信息中添加了黑框警告。²⁷⁹ 地拉罗司上市后使用后，出现了急性肾功能衰竭或肝功能衰竭的病例报告，其中一些是致命的。报告的大多数死亡病例发生在患有多种合并症且处于血液系统疾病晚期的患者中。此外，上市后报告了接受地拉罗司治疗的患者中出现了血细胞减少（包括粒细胞缺乏症、中性粒细胞减少症和血小板减少症）和胃肠道出血；有些病例导致死亡。这些事件与地拉罗司治疗之间的因果关系尚未确定。但是，建议对接受地拉罗司治疗的患者进行密切监测。监测应包括在开始治疗之前和之后定期测量血清肌酐和/或肌酐清除率以及肝功能检查。肌酐清除率低于 40 mL/min 的患者应避免使用地拉罗司和去铁胺。²⁷⁹ 最近一项针对 61 例 MDS 或 AA 患者的 IV 期研究表明，3 年内记录的不良事件大多为轻度或中度的。²⁸⁷

相关贫血的治疗

促红细胞生成剂 (ESA)，例如重组人 Epo (rHu Epo) 或长效达依泊汀（伴或不伴 G-CSF）已在 MDS 患者症状性贫血的治疗中进行了评估。主要针对较低危 MDS 患者的研究表明，在初步试验中，红系缓解率为 40% 和 60%（采用 IWG 疗效标准，合并主要和次要疗效）。^{288,289} 对 MDS 患者的临床试验结果表明，对达依泊汀的总缓解率与依泊汀相似或可能更高。²⁸⁸⁻²⁹¹ 缓解率的提高可能部分归因于所使用的剂量（每周 150-300 mcg SC），或者是因为与依泊汀相比，达依泊汀的研究招募了风险更高的患者。预测缓解的特征包括基础 sEpo 水平相对较低、骨髓原始细胞百分比相对较低、和既往 RBC 输血很少。

在一项针对 MDS 患者（RA、MDS-RS 和 MDS-EB；N = 50）的 II 期研究中，38% 接受 Epo 联合 G-CSF（n = 47，可评估）治疗的患者出现血液学缓解（其中 21% 完全缓解 [CR]）。²⁹² Epo 和 G-CSF 似乎具有协同活性。较低的 sEpo 水平 (<500 mU/mL) 和较低的预处理 RBC 输血需求（每月 <2 个单位）与较高的缓解率相关；不同 IPSS 风险组的缓解率没有显著差异。²⁹² 包括既往研究中的患者在内，中位生存期为 26 个月 (N = 71)。在低危 IPSS 患者中，中位生存期未达到 5 年；5 年生存率为 68%。中危-1 型和中危-2 型组的中位生存期分别为 27 个月和 14 个月。在观察期内，28% 的患者出现 AML 进展。低危、中危-1 型、中危-2 型和高危组的 AML 进展频率分别为 12%、21%、45% 和 100%。在接受 Epo 和 G-CSF 维持治疗对疾病有响应的患者中，中位缓解持续时间为 24 个月。²⁹²

对来自三项关于 MDS 患者接受 Epo 加 G-CSF（给药 12-18 周，有效者随后接受维持治疗）治疗的长期结局的 II 期北欧试验 (n = 121) 的综合数据进行的一项后续分析报告，血液学缓解率为 39%，中位缓解持续时间为 23 个月。²⁹³ 将长期结局与作为对照组的未经治患者 (n = 237) 的结局进行了比较。基于多变量 Cox 回归分析，Epo 加 G-CSF 治疗与生存结局显著改善相关（风险比 [HR]，0.61；95% CI，0.44-0.83；P = 0.002）。一项探索性分析显示，治疗与生存期之间的相关性仅对 IPSS 低危组有意义，并进一步局限于每月需要少于 2 个单位 RBC 输血的患者。在治疗与 AML 进展频率之间未发现显著关联。²⁹³

法国骨髓增生异常组的一项研究报告了类似结果，这项研究分析了 MDS 贫血患者 (N = 403) 接受 ESA（依泊汀或达依泊汀）伴或不伴有 G-CSF 治疗的结局。²⁹⁴ 根据 IWG 2000 标准，血液学缓解率为 62%，中位持续时间为 20 个月；IWG 2006 标准的相应结果分别为 50% 和 24 个月。IPSS 低危或中危-1 型与显著较高的缓解率和更长的缓解持续时间相关。在经治患者 (n = 284) 和未经治患者 (n = 225) 历史队列之间的结局比较（在伴有贫血的低危或中危-1 型亚组中）中，多变量分析显示，ESA 治疗和生存结



局之间存在显著相关性。各队列之间 AML 进展的频率相似。²⁹⁴ 在一项评估达依泊汀（每 2 周给药一次，持续 12 周）的 II 期研究中，伴或不伴 G-CSF（无效者在 12 周时添加）、伴有贫血（且 sEpo 水平 <500 mU/mL）的较低危 IPSS 组患者在 12 周时的血液学缓解率为 48%，24 周时为 56%。²⁹⁵ 在 52 个月的中位随访中，未达到中位缓解持续时间。AML 进展的 3 年累积发生率为 14.5%，3 年生存率为 70%。这项研究还显示，对疾病有响应患者的生活质量参数有所改善。²⁹⁵

总体而言，这些研究表明，ESA 可能为伴症状性贫血的较低危组患者提供临床获益。有关 ESA 治疗 del(5q) 较低危患者贫血的有效性的现有数据有限。Epo 已被证明可以促进从 del(5q) 患者中分离的细胞遗传学正常细胞的生长，同时在体外对来自这些患者的 MDS 祖细胞具有最小的增殖作用。²⁹⁶ 来自法国组的回顾性研究报告，在接受 ESA（伴或不伴 G-CSF）治疗的 del(5q) 患者中，血液学缓解率在 46% 和 64% 之间，中位缓解持续时间为 11 个月（平均持续时间为 13-14 个月）。^{294,297} 与没有 del(5q) 的患者相比，这些患者的缓解持续时间显著缩短（平均持续时间为 25-27 个月）。²⁹⁷ 基于多变量分析，del(5q) 是治疗缓解持续时间缩短的一个显著预测因子（请参见算法中的预后类别极低危、低危、中危-1 型的治疗）。²⁹⁴

2007 年 3 月和 2008 年，FDA 根据在接受 ESA 治疗的非 MDS 患者中，当剂量达到大于 12 g/dL 的目标血红蛋白水平时，根据观察到使用 ESA 的死亡率增加和可能的肿瘤促进以及血栓栓塞事件，宣布了使用 ESA 的警报并加强了安全警告。具体来说，参与研究的患者患有慢性肾衰竭；正在接受各种恶性肿瘤的放射治疗，包括头颈癌、晚期乳腺癌、淋巴瘤或非小细胞肺癌；是未接受化疗的癌症患者；或者是接受过骨科手术的患者。然而，ESA 已在大量 MDS 成年患者中安全使用，并且对于改善由这种疾病引起的贫血症状变得重要，通常伴随着 RBC 输血需求的减少。评估 MDS

患者长期使用 Epo（伴或不伴 G-CSF）的研究表明，与随机对照²⁹⁸ 或历史对照相比，这种治疗对生存期或 AML 进化没有负面影响。^{293,294}

Jadersten 等人²⁹³ 报告，低输血需求的低危 MDS 患者在接受这些药物治疗后生存期有所改善。另一项研究报告，与历史对照 IMRAW 数据库患者相比，接受 Epo（伴或不伴 G-CSF）治疗后，IPSS 低危或中危-1 型患者的生存期改善并减少了 AML 进展。²⁹⁴ 因此，这些数据并未表明这些药物对 MDS 的治疗有负面影响。鉴于这些数据，NCCN 专家组建议使用 ESA 治疗 MDS 患者的症状性贫血，目标血红蛋白范围为 10 至 12 g/dL，但不超过 12 g/dL。如果患者的疾病对标准治疗无响应，应探索使用其他据报告能够提高血红蛋白水平的试验用药物进行临床试验。这些药物应该用于潜在预后风险人群的治疗方法中。

2007 年 3 月，医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 就 ESA 在非肾病应用中的使用制定了全国医疗覆盖决议 (NCD)。公众意见征询期结束后，决定对 NCD 的范围进行修订，以纳入癌症和相关肿瘤疾病。NCD 的狭义范围不包括 MDS，因为它在报告中被定义为癌前疾病，而不是肿瘤疾病。²⁹⁹ 因此，地方医疗保险承包商可能会继续对 NCD 未确定的 ESA 的使用做出合理和必要的决定。

MDS 相关 ESA 难治性贫血的治疗

与较低危 MDS 相关的贫血通常会现有治疗产生耐药性，导致对 RBC 输血的依赖、铁过剩以及生活质量和生存期下降。^{192,300-302} 2019 年 11 月，FDA 批准使用罗特西普治疗需要定期 RBC 输血的 β 地中海贫血成年患者的贫血。罗特西普是一种重组融合蛋白，由修饰的人激活素受体 IIB 型胞外结构域与人 IgG1 Fc 结构域连接，结合转化生长因子 β (TGF β) 配体，以减少 SMAD2 和 SMAD3 的信号传导，从而使红系成熟。³⁰³ 2020 年 4 月，基于令人鼓舞的 III 期数据，³⁰² FDA 批准罗特西普用于治疗 ESA 治疗失败的较低危 MDS 伴环形铁粒幼细胞患者的贫血。在 III 期 MEDALIST



试验中，接受常规 RBC 输血的极低危、低危或中危 MDS 伴环形铁粒幼细胞患者或者接受罗特西普 ($n = 153$) 治疗，或者给予安慰剂 ($n = 76$)。³⁰² 在这项试验中，患者入组标准为年龄在 18 岁或以上；根据 WHO 标准，患有 MDS 伴环形铁粒幼细胞（即，环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ ，或如果存在 *SF3B1* 突变且骨髓原始细胞 $< 5\%$ ，则环形铁粒幼细胞 $\geq 5\%$ ）；并且患有对 ESA 无效或不太可能对 ESA 产生疗效的疾病。³⁰² 在治疗的第 1 至第 24 疗程期间，罗特西普组 38% 的患者达到了研究的主要终点（8 周或更长时间的输血独立性），而安慰剂组为 13% ($P < 0.001$)。³⁰² 对罗特西普的最长单次连续缓解期的中位持续时间为 30.6 周。³⁰² 与罗特西普相关的最常见不良事件包括疲劳、腹泻、虚弱、恶心和头晕，这些不良事件随时间推移而减少。³⁰²

在一项 II 期多中心、开放标签、剂量探索研究 (PACE-MDS) 中，患有贫血（伴有或不伴 RBC 输血支持）的低危或中危 1 型 MDS 或非增殖性 CMML 成人患者（年龄 ≥ 18 岁）接受了罗特西普 ($n = 58$) 治疗。³⁰⁴ 重要的是，78% 接受治疗的患者伴有高于或等于 15% 的环形铁粒幼细胞，这是疗效的阳性预测因子。部分患者入组了剂量递增队列 ($n = 27$)，每 21 天接受一次罗特西普，剂量范围为 0.125 至 1.75 mg/kg，最长持续 12 周。入组剂量扩展队列的其他患者 ($n = 31$) 接受的罗特西普剂量范围为 1.0 至 1.75 mg/kg，患者可以接受长达 5 年的治疗。³⁰⁴ 接受更高剂量罗特西普 (0.75 - 1.75 mg/kg) 的 51 例患者中有 32 例 (63%) 达到血液学红系改善，定义为：低输血负担患者血红蛋白浓度较基线增加大于或等于 1.5 g/dL，持续至少 14 天，并且与高输血负担患者的治疗前输血负担相比，在 8 周内 RBC 输血减少大于或等于 4 个 RBC 单位或大于或等于 50%。³⁰⁴

对于接受罗特西普治疗的较低危 MDS（IPSS 低危或中危-1 型）无环形铁粒幼细胞患者，尽管数据有限，但令人鼓舞。一份已发表的摘要报告了 PACE-MDS 研究的长期疗效和安全性。³⁰⁵ 在接受罗特西普治疗的 108 例患者中，44 例患有非环形铁粒幼细胞疾病，47 例既往接受过 ESA 治疗。

