

## · 共识与指南 ·

# 中国老年骨髓增生异常性肿瘤诊断和治疗专家共识 (2024 版)

中国老年医学学会血液学分会 MDS 专委会

**[摘要]** 骨髓增生异常性肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)是起源于造血干经细胞和(或)祖细胞的一组异质性髓系肿瘤。欧美流行病学调查揭示, MDS 发病率为(4-5)/10 万, 且随年龄增长而增加, 中位诊断年龄为 73~76 岁。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2001 年诊断标准, 在 2004 年至 2007 年对中国上海地区约 390 万人的调查中发现, MDS 平均发病率为 1.51/10 万, 中位发病年龄为 62 岁, 其中约 1/3 的患者会转化为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML); 53% 的患者因血细胞减少引发的感染、出血或合并症而死亡。老年 MDS 患者由于合并症较多、体质较弱, 无论是治疗选择、疾病转归都有其特点。老年 MDS 患者的白细胞计数、血红蛋白水平和骨髓原始细胞比例均稍高于年轻患者, 而其中性粒细胞计数和血小板计数较年轻患者明显增高。此外, 老年 MDS 患者发生基因突变的数量更多, 平均每例患者可发生 1.8 个基因突变, 其中以 *ASXL1*、*TET2*、*SF3B1*、*STAG2*、*SRSF2* 和 *TP53* 突变更多见; 而年轻患者的突变数量为平均每例患者发生 1.2 个基因突变, 且以 *U2AF1*、*ASXL1* 和 *RUNX1* 突变较常见。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是 MDS 唯一的根治疗法, 年轻患者可行清髓性移植, 但老年患者只能行减低剂量预处理(reduced-intensity conditioning, RIC)的 allo-HSCT 治疗。老年 MDS 患者的自然病程和预后差异很大, 由年龄(>70 岁)、脆弱指数、分子国际预后评分系统(international prognosis scoring system, IPSS)分组等组成的 MDS 综合预后评分, 能更好地预测 MDS 患者化疗的耐受性和治疗不良反应。本共识根据国内外老年 MDS 研究的最新循证证据, 经学组专家共同讨论后制定, 旨在规范中国老年 MDS 患者的诊断和治疗的全程管理。

**关键词:** 老年; 骨髓增生异常综合征; 骨髓增生性异常肿瘤; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R551.3; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2870(2024)03-0285-12

**DOI:** 10.16150/j.1671-2870.2024.03.006

## The consensus on the diagnosis and treatment of elderly myelodysplastic neoplasm in China (2024)

MDS Professional Committee of Hematology Branch of Chinese Geriatrics Society

**[Abstract]** Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of myeloid tumours originating from haematopoietic stem/progenitor cells, with a high prevalence in the elderly. Epidemiological surveys in Europe and the United States have revealed that the incidence of MDS is (4-5)/100 000, which increases with age, and the median age at diagnosis of MDS patients reaches 73-76 years. In Shanghai, China, according to the World Health Organization (WHO) 2008 diagnostic criteria, the average incidence rate was 1.51/100 000, and the median age of onset of MDS was found to be 62 years old in a survey conducted in 3.9 million people from 2004 to 2007, of which about one-third of the patients would be transformed into acute myeloid leukemia (AML), and 53% of the patients would die due to infections, haemorrhages, or comorbidities triggered by cytopenias. Elderly MDS patients have their own characteristics in terms of both treatment choices and disease prognosis due to more comorbidities and weaker health. Clinical characteristics of elderly MDS patients include slightly higher white blood cell count, haemoglobin level and more bone marrow blasts than those of young patients, while neutrophil count and platelet count are significantly higher than those of young patients; the number of mutations in elderly MDS patients is higher, with an average of 1.8 mutations per patient, among which the mutations in *ASXL1*, *TET2*, *SF3B1*, *STAG2*, *SRSF2* and *TP53* are more common; while the number of mutations in younger patients averages 1.2 per person, among which *U2AF1*, *ASXL1* and *RUNX1* mutations are more common. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only curative treatment for MDS, and myeloablative transplantation is feasible in young patients, but only reduced-intensity conditioning (RIC) allo-HSCT can be performed in elderly patients. The natural course and prognosis of el-

**通信作者:** 常春康 E-mail: changchunkang@sjtu.edu.cn;

肖志坚 E-mail: zjxiao@ihcams.ac.cn;

钱军 E-mail: qianjun0007@hotmail.com

derly MDS patients varies considerably, and the MDS Composite Prognostic Score, which is composed of the composite age (>70 years old), vulnerability index, and IPSS prognostic subgroups, is able to better predict the tolerance of chemotherapy and adverse treatment effects in MDS patients. This consensus is based on the latest evidence-based data in the study of MDS in the elderly at home and abroad, and has been discussed by the experts of the group, which aims to standardise the diagnosis and the whole management of treatment for elderly MDS patients in China.

**Key words:** Geriatrics; myelodysplastic syndrome; myelodysplastic neoplasm; diagnosis; treatment

2022年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第5版肿瘤分类,将骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)改称为骨髓增生异常性肿瘤(myelodysplastic neoplasms),以强调其肿瘤性质,但保留了缩写MDS。MDS是起源于造血干细胞和(或)祖细胞的一组异质性髓系肿瘤,患者可有一系或多系血细胞减少、骨髓细胞发育异常,高风险进展为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)。欧美流行病学调查揭示,MDS发病率为(4~5)/10万,且随年龄增长而增加,新发MDS患者的中位诊断年龄达73~76岁。我国缺乏严格的MDS流调资料,按WHO(2001版)诊断标准,在2004年至2007年对上海地区约390万人的调查发现,MDS平均发病率为1.51/10万,中位发病年龄为62岁<sup>[1]</sup>,其中约1/3的患者转化为AML,53%的患者死于血细胞减少所致的感染、出血或合并疾病。老年MDS患者的合并症较多、体质较弱,无论是治疗选择、疾病转归都有其特点。近年来,MDS的临床研究取得了较大进展,为进一步提高我国医务人员对老年MDS的认识和诊治水平,中国老年医学学会血液学分会组织国内相关专家经过反复讨论,制订《中国老年骨髓增生异常性肿瘤诊断和治疗专家共识》。

## 1 定义

关于老年人的年龄起点并无严格标准,当前国际上通常将60岁或65岁以上定义为老年人。我国《老年人权益保障法》2018年修正版规定60周岁以上是老年<sup>[2]</sup>。本共识中老年的定义为60周岁以上者。

## 2 诊断

### 2.1 临床表现

#### 2.1.1 血细胞减少

MDS患者临床表现因血细胞减少程度而异。严重贫血可出现疲劳、乏力、头晕、劳力性呼吸困难

等;严重粒细胞减少可有乏力、反复感染发热等;严重血小板减少可有皮肤黏膜或内脏出血等。老年患者常因慢性合并症而致贫血症状加重。

#### 2.1.2 伴随疾病

10%~30%的MDS患者可同时或先后发生自身免疫性疾病,其中类风湿性关节炎最常见,其他如恶性贫血、风湿性多肌痛、免疫性血小板减少性紫癜和银屑病等,可有相应疾病的症状<sup>[3]</sup>。

