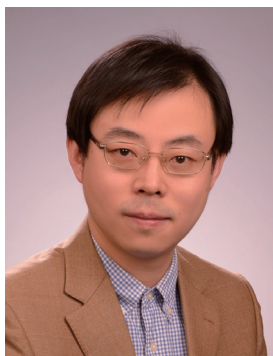




· 专家述评与论著 ·



李小秋，复旦大学附属肿瘤医院主任医师、博士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院病理科行政副主任、淋巴造血病理专科负责人、复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会委员。兼任中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常务委员、中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟常务委员、中华医学会病理学分会淋巴造血疾病学组副组长、中华医学会肿瘤学分会淋巴血液学组委员、中国医疗保健国际交流促进会病理专业委员会常务委员、上海市抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员、上海-渥太华联合医学院特聘讲师等。目前担任《中华临床医师杂志》学术委员会委员，《中华病理学杂志》、《诊断病理学杂志》、《白血病·淋巴瘤》、《临床与实验病理学杂志》、

《The American Journal of Surgical Pathology 中文版》编委或通讯编委，以及《中华血液学杂志》、《中国肿瘤临床》、《中国癌症杂志》特邀审稿专家。现主要从事肿瘤病理学诊断和研究工作，尤其擅长淋巴造血组织疾病和头颈部肿瘤病理，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、上海市重中之重临床重点学科建设项目、上海市科委基金资助的科研项目。迄今发表学术论文80篇。主译血液病理学专著1部，副主编专著1部，参编、参译淋巴瘤及病理学专著6部。并受世界卫生组织/国际癌症研究机构邀请，参编《WHO头颈部肿瘤分类》（第4版，2017年出版）和《WHO消化系统肿瘤分类》（第5版，2019年出版）两本蓝皮书中造血淋巴组织肿瘤相关章节。曾获“上海市科学技术成果奖”。培养硕士研究生10人、博士研究生1人，并参与指导硕士研究生4人、博士研究生6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发表主旨演讲，并在若干国家级继续教育项目中担任教学工作。

头颈区黏膜淋巴瘤的WHO分类更新及诊断方法

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】 2017年1月与9月，《WHO头颈肿瘤分类》（第4版）与《WHO造血淋巴组织肿瘤分类》（修订第4版）两本蓝皮书相继面世，笔者也有幸受邀参与了《WHO头颈肿瘤分类》（第4版）一书中淋巴造血组织肿瘤有关章节的编写工作，分别对这两个新分类中关于头颈区黏膜淋巴组织增生性疾病的内容更新、头颈区黏膜淋巴瘤的诊断方法以及该区域常见淋巴瘤类型的诊断与鉴别诊断要点作一简介。

【关键词】 头颈区；黏膜；淋巴瘤；分类；WHO

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.11.001

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)11-0841-04

Updates on the WHO classification of the mucosal lymphomas of the head and neck LI Xiaoqiu (Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

【Abstract】 The new editions of the blue books of the WHO Classification of Head and Neck Tumours and the WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues were published in January and September, 2017, respectively. As one of the

contributors of the WHO Classification of Head and Neck Tumours, the author was pleased to introduce briefly about updates of contents on the mucosal lymphoproliferative disorders of the head and neck, diagnostic approaches to these diseases, and some selected diagnostic issues concerning the commonly seen lymphoma subtypes occurring in these regions.

[Key words] Head and Neck; Mucosa; Lymphoma; Classification; WHO

鼻腔及副鼻窦、鼻咽、下咽及喉、口腔、口咽、扁桃体等头颈区黏膜是人体淋巴造血组织肿瘤的好发部位,该解剖区域发生的淋巴瘤与其他结外部位(如胃肠道、皮肤等)发生的淋巴瘤一样,具有其独特的临床和病理学特征。头颈区黏膜常见淋巴造血组织肿瘤类型包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)、鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、浆细胞瘤、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、外周T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、部分髓细胞肿瘤及组织细胞、树突状细胞肿瘤等。以下分别就WHO新分类中有关头颈区黏膜淋巴组织增生性疾病的内容更新、头颈区黏膜淋巴瘤诊断方法以及常见肿瘤类型的诊断注意事项作一简述。

