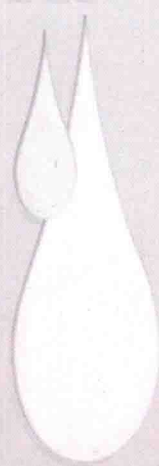


慢性髓系肿瘤诊断学



Diagnostics of
Chronic Myeloid
Neoplasms

主编 卢兴国



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

慢性髓系肿瘤诊断学

主 编 卢兴国

副主编 叶向军 徐根波 许晓华 朱蕾

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

耿艳华 龚旭波 卢兴国 马顺高
王炜琴 徐根波 徐坚强 许晓华
叶向军 章 良 朱 蕾

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

慢性髓系肿瘤诊断学/卢兴国主编. —北京:
人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-17998-0

I. ①慢… II. ①卢… III. ①肿瘤-诊断学
IV. ①R730.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 216166 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

慢性髓系肿瘤诊断学

主 编: 卢兴国

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 16

字 数: 496 千字

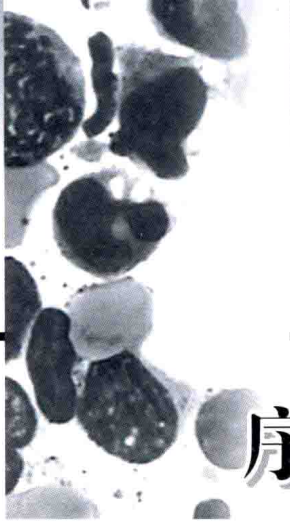
版 次: 2013 年 11 月第 1 版 2013 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17998-0/R · 17999

定 价: 128.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



序 言

慢性髓系肿瘤好发于中老年人,在进入老龄化社会的今天,《慢性髓系肿瘤诊断学》的出版非常及时。它是我国第一本全面、系统论述慢性髓系肿瘤诊断的专著,将对我国相关专业的发​​展产生深远的指导和实践意义。

慢性髓系肿瘤包括骨髓增殖性肿瘤(MPN)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤(MDS-MPN)和伴嗜酸性粒细胞增多与 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常的髓系(淋系)肿瘤。这些大类中的许多疾病,如 MPN 的慢性粒细胞白血病(CML)、真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF),MDS-MPN 的不典型慢性粒细胞白血病、慢性粒单细胞白血病、幼年型粒单细胞白血病等,都是耳熟者。但是,随着科学的发展,不管是分子学等新学科,还是传统的形态学,对这些疾病的定义和诊断都发生了很大的变化。诸如 *JAK2* 突变阳性的不同类型 MPN 有类似的重叠表现,而 PV 和 ET 的早期与 MPN 的不能分类型和 PMF 的前期,以及 PV、ET 和 CML 等在疾病进展中发生的骨髓纤维化与 PMF 的纤维化期,都有着不易区分的病理特征和诊断治疗上的全新认识。这些既是诊断中需要认真对待的问题又是需要深究的课题。因此,该书将会成为我们的良师益友。

该书主编卢兴国主任从事血液形态学和病理学诊断与研究四十余年,是国内知名的形态学家。他勤奋好学,刻苦钻研,坚信“不断学习会使知识深层次和前沿化,不断总结与实践会有更深的体会和提高,会使经验上升为科学”。至今,他发表主要论文 170 余篇;作为第一完成人获省级科学技术进步三等奖 4 项、省级高校科研成果二等奖 1 项、省级医药卫生科技创新二等奖 2 项、省级卫生厅 A 类科技成果重点推广或适宜科技成果转化项目 2 项;作为主编和副主编的专著 18 部,等等。在传统形态学为主的领域,能做出这样非凡的业绩实属不易!

本人师承我国著名血液病专家潘瑞彭教授,有幸得到所洪渐、金大鸣、王鸿利、郁知非、曹德聪、朱忠勇、郑天林等教授、专家的悉心指导,与卢兴国主任在专业上交流合作多年,有幸在《慢性髓系肿瘤诊断学》出版前拜读,颇为欣悦。这是他精心主编的第 14 本专著(更新版),与前面已出版的著作一样,他的行文风格与他的专业水平堪称一流:理论与实践、传统与创新、经验与数据完美结合;前后呼应、左右关联、图文并茂、条理清晰;似高山流水、典雅乐章,如醍醐灌顶、令人茅塞顿开。卢兴国主任几十年风雨耕耘,难能可贵,是自学、敬业和奉献的典范,令人钦佩、骄傲。

在他新作出版之时,我欣然为之作序并推荐,祝各位专业同仁开卷获益。

李早荣

2013 年 10 月



前言

在医学科学快速发展的时代,我几年前主编的《骨髓细胞学和病理学》、《造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学》、《检验与临床诊断——骨髓检验分册》、《现代血液形态学理论与实践》和《骨髓增生异常综合征与白血病——形态学及其诊断》需要再版。鉴于原因,以新书形式于2013年出版了《白血病诊断学》,《慢性髓系肿瘤诊断学》也是全面、系统更新的著作之一,作为《白血病诊断学》的姊妹篇,在人民卫生出版社的支持下也将面世。

慢性髓系肿瘤由四个大类组成:骨髓增殖性肿瘤(MPN)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤(MDS-MPN)和伴嗜酸性粒细胞增多与 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常的髓系(淋系)肿瘤。这些肿瘤,我们既熟悉又陌生。它们的新病名,如 MDS-MPN 和伴嗜酸性粒细胞增多和 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常的髓系(淋系)肿瘤;分子病理识别的 *JAK2 V617F* 阳性的 MPN 又使其类型之间的界定显得模糊。这些既是我们诊断中的新问题,又是我们急需补充的新内容。还由于人们的习惯,在疾病类别中,对急性白血病的重视程度要大于对慢性髓系肿瘤的重视,以致于对 MDS、MPN 与 MDS-MPN 相互之间,既有独立又有重叠或相似的临床、细胞形态学、细胞免疫表型、细胞遗传学及其分子改变的特征关系,缺少更清晰的梳理或思路,也促成了我对《慢性髓系肿瘤诊断学》的构思。

