

高风险MDS和AML：新指南如何改变诊断、分类和管理

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行讨论；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- touchIME建议当前团队确保公开任何未标注或未经批准使用的参考文献
- 在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- touchIME不承担因错误或遗漏而产生的任何责任

MDS和AML的症状表现及诊断过程

Andrew Wei教授

彼得·麦卡伦癌症中心（Peter MacCallum Cancer Centre），
沃尔特和伊丽莎·霍尔医学研究所（Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research），
澳大利亚墨尔本



MDS和AML的症状表现

MDS¹

-  容易瘀伤
-  苍白
-  结膜苍白
-  粘膜出血
-  低血压
-  心动过速
-  肺气肿
-  心力衰竭

-  鼻出血^{1,2}
-  瘀点^{1,2}
-  疲劳^{1,2}
-  头痛^{1,2}
-  心绞痛^{1,2}
-  频繁感染^{1,2}
-  运动不耐受^{1,2}
-  大出血^{1,2}

AML²

-  牙龈出血
-  发热
-  腺病
-  呼吸困难
-  意识模糊
-  心悸
-  昏迷性视觉障碍
-  缺氧
-  脏器肿大
-  呼吸衰竭
-  癫痫
-  月经过多
-  跛行

AML: 急性髓系白血病; GI: 肠胃; ICC: 国际共识分类; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022) /骨髓增生异常综合征 (ICC 2022); WHO: 世界卫生组织。

1. Barzi A, Sekeres MA. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:37-44; 2. Smith M, et al. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2004;50:197-222.

呈现方式

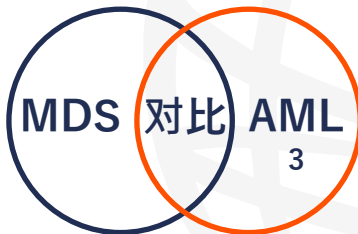


偶然性血球减少¹

- ICUS²
- CCUS²



既往细胞毒性治疗³



AML: 急性髓系白血病; CCUS: 意义未明的克隆性血细胞减少症; ICC: 国际共识分类; ICUS: 意义未明的特发性血细胞减少; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022年) / 骨髓增生异常综合征 (ICC 2022年); WHO: 世界卫生组织。

1. Samiev D, et al. *Korean J Fam Med*. 2014;35:111-8; 2. Fenaux P, et al. *Ann Oncol*. 2021;32:142-56; 3. Khoury JD, et al. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.

诊断MDS或AML



实验室参数 (仅限MDS) ¹

- 铁蛋白
- 转铁蛋白
- 转铁蛋白饱和度
- 网织红细胞计数
- 维他命B12
- 叶酸浓度
- 触珠蛋白
- 肌酐水平



血细胞计数 (仅限 MDS) ¹

- 血细胞计数
 - 评估血细胞减少
- 细胞形态学
 - 发育异常特征



骨髓穿刺^{1,2}

- 细胞形态学
 - 发育异常特征
 - 原始细胞计数

细胞遗传学

分子研究










骨髓活检^{1,2}

细胞性和纤维化

AML: 急性髓系白血病; ICC: 国际共识分类; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022) / 骨髓增生异常综合征 (ICC 2022); WHO: 世界卫生组织。

1. Fenaux P, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:142–56; 2. Heuser M, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:697–712.

MDS按WHO和ICC分类

原始细胞丰度	基因	WHO 2022年 ¹		ICC 2022年 ²
 BM原始细胞 <5%	del(5q)	MDS-5q		MDS-del(5q)
	<i>SF3B1</i>	MDS- <i>SF3B1</i>		MDS- <i>SF3B1</i>
 PB原始细胞 <2%	其他	MDS-LB		MDS, NOS 不伴发育异常 或伴SL/ML发育异常
 BM原始细胞5–9%  PB原始细胞2–4%	MDS-IB1	MDS-f	MDS- <i>biTP53</i>	MDS-EB [†]
 BM原始细胞10–19%  PB原始细胞5–19%  奥氏小体	MDS-IB2			MDS/AML [‡] 除非AML伴明确定义的细胞基因 或分子异常*

