

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours



造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学

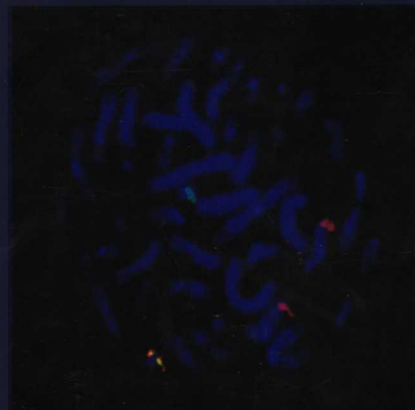
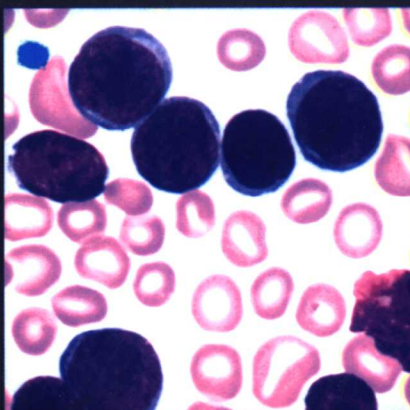
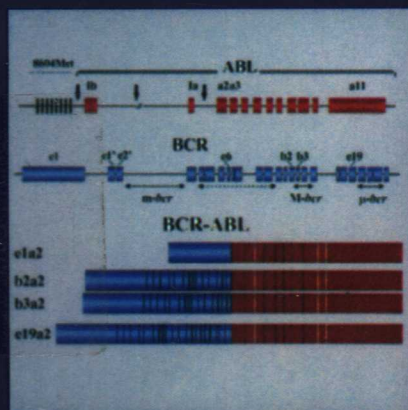
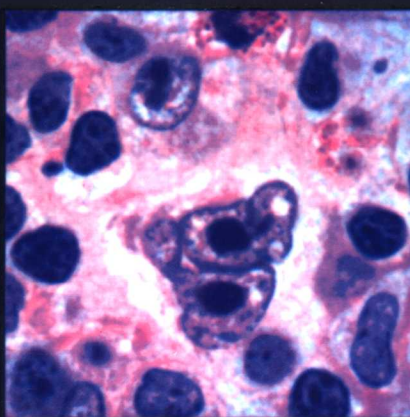
Pathology & Genetics

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

原著 Elaine S. Jaffe
Harald Stein

Nancy Lee Harris
James W. Vardiman

主译 周小鸽 陈辉树



人民卫生出版社

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列

World Health Organization Classification of Tumours



国际癌症研究机构 (IARC)

R733
JF

造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

原著 Elaine S. Jaffe Nancy Lee Harris
Harald Stein James W. Vardiman

主译 周小鸽 陈辉树

译者 (以姓氏汉语拼音为序)

陈辉树 (中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院)

陈振萍 (中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院)

刘恩彬 (中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院)

王 鹏 (首都医科大学附属北京友谊医院)

张淑红 (首都医科大学附属北京友谊医院)

张彦宁 (首都医科大学附属北京友谊医院)

郑媛媛 (首都医科大学附属北京友谊医院)

周小鸽 (首都医科大学附属北京友谊医院)

Pathology & Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

©国际癌症研究机构, 2001 年

所有权利保留。世界卫生组织的出版物享受通用版权惯例第二版规定的版权保护。

本书使用的名称和资料不代表世界卫生组织秘书处对任何国家、地区、城市或区域的法定状态及其主权, 或边界的看法。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品, 并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较, 已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外, 专利产品第一个字母均用大写字母, 以示区别。

本书作者对内容负责。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的, 也不对由于书中内容而造成的损害负责。

图书在版编目(CIP)数据

造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学/(美)贾菲(Jaffe, E. S.)等原著;周小鸽,陈辉树主译. —北京:人民卫生出版社,2006.7

(WHO 肿瘤分类系列)

ISBN 7-117-07571-6

I. 造… II. ①贾…②周…③陈… III. ①造血系统-肿瘤-病理学②造血系统-肿瘤-医学遗传学③淋巴疾病: 肿瘤-病理学④淋巴疾病:肿瘤-医学遗传学 IV. R733

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 040180 号

造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学

主 译:周小鸽 陈辉树

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:24.75

字 数:707 千字

版 次:2006 年 7 月第 1 版 2006 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-07571-6/R·7572

