

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

淋巴组织肿瘤

(2001)

733

诊断病理学杂志社

2005年5月

New

Leica 生物显微镜



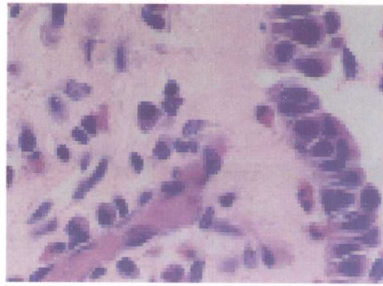
Leica DM1000



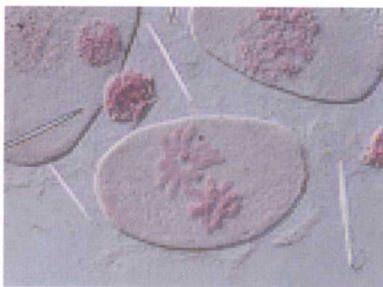
Leica DM2000



Leica DM2500



- 人性化设计多功能显微镜
- 清晰的影像, 舒适的操作
- 给您带来愉快的心情
- 尖端级正置显微镜, 适用于所有生物或医学应用, 智能型操作, 智能型照明, 操作方便易学
- 可接多人讨论镜, 宏观仪, 描图仪, 光学变倍等
- 接 CCD 或照相装置, 与多种软件匹配使用



● Leica AS LMD

激光显微切割系统

激光切割作为一种极具前景样品分选技术在分子肿瘤、基因表达和蛋白质组学等诸多研究领域都有着广泛的应用。激光切割技术能以无污染的方式从构成复杂的组织中分选出单个细胞或细胞群, 提供给后续分子生物实验。徕卡全新的激光切割技术借鉴了激光显微捕获和激光压力收集等技术的优点, 同时结合自身光学制造的长处, 独创了以全自动正置显微镜为平台, 切割激光束的三维控制和无样品接触的重力收集方式等诸多激光切割的专利技术。

徕卡仪器有限公司

香港北角电气道 169 号
宏利保险中心 22 楼 B 座
电话: (852)2564 6699
传真: (852)2564 4163

徕卡广州办事处及维修站:

广州先烈中路 76 号
中侨大厦 21 楼 B
电话: (020)8732 0225
传真: (020)8732 1519
邮编: 510075

徕卡北京办事处及维修站:

北京首都体育馆南路 6 号
新世纪饭店办公楼 858 室
电话: (010)6849 2698
(010)6849 2715
传真: (010)6849 2965
邮编: 100044

徕卡成都办事处及维修站:

成都市人民南路四段一号
时代数码大厦 18 楼 B6 座
电话: (028)8631 6606
(028)8631 6607
传真: (028)8631 6609
邮编: 610041

徕卡上海办事处及维修站:

上海淮海中路 398 号
世纪巴士大厦 18 层 C 座
电话: (021)6387 6606
传真: (021)6387 6698
邮编: 200020

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

淋巴组织肿瘤

(2001)

诊断病理学杂志社

2005年5月

第4章 结论和未来的方向

WHO-EORTC 皮肤淋巴瘤分类的推出是一项重要的进步。第一,这个统一分类的出现将结束无休止的争论:使用 WHO 还是 EORTC 分类更好,并有利于皮肤淋巴瘤诊断的统一和治疗的统一。第二,主要的进步在于分清了以前有争议的一些皮肤淋巴瘤,特别是 PCFCL 与 PCLBCL,以及一些 CTCL。第三,对 PCFCL、PCLBCL-leg 和 PCLBCL-other 的新定义,有利于更可靠地区别惰性和更具侵袭性的 CBCL,以便于决定首先选择放疗还是化疗。尽管如此,这个分类方案仍需进行广泛地验证,特别要研究 bcl-2 和 Mum-1/IRF4 表达在诊断和预后方面的价值。

