

慢性粒-单核细胞白血病诊断与治疗 中国指南(2021年版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

通信作者:肖志坚,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)、实验血液学国家重点实验室、国家血液系统疾病临床医学研究中心,Email:zjxiao@ihcams.ac.cn

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001、2020-I2M-C&T-A-020)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.002

Guideline of the diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia (2021)

Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Xiao Zhijian, State Key Laboratory of Experimental Hematology; National Clinical Research Center for Blood Diseases; Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China, Email: zjxiao@ihcams.ac.cn

慢性粒-单核细胞白血病(Chronic myelomonocytic leukemia, CMML)是最常见的骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN),年发病率为(3~4)/10万^[1]。近年,随着诊断技术的进步,特别是二代测序(NGS)在临床的应用,更新了CMML的诊断和分型诊断标准和预后危度分组标准^[2-4]。为了规范我国CMML的诊断和治疗,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组制定本指南。

一、诊断程序

疑诊CMML患者以下实验室检查应作为必检项目:

1. 外周血细胞计数。

2. 骨髓穿刺涂片和外周血涂片分类计数。外周血涂片至少要分类计数100个白细胞,骨髓涂片应计数200~500个有核细胞。原始细胞包括原始粒细胞、原始单核细胞和幼稚单核细胞,非特异性酯酶等细胞化学染色有助于原始单核细胞和幼稚单核细胞的确认。单核细胞应区分正常(成熟)和异常(不成熟,immature)单核细胞^[5]。各系列是否有发育异常,判断标准与MDS的判断标准相同^[6]。

3. 骨髓活检组织切片病理细胞学分析和网状纤维(嗜银)染色,必要时用CD34、CD68、CD163和CD16等抗体加做骨髓切片免疫组织化学染色^[3-4]。

4. 骨髓和外周血免疫表型分析,特别是外周血单核细胞亚群分析^[7](表1)。

表1 慢性粒-单核细胞白血病外周血单核细胞表型分型

单核细胞表型分型	表型定义	比例
经典型(MO1)	CD14 ^{bright} /CD16 ⁻	≥94%
中间型(MO2)	CD14 ^{bright} /CD16 ⁺	<20%
非经典型(MO3)	CD14 ^{dim} /CD16 ⁺	<5%

5. 染色体核型分析。当常规染色体核型分析(表2)没有获得足够(20个)中期分裂象时,应采用包括5q31、cep7、7q31、20q、cep8、cepY和TP53探针加做荧光原位杂交(FISH)检测。采用间期FISH,TET2(位于4q24)、NF1(位于17q11)和ETV6(位于12p13)等基因隐性缺失检出率2%~10%^[3-4](表2)。

6. 分子学检测。BCR-ABL融合基因,伴嗜酸粒细胞增多患者还应检测PDGFRA、PDGFRB、FGF1重排或PCM1-JAK2融合基因^[8]。CMML的常见基因突变见表3,基因突变检查至少应包括列入预后积分系统的AXSL1、NRAS、RUNX1和SETBP1,以及已有靶向小分子药物的IDH1/2、FLT3、TP53等^[9]。

表 2 慢性粒-单核细胞白血病常见细胞遗传学异常

异常	检出率[% , 均数(范围)]
常规染色体核型分析	
+8	6.5(4.0~10.0)
-7/7q-	5.0(3.0~8.5)
-Y	4.5(3.0~6.0)
复杂核型	4.1(3.0~6.0)
-20/del(20q)	2.8(1.0~5.0)
+21	1.3(0.5~2.0)
间期荧光原位杂交	
TET2 缺失	8.3(6.0~10.0)
NF1 缺失	5.0(4.0~6.0)
ETV6 缺失	3.0(2.0~4.0)

7. 肝脏、脾脏超声或 CT 检查。

二、诊断与鉴别诊断

1. CMML 最低诊断标准: 本指南采用新近“典型的 CMML、变异型和 Pre-CMML 疾病建议诊断标准”中提出的 CMML 最低诊断标准(表 4)。诊断经典 CMML 需要满足所有的必备条件(A), 并且满足形态发育异常(B)或者至少 1 条辅助标准(C)。

2. 寡单核细胞(oligomonocytic) CMML

(O-CMML): O-CMML 是新近确定的一个 CMML 特殊亚型, 其最低诊断标准除外周血单核细胞绝对值为 $(0.5 \sim 0.9) \times 10^9/L$ 外, 其他诊断条件同典型 CMML 最低诊断标准^[4](表 4)。

