

EXING ZHONGLIU
XIANDAI FEI SHOUSHU ZHILIAO

XUEYE XITONG

血液系统

恶性肿瘤

现代非手术治疗

● 高玉环 刘海生 主编

 科学技术文献出版社

血液系统恶性肿瘤现代 非手术治疗

主 编 高玉环 刘海生

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

图书在版编目(CIP)数据

血液系统恶性肿瘤现代非手术治疗/高玉环, 刘海生主编. -北京: 科学技术文献出版社, 2008. 9

ISBN 978-7-5023-6101-3

I. 血… II. ①高… ②刘… III. 造血系统-癌-诊疗 IV. R733

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 107248 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720, (010)51501722(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 丁坤善

责 任 编 辑 丁坤善

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 利森达印务有限公司

版 (印) 次 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 365 千

印 张 16.5

印 数 1~5000 册

定 价 32.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书全面阐述了血液系统肿瘤的流行病学、病因和发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断以及治疗等。病种涉及白血病、淋巴瘤、浆细胞肿瘤、骨髓增生异常综合征等常见的血液系统肿瘤性疾病。在编排上力求与世界卫生组织提出的造血与淋巴组织肿瘤性疾病的分类方案一致,同时根据目前国内的临床实际情况做适当的调整,力求实用。

本书主要参考了国际权威学术机构制定的血液系统肿瘤临床指南,根据循证医学的证据,并结合作者多年的临床经验与体会,重点阐述了常见血液系统肿瘤的临床诊断与治疗,有助于读者加深对常见血液系统肿瘤性疾病的认识,进一步提高规范化和个体化治疗水平。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

编委会

主 编 高玉环 刘海生
副主编 刁兰萍 王 彬 刘丽宏 杨新书 武莉丽
编 委 (按姓氏笔画排序)
于晓明 王 军 王 玮 王志彬
边尧鑫 李 超 沈 扬 张彦茹
赵桂敏 柳 嘉 姚影珍 黄 晨
阚 凯

前言

与其他的实体瘤相比,血液系统肿瘤的发病率整体偏低,但是近年来随着工业化的进展,流行病学的资料显示血液系统肿瘤尤其是非霍奇金淋巴瘤的发病率呈明显上升的趋势,而血液系统肿瘤主要累及青少年和中青年人群,对家庭和社会都会产生明显的影响。此外,一些血液系统肿瘤性疾病,比如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性早幼粒细胞性白血病等,经过规范、个体化的治疗可以使患者得以治愈;大多数的血液系统肿瘤患者,经过治疗,均可以改善生活质量,延长生存期。近年来,随着基础医学、临床医学的深入发展,尤其是生物化学、分子生物学、细胞生物学和免疫学技术的发展,使得对血液系统肿瘤有了深入的研究,一些新的治疗手段,比如针对肿瘤特异性发病机制的靶向治疗、针对肿瘤独特表型的免疫靶向治疗以及免疫生物治疗逐渐成为临床常规治疗手段,而一些传统的治疗手段,比如联合化疗、造血干细胞移植等,在循证医学的背景下也不断推陈出新。此外,世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类方案的提出以及临床应用的逐渐推广,一改血液系统肿瘤的传统分类方案。治疗手段的增多、治疗方案的丰富以及临床疗效的提高,可以使患者获益,但是对于临床医生来说,面对众多新的信息,如何进行选择,也是一个巨大的挑战。有感于此,本书作者参考了近年来国际以及国内权威学术机构制定的临床实践指南,综合近年来血液系统肿瘤有关循证医学研究的成果,并结合自己的临床经验编写了本书,希望对血液系统肿瘤工作者选择合理的治疗方案有所裨益,推动肿瘤的规范化、个体化治疗,最终造福广大患者。

本书在编排上主要参照世界卫生组织造血与淋巴组织分类方案,同时根据国内的临床情况作了适当的调整。作为一个疾病系统的分类方案,需要识别出独立的疾病实体,并且对于血液系统肿瘤,强调的是“一个诊断,一个治疗”,但是在实际的临床工作中,一些疾病,往往采取相同的诊断与治疗策略,这在非霍奇金淋巴瘤中体现尤为明显,比如在临床实践过程中,患者往往被归入侵袭性淋巴瘤、髓性淋巴瘤等不同的治疗组进行治疗。另外,虽然慢性淋巴细胞性白血病与小B细胞性淋巴瘤已经在新的血液系统肿瘤分类方案中合二为一,以慢性淋巴细胞白血病/小B细胞淋巴瘤归入成熟B细胞肿瘤的范畴,但是在实际的临床工