患者一般不会出现肝脾肿大,如出现,则要考虑排除骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)等。少数老年MDS患者可出现Sweet综合征,因中性粒细胞皮肤浸润导致红斑结节、发热等<sup>[4]</sup>;合并迈克斯(VEXAS)[vacuoles(空泡), E1 enzyme(E1酶), X-linked(X连锁), Autoinflammatory(自身炎症), Somatic(体细胞)]综合征时也会出现类似表现<sup>[5]</sup>。

### 2.2 血液学特点

MDS患者多有大细胞性贫血、中性粒细胞减少和(或)血小板减少,原始细胞可增多。骨髓常增生活跃,少数患者骨髓增生低下。髓系细胞发育异常一直是MDS诊断和分型的重要基础,最新的WHO(2022版)诊断分型[WHO(2022)]仍明确要求,髓系细胞发育异常是MDS诊断的前提条件<sup>[6]</sup>。

总体而言,老年患者的白细胞计数、血红蛋白水平和骨髓原始细胞比例要稍高于年轻患者,而中性粒细胞计数和血小板计数较年轻患者明显增高<sup>[7]</sup>。

### 2.3 免疫表型特点

多参数流式细胞术可从免疫表型上对MDS的细胞发育异常进行鉴定,对于原始细胞计数不高的患者具有鉴别诊断价值,可作为MDS的辅助诊断标准之一。欧洲白血病网(European leukemia net, ELN)针对较低危组MDS[low risk(LR)-MDS]建立的“Ogata积分”<sup>[8]</sup>,诊断LR-MDS的灵敏度和特异度分别达到了69%和92%。

### 2.4 遗传学特点

#### 2.4.1 染色体异常

染色体异常检测在MDS中具有重要的诊断

和预后价值,40%~70%的原发性MDS和约95%的治疗相关MDS患者具有获得性克隆性染色体异常。西方人群以单一异常为主,其中-5/del(5q)和-7/del(7q)多见,而中国人群以≥2个异常为主,主要累及+8、del(5q)、-7/del(7q)、del(20q)、t(1q)和-17/i(17q)。

遗传学检查中,如可供分析的分裂相数量不足或失败时,可用荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)技术检测常见的染色体异常,如del(5q)、-7/del(7q)和del(17p13)。WHO第5版或国际共识分类(International Consensus Classification, ICC)<sup>[9]</sup>将WHO第4版界定的MDS相关性染色体异常中的多数平衡性易位[如累及3q26的MECOM重排、t(6;9)(p23;q34.1)、t(2;11)(p21;q23.3)、t(11;16)(q23.3;p13.3)等]均纳入AML亚型,前者不管原始细胞比例多少,后者则要求原始细胞比例≥10%。但WHO(2022版)未明确提出MDS异常,而ICC认为孤立性del(5q)、-7/del(7q)和复杂核型是MDS定义性染色体异常<sup>[6,9]</sup>。

单核苷酸多态性微阵列芯片(single nucleotide polymorphism array, aSNP)和微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)等染色体芯片分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术对于识别微小片段的拷贝数变异(copy number variations, CNV)和拷贝数杂合性缺失(copy neutral loss of heterozygosity, cnLOH),尤其是TP53异常具有重要价值<sup>[10]</sup>。

#### 2.4.2 基因突变

基因突变检测在MDS的诊断、分型、预后和治疗中发挥着越来越重要的作用,80%~90%的MDS患者存在基因突变,主要突变类型及其在分子国际预后评分系统(international prognosis scoring system, IPSS-M)中的意义见表1<sup>[11-12]</sup>。

老年MDS患者中基因突变数量更多,平均为1.8个/人,以ASXL1、TET2、SF3B1、STAG2、SRSF2、TP53突变更多见;而年轻患者突变数量平均1.2个/人,以U2AF1、ASXL1和RUNX1较常见<sup>[7]</sup>。

#### 2.2 诊断标准

老年MDS患者目前按2016年MDS国际工作组(international working group, IWG)制定的最低诊断标准(见表2)<sup>[13]</sup>。血细胞减少按WHO标准,即中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)<1.8×10<sup>9</sup>/L、血红蛋白(hemoglobin, Hb)<130 g/L(男)和<120 g/L(女)、血小板计数(platelet count, PLT)<150×10<sup>9</sup>/L。

表1 MDS中常见基因突变

Table 1 Common gene mutations in MDS

突变基因	总体发生率	分型作用	预后意义*
TET2	20%~25%	-	-
DNMT3A	12%~18%	-	+
ASXL1	15%~25%	-	+
EZH2	5%~10%	-	+
SF3B1	20%~30%	+	+
SRSF2	10%~15%	-	+
U2AF1	8%~12%	-	+
ZRSR2	5%~10%	-	-
RUNX1	10%~15%	-	+
TP53	8%~12%	+	+
STAG2	5%~10%	-	+
NRAS	5%~10%	-	+
CBL	<5%	-	+
NF1	<5%	-	+
ETV6	<5%	-	+
IDH1	<5%	-	+
IDH2	<5%	-	+
PHF6	<5%	-	+
BCOR	<5%	-	+
KMT2A	<5%	-	+
FLT3	<5%	-	+
NPM1	<5%	-	+
KRAS	<5%	-	+
BCORL1	<5%	-	+
CEBPA	<5%	-	+
ETNK1	<5%	-	+
GATA2	<5%	-	+
GNB1	<5%	-	+
PPM1D	<5%	-	+
PRPF8	<5%	-	+
PTPN11	<5%	-	+
SETBP1	<5%	-	+
WT1	<5%	-	+

注:+,有;-,-,无。

表2 2016年MDS国际工作组建议的MDS最低诊断标准

Table 2 The minimum diagnostic criteria for MDS recommended by IWG on MDS in 2016

最低诊断标准
A 必要标准(2条均满足):
持续(≥4个月)血细胞减少,但如有原始细胞增多或MDS相关细胞遗传学异常即可诊断
除外其他原因所致的血细胞减少/发育异常
B 确定标准(至少满足1条):
骨髓涂片中红系、粒系、巨核系中任一系发育异常≥10%
有核红细胞中环状铁粒幼红细胞≥15%或者存在SF3B1突变时环铁细胞≥5%
原始细胞:外周血2%~19%或骨髓5%~19%
MDS典型染色体异常
C 辅助标准:符合2~3条
骨髓活检和免疫组化存在支持MDS的证据,如ALIP、CD34+原始细胞簇、微巨核细胞等≥10%
多参数流式细胞术发现髓系细胞异常,提示存在克隆性红系和(或)髓系细胞
测序发现MDS相关基因突变,提示存在克隆性髓系细胞