部分 CTCL 的分类仍然很困难,因为需要准确的临床病理相关资料和一些辅助性技术才能做出肯定的诊断。 α/β 型 SPTL、结外 NK/T

细胞淋巴瘤,鼻型和 CD4(+)/CD56(+) 血源性皮肤肿瘤现在有了明确的定义。但是,皮肤(黏膜) γ/δ TCL 和侵袭性嗜表皮 CD8+CTCL 存在明显重叠。两者在临床表现和扩散方式上的相似性可能反映了 γ/δ 阳性的正常 T 细胞和活化 CD8(+) 细胞毒性 T 细胞具有相似的谱系和生物学功能。除 SPTL 和 CD4(+) 多形性小/中 CTCL 外,一些罕见的 CTCL 预后非常差,常规化疗一般无效。现在正在研究采用更有力的方法(包括异体骨髓移植),治疗这些侵袭性 CTCL 和进展期的蕈样霉菌病和赛塞里综合征。现在已开始研究不同类型皮肤淋巴瘤的基因和蛋白表达谱。期望这些研究不仅有利于认识淋巴瘤发生、发展的分子机制,也有利于提供诊断和治疗的分子靶,同时更精确地分类。

表3 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤(PCFCL)和原发性皮肤大 B 细胞淋巴瘤腿型(PCLBCL-leg)的组织病理学、免疫组化和临床特点

原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤	原发性皮肤大 B 细胞淋巴瘤腿型	
组织病理学	中心细胞为主,在弥漫性病变中常常是大中心细胞。可以存在中心母细胞,但不融合成片。生长方式可以是滤泡、滤泡和弥漫混合或弥漫(没有分级)。	细胞中到大,核圆形,核仁明显,染色质粗糙,形态类似中心母细胞或免疫母细胞,大 B 细胞为主或融合成片。
免疫组化		
	bcl-2(-/+) ^①	Bcl-2(+++) ^③
	bcl-6(+)	Bcl-6(+)/(-)
	CD10(-)/(+) ^②	CD10(-)
	Mum-1(-)	Mum-1(+)
临床特点	中年人,头或躯干局限性病变(90%),多发性病变罕见	老年人,特别是女性。腿部局限性病变,常常在膝关节以下。少数病例(10%)可发生在腿以外的其他部位

① 如果阳性,也是少数细胞弱阳性。

② 弥漫性病变几乎 CD10 都是阴性。

③ 几乎所有细胞都呈强阳性。

内部读物

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

淋巴组织肿瘤

(2001)

主 编 Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris,
Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris,

编 译 周小鸽(北京友谊医院病理科)
王 鹏(北京友谊医院病理科)
张淑红(北京友谊医院病理科)
张彦宁(北京友谊医院病理科)

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

编译者的话		T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病	(47)
第 1 章 前驱 B 细胞和 T 细胞肿瘤	(4)	侵袭性 NK 细胞白血病	(48)
前驱 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	(4)	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	(50)
前驱 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	(7)	结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	(51)
第 2 章 成熟 B 细胞肿瘤	(9)	肠病型 T 细胞淋巴瘤	(53)
概述	(9)	肝脾 T 细胞淋巴瘤	(54)
慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴		皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	(56)
细胞性淋巴瘤	(12)	母细胞 NK 细胞淋巴瘤	(57)
B-细胞前淋巴细胞白血病	(15)	蕈样霉菌病和赛塞里(Sézary)	
淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenström 巨		综合征	(58)
球蛋白血症	(16)	原发性皮肤 CD30(+)T 细胞淋巴	
脾边缘区淋巴瘤	(18)	增生性疾病	(60)
毛细胞白血病	(19)	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	(62)
浆细胞肿瘤	(20)	外周 T 细胞淋巴瘤, 非特殊类型	(64)
黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋		间变性大细胞淋巴瘤	(65)
巴瘤(MALT 淋巴瘤)	(27)	第 4 章 霍奇金淋巴瘤	(70)
结内边缘区 B 细胞淋巴瘤	(29)	概述	(70)
滤泡性淋巴瘤	(30)	结节性淋巴细胞为主霍奇金淋巴瘤	(71)
套细胞淋巴瘤	(33)	经典霍奇金淋巴瘤	(72)
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	(35)	第 5 章 免疫缺陷相关性淋巴增生性疾病	(78)
纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤	(37)	原发性免疫疾病相关性淋巴增生性疾病	(78)
血管内大 B 细胞淋巴瘤	(38)	人类免疫缺陷病毒(HIV)相关淋巴瘤	(81)
原发性渗出性淋巴瘤	(39)	移植后淋巴增生性疾病	(84)
伯基特淋巴瘤	(39)	氨甲蝶呤相关性淋巴增生性疾病	(88)
淋巴瘤样肉芽肿	(42)	第 6 章 组织细胞和树突细胞肿瘤	(90)
第 3 章 成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤	(44)	概述	(90)
概述	(44)		
T 细胞前淋巴细胞白血病	(46)		

