

非何杰金氏病恶性淋巴瘤 分类的进展

病理学教研室 李万德综述 徐英含审校

非何杰金氏病恶性淋巴瘤的分类和诊断是一个十分复杂的课题，目前，还没有一个普遍可接受的病理学分类，给疾病的诊断、治疗以及流行病学研究等方面带来了困难。近10年来，随着对正常淋巴网织系统结构和免疫机能学的认识，非何杰金氏病恶性淋巴瘤分类的研究获得了很大的进展，逐渐形成了纯形态学分类和功能性分类两大体系，亦出现了兼有两者的过渡性分类。为了增进对这一疾病诊断的准确性，寻找更客观的尺度，对病理医生来说，了解非何杰金氏病恶性淋巴瘤分类的国外进展是十分重要的。

一、Rappaport分类：Rappaport等1966年制定的分类，它基于两个形态学特点⁽¹⁾：1. 按淋巴结内新生物细胞的排列形式

表1 Rappaport分类(1966)

结节型淋巴瘤：
高分化淋巴细胞
低分化淋巴细胞
混合细胞（淋巴细胞—组织细胞）
组织细胞
弥漫型淋巴瘤：
高分化淋巴细胞
低分化淋巴细胞
未分化淋巴细胞
混合细胞（淋巴细胞—组织细胞）
组织细胞

分为结节型和弥漫型两大组。2. 按淋巴瘤的细胞学特点划分亚类。作者将细胞主要区分为淋巴细胞和组织细胞。小淋巴细胞为高分化细胞，大淋巴细胞为低分化细胞(表1)。

已证明Rappaport分类中结节型和弥漫

型的鉴定具有较高的可重复性，对提示预后也有一定价值。与结节型淋巴瘤相比，弥漫型淋巴瘤不管其细胞类型如何，均预后较差⁽¹⁾。

最近，超微结构和免疫学研究使Rappaport分类面临着严重的挑战。实验显示结节型淋巴瘤来源于滤泡中的B淋巴细胞，其本质应为“滤泡型淋巴瘤”⁽²⁾。有些学者认为对淋巴细胞应用“高分化”和“低分化”这一术语是不适宜的，因在试管中，成熟的淋巴细胞可转化成大的母细胞形式⁽³⁾。另外，组织细胞型淋巴瘤已确认大部分来自转化的B淋巴细胞^(4,5)。这样Rappaport分类的可靠性已为人们所怀疑。鉴于上述情况，1977年Rappaport提出了修改和补充意见⁽⁶⁾。在结节型中“除去组织细胞—淋巴细胞混合型”，将组织细胞型改为“大细胞型”。在弥漫型中加入恶性淋巴瘤淋巴母细胞型，Burkitt's淋巴瘤，蕈样霉菌病和恶性淋巴瘤免疫母细胞型。由于此分类经过长期验证，具有易于掌握和可提示预后等优点，故仍为部分病理医生所乐用。

二、Lukes、Collins分类：通过实验，Lukes、Collins提出了淋巴细胞转化的假设^(4,7,8)：淋巴细胞接受抗原刺激，进入生发中心，转化为小裂隙细胞和大裂隙细胞，进而细胞逐渐增大，核失去裂隙，核仁变明显，成为小无裂隙细胞和大无裂隙细胞，此后它们离开生发中心，进入滤泡间组织，变为免疫母细胞，最终成熟为浆细胞。若刺激解除，免疫母细胞仍可重新变成小的

记忆淋巴细胞。T淋巴细胞的转变则发生在滤泡中心外，不形成裂隙细胞，也不转化成浆细胞。

1974年，作者按细胞学来源和免疫学特点，提出功能分类⁽⁴⁾，后几经修改。1977年方案将非何杰金氏病恶性淋巴瘤分为四大类型（表2）。U细胞型是指由于技术和其他原因，新生物细胞缺乏可辨认的膜标记和免疫学特征的一组淋巴瘤。在T细胞型中，1977年分类加入了小T细胞型亚类，这种新生物细胞的大小与相对应的B细胞相似，但核具有相当程度的不规则性。T细胞型免疫母细胞肉瘤，细胞核的大小不等，胞浆丰富而淡染，一般不嗜派若宁，细胞没有浆细胞

表2 Lukes, Collins 分类 (1977)

U细胞型
T细胞型
小淋巴细胞
扭曲淋巴细胞
Sezary细胞—蕈样霉菌病
免疫母细胞肉瘤
Lennert's淋巴瘤
B细胞型
小淋巴细胞
滤泡样淋巴细胞
滤泡中心细胞
滤泡型或弥漫型，伴有或不伴有纤维化
小裂隙细胞
大裂隙细胞
小无裂隙细胞
大无裂隙细胞
免疫母细胞肉瘤
毛细胞性白血病
组织细胞型

