

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的治疗进展

文 / 吴雪峰

【摘要】骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤属于目前发病率相对较低的血液系统恶性肿瘤病症类型，其具备骨髓的异常增生表现以及增殖肿瘤表现，同时持续病症进展状态下还会产生急性髓系白血病风险。目前世界卫生组织对其进行分类统计指出，病症还具备数个亚型病症，即慢性粒单核细胞白血病、不典型慢性髓系白血病、幼年型单核细胞白血病、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼红细胞和血小板增多、不分型骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤。针对不同病症亚型患者的病症治疗可对患者的病症恢复奠定重要前提。现探究骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的具体治疗进展，为提供病症治疗的理论基础奠定前提。

【关键词】骨髓增生异常综合征；骨髓增殖性肿瘤；进展分析

现代基于对基因研究的不断深入，提示该病症具有较高的异质性，可通过进行病症风险评估和患者的治疗需求开展治疗，包含对症支持和免疫调节、去甲基化、异基因造血干细胞移植等。根据治疗方案的差异，患者在接受治疗后产生的效果以及不良反应也具有一定的^[1-2]。现针对其不同治疗方案开展综述分析，为探究不同治疗的效果和差异，分析如下。

1 对症支持免疫调节治疗

1.1 细胞毒性药物

目前在对慢性粒细胞单核细胞白血病的相关治疗指南中，针对人体白细胞指标 $>13 \times 10^9/L$ 为未体现出明显的红细胞降低或原始细胞比例增大的患者可选用羟基脲药物进行治疗^[3]。研究指出在针对该类病症患者中，增殖性地对慢性粒细胞单核细胞白血病同时可与多种终末器官的损伤病症产生一定的联系性，若患者机体白细胞计数

$>33.95 \times 10^9/L$ 的情况下代表存在器官损伤的风险，通过对该类患者使用羟基脲药物，可显著提高患者的生存率，但在单用药物的情况下可能产生不良反应影响，因此临床推荐采取药物联合运用，基于降低羟基脲药物用量以降低不良反应率^[4]。王少云，张露^[5]以12例骨髓增殖性疾病患者进行回顾分析调查，将羟基脲作为病症主要治疗药物，结果显示显效10例，进步1例，总有效率占91.6%，且为产生明显不良反应，提示羟基脲作用于骨髓增殖性肿瘤疾病的病症治疗可达到一定的治疗效果。

1.2 促造血治疗

促红细胞生成素的作用主要用于加快早期红细胞的生成，目前在慢性贫血治疗中有较高的使用价值。目前研究分析指出通过对慢性粒细胞单核细胞白血病患者进行用药，可促使患者产生红系反应，且持续时间较长，且存在部分患者直接脱离红细胞的输注依赖，通过针对患者红系反应进行评估，可用于判断患者的特异性预后，最终判定为低危或中危水平标准^[6-7]。另外在将其作用于血小板增多的患者中，也能够促使部分患者产生红系反应，持续时间相对前者更长，其指标促红细胞生成素 $\leq 44iu/L$ 为体现红系反应的主要预测因子，无法转化为生存收益指标^[8]。但

【作者单位】贺州市人民医院血液内科

【作者简介】吴雪峰（1988~），男，苗族，本科，主治医师，研究方向为临床医学。

有部分接受低剂量促红素的患者仍存在贫血的现象,因此其药物使用仍存在争议。王德友,刘桂玲,张晓锋等^[9]通过对骨髓增生异常综合征患者红细胞参数的变化及意义进行探究,以80例骨髓增生异常综合征和80例正常体检人员进行对比,提示观察组RBC、HCT、MCHC水平较低,MCH、MCV水平较高;而CD3⁺、CD8⁺水平较高,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较低,提示针对患者红细胞参数水平的变化,可提示患者免疫功能和代谢功能的异常表现,给予针对性的药物可改善患者的异常表现。

Luspatercept属于含人激活素受体II B胞外区的重组融合蛋白,结构和促红细胞生成素存在差异,药物可选择结合TGF β 超家族配体,抑制异常SMAD2/3通路信号,继而起到促进晚期红细胞形成的作用,药物在作用于伴环形铁粒幼红细胞、SF3B1突变、输血依赖和促红细胞使用禁忌或无效的低危骨髓增生异常综合征患者中可达一定的效果^[10]。另外,Sotatercept药物可基于抑制晚期红细胞生成的负调控因子,抑制无效红细胞的生成以提高治疗的质量。有研究针对两类药物对治疗骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤患者中的贫血症状进行分析并得出一定的疗效结论,其中具备增殖性的患者,药物使用后不会提高机体白细胞和单核细胞数量^[11]。