作中,往往是按照慢性白血病的策略来进行诊断与治疗,所以我们希望这种调整是合适的,有助于读者系统、高效率的了解相关的内容。

不可否认,这是一个循证的年代。但是到目前为止,在国内血液系统肿瘤学界,还没有一个高质量的临床随机对照实验结果供临床工作者参考。我们只能参考国际上主要的临床肿瘤研究组织的研究结果以及国际上的一些权威学术机构综合这些结果而得出的临床治疗指南。但不可否认,疾病的治疗存在个体差异,而这种个体差异,在不同种族与地区的患者之间,可能更为明显,这种差异可能源于患者的遗传背景不同、经济与社会因素的不同、宗教信仰的不同,并成为影响患者治疗的主要因素之一。所以我们也提醒各位读者,对于国外这些研究结果,需要带着甄别的眼光来分析并用于临床;同时我们也期待,国内能尽早地进行相关的临床研究,从根本上造福广大同胞患者。

医学是一个不断发展和进步的学科,各个疾病的治疗方案,可能会随着基础与临床研究的结果而不断地变化。目前所谓的“标准治疗”,可能在几年之后被更“标准”的方案取代。况且对于文献的掌握,个人也不能做到非常全面。所以我们建议读者,适当关注国际上主要的几个临床肿瘤研究组织的研究结果,不断根据最新的临床随机对照实验的结果进行临床治疗方案的调整,只有这样,才能做到与时俱进。同时,对于本书的不足之处,也欢迎各位读者不吝赐教。

编 者

2008年4月

目 录

第一章 骨髓增生异常综合征及骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病	(1)
第一节 骨髓增生异常综合征	(1)
第二节 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病	(23)
第二章 慢性骨髓增殖性疾病	(33)
第一节 慢性粒细胞白血病	(36)
第二节 中性粒细胞白血病	(51)
第三节 慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征	(54)
第四节 真性红细胞增多症	(59)
第五节 慢性特发性骨髓纤维化	(65)
第六节 原发性血小板增多症	(69)
第七节 慢性骨髓增殖性疾病,无法分类	(74)
第三章 慢性淋巴增殖性疾病	(78)
第一节 慢性淋巴细胞性白血病	(78)
第二节 毛细胞白血病	(84)
第三节 幼淋巴细胞性白血病	(88)
第四节 大颗粒淋巴细胞白血病	(90)
第四章 急性白血病	(93)
第五章 浆细胞瘤及其相关性疾病	(138)
第一节 多发性骨髓瘤	(138)
第二节 孤立性浆细胞瘤以及髓外浆细胞瘤	(160)
第三节 原发性巨球蛋白血症	(161)
第四节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症	(163)
第五节 重链病	(165)
第六节 淀粉样变性	(168)
第六章 霍奇金淋巴瘤	(172)
第七章 非霍奇金淋巴瘤	(188)

第一节	非霍奇金淋巴瘤的病因和流行病学	(188)
第二节	非霍奇金淋巴瘤的分类	(193)
第三节	患者的临床表现以及初始的处理	(196)
第四节	低度恶性淋巴瘤	(202)
第五节	侵袭性淋巴瘤	(212)
第六节	高度恶性淋巴瘤	(223)
第七节	胃淋巴瘤	(228)
第八节	原发中枢神经系统淋巴瘤	(232)
第九节	原发皮肤淋巴瘤	(233)
第十节	恶性淋巴瘤的疗效判断	(240)
第十一节	治疗并发症	(243)
第十二节	姑息性治疗	(250)

第一章

骨髓增生异常综合征及骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病

第一节 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplasia syndrome, MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,特点是髓系中一系或多系发育异常和无效造血,表现为两种血细胞减少或全血细胞减少。尽管 MDS 以形态学分类时间不长,但描述该病已超过 70 年。