组织细胞肉瘤	(92)	无法分类的树突细胞肉瘤	(99)
朗格汉斯细胞组织细胞增生症	(93)		
郎格汉斯细胞肉瘤	(95)	第 7 章 肥大细胞增生症	(100)
指状树突细胞肉瘤/肿瘤	(96)	肥大细胞增生症	(100)
滤泡树突细胞肉瘤/肿瘤	(97)		

组织学分类/分型目录

B 细胞肿瘤

前驱 B 细胞肿瘤	
前驱 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤	
.....	9835/3,9728/3

成熟 B 细胞淋巴瘤

B 慢性淋巴细胞白血病/小 淋巴细胞淋巴瘤	9823/3,9670/3
B 细胞前淋巴细胞白血病	9833/3
淋巴浆细胞淋巴瘤	9671/3
脾边缘区 B 细胞淋巴瘤	9689/3
毛细胞白血病	9940/3
浆细胞肿瘤	9732/3
孤立性骨内浆细胞瘤	9731/3
骨外浆细胞瘤	9734/3
结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)	9699/3
淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤	9699/3
滤泡性淋巴瘤	9690/3
套细胞淋巴瘤	9673/3
弥漫性大细胞淋巴瘤	9680/3
纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤	9679/3
血管内大 B 细胞淋巴瘤	9680/3
原发性渗出性淋巴瘤	9678/3
伯基特淋巴瘤	9826/3

未定恶性潜能 B 细胞增生性疾患

淋巴瘤样肉芽肿	9766/1
移植后淋巴增生性疾患,多形性	9970/1

T 细胞和 NK 细胞肿瘤

前驱 T 细胞肿瘤

前驱 T 淋巴瘤母细胞白血 病/淋巴瘤	9837/3,9729/3
母细胞性 NK 细胞淋巴瘤	9727/3

成熟 T 和 NK 细胞肿瘤

T 细胞前淋巴细胞白血病	9834/3
T 细胞大颗粒细胞白血病	9831/3
侵袭性 NK 细胞白血病	9948/3
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	9827/3
结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型	9719/3
肠病型 T 细胞淋巴瘤	9717/3
肝脾 T 细胞淋巴瘤	9716/3
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	9708/3
蕈样霉菌病	9700/3
赛塞里(Sézary)综合征	9701/3
原发性皮肤间变性大细胞 淋巴瘤(C-ALCL)	9718/3
血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤	9705/3
周围 T 细胞淋巴瘤,非特殊类型	9702/3
间变性大细胞淋巴瘤	9714/3

未定恶性潜能 T 细胞增生性疾患

淋巴瘤样丘疹病	9718/1
---------------	--------

霍奇金淋巴瘤

结节性淋巴细胞为主型霍奇金 淋巴瘤	9659/3
经典型霍奇金淋巴瘤	9650/3
结节硬化型霍奇金淋巴瘤	9663/3
富于淋巴细胞的经典型霍奇金 淋巴瘤	9651/3

混合细胞型霍奇金淋巴瘤 9652/3
淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤 9653/3

组织细胞和树突细胞肿瘤

吞噬细胞/组织细胞肿瘤
组织细胞肉瘤 9755/3

树突细胞肿瘤

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 9751/1
郎格汉斯细胞肉瘤 9756/3
指状树突细胞肉瘤/肿瘤 ... 9757/3,9757/1
滤泡树突细胞肉瘤/肿瘤 ... 9758/3,9758/1

无法分类的树突细胞肉瘤 9757/3

肥大细胞增生症

皮肤肥大细胞增生症
惰性全身性肥大细胞增生症 9741/1
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
侵袭性全身性肥大细胞增生症 9741/3
肥大细胞肉瘤 9740/3
肥大细胞白血病 9742/3
皮肤以外的肥大细胞肿瘤 9740/1

* 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为恶性程度低或恶性程度未定的病变,/0为良性肿瘤。

编译者的话

从1832年托马斯·霍奇金第一次描述淋巴瘤至今已有170多年的历史,在这漫长的岁月里,经过几代人的不懈努力,终于在2001年正式出台了WHO淋巴瘤分类。其意义非同一般,它是人们对淋巴瘤不断深入认识的结晶,是人类对淋巴瘤认识史上的里程碑,是迄今为止最科学、最具共识的分类,是国际间交流的共同语言,也是临床医师与病理医师交流的共同语言。

