

于,在 4 个疗程 BDT 方案达完全缓解后,按计划行环磷酰胺动员,但因自身原因未采集干细胞,待血象恢复后出院,并于第 5 疗程 BDT 方案后并发 TBM 感染,故笔者考虑:(1)环磷酰胺是否为导致 TB 感染的潜在诱因,其他治疗 MM 方案(如 CTD)等亦含有环磷酰胺,但环磷酰胺剂量是否为并发 TB 感染的独立危险因素仍有待研究。(2)既往 MM 患者亦使用大剂量环磷酰胺进行动员,但移植后患者均无 TB 感染报道,该患者与众不同之处在于其仅输注环磷酰胺,未按计划行干细胞采集及回输,虽然血象自行恢复,但大剂量环磷酰胺所致免疫抑制,在后期无造血干细胞回输的免疫重建及造血重建支持下,是否也增加了 TB 感染的概率。

KIM 等<sup>[7]</sup>对 285 例接受含硼替佐米方案治疗的 MM 患者中,发现 6 例感染 TB,4 例经抗酸杆菌培养确诊,2 例因腺苷脱氨酶高诊断结核性胸膜炎。其中 3 例分别在含硼替佐米方案结束后 5、12 及 21 个月发病,另外 3 例在联合使用含沙利度胺或烷化剂方案治疗过程中发病。该研究显示联合用药(沙利度胺或环磷酰胺)可能是增加 TB 感染的独立危险因素,这与本例患者治疗过程中并发 TBM 相类似。

TB 感染及应用硼替佐米的关系目前尚无可靠依据,但是需要临床医师提高 TB 感染的警惕性,强调早期诊断,特别是重视 TB 高发地区的易感病例以及隐匿的感染灶,如脑脊液。另外,多药联合化疗用药可能会增加 TB 感染的概率,治疗复发及难治性 MM 患者时应警惕 TB 感染的发生。

#### 参考文献

- [1] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4):524.
- [2] TSAI C K, HUON L K, OU S M, et al. Risk and impact of tuberculosis in patients with multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017:1-9.
- [3] NUCCI M, ANAISSIE E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(8):1211-1225.
- [4] MOREIRA W, NGAN G J, LOW J L, et al. Target mechanism-based whole-cell screening Identifies bortezomib as an inhibitor of caseinolytic protease in mycobacteria[J]. *MBio*, 2015, 6(3):e00215-e00253.
- [5] JUNG S H, BAE S Y, AHN J S, et al. Lymphocytopenia is associated with an increased risk of severe infections in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(3):382-387.
- [6] AHN J S, REW S Y, YANG D H, et al. Poor prognostic significance of mycobacterium tuberculosis infection during bortezomib-containing chemotherapy in patients with multiple myeloma[J]. *Blood Res*, 2013, 48(1):35-39.
- [7] KIM K, KIM S J, MAENG C H. Relationship between bortezomib-containing regimens and the incidence of tuberculosis in patients with myeloma[J]. *Blood Res*, 2013, 48(3):233-234.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-08-28)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.009

## 149 例骨髓增生异常综合征患者骨髓病态造血特征与预后的关系

黄琴,古再丽努尔,王一淳,李燕<sup>△</sup>,王增胜,刘虹,朱琳,毛敏,王晓敏

(新疆维吾尔自治区人民医院血液科,乌鲁木齐 830001)

**[摘要]** 目的 探讨骨髓增生异常综合征(MDS)患者骨髓病态造血特征与预后的关系。方法 对 149 例初治 MDS 患者进行回顾性分析,重新诊断分型,按 IPSS 进行分组,观察骨髓形态学改变,包括病态造血系及系列以及常见病态造血特征,COX 多因素分析骨髓发育异常与无白血病生存期(LFS)与总体生存期(OS)的关系。结果 随访中位时间 35(9~82)个月,随访期间 66 例患者死亡,34 例患者转急性白血病。单因素分析骨髓发育异常累及系列与预后的关系,仅有粒红巨三系发育异常为 LFS 及 OS 预后不良因素。对诸多的病态造血特征进行单因素分析,粒系核质发育失衡、假 pelger 核、红系核碎裂、多核红,以及小巨核、单圆核、多圆核均为 LFS 预后不良因素,而假 Pelger 核、多核红、小巨核、单圆核均为 OS 预后不良因素。多因素分析结果粒红巨三系同时存在发育异常,以及多核红细胞、小巨核均为 LFS 的独立不良预后因素,而假 pelger 核为 OS 的不良预后因素。结论 骨髓三系发育异常、假 Pelger-Huer 异常、小巨核细胞、多核红细胞等病态造血现象对于早期预测 MDS 预后具有重要的临床价值。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;骨髓疾病;预后

