

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

造血组织肿瘤

(2001)



0.263

诊断病理学杂志社
2005年10月

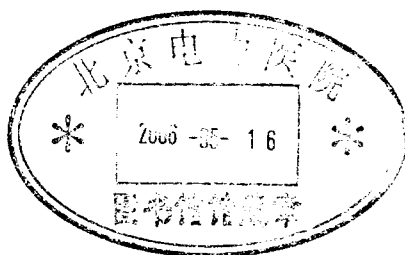
1.400

12365, 730, 263

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

造血组织肿瘤

(2 0 0 1)



北京电力医院图书馆



C00016171

诊断病理学杂志社

2005年10月

内部读物

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

造血组织肿瘤

(2 0 0 1)

主 编 Elaine S. Jaffe , Nancy Lee Harris ,

Harald Stein, James W. Vardiman

编 译 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病理科)

审 校 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病理科)

前 言

2000年诊断病理学杂志社组织有关专家编译了WHO肿瘤组织学分类(第二版),这些学习材料对推动国内诊断病理学(特别是肿瘤病理学)的发展起到了积极的作用。近几年WHO肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)陆续出版,分类内除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,而且更加强调和临床的联系。根据专家的建议,以及许多病理工作者的要求,诊断病理学杂志社再次组织有关专家对WHO肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)进行了编译,旨在促进我国的肿瘤病理学诊断进一步与国际接轨,使病理诊断名词术语更加标准和规范。和第二版WHO肿瘤组织学分类一样,WHO肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)虽然尽可能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。WHO肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)的编译得到许多病理学专家的大力支持和帮助,在此特向参加编译工作的专家教授表示衷心的感谢。由于编译时间仓促,难免会存在一定的问题,希望读者提出宝贵意见。

诊断病理学杂志社

2005年5月

目 录

第1章 慢性骨髓增殖性疾病····· (1)	(AML1/ETO)····· (39)
慢性粒细胞白血病····· (3)	急性髓系白血病伴 inv(16)(p13q22)或
慢性中性粒细胞白血病····· (6)	t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11)
慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒	····· (40)
细胞综合征····· (8)	急性早幼粒细胞白血病[急性髓系
真性红细胞增多症····· (10)	白血病伴 t(15;17)(q22;q12),
慢性特发性骨髓纤维化····· (12)	(PML/RARα)及其变型]····· (41)
原发性血小板增多症····· (15)	急性髓系白血病伴 11q23(MLL)异常
慢性骨髓增殖性疾病,无法分类····· (17)	····· (42)
第2章 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病	急性髓系白血病伴多系增生异常
····· (19)	····· (43)
慢性粒-单核细胞白血病····· (20)	急性髓系白血病和骨髓增生异常综合
不典型慢性粒细胞白血病····· (22)	征,治疗相关性····· (44)
幼年型粒-单核细胞白血病····· (24)	急性髓系白血病和骨髓增生异常综
骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病,无法	合征,烷化剂相关性····· (44)
分类····· (26)	急性髓系白血病和骨髓增生异常综
第3章 骨髓增生异常综合征····· (28)	合征,拓扑异构酶Ⅱ抑制剂相关性
难治性贫血····· (31)	····· (45)
难治性贫血伴环形铁粒幼细胞····· (32)	急性髓系白血病,非特殊型····· (45)
难治性贫血细胞减少伴多系增生异常	急性髓系白血病,微分化型····· (45)
····· (33)	急性髓系白血病,未成熟型····· (46)
难治性贫血伴原始细胞增多····· (33)	急性髓系白血病,伴成熟型····· (47)
骨髓增生异常综合征,无法分类····· (34)	急性粒-单核细胞白血病····· (47)
骨髓增生异常综合征伴孤立的 5q-	急性原始单核细胞白血病和急性单核
染色体异常····· (35)	细胞白血病····· (48)
第4章 急性髓系白血病····· (36)	急性红白血病····· (49)
伴重现性细胞遗传学异常的急性髓系	急性原始巨核细胞白血病····· (50)
白血病····· (39)	急性嗜碱性粒细胞白血病····· (52)
急性髓系白血病伴 t(8;21)(q22;q22),	急性全髓增殖伴骨髓纤维化····· (53)
	髓(粒)细胞肉瘤····· (54)
	急性未定系列白血病····· (55)

组织学分类/分型目录

慢性骨髓增殖性疾病

慢性粒细胞白血病 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 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

骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病

慢性粒-单核细胞白血病 9945/3

不典型慢性粒细胞白血病 9876/3

幼年型粒-单核细胞白血病 9946/3

骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病,无法分类 9975/3

骨髓增生异常综合征

难治性贫血 9980/3

难治性贫血伴环形铁粒幼细胞 9982/3

难治性贫血细胞减少伴多系增生异常 9985/3

难治性贫血伴原始细胞增多 9983/3

骨髓增生异常综合征伴孤立的 5q⁻染色体异常 9986/3

骨髓增生异常综合征,无法分类 9989/3

急性髓系白血病

伴重现性细胞遗传学异常的急性髓系白血病

急性髓系白血病伴 t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) 9896/3

急性髓系白血病伴 inv(16)(p13q22) 或 t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/M YH11) 9871/3