在历史上曾有过10多次有一定影响的淋巴瘤分类,它们是:①1893年Dreschfeld和Kundrat分类;②1942年Gall和Mallory分类;③1949年Jackson和Parker分类;④1966年Rappaport分类;⑤1974年Dorfman分类;⑥1974年英国Bennet分类;⑦1974—1992年Kiel分类;⑧1975、1976年Lukes和Collins分类;⑨1976年WHO分类;⑩1978年英国淋巴瘤分类;⑪1979年日本淋巴瘤分类;⑫1982年工作方案(WF);⑬1994年修订的欧美分类(REAL)。在我国也有过多次分类:1977年郑州分类;1979年洛阳分类;1982年上海分类;1983年北京分类;1985年成都分类;1999年遵义分类。这样多的分类反映了淋巴瘤的复杂性,也记录了人们认识和探索淋巴瘤的足迹。每一种分类都有其历史的阶段性意义,也有其历史的局限性。170多年来,国际间一直没有公认的分类标准,各国采用各自可接受的分类,临床医师和病理医师存在着严重的沟通障碍。多年来人们渴望有一种淋巴瘤的共同语言,直到近10年,随着免疫组织化学和分子生物学的迅速发展使这种愿望成为了可能。这次WHO淋巴瘤分类正是在这种背景下产生的。为了能让WHO淋巴瘤分类具有广泛的代表性,参加分类的人员由欧洲血液病理协会和血液病理学会的75名国际血液病理学专家组成,他们分别来自欧洲、美洲和亚洲。他们进一步分成10个国际委员会小组分别制订肿瘤分类(髓细胞肿

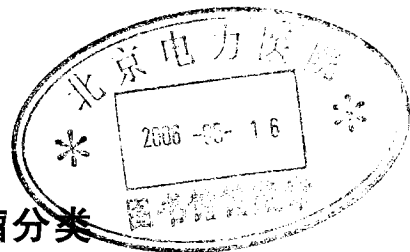
瘤、淋巴瘤、肥大细胞疾病、组织细胞和树突细胞肿瘤)及分类标准。然后,将肿瘤分类及分类标准提交8名策划指导委员会成员审查并一起讨论修订。为了让WHO淋巴瘤分类能真正为临床服务,能让临床医师接受这一分类,还专门邀请了以Bloomfield和Lister为主席的44名临床血液学家和肿瘤学家组成顾问委员会,对分类提出问题,一起讨论,反复修订,达成共识,最后由WHO于2001年正式予以发表。

2001年WHO淋巴瘤分类具有以下特点:①独立疾病:传统上人们将淋巴瘤看作是一个或两个疾病,即淋巴瘤或霍奇金和非霍奇金淋巴瘤。而WHO淋巴瘤分类将每一类型的淋巴瘤均定义为独立疾病。这是此分类最主要的特点。现在B细胞淋巴瘤至少包括13个疾病,NK/T细胞淋巴瘤包括15个疾病,霍奇金淋巴瘤包括2个疾病,总共30个疾病。每一个独立的淋巴瘤都有其独自的定义,具有独特的病理、免疫、遗传和临床特征。②WHO淋巴瘤分类是建立在疾病病理特点、免疫表型、遗传学特征、临床特点的综合资料基础上;病理形态是分类的基础,大多数淋巴瘤仅靠病理形态就能做出明确诊断;免疫表型和遗传学特征是确定每一淋巴瘤的重要指标,是达成共识的客观依据,有助于提高诊断的可重复性,具有鉴别诊断和预后判断的辅助作用,但在淋巴瘤诊断中并非必不可少;临床特点,特别是肿瘤原发部位,如结内或结外(皮肤、中枢神经、胃肠、纵隔、鼻腔),是确定某些淋巴瘤的重要指标。虽然定义淋巴瘤是综合考虑的结果,但在具体确定一种淋巴瘤时其侧重点有所不同。③淋巴细胞性白血病和淋巴瘤同作为一种疾病:传统上淋巴瘤和白血病是两种不同的疾病,现在从形态、免疫和遗传学来看,淋巴瘤和白血病是同一疾病的不同时相(瘤体期或弥散期/循环期),将它们分开纯粹是人为的。④明确细胞起源:B细胞、T细胞和NK(自然杀伤)细胞。⑤分为两个主要分

