



恶性肿瘤非手术治疗丛书

血液系统

恶性肿瘤非手术治疗

马梁明 朱秋娟 贡蓉 主编



XUEYE XITONG

EXING ZHONGLIU

FEISHOUSHU ZHILIAO



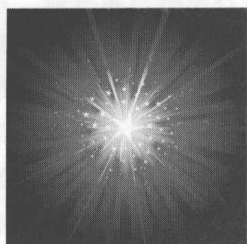
华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



恶性肿瘤非手术治疗丛书

血液系统 恶性肿瘤非手术治疗



主 编 马梁明 朱秋娟 贡 蓉

副主编 王 涛 高志林 田卫伟

贺少龙 牛燕燕 谢云霞

编 委 (按姓氏笔画排序)

卫 芬 马梁明 王 涛 牛燕燕

田卫伟 白 波 边思成 朱秋娟

任瑞瑞 贡 蓉 张 苗 赵汀梓

段丽珍 侯翠芳 贺少龙 高志林

崔江霞 鹿育晋 程红霞 谢云霞



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 提 要

本书是介绍血液系统恶性肿瘤非手术治疗的专著,每种疾病包括病因和发病机制、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗、预后等内容,具有很强的实用性和参考价值,特别适合临床、教学、科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

血液系统恶性肿瘤非手术治疗/马梁明,朱秋娟,贡蓉主编. —武汉:华中科技大学出版社,2015.2
ISBN 978-7-5680-0678-1

I. ①血… II. ①马… ②朱… ③贡… III. ①造血系统-肿瘤-诊疗 IV. ①R733

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 044270 号

血液系统恶性肿瘤非手术治疗

马梁明 朱秋娟 贡蓉 主编

策划编辑:居颖车巍

责任编辑:孙基寿

封面设计:范翠璇

责任校对:张会军

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321913

录排:华中科技大学惠友文印中心

印刷:湖北恒泰印务有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:10.25

字数:243千字

版次:2015年5月第1版第1次印刷

定价:46.00元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

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 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤	(14)
第三节 MDS/MPN-U 及 RARS-T	(21)
第二章 骨髓增生性疾病	(23)
第一节 慢性粒细胞白血病	(23)
第二节 真性红细胞增多症	(27)
第三节 原发性血小板增多症	(32)
第四节 原发性骨髓纤维化	(34)
第五节 慢性中性粒细胞白血病	(39)
第六节 慢性嗜酸性粒细胞白血病	(41)
第七节 骨髓增殖性肿瘤,不能分类	(43)
第三章 慢性淋巴增殖性疾病	(45)
第一节 慢性淋巴细胞白血病	(45)
第二节 毛细胞白血病	(53)
第三节 幼淋巴细胞白血病	(57)
第四节 大颗粒淋巴细胞白血病	(60)
第四章 急性白血病	(65)
第一节 概述	(65)
第二节 急性髓系白血病	(70)
第三节 急性早幼粒细胞白血病	(83)
第四节 急性淋巴细胞白血病	(88)
第五章 浆细胞疾病	(97)
第一节 多发性骨髓瘤	(97)
第二节 孤立性浆细胞瘤以及髓外浆细胞瘤	(109)
第三节 原发性巨球蛋白血症	(110)
第四节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症	(115)
第五节 重链病	(116)
第六节 淀粉样变	(118)
第六章 霍奇金淋巴瘤	(121)
第七章 非霍奇金淋巴瘤	(128)
第一节 非霍奇金淋巴瘤的病因及流行病学	(128)
第二节 非霍奇金淋巴瘤的分类	(129)



第三节	非霍奇金淋巴瘤的临床表现	(131)
第四节	低度恶性淋巴瘤	(133)
第五节	侵袭性淋巴瘤	(133)
第六节	高度恶性淋巴瘤	(134)
第七节	胃淋巴瘤	(135)
第八节	原发性中枢神经系统淋巴瘤	(138)
第九节	原发性皮肤淋巴瘤	(140)
第十节	霍奇金淋巴瘤的疗效判断	(143)
第十一节	非霍奇金淋巴瘤的治疗	(144)
参考文献		(155)

第一节 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(MDS)是一类恶性造血克隆逐渐扩增导致正常造血衰竭的髓系肿瘤性疾病,表现为骨髓病态造血、细胞分化异常、外周血一系或多系细胞减少,具有转化为急性髓性白血病(AML)的高风险。经过近几十年的研究,MDS的本质已被确认,其分型及诊断标准也经历了重大变革。随着维也纳诊断标准的出现和世界卫生组织(WHO)分型的更新,目前多指标综合诊断成为各国血液学家公认的 MDS 诊断理念。

【病因和发病机制】

骨髓增生异常综合征(MDS)的发病原因尚未明了,它可能是由于生物、化学或物理等因素引起基因突变,染色体异常使某个恶变的细胞克隆性增生所致。业已公认,诱变剂如病毒、某些药物、辐射(放疗)、工业反应剂(如苯、聚乙烯),以及环境污染等具有致癌作用,诱变剂可引起染色体的重排或基因重排,也可能只引起基因表达的改变而导致 MDS。细胞培养、细胞遗传学、分子生物学及临床研究均证实,MDS 是一种源于造血干细胞成定向造血干细胞水平的克隆性疾病,其发病原因与白血病类似。目前已经证明,至少两种淋巴细胞恶性增生性疾病、成人 T 细胞白血病及皮肤 T 细胞型淋巴瘤是由反转录病毒感染所致。也有实验证明,MDS 发病可能与反转录病毒作用和(或)细胞原癌基因突变、抑癌基因缺失或表达异常等因素有关。涉及 MDS 患者发病的常见原癌基因为 N-ras 基因。Ras 基因家族分为 H、N、K 三种,MDS 患者中最常见的为 N-ras 基因突变,发生在 12、13、61 外显子处,突变后 N-ras 基因编码蛋白表达异常,干扰了细胞正常增生和分化信号,导致细胞增生和分化异常。亦有报道 MDS 患者 p53、Rb 抑癌基因表达异常,但上述基因改变多在 MDS 晚期难治性贫血(RA)伴原始细胞过多(RAEB)、转化型 RAEB(RAEB-T)型患者中发生,在 MDS 早期、RA 伴环形铁幼粒细胞(RAS)中较少,提示用基因突变尚难解释全部 MDS 患者发病原因。

