

《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)》解读

李增军 邱录贵

Interpretation of the consensus for diagnosis and differential diagnosis of B cell chronic lymphoproliferative diseases in China (2018 edition) Li Zengjun, Qiu Lugui

Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: qiulg@ihcams.ac.cn

《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)已发表,共识中对各种疾病类型的特征和主要的诊断、鉴别诊断要点进行了描述。本文我们仅就其中几个关键问题进行梳理说明,希望有助于大家理解和把握重点。

一、B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)鉴别诊断的必要性

B-CLPD是一大类疾病,共同特征是成熟阶段的B细胞恶性克隆性增殖,并侵犯骨髓和外周血,因此确定其单克隆性是前提,与各种反应性增生的鉴别不是本共识的内容。B-CLPD各型之间有很多相同之处,如临床表现、易患人群、临床病程[除了套细胞淋巴瘤(MCL)和幼稚淋巴细胞白血病],既往治疗和预后也相似,其中慢性淋巴细胞白血病(CLL)最常见,因此在流式细胞术应用前常将它们均诊断为CLL。那么有没有必要将之鉴别清楚呢?目前看,必要性越来越大。首先,各类型的发病机制不同,虽然存在某些因素在多种类型中均发挥作用,如BCR信号途径异常、TP53异常等,但均有其特殊之处,如众所周知的Bcl-2/IgH易位在滤泡淋巴瘤(FL)、CCND1/IgH易位在MCL中的作用等。其次,各类型的预后并不完全相同。最重要的是,随着新的治疗药物的出现,不同类型对不同药

物的疗效差别较大,需要针对性地选择不同的治疗方案,因此更需要对其进行精确诊断。随着对各类型特征认识的不断深入,以及结合形态学、免疫学、遗传学和分子生物学(MIGM)的综合血液病理诊断的推广,使得精确诊断与鉴别诊断成为可能。

二、各类型B-CLPD诊断与鉴别诊断的几个层次和关键点

(一)“病理为王”

虽然该专家共识对B-CLPD进行了限定,即是指临床上以外周血/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淋巴瘤增殖性疾病,但部分B-CLPD[如FL、MCL以及多数淋巴结边缘区淋巴瘤(MZL)]同时伴有淋巴结肿大,推荐进行淋巴结活检进行诊断。但对于CLL来说,如果免疫表型典型,一般不需要进行组织活检,除非怀疑出现局部的Richter转化,毛细胞白血病(HCL)也是如此。对于脾脏肿大为主要表现的患者,是否需要脾脏切除是未能确定的问题。一般认为,如果脾脏中等至重度肿大,患者能耐受手术且愿意手术,则首选手术切除。既有助于准确诊断,也利于减轻肿瘤负荷。当然在目前利妥昔单抗时代,对于多数患者尤其是年老体弱患者,脾切除的治疗价值已经不再重要。对于罕见的脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤,必须根据脾脏病理学检查结果才能做出诊断。

(二)免疫表型或分子/细胞遗传学可确诊的类型

上面提到,如果符合CLL和HCL的典型免疫表型特征,即可对其做出诊断。只是用于HCL诊断的指标(CD103、CD25、CD11c)多数实验室不作为常规分析,且其标本中(无论外周血还是骨髓)可能瘤细胞比例较低,流式细胞术分析时容易漏诊,这时有经验的临床医师根据患者临床特征(脾大、血细胞减少、乃至发现“毛细胞”)的提示很重要。BRAFV600E突变阳性更支持HCL的诊断,但不是

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.004

作者单位:300020 天津,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);实验血液学国家重点实验室

通信作者:邱录贵,Email:qiulg@ihcams.ac.cn

必需的。关于CLL的免疫表型,目前我们仍沿用RMH(Royal Marsden Hospital)确定的CLL免疫表型积分系统。尽管这一积分系统及判断标准在国际上并没有被普遍采用,也没有被WHO和国际CLL工作组正式采用,但这些指南采用的CLL表型特征与RMH积分系统纳入的多数一致。为了提高在临床实践中的操作性,我们仍采用该积分系统。CLL的免疫表型,加入(如CD200、CD43、CD148等)或替换某些指标,可能是需要关注的。未来采用数字化技术将阳性细胞比例、表达强度均纳入诊断体系也是可能的。

