

第九章 淋巴造血系统疾病

本章主要介绍淋巴造血系统的两类恶性肿瘤：恶性淋巴瘤和白血病。要求掌握恶性淋巴瘤的概念及分类、霍奇金淋巴瘤的病变特点和组织学类型，白血病的概念及主要类型；熟悉非霍奇金淋巴瘤的分类及其病理改变、急性白血病的分类、病理改变及临床表现；了解慢性白血病的分类、病理改变及临床表现。

淋巴造血系统包括髓性组织 (myeloid) 和淋巴组织 (lymphoid tissue) 两个部分，髓性组织主要由骨髓和血液中的各种血细胞成分构成，包括红细胞和白细胞（粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等）。淋巴组织包括胸腺、脾脏和淋巴结及在人体广泛分布的淋巴组织，如扁桃体、腺样体、肠黏膜固有层的集合和孤立淋巴小结群等。

本章主要介绍源于这两种淋巴造血组织的恶性肿瘤性疾病。

案例 9-1

【病例摘要】

患者，女，26 岁，因左侧颈部肿块渐增大半年入院。期间曾给予抗感染治疗，无明显效果。既往无特殊病史。体检：可见双颈部多发性肿大淋巴结，左颈部淋巴结巨大，质硬，已广泛融合固定，大小约 12 cm×6 cm，延伸至颈后，双侧锁骨上均触及肿大淋巴结，质软，无压痛，表面光滑，活动可，大小约 1.2 cm×1 cm。颈部 CT（增强）示：两侧颈部、两侧锁骨上及左侧腋下多发淋巴结肿大。

【问题】

- (1) 若欲确诊，尚需哪些检查？
- (2) 该患者可能的病理诊断及镜下病理形态是什么？

9.1 淋巴瘤

9.1.1 概述

淋巴瘤 (lymphoma) 也称恶性淋巴瘤 (malignant lymphoma, ML)，是指原发于淋巴结和结外淋巴组织等处的淋巴细胞及其前体细胞克隆性增生而形成的一类恶性肿瘤。根据瘤细胞的形态、免疫表型和分子生物学特点，可将其分为霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 两大类。后者包括前体 B 和 T 细胞肿瘤、成熟 B 细胞肿瘤、成熟 T 和 NK 细胞肿瘤等，绝大多数为 B 细胞源性，其次为 T/NK 细胞源性，而组织细胞性肿瘤罕见。

淋巴瘤在我国占有所有恶性肿瘤的 3%~4%。近年来淋巴组织肿瘤的发病在国内外均呈上升趋势。

9.1.2 WHO 关于淋巴瘤的分类

WHO 关于淋巴瘤分类 (2008) 以细胞系为线索, 是集淋巴细胞、髓细胞、组织细胞与树突状细胞和肥大细胞的肿瘤于一体的分类。该分类将肿瘤的组织病理学、免疫学表型、遗传学特征和临床表现相结合来确定每一个独立亚型; 根据淋巴瘤的病变范围及其生物学行为, 引进了惰性 (indolent)、侵袭性 (aggressive) 和高侵袭性 (highly aggressive) 淋巴瘤的概念, 更容易为临床医生所理解。

在 WHO 分类中, 根据肿瘤细胞的起源, 淋巴组织肿瘤被分为前体 B 细胞肿瘤 (不成熟 B 细胞肿瘤)、外周 B 细胞肿瘤 (成熟 B 细胞肿瘤)、前体 T 细胞肿瘤 (不成熟 T 细胞肿瘤)、外周 T 细胞肿瘤 (成熟 T 细胞肿瘤) 和霍奇金淋巴瘤, 详见表9-1¹。

表 9-1: WHO 关于淋巴组织肿瘤的分类 (2008)

一、非霍奇金淋巴瘤	2. T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病
(一) 前 B 细胞性肿瘤	3. 蕈样霉菌病
前 B 细胞性白血病/淋巴瘤	4. 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指
(二) 成熟(外周)B 细胞肿瘤	5. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
1. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	6. 间变性大细胞淋巴瘤
2. B 细胞幼淋巴细胞白血病	7. 肠病型 T 细胞淋巴瘤
3. 淋巴浆细胞淋巴瘤	8. 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
4. 套细胞淋巴瘤	9. 肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤
5. 滤泡性淋巴瘤	10. 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
6. 结外边缘区淋巴瘤	11. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型
7. 脾脏和结边缘区淋巴瘤	12. 侵袭性 NK 细胞白血病
8. 毛细胞性白血病	二、霍奇金淋巴瘤
9. 浆细胞瘤/浆细胞骨髓瘤	1. 结节性淋巴细胞为主型
10. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(多种亚型)	2. 经典型霍奇金淋巴瘤
11. 伯基特淋巴瘤	结节硬化型
(三) 前 T 细胞性肿瘤	混合细胞型
前 T 细胞性白血病/淋巴瘤	淋巴细胞丰富型
(四) 成熟(外周)T 细胞/NK 细胞淋巴瘤	淋巴细胞消退型
1. T 细胞幼淋巴细胞性白血病	