继发性 MDS 患者常有明显发病诱因,苯类芳香烃化合物、化疗药物,尤其是烷化剂、放射线均可诱导细胞基因突变而导致 MDS 或其他肿瘤发生。此外,MDS 多发生于中老年人,年龄是否可降低细胞内修复基因突变功能也可能是致病因素之一。

MDS 患者在致病因素作用下,引起患者造血干细胞损伤,用 G-6-PD 同工酶类型、X 染色体伴限制性长度片段多态性甲基化、X 染色体失活分析等方法已确定大部分 MDS 是病



变发生在造血干细胞水平的克罗恩病,因而不但髓系、红系、巨核系细胞受累,淋巴细胞系也受影响,导致 T 细胞、B 细胞数量和功能异常,临床表现为免疫缺陷或自身免疫性疾病。在部分患者中,其发病可仅局限在粒细胞、红细胞、巨核细胞、巨噬祖细胞水平,仅有粒细胞、红细胞、巨核细胞、巨噬细胞等受累而无淋巴细胞受累。

MDS 发病具有阶段特性,可能与不同原癌基因和抑癌基因的变化有关。原癌基因活化包括基因过量表达、扩张、重排、易位、点突变等,抑癌基因变化包括等位基因丢失、缺失、重排、突变、表达下降等。造血干细胞在不同的增生分化阶段受不同的原癌基因和抑癌基因调控,这种调控是通过其表达产物,如生长因子、细胞表面受体、酪氨酸激酶类、三磷酸腺苷(ATP)、胞质苏氨酸或丝氨酸类、核蛋白类等完成的。这些表达产物按严格的程序直接参与细胞增生分化的各个生理步骤,如某一生理环节由于原癌基因或抑癌基因调控失常,都会引起细胞增生分化的紊乱,导致 MDS 或其他疾病。

在 MDS 发病初期,某些有原癌基因或抑癌基因变化的造血干细胞虽然伴有自身增生分化功能的某种异常,但仍可长期处于相对稳定阶段,此时患者临床病情稳定,仅有轻度贫血,白细胞、血小板计数减少。当这一异常克隆进一步恶化时,此克隆衍生而来的另一种伴有染色体畸变的亚克隆干细胞作为主要造血干细胞代替造血,染色体畸变使这一干细胞有更明显的增生分化异常,生成的各系不同阶段血细胞常不能分化成熟,中途凋亡比例增加,使外周血三系血细胞进一步减少,反馈刺激骨髓异常造血干细胞加强增生,形成骨髓过度增生,伴有病态造血表现。过度增生的异常克隆造血干细胞常有两种演变途径:一种为由于过度增生逐渐演变为造血能力衰亡,骨髓可转为增生低下,临床表现为造血功能衰竭,为 50% 以上 MDS 患者死亡原因;另一种演变为急性白血病,由 MDS 转变为急性白血病,大多为急性髓系细胞性白血病,仅极少数为急性淋巴细胞白血病,化疗效果差,常不易缓解,即使缓解,缓解期也短。

MDS 起病隐袭,以中老年男性多见,约 70% 病例发病年龄在 50 岁以上。儿童少见,但近年青少年发病率也有增加。

【临床表现】

MDS 的初发症状缺乏特异性,部分患者可无明显自觉症状。大多数患者有头晕、乏力、上腹不适和骨关节痛。多数以贫血起病,可作为就诊的首发症状,持续数月至数年。20%~60% 病例病程中伴出血倾向,程度轻重不一,表现为皮肤淤点、牙龈出血、鼻出血。重者可有消化道出血或脑出血。出血与血小板减少有关,一些患者的血小板功能也有缺陷。约 50% 患者在病程中有发热,发热与感染相关,热型不定,呼吸道感染最多,其余有败血症、肛周、会阴部感染。在未转化为急性白血病的病例中,感染和(或)出血是主要死亡原因。

患者起病很慢,大多病例不能说明具体发病时间,有的病例在血常规检查时才发现,有的出现合并症,进一步检查时才诊断。因患者的症状没有特异性,且可影响多器官,特别是心血管及神经系统,所以若不检查血象,常被误诊。

(一) 症状

常见症状有头晕、疲乏、心悸、眼花、怕热、出汗等。由于血管扩张、充血、血管内膜损伤、组织缺氧、血小板质和量的异常,患者可有各种不同部位的出血,以皮肤淤斑及牙龈出血为最多,有时可有咯血、呕血、便血、月经过多等。一般出血量不大,手术后常渗血不止。

由于红细胞容量增多,血液黏度增加,血流缓慢,而致各部位栓塞。国外报道以浅静脉及深静脉的血栓与静脉炎多见,脑血管栓塞比冠状动脉栓塞多,动脉栓塞比静脉栓塞多。国内的血栓合并症比国外少,消化系统可因肝大、脾大而有上腹部发胀、饱满感,有的可合并胃和(或)十二指肠溃疡,神经-肌肉系统中最常见的为头痛、头晕、失眠,有时可有手指麻木、肢体疼痛、视力障碍、眩晕等。国外报道重者可出现癫痫、瘫痪、舞蹈症、心理障碍(幻想、记忆力减退、忧郁、失语)、昏迷等。有的患者可出现皮肤发痒,尤其是在洗澡后更明显,可能与组胺增多有关。后者国内病例并不多见。