具有明确遗传异常的AML*

*AML除外BCR::ABL和CEBPA突变（需要≥20%原始细胞）。†PB原始细胞2–9%。‡PB原始细胞5–19%，奥氏小体无要求。

AML: 急性髓细胞白血病; BM: 骨髓; ICC: 国际共识分类; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO2022) /骨髓增生异常综合征 (ICC2022) ; MDS-EB: MDS伴原始细胞增多; MDS-f: MDS伴纤维化; MDS-IB: MDS伴原始细胞增多; MDS-LB: MDS伴原始细胞减少; MDS-NOS: 未另列明的MDS; ML: 多谱系; PB: 外周血; SL: 单一谱系; WHO: 世界卫生组织。

1. Khoury JD, et al. *Leukemia*. 2022;36:1703–19; 2. Arber DA, et al. *Blood*. 2022;140:1200–28.

WHO 2022 AML分类¹

细胞毒药物 治疗后髓系肿瘤¹

- 急性早幼粒细胞白血病伴PML::RARA融合
- AML伴RBM15::MRTFA融合
- AML伴RUNX1::RUNX1T1融合
- AML伴BCR::ABL1融合
- AML伴CBFB::MYH11融合
- AML伴KMT2A重排
- AML伴DEK::NUP214融合
- AML伴MECOM重排
- AML伴NUP98重排
- AML伴NPM1突变
- AML伴CEBPA突变

AML伴 明确遗传异常¹

定义细胞遗传学异常

- 复杂核型 (≥3种异常)
- 12p del或由于不平衡易位导致的12p缺失
- 5q del或由于不平衡易位导致的5q缺失
- 单倍性13或13q del
- 17p del或由于不平衡易位导致的17p缺失
- 单倍性7或7q del或由于不平衡易位导致的7q缺失
- 等臂染色体17q
- 11q del
- Idic(x)(q13)

定义体细胞突变

ASXL1
BCOR
EZH2
SF3B1

SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSR2

AML, 骨髓发育不良相关¹

AML伴其他特定 基因变异²

- AML伴RUNX1T3(CBFA2T3)::GLIS2融合
- AML伴MNX1::ETV6融合
- AML伴KAT6A::CREBBP融合
- AML伴NPM1::MLF融合
- AML伴FUS::ERG融合

通过差异化定义的AML¹

- AML伴微分化
- 急性嗜碱性粒细胞白血病
- AML未伴成熟型
- 急性粒单核细胞白血病
- AML伴成熟型
- 急性单核细胞白血病
- 急性红系白血病*
- 急性巨核细胞白血病