¹此为简化版。引自 Robbin's Basic Pathology (9th ed)。

9.1.3 淋巴瘤的临床分期

关于淋巴瘤的临床分期，目前仍使用的是 1971 年在 Ann Arbor 召开的关于 HL 的临床治疗工作会议上制定的、Costwolds (1989) 修改的临床分期, Ann Arbor 分期系统也同样适用于 NHL, 详见表9-2。

表 9-2: 淋巴瘤的临床分期 (Ann Arbor, 1971)

分期	肿瘤累及范围
I 期	病变局限于以组淋巴结 (I) 或一个结外器官或部位 (I _E) ²
II 期	病变局限于膈肌同侧的两组或两组以上的淋巴结 (II) 或直接蔓延至一个结外器官或部位 (II _E)
III 期	累及膈肌两侧的淋巴结 (III) 或再累及一个结外器官或部位 (III _E) 或脾脏 (III _S) 或两者 (III _{SE})
IV 期	弥漫或播散性累及一个或多个结外器官. 如骨髓和胃肠道等

9.1.4 非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 占有淋巴瘤的 80%~90%，其中 2/3 原发于淋巴结，1/3 原发于淋巴结外器官或组织，如消化道和呼吸道、肺、皮肤、涎腺、甲状腺和中枢神经系统等 (图9-1)。与 HL 不同之处在于发病部位的随机性或不定性，肿瘤扩散的不连续性，组织学分类的复杂性和临床表现的多样性。在某些 NHL，淋巴瘤与淋巴细胞白血病有重叠，两者为同一疾病的不同发展阶段。

在我国发生在成人淋巴结的 NHL 主要是弥漫大 B 细胞淋巴瘤；在儿童和青少年则是急性淋巴母细胞白血病/淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤；淋巴结外淋巴瘤主要有黏膜相关淋巴瘤和鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤，前者主要发生在胃肠道、涎腺和肺等，后者主要累及中线面部的器官和组织。下面将对当前我国常见的一些 NHL 类型进行介绍。

9.1.4.1 外周 (成熟) B 细胞肿瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是一组异质性 B 细胞淋巴瘤，是最常见的 NHL，占有 NHL 的 30%~40%。

²E: 结外 (extranodal)

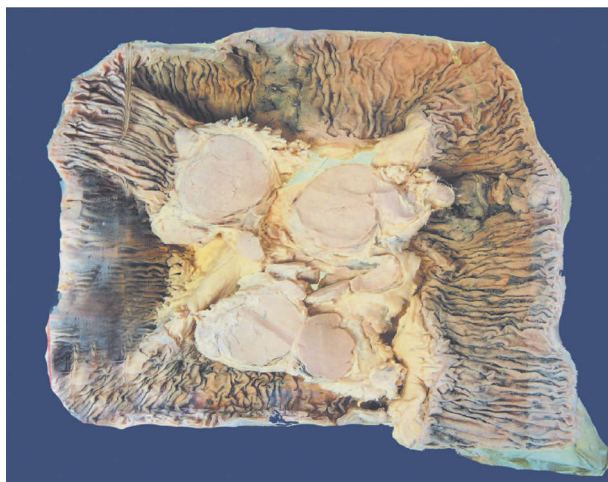


图 9-1: 肠系膜淋巴结非霍奇金淋巴瘤

肿瘤切面细腻，鱼肉样

(1) 病理改变: 相对单一形态、体积较大的瘤细胞弥漫浸润, 其直径为小淋巴细胞的 4~5 倍。细胞形态多样, 类似中心母细胞、免疫母细胞、间变大细胞或浆母细胞 (图9-2)。核圆形或卵圆形, 染色质边集, 有单个或多个核仁。胞浆中等, 嗜碱性。也可有间变性的多核瘤细胞出现, 类似霍奇金淋巴瘤或 R-S 细胞。肿瘤细胞表达 B 细胞分化抗原 CD19、CD20 和 CD79a, 多数表达表面免疫球蛋白 (SIg), 不表达末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)。

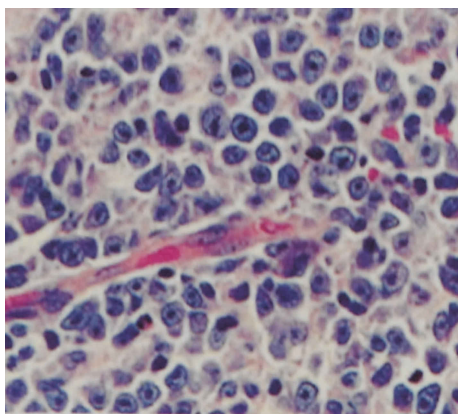


图 9-2: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (HE 染色, 高倍)

