



# 皮肤淋巴瘤 图解指南

Skin Lymphoma: the Illustrated Guide

第3版



原著 Lorenzo Cerroni Kevin Gatter Helmut Kerl

主译 王琳

主审 刘卫平



人民卫生出版社



# 皮肤淋巴瘤图解指南

Skin Lymphoma: the Illustrated Guide

## 第3版

原著 Lorenzo Cerroni Kevin Gatter Helmut Kerl

主译 王琳

主审 刘卫平

译者 (按姓氏笔画排序)

万川 江西省皮肤病专科医院病理科

门月华 北京大学第一医院皮肤

王琳 四川大学华西医院皮肤

王雷 第四军医大学西京医院

王婷婷 四川大学华西医院皮肤

王翠彦 华中科技大学同济医学

院皮肤科

孙兰 华中科技大学同济医学院附属协和医  
院皮肤科

安湘杰 华中科技大学同济医学  
院皮肤科

余佳 第三军医大学西南医院皮肤科

张敏 四川大学华西医院皮肤科

张文燕 四川大学华西医院病理科

张凌云 华中科技大学同济医学院附属协和医  
院皮肤科

李薇薇 北京大学第一医院皮肤科

杨希川 第三军医大学西南医院皮肤科

陈浩 中国医学科学院皮肤病研究所病理科

陈明华 复旦大学附属华山医院皮肤科

赵莎 四川大学华西医院病理科

钟华 第三军医大学西南医院皮肤科

涂平 北京大学第一医院皮肤科

贾玲 四川大学华西医院皮肤科

济大学上海第十人民医院皮肤科

京大学第一医院皮肤科

中科技大学同济医学院附属协和医  
院皮肤科

温蓬飞 四川大学华西医院皮肤科

穆潺 第三军医大学西南医院皮肤科

人民卫生出版社

Skin Lymphoma: the Illustrated Guide  
Copyright © 2009 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA  
Originally Published in the English language by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.  
KGaA, Boschstrasse 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany.  
Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

### 图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤淋巴瘤图解指南/(美) 赛罗琳 (Cerroni, L.)  
主编; 王琳译. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 2  
ISBN 978-7-117-15323-2

I. ①皮… II. ①赛…②王… III. ①皮肤肿瘤:  
淋巴瘤-诊疗-指南 IV. ①R739.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 273694 号

门户网: [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询、网上书店  
卫人网: [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 护士、医师、药师、中  
医  
师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

中文版版权归人民卫生出版社所有。

图字: 01-2011-0398

#### 敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展, 随着科学研究的不断探索, 各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时, 认真研读使用说明, 尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是, 本书中提及的一些产品名称 (包括注册的专利产品) 仅仅是叙述的需要, 并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品; 而对于那些未提及的产品, 也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神, 译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同, 因此一些问题的处理原则与方法, 尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时, 仅供读者了解, 不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

### 皮肤淋巴瘤图解指南

主 译: 王 琳  
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)  
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号  
邮 编: 100021  
E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)  
购书热线: 010-67605754 010-65264830  
010-59787586 010-59787592  
印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司  
经 销: 新华书店  
开 本: 889×1194 1/16 印张: 16  
字 数: 490 千字  
版 次: 2012 年 2 月第 1 版 2012 年 2 月第 1 版第 1 次印刷  
标准书号: ISBN 978-7-117-15323-2/R·15324  
定 价: 99.00 元  
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)  
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

## 译者前言

《皮肤淋巴瘤图解指南》(第3版)由该领域的著名学者 Lorenzo Cerroni、Kevin Gatter、Helmut Kerl 教授共同完成,他们参与了2005年世界卫生组织(WHO)和欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)关于“皮肤淋巴瘤分类”以及2008年WHO关于“造血与淋巴组织肿瘤分类”的工作。该书在第2版的基础上,根据以上两个分类的变化进行了大幅度地修改和补充。

该书内容新颖,图文并茂,参考文献丰富,对每种类型的皮肤淋巴瘤的临床特点、组织病理学表现、免疫表型、分子遗传学、治疗和预后等方面进行了详细地阐述,并对与皮肤淋巴瘤相关的容易误诊的疾病和皮肤假性淋巴瘤也进行了描述和鉴别。该书最大的亮点是插图多而全,包括了高质量的临床、组织病理学和免疫组化图片,使读者在阅读时能够将文字描述和图片表现相结合,对疾病的临床病理表现有更深刻的理解。几乎每个章节作者均做了摘要,以表格的形式对疾病的临床、形态学、免疫表型、遗传学和治疗方案进行了概括,使读者在阅读了相关章节后更容易掌握该淋巴瘤的主要方面。在绝大多数章节的最后,作者列举1~3个教学病例,这些病例或典型、或曾经误诊过、或根据新的分类在诊断方面进行修改,使读者在阅读的过程中对相关淋巴瘤有了进一步的认识。此外,本书还纳入了新版WHO分类中未列出的一些病种,如血管内T细胞淋巴瘤。

本书对皮肤科医师、病理科医师、血液科医师、肿瘤科医师、医学生等在皮肤淋巴瘤的诊断、治疗及预后判断方面将有很大的裨益,并对从事相关领域的科研工作者的研究项目也会有所启发。

各位译者尽管工作繁忙,仍然抽出宝贵时间参与本书的翻译;四川大学华西医院病理科刘卫平教授对本书进行了严格的审阅、修改,并提出了宝贵的意见。在此衷心地感谢这些同仁给予的无私帮助。

尽管译者竭尽全力,使翻译的内容忠实于原文,做到文笔简洁、流畅,但仍然会有一些不妥甚至错误之处,恳请读者批评指正。

王 琳

# 前言

由于新技术的应用以及精确诊断和预后相关的组织学类型的识别,使皮肤淋巴瘤领域不断地进展,其结果之一就是分类的变化。本书第2版出版后不久,世界卫生组织(WHO)和欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)就提出了原发皮肤淋巴瘤的分类,该分类法较过去向前迈进了一大步,并为皮肤淋巴瘤患者的诊断和治疗提供了很好的基础。此外,WHO在2008年发表了新版的造血与淋巴组织肿瘤分类,其中包括了WHO-EORTC分类中的大多数病种。简而言之,最近几年,皮肤淋巴瘤的命名和诊断标准都发生了很大的变化。考虑到这一点,我们决定编写《皮肤淋巴瘤图解指南》(第3版),旨在给读者提供关于皮肤淋巴增生性疾病的最新信息。正是读者对第1、2版的积极反应给了我们编写第3版的极大热情。