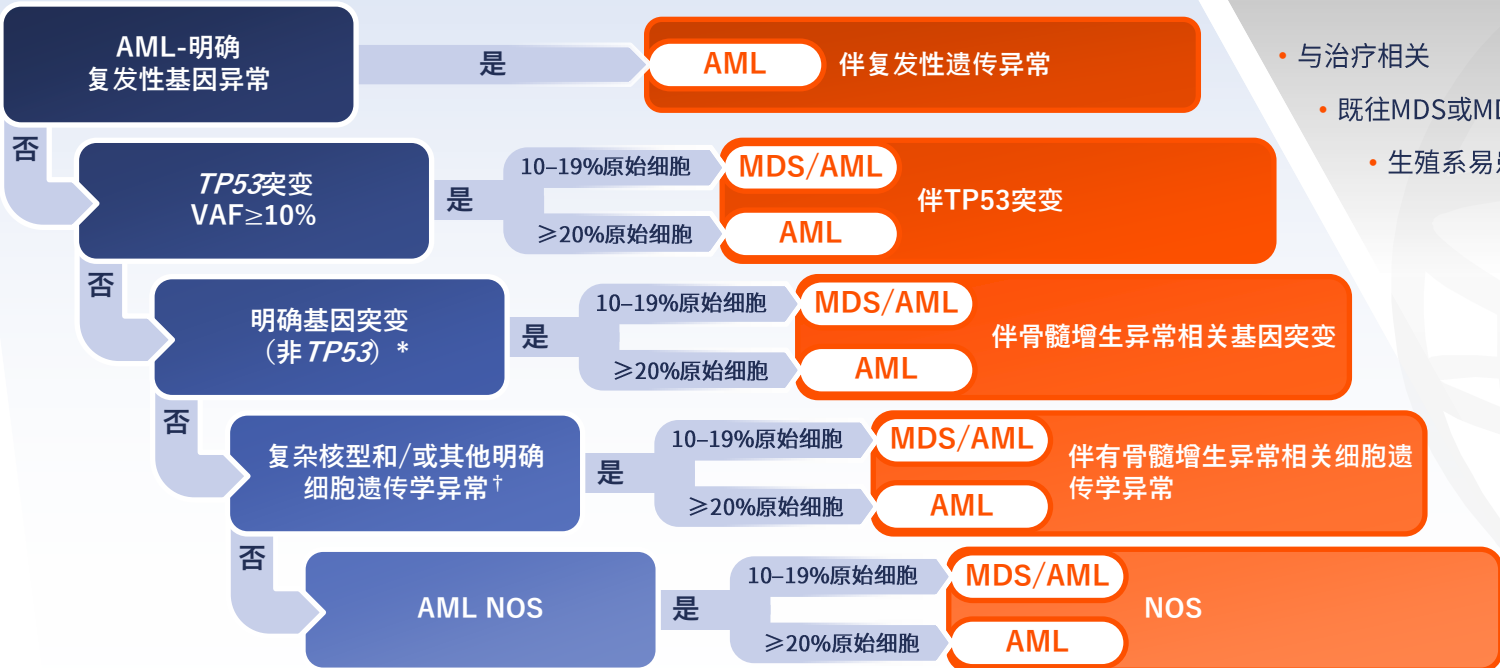
*既往纯红系白血病。AML: 急性髓系白血病; WHO: 世界卫生组织。

1. Khoury JD, et al. *Leukemia*. 2022;36:1703-19; 2. Li W. In: Li W (ed). *Leukemia*. Brisbane, Australia: Exon Publications, 2022;1-21.

