

治疗相关的骨髓增生异常综合征病例报道并文献复习

曲浩浩, 李冬盎*

中国人民解放军海军第九七一医院崂山医疗区检验科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年6月9日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月9日

摘 要

目的: 提高对治疗相关的髓系肿瘤患者并发恶性贫血的认识, 及时正确的诊断, 以降低误诊、漏诊率。方法: 回顾性分析我院肿瘤科就诊的因小细胞肺癌治疗后导致的长期贫血的病人临床资料, 并进行相关文献复习。结果: 患者, 男, 68岁, 以小细胞肺癌治疗后导致的贫血为首要临床表现, 后通过外周血涂片、骨髓形态、铁染色体等检查, 最终确诊为治疗相关的骨髓增生异常综合征。结论: 治疗相关的髓系肿瘤是一组克隆性血液病, 主要是某些细胞毒性治疗或放射治疗后在造血干细胞和祖细胞中诱导的获得性体细胞突变、染色体畸变等导致的血液系统肿瘤, 我们需要结合患者的病史、血常规、骨髓形态学、细胞化学染色、分子生物学、遗传学等综合诊断分析, 及早的发现血液病患者, 并对其尽早干预, 以改善患者的预后, 提高患者的生存质量。

关键词

小细胞肺癌, 治疗相关的髓系肿瘤, 贫血

Treatment-Related Myelodysplastic Syndromes: Case Reports and Literature Review

Tiantian Qu, Dongang Li*

Department of Clinical Laboratory, Laoshan Medical Area, No. 971 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Navy, Qingdao Shandong

Received: June 9, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 曲浩浩, 李冬盎. 治疗相关的骨髓增生异常综合征病例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 783-788. DOI: 10.12677/acm.2026.1672586

Abstract

Objective: To enhance the understanding of treatment-related myeloid neoplasms in patients with concurrent malignant anemia, and to achieve timely and accurate diagnosis to reduce the rates of misdiagnosis and missed diagnosis. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of patients with long-term anemia caused by small cell lung cancer treatment in the oncology department of our hospital, and relevant literature was reviewed. **Results:** The patient was a 68-year-old male, presenting with anemia as the primary clinical manifestation after treatment for small cell lung cancer. Through peripheral blood smear, bone marrow morphology, and iron staining, he was ultimately diagnosed with treatment-related myelodysplastic syndrome. **Conclusion:** Treatment-related myeloid neoplasms are a group of clonal hematological disorders, mainly caused by acquired somatic mutations and chromosomal aberrations induced in hematopoietic stem cells and progenitor cells after certain cytotoxic treatments or radiotherapy. We need to conduct a comprehensive diagnostic analysis based on the patient's medical history, blood routine, bone marrow morphology, cytochemical staining, molecular biology, and genetics to detect hematological diseases early and intervene as soon as possible to improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords

Small Cell Lung Cancer, Therapy-Related Myeloid Neoplasm, Anemia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

“骨髓增生异常综合征”(MDS)是指一组异质性造血克隆性疾病,其特征是细胞凋亡失调、造血前体细胞发育异常、外周血细胞减少和转化为急性髓系白血病(AML)的风险增加[1]。治疗相关的髓系肿瘤,包括骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病(t-MDS/AML),发生在先前因恶性肿瘤接受细胞毒性治疗(化疗或放疗)或因自身免疫性疾病接受免疫治疗的患者中。1970年,一名患有卵巢癌症的女性在四年的潜伏期后接受了环磷酰胺、噻替帕和放射治疗,首次观察到 t-MDS/AML [2]。治疗相关的髓系肿瘤(t-MN)被纳入 2008 年世界卫生组织分类的新实体[3]。大约 10%的 AML 病例和约 20%的 MDS 病例与治疗有关, t-MN 通常被认为是一个独立的不良预后因素[4] [5]。治疗相关 MDS (therapy-related MDS, t-MDS)也称为继发性 MDS (secondary MDS, SMDS)是细胞毒药物(特别是烷化剂)治疗和或放射治疗后的远期继发病之一,主要发生于经过成功的化学治疗或放射治疗后获得长期生存的恶性疾病患者,少数接受过这类治疗的非恶性疾患(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)患者也偶有发生。t-MDS 发生后多数将继续演变为 t-AML。少数有上述治疗史的患者可不经明显的 t-MDS 阶段而直接发生 t-AML。由于 t-MDS 在发生与发展上的紧密关系,一些作者常将这两者合并报道。