3. 可能发展为 CMML 的前驱疾病(Potential pre-phases of CMML): CMML 诊断的确立需排除可能发展为 CMML 的前驱疾病, 包括意义未明的特发性单核细胞增多症(IMUS)和意义未定的克隆性单核细胞增多症(CMUS)^[4](表 5)。

4. 分型诊断标准:

(1) FAB 协作组分型标准^[2]: WBC $< 13 \times 10^9/L$ 为发育异常型 CMML(MD-CMML), WBC $\geq 13 \times 10^9/L$ 为增殖型 CMML(MP-CMML)。

(2) WHO(2016)分型标准^[2]: 依据外周血和骨髓原始细胞比例进一步分为以下 3 型: ①原始细胞外周血中 $< 2\%$ 和(或)骨髓中 $< 5\%$ 者, 诊断为 CMML-0; ②原始细胞外周血中 $2\% \sim 4\%$ 和(或)骨髓中 $5\% \sim 9\%$ 者, 诊断为 CMML-1; ③原始细胞外周血中 $5\% \sim 19\%$, 骨髓中 $10\% \sim 19\%$, 和(或)有 Auer 小体, 诊断为 CMML-2。

5. 鉴别诊断:

表 3 典型慢性粒-单核细胞白血病(CMML)患者中可检测到的常见突变基因

基因	分类和功能	相对频率	临床影响
ASXL1	表观遗传学调控、组蛋白修饰	40% ^a	预后不良 ^b 、CHIP/ARCH ^c
EZH2	表观遗传学调控、组蛋白修饰	5%	
TET2	表观遗传学调控、DNA 甲基化	60% ^a	CHIP/ARCH ^c
DNMT3A	表观遗传学调控、DNA 甲基化	5%	预后不良 ^b 、CHIP/ARCH ^c
IDH1	表观遗传学调控	1%	药物靶点
IDH2	表观遗传学调控	5%~10%	药物靶点
CBL	信号通路	15%	RAS 通路
NRAS	信号通路	15%	预后不良 ^b 、RAS 通路
KRAS	信号通路	10%	RAS 通路
PTPN11	信号通路	5%	RAS 通路
FLT3	信号通路	$< 5\%$	AML 相关、药物靶点
SRSF2	Pre-mRNA 剪接	50% ^a	
SF3B1	Pre-mRNA 剪接	5%~10%	
U2AF1	Pre-mRNA 剪接	5%~10%	
ZRSR2	Pre-mRNA 剪接	5%	
RUNX1	基因转录	15%	预后不良 ^b 、AML 相关
SETBP1	基因转录	15%	预后不良 ^b
TP53	DNA 损伤	1%	预后不良 ^b
PHF6	染色质衔接	5%	

注: AML: 急性髓系白血病。^a这些突变可以被认为是 CMML 相关突变, 但只有 SRSF2 突变不算经典的潜能未定的克隆造血/衰老相关的克隆造血(CHIP/ARCH)突变;^b这些基因突变是影响 CMML 生存的独立不良预后因素;^c这些基因经常在具有 CHIP/ARCH 个体中检测到, 与其他(CMML 相关和其他)突变相比, 这些突变的诊断意义被认为是较低的

表 4 典型慢性粒-单核细胞白血病(CMML)最低诊断标准

A. 必备条件(必须满足所有标准)	
持续(≥3个月)外周血单核细胞增多 $\geq 1 \times 10^9/L$,且白细胞分类计数单核细胞比例 $> 10\%$	
排除BCR-ABL1 ⁺ 白血病、经典的MPN和所有其他可能导致慢性持续单核细胞增多的骨髓肿瘤	
外周血和骨髓涂片中的原始细胞计数 $< 20\%$,排除所有其他可作为AML证据的组织病理学、形态学、分子和细胞遗传学特征	
B. 形态学标准	
骨髓涂片中以下任意一系至少10%的细胞有发育异常:红系、粒系和巨核细胞系	
C. 辅助标准(适用于符合A但不符合B的患者,以及其他表现出CMML典型临床特征的患者,如脾肿大)	
通过常规核型分析或FISH发现典型的染色体异常 ^a	
骨髓活检切片的组织学和/或免疫组织化学异常发现支持CMML的诊断 ^b	
流式细胞术检测骨髓和外周血细胞的异常免疫表型,表明单核和其他髓系细胞中有伴多种CMML相关的表型异常的异常/发育异常细胞群体 ^c	
通过分子(测序)研究确定存在CMML相关突变的髓系细胞克隆细胞群体证据 ^c	