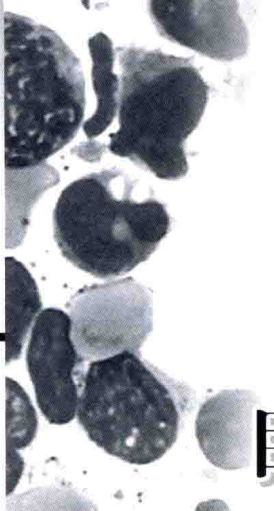
本人从事血液形态学和病理学诊断与研究41年,在繁重的常规工作(自2001年至今,作者所在实验室人均工作量在浙江省高居首位)和艰难的环境中,仍带领同事不断学习、不断实践、不断总结、不断升华,并将逐渐积累起来的素材参考新近进展撰写了《慢性髓系肿瘤诊断学》。

《慢性髓系肿瘤诊断学》共分五部分。第一部分为总论,包括慢性髓系肿瘤诊断学概论(1章),对肿瘤的分类、诊断与分类的基本原理、诊断方法与评估和诊断学的责任与使命,分别以历史的角度和 WHO 分类的背景结合自己的经验与体会进行叙述。第二部分为骨髓增生异常综合征(共7章),第三部分为骨髓增殖性肿瘤(共9章),第四部分为骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤(共5章),第五部分为伴嗜酸性粒细胞增多和 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常的髓系(淋系)肿瘤(共4章),分别在各部分造血肿瘤概述的引导下,参考 WHO 的造血和淋巴组织肿瘤分类,对肿瘤类型的定义、临床特征、形态学、免疫表型、遗传学及其分子改变、诊断与鉴别诊断,结合我们的题材进行介绍。在各个章节中,还配有病例简要和细胞彩色图(共计662幅)。全书简明、图文并茂。

衷心感谢在国内外,率先采用骨髓涂片为质控物的血细胞形态学室间质量评价的主要创导及实践者,南京军区医学检验质控中心顾问、解放军第一一七医院李早荣主任技师为本书悉心赐序。感谢浙江大学医学院附属儿童医院董敖老师和浙江中医药大学附属第一医院彭来军老师提供儿童骨髓增生异常综合征和幼年型慢性粒单细胞白血病病例和图片,浙江大学医学院附属第二医院劳力民教授提供儿童肥大细胞增多症图片。感谢所有关心和支持我们在诊断学田园里耕耘的各位长辈、老师和同仁。在编著中,我们虽勤勉敬业,但限于学识,书中的错误和缺点在所难免,敬请读者指正!

卢兴国

2013年10月



目 录

第一部分 总论

第一章 慢性髓系肿瘤诊断学概论	1
一、慢性髓系肿瘤的分类	2
二、慢性髓系肿瘤诊断与分类的基本原理	8
三、慢性髓系肿瘤诊断方法与评估	12
四、诊断学的责任与使命	26

第二部分 骨髓增生异常综合征

第二章 骨髓增生异常综合征概述	29
一、定义与概念	29
二、FAB 分类与 WHO 分类的诊断标准	30
三、诊断指标	33
四、病因与发病机制	34
五、流行病学	35
六、症状与体征	35
七、疾病转归	36
八、预后因素	36
九、疗效标准	37
十、形态学	39
十一、流式免疫表型和(分子)细胞遗传学	70
十二、诊断与鉴别诊断	74
第三章 伴单系病态造血难治性血细胞减少症	78
一、定义与概念	78
二、难治性贫血(RA)	79
三、难治性中性粒细胞减少症(RN)	80
四、难治性血小板减少症(RT)	82
第四章 伴环形铁粒幼细胞难治性贫血	84
一、定义	84
二、临床所见	84
三、形态学	85
四、免疫表型和细胞遗传学	86

五、诊断与鉴别诊断	86
第五章 伴多系病态造血难治性血细胞减少症	89
一、定义	89
二、临床所见	89
三、形态学	90
四、细胞遗传学	92
五、诊断与鉴别诊断	92
第六章 伴原始细胞增多难治性贫血	93
一、定义	93
二、临床所见	93
三、形态学	93
四、免疫表型与细胞遗传学	97
五、诊断与鉴别诊断	97
第七章 伴孤立 5q 缺失骨髓增生异常综合征和骨髓增生异常综合征不能分类型	98
一、伴孤立 5q-MDS	98
二、MDS 不能分类型(MDS-U)	100
第八章 儿童骨髓增生异常综合征和其他骨髓增生异常综合征	102
一、儿童骨髓增生异常综合征——儿童难治性血细胞减少症	102
二、其他 MDS	107

第三部分 骨髓增殖性肿瘤

第九章 概述	113
一、一般特征与分类	113
二、病理生理	113
三、诊断与预后	116
第十章 慢性粒细胞白血病	119
一、定义	119
二、病理生理	119
三、临床所见	120
四、形态学	122
五、免疫表型和(分子)细胞遗传学	129
六、诊断与鉴别诊断	129
第十一章 慢性中性粒细胞白血病	132
一、定义	132
二、临床所见	132
三、形态学	132
四、(分子)细胞遗传学	133
五、其他检查	134
六、诊断与鉴别诊断	134

第十二章 慢性嗜酸性粒细胞白血病及其非特定类型	136
一、定义	136
二、临床所见	136
三、形态学	137
四、(分子)细胞遗传学	138
五、诊断	138
六、鉴别诊断	139
第十三章 真性红细胞增多症	140
一、定义与病期	140
二、分子病理	141
三、临床所见	142
四、形态学	143
五、(分子)细胞遗传学	148
六、诊断及其鉴别诊断	148
第十四章 特发性血小板增多症	151
一、定义	151
二、病因与病理生理	151
三、临床所见	152
四、形态学	153
五、(分子)细胞遗传学	158
六、诊断	158
七、鉴别诊断	159
第十五章 原发性骨髓纤维化	161
一、定义	161
二、病因与病理生理	161
三、临床所见	162
四、形态学	163
五、(分子)细胞遗传学	171
六、影像学	171
七、诊断及鉴别诊断	172
第十六章 肥大细胞增多症	174
一、定义与分类	174
二、分子病理	174
三、临床所见	175
四、组织象	176
五、皮肤肥大细胞增生症(CM)	176
六、系统性肥大细胞增生症(SM)	180
七、预后	180
八、系统性肥大细胞增生症及其变异型	180

第十七章 骨髓增殖性肿瘤不能分类型	187
一、概述	187
二、临床特点	187
三、形态学	188
四、免疫表型和细胞遗传学	190
五、诊断要点	190
六、鉴别诊断	190