一、流行病学

MDS 多见于老年人,年发病率为 2~3/10 万人。50 岁以前发病率低,中位发病年龄约 65 岁且多数为男性。儿童少见。

二、病因和发病机制

(一)病因

原发性 MDS 病因不清,可能包括病毒和苯;化疗和放射线是少数继发性 MDS 的危险因素,多数继发性 MDS 与烷化剂和鬼臼乙叉苷有关,且与暴露程度成比例。MDS 还可发生在某些遗传性疾病像 Fanconis 贫血或再生障碍性贫血。

MDS 发病的潜在致病因素:

1. 明确病因 细胞毒性化疗药,尤其是烷化剂。
2. 很可能的病因 苯、放射线、吸烟。
3. 可能病因 染发、杀虫剂、有机溶剂。

(二)发病机制

现已证实 MDS 的发生和发展经历了:前期 MDS(Pre MDS phase)→早期 MDS(Early

MDS phase)→晚期 MDS(Late MDS phase)→MDS 相关 AML(MDS-related AML)这样一个多步骤过程。

MDS 的确切发病机制不完全明了,可能的机制包括:MDS 细胞生物学异常、细胞遗传学异常和免疫学异常等。

1. MDS 细胞生物学异常

(1)骨髓造血干/祖细胞体外生长分化行为异常:体外造血干/祖细胞培养证明 MDS 患者 CFU-GEMM、BFU-E、CFU-E、GFU-GM、CFU-MK 集落形成明显减少。患者造血干/祖细胞在体外 Dexter 长期培养体系不能形成正常黏附层,其骨髓细胞及纯化的 $CD34^+$ 细胞在正常黏附层上生长不良。证明 MDS 患者造血干/祖细胞增殖分化功能受损。

(2)造血细胞凋亡:用流式细胞仪、免疫荧光和酶标、DNA 电泳方法检测到在低危 MDS (即早期 MDS)患者骨髓内造血细胞有明显凋亡表现,使得造血细胞未能分化成熟即中途死亡。这种凋亡在高危 MDS 即 MDS 由 RA 转为 RAEB 或白血病时逐渐减轻或消失。MDS 克隆早期自身凋亡原因与其凋亡相关基因表达增加有关,研究较多的是 Bcl-2、C-myc、ras 等基因及其表达蛋白。 $CD34^+$ 细胞凋亡发生率明显升高,且与 Bcl-2 表达减低及 C-myc/Bcl-2 比值升高有关。

另一重要原因可能是环境因素,MDS 患者骨髓造血微环境的研究显示:用长期培养(LTBM)方法证实,80%以上的 MDS 患者基质生长障碍或完全缺失,而且基质不能支持正常造血。细胞因子如 $TNF-\alpha$ 、 $TGF-\beta$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-1\beta$ 转化酶(ICE)等对造血细胞增殖和诱导凋亡有双重作用。

2. 细胞遗传学异常

(1)染色体核型异常的检测:50%左右 MDS 患者在诊断时发现染色体异常,主要有 $-5,5q^-$ 、 $-7,7q^-$ 、 $+8,11q^-$ 、 $13q^-$ 和 $20q^-$ 。不同染色体畸变导致了不同基因的激活或失活,影响了细胞的正常生理功能,也产生了 MDS 患者的不同临床表现。

(2)癌基因的激活

1)ras 基因突变:MDS 最常见的点突变基因是 ras 家族,ras 基因是受体酪氨酸激酶家族中的一员,在细胞增殖、分化、信号传导中发挥重要作用。ras 基因包括 N-ras、H-ras 和 K-ras。在 MDS 患者中主要以 N-ras 基因突变为主,发生率为 20%~30%。随着病情进展,N-ras 基因突变率逐渐增加,转为急性白血病后突变率可高达 50%~60%。提示 N-ras 基因突变与患者转为白血病明显相关。

2)其他基因异常:fms 癌基因点突变,C-myc、C-myb、C-mos、C-abl 和 C-ets 基因的过度表达及 C-erbA 和 C-erbB 基因的重排。

3. 免疫学异常 免疫机制紊乱可能参与 MDS 的发病。免疫抑制剂如(ATG 和 CsA)不仅能降低淋巴细胞数量,抑制 T 细胞增殖活化,且能抑制 $CD8^+$ 淋巴细胞的功能,阻断它对 $CD34^+$ 造血干细胞的损伤。

