



**李小秋**，主任医师、硕士生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院病理科淋巴造血病理专科负责人。兼任中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会常务委员暨病理学组副组长、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会青年学术委员会副主任委员、中华医学会病理学分会淋巴造血系统学组副组长、CSCO抗淋巴瘤联盟常务委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会血液病理工作组委员，中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会青年委员、上海市抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员。现任《中华临床医师杂志》学术委员会委员、《诊断病理学杂志》、《白血病·淋巴瘤》编委、《中华病理学杂志》、《中国肿瘤临床》和《临床与实验病理学杂志》特邀审稿专家。现主要从事肿瘤病理诊断和研究工作，尤

其擅长淋巴造血组织疾病病理，对于疑难病例和罕见病种的诊断和鉴别积累了丰富的经验。当前主要研究方向为弥漫性大B细胞淋巴瘤中B细胞受体信号途径以及MYC基因异常的调节机制及临床意义。曾负责或参与卫生部临床学科重点项目、国家自然科学基金、上海市科委基金资助的科研项目。迄今发表学术论文61篇(SCI论文20篇)。主译血液病理学专著1部，参编淋巴瘤及病理学专著5部。曾获“上海市科学技术成果奖”。培养硕士生5人，并参与指导博士生6人、硕士生4人。多次在国际学术会议以及全国性病理或淋巴瘤学术会议上作主题报告，并在若干国家级继续教育项目中担任教学工作。

## 淋巴瘤病理研究新进展

李小秋

复旦大学附属肿瘤医院病理科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**[摘要]** 2008年版WHO淋巴瘤分类出版以来的数年中，淋巴瘤病理相关的知识又有所更新。对于B细胞非霍奇金淋巴瘤，人们较关注那些高度侵袭而又异质的亚型(例如：弥漫性大B细胞淋巴瘤)，并努力尝试在分子生物学基础之上建立起更好的分型方法。此外，人们对于如何正确理解并处理明显的恶性淋巴瘤以及那些并不具有明确恶性行为、克隆性淋巴组织增生性疾病之间的“边界性”病变的兴趣也日益增长。另一方面，有关T和NK(T/NK)细胞的亚群构成、细胞分化方面的研究进展以及新近认识到的外周T/NK细胞淋巴瘤中的遗传学异常和信号路径调节失常，也有助于我们更深入地了解这些肿瘤的生物学特性。临床惰性、克隆性T/NK细胞增生性病变、特别是发生于黏膜皮肤部位者，也愈发受到人们关注。这些新的知识进展会推动淋巴瘤分类不断向前演进。

**[关键词]** 进展；淋巴瘤；B细胞；T和NK细胞；分类；侵袭性；惰性克隆性淋巴组织增生性疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.001

中图分类号: R365; R733 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0721-06

**New advances in lymphoma pathology** LI Xiao-qiu(Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Xiao-qiu E-mail: leexiaoqiu@hotmail.com

**[Abstract]** Updated knowledge about lymphoma pathology has been accumulated ever since the publication of the current WHO classification of lymphomas in 2008. For B-cell non-Hodgkin lymphomas, endeavors have been made for approaching a better classification of those highly aggressive and heterogeneous subtypes (e.g., diffuse large

B-cell lymphomas) on the molecular biological basis. In addition, there is a growing interest in understanding and dealing with the borders of overt malignant lymphomas and certain clonal lymphoproliferative disorders that are not overtly malignant. On the other hand, recent advances in understanding the subsets of T and NK (T/NK)-cell lineage and their differentiation, as well as the genetic aberrations or dysregulated signaling pathways in their neoplastic counterparts, have provided us novel insights into the biology of peripheral T/NK-cell lymphomas. Indolent clonal T/NK-cell proliferations, especially those arising from the mucocutaneous sites, have also received increased attention. These advances may contribute to the evolution of the classification of lymphomas.

