

# B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断 中国专家共识(2018 年版)

中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会  
中国慢性淋巴细胞白血病工作组

**The consensus for differential diagnosis of B cell chronic lymphoproliferative diseases in China (2018 edition)** Hematology Committee of Chinese Medical Association, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia

Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: qiulg@ihcams.ac.cn; Li Jianyong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email:lijianyonglm@126.com

## 一、概述

B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)是一组累及外周血和骨髓的成熟 B 细胞克隆增殖性疾病,其诊断与鉴别诊断一直是临床工作中的难点。自《中国 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014 年版)》<sup>[1]</sup>发布以来,B-CLPD 一些亚型的诊断更加细化,WHO 更新的造血与淋巴组织肿瘤分类已发表<sup>[2-4]</sup>,中华医学会血液学分会与中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中国慢性淋巴细胞白血病工作组组织国内相关的血液肿瘤学与血液病理学专家经过多次讨论,对这一共识进行了更新修订,以符合临床实际需求。

### (一)定义

本共识所指 B-CLPD 是临床上以外周血/骨髓

成熟 B 细胞克隆性增殖为主要特征,并通过外周血/骨髓的形态学、免疫表型及细胞/分子遗传学检测可以诊断的一组成熟 B 淋巴增殖性疾病(表 1)。

表 1 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病

原发白血病
慢性淋巴细胞白血病(CLL)
B-幼稚淋巴细胞白血病(B-PLL)
毛细胞白血病(HCL)
脾 B 细胞淋巴瘤/白血病不能分类
淋巴瘤白血病期
边缘区淋巴瘤(MZL)
滤泡淋巴瘤(FL)
套细胞淋巴瘤(MCL)
淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)
B 细胞慢性淋巴增殖性疾病不能分类(B-CLPD-U)

## (二)B-CLPD 共同特征

1. 临床特征:中老年发病;临床进展缓慢,多数呈惰性病程[大多套细胞淋巴瘤(MCL)及 B-幼稚淋巴细胞白血病(B-PLL)除外];可向侵袭性淋巴瘤转化;治疗后可缓解,但难以治愈。

2. 形态学:以小到中等大小的成熟淋巴细胞为主,部分可见核仁。

3. 免疫表型:表达成熟 B 细胞相关抗原(CD19、CD20、CD22)和表面免疫球蛋白(sIg)单一轻链( $\kappa$ 或 $\lambda$ )。

4. 基因重排:存在免疫球蛋白重链(IgH)和(或)轻链(IgL)基因重排。

## 二、各主要 B-CLPD 的临床特征

(一)慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)

CLL/SLL 为最常见的 B-CLPD,以小淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征。中位发病年龄 60~75 岁,男女比例为 2:1。2016 WHO 分型规定 CLL 诊断标准之一为外周血单克隆 B 淋

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002

基金项目:十二五国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

通信作者:邱录贵,中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),300020, Email:qiulg@ihcams.ac.cn;李建勇,南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科,210029, Email:lijianyonglm@126.com

淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ ,如果没有髓外病变,在B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 时即使存在血细胞减少或疾病相关症状也不诊断CLL;2008年国际CLL工作组则明确规定,外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ ,如存在CLL细胞浸润骨髓所致的血细胞减少时诊断为CLL<sup>[4-6]</sup>。国内绝大多数专家也认为这种情况在排除其他原因导致的血细胞减少后,其临床意义及治疗同CLL,因此应诊断为CLL。SLL指非白血病患者,具有CLL的组织形态与免疫表型特征,主要累及淋巴结和(或)肝、脾及骨髓,但外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 。SLL的诊断应经淋巴结活检组织病理学检查证实。

