

淺談骨髓造血不良症候群 Myelodysplastic Syndrome

林子瑛 吳奕璋

一、前言 Introduction

在過去幾十年來，許多用來描述骨髓造血細胞功能異常的血液疾病，現在統稱為骨髓造血不良症候群 (Myelodysplastic Syndromes, MDS)。MDS 屬於一種罕見疾病，在臨床上雖然並不歸類為癌症，但疾病的進展往往會惡化為急性骨髓性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia, AML)。過去曾被稱為白血病前期 (Pre-leukemia)，後來才被正式命名為骨髓造血不良症候群。MDS 病人通常會出現不同程度的貧血 (Anemia)、全血球減少症 (Pancytopenia)、嗜中性白血球減少症 (Neutropenia)、血小板減少症

(Thrombocytopenia) 等症狀，臨床上的表徵包括虛弱、無力、發燒、感染或出血等。

骨髓造血不良症候群臨床分類有五種亞型，包括 Refractory Anemia (RA)、Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts (RARS)、Refractory Anemia with Excess Blasts (RAEB)、Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation (RAEB-T) 及 Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)。以周邊血液及骨髓內芽細胞百分比 (blast percentage) 作為分類標準(如附表一)。

附表一 French-American-British Classification Criteria (FAB分類標準)

Subtype	Abbreviation	Peripheral Blood	Bone Marrow
Refractory Anemia	RA	Blasts <1%	Blasts <5%
Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts	RARS	Blasts <1%	Blasts <5%, and >15% ringed sideroblasts
Refractory Anemia with Excess Blasts	RAEB	Blasts <5%	Blasts 5%–20%
Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation	RAEB-T	Blasts >5%	Blasts 20%–30% or Auer rod
Chronic Myelomonocytic Leukemia	CMML	Monocytes >1*10 ⁹ /L	Any of the above
Acute Myelomonocytic Leukemia	AML		Blasts >30%

骨髓造血不良症候群可能因為先天功能異常，或是因為輻射曝露、毒物因子或化學治療劑的接觸所引起。這些症狀可能在短時間內急性的惡化，或持續好幾年的慢性進展。致病原因還不清楚，目前認為最有可能與第5對及第7對染色體之缺失所引起的細胞生成異常有關。MDS可能發生於每個年齡層，男性的發病率明顯大於女性(4.5 vs 2.7 per 100,000)。

發病機率也會隨著年齡增加而顯著的增加，例如60到69歲之間的發病率約為0.005%，而70到79歲的發病率則上升至0.05%。對於那些從MDS發展為AML的病人，如同治療AML一樣，通常會給予多重化療藥物來控制白血病。然而，MDS的病人因為年紀增長，治療所引起的相關毒性或疾病與藥物的耐受性等問題卻仍然尚未解決。

二、核准的治療藥物 Approved Treatments

國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS)根據病人的預後評估將病人分成低危險群、中危險群-1、中危險群-2及高危險群，而存活時間中位數分別為5.7, 3.5, 1.2及0.4年(如附表二)，因此對於風險較高的病人會建議立即開始治療。由於MDS致病機轉源於造血幹細胞，任何MDS病人在開始

治療之初皆會先給予異體造血幹細胞移植(Hematopoietic Stem cell transplantation, HSCT) 的評估。考慮到移植的死亡風險(39 %病人約1年)、理想無併發症生存期(29 %病人約5年)及移植物與宿主排斥反應(15 %病人約1年)，IPSS criteria只建議中危險群-2及高危險群MDS病人接受HSCT作為第一線治療。

附表二 IPSS for Myelodysplastic Syndrome

Overall Score	Median Survival (Years)	25% AML Evolution (Years)
Low	5.7	9.4
Intermediate-1	3.5	3.3
Intermediate-2	1.2	1.1
High	0.4	0.2

但HSCT卻因為病人年紀越大反而越不適合進行移植，因此在等待治療藥物研究上市之前，可給予病人支持性療法，例如：紅血球輸血、血小板輸血、GCS-F

及抗菌劑避免感染等，治療目標在於控制周邊血球數減少的症狀，減緩白血病的疾病進展與惡化，延長總體存活率。當然還包括症狀的改善、降低治療的毒

性與副作用，以及提升病人的生活品質。近年來美國FDA核准了一些新藥，如Lenalidomide、Azacitidine及Decitabine等，對於不適合移植的病人也被認為可以有效改善病人疾病進展及生活品質。

支持性療法除了常見的輸血及給予抗菌劑外，有些病人也需要造血生長因子及鐵離子螯合劑來做為輔助治療。MDS病人常見的併發症之一為嗜中性白血球減少症 (Neutropenia)，給予G-CSF或GM-CSF可以改善正常白血球細胞的數量，但幾個隨機研究並不能證明可改善感染率或延長存活率，因此並不建議作為常規的治療方式。另一個常見併發症為血小板減少症 (Thrombocytopenia)，若病人出現明顯腦部或腸胃道出血，則很容易造成生命危及。除了給予血小板輸血外，也可以給予血小板生成素類似物。Romiplostim是用於慢性免疫性血小板減少性紫斑症的新藥，藉由結合在Thrombopoietin受體而增加血小板的生成與活化。另一個新藥Eltrombopag也是作用在Thrombopoietin受體結合而刺激巨核細胞的生長與分化，提升血小板的濃度，但Eltrombopag用於MDS病人的效果尚未被證實。