艾曲泊帕和罗米思亭作为促血小板生成素受体激动剂,其能够作用于机体受体,可产生加快聚合细胞的增殖和分化,减少对血小板减少症的影响,目前在针对慢性粒细胞单核细胞白血病患者治疗中,其可达到一定的疗效,但其中存在部分出血风险和急性髓系白血病患者转归问题。余燕^[12]以52例成人原发免疫性血小板减少症患者为对象,并以对照组和观察组各26例区分,以激素治疗和技术联合艾曲泊帕治疗,对比显示联合治疗下的患者各项免疫指标更高,且不良反应率更低,患者的血小板计数也能够获得有效提升。提示药物在作用于血小板减少性病症中具有较高的使用价值。

1.3 来那度胺

作为免疫调节剂,药物在作用于各类输血依赖的低危骨髓增生异常综合征患者中具有较高的使用价值。有调查指出,针对贫血患者,通过使用该药物可有效延长患者的

生存期。张世君,徐征^[13]选取76例骨髓增生异常综合征患者进行调查,通过分为对照组和观察组各38例进行对比,分别使用来那度胺治疗和促红素与来那度胺的联合治疗,结果显示联合治疗组患者疗效更高,且不良反应率更低。综合分析可知,通过在来那度胺用药基础上增加使用促红素,可在一定程度上提高用药疗效以及安全性。

2 HMAs药物

2.1 HMAs

去甲基化药物(HMAs)属于目前针对慢性粒细胞单核细胞白血病标准用药,能够产生表观遗传作用,同时不减少等位基因突变负荷,但该药物能够抑制慢性粒细胞单核细胞白血病向急性髓系白血病的转化。盘婉盈,张映璇,涂三芳等^[14]通过对22例复发/难治型急性髓系白血病患者进行去甲基化药物的使用研究,结果显示7例完全缓解,6例骨髓完全伴不完全血液恢复,6例部分缓解,3例用药无效,同时血小板计数下降,存在3例患者因III~IV级血液学毒性停药,1例患者过度疲劳停药,2例患者存在实验室定义的肿瘤溶解综合征,最终12例患者死亡。结果提示去甲基化药物在作用于急性髓系白血病患者中的效果良好。

Guadecitabine为第二代皮下用药的去甲基化药物,其活性代谢物DAC于人体的暴露时间相对于静脉制剂更长,研究指出以该药物进行治疗的患者客观缓解率可达40%左右,生存时长可延长611d左右。同时有部分研究针对活性代谢物联合Cedazuridine的口服制剂Inqovi作用于骨髓增生异常综合征和慢性粒细胞单核细胞白血病患者进行调查指出,其药物作为胞苷脱氨酶抑制剂,可避免DAC降解,提升口服DAC生物利用度。研究对口服Inqovi的调查分析指出,其效果与静注DAC相当,不良反应较少^[15]。

2.2 联合化疗

目前已有研究针对2型慢性粒细胞单核细胞白血病进行分析,指出其属于急性髓系白血病的前置病症,因此指出针对急性髓系白血病的治疗方案适用于2型慢性粒细胞单核细胞白血病^[16]。研究采用伊达比星+阿糖胞苷、米托蒽醌+阿糖胞苷、阿克拉毒素+阿糖胞苷进行病症治疗,均可达到一定的疗效。李佳明,陈玉宝,张苏江等^[16]通过

对 5 例初诊为 CMML 的患者作为研究对象, 通过对所有患者采用地西他滨联合芦可替尼治疗, 结果显示 3 例患者治疗有效, 其中 2 例患者获得完全缓解。5 例患者化疗后均出现骨髓抑制, 其中 3 例患者骨髓抑制最为严重, 骨髓抑制期最长, 达 2 个月, 且所有患者骨髓标本中各指标可见不同程度变化, 提示地西他滨联合芦可替尼方案治疗初治 CMML, 可以有效改善患者的临床症状。