第四部分 骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤

第十八章 概述	191
一、定义	191
二、分类	191
三、临床和病理	191
四、检查方法	192
五、鉴别诊断	192

第十九章 慢性粒单细胞白血病	194
一、定义	194
二、临床所见	194
三、形态学	195
四、免疫表型	200
五、(分子)细胞遗传学	201
六、诊断与鉴别诊断	201
七、慢性单核细胞白血病	202

第二十章 不典型慢性粒细胞白血病	203
一、定义	203
二、临床所见	203
三、形态学	204
四、(分子)细胞遗传学	207
五、诊断与鉴别诊断	207
六、aCML 变异型——白细胞异常染色质凝聚综合征	207

第二十一章 幼年型粒单细胞白血病	209
一、定义	209
二、病因与分子病理	209
三、临床所见	210
四、形态学	211
五、(分子)细胞遗传学	212
六、诊断和鉴别诊断	212

第二十二章 骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤不能分类型	214
一、定义	214
二、临床特点	214

三、形态学	214
四、(分子)细胞遗传学	217
五、诊断	217
六、伴血小板明显增多和环形铁粒幼细胞难治性贫血	218

第五部分 伴嗜酸性粒细胞增多与 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常的髓系和淋系肿瘤

第二十三章 概述	221
第二十四章 伴 <i>PDGFRA</i> 重排髓系和淋系肿瘤	225
一、概述	225
二、临床所见	225
三、形态学	226
四、免疫表型	227
五、(分子)细胞遗传学	228
六、诊断与鉴别诊断	228
七、变异型	228
第二十五章 伴 <i>PDGFRB</i> 重排髓系肿瘤	229
一、定义	229
二、临床所见	230
三、形态学	230
四、(分子)细胞遗传学	230
五、诊断与鉴别诊断	231
六、变异型	231
第二十六章 伴 <i>FGFR1</i> 异常髓系肿瘤或淋系肿瘤	232
一、定义	232
二、临床所见	232
三、形态学	232
四、免疫表型和(分子)细胞遗传学	234
五、诊断与鉴别诊断	234
主要参考文献	235
附录 英文缩写词表	240

第一部分 总 论

第一章 慢性髓系肿瘤诊断学概论

随着我国进入老龄化社会,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)等好发于中老年人的慢性髓系肿瘤的发病率逐年增加,并随着对该类疾病认知和诊断水平的提高,确诊的病例数更是快速上升。因此,正确分类和诊治该类造血肿瘤的重要性已经凸显。

髓系肿瘤(myeloid neoplasms)是骨髓粒系、红系和巨核三系细胞中一系至多系的克隆性增殖性造血肿瘤,是由 1995 年修订的欧洲-美国淋巴瘤组织肿瘤分类(revised European and American lymphoma, REAL)中正式使用的术语。1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在 REAL 的基础上,将造血和淋巴瘤组织肿瘤分为髓系肿瘤、淋系肿瘤、肥大细胞疾病以及组织细胞和树突细胞肿瘤,4 个大类。2000 年、2001 年和 2008 年又作了几次修订。在 2008 年修订的分类方案中,将造血和淋巴瘤组织肿瘤分为 3 个大类框架(图 1-1)。慢性髓系肿瘤是髓系肿瘤的主要组成部分。在 WHO 分类(2008)髓

