

骨髓增生不良症候群診治共識

譯者：蕭樑材

一、簡介及流行病學

骨髓增生不良症候群是一種骨髓造血病變，有兩個主要的臨床問題，包括因血球偏低造成的各種疾病及轉化為急性骨髓性白血病的機會。一般預估的發生率為每十萬人中有五人；然在七十歲以上的人口中期發生率高達每十萬人中有二十二至二十七人。依民國九十年臺北榮總分析該院最近十年的確定診斷的 126 例病患的資料及其他醫院的報告，好發年齡多在 65-70 歲前後；診斷時各 FAB 分類分別為頑抗性貧血 (Refractory Anemia, RA) 及頑抗性貧血併有芽母細胞過多 (Refractory Anemia with excess of blast, RAEB) 各佔約三分之一 (31% 及 35%)，其次是頑抗性貧血併有芽母細胞過多且正轉化 (Refractory Anemia with excess of blast in transformation, RAEB-T) 16%，慢性髓性單球性白血病 (Chronic Myelomonocytic Leukemia, CMML) 10%，頑抗性貧血併有 ringed sideroblast (Refractory Anemia with ringed sideroblast, RARS) 則僅 8%。

二、分類

傳統的骨髓增生不良症候群的診斷，主要依據 FAB 分類法 (French-American-British classification)，一般診斷必須要在三種系列的造血細胞中至少有兩種系列有增生不良 (dysplastic) 的型態變化，而共分為五大類：頑抗性貧血 (Refractory Anemia, RA)，頑抗性貧血併有 ringed sideroblast (Refractory Anemia with ringed sideroblast, RARS)，頑抗性貧血併有芽母細胞過多 (Refractory Anemia with excess of blast, RAEB)，頑抗性貧血併有芽母細胞過多且正轉化 (Refractory Anemia with excess of blast in transformation, RAEB-T)，慢性髓性單球性白血病 (Chronic Myelomonocytic Leukemia, CMML)。一般而言，RAEB 和 RAEB-T 有 40-50% 機會變為急性白血病，其病患的平均存活期為 5-12 個月；相對的，RA 和 RARS 則僅有 5-15% 的患者發生轉化，病患則可有長達 3 至 6 年的存活期。

而在新提出之骨髓增生不良症候群世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 分類法中，與傳統診斷分類法之差異在於：

1. 在三種造血細胞中，僅有一種有增生不良 (dysplastic) 的型態變化，也可以診斷骨髓增生不良症候群，尤其是診斷 RA 及 RARS 時，其要件為已排除其他原因而病患經確認至少有六個月的增生不良 (dysplastic) 型態變化時；
2. 加入三個新的類別 refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)，5q minus syndrome，MDS-unclassified；
3. 將 RAEB 病患二分為有小於 10% 或 $\geq 10\%$ 芽母細胞兩組；

- 建議將 RAEB-T 的芽母細胞比率界限由 30% 降為 20%。而須注意的是，並不是這些有 20% 至 30% 芽母細胞而傳統歸類為 RAEB-T 的患者一定要以傳統急性骨髓性白血病患者之強烈化療來治療，而必須依據病患年齡、合併之慢性病、體能狀態、染色體檢查等因素決定。這一新分類的適用性目前仍待更多的臨床研究來驗證。

三、評估

1. 疾病史

除了包括發病時間、嚴重度、異常染色體的變化趨勢、先前的感染或出血情形、輸血次數外，也要詢問現有之慢性病急用藥情形，血球數的系列變化情形(一般而言，骨髓增生不良症候群的變化比原發的急性骨髓性白血病慢)，及有否其他原因可引起血球偏低。

2. 血液檢查

必須包括週邊血的完整的血球數、分類和抹片檢。

3. 骨髓檢查

除了檢查造血細胞之成熟異常情形及其比率、芽母細胞比率、骨髓密度和是否有 ringed sideroblast 外，也要檢查染色體的變化。

4. 其他有用的檢查項目

包括血中 erythropoietin (EPO)、Vitamin B12, Iron, Ferritin 和紅血球的 folate 濃度；若病患需常輸血小版，可先檢查 HLA-A & B；若病患考慮進行造血幹細胞移植，病患和可能的捐者要有完整的 HLA (A、B、C、DR、DQ) 及 CML 感染情形的檢查。此外，利用流式細胞儀檢查骨髓中的 CD34 陽性細胞比率，篩檢有否夜間陣發性血尿症及 HIV 感染，在某些情形下是有幫忙的。