全组有红系缓解的血液学改善为 54%，非环形铁粒幼细胞 MDS 患者为 36%。在 73 例可评估患者中，全组有 44% 实现了大于或等于 8 周的 RBC-TI，相比之下，非环形铁粒幼细胞 MDS 亚组为 35%。最常见的 3 级不良事件是骨痛和高血压。由于 FDA 尚未批准将罗特西普用于环形铁粒幼细胞阴性患者，因此，专家组建议此类患者参加使用罗特西普的临床试验。

在一项 II 期试验中，接受伊美司他（一种端粒酶抑制剂）治疗的 57 例患者中包括复发性较低危 MDS 患者或 ESA 难治且依赖 RBC 输血的患者，结果，RBC TI 率为 37% 和 23%，分别为 8 和 24 周。³⁰⁶ 同一时间点，在 38 例无 del(5q) 且既往未接受 HMA 或来那度胺治疗的患者亚组中观察到 RBC TI 率分别为 42% 和 29%。全组 TI 的中位持续时间为 65 周，相比之下，亚组为 86 周。根据 IWG 2006 疗效标准，就红系缓解而言，全组中 65% 的患者和亚组中 68% 的患者实现了血液学改善。总体而言，最常见的 ≥ 3 级血液学不良事件包括中性粒细胞减少症 (60%)、血小板减少症 (54%) 和贫血 (19%)。达到 5% 的最常见 ≥ 3 级非血液学不良事件是背痛、丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高和支气管炎。

低强度治疗

低强度治疗包括使用低强度化疗或生物反应调节剂。尽管此类治疗主要在门诊提供，但可能需要支持治疗或偶尔住院（例如，治疗感染）。

去甲基化药物：

DNA 甲基转移酶抑制剂 (DMTI) HMA AzaC 和地西他滨（5-氮杂-2'-脱氧胞苷）已在随机 III 期试验中显示出可降低白血病转化的风险，并在部分患者中提高了生存期。³⁰⁷⁻³¹⁰ 在一项 III 期试验中，在所有 IPSS 风险组患者中比较了 AzaC 和支持治疗 ($N = 191$ ；83% 无既往治疗)，AzaC 组 60% 的患者出现血液学缓解（7% CR，16% 部分缓解 [PR] 和 37% 血液学改善），而接受支持治疗患者的血液学改善为 5%（无效）。³¹⁰ 与接受



支持治疗的患者相比，AzaC 组的 AML 进展或死亡中位时间显著延长（21 个月对 13 个月； $P = 0.007$ ）。在病程早期接受 AzaC 的患者中观察到进一步改善，这表明该药物延长了疾病稳定的持续时间。随后，Silverman 及其同事³¹¹总结了三项 AzaC 研究，共涉及 306 例高危 MDS 患者。³¹¹在这项包括接受皮下或静脉内 (IV) 给药患者的分析中，10% 至 17% 接受 AzaC 治疗的患者出现完全缓解，部分缓解很少见；这些患者中有 23% 至 36% 观察到血液学改善。90% 的缓解发生在第 6 疗程之前，首次缓解的疗程中位数为 3。³¹¹作者得出结论，AzaC 为高危 MDS 患者提供了重要的临床获益。一项针对较高危 MDS (IPSS 中危-1 型，5%；中危-2 型，41%；高危，47%) 患者 (N = 358) 的 III 期随机试验结果表明，AzaC 在 OS 方面优于常规治疗（即，标准化疗或支持治疗）。³⁰⁷与传统治疗相比，AzaC 与显著更长的中位生存期相关（24.5 个月对 15 个月；HR, 0.58; 95% CI, 0.43 - 0.77; $P = 0.0001$ ），从而为较高危疾病患者使用这种药物提供了支持。

对处于进展期或患有相对高危疾病的 MDS 患者，应考虑采用 AzaC 治疗。这种药物已获 FDA 批准用于治疗 MDS 患者，一般采用 75 mg/m²/天的剂量 SC 给药 7 天，每 28 天一个疗程，至少 6 个疗程。疗程可能需要进一步延长，或者可以作为更明确治疗的桥接治疗（例如，在 HCT 之前需要降低骨髓原始细胞计数的患者）。尽管尚未确定 AzaC 治疗的最佳持续时间，但一些数据表明，在首次缓解后继续使用 AzaC 可能会改善缓解质量。在一项 III 期随机 AZA-001 试验的二次分析中，持续 AzaC 治疗导致 48% 的所有有效者的缓解类别进一步改善。³¹²尽管大多数有疾病响应的患者通过 6 个疗程的治疗获得了首次缓解，但大多数有效者需要多达 12 个疗程才能获得最佳缓解。³¹²在这项研究中，从首次缓解到最佳缓解的疗程中位数为 3 至 3.5 个疗程，有疾病响应的患者在首次缓解后接受了中位 8 个额外疗程（范围为 0-27 个疗程）。³¹²

已经评估了另一种 5 天 AzaC 时间表，均作为 SC 方案（包括 5-2-2 时间表：75 mg/m²/天 SC 给药 5 天，然后 2 天不给药，然后 75 mg/m²/天给药 2 天，每 28 天一个疗程；和 5 天时间表：75 mg/m²/天 SC 给药 5 天，每 28 天一个疗程）³¹³和作为 IV 方案（75 mg/m²/天 IV 给药 5 天，每 28 天一个疗程）。³¹⁴尽管 5 天方案的缓解率似乎与批准的 7 天给药方案相似，^{313,314}但 AzaC 的生存获益仅在 7 天方案中得到证实。

静脉注射地西他滨并采用要求患者住院治疗的方案给药，在治疗较高危 MDS 患者方面也显示出令人鼓舞的效果。由于这种治疗方案通常与低强度型毒性相关，因此也被认为是一种“低强度治疗”。在早期的 II 期研究中，大约 30% 的患者出现细胞遗传学转化，³¹⁵总缓解率为 49%，高危 IPSS 评分患者的缓解率为 64%³¹⁶；结果与 AzaC 研究中看到的结果相似。^{308,317}

一项在原发性和继发性 MDS (IPSS 中危-1 型，30.5%；中危-2 型，43.5%；高危，26%) 成年患者 (N = 170) 中比较地西他滨（3 小时以上静脉输注 15 mg/m²，每 8 小时一次 [即 45 mg/m²/天]，连续 3 天，每 6 周一个疗程，最多 10 个疗程）与支持治疗的 III 期随机试验表明，中危-2 型和高危组的缓解率、缓解持续时间、AML 进展时间和生存获益更高。³⁰⁸地西他滨的总缓解率 (CR + PR) 为 17%（中位持续时间为 10 个月），另外 13% 的患者表现出血液学改善。支持治疗患者进展为 AML 或死亡的概率是接受地西他滨治疗患者的 1.68 倍。基于这项研究和三项支持性 II 期试验，³¹⁸这种药物也已获 FDA 批准用于治疗 MDS 患者。

在另一项采用这种方案的 III 期随机试验中，在不适合强化治疗的 60 岁或以上 (N = 233；中位年龄，70 岁；范围，60-90 岁) 较高危 MDS (IPSS 中危-1 型，7%；中危-2 型，55%；高危，38%) 患者中对地西他滨和最佳支持治疗 (BSC) 进行了比较。³⁰⁹与支持治疗相比，接受地西他滨患者的中位 PFS 显著改善（6.6 对 3 个月；HR, 0.68; 95% CI, 0.52 - 0.88; P



= 0.004)，并且地西他滨降低了 1 年 AML 进展的风险（22% 对 33%； $P = 0.036$ ）。然而，在主要终点 OS（分别为 10 个月和 8.5 个月）或中位无 AML 生存期（分别为 8.8 个月和 6.1 个月）方面，观察到地西他滨和支持治疗之间无显著差异。³⁰⁹ 在地西他滨组，分别在 13% 和 6% 的患者中观察到 CR 和 PR，另外 15% 的患者获得血液学改善；在支持治疗组，观察到 2% 的患者获得血液学改善（无血液学缓解）。地西他滨与患者报告的疲劳和身体机能维度 QOL 指标（采用欧洲癌症研究和治疗组织 [EORTC] QOL 问卷 C30 评估）的显著改善相关。³⁰⁹

2007 年，Kantarjian 及其同事³¹⁹更新了他们对 115 例较高危 MDS 患者采用替代和较低剂量地西他滨治疗方案的研究。³¹⁹ 患者接受三种不同地西他滨方案中的一种，包括 SC 和 IV 给药，平均治疗七个疗程。随着治疗持续时间的延长，缓解得到改善。总共 80 例患者（70%）获得缓解，其中 40 例获得 CR，40 例获得 PR。中位缓解持续时间为 20 个月，中位生存期为 22 个月。在另一项对 95 例 MDS 或 CMML 患者进行的随机研究中比较了三种不同的地西他滨方案，分别接受 20 mg/m²/天 IV 给药 5 天；20 mg/m²/天 SC 给药 5 天；或 10 mg/m²/天 IV 给药 10 天。³²⁰ 5 天 IV 时间表被认为是最佳时间表。该组的 CR 率为 39%，相比之下，5 天 SC 组为 21%，10 天 IV 组为 24% ($P < 0.05$)。目前正在评估在门诊环境中使用较低剂量地西他滨的替代给药方案。

一项 I 期剂量递增研究在 44 例中危至高危 MDS 或 CMML 患者中评估了地西他滨与西达尿苷的联合应用。³²¹ 临床缓解与静脉注射地西他滨 5 天治疗方案获得的缓解相当。这些结果在一项 II 期研究中得到证实，该研究记录了这种联合在 IPSS 中危-1 型及以上患者中的生物等效性，其中 60% 的患者实现了临床缓解，21% 的患者获得完全缓解。³²² 一项采用交叉设计的 III 期随机试验的初步结果显示，联合治疗与 IV-地西他滨的暴露量相当。³²³ 64% 的患者获得了客观缓解。

几项回顾性研究评估了异基因 HCT 前采用 HMA 进行细胞减灭治疗的作用（包括清髓和减低强度预处理 [RIC] 方案）。³²⁴⁻³²⁷ 这些研究表明，HMA 可能为移植前的诱导化疗方案提供了一种可行的替代方案，并可作为异基因 HCT 的桥接治疗。一项比较这两种策略的随机试验目前正在进行中 (clinicaltrials.gov NCT01812252)。一项荟萃分析发现，与化疗相比，HCT 前采用 HMA 并未改善 OS，但老年患者除外。³²⁸ 然而，这些药物不应用于替代早期移植或延迟移植，直至疗效消失或疾病进展。³²⁹

AzaC 和地西他滨被认为在治疗上相似，尽管如上所述，在 III 期试验中，与对照组患者相比，接受 AzaC 治疗的较高危患者的生存期有所改善，在获得更多试验数据前，支持在这种情况下优先使用 AzaC。缺乏 CR、PR 或血液学改善，或明显进展为 AML（特别是伴有外周血细胞计数失控 [增殖] 或无法继续接受治疗的过度毒性），可能表明疾病对 HMA 无效。确认治疗失败前的最少疗程数应该是地西他滨四疗程或 AzaC 六疗程。如前所述，HMA 治疗的最佳持续时间尚未明确定义，也没有达成共识。NCCN 指南专家组普遍认为，如果有持续缓解且没有毒性，则应继续治疗。如果发生毒性反应，应修改个体患者的给药频率。

由于数据主要表明对 DMT1 HMA 有效患者的疾病自然史改变和向 AML 的进化减少，这些药物的主要候选者是 1) IPSS 中危-2 型或高危疾病患者；或 2) 符合以下任何标准的 IPSS-R 中危、高危或极高危疾病患者：

- 不适合高强度治疗的患者；
- 是异基因 HCT 的潜在候选者，但预计会延迟接受该程序的患者（例如，由于需要进一步减少原始细胞计数、改善患者体能状态或确定供者）。在这些情况下，药物可用作该程序的桥接疗法；或者
- 预计对 ESA 或 IST 无效（或缓解后复发）的患者。