摘自《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类》(第 4 版) 肿瘤细胞形态学表现一致, 中位核仁

(2) 临床表现: 老年男性患者略多, 平均年龄 60 岁。常在短时期内出现淋巴结迅速长大或结外肿块。病情进展迅速, 可累及肝脾, 但骨髓受累者少见。该肿瘤除原发于淋巴结外, 还可原发于纵隔、口咽环、胃肠道、皮肤、骨和脑等处。DLBCL 是一种侵袭性肿瘤, 若未及时诊断和治疗, 患者会在短期内死亡。一般采用强化治疗, 60%~80% 的患者可完全缓解, 约 50% 的患者可达临床痊愈。

滤泡性淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是滤泡生发中心细胞来源的惰性 B 细胞肿瘤, 欧美国家常见, 占有 NHL 的 25%~45%。在中国, 约占 NHL 的 10%~13%。

(1) 病理改变: FL 的组织学特征是在低倍镜下肿瘤细胞常呈明显的结节状生长方式。肿瘤性滤泡主要由中心细胞和中心母细胞以不同比例组成。中心细胞的细胞核形态不规则、有裂沟, 核仁不明显, 胞质稀少; 中心母细胞的体积比正常淋巴细胞大 3~4 倍, 核圆形或分叶状, 染色质呈斑块状近核膜分布, 有 1~3 个近核膜的核仁。多数 FL 的肿瘤细胞是中心细胞, 随着病程的进展, 中心母细胞数量逐渐增多。生长方式从滤泡型发展成弥漫型, 提示肿瘤侵袭性增高。FL 的肿瘤细胞表达 CD19、CD20、CD10 和单克隆性的 SIg。约 90% 的病例之肿瘤细胞表达 Bcl-2 蛋白, 而正常滤泡生发中心 B 细胞为 Bcl-2 阴性。几乎所有肿瘤细胞都表达 Bcl-6。因此, Bcl-2 蛋白也是区别反应性增生的滤泡和 FL 的肿瘤性滤泡的有用标记。

(2) 临床表现: FL 常见于中年人。主要表现为局部或全身淋巴结无痛性肿大, 以腹股沟淋巴结受累多见。常有脾脏大, 部分患者发热和乏力等。30%~50% 的病例有骨髓受累, 但不影响预后。尽管 FL 难以治愈, 强化治疗也不会改善病情, 但在临床上表现为惰性过程, 病情进展缓慢, 预后较好。5 年生存率超过 70%。30%~50% 的患者可转化为 DLBCL。

Burkitt 淋巴瘤

Burkitt 淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL) 是淋巴滤泡生发中心细胞来源的高侵袭性 B 细胞肿瘤。其发病与 EB 病毒感染密切相关。

(1) 病理改变: BL 的组织学特点是淋巴结结构破坏, 中等大小、相对单一形态的淋巴细胞弥漫性浸润。瘤细胞核圆或卵圆形, 直径相当于反应性组织细胞的核, 有三到五个明显的核仁, 染色质比较粗糙。胞质中等量, HE 染色呈双色性。瘤细胞间散在分布着吞噬有核碎片的巨噬细胞, 构成所谓满天星图像。瘤细胞表达成熟 B 细胞分化抗原, 如 CD19、CD20、CD79a, 表达滤泡生发中心细胞标记 Bcl-6 和 CD10 等。表达 IgM; 表达单一 Ig 轻链蛋白。用反映细胞增殖活性的 Ki-67 抗体染色, 瘤细胞几乎 100% 阳性。所有的 BL 都存在与第 8 号染色体上 c-myc 基因有关的异位。

几乎所有的地方性 BL 都存在 EB 病毒隐性感染, 约 25% 的 HIV 相关肿瘤和 15%~20% 的散发性 BL 也伴有 EB 病毒感染。

(2) 临床表现: BL 多见于儿童和青少年, 肿瘤常发生于淋巴结外的器官和组织, 可表现为颌面部巨大包块, 以及腹腔脏器的受累等。BL 属高侵袭性肿瘤, 但对短期、大剂量化疗反应好, 多数儿童和年轻患者可治愈, 但在年长者多预后不良。

9.1.4.2 外周 T 和 NK 细胞肿瘤

非特指外周 T 细胞淋巴瘤

非特指外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, un-specified, PTCL-U) 是胸腺后成熟 T 淋巴细胞来源的肿瘤。在 WHO 分类中, 除已单列的、有独特的临床病理表现的 T 细胞淋巴瘤以外的所有外周 T 细胞淋巴瘤均归于此项下。因此, PTCL-U 是一组异质性的侵袭性肿瘤。