样特点，不形成滤泡。在这种肿瘤中常可见一些不规则的小淋巴细胞，它们与滤泡中心的裂隙细胞完全不同，可能是一种瘤样T细胞，这些细胞可形成自发性E玫瑰花结。扭曲核型淋巴瘤是一个特征性的临床综合征，多发生在青春期，伴有纵膈肿块，1~8个月病人出现急性淋巴细胞性白血病。胸腺内新生物细胞的大小约为小淋巴细胞的1~

3倍。核内细小的染色质排列成数量不等的细纹，形如鸡爪压痕；胞浆量少而不明显。另外，T细胞型还包括两个传统命名的疾病。按B淋巴细胞转化的假设，滤泡中心细胞(FCC)来源的新生物下分四种。细胞呈滤泡型或弥漫型排列，伴有或不伴有纤维化。作者认为大的无裂隙细胞通常不形成滤泡，恶性度较高，当这些细胞超过25%时预后不佳。一旦病变由滤泡型部分或全部转变为弥漫型，则提示临床恶性上升。以前的网织细胞肉瘤患者常伴有慢性免疫性疾病，目前认为这种新生物大部分来源于B细胞^(4,5)。在这个分类中，它被设计为B细胞型免疫母细胞肉瘤。这种肿瘤的核分裂相相当多见，生长快，易于侵犯。浆细胞样淋巴细胞肿瘤由小圆淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞所构成，病人常常有巨球蛋白血症。研究证明真正的组织细胞型淋巴瘤是存在的，但数量极少。1977年分类除去了以往的未分类组。

按免疫功能进行分类，避免了纯形态学分类的一些错误，但一些研究者认为分类的鉴定须要特殊的免疫技术，这对于以石蜡切片、HE染色为基本诊断手段的病理医生来讲仍是可望而不可及^(9,10)。其次，有相当数量的淋巴瘤缺乏任何标志^(8,11)，而不得不划入U细胞型内。另外，在提示预后方面欠明确，临床医生难于理解。实际上，组织细胞型，免疫母细胞型和大无裂隙细胞型之间的鉴别十分困难。这些方面还须探索和研究。

三、日本分类：为了寻求适于日本的淋巴瘤分类，由16名成员组成一个小组，进行协作研究⁽¹²⁾。提出了一个新的分类方案（表3）。

分类包括滤泡型淋巴瘤(B)和弥漫型淋巴瘤(T,B)两大组。根据新生物细胞的形态划分亚类。对已肯定免疫功能者，在形态学亚类后附加注明。作者将多形性细胞型(T₂)作为一个独立的亚类，划入弥漫型淋

表3 日本分类(1979)

- 滤泡型淋巴瘤B
 - 中等大小细胞型
 - 混合型
 - 大细胞型
- 弥漫型淋巴瘤T、B
 - 小细胞型
 - 中等大小细胞型
 - 包括中间转化细胞型B
 - 混合细胞型
 - 大细胞型
 - 包括免疫母细胞型
 - 多形性细胞型T₂
 - 淋巴母细胞型T₁
 - Burkitt's型B

淋巴瘤大组中。这种肿瘤在临床上表现为成人多形性T细胞性白血病。它具有以下特点⁽¹³⁾：1.成人发作，发病年龄为45—71岁。2.病程急性和亚急性，86%病人在1年内死亡。3.新生物细胞标志为T细胞来源。4.新生物细胞具有特殊的核型，血涂片上呈蓓蕾、腊肠和树桩形，组织切片为盘旋、分叶和扭曲状。5.细胞弥漫增殖，不形成结节。6.组织学具有多形性特点，新生物细胞大小不一，其间分布着正常淋巴细胞丛，常可见巨噬细胞，树突细胞和血管内皮细胞增殖。7.新生细胞常浸润皮肤。8.具有特定的流行区。以往将这一亚类皆划归Rappaport分类的混合型和组织细胞型中。它的组织学特点与伴有胸腺肿块的青少年发病的T细胞性白血病具有显著差异。研究者们认为后者相当于Nathwani所倡导的淋巴母细胞型淋巴瘤，在免疫功能方面定为T₁。此外，T₂型淋巴瘤还包括蕈样霉菌病、Sezary综合征和Lennert's淋巴瘤。

对于中间转化的B淋巴细胞型，作者没有作为一个独立的亚类，而将其划入中等大小细胞型中。免疫母细胞则归到大细胞型亚类。非Burkitt's瘤在分类中没有提及，是由于它的定义模糊，诊断上具有较低的可重复性，将其放到相应细胞大小的亚类中，大多数为大细胞型。