AML的等级分类：ICC

骨髓或血液中骨髓原始细胞或等效原始细胞 $\geq 10\%$

附加到任何诊断的诊断限定符

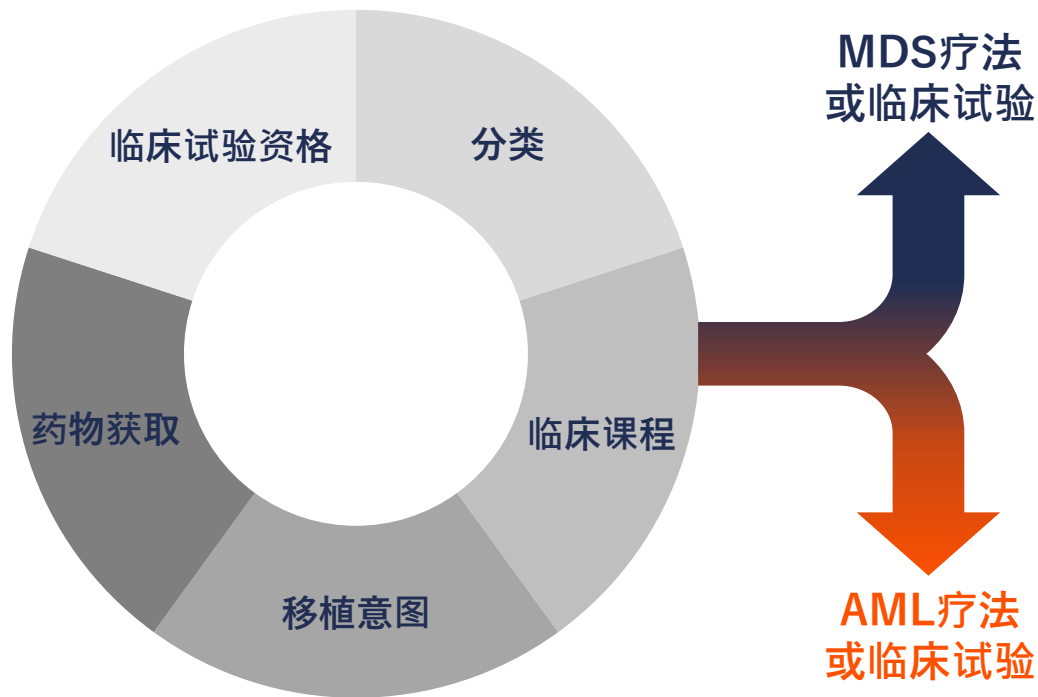


- 与治疗相关
- 既往MDS或MDS/MPN
- 生殖系易患

*ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1和/或ZRSR2。†del(5q)/t(5q)/add(5q)、-7/del(7q)、+8、del(12p)/t(12p)/(add(12p)、i(17q)、-17/add(17p)/del(17p)、del(20q)或idic(X)(q13)。AML: 急性髓系白血病; ICC: 国际共识分类; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022) /骨髓增生异常综合征 (ICC 2022); MPN: 骨髓增生性肿瘤; NOS: 未另列明; VAF: 变异等位基因频率; WHO: 世界卫生组织。

Döhner H, et al. *Blood*. 2022;140:1345-77.

MDS相比AML：治疗考虑因素¹⁻³



AML：急性髓系白血病；ICC：国际共识分类；MDS：骨髓增生异常性肿瘤（WHO 2022）/骨髓增生异常综合征（ICC 2022）；WHO：世界卫生组织。
1. Fenaux P, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:142–56; 2. Heuser M, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:697–712; 3. Döhner H, et al. *Blood.* 2022;140:1345–77.