单克隆B淋巴细胞增多症(MBL)是指健康个体外周血存在低水平的单克隆B淋巴细胞,并排除CLL/SLL与其他B-CLPD。免疫分型显示B细胞克隆性异常,外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ ,无肝脾淋巴结肿大(所有淋巴结 $< 1.5\text{ cm}$ )、无贫血及血小板减少、无B-CLPD的其他临床症状。MBL多数为CLL表型,但也存在其他表型的MBL。CLL表型的MBL,依据外周血克隆性B淋巴细胞计数分为低计数型MBL( $< 0.5 \times 10^9/L$ )和高计数型MBL( $\geq 0.5 \times 10^9/L$ )。低计数型MBL很少进展,不需要进行监测。而高计数型MBL生物学特性与CLL Rai 0期患者类似,应该每年常规随访1次<sup>[2,4,7]</sup>。

## (二)MCL

MCL是一种B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL),中位发病年龄60~70岁,男女比例为2~4:1。多数患者诊断时即处于晚期(III/IV),结外播散常见(消化道、骨髓、外周血), $t(11;14)(q13;q32)$ 为特征性遗传学异常。MCL多呈侵袭性,预后不良。少部分患者临床上惰性起病,常表现为外周血和骨髓淋巴细胞增多(以成熟小淋巴细胞为主),常有脾大,而无淋巴结肿大, $Ki-67 < 10\%$ ;除 $t(11;14)(q13;q32)$ 外无其他染色体异常,多数为免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变型,无TP53基因突变或缺失,不表达SOX11。现在称为白血病性非结性MCL,早期也可以采取观察等待的策略<sup>[2-4]</sup>。

## (三)边缘区淋巴瘤(MZL)

MZL包括脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、淋巴结边缘区淋巴瘤(NMZL)、结外黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤,其中MALT淋巴瘤最常见,但以B-CLPD为表现者以SMZL最多,其次为NMZL。

SMZL患者50岁以上者多见,男女发病率无差异。SMZL最显著的特征为脾大,脾门淋巴结常受

累,一般不累及浅表淋巴结和结外组织,大多数SMZL患者存在外周血和骨髓受累。1/3的患者存在单克隆免疫球蛋白。对于CD5阴性难以分类的B-CLPD,特别是脾脏明显肿大而无淋巴结肿大的患者,应考虑SMZL。确诊SMZL需要进行脾脏组织病理学检查,同时CLL免疫表型积分系统积分 $\leq 2$ 分;当不能获得脾脏组织时,典型血液和骨髓细胞形态学+免疫表型(CLL免疫表型积分系统积分 $\leq 2$ 分)+窦内CD20阳性细胞浸润也可以作为SMZL的最低诊断标准,但常需要与其他类型B-CLPD仔细鉴别,有时难以确诊<sup>[8]</sup>。

NMZL发病年龄相对年轻,女性多见,表现为局部或全身淋巴结肿大,易侵犯骨髓和外周血,常不伴结外部位和脾脏受累,其诊断需要进行淋巴结病理学检查。

部分患者同时存在淋巴结及脾脏肿大,使精确诊断更加困难。如果仅有脾门或脾脏周围淋巴结肿大,可以诊断为SMZL,否则一般按照NMZL诊治。

结外MALT淋巴瘤中位发病年龄60岁,女性发病率稍高于男性。该病经常累及胃肠道、肺、眼附属器等黏膜组织,很少累及骨髓和外周血,其诊断需要进行相应部位组织病理学检查。

## (四)毛细胞白血病(HCL)

HCL是一种少见的B-CLPD,中位发病年龄60~70岁,男女比例为5:1。1/4的患者可无症状,多数患者无淋巴结肿大,最突出的特征是脾大和全血细胞减少,骨髓易“干抽”,外周血、骨髓或脾脏中可见细胞胞质突起的“毛细胞”。白细胞计数很少超过 $10 \times 10^9/L$ ,且伴有单核细胞减少。

## (五)脾B细胞淋巴瘤/白血病不能分类

2008年WHO淋巴瘤分型将毛细胞白血病-变异型(HCL-V)和脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤(SDRPSBCL)暂定为脾B细胞淋巴瘤/白血病不能分类。2016版WHO分型仍维持原状。HCL-V和SDRPSBCL临床较罕见,有独特的临床病理学特征,常表现为脾大。HCL-V外周血淋巴细胞增多,常需要与其他B-CLPD尤其HCL鉴别,而SDRPSBCL外周血淋巴细胞常无增多,主要表现为脾大,诊断需要进行脾脏病理学检查。