t-MDS/AML 是一种描述性诊断,仅取决于患者接触细胞毒性药物或放射性物质的历史。并非所有接触过细胞毒性药物的人都会患上 t-MDS/AML,患病风险因人而异。虽然存在隐藏的因果关系,但 t-MDS/AML 很可能是一个随机发生的结果,确切的机制尚未阐明。一个或多个驱动因素可能促进 t-MDS/AML 的演变,它们并不相互排斥,例如:遗传性基因组易感性、获得性易感性如意义未明的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)、衰老、治疗或环境暴露致白血病。本研究对

我院肿瘤科肺癌病人治疗后出现长期意义未明的贫血, 后经过骨髓细胞学检查及细胞化学染色确诊为 t-MDS 的过程进行分析总结。

2. 病例资料

患者 2021 年 4 月起诉胸闷、憋气, 活动后略明显, 伴间断咳嗽、咳少量白痰, 无咯血, 伴乏力, 2021 年 5 月 8 日于山东大学齐鲁医院呼吸内科就诊查胸部 CT 示: 右肺占位并右下叶肺动脉少许癌栓形成, 右下叶局部肺静脉受累, 右肺门及纵隔肿大淋巴结, 右肺下叶阻塞性肺炎。2021 年 5 月 10 日行支气管镜检查示右下前基底段开口远端完全阻塞, 局部粘膜充血, 右下叶背段内基底段开口处行支气管镜活检。病理示: (右肺下叶) 支气管粘膜组织慢性炎, (右下叶基底段新生物刷检) 查见散在及片状支气管粘膜上皮, 内见少许上皮样细胞, 胞浆少, 染色质深染, 意义不明确。2021 年 5 月 19 日于我院行 CT 定位下右肺占位穿刺活检术, 术后病理示: (右肺占位穿刺活检) 小细胞癌。2021 年 5 月 26 日、6 月 21 日、7 月 22 日、8 月 22 日、10 月 5 日、11 月 6 日、12 月 21 日、2022 年 3 月 9 日、5 月 14 日、7 月 17 日、10 月 15 日行 11 周期全身化疗: 依托泊苷注射液 0.1 g d1-5 + 卡铂注射液 600 mg d1; 化疗后胸闷及咳嗽不适缓解。2021 年 8 月、10 月化疗后出现 II 度骨髓抑制并贫血(中度), 给予多次输血治疗后改善。2022 年 12 月 2 日于我院行 CT 定位下肺癌微波消融术(3 个位点: 30 w, 5 min), 过程顺利。2023 年 2 月 14 日开始给予右肺门残留淋巴结调强放疗 200cGy X33 次, 后因放射性肺炎在我科给予对症处理后好转。此后未规律复查。2024-09-25 查血常规示: 白细胞 $6.22 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 75 g/L、血小板 $96 \times 10^9/L$ 。予以成分输血治疗后出院。院外患者仍有反复乏力。自 2025 年 2 月 14 日复查血常规示: 白细胞 $5.45 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 52 g/L、血小板 $114 \times 10^9/L$, 血涂片示: 原始细胞 3%。自 2023 年 3 月至 2025 年 4 月间, 该患者血红蛋白变化趋势如图 1(a)。骨髓穿刺: 1、骨髓增生活跃, 粒:红 = 0.24:1; 2、粒系比例减低, 可见 2% 原始细胞, 考虑髓系来源; 3、红系比例增高, 以中晚幼红细胞为主, 部分红细胞可见巨幼样变、胞质苍白区、核出芽等发育异常, 成熟红细胞大小不一, 形态不一。4、淋巴细胞比例减低, 形态大致正常。5、阅全片见巨核细胞 6 只, 血小板散在可见。6、铁染色: 外铁+, 内铁: 可见 21% 环形铁粒幼红细胞(如图 1(b))。意见: 增生活跃骨髓象(可见 2% 原始细胞, 伴红系发育异常, 可见 21% 环形铁粒幼红细胞)。诊断: 骨髓增生异常综合征。因患者年龄较大, 家属建议对症治疗, 遂予以成分输血、人促红素注射液 0.5 ml 皮下注射 1/日改善贫血。