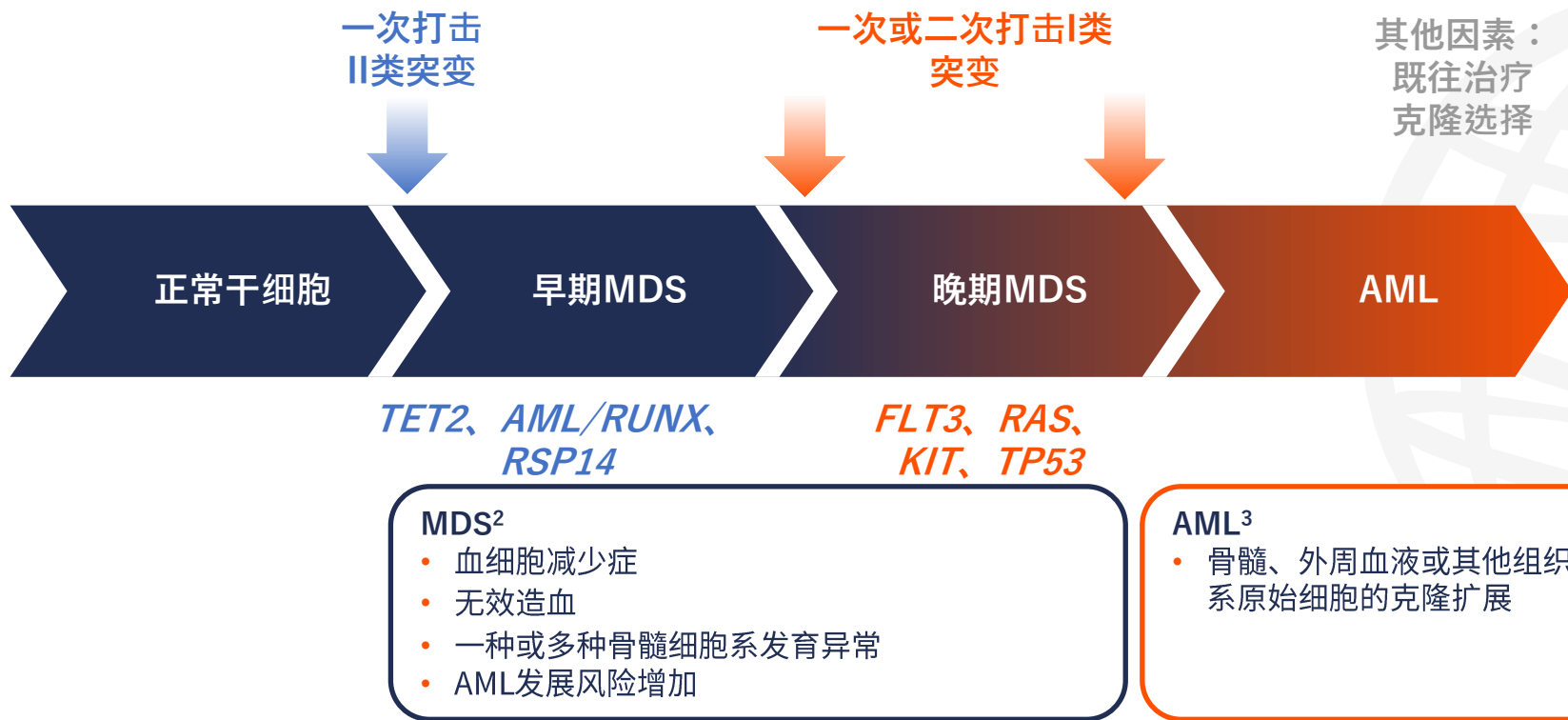
MDS和AML病理学及其与疾病分类的关系

Agnieszka Wierzbowska教授

波兰罗兹
罗兹医科大学
哥白尼纪念医院



从MDS到AML的进展模式¹



AML: 急性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022) /骨髓增生异常综合征 (ICC 2022) 。

1. Porwit A, Saft L. *J Hematop.* 2011;4:69-79; 2. Visconte V, et al. *Blood Res.* 2014;49:216-27; 3. He GL, et al. *Cancer Cell Int.* 2014;14:111.

WHO和ICC分类比较

WHO¹

MDS = 骨髓增生异常性肿瘤

MDS伴明确遗传异常

- MDS伴低原始细胞和单独5q缺失
- MDS伴低原始细胞和*SF3B1*突变
- MDS伴双等位基因*TP53*失活

MDS, 形态学定义

- MDS伴低原始细胞 (MDS-LB)
- MDS, 发育不全 (MDS-h)
- MDS伴原始细胞增多 (MDS-IB)
 - MDS-IB1
 - MDS-IB2
 - MDS伴纤维化 (MDS-F)

ICC²

MDS = 骨髓增生异常综合征

- MDS伴*del(5q)*
- MDS伴突变*SF3B1*
- MDS伴突变*TP53*
- MDS, 未另列明 (MDS、NOS)
 - MDS, NOS无病态造血
 - MDS, NOS伴单系病态造血
 - MDS, NOS伴多系病态造血
- MDS伴原始细胞增多 (MDS-EB)
- MDS/AML
 - MDS/AML伴突变*TP53*
 - MDS/AML伴骨髓增生异常相关基因突变
 - MDS/AML伴骨髓增生异常相关细胞遗传学异常
 - MDS/AML, 未另列明

AML: 急性髓系白血病; ICC: 国际共识分类; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤 (WHO 2022) / 骨髓增生异常综合征 (ICC 2022); WHO: 世界卫生组织。

1. Khoury JD, et al. *Leukemia*. 2022;36:1703–19; 2. Arber DA, et al. *Blood*. 2022;140:1200–28.

MDS指南更新验证 (1/3)

针对MDS患者的回顾性单中心
队列研究

对WHO 2022指南的验证



2018年1月 → 2021年12月



N=118

WHO 2022分类	低风险患者比例	中位OS
基因定义 <ul style="list-style-type: none">MDS-<i>SF3B1</i>MDS-bi<i>TP53</i>	91 (IPSS-R/IPSS-M) 14 (IPSS-R/IPSS-M)	7.0年 0.8年
形态学定义 <ul style="list-style-type: none">MDS-LBMDS-IB1MDS-IB2	71 (IPSS-R/IPSS-M) 21 (IPSS-R); 16 (IPSS-M) 0 (IPSS-R); 7 (IPSS-M)	未达到 未达到 1.5年

- 不同的突变特征与表型和基因定义亚组均有显著关联
- OS在定义亚组之间存在差异

MDS指南更新验证 (2/3)