## (六)B-PLL

B-PLL是一种在形态、分化程度及治疗方面不同于急、慢性淋巴细胞白血病的B-CLPD。中位发病年龄70岁,男女比例为1.5~2.0:1。患者外周血

幼稚淋巴细胞占淋巴细胞比例 $\geq 55\%$ 。发热、体重下降及脾大常见。外周血白细胞计数常明显增高,贫血及血小板减少常见<sup>[9-10]</sup>。

### (七)滤泡淋巴瘤(FL)

FL 是一种较常见的惰性 NHL,来源于淋巴结的生发中心,中位发病年龄 60~70 岁,20 岁以下罕见。多数患者诊断时即处于晚期(Ⅲ/Ⅳ),主要侵犯淋巴结、脾、骨髓和外周血,多伴有 t(14;18)(q32;q21)染色体异常。

(八)淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)/华氏巨球蛋白血症(WM)

LPL/WM 是一种浆细胞样淋巴增殖性疾病,典型者由肿瘤性小 B 细胞、浆样淋巴细胞和浆细胞组成,中位发病年龄 60 岁,常累及骨髓、淋巴结和脾,表现为全血细胞减少,淋巴结和脾肿大。大多数患者伴有单克隆免疫球蛋白增多,绝大多数为 IgM 型,此时诊断为华氏巨球蛋白血症(WM)。

## 三、诊断与鉴别诊断

(一)根据各亚型的上述临床特征进行诊断与鉴别诊断

1. 淋巴结/脾肿大:各种类型均可出现,但出现频率及严重程度在各亚型之间有一定差异,并与病程早晚有关。如上所述,SMZL、HCL、HCL-V 和 B-PLL 患者往往有明显的脾肿大,其次是 MCL、CLL 和 FL 患者。常出现明显淋巴结肿大者包括 MCL、FL、NMZL 和 CLL/SLL,而 LPL/WM 患者往往脾脏和淋巴结肿大都不明显。

2. 血常规:包括白细胞计数与分类、红细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数等,明确是否存在白细胞(尤其淋巴细胞)增多、贫血和血小板减少。CLL、MCL、SMZL 和 B-PLL 患者多数白细胞显著升高,以成熟淋巴细胞为主,贫血或血小板减少晚期才出现,而 HCL 和 LPL/WM 患者常白细胞正常或降低,少数升高,多见贫血和血小板减少。

### (二)B 细胞克隆性的确定

确认单克隆性对于 B-CLPD 的诊断至关重要,克隆性检测的常用方法包括:

1. 流式细胞术:主要通过检测 B 细胞 sIg 轻链限制性表达明确克隆性。恶性成熟 B 细胞的免疫表型特征为 sIg 轻链限制性表达和抗原异常表达。当 $\kappa/\lambda > 3:1$  或  $< 0.3:1$  时提示单克隆性。少数 B-CLPD 患者不表达 $\kappa$ 和 $\lambda$ (CD19 阳性且 sIg 阴性细胞  $> 25\%$ ),也提示 B 细胞的单克隆性,必要时应进行 IgH/IgL 基因重排检测。

2. 遗传学:常规染色体核型分析及荧光原位杂交(FISH)技术检测克隆性染色体异常。

3. 分子生物学:PCR 检测 IgH、Ig $\kappa$ 、Ig $\lambda$  基因重排可判断 B 细胞存在克隆性异常。

### (三)淋巴结或脾脏等组织病理学

对于有表浅淋巴结肿大、易手术切除的患者,除 CLL 和 HCL 可以根据典型的免疫表型确诊无需手术外,其他类型均建议淋巴结切除,以淋巴结病理学检查作为诊断的主要标准。CLL 免疫表型典型时,不必进行淋巴结活检;HCL 也可不依赖组织病理学检查,根据免疫表型和分子遗传学检查进行诊断。脾脏病理学检查是确诊 SMZL 的最可靠依据,而 SDRPSBCL 只能依靠脾脏病理学检查进行诊断。