病理改变：淋巴结结构破坏，瘤细胞在副皮质层或弥漫浸润，有较多的高内皮血管，瘤细胞侵入血管现象。背景中可见嗜酸性粒细胞、浆细胞、组织细胞和上皮细胞等，胶原纤维穿插分隔病变组织。瘤细胞的大小和形态各异，细胞核形态极不规则，可见核扭曲或多分叶状，核染色质呈粗颗粒状，部分瘤细胞有明显的核仁，核分裂象多见。

瘤细胞表达 T 细胞分化抗原，如 CD2、CD3、CD45RO 和 CD43 等。大多数病例有 TCR 基因的克隆性重排。常可见染色体数量和结构的异常。

NK/T 细胞淋巴瘤

NK/T 细胞淋巴瘤 (natural killer/T-cell lymphoma) 被认为是自然杀伤细胞来源的侵袭性肿瘤，约 2/3 的病例发生于中线面部，发生在其他部位者称为结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。在中国，该肿瘤约占有 NHL 的 15%，属 EB 病毒相关淋巴瘤。

病理改变：该肿瘤的基本病理改变是在凝固性坏死和混合炎细胞浸润的背景上，肿瘤性淋巴细胞散布或呈弥漫性分布。瘤细胞大小不等、形态多样、细胞核形态不规则，核深染，不见核仁或呈圆形，染色质边集，有 1~2 个小核仁。瘤细胞可浸润血管壁而致血管腔狭窄或闭塞。肿瘤细胞表达部分 T 细胞分化抗原如 CD2、CD45RO、CD3；表达 NK 细胞相关抗原 CD56，以及细胞毒性颗粒相关抗原，如 T 细胞内抗原 1 (T-cell intracellular antigen1, TIA-1)、穿孔素 (perforin) 和粒酶 B (granzyme B) 等。

9.1.5 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma, HL)，亦称霍奇金病 (Hodgkin's disease, HD)，是一个独特的淋巴瘤类型，占有淋巴瘤的 10%~20%。其特点：① 约 90% 的病例原发于淋巴结，病变往往从一个或一组淋巴结开始，逐渐由近及远地向附近的淋巴结扩散；② HL 的肿瘤细胞是一种独特的瘤巨细胞即 Reed-Sternberg cell (R-S cell) (图9-3)，瘤细胞在病变组织的所有细胞成分中仅占 1%~5%；③ HL 病变组织中常有不等量的各种炎细胞存在和不同程度的纤维化；④ 在 HL 的后期，约 10% 的病例可累及骨髓；⑤ 目前的研究结果证实 HL 的肿瘤细胞具有生发中心或生发中心后 B 淋巴细胞的特征，故 HL 实为一类 B 细胞肿瘤。

9.1.5.1 病理改变

HL 多发生于颈部和锁骨上淋巴结，其次是腋下、纵隔、腹膜后和主动脉旁淋巴结等。首发症状是局部淋巴结的无痛性、进行性肿大。晚期可累及脾、肝和骨髓等器官，以脾脏受累最多见。

大体改变

受累淋巴结肿大，随着病程进展，相邻的肿大淋巴结彼此粘连、融合，直径可达到 10 cm 以上，不活动。若发生在颈淋巴结时，可形成包绕颈部的巨大肿块，随着纤维化程度的增加，肿块质地由软变硬。肿块常呈结节状，切面灰白色呈鱼肉样。

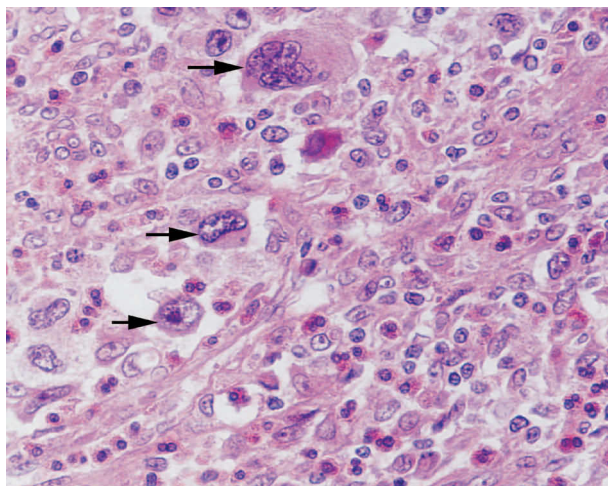


图 9-3: 霍奇金淋巴瘤 (HE 染色, 高倍)