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

急性髓系白血病伴 11q23(MLL)异常 9897/3

急性髓系白血病伴多系增生异常 9895/3

曾有骨髓增生异常综合征

曾无骨髓增生异常综合征

急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征,治疗相关性 9920/3

烷化剂相关性

拓扑异构酶 II 抑制剂相关性

急性髓系白血病,非特殊型

急性髓系白血病,微分化型 9872/3

急性髓系白血病,未成熟型 9873/3

急性髓系白血病,伴成熟型 9874/3

急性粒-单核细胞白血病 9867/3

急性原始单核细胞白血病和急性单核细胞白血病 9891/3

急性红白血病 9840/3

急性原始巨核细胞白血病 9910/3

急性嗜碱性粒细胞白血病 9870/3

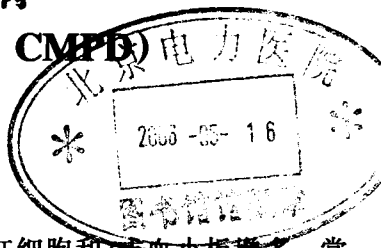
急性全髓增殖伴骨髓纤维化 9931/3

髓(粒)细胞肉瘤 9930/3

急性未定系列白血病 9805/3

* 国际疾病分类形态学编码(ICD-0),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。

第 1 章 慢性骨髓增殖性疾病 (chronic myeloproliferative disease, CMPD)



1. 概述

1.1 定义及特点

慢性骨髓增殖性疾病 (CMPD) 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 CMPD 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	一系或多系增生异常	无效	减少	不常见
MD/MPD	通常增加	正常或增多 ($< 20\%$)	存在	常一系或多系增生异常	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	有或无一系或多髓系增生异常	无效或有效	不定	不常见

尽管临床起病缓慢, 但所有的 CMPD 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作。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% 为加速期, $\geq 20\%$ 为急性变。

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也并不困难。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)。

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 (%)

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), BCR/ABL	100		
CML, AP/BP	t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL	100	+ 8, + Ph, + 19, i(17q), t(3;21)(q26;q22) (EVI1/AML1)	80
CNL	无		+ 8, + 9, del(20q), del(11q14)	~ 10
CEL	无		+ 8, t(5;12)(q33;p13)(TEL/PDGFR), dic(1;7), 8p11(FGFR1)	?
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。

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。

1.2 发病率/流行病学

CMPD 主要见于成人, 发病高峰常在 50~70 岁, 年发病率为 6~9/10 万。慢性粒细胞白血病 (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, 真性红细胞增多症和原发性血小板增多症在欧洲大陆的发病率相似, 但在亚洲则远不如欧洲常见。

1.3 发病机制

CMPD 的主要临床与病理学表现是由于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。例如, CML 的 Ph 染色导致杂交基因——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。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 CMPD 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。如真性红细胞增多症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。另外, 与 CML 一样,

PV 也有阻断凋亡的基因转录增加。类似的分子机制是否存在于其他 CMPD 仍不清楚,但其存在的证据不断增多,导致任何一种 CMPD (包括 CML) 进展的事件目前了解得还不够。

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 CMPD 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 (TGF- β)。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 CMPD,而且也见于巨核细胞白血病和骨髓增生异常综合征。

1.4 预后

如果不治疗, CMPD 患者可能在临床症状出现后数月内死亡,但是,如果经过正确诊断与细心治疗,有些患者可存活很多年,主要取决于所患的 CMPD 类型。近年来由于治疗技术的改进,例如 CML 患者的 α -干扰素和骨髓移植治疗,大大延长了生存期,中位生存期 5~7 年是较常见的。真性红细胞增多症和原发性血小板增多症中位存活时间超过 10 年也是常见的。鉴于 CMPD 最常见于老年人的事实,整个寿命可能不会严重缩短。或许将来治疗上最

令人兴奋的前景是对 CMPD 特定的缺陷分子实施靶向治疗,如最近所研究的抑制 CML BCR/ABL 融合基因蛋白酪氨酸激酶功能的药物。如果类似的发病机制也存在于其他 CMPD,酪氨酸激酶抑制剂或类似的药物可作为重要治疗工具,可显著提高生存率。

1.5 分类的理论基础

虽然 CMPD 理想的分类系统可能最终是根据基本的分子病因学,对于每一种 CMPD 的分子病因学还不太清楚。因此,目前的分类是根据主要增生的细胞系列和骨髓纤维化程度,综合临床和实验室资料进行。每一患者的疾病分类是基于细心地分析其制备良好的外周血涂片、骨髓涂片及骨髓活检标本的形态学特点与临床和实验室资料,包括细胞遗传学和分子遗传学资料。骨髓活检标本对诊断以及预测预后很重要,用 HE 或其他适合的染料染色,有利于组织学和细胞学特点的评价。骨髓活检标本还应染网状纤维以评价骨髓结缔组织。为了治疗和预后,外周血和骨髓应结合在一起观察以做出相关的诊断。