化阶段:发生于前驱细胞的淋巴瘤和发生于成熟(周围)细胞的淋巴瘤。如:前驱 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,前驱 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤和母细胞性 NK 细胞淋巴瘤。⑥包含了淋巴瘤的发病机制及相关因素:如,成人 T 细胞白血病/淋巴瘤与 HTLV-I 感染有关、鼻型 T/NK 细胞淋巴瘤与 EBV 感染或遗传易感性

有关、间变型大细胞淋巴瘤与 NPM/ALK 基因异位融合有关、原发渗出性淋巴瘤与 HHV-8/KSHV 感染有关、套细胞淋巴瘤常有 cyclin D1 过表达、胃 MALT 淋巴瘤与幽门螺杆菌或遗传因素有关、伯基特淋巴瘤与 c-myc 基因异位和 EBV 感染有关、滤泡性淋巴瘤与 Bcl-2 异位有关。

编者注:为便于读者阅读时与原著图片、表格对照,本书表格及所附光盘中的图片序号与原著相同,特此说明!



附：

非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤分类 B 细胞和 T/NK 细胞淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤	T/NK 细胞淋巴瘤
1、前驱 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(ALL/LBL)	1、前驱 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/T-LBL)
2、B-慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)	2、母细胞性 NK 细胞淋巴瘤
3、B-前淋巴细胞白血病(B-PLL)	3、慢性前淋巴细胞白血病/淋巴瘤(T-CLL/T-PLL)
4、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)	4、颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL)
5、脾边缘区 B 细胞淋巴瘤,(+)/(-) 绒毛状淋巴细胞(SMZL)	5、侵袭性 NK 细胞白血病(ANKCL)
6、毛细胞白血病(HCL)	6、成人 T 细胞淋巴瘤/白血病(ATCL/L)
7、浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤(PCM/PCL)	7、节外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型(NK/TCL)
8、MALT 型节外边缘区 B 细胞淋巴瘤(MALT-MZL)	8、肠病型 T 细胞淋巴瘤(ITCL)
9、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤,(+)/(-) 单核细胞样 B 细胞(MZL)	9、肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤
10、滤泡淋巴瘤(FL)	10、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
11、套细胞淋巴瘤(MCL)	11、蕈样霉菌病/赛塞里(Sézary)综合征(MF/SS)
12、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)	12、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL), T 和非 T 非 B 细胞,原发性皮肤型
13、伯基特淋巴瘤(BL)	13、周围 T 细胞淋巴瘤(PTL)
	14、血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤(AITCL)
	15、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL), T 和非 T 非 B 细胞,原发性全身型

霍奇金淋巴瘤(HL)分类

- | | |
|-----------------------|-------------------|
| 1、结节性淋巴细胞为主 HL(NLPHL) | (2)、结节硬化型(NSHL) |
| 2、经典型霍奇金淋巴瘤(CHL) | (3)、混合细胞型(MCHL) |
| (1)、淋巴细胞为主型(LRCHL) | (4)、淋巴细胞消减型(LDHL) |

第1章 前驱 B 细胞和 T 细胞肿瘤 (precursor B- cell and T-cell neoplasms)

在过去 20 年中,白血病和淋巴瘤的一些最有意义的治疗进步主要发生在前驱 B 和 T 淋巴母细胞白血病和淋巴瘤。前驱 B 淋巴母细胞白血病中的有些类型的治愈率达 80%。而另一些类型的肿瘤缓解率仍然很低。肿瘤的细胞遗传谱、基因型和免疫表型有助于预后的分类,由于预后的不同人们认识到肿瘤有低和高危险组之分。这些不同的预后分类促使人们创建了更有效的治疗方案,并提高了不良预后组的肿瘤缓解率。

1 前驱 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(前驱 B 细胞急性淋巴母细胞白血病)[precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma(precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia, B-ALL/B-LBL)](图 5.1~5.8)

1.1 定义

B-ALL/ B-LBL 是一种 B 淋巴母细胞肿瘤,典型表现是由小至中等大的母细胞组成。其胞质稀少,染色质中等致密至稀疏,核仁不明显,累及骨髓和外周血(B 淋巴母细胞白血病),偶尔原发于淋巴结或结外部位(B 淋巴母细胞淋巴瘤)。

B-ALL 和 B-LBL 为同一种生物学实体,采用哪种术语有一定限制。当只表现为瘤块不伴或仅有轻微血液和骨髓受累时,应诊断为淋巴瘤。当存在广泛骨髓、血液受累时采用淋巴母细胞白血病这一术语较为合适。如果患者有瘤块并且骨髓中淋巴母细胞 $\leq 25\%$,应视为淋巴瘤。这是比较武断的划分,因此,例外的情况可能会发生。