3 Allo-HSCT

同种异基因造血干细胞移植 (Allo-HSCT) 作为治愈骨髓增生异常综合征 / 骨髓增殖性肿瘤的期望治疗性药物, 有研究对并发症的患者进行用药的调查指出其可达到良好的使用效果, 但在生存期的数据统计下其效果并不理想, 5 年内的生存率仅为 30%~40%。药物于使用后的复发是引起患者死亡的主要原因, 同时还包含移植后的非复发性死亡、移植相关死亡。王青云, 董玉君, 王倩等^[17]通过选取 72 例接受同种异基因造血干细胞移植治疗的患者进行回顾性分析调查, 结果显示 72 例患者中, 37 个月内 57 例患者存活, 15 例患者死亡, 5 年存活率和无病生存率分别为 76.6% 和 62.3%, 同时移植后存在 19 例患者产生 aGVHD, 5 例患者发生 III ~ IV 度 aGVHD, 25 例后患者发生 cGVHD, 4 例患者发生广泛型 cGVHD, 且 17 例患者存在移植后复发现象, 5 年累计的复发率为 27.5%。提示在接受同种异基因造血干细胞移植的患者中, 需在保证治疗效果的基础上加强对患者的护理, 以降低患者急性移植排斥宿主病以及复发可能, 以确保患者的最终疗效。

4 新型药物治疗

芦可替尼作为 JAK1/2 抑制剂, 目前在作用于骨髓增殖性肿瘤患者的病症治疗中具有显著的使用效果。研究针对硫唑嘌呤治疗下的骨髓增生异常综合征 / 骨髓增殖性肿瘤 II 期患者进行调查分析, 其结果根据相关诊断标准分析, 判定患者的客观缓解率可达 57%, 并于 24 周内多数患者可见脾脏缩小, 缓解以 JAK2 为主的脾大现象^[18]。而其中不分型骨髓增生异常综合征 / 骨髓增殖性肿瘤的亚型患者在临床疗效中的有效性更高, 其生存率相对于慢性粒单核细胞白血病和不典型慢性髓性白血病更高。成志勇,

付建珠, 张丽军等^[12]通过对 46 例 JAK2 V617F 阳性 MPN 患者进行调查, 以初始组 41 例患者芦可替尼治疗组 5 例, 并以 20 例健康人群作为对照分析得出结果, 芦可替尼体外干预 48 h 后 MPN 原代细胞 PD-1、PD-L1 及 Treg 的水平明显低于干预前水平并低于其余两组, 提示在改善患者髓系细胞中, 芦可替尼可产生显著的使用效果。严泽莹, 孙海敏, 陈钰^[19]通过以 14 例复发 / 难治 AML 患者为对象, 为探究维奈托克 (venetoclax) 联合低甲基化药物的疗效进行回顾性分析, 结果显示 10 例患者中完全缓解或形态学 CR 而血小板计数未完全恢复共 5 例, 部分缓解 3 例, 未缓解 6 例。且患者治疗后出现不同程度的骨髓抑制, 发生肺部感染 6 例。提示在联合用药下对部分患者具有一定的治疗效果, 后续治疗应提高对不良反应的抑制。

Venetoclax 作为 BCL-2 抑制剂, 其作用主要体现于 BCL-2 的抗凋亡蛋白抑制效果中, 能够使凋亡蛋白 BIM 含量的提升, 继而激活细胞死亡作用。目前有调查在针对该药物的使用中通过联用 HMAs 对骨髓增生异常综合征 / 骨髓增殖性肿瘤患者的治疗中可体现较高的使用价值。裴智信, 张贝, 王红霞^[20]等通过选取 1 例骨髓增生异常综合征患者进行调查, 通过将 Venetoclax 联合阿扎胞苷作用于患者的病症治疗, 其效果可相较于地西他滨 + 来那度胺的疗效更好, 以此分析该类联合用药方式在提高患者疗效方面有一定的使用价值, 另外患者病症转归后血小板恢复至正常值, 且未产生明显的不适症, 以此分析, 该药物联合作用下对患者血液功能的改善可产生一定的作用, 且不会产生药物冲突, 使用的安全性较高。

Rigosertib 属于抑制磷脂酰肌醇 -3 激酶和 Polo 样激酶的细胞信号通路抑制剂, 可用于抑制细胞的有丝分裂以及凋亡作用, 且在正常作用下不会影响患者正常细胞的功能。目前有药物在联合 AZA 作用于骨髓增生异常综合征 / 骨髓增殖性肿瘤的患者中可达到良好的治疗效果。