### (四)细胞形态学及骨髓病理学

骨髓活检和细胞涂片(骨髓+外周血)是 B-CLPD 的常规检查项目,部分 B-CLPD 具有一定的形态学特征,包括 CLL、FL、HCL 和 LPL 等,但由于形态变异较大,不能作为确诊依据。骨髓病理学检查中肿瘤细胞浸润模式以及免疫组织化学(IHC)结果可以对诊断和鉴别诊断提供依据,如 MCL cyclin D1 阳性,HCL Annexin A1 阳性等。但因骨髓浸润模式与淋巴瘤类型并没有一一对应关系,其组织形态也失去了淋巴结的组织形态特征,且骨髓切片由于需要脱钙等处理,影响了抗原修复,有时会出现假阴性,因此其价值也需要具体分析。

1. CLL:典型的 CLL 在涂片上一般包括三类细胞(外周血涂片优于骨髓涂片):①成熟小淋巴细胞;②中等大小带有明显核仁的淋巴细胞(副免疫母细胞或者幼稚淋巴细胞)(比例  $< 55\%$ );③涂抹细胞。骨髓活检可见间质、结节或弥漫性浸润,细胞核小、圆形,染色质呈颗粒状。

2. MCL:细胞中等大小,核边缘明显不规则或有切迹,类似于生发中心的中心细胞。少数形态学亚型类似于原始细胞或多形细胞,必须与 PLL、急性淋巴细胞白血病(ALL)鉴别。极少数形态学类似于 CLL 细胞,甚至免疫表型为 CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>,故检测 cyclin D1 阳性或 t(11;14)(q13;q32)至关重要。

3. SMZL:成熟小淋巴细胞,但体积较正常淋巴细胞和 CLL 细胞稍大,无核仁,少数可出现具有特征性的极性绒毛。骨髓活检可见窦内浸润或结节样的间质性浸润。

4. HCL:细胞表面有绒毛状突起,细胞中等大小,染色质略显疏松,核仁缺少或模糊,大量浅蓝色



胞质,呈现为特征性的煎鸡蛋样。骨髓穿刺常为“干抽”。骨髓活检显示间质浸润,大面积的弥漫性骨髓侵犯少见,网硬蛋白纤维可增加。

5. HCL-V:细胞常有明显的核仁和曲核,也呈现“毛细胞”形态。

6. B-PLL:细胞中等大小,胞质量少呈淡蓝色,有一个明显的核仁。骨髓侵犯以间质或结节样浸润为主。形态学与CLL的幼稚淋巴细胞转化、MCL母细胞变异型区分困难,需要依赖于免疫分型和细胞遗传学检查。

7. FL:小淋巴细胞,细胞核伴有切迹或凹裂。骨髓活检呈骨小梁旁浸润。

8. LPL/WM:由小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成,经常可见增多的肥大细胞。部分胞质内(Russell小体)或者细胞核内(Dutcher小体)的PAS阳性的球形包涵体。骨髓活检可见间质、结节或弥漫性浸润,典型的呈小梁旁聚集。

(五)免疫分型

采用流式细胞术进行免疫表型分析是B-CLPD诊断和鉴别诊断的主要方法。常用免疫标志包括:白细胞共同抗原CD45,成熟B细胞相关抗原CD19、CD20、CD22、CD79b和sIg,前体B细胞相关抗原CD34和TdT,生发中心抗原CD10,以及CD5、CD23、FMC7、CD11c、CD25、CD103、CD123、CD38、CD138和CD200等<sup>[11-13]</sup>。另外病理的免疫表型特征也有重要价值。

1. CLL:CD19阳性,特征为CD5和CD23与CD19共表达,CD200在CLL高表达,但CD20和sIg弱表达,FMC7、CD22和CD79b常阴性或弱表达,不表达cyclin D1(IHC)与CD10。可根据RMH(Royal Marsden Hospital)免疫标志积分与其他B-CLPD鉴别<sup>[14]</sup>(表2),CLL 4~5分,其他B-CLPD 0~2分,积分3分时建议进行FISH检查除外MCL等,并参考CD200、CD43的表达情况。另外,LEF1在CLL阳性、MCL阴性也有助于鉴别。