ALIP:幼稚前体细胞异常定位

### 3 MDS患者状况评估

糖尿病、肿瘤、重要脏器功能受损、认知活动力下降等众多因素,对于老年MDS患者治疗选择、病人管理乃至预后均有重大影响。MDS合并症指数(MDS comorbidity index, MDS-CI)(见表3)以及由身体质量指数(body mass index, BMI)、合并症(Co-morbidity)、劳顿-布罗迪量表(Lawton-Brody scale, LB)、三水平多维健康量表(european quality of life-5 dimensions, 3 levels, EQ-5D-3L)、实验室指标(血象、肝肾功能、乳酸脱氢酶)、体质测试(fitness test)等组成的MDS脆弱量表(见表4)能为制定个性化的科学决策发挥到重要的作用<sup>[14-16]</sup>。

### 4 鉴别诊断

排除其他原因引起的血细胞减少和(或)发育异常是MDS诊断的先决条件。老年患者要与下列常见疾病相鉴别<sup>[11]</sup>。

#### 4.1 前MDS(pre-MDS)状态

表4 MDS患者脆弱分级

Table 4 MDS patient vulnerability grading

分级	特征	治疗目标	治疗策略
脆弱(Frail)	存在下列之一: ECOG评分≥3分 TUGT>10 s ADL≥1个 受限 IADL≥3个 受限 HSCT-CI, CCI≥3分或MDS-CI≥1分 存在≥1项老年综合征表现(痴呆、谵妄、抑郁、跌倒和尿失禁) 营养状况重度损害(BMI<16 kg/m <sup>2</sup> 、近期体重减轻1~3 kg、食欲明显减退或MNA<17分)	改善血细胞减少及症状 提高生活质量	最佳支持治疗;姑息治疗(部分患者可应用AZA)
脆弱前期(Pre-frail)	ECOG 0~2, ADL无受限, 无老年综合征, 存在下列之一: IADL 1~2个 受限 HSCT-CI, CCI: 1~2分 营养状况中度损害(MNA评分17~24分) SPPB<9分 MMSE<27分或3MS<77分	延长OS和PFS	LR: 纠正血细胞减少及相关症状, 监测肝肾功能和合并症、调整药物剂量 HR: 至少6个疗程HMA, 如转为“适合”分级可桥接HSCT
适合(Fit)	缺乏上述危险因素	治愈疾病, 延长OS和PFS	LR: 纠正血细胞减少及相关症状 HR: HMA、IC、HSCT

LR: 较低危; HR: 较高危; HMA: 去甲基化药物; IC: 强化化疗; HSCT: 造血干细胞移植; SPPB: 简易机体功能评估; AZA: 阿扎胞苷; TUGT: “起立-行走”计时测试; ADL: 日常生活活动能力; IADL: 工具性日常生活活动能力; HSCT-CI: 造血干细胞移植合并症指数; CCI: 查尔森合并症指数; MDS-CI: MDS合并症指数; BMI: 身体质量指数; MNA: 简易营养评估; MMSE: 简易智力状态检查; 3MS: 改良的简易精神状态测试。OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; ECOG: 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG); TUGT: 起立-行走测试(Timed Up and Go Test)。

表3 MDS合并症指数(MDS-CI)

Table 3 MDS comorbidity index (MDS-CI)

合并症	积分
心脏疾病	2
中重度肝脏疾病	1
严重肺部疾病	1
肾脏疾病	1
实体肿瘤	1

注: 心脏疾病包括心律失常(房颤、房扑、病窦综合征、室性心律失常)、心脏瓣膜病(除外二尖瓣脱垂)、冠状动脉性心脏病或心肌梗死; 肝脏疾病包括慢性肝炎、肝硬化、肝纤维化, 持续性胆红素或天冬氨酸转氨酶(AST)/丙氨酸转氨酶(ALT)增高; 肺部疾病包括肺一氧化碳弥散量和(或)第一秒用力呼气量≤65%, 或休息时呼吸困难或需要吸氧; 肾脏疾病包括持续性肌酐>2 mg/dL(1 L=10 dL), 肾脏透析或肾移植; 实体肿瘤包括患者病史中任何时间点的恶性肿瘤(除外非黑色素瘤皮肤癌)。MDS-CI危险度: 积分0分为低危组, 1~2分为中危组, >2分为高危组。

包括潜能未定的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)、意义未明的特发性血细胞减少(idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS)和意义未明的克隆性血细胞减少(clonal cytopenia of undetermined signifi-

cance, CCUS), 其发病均随年龄增长而增加, 应注意鉴别<sup>[11]</sup>。

#### 4.2 原发性骨髓纤维化

伴有骨髓纤维化的 MDS (MDS-fibrosis, MDS-f) 需与 *JAK2*、*CALR*、*MPL* 基因突变阴性的原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) 相鉴别。白细胞和(或)血小板增高、脾脏肿大、巨核细胞异形、窦内造血、*ASXL1* 突变阳性支持 PMF 诊断。

#### 4.3 MDS/MPN

如 MDS 患者同时存在白细胞计数上升 ( $\geq 13 \times 10^9/L$ ) 和(或)血小板计数上升 ( $\geq 450 \times 10^9/L$ )、不明原因肝脾肿大, 则要警惕不同亚型 MDS/MPN 可能。

#### 4.4 VEXAS 综合征

VEXAS 综合征是近年来通过基因组测序发现的由 *UBAI1* 基因体细胞突变导致的一类自身炎症综合征<sup>[17]</sup>, 多在老年发病。患者可有反复高热、中性粒细胞性皮炎或血管炎、耳鼻软骨炎和肺部浸润等表现, 有特征性血液学表现如大细胞性贫血、骨髓中髓系/红系前体细胞胞质空泡。24%~49% VEXAS 综合征患者可合并 MDS。

#### 4.5 AML

20% 原始细胞仍然是区分大多数 MDS 和 AML 的诊断标准。但存在 *RUNX1::RUNX1T1*、*CBFB::MYH11*、*PML::RAR*、*BM15::MRTFA*、*DEK::NUP214*、*KMT2A* 重排、*MECOM* 重排、*NUP98* 重排、*NPM1* 突变时, 则不管原始细胞比例高低, 均诊断为 AML<sup>[6]</sup>。

#### 4.6 其他骨髓衰竭性疾病

其他骨髓衰竭性疾病如阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)、再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA)、大颗粒淋巴细胞白血病 (large granular lymphocytic leukemia, LGLL) 等同样会出现全血细胞减少甚至获得性基因突变。必须注意的是, 判断老年患者骨髓是否增生低下, 要根据年龄对骨髓增生度进行相应调整,  $\geq 60$  岁者, 正常造血面积为 30% ~ 60%<sup>[18]</sup>。

### 5 分型

#### 5.1 WHO (2016) 分型

目前主要按 WHO (2016) 对 MDS 进行分型<sup>[11,19]</sup>, 其中 MDS 定义性细胞遗传学异常包括 del(5q)、-7/del(7q)、del(9q)、del(11q)、del(12p)/t(12p)、-13/del(13q)、i(17q)/t(17p)、idic(X)(q13)、t(1;3)(p36.3;q21.2)、t(2;11)(p21;q23.3)、inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)、t(3;21)(q26.2;q22.1)、t(6;9)(p23;q34.1)、t(11;16)(q23.3;p13.3)<sup>[19]</sup>。