肿瘤组织由 R-S 细胞 (箭示较典型者) 和各种反应性炎细胞组成

镜下改变

HL 的组织学特征是以多种反应性炎细胞混合浸润为背景, 数量不等的、形态不一的肿瘤细胞散布其间。肿瘤细胞包括 R-S 细胞及其变异型细胞。典型的 R-S 细胞 (诊断性 R-S 细胞) 是一种直径 $15\sim 45\ \mu\text{m}$ 的双核或多核瘤巨细胞。瘤细胞胞质丰富, 略嗜酸或嗜碱性, 核圆形或椭圆形, 双核或多核。染色质沿核膜聚集呈块状, 核膜厚。核内有一大而醒目的、直径与红细胞相当的、包涵体样的嗜酸性核仁, 核仁周围有空晕。典型的双核 R-S 细胞其双核呈面对面排列, 彼此对称, 形成所谓“镜影细胞” (mirror image cell) (图9-4)。除了典型的 R-S 细胞外, 具有上述形态特征的单核瘤巨细胞称为霍奇金细胞 (Hodgkin cell), 这类细胞的出现提示 HL 的可能。其他变异型的 R-S 细胞常见于 HL 的某些亚型中: ① 陷窝细胞 (lacunar cells), 瘤细胞体积大, 胞质宽而空亮, 核多叶有皱褶, 核膜薄, 染色质稀疏, 有一个或多个较小的嗜碱性核仁。胞质空亮是由于甲醛固定后胞质收缩至核膜附近所致; ② L&H 型细胞 (lymphohistiocytic variant, L&H), 亦称“爆米花”细胞 (popcorn cells), 瘤细胞的体积大, 多分叶状核, 染色质稀少, 有多个小的嗜碱性核仁, 胞质透明; ③ 多核瘤巨细胞, 瘤细胞体积巨大, 形态不规则, 染色质粗, 常可见大而明显的、嗜酸性的包涵体样核仁。常见多极核分裂。R-S 细胞的死亡方式是凋亡, 凋亡细胞皱缩, 核固缩, 即所谓木乃伊化, 又称干尸细胞。

9.1.5.2 组织学分型

在 WHO 分类中, 将 HL 分为经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin Lymphoma, CHL) 和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte predominance Hodgkin Lymphoma, NLPHL) 两大类, 根据病变组织中肿瘤细胞核淋巴细胞的数量和比例, 以及组织构象特征等, 又将 CHL 分为四个组织学亚型, 即结节硬化型、混合细胞型、富于淋巴细胞型和淋巴细胞消减型; 经典型霍奇金淋巴瘤的瘤细胞表达 CD30 (80%) 和 CD15 (70%), 而不表达 B 细胞分化抗原, 如 CD20、CD79a; 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤之瘤细胞特征性地表达 B 细胞的免疫表型, 而不表达 CD15, 少有表达 CD30。

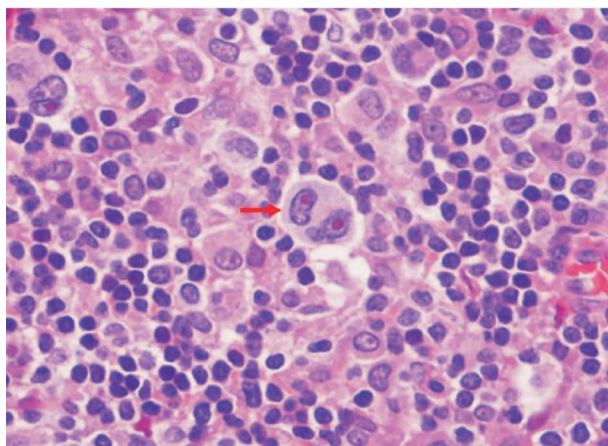


图 9-4: 霍奇金淋巴瘤 (HE 染色, 高倍)

肿瘤组织由 R-S 细胞和大量淋巴细胞组成, 箭头示镜影细胞

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL)

约占所有 HL 的 5%。病变淋巴结呈深染的模糊不清的结节状, 典型 R-S 细胞难觅, 常见的是多分叶核的爆米花细胞, 即 L&H 型细胞。嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和浆细胞少见, 几乎无坏死和纤维化。瘤细胞表达 B 细胞标记, 不表达 CD15, 偶表达 CD30。3%~5% 的病例可转化为弥漫大 B 细胞瘤。不伴 EB 病毒感染。NLPHL 患者多为男性, 年龄小于 35 岁。主要表现是颈和腋下肿块, 预后极好, 10 年生存率高达 80%。

经典型霍奇金淋巴瘤

(1) 结节硬化型 (nodular sclerosis, NS): 多见于年轻女性, 好发于颈部、锁骨上, 特别是纵隔淋巴结。组织学特征是: ① 肿瘤细胞为陷窝细胞; ② 粗大的胶原分隔病变的淋巴结为大小不等的结节。多种细胞浸润背景中, 肿瘤细胞散在分布。