虽然 WHO 的 CMPD 分类体现了新近的知识和技术,有助于认识各种疾病实体,由真性红细胞增多症研究组 (PVSG) 提出的很多指标仍然作为诊断某些 CMPD 标准的组成部分。或许 PVSG 确立的最重要的诊断标准是由临床、实验室及形态学工作者相互协作制定的,因此能够适当处理与认识 CMPD。WHO 分类中也认同了这一原则。

2. 慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukaemia, CML) (图 1.1~1.18)

2.1 定义

慢性粒细胞白血病是起源于骨髓异常多能干细胞并始终伴有 Ph 染色体和/或 BCR/ABL 融合基因的骨髓增殖性疾病 (MPD)。起初

CML 主要表现为中性粒细胞增多,异常融合基因见于所有髓系细胞以及部分淋巴细胞。临床上分为 2 期或 3 期:早期为惰性的慢性期 (CML-CP),随后转化为侵袭性的加速期 (CML-AP) 和急变期 (CML-BP)。

2.2 同义词

慢性粒细胞白血病；慢性髓系白血病。

2.3 流行病学

CML是最常见的MPD。占有白血病的15%~20%，全世界年发病率1~1.5/10万。各年龄组均可发病，初诊时中位年龄为50~60岁，以男性居多。

2.4 部位

CML-CP的白血病细胞侵袭性不强，限于造血组织内增生，主要包括血液、骨髓、脾和肝。CML-BP除上述部位外，很多髓外组织也受累，包括淋巴结、皮肤、软组织和中枢神经系统的原始细胞浸润。

2.5 临床特点

大多数患者在慢性期诊断，通常起病隐匿，20%~40%的患者在初诊时几乎无症状，只是在常规体检提示白细胞增多时才发现患有CML。

常见症状包括乏力、体重减轻、贫血、盗汗及脾肿大。不典型者可初诊即为CML-BP而无CML-CP，一般表现为病情恶化，严重贫血，血小板减少或显著脾肿大。

2.6 病因学

引起CML的原因还不清楚，有的病例可能与接触放射线有关。似乎没有遗传倾向。

2.7 形态学

2.7.1 慢性期 (CML-CP) 慢性期外周血涂片白细胞增多（中位WBC为 $170 \times 10^9/L$ ）主要是不同成熟阶段的中性粒细胞，中性中幼粒细胞和中性分叶核粒细胞比例高。原始粒细胞比例通常不足白细胞的2%。都有嗜碱性粒细胞绝对值增多，很多患者还有嗜酸性粒细胞增多，无明显的粒细胞发育异常。由于白细胞

增多，可能有单核细胞绝对值增多，但单核细胞比例通常<3%。血小板正常或增多，可 $>1000 \times 10^9/L$ ，慢性期血小板减少非常少见。多数患者呈轻度贫血。骨髓活检增生极度活跃，中性粒细胞及其前体细胞增多，成熟状态与外周血类似。有些病例小梁旁袖套状幼稚中性粒细胞带增宽达5~10层（个）细胞，与正常只有2~3层（个）细胞不同。骨髓丰富的中性分叶核粒细胞位于骨小梁之间的深区（中央区）。骨髓原始细胞计数通常<5%，如 $\geq 10\%$ 表明已转化为加速期。巨核细胞小于正常且分叶少是其特征，数量可正常或稍减少，但40%~50%的患者巨核细胞中度或重度增生。红系细胞数量不等，但比例通常是减少的。40%的患者初诊时骨髓呈现网状纤维增多，有时可能显著增多。骨髓网状纤维增多一般伴有骨髓巨核细胞增多、脾增大和严重贫血。有些患者可能嗜酸性粒细胞显著增多，骨髓涂片通常与骨髓活检改变一致。30%可见假戈谢细胞和海蓝组织细胞，此类细胞继发于骨髓细胞转换率增快并源于肿瘤性克隆。

慢性期脾不同成熟阶段的粒细胞浸润红髓脾索，肝窦和门脉区也有同样的细胞浸润。

2.7.2 加速期 (CML-AP) CML-AP有以下一项或一项以上的表现：①原始粒细胞占外周血白细胞或骨髓有核细胞的10%~19%；②外周血嗜碱性粒细胞 $\geq 20\%$ ；③与治疗无关的血小板持续性减少 $<100 \times 10^9/L$ ；④尽管经过治疗，血小板仍持续性增多 $>1000 \times 10^9/L$ ；⑤白细胞进行性增多和脾进行性肿大对治疗无效；⑥有克隆性演变的证据。粒系显著发育异常或胞体小、发育异常的巨核细胞呈大的簇状或片状分布伴网状纤维或胶原纤维增生提示CML-AP，但后叙这些改变作为界定加速期的独立意义尚未经大系列的临床研究明确验证过。外周血或骨髓出现原始淋巴细胞，通常预示原始淋巴细胞的增多，应注意密切监测其数量变化，因其增多提示即将发生急性淋巴细胞变（表1.3）。