生物反应调节剂和免疫抑制治疗

目前可用的非化疗、低强度药物（生物反应调节剂）包括：ATG、环孢素和来那度胺，所有这些药物在 II 期和 III 期试验中都显示出一定的疗效。

4,330-335

多项研究表明，IST 联合 ATG，伴或不伴环孢素，^{333,335}对具有 HLA-DR15 组织相容性类型、骨髓低增生、细胞遗传学正常、低危疾病和 PNH 克隆证据的 MDS 患者最有效。^{152,336}美国国立卫生研究院 (NIH) 的研究人员更新了他们对 129 例接受 IST 治疗患者的分析，这些患者分别接受了马 ATG 单药治疗、环孢素单药治疗、或两者联合治疗。¹⁵⁴这项研究表明，在 60 岁或以下的 IPSS 中危-1 型或具有高缓解概率特征的患者亚组中，缓解率显著提高，如他们先前的标准所示（即年龄、输血次数、可能的 HLA-DR15 状态）。¹⁵⁴

尽管已经发现马 ATG 在治疗 AA 方面比兔 ATG 更有效，³³⁷但关于两种 ATG 制剂的对照效果，在 MDS 环境中的现有数据有限。在 MDS 患者 (N = 35; 主要是 RA 亚型) 中进行的一项相对较小的 II 期研究中，马和兔 ATG 均被证明是可行和有效的。³³⁸一些机构根据有限数据使用他克莫司代替环孢素 A，这些数据显示，在 AA 儿童中具有相似的疗效和较低的不良事件发生率。^{339,340}

一项 I-II 期试验检查了 IST 联合艾曲波帕治疗再生障碍性贫血（非 MDS）患者的疗效。³⁴¹采用了三个队列，它们在治疗开始时间表和治疗持续时间方面不同。艾曲波帕引起的最常见 3 级或以上不良事件是肝脏检查异常 (18%)，特别是转氨酶升高和/或高胆红素血症。与 102 例接受 IST 治疗的历史队列相比，联合队列在 6 个月时的完全血液学缓解和总缓解率 (ORR) 分别为 39% (95% CI, 29%-49%) 对 10% 和 87% (95% CI, 80%-94%) 对 66%。与 2 年时间点的历史队列相比，接受艾曲波帕治疗患者的克隆进化率没有增加。一项针对再生障碍性贫血患者的 II 期试验报告，接受联合

治疗患者的 ORR 为 76%，而仅接受 IST 治疗患者的 ORR 为 71%。³⁴²两组的完全缓解率、中位缓解时间和 2 年生存率相似。一项研究表明，STAT3 突变细胞毒性 T 淋巴细胞克隆存在于一小部分 (5%) MDS 患者（包括缺乏 LGL 的患者）中，这与 HLA-DR15 阳性、骨髓细胞减少和中性粒细胞减少症有关。¹⁵³尽管在这个小型队列中，STAT3 突变 MDS 患者与接受 IST 治疗的非突变 MDS 患者的生存率没有差异，这些发现表明，STAT3 突变细胞毒性 T 淋巴细胞克隆可能促进持续失调的自身免疫激活，类似于其他对 IST 敏感的 MDS 患者中存在的自身免疫激活。¹⁵³

来那度胺（一种沙利度胺类似物）是一种免疫调节剂，对较低危 MDS 患者有效。^{31,343}对于携带 del(5q) 染色体异常的患者，获益结果尤其明显。^{31,343,344}一项来那度胺治疗伴或不伴其他细胞遗传学异常的 del(5q) RBC-TD MDS 贫血患者 (N = 148) 的多中心 II 期试验 (10 mg/天，每 4 周给药 21 天，或 10 mg 每天一次) 表明，对来那度胺的血液学缓解迅速（中位缓解时间为 4.6 周；范围为 1-49 周）且持续。³¹67% 的患者出现 RBC-TI（在 24 周时评估）；在 IPSS 低危/中危-1 型 (n = 120) 患者中，69% 的患者达到了 TI。³¹85 例可评估患者中有 62 例 (73%) 获得了细胞遗传学缓解；45% 获得细胞遗传学完全缓解。最常见的 3 级或 4 级不良事件包括骨髓抑制（中性粒细胞减少症，55%；血小板减少症，44%），这通常需要中断治疗或减少剂量。因此，在使用这种药物时，必须在治疗期间仔细监测血细胞计数，特别是肾功能不全患者（由于药物的肾脏排泄途径）。来那度胺已获 FDA 批准用于治疗伴或不伴其他细胞遗传学异常的 IPSS 低危/中危-1 型 del(5q) MDS 患者的 TD 贫血。

一项 III 期随机对照试验比较了来那度胺 (5 mg/天 给药 28 天，或 10 mg/天 给药 21 天，每 28 天一个疗程) 与安慰剂在 del(5q) RBC-TD 较低危 MDS (IPSS 低危/中危-1 型) 患者 (N = 205) 中的疗效。³⁴⁵与安慰剂相比，接受来那度胺 (5 或 10 mg) 治疗的患者达到 RBC-TI 大于或等于 26 周主要终点的比例显著更高（分别为 37% 对 57% 对 2%；来那度胺组与



安慰剂组均为 $P \leq 0.0001$)。在接受来那度胺达到 RBC-TI 的患者中, 红系缓解发生迅速, 5-mg 和 10-mg 来那度胺组的中位时间分别为 4.2 周和 4.3 周。³⁴⁵ 与安慰剂组 (0%) 相比, 来那度胺 5-mg (23%; $P = 0.0299$) 和 10-mg (57%; $P < 0.0001$) 组的细胞遗传学缓解率显著更高; 在来那度胺 5-mg 和 10-mg 组患者中观察到的 CR 率分别为 12% 和 35%。在来那度胺 5-mg 组、10-mg 组和安慰剂组中, AML 进展的估计 2 年累积风险分别为 17% (95% CI, 8.7 - 33.3)、12.6% (95% CI, 5.4 - 27.7) 和 16.7% (95% CI, 8.3 - 32.0)。在估计的 4 年大关上, 这一比例分别上升至 35% (95% CI, 21.4 - 54.6)、31% (95% CI, 18.1 - 48.8) 和 43.3% (95% CI, 27.6 - 63.1)。来那度胺 5-mg 组、10-mg 组和安慰剂组的中位 OS (分别为 3.5 对 4.0 对 2.9 年) 无统计学显著差异; 然而, 与无效者 (2.7 年; 95% CI, 2.0-4.7) 相比, 达到 RBC-TI 的患者 (5.7 年; 95% CI, 3.2 - 无效) 的中位生存期明显更长。最常见的 3 级或 4 级不良事件是骨髓抑制和深静脉血栓形成 (DVT)。来那度胺 5-mg 组、10-mg 组和安慰剂组分别有 77%、75% 和 16% 的患者报告了 3 级或 4 级中性粒细胞减少症, 37%、38% 和 2% 的患者出现血小板减少症。来那度胺 10-mg 组的 3 例患者和安慰剂组的 1 例患者发生了 3 级或 4 级 DVT。³⁴⁵

一项对照分析评估了 del(5q) RBC-TD IPSS 低危/中危-1 型 MDS 患者接受来那度胺 (基于上述两项试验 [n = 295] 的数据) 与未经治患者 (基于一家多中心登记处未经治患者的数据 [n = 125]) 相比的结局。³⁴⁶ 来自登记处的未经治患者接受了 BSC 治疗, 包括 RBC 输血、铁螯合疗法和/或 ESA。来那度胺组 AML 进展 2 年累积发生率为 7%, 未经治组为 12%; 相应的 5 年发生率分别为 23% 和 20%; 在本文发表时, 两个队列均未达到 AML 进展的中位时间。在单变量或多变量分析中, 来那度胺都不是 AML 进展的重要因素。来那度胺组的 2 年 OS 概率为 90%, 未经治组为 74%; 相应的 5 年 OS 概率分别为 54% 和 40.5%, 中位 OS 为 5.2 年和 3.8 年 ($P = 0.755$)。³⁴⁶ 基于采用左截断 Cox 比例风险模型的多变量分析, 与未经治相比, 来那度胺与死亡风险显著降低相关 (HR, 0.597; 95% CI, 0.399 -

0.894; $P = 0.012$)。与死亡风险降低相关的其他独立因素包括女性、血红蛋白水平较高、和血小板计数较高。相反, 与死亡风险增加相关的独立因素包括年龄较大和 RBC 输血负担较大。³⁴⁶

一项 II 期研究评估了来那度胺对无 del(5q) RBC-TD (N = 214) 低危或中危-1 型 MDS 患者的治疗。³⁴⁷ 结果显示, 26% 的非 del(5q) 患者 (56/214) 在中位治疗 4.8 周后达到 TI。TI 持续的中位持续时间为 41 周。对于达到 TI 的患者, 血红蛋白升高的中位数为 3.2 g/dL (范围为 1.0-9.8 g/dL)。注意到另外 37 例患者 (17%) 的输血需求减少了 50% 或更多, 产生了 43% 的总体血液学改善率。最常见的 3 或 4 级不良事件为中性粒细胞减少症 (30%) 和血小板减少症 (25%)。

一项针对 239 例 IPSS 低危或中危-1 型 MDS 和 RBC-TD 以及无 del(5q) 异常患者的国际 III 期研究评估了来那度胺治疗的作用。³³⁰ 与安慰剂组 (n = 79) 相比, 接受来那度胺 (n = 160) 治疗患者的 RBC-TI 发生率更高 (26.9% 对 2.5%; $P < 0.001$), 中位持续时间为 31 周 (95% CI, 20.7 - 59.1 周)。观察到 27% 接受来那度胺患者的持续 TI 超过 8 周, 相比之下, 安慰剂组的这一比例为 2.5% ($P < 0.001$)。总体而言, 90% 的患者在 16 周内对治疗见效。观察到 22% 接受来那度胺治疗的患者输血减少了 4 个或更多单位的红血球浓厚液, 而安慰剂组未见减少。两组的治疗相关死亡率均为 2.5%; 然而, 来那度胺治疗组的骨髓抑制发生率较高。在比较接受来那度胺和安慰剂治疗的患者时, 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的发生率分别为 61.9% 和 12.7%, 血小板减少症的发生率分别为 35.6% 和 3.8%。³³⁰ 需要在更广泛的临床试验中进一步评估, 以确定这种药物和其他药物对非 del(5q) MDS 患者的疗效, 特别是解决对来那度胺有效的 MDS 患者亚组的表征。NCCN Guidelines 专家组建议, 对初始治疗无效的症状性贫血非 del(5q) MDS 患者, 应考虑使用来那度胺。



一项在较低危 ESA 难治性非 del(5q) MDS 患者中进行的 III 期随机试验比较了来那度胺单药（10 mg/天给药 21 天，每 28 天一个疗程）与接受来那度胺联合 rHu Epo（60,000 U/周）治疗的患者。³⁴⁸ 四个疗程后的红系缓解分别为 23.1% (95% CI, 13.5 - 35.2) 和 39.4% (95% CI, 27.6 - 52.2; $P = 0.044$)。总体 RBC-TI 在各组间无统计学差异（13.8% 对 24.2%; $P = 0.13$ ）。然而，在排除重度 RBC-TD 患者（定义为每 8 周接受超过 4 个 RBC 单位）的亚组分析中，添加 rHu Epo 后观察到统计学显著改善（47% 对 16%; $P = 0.04$ ），表明来那度胺可以恢复 MDS 红系前体细胞对 Epo 的敏感性。³⁴⁸ 另一项 III 期试验还报告，与来那度胺单药治疗相比，在缺乏 del(5q) 的较低危 MDS 患者中，四疗程来那度胺联合阿法依泊汀治疗的主要红系缓解显著更高（28.3% 对 11.5%, $P = 0.004$ ）。³⁴⁹ 联合治疗主要红系缓解的中位持续时间为 23.8 个月，而来那度胺组为 13.0 个月。

高强度治疗

高强度治疗包括强化诱导化疗或 HCT。^{4,350} 尽管这些方法有可能改变疾病的自然史，但伴随着与方案相关的发病率和死亡率更高的风险。专家组建议在临床试验背景下给予此类治疗。对照研究未显示不同强化化疗方案（包括基于伊达比星、阿糖胞苷、氟达拉滨和拓扑替康的方案）对 MDS 的获益。³⁵¹