三、分型与分类

1982 年 FAB MDS 分型划分标准见表 1-1。

表 1-1 1982 年 FAB MDS 分型划分标准

病种	血象	骨髓象
RA	原始细胞 $<1\%$	原始细胞 $<5\%$
RAS	原始细胞 $<1\%$	原始细胞 $<5\%$ 环形铁粒幼细胞 $>15\%$ 有核红细胞
RAEB	原始细胞 $<5\%$	原始细胞 $5\% \sim 20\%$
RAEBT ^a	原始细胞 $\geq 5\%$ ^a	原始细胞 $21\% \sim 30\%$ ^b
	原始细胞见到 Auer 小体 ^c	原始细胞见到 Auer 小体 ^c
CMML	原始细胞 $<5\%$ 单核细胞 $>1 \times 10^9/L$	原始细胞 $5\% \sim 20\%$

注：* a, b, c 3 项中具备 1 项即可诊断。

2000 年 WHO 对 FAB MDS 分类方案作修订, 推荐作为国际统一标准, 见表 1-2。

表 1-2 2000 年 WHO 对 FAB MDS 分类方案修订推荐作为国际统一标准

病种	血象	骨髓象
RA	贫血 无或偶见原始细胞	仅红系发育异常 原始细胞 $<5\%$ 环形铁粒幼细胞 $<15\%$
RARS	贫血 无原始细胞	环形铁粒幼细胞 $>15\%$ 仅红系发育异常 原始细胞 $<5\%$
RCMD	血细胞减少(2 系或 3 系细胞减少) 无或偶见原始细胞 无 Auer 小体 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	2 系或 3 系发育异常细胞 $>10\%$ 原始细胞 $<5\%$ 无 Auer 小体 环形铁粒幼细胞 $<15\%$
RCMD-RS	血细胞减少(2 系或 3 系细胞减少) 无或偶见原始细胞 无 Auer 小体 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	2 系或 3 系发育异常细胞 $>10\%$ 环形铁粒幼细胞 $>15\%$ 原始细胞 $<5\%$ 无 Auer 小体
RAEB-1	血细胞减少 原始细胞 $<5\%$ 无 Auer 小体 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	单系或多系发育异常 原始细胞 $5\% \sim 9\%$ 无 Auer 小体
RAEB-2	血细胞减少	单系或多系发育异常

续表

病种	血象	骨髓象
MDS-U	原始细胞 5%~19%	原始细胞 10%~19%
	有或无 Auer 小体	有或无 Auer 小体
	单核细胞 $<1\times 10^9/L$	
	血细胞减少	单系发育异常:一种髓系细胞
	无或偶见原始细胞	原始细胞 $<5\%$
MDS-5q ⁻	无 Auer 小体	无 Auer 小体
	贫血	巨核细胞计数正常至增多伴有核分叶过少
	血小板正常或增多	原始细胞 $<5\%$
	原始细胞 $<5\%$	孤立的 5q ⁻ 细胞遗传学异常
		无 Auer 小体

WHO 新分类法与 FAB 分类的比较:

WHO 新分型明确将 MDS 归入髓系肿瘤,保留 RA、RARS 和 RAEB 亚型,增加了 5q⁻ 综合征、RCMD 和 MDS-U 型,而 CMML 和 RAEB-t 不再作为 MDS 的亚型,而是分别归入 MDS/MPD(增殖性疾病)和 AML 中。

1. WHO 提出 RA 或 RARS 其异常造血仅需累及红系,而大多数 MDS 研究者认为诊断 MDS 需要至少二系造血细胞有病态造血。临床上单纯性铁粒幼细胞性贫血和许多反应性非肿瘤可以发生单独红系病态造血,预后较好,基本上不会发展为 AML。

2. WHO 提出保留 RAEB 亚型并在新的分类法中把 RAEB 进一步分成 I 型(5%~10%)和 II 型(11%~20%),大系列病例分析中发现骨髓原始细胞 $>10\%$,其预后要比 $\leq 10\%$ 差。分型后有助于判断预后。