1 2017年版WHO分类中关于头颈区黏膜淋巴组织增生性疾病的内容变更

2017年1月与9月,《WHO头颈肿瘤分类》(第4版)与《WHO造血淋巴组织肿瘤分类》(修订第4版)两本蓝皮书相继面世^[1-2]。由于头颈区不同解剖部位的造血淋巴组织肿瘤类型分布多有类似之处,第4版头颈肿瘤分类尝试将该区域常见的肿瘤类型分别分配到其最常见的发生部位相关章节中加以介绍(例如,ENKTCL仅在鼻腔、副鼻窦章节介绍,MALT仅在涎腺章节介绍,滤泡树突细胞肉瘤仅在口咽、扁桃体章节介绍等),从而避免了不必要的内容重复。此外,该分类还新增了“CD30阳性的T细胞淋巴组织增生性疾病”这一原发于头颈区黏膜、相对惰性而需要和系统性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)作鉴别的新病种^[3-4]。在新修订的WHO造血淋巴组织

肿瘤分类中,则增加了“伴有*IRF4*基因重排的大B细胞淋巴瘤”和“EBV阳性的黏膜皮肤溃疡”这两组好发于口咽或口腔、预后相对较好的新病种^[5-6]。此外,在该分类中,同时具有*MYC*、*BCL2*、*BCL6*基因重排(“双重”或“三次”打击)的大B细胞淋巴瘤被易名为“高级别B细胞淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma, HGBL)”,而那些形态、表型特征介于DLBCL和BL之间但缺乏“双重”或“三次”打击的B细胞淋巴瘤则被命名为“HGBL,非特指性”。

2 头颈区黏膜淋巴瘤病理学诊断方法

和其他部位发生的淋巴瘤一样,头颈区黏膜部位淋巴瘤的确诊,离不开组织病理学的检查,而数量充分、质量合格的组织标本则是组织学检查和诊断的前提和保证,当送检组织标本不能满足诊断需求(数量过少、机械性损伤严重、坏死或变性严重等)时,及时建议重复活检不失为最具成本-效益的良策。增生性淋巴样细胞的异型性以及侵犯性生长的证据是我们判断恶性肿瘤并与反应性淋巴组织增生作鉴别最可靠的依据。细胞核的增大与形状不规则、染色质及核仁特征的改变、细胞核质比例的异常以及细胞质的量与染色性的改变,都是细胞异型的具体形态学表现。需要强调的是,熟悉反应性免疫母细胞的形态和表型特点是正确区分大细胞性非霍奇金淋巴瘤(如DLBCL)与反应性大淋巴细胞增生(如传染性单核细胞增多症)的关键所在,而熟悉正常B、T小淋巴细胞的形态变异范围则是判断小B细胞类肿瘤以及T或NK细胞淋巴瘤的瘤细胞是否具有异型性的“准绳”所在。小细胞性淋巴组织增生如出现核分裂相的异常增多,也常是诊断肿瘤的重要形态线索。利用免疫组织化学、流式细胞术或原位杂交等方法对病变细胞表型加以分析是进一步确认细胞异型的有效工具,B淋巴细胞或浆细胞出现免疫球蛋白轻链的限制性表达、T细胞丢失部分全T抗原的表达、B或T细胞出现异常表型(如小B细胞表达CD5或CD43、T细胞广泛表达

CD10、淋巴细胞共表达CD20和CD3、淋巴细胞出现cyclin D1、TdT或EBER弥漫阳性着色等)时,均对诊断肿瘤有提示意义。与淋巴结类似,扁桃体、口咽环及其他头颈区黏膜的反应性淋巴组织增生,在多数情形下均可见到淋巴组织正常免疫结构的存在,表现为淋巴滤泡或类似于滤泡结构的B细胞结节以及滤泡(或B细胞结节)之间的T细胞区域的正常免疫分区的存在。而肿瘤性病变常因肿瘤成分的优势增生而出现相应免疫区域的异常扩大并侵蚀、破坏反应性成分所在区域,从而呈现诸如拥挤型滤泡增生、“滤泡植入”等侵犯性生长的模式。肿瘤侵犯的证据还包括“淋巴上皮病变”、厚壁血管浸润等,前者以MALTL为代表(但并不局限于这一类型),后者则多见于ENKTCL、FL等肿瘤类型。CD20、CD3、BCL6、CD21等标志物染色及Ki-67标记指数有助于观察增生的淋巴组织免疫结构有无破坏。免疫球蛋白或T细胞受体基因的克隆性重排检测对于鉴别B或T细胞非霍奇金淋巴瘤和反应性淋巴增生具有一定价值,但检测结果一定要结合形态学所见作综合判断方有意义。利用荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)等方法开展细胞遗传学或分子生物学异常检测正被日益广泛地应用于淋巴瘤的日常诊断,某些肿瘤类型(如HGBL、伴有IRF4基因重排的大B细胞淋巴瘤等)的确诊,遗传学检测已成为必不可少的工作步骤。