**[中图法分类号]** R446.11

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0317-04

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组造血干/祖细胞恶性克隆增殖性疾病,以骨髓病态造血和外周血细胞减少为特征,高风险转变为急性白血病<sup>[1]</sup>。由于 MDS 存在很大的异质性,准确客观地评估预后有助于选择更合适的治疗方案。在过去

的 20 年,先后提出了一些 MDS 预后评分系统,其中,1997 年国际 MDS 预后分析研讨会基于 FAB 分型标准提出的国际预后积分系统(IPSS)<sup>[2]</sup>,被各国血液学工作者广泛接受,取代了以前的各种预后判断系统。2011 年基于 WHO 造血组织肿瘤

分类的预后积分系统(WPSS)的制定,突出了红细胞输注依赖对患者预后的影响<sup>[3]</sup>。随着研究的进一步深入,2012年MDS预后国际工作组对IPSS预后积分系统进行了修订,即IPSS-R预后积分系统<sup>[4]</sup>,对染色体核型、骨髓原始细胞和血细胞减少程度进行了细化分组,现已广泛应用。无论IPSS、WPSS还是IPSS-R评分系统,都强调了原始细胞比例、血细胞减少及细胞遗传学的重要性,尤其近年来有关细胞遗传学及分子遗传学对预后影响的研究越来越多,越来越深入。目前普遍认为染色体核型异常以及基因突变对于MDS预后具有重要的影响<sup>[5-8]</sup>。然而反映骨髓细胞发育异常的病态造血仍然是MDS诊断和分型的依据,尤其对于无克隆性异常的患者,病态造血在诊断中起着关键的作用,那么骨髓病态造血特征与预后是否也存在一定的关系,目前有关报道较少。笔者在长期的MDS临床诊断实践中体会到,MDS骨髓病态造血不仅是诊断的重要依据,与预后也存在着潜在的联系。基于此,本研究对149例MDS患者临床资料进行回顾性分析,旨在探讨MDS患者骨髓病态造血特征与预后的关系,期望找到IPSS、WPSS、IPSS-R评分系统以外更多的预后指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2009年5月至2015年10月149例MDS患者,诊断均符合MDS诊断与治疗中国专家共识(2014版)<sup>[9]</sup>,并根据WHO标准<sup>[10]</sup>重新分型。其中难治性贫血(RA)25例(9.5%),难治性贫血伴有环状铁粒幼细胞(RARS)9例(6.5%),难治性贫血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)32例(27.5%),难治性贫血伴原始细胞过多-1型(RAEB-1)30例(24.6%),难治性贫血伴原始细胞过多-2型(RAEB-2)44例(22.5%),MDS伴有单纯del(5q)4例(2.9%),MDS不能分类(MDS-U)5例(6.5%)。按IPSS积分分组,低危组17例(9.0%),中危I组60例(66.5%),中危II组49例(17.5%),高危组23例(7.1%)。其中男82例,女67例,中位年龄62(15~88)岁。