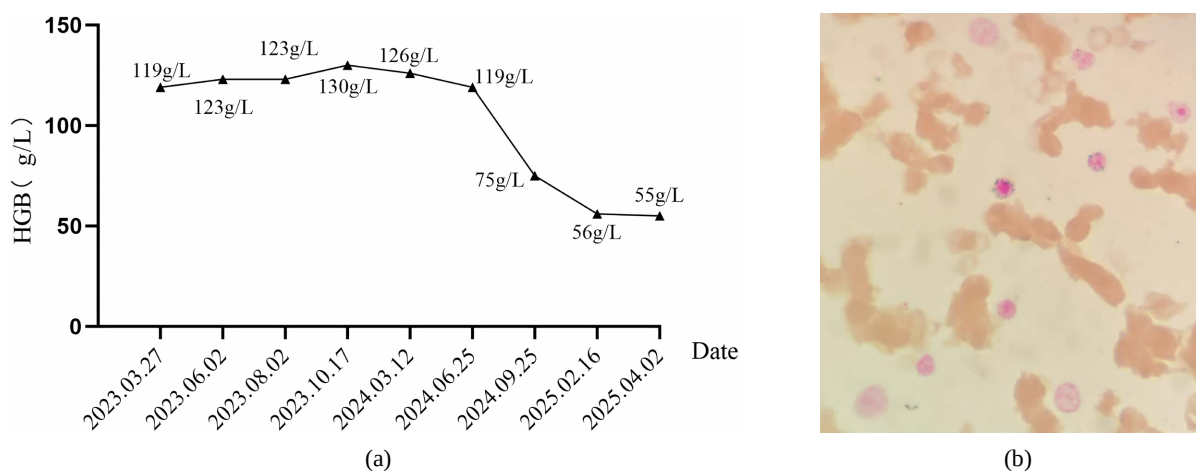


Figure 1. Trends in hemoglobin levels and bone marrow iron-stained smears of the patient. (a) Trends in hemoglobin levels of the patient; (b) Bone marrow iron-stained smear (10 × 40)

图 1. 患者血红蛋白变化趋势及骨髓铁染色涂片。(a) 患者血红蛋白变化趋势; (b) 骨髓铁染色涂片(10 × 40)

3. 讨论

结合本病例, 对于治疗相关的髓系肿瘤(t-MDS/AML)的诊断, 通常病人有其他肿瘤病史, 并且接受过放疗或者化疗等肿瘤相关治疗, 该类患者临床表现各不相同, 通常以外周血白细胞、红细胞(血红蛋白)、血小板的变化为主要表现。t-MDS/AML 代表了一种独特的体内诱导白血病发生模型。这是一组克隆性血液病, 表现为细胞毒性治疗和/或放射治疗在造血干细胞和祖细胞中诱导的获得性体细胞突变、染色体畸变、MSI 和端粒[6][7]。因此, t-MDS 与新发 MDS 相比的克隆异常率更高(分别为 84%和 45%), 包括-5、-7、7q-、13q-、17p-和-18。约 10%的新发 MDS 和 AML 患者和 40%的 t-MN 患者发现 5 号染色体长臂缺失[8]。转录因子早期生长受体 1 (EGR1)已被鉴定为位于 5 号染色体常见缺失区域的肿瘤抑制基因[9]。EGR1 调节 TP53、PTEN、CDKN1A 和 TGF-B 等基因, 从而控制细胞增殖和凋亡途径[10]。