四、預後

因為傳統的 FAB 分類一般並不能提供精確的預後評估，國際 MDS 危險分析小組(risk analysis workshop)在 1997 年提出了國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 來解決這問題。其重要的預後因子及評分方式如下表。

國際預後評分系統(International Prognostic Scoring System, IPSS)

Prognostic Variable	Survival and AML Evolution				
	Score Value				
Prognostic Variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Marrow Blasts (%) ¹	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype ²	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenia ³	0/1	2/3			

¹ Patients with 21-30% blasts may be considered as MDS or AML

² Cytogenetics: Good = normal, -Y alone, del (5q) alone, del (20q) alone;

Poor = complex (>3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies;

Intermediate = other abnormalities. [This excludes karyotype t(8;21), inv16, and t(15;17) which are considered to be AML not MDS.]

³ Cytopenia: Neutropenia count < 1800/mcL, platelets < 100,000/mcL, hemoglobin <10 g/Dl.

Risk Category	Combined Score
LOW	0
INT-1	0.5-1.0
INT-2	1.5-2.0
HIGH	≥2.5

目前國內因以往的病患並未常規檢查染色體項目，此系統在國內的病患的適用性尚待驗證。

五、治療種類

除依據上述 IPSS 評分外，在決定選擇治療的種類時，也要考慮病患之年齡及體能狀態。依美國國家整體癌症網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）建議，在實際年齡上可將病患分為六十歲以下（含）及以上兩組，其中六十歲以下的病患通常比較適合較強的治療。不過要注意的是，對某些病患而言，考量生理年齡(biological age)比實際年齡更適合。此外，要注意病患血球數的變化情形、及務必排除其他原因造成的血球偏低。依 NCCN 建議將治療種類分為三大類：

1、支持性照護

對多數的 MDS 病患而言，這是標準的治療，應該包括觀察（含臨床追蹤）、心理及社會的支持和生活品質的評估。其他基本的臨床處置有：

（1）、貧血的處理：骨髓增生不良症候的最主要合併症就是有症狀的貧血及其造成的疲憊。積極的處理應包括：

（A）、排除其他造成貧血的原因，例如腸胃道出血、溶血、腎臟病或營養的缺乏，因此有時必須檢測鐵、folate 及 vitamin B12 等濃度並予適當的補充。

（B）、輸血：針對有症狀的貧血、嚴重血小板低下及出血，與適當的輸血；目前並無規範一定要照光，除非病患預備進行造血幹細胞移植。

（C）、使用 EPO：對骨髓中無 ringed sideroblasts 且血清 EPO 濃度小於 500 mU/ml 的患者，每日皮下注射 150 到 300 U/kg 可能可改善貧血情形。一般的治療療效在 6 至 8 週內會出現。若一開始是使用較低劑量的治療，而在超過這時間以後卻無貧血的

改善，可考慮提高劑量。相反的，若一開始就使用高劑量且也達到療效，建議繼續維持這個劑量，但也可嘗試減一些劑量而觀察病患的容忍度，要注意的是一般這類病患使用 EPO 的濃度多高於腎臟病患者。至於，改變注射時間，如每周三次，也可嘗試。至於血清 EPO 濃度大於 500 mU/ml 的患者，通常注射 EPO 療效極差，不建議使用。

(D)、鐵螯合劑(iron-chelation therapy)：對低危險的病患，在達一定量的紅血球輸血後（國內血帶數約為 40-60 單位），可考慮使用。常用的劑型為夜間使用皮下注射 desferrioxamine。這期間可追蹤血中之 ferritin 濃度及相關之心、肝、胰等器官功能。但對使用 EPO 的病患而言，使用鐵螯合劑(iron-chelation therapy)時要注意體內的鐵含量夠不夠。有時即使體內鐵儲存量足夠，但因無法正常利用，仍需補充口服鐵劑以使 EPO 療效充分發揮。

(E)、輔助以低劑量 G-CSF 注射：對一些對骨髓中有 ringed sideroblasts 且血清 EPO 濃度小於 500 mU/ml 的患者，因單獨使用 EPO 療效不佳，可輔助給予皮下注射低劑量每日 1 mcg/kg 的 G-CSF。要注意的是，治療療效應在 6 至 8 週內會出現。