表2 慢性淋巴细胞白血病(CLL)的RMH免疫标志积分系统

免疫标志	积分	
	1	0
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
sIg	弱表达	中等/强表达
CD22/CD79b	弱表达/阴性	中等/强表达

2. MCL:表达成熟B细胞相关抗原,同时表达CD5和cyclin D1,CD10、CD23(25%弱阳性)和Bcl-6常阴性。CD20、CD79b和sIg表达比CLL强,且CD23阴性、CD200阴性、FMC7阳性,可以与CLL相鉴别。

3. SMZL:表达成熟B细胞相关抗原,但无特异性抗原表达。CD5、CD23一般为阴性,但5%~20%可出现阳性,且一般不会同时阳性,CD10阴性,采用CLL免疫积分标准≤2分,CD79b、FMC7和sIg表达强度明显高于CLL。CD5和CD23阴性可与CLL鉴别;cyclin D1和CD5阴性可与MCL鉴别;CD103和Annexin A1(IHC)阴性可与HCL鉴别;CD10和Bcl-6(IHC)阴性可与FL鉴别。

4. HCL:表达成熟B细胞相关抗原,且CD20和CD22强阳性。HCL细胞CD11c和CD25强阳性,CD103、CD123、CD200、FMC7和sIg阳性,Annexin A1(IHC)在HCL特异性表达。CD5、CD10、CD23和CD43阴性。CD25、CD123和Annexin A1阳性,与HCL-V鉴别。

5. 脾B细胞淋巴瘤/白血病不能分类:HCL-V表达成熟B细胞相关抗原,CD11c和FMC7阳性,CD103阳性或阴性,但CD25、CD123和Annexin A1(IHC)阴性。SDRPSBCL也表达成熟B细胞相关抗原,该诊断是病理学诊断,必须有脾脏切除标本。免疫表型CD11c、CD25、CD123和Annexin A1(IHC)常为阴性。

6. B-PLL:表达成熟B细胞相关抗原,FMC7阳性,CD5和CD23大多阴性,少数CD5和CD23阳性,CD11c、CD25和CD103阴性。

7. FL:表达成熟B细胞相关抗原,生发中心抗原CD10、Bcl-2(IHC)和Bcl-6(IHC)阳性,部分患者CD23阳性。

8. LPL/WM:常分为两群细胞,B细胞表达成熟B细胞相关抗原与MZL基本相同,可以有CD5或CD23弱表达。浆细胞群CD38和CD138阳性,一般CD19阳性,CD56阴性,与正常浆细胞表型一致,但轻链呈限制性表达。肿瘤细胞表面和一些细胞质中有免疫球蛋白,通常IgM型,也可IgG型,不表达IgD。

(六)细胞遗传学和分子生物学

细胞遗传学:采用常规染色体核型分析及FISH进行细胞遗传学异常检查。FISH常用探针包括针对13q14、11q23(ATM)、17p13(p53)的DNA特异性探针,3和12号染色体着丝粒探针,以及t(11;14)

(q13;q32)和t(14;18)(q32;q21)双色双融合探针等。

分子生物学:采用PCR(或联合DNA序列测序)检测BRAF V600E和MYD88 L265P突变等,二代测序技术(NGS)同时检测多个具有诊断和预后意义的基因突变,如TP53、ATM、SF3B1、BRAF、MYD88、NOTCH1、NOTCH2、PTPRD、EZH2、CREBBP、KMT2D (MLL2)、KMT2C (MLL3)、MAP2K1、KLF2、CCND1、CXCR4、PLCγ2、BTK等<sup>[15-16]</sup>。

B-CLPD各型常见的细胞遗传学特征如下:

1. CLL:采用FISH技术可以发现大约80%的CLL患者存在细胞遗传学的异常,包括:del(13q14)、+12、del(11q22.3)、del(17p13)和del(6q23)等。NGS检查也发现多种分子遗传学突变,包括SF3B1、ATM、NTOCH1、BIRC3和TP53等,但这些异常可出现于其他B-CLPD类型,不能作为鉴别诊断依据<sup>[16-18]</sup>。