[Key words] Advances; Lymphoma; B-cell; T and NK-cell; Classification; Aggressive; Indolent clonal lymphoproliferative disorders

淋巴瘤是一组生物学特点迥异的疾病的总称, 这些疾病的定义和识别, 建立于对其形态、免疫表型、遗传学以及临床特点综合认识的基础之上。世界卫生组织(WHO)于2008年修订的第四版淋巴瘤分类(以下称“2008年分类”)与之前的第三版以及修订的欧美淋巴瘤(REAL)分类都采用这种多参数的标准来定义真正意义上的淋巴瘤病种。这种分类方法不但有助于人们诊断、鉴别已知疾病, 而且还有助于人们发现、定义新的病种或深化对已知疾病的认识。2008年分类出版以来, 国际淋巴瘤病理研究领域又取得新的进展, 现分别就促使分类不断演进的动力、成熟B细胞淋巴瘤以及T细胞和NK细胞淋巴瘤病理相关的主要知识更新作一简介。

### 1 促使淋巴瘤分类演进的动力

长期以来, 淋巴瘤的分类一直处于动态变化状态, 促使其不断演进的主要动力就是临床实践的需求以及日积月累的知识更新。例如, 近年来, 人们愈发认识到年龄、部位、特殊的临床表现等诸多因素对于淋巴瘤、特别是一些特殊类型的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和发生于儿童的某些肿瘤的生物学行为有着明显的影响, 深入研究发现这些肿瘤大多具有独特的免疫表型或遗传学改变, 因此, 在2008年分类中, 它们都被作为独特病种或暂定类型列出。同时, 临床治疗方面的进步也对淋巴瘤分类提出更多、更高的期望。对于高侵袭性肿瘤, 危险度评估和预后相关性分子指标亟待筛选。对于相对惰性且低危的肿瘤, 探讨更为合理的命名方法和更为保守的处理原则也在情理之中。此外, 分子靶向治疗也已由单一的抗CD20的单

克隆抗体逐渐扩展到针对特定遗传学异常[如间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因异常等]和信号途径(例如: B细胞受体以及NF- $\kappa$ B、mTOR信号途径等)的诸多药物。标准化、个体化和分子水平诊疗时代的到来, 必然会对淋巴瘤常见类型的进一步分层分析、特别是有关发病机制方面的研究提出更高的要求。

研究方法方面, 特别是细胞遗传和分子生物学技术的进步, 也为人们深化对淋巴瘤的认识以及完善其分类提供了必要的条件和保障。更多新抗体被应用于免疫组织化学和流式细胞分析, 人们得以更精确地观察免疫系统在正常和病理状态下的表型特点。众多商业化探针的面世, 也使得应用荧光原位杂交(FISH)在石蜡包埋组织检测各种遗传学异常成为常规技术。高通量遗传学和分子生物学研究(例如: 阵列比较基因组杂交、基因表达谱分析等)曾对某些肿瘤(例如: DLBCL)分类的演进起到至关重要的作用。第二代全基因组测序作为一种全方位检测遗传异常(特别是某些重要的基因突变)的新技术, 应用于淋巴瘤发病机制和分类研究的前景也被看好。

### 2 成熟B细胞肿瘤

近年来, B细胞淋巴瘤病理研究新进展主要包括: ①某些肿瘤类型的特征性遗传异常被发现(例如: 毛细胞白血病中的*BRAF V600E*突变<sup>[1]</sup>、淋巴浆细胞性淋巴瘤中*MYD88 L265P*突变<sup>[2]</sup>等); ②对于高侵袭性肿瘤, 着重探讨如何更好地在生物学或分子遗传学基础之上建立起与临床治疗密切相关的分类; ③新近认识到某些克隆性淋巴组织增生并不具备普通