定 价:152.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”图书

翻译专家委员会

名誉主任委员 刘彤华

名誉副主任委员 李维华 廖松林

主任委员 丁华野

副主任委员 李青

委员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈辉树 崔全才 高岩 皋岚湘 何祖根

黄受方 黄啸原 江昌新 阚秀 刘红刚

孟宇宏 沈丹华 孙耘田 谭郁彬 王鲁平

夏同礼 徐庆中 虞积耀 张建中 周小鸽

邹万忠

编者的话

自 2000 年以来，设在法国里昂的国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 陆续出版了 10 册“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”丛书。该丛书将每一类型肿瘤视为一种独立疾病，采用了形态学、免疫表型、遗传学特点、临床表现和影像学技术来定义一种独立疾病。该丛书除了重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外，对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述，而且更加强调整理诊断和临床的联系，为肿瘤工作者提供了人类肿瘤组织学和遗传学分型全新的准则，为监测治疗反应和临床结果的试验设计提供了不可缺少的指导。因此，病理科医师、肿瘤科医师与遗传学家应熟悉该系列图书。该分类虽然尽可能地将不同观点体现出来，但仍可能存在某些有争议的问题和不足，有待进一步的完善。

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”的中文版翻译得到了许多病理学专家的大力支持和帮助，在此特向他们表示衷心的感谢。由于翻译时间仓促，难免会存在一定的问题，希望读者提出宝贵意见。

目录

WHO 分类	1	急性髓系白血病:概述	77
WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类一览表	2	急性髓系白血病伴重现性遗传学异常	81
WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类介绍	4	急性髓系白血病伴多系发育异常	89
第1章 慢性骨髓增殖性疾病	7	急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征, 治疗相关性	90
WHO 慢性骨髓增殖性疾病组织学分类	8	急性髓系白血病,非特殊型	92
慢性骨髓增殖性疾病:概述	9	急性未定系列白血病	110
慢性粒细胞白血病	11	第5章 前驱 B 和 T 细胞肿瘤	113
慢性中性粒细胞白血病	21	WHO 前驱 B 和 T 细胞肿瘤组织学分类	114
慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒 细胞综合征	23	前驱 B 急性淋巴细胞白血病/淋巴母细胞 淋巴瘤(前驱 B 细胞急性淋巴细胞白 血病)	115
真性红细胞增多症	26	前驱 T 急性淋巴细胞白血病/淋巴细胞 淋巴瘤(前驱 T 细胞急性淋巴细胞白 血病)	119
慢性特发性骨髓纤维化	30	第6章 成熟 B 细胞肿瘤	125
原发性血小板增多症	35	WHO 成熟 B 细胞肿瘤组织学分类	126
慢性骨髓增殖性疾病,无法分类	38	成熟 B 细胞淋巴瘤:概述	127
第2章 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病	43	慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性 淋巴瘤	133
WHO 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 组织学分类	44	B-细胞幼淋巴细胞白血病	138
骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病:概述	45	淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenström 巨球 蛋白血症	139
慢性粒-单核细胞白血病	46	脾边缘区淋巴瘤	143
不典型慢性粒细胞白血病	50	毛细胞白血病	146
幼年型粒-单核细胞白血病	53	浆细胞肿瘤	151
骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病,无法分类	56	黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞 淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)	171
第3章 骨髓增生异常综合征	59	结内边缘区 B 细胞淋巴瘤	176
WHO 骨髓增生异常综合征组织学分类	60	滤泡性淋巴瘤	177
骨髓增生异常综合征:概述	61	套细胞淋巴瘤	184
难治性贫血	67	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	187
难治性贫血伴环形铁粒幼细胞	68	纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤	193
难治性贫血细胞减少伴多系发育异常	69	血管内大 B 细胞淋巴瘤	196
难治性贫血伴原始细胞增多	71	原发性渗出性淋巴瘤	198
骨髓增生异常综合征,无法分类	72	Burkitt 淋巴瘤	200
骨髓增生异常综合征伴孤立的 5q ⁻ 染色体 异常("5q ⁻ 综合征")	73		
第4章 急性髓系白血病	75		
WHO 急性髓系白血病组织学分类	76		