(二) 体征

MDS 最显著的体征是皮肤,特别是面颊部、鼻尖、耳、四肢末端(指、趾、掌)呈红紫色,黏膜(口、唇、舌、眼结合膜)呈红紫色,并出现血管扩张、充血等。视网膜呈深红色,且出现静脉扩张,心脏稍扩大,肝脾大,国内脾大者占 87.8%,肝大者占 79.9%,其中单纯脾大者占 11.7%,单纯肝大者占 5.8%,肝、脾同时大者 74.5%,肝、脾均不大者占 8.0%。增大程度也不相同,脾大较肝大显著,脾大约至肋下 20 cm;肝最大者达肋下 12 cm。脾质较硬,增大程度随病情进展而增加。

【辅助检查】

1. 血常规 90%以上的 MDS 患者存在贫血,贫血合并血小板减少者约占 20%,贫血合并白血病减少者约占 5%,单一白细胞或血小板减少者或单核细胞增加者各占 5%。50%的患者在确诊时表现为全血细胞减少,而各系血细胞减少的程度不等。

红细胞的大小和形态不一,可呈大细胞或正细胞性,可见形态异常,最常见的为卵圆形红细胞,另有椭圆形、球形、泪滴状或口形,还可能有染色过浅或点彩红细胞。此外,将近 50%的患者外周血可见核红细胞。网织红细胞通常正常或下降,偶有增加者。中性粒细胞数量减少,并可见原始及幼稚粒细胞,胞质着色不均,颗粒减少,可见核浆发育异常,此外还可见核分叶过多或巨大分叶等。单核细胞常增多,胞质多呈伪足突起,颗粒可增粗而类似早幼粒细胞,也可有 Pelger 样畸变或笔架状或佛手状核。淋巴细胞胞质嗜碱蓝染,核染色质疏松,胞体较大。血小板形态异常也较多见,如巨型血小板,血小板内颗粒缺如或增多,血小板功能也可能异常。有时外周血中尚可见小巨核细胞。

2. 骨髓检查 多数患者骨髓增生为活跃至极度活跃,仅 10%左右为增生低下。穿刺不同部位时,原始细胞比例及其形态异常程度可能存在差异,因而往往需要多次、多部位穿刺涂片。MDS 的主要细胞形态学特征即病态造血的存在,各系血细胞均有其相应表现。

(1) 红细胞系统 红细胞系统比例过多(多于 60%)或过少(少于 5%),以中幼红以下阶段为主,或有环形铁幼粒细胞增多(多于 15%)。除原始红细胞外,各分化阶段的有核红细胞均可见程度不等的巨幼样变,但其巨幼样变的程度较巨幼红细胞性贫血的程度为轻。细胞核数目增多,可有核畸形,如锯齿状、核碎裂、核凹陷及芽状突起等。胞质染色不均匀,呈多嗜性或点彩状,可见 Howell-Jolly 小体或 Cabot 环等。成熟红细胞明显大小不等,可见多种形态异常,如巨大红细胞等。糖原染色(PAS)可为阳性。

(2) 粒细胞系统 原始幼稚阶段的粒细胞有不同程度的增多,细胞核可分叶过少或不分叶,呈假性 Pelger-Huët 异常,核浆发育不平衡,核染色质可异常致密,聚集成块;早幼粒细胞可类似单核细胞;中幼粒细胞有双核或分叶核;中性粒细胞核可成环状,颗粒过多,过



少或无,可分布不均。成熟粒细胞胞质呈嗜碱性,着色不均,可出现空泡。粒细胞碱性磷酸酶活性明显下降,过氧化酶活性降低。

(3)巨核细胞系统 巨核细胞数量正常或增加。该系病态造血的常见表现为淋巴样小巨核细胞,其胞体呈圆形、卵圆形或不规则形,核浆比例大,胞质少,但常有小泡状突起,多呈较强嗜碱性,胞质内多无颗粒或颗粒减少,可出现空泡。另可见单圆核、多圆核、大单圆核或多分叶巨核细胞等。

3.骨髓活体组织检查 通过骨髓活体组织检查,对MDS进行病理学诊断的主要依据为未成熟前体细胞异位现象(ALIP)。正常骨髓中的造血细胞分布规律是巨核细胞和红细胞在骨小梁间区和中央区,围绕中央血窦,巨核细胞散在紧附于窦壁,胞质可伸入血窦内;幼红细胞聚集成团形成小岛。较早期的粒细胞在近骨小梁内膜表面,较晚期幼粒细胞渐向髓腔中央移动,一般不会聚集成团。在MDS患者的骨髓中,幼红细胞岛和巨核系移向骨小梁旁区或表面,而未成熟的粒系前体细胞不在骨小梁旁区而向小梁间中央区移动,并形成细胞团簇,3~5个细胞为集丛,多于5个细胞为集簇,即ALIP,若一张切片上检测到3个或3个以上集丛或集簇者为ALIP阳性。此现象阳性者向白血病转化的概率高,但ALIP现象并非MDS所特有,也可见于巨幼红细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等疾病,应注意鉴别。此外,MDS患者的骨髓组织常伴有纤维化,多为轻至中度。

4.细胞与分子遗传学检查 文献报道中MDS染色体异常的发生率各不相同,为20%~90%不等。MDS常见的染色体异常包括-7/7q-(10%)、-5/5q-(10%)、+8(10%)、20q-(5%~8%)、-Y(5%)、-13/13q-(3%)、11q-(3%)、12p-/t(12p)(3%)等,以上为非平衡性改变,-7/7q和-5/5q在治疗相关性MDS(t-MDS)中更为多见(分别占50%和40%);平衡性易位包括t(11;16)(q23;p13.3)及t(3;21)(q26.2;q22.1),在t-MDS中分别占3%和2%,t(1;3)(p36.3;q21.2)、t(2;11)(p21;q23)、inv(3)(q21;q26.2)及t(6;9)(p23;q34)在MDS中各占1%。值得一提的是,2008年世界卫生组织(WHO)分型指出,+8、20q-和-Y三种核型异常对于MDS的特异性尚不充足,在再生障碍性贫血等其他骨髓衰竭性疾病中也可见到,-Y可能与年龄增长相关,因此当该三种异常之一作为唯一的分子遗传学异常,而又未满足形态学诊断标准时,尚不足以推测患者为MDS。如上所述,MDS的核型异常多为非平衡性改变,包括大片段缺失、多位点破坏及染色体数量的异常等,核型分析及荧光原位杂交技术(FISH)为疑似MDS者的必检项目。