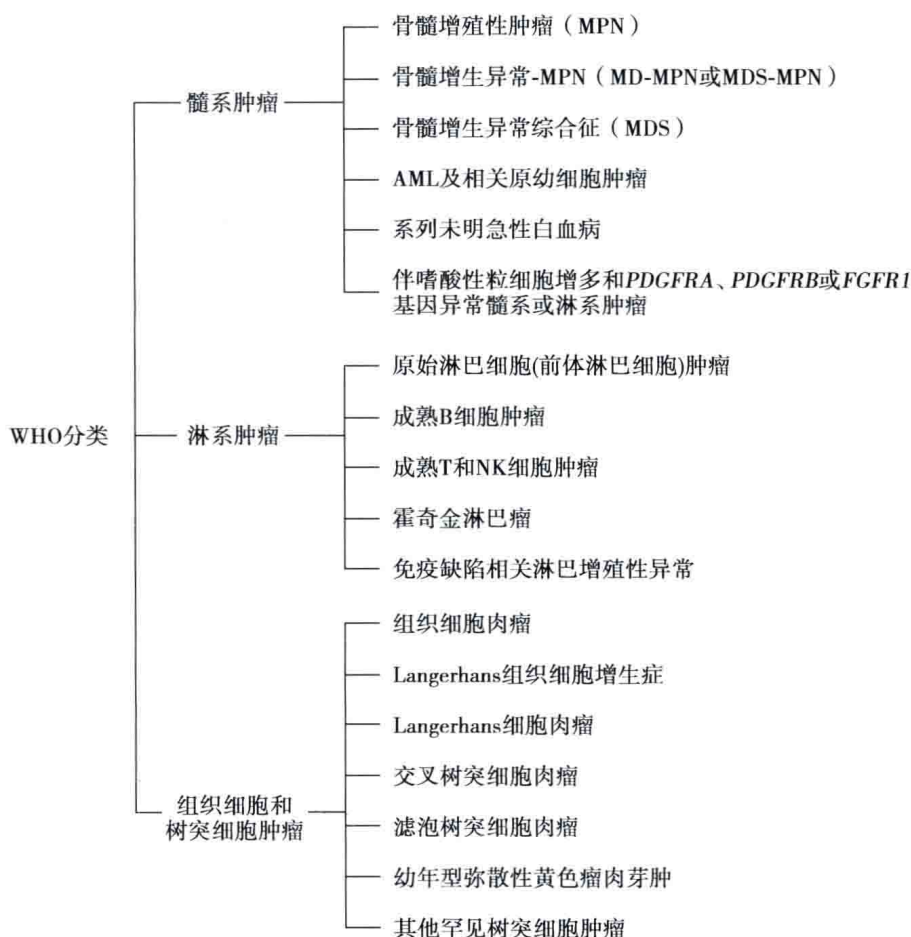


图 1-1 2008 年 WHO 修订的造血与淋巴瘤组织肿瘤分类框架

系肿瘤的6个大类(图1-1)中,慢性髓系肿瘤占了四个:MDS、MPN、骨髓增生异常-MPN(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS-MPN)、伴嗜酸性粒细胞增多和血小板源生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, *PDGFR*) α (*PDGFRA*)与 β (*PDGFRB*)或成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, *FGFR1*)基因重排髓系(或淋系)肿瘤(少数为急性白血病和淋巴瘤)。急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemias, AML)及其相关的前体细胞(即原幼细胞)肿瘤和系列未明急性白血病(acute leukemias of ambiguous lineage)属于急性髓系肿瘤。从细胞成熟性看,较成熟的细胞肿瘤(慢性髓系肿瘤)与原始细胞(前体细胞)肿瘤进行分层,体现了细胞生物学特征与临床特征的关系。在每一个大的类别中,都是运用形态学(包括血常规、骨髓涂片细胞学、骨髓切片细胞学和组织学、细胞化学和细胞或组织免疫化学染色)、流式免疫表型、细胞遗传学及其基因改变等检查的所有诊断技术的信息与临床特征,进行互补而对疾病进行定义和诊断。根据当前的认知,由于不同疾病中这些特征的相对重要性不同,还不存在某类技术可以作为诊断和定义所有疾病的金标准。

一、慢性髓系肿瘤的分类

分类是医学中的一种重要语言。疾病必须经过描述、定义与命名之后,方可诊断、治疗与研究。分类的要求应有明确的定义,临床上独特,且不重叠(相互排斥),并可以作为将来研究的基础,还能吸收新的信息,逐渐使之变得可用和可以延伸完善。疾病的诊断和治疗是临床医学的核心,疾病分类也包含了这两个方面的主要目的:类的发现——疾病类别识别的过程,并为临床医师治疗提供依据;类的预测——确定某一病例属于哪一类别的过程及其可能的预后。对于慢性髓系肿瘤分类,同许多疾病的分类一样,认识过程经历了漫长的历史。

(一) 骨髓增生异常综合征(MDS)

对MDS的分类,有两个具有划时代意义的分类方法:FAB分类和WHO分类。MDS是1982年FAB协作组提出的一组白血病前期综合征。FAB协作组以外周血和骨髓的细胞形态学特征为纲,对历史上取名混乱而血液、骨髓表现类似的一大类造血异常统一命名为MDS,并创建FAB的MDS分类法。原始细胞和病态造血是诊断MDS的两个核心指标。这类造血异常见于以下主要的历史性描述中,1907年Luzzatto用假性再生障碍性贫血(pseudo-aplastic anemia)来称一例临床表现类似再生障碍性贫血,但骨髓中红系增生活跃的病例。1938年Rhoads和Barker报道100例关于难治性贫血的病例,用难治性贫血来定义一种红系造血异常并对一般贫血治疗无效的贫血。1942年Chevallier和Colleague将难治性血细胞减少症论述为“odo-leukemia”,“odo”为希腊语“开始”、“入口”(threshold)之意,指出病理性血细胞的减少在于白血病的起始。1949年Hamilton-Paterson使用白血病前期性贫血(preleukemic anemia)病名并描述由难治性贫血先行而发展成急性粒细胞白血病的病例。Block和Coworkers于1953年详细介绍了所有系列的血细胞减少症,都可由此先行而后发展成急性白血病,并提出了白血病前期(preleukemia)的概念。白血病前期最突出的特点是外周血血细胞减少而骨髓却增生异常活跃(myelodysplasia),这是一对有悖常理的矛盾。术语“myelodysplasia”或“myelodysplastic”一词意味着髓系(粒、红、巨三系)有核细胞量的异常增生和增生细胞形态的异常(图1-2),含有造血组织的结构性异常。增生异常细胞又称病态(造血)细胞(dyshemopoietic cells),多是指有形态学病变但又与造血物质的缺乏无关者,比如类巨变幼红细胞、多核幼红细胞、多小核巨核细胞、微小巨核细胞(micromegakaryocytes)或侏儒巨核细胞(dwarf megakaryocytes)、颗粒缺少(hypogranulation)中性粒细胞。这些细胞是无效造血的主要成分。

20世纪中期后,曾对相关的特发性血细胞减少症先行而后可转为急性白血病的血液学异常,予以广泛的评价,可是许多同义病名或术语也随之伴生。诸如先兆期白血病(herald state leukemia)、难治性贫血(refractory anemia, RA)、铁利用障碍性贫血(sideroachrestic anemia)、特发性难治性铁粒幼细胞性贫血,伴骨髓增生的全血细胞减少症(pancytopenia with hyperplastic marrow),骨髓中原始细胞不增多($\leq 2\%$)的血细胞减少症——真性白血病前期(true preleukemia),骨髓原始细胞增多($>3\%$)的低原始细胞白血病(oligoblastic leukemia, hypoblastic leukemia),慢性粒单细胞白血病(chronic myelomonocytic leu-

mia, CMML), 伴原始细胞增多的难治性贫血 (refractory anemia with excess blast, RAEB), 冒烟性白血病 (smoldering leukemia), 不典型白血病 (atypical leukemia), 慢性红血病 (chronic erythremia), 白血病前期综合征, 获得性异常或病态幼红细胞 (胞核生芽、核碎裂和断片、异常分裂、双核和多核、核质发育不同步) 生成性贫血 (dyserythropoietic anemia), 等等。进入 20 世纪 70 年代对这些共性表现的血液学异常有了较为深入的认识, 1975 年 INSERM 国际会议将这类疾病命名为造血组织异常增生症 (hemopoietic dysplasia, HPD), dysplasia 就是被描述为有形态学异常的髓系细胞 (有核细胞), 包括既有细胞形态 (质量) 异常又有数量异常 (图 1-2), 而 MDS 的基本特征是造血细胞数量、形态异常和 (或) 原始细胞增加以及外周血细胞减少。WHO 分类, 运用现代技术的意义, 诸如细胞遗传学和分子 (基因) 检查的信息, 在 FAB 分类的基础上进一步完善和修订了 MDS 分类 (表 1-1 ~ 表 1-2)。

表 1-1 MDS 分类方案 (WHO, 1999)

难治性贫血 伴环形铁粒幼细胞 不伴环形铁粒幼细胞 难治性血细胞减少 (MDS) 伴多系病态造血	难治性贫血 (MDS) 伴原始细胞增多 5q-综合征 MDS 不能分类型
--	--

表 1-2 WHO 对 MDS 的分类 (2008)