我们修改了本书的大纲,以反映某些病种在分类中所作的修改。另外,由于新标记或新技术的引入,诊断标准也更加细化。加之所有疾病的诊断特征和治疗方案的更新,我们也增加了全新的章节,包括一些在前两版中简要提及和未提及的病种。此外,在许多章节,我们还增加了“教学病例”部分,提供一个或数个具有特殊教学价值的临床病理病例并做简要讨论。总之,正如我们为第2版所做的陈述一样,本书与其说是第3版,不如说是一本全新的书。

由于加入了主要在最近5年发表的相关文献,使得参考文献的数量大幅度地增加。正如前两版的高质量和大量优质的插图一样,在第3版中我们也增加了大量插图,并更换了部分旧图。对Blackwell出版社工作人员的努力,特别是Rob Blundell和Martin Sugden在第3版出版的准备过程中给予的帮助和支持,我们万分感激。

读者将评判我们为此书所作的努力、花费的时间和精力是否值得。我们希望本书包含的内容有助于皮肤淋巴瘤领域的学生,同时对这类疑难疾病的处置也能有用。

Lorenzo Cerroni  
Kevin Gatter  
Helmut Kerl  
贾玲 译 王琳 校

# 目 录

|          |   |
|----------|---|
| 第 1 章 引言 | 1 |
|----------|---|

## 第一部分 皮肤 NK 细胞和 T 细胞淋巴瘤

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| 第 2 章 蕈样肉芽肿                              | 10  |
| 第 3 章 Sézary 综合征                         | 52  |
| 第 4 章 原发皮肤 CD30 <sup>+</sup> 淋巴增生性疾病     | 60  |
| 淋巴瘤样丘疹病                                  | 60  |
| 皮肤间变大细胞淋巴瘤                               | 67  |
| “交界性”病例                                  | 72  |
| 第 5 章 皮下“脂膜炎样”T 细胞淋巴瘤                    | 80  |
| 第 6 章 侵袭性皮肤细胞毒性淋巴瘤                       | 89  |
| 原发皮肤侵袭性亲表皮 CD8 <sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞淋巴瘤 | 89  |
| 原发皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤             | 92  |
| 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型                        | 96  |
| 种痘水疱病样淋巴瘤                                | 99  |
| 第 7 章 皮肤成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤                 | 105 |
| 第 8 章 皮肤小 / 中多形性 T 细胞淋巴瘤                 | 108 |
| 第 9 章 其他皮肤 T 细胞淋巴瘤                       | 112 |
| 原发皮肤外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指                      | 112 |
| 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤                         | 113 |

## 第二部分 皮肤 B 细胞淋巴瘤

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| 第 10 章 皮肤滤泡中心淋巴瘤                    | 118 |
| 第 11 章 皮肤边缘区淋巴瘤及其变异型                | 130 |
| 皮肤边缘区淋巴瘤, 普通变异型                     | 131 |
| 皮肤边缘区淋巴瘤, 淋巴浆细胞变异型                  | 135 |
| 皮肤边缘区淋巴瘤, 浆细胞变异型                    | 138 |
| 第 12 章 皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 腿型            | 144 |
| 第 13 章 其他皮肤 B 细胞淋巴瘤                 | 152 |
| 富于 T 细胞 / 组织细胞的 B 细胞淋巴瘤             | 152 |
| 套细胞淋巴瘤                              | 153 |
| 淋巴瘤样肉芽肿病                            | 154 |
| 老年人的皮肤 EBV <sup>+</sup> 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 | 156 |

## 目 录

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 多发性骨髓瘤的特殊皮肤表现 ..... | 157 |
|---------------------|-----|

### 第三部分 其他皮肤淋巴瘤

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第 14 章 血管内大细胞淋巴瘤 .....    | 160 |
| 血管内大 B 细胞淋巴瘤 .....        | 160 |
| 血管内大 NK/T 细胞淋巴瘤 .....     | 163 |
| 第 15 章 免疫抑制人群的皮肤淋巴瘤 ..... | 167 |
| 皮肤移植后淋巴增生性疾病 .....        | 167 |
| HIV 感染者的皮肤淋巴瘤 .....       | 169 |
| 其他免疫异常相关的皮肤淋巴瘤 .....      | 171 |

### 第四部分 前体造血细胞肿瘤的皮肤表现

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 第 16 章 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (CD4 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> 皮肤造血细胞肿瘤) ..... | 176 |
| 第 17 章 皮肤淋巴母细胞淋巴瘤 .....                                                    | 183 |
| 皮肤 B 淋巴母细胞淋巴瘤 .....                                                        | 183 |
| 皮肤 T 淋巴母细胞淋巴瘤 .....                                                        | 186 |

### 第五部分 白血病的特殊皮肤表现

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 第 18 章 B 细胞慢性淋巴细胞白血病的皮肤表现 ..... | 190 |
| 第 19 章 髓系白血病的皮肤表现 .....         | 195 |
| 第 20 章 其他白血病的皮肤表现 .....         | 200 |
| T 细胞性前淋巴细胞白血病 .....             | 200 |
| 侵袭性自然杀伤细胞白血病 .....              | 201 |

### 第六部分 霍奇金淋巴瘤的皮肤表现

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第 21 章 霍奇金淋巴瘤的皮肤表现 ..... | 204 |
|--------------------------|-----|

### 第七部分 皮肤假性淋巴瘤

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 第 22 章 皮肤假性淋巴瘤 ..... | 208 |
|----------------------|-----|

### 第八部分 皮肤“非典型淋巴样增生”

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第 23 章 皮肤“非典型淋巴样增生” ..... | 240 |
|---------------------------|-----|

|          |     |
|----------|-----|
| 索引 ..... | 242 |
|----------|-----|

# 第 1 章 引 言

本书上一版问世后,在普通淋巴瘤特别是皮肤淋巴瘤领域有了很多进展。在世界卫生组织(World Health Organization,WHO)和欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer,EORTC)淋巴瘤小组的共同努力下,提出了 WHO-EORTC 原发皮肤淋巴瘤的分类<sup>[1]</sup>,从而使不同国家的不同中心在皮肤淋巴瘤领域内形成了同一种语言(表 1.1)。而就在几年前,我们还在