表 1.3 慢性粒细胞白血病，加速期

有以下一项或一项以上即可诊断 CML-AP
外周血和/或骨髓原始细胞 10% ~ 19%
外周血嗜碱性粒细胞 ≥ 20%
持续性与治疗无关的血小板减少 ($< 100 \times 10^9/L$)或持续性血小板增多 ($> 1000 \times 10^9/L$), 对治疗无效
脾进行性增大及白细胞进行性增多, 对治疗无效
有克隆性演变的细胞遗传学证据
巨核细胞出现不同大小的片状、簇状增生, 显著的网状纤维或胶原纤维增生, 和/或严重的粒细胞发育异常, 应考虑为 CML-AP。但此种表现还无大系列临床资料研究证实是否为加速期的独立标准; 因它同时也见于上述一项或多项表现中

2.7.3 急变期 (CML-BP) CML-BP 类似急性白血病, 诊断 CML-BP 的标准如下: ①原始细胞占外周血白细胞或骨髓有核细胞的 $\geq 20\%$; ②有髓外原始细胞增殖 (肿块); ③骨髓活检有大的簇 (aggregates) 和集簇 (clusters)。大约 70% 为急性髓系变, 包括中性、嗜酸性、嗜碱性、单核细胞性、红系或原始巨核细胞或任意几种的混合急变。约 20% ~ 30% 为急性淋系变, 罕见粒系和淋系同时急性变。原始细胞的形态可以是典型的, 但原始细胞常常是很早期的或异质性的, 所以, 建议做免疫表型分析。

髓外原始细胞增殖最常见于皮肤、淋巴结、脾、骨或中枢神经系统等部位, 可以是髓系也可是淋系。如果骨髓原始细胞聚集呈灶性, 甚至呈明显的片状分布, 即使其他区域仍为慢性期改变, 也应诊断 CML-BP。但是, CML-BP 的原始细胞灶必须与慢性期小梁旁和血管周围的早幼粒细胞和中幼粒细胞灶相区别 (表 1.4)。

表 1.4 慢性粒细胞白血病急变期

有如下项或一项以上可诊断 CML-BP
外周血或骨髓原始细胞 $\geq 20\%$
髓外原始细胞增殖
骨髓活检有大的原始细胞灶 (foci) 或集簇 (clusters)

2.8 细胞化学/免疫表型

CML-CP 中性粒细胞的碱性磷酸酶显著减低, 正常见于中性粒细胞的抗原如 CD15、

HLA-DR 表达延迟或弱表达。髓系急性变的原始细胞有强、弱或无髓过氧化物酶活性。但有髓系单核细胞 (CD13、CD14、CD15、CD33 等)、巨核细胞 (CDw41、CD61) 和/或红系 (血型糖蛋白、血红蛋白 A) 相关抗原分化。髓系原始细胞表达一种或多种淋系抗原也是常见的。多数急性淋系变的病例为前体 B 淋巴细胞 (CD10、CD19、CD34 和 TdT 阳性, sIg 阴性), 但也可出现前体 T 细胞 (CD3、cCD3、CD7、TdT 等) 起源的病例。很多急性淋系变的原始细胞有一种或多种髓系抗原共表达。罕见情况下, 淋系和髓系原始细胞同时存在。

2.9 遗传学

90% ~ 95% 的 CML 初诊时有特征性细胞遗传学 t (9; 22) (q34; q11) 异常, 形成 Ph 染色体 [der (22q)]。这种易位使 22 号染色体 BCR 基因序列与 9 号染色体 ABL 基因序列融合。其余病例除 9 号和 22 号染色体外尚可累及第三条甚至第四条染色体的变异易位, 或者有用常规细胞遗传学分析不能发现的 9q34 和 22q11 染色体的隐蔽易位。这种病例, BCR/ABL 融合基因是存在的, 用 FISH 分析, RT-PCR 或 Southern 杂交技术可检测 BCR/ABL 融合基因或异常 RNA 融合转录物。

BCR 基因的断裂点位置可影响疾病的表型。CML 中 BCR 基因的断裂几乎总是在主断裂点丛区 (M-BCR, BCR 外显子 12 ~ 16, 又称 b1 ~ b5) 和异常融合形成 p210 蛋白增加酪氨

酸激酶活性。偶尔, BCR 基因的断裂点出现在 μ 区 (μ -BCR, BCR 外显子 17~20, 又称 c1~c4) 和编码较大的融合蛋白 p230。具有这种融合的患者表明中性粒细胞显著成熟。虽然次断裂点区 m-BCR (BCR 外显子 1~2) 产生较短的融合蛋白 (p190) 与 Ph 阳性 ALL 密切相关, 由于改变了 BCR 基因的绞接, 少量 p190 转录物也可在 90% 以上的 CML 患者中检测到。然而, 这种断裂点可能也见于伴有单核细胞增多、独特而少见的 CML, 因此, 可能类似慢性粒-单核细胞白血病。