晚期 MDS³⁵² 患者的骨髓造血前体细胞中出现高度多药耐药性，并且与接受多种标准化疗诱导方案治疗患者的缓解降低和缓解持续时间缩短相关。因此，目前正在评估用于治疗“耐药型”AML 的化疗药物和调节这种耐药性的药物对晚期 MDS 患者的治疗效果。正在进行的评估多药耐药调节剂的临床试验非常重要，因为阳性^{353,354} 和阴性³⁵⁵ 研究都已发表。

来自 HLA 全相合同胞、全相合无关或替代（适当时包括单倍体相合家庭成员或脐带血）供者的异基因 HCT 是治疗选定 MDS 患者的首选方法，尤其是那些患有高危疾病的患者。³⁵⁶⁻³⁶⁶ 这包括标准策略和 RIC 策略。

一项探索符合 RIC 异基因移植条件的 IPSS 中危-2 型或高危 MDS 患者结局的多中心研究发现，接受移植的患者具有生存优势。³⁶⁷ 3 年时的意向性治疗分析显示，供者组（预计接受减低强度预处理 HCT, $n = 260$ ）和非供者组（预计接受 HMA 治疗或最佳支持治疗, $n = 124$ ）50 至 75 岁患者的调整后 OS 率分别为 47.9% (95% CI, 41.3% - 54.1%) 和 26.6% (95% CI, 18.4% - 35.6%; $P = 0.0001$)。此外，在同一时间点，无白血病生存率分别为 35.8% (95% CI, 29.8% - 41.8%) 和 20.6% (95% CI, 13.3% - 29.1%; $P = 0.003$)。亚组分析显示，65 岁或以下年龄组与 65 岁以上年龄组的结局无差异。然而，由于两组中约 34% 的患者患有对 HMA 无效的疾疾病，因此供者组的结局似乎更好也就不足为奇了。

另一项研究回顾性地检查了移植前未接受细胞减灭治疗 ($n = 67$) 相比于以诱导化疗 ($n = 64$) 或 HMA ($n = 34$) 形式接受了细胞减灭治疗的高危 MDS 或继发性 AML 患者接受移植后的结局。³⁶⁸ 患者的骨髓原始细胞计数为 5% 或更高。68% 的患者在输注干细胞前进行了减低强度预处理。与其他组相比，HMA 组中有更高比例的患者 (85%) 接受了减低强度预处理方案治疗，这可能是由于年龄差异所致。多变量分析显示，移植前治疗的类型不影响 OS、无复发生存期 (RFS) 和非复发死亡率。然而，发现细胞遗传学、减低强度预处理和使用无关供者是消极结局的预测因素。3 组间的 5 年 OS（分别为 61%、50% 和 45%; $P = 0.116$ ）和无复发生存期（分别为 38%、41% 和 38%; $P = 0.926$ ）无差异。OS ($P = 0.971$) 和 RFS ($P = 0.883$) 在骨髓原始细胞小于 10% 或骨髓原始细胞大于等于 10% 且未经细胞减灭治疗而接受移植的患者中相似。

建议尽早转诊进行移植评估，以便有效地进行移植。尽管最佳策略尚未确定，但建议进行移植前减瘤治疗，将骨髓原始细胞减少到 5% 以下，以减少移植后复发。对于将接受减低强度预处理方案的患者来说，减少移植前的疾病负担尤为重要。³²⁹ 在一些中心，细胞减灭术后未能达到小于 5% 原



始细胞并不妨碍进行移植，因为这些患者似乎从移植中获得了生存益处。

367,368

Festuccia 等人³²⁹提出了一个支持移植前细胞减灭的论点，他们表明，MDS 或由 MDS 引起的 AML 患者移植前存在微小可识别疾病 (MID) 会影响移植后的预后。在细胞遗传学检出 MID 阳性患者中，无论流式细胞术检测是否阳性，与接受高强度预处理的患者相比，接受低强度预处理患者的总体死亡风险更高。然而，在经细胞遗传学和流式细胞术确定为 MID 阴性状态的患者中，低强度和高强度预处理方案的死亡风险相似。值得注意的是，这项研究并未专门检查未经细胞减灭治疗的移植患者的结局。在经细胞遗传学和流式细胞术评估的 MID 阳性状态患者中，与接受高强度预处理的患者相比，接受低强度预处理患者的复发风险更高。由于 MID 分类有助于识别在高强度或低强度预处理下可能具有更好结局的患者亚组，因此作者建议考虑 MID 的存在，以帮助确定考虑移植患者的预处理方案的强度。

AzaC、地西他滨、口服地西他滨联合西达尿苷或其他疗法可用作移植的桥接治疗。这些药物不应用于有可用供者患者的延迟 HCT。allo-HCT 后参加临床试验是另一种选择。对于第一次移植后长期缓解后复发的患者，可以考虑进行第二次移植或供者淋巴细胞输注免疫治疗。异基因 HCT 也可考虑用于伴重度血细胞减少的较低危 MDS (IPSS 中危-1 型、IPSS-R 和 WPSS 中危) 选定患者。移植是否应在诱导化疗后患者达到缓解之前或之后进行，尚无前瞻性确定。³⁶⁹ 需要临床对照试验来解决这些问题。

靶向治疗

新出现的数据显示了新型药物的疗效，包括与 HMA 或靶向 IDH1/2 抑制剂联合用于高危 MDS 患者细胞减灭的 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2) 抑制剂维奈托克。³⁷⁰⁻³⁷³ 当联合 HMA 用于 MDS 的细胞减灭时，维奈托克在每月疗程中有效给药 14 天。³⁷¹ 在 1 到 2 个疗程后重复骨髓评估对于明确造血功能

的恢复和进一步治疗的潜在需求非常重要。³⁷¹ 临床试验是首选 (NCT04401748)。

由于 BCL-2 蛋白的过表达与 MDS 的疾病进展有关，目前正在开展探索维奈托克在一线或难治性或对 HMA 耐药的 MDS 患者中的疗效和安全性的研究。³⁷¹⁻³⁷³ 一项探索维奈托克联合 AzaC 在 28 天疗程中给药 14 天治疗前期较高危 MDS (IPSS 中危-2 型或高危) 患者的 Ib 期研究的初步结果显示，ORR、中位 OS、中位 PFS 和中位缓解持续时间分别为 77%、未达到 (95% CI, 16.2 个月 - 不可估计)、17.5 个月 (14.5 个月 - 不可估计) 和 14.8 个月 (95% CI, 12.9 个月 - 不可估计)。³⁷¹ 最常见的 ≥3 级不良事件包括血小板减少症 (51%)、发热性中性粒细胞减少症 (46%) 和感染 (30%)。在一项探索维奈托克单药或联合使用作为补救治疗药物的研究中，初步结果显示，单药维奈托克的 ORR 为 7%，而维奈托克联合 AzaC 的 ORR 为 50%。³⁷³

异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 或 2 (IDH2) 基因突变发生在大约 4% 至 12% 的 MDS 患者中。³⁷⁴⁻³⁷⁶ 正在进行的临床试验正在探索靶向 IDH1/2 抑制剂对 MDS 患者的疗效 (clinicaltrials.gov NCT03503409, NCT03471260, and NCT03744390)。一项 I 期试验评估了艾伏尼布在携带 IDH1 突变的 AML 或 MDS 患者中的疗效和安全性。³⁷⁰ 在 12 例 MDS 患者中，11 例获得总体缓解，其中 5 例达到完全缓解。一项 I/II 期试验评估了突变型 IDH2 蛋白抑制剂恩西地平的疗效和安全性，发现携带 IDH2 突变 MDS 患者的 ORR 为 53% (95% CI, 28% - 77%)，中位 OS 为 16.9 个月 (95% CI, 1.5-32.3 个月)，中位缓解持续时间为 9.2 个月 (95% CI, 1.0 个月 - 未达到)。³⁷⁷ 高胆红素血症 (35%)、肺炎 (29%) 和血小板减少症 (24%) 是最常见的 3/4 级治疗期间出现的不良事件。一项针对较高危 IDH-2 突变 MDS/慢性粒单核细胞白血病或低原始细胞 AML 患者的 II 期研究表明，既往未接受 HMA 治疗患者的 ORR、完全缓解率和血液学改善率分别为 84%、24% 和 8%，相比之下，已进展或 HMA 难治性 MDS 患者分别为 43%、



24% 和 10%。³⁷⁸ 联合治疗组报告的常见治疗相关 3/4 级不良事件包括中性粒细胞减少症 (64%)、血小板减少症 (28%) 和贫血症 (8%)，而单药治疗组分别为 10%、0% 和 5%。

推荐治疗方法

较低危疾病的治疗 (IPSS 低危、中危-1 型、IPSS-R 极低危、低危、中危；或 WPSS 极低危、低危、中危)

关于具有临床显著性血细胞减少的较低危患者的治疗选择，NCCN 指南小组建议将这些患者分为几组。仅有 del(5q) 染色体异常或伴有一种其他细胞遗传学异常（涉及 7 号染色体的患者除外）和有症状性贫血的患者应接受来那度胺治疗。研究表明，来那度胺在这些患者中相对安全，并在随机临床试验中改善了 QOL 结局。^{379,380} 在这种情况下，来那度胺的推荐剂量为 10 mg/天，给药 21 天，每 28 天一个疗程，或每月给药 28 天；应在开始治疗后 2 至 4 个月评估疗效。对于中性粒细胞或血小板计数临床显著减少的患者，需要谨慎，可能需要修改来那度胺的剂量。在之前讨论的针对 del(5q) 患者的来那度胺 III 期试验中，中性粒细胞计数低 (<500 个细胞/mcL) 或血小板计数低 (<25,000 个细胞/mcL) 的患者被排除在研究之外。³⁴⁵ 在 sEpo 水平为 500 mU/mL 或更低的情况下，对于 del(5q) 和症状性贫血患者，来那度胺的替代选择可能包括 ESA 的初步试验。如果来那度胺未见效，这些患者应遵循无 del(5q) 异常、sEPO 水平大于 500 mU/mL 且对 IST 有效的可能性很小患者的治疗方案（请参见算法中的 *较低危疾病的管理*）。

对于无 del(5q) 异常、单独或伴有一种其他细胞遗传学异常和有症状性贫血的患者，根据环形铁粒幼细胞百分比和 sEpo 水平进行分类。ESA (rHu EPO 或达依泊汀 α) 推荐用于无 del(5q)、伴或不伴其他细胞遗传学异常、环形铁粒幼细胞低于 15%（或环形铁粒幼细胞 <5% 且携带 SF3B1 突变）和血清 EPO 低于或等于 500 mU/mL 的患者。细胞遗传学正常、环形铁粒幼细胞低于 15% 且 sEpo 水平低于或等于 500 mU/mL 的患者，如

果给予相对高剂量的 Epo，则可能对 Epo 有效。^{240,381,382} 所需的 Epo 剂量为 40,000 至 60,000 SC 单位，每周给药 1 至 2 次。达依泊汀 α 应以 150 至 300 mcg 的剂量每隔一周皮下给药。红系缓解通常发生在治疗后 6 至 8 周内。^{292,383-385} 较高的起始剂量可以获得更迅速的缓解。上述推荐的 Epo 剂量远高于治疗肾性贫血所需的剂量，其中骨髓反应性相对正常。但是，如果在较高剂量下出现缓解，建议尝试降低至最低有效剂量。文献支持每日一次给药，或每周给药 2 至 3 次。

在开始 Epo 或达依泊汀治疗前，需要验证铁补充。如果单独使用这些药物（尽管有足够的铁储存）6 至 8 周后无效，或者出现红系缓解后疗效消失，则 G-CSF 或来那度胺可与 ESA 联合使用。有证据表明，G-CSF（以及在较小程度上的 GM-CSF）在联合使用时具有协同促红细胞生成活性，并且由于提高了红细胞前体细胞的存活率而显著提高红系缓解率。^{292,382-384} 这对于骨髓中环状铁粒幼细胞高于或等于 15%（且 sEpo 水平 ≤500 mU/mL）的患者尤其明显，因为该亚组中单药 Epo 或达依泊汀的极低缓解率在联合 G-CSF 时显著增强。^{292,384}