## 1.2 方法

**1.2.1 骨髓形态学研究** 所有患者的骨髓涂片由两名相同的观察者完成。依照WHO标准<sup>[8]</sup>判定发育异常形态表现。计数200个粒系细胞和200个红系细胞,计数各种细胞发育异常的形态学改变及所占百分率;根据全片巨核细胞的数量来分别计数25~100个巨核细胞,观察每种病态巨核及所占百分率。有发育异常的细胞占该系细胞大于或等于10%,可判定为该系细胞发育异常。具体标准:(1)红系:核出芽和(或)巨幼样变和(或)多核细胞,或核碎裂大于或等于10%;(2)粒系:假Pelger-Huet畸形和(或)胞质内无颗粒或少颗粒和(或)高分叶、低分叶,或核质失衡等大于或等于10%;(3)巨核系:至少计数25个巨核细胞,≥10%异常巨核细胞。观察并记录细胞发育异常(欧洲MDS工作组定义常见的细胞发育异常变化)<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 染色体核型分析** 染色体核型分析:骨髓细胞经24~48h培养后,收集细胞常规制片,R显带,根据细胞遗传学国际命名体制(ISCN,1995)判定核型异常。

**1.2.3 治疗及随访** 所有患者初治时根据IPSS积分系统分组,相对低危组(低危、中危I)部分高龄患者予以支持治疗(主要包括输血、抗感染、细胞因子及免疫抑制剂、免疫调节剂等),相对高危组(中危II、高危)患者选择化疗(CAG或HAG方

案)。异基因造血干细胞移植患者未纳入研究对象。自患者确诊之日起进行随访,随访终点为死亡时间或2016年2月1日,中位随访时间为35(9~82)个月,失访患者27例。自明确诊断至转化为急性白血病的时间为转白时间。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS16.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 $t$ 检验,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验,应用log-rank时序检验进行单因素分析,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,用Mantel-Cox回归模型进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MDS患者骨髓形态学结果** 149例MDS患者骨髓形态学分析结果,其中骨髓单纯一系发育异常25例,两系发育异常72例,三系发育异常52例。血细胞发育异常形态学改变:红系细胞形态异常按其出现的频率高低依次为巨幼样变(55.7%)、核分叶(32.9%)、多核红细胞(30.9%)、核碎裂(28.9%)。粒系细胞形态异常按其出现的频率高低依次为巨幼样变(65.1%)、胞质无颗粒或颗粒减少(52.3%)、假Pelger异常(50.0%)、核质发育不平行(45.6%)、颗粒分布不均(42.3%)、畸形核(20.8%)。巨核系细胞形态异常按其出现的频率高低依次为单圆核巨核细胞(30.9%)、小巨核细胞(26.8%)、多圆核巨核细胞(22.1%)。

**2.2 MDS患者骨髓发育异常在无白血病生存期(LFS)及总体生存期(OS)的单因素分析** 中位随访时间35(9~82)个月,随访期间66例患者死亡,34例患者转急性白血病。单因素分析骨髓发育异常累及系别,即单纯粒系、红系、巨核、粒红、粒巨、红巨,以及粒红巨三系与预后的关系,仅有粒红巨三系同时存在发育异常为LFS及OS预后不良因素。对诸多的病态造血特征进行单因素分析,筛选出粒系核质发育失衡、假Pelger核,红系中核碎裂、多核红,以及小巨核、单圆核、多圆核均为LFS预后不良因素,而假Pelger核、多核红、小巨核、单圆核均为OS预后不良因素,见表1。

表1 149例MDS患者骨髓病态造血特征OS及

项目	n	LFS单因素分析	
		3年OS(%)	3年LFS(%)
IPSS			
低危	17	100.0	100.0
中危I	60	100.0	100.0
中危II	49	22.5	28.5
高危	23	34.8	21.3
P		<0.01	<0.01
粒红巨三系发育异常			
无	97	15.5	100.0
有	52	21.2	13.5
P		<0.01	<0.01
红系			
多核红			
无	103	17.5	100.0
有	46	19.6	13.0

续表 1 149 例 MDS 患者骨髓病态造血特征 OS 及 LFS 单因素分析

项目	n	3 年 OS(%)	3 年 LFS(%)
P		<0.01	<0.01
核碎裂			
无	106	12.3	100.0
有	43	25.6	23.2
P		0.335	<0.01
粒系			
核质发育失衡			
无	81	18.5	100.0
有	68	17.6	17.6
P		0.108	0.025
假 Pelger 核			
无	82	29.3	100.0
有	67	16.4	11.9
P		<0.01	<0.01
巨核系			
小巨核			
无	109	14.7	100.0
有	40	25.0	15.0
P		<0.01	<0.01
单圆核			
无	103	13.6	100.0
有	46	23.9	21.7
P		0.027	<0.01
多圆核			
无	116	11.2	100.0
有	33	36.4	36.4
P		0.549	<0.01