意义的恶性淋巴瘤那样的恶性生物学行为,或者虽然有一定恶性潜能但风险极低,对于这部分病变,如何更好地识别并合理处置至关重要。

### 2.1 侵袭性B细胞淋巴瘤

DLBCL是侵袭性淋巴瘤的代表类型之一,包括了一组生物学高度异质的肿瘤,对于这组疾病如何更合理地分类一直备受人们关注。如前所述,2008年分类在考虑部位、年龄、病因等因素后区分出一些独特类型/亚型的DLBCL,这些病种绝大部分都具有独特的临床、病理和生物学特征。另一方面,对于更为常见的非特指性DLBCL(DLBCL, NOS),如何根据生物学危险度不断优化亚型区分的方法对于指导临床实践的重要性不言而喻。众所周知,根据基因表达谱印记的不同可将DLBCL, NOS进一步分为预后较好的“生发中心B细胞样(GCB)”和预后较差的“活化B细胞样(ABC)”2种亚型,且这种差别即便在R-CHOP(利妥昔单抗-环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)免疫化疗时代依然存在。以Hans分类为代表的免疫组织化学分类能否像基因分类那样准确区分DLBCL的预后亚群,一度曾有争议,但近来部分研究数据似乎仍较支持可以通过有限的抗原检测有效预测肿瘤基因亚型的观点<sup>[3-5]</sup>。此外,还有研究者采用不同的分类聚簇方法,发现DLBCL根据其特征性的基因表达谱印记可以分为“氧化磷酸化”、“B细胞受体/增殖”以及“宿主反应”3种亚型,尽管三者的预后在R-CHOP免疫化疗时代似乎并无明显差别,但这一发现对于揭示DLBCL潜在发病机制以及开创新的分子靶向治疗策略无疑有着重要的意义<sup>[6]</sup>。有MYC基因异常(基因易位、扩增等)的DLBCL以及在MYC基因异常基础上出现遗传学“双重打击”或“三次打击”(合并*Bcl-2*、*Bcl-6*、*Bcl-1*等基因的异常)特征的DLBCL也是近来受到关注的热点。这些肿瘤通常侵袭性极高,患者预后也相应较差。相比基因层面的异常或“双重打击”(或“三次打击”),近来有研究显示MYC、*Bcl-2*等分子在蛋白层面的高水平共同表达同样

也能很好地预测DLBCL患者的不良预后<sup>[7-8]</sup>。最近甚至有研究表明,ABC和GCB型DLBCL的预后差别主要归因于MYC/*Bcl-2*蛋白的共表达,而非ABC或GCB亚型本身的差异,即有MYC/*Bcl-2*共表达(免疫组化层面的“双重打击”)的DLBCL具有更高的临床侵袭性,由于MYC/*Bcl-2*共表达更多见于ABC亚型,从而导致后者总体预后较差<sup>[9]</sup>。有趣的是,并非所有MYC蛋白高表达的病例都有MYC基因的易位或扩增,从而提示可能还有其他分子机制参与MYC蛋白表达的调控。2008年分类还列出了2类高侵袭性、不能分类的B细胞淋巴瘤(*Bcl-U*),分别是具有DLBCL和伯基特淋巴瘤(BL)中间特征的*Bcl-U*以及具有DLBCL和经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)中间特征的*Bcl-U*。关于前者,除了形态、表型介于DLBCL和BL之间,相当一部分病例遗传学呈现“双重打击”或“三次打击”特征,但需要强调的是,“双重打击”或“三次打击”淋巴瘤除了这些*Bcl-U*病例,还包括了相当一部分形态并无特殊、普通的DLBCL, NOS病例。另外一种*Bcl-U*则以兼具原发性纵隔/胸腺大B细胞淋巴瘤(PMBL)和结节硬化性CHL特点的纵隔肿瘤(也被称作灰区淋巴瘤, GZL)为原型, GZL的发病机制可能涉及表观遗传学层面的B细胞程序的调控失常,最近1项关于CpG岛甲基化模式的分析表明GZL的表观遗传学印记有别于PMBL或CHL,提示前者是不同于后两者的疾病<sup>[10]</sup>。

套细胞淋巴瘤(MCL)侵袭性的差异可能与细胞起源相关。有研究表明,大部分病例起源于未受抗原刺激的幼稚B细胞,对应于较低负荷的*IgVH*突变和较差的预后,而少数起源于记忆B细胞的病例则以较高负荷*IgVH*突变、SOX11阴性、非淋巴结病灶和相对较好的预后为特征<sup>[11]</sup>。

### 2.2 “原位淋巴瘤”与惰性克隆性B细胞淋巴瘤组织增生

与其他系统相似,淋巴系统肿瘤的发生、发展和类型的转化也是一个在环境和遗传学因素参与下的多步骤过程。但相比其他系统,淋巴肿瘤形成(lymphoid neoplasia)过程中早期病变

