

# 第一章

## WHO淋巴瘤最新分类和临床病理特征

自2001年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）发布《造血系统淋巴组织肿瘤分类》第3版以来，其所提供的组织病理学和临床诊断标准为全球病理医生诊断淋巴瘤提供了参考依据。历经多次修订，世界卫生组织《造血系统淋巴组织肿瘤分类》第5版（The 5th edition of the WHO classification of haematolymphoid tumours, WHO-HAEM5）于2022年出版。新版分类由先前分类系统演变而来。近年来，分子病理诊断越来越多地应用于临床，为诊断、靶向治疗、预后分层提供了更加精准的依据。本次新分类进一步强调分子标志物在淋巴瘤诊断、分型及预后中的重要意义。本章简要概述了淋巴组织肿瘤的分类，特别强调了WHO-HAEM5的变化和更新。

### 第一节 前体淋系肿瘤的分类

前体淋系肿瘤包括B、T和自然杀伤（natural killer, NK）淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤（acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma, ALL/LBL）（详见表1-1）。对于前体B淋巴瘤母细胞性白血病/淋巴瘤（B-ALL/LBL），新分类新增了2个重现性遗传学异常的分子亚型，即 $ETV6::RUNX1$ 样B-ALL/LBL和 $TCF3::HLF$ 融合B-ALL/LBL。而上一版中所提出的分子类型，新分类仍然保留，但对其命名有些更改。新的疾病名称更强调分子改变，而非细胞遗传学改变，这种命名方式对目前多种检测技术的选择更为适用。此外，基于“必要”和“期望”的原则，提出将仅基于形态学和免疫表型诊断B-ALL/LBL归为无法进一步分类的B-ALL/LBL，即B-ALL/LBL, NFC。大部分的B-ALL/LBL类型可通过常规的细胞遗传学检测区分，但是仍有少数类型需要更为先进的检测技术协助分型。关

于前体T淋巴瘤母细胞性白血病/淋巴瘤（T-ALL/LBL），新分类并无更新，仍分为T-ALL/LBL和早期前体T淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤（early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma，ETP-ALL/LBL）。上一版作为暂定类型提出的NK-ALL/LBL因缺乏明确可靠的诊断标准，在新版中不再列为独立的类型。

表 1-1 前体 T、B 淋系肿瘤分类

前体 B 细胞肿瘤
B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤，非特指型
伴高超二倍体 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
伴亚二倍体 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
伴 iAMP21 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>BCR::ABL1</i> 融合 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>BCR::ABL1</i> 样 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
伴 <i>KMT2A</i> 重排 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>ETV6::RUNX1</i> 融合 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>ETV6::RUNX1</i> 样 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>TCF3::PBX1</i> 融合 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>IGH::IL3</i> 融合 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
<i>TCF3::HLF</i> 融合 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
伴其他基因异常的 B 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
前体 T 细胞肿瘤
T 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤
早期前体 T 淋巴瘤母细胞白血病 / 淋巴瘤

## 第二节 成熟 B 细胞淋巴瘤

WHO-HEMA5中对成熟B细胞肿瘤部分修订较多，将其分为12类，详见表1-2。本书梳理了新分类中关于成熟B细胞肿瘤的内容，

尤其是更新的内容，并对其中主要的修订与进展进行了讨论。

表 1-2 成熟 B 细胞肿瘤分类

小淋巴细胞肿瘤及前驱病变
单克隆 B 淋巴细胞增多症
慢性淋巴细胞性白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤
脾 B 细胞淋巴瘤和白血病
毛细胞白血病
脾边缘区淋巴瘤
脾弥漫红髓小 B 细胞淋巴瘤
伴显著核仁的脾 B 细胞淋巴瘤 / 白血病
淋巴浆细胞淋巴瘤
大 B 细胞淋巴瘤
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，非特指型
富于 T 细胞 / 组织细胞大 B 细胞淋巴瘤
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 / 伴 <i>MYC</i> 和 <i>BCL2</i> 重排高级别 B 细胞淋巴瘤
ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤
伴 <i>IRF4</i> 重排大 B 细胞淋巴瘤
伴 11q 异常高级别 B 细胞淋巴瘤
淋巴瘤样肉芽肿
EB 病毒阳性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
慢性炎症相关弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
纤维素相关大 B 细胞淋巴瘤
体液滞留相关大 B 细胞淋巴瘤
浆母细胞淋巴瘤
原发免疫豁免部位大 B 细胞淋巴瘤
原发皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，腿型
血管内大 B 细胞淋巴瘤
原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤
纵隔灰区淋巴瘤
高级别 B 细胞淋巴瘤，非特指型