(2) 混合细胞型 (mixed cellularity, MC): 占有 HL 的 20%~25%, 肿瘤细胞与各种炎细胞混合存在。诊断性 R-S 细胞及其单核变异型均多见。MC 以男性多见, 常伴 EB 病毒感染。

(3) 富于淋巴细胞型 (lymphocyte-rich, LR): 少见, 病变组织中有大量反应性淋巴细胞存在。多数病例之淋巴结弥漫性受累, 有时可见残余淋巴滤泡。该型 HL 与结节性淋巴细胞为主型 HL 的主要区别是: 该型常见单核或诊断型 R-S 细胞。约 40% 的病例伴 EB 病毒感染, 预后好。

(4) 淋巴细胞消减型 (lymphocyte depletion, LD): 最少见的 HL 亚型, 不到 5%。病变组织中有极少量的淋巴细胞和大量 R-S 细胞或其多形性变异型瘤细胞。肿瘤细胞免疫表型与 MC 和 NS 相同。LD 好发于老年人、HIV 阳性者, 以及发展中国家和地区的人群等, 与其他亚型的 HL 相比较, 预后差。

9.1.5.3 临床表现、分期和预后

局部淋巴结无痛性肿大是 HL 的主要临床表现, 也是导致患者就诊的主要原因。多数患者就诊时为临床 I 或 II 期, 常缺乏系统性症状; 而临床 III、IV 期者常有症状, 如发热、盗汗和体重减轻等。

HL 的扩散是可预知的, 首先是局部淋巴结肿大, 然后是脾脏、肝脏, 最终是骨髓累及和淋巴结外病变。

对局部病变者可采用放射治疗。临床 I 和 II 期患者的治愈率接近 90%；即使是进展性 HL，5 年无病生存期可达 60%~70%。

9.2 白血病

白血病 (leukaemia) 是骨髓造血干细胞克隆性增生形成的造血系统恶性肿瘤，其特征为骨髓内异常的白细胞弥漫性增生取代正常骨髓组织，并进入周围血和浸润肝、脾、淋巴结等全身各组织和器官，造成贫血、出血和感染。因异常增生的白细胞可见于周围血液中，白血病因此而得名。骨髓中的多能干细胞可以向两个方向分化：向髓细胞方向克隆性增生形成粒细胞、红细胞、巨核细胞和单核细胞系统的肿瘤，统称为髓系肿瘤；向淋巴细胞方向克隆性增生形成淋巴细胞性肿瘤。因起源于髓外的前 B 和 T 细胞（淋巴母细胞）肿瘤易进入白血病期，与前者难以区别，故现已将淋巴细胞性白血病归入淋巴瘤，但由于其本质上仍为白血病，因此放在本节叙述。

法、美、英三国协作组 (FAB 协作组) 制定的 FAB 分类为临床所通用。该分类是根据异常白血病细胞的来源和分化程度，将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) 和急性粒细胞白血病 (acute myelogenous leukaemia, AML)，将慢性白血病分为慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphoblastic leukaemia, CLL) 和慢性粒细胞性白血病 (chronic myelogenous leukaemia, CML)。

我国白血病发病率为 2.76/10 万。恶性肿瘤死亡率中，白血病居第 6 位（男性）和第 8 位（女性），在儿童及 35 岁以下成人中居第 1 位。我国急性白血病比慢性白血病多见（约 5.5 : 1）。本节选择临床上较为常见的白血病类型进行介绍。

9.2.1 急性白血病

9.2.1.1 前 B 和 T 细胞（淋巴母细胞）白血病/淋巴瘤

常见于儿童和青少年，由幼稚的淋巴母细胞组成。

B 淋巴母细胞肿瘤的特征主要是广泛累及骨髓和外周血，占淋巴母细胞白血病 80%~85%；而 T 淋巴母细胞肿瘤主要累及胸腺，在纵隔形成肿块，占淋巴母细胞淋巴瘤 85%~90%。由于 B 和 T 淋巴母细胞肿瘤在细胞形态上不能区分，因此两者在临床上通常都有急性淋巴母细胞白血病 (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) 的表现。

分类

根据骨髓中母细胞的形态和细胞化学特点，FAB 分类法将 ALL 分为 3 型：

L1：原始和幼淋巴细胞以小细胞（直径 $\leq 12 \mu\text{m}$ ）为主。胞浆较少，核型规则，核仁不清楚。

L2：原始和幼淋巴细胞以大细胞（直径 $> 12 \mu\text{m}$ ）为主。胞浆较多，核型不规则，常见凹陷或折叠，核仁明显。

L3: 原始和幼淋巴细胞以大细胞为主, 大小较一致, 胞浆较多, 细胞内有明显空泡, 胞浆嗜碱性, 染色深, 核仁清楚且较规则。

病理变化

用瑞-姬姆萨染色的涂片可见淋巴母细胞的核染色质稍粗或片块状, 有 1~2 个核仁; 95% 的淋巴母细胞白血病/淋巴瘤病例出现 TdT 阳性, 可以区别幼稚的髓母细胞和成熟的淋巴细胞肿瘤。进一步区分是前 B 还是前 T 细胞性肿瘤, 则需进一步免疫组化染色, 如 B 细胞 CD19、CD22 阳性; T 细胞 CD2、CD3 阳性。