根据WHO 2016年标准新确诊MDS的患者



根据WHO 2022年指南重新分类

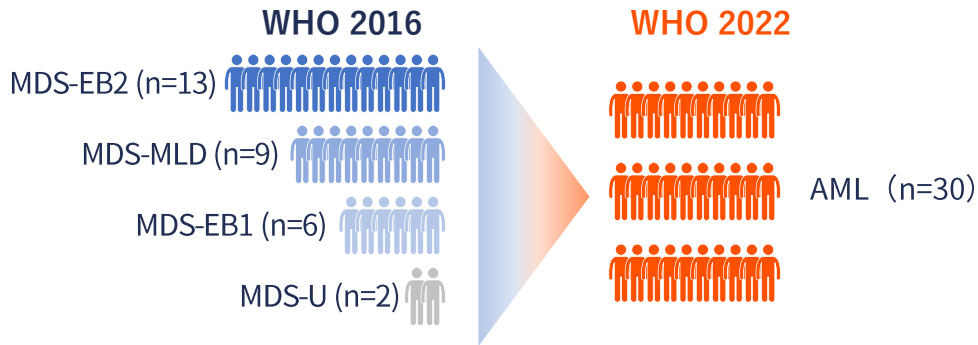


N=852



2016年8月 → 2021年9月

30名 *NPM1* 突变受试者被重新分类为AML



WHO 2022分类	中位OS
MDS-5q	24个月
MDS-SF3B1	58个月
MDS-biTP53	10个月
MDS-LB	未达到
MDS-h	未达到
MDS-IB1	24个月
MDS-IB2	26个月
MDS-f	15个月

AML: 急性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常性肿瘤; MDS-biTP53: MDS伴双等位基因TP53失活; MDS-EB: 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多; MDS-f: MDS伴纤维化; MDS-h: MDS, 发育不全; MDS-IB: MDS伴原始细胞增多; MDS-LB: MDS伴原始细胞减少; MDS-MLD: 骨髓增生异常综合征伴多系病态造血; MDS-SF3B1: MDS伴原始细胞减少和SF3B1突变; MDS-U: 骨髓增生异常综合征, 不可分类; OS: 总生存期; WHO: 世界卫生组织. Zhang Y, et al. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):1343-5.

MDS指南更新验证 (3/3)

针对MDS患者的回顾性单中心
队列研究



由WHO 2022重新分类和
ICC 2022拟议标准

WHO 2022

- MDS-IB1和MDS-IB2具有类似mOS ($p=0.726$)

WHO 2022和ICC 2022

- MDS伴突变*SF3B1*在所有亚型中有最佳mOS
- MDS-m*TP53*亚型的生存期最短

ICC 2022

- 与MDS-SLD相比，MDS-MLD的mOS明显更短 (49.6个月对比79.4个月； $p<0.001$)