伴单系病态造血难治性血细胞减少症 (RCUD) 难治性贫血 (RA) 难治性中性粒细胞减少症 (RN) 难治性血小板减少症 (RT) 伴环形铁粒幼细胞难治性贫血 (RARS) 伴多系病态造血难治性贫血 (RCMD)	伴原始细胞增多难治性贫血 (RAEB) 伴 5q-MDS MDS 不能分类型 (MDS, U 或 MDS-U) 儿童 MDS 暂定病名: 儿童难治性血细胞减少症 (RCC)
--	--

2000 年和 2001 年, WHO 分类在沿用 FAB 方案的许多概念和定义的基础上, 采纳了一些新近资料修正了一些类型的定义并增强了类型的临床相关性。变化的主要内容有六个方面: 首先是将诊断 MDS 标准中外周血或骨髓原始细胞比例由 <30% 降低至 <20%, 认为转化中伴原始细胞增多的难治性贫血 (refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t) 与急性髓细胞白血病 (AML) 的生物学特性相似而把其归类于 AML。二是完善了低危度类型难治性贫血 (refractory anemia, RA) 和 RARS 的定义。其三是新增了伴多系病态造血难治性血细胞减少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD) 亚型。RA 和 RARS 被定义为形态学上病态造血 (增生异常) 仅限于红系的疾病, 患者仅有贫血而无白细胞和血小板减少。如果有多系病态造血 (即髓系中 2 个或 2 个以上细胞系病态细胞占 10% 以上) 和原始细胞比例 <5%、无 Auer 小体、无单核细胞增多, 分类为 RCMD。RCMD 患者若环状铁粒幼细胞 ≥15%, 则分类为伴多系病态造血和环形铁粒幼细胞难治性血细胞减少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts, RCMD-RS)。四是将 RAEB 按骨髓原始细胞的比例分为高危和低危两个亚型。其五是把孤立 5q-综合征确认为一个狭义的预后良好的类型。六是将有争议的 CMML (因 WBC 高低不一, 不易归入 MDS 还是 MPN) 纳入一个新的骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤 (myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MD-MPN 或 MDS-MPN)。

于是, WHO (2001) 将 MDS 分为六个类型八个亚型: RA、RARS、RCMD、RCMD-RS、伴原始细胞增多难治性贫血-1 (refractory anemia with excess of blasts-1, RAEB-1) 和伴原始细胞增多难治性贫血-2 (refractory anemia with excess of blasts-2, RAEB-2)、MDS 不能分类型 (myelodysplastic syndrome, unclassifiable, MDS-U 或 MDS, U) 和伴孤立 5q-MDS (简称 5q-MDS)。RCMD-RS 与 RCMD 和 RAEB-1 与 RAEB-2 分属于同一类。

MDS 通常为造血细胞的增生和凋亡兼存, 表现为骨髓细胞量正常或过多与外周血细胞的减少, 至今仍被认为是最难正确诊断和分类的慢性髓系肿瘤。在 2008 年第 4 版的 *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues* 一书中, 对于 MDS 分类, 增加的伴单系病态造血难治