临床表现

起病急缓不一。儿童和青年起病多急骤, 有高热, 进行性贫血和出血倾向。部分成人和老年人可缓慢起病, 常因低热、乏力、脸色苍白、活动后气急、牙龈肿胀、皮肤紫癜和月经过多而就医。常全身淋巴结、肝、脾肿大。如瘤细胞浸润骨髓, 可引起骨痛。大多数病人白细胞计数增多, 疾病晚期增多更显著, 最高者可超过 $100 \times 10^9 / L$ 。也有不少病人的白细胞计数在正常水平或减低, 低者可 $< 1.0 \times 10^9 / L$ 。重要的是在周围血和骨髓中找到淋巴母细胞。在骨髓, 淋巴母细胞比例高达 60%~100%。

9.2.1.2 急性髓母细胞白血病

急性髓母细胞白血病又称急性非淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病, 多见于成人, 儿童较少见, 骨髓涂片中的原始细胞大于 30%。当患者被证实有克隆性重现性细胞遗传学异常, 如 t (8; 21) (q22; q22)、inv (16) (p13.1; q22) 或 t (16; 16) (p13.1; q22) 以及 t (15; 17) (q22; q12) 时, 即使原始细胞 $< 20\%$, 也应诊断急性髓系白血病。

分型

FAB 分类方案根据白血病细胞的分化程度和主要细胞类型, 将 AML 分为 M0~M7 八个类型。

M0 (急性粒细胞白血病微小分化型): 肿瘤细胞胞浆透明, 嗜碱性, 无嗜天青颗粒和 Auer 小体, 核仁明显。髓过氧化物酶 (MPO) (+), CD33 或 CD13 等髓系标记可 (+)。通常淋巴系抗原为 (-)。

M1 (急性粒细胞白血病未分化型): 占有 AML 的 20%, 主要为极不成熟的髓母细胞, 至少 3% 细胞为 MPO (+)。

M2 (急性粒细胞白血病部分分化型): 原粒细胞占骨髓非红系细胞的 30%~89%, 单核细胞 $< 20\%$ 。少数病例的染色体有 t (8; 21) 异位, 可查到 AML1/ETO 融合基因。

M3 (急性早幼粒细胞白血病): 骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主, 此类细胞在非红系细胞中 $\geq 30\%$ 。可查到染色体 t (15; 17) 异位和 PML/RARA 融合基因。

M4 (急性粒-单核细胞白血病): 瘤细胞向粒细胞和单核细胞两种方向分化, 骨髓中原始细胞占非红系细胞的 30% 以上, 各阶段粒细胞占 30%~ $< 80\%$, 各阶段单核细胞 $> 20\%$ 。CD14 阳性。

M5 (急性单核细胞白血病): 骨髓非红系细胞中原单核、幼单核 $\geq 30\%$ 。如果原单核细胞 $\geq 80\%$ 为 M5a, $< 80\%$ 为 M5b。CD14 阳性。

M6 (急性红白血病): 骨髓中幼红细胞 $\geq 50\%$, 非红系细胞中原始细胞 $\geq 30\%$ 。

M7 (急性巨核细胞白血病): 骨髓中原始巨核细胞 $\geq 30\%$ 。CD41, CD62, CD42 阳性。

病理变化

肿瘤细胞核染色质微细, 3~4 个核仁, 胞质可见细小嗜天青颗粒。部分病例可见明显红染的 Auer 小体, 尤其在原始髓细胞。在瑞-姬姆萨染色的血或骨髓涂片中, 白细胞胞质中的 Auer 小体为红色细杆状物质, 1 条或数条不等, 长 1~6 μm , 也称为棒状小体。Auer 小体只出现在肿瘤性髓母细胞, 因此具有诊断价值。AML 偶尔在骨髓外器官或组织内增生形成实性肿块称为髓肉瘤 (myeloid sarcoma) (图9-5), 其中绝大部分为粒细胞肉瘤, 因新鲜的粒细胞肉瘤外观呈绿色, 故也称绿色瘤 (chloroma), 暴露于日光后迅速褪色, 若用还原剂处理, 绿色可重现。