3. WHO 提出把 5q⁻ 综合征作为一个独立亚型,但有些患者除 5q⁻ 外还可能与其他染色体异常或 AML 患者有 5q⁻ 存在,则此类分型会遇到困扰。虽 5q⁻ 综合征具有独特的形态学和临床特征但经多因素分析表明其患者并未显示有独立意义。

4. WHO 把难治性血细胞减少伴有多系增生异常(RCMD)列入 MDS 新的亚型,因 RCMD 与 RA 及 RARS 患者的中位生存期明显不同,RCMD 患者染色体异常同 RAEB 患者类似,且其向 AML 转化的倾向高于不伴多系细胞减少的 MDS 患者,将其另分类有利于治疗及预后的判断。但 MDS 国际预后积分系统(IPSS)通过多因素分析表明,染色体的核型、骨髓原始细胞数和血细胞减少程度才具有独立的预后价值,所以把 RCMD 单独列为一个亚型需进一步商榷。

5. WHO 还提出了 MDS 不能分类的亚型,因对该亚型没有进一步诊断标准,不容易明确诊断。

6. WHO 提出将骨髓中原始细胞 $>20\%$,但 $<30\%$ 的 RAEB-t 从 MDS 中去除并归入 AML。在 FAB 分型中 RAEB-t 向白血病转变倾向大,且其病程进展及化疗的反应以及预

后与 AML 类似,因此把 RAEB-t 归入 AML 有利于早期化疗。但很多血液病学者认为单以原始细胞百分比来划分有一定主观性,而且 RAEB-t 其疾病进展要比初发 AML 隐匿,细胞生物学特性也与 AML 不同,其理由有:

(1)MDS-RAEB-t 病程相对隐匿。

(2)有些 MDS 逐渐发展到 RAEB-t 有一较长隐匿期。

(3)MDS-RAEB-t 其细胞形态学病态造血要比 AML 时更明显。

(4)MDS-RAEB-t 干细胞往往有复合性染色体改变,具不良危险因素,属更早期来源于干细胞类型,过度表达多药耐药基因。

(5)RAEB-t 对标准化疗的疗效要比初发 AML 更差。因此他们认为 RAEB-t 还不是 AML。

7. WHO 提议把 CMML 归入 MDS/MPD,鉴于 CMML 既有骨髓增生异常又有骨髓增殖性疾病的特征,具有“有效”造血及无效造血两种特征,其表现类似不典型慢性髓系白血病及幼年单核白血病,故 WHO 将 CMML 归入 MPD 范畴,但患者其白细胞总数往往随着不同病程阶段而变化,故较难根据外周血白细胞计数界定是归入 MDS 或归入 MPD。

8. WHO 建议把原始细胞比例低而具有 AML 型染色体核型者如:t(8;21),Inv(16),t(15;17)从 MDS 中去除。

四、临床表现

MDS 的临床症状和体征与外周血细胞减少有关,但缺乏特异性,许多患者可无明显自觉症状,因偶然的常规实验室筛检而明确诊断。部分患者有乏力、虚弱、运动不能、心绞痛、头晕、感染和出血。尽管 MDS 高感染率与中性粒细胞减少有密切关系,粒细胞功能包括趋化和杀伤作用受损也是高感染率发生的重要因素。主要为细菌感染,感染可能隐蔽,抗生素不敏感且起效慢,是 MDS 患者死亡的主要原因。在没有全身性免疫抑制剂应用的情况下,真菌、病毒和分枝杆菌的感染罕见。

MDS 的皮肤表现少见,但 MDS 合并 Sweet 综合征或急性热病性嗜中性粒细胞性皮肤病常预示向急性白血病转化。细胞因子如 IL-6 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)导致的自分泌和旁分泌与其有关,绿色瘤也可能预示疾病进展。

60% MDS 患者体检可发现苍白,26%可有瘀点、瘀血,很少有肝、脾和淋巴结的肿大。

五、实验室检查

1. 血象 50%患者诊断时可有血细胞减少,贫血为主要表现,可伴有血小板减低或中性粒细胞减少,只有不到 5%患者缺乏贫血表现。其程度依不同分型而异,如难治性贫血(RA)以贫血为主,难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)或转变中的 RAEB(RAEB-t)则常有明显的全血细胞减少。