淋巴瘤样肉芽肿	204	原发性免疫疾病相关性淋巴组织增生性 疾病	288
第7章 成熟T细胞和NK细胞肿瘤	209	人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关 淋巴瘤	291
WHO成熟T和NK细胞肿瘤的组织学 分类	210	移植后淋巴组织增生性疾病	297
成熟T细胞和NK细胞肿瘤:概述	211	甲氨蝶呤相关性淋巴增生性疾病	304
T细胞幼淋巴细胞性白血病	215	第10章 组织细胞和树突细胞肿瘤	307
T细胞大颗粒淋巴细胞白血病	218	WHO组织细胞和树突细胞肿瘤的 组织学分类	308
侵袭性NK细胞白血病	219	组织细胞和树突细胞肿瘤:概述	309
成人T细胞白血病/淋巴瘤	222	组织细胞肉瘤	312
结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型	226	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	315
肠病型T细胞淋巴瘤	232	朗格汉斯细胞肉瘤	319
肝脾T细胞淋巴瘤	235	指状突树突细胞肉瘤/肿瘤	320
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤	236	滤泡树突细胞肉瘤/肿瘤	323
母细胞性NK细胞淋巴瘤	239	树突细胞肉瘤,非特殊型	327
蕈样霉菌病和Sézary综合征	242	第11章 肥大细胞增生症(肥大细胞病)	329
原发性皮肤CD30(+)T细胞淋巴 增生性疾病	248	WHO肥大细胞增生症的组织学分类	330
血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	252	肥大细胞增生症	331
外周T细胞淋巴瘤,非特殊型	254	撰稿人	344
间变性大细胞淋巴瘤	259	临床咨询委员会	347
第8章 霍奇金淋巴瘤	267	图表来源	349
WHO霍奇金淋巴瘤(HL)组织学分类	268	参考文献	351
霍奇金淋巴瘤:概述	269	索引	381
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	270		
经典型霍奇金淋巴瘤	275		
第9章 免疫缺陷相关性淋巴增生性 疾病	287		

WHO 分类

WHO 肿瘤新分类的目的在于根据病理组织学及遗传学特点为全世界病理、肿瘤及遗传学工作者提供一个系统性的人体肿瘤学分类，这与 WHO 长期坚持各类肿瘤的定义和分类标准国际统一、不同国家的临床肿瘤学，多中心的治疗实验及对比研究之进展必须命名法统一为前提之原则是一致的。

为了确保此分类能够广泛被接受，从世界各地精心挑选具有学术专长、评审能力极佳的编辑和撰稿人。

目前的造血与淋巴组织肿瘤分类是经过几年讨论并统一认识的结果。目的在于形成一个具有实用性且能反映出人们了解这些肿瘤发病机制最新进展的命名法。

WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类一览表

慢性骨髓增殖性疾病		异常	9897/3
慢性粒细胞白血病	9875/3 *		
慢性中性粒细胞白血病	9963/3	急性髓系白血病伴多系发育异常	9895/3
慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征	9964/3	曾有骨髓增生异常综合征	
真性红细胞增多症	9950/3	曾无骨髓增生异常综合征	
慢性特发性骨髓纤维化	9961/3	急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征, 治疗相关性	9920/3
原发性血小板增多症	9962/3	烷化剂相关性	
慢性骨髓增殖性疾病, 无法分类	9975/3	拓扑异构酶 II 抑制剂相关性	
骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病		急性髓系白血病, 非特殊型	
慢性粒-单核细胞白血病	9945/3	急性髓系白血病, 微分化型	9872/3
不典型慢性粒细胞白血病	9876/3	急性髓系白血病, 未成熟型	9873/3
幼年型粒-单核细胞白血病	9946/3	急性髓系白血病, 伴成熟型	9874/3
骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病, 无法分类	9975/3	急性粒-单核细胞白血病	9867/3
骨髓增生异常综合征		急性原始单核细胞白血病和急性单核细胞白血病	9891/3
难治性贫血	9980/3	急性红白血病	9840/3
难治性贫血伴环形铁粒幼细胞	9982/3	急性原始巨核细胞白血病	9910/3
难治性贫血细胞减少伴多系发育异常	9985/3	急性嗜碱性粒细胞白血病	9870/3
难治性贫血伴原始细胞增多	9983/3	急性全髓增殖伴骨髓纤维化髓系肉瘤	9931/3
骨髓增生异常综合征伴孤立的 5q-染色体异常	9986/3		9930/3
骨髓增生异常综合征, 无法分类	9989/3	急性未定系列白血病	9805/3
急性髓系白血病		B 细胞肿瘤	
伴重现性细胞遗传学异常的急性髓系白血病		前驱 B 细胞肿瘤	
急性髓系白血病伴 t (8; 21) (q22; q22), (AML1/ETO)	9896/3	前驱 B 急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤母细胞淋巴瘤	9835/3, 9728/3
急性髓系白血病伴 inv(16)(p13q22) 或 t (16; 16) (p13; q22), (CBFβ/MYH11)	9871/3	成熟 B 细胞淋巴瘤	
急性早幼粒细胞白血病[急性髓系白血病伴 t(15; 17)(q22; q12), (PML/RARα) 及其变型]	9866/3	B 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	9823/3, 9670/3
急性髓系白血病伴 11q23 (MLL)		B 细胞幼淋巴细胞白血病	9833/3
		淋巴浆细胞淋巴瘤	9671/3
		脾边缘区淋巴瘤	9689/3
		毛细胞白血病	9940/3