近年来, 肿瘤学领域对不同类型的癌症的治疗呈现多样化的发展, 对于不能直接手术的肿瘤往往需要通过化疗、放疗或其他新兴的治疗方法(如嵌合抗原受体 T 细胞疗法等)。新的化疗药物具有相应的生存益处, 导致长期幸存者有发展后期治疗相关并发症(如 t-MDS/AML)的风险。烷基化会导致复制过程中碱基配对不准确, 以及在修复烷基化碱基时双螺旋中的单链断裂和 DSB。拓扑异构酶 II 抑制剂稳定酶 DNA 共价中间体, 降低再结合率并导致染色体断裂[11]。染色体损伤的修复会导致染色体易位, 从而导致白血病的发生。大多数易位会破坏 11q23 带外显子 5 和 11 之间的断点簇区域, 并将混合谱系白血病与伴侣基因融合[12]。暴露于表鬼臼毒素后, 11q23 的易位占主导地位, 而蒽环类药物后, 21q22、inv(16)、t(15; 17)和 t(9; 22)的易位最常见[6][7]。靶向肽受体放射性核素治疗(PRRT)用于治疗无法手术的胃肠胰神经内分泌肿瘤和前列腺癌患者。尽管采用了靶向方法, 但基于 ^{177}Lu 或 ^{90}Y 的 PRRT 与 1%~2%的 t-MDS/AML 发病率有关[13][14]。

2014 年至 2018 年期间, 口服聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂(奥拉帕尼、鲁卡帕尼、尼拉帕尼、塔拉佐帕尼、福祖洛帕尼和帕米帕尼)已被批准用于治疗各种适应症的卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌或前列腺癌。PARP 是 DDR 途径中的重要参与者, 特别是在修复单链 DNA 断裂和确保基因组完整性方面[15]。血液学疾病(贫血和血小板减少症)更常见, 发生在治疗的前 3 个月内。在 PARP 抑制剂的注册试验中, 高达 50%的患者出现了各级贫血[16]。贫血似乎是与 PARP2 抑制相关的靶向不良反应, 一项小鼠研究表明, PARP2 缺失会损害红系祖细胞分化, 缩短红细胞寿命[17]。高达 34%的 PARPi 治疗患者出现 3 级或 4 级血小板减少症, 似乎与低体重和低基线血小板计数有关[16]。

嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)于 2017 年开始流行, 当时 tisagenlecleucel 批准用于治疗儿童和年轻成人复发或难治性急性淋巴细胞白血病患者, 此后其他几种 CAR 已被批准用于各种亚型的非霍奇金淋巴瘤(NHL)和多发性骨髓瘤[18]。长期安全数据尚未公布。然而, 最近梅奥诊所的一个病例系列报告称, 在 189 名接受 CAR-T 治疗的患者中, 有 10 名患者出现了 t-MDS/AML。在这 10 名患者中, 5 名接受过自体干细胞移植, 5 名没有接受过。这个小型 t-MDS/AML CAR-T 后队列的潜伏期短于 1 年, 似乎富含 TP53 突变[19]。

t-AML 通常以白细胞增高、血红蛋白降低或血小板减低为主要临床表现, 该类病人形态学较易分辨, 通过形态学、MPO 等细胞化学染色、流式细胞学等方法即可确定骨髓中的原始细胞来源, 从而明确诊断; 但 t-MDS 的诊断相对复杂, 通常表现为外周血 1 系或 3 系减低, 这与肿瘤化疗后的外周血细胞减低极为相似, 很多情况下遗传学、分子生物学、流式细胞学等检查全为阴性, 因此骨髓形态学及细胞化学染色在诊断中起到了决定性作用。部分患者在骨髓中可见粒、红、巨三系存在明显的形态学上的发育异常且结合原始细胞的比例即可诊断为 t-MDS; 少数患者在骨髓形态学中未见三系存在明显发育异常。