除初诊就有 Ph 染色体外, 其他染色体异常的意义还不完全清楚, 但确诊后克隆性演变的证据通常提示疾病向更侵袭性转化。在转化到 CML-AP 或 CML-BP 时, 80% 的患者有除 Ph 染色体以外的染色体异常, 如额外的 Ph 染色体, +8, 或 i (17q)。基因呈现转化期的变化, 包括 TP53、RB1、MYC、p16^{INK4a}、RAS 和

AML1、EVI-1, 它们在转化中的作用仍不清楚。

2.10 细胞起源

推测为骨髓多能干细胞。

2.11 预后和预测因素

CML 的自然病程是从 CML-CP 向 CML-AP 和/或 CML-BP 发展。通过近年来 α 干扰素的治疗, 可见中位存活时间已经延长, 现在 5~7 年已较常见。所提到的预后因素主要与初诊时的一些指标有关, 根据患者的年龄、脾的大小、骨髓和外周血的原始细胞和嗜碱性粒细胞数量、骨髓纤维化的程度, 将患者分为低、中、高危 3 组。尽管新近在治疗上取得了显著进展, 包括直接阻断异常 BCR/ABL 融合基因蛋白的酪氨酸激酶活性药物, 但当前异体骨髓移植仍被认为是唯一可治愈的方法。

3. 慢性中性粒细胞白血病 (chronic neutrophilic leukaemia, CNL) (图 1.19~1.21)

3.1 定义

慢性中性粒细胞白血病是一种罕见的 MPD, 其特征为外周血中性粒细胞持续增多, 由于中性粒细胞增殖而骨髓增生极度活跃, 肝脾肿大。无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因。诊断时应排除所有引起中性粒细胞增多的原因, 排除其他所有骨髓增殖性疾病。

3.2 同义词 无。

3.3 流行病学

CNL 的真实发病率还不清楚, 但已报告的不足 100 例。有人报告一组 660 例髓系来源的慢性白血病, 未见 1 例 CNL。一般 CNL 累及老年人, 但也见于青年人。男女发病相近。

3.4 部位

常累及外周血和骨髓, 脾和肝通常呈现白

血病浸润, 任何组织都可有中性粒细胞浸润。

3.5 临床表现

最常见的临床症状是脾肿大, 通常还有肝肿大, 25%~30% 患者皮肤、黏膜或胃肠道出血。其他症状还包括痛风和瘙痒。

3.6 病因学

CNL 的病因不详, 报告高达 20% 的患者中性粒细胞增多伴有潜在的肿瘤, 通常多数为多发性骨髓瘤。至今没有 1 例伴骨髓瘤的 CNL 有克隆性染色体异常, 或用分子生物学技术证实中性粒细胞中有克隆性的证据。很可能大多数伴骨髓瘤的“CNL”的中性粒细胞不是自主增殖, 而是继发于肿瘤性浆细胞或由浆细胞调节的其他细胞释放的异常细胞因子所致。

3.7 形态学

外周血涂片中性粒细胞 $\geq 25 \times 10^9/L$, 中

性粒细胞通常为分叶核，但杆状核也可明显增多。几乎所有的病例未成熟粒细胞（早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞）计数 < 5%，但偶尔可达 10%，外周血几乎从来不见原始粒细胞。可见中性粒细胞有异常粗大中毒颗粒，但形态也可正常。粒细胞发育不良。红细胞和血小板形态无异常。

骨髓活检示增生极度活跃，中性粒细胞增多，粒红比例高达 20:1 以上。初诊时原始粒细胞和早幼粒细胞不增多，但中幼粒细胞和成熟

粒细胞增多。可能还有红系和巨核系增生。各系均无明显发育不良，如有的话就要考虑不典型慢性粒细胞白血病。网状纤维增多不常见。

鉴于文献报告 CNL 常与骨髓瘤相关，应检查有无骨髓浆细胞疾病的证据。如有浆细胞异常，应结合细胞遗传学或分子遗传学技术确定中性粒细胞克隆性增殖才能诊断 CNL。中性粒细胞浸润导致脾、肝肿大，脾主要浸润红髓，肝主要浸润肝窦和肝门区，或两者都有浸润（表 1.5）。

表 1.5 慢性中性粒细胞白血病诊断标准

1. 外周血白细胞增多 $\geq 25 \times 10^9/L$ 中性分叶核和杆状核细胞 > 80% 幼稚粒细胞(早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞) < 10%，原始粒细胞 < 1%
2. 骨髓活检增生极度活跃 中性粒细胞比例和数量增多 骨髓原始粒细胞 < 5% 中性粒细胞成熟正常
3. 肝、脾肿大
4. 无生理性中性粒细胞增多的原因 无感染和炎症 无明确的肿瘤，如有的话，用细胞或分子遗传学证实是克隆性髓系细胞
5. 无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因
6. 无其他骨髓增殖性疾病的证据 无真性红细胞增多症的证据，即红细胞容量正常 无慢性特发性骨髓纤维化的证据，即无异常巨核细胞增殖，无网状纤维或胶原纤维增生，红细胞无显著异形 无原发性血小板增多症的证据，即血小板 < $600 \times 10^9/L$ ，无成熟的大巨核细胞增生
7. 无骨髓增生异常综合征或骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病的证据 无粒细胞发育异常 无其他髓系细胞发育异常 单核细胞 < $1 \times 10^9/L$