的识别更为困难。此外,长期以来,人们普遍认同淋巴瘤没有“良性肿瘤”的观点,这可能与淋巴细胞具有循环流动的特性(肿瘤也相应具有播散性而不固定于某一解剖部位)有关。但是,最近有研究显示,在某些淋巴瘤发生的早期阶段,伴有遗传学异常、单克隆增生的肿瘤细胞可以局限于相应正常细胞分布的组织学部位而不侵犯相邻结构,即构成所谓“原位淋巴瘤”。这部分病变的恶性潜能通常十分有限。迄今为止,得到公认的“原位淋巴瘤”主要包括原位滤泡性淋巴瘤(FLIS,也称为滤泡内肿瘤形成)和原位套细胞淋巴瘤(MCLIS)2种形式。前者是指其余均正常的淋巴结或结外淋巴组织中出现孤立、散在的滤泡被具有t(14;18)且强表达Bcl-2和CD10蛋白的单克隆性B细胞程度不等地植入。而后者则是指具有t(11;14)和CD5、cyclin D1蛋白异常表达的B细胞局限分布于滤泡套区内层的早期病变。滤泡性淋巴瘤(FL)相关的某些遗传学异常(如*BACH2*、*TNFRSF14*等)在FLIS中亦有检出<sup>[12]</sup>。最近1项研究显示,有t(14;18)的记忆B细胞必须反复返回生发中心并获得额外致癌性打击后才导致FL的发生,在此过程中,会形成FLIS样病变<sup>[13]</sup>。FLIS/MCLIS可以和明显的FL/MCL乃至非克隆相关的淋巴瘤成分组合存在或序贯发生<sup>[14-15]</sup>。但是,绝大部分不伴明显淋巴瘤(OL)成分且无相应病史的“原位淋巴瘤”病例不会进展为OL,预后故而较好。“原位淋巴瘤”的处理原则主要依据有无合并OL,对于合并OL的患者,原位病变应视作肿瘤的早期累犯,并按OL类型进行治疗,对于不合并OL的患者,可予以观察随访。

与“原位淋巴瘤”相似的情形还包括原发于十二指肠的FL、健康成人外周血中伴有t(14;18)的单克隆循环性记忆B细胞以及单克隆性B细胞淋巴瘤细胞增多症(MBL)和意义不明的单克隆性 $\gamma$ 球蛋白血症(MGUS)等。前两者均有t(14;18),但并无发展为播散性病变或OL的风险。部分MBL/MGUS病例尽管与慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/浆细胞肿瘤有着相似的免疫表型乃至遗传学改变,进展为后者的几率却非常

低。有趣的是,最近有学者发现,MBL也有对应的组织学病变,表现为CLL样细胞局限性累犯淋巴组织但不破坏其结构,也不会导致其明显肿大,这种早期病变的预后显著优于CLL/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL),作者称之为“意义不明的CLL/SLL样细胞组织累犯”<sup>[16]</sup>。此外,还有一部分克隆性B细胞淋巴组织增生性病变虽然已被命名为淋巴瘤,但它们发生组织学或临床高度恶性转化的潜能仍然十分有限,患者接受保守治疗甚至不作临床干预也有较好的结局。这部分病变除了原发十二指肠的FL,还包括部分幽门螺杆菌相关、但无遗传学异常的胃部早期黏膜相关淋巴组织(MALT)结外边缘区淋巴瘤、分化良好的髓外浆细胞瘤以及儿童型FL和儿童型边缘区淋巴瘤等。

### 3 成熟T细胞和NK细胞淋巴瘤

针对非特指性外周T细胞淋巴瘤(PTCL, NOS)的基因表达谱分析未能发现有DLBCL那样具有预后意义的亚型,但发现细胞毒表型可能与预后较差相关<sup>[17]</sup>。有趣的是,基因组分析表明部分PTCL, NOS的遗传学改变乃至组织学形态和淋巴瘤型成人T细胞白血病/淋巴瘤十分相似<sup>[18]</sup>。另一方面,T或NK细胞受体亚型的不同可能与某些T/NK细胞淋巴瘤类型相关,但却不是定义这些类型或提示其生物学行为的决定性因素。例如,鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤(NKTCL)可以起源于NK细胞,也可以起源于 $\gamma\delta$ 或 $\alpha\beta$ 型T细胞<sup>[19]</sup>。类似地,非肝脾型 $\gamma\delta$ 型T细胞淋巴瘤基因表达谱特征可以和NKTCL或肠病相关T细胞淋巴瘤十分近似。又如,按照2008年分类的定义,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤必须是 $\alpha\beta$ 型T细胞肿瘤且多呈惰性经过,而原发性皮肤 $\gamma\delta$ 型T细胞淋巴瘤则多为高侵袭性,但近来有证据表明两者均有例外存在<sup>[20-21]</sup>。ALK<sup>+</sup>ALCL的发病涉及JAK3/STAT3和PI3K/Akt信号路径异常,克唑替尼(crizotinib)这一小分子ALK抑制剂的问世,为复发、难治性病例的治疗带来了新的希望。血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)源自滤泡辅助者T细胞(TFH)的发现也引起人们关注,但TFH表型似乎并不局限

