文章编号:1000-5404(2008)14-1391-02

短篇论著

慢性粒单细胞白血病16例临床分析

吴穗晶[1,2], 沈伟哉[1], 李扬秋[1], 杜 欣[2], 林 伟[2], 黄梓伦[2], 翁建宇[2], 黄志新[2], 周茂华[2], 苏建华[2], 陆泽生[2] ([1]暨南大学医学院血液病研究所, 广州 510632; [2]广东省人民医院血液科, 广州 510080)

摘 要: 目的 探讨慢性粒单细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)患者的临床特征。**方法** 按WHO新标准回顾性分析16例CMML患者的诊断、治疗和生存情况。**结果** CMML的临床特点主要有:中老年男性居多;多数表现为乏力脾大;实验室检查外周血白细胞均增高,以单核细胞增高为主,乳酸脱氢酶升高;骨髓增生活跃到极度活跃,有病态造血或/和嗜酸嗜碱细胞增多;中性碱性磷酸酶积分低;免疫表型CD13$^+$CD14$^+$CD56$^+$;染色体荧光原位杂交分析BCR-ABL(-)。所有患者中位生存时间为20个月余,CMML-Ⅰ平均生存时间50个月余,CMML-Ⅱ平均生存时间18个月余;同时采用MDAPS评分,结果显示低危组的平均生存时间60个月余,中危1组30个月余,中危2组17个月余,高危组1个月余,其中1例中危患者于确诊后3年余转为急性粒单细胞白血病。**结论** 采用WHO新标准来诊断CMML更能体现患者的临床特征和提示预后,与MDAPS评分标准共同使用能更好评估疾病程度。

关键词: 慢性粒单细胞白血病;骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病;预后
中图法分类号: R733.72 **文献标识码:** A

骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病(myelodysplastic/myeloproliferative disease, MDS/MPD)是世界卫生组织(WHO)对髓系肿瘤分型提出的一类老病种新类型,其中包括慢性粒单细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)。CMML是临床上一种少见病,诊断一度较为混乱,本研究就16例按WHO新标准诊断为CMML的患者进行临床特征分析,现报告如下。

1 资料与方法

收集广东省人民医院2000年1月至2007年1月住院或门诊的CMML病例,共16例,诊断按WHO标准[1,2]:持续性外周血单核细胞增多(>1×10^9/L);Ph(-), BCR/ABL(-);外周血或骨髓原始细胞<20%;原始细胞在外周血中<5%,在骨髓<10%者,诊断为CMML-Ⅰ;原始细胞在外周血中5%~19%,或骨髓中10%~19%,诊断为CMML-Ⅱ。随访时间到2007年7月。男性11例,女性5例,中位年龄51岁(33~71岁)。

2 结果

2.1 临床表现

主要症状:脾肿大6例(37%),乏力5例(30%),骨痛4例(25%),肝肿大2例(13%),淋巴结肿大2例(13%),发热1例(6%)。

2.2 血象特点

白细胞(WBC)中位数27×10^9/L[$(1.3\sim74)\times10^9$/L];血红蛋白(HGB)91 g/L[(62~138)g/L];血小板(PLT)97×10^9/L[$(12\sim576)\times10^9$/L];淋巴细胞绝对值4.4×10^9/L[$(1.0\sim33.8)\times10^9$/L];单核细胞绝对值4.6×10^9/L[$(2\sim14.5)\times10^9$/L];外周血原粒细胞0%~14%,原幼单细胞0%~1%。

2.3 骨髓特点

骨髓增生明显活跃到极度活跃。原粒细胞8.5%(1%~18%);原幼单细胞0%~2.5%;巨核细胞227(7~652)个。三系病态造血的有30%(5/16);两系异常的有13%(2/16);一系异常的有19%(3/16)。嗜酸嗜碱细胞增多的有44%(7/16)。中性碱性磷酸酶积分13分(0~62分)。染色体荧光原位杂交分析(FISH):BCR-ABL(-)。