本例患者即骨髓未见三系存在明显发育异常, 但是红细胞偶见胞质苍白区, 考虑可能与环形铁粒幼

细胞有关, 遂行铁染色发现有 21% 环形铁粒幼红细胞, 最后诊断为 t-MDS。在 t-MDS/AML 的诊断中, 前提要有除血液系统外的其他系统肿瘤且经过治疗后的病史, 进而引起的全血细胞的增多或者减少等血液系统的异常, 再通过 MICM 的全面诊断来确诊治疗相关的髓系肿瘤, 做到精准诊断、精准治疗。

该病的预后方面相关研究, 在德国一项针对 2853 名成年 AML 患者的研究中, t-MDS/AML 和接受强化化疗的新发髓系 AML 患者的完全缓解率或早期死亡率没有差异。然而, 与新发疾病相比, t-MDS/AML 患者的总体预后较差, 4 年无复发生存率(RFS)为 24.5%, 4 年总生存率(OS)为 25.5% (RFS 为 39.5%, OS 为 37.9%)。2020 年, Samra 等人评估了占队列 8% 的正常核型 t-AML 的预后。NPM1 突变很常见。在具有正常核型的 t-AML 和新发髓系肿瘤之间没有观察到明显的突变多样性。由于这些患者大多为老年患者, 与新发 AML 相比, 强化诱导化疗的使用频率较低(分别为 26% 和 52%, $P < 0.01$)。t-AML 和新发 AML 的强化或低强度化疗的反应结果相似。与新发 AML 相比, 核型正常的 t-AML 患者的 OS (10.3 比 21.3 个月, HR 2.07, 95%CI, 1.54~2.78, $P < 0.01$) 和 RFS (12.0 比 14.9 个月, HR 1.55, 95%CI 1.06~2.26, $P = 0.02$) 较差。

对该疾病的展望, 下一代测序的进展揭示了 t-MDS/AML 的分子发病机制: 种系易感性和化疗对预先存在的 CHIP 克隆的选择。最重要的是, 已经表明细胞毒性治疗的类型会影响 t-MDS/AML 的演变。然而, 目前还没有有前景的治疗选择, 结果仍然很差。从中可以给我们一些启示: 由于细胞毒性药物的类型易导致 t-MDS/AML, 在考虑治疗原发性恶性肿瘤之前, 我们是否应该预先筛查 CHIP, 特别是低水平的 TP53 突变; 对于治疗后的癌症患者, 我们要时刻关注其血常规等检查, 对于长期贫血、血小板减低、白细胞减低的患者应该及时请血液科医生进行会诊, 并通过骨髓形态学、流式细胞学、免疫组织化学等辅助检查明确诊断; 考虑到早期癌症(如癌症)患者的 t-MDS/AML 风险很高, 我们是否应该重新考虑更好的治疗方案, 相信很快我们可能会有更好的方法来预测接受其他癌症治疗的患者患 t-MDS/AML 的风险。

声 明

该病例报道已获得患者的知情同意。

参考文献

- [1] Nimer, S.D. (2008) Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, **111**, 4841-4851. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-078139>
- [2] Smit, C.G.S. and Meyler, L. (1970) Acute Myeloid Leukæmia after Treatment with Cytostatic Agents. *The Lancet*, **296**, 671-672. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91448-0)
- [3] Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., et al. (2009) The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Rationale and Important Changes. *Blood*, **114**, 937-951. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
- [4] Josting, A., Wiedenmann, S., Franklin, J., May, M., Sieber, M., Wolf, J., et al. (2003) Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients Treated for Hodgkin's Disease: A Report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 3440-3446. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.160>
- [5] Wheatley, K., Brookes, C.L., Howman, A.J., Goldstone, A.H., Milligan, D.W., Prentice, A.G., et al. (2009) Prognostic Factor Analysis of the Survival of Elderly Patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 Trials. *British Journal of Haematology*, **145**, 598-605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07663.x>
- [6] Mauritzson, N., Albin, M., Rylander, L., Billström, R., Ahlgren, T., Mikoczy, Z., et al. (2002) Pooled Analysis of Clinical and Cytogenetic Features in Treatment-Related and De Novo Adult Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes Based on a Consecutive Series of 761 Patients Analyzed 1976-1993 and on 5098 Unselected Cases Reported in the Literature 1974-2001. *Leukemia*, **16**, 2366-2378. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402713>
- [7] Smith, S., Le Beau, M., Huo, D., et al. (2003) Clinical-Cytogenetic Associations in 306 Patients with Therapy-Related Myelodysplasia and Myeloid Leukemia: The University of Chicago Series. *Blood*, **102**, 43-52.
- [8] Thirman, M.J. and Larson, R.A. (1996) Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **10**, 293-320. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70340-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70340-3)

