

## P.1

## 血液及骨髓病理學

多年來已知某些白血病會在發病前鬱積一段很長的時間。鬱積型白血病，寡芽胞細胞白血病及前白血病這些名詞都用來指稱這些白血病。目前亦知道某些不明原因的貧血對一般補血藥沒有反應。這些貧血被稱為頑抗性貧血，鐵利用障礙性貧血以及伴鐵粒芽細胞性貧血。亦已知這些貧血將芽細胞累積於骨髓中，且最終轉型為急性白血病。然而，仍須法國-美國-英國(FAB)組織<sup>1</sup>(表 19.1)來促使血液學者定期診斷症狀，才知道這是相當常見的狀況。

表 19.1 FAB 組織對 MDS 的分類

類型	周圍血液	骨髓
RA	芽細胞 < 1%	一種，二種或全部的細胞系具有紅血球生成障礙症狀；芽細胞 < 5%。
RARS	芽細胞 < 1%	RA 具有環狀伴鐵粒芽細胞，包含>14%有核紅血球。
RAEB	芽細胞 < 5%	RA 具有 5-20%芽細胞
RAEBt	芽細胞 < 5%	RA 具有 20-30%芽細胞或 RAB 具有 Auer 小體
CMML	以上任何一種且具有超過 $10^9/l$ 的單核白血球	以上任何一種加上前單核細胞

RA，頑抗性貧血；RARS，具有環狀伴鐵粒芽細胞的 RA；RAEB 具有多餘芽細胞的 RA；RAEBt，轉型中的 RAEB；CMML，慢性骨髓單核細胞性白血病。

## 定義

骨髓發育不良症候群(MDS)可被定義為造血幹細胞之增殖異常，其保有分化為最終階段細胞能力，但以異常且無效的方式進行分化。接著，儘管周圍血液血球減少，骨髓通常仍具有過多細胞。MDS 的特徵為紅血球，白血球，血小板及其前驅物之細胞形態學異常，某些異常可能相當細微(表 19.2)。細胞會隨著時間失去分化能力，因此產生芽細胞。可能發生急性白血病症狀。

## 流行病學

MDS 通常為自發性疾病，主要發生於超過 60 歲者身上。白血病研究基金(LRF)研究認為發生率為 100000 之 3.6，但是這遮蔽了許多未診斷出來的病例<sup>2</sup>。一個

組織認為超過 60 歲者之盛行率為 500 之 1<sup>3</sup>。四分之一超過 85 歲的人患有惡性血液疾病。雖然有些人認為這種疾病越來越常見，發生率的明顯增加簡單地反映出專家更願意對老年人進行骨髓研究<sup>4</sup>。

較易發生於年輕人身上之次發性 MDS 會發生在暴露於某些化學物質之後，特別是苯及其衍生物，以及暴露於細胞性藥物之後，特別是烷化劑。開發中國家中原發性 MDS 出現年齡的降低顯示這些社區對毒性化學物質的控制越來越不嚴格。

表 19.2 MDS 血液及骨髓細胞之形態學異常

細胞系	血液	骨髓
紅血球	巨紅血球	紅血球系低生成
	異性紅細胞大小不均	多核
	二型性圖片	核崩解異常
	細胞漿多色性	巨母紅血球
	點狀嗜鹼性現象	細胞質液泡化
	紅芽細胞	Howell-Jolly 小體
	網狀紅血球減少症	環狀伴鐵粒芽細胞
白血球	低顆粒嗜中性白血球	骨髓前驅物之低顆粒性
	單葉或多葉嗜中性白血球(Pelger 細胞)	原單核白血球增加
	多段性嗜中性白血球	芽細胞增加(第一型具有貧乏之無顆粒細胞質，第二型具有稀疏的顆粒)
	單核現象(通常具有多重且延長之核葉)	
	原單核白血球(具有完好嗜苯胺藍粒)	
	無核嗜酸性白血球	
血小板	缺乏顆粒血小板	微巨核細胞
	巨大血小板	單一圓形或橢圓形核之大巨核細胞
	巨核細胞	具有多重小圓細胞核之大巨核細胞
		成巨核細胞