2.4 骨髓免疫表型

11例患者进行了骨髓流式细胞仪检测。主要免疫表型为CD11b$^+$CD13$^+$CD14$^+$CD33$^+$CD56$^+$CD64$^+$CD117$^+$HLADR$^+$,其中90%(10/11)患者为CD13$^+$CD14$^+$CD56$^+$。

2.5 其他实验学指标

乳酸脱氢酶(LDH)高,中位数为295(226~572)U/L。

2.6 分型分度

根据WHO分型,CMML-Ⅰ12例,CMML-Ⅱ4例。根据美国M. D. Anderson的预后评分标准(anderson prognosis score, MDAPS)对患者进行评分(血红蛋白<12 g/L,淋巴细胞绝对值>2.5×10^9/L,外周血原始细胞>0%,骨髓原始细胞>10%各1分),低危2例,中危1型6例,中危2型5例,高危3例。

2.7 治疗方法和治疗反应

CMML-Ⅱ选用米托蒽醌和阿糖胞苷联合化疗,化疗后原始幼稚细胞均小于5%;CMML-Ⅰ起病时主要采用小剂量的化疗,包括足叶已甙50 mg/d(用5~6 d)和/或阿糖胞苷50~100 mg/d(用5~6 d),但化疗后患者外周血骨髓变化不大,所以部分患者停化疗以观察为主。

2.8 生存状况

有1例中危患者于起病后3年余转为急性粒单细胞白血病,用米托蒽醌和阿糖胞苷联合化疗1个疗程后骨髓缓解。死亡4例,均为起病较急的患者,其中高危3例,中危1例,死亡原因为感染2例,与本病无关2例。CMML-Ⅰ平均生存时间50

作者简介:吴穗晶,女,广东省广州市人,博士研究生,主治医师,主要从事难治性白血病方面的研究,发表论文10余篇。E-mail: wusandy@21cn.com
通信作者:杜 欣,E-mail: Miyadu@hotmail.com
李扬秋,E-mail: jnyangqiuli@163.com
收稿日期:2007-12-10;修回日期:2008-01-20

个月余,CMML-Ⅱ平均生存时间18个月余。2年以上生存的有5例,占45%。中位生存时间为20个月余(表1)。

表1 16例CMML患者分型分度情况分析

MDAPS评分	总例数	CMML-Ⅰ	CMML-Ⅱ	平均生存时间(周)
低危(0~1分)	2	2	0	260
中危1型(2分)	6	4	2	140
中危2型(3分)	5	4	1	70
高危(4分)	3	2	1	5

3 讨论

CMML的性质和归属一直存在较多争议,主要是其形态学变化较大,既有以病态造血为主的骨髓增生异常综合征(MDS)样的CMML,又有以骨髓增殖为背景的骨髓增殖性疾病(MPD)样的CMML。文献[3,4]报道的CMML病例在发生率、血液学参数、转移率和存活率方面差异很大。到目前为止,并未发现MDS特点占优的CMML和MPD占优的CMML在遗传学或分子学方面有特异性的不同。近年来WHO[1,2]认为法美英协助组(FAB)不能很好地反映患者的临床预后和生物学行为,而将之划入到一个独立的疾病大类:MDS/MPD。MDS/MPD这类髓系疾病的基本特点是骨髓同时具有发育不良、异常增殖、BCR-ABL(-)的特点,归于MDS或MPD类都比较困难,主要包括CMML、不典型慢粒、幼年型粒单核细胞白血病。至于CMML与反应性单核细胞增多症的鉴别,有研究认为细胞免疫表型CD14$^+$CD56$^+$是重要指标[5]。

我们所观察到的CMML患者临床特点主要有:年龄较大,男性为多;症状主要有乏力、脾大;实验室检查外周血白细胞均增高,以单核细胞增高为主,血小板可正常、降低或增高,LDH升高;骨髓增生活跃到极度活跃,可病态造血或/和嗜酸、嗜碱性粒细胞增多;中性碱性磷酸酶积分低;流式细胞仪检查免疫表型CD13$^+$CD14$^+$ CD56$^+$;FISH: BCR-ABL(-)。