对于没有病理组织检查结果的MCL和FL而言,由于其免疫表型也有一定特征,结合细胞遗传学(CCND1/IgH或Bcl-2/IgH易位)也可获得确诊。但极少数情况下,细胞遗传学与免疫表型可能发生矛盾,如肿瘤细胞具有典型CLL表型,但细胞遗传学出现Bcl-2/IgH易位,这时应诊断CLL还是FL呢?笔者认为,Bcl-2/IgH易位并非FL特有,这时仍应诊断CLL,当然,这需要在有病理组织检查结果的病例中进一步证实。但当CLL表型伴有CCND1/IgH易位时,由于CCND1/IgH易位对于MCL的相对特异性,及该类疾病的侵袭性,故诊断为MCL更为合适。类似这种罕见情况可能有不同看法,还需要在实践中进一步证实。

(三)需要排除性诊断的类型

即具有某些类型的特征,但这些“特征”又缺乏特异性,只有排除其他诊断后方可确诊的类型,包括淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)、MZL、B-幼稚淋巴细胞白血病(B-PLL)和变异型HCL(HCL-V)等,这是鉴别诊断的难点,需要综合各种因素进行判断。其中LPL/WM主要特征是克隆性淋巴细胞和克隆性浆细胞共存(它们应来源于同一克隆),尤其具有高水平单克隆IgM和MYD88突变时可以诊断LPL/WM,但由于检测方法的问题,MYD88阴性不能排除LPL/WM的诊断。其主要与脾MZL(SMZL)或没有髓外病灶的MZL鉴别,尤其当MZL出现浆细胞分化,并产生单

克隆IgM时。SMZL的最低诊断标准可供参考,但瘤细胞在骨髓中的分布特征(SMZL窦内分布,LPL主要沿骨小梁分布)并不完全准确,实践中需要病理科医师仔细判断并进一步验证。B-PLL是少见类型,诊断主要依靠细胞形态学,肿瘤性B细胞典型特征是染色质浓集同时具有核仁,需要根据细胞遗传学(CCND1/IgH易位)排除MCL,并注意是否为CLL转化而来。HCL-V也是罕见病,主要根据免疫表型特征且排除典型HCL和MZL进行诊断。

(四)不能分类的B-CLPD(B-CLPD-U)

尽管有如此众多的检查手段,但仍有部分B-CLPD患者不能确定类型,目前统称为B-CLPD-U。CD5阳性病例,不符合CLL特征,又不具备CCND1/IgH易位的,有可能是CCND2/IgH易位或CCND1与轻链易位的特殊类型MCL,鼓励有条件的单位开展研究。另外一部分可能是CD5阳性的不典型MZL。CD5阴性病例,与不典型的SMZL或没有其他病灶的MZL更不易鉴别。这些均需通过进一步研究明确是否是新的或特殊的B-CLPD类型。

三、正确认识基因突变的价值

共识中提到多种基因突变,除了BRAFV600E突变和MYD88L265P突变外,其他多数价值不在于诊断,而在于预后判断。BRAFV600E突变对于HCL与HCL-V的鉴别有一定价值,但非必需;MYD88L265P突变对于LPL/WM与MZL鉴别有价值,但并非完全一致,因为极少部分MZL可以有突变,而LPL/WM由于方法、取材等原因,常出现假阴性,且CLL和弥漫大B细胞淋巴瘤也可出现该突变。其他的突变类型均不能作为鉴别诊断的依据。

由于该类疾病的多样性、复杂性,目前的共识还有不完善之处,实践中也存在不能确切分类的病例,需要不断研究完善。治疗上,对于诊断不明确的类型,则可根据其最接近的类型,结合临床特征进行诊断和治疗选择。

(收稿日期:2018-03-29)

(本文编辑:刘志红)