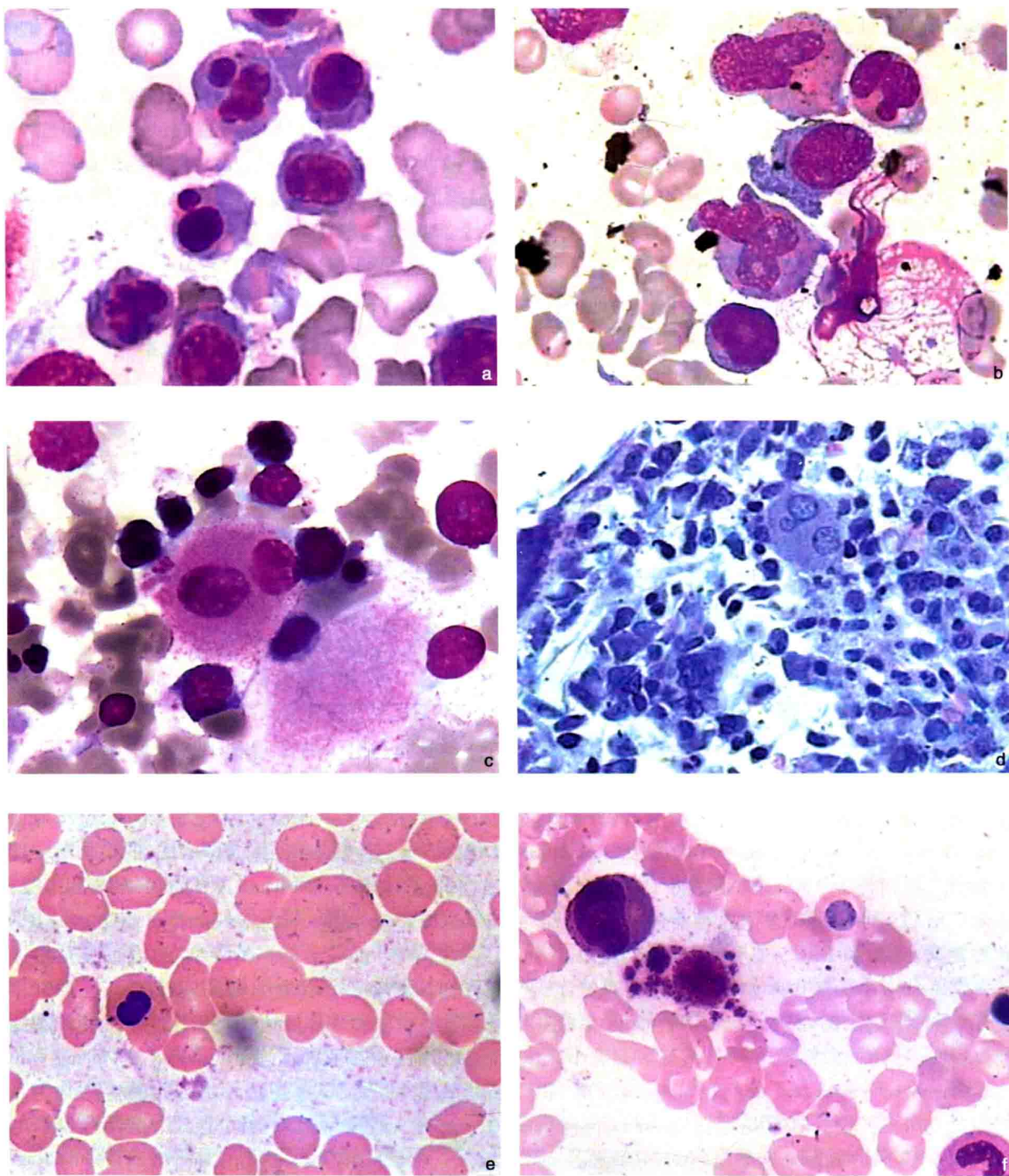


图 1-2 骨髓增生异常的基本特征

a ~ c 为骨髓细胞数量增加(包括正常)又有粒、红、巨核 3 系细胞形态异常(病态造血的形态表现),分别为 RA、MDS-U 和 RCMD 标本;d 为骨髓切片更能显示骨髓细胞的数量异常,中间偏上方有一个病态的小巨核细胞, MDS-U 标本;e 为外周血涂片,表现为与骨髓细胞增加相反的血细胞减少(常是无效造血的结果),中间一个巨大红细胞则是红系病态造血或造血紊乱的结果;f 为巨大血小板,它虽也不作为髓系肿瘤病态造血细胞中的分类细胞,但其意义与巨大红细胞一样

性血细胞减少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCUD),明确了 3 个类型:RA、难治性中性粒细胞减少症(refractory neutropenia, RN)和难治性血小板减少症(refractory thrombocytopenia, RT),还列出儿童难治性血细胞减少症(refractory cytopenia of childhood, RCC),将 RCC 作为

暂定病名加入 MDS 类别是一个重要的改变。对 2001 年分类中的 RCMD-RS 不再单独分类,归属于 RCMD 范畴。

(二) 骨髓增殖性肿瘤(MPN)

现行 WHO 的 MPN 疾病包括 Ph 阳性的慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML; chronic granulocytic leukemia, CGL)以及 Ph 阴性的克隆性造血系统疾病。1845 年, Bennett 和 Vichow 几乎同时报告了基本符合“CML”的病例。1960 年, Nowell 和 Hungerford 在 CML 患者的血细胞和骨髓中发现 Ph 染色体。真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)的描述最早见于 1892 年 Vaquez 的论文;1903 年 Osler 命名为真性红细胞增多症(polycythemia vera), 并总结本病的特点是慢性绀色、红细胞增多和中度脾肿大, 患者的主诉主要包括虚弱、眩晕、头痛和便秘。特发性骨髓纤维化(idiopoathic myelofibrosis, IMF)是以脾肿大、血中出现幼粒细胞和有核红细胞、出现扭曲的(distorted)泪滴形红细胞以及与造血改变相关的骨髓纤维化为特征, 由 1879 年 Heuck 以“2 例白血病和奇特的血液和骨髓所见”为标题最先予以描述。1938 年 Mettier 和 Rusk 取名骨髓纤维化; 由于较长时期对骨髓纤维化的认识不一, 先后出现过 30 余种同义名, 如原因不明的髓样化生(agnogenic myeloid metaplasia)、骨髓外造血的骨髓纤维化(myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis)、髓样化生骨髓纤维化(myeloid metaplasia myelofibrosis)。特发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)的描述最早见于 1934 年 Epstein 和 Goedel 报道的一组以外周血血小板增多为主要特点、临床表现为出血倾向及血栓形成、常伴脾肿大为特征的疾病。1951 年 Blood 杂志创始人 Dameshek 提出一组有共性表现的血液疾患, 称为骨髓增殖性疾病(myeloproliferative disorders, MPD), 包括 4 种疾病——PV、ET、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)和 CML。CML 为 Ph 阳性疾病, 临床常见又形态典型而易于诊断, 既往一般所述的 MPN 大多特指 PV、ET 和 PMF 三种, 也是经典 Ph 阴性疾病的代表。从 20 世纪 80 年代到现在为止的 30 年来, FAB 协作组和 WHO 分类在不断变化, 发现 MPN 的这三种疾病常有许多相同的表现, 相互之间关系密切, 可以转化或合并存在。临床特点为起病缓慢, 脾肿大; 肿瘤性造血的特点是骨髓一系或一系以上细胞增殖, 外周血中一系或一系以上细胞增多(图 1-3)。其他常见的有好发于 40 岁以上患病, 起病隐匿, 脾肿大, 骨髓纤维化, 嗜碱性粒细胞轻度增多, 易见多分叶核粒细胞, 血清维生素 B₁₂ 含量和维生素 B₁₂ 结合力增高, 中性粒细胞碱性磷酸酶积分增高等。

20 世纪 90 年代, 还将具有骨髓增殖相同特点的慢性中性粒细胞白血病(1999)、慢性嗜酸性粒细胞白血病(chronic eosinophilic leukemia, CEL)/高嗜酸性粒细胞综合征(1999)分别归类到 MPN 大类中。在 2008 年 WHO 修订的分类中, 慢性髓系肿瘤最大的变化有四点: 一是将术语“骨髓增殖性疾病(MPD)”更名为“骨髓增殖性肿瘤(MPN)”, 以体现造血肿瘤性; 二是将肥大细胞增生症归类于 MPN 大类中(表 1-3); 三是将 ET 的血小板数诊断标准降至 $\geq 450 \times 10^9 / L$ (2001 年版标准为 $\geq 600 \times 10^9 / L$), 强调骨髓切片检查在 MPN(如 ET、PMF) 诊断的重要性; 四是将伴有 *PDGFR* 或 *FGFR1* 异常的一些 CEL 病例归类到新增的其他类别中, 仅保留无 *PDGFR* 或 *FGFR1*、无 *BCR-ABL1* 的非特定(分) 类型 CEL(CEL, not otherwise specified, CEL, NOS)。

表 1-3 WHO 对 MPN 的分类(2008)

慢性粒细胞白血病, <i>BCR-ABL</i> 阳性(CML)	特发性血小板增多症(ET)
慢性中性粒细胞白血病(CNL)	慢性嗜酸性粒细胞白血病, NOS(CEL, NOS*)
真性红细胞增多症(PV)	肥大细胞增多症
原发性骨髓纤维化(PMF)	骨髓增殖性肿瘤, 不能分类型(MPN, U)

注: * 为非特定类型(not otherwise specified)

(三) 骨髓增生异常-骨髓组织性肿瘤(MDS-MPN)