3 头颈区黏膜常见淋巴瘤的诊断相关问题

3.1 DLBCL

DLBCL是该区域最常见的淋巴瘤类型,按起源细胞可以分为生发中心和非生发中心B细胞样表型,诊断通常并不困难,需注意部分DLBCL病例肿瘤可以累犯/植入部分滤泡结构,这种情形一般不宜解读为DLBCL合并FL成分。呈浆母细胞表型的大B细胞淋巴瘤通常CD20阴性,可通过CD79a、CD138、BOB.1、Oct-2、免疫球蛋白轻链等抗原检测证实其B细胞表型,对于疑似间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的大B细胞淋巴瘤还应检测ALK、EMA、CD30等指标。诊断浆母细胞性淋巴瘤时需考虑有无免疫缺陷背景,通常会检测瘤细胞是否EBV阳性。由于形态、表型的相似乃至有部分重叠,鉴别浆母细胞

性淋巴瘤和浆母细胞性浆细胞瘤有时并不容易,肿瘤增殖活性是区分二者并指导临床治疗的主要依据。此外,部分接受过抗CD20单克隆抗体类药物治疗的DLBCL病例可出现CD20表达转阴的现象,但这些病例通常会表达CD19、PAX5、CD79a等其他全B细胞抗原。对于肿瘤细胞出现HRS样形态特点且伴坏死的DLBCL,应考虑是否与EBV相关并检测EBER和LMP1,诊断EBV阳性的DLBCL还应注意和其他EBV相关性B细胞淋巴组织增生性疾病正确鉴别,尤其需要注意的是,不能将相对惰性的EBV阳性黏膜皮肤溃疡及传染性单核细胞增多症这类反应性病误判为预后相对较差的EBV阳性的DLBCL。对于形态、表型具有DLBCL和BL中间特点的大B细胞肿瘤,尤其是具有生发中心B细胞样表型且过表达BCL2、MYC蛋白者,应进一步利用FISH检测MYC、BCL2、BCL6等基因异常状态以排查“双重”打击/HGBL可能并和BL作鉴别。

3.2 MALTL

诊断头颈区MALTL通常需与炎症或反应性淋巴组织增生作鉴别,肿瘤性边缘区细胞的异型表现和侵犯性生长是确诊的关键所在, MALTL多有生发中心萎缩或破坏的表现,少有生发中心扩大或反应性滤泡增生的表现。滤泡植入、肿瘤细胞异常表达CD43、t-bet等有助于确诊淋巴瘤。MALTL缺乏特征性的免疫表型,染色体易位等遗传学异常也相对低频发生,因此,诊断和鉴别主要还是依靠形态学分析,新近报道的MNDA和IRTA1抗体的应用价值可能还有待深入评估。相当一部分的MALTL病例可伴有显著的浆细胞性分化,肿瘤性浆细胞成分多呈片簇状分布且有形态异型性,后者表现为细胞浆嗜碱性削弱乃至出现嗜酸性细胞浆,细胞核增大,频繁出现核内Dutcher小体等,免疫球蛋白轻链的限制性表达对于此类肿瘤的确诊有较大帮助。以浆细胞成分为主的MALTL还需要与分化好的髓外浆细胞瘤进行鉴别,前者通常会有部分残留滤泡结构以及程度不等的边缘区B细胞增生的证据。此外,边缘区淋巴瘤中的浆细胞成分通常只有轻到中等程度的异型表现,一般不会出现显著的异型性或多形、间变性肿瘤细胞,如系明显多形的浆细胞增生性病,特别是发生于鼻腔、副鼻窦等区域的肿瘤,