WHO和ICC 2022对AML诊断的影响

根据2017年修订的WHO第四版指南，1451例非治疗相关MDS或AML病例

WHO 2022年指南

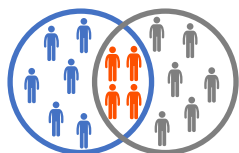
- 746名患者被诊断为AML

• **<1%** 与修订后的WHO第四版指南相比，从MDS升级为AML

ICC 2022年指南

- 742例患者被诊断为AML
- 137例患者被诊断为MDS/AML

• **10%** 与修订后的WHO第四版指南相比，从MDS升级为AML，**这主要是由于引入了MDS/AML类别**



4/16 (根据修订后的WHO第4版指南确定的) MDS-EB2患者
按照WHO 2022和ICC 2022指南升级为AML

更新预后风险分层及其 对患者管理的影响

Gert Ossenkoppele教授

自由大学医学中心，
荷兰阿姆斯特丹



IPSS-R和IPSS-M比较

IPSS-R

基于血液和细胞遗传学特征
的风险

- 五种细胞基因风险类别
- 血红蛋白水平
- 骨髓原始细胞百分比
- 血小板数量

IPSS-R中的因子保
存在IPSS-M

IPSS-M

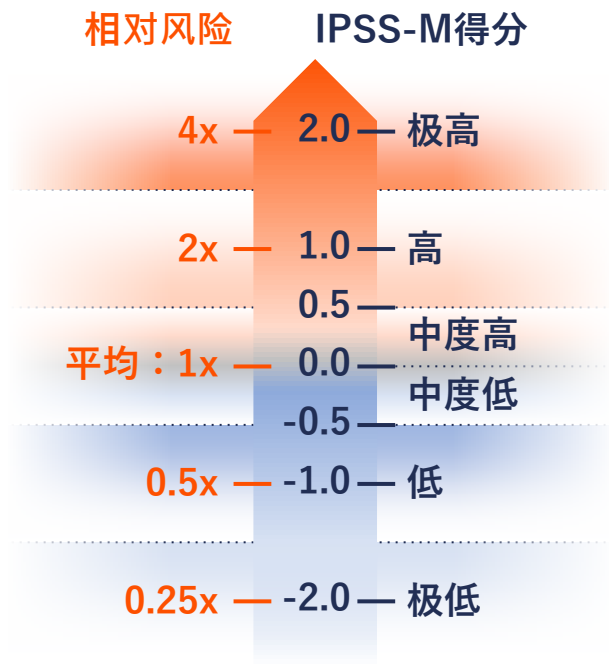
基于血液参数、细胞遗传学异常和体细胞突变的风险

IPSS-M的其他因素

- 16个主要效应基因
- 15个残留基因
- 与不良结果相关的突变：
 - *TP53*多打击
 - *FLT3*
 - *MLL*^{PTD}

IPSS-M风险类别

IPSS-M评分对应于与“平均”患者相比的相对风险



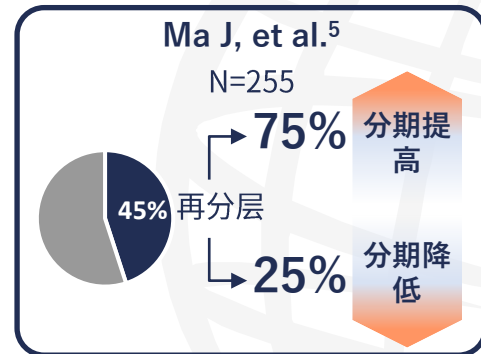
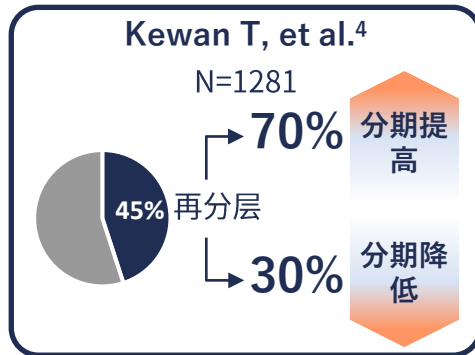
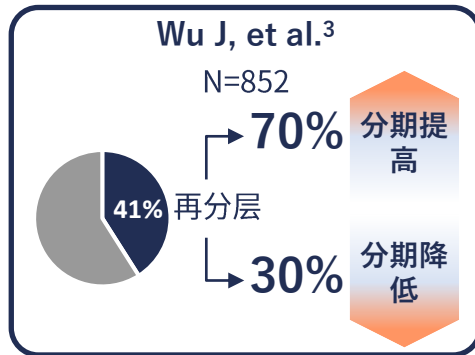
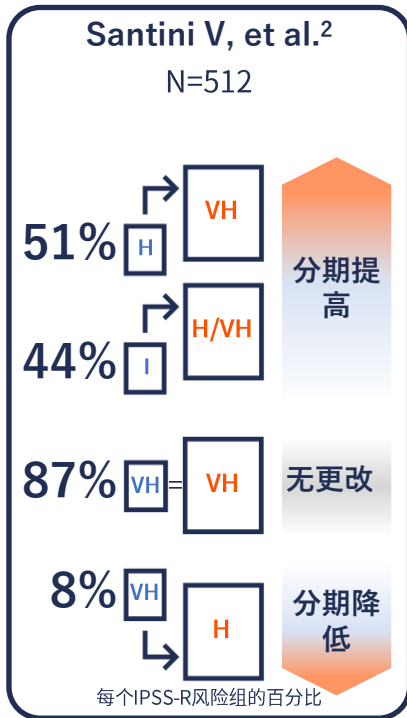
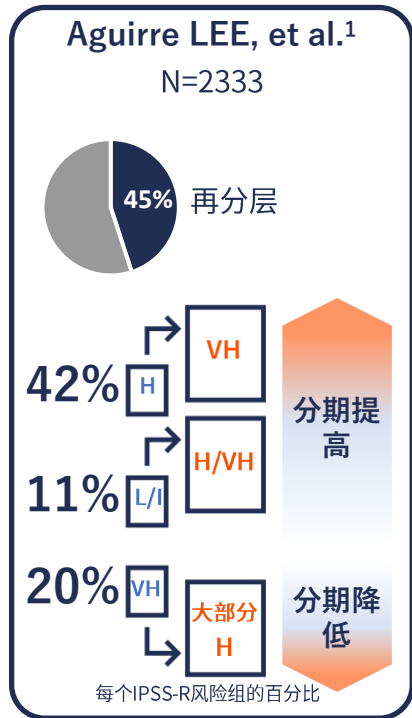
可使用IPSS-M网络计算器来计算患者的IPSS-M分数*