- [9] Lai, F., Godley, L.A., Joslin, J., Fernald, A.A., Liu, J., Espinosa, R., *et al.* (2001) Transcript Map and Comparative Analysis of the 1.5-Mb Commonly Deleted Segment of Human 5q31 in Malignant Myeloid Diseases with a Del(5q). *Genomics*, **71**, 235-245. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6414>
- [10] Sill, H., Olipitz, W., Zebisch, A., Schulz, E. and Wölfler, A. (2011) Therapy-Related Myeloid Neoplasms: Pathobiology and Clinical Characteristics. *British Journal of Pharmacology*, **162**, 792-805. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01100.x>
- [11] Corbett, A.H. and Osheroff, N. (1993) When Good Enzymes Go Bad: Conversion of Topoisomerase II to a Cellular Toxin by Antineoplastic Drugs. *Chemical Research in Toxicology*, **6**, 585-597. <https://doi.org/10.1021/tx00035a001>
- [12] Felix, C., Lange, B., Hosler, M., *et al.* (1995) Chromosome Band 11q23 Translocation Breakpoints Are DNA Topoisomerase II Cleavage Site. *Cancer Research*, **55**, 4287-4292.
- [13] Imhof, A., Brunner, P., Marincek, N., Briel, M., Schindler, C., Rasch, H., *et al.* (2011) Response, Survival, and Long-Term Toxicity after Therapy with the Radiolabeled Somatostatin Analogue [⁹⁰y-Dota]-Toc in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2416-2423. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.7873>
- [14] Pfeifer, A.K., Gregersen, T., Grønbaek, H., Hansen, C.P., Müller-Brand, J., Herskind Bruun, K., *et al.* (2011) Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ⁹⁰y-Dotatoc and ¹⁷⁷Lu-Dotatoc in Advanced Neuroendocrine Tumors: Results from a Danish Cohort Treated in Switzerland. *Neuroendocrinology*, **93**, 189-196. <https://doi.org/10.1159/000324096>
- [15] Groelly, F.J., Fawkes, M., Dagg, R.A., Blackford, A.N. and Tarsounas, M. (2023) Targeting DNA Damage Response Pathways in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 78-94. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00535-5>
- [16] LaFargue, C.J., Dal Molin, G.Z., Sood, A.K. and Coleman, R.L. (2019) Exploring and Comparing Adverse Events between PARP Inhibitors. *The Lancet Oncology*, **20**, e15-e28. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30786-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30786-1)
- [17] Farrés, J., Llacuna, L., Martin-Caballero, J., Martínez, C., Lozano, J.J., Ampurdanés, C., *et al.* (2015) PARP-2 Sustains Erythropoiesis in Mice by Limiting Replicative Stress in Erythroid Progenitors. *Cell Death & Differentiation*, **22**, 1144-1157. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.202>
- [18] Mitra, A., Barua, A., Huang, L., Ganguly, S., Feng, Q. and He, B. (2023) From Bench to Bedside: The History and Progress of CAR T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1188049. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>
- [19] Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C., Horst, H.A., Held, G., *et al.* (2011) The Impact of Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) on Outcome in 2853 Adult Patients with Newly Diagnosed Aml. *Blood*, **117**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301713>