近年来,MDS基因异常的研究较以往获得较大进展。染色体片段缺失(如-5/5q-、-7/7q-及20q-)可导致某些基因(如EGR1)单倍体不足,如与Sq33缺失相关的RPS14基因单倍体不足可能与5q-综合征红系分化异常及凋亡有关,在MDS的发病机制中具有重要作用。影响DNA甲基化的基因表达异常包括DNMT3A、TET2和IDH1或IDH2突变。其中TET2突变较为多见,见于11%~26%的MDS患者及37%~44%的MDS或骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者,TET2调节DNA甲基化的具体机制及其对预后的影响仍在进一步研究中。IDH1或IDH2突变相对较少,见于4%~11%的MDS患者,而在MDS继发AML中相对多见(8%~10%),该突变提示预后不良。EZH2和ASXL1是编码组蛋白调节物的基因。EZH2点突变包括错义突变、无义突变等,见于2%~6%MDS患者,亦是预后差的指征。ASXL1突变较EZH2多,见于11%~15%MDS患者。t-MDS的基因表达异常与原发性MDS相似,但有些改变在t-MDS中更为多见,如TP53突变见于10%~18%原发性

MDS 患者,在 t-MDS 中则占 25%~30%,RUNX1 突变和 N/KRAS 突变分别见于 15%~30%和 10%~12%的 t-MDS 患者。基因突变是 MDS 发生、发展及最终进展为 AML 疾病进程中的重要事件,完整的 MDS 基因表达谱及每种异常表达基因的机制和作用仍有待在今后的研究中不断完善和细化。

5. 细胞培养 定向造血干细胞培养包括混合集落形成单位(CFU-MIX)、粒细胞-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM)、红细胞集落形成单位(CFU-E)、红细胞暴式集落形成单位(BFU-E)、巨核细胞集落形成单位(CFU-MK)等。不同亚型的 MDS 骨髓细胞培养的结果可能不同,多数 MDS 患者的定向造血干细胞集落生长减少或不生长,RA 和 RAS 型者多为集落,集簇生长正常或集落生长减少;RAEB 和 RAEB-t 型多为集簇、集落增加或集落、集簇不生长。

6. 其他检查 铁蛋白检查可能对 MDS 的诊断及预后判断有参考价值。另外,MDS 患者可存在免疫系统异常,如 CD4 阳性细胞数量减少,NK 细胞数量也常下降,免疫球蛋白也可见异常,并可见自身抗体。

【诊断】

由于 MDS 异质性极大,MDS 的诊断没有金标准。先后出现了 FAB 标准(表 1-1)、WHO 标准(表 1-2、表 1-3)、英国血液学会指南和美国国立综合癌症网格指南等。2006 年底,NCCN、MDS 国际工作组(IWG)、欧洲白血病网(ELN)等代表专家在维也纳提出了 MDS 诊断标准的新建议。与维也纳标准对照不难发现,FAB 标准、WHO 标准更侧重于 MDS 的分型,并未完全解决 MDS 的诊断问题,也未能包括关于 MDS 的免疫学、细胞生物学及分子生物学的最新进展。维也纳标准着重于 MDS 的诊断,其中关于 MDS 分型采用的是 WHO 标准。

表 1-1 MDS 的 FAB 分型

FAB 分型	外 周 血	骨 髓
RA	原始细胞<1%	原始细胞<5%
RAS	原始细胞<1%	原始细胞<5%,环形铁幼粒细胞>15%
RAEB	原始细胞<5%	原始细胞占 5%~20%
RAEB-t	原始细胞≥5%	原始细胞占 20%~30%,或幼粒细胞出现 Auer 小体
CMML	原始细胞<5%,单核细胞 绝对值>1×10 ⁹ /L	原始细胞占 5%~20%

表 1-2 MDS 的 WHO 分型(2001)

疾 病	外 周 血	骨 髓
难治性贫血(RA)	贫血,无或极少原始细胞; 单核细胞<1×10 ⁹ /L; 原始细胞<5%	仅红系异常增生; 粒系或巨核系异常增生<10%; 环形铁幼粒细胞<15%
伴环形铁幼粒细胞的 难治性贫血(RARS)	贫血,无原始细胞	仅红系异常增生; 粒系或巨核系异常增生<10%; 环形铁幼粒细胞≥15%; 原始细胞<5%



续表

疾 病	外 周 血	骨 髓
伴多系异常增生的难治性细胞减少(RCMD)	细胞减少(全血减少或两系减少); 没有或极少原始细胞; 无 Auer 小体; 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	两系或更多髓系细胞系异常增生 $\geq 10\%$; 骨髓原始细胞 $<5\%$; 无 Auer 小体; 环铁幼粒细胞 $<15\%$
伴多系异常增生和环铁幼粒细胞的难治性贫血(RCMD-RS)	细胞减少(全血减少或两系减少); 无或极少原始细胞; 无 Auer 小体; 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	两系或更多髓系细胞系异常增生 $\geq 10\%$; 环铁幼粒细胞 $\geq 15\%$; 骨髓原始细胞 $<5\%$; 无 Auer 小体
原始细胞过多的难治性贫血-1(RAEB-1)	细胞减少; 原始细胞 $<5\%$; 无 Auer 小体; 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	单系或多系增生异常; 原始细胞占 $5\% \sim 9\%$; 无 Auer 小体
原始细胞过多的难治性贫血-2(RAEB-2)	细胞减少; 原始细胞占 $5\% \sim 19\%$; Auer 小体+/-; 单核细胞 $<1 \times 10^9/L$	单系或多系增生异常; 原始细胞占 $10\% \sim 19\%$; Auer 小体+/-
未分型的 MDS (u-MDS)	细胞减少; 无或极少原始细胞; 无 Auer 小体	粒系或巨核系增生异常; 原始细胞 $<5\%$; 无 Auer 小体
5q-综合征	贫血,原始细胞 $<5\%$; 血小板正常或增加; 无 Auer 小体	正常或增多的低分叶核巨核细胞; 原始细胞 $<5\%$; 单独的 del(5)异常