3.8 细胞化学/免疫表型

中性粒细胞碱性磷酸酶增高，但无其他细胞化学或免疫表型异常。

3.9 遗传学

几乎 90% 的患者染色体是正常的，其余的克隆性核型异常有 + 8，+ 9，del (20q) 和 del (11q)，无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因，曾

有报告一种 Ph + BCR/ABL + 的 CML 变型，其外周血中性粒细胞增多与 CNL 相似。这些病例，可查到一种变异的 BCR/ABL 融合基因的变异蛋白——P230。有这种 BCR/ABL 融合基因分子变异的病例应考虑 CML，而不是 CNL。

3.10 细胞起源

CNL 的细胞起源不清楚，很可能是系列分化潜能有限的骨髓干细胞。

3.11 预后

虽然一般认为 CNL 是进展缓慢的疾病，但 CNL 的生存期不定，为 6 个月至 20 年以上。

通常中性粒细胞增多呈进展性，随后贫血和血小板减少。出现骨髓增生异常表现可能是向急性白血病转化的信号，还不清楚此类转化的病例是否与曾进行过细胞毒治疗有关。

4. 慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征 (chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome, CEL/HES) (图 1.22 ~ 1.24)

4.1 定义

慢性嗜酸性粒细胞白血病是一种嗜酸性前体细胞自主性、克隆性增殖，导致外周血、骨髓及周围组织嗜酸性粒细胞持续增多的骨髓增殖性疾病。白血病浸润或嗜酸性粒细胞释放细胞因子、酶或其他蛋白导致器官损害。

髓原始细胞增多。然而，很多病例不可能证实嗜酸性粒细胞是否为克隆性增生，如果也无原始细胞增多，那么宁可诊断“特发性高嗜酸性粒细胞综合征”(HES)。HES 是指持续性嗜酸性粒细胞增高，无潜在的病因，伴有器官受累和功能异常。

CEL 的外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因，外周血或骨髓原始细胞 $< 20\%$ 。如要诊断 CEL，就应证实嗜酸性粒细胞克隆性增生或外周血或骨

髓嗜酸性粒细胞克隆性的证据，是一个排除性诊断，可能包括了有些真性嗜酸性粒细胞白血病以及由于原因不明性嗜酸性粒细胞生长因子(即：IL-2、IL-3 和 IL-5)异常释放的细胞因子驱动的嗜酸性粒细胞增多(表 1.6)。

表 1.6 慢性嗜酸性粒细胞白血病和高嗜酸性粒细胞综合征的诊断

必要条件:外周血嗜酸性粒细胞持续性 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,骨髓嗜酸性粒细胞增多,外周血或骨髓原始粒细胞 $< 20\%$	
1. 排除所有下述原因引起的反应性嗜酸性粒细胞增多	
过敏症	
寄生虫病	
感染	
肺部疾病(过敏性肺炎、Loeffler's 病等)	
胶原性血管病	
2. 排除所有继发于肿瘤性疾病的反应性嗜酸性粒细胞增多	
T 细胞淋巴瘤,包括蕈样霉菌病、Sézary 综合征	
霍奇金淋巴瘤	
急性淋巴细胞白血病/淋巴母细胞性淋巴瘤	
肥大细胞增生症	
3. 排除嗜酸性粒细胞是肿瘤性克隆的其他肿瘤	
慢性粒细胞白血病(Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因阳性)	
急性髓系白血病,包括 AML 伴 inv(16),t(16;16)(p13;q22)	
其他骨髓增殖性疾病(PV、ET、CMF)	
骨髓增生异常综合征	
4. 排除表型异常并产生异常细胞因子的 T 细胞群体	
5. 如无引起嗜酸性粒细胞增多的病因,无异常 T 细胞群体及无克隆性髓系疾病表现,就应诊断高嗜酸性粒细胞综合征	
6. 如果符合 1~4 项,证实髓系细胞有克隆性染色体异常,或用分子生物学证实是克隆性的,外周血原始细胞 $> 2\%$,骨髓原始细胞 $> 5\%$,但 $< 19\%$,就应诊断慢性嗜酸性粒细胞白血病	

4.2 同义词

慢性嗜酸性粒细胞增多综合征。

4.3 流行病学

此类疾病尽管很少见，但由于难于区别 CEL 与 HES，其真实发病率不详。男性 HES 较女性常见 (9: 1)，发病高峰在 40 岁，各年龄段均可见，CEL 以男性为主。

4.4 部位

CEL 与 HES 是多系统疾病，常累及血和骨髓。嗜酸性粒细胞组织浸润、嗜酸性粒细胞中的细胞因子和体液因子的释放，导致很多器官组织损伤。心、肺、中枢神经系统、皮肤和胃肠道最常受累，30% ~ 50% 的患者有肝、脾受累。

