

· 老年人血液疾病专栏 ·

## 老年慢性粒单核细胞白血病21例分析

石红霞\*, 赵颖, 张宇辉, 王晶, 尉岩, 杨申淼, 鲍立, 路瑾, 江浩, 江倩, 赖悦云, 史慧琳, 刘艳荣, 江滨, 王德炳

(北京大学人民医院血液病研究所, 北京 100044)

【关键词】老年人; 白血病, 粒-单核细胞, 慢性; 诊断; 预后; 治疗

【中图分类号】R733.72

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00146

慢性粒单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 在WHO分类中被归类到骨髓增生异常 (myelodysplastic syndromes, MDS) /骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN)<sup>[1]</sup>, 其表现既有骨髓病态造血的特征, 同时又有骨髓增殖的特征。造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是根治CMML唯一的方法, 但对老年患者而言, HSCT并不是常规使用的治疗方法, 其他对CMML有效的治疗并不多。对老年CMML患者来说, 如何选择治疗方式和治疗时机对能否延长生存和提高生活质量是非常重要的问题。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

北京大学人民医院2009年9月至2013年5月门诊及住院CMML患者21例, 男16例, 女5例; 年龄56~84岁, 中位年龄72岁。

#### 1.2 诊断标准

参照2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类方案。

#### 1.3 骨髓和外周血涂片

瑞氏染色, 骨髓片进行200个有核细胞的分类计数及观察细胞形态。

#### 1.4 细胞遗传学检查

治疗前取骨髓, 72h培养法处理标本, 用G带法显带进行染色体核型分析, 根据国际人类染色体 (ISCN 1995) 命名核型。用实时逆转录酶/聚合酶链反应法进行BCR/ABL, WT1, PRAME, AML1-ETO, CBF $\beta$ -MYH11, MLL相关及AML相关融合基因检测。用DNA测序法检测NPM-1, FLT3-ITD3, JAK2V617F突变<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

21例患者多因乏力、面色苍白、低热等症状就诊。1例

因查体单核细胞增多就诊。

### 2.2 血常规

外周血中位白细胞 $29.8 (5.76\sim 174) \times 10^9/L$ , 原始细胞比例 $2 (0\sim 19) \%$ , 单核细胞比例 $48 (10\sim 74) \%$ , 单核细胞计数 $11.5 (1.3\sim 126) \times 10^9/L$ , 中心粒细胞计数 $5.6 (0.5\sim 20.9) \times 10^9/L$ 。血红蛋白 $< 100g/L$ 者12例 (占57.1%),  $4.0 \times 10^9/L < 血红蛋白 < 13 \times 10^9/L$ 者2例 (9.5%),  $> 13 \times 10^9/L$ 者19例 (90.5%), 血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 者9例 (42.8%)。

### 2.3 骨髓象

按照WHO关于CMML的分型 (CMML-1, CMML-2, CMML-1或CMML-2伴有嗜酸粒细胞增多), CMML-1型8例, CMML-2型10例, CMML-2型伴嗜酸细胞增多2例。

病态造血: 仅有粒系病态表现的6例 (28.6%), 表现为粒系细胞颗粒过多、过少或缺失, 双核中幼稚细胞, 成熟粒细胞核分叶过多或过少, 核浆发育不平衡等。仅有红系病态表现的4例 (19%), 表现为核分叶、多核、核碎裂、巨幼样变、大红细胞等。巨核细胞系病态没有单独出现, 表现为骨髓中出现淋巴样小巨核细胞、单圆核、多圆核巨核细胞。多系病态造血表现的7例 (33.3%)。没有病态造血表现的4例 (19%)。

### 2.4 细胞遗传学

21例患者均进行了染色体分析, 复杂核型2例, +8者1例, t(5; 8)者1例, 正常核型17例, 均未发现Ph染色体。逆转录酶/聚合酶链反应检测均未发现BCR/ABL融合基因。NPM1突变阳性3例, 其中2例为正常核型, 1例为t(5; 8)。JAK2V617F突变1例。

### 2.5 治疗与转归

2.5.1 支持治疗 定期输注浓缩红细胞、促红细胞生成素。部分病例用 $\alpha$ 干扰素治疗, 剂量一般为 $3 \times 10^6 U$ 皮下注射, 隔日1次。

2.5.2 化疗及造血干细胞移植 包括羟基脲单药治疗和小剂量阿糖胞苷、高三尖杉酯碱、柔红霉素及地西他滨为

主的联合化疗等。在有生存资料的13例患者中,仅采用支持治疗或羟基脲治疗的患者8例(CMML-1型2例,CMML2型6例),死亡2例;采用联合化疗的5例患者中,4例为CMML-2型或进展到CMML-2型或急变的患者,仅1例患者在化疗后获得缓解,其余3例患者未获得缓解,分别在化疗后21d,1和18个月死亡,1例CMML-1型患者(56岁)化疗后获得缓解,进行异基因骨髓移植,存活至今。