1999 年和 2001 年, WHO 将血液学和骨髓细胞学介于 MDS 和 MPN 表现者, 既有不稳定的 MDS 病态造血特征又有 MPN 骨髓增殖, 而外周血细胞又多有减少的特征者, 界定为 MDS-MPN。这是一个

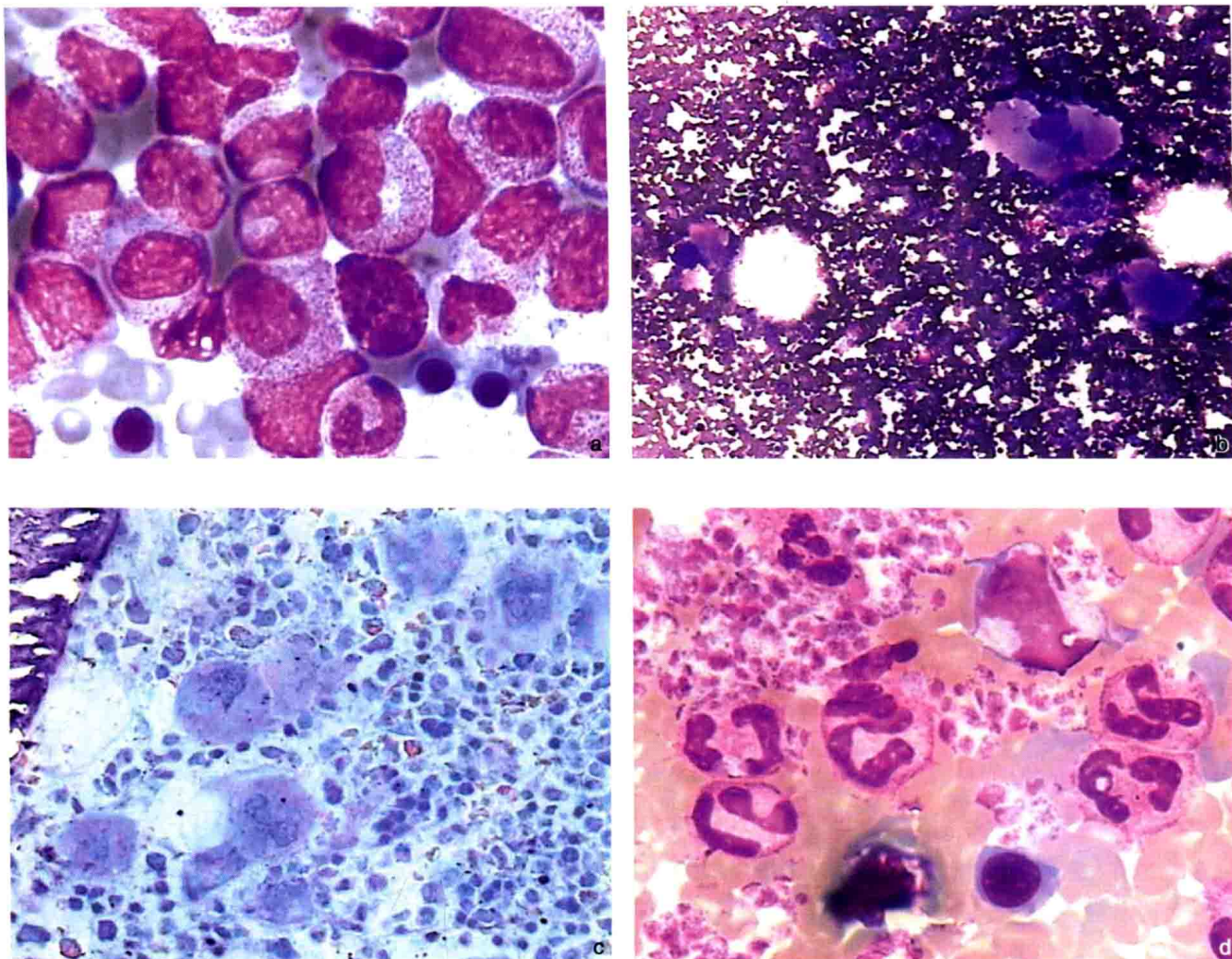


图 1-3 骨髓增殖性肿瘤的基本特征

a、b 为骨髓细胞明显增加(除 PMF 外细胞成熟和形态基本良好),MPN-U 与 ET 标本;c 为骨髓切片更能显示有核细胞增殖,MPN-U 标本;d 为外周血细胞(血小板和中性粒细胞)增加,常与骨髓造血相一致而显示有效造血的特性(ET 标本),外周血细胞增多的程度、系列、幼稚细胞的多少常决定 MPN 的类型

创新病名。当前认知的 MDS-MPN 包括在发病初期,有一些临床、实验室或形态学所见支持 MDS 诊断,而另有一些所见则更加符合 MPN 的一组克隆性慢性髓系肿瘤。常见的特点为一个或多个髓系系列细胞增殖,即骨髓造血细胞过多的有效造血(体现在外周血细胞数量的增加);同时,表现为一个或多个系列细胞病态造血或无效造血,故又有血细胞减少的特点;骨髓和血液中的原始细胞 $<20\%$;常见肝脾肿大,但临床和实验室检查的结果不定,经常是一些与 MDS 相关而一些与 MPN 相关。明确的 MPN 患者,作为其自然病史的一部分或化疗后发展为病态造血和无效造血者不属于此分类范畴。在极少数情况下,某些患者为 MPN 的转化阶段,而慢性期未被识别,可适当地归类为 MDS-MPN 不能分类型。在 2008 年 WHO 的修订分类中,MDS-MPN 分类类型(表 1-4)无变化,但内涵有所不同。主要将一些伴嗜酸性粒细胞增多并有 *PDGFR* 的 CMML 病例,归类到“伴有 *PDGFR* 重排的髓系肿瘤”类别中;将不典型慢性粒细胞白血病(atypical chronic myelogenous leukemia, aCML)更名为“*BCR-ABL1* 阴性,aCML”,以强调这一类型不是 *BCR-ABL1* 阳性 CML 的变异型,但 aCML 可以作为习惯名使用;伴环形铁粒幼细胞和血小板增多的难治性贫血(refractory anaemia with ring sideroblasts and thrombo-cytosis, RARS-T)仍是一个暂定病名,被归类为 MDS-MPN 不能分类型,其标准修改为血小板数 $\geq 450 \times 10^9/L$ (2001 年版标准为 $\geq 600 \times 10^9/L$),但依然需要存在类似于 ET 或 PMF 中所见的巨核细胞形态。