表 1.1 原发皮肤淋巴瘤的 WHO-EORTC 分类<sup>[1]</sup>

## 皮肤 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤

### 蕈样肉芽肿

- 蕈样肉芽肿的变异型和亚型
- 亲毛囊性蕈样肉芽肿
- 佩吉特样网状细胞增生症
- 肉芽肿性皮肤松弛

### Sézary 综合征

### 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤

### 原发皮肤 CD30<sup>+</sup> 淋巴增生性疾病

- 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤
- 淋巴瘤样丘疹病

### 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

### 结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型

### 原发皮肤外周 T 细胞淋巴瘤,非特指

- 原发皮肤侵袭性亲表皮 CD8<sup>+</sup> T 细胞淋巴瘤(暂定)
- 皮肤  $\gamma/\delta$  T 细胞淋巴瘤(暂定)
- 原发皮肤 CD4<sup>+</sup> 多形性小 / 中 T 细胞淋巴瘤(暂定)

## 皮肤 B 细胞淋巴瘤

### 原发皮肤边缘区 B 细胞淋巴瘤

### 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤

### 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤,腿型

### 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤,其他类型

- 血管内大 B 细胞淋巴瘤

## 前体造血细胞肿瘤

### CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> 皮肤造血细胞肿瘤(母细胞性 NK 细胞淋巴瘤)

为不同的术语、定义以及分类而感到困惑,因此新分类在医学中的作用是显而易见的。

WHO-EORTC 分类依据了原 EORTC 于 1997 年颁布的皮肤淋巴瘤分类的大部分内容<sup>[2]</sup>;EORTC 分类(和 WHO-EORTC 分类)在皮肤淋巴瘤的历史上具有里程碑的意义,因为这是第一次我们对那些在不同中心被不同分类的病种进行了精确的定义。2008 年颁布的新的 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类(表 1.2 和表 1.3)<sup>[3]</sup>实际上几乎完整地纳入了 WHO-EORTC 的分类,这就意味着血液科、皮肤科以及病理科医生将使用同一种语言。当然,这并不意味着探索分类的道路就此结束,因为:①仍然有仅仅依据分类标准分类而没有经过相关必要的辅助研究的病例相继报道,从而造成质疑和混淆;②科学的不断进步(特别是在分子病理学领域)将产生大量的新信息,这必将整合到现有的知识中,无疑在不久的将来会再一次改变这一领域。

现在已普遍认为原发皮肤淋巴瘤是结外淋巴瘤的一种独特的临床和组织病理学亚群<sup>[2,4-9]</sup>。虽然某些皮肤外病例与相应的皮肤淋巴瘤病种具有相似的形态学、表型、遗传特征和预后,但大多数病例的显微镜下或者表型虽然完全相同,却因来源器官不同而具有截然不同的生物学行为。原发皮肤淋巴瘤可定义为免疫系统的肿瘤,其特征是增生的 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞具有亲皮肤特性。在疾病发展过程中,可以观察到皮肤外的淋巴结受累。原发皮肤淋巴瘤的定义已改变为“就诊时不伴皮肤外表现的疾病”<sup>[1,9]</sup>。原发皮肤淋巴瘤应与皮肤外淋巴瘤(通常为淋巴结)和白血病所致的继发性皮肤表现相区别,后者是转移性疾病,特点为预后较差、需要不同的治疗方案。由于原发性和继发性皮肤淋巴瘤的组织病理学改变可能相似或完全相同<sup>[3,10]</sup>,因此大多数病例需要进行完整的分期检查以明确分辨两者(早期蕈样肉芽肿是最重要的例外)(请参见第 2 章)。

表 1.2 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类<sup>[3]</sup>

|                                                                    |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 骨髓增生性肿瘤                                                            | AML 伴 inv(3) (q21q26.2) 或 t(3;3) (q21;q26.2); <i>RPN1-EVII</i>                |
| 慢性髓系白血病, <i>BCR-ABL1</i> 阳性                                        | AML(原始巨核细胞性) 伴 t(1;22) (p13;q13); <i>RBM15-MKLI</i>                           |
| 慢性中性粒细胞性白血病                                                        | AML 伴 <i>NPM1</i> 突变(暂定)                                                      |
| 真性红细胞增多症                                                           | AML 伴 <i>CEBPA</i> 突变(暂定)                                                     |
| 原发性骨髓纤维化                                                           | AML 伴骨髓异常增生相关改变                                                               |
| 原发性血小板增多症                                                          | 治疗相关的髓系肿瘤                                                                     |
| 慢性嗜酸性粒细胞白血病, 非特指                                                   | 急性髓系白血病, 非特指                                                                  |
| 肥大细胞增生症                                                            | AML, 微分化型                                                                     |
| 皮肤肥大细胞增生症                                                          | AML, 未成熟型                                                                     |
| 系统性肥大细胞增生症                                                         | AML, 成熟型                                                                      |
| 肥大细胞白血病                                                            | 急性髓单核细胞白血病                                                                    |
| 肥大细胞肉瘤                                                             | 急性单核母细胞和单核细胞白血病                                                               |
| 皮肤外肥大细胞瘤                                                           | 急性红白血病                                                                        |
| 骨髓增生性肿瘤, 不能分类型                                                     | 急性原始巨核细胞白血病                                                                   |
| 伴嗜酸粒细胞增多和 <i>PDGFRA</i> 、 <i>PDGFRB</i> 或 <i>FGFR1</i> 异常的髓系及淋巴系肿瘤 | 急性嗜碱性粒细胞白血病                                                                   |
| 伴 <i>PDGFRA</i> 重排的髓系和淋巴系肿瘤                                        | 急性全髓增殖症伴骨髓纤维化                                                                 |
| 伴 <i>PDGFRB</i> 重排的髓系肿瘤                                            | 髓系肉瘤                                                                          |
| 伴 <i>FGFR1</i> 异常的髓系和淋巴系肿瘤                                         | 唐氏综合征相关髓系增生疾病                                                                 |
| 骨髓增生异常 / 骨髓增生性肿瘤                                                   | 一过性异常造血                                                                       |
| 慢性髓单核细胞白血病                                                         | 唐氏综合征相关的髓系白血病                                                                 |
| 非典型慢性髓系白血病, <i>BCR-ABL1</i> 阴性                                     | 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤                                                                |
| 青少年髓系白血病                                                           | 谱系未定的急性白血病                                                                    |
| 骨髓增生异常 / 骨髓增生性肿瘤, 不能分型                                             | 急性未分化白血病                                                                      |
| 难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞和血小板增多(暂定)                                           | 混合表型急性白血病伴 t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>                               |
| 骨髓异常增生综合征                                                          | 混合表型急性白血病伴有 t(v;11q23); <i>MLL</i> 重排                                         |
| 难治性血细胞减少伴单系形态异常                                                    | 混合表型急性白血病, B/ 髓系, 非特指                                                         |
| 难治性贫血                                                              | 混合表型急性白血病, T/ 髓系, 非特指                                                         |
| 难治性中性粒细胞减少                                                         | 自然杀伤(NK)全淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤(暂定)                                                   |
| 难治性血小板减少                                                           | 前体淋巴细胞肿瘤                                                                      |
| 环形铁粒幼细胞性难治性贫血                                                      | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤                                                              |
| 难治性血细胞减少伴多系形态异常                                                    | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤, 非特指                                                         |
| 难治性贫血伴原始细胞增多                                                       | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴重现性遗传学异常                                                     |
| 骨髓增生异常综合征伴孤立 5q 缺失                                                 | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>                        |
| 骨髓增生异常综合征, 不能分类型                                                   | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(v;11q23); <i>MLL</i> 重排                                   |
| 儿童骨髓增生异常综合征                                                        | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤 t(12;21) (P13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>             |
| 儿童难治性血细胞减少(暂时)                                                     | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴超二倍体                                                         |
| 急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML) 及其相关的前体细胞肿瘤                   | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴低二倍体(低二倍体 ALL)                                               |
| AML 伴重现性遗传学异常                                                      | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(5;14) (q31;q32); <i>IL3-IGH</i>                           |
| AML 伴 t(8;21) (q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>                      | B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(1;19) (q23;p13.3); <i>E2A-PBX1</i> ; ( <i>TCF3-PBX1</i> ) |
| AML 伴 inv(16) (p13.1q22) 或 t(16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> | T- 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤                                                             |
| 急性早幼粒细胞白血病伴 t(15;17) (q22;q12); <i>PML-RARA</i>                    | 成熟 B 细胞淋巴瘤                                                                    |
| AML 伴 t(9;11) (p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>                          | 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤                                                          |
| AML 伴 t(6;9) (p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>                          |                                                                               |