浆细胞肿瘤	9732/3	血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤	9705/3
孤立性骨浆细胞瘤	9731/3	外周 T 细胞淋巴瘤, 非特殊型	9702/3
骨外浆细胞瘤	9734/3	间变性大细胞淋巴瘤	9714/3
粘膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)	9699/3	未定恶性潜能 T 细胞增生性疾病	
淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤	9699/3	淋巴瘤样丘疹病	9718/1
滤泡性淋巴瘤	9690/3		
套细胞淋巴瘤	9673/3	霍奇金淋巴瘤	
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	9680/3	结节性淋巴细胞为主霍奇金淋巴瘤	9659/3
纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤	9679/3	经典霍奇金淋巴瘤	9650/3
血管内大 B 细胞淋巴瘤	9680/3	结节硬化经典型霍奇金淋巴瘤	9663/3
原发性渗 (漏) 性淋巴瘤	9678/3	富于淋巴细胞经典型霍奇金淋巴瘤	9651/3
	9687/3	混合细胞经典型霍奇金淋巴瘤	9652/3
Burkitt (伯基特) 淋巴瘤 ^① 白血病 ²	9826/3	淋巴细胞消减经典型霍奇金淋巴瘤	9653/3
未定恶性潜能 B 细胞增生性疾病			
淋巴瘤样肉芽肿	9766/1	组织细胞和树突细胞肿瘤	
移植后淋巴增生性疾病, 多形性	9970/1		
T 细胞和 NK 细胞肿瘤		吞噬细胞/组织细胞肿瘤	
		组织细胞肉瘤	9755/3
前驱 T 细胞肿瘤		树突细胞肿瘤	
前驱 T 淋巴淋巴细胞白血病/淋巴瘤母细胞淋巴瘤	9837/3, 9729/3	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	9751/1
母细胞性 NK 细胞淋巴瘤	9727/3	郎格汉斯细胞肉瘤	9756/3
成熟 T 和 NK 细胞肿瘤		指状突树突细胞肉瘤/肿瘤	9757/3, 9757/1
T 细胞幼淋巴细胞白血病	9834/3	滤泡树突细胞肉瘤/肿瘤	9758/3, 9758/1
T 细胞大颗粒细胞白血病	9831/3	树突细胞肉瘤, 非特殊型	9757/3
侵袭性 NK 细胞白血病	9948/3	肥大细胞增生症	
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	9827/3	皮肤肥大细胞增生症	
结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	9719/3	惰性全身性肥大细胞增生症	9741/1
肠病型 T 细胞淋巴瘤	9717/3	全身性肥大细胞增生症伴克隆性, 血液非肥大细胞系疾病	9741/3
肝脾 T 细胞淋巴瘤	9716/3	侵袭性全身性肥大细胞增生症	9741/3
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	9708/3	肥大细胞肉瘤	9740/3
蕈样霉菌病	9700/3	肥大细胞白血病	9742/3
Sézary 综合征	9701/3	皮肤外肥大细胞肿瘤	9740/1
原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (C-ALCL)	9718/3		

* 国际疾病分类形态学编码 (ICD-O), 第三版, 编码/3 为恶性肿瘤, /2 为原位肿瘤, /1 恶性程度低或恶性程度未定的病变, /0 为良性肿瘤。

WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类介绍

世界卫生组织（WHO）造血与淋巴组织肿瘤分类是欧洲血液病理协会与血液病理学会的一个合作计划。这个计划始于1995年，由两个团体的成员组成了一个指导委员会，成立十个委员会负责对其司职的病种提出一个取得共识的髓系、淋系及组织细胞肿瘤名录，并做出具体的描述、提出诊断标准。WHO的分类是以原先由国际淋巴瘤研究组（ILSG）1994年公布的“修订的欧美淋巴瘤分类”（REAL）的原则为基础的⁴⁶⁹。WHO计划的目的是要更新和修订这一方案，吸纳更多专家的意见，以扩展共识，并将定义疾病及建立共识的原则沿用于髓系、肥大细胞以及组织细胞肿瘤。50多名来自世界各地的病理专家参与了这个分类方案的制定。所有主要的淋巴瘤、白血病分类的制定者均同意接受WHO造血组织肿瘤分类标准。因此，这一分类方案代表了第一个真正全世界病理学工作者公认的造血组织肿瘤分类。