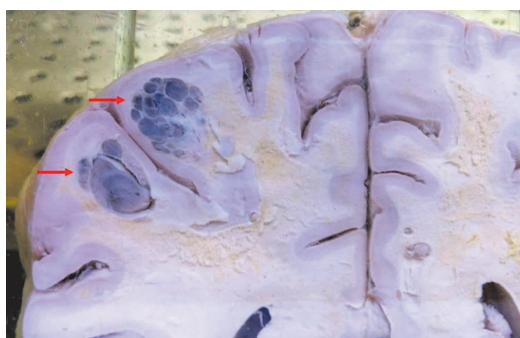


图 9-5: 大脑皮层髓肉瘤 (箭头所示)

临床表现

主要症状为发热、乏力、进行性贫血和出血倾向, 脾和淋巴结肿大不如淋巴母细胞白血病。多见于成年人, 随年龄增加, 发病率升高, 中位年龄为 50 岁。

9.2.2 慢性白血病

9.2.2.1 慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤

慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) 实际上是同一种肿瘤, 其差别仅是累及外周血的程度不同。外周血中有大量瘤细胞 ($\geq 5 \times 10^9 / \text{L}$) 时称慢性淋巴细胞性白血病, 没有白血病表现的病例称小淋巴细胞性淋巴瘤。患者年龄通常大于 50 岁, 男多于女。大多数患者诊断时表现为白血病。

病理变化

淋巴结肿大, 结构破坏, 以假滤泡方式规则分布的淡染区域构成了增殖中心, 其内有较大的细胞, 周围是小淋巴细胞组成的深染背景。该结构对 CLL/SLL 具有诊断意义。病变以小淋巴细胞为主, 较正常淋巴细

胞稍大，染色质块状，核圆形，核分裂活性常很低。增殖中心由前淋巴细胞和副免疫母细胞构成，呈一系列小、中、大细胞。除淋巴结外，肿瘤常侵犯骨髓、脾和肝。在骨髓和外周血涂片中，CLL 是小淋巴细胞，染色质块状，胞浆少。煤球（smudge）或篮球（basket）细胞是血涂片中见到的典型细胞。CLL/SLL 是一种成熟的外周 B 细胞肿瘤，表达 B 细胞标记，如 CD19、CD20、CD79a、PAX5、CD23，表达免疫球蛋白（IgM、IgD）轻链 κ 或 λ 。肿瘤细胞也表达 T 细胞相关抗原 CD5。

临床表现

90% 的 CLL/SLL 病人在 50 岁以上发病。起病十分缓慢，往往无自觉症状。早期可能有乏力疲惫，后期出现食欲减退、消瘦、低热、盗汗及贫血等症状。淋巴结肿大常首先引起病人注意。50%~70% 病人有轻至中度脾大。白细胞 $> 10 \times 10^9 / L$ ，超过 $100 \times 10^9 / L$ 者不少。骨髓显示有核细胞增生活跃，淋巴细胞 $\geq 40\%$ ，以成熟淋巴细胞为主。约 50% 病人有染色体异常。12 号染色体出现三倍体的情况可见于 20% 的病例。CLL/SLL 的病程和预后差异很大，大部分患者在诊断后生存 10 年以上。中位生存时间是 4~6 年。

9.2.2.2 慢性髓性白血病

慢性髓性白血病又称慢性粒细胞性白血病，属于骨髓增殖性肿瘤，任何年龄均可发病，以中年最多见，男性略多于女性。大多数病人因急变而死亡。

细胞遗传学

90% 以上的慢性髓性白血病有特征性 t (9; 22) (q34; q11) 易位，形成 Ph1 染色体。这种易位使 22 号染色体长臂上的 BCR 基因序列与 9 号染色体长臂上的 ABL1 基因序列融合，形成 BCR/ABL1 融合基因，该基因蛋白产物具有酪氨酸激酶活性，放大生长信号，促进细胞增殖。PCR 检查 BCR/ABL1 融合基因灵敏度达 1/106，对微小残留病灶的检测很有帮助。

病理变化

白细胞数明显增高，常超过 $20 \times 10^9 / L$ ，晚期可达 $100 \times 10^9 / L$ 以上。血涂片中性粒细胞显著增多，可见各阶段粒细胞，以中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞居多；原始细胞一般为 1%~3%，不超过 10%。嗜酸、嗜碱粒细胞增多，后者有助于诊断。骨髓增生明显至极度活跃，以粒细胞为主，粒：红比例可增至 (10~50)：1，其中中性中幼、晚幼级杆状核粒细胞明显增多。

临床表现

病程发展缓慢，最初症状无特异性，主要为疲劳、衰弱、体重下降，可有贫血和明显的脾肿大。因无根治性治疗方法，大多数患者从慢性期或是突然进展为急变期或是经过一个过渡性的加速期后进入急变期，有些病例于加速期内死亡而无急变期。未经治疗的中位生存时间为 2~3 年。化疗后中位生存期约 4 年。5 年生存率 25%~50%。