|                                            |                                                                          |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| B 细胞幼淋巴细胞白血病                               | 侵袭性 NK 细胞白血病                                                             |
| 脾脏 B 细胞边缘区淋巴瘤                              | 儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴增生性疾病                                                 |
| 毛细胞白血病                                     | 种痘水疱病样淋巴瘤                                                                |
| 脾脏淋巴瘤 / 白血病, 不能分类 (暂定)                     | 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤                                                         |
| 脾脏弥漫红髓小 B 细胞淋巴瘤 (暂定)                       | 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型                                                        |
| 毛细胞白血病 - 变异型 (暂定)                          | 肠病相关 T 细胞淋巴瘤                                                             |
| 淋巴浆细胞性淋巴瘤                                  | 肝脾 T 细胞淋巴瘤                                                               |
| Waldenström 巨球蛋白血症                         | 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤                                                           |
| 重链病                                        | 蕈样肉芽肿                                                                    |
| $\alpha$ 重链病                               | Sézary 综合征                                                               |
| $\gamma$ 重链病                               | 原发皮肤 CD30 <sup>+</sup> T 细胞淋巴增生性疾病                                       |
| $\mu$ 重链病                                  | 淋巴瘤样丘疹病                                                                  |
| 浆细胞性骨髓瘤                                    | 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤                                                             |
| 骨的孤立性浆细胞瘤                                  | 原发皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤                                             |
| 骨外浆细胞瘤                                     | 原发皮肤 CD8 <sup>+</sup> 侵袭性亲表皮性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤 (暂定)                           |
| 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)                | 原发皮肤 CD4 <sup>+</sup> 小 / 中 T 细胞淋巴瘤 (暂定)                                 |
| 淋巴结边缘区淋巴瘤                                  | 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指                                                          |
| 儿童淋巴结边缘区淋巴瘤 (暂定)                           | 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤                                                         |
| 滤泡性淋巴瘤                                     | 间变大细胞淋巴瘤, ALK 阳性                                                         |
| 儿童滤泡性淋巴瘤 (暂定)                              | 间变大细胞淋巴瘤, ALK 阴性 (暂定)                                                    |
| 原发皮肤滤泡中心性淋巴瘤                               | <b>霍奇金淋巴瘤</b>                                                            |
| 套细胞淋巴瘤                                     | 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤                                                         |
| 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 非特指                   | 经典型霍奇金淋巴瘤                                                                |
| 富于 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤                   | 经典型霍奇金淋巴瘤, 结节硬化型                                                         |
| 原发中枢神经系统 DLBCL                             | 经典型霍奇金淋巴瘤, 富于淋巴细胞型                                                       |
| 原发皮肤 DLBCL, 腿型                             | 经典型霍奇金淋巴瘤, 混合细胞型                                                         |
| 老年人 EVB 阳性的 DLBCL (暂定)                     | 经典型霍奇金淋巴瘤, 淋巴细胞减少型                                                       |
| 慢性炎症相关 DLBCL                               | <b>组织细胞和树突细胞肿瘤</b>                                                       |
| 淋巴瘤样肉芽肿病                                   | 组织细胞肉瘤                                                                   |
| 原发纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤                        | 朗格汉斯组织细胞增生症                                                              |
| 血管内大 B 细胞淋巴瘤                               | 朗格汉斯细胞肉瘤                                                                 |
| ALK 阳性的 DLBCL                              | 指状突树突状细胞肉瘤                                                               |
| 浆母细胞性淋巴瘤                                   | 滤泡树突状细胞肉瘤                                                                |
| 来自 HHV8 相关多中心性 Castleman 病的大 B 细胞淋巴瘤       | 纤维母细胞性网状细胞肿瘤                                                             |
| 原发渗出性淋巴瘤                                   | 未定类树突细胞肿瘤                                                                |
| 伯基特淋巴瘤                                     | 播散性幼年性黄色肉芽肿                                                              |
| B 细胞淋巴瘤, 不能分型, 具有介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤与伯基特淋巴瘤特征    | <b>移植后淋巴增生性疾病 (Post-transplant lymphoproliferative disorders, PTL D)</b> |
| B 细胞淋巴瘤, 不能分型, 具有介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤与经典型霍奇金淋巴瘤特征 | 早期损害                                                                     |
| <b>成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤</b>                    | 浆细胞增生                                                                    |
| T 细胞幼淋巴细胞白血病                               | 传染性单核细胞增多症样 PTL D                                                        |
| T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病                             | 多形性 PTL D                                                                |
| NK 细胞性慢性淋巴增生性疾病 (暂定)                       | 单形性 PTL D (B 细胞和 T/NK 细胞性)                                               |
|                                            | 经典霍奇金淋巴瘤型 PTL D                                                          |