注:^a适用于符合A但不符合B的患者,以及其他表现出CMML典型临床特征的患者,如脾肿大;^bCMML常见细胞遗传学异常见表2;^c利用MO1单核细胞 $> 94\%$ 的临界值,识别CMML病例的敏感性 $> 90\%$,特异性 $> 95\%$,MO3单核细胞减少甚至与循环的MO1细胞增多具有同等诊断价值;^d在CMML中常检出的突变基因包括TET2、SRSF2、ASXL1和SETBP1,最低等位基因负荷 $\geq 10\%$ 作为辅助标准

表 5 可能发展为CMML的前驱疾病与典型CMML的主要特征

特征	IMUS	CMUS	O-CMML	CMML
单核细胞绝对增多($\geq 0.5 \times 10^9/L$)	+	+	+	+
单核细胞显著增多($\geq 1 \times 10^9/L$)	+/-	+/-	-	+
单核细胞相对增多($\geq 10\%$ 的白细胞)	+	+	+	+
发育异常 ^a	-	-	+	+
血细胞计数减少 ^b	-	-	+/-	+/-
骨髓原始细胞比例	$< 5\%$	$< 5\%$	$< 20\%$	$< 20\%$
免疫表型异常	-	-	++	++
细胞遗传学异常(≥ 1 个)	- ^c	- ^c	++	++
分子学异常 ^d	-	+ ^d	++	++

注:CMML:慢性粒-单核细胞白血病;IMUS:意义未明的特发性单核细胞增多症;CMUS:意义未定的克隆性单核细胞增多症;O-CMML:寡单核细胞CMML。^a在一个特定的系列(红系、粒系或巨核细胞系)中,发育异常细胞至少有10%;^b持续性(至少4个月)血细胞减少;^c在一部分病例中,采用荧光原位杂交可以发现小克隆;^d指检测到一个潜质未定的克隆性造血(CHIP)样突变,尚未取得共识的问题是如果发现多个CHIP样突变时,最终诊断是否应改诊为O-CMML

(1)反应性单核细胞增多症:亚急性细菌性心内膜炎、结核病、疟疾感染、EB病毒感染、梅毒、伤寒、锥虫病、药物毒性反应、皮质类固醇治疗、GM-CSF治疗、副肿瘤(T细胞淋巴瘤、霍奇金病、实体瘤)、慢性和急性自身免疫性疾病、结节病和慢性肝炎合并肝硬化时,可以出现反应性单核细胞增多症,应仔细询问病史,必要时进行相关实验室检查以除外这些可导致反应性单核细胞增多的可能原因和疾病。

(2)伴单核细胞增多的克隆性血液系统疾病:

可伴单核细胞增多的克隆性血液系统疾病包括MDS伴单核细胞增多、单核细胞AML、MPN伴单核细胞增多、GATA2缺陷伴单核细胞增多、幼年型粒单核细胞白血病(JMML)和组织细胞增多症等。

三、预后判断标准

患者在确诊和分型诊断后应进行预后危度分组,如果患者基因突变结果不可得,建议采用M.D.安德森预后积分(MDAPS)^[10]和(或)CMML特异性预后积分系统(CPSS)^[11]进行危度分组,如果基因突变结果可得,建议采用CMML临床/分子预后积分系统(CPSS-mol)^[12]和(或)梅奥分子模型(the Mayo Molecular Model, MMM)^[13]进行危度分组。

1. MDAPS: HGB < 120 g/L、淋巴细胞绝对计数 $> 2.5 \times 10^9/L$ 、外周血不成熟髓系细胞(IMCS) $> 0\%$ 和骨髓原始细胞比例 $\geq 10\%$ 这4个参数各赋1分。根据积分将患者分为4组:低危(0~1分)、中危1(2分)、中危2(3分)和高危(4分)。

2. CPSS:预后参数和各参数赋分见表6。根据

表 6 慢性粒-单核细胞白血病(CMML)特异性预后积分系统(CPSS)