此分类将T₂型淋巴瘤作为独立的亚类，可以反映日本淋巴瘤病的流行特点。但可以肯定有相当数量的亚类不可能标志免疫功能，因一个亚类可以是几种类型细胞的混合体。还有将真正的组织细胞型淋巴瘤笼统地置于大细胞型的亚类中，也有待于进一步斟酌。

四、NLI分类(Bennett, Farrer—Brown、Henry分类)：该分类首先发表于Chicago(1973)举行的一次淋巴瘤会议上，后为英国国家淋巴瘤协会(NLI)采用，称NLI分类^(9,14)(表4)。

表4 NLI分类(1978)

滤泡型淋巴瘤	I级
滤泡细胞、小细胞为主型	
滤泡细胞、大小细胞混合型	
滤泡细胞、大细胞为主型	I级
弥漫型淋巴瘤	
淋巴细胞高分化型(小圆淋巴细胞)	I级
淋巴细胞中分化型(小滤泡淋巴细胞)	
淋巴细胞低分化型(淋巴母细胞)	
a.非Burkitt's瘤	I级
b. Burkitt's瘤	
c. 扭曲核细胞型纵隔淋巴瘤	
淋巴细胞大小细胞混合型(滤泡细胞混合型)	I或II级
未分化大细胞型(大淋巴样细胞)	
组织细胞型(单核吞噬细胞)	
浆细胞型(髓外浆细胞)	I级
未分化型	

非细胞样分化和硬化予以注明

滤泡型淋巴瘤仍作为一个大组，按大、小细胞构成的比例下分3个亚类。弥漫型淋巴瘤除组织细胞型外，均来自淋巴细胞，其中包括浆细胞型。浆细胞型作为一个独立的亚类，是因为从免疫角度上讲它们来自B淋巴细胞。由于单核巨噬细胞系统是淋巴网织组织的重要成分，所以保留了组织细胞型。作者强调，浆细胞型和组织细胞型必须是发生在外周淋巴网织系统的新生物。另外还有一个未分类组。

这一分类避免使用一些可能造成混乱的免疫学术语和命名，不强求特殊的免疫技术，条理清楚，便于应用。分为I级和II级恶性淋巴瘤，也易于为临床医生所理解。可是，NLI分类仍为纯形态描述，在分类中应用有争议的“高分化”和“低分化”术语，以及浆细胞型作为一个独立亚类等方面，某

些病理学家持有不同意见⁽¹⁰⁾。

五、Kiel分类：这是1974年在Kiel会议上Gerard—Marchant等几位欧洲病理学家提出的分类⁽¹⁵⁾（表5）。它包括低级和

表5 Kiel分类（1974）

低度恶性
恶性淋巴瘤—淋巴细胞型（CLL和其他）
恶性淋巴瘤—淋巴浆细胞样型（免疫细胞型）
恶性淋巴瘤—中心细胞型
恶性淋巴瘤—中心母细胞中心细胞型
滤泡型*
滤泡* 弥漫型
弥漫型*
高度恶性
恶性淋巴瘤—中心母细胞型
恶性淋巴瘤—淋巴母细胞型
Burkitt's型
扭曲细胞型
其他
恶性淋巴瘤—免疫母细胞型

* 伴有或不伴有纤维化

高级恶性淋巴瘤两大组。低级淋巴瘤构成细胞的词尾上应用了Cytic（××细胞）或Cytoid（××样细胞），而高级淋巴瘤构成细胞的词尾应用了blast（××母细胞）。作者采用了术语“中心细胞”和“中心母细胞”，这些细胞构成了淋巴样滤泡的基本成份。中心细胞相当于Lukes的裂隙滤泡中心细胞，中心母细胞则相当于无裂隙滤泡中心细胞。以前诊断的网织细胞肉瘤和Rappaport分类中的组织细胞瘤，被列入免疫母细胞型内，或其中一部分划归于中心母细胞型。组织细胞型没有作为一个独立的亚类，是因为作者认为它不应包括在恶性淋巴瘤中。

此分类的基本依据与Lukes分类相同，指出肿瘤的低级和高级也具有临床意义。但部分学者认为以Giemsa染色和细胞组织化学技术进行各亚类细胞形态学更确切的鉴定，一般病理医生难于开展⁽⁹⁾。采用“中心母细胞”和“中心细胞”这一新术语较易引起混乱⁽⁶⁾。

六、Dorfman分类：作者指出，Rappaport分类不能适应当前免疫学进展，而功能分类对病理医生来讲，使用又有困难，因此，他希望在这两种分类中达成一种妥协，于1974年提出这个分类⁽¹⁰⁾，1976年又进行一次修改⁽¹⁰⁾（表6）。亚类的命名采用了“淋巴样细胞”，以与正常的淋巴细胞相区别。在弥漫型淋巴瘤中，小淋巴细胞型相当于Rappaport分类的高分化淋巴细胞型。鉴于目前已证明青春期胸腺淋巴瘤并非全部由