表 1-3 MDS 的 WHO 分型(2008 年)

WHO 类型	外 周 血	骨 髓
难治性血细胞减少伴一系发育异常(RCUD) *	一系或两系减少; 原始细胞 $<1\%$	一系发育异常,达 10% 以上; 原始细胞 $<5\%$; 环形铁幼粒细胞 $<$ 全髓有核细胞的 15%
难治性贫血(RA)		
难治性中性粒细胞减少(RN)		
难治性血小板减少(RT)		
RAS	原始细胞 $<1\%$	原始细胞 $<5\%$;环形铁幼粒细胞 $>$ 全髓有核细胞的 15%

续表

WHO 类型	外 周 血	骨 髓
难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)	血细胞减少;原始细胞<1%; 无 Auer 小体; 单核细胞绝对值<1×10 ⁹ /L	2~3 系发育异常,达 10%以上; 原始细胞<5%; 无 Auer 小体; 环形铁幼粒细胞±15%
RAEB-1	血细胞减少; 原始细胞<5%; 无 Auer 小体; 单核细胞绝对值<1×10 ⁹ /L	一系或多系发育异常; 原始细胞占 5%~9%; 无 Auer 小体
RAEB-2	血细胞减少; 原始细胞占 5%~19%,或幼稚粒细胞出现 Auer 小体; 单核细胞绝对值<1×10 ⁹ /L	一系或多系发育异常; 原始细胞占 10%~19%,或幼稚粒细胞出现 Auer 小体
MDS-U	血细胞减少; 原始细胞<1%	一系或多系发育异常,但不足 10%; 原始细胞<5%
孤立 5q- 的 MDS	贫血; 血小板正常或增高; 原始细胞<1%	少分叶巨核细胞正常或增多; 原始细胞<5%; 孤立 5q-; 幼稚粒细胞无 Auer 小体

注: * RCUD 中有时可见两系血细胞减少,全血减少者应诊断为 MDS-U;
骨髓中原始细胞<5%,但在血液为 2%~4%,诊断分型为 RAEB-1;
骨髓中原始细胞<5%,但在血液为 1%,诊断分型为 MDS-U;
骨髓 Auer 小体阳性,血液中原细胞<5%,骨髓原始细胞<10%,则应诊断分型为 RAEB-2。

1. FAB 标准和 WHO 标准 1982 年,FAB 协作组提出以形态学为基础的 FAB 标准(表 1-1),主要根据 MDS 患者外周血和骨髓细胞分化发育不良特征(病态造血),特别是原始细胞比例、环形铁幼粒细胞数、Auer 小体及外周血单核细胞数量,将 MDS 分为五型,即难治性贫血(RA)、环形铁幼粒细胞性难治性贫血(RAS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多向白血病转变型(RAEB-t)、慢性粒-单核细胞性白血病(CMML)。FAB 分型使国际上第一次有了统一的 MDS 分型标准,也能较好地吻合 MDS 预后生存曲线。

1997 年,WHO 开始修订 FAB 的分型方案(表 1-2),于 2001 年发表,提出仅一系病态造血(发育异常)的形态学改变也可考虑 MDS 的可能。WHO 系统认为造血系统肿瘤分类不仅依靠形态学,还要结合细胞遗传学指标来确定疾病本质,认为骨髓原始细胞达 20%即为急性白血病,将 RAEB-t 归为急性髓系白血病(AML),并将 CMML 归为 MDS/MPD(骨髓增殖性疾病),保留了 FAB 的 RA、RAS、RAEB,并且将 RA 或 RAS 中伴有 2 系或 3 系增生异常者单独列为难治性细胞减少伴多系异常(RCMD),将仅有 5 号染色体长臂缺失的 RA 独立为 5q-综合征,还新增加了 MDS 未能分类 MDF(u-MDS)。



2008年,WHO的再次修订了MDS的分型标准(表1-3),增加了1系血细胞减少的MDS:难治性中性粒细胞减少(RN)和难治性血小板减少(RT)。

2. 维也纳标准 维也纳标准(表1-4)提出了MDS最低诊断标准。MDS首先应满足两个必要条件:持续血细胞减少和排除其他疾病。MDS诊断满足两个必要条件和一个确定标准即可。

表 1-4 MDS 诊断标准(维也纳标准)

标 准	内 容
必要标准	1. 持续(6个月或以上)一系或多系血细胞减少:红细胞($Hb < 100 \text{ g/L}$);中性粒细胞($ANC < 1.8 \times 10^9 / L$);巨核细胞($BPC < 100 \times 10^9 / L$) 2. 排除其他可以导致血细胞减少或病态造血(发育异常)的造血及非造血系统疾病
MDS 相关标准 (确定标准)	1. 病态造血(发育异常):骨髓涂片红细胞系、中性粒系、巨核细胞系中任一系至少达10%;环形铁幼粒细胞>15% 2. 原始细胞:骨髓涂片中达5%~19% 3. 典型染色体异常(常规核型分析或FISH) (用于符合必要标准,但未达到确定标准,但临床呈典型MDS表现者,如输血依赖的大细胞贫血)
辅助标准	1. 流式细胞术显示骨髓细胞表型异常,提示红细胞系和(或)髓系存在单克隆细胞群 2. 单克隆细胞群存在明确的分子学标志:HUMARA分析,基因芯片谱型或点突变(如RAS突变) 3. 骨髓和(或)循环中祖细胞的CFU集落形成显著和持久减少

当患者未达到确定标准,如染色体核型异常不典型、发育异常(形态学病态造血)<10%、原始细胞比例为4%等,而临床表现高度疑似MDS,如输血依赖的大细胞性贫血,应进行MDS辅助诊断标准的检测(表1-4),符合者基本判断为伴有骨髓功能衰竭的克隆性髓系肿瘤,此类患者诊断为高度疑似的MDS。若辅助检测未能进行,或结果呈阴性,则对患者进行随访,定期检查,以明确诊断。