*www.mds-risk-model.com

IPSS-M: 分子国际预后评分系统。

Bernard E, et al. *NEJM Evidence*. 2022;1:EVIDoa2200008.

IPSS-M验证：来自ASH 2022的数据



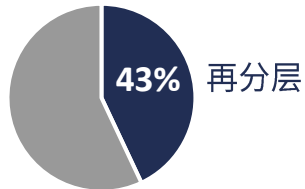
ASH: 美国血液学会; H: 高风险; I: 中风险; IPSS: 国际预后评分系统; L: 低风险; M: 分子; R: 修正后的。sig: 重大; VH: 极高风险。1. Aguirre LEE, et al. 发表于: 美国洛杉矶新奥尔良第64届ASH年会, 2022年12月10日至13日。Abstr 465; 2. Santini V, et al. 发表于: 美国洛杉矶新奥尔良第64届ASH年会, 2022年12月10日至13日。Abstr 559; 3. Wu J, et al. 发表于: 美国洛杉矶新奥尔良第64届ASH年会, 2022年12月10日至13日。Abstr 1780; 4. Kewan T, et al. 发表于: 美国洛杉矶新奥尔良第64届ASH年会, 2022年12月10日至13日。Abstr 3087; 5. Ma J, et al. 发表于: 美国洛杉矶新奥尔良第64届ASH年会, 2022年12月10日至13日。Abstr 4400.

IPSS-R与IPSS-M的实际使用： 来自ASH 2022的数据

Jáuregui SN, et al.

MDS患者
来自一个中心

N=126



17.4%的患者再分层会对治疗选择产生潜在影响

- 其中，11.9%的患者分期提高，5.6%的患者分期降低



如果最初应用IPSS-M，实际上会对
9.5%的患者进行不同的治疗

- 由于年龄和合并症，一些高危患者不能接受重症治疗

ELN 2022：基因风险分类变化

- 风险分类不再考虑 *FLT3*-ITD 等位基因比率
 - AML 伴 *FLT3*-ITD（无不良风险遗传病变）属于中等风险组，不考虑等位基因比例或同时存在 *NPM1* 突变
- AML 伴骨髓发育不良相关基因突变目前属于不良风险组
 - 突变至少包括以下一种病理性变异：
ASXL1、*BCOR*、*EZH2*、*RUNX1*、*SF3B1*、*SRSF2*、*STAG2*、*U2AF1* 或 *ZRSR2*
- *CEBPA* 亮氨酸拉链区的框内突变现在被归类为有利的风险组
 - 分类不考虑双等位基因或单等位基因突变
- *NPM1*-突变 AML 中存在的不良风险细胞遗传学异常情况现在被归类为不良风险
- 其他疾病定义、复发性细胞遗传学异常现在属于不良风险组
 - 包括 t(3q26.2;v) 中涉及 *MECOM* 基因的突变或 t(8;16)(p11.2;p13.3) 中与 *KAT6A::CREBBP* 基因融合相关的突变
- 具有多重三体的超二倍体核型不再在复杂核型列表或不良风险组中