于AITL, 滤泡变异型的PTCL、部分PTCL, NOS以及一部分皮肤淋巴瘤也可呈现同样表型, 这些肿瘤之间的关系尚不清楚, 但很显然AITL的诊断不能仅凭有TFH样表型, 近来发现*IDH2*和*TET2*基因突变可能有助于AITL与其他类型鉴别<sup>[22-23]</sup>。除此之外, EB病毒(EBV)相关的T/NK细胞淋巴组织增生性疾病(LPD)(包括侵袭性NK细胞白血病、儿童系统性EBV<sup>+</sup>T细胞LPD、水疱-痘疮样T细胞淋巴瘤等)的诊断标准以及相互之间的关系也有待进一步阐明。

类似地, 也有相当一部分克隆性T或NK细胞淋巴组织增生性病临床呈现惰性经过或恶性潜能十分有限, 这包括人们熟知的原发性皮肤CD30<sup>+</sup>T细胞淋巴组织增生性疾病(PCCD30<sup>+</sup>LPD)以及近年来提出的原发性皮肤CD4<sup>+</sup>小/中T细胞淋巴瘤、原发于耳或胃肠道的惰性CD8<sup>+</sup>LPD<sup>[24-25]</sup>、NK细胞淋巴瘤样胃肠病<sup>[26-27]</sup>等疾病。有关PCCD30<sup>+</sup>LPD的新进展包括皮肤间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)相关的6p25.3/*IRF4(DUSP22)*<sup>[28-29]</sup>这一遗传学异常的发现和淋巴瘤样丘疹病新亚型(D和E型)<sup>[30-31]</sup>的报道。前者在30%的原发性皮肤ALCL和20%系统性ALK<sup>-</sup>ALCL中有检出, 但不存在于ALK<sup>+</sup>ALCL以及淋巴瘤样丘疹病。原发于头颈区黏膜<sup>[32]</sup>以及乳房植入物(浆液瘤)相关<sup>[33]</sup>的ALCL也均为相对惰性的肿瘤, 生物学行为更接近PCCD30<sup>+</sup>LPD, 而与其他部位发生的ALK<sup>-</sup>ALCL明显不同。充分了解这些惰性淋巴瘤/LPD的生物学特性至关重要, 在临床实践中, 尤其应注意避免对其过度诊断和过度治疗。

#### [参 考 文 献]

- [1] TIACCI E, TRIFONOV V, SCHIAVONI G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 16, 364(24): 2305-2315.
- [2] TREON S P, XU L, YANG G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 826-833.
- [3] OTT G, ZIEPERT M, KLAPPER W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/non-GCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial in the DSHNHL [J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4916-4925.
- [4] MEYER P N, FU K, GREINER T C, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 200-207.
- [5] VISCO C, LI Y, XU-MONETTE Z Y, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study [J]. *Leukemia*, 2012, 26(9): 2103-2013.
- [6] MONTI S, SAVAGE K J, KUTOK J L, et al. Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response [J]. *Blood*, 2005, 105(5): 1851-1861.
- [7] JOHNSON N A, SLACK G W, SAVAGE K L, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3452-3459.
- [8] GREEN T M, YOUNG K H, VISCO C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol* 2012, 30(28): 3460-3467.
- [9] HU S, XU-MONETTE Z Y, TZANKOV A, et al. MYC/BCL2 protein co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study [J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4021-4031.
- [10] EBERLE F C, RODRIGUEZ-CANALES J, WEI L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2011, 96(4): 558-566.
- [11] FERNANDEZ V, SALAMERO O, ESPINET B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1408-1418.
- [12] MAMESSIERE, SONG J Y, EBERLE F E, et al. *In situ* follicular lymphoma: A genetic viewpoint [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(Suppl 1): 120-121.
- [13] ROULLAND S, SUNGALEE S, MORGADO E, et al. Iterative germinal centre re-entries of memory B cells with t(14;18) translocation and early steps of follicular lymphoma progression [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(Suppl 1): 97.
- [14] JEGALIAN A G, EBERLE F C, PACK S D, et al. Follicular lymphoma *in situ*: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 2976-2984.