对于红系协同效应，需要相对低剂量的 G-CSF 来帮助初始中性粒细胞减少患者的中性粒细胞计数恢复正常，或使初始非中性粒细胞减少患者的中性粒细胞计数翻倍。为此，每天一次或每周 1 至 2 次 SC 给药平均 1 至 2 mcg/kg G-CSF。^{292,382-384} 通常在治疗的 6 至 8 周内检测红系缓解。如果在此时间范围内无缓解，治疗应视为失败并停止治疗。患者应遵循无 del(5q) 异常、sEPO 水平大于 500 mU/mL 且对 IST 有效的可能性很小患者的治疗方案（请参见算法中的 *较低危疾病的管理*）。临床试验或支持治疗也是这些患者的治疗选择。根据患者的基础 sEpo 水平和既往 RBC 输血次数，已经开发了一个经过验证的决策模型，用于预测对 Epo 加 G-CSF 的红系缓解。^{384,386} 不建议对内源性 sEpo 水平高于 500 mU/mL 的患者采用这种细胞因子治疗，因为此类患者群体对这些药物的红系缓解率非常低。



应对无 del(5q)、伴或不伴其他细胞遗传学异常、环形铁粒幼细胞低于 15%（或环形铁粒幼细胞 <5% 伴 SF3B1 突变）和 sEpo 水平高于 500 mU/mL 的症状性贫血患者进行评估，以确定他们是否适合 IST。IST 选项包括 ATG、ATG 伴环孢菌素 A、ATG 伴艾曲波帕以及 ATG 伴环孢菌素 A 和艾曲波帕。联合艾曲波帕是 2B 类推荐。如果在 3 至 6 个月内无效，建议这些患者参加临床试验，接受 AzaC、地西他滨、口服地西他滨联合西达尿苷治疗，或考虑来那度胺。相同的治疗方案适用于 sEpo 水平大于 500 mU/mL 且对 IST 响应的可能性较低的患者。口服地西他滨联合西达尿苷可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。^{321,387}

AzaC 是首选方案，地西他滨和口服地西他滨联合西达尿苷是“其他推荐”方案，来那度胺是“某些情况下有用”方案。如果 6 疗程阿扎胞苷或 4 疗程地西他滨或口服地西他滨联合西达尿苷无效或不耐受，建议选定患者参加临床试验或考虑 HCT。

对于无 del(5q)、伴或不伴其他细胞遗传学异常、环形铁粒幼细胞高于或等于 15%、或环形铁粒幼细胞高于或等于 5% 且携带 SF3B1 突变、sEpo 水平低于或等于 500 mU/mL 的患者，如果接受 ESA 伴 G-CSF 治疗 6 至 8 周后未见效，建议采用罗特西普³⁰²治疗。此外，对于伴有环形铁粒幼细胞且 sEpo 水平高于 500 mU/mL 的患者，建议采用罗特西普治疗。如果 3 至 6 个月无效，应考虑来那度胺治疗。按照所述接受罗特西普或来那度胺治疗后，如果 3 至 6 个月未见效，则建议参加临床试验、AzaC（首选）、地西他滨（其他推荐方案）、口服地西他滨联合西达尿苷（其他推荐方案），或考虑来那度胺（某些情况下有用）。

一项针对 MDS 患者（即 IPSS 低危或中危-1 型，伴症状性贫血，且疾病对 Epo 预计无效或治疗失败）的 II 期前瞻性研究显示，5 天 AzaC 疗程耐受性良好。³⁸⁸ 尽管有中性粒细胞减少症和血小板减少症不良事件（分别为 47% 和 19% 的患者），但这些毒性是一过性的。其他非血液学毒性轻

微。在这项研究中，AzaC 治疗对 60% 的患者有效。如果 6 疗程阿扎胞苷或 4 疗程地西他滨或口服地西他滨联合西达尿苷无效或不耐受，建议选定患者参加临床试验或考虑 HCT。新出现的数据证明了艾伏尼布和恩西地平对携带 IDH1 或 IDH2 突变³⁸⁹ MDS 患者的有效性（请参见靶向治疗）。

对于伴有临床相关血小板减少或中性粒细胞减少的无症状性贫血患者，推荐的治疗方案包括参加临床试验、AzaC（首选方案）、地西他滨（其他推荐方案）、口服地西他滨联合西达尿苷（其他推荐方案）或针对选定患者的 IST（某些情况下有用）。IST 通常推荐用于年龄 60 岁或以下且骨髓原始细胞低于或等于 5% 的患者，或伴有骨髓细胞减少、PNH 克隆阳性或 STAT-3 突变细胞毒性 T 细胞克隆的患者 IST 包括马 ATG，伴或不伴环孢菌素 A，以及伴或不伴艾曲波帕。此外，对于重度血小板减少，可以考虑单独使用艾曲波帕。一些研究显示，低剂量 AzaC 或地西他滨具有临床获益。³⁹⁰ 如果疾病进展或无效，异基因 HCT 也可考虑用于伴重度血细胞减少的较低危 MDS（IPSS 中危-1 型、IPSS-R 和 WPSS 中危患者）选定患者。这些患者也可以考虑使用 TPO 激动剂。^{252,256,391}

虽然这些指南提供了 MDS 患者的治疗框架，但仔细监测疾病进展并考虑患者偏好仍然是治疗方案决策和选择方案开始时机的主要因素。

较高危疾病的治疗（IPSS 中危-2 型，高危；IPSS-R 中危，高危，极高危；或 WPSS 高危，极高危）

对较高危患者的治疗取决于他们是否有可能接受强化治疗（例如，异基因 HCT、强化化疗）。与此决定相关的临床特征包括患者年龄、体能状态、无主要伴随疾病、心理社会状况、患者偏好以及合适供体和护理人员的可用性。患者可立即接受移植，或在移植前采用桥接疗法将骨髓原始细胞减少至可接受水平。需要特别考虑患者对治疗类型的个人偏好。无论如何，应为所有患者提供支持治疗。



强化治疗

异基因造血细胞移植

对于适合移植的患者，可以考虑 HLA 全相合同胞或 HLA 全相合无关供者。HLA 全相合无关供者的结果已提高到与 HLA 全相合同胞相当的水平。随着脐带血或 HLA 半相合相关供者的使用越来越多，HCT 已成为许多患者的可行选项。高剂量预处理通常适用于年轻患者，而 HCT 的 RIC 通常是老年人的策略。³⁹²

为了帮助制定有关 MDS 患者进行 HCT 的时机和选择的治疗决策，一项研究比较了 60 岁及以下 MDS 患者的 HLA 全相合同胞 HCT 的结局与 IMRAW/IPSS 数据库中未接受移植的 MDS 患者的数据。³⁹³ 采用马尔可夫决策分析，这项研究表明，IPSS 中危-2 型和 60 岁及以下高危患者如果在确诊后不久移植（来自 HLA 完全相同的同胞），则预期寿命最长，而 IPSS 低危患者的 HCT 移植延迟到 MDS 进展则前景最好。对于中危-1 型组的患者，如果延迟 HCT，预期寿命仅略有增加；因此，应根据个人情况做出决定（例如，取决于血小板或中性粒细胞计数）。³⁹³ 一项回顾性研究评估了 WHO 分类和 WPSS 对接受异基因 HCT 患者结局的影响。¹⁸⁸ 数据表明，较低危患者（基于 WPSS 风险评分）在异基因 HCT 后表现非常好，5 年 OS 为 80%。随着 WPSS 评分的增加，HCT 后 5 年生存率逐渐下降至 65%（中危）、40%（高危）和 15%（极高危）。¹⁸⁸

基于来自两项研究的 RIC 移植数据^{394,395} 和该领域的两项综合评述，^{396,397} 患者年龄和疾病状态通常决定了预处理的类型。55 至 65 岁患者，尤其是骨髓成髓细胞少于 10% 的患者，通常接受 RIC；如果原始细胞计数很高，通常会给予 HCT 前减瘤治疗。年轻患者最常接受高剂量预处理，无论其骨髓原始细胞负荷如何。这些方法的变化将由个体移植医生根据患者特征和该中心使用的具体方案来考虑。一篇综述文章提出了一些一般性建议。³⁹⁸

有关老年 MDS 患者接受异基因 HCT 的数据有限；然而，研究表明，年龄本身不应成为移植资格的排除因素。在一项采用非清髓性预处理的前瞻性异基因移植试验中，372 例 60 至 75 岁的血液系统恶性肿瘤（AML、MDS、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤）患者被证明年龄与无复发死亡率、OS 和 PFS 之间没有关联。³⁹⁹ 这项研究支持使用合并症和疾病状态，而不仅仅是年龄，作为确定患者是否适合接受异基因 HCT 的标准。

其他回顾性研究还评估了接受 RIC 进行异基因移植的老年 MDS 患者的移植相关死亡率。^{400,401} 两项研究均未发现死亡率增加。在一项对 514 例新发 MDS 患者（年龄 60-70 岁）进行的回顾性分析中，与其他非移植疗法相比，RIC 异基因移植与低危或中危-1 型 IPSS MDS 患者的预期寿命改善无关。然而，在中危-2 型或高危 IPSS MDS 患者中观察到预期寿命的潜在改善。⁴⁰² 公认的是，关于 75 岁或以上患者的可用数据甚至更少。

强化化疗

对于适合强化治疗但缺乏供体造血细胞来源的患者，或需要降低骨髓原始细胞计数的患者，应考虑接受强化诱导化疗。⁴⁰³ 尽管缓解率和持久性低于标准 AML，但这种治疗（特别是在使用新型药物的临床试验中）可能对某些患者有益。对于有潜在造血细胞供体，需要降低肿瘤负荷（即，需要降低骨髓原始细胞计数）的患者，即使达到部分缓解也可能足以允许进行 HCT。

非强化治疗

对于没有合适移植供体且不适合强化治疗的较高危患者，建议采用 AzaC、地西他滨、口服地西他滨联合西达尿苷，或参加相关临床试验。口服地西他滨联合西达尿苷可作为 IPSS 中危-1 型及以上患者静脉内地西他滨的替代药物。^{321,387} 来自 AzaC 的 III 期随机试验数据显示，与常规治疗相比，AzaC 的主要血小板改善率显著更高（33% 对 14%； $P =$



0.0003)；然而，AzaC 组和对照组的主要中性粒细胞改善率相似（19% 对 18%）。³⁰⁷AzaC 应持续给药至少 6 个疗程，地西他滨或口服地西他滨联合西达尿苷应持续给药至少 4 个疗程，以评估这些药物的疗效。对于表现出临床获益的患者，应继续接受 HMA 作为维持治疗。一项比较地西他滨与 BSC 在不适合强化化疗的较高危患者中进行的 III 期试验结果显示，PFS 有统计学显著改善，AML 转化减少；尽管未达到统计学显著性，但 OS 和无 AML 生存期也有所改善。³⁰⁹

两份来自 III 期、国际、多中心、随机 AZA-001 试验的报告评估了 AzaC 与常规治疗方案 (CCR) 相比在较高危 MDS 患者的疗效。随机分配到 CCR 组的患者接受了方案指定的三个 CCR 选项中最合适的一个，包括 AzaC、强化化疗或 BSC。^{404,405}与 CCR 相比，AzaC 治疗的 OS 增加 (HR, 0.58; 95% CI, 0.43 - 0.77; $P < 0.001$)，并且更多的患者实现了血液学改善（49% 对 29%； $P < 0.0001$ ）。⁴⁰⁴来自同一试验的早期报告显示，体能状态良好的老年患者（定义为年龄 ≥ 75 岁）的 OS 和耐受性有所改善。⁴⁰⁵应该指出的是，迄今为止，还没有对 AzaC 和地西他滨进行比较的头对头试验。因此，基于 III 期试验的数据显示，AzaC 的中位生存期优于 BSC，专家组优先推荐 AzaC（1 类），而非地西他滨或口服地西他滨联合西达尿苷。

AzaC 被列为“首选”，而地西他滨和口服地西他滨联合西达尿苷被列为“其他推荐”方案，均适用于非移植候选者，也适用于异基因 HCT 后复发或无效的 MDS 患者。临床试验也是这些患者的一种选择。