1.2 同义词

急性淋巴母细胞白血病。

1.3 流行病学

ALL 主要是儿童疾病,75%发生在 6 岁以下的儿童。2000 年美国估计的新病例大约 3200 例,约 80%~85%具有前驱 B 细胞表型。

B-LBL 是不常见的淋巴瘤,约占淋巴细胞

淋巴瘤的 10%(其他是 T 淋巴母细胞淋巴瘤)。从文献综述报道,约 75%的患者 < 18 岁;在一篇 25 例的报道中,88%的患者 < 35 岁,平均年龄 20 岁。有一篇报道显示男性占多数。

1.4 病因学

病因不清楚,部分病例可能有遗传因素。

1.5 部位

所有 B-ALL 都有骨髓和血液受累。最容易受累的部位是中枢神经、淋巴结、脾、肝和性腺。在 B-LBL,最易受累及的部位是皮肤、骨、软组织、淋巴结。纵隔肿块少见。

1.6 临床特点

大多数 B-ALL 都有骨髓衰竭:全血细胞减少、贫血/中性粒细胞减少。白细胞计数可减少、正常或明显增高。淋巴结、肝、脾肿大常见。骨关节疼痛可以是主要症状。

少数 B-ALL 最初表现为淋巴瘤伴有或不伴有骨髓和血液受累。B-LBL 最常见于皮肤、骨和淋巴结;皮肤受累常表现为多结节。骨髓和血液也有可能受累,但淋巴母细胞所占比例 $< 25\%$ 。

1.7 组织病理学

淋巴母细胞在涂片和印片中变化很大,从小细胞至大细胞,小细胞胞质少,染色质致密、核仁不明显;大细胞的胞质中等,呈浅蓝至蓝灰色,偶有空泡,染色质弥散、核仁清楚数量多。嗜天青颗粒见于10%病例。这些发现可能与t(9;22)(q34;q11.2)细胞遗传学异常有关。部分病例中淋巴母细胞有伪足(手镜细胞, hand mirror cells)。

在骨髓活检中,B-ALL的淋巴母细胞相对一致,核呈圆形、椭圆形、带凹陷,有时呈曲核。核仁通常不明显(清楚)。染色质稀疏、核分裂数变化较大,在骨髓活检中B-ALL的核分裂数不如T-ALL的多。B-LBL的特点是受累的部位病变呈弥漫性分布;部分淋巴结受累病例中,淋巴母细胞侵犯副皮质区累及生发中心。

淋巴母细胞表现一致,圆形至椭圆形核,核膜不同程度卷曲。染色质细点状,核仁通常不明显。大多数病例,核分裂象多,部分病例可见灶性“星空”现象。B和T淋巴母细胞增殖的形态特征相似,形态学不能用于鉴别它们的免疫表型。

1.8 细胞化学

淋巴母细胞不表达MPO和苏丹黑B(SBB)。淋巴母细胞可用SBB染成浅灰色,但没有髓母细胞染色强。淋巴母细胞可呈PAS(+),部分病例核周可出现PAS(+),的晕。淋巴母细胞可呈高尔基区NSE点状(+).

1.9 免疫组化

B-ALL/LBL中的淋巴母细胞呈TdT、HLA-DR、CD19(+)和CD79a(+).多数病例中的淋巴母细胞也呈CD10和CD24(+),但在t(4;11)(q21;q13)ALL中,淋巴母细胞通常不表达CD10和CD24。表达CD22和CD20的情况不定。CD45可呈(+).胞质CD22被认为具有细胞学特异性。可有髓系相关抗原CD13和CD33表达,但这些表达并不能排除B-ALL

的诊断。前驱B淋巴母细胞的分化程度具有临床和遗传学的相关性。在最早阶段,即所谓早前驱B-ALL,母细胞表达CD19,胞质表达CD79a,胞质表达CD22,核表达TdT。在中期,即所谓的普通ALL,母细胞表达CD10。在最成熟的前驱B分化阶段,即所谓的前B-ALL,母细胞表达胞质 μ 链(cyt- μ)。表面Ig(-)是其重要的特征。但当出现阳性时不能完全排除B-ALL/LBL。