1994年由ILSG公布的REAL分类，是一个关于淋巴组织肿瘤分类意见一致的名录，病理工作者可以通过各种技术对此分类中界定的淋巴肿瘤临床疾病实体做出诊断。此分类运用了所有技术手段——包括形态学、免疫表型、遗传学以及临床特点方面的信息界定每一种疾病实体。上述各项特征的相对重要性因病种不同而异，没有一个“金标准”。形态学总是重要的，有些疾病主要靠形态学诊断，疑难病例则需要加做免疫表型检测。有些疾病确实有特异的免疫表型，因此不做免疫表型分析难以确诊。有些淋巴瘤，特异的遗传学异常是确诊的重要标准，而其他淋巴瘤则缺乏已知的特异性遗传学异常。还有些需要了解相关的临床特点，如结内还是结外，或特殊的解剖部位。尽管起初公布时引起相当多的争议，最近6年的经验表明，病理工作者应用REAL分类具有可重复性，尽管比较复杂，由于分类中的疾病实体具有独特的临床特点，因此是一个具有实用性的分类方案^{8,46}。

REAL分类与此前的淋巴瘤分类具有两方面的不同。首先，强调界定“真实的”的疾病实体，而不是强调微细的形态学、或免疫表型、或主要根据病人的生存期。它代表了一个全新的淋巴瘤分类范例。其次，ILSG认识到尽管经过若干年的探讨，此领域的复杂性决定淋巴瘤分类不可能完全由个人或小组完成，并且该分类方案（即便是妥协方案）还必须获得广泛的共识才能被广大病理工作者应用。ILSG这个获得意见一致的研究结果说明了第二个与此前分类的不同，以前的分类大多代表了一或几个成员的工作。

为了确保提议的WHO分类具有临床实用性，指导委员会邀请了血液学及肿瘤学专家组成了一个临床顾问委员会（CAC），与美国及欧洲的主席一起来审议提议的分类方案，并且为病理工作者提供临床应用方面的建议。40多位来自世界各地的血液学及肿瘤学专家参与了这项工作。提议的分类方案被轮流审阅，要求所有的与会者提交论题和问题进行讨论。临床顾问委员会（CAC）及所有邀请与会的病理工作者以及两个造血病理学会的执行委员于1997年开会，在CAC会上围绕一系列临床问题进行讨论，大多数都能达成一致并对提议的分类方案进行了很多修订⁴⁹⁵。

WHO造血组织肿瘤分类主要根据细胞系别的不同分为：髓系、淋系、组织细胞/树突细胞及肥大细胞系。每一类中，综合了形态学、免疫表型、遗传学及临床综合征界定了一些独立的疾病实体。对于每一种肿瘤而言，细胞的起源是假定的。对于多数淋系肿瘤，“细胞起源”代表了在组织中见到的肿瘤细胞的分化阶段，而不是最初发生转化的细胞，后者在多数病例中并不清楚。相反，有些髓系肿瘤尽管大多数肿瘤细胞处于晚期分化阶段，但已知的“细胞起源”为一种多潜能或多能干细胞。也可能许多造血系统肿瘤起源于早期的祖细胞，并且特异的遗传学异常可确定肿瘤细胞分化到那一个或

那几个阶段。相反,一些肿瘤可能确实起源于晚期阶段细胞,如:滤泡中心细胞,它是生理性基因重排与突变产生的一种细胞(可引起肿瘤形成的遗传学事件)。每一种疾病实体的命名反映出对某系列及分化阶段较合适的判断,将来随着人们对于疾病认识的提高,会发现过去理解上的不确切性,对系列的划分及命名有必要进行修订。