2. MCL:t(11;14)(q13;q32)是特征性的染色体异常。FISH是检测t(11;14)(q13;q32)的理想技术(敏感性为80%~100%),常规细胞遗传学检测t(11;14)(q13;q32)敏感性为50%~75%,PCR的敏感性仅为30%~50%。少数患者t(11;14)(q13;q32)阴性,部分患者是由于CCND2易位所致<sup>[19]</sup>。

3. MZL:无特异性遗传学异常。SMZL常见的

遗传学异常包括del(7q21-32)和+3;NMZL和结外MALT淋巴瘤常见的遗传学异常包括+3和t(11;18)(q21;q21),MZL中常见的突变基因包括NOTCH2、KMT2D(MLL2)、KLF2和SPEN等。但也难以作为鉴别诊断依据<sup>[20]</sup>。

4. HCL:绝大多数HCL患者存在BRAF V600E突变,可用于与其他B-CLPD(包括HCL-V)鉴别,少数不伴有BRAF突变的HCL多见于IGHV4-34阳性者,此时约70%伴有MAP2K1突变<sup>[21-23]</sup>。

5. 脾B细胞淋巴瘤/白血病不能分类:HCL-V无特异性遗传学异常,在一些病例证实存在包括del(17p13)、14q32或8q24易位等复杂核型异常,约半数存在MAP2K1突变。SDRPSBCL也无特异性遗传学异常,已有发现存在del(17p13)、t(9;14)等遗传学异常。

6. B-PLL:无特异性遗传学异常,复杂核型异常常见,del(17p13)常见。

7. FL:t(14;18)(q32;q21)是FL的主要细胞遗传学异常,由此产生的Bcl-2/IgH融合基因见于85%~90%的FL患者,FISH检出t(14;18)(q32;q21)是诊断和鉴别诊断的重要依据。

8. LPL/WM:MYD88 L265P突变发生率高达90%以上,是LPL/WM诊断的重要参考指标,但也

表3 B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)的鉴别诊断

特征	CLL	B-PLL	HCL	MCL	SMZL	FL	LPL/WM
免疫表型							
CLL积分	4~5	0~2	0	1~2	0~2	0~1	
CD5 <sup>+</sup>	++	-/+	-	++	+	-	-/+
CD23 <sup>+</sup>	++	-/+	-	-/+	-/+	-/+	-/+
sIg	弱表达	强表达	强表达	强表达	强表达	强表达	强表达
FMC7	-/+	++	++	++	++	++	++
CD79b	弱表达	强表达	中等表达	强表达	强表达	强表达	强表达
CD200	强表达		强表达	-			
cyclin D1	-	-	++	++	-	-	-
FISH							
t(11;14)	无	无	无	存在	无	无	
t(14;18)	无	无	无	无	无	存在	
del(7q)/+3	无	无	无	无	存在	无	
基因突变							
BRAFV600E	无	无	存在	无	无	无	无
MYD88L265P	无	无	无	无	无	无	存在

注:CLL:慢性淋巴细胞白血病;B-PLL:B-幼稚淋巴细胞白血病;HCL:毛细胞白血病;MCL:套细胞淋巴瘤;SMZL:脾边缘区淋巴瘤;FL:滤泡淋巴瘤;LPL/WM:淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症;-:阴性或<10%的患者阳性;-/+ :10%~25%的患者阳性;+:25%~75%的患者阳性;++:>75%的患者阳性

并非 LPL/WM 特有。其他常见的突变基因如 CXCR4 有治疗预后意义<sup>[24]</sup>。

#### 四、综合诊断与鉴别诊断

各主要 B-CLPD 疾病的免疫表型及遗传学特征见表 3。通过系统的流式细胞术免疫表型分析结合细胞遗传学及分子生物学检查可以对多数 B-CLPD 进行诊断与鉴别诊断(图 1)。