2. 骨髓象 大多数患者骨髓增生明显或极度活跃,少数增生正常或减低。细胞形态异常反映了 MDS 的病态造血。红系发育异常主要见于核的改变,包括核发芽、核间桥、核碎裂、多核及巨幼样变,胞质特点包括环形铁粒幼细胞、胞质空泡化、PAS+呈弥散或颗粒状,

粒系增生异常主要为胞体小、核分叶少(假 Pelger-Huet 核)及分叶过多。巨核细胞发育异常表现为胞体小、分叶少、不分叶、多个分开的叶。RAS 能检出环形铁粒幼细胞。

3. 骨髓活检 幼稚前体细胞异位(abnormal localization of immature precursor, AL-IP), 正常情况下原粒细胞及早幼粒细胞沿骨内膜分布, MDS 患者这两种细胞聚集成簇(3~5 个细胞组成)且位于骨髓腔的中央叫做 ALIP。此现象见于原粒细胞及早幼粒细胞增加时, 多见于原始细胞过多性难治性贫血(RAEB), 转化型原始细胞过多性难治性贫血(RAEB-t)。

4. 体外骨髓培养 MDS 患者体外细胞培养中已发现混合集落(CFU-GEMM)多明显减少或不生长。幼稚红系祖细胞的爆式集落形成单位(BFU-E)和成熟红系祖细胞的集落形成单位(CFU-E)生成率降低或不生长。原始细胞祖细胞(BCP)部分病例生长, 部分不生长; 粒细胞-单核细胞集落(CFU-GM)生成率减少; 丛落/集落比例增加; 液体与软琼脂培养中成熟障碍。上述变化随着疾病进展, 常可在体外骨髓培养中看到, 如 CFU-GM 生成率进行性减少及丛落/集落比例逐渐增加的趋势。体外培养的异常程度与向白血病转化的可能性关系密切。

5. 其他 血清或尿溶菌酶升高。血清铁蛋白有不同程度增加。约 80% 患者抗碱血红蛋白(HbF)轻、中度增加。获得性 HbH 病可能是 MDS 的重要表现之一, HbH 阳性者亦有较强的急性白血病转化倾向。

六、细胞遗传学和分子生物学

MDS 特异性染色体改变有 $-7/\text{del } 7q, +8, -5/\text{del } 5q$, 和累及第 5、7 和 20 号染色体的复合染色体异常。非特异性染色体改变, 如环形染色体、双着丝点染色体及染色体断裂等。染色体的检查对预后具有一定价值, 骨髓中有细胞遗传学异常克隆的患者, 其转化为急性白血病的可能性大得多, 特别是 $-7/\text{del } 7q$ 和复合缺陷者, 约 72% 转化为急性白血病, 中数生存期短, 预后差。

七、诊断依据

(一) 英国血液病学标准制定委员会对诊断的建议

英国血液病学标准制定委员会为增加诊断的可靠性, 提出以下建议:

1. 尽可能分析至少 200 个骨髓细胞和 20 个巨核细胞。
2. 大于 10% 的骨髓细胞应表达异常增殖的特征。
3. 应特别注意 Pseudo-Pelger 中性粒细胞、环型铁粒幼细胞、微巨核细胞及幼稚细胞增加等出现的可能, 因为这些异常与 MDS 克隆性标志的存在有极强的相关性, 且极少受观察者误差的影响。
4. 评价中性粒细胞低颗粒性而没有其他异常增殖的特点就做出 MDS 的诊断是不明智的。早期难治性贫血的诊断有困难, 有的患者只表现孤立的单系血细胞减少或巨幼红细胞血症, 如果形态学无法明确诊断, 应建议患者血液科门诊定期随访, 定期复查血细胞计数及形态。

(二)可疑 MDS 的诊断

可疑 MDS 的诊断见表 1-3。

表 1-3 可疑 MDS 的诊断

病史	有放化疗史
	MDS/AML 家族史
	反复感染或出血/紫癜
体检	苍白/感染/紫癜
	脾肿大
全血细胞计数	大红细胞血症,血细胞减少(症)
	中性粒细胞增多症,单核细胞增多症,血小板增多症
血象	血清铁蛋白、维生素 B ₁₂ 、叶酸水平
骨穿	
骨髓活检	骨髓细胞遗传学分析
	排除反应性增殖异常,如巨幼红细胞性贫血
	HIV 感染
	酒精中毒
	近期细胞毒药物治疗
	严重的间发性疾病