2.5.3 转归 在有生存资料的13例患者中,CMML-1型5例,1例在诊断10d后进展为急性单核细胞白血病(AML-M5),化疗21d后死亡;1例在诊断4年后进展为CMML-2型,化疗后1个月死亡。1例进行联合化疗后获得完全缓解,进行HSCT后存活至今。CMML-2型6例,CMML-2型伴嗜酸细胞增多1例,共死亡3例,存活的4例中仅1例进行联合化疗获得完全缓解,其余3例均采用支持治疗或羟基脲单药治疗,尚未发生进展,存活期分别为24,29,43个月。

### 3 讨论

CMML在1982年FAB分类中是MDS的一个亚型,2001年WHO造血和淋巴细胞肿瘤分类中,将CMML归属于新设立的MDS/骨髓增殖性疾病(myeloproliferative disease,MPD)。在2008年新的WHO髓系肿瘤分类中将此类疾病更名为MDS/MPN<sup>[1]</sup>。

在WHO的CMML诊断标准中,除Ph染色体或BCR/ABL(-)外,持续的外周血单核细胞 $>1.0 \times 10^9/L$ 是诊断的必要条件<sup>[3]</sup>,在鉴别诊断中,CMML与急性单核细胞白血病(AML-M5)又主要依据原始细胞(包括原始单核细胞、幼稚单核细胞和原始粒细胞)的数量。而单核细胞的形态学多变,即使是有经验的形态学家之间也会对幼稚单核细胞和成熟单核细胞的判定有差异。在本研究中有1例81岁的患者,骨髓中原始粒细胞和原始单核细胞占12.5%,而幼稚样单核细胞不同医生之间(4人,包括一位著名血液病老专家)计数比例为10%~32%,但外周血均为成熟单核细胞,未见幼稚细胞,未治疗2年无进展。

由于单核细胞的形态学多变,单纯依靠形态学确诊有一定的困难。因此人们寄望于免疫分型来帮助诊断。有研究者认为CMML患者的成熟单核细胞中CD56和CD2的异常率表达明显增高,可作为鉴别CMML和MDS及AML-M5b及正常人的重要指标之一<sup>[5]</sup>。但也有研究者认为CD56的异常表达并不能作为CMML特异的诊断标志。单核细胞CD15表达缺失或减低现象、CD14拖尾现象比正常对照及M5b者显著,可以作为辅助诊断的手段<sup>[5,6]</sup>。

CMML治疗方法很多,包括新上市的去甲基化药物地西他滨或阿扎胞苷等,疗效均不理想<sup>[7-10]</sup>:总反应率20%~70%,中位生存12~24个月。造血干细胞移植是目前治愈CMML的惟一方法。但对老年患者而言,尤其是>70岁的患者,进行移植的机会非常少。在非老年患者组中,移植的效果也并不理想,欧洲血液和骨髓移植组报道,50例CMML患者年龄为19~61岁,中位年龄44岁,移植相关死亡率高达52%,5年生存率仅为21%,5年无病生存率仅为18%,5年的疾病复发率高达49%<sup>[11]</sup>。

在本组的老年患者中,部分CMML-2患者进展并不迅速,仅用支持治疗或羟基脲单药治疗获得了很好的生活质量。其中1例白细胞正常的CMML-2患者(诊断时年龄81岁),追溯其血常规发现,在诊断8年之前即有外周血单核细胞明显增高,但血红蛋白和血小板均正常。这例患者在确诊后未采取任何治疗,病情维持稳定,生活如常,已存活2年。

因此,对于老年CMML患者,尤其是高龄患者,是否采用积极治疗须因人而异,强烈化疗可能并不是最佳的治疗选择。

### 【参考文献】

- [1] Orazi A, Germing U. The myelodysplastic-myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features[J]. *Leukemia*, 2008, 22(7): 1308-1319.
- [2] 秦亚涛,李金兰,主鸿鹄,等.实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(7): 433-437.
- [3] 张之南. *血液病诊断及疗效标准*[M]. 第3版. 北京: 科学技术出版社, 2007: 163-165.
- [4] 刘元波,郝玉书,卞寿庚,等.慢性粒-单核细胞白血病临床及血液学特征鉴定——附35例分析[J]. *中华血液学杂志*, 1996, 17(12): 629-633.
- [5] Galton DAG. Haematological differences between chronic granulocytic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Leuk lymph*, 1992; 7: 343.
- [6] 王韞秀,张继红,胡延平,等.多参数流式细胞术在慢性粒单核细胞白血病骨髓增生异常综合症及急性单核细胞白血病免疫表型鉴别中的应用及其意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(4): 857-862.
- [7] Scott BL, Ramakrishnan A, Storer B, et al. Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(6): 944-947.
- [8] Braun T, Itzykson R, Renneville A, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial[J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3824-3831.
- [9] Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G, et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS: the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) in 177 patients[J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(Suppl 1): 9-17.
- [10] Zandberg DP, Huang TY, Ke X, et al. Treatment and outcomes for chronic myelomonocytic leukemia compared to myelodysplastic syndromes in older adults[J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 584-590.
- [11] Kroger N, Zabelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. *Br J Haematol*, 2002; 118(1): 67-73.

(编辑:周宇红)