#### 5.2 WHO (2022) 分型

WHO (2022) 对 MDS 分型进行了较大修订, 弱化了血细胞发育异常在分型中的作用, 提出了 2 个基于遗传学的新亚型, 并确认了几个新的血细胞形态学亚型 (见表 5)<sup>[6]</sup>。

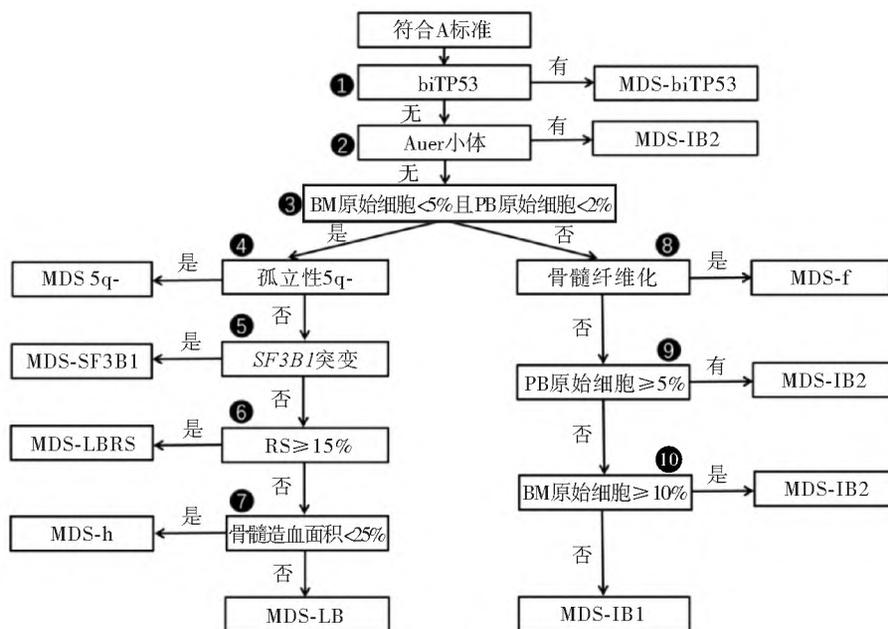
WHO (2022) 分型流程图见图 1。

表 5 WHO (2022) MDS 分型

Table 5 WHO (2022) classification of MDS

分型	原始细胞	细胞遗传学	突变
遗传学异常定义的 MDS			
MDS 伴低原始细胞和单纯 5q 缺失 (MDS-5q)	BM < 5% BM 且 PB < 2%	仅 del(5q), 或伴 1 个其他异常、除外 -7/del(7q)	
MDS 伴低原始细胞和 SF3B1 突变 <sup>a</sup> (MDS-SF3B1)		无 del(5q)、-7 或复杂核型	SF3B1
MDS 伴 TP53 双等位失活 (MDS-biTP53)	BM 和 PB < 20%	常为复杂核型	$\geq 2$ 个 TP53 突变, 或 1 个突变同时伴 TP53 拷贝数丢失或 cnLOH
形态学定义的 MDS			
MDS 伴低原始细胞 (MDS-LB)	BM < 5% BM 且 PB < 2%		
MDS 低增生性 <sup>b</sup> (MDS-h)			
MDS 伴原始细胞增加 (MDS-IB)			
MDS-IB1	BM 5%~9% 或 PB 2~4%		
MDS-IB2	BM 10%~19% 或 PB 5%~19% 或 Auer 小体		
MDS 伴纤维化 (MDS-f)	BM 5%~19%; PB 2%~19%		

PB: 外周血; BM: 骨髓; cnLOH: 拷贝数中性的杂合性缺失; a: 环形铁粒幼细胞  $\geq 15\%$  可替代 SF3B1 突变, 可接受的相关术语: 具有低原始细胞和环形铁粒幼细胞的 MDS (MDS-LBRS); b: 骨髓增生  $\leq 25\%$ , 据年龄调整。



MDS-LBRS: MDS伴低原始细胞和环形铁粒幼红细胞;  
MDS-LBRS: MDS with low blasts and ring sideroblasts。

图1 WHO(2022)MDS诊断分型流程

Figure 1 WHO (2022) diagnostic classification process for MDS

## 6 预后

老年MDS患者的预后影响因素较多,血细胞减少程度、原始细胞比例、细胞遗传学异常、基因突变、体能状况、合并症等均有影响,可主要应用国际预后积分系统(international prognosis scoring system, IPSS)、修订的IPSS(IPSS-R)进行预后评价。2022年,国际上将最新的基因突变研究结果与IPSS-R进行整合建立了IPSS-M(molecular)<sup>[12]</sup>。

### 6.1 IPSS和IPSS-R

1997年制定的IPSS评分为MDS患者的预后评价做出了重要贡献。2012年MDS预后国际工作组修订后的IPSS-R对原先的参数进行了细化,使预后的评估效力更优。IPSS和IPSS-R具体分型详见《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》<sup>[11]</sup>。虽然IPSS和IPSS-R是基于原发性MDS构建,但对tMDS患者同样适用<sup>[20]</sup>。

### 6.2 IPSS-M

2022年将基因突变与IPSS-R整合建立了IPSS-M预后模型<sup>[12]</sup>,预后变量包括骨髓原始细胞比例、血小板计数、血红蛋白水平、IPSS-R细胞遗传学分组和31个基因突变,分为6个危险组(见表6),因其复杂性必须在线计算(<https://mds-risk-model.com/>)。IPSS-M对原发MDS和tMDS均适用。临床

实践中应整合考虑IPSS-R、IPSS-M和患者体能状况、MDS特异的合并疾病和脆弱性评估。

表6 IPSS-M预后分组

Table 6 IPSS-M prognostic grouping

分组	IPSS-M 分值	中位LFS (年)	中位OS (年)	AML转化(%)	
				1年	4年
极低危	≤-1.5	9.7	10.6	0.0	2.8
低危	>-1.5~-0.5	5.9	6.0	1.7	5.1
中低危	>-0.5~0	4.5	4.6	4.9	11.4
中高危	>0~0.5	2.3	2.8	9.5	18.9
高危	>0.5~1.5	1.5	1.7	14.3	29.2
极高危	>1.5	0.76	1.0	28.2	42.8

LFS:无白血病生存期;OS:总生存期

## 7 治疗

老年MDS患者的自然病程和预后差异很大,由>70岁、脆弱指数、IPSS预后分组等组成的MDS综合预后评分,能更好地预测MDS患者化疗的耐受性和治疗不良反应。治疗应根据预后分组、合并症、老年医学评估(见表4)、治疗依从性等选择个体化治疗方案。MDS患者按预后分为2组:①LR-MDS,包括IPSS低危/中危1组、IPSS-R中≤3.5分的极低危/低危组/中危组、IPSS-M中≤0分的极低危/低危/中低危组;②较高危组(HR-MDS),包括IPSS中危2/高危组、IPSS-R中>3.5分的中危/高危/极高

危组、IPSS-M 中 >0 分的中高危/高危/极高危组。LR-MDS 治疗目标是促进造血、减少输血需求、改善生活质量,HR-MDS 治疗目标是延缓疾病进展、延长生存和治愈<sup>[11]</sup>。