表 1.3 比较 2005 年 WHO-EORTC 分类与 2008 年 WHO 分类中涉及原发皮肤淋巴瘤的部分

| WHO-EORTC 分类(2005)                                           | WHO 分类(2008)                              |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 蕈样肉芽肿                                                        | 蕈样肉芽肿                                     |
| Sézary 综合征                                                   | Sézary 综合征                                |
| 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤                                             | 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤                          |
| 原发皮肤 CD30 <sup>+</sup> 淋巴增生性疾病                               | 原发皮肤 CD30 <sup>+</sup> 淋巴增生性疾病            |
| 淋巴瘤样丘疹病                                                      | 淋巴瘤样丘疹病                                   |
| 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤                                                 | 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤                              |
| 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤                                               | 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤                            |
| 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型                                            | 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型                         |
| 原发皮肤 CD8 <sup>+</sup> 侵袭性亲表皮性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤                    | 原发皮肤 CD8 <sup>+</sup> 侵袭性亲表皮性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤 |
| 皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤                                   | 原发皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤              |
| 原发皮肤 CD4 <sup>+</sup> 小 / 中多形性 T 细胞淋巴瘤                       | 原发皮肤 CD4 <sup>+</sup> 小 / 中 T 细胞淋巴瘤       |
| 原发皮肤边缘区 B 细胞淋巴瘤                                              | 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)               |
| 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤                                                  | 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤                               |
| 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 腿型                                          | 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 腿型                       |
| 血管内大 B 细胞淋巴瘤                                                 | 血管内大 B 细胞淋巴瘤                              |
| CD4 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> 皮肤造血细胞肿瘤 (母细胞性 NK 细胞淋巴瘤) | 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤                            |

皮肤淋巴瘤分类

如前所述, EORTC 于 1997 年对皮肤淋巴瘤成功分类<sup>[2]</sup>后, 制定了 WHO-EORTC 联合分类<sup>[1]</sup>并被广为接受(表 1.1)。新的 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类包含了 WHO-EORTC 原发皮肤淋巴瘤分类的大部分病种(表 1.3)<sup>[3]</sup>。

在以下章节中, 我们会描述发生于皮肤的淋巴瘤的临床病理特点, 特别强调原发皮肤淋巴瘤, 同时我们也会给出相应的治疗指南。此外, 我们还安排了章节讲述类似于淋巴瘤的炎症性疾病(即皮肤假性淋巴瘤)和所谓的“非典型淋巴样增生”。

患者检查

原发皮肤淋巴瘤是一组具有不同临床病理表现和预后特征的异质性疾病。为了正确地对疾病分类, 完整收集临床病史以及对组织病理学、免疫表型、分子数据进行综合分析至关重要。举例来说, 部分淋巴瘤样丘疹病皮损的组织学特征可能无法与蕈样肉芽肿或间变大细胞淋巴瘤区别, 在这种情况下, 只有联系临床表现才能进行鉴别。

通常情况下, 患者初次就诊需要进行完整的分期检查, 包括体格检查、实验室检查、胸部 X 线、淋巴结和内脏器官的超声检查、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和骨髓活检。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)也越

来越多地用于皮肤淋巴瘤的分期<sup>[11]</sup>。斑片期蕈样肉芽肿或淋巴瘤样丘疹病患者则不需要广泛的检查。对于原发皮肤边缘区淋巴瘤的骨髓活检的必要性有待商榷(请参见第 11 章)<sup>[12]</sup>。

手术技巧

手术取标本时应小心, 特别注意不要挤压组织。应避免采取刮取(shave)的方式取活检标本。尽管钻取活检有时不足以满足明确诊断的要求, 但在特殊情况下(比如说蕈样肉芽肿的早期皮损)还是可以实施的。为了尽可能多地获得信息和有足够的组织作进一步分型和分子检查, 在不同的皮损部位多取材是一个好的做法。一个常见的问题是由于手术过程中将标本放在干燥的纱布上致使标本迅速干燥; 这些标本会出现人工现象从而影响细胞形态学观察, 表型染色(免疫组化染色, 译者注)也难于正确评价。

组织病理学、免疫及分子遗传学

组织病理学

组织切片的厚度应不超过 4 微米, 随后行苏木素和伊红(HE)染色、过碘酸-雪夫(PAS)染色, 如有可能行吉姆萨染色。为了正确诊断, 必须保证切片的高质量。活检标本的形态学观察应评估下面的指标: 浸润的构象(如: 表浅的、表浅和深的、皮下组

续表

织等),特殊结构的受累(如:亲表皮性、亲毛囊性等),细胞组成(如:单形性细胞浸润、混合细胞浸润等),细胞形态学和其他的特殊线索(如:毛囊内黏蛋白沉积、血管中心性浸润或血管破坏等)。通过在低倍镜下分析生长模式可以获得很多信息,基本的形态学评估对于活检标本在进行免疫表型分析时选择恰当的抗体组合以及选择其他辅助检查都是非常有用的。

### 免疫表型

抗原修复技术使表型分析能在常规固定、石蜡包埋的组织切片上进行,大多数抗体在切片上的应用需经过诸如微波加热的修复方法<sup>[13-15]</sup>。简而言之,就是将组织切片放置在一个微波加热仪上,加热至 100℃ 10~15 分钟,待其缓慢冷却后加上第一抗体。也可以用加压煮法或组织 80℃ 孵育过夜代替微波加热。表 1.4 列出了一系列抗体在常规固定、石蜡包埋的组织切片中对各淋巴细胞亚群以及辅助细胞(包括巨噬细胞、树突状网状细胞和指状突细胞)的反应性。应当强调,免疫组织化学染色法没有必要在每一例皮肤淋巴瘤或假性淋巴瘤中应用,例如我们不会将其作为蕈样肉芽肿早期皮损的常规检查。