1.10 遗传学

B-ALL/LBL的细胞遗传学异常可分为几组:低二倍体(hypodiploid)、高二倍体(hypodiploid)<50、高二倍体>50、异位和假二倍体。

ALL—t(9;22)(q34;q11.2);BCR/ABL

ALL—(v;11q23);MLL重排

ALL—t(12;21)(p13;q22);TEL/AML1

ALL—t(1;19)(q23;p13.3);PBX/E2A

ALL—低二倍体

ALL—高二倍体>50

这些发现对了解预后很重要,并且可用于调整儿童病例的治疗方案。目前治疗预后较好的组别是:①51和65之间的高二倍体,与流式细胞学DII.16至1.6一致;②t(12;21)(p13;q22)。后者是12p13TEL基因与21q22转录因子编码的AML1基因融合而成;由于标准的细胞遗传学方法不能检测到这种异常,所以要用分子技术才能识别。

治疗预后较差的基因型有:①t(9;22),这是22q11.2BCR基因与9q34ABL基因融合的结果,多见于成人。在多数t(9;22)ALL儿童病例中,存在一种p190kdBCR/ABL融合蛋白。大约1/2的t(9;22)ALL成人病例产生p210kDa融合蛋白,该蛋白见于CML。其余病例有p190蛋白。从临床看二者没有绝对的差异。②早期分化阶段的B-ALL可以存在t(4;11),11q23位的MLL基因与4q21位AF4基因融合。11q23的其他异位是由于MLL与其他伙伴基因融合。11q23异常的ALL也可以

发生。③ t(1;19)见于 25% 儿童 B-ALL 伴胞质 mu 表达,19p13.3E2A 与 1q23 位 PBX 的融合,这与某些治疗预后不良有关。④高二倍体与预后不良有关。其他异常(6q、9p、12p 缺失, <50 的高二倍体,近似三倍体和近似四倍体)与预后中等有关。

上面有些遗传学上的实体(entity)具有特征性的免疫表型。MLL 重排的白血病具有 CD10(-)的特点,并常见 CD24(-), CD15(+). t(1;19)的 B-ALL 呈 CD10(+), CD34(-), CD20(-)或不清晰并且胞质型 mu(+). t(12;21)的 B-ALL 呈 CD10 和 HLA-DR 强(+),而 CD19 和 CD20 通常(-)。

1.11 细胞起源

可能是前驱 B 淋巴母细胞。

1.12 鉴别诊断

B-ALL 应鉴别的疾病有: T-ALL、有轻微分化的急性髓性白血病(AML)、原始造血细胞增多的反应性骨髓。只靠免疫表型就可以区分 T-ALL、B-ALL 和轻微分化的 AML。

原始造血细胞增多可见于幼儿和伴有多种疾病的成年人,这些病包括: 缺铁性贫血、神经母细胞瘤、血小板减少性紫癜以及细胞毒性治疗后的反应。这些细胞的核浆比很高,染色质一致,核可有凹陷或裂痕。核仁通常不清楚;即使存在核仁也不易辨认。外周血中通常没有原始造血细胞。在骨髓活检中,原始造血细胞均匀分布在间质中。染色质非常粗,核仁和核分裂象罕见。

从免疫表型很难区别原始造血细胞和白血病 B 淋巴母细胞。这两种细胞都表达 TdT 和 CD10。然而,多参数流式细胞学的检查有所区别,原始造血细胞的特点是表达 CD10、CD19、CD20、CD34、CD45。这些连续系列性表达表明原始造血细胞有一定分化成熟。分为中期,

即 CD10、CD19(+), TdT、SIg(-); 晚期,即 CD19、CD20、SIg(+)为主的两种表型。相反, B-ALL 中的淋巴母细胞不同于正常情况而出现不成熟细胞占优势即 TdT、CD19 和 SIg(+), CD20(-)以及少量成熟细胞。儿童的淋巴母细胞瘤主要应鉴别 Burkitt 淋巴瘤。成人的淋巴母细胞瘤的鉴别还包括 MCL 的母细胞变异型。TdT 容易将这些淋巴瘤区分开。

淋巴母细胞淋巴瘤是唯一能表达 TdT 的淋巴瘤,髓母细胞浸润呈氯乙酸酯酶、MPO(髓过氧化物酶)和溶菌酶(+).