此分类确认了3个主要的淋巴肿瘤类型: B细胞肿瘤, T细胞与NK细胞肿瘤和霍奇金淋巴瘤。此分类包括淋巴瘤及淋巴细胞白血病,由于实体(瘤)期及循环(白血病)期同时存在于很多淋巴组织肿瘤,对二者的区分是人为的。因此, B细胞慢性淋巴细胞白血病与B细胞小淋巴细胞性淋巴瘤只是同一肿瘤的不同表现;淋巴母细胞性淋巴瘤与淋巴母细胞性白血病以及Burkitt淋巴瘤与Burkitt白血病也是如此。将B细胞与T/NK细胞肿瘤分为两大类疾病——前体细胞肿瘤(相当于最早分化阶段的细胞)和外周或成熟细胞肿瘤(相当于分化更为成熟阶段细胞)。在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中,有很多独立疾病具有独特的流行病学、病因学、临床特点及常见的特异性治疗反应。按照组织学分级或临床侵袭性不可能也无助于界定疾病实体。组织学分级只是多种预后因素之一,在某一种淋巴瘤应予以考虑,但并不适用于所有类型淋巴瘤。病理及肿瘤工作者必须“了解”每一种疾病实体及其形态谱与临床行为。按照不同分类原则,可将淋巴瘤分类,包括其假定与正常细胞免疫表型相应的表型特点,形态特点或临床特点。临床顾问委员会认为按照临床分组及预后分类既无实用性也没有必要,可能会引起误导。因此WHO分型未采用此分组方法,为了更有实用性,根据其最典型的临床表现将外周T/NK细胞与B细胞肿瘤进行分组,即:扩散为主的,白血病性,原发于结外及原发于结内的淋巴瘤。

采用了与REAL淋系肿瘤分类方案类似的

模式对髓系肿瘤进行分类,即以形态学、免疫表型、遗传学以及临床特点相结合界定独立疾病实体。WHO分类把髓系疾病分为4组:(1)慢性骨髓增殖性疾病为克隆性干细胞疾病,其特征为有效造血导致外周血一系或多系细胞增多,通常有肝脾大,骨髓增生活跃,分化异常,无发育异常。(2)骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病是克隆性干细胞疾病,具有骨髓增生异常综合征与慢性骨髓增殖性疾病重叠的特点,表现为不同程度的有效造血及发育异常。(3)骨髓增生异常综合征为克隆性干细胞疾病,其特征为无效造血导致全血少及一系或多系细胞发育异常。(4)急性髓系白血病为原始髓系细胞的克隆性扩增。虽然法-美-英(FAB)髓系肿瘤的形态学分类已应用多年,但发现很多遗传学改变较单一形态学更能预测临床行为及预后,故必须将特异性遗传学特征信息加入在分类中。另外,在有骨髓增生异常或此前有MDS或MDS/MPD基础(背景)上发生的急性髓系白血病生物学行为显著不同于缺乏此种背景特征的急性白血病,有理由另分一类。最后确认了两类治疗相关性急性髓系白血病。因此在急性髓系白血病中界定了四组主要疾病: I. 急性髓系白血病伴重现性细胞遗传学异常; II. 急性髓系白血病伴骨髓增生异常综合征相关特征; III. 治疗相关性急性髓系白血病与骨髓增生异常综合征及IV. 急性系列未定髓系白血病。因此,WHO髓系肿瘤分类不仅结合了特异遗传学与形态学资料,而且强调了四组髓系疾病之间的联系。因为遗传学技术发展很快,不久的将来很可能随着这一领域的发展对现在的分类进行修订。

最后,任何肿瘤分类中的一个关键特点是定期进行回顾与修订,以便加入新的内容。参加分类委员会的主要的血液病理学会将承担这个不断发展的计划。制订WHO分类方案的经历使各国肿瘤学工作者和病理学工作者之间达成了一项新的、令人兴奋的协作与交流,这必将促进对血液恶性肿瘤的认识与治疗。



第 1 章

慢性骨髓增殖性疾病

(chronic myeloproliferative diseases)

本书将慢性骨髓增殖性疾病 (chronic myeloproliferative diseases, CMPDs) 放在第 1 章比较合适, 因此类疾病之一的慢性粒细胞白血病 (CML) 长期以来传统地处于“第一”的位置。CML 是第一个使用白血病 (leukaemia) 名称的疾病, 第一个发现与重现性染色体异常 (Ph 染色体) 相关的恶性疾病, 第一个发现染色体异常导致遗传物质从一条染色体向另外一条染色体易位形成一融合基因 (BCR/ABL)。另外, 它是第一个被发现发病机制与融合基因产生的一种异常融合蛋白产生有关的疾病。目前, CML 是第一个采用针对特异性分子缺陷靶点治疗的疾病。

令人遗憾的是, 其他类型的 CMPD 尚未发现有特异的遗传学缺陷。对于这些疾病来说, 诊断上完全依赖血液和骨髓标本的形态学表现与实验室及临床表现的密切联系, 只有通过对这些疾病的统一分类才能阐明其发病机制, 进而获得更有效的治疗。