【鉴别诊断】

MDS至RAEB阶段诊断多无争议,主要在低危组患者常存在误诊。低危MDS常应与以下疾病相鉴别。

1. 慢性再生障碍性贫血(CAA) CAA常需与RA鉴别。RA的网织红细胞可正常或升高,外周血可见到有核红细胞,骨髓病态造血明显,早期细胞比例不低或增加,染色体异常,而CAA无上述异常。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH) PNH也可出现全血细胞减少和病态造血,但PNH检测可发现 $CD55^+$ 、 $CD59^+$ 细胞减少,Ham试验阳性及血管内溶血的改变。

3. 免疫相关性血细胞减少症(IRP) IRP由于自身抗体导致的全血细胞减少,也能见到病态造血,但IRP骨髓单个核细胞Coombs试验阳性,行流式细胞仪检测骨髓各系造血细胞能发现自身抗体,而且IRP对糖皮质激素、免疫抑制剂有较好和较快的反应。

4. 巨幼细胞性贫血 MDS 患者细胞病态造血可见巨幼样变, 易与巨幼细胞性贫血混淆, 但后者是由于叶酸、维生素 B_{12} 缺乏所致, 补充后可纠正贫血, 而 MDS 的叶酸、维生素 B_{12} 不低, 以叶酸、维生素 B_{12} 治疗无效。

【治疗】

(一) 治疗原则及目的

MDS 治疗主要解决两大问题: 骨髓衰竭及并发症、AML 转化。就患者群体而言, MDS 患者自然病程和预后的差异性很大, 治疗应做到个体化。根据 MDS 患者的 MDS 国际预后积分系统 (IPSS) 积分, 同时结合患者年龄、体能状况等进行综合评定已成为共识。MDS 低危组患者的转白率很低, 治疗主要目的是防止血细胞减少所致的早期死亡而不是白血病转化, 治疗目的主要是改善血细胞减少和提高生活质量, 以低强度治疗为主; 对于高危组则争取改变自然病程, 以高强度治疗 (强烈化疗和造血干细胞移植) 为主, 以获得缓解或治愈的可能。

(二) 治疗方法

依照强度, MDS 治疗总的来说可分三大类: 支持治疗、低强度治疗和高强度治疗。

1. 支持治疗 支持治疗包括输血、输促红细胞生成素 (EPO)、输粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)。这是目前大多数高龄 MDS、低危 MDS 所采用的治疗方法。支持治疗的主要目的是控制 MDS 症状、预防感染出血和提高生活质量。

1) 输血 高达 80% 的 MDS 患者 $Hb < 100 \text{ g/L}$ 。虽然慢性贫血很少是致命性的危害, 但它使机体处于慢性病状态中, 明显影响了患者的生活质量。除 MDS 自身疾病原因导致贫血以外, 其他多种因素可加重贫血, 如营养不良、出血、溶血和感染等。在改善贫血时, 这些因素均应得到处理。

对于 Hb 浓度低于何种程度时给予红细胞输注支持没有确定的答案, 一般在 $Hb < 60 \text{ g/L}$, 伴有明显贫血症状, 如头晕、心悸、食欲减退等难以耐受时输注。老年 (65 岁以上)、代偿反应能力受限 (如伴有心肺疾病)、需氧量增加 (如感染、发热、疼痛等)、氧气严重缺乏 (如失血、肺炎等), 这些情况下可放宽输注阈值, 不必拘泥于 $Hb < 60 \text{ g/L}$ 。输血以能改善患者贫血症状, 缓解缺氧状态为宜, 无需将血红蛋白水平纠正至正常值。

应尽量减少输血, 延长输血间期, 避免发生输血性血色病。但延迟输注会导致许多患者虽然保持血红蛋白水平于 $70 \sim 90 \text{ g/L}$, 但仍感乏力等。多次输血会导致同种免疫、铁超负荷等。

2) 铁超负荷 每单位血中含铁 $200 \sim 250 \text{ mg}$, 长期输血者平均每日多出铁 $0.4 \sim 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 大概在 $10 \sim 20$ 次输注后患者出现铁超负荷, 一般 1 年后或输注红细胞 50 次后需要开始除铁治疗。

(1) 建议如下 MDS 患者除铁

- 预后良好的输血依赖的 MDS 患者 IPSS 低危或中危-1 组, 或 WHO 分型中的 RA、RARS 和 5q-综合征, 并且具备以下三项者: ①血清铁蛋白超过 1000 ng/mL ; ②拟行 allo-HSCT 者; ③生存预期超过 1 年者。

- 预后不良的输血依赖的高危组 MDS (IPSS 中危-2 和高危组) 患者 ①血清铁蛋白超



过 1000 ng/mL, 且拟行 allo-HSCT 者; ②血清铁蛋白超过 1000 ng/mL, 且生存预期超过 1 年者。

• 输血依赖患者 ICT 开始于有铁致器官损伤证据, 或血清铁蛋白超过 1000 ng/mL, 空腹转铁蛋白超过 0.5 (不计算输注的红细胞量)。

(2) 治疗 铁超负荷的评价主要应用血清铁蛋白测定, 容易检测, 能间接反映机体铁负荷。血清铁蛋白水平大于 2500 $\mu\text{g/L}$, 与心力衰竭显著相关, MDS 铁蛋白达到 1000 $\mu\text{g/L}$ 者总生存率下降, 必须进行除铁治疗, 一般治疗目标是将铁蛋白降至 1000 $\mu\text{g/L}$ 以下。

• 去铁胺(deferrioxamine) 去铁胺剂量 20~60 mg/(kg·d), 由静脉输注, 通过尿、大便排泄铁, 能有效地将铁储存量降至正常或接近正常水平。去铁胺是目前唯一有证据证明能逆转铁超负荷所致的心力衰竭的药物。每 3 个月测定铁蛋白水平, 每年评价肝铁含量。去铁胺有眼、耳及骨毒性, 每年应进行眼科检查和听力测试。10 岁后每年评估心肌铁含量。