还应诊断浆细胞瘤。需要强调的是,扁桃体、口咽环、鼻咽等处的炎性改变或反应性淋巴组织增生常可出现显著的淋巴细胞浸润黏膜被覆上皮的表现,因此,有无淋巴上皮病变对于区分头颈部黏膜MALT和反应性病变的鉴别价值有限。部分MALT可伴有大B细胞淋巴瘤转化,如何界定MALT伴有大细胞成分增多/增生和MALT伴有大B细胞淋巴瘤转化取决于对大细胞成分形态、数量、表型及增殖活性的综合评估,通常仅在充分证据提示增生的大细胞成分是恶性肿瘤细胞而非反应性免疫母细胞成分时,才考虑使用“伴有大B细胞淋巴瘤转化”这一诊断术语。MALT和MCL、FL、CLL/SLL等其他小B细胞类肿瘤的鉴别主要依靠免疫表型分析,形态学特点的不同当然也有提示作用。

3.3 ENKTCL

ENKTCL是鼻腔、副鼻窦区域最常见的淋巴瘤类型,也多见于上呼吸道及消化道黏膜部位。由于常伴有广泛性坏死,活检标本中是否含有足量的诊断性组织是确诊的关键。肿瘤成分以小淋巴细胞为主、特别是又伴有重度炎性反应的病变极易被漏诊,高倍镜下仔细观察淋巴细胞的形态、寻找核分裂相有助于发现诊断线索。其他形态学线索包括细胞凋亡小体及细胞核碎片、厚壁血管浸润/血管中心性生长、间质纤维素样变性与坏死、血管腔内纤维素样血栓形成以及腺体上皮细胞浆的透亮变性等。免疫染色和EB病毒EBER原位杂交检测可为确诊提供依据,瘤细胞的典型表型为CD3^ε⁺、CD56^{+/−}、CD4[−]、CD5[−]、CD8[−]、TIA1⁺、EBER⁺,以大细胞成分为主的肿瘤经常表达CD30,如果瘤细胞异型/间变性明显,有可能被误以为是ALCL,所以,对于上呼吸消化道黏膜部位以CD3阳性细胞浸润为主的淋巴组织增生性病变,无论细胞异型性明显与否,均应常规检测EBER,以避免潜在的漏诊或误诊。诊断ENKTCL,还需注意和其他EB病毒相关T细胞淋巴瘤增生性疾病(如慢性活动性EB病毒感染)正确区分,临床表现及病变细胞的增殖活性是二者鉴别的关键所在。

3.4 其他造血淋巴组织肿瘤

包括血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤在内的外

周T细胞淋巴瘤和淋巴瘤母细胞性淋巴瘤累犯头颈部黏膜的情形时有发生,前者需注意和部分以T细胞成分增生为主的反应性淋巴组织增生(如部分传染性单核细胞增多症病例)作鉴别,后者则需和口咽环惰性T淋巴瘤母细胞增生正确区分。髓细胞肉瘤或白血病累犯头颈部黏膜并不少见,对于形态疑似“淋巴瘤”,而免疫染色显示CD20[−]、CD3[−]表型的病例,应加做CD43、MPO、CD68、CD117等髓系指标的检测,以明确或除外髓细胞肿瘤的可能性。肿瘤性髓细胞最主要的形态特征包括圆形或折叠形细胞核、细致染色质、小核仁以及嗜酸性、颗粒状的细胞质,部分成熟形式的粒细胞成分(特别是嗜酸粒细胞)的存在也是诊断的重要线索。滤泡树突细胞肉瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增生症及Rosai-Dorfman病等树突细胞/组织细胞性病变在头颈部区域也时有发生,其独特的形态和表型特点有助于此类疾病被正确识别。

[参 考 文 献]

- [1] EL-NAGGAR A K, CHAN J K C, GRANDIS J R, et al, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition) [M]. Lyon, France: IARC Press, 2017.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition) [M]. Lyon, France: IARC Press, 2017.
- [3] 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.
- [4] WANG W G, CAI Y, SHENG W Q, et al. The spectrum of primary mucosal CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders of the head and neck [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014, 117(1): 96-104.
- [5] SALAVERRIA I, PHILIPP C, OSCHLIES I, et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults [J]. *Blood*, 2013, 118(1): 139-147.
- [6] DOJCINOV S D, VENKATARAMAN G, RAFFELD M, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(3): 405-417.

(收稿日期: 2019-10-10 修回日期: 2019-10-25)