WHO 慢性骨髓增殖性疾病组织学分类

慢性粒细胞白血病 [Ph 染色体, t(9; 22)(q34; q11), <i>BCR/ABL</i> 阳性]	9875/3
慢性中性粒细胞白血病	9963/3
慢性嗜酸性粒细胞白血病 (高高嗜酸性粒细胞综合征)	9964/3
真性红细胞增多症	9950/3
慢性特发性骨髓纤维化 (骨髓外造血)	9961/3
原发性血小板增多症	9962/3
慢性骨髓增殖性疾病, 无法分类	9975/3

慢性骨髓增殖性疾病：概述

(chronic myeloproliferative diseases: introduction)

定义及特点

慢性骨髓增殖性疾病 (chronic myeloproliferative diseases, CMPDs) 是以骨髓一系或多系髓系 (粒、红、巨核) 细胞增殖为特征的克隆性造血干细胞疾病。与骨髓增生异常综合征 (MDS) 所见无效造血相反, 增殖的细胞分化成熟相对正

常, 呈现有效造血, 导致外周血粒细胞、红细胞和/或血小板增多。常见肝脾肿大是由于脾或肝扣留了过多的血细胞、髓外造血、白血病细胞浸润或以上多因素所致。综合上述 CMPDs 特点可与 MDS、骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPD)、急性髓系白血病 (AML) 相鉴别 (表 1.1)。

表 1.1 髓系疾病初诊时的通常表现

疾病	骨髓增生程度	骨髓原始细胞 (%)	成熟	形态	造血	血细胞数	器官肿大
MPD	通常增加	正常或稍增多 (<10%)	存在	相对正常	有效	一系或多系增多	常见
MDS	通常增加偶尔减少	正常或增多 (<20%)	存在	一系或多系发育异常	无效	减少	不常见
MD/MPD	通常增加	正常或增多 (<20%)	存在	常一系或多系发育异常	有效或无效; 受累系列中变化不定	不定	常见
AML	通常增加偶尔减少	增多 ($\geq 20\%$)	不定 常轻微	可有或可无一系或多系发育异常	无效或有效	不定	不常见

尽管临床起病缓慢, 但所有的 CMPDs 都经过克隆性演变并逐步进展到终末期——骨髓纤维化、无效造血或转为急性变而出现骨髓衰竭。虽然临床、实验室和形态学随疾病的进展而变化, 但细胞遗传学或分子遗传学克隆性演变尤其值得注意, 它通常提示加速期或急性变的发生。若外周血或骨髓原始细胞比例持续增多也提示疾病恶化。外周血或骨髓原始细胞 10% ~ 19% 通常提示为加速期, 20% 及以上完全可诊断为急性期。

骨髓增殖性疾病鉴别困难是由于几种特定疾病之间的临床、实验室和形态学表现常常重叠。白细胞增多、血小板增多、过多的巨核细胞增生、骨髓纤维化和肝脾肿大几乎可见于每一种骨髓增殖性疾病, 有时它们之间出现灰色交界区 (病变), 很难鉴别。如果有特征性的形态学和临床表现, 再结合 *BCR/ABL* 融合基因阳性, 诊断慢性粒细胞白血病 (CML) 毫无争议。然而, 虽

然已有很多重现性染色体异常的报告, 但目前其他几种 CMPD 疾病还没有找到特异性的染色体及分子标记。只要对有特征性的临床、实验室和形态学表现做综合分析, 大多数 CMPD 仍然是可以诊断和分型的 (表 1.2)。

如起初的表现不足以进行特定的分类, 在疾病尚未进展到典型表现前宁可用“无法分类”这一术语。

发病率/流行病学

CMPDs 主要见于成人, 发病高峰常在 50 ~ 70 岁, 年发病率为 6 ~ 9/10 万。CML 的地域分布似乎无明显差别, 但是其他类型的 CMPD 的发病人群和地域分布是有明显差别的, 来自欧洲和北美的资料表明, 真性红细胞增多症 (PV) 和原发性血小板增多症 (ET) 在这两大洲的发病率相似, 但在亚洲则远不如欧洲常见^{1434,355,867,1101}。