#### 五、慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病不能分类型 (B-CLPD-U)

在临床工作中,10%~15%的 B-CLPD 患者临床特征、细胞形态、免疫表型、细胞/分子遗传等检查结果不符合上述任何亚型,可诊断为 B-CLPD-U。但这类患者应尽可能多的获得足够组织标本进行充分诊断,如淋巴结活检、脾切除活检等。这类患者的临床特征及其治疗等有待进一步研究。

(执笔:李增军、易树华、徐卫)  
(主审:邱录贵、李建勇)

参加共识讨论的专家(排名不分先后):邱录贵、李增军、易树华、王慧君(中国医学科学院血液病医院);李建勇、徐卫、吴雨洁(南京医科大学第一附属医院);马军(哈尔滨血液肿瘤研究所);王树叶(哈尔滨医科大学第一附属医院);白鸥(吉林大学白求恩医学院一附院);高子芬(北京大学基础医学部);杨申森(北京大学人民医院);周道斌(中国医学科学院北京协和医院);赵洪国(青岛大学医学院附属医院);丁凯阳(安徽省立医院);刘利(空军军医大学唐都医院);糜坚青、赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院);杨建民(海军军医大学上海

医院);郭晔(同济大学附属东方医院);潘金兰、朱明清(苏州大学附属第一医院);蔡真、钱文斌(浙江大学医学院第一附属医院);周剑峰(华中科技大学同济医院);崔国惠(华中科技大学附属协和医院);牛挺(四川大学华西医院);徐兵(厦门市第一人民医院);陈敏君(福建医科大学附属第一医院);陈洁平(陆军军医大学西南医院);刘林(重庆医科大学第一附属医院);郑波(宁夏医科大学总医院);周可树(河南省肿瘤医院);张晓红(浙江大学医学院第二附属医院);李文倩(青海省人民医院);李文瑜(广东省人民医院);杜新(深圳市第二人民医院);余莉(南昌大学第二附属医院);杨同华(云南省人民医院);王晓敏(新疆维吾尔自治区人民医院);刘代红(解放军总医院);姚红霞(海南省人民医院);刘澎(复旦大学医学院附属中山医院);纪春岩(山东大学齐鲁医院);陈协群(空军军医大学西京医院);张曦(陆军军医大学新桥医院);刘竞(中南大学湘雅三医院);李炳宗(苏州大学附属第二医院);黄晓兵(四川省人民医院);桑威(徐州医科大学附属医院);吴剑秋(江苏省肿瘤医院);王晓波(大连医科大学附属第二医院)

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会.中国 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014 年版)[J].中华血液学杂志,2014,35(4):367-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.028.
- [2] 易树华,邹德慧,Young KH,等.2016 版 WHO 淋巴瘤分类修订解读[J].中华医学杂志,2016,96(42):3365-3369. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.42.002.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (IARC WHO Classification of Tumours) revised edition [M]. Lyon: IARC, 2017.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of