4.5 临床特点

大约 10% 的患者无其他症状，偶然发现嗜酸性粒细胞增多。另一些患者有全身症状如发热、疲倦、咳嗽、血管性水肿、肌肉痛、瘙痒和腹泻。最严重的临床表现是心肌内膜纤维化，出现限制性心肌肥大，二尖瓣/三尖瓣瓣痕导致瓣膜性回流和附壁血栓形成，可引起脑栓塞、周围神经病变、中枢神经系统功能异常，肺部症状是由于肺的浸润所致，还常见风湿病样表现。

4.6 病因学

CEL 与 HES 的病因不详，重要的是应排除所有反应性嗜酸性粒细胞增多，如寄生虫病、变态反应、像 Loeffler 综合征那样的肺部疾病，也要排除胶原性血管病，如血管淋巴增生那样的皮肤病和 Kimura 病。另外，大量肿瘤性疾病如 T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增生症、急性淋巴细胞白血病以及可能与 IL2、IL3、IL5 或 GM-CSF 异常释放有关的其他骨髓增殖性疾病，以及类似 CEL 或 HES 的继发性嗜酸性粒细胞增多。以前曾

考虑为 HES 的某些病例已证明是由于免疫表型异常、克隆性或非克隆性的 T 细胞释放了异常细胞因子。如有免疫表型异常的 T 细胞群存在，此种病例不再分类为特发性 HES。

4.7 形态学

CEL 和 HES 外周血最显著的特点是嗜酸性粒细胞增多，通常主要为成熟嗜酸性粒细胞，仅有少量嗜酸性中幼粒细胞或早幼粒细胞，可有不同程度的形态异常，如胞质颗粒稀少、透明、胞质空泡、胞核分叶过多或过少及增大。这些变化既见于反应性的也见于肿瘤性的嗜酸性粒细胞增多，因此在确定是否为 CEL 或 HES 方面没有多大帮助。常伴有中性粒细胞增多，有的可见单核细胞增多以及轻度嗜碱性粒细胞增多。原始细胞一般不增多，如 > 2% 就应考虑 CEL。

骨髓增生极度活跃，以嗜酸性粒细胞增生为主，多数病例嗜酸性粒细胞分化成熟正常，原始细胞的比例正常。常见 Charcot-Leyden 结晶。红系与巨核系细胞增生正常。原始粒细胞增多 (5% ~ 19%) 和其他系细胞以及嗜酸性粒细胞发育不良表现支持肿瘤性的变化，但并不一定就诊断 CEL，除非嗜酸性粒细胞占主要成分并证实是肿瘤性克隆的一部分。有些病例可见骨髓纤维化，细心检查骨髓有可能发现引起继发性嗜酸性粒细胞增多的一些变化，如血管炎、淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病或肉芽肿性疾病。

任何组织都可出现嗜酸性粒细胞浸润和 Charcot-Leyden 结晶，纤维化也是常见的表现，它是由具有释放嗜酸性粒细胞碱性蛋白和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的嗜酸性粒细胞脱颗粒引起的。

4.8 细胞化学/免疫表型

嗜酸性粒细胞有抗氰化物髓过氧化物酶活性，CEL 与 HES 的嗜酸性粒细胞髓过氧化物酶含量通常正常。正常嗜酸性粒细胞奈酚 ASD 氯乙酸酯酶阴性，有人认为，如果此酶阳性则

考虑是肿瘤性的嗜酸性粒细胞。

但不是所有肿瘤性嗜酸性粒细胞都阳性, 并且大多数反应性嗜酸性粒细胞增多 (CEL 或 HES) 还未充分研究。CEL 或 HES 的嗜酸性粒细胞没有特异性免疫表型。

4.9 遗传学

CEL 还未发现单一或特异的细胞遗传学或分子遗传学异常。即使在以嗜酸性粒细胞增多为主要特征的病例检测到 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因, 也只能说明是 CML 而不是 CEL。即使在嗜酸性粒细胞增多与通常髓系相关的染色体异常同时发生时, 也难以确定嗜酸性粒细胞是否为克隆性增殖的一部分。然而, 如果发现一种通常见于髓系疾病的重现性核型异常, 如 +8 和 i (17q), 则支持 CEL 的诊断而不是 HES。

伴 t (5; 12) (q33; p13) 的血液肿瘤常伴有嗜酸性粒细胞增多, 并可能是一种独立疾病。通常伴有嗜酸性粒细胞增多的 CMML 的表现 (第 2 章 CMML)。可能与 CEL 相关的另一细胞遗传学/分子遗传学异常为 t (8; 13) (p11; q12) 和另外的 8p11 易位, 如 t (8; 9)

(p11; q32-34) 和 t (6; 8) (q27; p11)。8p11 综合征的白血病发病机制与 FGFR1 基因有关, FGFR1 基因与不同的伙伴 (partner) 基因融合形成变异移位。