表 1.4 用于皮肤淋巴瘤的常规固定石蜡包埋组织切片的免疫组化分析的抗体一览表

| 抗原 / 抗体        | 皮肤淋巴瘤 / 假性淋巴瘤的主要免疫染色特异性                 |
|----------------|-----------------------------------------|
| CD1a           | 朗格汉斯细胞,前体 T 细胞                          |
| CD2            | T 细胞                                    |
| CD3            | T 细胞                                    |
| CD3 $\epsilon$ | T 细胞(CD3 $\epsilon$ 链)                  |
| CD4            | T 辅助细胞                                  |
| CD5            | T 细胞;部分 B 细胞淋巴瘤 / 白血病中的 B 淋巴细胞(如 B-CLL) |
| CD7            | T 细胞                                    |
| CD8            | T 细胞毒细胞                                 |
| CD10           | CALLA;生发中心细胞;血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤           |
| CD11c          | 单核细胞 / 巨噬细胞, NK 细胞                      |
| CD13           | 髓细胞                                     |
| CD14           | 单核细胞 / 巨噬细胞                             |
| CD15           | 霍奇金细胞、粒细胞、单核细胞                          |
| CD20           | B 细胞                                    |
| CD21           | 滤泡树突状细胞                                 |
| CD23           | B 细胞, B-CLL                             |
| CD25           | IL-2 受体, ATLL                           |

| 抗原 / 抗体                    | 皮肤淋巴瘤 / 假性淋巴瘤的主要免疫染色特异性       |
|----------------------------|-------------------------------|
| CD30                       | 活化的 T 细胞及 B 细胞、霍奇金细胞          |
| CD31                       | 上皮细胞                          |
| CD33                       | 早期髓细胞、髓系白血病                   |
| CD34                       | 前体细胞                          |
| CD35                       | 滤泡树突状细胞                       |
| CD38                       | 浆细胞                           |
| CD43                       | T 细胞、髓细胞                      |
| CD45                       | 白细胞共同抗原                       |
| CD45RA                     | 幼稚 T 细胞                       |
| CD45RO                     | 记忆 T 细胞                       |
| CD52                       | 自然淋巴细胞                        |
| CD56                       | NK 细胞, NCAM                   |
| CD57                       | NK 细胞                         |
| CD68                       | 组织细胞、巨噬细胞                     |
| CD79a                      | B 细胞                          |
| CD99                       | 前体细胞                          |
| CD117                      | c-kit、肥大细胞、造血干细胞、髓系白血病        |
| CD123                      | 浆细胞样树突状细胞 II                  |
| CD138                      | 浆细胞                           |
| CD207                      | Langerin (朗格汉斯细胞, 译者注)        |
| CD246                      | ALK-1 (间变大细胞淋巴瘤激酶)            |
| CD303                      | BDCA2 (浆细胞样树突状细胞 II 型)        |
| Ig 重链                      | B 细胞 (IgA、IgD、IgG、IgM)        |
| Ig 轻链                      | B 细胞 ( $\kappa$ 、 $\lambda$ ) |
| Ki-67                      | 增殖细胞                          |
| Cytokeratin                | 上皮细胞                          |
| EMA                        | 上皮细胞膜抗原                       |
| S100 蛋白                    | 朗格汉斯细胞、指状突网状细胞                |
| TdT                        | 前体细胞                          |
| TCR- $\beta$ ( $\beta$ F1) | $\alpha/\beta$ T 细胞           |
| TIA-1                      | 细胞毒性 T 细胞                     |
| 粒酶 B                       | 细胞毒性 T 细胞                     |
| 穿孔素                        | 细胞毒性 T 细胞                     |
| Bel-2                      | T 和 B 细胞                      |
| Bel-6                      | B 细胞、生发中心                     |
| 抗 HLA-DR                   | HLA-DR                        |
| CXCL-13                    | 滤泡辅助 T 淋巴细胞、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤  |
| Cyclin-D1                  | B 细胞、套细胞淋巴瘤                   |
| FOX-P1                     | 叉头框蛋白 1; 大 B 细胞淋巴瘤            |
| FOX-P3                     | 叉头框蛋白 3; T 调节细胞               |
| ICOS                       | 可诱导共刺激蛋白; 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤    |
| IRF8                       | 干扰素调节因子 8                     |

续表

| 抗原 / 抗体      | 皮肤淋巴瘤 / 假性淋巴瘤的主要免疫染色特异性 |
|--------------|-------------------------|
| MUM-1        | 多发性骨髓瘤癌基因; 大 B 细胞淋巴瘤    |
| MPO (髓过氧化物酶) | 髓系细胞                    |
| PAX-5        | 配对盒基因 5, B 细胞           |
| PD-1         | 免疫调节淋巴细胞                |
| TCL-1        | T 细胞、浆细胞样树突状细胞 II 型     |

### 基因重排研究

在皮肤淋巴瘤的研究中,对 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR) 和免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy-chain,  $J_H$ ) 的基因分析是一种重要的新技术。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在分化的早期阶段就分别出现了 TCR 和  $J_H$  基因重排<sup>[16,17]</sup>。基于聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction, PCR) 的基因重排分析,可提供对特定浸润物的克隆。良性(反应性)淋巴增生的 TCR 和(或) $J_H$  基因重排的特征是多克隆模式。相反,恶性淋巴瘤则是淋巴细胞的单克隆增殖,PCR 技术检测为单一条带。多年来,在原有技术基础上已有许多改进,目的是提高基因重排分析的特异性和敏感性。总的来讲,不同的方法变化主要体现在用于检测 TCR 或  $J_H$  基因重排的引物的数量和选择上。毛细管电泳显示单克隆条带呈峰状,这使结果解释更具特征性和更容易。标准分析(BIOMED-2)的引入尝试使不同方法一致,并使基因重排分析的结果更具可比性<sup>[18,19]</sup>。尽管这些方法有效而可靠,但却有一些局限性:良性炎症性皮肤病偶尔出现单克隆模式,在肯定是淋巴瘤的病例则可能显示“胚系”或多克隆模式。此外,早期皮肤 T 或 B 细胞淋巴瘤病例中由于只有少量的肿瘤细胞而导致阴性结果。

皮肤淋巴增生性疾病分子分析的一个常见缺陷是在皮肤淋巴样浸润中,由于有少量 B 淋巴细胞存在导致  $J_H$  基因的假单克隆性重排。事实上,在有反应性 B 淋巴细胞的皮肤 T 细胞淋巴瘤皮损中这种现象并非少见。好的做法是从至少两个(最好三个)不同活检组织中分别提取 DNA,并对每一个提取的样本进行独立的 PCR 分析。这种方式可以发现不同的“假单克隆”条带,而显示病变整体的多克隆模式。比较不同活检标本的 PCR 结果可以确定不同的损害中存在相同的克隆,这种方法也很有用。峰值分析比标准的凝胶电泳更可靠。