• 去铁酮(deferiprone) 去铁酮剂量 50~100 mg/(kg·d), 口服, 通过尿排泄铁, 去心肌铁作用更强, 而去铁胺去肝铁更优, 故可以联合使用去铁胺和去铁酮。去铁酮有致粒细胞缺乏症的风险, 建议每周检测血象, 进行白细胞分类计数。去铁酮还可引起胃肠道反应、关节症状和短暂的氨基转移酶(ALT)升高。用药后最初 3~6 个月, 每月测定 ALT, 之后每 6 个月测定一次。每 3 个月测定铁蛋白水平, 每年评价肝铁含量。10 岁后每年评估心肌铁含量。在 75 mg/(kg·d) 的剂量以下, 所有患者达不到负铁平衡。

3) 血小板输注 MDS 患者常有血小板减少, 25%~45% MDS 患者的血小板减少需要治疗, 而且血小板功能异常很常见, 表现为出血时间延长、血小板聚集异常及出现与血小板数量无关的出血等, 这增加了 MDS 的出血风险, 血小板减少所致出血是 MDS 患者的主要死亡原因之一。

活动性出血可能发展为大出血, 应输注浓缩血小板。已发生严重出血、内脏(如胃肠道)出血、血尿, 或伴有头痛、呕吐、颅内压增高的症状, 颅内出血时, 应立即输注浓缩血小板, 尽量使血小板数上升至 $50 \times 10^9/\text{L}$, 达到止血效果。应每 2~3 日输一次, 直至出血停止。

输注浓缩血小板或单采血小板, 拟行异基因造血干细胞移植者应输注经照射后的血小板。

尚无证据表明: 促血小板生成的细胞因子(如 IL-11)能减少血小板的输注量; 反复多次输注血小板效果将逐渐减退, 甚至无效。最好能选择人类白细胞抗原(HLA)匹配的浓缩血小板输注; 采用单采血小板能明显延迟血小板无效输注情况的发生。

4) 中性粒细胞减少 MDS 中超过 35% 的患者存在中性粒细胞减少, 但仅 10% 左右出现现症感染或反复感染, 故不推荐 MDS 患者常规使用抗生素进行预防性治疗。对于严重中性粒细胞减少的患者, 可考虑给予小剂量 G-CSF, 以使中性粒细胞达到 $1 \times 10^9/\text{L}$ 。使用 G-CSF 或 GM-CSF, 能使超过 75% 的 MDS 患者中性粒细胞升高, 但中性粒细胞绝对值小于 $250/\mu\text{L}$ 的患者对 G-CSF 或 GM-CSF 反应较差。尚没有证据表明常规使用 G-CSF 或 GM-CSF 能提高中性粒细胞减少的 MDS 患者的生存期。

5) 促红素生成治疗(ESAs) 促红细胞生成素(EPO)是低危 MDS 患者、输血依赖者主要的初始治疗。非选择性病例有效率在 15%~30%, 而选择组在 40%~70%, 但经 EPO 治疗能脱离输血的 MDS 很少。

可给予 EPO 10000 U/d, 加用 G-CSF 可以增加红系反应。联合 G-CSF 治疗[G-CSF 剂量从 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ 开始, 每周加倍, 并保持白细胞维持在 $(6\sim 10)\times 10^9/\text{L}$], 持续 6 周。对无反应者, 可加重 EPO 用量, 继续治疗 6 周; 对治疗有反应者, 一旦取得最大疗效, 逐渐减少 G-CSF、EPO 的用量, 直至用最小的剂量维持原疗效。

2. 低强度治疗 包括 DNA 甲基化抑制剂、组蛋白乙酰化抑制剂、免疫调节治疗、信号转导途径抑制剂、单克隆抗体和免疫抑制剂。低强度治疗是近年来新开发和探索的方法。

1) 表观基因组修饰

(1) 阿扎胞苷(AZA)和地西他滨(DAC) AZA 和 DAC 通过 DNA 甲基化酶抑制 DNA 甲基化。目前认为 DNA 过度甲基化是 MDS 的发病机制之一。包括 p15、p16、降钙素基因等在内的抑癌基因在 MDS 患者中由于过度甲基化而失活, 并造成细胞周期失常、细胞增殖能力增强、凋亡和分化能力减弱, 从而容易形成肿瘤克隆。

AZA 具有剂量相关的双重效应, 高浓度时具有细胞毒作用, 低浓度时具有去甲基化作用。它用于治疗 MDS 的作用机制如下: 解除抑癌基因的过度甲基化; 直接对异常增生的造血干细胞的细胞毒作用。

FDA 已于 2004 年批准以 AZA 75 mg/m^2 , 皮下注射 7 日, 每 4 周为 1 个疗程, 共 4 次, 治疗各型 MDS, 尤其是年龄小于 75 岁, 且不适合化疗或干细胞移植的高危 MDS 患者。多变量预后分析表明, AZA 对 MDS 疗效的因素与患者年龄、输血史、FAB 亚型、IPSS 积分无相关性, 而与 AZA 第 1 个疗程后白细胞有无减低有关。75%~90% 的患者在第 4~6 个疗程后才显效, 提示该种治疗应以维持 4~6 个周期为佳。有资料表明, 5 日的短疗程较 7 日长疗程效果相似而骨髓抑制作用更小。随机对低危组 MDS 对照研究 AZA 4 周 6 个疗程 3 组方案: AZA 5-2-2 [75 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连用 5 日, 停 2 日, 再用 2 日]、或 AZA 5-2-5 [50 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连用 5 日, 停 2 日, 再用 5 日]或 AZA 5 [75 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连用 5 日], 血液学改善分别为 44% (22/50)、45% (23/51) 和 56% (28/50), 脱离输血比例分别为 50% (12/24)、55% (12/22) 和 64% (16/25), FAB 低危组 MDS 输血脱离比例为 53% (9/17)、50% (6/12) 和 61% (11/18)。3 组间的不良反应也相当, AZA 的新方案值得临床进一步探索。