- [ 15 ] CARVAJAL-CUENCA A, SUA L F, SILVA N M, et al. *In situ* mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior [ J ] . *Haematologica*, 2012, 97(2): 270-278.
- [ 16 ] GIBSON S E, SWERDLOW S H, FERRY J A, et al. Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis [ J ] . *Haematologica* [ J ] , 2011, 96(8): 1144-1152.
- [ 17 ] IQBAL J, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma [ J ] . *Blood*, 2010, 115(5): 1026-1036.
- [ 18 ] NAKAGAWA M, NAKAGAWA-OSHIRO A, KARNAN S, et al. Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 30-38.
- [ 19 ] PONGPRUTTIPAN T, SUKPANICHNANTS, ASSANASEN T, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, includes cases of natural killer cell and  $\alpha\beta$ ,  $\gamma\delta$ , and  $\alpha\beta/\gamma\delta$  T-cell origin: a comprehensive clinicopathologic and phenotypic study [ J ] . *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(4): 481-499.
- [ 20 ] KOH M J, SADARANGANI S P, CHAN Y C, et al. Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytosis in two children (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma) [ J ] . *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61(5): 875-881.
- [ 21 ] MARGO C N, WANG X. Indolent primary cutaneous  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma localized to the subcutaneous panniculus and its association with atypical lymphocytic lobular panniculitis [ J ] . *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(1): 50-56.
- [ 22 ] CAIRNS R A, IQBAL J, LEMONNIER F, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma [ J ] . *Blood*, 2012, 119(8): 1901-1903.
- [ 23 ] LEMONNIER F, COURONNE L, PARRENS M, et al. Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters [ J ] . *Blood*, 2012, 120(7): 1466-1469.
- [ 24 ] PETRELLA T, MAUBEC E, CORNILLET-LEFEBVRE P, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma [ J ] ? *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(12): 1887-1892.
- [ 25 ] PERRY A M, WARNKE R A, HU Q, et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract [ J ] . *Blood*, 2013, 122(22): 3599-606.
- [ 26 ] TAKEUCHI K, YOKOYAMA M, ISHIZAWA S, et al. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation [ J ] . *Blood*, 2010, 116(25): 5631-5637.
- [ 27 ] MANSOOR A, PITTALUGA S, BECK P L, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series [ J ] . *Blood*, 2011, 117(5): 1447-1452.
- [ 28 ] DIERKS C, ADRIAN F, FISCH P, et al. The ITK-SYK fusion oncogene induces a T-cell lymphoproliferative disease in mice mimicking human disease [ J ] . *Cancer Res*, 2010, 70(15): 6193-6204.
- [ 29 ] FELDMAN A L, LAW M, REMSTEIN E D, et al. Recurrent translocations involving the IRF4 oncogene locus in peripheral T-cell lymphomas [ J ] . *Leukemia*, 2009, 23(3): 574-580.
- [ 30 ] SAGGINI A, GULIA A, ARGENYI Z, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases [ J ] . *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(8): 1168-1175.
- [ 31 ] KEMPF W, KAZAKOV D V, SCHARER L, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas [ J ] . *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(1): 1-13.
- [ 32 ] SCIALIS A P, LAW M E, INWARDS D J, et al. Mucosal CD30-positive T-cell lymphoproliferations of the head and neck show a clinicopathologic spectrum similar to cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders [ J ] . *Mod Pathol*, 2012, 25(7): 983-992.
- [ 33 ] RODEN A C, MACON W R, KEENEY G L, et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder [ J ] . *Mod Pathol*, 2008, 21(4): 455-463.

( 收稿日期: 2014-08-10 )