1.13 预后和预测因素

一般来讲,这是预后比较好的白血病。在儿童组,完全缓解率近 95%,在成人组达 60%~85%,儿童的无病存活率是 70%。约 80% 的儿童 B-ALL 似乎是可治愈的。根据细胞遗传学谱、年龄、白细胞计数、性别及初次治疗反应来确定是否为 B-ALL 的儿童危险组。婴儿病例常有 11q23 位 MLL 基因异位,其预后差。在儿童,>50% 患者有高二倍体核型或 t(12;21)异常,其预后较好,85%~90% 患者可长期生存。

长期缓解或生存的因素包括: 4~10 岁、超二倍体染色体,特别是 4 号和/或 10 号和/或 17 号染色体出现三倍体时的 54~62 条染色体, t(12;21)(p13;q22)及在诊断时低或正常白细胞计数。预后不好的因素包括: <1 岁, t(9;22)(q34;q11.2)及 t(4;11)(q21;q23)细胞遗传学异常。

成人 B-ALL 还没有遗传学的特殊改变; 25% 病例有 t(9;22)(q34;q11.2)异常,与预后不良有关; 11q23 异位较儿童更常见; 高二倍体伴 51~65 染色体和 t(12;21)不常见。

B-LBL 缓解率很高,中位生存时间约 60 个月。

2 前驱T淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(前驱T细胞急性淋巴母细胞白血病)[precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma(precursor T-cell acutelymphoblastic leukaemia, T-ALL/T-LBL)](图 5.9~5.12)

2.1 定义

T-ALL/T-LBL 是一种 T 淋巴母细胞肿瘤,典型表现为小至中等大的母细胞,染色质中等致密至稀疏,核仁不明显,累及骨髓和外周血(T 淋巴母细胞白血病),有时原发于淋巴结或结外部位(T 淋巴母细胞淋巴瘤)。

T-ALL 和 T-LBL 为同一种生物学实体,采用哪种术语有一定限制,当只表现为瘤块不伴或仅有轻微血液和骨髓受累时,应诊断为淋巴瘤。当存在广泛骨髓、血液受累时采用淋巴母细胞白血病这一术语较为合适。如果患者有瘤块并且骨髓中淋巴母细胞 $\leq 25\%$,被视为淋巴瘤。其实这是比较武断的划分,因为例外的情况可能会发生。

2.2 同义词

急性淋巴母细胞白血病;
FAB:L1 和 L2;
Lukes 和 Collins;扭曲核 T 细胞淋巴瘤

2.3 流行病学

T-ALL 占儿童 ALL 的 15%;与儿童相比更常见于青少年,男性多于女性。T-ALL 约占成人 ALL 病例的 25%。

T-LBL 约占 LBL 的 85%~80%;与白血病部分相似,常见于青少年男性。

2.4 病因学

病因基本上不清楚。

2.5 临床特点

T-ALL 典型表现为白细胞计数升高,常伴有纵隔肿块或其他组织肿块。在同样的白细胞数和肿瘤负荷的情况下,前驱 T-ALL 比其他

ALL 保留更少的正常骨髓造血。

2.6 部位

在所有 T-ALL 病例中血液和骨髓都有累及。大约 50%的 T-LBL 表现为纵隔肿块;其他可能的部位包括外周淋巴结、皮肤、肝、脾、Waldeyer 环、中枢神经系统和睾丸。

2.7 组织病理学

T-ALL/LBL 中的母细胞类似于前驱 B 淋巴母细胞。在涂片中细胞中等大小,核浆比例高;淋巴母细胞变化很大,从小细胞到大细胞,小细胞染色质致密、核仁不明显;大细胞染色质弥散、核仁相对明显。胞质内可见空泡。在骨髓活检中,淋巴母细胞核浆比例高,染色质稀疏块状,核仁不明显。有报道 T-ALL 核分裂象数目比 B-ALL 高。

在 T-LBL 中整个淋巴结的结构全部破坏,伴有被膜累及。可见到“星空”现象。在副皮质区部分累及者可见残留的生发中心。在一些病例中,大多数母细胞具有扭曲核,核分裂象数目较多。

少部分 T-LBL 的病例可有嗜酸性粒细胞增多和髓细胞增多。在一些病例的骨髓细胞中观察到与 t(8;13)(p11.2q11-22)细胞基因异常有关。淋巴母细胞淋巴瘤通常伴有嗜酸性粒细胞浸润。部分病例已发展为髓细胞性肿瘤,可以是急性髓细胞性白血病、骨髓异常增生症或髓细胞肉瘤。这些发现更常见于男性。

2.8 细胞化学

在细胞涂片和印片中 T 淋巴母细胞常显示为局部酸性磷酸酶活性。