表 1.2 骨髓增殖性疾病初诊时重现性染色体异常及其检出率 (%)^{294,740}

疾病	特异性异常	(%)	重现,非特异性染色体细胞遗传/基因异常	(%)
CML, CP	t(9;22)(q34;q11), <i>BCR/ABL</i>	100		
CML, AP/BP	t(9;22)(q34;q11), <i>BCR/ABL</i>	100	+8, + Ph, +19, i(17q), t(3;21)(q26;q22) (<i>EVII/AML1</i>)	80
CNL	无		+8, +9, del(20q), del(11q14)	~10
CEL	无		+8, t(5;12)(q33;p13) (<i>TEL/PDGFβR</i>), dic(1;7), 8p11 (<i>FGFR1</i>)	?
PV	无		+8, +9, del(20q), del(13q), del(1p11)	~15
CIMF	无		+8, del(20q), -7/del(7q), del(11q), del(13q)	~35
ET	无		+8, del(13q)	~5

CML, CP = 慢性粒细胞白血病, 慢性期; CML, AP/BP = 慢性粒细胞白血病, 加速期/急变期;

CNL = 慢性中性粒细胞白血病; CEL = 慢性嗜酸性粒细胞白血病; PV = 真性红细胞增多症;

CIMF = 慢性特发性骨髓纤维化; ET = 原发性血小板增多症; ? = 尚无足够的资料。

发病机制

CMPD 的主要临床与病理学表现是由于骨髓中髓系祖细胞的增殖失调与扩增 (expansion) 导致外周血成熟粒细胞、红细胞和/或血小板数量增多。大多数 CMPD 引发骨髓增殖进程的遗传学异常发生于造血干细胞阶段, 这种异常可能是把增殖的优势给予某一系或所有髓系。但是, 除所有髓系细胞外, 有些病例 B 细胞和 T 细胞也来自该肿瘤性克隆。

虽然大多数 CMPD 还未找到特异性染色体异常或引发疾病的事件, 但酪氨酸激酶信号传导途径的激活与其发病有关¹⁵。例如, CML 的 Ph 染色体导致杂交基因——*BCR/ABL* 融合基因的形成, 它包括 9 号染色体 *ABL* 位点的基因易位到 22 号染色体, 与其 *BCR* 基因序列并列 (融合)。正常 *ABL* 基因编码非受体酪氨酸激酶对信号传导和调节细胞生长有重要作用。*ABL* 与 *BCR* 基因序列融合导致酪氨酸激酶活性增强, 使酪氨酸过度磷酸化^{859,1341}。用 *BCR/ABL* cDNA 转染的造血细胞系在体外出现生长因子非依赖性增殖。在体内则形成肿瘤。用 *BCR/ABL* cDNA 转染干细胞移植于小鼠可发生 CML 样综合征, 伴中性粒细胞增殖和脾肿大。剔除酪氨酸激酶或其他融合蛋白的关键域可消除这些转化的影响。因此, *BCR/ABL* 蛋白对转化是必须而充分的。另外, 该蛋白导致 *MYC* 和 *BCL-2* 的转录增加, 阻止白血病细胞凋

亡。因此, 肿瘤性克隆的扩增不仅能使肿瘤细胞增殖加快, 还可使肿瘤细胞生存延长。

其他 CMPDs 的发病机制也与酪氨酸激酶依赖的信号传导途径的异常激活有关。如 PV 的红系祖细胞对很多生长因子, 包括胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 高度敏感。IGF-1 受体 (酪氨酸激酶受体家族成员) 在 PV 的红系祖细胞中是高度磷酸化的。这样可使很多途径如 RAS 异常激活²⁴⁹。另外, 与 CML 一样, PV 也有阻断凋亡的基因转录增加¹⁰⁵⁵。类似的分子机制是否存在于其他 CMPDs 仍不清楚, 但其存在的证据不断增多, 导致任何一种 CMPDs (包括 CML) 进展的机制目前了解得还不够。

各种类型的 CMPD 重叠的重要骨髓组织学表现之一是骨髓纤维化, 虽然网状纤维和/或胶原纤维增生是慢性特发性骨髓纤维化的纤维化期标志, 但也可能是由其他类型 CMPD 进展所致, 有时难以明确诊断。对于 CMPDs 来说, 此种纤维化是继发表现。其纤维母细胞不是肿瘤性克隆, 而很可能是由于若干细胞因子和生长因子异常产生和释放引起的, 如由巨核细胞和其他骨髓细胞产生的血小板衍生的生长因子和转化生长因子 β (TFG-β)⁸²⁰。这些细胞因子刺激纤维母细胞增生和网硬蛋白及胶原的合成。巨核细胞参与引起结缔组织增生可解释异形巨核细胞增生与骨髓纤维化之间的关系, 它不仅见于 CMPDs, 而且也见于巨核细胞白血病和骨髓增生异常综合征。