病人經長期輸血後出現鐵質組織沈積 (iron overload)的現象，容易造成肝臟、胰臟、心臟及中樞神經系統的損傷。通常以血清鐵蛋白 (serum ferritin) 作監測，達 1,000 ng/mL 以上時，即應行去鐵治療 (chelation therapy)。

鐵離子螯合劑包括：Desferoxamine及Deferasirox，其中Desferoxamine可與肝臟、血漿或細胞中的鐵離子結合，但因耐受性不佳且每日只能排出約25 mg鐵離子，因此用於MDS的療效便受到限制。新一代口服排鐵劑Deferasirox的優點在於可以使用20-30 mg/kg一天一次給予，被建議用在低危險群MDS病人降低體內鐵離子濃度以改善整體存活率。

Lenalidomide是一種化學結構及機轉類似Thalidomide的抗癌新藥，它的生物活性比Thalidomide強，具有抗癌及抗發炎的作用。該藥在多發性骨髓瘤以及MDS的治療方面，目前得到的結果都相當令人振奮。尤其在MDS分類中屬於第五對染色體長臂間隙基因缺損者，其治療反應最佳，被FDA核准用來治療低危險群、第五對染色體缺損且需依賴輸血治療的MDS病人。這些病人在使用Lenalidomide後顯示，對於紅血球生成細胞有恢復的效果，可以使他們不再長期依賴輸血。Lenalidomide對發育中的胎兒有很高的風險性，可能導致嚴重的缺陷或死亡。因此不論男性或女性，在治療前、治療期間和治療後至少四個禮拜需排除任何懷孕的可能。在使用Lenalidomide療程中都不可捐血也不可對嬰兒進行哺乳。

Azacitidine及Decitabine是種胞嘧啶核苷酸類似物，其抗腫瘤機轉主要是與DNA甲基轉移酶結合，產生去甲基化作用 (hypomethylation)，進而抑制DNA複製

使造血幹細胞恢復正常生長與分化。Azacitidine為第一個被美國食品藥物管理局通過對MDS有療效的治療藥物，除了去甲基化的作用之外，還可藉由干擾核酸代謝直接對異常增生造血幹細胞產生毒殺作用，但是其主要機轉目前還不清楚。Azacitidine可以延長高危險群MDS病人整體存活率，使用療程為第1至7天使用75 mg/m²/day，每28天重複一次療程。Decitabine為Azacitidine的活性代謝物，也是一種去甲基化劑。雖然研究中發現使用Decitabine治療的存活率與傳統支持性療法並沒有明顯的差異，但Azacitidine及Decitabine皆能改善MDS病人的生活品質，被FDA核准用來治療骨髓造血不良症候群。

MDS in Young Patients

雖然MDS常見於大於60歲的病人，但仍有少數會發生在較年輕的族群。在分類為低危險群或中危險群-1的MDS病人中，年輕族群的存活率會比年老族群還高，而HSCT的成功率也與病人的年紀息息相關。另外還有研究發現，年輕病人在當疾病開始出現進展或惡化時再給予HSCT，會比一開始診斷出MDS即給予骨髓移植的效果更好，約有86%小於50歲的低危險群病人平均可存活20年，而中危險群-1病人平均可存活176個月。因此對於低危險群或中危險群-1且小於50歲的MDS病人會先給予觀察，直到疾病出現進展或惡化時才會進行移植手術。而疾病惡化的條件包括病人出現大量輸血需求、細胞數減少或進展為更高風險性的分級，如中危險群-2或高危險群等。

三、預防 Prevention

大部份MDS病人是屬於一種原發性的疾病，因此至目前為止預防方法還尚未清楚。至於續發性MDS則是建議避免輻射線和化學治療劑的接觸。使用去

甲基化劑也許可以降低Hodgkin's lymphoma病人出現續發性MDS，但其實際上的預防效果仍有待證實。

四、總結 Summary

對於MDS症狀的緩解、生活品質提升及增加存活率，仍有許多治療方式可供選擇。針對各個病人身體狀況、治療目標、疾病程度與風險分類來做依據。在風險較低的族群中，其治療目標包括減少對輸血的依賴、提高生活品質且減緩疾病惡化，可以給予生長因子、

免疫抑制劑或去甲基化劑；但若有貧血症狀或屬於第五對染色體長臂間隙基因缺損者，Lenalidomide就是治療的首選藥。另外對於風險較高的族群，造血幹細胞移植仍是唯一可能的治療方式；而大多數不適合移植的病人，Azacitidine則成為延長病人整體存活率的藥物之一。

五、Reference

1. The American Journal of Medicine (2012) 125, S18–S23
2. Barabe F, Kennedy JA, Hope KJ and Dick JE: Modeling the initiation and progression of human acute leukemia in mice. Science 316:600, 2007.
3. Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. Annals of Oncology 10: 825-829, 1999.
4. List AF, Sandberg AA, Doll DC: Myelodysplastic syndromes In Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, editors. Wintrob's Clinical Hematology, 11th ed, Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:2207-2234.
5. <http://www2.cch.org.tw/lungcancer/QOL.htm> 生活品質評估表
6. http://olddoc.tmu.edu.tw/tcfund/document/2002_0111_9.htm 對骨髓發育不全症候群及MDS後患急性骨髓性白血病的病人進行密集化療成效之後行異體或自體幹細胞移植