表6 Dorfman分类（1976）

滤泡型淋巴瘤
（滤泡或滤泡弥漫型）
小淋巴样细胞
大小混合型淋巴样细胞
大淋巴样细胞
弥漫型淋巴瘤
小淋巴细胞
非典型性小淋巴样细胞
淋巴母细胞
扭曲细胞
非扭曲细胞
大淋巴样细胞
大小混合型淋巴样细胞
组织细胞
Burkitt's瘤
蕈样霉菌病
未分类

扭曲核细胞所构成，因而淋巴母细胞亚类再分成两种不同类型。同时作者提出了儿童淋巴瘤的独立分类（表7）。

表7 Dorfman儿童淋巴瘤分类（1976）

淋巴母细胞型
扭曲细胞
非扭曲细胞
大淋巴样细胞
组织细胞
Burkitt's瘤
未分类

与NLI分类相同，它没有过多地强调技

术条件, 而对细胞作了功能分类, 简单而易行。但仍属纯形态描述、因而没有显出更多的独特之处^(7, 16)。

七、WHO分类: 该分类应用了“淋巴瘤”这一术语, 将淋巴瘤中结节型和弥漫型两组按血液细胞学观点进行设计⁽¹⁷⁾(表8)。其中采用了临床和病理医生所惯用的一些命名, 如Burkitt's瘤。同时也应用了一些新的术语, 如免疫母细胞型淋巴肉瘤。因参加该分类制订的人员较多, 从而具有一定的代表性。

表8 WHO分类(1976)

淋巴瘤
结节型淋巴瘤
前淋巴细胞
前淋巴细胞和淋巴母细胞
弥漫型淋巴瘤
淋巴细胞
淋巴浆细胞
前淋巴细胞
淋巴母细胞
免疫母细胞
Burkitt's瘤
蕈样霉菌病
浆细胞瘤
网状细胞肉瘤
未分类恶性淋巴瘤

但因分类沿用血液细胞学的一些观点, 故对常规HE染色的病理医生不甚适用。同时, 采用现已少用了的“淋巴瘤”这一术语也不十分理想。关于网状细胞肉瘤, 则表示新生物细胞由来源未肯定的大细胞所构成, 它们有吞噬和产生网状纤维的证据。可是, 目前认为有嗜银纤维存在的新生物, 这些纤维甚至环绕着细胞, 其未必一定是网状细胞来源。越来越多的证据说明, 伴有纤维硬化的淋巴瘤, 大多来源于滤泡中心的B细胞⁽¹⁰⁾。

总之, 非何杰金氏病恶性淋巴瘤的分类目前仍处于一个百家争鸣的阶段。形态是功

能的基础, 功能是形态的反映。今后, 通过大量免疫学特点和组织细胞病理学的对照研究, 必将逐步达到形态分类和功能分类的统一。

参 考 文 献

1. Jr Byrne G E: Cancer Treat Rep 61: 935. 1977
2. Jaff E S, et al: N Engl J Med 290: 813. 1974
3. Biberfeld P: Acta Pathol Microbiol Scand A 223: 1. 1971
4. Lukes R J, et al: Cancer 34: 1488. 1974
5. Lennert K, et al: Br J Haematol 31(suppl I): 193. 1975
6. Berard C W: Cancer Treat Rep 61: 1037. 1977
7. Lukes R J, et al: Br J Cancer 31(suppl I): 1. 1975
8. Lukes R J, et al: Cancer Treat Rep 61: 971. 1977
9. Henry K, et al: Recent Advances in Histo pathology vol 10 pp 275~302. 1978
10. Dorfman R F: Cancer Treat Rep 61: 945. 1977
11. Berad C W, et al: Cancer 42: 911 1978
12. Taizan Suchi, et al: Acta Path Jap 29: 755. 1979
13. Masao Hanaoka, et al: Acta Path Jap 29: 723. 1979
14. Bennett M H, et al: Lancet 2: 405. 1974
15. Gerard—Marchant R, et al: Lancet 2: 406. 1974
16. Dorfman R F: Lancet 2: 961. 1974
17. Math G, et al: WHO Internatioal histological classification of tumours No 14. 1976

上 期 更 正

页	栏	行	误	正
封2		16	绍	昭
4	左	倒4	均曾被	均未被
4	左	倒10	人口密集	人口密度差别较大
39	左	图1下	治疗	治疗
43	下左	倒7	颌间内固定	颌间固定