### 7.1 最佳支持治疗

改善患者生活质量是老年 MDS 患者的重要目标,合并症指数分级为高危、脆弱的患者最佳支持是主要甚至是唯一治疗选择,主要通过血细胞输注、造血刺激因子、抗感染、营养支持等实现。老年患者因脏器功能衰退及合并症等因素、对低氧的耐受性下降,红细胞的输注阈值宜个体化。有严重活动性出血或血小板 <  $10 \times 10^9/L$  时应予血小板输注。粒细胞减少一般不应用抗生素和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 进行预防,有感染发热时可使用。

LR-MDS 患者治疗前血清红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 水平  $\leq 500 U/L$  时可使用重组 EPO (recombinant human erythropoietin, rEPO) 4 ~ 8 万 U/周治疗,可单用或联合 G-CSF (每次 1~2  $\mu g/kg$ , 1~2 次/周)。如 rEPO 治疗 12 周后无反应,在多数患者中提示无效;如有效,可根据血红蛋白水平逐渐减至维持剂量。rEPO 治疗失败或不耐受的低风险骨髓增生异常综合征 (lower-risk myelodysplastic syndromes, LR-MDS), 尤其是伴剪接因子 3B 亚基 1 (splicing factor 3b subunit 1, SF3B1) 突变或环状细胞增多的 LR-MDS 患者,可应用红细胞成熟剂罗特西普 (Luspatercept) 治疗,起始剂量 1.0 mg/kg 皮下注射、每 21 d 注射 1 次,可逐步滴定至 1.75 mg/kg<sup>[21]</sup>。雄激素也可用于贫血患者的辅助治疗。

血小板计数严重减少 (<  $25 \times 10^9/L$ ) 或 <  $50 \times 10^9/L$  伴出血的 LR-MDS 患者可应用 TPO 受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA) 艾曲泊帕,起始剂量 50 mg/d<sup>[22]</sup>。

反复输血可致铁过载 (iron overload, IOL), 应定期监测血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 水平并评价 IOL 程度。祛铁治疗可有效降低 SF 水平及脏器中的铁含量。对于预期寿命  $\geq 1$  年、输血总量超过 80 U、SF  $\geq 1000 \mu g/L$  至少 2 个月、输血依赖的患者,可采用祛铁治疗,将 SF 控制在 1000  $\mu g/L$  以下。目前主要有去铁胺、去铁酮和地拉罗司 3 种祛铁药物,前者为针剂,可以通过静脉、肌肉和皮下注射,后两者为口服给药。

### 7.2 免疫调节

MDS 伴 del(5q) 的患者可用来那度胺治疗,起始

剂量为 10 mg/d  $\times 21$  d, 28 d 为一周期,奏效后可减为 5 mg/d 维持治疗。rEPO 疗效不佳或不适合治疗、输血依赖的非 del(5q) LR-MDS 患者也可应用来那度胺或联合来那度胺和 EPO 治疗。来那度胺可增加血栓形成风险<sup>[23]</sup>, 对于老年患者必须严格筛选血栓、心脑血管并发症,并进行相应的疾病管理,可参照《老年人静脉血栓栓塞症防治中国专家共识》对静脉血栓进行预防和治疗<sup>[24]</sup>。

### 7.3 免疫抑制

免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 主要适用于年龄 < 60 岁、增生低下、原始细胞 < 5%、HLA-DR15 阳性、合并 PHN 克隆或 STAT5b 突变的 LR-MDS 患者,包括抗胸腺细胞球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG) 和环孢素 A (cyclosporine A, CSA)。但有研究认为,增生低下的患者 IST 疗效较好,而年龄、输血依赖性、大颗粒淋巴细胞克隆、PNH 克隆或 HLA-DR15 均不影响 IST 的疗效<sup>[25]</sup>。对于使用 IST 治疗的老年患者,应加强评估和监测,防止药物过量、高血压、肾功能不全、感染及其他肿瘤的发生<sup>[26]</sup>。

### 7.4 去甲基化治疗

去甲基化药物 (hypomethylating agent, HMA) 阿扎胞苷 (azacitidine, AZA) 和地西他滨 (decitabine, DEC) 是老年高风险骨髓增生异常综合征 (higher-risk myelodysplastic syndromes, HR-MDS) 患者的标准治疗方案。AZA 剂量为每天 75 mg/m<sup>2</sup>  $\times 7$  d 皮下注射、DEC 剂量为每天 20 mg/m<sup>2</sup>  $\times 7$  d 静脉输注,均为每 4 周 1 个疗程。严重中性粒细胞减少和(或)血小板减少、rEPO 或免疫调节剂治疗不佳的 LR-MDS 也可应用去甲基化治疗。AZA 至少使用 6 个疗程、DEC 至少 4 个疗程后评价治疗反应,应尽量避免治疗中断,中断治疗可致反应丧失或疾病进展,再治疗可能无效<sup>[27]</sup>。国内外也探索了不同的减低剂量 HMA 方案在 MDS 中的应用,获得了较好疗效并降低了不良反应。近期每周 1 次低剂量 DAC (0.2 mg/kg) 联合 BCL2 抑制剂维奈克拉 (400 mg, 每周 1 次,在 DAC 之前) 治疗可获得 64% 的总体反应率<sup>[28]</sup>。

### 7.5 化疗

化疗是体能状态良好的老年 HR-MDS 患者的可选方案之一,但总体而言并不能使患者生存获益。低剂量马法兰 (2 mg/d) 耐受性良好,老年患者完全缓解 (complete response, CR) 率可达 50%<sup>[29]</sup>。

### 7.6 新型靶向药物

初步的临床试验结果揭示部分有 IDH1/2、

*FLT3*突变的老年HR-MDS患者可以尝试应用特异性靶向药物,或者特异性靶向药物、泛靶点药物(如BCL2抑制剂)联合HMA治疗,可以减少毒副作用、提高总体缓解率、提高生活质量进而延长生存期<sup>[27]</sup>。

### 7.7 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是MDS唯一根治疗法,年轻患者可行清髓性移植,但老年患者只能行减低剂量(reduced-intensity conditioning, RIC)allo-HSCT<sup>[30-31]</sup>。年龄比例<70~75岁、体能状况良好的HR-MDS患者可考虑RIC-HSCT<sup>[31-32]</sup>,应在经验丰富的单位进行。原始细胞<10%的患者可直接进行移植,原始细胞比例>10%的患者可在等待移植的过程中应用去甲基化药物或化疗或联合桥接移植,但不应耽误移植的进行。

## 8 老年MDS患者的综合管理

### 8.1 主要合并症的管理

老年MDS患者共存的合并症及用药与MDS治疗之间存在着相互影响,在管理过程中要高度重视。高血压是脑卒中、心肌梗死乃至造成心血管死亡的首要危险因素,半数以上老年人患有高血压、老年高血压有其特殊性,应参照《中国老年高血压管理指南2023》进行管理<sup>[33]</sup>。有研究发现,LR-MDS患者停用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,ACEis)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers,ARB)3个月,血红蛋白即较未停用者显著恢复<sup>[34]</sup>。