## P.2

## 骨髓功能障礙異常

家族性 MDS 很少見，但也發生在年輕人身上。兒童 MDS 更少見，但分類中通常會包含幼發性骨髓單核細胞性白血病(JMML)等不常見疾病。

## 分類

FAB 組織發現骨髓中芽細胞超過 5% 以上的患者之存活率期較短，且更可能轉型為急性白血病。這成為其症狀分類之基礎。另外兩個因素，單核白血球的出現以及環狀伴鐵粒芽細胞的出現，更進一步地定義了症狀。最後劃分了 MDS 及急性白血病。骨髓中大於 30% 之芽細胞急性為骨髓性白血病之武斷門檻。對具有介於 20% 至 30% 骨髓芽細胞之患者來說，具有過多轉型中芽細胞之頑抗性貧血此分類成為轉變分類。最終分類(表 19.1)也具有癒後價值。

因為只有三分之一的患者死於白血病，三分之一死於不相關原因，另外三分之一則死於血球過少，因此數種癒後評分系統<sup>5-9</sup>也考慮了血球過少對癒後的重要性。其他人發現年齡，血清乳酸去氫酵素(LDH)及染色體異常也會影響存活，芽細胞計數的影響低於FAB所預計之影響，具有 5-10% 芽細胞的患者狀況較具有 11-20% 者佳。總結所有評分系統產生了國際癒後評分系統(IPSS)<sup>10</sup>(表 19.3)。這些系統於分別於臨床操作中獨立地進行確效<sup>11</sup>。

1997 年時WHO重新分類MSD(表 19.4)。刪除了具有過多轉型中芽細胞(RAEBt)之頑抗性貧血，具有>20% 芽細胞的患者被類為急性骨髓性白血病。頑抗性貧血和具有環狀伴鐵粒芽細胞此後應只歸屬於單一細胞發育障礙。「純環狀伴鐵粒芽細胞性貧血」為一種甚少(若曾發生的話)轉型為急性白血病的疾病<sup>13</sup>，這個陳述有些小爭議，但很少對「純頑抗性貧血」進行良好定義。於正常骨髓及發炎狀況中常發現單獨的紅血球生長不良。若無核型異常或其他增殖標記，將難以診斷出此次型。一種或兩種細胞系具有增殖不良特性應被認為是多重細胞系增殖不良的頑抗性血球過少。慢性骨髓單核性白血病(CMML)有爭議。一個組織病理學家為具有骨髓增生特性(也稱為骨髓增殖不良，骨髓增殖疾病，MDS/MPD)的MDS提出新的分類以包含CMML，JMML以及非典型慢性骨髓白血病(aCML)。

經過寡芽細胞時期之特殊急性骨髓性白血病(AML)類型其顆粒性白血球系通常顯示增殖不良特性。它們具有特徵性染色體轉位：t(8;21)，t(15;17)以及 inv 16 異常。

表 19.3 MDS 之國際癒後評分系統

癒後變數	0	0.5	分數	1.5	2
骨髓中芽細胞的百	< 5	5-10	-	11-20	21-30

分比					
核型	佳	中等	差		
血球過少	0/1	2/3			

核型佳=-Y, del(5q)或 del(20q)

核型差=3 個以上異常(複合體)或染色體 7 異常

居中=所有其他異常

風險族群：低分 0，居中 1 分數 0.1-1，居中 2 分數 1.5-2，高分>2。

存活中位數與年齡相關：

對低風險族群來說，60 歲以下患者為 11.8 年，60 歲以上患者為 4.8 年。

對居中 1 風險族群來說，60 歲以下患者為 5.2 年，60 歲以上患者為 2.7 年。

對居中 2 風險族群來說，60 歲以下患者為 1.8 年，60 歲以上患者為 1.1 年。

對高風險族群來說，60 歲以下患者為 0.3 年，60 歲以上患者為 0.5 年。

#### 表 19.4 WHO 的 MDS 分類

##### 骨髓增殖不良症狀

1. 頑抗性貧血：
  - (a) 具有環狀伴鐵粒芽細胞(RARS)
  - (b) 不具有環狀伴鐵粒芽細胞
2. 多重細胞系增殖不良的頑抗性血球過低
3. 具有過多芽細胞的頑抗性貧血
  - (a) 第一型具有 5-9 % 芽細胞
  - (b) 第二型具有 10-19 % 芽細胞
4. 5q 症狀
5. 骨髓增殖不良症狀，無法分類

##### 骨髓增殖不良/骨髓增生疾病

1. 慢性骨髓單核細胞性白血病
2. 非典型慢性骨髓白血病
3. 幼發性骨髓單核細胞性白血病

##### 急性骨髓性白血病

1. 多重細胞系增殖不良的急性骨髓性白血病
2. 急性白血病及骨髓增殖不良症狀，與療法相關