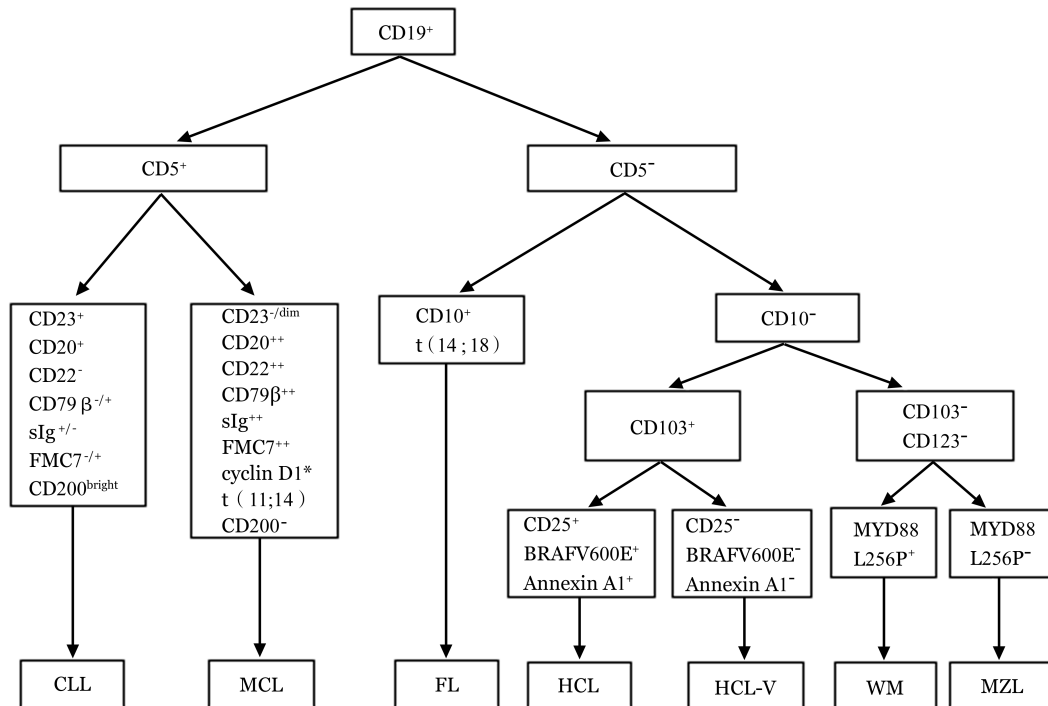


图 1 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病的免疫表型和细胞/分子遗传学鉴别诊断流程图(\*:免疫组织化学)

- the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375- 2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [5] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. *Blood*, 2008, 111 (12): 5446-5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- [6] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2018, DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
- [7] Xu W, Li JY, Wu YJ, et al. Clinical features and outcome of Chinese patients with monoclonal B- cell lymphocytosis [J]. *Leuk Res*, 2009, 33 (12): 1619- 1622. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.01.029.
- [8] Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (3): 487-495. DOI: 10.1038/sj.leu.2405068.
- [9] van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124 (3): 412-419. DOI: 10.1182/blood-2013-10-533869.
- [10] 章艳茹, 李增军, 于珍, 等. B幼淋巴细胞白血病八例临床特征分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (6): 544- 545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.06.020.
- [11] Miao Y, Cao L, Sun Q, et al. Spectrum and immunophenotyping of 653 patients with B- cell chronic lymphoproliferative disorders in China: A single-centre analysis [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 121-127. DOI: 10.1002/hon.2461.
- [12] Fan L, Miao Y, Wu YJ, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (12):3329-3335. DOI: 10.3109/10428194.2015. 1030642.
- [13] Zhang LN, Cao X, Lu TX, et al. Polyclonal antibody targeting SOX11 cannot differentiate mantle cell lymphoma from B-cell non-Hodgkin lymphomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140 (6): 795-800. DOI: 10.1309/AJCPEBOUJ7GVYVLG.
- [14] Matutes E, Owusu- Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B- cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL [J]. *Leukemia*, 1994, 8 (10):1640-1645.
- [15] Bogusz AM, Bagg A. Genetic aberrations in small B- cell lymphomas and leukemias: molecular pathology, clinical relevance and therapeutic targets [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (9): 1991-2013. DOI: 10.3109/10428194.2016.1173212.
- [16] Yi S, Li Z, Zou D, et al. Intratumoral genetic heterogeneity and number of cytogenetic aberrations provide additional prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Genet Med*, 2017, 19(2):182-191. DOI: 10.1038/gim.2016.81.
- [17] Landau DA, Tausch E, Taylor- Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse [J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 525-530. DOI: 10.1038/nature15395.
- [18] Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nature*, 2015, 526(7574):519-524. DOI: 10.1038/nature14666.
- [19] Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (45):18250-18255. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.
- [20] Spina V, Khiabani H, Messina M, et al. The genetics of nodal marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128 (10): 1362-1373. DOI: 10.1182/blood-2016-02-696757.
- [21] Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (24): 2305-2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
- [22] Grever MR, Abdel- Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (5):553- 560. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [23] Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1): 8-10. DOI: 10.1038/ng.2828.
- [24] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 826-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:刘志红)