73.2%老年MDS患者在诊断后会发生心肌梗死(19.3%)、心力衰竭(48.2%)、心律失常(51.2%)等心脏相关事件<sup>[35]</sup>。心力衰竭是老年人死亡的主要原因,贫血、感染、铁过载等均可诱发或加重心衰,建议参照《心力衰竭早期筛查与一级预防中国专家共识(2024年)》<sup>[36]</sup>加强早期筛查和预防,对于已有慢性心衰的患者参照《老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)》<sup>[37]</sup>进行管理,在治疗过程中要密切加强相关指标监测。

增龄是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发病的主要危险因素之一,国内老年人群CKD的患病率明显高于成年人。近期国外的一项前瞻性研究揭示,26.4%老年MDS在诊断时合并CKD,其分期与患者预后相关<sup>[38]</sup>。老年MDS患者肾功能评估、

诊断、监测和合并CKD时的管理建议参照《老年慢性肾脏病诊治的中国专家共识(2018)》<sup>[39]</sup>进行。

合并自身免疫性疾病的患者要注意预防血栓形成。一旦发生血栓形成,因血小板减少致抗凝治疗时出血风险增加。目前关于MDS血小板减少患者进行血栓/栓塞防治的安全性数据有限,可参照《原发免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识(2023年版)》<sup>[40]</sup>对血栓性事件进行预防和管理。

### 8.2 心理和依从性管理

MDS患者需要长期药物治疗,且老年患者基础疾病及合并症多、同时服用药物多,而子女陪伴少,患者对心理支持的需求更为强烈、在诊断治疗的不同阶段呈现需求的多样性。因此,给予及时的心理疏导、并加强治疗药物使用的便捷性和依从性管理对老年MDS患者尤显重要,治疗时间的延长可增加患者长期生存的机会<sup>[41-42]</sup>。

### 8.3 营养状况管理

营养状态是老年评估的一个重要组成部分,年老衰弱患者通常营养状态较差。基于血清白蛋白(albumin,ALB)、总胆固醇浓度(cholesterol,CHO)和总淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count,ALC)计算的控制营养状况(control of nutrition text,CONUT)评分可预测MDS患者预后<sup>[43]</sup>。营养筛查及评估、对营养不良患者全程管理可参照《中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023)》<sup>[44]</sup>进行,充分的肠内营养摄入是持久改善患者营养代谢和临床结局的重要举措。

## 9 疗效评估和随访

2006年IWG修订的MDS疗效评价标准在国际上广为应用(见表7),2018年针对LR-MDS中的血液学改善(hematopoietic improvement,HI)部分进行了修订(见表8)<sup>[45]</sup>,2023年IWG又针对HR-MDS作了进一步修订(见表7)<sup>[46]</sup>。

## 10 结语

MDS是一组常见的老年恶性血液病。本共识结合本病近年来的诊断、治疗、预后评估进展和老年特有的合并症指数、脆弱指数,对适合老年人特点的相应诊断、治疗调整进行了相应的补充说明,同时提出了结合老年MDS患者合并症、心理和营

表 7 MDS 疗效标准

Table 7 MDS response criteria

反应	IWG 2006(全部患者)	IWG 2023(HR-MDS 患者)
完全缓解(CR)	BM:原始细胞≤5%且所有细胞系成熟正常 <sup>a</sup> ;持续存在的发育异常应注明 <sup>a</sup> PB:Hb ≥ 110 g/L;ANC ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L;PLT ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L;原始细胞为 0	BM:原始细胞≤5%*,发育异常可存在 PB:Hb ≥ 100 g/L;ANC ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L;PLT ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L; 原始细胞为 0 <sup>†</sup>
等同 CR*	-	基线原始细胞<5%时 •BM:原始细胞≤5%*,发育异常可存在 •PB:Hb ≥100 g/L;ANC ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L;PLT ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L; 原始细胞为 0 <sup>†</sup> •完全细胞遗传学反应
骨髓完全缓解(mCR)	BM:原始细胞≤5%且较治疗前减少≥50% PB:不要求反应	取消
部分缓解(PR)	符合 CR 标准,除外: BM 原始细胞较治疗前减少≥50%、但仍>5%; 不考虑细胞增生程度和形态	符合 CR 标准,除外: •BM 原始细胞较治疗前减少≥50%、但仍>5%; •不考虑细胞增生程度和形态
疾病稳定(SD)	未能获得至少 PR 但无进展证据>8 周	取消
CR <sub>L</sub> (CR <sub>uni</sub> 和 CR <sub>bi</sub> )	-	•BM:原始细胞≤5%*,发育异常可存在 •PB:原始细胞为 0 <sup>†</sup> •CR <sub>uni</sub> : PB 不符合 CR 但仅下列 1 项:Hb ≥ 100 g/L,ANC ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L,PLT ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L; •CR <sub>bi</sub> : PB 不符合 CR 但仅下列 2 项:Hb ≥ 100 g/L,ANC ≥ 1.0×10 <sup>9</sup> /L,PLT ≥ 100×10 <sup>9</sup> /L;
CRh	-	•BM:原始细胞≤5%*,发育异常可存在 •PB:不符合 CR 或 CR <sub>L</sub> ,不需 Hb,ANC ≥ 0.5×10 <sup>9</sup> /L,PLT ≥ 50×10 <sup>9</sup> /L,原始细胞为 0
血液学改善(HI)	见表 8	同 IWG 2018: •不符合 CR(或等同 CR)、CR <sub>uni</sub> 或 CRL 标准 •HI-E •HI-P •HI-N
细胞遗传学反应		
疾病进展(PD)	原始细胞<5%者:原始细胞增加>50%至>5%; 原始细胞 5%~10%者:原始细胞增加≥50%至>10%; 原始细胞 10%~20%者:原始细胞增加≥50%至>20%; 原始细胞 20%~30%者:原始细胞增加≥50%至>30%; 下列任何一项: ANC 或 PLT 较最佳缓解/疗效时下降≥50%; Hb 下降≥20 g/L; 依赖输血	符合以下任何标准 <sup>***</sup> : •由原始细胞引起的疾病进展:原始细胞较当前治疗前增加≥50%、且绝对比例增加至少 5%。 •细胞减少恶化导致的疾病进展:8 周内新的、重复的(>1 次、间隔≥7 d)需要输注红细胞或血小板,与急性并发症(如败血症、胃肠道出血)或治疗效果无关,且至少一系其他细胞缺乏上述定义的 HI。 •AML 进展:原始细胞较基线加≥50%至比例≥20%。
疾病复发(disease relapse)	至少有下列 1 项: (1)BM 原始细胞回升至治疗前水平; (2)ANC 或 PLT 较最佳反应时下降≥50%; (3)Hb 下降≥15 g/L 或依赖输血	符合以下任何标准: •原始细胞引起的疾病复发:原始细胞较当前治疗前增加≥50%、且绝对比例增加至少 5%;或 PB 原始细胞再现,或出现髓外肉瘤。 •细胞减少恶化引起的疾病复发:PLT 和/或 ANC 计数较最佳反应时减少≥50%,或 Hb 减少≥15 g/L,同时伴以下绝对减少:Hb<100 g/L、PLT<100×10 <sup>9</sup> /L,或 ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L 或与急性并发症(如败血症、胃肠道出血)或治疗效果无关的反复(>1 次且间隔≥7 天)需要 RBC 或 PLT 输注;缺乏如上定义的至少一系其他细胞 HI。
治疗失败	治疗期间死亡,或病情进展表现为血细胞减少加重、骨髓原始细胞增高或较治疗前发展为更晚期的 FAB 亚型	-
HI 后进展或复发 <sup>a</sup>	至少有下列 1 项: ANC 或 PLT 较最佳疗效时下降≥50% Hb 下降≥15 g/L 依赖输血	-