仅支持治疗

对于具有不良临床特征或疾病进展，尽管接受了治疗但缺乏合理的特异性抗肿瘤治疗的患者，应维持充分的支持治疗。

总结

NCCN Guidelines 是基于对已审查的基于风险的数据的广泛评估，并指出了当前管理 MDS 患者的方法。FDA 批准用于治疗 MDS 特定亚型的六种药物包括用于 del(5q) 细胞遗传学异常患者的来那度胺；用于治疗较高危或无应答患者的 AzaC、地西他滨、或口服地西他滨联合西达尿苷；用于铁螯合治疗铁过剩的地拉罗司和去铁胺；以及用于治疗铁粒幼细胞性 MDS 的罗特西普。然而，由于占相当大比例的 MDS 患者亚群在血细胞减少或改变疾病自然史方面缺乏有效的治疗方法，因此使用这些药物和其他新型治疗药物的临床试验以及支持治疗仍然是疾病管理的标志。评估血小板生成细胞因子在管理 MDS 血小板减少中的作用以及确定治疗干预对 QOL 的影响是需要研究的重要问题。^{383,385,386,406,407}过去几年在改善 MDS 管理方面取得了进展，随着这些指南为对照临床试验的协调提供了一个框架，预计还将取得更多进展。



参考文献

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-2638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33108101>.
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2016: Myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myeloproliferative disorders (CMD), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2020. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=30&ageSEL=sect_30_intro.01. Accessed January 8, 2020.
3. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev* 2019;34:1-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30314642>.
4. Greenberg P. The myelodysplastic syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000;1106-1129.
5. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed January 4, 2022.
6. Kaloutsi V, Kohlmeyer U, Maschek H, et al. Comparison of bone marrow and hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection and those with myelodysplastic syndromes and infectious diseases. *Am J Clin Pathol* 1994;101:123-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116565>.
7. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257673>.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2016;128:2096-2097. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535995>.
10. Brunning R, Bennett J, Flandrin G, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press 2001;61-73.
11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
12. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239137>.
13. Brunning R, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008;87-104.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017.
15. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>.
16. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring



sideroblasts. Blood 2015;126:233-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957392>.

17. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-2088. Erratum. Blood 1998;2091:1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058730>.

18. Schanz J, Tuchler 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 Clin Oncol 2012;30:820-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331955>.

19. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. Leukemia 2012;26:1286-1292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289990>.

20. Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. Leukemia 2011;25:110-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882045>.

21. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. In Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008:124-126.

22. Hasserjian RP, Campigotto F, Klepeis V, et al. De novo acute myeloid leukemia with 20-29% blasts is less aggressive than acute myeloid leukemia with $\geq 30\%$ blasts in older adults: a Bone Marrow Pathology Group study. Am J Hematol 2014;89:E193-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042343>.

23. Albitar M, Manshouri T, Shen Y, et al. Myelodysplastic syndrome is not merely "preleukemia". Blood 2002;100:791-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130488>.

24. Greenberg P, Anderson J, de Witte T, et al. Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. J Clin Oncol 2000;18:3447-3452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013289>.

25. Bains A, Luthra R, Medeiros LJ, Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. Am J Clin Pathol 2011;135:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173125>.

26. Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res 2000;24:983-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077111>.

27. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Refractory anaemia with excess of blasts (RAEB): analysis of reclassification according to the WHO proposals. Br J Haematol 2006;132:162-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398650>.

28. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2006;91:1596-1604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145595>.

29. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005;23:7594-7603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186598>.

30. Muller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R, et al. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. Ann Hematol 2006;85:502-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715299>.



31. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-1465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021321>.
32. Taskesen E, Havermans M, van Lom K, et al. Two splice-factor mutant leukemia subgroups uncovered at the boundaries of MDS and AML using combined gene expression and DNA-methylation profiling. *Blood* 2014;123:3327-3335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668493>.
33. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125:1367-1376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550361>.
34. Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. In (ed 4th edition): Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017;82-96.
35. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
36. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2012;120:3080-3088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919025>.
37. Valent P, Orazi A, Savona MR, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. *Haematologica* 2019;104:1935-1949. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31048353>.
38. Onida F, Barosi G, Leone G, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica* 2013;98:1344-1352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006407>.
39. Hunter AM, Zhang L, Padron E. Current Management and Recent Advances in the Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367269>.
40. Padron E, Komrokji R, List AF. The clinical management of chronic myelomonocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:172-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927265>.
41. Ades L, Sekeres MA, Wolfrohm A, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* 2013;37:609-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415110>.
42. Santini V, Allione B, Zini G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2018;32:413-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28607470>.
43. Padron E, Dezern A, Andrade-Campos M, et al. A multi-institution phase I trial of ruxolitinib in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Clin Cancer Res* 2016;22:3746-3754. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858309>.
44. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:1753-1762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096091>.
45. Eissa H, Gooley TA, Sorrow ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:908-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932924>.
46. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl*



J Med 2002;347:481-487. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181402>.

47. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood* 2014;123:3574-3577. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687085>.

48. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355533>.

49. Sotlar K, Fridrich C, Mall A, et al. Detection of c-kit point mutation Asp-816 --> Val in microdissected pooled single mast cells and leukemic cells in a patient with systemic mastocytosis and concomitant chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2002;26:979-984. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12363464>.

50. Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. (ed Revised 4th). Lyon: IARC; 2017.

51. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31018069>.

52. Kanagal-Shamanna R, Hodge JC, Tucker T, et al. Assessing copy number aberrations and copy neutral loss of heterozygosity across the genome as best practice: An evidence based review of clinical utility from the cancer genomics consortium (CGC) working group for myelodysplastic syndrome, myelodysplastic/myeloproliferative and myeloproliferative neoplasms. *Cancer Genet* 2018;228-229:197-217. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30377088>.

53. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis

and treatment. *Blood* 2013;122:1707-1711. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896413>.

54. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123:2645-2651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627528>.

55. Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, et al. Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:499-503. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25343957>.

56. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia* 2013;27:1852-1860. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628959>.

57. Mughal TI, Cross NC, Padron E, et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2015;100:1117-1130. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341525>.

58. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2013;45:18-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222956>.

59. Linder K, Iragavarapu C, Liu D. SETBP1 mutations as a biomarker for myelodysplasia /myeloproliferative neoplasm overlap syndrome. *Biomark Res* 2017;5:33. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29225884>.

60. Dao KT, Tyner JW, Gotlib J. Recent progress in chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:432-441. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983816>.



61. Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2017;129:838-845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899359>.

62. Tong X, Li J, Zhou Z, et al. Efficacy and side-effects of decitabine in treatment of atypical chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1911-1913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426665>.

63. Assi R, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, et al. A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2018;93:277-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134664>.

64. Lim SN, Lee JH, Lee JH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood Res* 2013;48:178-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24086937>.

65. Calvo KR, Price S, Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood* 2015;125:2753-2758. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691160>.

66. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-941. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832011>.

67. Maguire AM, Vowels MR, Russell S, et al. Allogeneic bone marrow transplant improves outcome for juvenile myelomonocytic leukaemia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:166-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030999>.

68. DiNardo CD, Daver N, Jain N, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia* 2014;28:958-961. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492324>.

69. Zoi K, Cross NC. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN-unclassifiable. *Int J Hematol* 2015;101:229-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212680>.

70. Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008;85-86.

71. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med* 2011;365:1384-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995386>.

72. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6239-6246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998214>.

73. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869879>.

74. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:260-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160465>.

75. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol* 2019;94:475-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30618061>.

76. Huls G, Mulder AB, Rosati S, et al. Efficacy of single-agent lenalidomide in patients with JAK2 (V617F) mutated refractory anemia



with ring sideroblasts and thrombocytosis. Blood 2010;116:180-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194893>.

77. Nicolosi M, Mudireddy M, Vallapureddy R, et al. Lenalidomide therapy in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T). Am J Hematol 2018;93:E27-E30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067707>.

78. Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A retrospective analysis from the MEDALIST study [abstract]. ASH Annual Meeting 2020:Abstract 3111. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137232.html>.

79. Clara JA, Sallman DA, Padron E. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. Cancer Biol Med 2016;13:360-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27807503>.

80. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. Nat Med 2014;20:1472-1478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326804>.

81. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014;371:2488-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>.

82. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014;371:2477-2487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426838>.

83. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic

syndromes. Blood 2015;126:9-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931582>.

84. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. Blood 2017;129:3371-3378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424163>.

85. Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression. Blood 2015;126:2362-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392596>.

86. Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. Blood 2015;126:2355-2361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429975>.

87. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. Leukemia 1995;9:1569-1572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658725>.

88. Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, et al. Myelodysplastic syndromes in children. Br J Haematol 1993;84:185-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338777>.

89. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. Br J Haematol 2003;121:758-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780790>.

90. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. Br J Haematol 2010;150:179-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507306>.

91. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the



AML-BFM Study Group. Leukemia 1996;10:1677-1686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892666>.

92. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:139-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388043>.

93. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, et al. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994;18:163-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8139285>.

94. Hasle H, Clausen N, Pedersen B, Bendix-Hansen K. Myelodysplastic syndrome in a child with constitutional trisomy 8 mosaicism and normal phenotype. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;79:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850757>.

95. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 1996;53:99-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892734>.

96. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117:125-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704682>.

97. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2006;43:189-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822461>.

98. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957189>.

99. Salariu M, Miron I, Tansanu I. [Diamond-Blackfan anemia. Case report]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114:420-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20700978>.

100. Okcu F, Roberts WM, Chan KW. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome: report of two cases and review of the

literature. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:849-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603415>.

101. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009;113:6549-6557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282459>.

102. Maris JM, Wiersma SR, Mahgoub N, et al. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 1997;79:1438-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083167>.

103. Aktas D, Koc A, Boduroglu K, et al. Myelodysplastic syndrome associated with monosomy 7 in a child with Bloom syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;116:44-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616531>.

104. Poppe B, Van Limbergen H, Van Roy N, et al. Chromosomal aberrations in Bloom syndrome patients with myeloid malignancies. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;128:39-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454428>.

105. Derbent M, Oncel Y, Tokel K, et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2768-2774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954246>.

106. Tsukahara M, Opitz JM. Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *Am J Med Genet* 1996;63:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723121>.

107. Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2007;109:46-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985182>.



108. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta* 1998;1400:233-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9748598>.

109. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000;95:1588-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688812>.

110. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 2003;21:1074-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637473>.

111. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, et al. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. *Cancer* 2011;117:4286-4293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387264>.

112. Weiss B, Vora A, Huberty J, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia following 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for relapsed neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:543-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847321>.

113. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010;116:3766-3769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802024>.

114. Daghistani D, Toledano SR, Curless R. Monosomy 7 syndrome. Clinical heterogeneity in children and adolescents. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;44:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297685>.

115. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference

to monosomy 7. *Blood* 2003;102:1997-2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12763938>.

116. Paulsson K, Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55:37-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697122>.

117. Saumell S, Florensa L, Luno E, et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2012;159:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958186>.

118. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Clinical and prognostic significance of trisomy 21 in adult patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1995;9:115-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845005>.

119. Pitman SD, Victorio A, Rowsell E, et al. 5q- syndrome in a child with slowly progressive pancytopenia: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:115-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16679931>.

120. Al-Rahawan MM, Alter BP, Bryant BJ, Elghetany MT. Bone marrow cell cycle markers in inherited bone marrow failure syndromes. *Leuk Res* 2008;32:1793-1799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606449>.

121. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879540>.

122. Carpenter SL, Zimmerman SA, Ware RE. Acute parvovirus B19 infection mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:133-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767207>.



123. Yetgin S, Cetin M, Yenicesu I, et al. Acute parvovirus B19 infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2000;65:276-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073169>.

124. Liu Y, Tang SQ, Liu LZ, et al. [Characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection-associated hematological disorders in children]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16:574-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549632>.

125. Angotti LB, Post GR, Robinson NS, et al. Pancytopenia with myelodysplasia due to copper deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:693-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18623212>.

126. Steensma DP. Dysplasia has A differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:310-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015360>.