8p11 综合征来自淋巴/髓系多能干细胞的突变, 虽然很多患者表现为嗜酸性粒细胞白血病, 但该综合征包括 AML, 前体 T 急性淋巴细胞白血病/淋巴母细胞性淋巴瘤, 偶尔为前体 B 急性原始淋巴细胞白血病。

4.10 细胞起源

推测起源于骨髓干细胞, 但受影响细胞的系分化潜能不定, 可能是一种多 (潜) 能干细胞, 如伴 t (8; 13) 染色体异常多能干细胞或者可能是定向的嗜酸性粒细胞的前体细胞。

4.11 预后和预测因素

存活期变化相当大, 有的报告包括 HES 以及或许是嗜酸性粒细胞白血病患者 5 年生存率达 80%。显著的脾肿大, 以及血中有原始细胞或骨髓原始细胞增多, 细胞遗传学异常及其他髓系发育异常, 被认为是对预后不利的征兆。

5. 真性红细胞增多症 (polycythaemia vera, PV) (图 1.25 ~ 1.29)

5.1 定义

真性红细胞增多症是一种起源于克隆性造血干细胞的骨髓增殖性疾病, 其特征为红细胞的产生不依赖红细胞造血的正常调节机制, 除红系外, 通常粒系也过度增生。临床上将 PV 分为两期: ①增殖期 (多血期): 伴红细胞的容量增大; ②“消耗期” (多血后期): 包括贫血在内的血细胞减少 (与无效造血有关)、骨髓纤维化、髓外造血和脾功能亢进。PV 最后可转化为白血病, 但发病率低。在诊断 PV 前必须排除所有继发性红细胞增多以及可遗传的多血症。

5.2 同义词

真性红细胞增多症 (polycythaemia rubra vera)。

5.3 流行病学

不同地域的 PV 发病率不同, 年发病率在日本大约 2/10 万, 在澳大利亚大约 13/10 万, 在欧洲和北美发病率相似, 8 ~ 10/10 万。男性略多于女性 (M:F 为 1 ~ 2:1), 初诊时平均年龄 60 岁, 20 岁以下者罕见。

5.4 部位

主要累及外周血和骨髓, 也可累及脾和

肝，而且是后期髓外造血的主要部位。由于血管内红细胞容量增大，任何器官都可受损。

5.5 临床特点

主要症状与红细胞容量增大引起的高血压和血管异常有关，近 25% 的患者有一过性静脉或动脉栓塞，如深静脉血栓性静脉炎，心肌缺血或脑卒中为主要表现。肠系膜、门静脉或脾静脉栓塞应首先考虑是 PV 引起的，甚至此表现可以在明显的多血期出现之前出现。主要症状为头痛、眩晕、视觉障碍及感觉异常。其

他症状可能有瘙痒、肢端红痛病（皮肤温度增高、烧灼感、发红）和痛风。甚至还可以出现胃肠道出血。查体发现，70% 的患者有多血症，70%脾肿大，40%肝肿大。偶尔，有的患者有临床症状和外周血异常，骨髓活检提示 PV，但红细胞容量及血红蛋白的增多不足以诊断 PV。检测此类患者体外内源性红系集落及低的血清红细胞生成素水平，可以识别较早的“多血前期”阶段并预计在后期可进展为多血症（表 1.7）。

表 1.7 WHO 真性红细胞增多症诊断标准

A1 红细胞容量增高,高于正常平均标定值的 25%,或男性 > 18.5g/dl,女性 > 16.5g/dl
A2 无继发性红细胞增多的原因,包括: 无家族性红细胞增多 无下述原因所引起的 EPO 水平增高: 低氧(动脉氧 PO2≤92%) 高氧亲和血红蛋白 EPO 受体截短(truncated) 肿瘤引起的 EPO 异常增高
A3 脾肿大
A4 骨髓细胞有克隆性基因异常(除 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因以外)
A5 体外内源性红系集落形成
B1 血小板增多 > 400 × 10 ⁹ /L
B2 白细胞 > 12 × 10 ⁹ /L
B3 骨髓活检呈全髓增殖伴红系和巨核系显著增生
B4 血清红细胞生成素水平低
诊断真性红细胞增多症条件: A1 + A2 和其他 A 项中任何一项;或 A1 + A2 和 B 项中任何 2 项

5.6 病因学

大多数病因不详，有些家庭具有遗传易感性。偶尔提示电离辐射、职业接触毒物和病毒为可能的病因。

5.7 形态学

PV 患者的骨髓活检形态学虽有特征性，但必须结合临床和实验室检查才能确定诊断。

5.7.1 多血期 PV 的多血期主要是骨髓正成

红细胞性增殖，外周血正色素性正细胞性红细胞过度增多的表现。如存在出血性缺铁，红细胞可能是小细胞低色素性的。血涂片示中性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多，偶见幼稚粒细胞，但一般不见原始粒细胞，> 50% 的病例伴血小板增多。

骨髓增生程度在 35% ~ 100%，中位增生程度为 80%，但骨髓活检增生极度活跃是其特征，并随年龄变化。红系、巨核系和粒系增殖（全髓增殖）导致骨髓增生极度活跃，但最