预后参数	积分		
	0	1	2
WHO分型	CMML-1	CMML-2	-
FAB分型	MD-CMML	MP-CMML	-
CMML特定的细胞遗传学危度分层 ^a	低危	中危	高危
红细胞输注依赖	否	是	-

注:^a细胞遗传学危度分层:+8、-7/7q-或复杂核型为高危组,正常核型或-Y为低危组,除外高危和低危的所有染色体异常归为中危组

总积分将患者分为4组:低危(0分)、中危1(1分)、中危2(2~3分)和高危(4~5分)。

3. CPSS-mol:根据染色体核型异常及是否有ASXL1、NRAS、RUNX1和SETBP1突变的赋分(表7)的累计积分,将遗传学预后分为低危(0分)、中危1(1分)、中危2(2分)和高危(≥ 3 分)等4个危度组。CPSS-mol包括细胞遗传学预后分组(低危0分,中危1 1分,中危2 2分,高危 ≥ 3 分)、骨髓原始细胞($< 5\%$ 0分, $\geq 5\%$ 1分)、白细胞计数($< 13 \times 10^9/L$ 0分, $\geq 13 \times 10^9/L$ 1分)和红细胞输注依赖(否0分,是1分)等4个预后参数,依累计积分,将患者分为低危(0分)、中危1(1分)、中危2(2~3分)和高危(≥ 4 分)4个预后危度分组。

表7 慢性粒-单核细胞白血病遗传学预后参数积分

遗传学预后参数	积分		
	0	1	2
CPSS细胞遗传学预后分组 ^a	低危	中危	高危
ASXL1	野生型	突变型	
NRAS	野生型	突变型	
RUNX1	野生型		突变型
SETBP1	野生型	突变型	

注:^a CPSS细胞遗传学危度分组:+8,-7/7q-或复杂核型为高危组,正常核型或-Y为低危组,除外高危和低危的所有染色体异常归为中危组

4. MMM:MMM包括5个预后参数:单核细胞绝对计数 $> 10 \times 10^9/L$ (2分),外周血有IMCS(2分),血红蛋白 $< 100 g/L$ (2分),ASXL1突变(1.5分)和血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ (1.5分)。根据累计积分,分为低危(0分)、中危1(2分)、中危2(2.5~4.5分)和高危(≥ 5 分)

四、治疗

根据患者的年龄、一般状况、合并疾病、脆弱性、疾病危度分组(较低危组,包括各种预后危度分组中的低危和中危1组;较高危组,包括各种预后危度分组中的中危2和高危组),以及现今可供选择治疗方案的近期和远期疗效和不良反应等多方面因素,综合制定患者的治疗策略^[14]。

1. 支持治疗:由于大部分CMML患者为老年人,患者常合并有其他疾病,此外,一些强烈治疗方案常因严重治疗不良反应或患者一般状况差而不能进行,因此,大部分患者需加强支持治疗以改善症状及减少合并症。贫血患者,根据贫血症状,定期输注浓缩红细胞,或可予以EPO治疗(特别对于

血清EPO $< 500 mIU/ml$ 者,EPO用量以每周40 000~60 000单位为宜),以保持较好的生活质量。PLT $< 10 \times 10^9/L$ 时,进行预防性血小板输注。存在反复感染的中性粒细胞缺乏,可预防性应用抗生素。G-CSF或GM-CSF,因有可能引起单核细胞增多,而不予推荐使用。没有症状和不良预后因素的CMML-0或CMML-1患者,推荐加强心理支持的前提下采取定期监测血常规、症状和体征,观察和等待的治疗策略。

2. 细胞毒药物:对于白细胞增高(WBC $> 13 \times 10^9/L$)且没有严重血细胞减少和原始细胞比例增高的患者可采用羟基脲进行降细胞治疗。羟基脲20~60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,口服,依据血常规调整剂量。

3. 去甲基化药物:去甲基化药物阿扎胞苷和地西他滨首先被FDA批准用于MDS治疗,取得了明显疗效。近年来,在CMML患者中应用该类药物亦取得了较好疗效。那些有严重血细胞减少且原始细胞 $> 5\%$ 的患者,如不适合选择造血干细胞移植(HSCT),可选择阿扎胞苷或地西他滨治疗。阿扎胞苷75 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天,皮下注射,每28 d重复1次,6个疗程后评价疗效。地西他滨20 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~5天,静脉滴注,每28 d重复1次,4个疗程后评价疗效。不良反应主要表现为中性粒细胞减少、血小板减少和感染。

4. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT):allo-HSCT是目前有可能治愈CMML的唯一方法,但是目前的研究结果均是来源于回顾性研究,尚缺乏前瞻随机对照研究分析allo-HSCT对患者的获益情况^[3,15]。在评估患者一般状况、合并疾病和脆弱性后,如果患者适合(没有合并症或合并症指数低且一般状况良好,没有allo-HSCT禁忌证)选择allo-HSCT(没有HLA全相合供者时考虑包括单倍体相合在内的替代供者^[16]),较高危组患者推荐选择allo-HSCT;较低危组患者,遗传学预后分组为较高危组、骨髓原始细胞 $> 15\%$ 或增长50%以上、有致命性血细胞减少(ANC $< 0.3 \times 10^9/L$,PLT $< 30 \times 10^9/L$,每月输注红细胞 $\geq 4 U$ 且持续6个月以上),有ASXL1、NRAS、RUNX1和SETBP1基因突变的患者,推荐选择allo-HSCT。原始细胞比例 $\geq 10\%$ 的患者,allo-HSCT前可酌情考虑是否需要采用去甲基化药物进行桥接治疗,但不应延误allo-HSCT的进行^[6]。

五、疗效判断标准

国际上尚无CMML共识疗效标准,可以参考成

人 MDS/MPN 疗效标准^[17]和 MDS 国际工作组 (International Working Group, IWG) 标准 (2006)^[6] (更适合于 MD-CMML)。

(执笔:肖志坚)

参加指南讨论的专家(按姓氏笔画排序):中国医学科学院血液病医院(王建祥、肖志坚、李冰、魏辉);天津医科大学总医院(付蓉);南方医科大学南方医院(刘启发、戴敏);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁、苗瞄);广东省人民医院(杜欣);上海交通大学医学院附属瑞金医院(李军民、张苏江);浙江大学医学院附属第一医院(佟红艳、金洁);四川大学华西医院(吴昊);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、张敏);陆军军医大学第二附属医院(高蕾);北京大学人民医院(黄晓军、江倩、王昱);上海市第六人民医院(常春康);北京协和医院(韩冰);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁)

参考文献

- [1] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的诊断和治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(2): 93-97. DOI: 10.19538/j.nk2018020102.
- [2] Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. 4th ed, Lyon, France: IARC, 2017: 82-86.
- [3] Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet [J]. Hemasphere, 2018, 2(6): e150. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000150.
- [4] Valent P, Orazi A, Savona MR, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions [J]. Haematologica, 2019, 104(10): 1935-1949. DOI: 10.3324/haematol.2019.222059.
- [5] Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al. Morphological evaluation of monocytes and their precursors [J]. Haematologica, 2009, 94(7): 994-997. DOI: 10.3324/haematol.2008.005421.
- [6] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [7] Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(23): 3618-3626. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620781.
- [8] 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.001.
- [9] Cui Y, Tong H, Du X, et al. TET2 mutations were predictive of inferior prognosis in the presence of ASXL1 mutations in patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. Stem Cell Investig, 2016, 3:50. DOI: 10.21037/sci.2016.09.04.
- [10] Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients [J]. Blood, 2002, 99(3): 840-849. DOI: 10.1182/blood.v99.3.840.
- [11] Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2016, 128(10):1408-1417. DOI: 10.1182/blood-2016-05-714030.
- [12] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(19):2428-2436. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3314.
- [13] Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO- defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes [J]. Leukemia, 2013, 27(7): 1504-1510. DOI: 10.1038/leu.2013.88.
- [14] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95(1):97-115. DOI: 10.1002/ajh.25684.
- [15] Robin M, Fenaux P. Which lower risk myelodysplastic syndromes should be treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? [J]. Leukemia, 2020, 34(10):2552-2560. DOI: 10.1038/s41375-020-0967-x.
- [16] Sun YQ, Zhao C, Wang Y, et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(8):1261-1264. DOI: 10.1007/s11427-019-1606-3.
- [17] Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults [J]. Blood, 2015, 125(12):1857-1865. DOI: 10.1182/blood-2014-10-607341.

(收稿日期:2020-12-24)

(本文编辑:刘爽)