2.3 MDS 患者骨髓发育异常在 LFS 及 OS 的多因素分析  
 在单因素分析的基础上进行多因素分析,发现粒红巨三系发育异常、多核红细胞、小巨核为 LFS 的独立预后不良因素,见表 2,而假 pelger 核为 OS 的独立预后不良因素,见表 3。

表 2 MDS 患者骨髓病态造血特征与 LFS 的多因素分析

项目	$\beta$	$\chi^2$	P	RR	95% CI
IPSS	1.574	25.803	<0.001	4.826	2.629~8.857
粒红巨病态	2.678	17.124	<0.001	7.987	2.985~21.368
多核红	1.326	11.298	0.001	3.765	1.738~8.156
小巨核	1.603	8.874	0.003	4.970	1.731~14.273

表 3 MDS 患者骨髓病态造血与 OS 的多因素分析

项目	$\beta$	$\chi^2$	P	RR	95% CI
IPSS 分组	1.924	73.243	<0.001	6.849	4.408~10.642
假 Pelger 核	0.702	6.123	0.013	2.017	1.157~3.516

### 3 结 论

MDS 的基本病理生理改变是造血干/祖细胞发育异常及无效造血,其临床特征为一系或多系血细胞减少,骨髓和(或)外周血细胞发育异常,最终发展为急性白血病或骨髓衰竭。由于 MDS 存在非常大的异质性,部分患者尽管存在相同的 IPSS 或 WPSS 评分,但对治疗的反应及生存时间却有很大的区别,因此寻找更多的预后评估指标有助于更客观的判断预后。目前已经公认的预后影响因素有血细胞减少系别,原始细胞比例,染色体核型,以及血红蛋白水平<sup>[3]</sup>。

由于 MDS 恶性克隆的本质逐渐被认识,细胞遗传学在预后评估中的地位越来越受到重视<sup>[12]</sup>。而有关形态学与预后的关系研究相对较少,然而病态造血仍然是诊断 MDS 极为重要的依据。有研究表明,MDS 的病态造血细胞主要来自于恶性克隆细胞,少量来自正常克隆细胞,恶性克隆细胞较正常克隆来源的细胞更易出现发育异常<sup>[13]</sup>。LOM 等<sup>[14]</sup>对 2 例单体 7 和 5 例三体 8 患者的巨核细胞的研究表明,大多数巨核细胞为恶性克隆来源。英国成人 MDS 诊断指南<sup>[15]</sup>中提出假 Pelger-Huet 畸形、小巨核细胞及幼稚细胞增加等情况的出现与 MDS 克隆性标志的存在具有极强的关联性,而且极少受观察者误差的影响。上述研究均表明病态造血特征与细胞遗传学改变存在密切的关系,因此我们推测某些病态造血特征与预后亦存在一定的关系。

目前原始细胞比例已经被公认为 MDS 预后评价的重要指标之一。其他关于 MDS 形态学对预后的影响基本局限于外周血细胞减少以及病态造血累及系别与预后关系的研究,而对于各种病态造血特征与预后相关性研究甚少。笔者观察并分析了累及骨髓粒系、红系、巨核、粒红、粒巨、红巨,以及粒红巨三系病态造血与预后的关系,单因素分析结果显示,仅有粒红巨三系发育异常为 LFS 及 OS 预后不良因素,而多因素分析显示粒红巨三系发育异常为 LFS 独立预后不良因素,提示骨髓三系病态造血与 MDS 患者预后有着密切的关系,与文献报道<sup>[16]</sup>相似。小巨核细胞是 MDS 巨核系形态发育异常的典型表现,反映了 MDS 病态造血的特征。MATSUDA 等<sup>[17]</sup>研究认为假 Pelger-Huet 及小巨核等病态造血的出现与 MDS-RA 患者 OS 有着密切的关系。笔者在 IPSS 积分的基础上分析了 149 例诊断明确的 MDS 患者各种常见病态造血特征与预后的关系,经多因素分析,发现多核红细胞、小巨核为 LFS 的不良预后因素,而假 Pelger 核为 OS 的不良预后因素。提示在相同的 IPSS 评分下,有多核红细胞,小巨核,假 Pelger 核患者预后不佳。而 MATSUDA 等<sup>[17]</sup>研究表明红系发育异常并没有预后意义。考虑可能由于研究种族不同,而且笔者分红系当中幼稚样变、核分叶、多核、核碎裂等不同病态造血特征单独进行分析而得出不同的结论,还有待于今后继续积累病例总结分析。另外,本研究发现尽管骨髓粒系及红系巨幼样变为 MDS 最常见的病态造血特征,但是并不具备特异性,而且与预后无关,有文献报道巨幼样改变常见于继发性 MDS,因此在 MDS 临床诊断工作中应仔细观察,及时总结以便发现更具有特异性及临床价值的骨髓形态改变。