CMML的预后差异性较大,不同的研究[3,4]得出的中位生存时间从8个月到60个月余不等,Düsseldorf MDS登记中心的288例CMML患者的中位生存时间是19个月,其中10%~15%患者转化为急性髓性白血病(主要为急性粒单细胞白血病或急性单核细胞白血病)。有人认为年龄、WBC、HGB、PLT、LDH、单核细胞绝对值、脾大、骨髓原始细胞等指标与预后有关。Germing等[6]认为LDH增高、骨髓原始细胞>10%、男性、HGB<12 g/L和淋巴细胞绝对值 $>2.5\times10^9$/L都是预后的独立因素,免疫表型与预后无关;并发现有18%的CMML患者转为急性髓性白血病,转化时间在诊断后1~125个月不等(中位时间13个月),转化患者中位生存时间14个月,而不转化的患者是20个月。本研究表明有部分患者病情平稳并能生存多年,而有部分患者病情迅速进展而死亡;所有患者的中位生存时间为20个月余,但仅1例起病后3年余转化为急性粒单细胞白血病,可能与病例数少有关。

目前比较公认的意见是CMML原始细胞计数越高,预后越差,因此WHO根据外周血和骨髓中原始细胞的数量,将CMML分为Ⅰ和Ⅱ型。由于CMML的治疗与疾病评估紧密相关,所以对其危险程度的评分是非常重要的。2002年,Onida等[3]用MDAPS对Düsseldorf MDS登记中心患者进行评分,这是首次有研究者认识到淋巴细胞绝对值在CMML的重要性,结果显示低危组的中位生存时间为36个月,中危1、2型组之间无明显区别(16、13个月),高危组9个月。我们的研究也采用MDAPS评分,结果显示低危组的平均生存时间70个月余,中危1型组30个月余,2型组17个月余,高危组1个月余,各组间有明显差异($P<0.01$),随着危险程度的增高,生存时间缩短。我们同时也用WHO分型,结果CMML-Ⅰ平均生存时间50个月余,CMML-Ⅱ平均生存时间18个月余。提示MDAPS是一个良好的评分系统,并与WHO的CMML分型有互相补充作用。至于哪些指标能预测转化为急性髓性白血病,有待进一步研究。

CMML的治疗目前并无标准方案。我们认为应该按照评分的不同进行个体化治疗,对于原始细胞较少的低危患者,可考虑用小剂量化疗或观望支持治疗,对原始细胞较多的中高危患者,则需按急性髓性白血病的方案治疗,甚至行异基因造血干细胞移植。我们已有1例中危患者进行移植,现移植后6个月,情况良好,疗效有待进一步追踪。

参考文献:

[1] Jaffe E S, Harris N L, Sten H, *et al*. Pathology and genetics of tumours of haematopietic and lymphoid tissues[M]. Lyon:IARC Pess, 2001: 45-49.

[2] Hasle H, Niemeyer C M, Chessells J M, *et al*. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases[J]. Leukemia, 2003, 17(2): 277-282.

[3] Onida F, Kantarjian H M, Smith T L, *et al*. Prognostic factors in scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients [J]. Blood, 2002, 99(3): 840-849.

[4] Gonzalez-Medina I, Bueno J, Torrequebrada A, *et al*. Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center[J]. Leuk Res, 2002, 26(9): 821-824.

[5] Xu Y, McKenna R W, Karandikar N J, *et al*. Flow cytometric analysis of monocytes as a tool for distinguishing chronic myelomonocytic leukemia and reactive monocytosis[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 124(5): 799-806.

[6] Germing U, Kunden A, Gattermann N. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia(CMML)[J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(7): 1311-1318.

(编辑 吴培红)