### 用于皮肤淋巴细胞浸润研究的其他方法

#### 荧光原位杂交技术

染色体异常在血液肿瘤的研究和分类中越来越重要。近年来,一些新方法能用于甲醛溶液固定、石蜡包埋的组织,从而使常规活检标本和存档材料可用于研究。荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)与 Southern 杂交方法的原理相同,依靠退火使单链 DNA 变为互补的 DNA。

由于选择的探针不同,FISH 能检测染色体异常的不同类型,包括单倍染色体、三倍染色体、非整倍体染色体以及转位和缺失。举个例子,FISH 用于常规组织标本以确定在部分原发皮肤边缘区淋巴瘤中是否涉及 *IGH* 和 *MALT1* 基因的  $t(14;18)(q32;q21)$ <sup>[20]</sup>。这种方法可以常规应用,并能为有争议病例的准确诊断和分类提供有价值的信息。

#### 微阵列分析

比较基因组杂交技术的发展以及通过人类基因组计划对超过 19 000 个人类基因的确认,使人们在单次实验(微阵列技术)中对成千上万个基因拷贝数和表达谱进行检查,这为人类癌症的遗传轮廓提供重要的新信息<sup>[21]</sup>。微阵列技术可用于检查特定基因(DNA 微阵列)的拷贝数、基因表达(RNA 微阵列)、RNA 抑制因子的表达(RNAi 微阵列)和蛋白质(蛋白组学)。

使用这些方法可以确定结内弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的不同亚型,并对治疗后的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者进行预后分类<sup>[22,23]</sup>。在皮肤,微阵列研究主要用于确定 B 细胞淋巴瘤的浸润特征、阐明与同类的结内淋巴瘤的关系、评估蕈样肉芽肿的遗传特征<sup>[21-27]</sup>。

#### 比较基因组杂交

DNA 拷贝数的变化是基因表达和基因功能被修饰的多种方式中的一种。比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)是扫描全基因组拷贝数变化非常好的方法<sup>[28,29]</sup>。在进行染色体 CGH 时,从肿瘤和正常对照细胞中分离出基因组 DNA,标记不同的荧光染料,与分裂中期的染色体进行杂交。在微阵列 CGH 中,分裂中期染色体被数千个 DNA 位点代替,每个位点代表人类基因组的特异区域。由于不同标记的肿瘤和对照 DNA 在微阵列

中竞争性地与互补位点结合,因此,每一阵点的相对杂交强度与肿瘤和对照 DNA 的相关拷贝数是成比例的。

## 激光显微切割

近年来,PCR 或其他分子技术结合激光束显微切割组织标本来分离单个细胞或结构越来越多地运用于皮肤淋巴样浸润的研究和特征描述中<sup>[30-35]</sup>。与传统的显微切割技术相比,激光显微切割技术的主要优点在于更精确地分离特定结构,特别是微小的、用手工显微切割不能准确分离的结构。这种技术可以通过使用激光束能量选择性地破坏组织而不破坏目标细胞群 DNA,从而得到无污染的样本,或者从样本中将靶结构“射击”下来(激光捕获)。大多数常规组织学或免疫组织学染色都能用于这种方法。这种激光可用于分析常规固定的标本,而不需要新鲜组织,因此储存在石蜡块里的档案组织易于被分析。皮肤淋巴瘤中通常混合存在肿瘤细胞和反应性淋巴细胞,由于肿瘤性的 DNA 被非肿瘤细胞稀释(除反应性的淋巴细胞外,还有角质形成细胞和其他皮肤细胞,它们的非肿瘤性 DNA 会妨碍分子研究),分子技术可能检测不出特异性的异常。因此,我们用基于激光的显微切割联合 CGH 技术,能达到分离出纯的肿瘤细胞 DNA 的目的。

## 淋巴瘤的微环境

多年来已认识到皮肤(和皮肤外)淋巴瘤的浸润细胞内存在附属(非肿瘤)细胞。例如:在蕈样肉芽肿的特定皮损中观察到有 S-100<sup>+</sup> 的指状突网状细胞群,一些研究表明这种细胞在疾病的不同时期其数量有所不同,随着疾病的进展这种细胞持续减少。近几年,积累了关于非肿瘤性淋巴样细胞和其他附属细胞在恶性淋巴瘤的进展和维持中的重要性的证据,数量众多的这些细胞已被鉴定和进行特征性分析(“淋巴瘤微环境”)。一些淋巴瘤,如血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤起源于 CD4<sup>+</sup>/CXCL13<sup>+</sup> 表型的滤泡 T 辅助淋巴细胞的特定细胞亚群。以 CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/FOX-P3<sup>+</sup> 表型为特征的 T 调节细胞(T-regulatory, Treg)以不同数量存在于许多外周 T 细胞淋巴瘤中,可能有预测预后的价值。偶尔,一些 T 细胞淋巴瘤可能显示 Treg 表型。其他涉及凋亡及表达程序化死亡 1(programmed cell death 1, PD-1)抗原的调节细胞可能对某些淋巴瘤也有预测预后的价值。

淋巴瘤研究的这一领域变得日益重要,将来可能会为皮肤及皮肤外淋巴瘤提供关键信息,并成为这类疾病治疗的潜在新靶点。

温蓬飞 张敏 译 王琳 校

## 参考文献

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; **105**:3768–3785.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W *et al.* EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; **90**:354–371.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.*, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008.
4. Kerl H, Kresbach H. Lymphoretikuläre Hyperplasien und Neoplasien der Haut. In: Schnyder UW, ed. *Spezielle Pathologische Anatomie*. Berlin: Springer Verlag, 1979: 351–480.
5. Burg G, Braun-Falco O. *Cutaneous Lymphomas, Pseudolymphomas and Related Disorders*. Berlin: Springer Verlag, 1983.
6. Kerl H, Cerroni L, Burg G. The morphologic spectrum of T-cell lymphomas in the skin: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1991; **8**:55–61.
7. Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1980; **6**:358–368.
8. Isaacson PG, Norton AJ. Cutaneous lymphoma. In: Isaacson PG, Norton AJ, eds. *Extracutaneous Lymphomas*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994: 131–191.
9. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B *et al.* Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; **99**:800–805.
10. Lennert K, Feller AC. *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas*. 2nd edn. Berlin: Springer Verlag, 1992.
11. Kuo PH, McClennan BL, Carlson K *et al.* FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Molec Imag Biol* 2008; **10**:74–81.
12. Senff NJ, Kluin-Nelemans JC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; **142**:52–56.
13. Cerroni L, Smolle J, Soyer HP, Martinez Aparicio A, Kerl H. Immunophenotyping of cutaneous lymphoid infiltrates in frozen and paraffin-embedded tissue sections: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**:405–413.
14. Cerroni L, Kerl H. Diagnostic immunohistology: cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 1999; **18**:64–70.
15. Gatter KC. Diagnostic immunocytochemistry: achievements and challenges. *J Pathol* 1989; **159**:183–190.
16. Van Dongen JJM, Wolvers-Tettero ILM. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes. I. Basic and technical aspects. *Clin Chim Acta* 1991; **198**:1–91.
17. Van Dongen JJM, Wolvers-Tettero ILM. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes. II. Possibilities and limitations in the diagnosis and management of lymphoproliferative diseases and related disorders. *Clin Chim Acta* 1991; **198**:93–174.
18. Van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, *et al.* Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Con-