a: 在没有如感染、重复化疗疗程、胃肠出血、溶血等其他情况的解释; \*: 患者在治疗开始前原始细胞≥5%才被认为适合进行 CR、PR、CRh 或 CR<sub>L</sub> 评估。全部三系数恢复定义为 Hb≥100 g/L、PLT≥100×10<sup>9</sup>/L 和 ANC≥1.0×10<sup>9</sup>/L,与基线 PB 无关。#: 建议进行骨髓活检以评估疾病进展。对于因需要输血支持而定义疾病进展/复发的患者,第一次红细胞和血小板输血的日期定为疾病进展的日期。\*\*\*: 克隆性进展(定义为获得新的细胞遗传学或分子异常)可以作为临时进展标准进行报告。除非方案另有规定,否则这不一定构成临床进展。CR<sub>bi</sub>: 2 系 CR; CR<sub>uni</sub>: 1 系 CR; CR<sub>L</sub>: 有限计数恢复的 CR; CRh: 部分血液学恢复的 CR。

表8 MDS患者HI标准

Table 8 The criteria of hematopoietic improvement for MDS patients

反应	IWG 2006(全部患者)	IWG 2018(LR-MDS患者)
红系反应(HI-E)	Hb升高≥15 g/L 与治疗前8周相比,RBC输注减少至少4 U/ 8周。仅治疗前Hb≤90 g/L患者才纳入RBC 输注反应评估	NTD:与治疗开始前16周内2次Hb测量(除任何输血外)的最低平均值比较,在16-24周的观察期内至少连续2次Hb测量≥15 g/L、持续8周† LTB:非输血依赖,与治疗前16周相比,在16~24周的观察期内在相同的输血政策下,至少8周没有任何输血 HTB:主要反应:对应于非输血依赖,与治疗前16周相比,至少8周内没有任何输血;轻微反应:指与治疗前16周相比,至少16周内RBCs减少至少50%
血小板反应(HI-P)	治疗前PLT>20×10 <sup>9</sup> /L,净增值≥30×10 <sup>9</sup> /L; 治疗前<20×10 <sup>9</sup> /L,增高至>20×10 <sup>9</sup> /L且至少 增高100%	治疗前PLT>20×10 <sup>9</sup> /L:净增值≥30×10 <sup>9</sup> /L; 治疗前<20×10 <sup>9</sup> /L:增高至>20×10 <sup>9</sup> /L且至少增高100% 此外,应考虑出血症状变化;治疗前>100×10 <sup>9</sup> /L者增量应报告
中性粒细胞反应 (HI-N)	治疗前ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L,增高≥100%且净增 值>0.5×10 <sup>9</sup> /L	治疗前ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L:增高≥100%且净增值>0.5×10 <sup>9</sup> /L 治疗前ANC>1.0×10 <sup>9</sup> /L:ANC增量应报告

NTD:无输血;LTB:低输血负担;HTB:高输血负担。

养状况的综合管理。目前对于老年MDS患者的衰老所致的基因突变和骨髓微环境异常在其疾病演进中的作用已经成为研究的热点,期待能结合老年人自身特点有更多真实世界的的数据制定出更加适合老年患者的诊疗模式,让更多老年患者获益。

执笔:钱军、常春康、肖志坚

参与共识制定和讨论的专家(排名不分先后):天津医科大学第二医院(白洁)、上海交通大学附属第六人民医院(常春康)、南方医科大学南方医院(戴敏)、广东省人民医院(杜欣)、安徽医科大学附属医院(葛健)、东南大学附属中大医院(葛崢)、上海交通大学附属瑞金医院(胡晓霞)、中国医学科学院附属血液病医院(李冰)、青岛大学附属医院(孟凡军)、苏州大学附属第一医院(苗瞄)、宁波市第一医院(欧阳桂芳)、江苏大学附属人民医院(钱军)、山东大学附属齐鲁医院(宋强)、浙江大学附属第一医院(佟红艳)、天津总医院(王化泉)、陕西省人民医院(王一)、北京大学人民医院(王昱)、上海交通大学附属第六人民医院(吴凌云)、四川大学附属华西医院(吴昊)、中国医学科学院附属血液病医院(肖志坚)、复旦大学附属华东医院(谢彦晖)、北京垂杨柳医院(叶芳)、华中科技大学附属协和医院(张敏)、浙江大学附属邵逸夫医院(张瑾)

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

[参考文献]

[1] WANG W, WANG H, WANG X Q, et al. First report of incidence of adult myelodysplastic syndrome in China[J]. Ann Hematol,2012,91(8):1321-1322.  
[2] 中华人民共和国老年人权益保障法[EB/OL]. https://

www.gov.cn/guoqing/2021-10/29/content\_5647622.htm

[3] ADRIANZEN -HERRERA D, SPARKS A D, SINGH R, et al. Impact of preexisting autoimmune disease on myelodysplastic syndromes outcomes: a population analysis[J]. Blood Adv,2023,7(22):6913-6922.  
[4] 钱军,常春康.骨髓增生异常综合征鉴别诊断与治疗[M].北京:科学技术文献出版社,2020.  
QIAN J, CHANG C K. Differential diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome[M]. Beijing:Scientific and Technical Documenttton Press,2020.  
[5] BECK D B, FERRADA M A, SIKORA K A, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Auto-inflammatory Disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(27): 2628-2638.  
[6] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703 - 1719.  
[7] LEE W H, LIN C C, WANG Y H, et al. Distinct genetic landscapes and their clinical implications in younger and older patients with myelodysplastic syndromes[J]. Hematol Oncol,2023,41(3):463-473.  
[8] PORWIT A, BÉNÉ M C, DUETZ C, et al. Multiparameter flow cytometry in the evaluation of myelodysplasia: Analytical issues: Recommendations from the European Leukemia Net/International Myelodysplastic Syndrome Flow Cytometry Working Group[J]. Cytometry B Clin Cytom,2023,104(1):27-50.  
[9] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. Blood,2022,140(11):1200-1228.  
[10] AKKARI Y M N, BAUGHN L B, DUBUC A M, et al.

- Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2273 - 2284.
- [11] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.  
Chinese Society of Hematology. Chinese Medical Association[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 40(2): 89-97.
- [12] BERNARD E, TUECHLER H, GREENBERG P L, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(7): EVIDoa2200008.
- [13] VALENT P, ORAZI A, STEENSMA D P, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions[J]. *OncoTarget*, 2017, 8(43): 73483-73500.
- [14] MOLGA A, WALL M, CHHETRI R, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts azacitidine treatment duration and survival in older patients with myelodysplastic syndromes[J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11(1): 114-120.
- [15] BUCKSTEIN R J. Integrating patient-centered factors in the risk assessment of MDS[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019(1): 373-380.
- [16] THOMOPOULOS T P, PAPPA V, PAPAGEORGIOU S G. Comorbidities and frailty predict outcome of patients with myelodysplastic syndromes. Should we integrate them in novel prognostic scoring systems? [J] *J Geriatr Oncol*, 2021, 12(7): 1122-1129.
- [17] BECK D B, FERRADA M A, SIKORA K A, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Auto-inflammatory Disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2628-2638.
- [18] WONG J, JACKSON R, CHEN L, et al. Determination of age - dependent bone marrow normocellularity[J]. *Am J Clin Pathol*, 2024, 161(2): 170-176.
- [19] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 27(20): 2391-2405.
- [20] KUENDGEN A, NOMDEDEU M, TUECHLER H, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification - an approach to classification of patients with t-MDS[J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 835-849.
- [21] PLATZBECKER U, DELLA PORTA M G, SANTINI V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower - risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10399): 373-385.
- [22] OLIVA E N, RIVA M, NISCOLA P, et al. Eltrombopag for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: interim results of a phase II , randomized, placebo-controlled clinical trial (EQOL - MDS)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(28): 4486-4496.
- [23] ALKHARABSHEH O A, SAADEH S S, ZBLEWSKI D L, et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(2): 331-337.
- [24] 中国老年医学学会周围血管疾病管理分会, 赵纪春, 黄建华, 等. 老年人静脉血栓栓塞症防治中国专家共识[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(10): 1173-1187.  
Peripheral Vascular Disease Management Branch of Chinese Geriatrics Society, ZHAO J C, HUANG J H, et al. Chinese expert consensus on the prevention and treatment of venous thromboembolism in the elderly[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2023, 30(10): 1173-1187.
- [25] STAHL M, DEVEAUX M, DE WITTE T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(14): 1765-1772.
- [26] KULASEKARARAJ A, CAVENAGH J, DOKAL I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(3): 784-804.
- [27] SANTINI V. How I treat MDS after hypomethylating agent failure[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 521-529.
- [28] LEVITZ D, SAUNTHARARAJAH Y, FEDOROV K, et al. A Metabolically Optimized, Noncytotoxic Low - Dose Weekly Decitabine/Venetoclax in MDS and AML[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(15): 2774-2780.
- [29] XIAO Z, LIU L, XU Z, et al. Low-dose melphalan in myelodysplastic syndromes: an effective treatment for elderly RAEB- I or II patients[J] *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(3): 549-551.
- [30] ORAN B, AHN K W, FRETHAM C, et al. Fludarabine and melphalan compared with reduced doses of busulfan and fludarabine improve transplantation outcomes in older patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11): 921.e1-921.e10.
- [31] PLATZBECKER U. Treatment of MDS[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1096-1107.
- [32] DEFILIPP Z, CIUREA S O, CUTLER C, et al. Hematopoietic cell transplantation in the management of myelo-

- dysplastic syndrome: an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines[J]. *Transplant Cell Ther*,2023,29(2):71-81.
- [33] 中国老年医学学会高血压分会, 北京高血压防治协会, 国家老年疾病临床医学研究中心(中国人民解放军总医院,首都医科大学宣武医院). 中国老年高血压管理指南2023[J]. *中华高血压杂志*,2023,31(6):508-538. Hypertension Branch of Chinese Geriatric Society, Beijing Hypertension Prevention and Treatment Association, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Xuanwu Hospital, Capital Medical University). Guidelines for management of hypertension in China 2023[J]. *Chin J Hypertens*,2023,31(6):508-538.
- [34] PAVLIDIS G, PAPAGEORGIOU S G, BAZANI E, et al. Discontinuation of the renin-angiotensin system inhibitors improves erythropoiesis in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12:2040620720958299.
- [35] ADRIANZEN HERRERA D, PRADHAN K, SNYDER R, et al. Myelodysplastic syndromes and the risk of cardiovascular disease in older adults: A SEER-medicare analysis[J]. *Leukemia*,2020,34(6):1689-1693.
- [36] 中国老年医学学会心电与心功能分会, 中国心衰中心联盟专家委员会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会. 心力衰竭早期筛查与一级预防中国专家共识(2024年)[J]. *中华全科医师杂志*,2024,23(1):7-18. Chinese Geriatric Society Electrocardiology and Cardiac Function Branch, China Heart Failure Center Alliance Expert Committee, Chinese Medical Association, Chinese Journal of General Practice editorial Committee. Chinese expert consensus on early screening and primary prevention of heart failure (2024)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2024,23(1):7-18.
- [37] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. *中华老年医学杂志*,2021,40(5):550-561. Cardiovascular Diseases Group, Geriatric Branch of Chinese Medical Association, writing group of Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure in the Elderly. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of chronic heart failure in the elderly[J]. *Chin J Geriatr*,2021,40(5):550-561.
- [38] MADRY K, ANNA JACHALSKA, PAWEŁ SZWEDYK, et al. Higher prevalence of chronic kidney disease in myelodysplastic syndromes patients compared to age-adjusted general population - results from the polish adult leukemia group (PALG) registry[J]. *Blood*, 2023, 142 (Supplement 1):3230.
- [39] 中华医学会老年医学分会肾病学组, 国家老年疾病临床医学研究中心. 老年慢性肾脏病诊治的中国专家共识(2018)[J]. *中华老年病研究电子杂志*,2018,5(3):1-8. Nephrology Group of Geriatrics Branch of Chinese Medical Association, National Clinical Research Center for Geriatric Disease. Expert consensus report on the diagnosis and treatment of chronic kidney disease in the Chinese elderly[J]. *Chin J Geriatr Res*,2018,5(3):1-8.
- [40] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 原发免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*,2023,44(1):6-11. Thrombus and hemostasis Group, Hematology Society, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (2023)[J]. *Chin J Hematol*,2023,44(1):6-11.
- [41] BRETT J, HENSHALL C, DAWSON P, et al. Examining the levels of psychological support available to patients with haematological cancer in England: a mixed methods study[J]. *BMJ Open*,2023,13(2):e060106.
- [42] SWASH B, HULBERT-WILLIAMS N, BRAMWELL R. Unmet psychosocial needs in haematological cancer: a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4): 1131-1141.
- [43] CHEN Q, CHEN K, WANG S, et al. Prognostic value of the controlling nutritional status score in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 902704.
- [44] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023,103(13):946-974. Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN). Guideline for clinical application of parenteral and enteral nutrition in adults patients in China (2023 edition)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*,2023,103(13):946-974.
- [45] PLATZBECKER U, FENAUX P, ADÈS L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials[J]. *Blood*, 2019,133(10):1020-1030.
- [46] ZEIDAN A M, PLATZBECKER U, BEWERSDORF J P, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*,2023,141(17):2047-2061.

(收稿日期:2024-04-16)

(本文编辑:褚敬申)