127. Tandonnet J, Clavel J, Baruchel A, et al. Myeloid leukaemia in children with Down syndrome: report of the registry-based French experience between 1990 and 2003. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:927-933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405513>.

128. Zubizarreta P, Felice MS, Alfaro E, et al. Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. *Leuk Res* 1998;22:465-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652734>.

129. Bierings M, Nachman JB, Zwaan CM. Stem cell transplantation in pediatric leukemia and myelodysplasia: state of the art and current challenges. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:53-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240454>.

130. Shaw PJ, Kan F, Woo Ahn K, et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood*

2010;116:4007-4015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671124>.

131. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011;25:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212791>.

132. Yin CC, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms--comments on the 2008 WHO classification. *Int J Lab Hematol* 2010;32:461-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626469>.

133. Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;152:677-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623760>.

134. Trobaugh-Lotrario AD, Kletzel M, Quinones RR, et al. Monosomy 7 associated with pediatric acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): successful management by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558042>.

135. Jafarzadeh A, Poorgholami M, Izadi N, et al. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin Invest Med* 2010;33:E271-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926033>.

136. Morita K, Arai S, Kogure Y, et al. Serum LDH is useful to predict prognosis for intermediate-risk myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 5255. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/5255>.

137. Gregg XT, Reddy V, Prchal JT. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1493-1495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149237>.



138. Haddad AS, Subbiah V, Lichtin AE, et al. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica* 2008;93:e1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166767>.

139. Koca E, Buyukasik Y, Cetiner D, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk Res* 2008;32:495-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706281>.

140. Fong T, Vij R, Vijayan A, et al. Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2007;92:1429-1430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024379>.

141. Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B12 deficiency. *Am J Hematol* 2007;82:288-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986134>.

142. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909114>.

143. Du HY, Pumbo E, Ivanovich J, et al. TERC and TERT gene mutations in patients with bone marrow failure and the significance of telomere length measurements. *Blood* 2009;113:309-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931339>.

144. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006;107:2680-2685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332973>.

145. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 2007;110:1439-1447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468339>.

146. Michaud J, Wu F, Osato M, et al. In vitro analyses of known and novel RUNX1/AML1 mutations in dominant familial platelet disorder with

predisposition to acute myelogenous leukemia: implications for mechanisms of pathogenesis. *Blood* 2002;99:1364-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830488>.

147. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 1999;23:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508512>.

148. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011;96:1536-1542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606161>.

149. Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood* 2011;117:e161-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325596>.

150. Fadilah SA, Cheong SK, Roslan H, et al. GATA-1 and GATA-2 gene expression is related to the severity of dysplasia in myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2002;16:1563-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145700>.

151. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43:1012-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892162>.

152. Dunn DE, Tanawattanachoen P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999;131:401-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498555>.

153. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2013;122:2453-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926297>.



154. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505-2511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413642>.

155. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533382>.

156. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 - clinical utility. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:16-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236352>.

157. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500164>.

158. Ware RE, Rosse WF, Howard TA. Mutations within the Piga gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1994;83:2418-2422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167330>.

159. Battiwalla M, Hepgur M, Pan D, et al. Multiparameter flow cytometry for the diagnosis and monitoring of small GPI-deficient cellular populations. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533383>.

160. Sauntharajah Y, Molldrem JL, Rivera M, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. *Br J Haematol* 2001;112:195-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167802>.

161. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002;137:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160363>.

162. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, et al. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression. *Blood* 2002;100:3639-3645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393644>.

163. Dhodapkar MV, Li CY, Lust JA, et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994;84:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068951>.

164. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulín content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979;43:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/508627>.

165. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1991;78:161-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1712222>.

166. Maschek H, Georgii A, Kaloutsi V, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 352 patients. *Eur J Haematol* 1992;48:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592101>.

167. Pagliuca A, Layton DM, Manoharan A, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a clinico-morphological study of 10 cases. *Br J Haematol* 1989;71:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2640542>.

168. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A. Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res* 2001;25:829-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532514>.

169. Kussick SJ, Fromm JR, Rossini A, et al. Four-color flow cytometry shows strong concordance with bone marrow morphology and cytogenetics in the evaluation for myelodysplasia. *Am J Clin Pathol* 2005;124:170-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040286>.



170. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009;94:1124-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546437>.

171. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-1741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307178>.

172. Wood BL. Myeloid malignancies: myelodysplastic syndromes, myeloproliferative disorders, and acute myeloid leukemia. *Clin Lab Med* 2007;27:551-575, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658407>.

173. Wood BL, Arroz M, Barnett D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72 Suppl 1:S14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803189>.

174. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica* 2012;97:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315489>.

175. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukaemia. In: Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2008;272-273.

176. Morgan EA, Lee MN, DeAngelo DJ, et al. Systematic STAT3 sequencing in patients with unexplained cytopenias identifies unsuspected large granular lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2017;1:1786-1789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296824>.

177. Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6:e393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849014>.

178. Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2003;120:251-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542482>.

179. Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor Beta. *Acta Haematol* 2002;107:113-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919393>.

180. David M, Cross NC, Burgstaller S, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960151>.

181. Magnusson MK, Meade KE, Nakamura R, et al. Activity of STI571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived growth factor beta receptor fusion oncogene. *Blood* 2002;100:1088-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130532>.

182. Jacobs A, Janowska-Wieczorek A, Caro J, et al. Circulating erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1989;73:36-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803975>.

183. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998;83:358-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592987>.

184. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J* 2015;5:e333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230957>.



185. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1994;87:746-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986717>.

186. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-3510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687155>.

187. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:765-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645988>.

188. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008;112:895-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497321>.

189. Cermak J, Kacirkova P, Mikulenkova D, Michalova K. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts. *Leuk Res* 2009;33:1469-1474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19646756>.

190. Park MJ, Kim HJ, Kim SH, 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. *Eur J Haematol* 2008;81:364-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637029>.

191. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System

(WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433-1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659359>.

192. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740453>.

193. Zeidan AM, Sekeres MA, Garcia-Manero G, et al. Comparison of risk stratification tools in predicting outcomes of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azanucleosides. *Leukemia* 2016;30:649-657. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464171>.

194. Moon JH, Sohn SK, Ahn JS, et al. Role of hypomethylating agents for patients with lower-risk myelodysplastic syndrome defined by IPSS and IPSS-R. *Blood* 2013;122:2782-2782. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/2782>.

195. de Swart L, Smith A, Johnston TW, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *British Journal of Haematology* 2015;170:372-383. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13450>.

196. Mishra A, Corrales-Yepez M, Ali NA, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2013;88:566-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605934>.

197. Valcarcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Use of newer prognostic indices for patients with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. *Lancet Haematol* 2015;2:e260-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688236>.

198. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with



myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res* 2014;38:57-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238640>.

199. Messa E, Gioia D, Evangelista A, et al. High predictive value of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R): An external analysis of 646 patients from a multiregional Italian MDS registry [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 1702. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1702>.

200. Valcarcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Identification of poor risk patients in low and intermediate-1 (Int-1) IPSS MDS with the new Ipsr index and comparison with other prognostic indexes. A study by the Spanish Group of MDS (GESMD) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 702. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/702/87687/Identification-of-Poor-Risk-Patients-in-Low-and-Intermediate-1-IPSS-MDS-with-the-new-Ipsr-index-and-comparison-with-other-prognostic-indexes>.

201. Ok CY, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2014;28:185-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787392>.

202. Zeidan AM, Al Ali N, Barnard J, et al. Comparison of clinical outcomes and prognostic utility of risk stratification tools in patients with therapy-related vs de novo myelodysplastic syndromes: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Leukemia* 2017;31:1391-1397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111463>.

203. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol* 2013;31:2671-2677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796988>.

204. 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. *Blood* 2014;123:2333-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558201>.

205. van Spronsen MF, Ossenkoppele GJ, Holman R, van de Loosdrecht AA. Improved risk stratification by the integration of the revised international prognostic scoring system with the myelodysplastic syndromes comorbidity index. *Eur J Cancer* 2014;50:3198-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454415>.

206. Pfeilstocker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 2016;128:902-910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335276>.

207. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079733>.

208. Pomares H, Sánchez-Ortega I, Alonso E, et al. Validation of the Low Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) in Patients with VERY Low, Low and Intermediate Risk IPSS-R Myelodysplastic Syndrome. Results from a Single Center. *Blood* 2015;126:2902-2902. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2902>.

209. Komrokji R, Ramadan H, Al Ali N, et al. Validation of the Lower-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System for Patients With Myelodysplastic Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15 Suppl:S60-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297280>.

210. Sekeres MA, Elson P, Tiu RV, et al. Validating the Lower-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System (LR-PSS) and the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2011;118:1720. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/118/21/1720/139864/Validating-the-Lower-Risk-MD-Anderson-Prognostic-Scoring-System>.



211. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496-2506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714648>.

212. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030381>.

213. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220272>.

214. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-2436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690417>.

215. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014;28:2206-2212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695057>.

216. Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153-1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415852>.

217. Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2011;44:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158538>.

218. Wang H, Zhang N, Wu X, et al. Prognostic value of U2AF1 mutant in patients with de novo myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2019;98:2629-2639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31754743>.

219. Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578-3584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389253>.

220. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832012>.

221. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012;119:569-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096241>.

222. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147-1152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494260>.

223. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124:2705-2712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224413>.

224. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:1086-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933333>.

225. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971-1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519010>.

226. Mallo M, Del Rey M, Ibanez M, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol* 2013;162:74-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614682>.



227. Jadersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009;94:1762-1766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797731>.

228. Mohamedali AM, Alkhatibi H, Kulasekararaj A, et al. Utility of peripheral blood for cytogenetic and mutation analysis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2013;122:567-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760614>.

229. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:602-606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407314>.

230. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011;29:2240-2246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537048>.

231. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21:114-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605505>.

232. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33:1594-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324411>.

233. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:729-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336740>.

234. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients

with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134982>.

235. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671-3674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090046>.

236. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609072>.

237. Greenberg P, Baer M, Bennett J et al. NCCN Practice Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, Version 1, 2001, In "The Complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM]," Rockledge, PA; 2001.

238. Komrokji RS, Al Ali NH, Sallman D, et al. Validation of International Working Group response criteria in higher-risk myelodysplastic syndromes: A report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer Med* 2021;10:447-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33350168>.

239. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013;122:3879-3883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307720>.

240. Greenberg P. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Ped Hem-Onc* 1997;4:231-238. Available at:

241. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1863-1869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256941>.



242. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Increased peripheral platelet destruction and caspase-3-independent programmed cell death of bone marrow megakaryocytes in myelodysplastic patients. *Blood* 2005;105:3472-3479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542580>.

243. Tamura H, Ogata K, Luo S, et al. Plasma thrombopoietin (TPO) levels and expression of TPO receptor on platelets in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;103:778-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858230>.

244. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6952920>.

245. Zwierzina H, Rollinger-Holzinger I, Nuessler V, et al. Endogenous serum thrombopoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1998;12:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9436921>.

246. Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma* 2013;54:321-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906162>.

247. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28:437-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008626>.

248. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 2010;116:3163-3170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631375>.

249. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients

with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117:992-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945323>.

250. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J Hematol Oncol* 2012;5:71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190430>.

251. Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, et al. Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014;167:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039607>.

252. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014;120:1838-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706489>.

253. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* 2017;178:906-913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28616874>.

254. Mavroudi I, Pyrovolaki K, Pavlaki K, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on megakaryopoiesis of patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2011;35:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688394>.

255. Will B, Kawahara M, Luciano JP, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009;114:3899-3908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710504>.

256. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2



superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e127-e136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162984>.

257. Vicente A, Patel BA, Gutierrez-Rodrigues F, et al. Eltrombopag monotherapy can improve hematopoiesis in patients with low to intermediate risk-1 myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2020;105:2785-2794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33256377>.

258. Fan X, Desmond R, Winkler T, et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv* 2020;4:1700-1710. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330244>.

259. Swaminathan M, Borthakur G, Kadia TM, et al. A phase 2 clinical trial of eltrombopag for treatment of patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating-agent failure. *Leuk Lymphoma* 2019;60:2207-2213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773968>.