Lenzilumab 属于新型 IgG1k 单克隆抗体, 属于抗人粒细胞 / 巨噬细胞集落刺激因子抗体, 在作用于慢性粒单核细胞白血病病症中具有一定的治疗作用。

Tagraxofuso 作为靶向 CD123 细胞毒素, 药物可在母细胞浆细胞样树状细胞瘤上形成明显作用, 同时也可作为

主要标志物,其 CD123 同时也在慢性粒单核细胞白血病中具有一定的表达效果^[21]。

5 小结及展望

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的不同病症亚型通常需要给予针对性的药物进行改善,以提高患者的存活率以及客观缓解率为前提,目前在针对患者的药物治疗中,多数药物使用后均可产生一定的效果,可保证一定的远期存活率,但同时存在不良反应风险。后续针对患者的病症治疗,将逐渐扩展至进一步提高存活率,降低患者的不良反应为主,从而保证患者的病症治疗疗效。^[2]

【参考文献】

- [1] 何广胜.骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环状铁粒幼细胞和血小板增多的诊断与治疗[J].临床血液学杂志,2021,34(11):762-764.
- [2] 冯悦,罗兴春,朱玉,等.输血依赖型较低危组骨髓增生异常综合征的治疗进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(4):409-413.
- [3] 严晓云,孙莺心,蔡奕峰.骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病表观遗传学治疗进展[J].江苏医药,2021,47(9):959-962.
- [4] 张若曦,韩冰.免疫检查点抑制剂治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J].基础医学与临床,2021,41(8):1210-1215.
- [5] 王少云,张露.羟基脲治疗骨髓增殖性疾病的疗效分析[J].中华医学丛刊,2003,3(10):50.
- [6] 陈远,刘倩,李艳,等.ETV6-ABL融合基因在骨髓增殖性肿瘤造血细胞群中分布的研究[J].中国实验血液学杂志,2021,29(4):1242-1246.
- [7] 赵一帆,吴禹宏,邢学仰,等.慢性骨髓增殖性肿瘤 JAK2V617F 和 CALR 基因突变双表达二例报告并文献复习[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(7):545-549.
- [8] 袁小庚,万润涛,赵晓武,等.共表达 BCR-ABL1 与 JAK2 V617F 的骨髓增殖性肿瘤患者实验室及临床特征分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(4):1236-1241.
- [9] 王德友,刘桂玲,张晓锋,等.骨髓增生异常综合征患者红细胞参数的变化及意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(5):208-210.
- [10] 尹凤雷,许卫星,李淑晨,等.骨髓增殖性肿瘤患者 NGAL、VEGF、PC 及 PS 表达水平及意义研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(2):167-171.
- [11] 彭芳,钟斌,张功亮,等.BCR-ABL 阴性的骨髓增殖性肿瘤中 PD-1 和 PD-L1 的表达研究[J].赣南医学院学报,2022,42(6):587-590.
- [12] 余燕.艾曲波帕联合激素药物治疗成人原发免疫性血小板减少症的效果观察[J].中国社区医师,2022,38(36):53-55.
- [13] 张世君,徐征.促红素与来那度胺对骨髓增生异常综合征的疗效分析[J].北方药学,2018,15(8):144-145.
- [14] 盘婉盈,张映璇,涂三芳,等.Venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病的疗效及预后分析[J].临床血液学杂志,2021,34(9):650-654.
- [15] 袁小庚,万润涛,赵晓武,等.共表达 BCR-ABL1 与 JAK2 V617F 的骨髓增殖性肿瘤患者实验室及临床特征分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(4):1236-1241.
- [16] 李佳明,陈玉宝,张苏江,等.地西他滨联合芦可替尼方案治疗初诊慢性粒单核细胞白血病的临床分析[J].国际输血及血液学杂志,2019,42(6):482-487.
- [17] 江华,陈静,罗长缨,等.异基因造血干细胞移植治疗儿童骨髓增生异常综合征疗效分析[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(15):1150-1154.
- [18] 马金龙,周安琪,顾思雨,等.急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变的临床与遗传学特征研究[J].中国实验血液学杂志,2021,29(6):1757-1762.
- [19] 成志勇,付建珠,张丽军,等.芦可替尼对骨髓增殖性肿瘤患者 PD-1/PD-L1 及 Treg 细胞水平的影响[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(10):926-931.
- [20] 严泽莹,孙海敏,陈钰.维奈托克治疗复发/难治急性髓系白血病的临床观察[J].实用临床医药杂志,2022,26(3):91-94.
- [21] 裴智信,张贝,王红霞,等.Venetoclax 联合阿扎胞苷治疗对地西他滨无反应的骨髓增生异常综合征一例[J].中国临床案例成果数据库,2020,2(1):33.