1. 对于即使确诊为 MDS 也不会改变治疗方案或身体状况差无法接受积极治疗的老年患者,可以不必骨穿。
2. 所有拟行骨穿的疑诊 MDS 患者应同时做骨髓活检。一些特征如巨核细胞增殖异常有助于明确诊断,病态的骨髓结构如未成熟前体细胞骨髓定位异常是预后不良的标志。骨髓细胞构成和骨髓纤维化是特定的形态学改变,有助于判断具有特殊治疗意义的低细胞性 MDS。
3. 所有做骨穿的患者都应做细胞遗传学分析。染色体异常可证实克隆性病变的存在,有助于区别 MDS 和反应性增殖异常,而且具有重要的预后价值。
4. MDS 最低诊断标准尚不能确定,困难在于各种反应性疾病会伴有异常增殖的形态学变化,而且血象正常的健康人的骨髓中也可见到轻微异常增殖的特征。
5. 重叠综合征纤维化性 MDS、MDS 伴血小板增多、低增生性 MDS 这三种目前认识的重叠综合征只有后者需要特殊治疗,需与再障区别。

(三) FAB 小组的诊断标准

1. 难治性贫血(RA)

(1)血象:贫血,偶有患者粒细胞减少、血小板减少而无贫血。网织红细胞减少。红细胞及粒细胞有病态造血现象。原始细胞无或 $<1\%$ 。

(2)骨髓象:增生活跃或明显活跃。红系增生并有病态造血现象。很少见粒系及巨核系病态造血现象,原始细胞 $<5\%$ 。

2. 环形铁粒细胞性难治性贫血(RAS) 骨髓中环形铁粒幼细胞数为骨髓所有有核细胞的 15% 以上,其他同 RA。

3. 难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)

(1)血象:2系或全血细胞减少,多见粒系病态造血现象,原始细胞 $<5\%$ 。

(2)骨髓象:增生明显活跃、粒系及红系均增生。3系均有病态造血现象,原始细胞 I 型+II 型为 $5\%\sim 20\%$ 。

4. 慢性粒、单核细胞白血病(CMML)

(1)血象:单核细胞绝对值 $>1\times 10^9/L$ 。粒细胞增加并有颗粒减少或 Pelger-Huet 异常。原始细胞 $<5\%$ 。

(2)骨髓象:同 RAEB,原始细胞 $5\%\sim 20\%$ 。

5. 转变中的 RAEB(RAEB-t) 血象及骨髓象似 RAEB,但具有下述 3 种情况的任一种:

(1)血象中原始细胞 $\geq 5\%$ 。

(2)骨髓象中原始细胞 $20\%\sim 30\%$ 。

(3)幼稚细胞有 Auer 小体。

(四) WHO 诊断

WHO 诊断,参见表 1-2。分型如下:

1. 难治性贫血(refractory anaemia, RA) 为一种以单纯红细胞发育异常为特征的骨髓增生异常综合征。本病不常见,占全部 MDS 的 $5\%\sim 10\%$,多见于老年人。

外周血红细胞通常为正色素性与正细胞性,或正色素性与巨细胞性。通常有低色素性红细胞。原始细胞罕见。血小板数量及形态正常。骨髓象主要表现红系异常增生,胞核形态异常包括核发芽、核间桥、核碎裂及巨幼样变;胞质空泡,PAS+呈弥散或颗粒状。环形铁粒幼细胞占红系前体细胞 $<15\%$,原始粒细胞占骨髓细胞 $<5\%$,不见 Auer 小体。

临床表现与贫血患者一样:苍白,易感疲乏,虚弱,劳力性呼吸困难和心悸。大多数患者因其他不适进行血细胞分析时发现贫血。肝可以轻度肿大。约 5% 的患者轻度脾肿大。一般很少见两者明显肿大。

检测到明确的红系发育异常是诊断的必要条件。必须除外其他原因造成红系异常的因素如药物、毒物、病毒、免疫性疾病、先天性异常、维生素缺乏。若无克隆性细胞遗传学异常,在诊断难治性贫血前要观察 6 个月并重新评价,外周血原始粒细胞 $<1\%$,骨髓中 $<5\%$ 。