综上所述,尽管 MDS 经历了由单纯形态学指标向多指标综合诊断的转变,但细胞形态学仍是诊断 MDS 最基本的手段。因此,在 MDS 的诊断工作中,正确评估细胞发育异常对于诊断以及评价 MDS 预后均具有重要的意义,在不能开展遗

传学及分子学检测的基层医院尤为重要。笔者认为除了原始细胞比例外,骨髓三系病态造血、粒系假 Pelger-Huer 异常、小巨核细胞、多核红细胞等发育异常对于早期预测 MDS 预后也具有重要的临床价值。

#### 参考文献

- [1] MUFTI G J, BENNETT J M, GOASGUEN J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts[J]. *Haematologica*, 2008, 93(11): 1712-1717.
- [2] GREENBERG P, COX C, LEBEAV M M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [3] MALCOVATI L, DELLA PORTA M G, STRUPP C A, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS) [J]. *Haematologica*, 2011, 96(10): 1433-1440.
- [4] GREENBERG P L, TUECHLER H, SCHANZ J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12): 2454-2465.
- [5] 肖志坚. MDS 发病分子机制、预后和表观遗传学治疗进展—第 12 届骨髓增生异常综合征(MDS)国际研讨会采撷 [J]. *浙江医学*, 2013, 35(22): 1960-1960, 2003.
- [6] THOL F, KADE S, SCHLARMANN C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3578-3584.
- [7] SAUMELL S, FLORENSA L, LUÑO E, et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(3): 311-321.
- [8] BELLI C B, BENGIÓR, ARANGUREN P N, et al. Partial and total monosomal karyotypes in myelodysplastic syndromes: comparative prognostic relevance among 421 patients [J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(7): 540-545.
- [9] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1024-1048.
- [10] VARDIMAN J W, HARRIS N L, BRUNNING R D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2292-2302.
- [11] CANTÚRAJNOLDI A, FENU S, KERNDRUP G, et al. Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the european working group of MDS in childhood (EWOG-MDS) [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(7): 429-433.
- [12] SCHANZ J, STEIDL C, FONATSCH C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2 351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 1963-1970.
- [13] INVERNIZZI R, QUAGLIA F, PORTA M G. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7(1): e2015035.
- [14] VAN L K, HOUTSMULLER A B, VAN PUTTEN W L, et al. Cytogenetic clonality analysis of megakaryocytes in myelodysplastic syndrome by dual-color fluorescence in situ hybridization and confocal laser scanning microscopy [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, 25(4): 332-338.
- [15] WHITTAKER J A, SUMMERFIELD G P, CLOUGH D J V, et al. Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure) [J]. *Int J Lab Hematol*, 2010, 17(1): 3-10.
- [16] LORAND-METZE I, PINHEIRO M P, RIBEIRO E, et al. Factors influencing survival in myelodysplastic syndromes in a Brazilian population: comparison of FAB and WHO classifications [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(6): 587-594.
- [17] MATSUDA A, GERMING U, JINNAI I, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification [J]. *Leukemia*, 2007, 21(4): 678-686.
- [18] MATSUDA A, GERMING U, JINNAI I, et al. Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(8): 974-980.

(收稿日期:2017-07-04 修回日期:2017-09-12)