260. Khan M, Kristy B, Kadia T, et al. Efficacy and safety of eltrombopag for treatment of patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating-agent failure: A phase 2 clinical trial. *Blood* 2015;126:1691-1691. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1691>.

261. Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e34-e43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29241762>.

262. Hashimoto S, Toba K, Fuse I, et al. Thrombopoietin activates the growth of megakaryoblasts in patients with chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2000;64:225-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776693>.

263. Luo SS, Ogata K, Yokose N, et al. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from patients with myelodysplastic syndromes. *Stem*

Cells 2000;18:112-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742383>.

264. Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:91-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403408>.

265. Farquhar MJ, Bowen DT. Oxidative stress and the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2003;77:342-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774921>.

266. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:191-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9668540>.

267. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, et al. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. *Beitr Infusionsther* 1992;30:464-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284762>.

268. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6777701>.

269. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101:91-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393528>.

270. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31 Suppl 3:S2-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037415>.

271. Mainous AG, 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-



analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167:720-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048454>.

272. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low- to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;172:513-522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203980>.

273. Yang Y, Tang Z, An T, Zhao L. The impact of iron chelation therapy on patients with lower/intermediate IPSS MDS and the prognostic role of elevated serum ferritin in patients with MDS and AML: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31577751>.

274. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393526>.

275. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256427>.

276. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996;94:288-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759889>.

277. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632-4639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576333>.

278. Food and Drug Administration. Prescribing information. Desferal® (deferoxamine mesylate) for injection USP. 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016267s050lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.

279. Food and Drug Administration. Prescribing information. EXJADE® (deferasirox) tablets for oral suspension. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021882s019lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.

280. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12747879>.

281. Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818273>.

282. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451251>.

283. Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI, et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2010;34:1560-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615548>.

284. List AF, Baer MR, Steensma DP, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:2134-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547607>.

285. Food and Drug Administration. Prescribing information. FERRIPROX® (deferiprone) tablets, for oral use. 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021825s001lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.



286. Greenberg PL, Rigsby CK, Stone RM, et al. NCCN Task Force: Transfusion and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 9:S1-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064286>.

287. Ko BS, Chang MC, Chiou TJ, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia and other rare anemia in Taiwan. *Hematology* 2019;24:247-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558522>.

288. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006;133:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681638>.

289. Musto P, Lanza F, Balleari E, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2005;128:204-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638854>.

290. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006;107:2807-2816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115424>.

291. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2005;16:1921-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166176>.

292. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639501>.

293. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved

survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-3613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559873>.

294. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940203>.

295. Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. *Ann Hematol* 2013;92:621-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358617>.

296. Tehrani R, Fadeel B, Schmidt-Mende J, et al. Antiapoptotic role of growth factors in the myelodysplastic syndromes: concordance between in vitro and in vivo observations. *Clin Cancer Res* 2005;11:6291-6299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16144933>.

297. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res* 2008;32:1049-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191202>.

298. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564636>.

299. Phurrough S, Jacques L, Ciccanti M, et al. Decision memo for erythropoiesis stimulating agents (ESAs) for non-renal disease indications (CAG-00383N). Centers for Medicare and Medicaid Services 2007. Available at: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=203&ver=12&NcaName=Erythropoiesis+Stimulating+Agents+&bc=BEAAAAAIAAAA&>.



300. Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;121:4280-4286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575446>.

301. Fenaux P, Kiladjan JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* 2019;133:790-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30602619>.

302. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31914241>.

303. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20:408-414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658078>.

304. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 2017;18:1338-1347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870615>.

305. Platzbecker U, Kiewe P, Germing U, et al. MDS-191: Long-term efficacy and safety of luspatercept in lower-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Phase 2 PACE-MDS study [abstract]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:Abstract MDS-191. Available at: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(20\)30974-5/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(20)30974-5/fulltext).

306. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, et al. Imetelstat achieves meaningful and durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39:48-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33108243>.

307. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the

treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772>.

308. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532500>.

309. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483003>.

310. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011120>.

311. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24:3895-3903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921040>.

312. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117:2697-2702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656747>.

313. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:1850-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255328>.



314. Martin MG, Walgren RA, Procknow E, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2009;84:560-564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650118>.

315. Lubbert M, Wijermans P, Kunzmann R, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001;114:349-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529854>.

316. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000;18:956-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694544>.

317. van den Bosch J, Lubbert M, Verhoef G, Wijermans PW. The effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) on the platelet count in patients with intermediate and high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2004;28:785-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15203276>.

318. Saba HI, Lubbert M, Wijermans PW. Response rates of phase 2 and phase 3 trials of decitabine (DAC) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [Abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 2515. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/106/11/2515>.

319. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007;109:265-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133405>.

320. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882708>.

321. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e194-e203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926081>.

322. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood* 2020;136:674-683. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32285126>.

323. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Pharmacokinetic Exposure Equivalence and Preliminary Efficacy and Safety from a Randomized Cross over Phase 3 study (ASCERTAIN study) of an Oral Hypomethylating Agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) Compared to IV Decitabine. 2019. Available at: <https://astx.com/2019-ash-pharmacokinetic-exposure-equivalence-and-preliminary-efficacy-and-safety-from-a-randomized-cross-over-phase-3-study-ascertain-study-of-an-oral-hypomethylating-agent-astx727-cedazuridine/>.

324. 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 Clin Oncol* 2012;30:4533-4540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109707>.

325. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543327>.

326. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1211-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252125>.



327. Lubbert M, Bertz H, Ruter B, et al. Non-intensive treatment with low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) prior to allogeneic blood SCT of older MDS/AML patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:585-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363531>.

328. Qin Y, Kuang P, Zeng Q, et al. Hypomethylating agents for patients with myelodysplastic syndromes prior to hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2019;98:2523-2531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31637485>.

329. Festuccia M, Deeg HJ, Gooley TA, et al. Minimal identifiable disease and the role of conditioning intensity in hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1227-1233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064057>.

330. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016;34:2988-2996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354480>.

331. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-3776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753188>.

332. Deeg HJ, Jiang PY, Holmberg LA, et al. Hematologic responses of patients with MDS to antithymocyte globulin plus etanercept correlate with improved flow scores of marrow cells. *Leuk Res* 2004;28:1177-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380342>.

333. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99:699-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9401087>.

334. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-1302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242494>.

335. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29:303-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149672>.

336. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1570-1574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176872>.

337. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812672>.

338. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004;18:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712285>.

339. Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:626-630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148946>.

340. Macartney C, Freilich M, Odame I, et al. Complete response to tacrolimus in a child with severe aplastic anemia resistant to cyclosporin A.



Pediatr Blood Cancer 2009;52:525-527. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058202>.

341. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017;376:1540-1550. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423296>.

342. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer 2018;124:4192-4201. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30307606>.

343. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352:549-557. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703420>.

344. Nimer SD. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. J Clin Oncol 2006;24:2576-2582. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735711>.

345. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. Eur J Haematol 2014;93:429-438. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813620>.

346. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. Leukemia 2013;27:1072-1079. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257782>.

347. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood 2008;111:86-93. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893227>.

348. Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. Leukemia 2016;30:897-905. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26500139>.

349. List AF, Sun Z, Verma A, et al. Lenalidomide-Epoetin Alfa Versus Lenalidomide Monotherapy in Myelodysplastic Syndromes Refractory to Recombinant Erythropoietin. J Clin Oncol 2021;39:1001-1009. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33439748>.

350. Tricot G, Boogaerts MA. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1986;63:477-483. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3730285>.

351. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, 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. Blood 2001;98:3575-3583. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739159>.

352. Sonneveld P, van Dongen JJ, Hagemeijer A, et al. High expression of the multidrug resistance P-glycoprotein in high-risk myelodysplasia is associated with immature phenotype. Leukemia 1993;7:963-969. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100604>.

353. Advani R, Saba HI, Tallman MS, et al. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia with combination chemotherapy plus the multidrug resistance modulator PSC 833 (Valspodar). Blood 1999;93:787-795. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920827>.

354. Wattel E, Solary E, Hecquet B, et al. Quinine improves results of intensive chemotherapy (IC) in myelodysplastic syndromes (MDS) expressing P-glycoprotein (PGP). Updated results of a randomized study. Groupe Francais des Myelodysplasies (GFM) and Groupe GOELAMS. Adv Exp Med Biol 1999;457:35-46. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500778>.



355. Greenberg PL, Lee SJ, Advani R, et al. Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995). *J Clin Oncol* 2004;22:1078-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020609>.

356. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:677-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8329721>.

357. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-1347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466923>.

358. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990;74:151-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180469>.

359. Demuyneck H, Verhoef GE, Zachee P, et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical sibling and alternative donors. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:745-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8733692>.

360. Jurado M, Deeg HJ, Storer B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome after conditioning with busulfan and fractionated total body irradiation is associated with low relapse rate but considerable nonrelapse mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:161-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939606>.

361. Kerbauy DM, Chyou F, Gooley T, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:713-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125642>.

362. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-2275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564543>.

363. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489989>.

364. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:1910-1917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731047>.

365. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006;20:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270037>.

366. Wallen H, Gooley TA, Deeg HJ, et al. Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older. *J Clin Oncol* 2005;23:3439-3446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824415>.

367. 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 Clin Oncol* 2021;39:3328-3339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34106753>.

368. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1550-1559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880268>.



369. Fukumoto JS, Greenberg PL. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:179-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979321>.

370. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860938>.

371. Garcia JS, Wei AH, Borate U, et al. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: A phase 1b study [abstract]. *ASH Annual Meeting 2020:Abstract 656*. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper139492.html>.

372. Fong CY, Wei AH, Frattini MG, et al. Phase 1b study of venetoclax in combination with azacitidine in patients with treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:Abstract TPS7082. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7082.

373. Zeidan AM, Pollyea DA, Garcia JS, et al. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax as monotherapy or in combination with azacitidine for the treatment of relapsed/refractory myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 565. Available at: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/565/426344/A-Phase-1b-Study-Evaluating-the-Safety-and.

374. Thol F, Weissinger EM, Krauter J, et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;95:1668-1674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494930>.

375. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Slama L, et al. Mutations of IDH1 and IDH2 genes in early and accelerated phases of myelodysplastic syndromes and MDS/myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2010;24:1094-1096. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376084>.

376. Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic study of 277 patients. *Leukemia* 2012;26:101-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033490>.

377. Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e309-e319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145771>.

378. Venugopal S, Dinardo CD, Takahashi K, et al. Phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS) [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 7010. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7010.

379. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, et al. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leuk Res* 2013;37:259-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273538>.

380. Oliva EN, Latagliata R, Lagana C, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2458-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432724>.

381. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7833279>.

382. Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996;87:4076-4081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639764>.



383. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004;104:321-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054036>.

384. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375752>.

385. Spiriti MA, 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. *Ann Hematol* 2005;84:167-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592833>.

386. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648074>.

387. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine: a phase 2, pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, crossover study in MDS and CMML. *Blood* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32285126>.

388. Fili C, Malagola M, Follo MY, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2013;19:3297-3308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596104>.

389. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia* 2017;31:272-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721426>.

390. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood* 2017;130:1514-1522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774880>.

391. Platzbecker U, Wong RS, Verma A, et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e417-426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686043>.

392. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005;105:1810-1814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459007>.

393. 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. *Blood* 2004;104:579-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039286>.

394. Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:246-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215785>.

395. 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 Clin Oncol* 2010;28:1878-1887. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212255>.

396. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:597-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252532>.



397. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:137-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167676>.

398. Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood* 2010;116:4762-4770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702782>.

399. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* 2011;306:1874-1883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045765>.

400. Kroger N. Allogeneic stem cell transplantation for elderly patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2012;119:5632-5639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504927>.

401. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, et al. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hemopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:528-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743502>.

402. 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 Clin Oncol* 2013;31:2662-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797000>.

403. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001;92:1999-2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596013>.

404. Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica* 2013;98:1067-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585522>.

405. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:218-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451404>.

406. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20:2441-2452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011121>.

407. Thomas M. Health-Related Quality of Life for those with myelodysplastic syndrome: Conceptualization, measurement and implications. In: Greenberg PL, Editor, *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances*: Cambridge University Press, Cambridge, England; 2006:263-295.