(2) 地西他滨(Decitabine, DAC) DAC 是甲基化转移酶抑制剂, 它通过磷酸化后直接掺入 DNA, 抑制 DNA 甲基化转移酶, 引起 DNA 低甲基化和细胞分化或凋亡而发挥抗肿瘤作用, 是治疗骨髓增生异常综合征的新突破。DAC 高浓度时具有细胞毒作用, 低浓度时具有去甲基化作用, 抑制 DNA 甲基化的活性是 5-氮杂胞苷的 30 倍。2006 年, FDA 批准地西他滨用于 MDS 患者的治疗, 包括初治和治疗过的 MDS、所有 FAB 亚型的原发和继发性 MDS, 以及 IPSS 评分为中危以上的 MDS 患者。与支持治疗比较, DAC 组转白和死亡时间延长。目前认为减小剂量也能达到 DNA 全面去甲基化, 如 20 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 应用 5 日, 反应率高于 3 日方案 [45 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 每 8 h 一次, 静脉滴注, 时间在 3 h 以上, 连续治疗 3 日 (总剂量 135 mg/m^2)]。Steensma 等报道, 在门诊以 5 日方案治疗 MDS, 入组 99 例, 17 例完全缓解 (CR), 15 例骨髓 CR, 总有效率 (OS) 为 51%。在 33 例评价了细胞遗传学反应患者中, 17 例 (52%) 有反应 [11 例 CR, 6 例部分缓解 (PR)], 这说明 DAC 的 5 日方案是有效的和安全的。

(3) 组蛋白乙酰化抑制剂治疗 MDS 研究最广泛的是丙戊酸钠, 但需要达到毫摩尔浓



度才能起到抑制组蛋白乙酰化作用,疗效尚不满意。目前的组蛋白乙酰化抑制剂主要是抑制由Ⅰ类和Ⅱ类蛋白组成的酶,但尚没有证据表明人类白血病中存在Ⅰ类和Ⅱ类 HDAC 异常。

2)免疫调节治疗 免疫调节药物(IMiDs)治疗的基础是观察到这类药物有细胞因子调节和改变骨髓微环境的作用。另外,发现 MDS 患者骨髓中微血管密度高、新生血管形成增多,且 MDS 的早期髓系细胞可以见到血管内皮生长因子(VEGF)受体表达增高。

(1)沙立度胺 沙立度胺是第一个可供评价的 IMiDs。大宗的临床研究以沙立度胺每日 200 mg 初始,以后每周递增 50 mg,每日剂量 100~400 mg,血液学改善以红系为主(超过 10%),疗效持久,但中性粒细胞和血小板改善罕见。沙立度胺长期应用耐受性差,多数患者因不良反应,如乏力、便秘、神经毒性和嗜睡,以及疾病进展而退出应用。现沙立度胺已很少应用于 MDS 治疗。

(2)沙立度胺衍生物 CC5013(Lenalidomide,来那度胺) 来那度胺避免沙立度胺的神经毒性,同时保留了很好的免疫调节作用,它能抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 等炎症因子,具有血管新生作用,它的促 T 细胞、NK 细胞活化的作用比沙立度胺强。

来那度胺治疗 MDS 特别是伴 5q-的输血依赖性 MDS 患者有效。来那度胺疗效与患者的年龄、病程、FAB 分型、IPSS 评分、既往治疗无关,而与细胞遗传学类型明显相关。5q-组、核型正常组、其他染色体异常组红系有效率分别为 83%、57%、12%。

来那度胺主要不良反应是中性粒细胞和血小板减少,这也是其剂量限制性毒性,但治疗早期对骨髓抑制是必要的,多变量分析显示治疗开始的 8 周内血小板下降 50%以上,或因骨髓抑制而需终止治疗是脱离输血的独立变量。使用 G-CSF 在 5q-患者存在增加 7-或 7q-改变的风险,值得关注。

总的来说,来那度胺致脱离输血作用是持久的,5q-综合征、红细胞输注量少于 4 U/8 周、IPSS 低危、年龄小于 70 岁、ECOG 积分较低,这些提示较为良性疾病的特征与较长治疗反应时间有关。细胞遗传学反应对长期存活预见性更强,细胞遗传学 CR 或 PR 者较 NR 或 NE 者生存明显延长,白血病转化风险下降,来那度胺可能改变自然病程。

3)免疫抑制治疗(IST) 超过 50% MDS 患者发现有 T 细胞寡克隆增生, CD8^+ 细胞毒性,而 T 细胞可以抑制造血,但该克隆产生机制尚不清楚。使用抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)联合环孢素(CsA)治疗 MDS 的Ⅱ期报告显示,1/3 的 MDS 患者获得造血改善,多数是低危患者。多变量分析显示年轻(小于 60 岁)、输注周期短(少于 6 个月)和 HLA-DR15 阳性是独立预后因素。单用 CsA 治疗低危 MDS 的成功报道也有不少。

MDS 是恶性血液肿瘤,故以免疫抑制治疗 MDS 应注意它向白血病转化进展的危险,已有报道 MDS 在使用 IST 后出现疾病进展和白血病转化,须谨慎行之。

4)其他药物 三氧化二砷(ATO)可以与蛋白质中巯基共价结合,诱导细胞凋亡,抗血管新生。已完成的三个小样本Ⅱ期临床试验表明,主要反应是红系改善,有效率在 20%~25%,基本没有 CR 和 PR 者。ATO 起效慢,有 3~4 级骨髓抑制毒性,且需频繁检测电解质和心电图,尚不清楚是否有特定亚型 MDS 可从中受益。

5)新药 不到 20%的 MDS 存在 RAS 基因突变,RAS 基因编码的 GTPase 是细胞信号转导和增殖的主要介导分子,法尼基转移酶是 RAS-GTPase 翻译修饰的限速酶,目前开发了针对法尼基转移酶的单克隆抑制性抗体(Zarnestra、Sarasar)。已完成的 Zarnestra 对 98