- certed Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;**17**:2257–2317.
19. Van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA, et al. Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 2007;**21**:201–206.
20. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J et al. t(14;18)(q32;q21) involving *IGH* and *MALT1* is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;**101**:2335–2339.
21. Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA et al. Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999;**23**:41–46.
22. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;**403**:503–511.
23. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;**346**:1937–1947.
24. Storz MN, van de Rijn M, Kim YH et al. Gene expression profiles of cutaneous B cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:865–870.
25. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood* 2003;**102**:1042–1050.
26. Tracey L, Villuendas R, Ortiz P et al. Identification of genes involved in resistance to interferon- $\gamma$  in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;**161**:1825–1837.
27. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;**105**:3671–3678.
28. Kallioniemi A. CGH microarrays and cancer. *Curr Opin Biotechnol* 2008;**19**:36–40.
29. Pinkel D, Albertson DG. Array comparative genomic hybridization and its applications in cancer. *Nat Genet* 2005;**37** (suppl): s11–17.
30. Cerroni L, Minkus G, Pütz B, Höfler H, Kerl H. Laser beam microdissection in the diagnosis of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1997;**136**:743–746.
31. Cerroni L, Arzberger E, Pütz B et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000;**95**:3922–3928.
32. Cerroni L, Arzberger E, Ardigó M, Pütz B, Kerl H. Monoclonality of intraepidermal T lymphocytes in early mycosis fungoides detected by molecular analysis after laser-beam-based microdissection. *J Invest Dermatol* 2000;**114**:1154–1157.
33. Gellrich S, Wilks A, Lukowsky A et al. T cell receptor- $\gamma$  gene analysis of CD30 large atypical individual cells in CD30 large primary cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2003;**120**:670–675.
34. Steinhoff M, Hummel M, Anagnostopoulos I et al. Single-cell analysis of CD30 cells in lymphomatoid papulosis demonstrates a common clonal T-cell origin. *Blood* 2002;**100**:578–584.
35. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B-cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells: a single cell polymerase chain reaction analysis. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:1512–1520.

# 第一部分

## 皮肤 NK 细胞和 T 细胞淋巴瘤

大多数淋巴结的非霍奇金淋巴瘤是 B 细胞淋巴瘤,而在皮肤则以 T 细胞淋巴瘤为多,其中又以蕈样肉芽肿(mycosis fungoides,MF)最常见,约占所有原发于皮肤淋巴瘤的 50%。皮肤 T 细胞淋巴瘤独特的临床病理及预后方面已经得到很好的认识,这促使其纳入新的世界卫生组织(World Health Organization,WHO)关于造血与淋巴组织肿瘤分类中,而其中大多数病种在最早的欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer,EORTC)分类以及随后的 WHO-EORTC 原发皮肤淋巴瘤分类中已经得到公认<sup>[1-3]</sup>。

近年来,由于免疫组织化学和分子遗传学的进展,使过去被诊断为 MF 的少见变异型的许多病例被重新分类,如播散型 Paget 样网状细胞增生病、“突发肿瘤型”(a tumeur d'ensemble MF 及表现为侵袭性过程和生存期短的其他 MF 病例。目前已经证实,这些病例多属于最近描述的一组侵袭性细胞毒性淋巴瘤,主要包括结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型、皮肤  $\gamma/\delta$  T 细胞淋巴瘤和皮肤原发性侵袭性亲表皮 CD8 细胞毒性 T 细胞淋巴瘤。许多过去被分类为“恶性组织细胞增生症”的病例也属于这一组疾病。目前,许多这类细胞毒性淋巴瘤的特征已经得到很好的认识,皮损的表型可以通过常规固定的组织切片进行评价。

应该指出的是一些不同于以往的例外情况,皮肤 T 细胞淋巴瘤的分类中肿瘤细胞的细胞形态学特征并不十分重要,准确的诊断需要综合临床、组织病理、免疫表型和分子遗传学特征。事实上,大多数皮肤 T 细胞淋巴瘤(包括 MF)的特征是小、中等或大的多形 T 淋巴细胞的增殖。因此,仅通过仔细的病史采集和对患者的临床检查就可以将一些少见的皮肤 T 细胞淋巴瘤和 MF 区别开来。此外,尽管在 MF

中,肿瘤细胞的大小具有预后价值,发生大细胞转化预后不佳(请参见第 2 章),但是在许多其他的皮肤 T 细胞淋巴瘤中,肿瘤细胞的大小并不是一个预后指标,因为其生物学行为并不依赖于细胞形态学特征。因此,例如以小的多形性淋巴细胞为主的结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型的病例具有高度侵袭性,预后差;相反,淋巴瘤样丘疹病和皮肤 CD30 阳性间变大细胞淋巴瘤中尽管肿瘤细胞异型性明显、细胞大,但其生物学行为惰性且预后很好。

近年来,尽管在恶性淋巴瘤尤其是皮肤淋巴瘤的领域已经取得了很大进展,但仍然存在许多争议,这在本书的第 2 版中已经提及。例如,在一些研究和出版物中,Sézary 综合征的准确诊断标准仍待讨论,MF 的早期诊断标准、MF 变异型如所谓的小斑块型副银屑病的确切分类同样有待进一步讨论。目前尚缺乏细胞毒性淋巴瘤的一些亚型的精确定义和诊断标准,不同病种中还存在着很多的重叠。对于皮肤小/中多形性 T 细胞淋巴瘤是否代表着一个特定的病种尚不清楚<sup>[4]</sup>。直到现在,表型和分子数据尚不能对这些问题给出明确的答案。

李薇薇 译 涂平 校

### 参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al* (eds). *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W *et al*. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;**90**:354-371.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G *et al*. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;**105**:3768-3785.
4. Kerl H, Cerroni L. Controversies in cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;**19**:157-160.