(2)、輸血：針對有症狀的貧血、嚴重血小板低下及出血，與適當的輸血；目前並無規範一定要照光，除非病患預備進行造血幹細胞移植。

(3)、Aminocaproic acid 和其他抗纖維溶解劑：對輸血小板無效的出血或極嚴重血小板偏低時可使用。

(4)、造血生長激素：持續且常合併感染的中性球偏低時，可考慮使用 G-CSF 或 GM-CSF。

2、低強度治療

主要包括低強度的化療或 biologic response modifiers,常在門診使用，但現階段多仍屬臨床試驗性質。

前者如 5-azacytidine (一種 hypomethylating agent)已在一個第三項臨床試驗中證實可減少轉化成急性骨髓性白血病的機會、改善病患的生活品質、甚至一部分病患的存活期；其中有 60%血液學指標改善的機會，對病況一直惡化的高危險病患可考慮使用。後者包括，例如 amifostine, anti-TNF receptor fusion protein 和 vitamin D analogs，目前在第一及第二臨床試驗證明有效；免疫抑制劑常在一些有正常染色體但骨髓密度低的骨髓增生不良症候群病患有效。

3、高強度治療

主要包括誘導化療、及造血幹細胞移植。這類治療雖有較高的機會改變疾病的自然進展，但相對的其合併症及死亡率也較高，現階段多仍屬臨床試驗性質。

- (1)、誘導化療：不同處方（如含 idarubicine, cytarabine, fludarabine, 和 topotecan）的療效，在最近的研究中並沒有明顯的療效差別。但一個使用較高劑量 5-aza-2'-deoxycytidine 的臨床試驗中，確實有部分病患可達到染色體的改變。
- (2)、異體造血幹細胞移植：對一些屬高危險群的患者而言，可考慮實施配對吻合的兄弟（姊妹）間的移植。此外，利用非骨髓去除移植法或由配對吻合的非親屬捐贈者提供幹細胞也是一種選擇，至於自體造血幹細胞移植的角色及移植前要不要是緩解狀態等議題，則目前尚未有明確的答案。

六、治療選擇

不同年齡及 IPSS 評分的病患，依據 NCCN 的建議，其治療選擇為：

1、IPSS 評分為 LOW 及 INT-1 的低危險病患

初期要有一段時間的觀察期來評估病患疾病的穩定程度，然後依據病患年齡及體能狀態作治療計畫。

- (1)、年齡小於六十且有良好體能狀態的應儘可能改與必須的支持治療，同時也可考慮使用低強度的治療，尤其是經由參加相關的臨床試驗。至於，高強度的治療對這群病患可有較好的療效，但同時伴有較高的治療風險。密切的注意疾病進展的狀況及了解病患的需求，應是選擇高強度治療的重要依據。
- (2)、年齡大於六十且有體能狀態不良的則應以支持治療及低強度的治療為主。

這些病患追蹤期間若有臨床惡化的情形，如血球數降低或需輸血次數增加時，追蹤檢查時應包括骨髓檢查（包括鐵染色、切片、染色體）。若病患仍屬 IPSS INT-1 危險群，則應繼續給予原建議之治療法；相反的，一旦進展到屬 IPSS INT-2 或 HIGH 危險群，則依此類病患的建議治療施行。

2、IPSS 評分為 INT-2 及 HIGH 的高危險病患

- (1)、年齡小於六十且有良好體能狀態的，治療種類的選擇依序為高強度、低強度、最後為支持性治療。若有適當的捐贈者且病患疾病進展很快，應優先考慮造血幹細胞移植。
- (2)、年齡大於六十且有良好體能狀態(ECOG PS 1-2)及臨床評估適合進行誘導治療的這類患者，治療種類的選擇依序為低強度、高強度、最後為支持性治療。
- (3)、對體能不佳的這類病患(ECOG PS3-4)的這類患者，則僅建議給予治療法，或參與相關的臨床試驗。

七、結論

上述的建議治療主要依據現有的資料提出。因為目前有關骨髓增生不良症候群治療的臨床試驗多缺乏比較性的研究，因此大部分的治療藥物的使用最好涵蓋在臨床試驗計畫中施行。有關造血小板生長激素的角色，目前仍需進一步評估；有關骨髓增生不良症候群治療的研究，應朝向比較性的研究及同時也要評估治療對病患生活品質的影響。