表 1-4 WHO 对 MDS-MPN 的分类(2008)

不典型慢性粒单细胞白血病(CMML)	MDS-MPN 不能分类型(MDS-MPN,U)
不典型慢性粒细胞白血病(aCML)	暂定病名:伴血小板增多的 RARS(RARS-T)
幼年型慢性粒单细胞白血病(JMML)	

建立 MDS-MPN 病名,是慢性髓系肿瘤分类中的一个巨大进步,使人们终于理顺了一些慢性髓系肿瘤(MDS、MPN 与 MDS-MPN)相互之间的关系,包括临床、细胞学、病理学、遗传学及其分子学改变的特征差异。如形态学方面,MDS 为骨髓增生异常,其一为骨髓增生,且主要表现为成熟异常的(克隆性)增生(包括原始细胞增多),其二为病态造血细胞出现和(或)无效造血(细胞凋亡增加),其三为外周血细胞减少。MPN 为类似有效造血的克隆性骨髓增生,且无明显的细胞成熟异常,不见明显的病态造血细胞和(或)细胞蓄积性增加(凋亡减少),外周血细胞增加。MDS-MPN 是既有 MDS 又有 MPN 特征的髓系肿瘤(图 1-4)。根据 MPN 的造血细胞没有分化(成熟)障碍和明显的形态异常,而 MDS 主要表现造血细胞成熟异常和形态异常,推测 MDS 的病理基础是由于控制转录及细胞分化和(或)成熟的基因发生了改变而造成的,而 MPN 是涉及那些调节细胞增殖或存活的基因(包括凋亡基因)的改变。MDS 在发展过程中,可见造血细胞成熟不断受到阻遏、原始细胞不断积累,疾病的不同

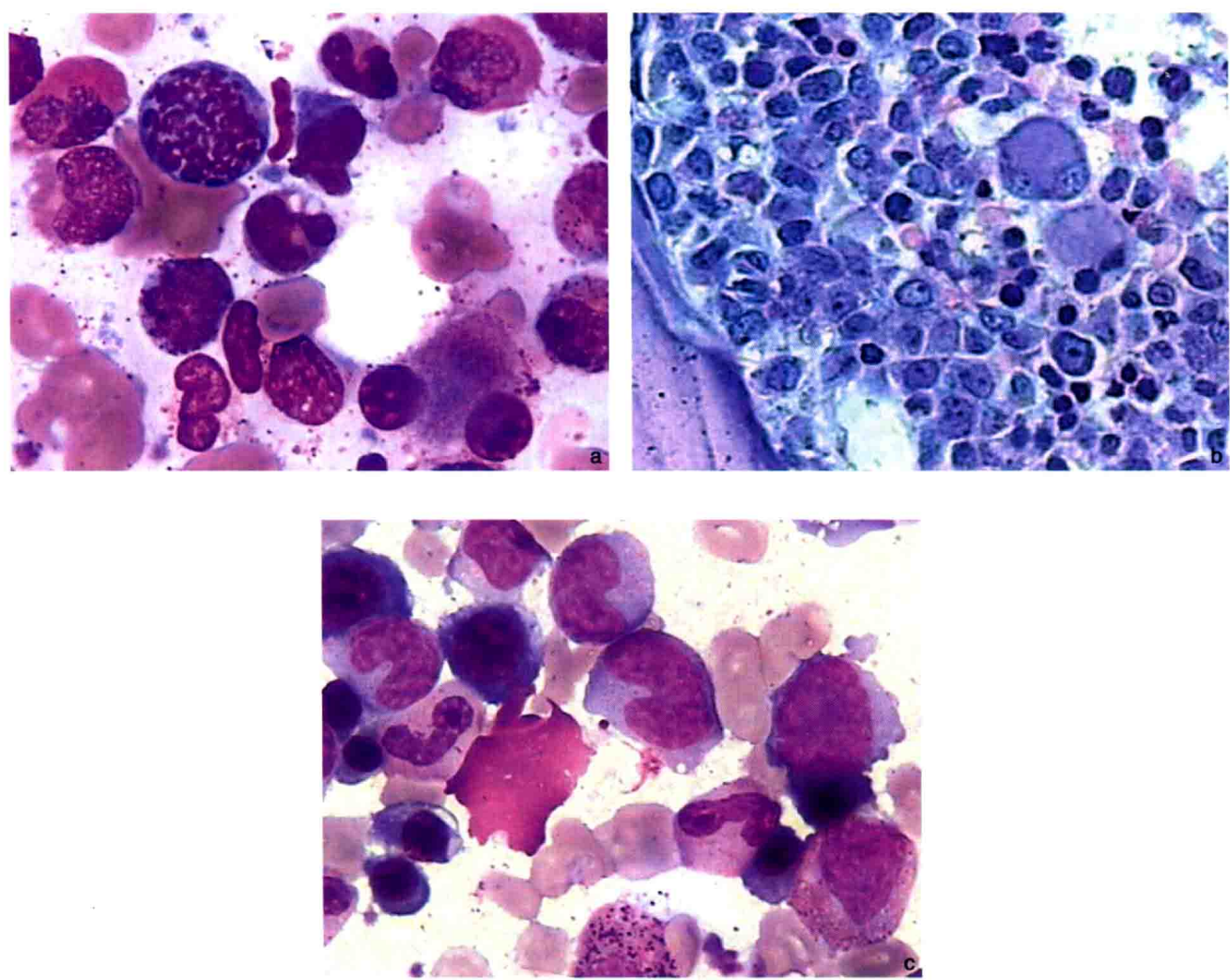


图 1-4 MDS-MPN 的基本特征

骨髓涂片细胞增加(细胞增殖)又有细胞形态异常(病态造血),如 a 图下方病态巨核细胞和左右上方病态中性粒细胞,MDS-MPN 不能分类型标本;b 为骨髓切片,更能显示有核细胞增殖和巨核细胞的病态形态(偏右上方,MDS-MPN 不能分类型进展期标本),而表现在外周血细胞既有相应系列的增多又有相应系列的减少;c. 单核细胞增加也是 MDS-MPN 相当多病例的细胞学特征之一,中上方和左边共有 3 个单核细胞,右边有 1 个幼单核细胞(CMML)