续表

**边缘区淋巴瘤**

结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤  
 原发皮肤边缘区淋巴瘤  
 结内边缘区淋巴瘤  
 儿童边缘区淋巴瘤

**滤泡性淋巴瘤**

原位滤泡性肿瘤  
 滤泡性淋巴瘤  
 儿童型滤泡性淋巴瘤  
 十二指肠型滤泡性淋巴瘤

**原发皮肤滤泡中心淋巴瘤****套细胞淋巴瘤**

原位套细胞肿瘤  
 套细胞淋巴瘤  
 白血病样非结内套细胞淋巴瘤

**浆细胞肿瘤及其他单克隆蛋白疾病**

单克隆  $\gamma$  球蛋白病  
 冷凝集素病  
 IgM 型意义不明单克隆  $\gamma$  球蛋白病  
 非 IgM 型意义不明单克隆  $\gamma$  球蛋白病  
 具有肾脏意义的单克隆  $\gamma$  球蛋白病  
 单克隆免疫球蛋白沉积相关疾病  
 免疫球蛋白相关淀粉样沉积  
 单克隆免疫球蛋白沉积症  
 重链病  
 $\mu$  重链病  
 $\gamma$  重链病  
 $\alpha$  重链病

续表

浆细胞肿瘤
浆细胞瘤
浆细胞骨髓瘤
副肿瘤综合征相关浆细胞肿瘤
-POEMS 综合征
-TEMPI 综合征
-AESOP 综合征
伯基特淋巴瘤
KSHV/HHV8 相关 B 细胞增生和淋巴瘤
原发渗出性淋巴瘤
KSHV/HHV8 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤
KSHV/HHV8 阳性亲生发中心淋巴瘤组织增殖性疾病
免疫缺陷 / 失调相关淋巴组织增生和淋巴瘤
免疫缺陷 / 失调相关增殖
免疫缺陷 / 失调相关多形性淋巴组织增殖性疾病
EB 病毒阳性黏膜皮肤溃疡
免疫缺陷 / 免疫失调相关淋巴瘤
先天免疫异常相关淋巴组织增殖和淋巴瘤

### 一、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) 和单克隆 B 细胞增多症 (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL)

WHO-HEMA5 分类中将 B-幼淋巴细胞白血病 (B-cell prolymphocytic leukemia, B-PLL) 删除, 不再作为独立的疾病实体。对 CLL/SLL, 新分类并无改动。CLL/SLL 被认为是同一疾病的不同表现, 二者有着相同的病理学和免疫表型特征, CLL 主要累及外周血和骨髓, 而 SLL 主要累及淋巴结。MBL 是指外周血存在  $<0.5 \times 10^9/L$

单克隆B细胞群，但无其他诊断淋巴瘤的证据，其表型可以是CLL、非典型CLL或非CLL（CD5<sup>-</sup>）。MBL被认为是慢性B细胞增殖性疾病的前驱病变，可自行消失、维持稳定或进展为CLL或其他B细胞淋巴瘤，几乎所有的CLL确诊前均存在MBL。新分类将MBL分为3个亚型，即低计数MBL、CLL/SLL型及非CLL/SLL型MBL。

## 二、脾B细胞淋巴瘤和白血病

在WHO-HEMA5分类中，脾脏成熟B细胞淋巴瘤/白血病包含4个肿瘤实体：毛细胞白血病（hairy cell leukemia, HCL）、脾边缘区淋巴瘤（splenic marginal zone lymphoma, SMZL）、弥漫红髓小B细胞淋巴瘤（diffuse red pulp small B-cell lymphoma, DRPSBL）和伴显著核仁的脾B细胞淋巴瘤白血病（splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli, SBLPN）。其中，SMZL和HCL在新分类中并无更新。旧版曾将DRPSBL作为一个暂定类型，新版将其界定为独立的类型。SBLPN是新提出的疾病实体，包括了旧版中HCL变异型及CD5阴性B-PLL。SBLPN十分罕见，约占慢性淋巴瘤增殖性疾病的0.4%，主要见于老年患者，肿瘤细胞核仁明显，不表达HCL标志物CD25、Annexin A1、TRAP及CD123。与HCL相比，SBLPN临床更具侵袭性，且对克拉屈滨单药治疗耐药。

## 三、淋巴浆细胞淋巴瘤（lymphoplasmacytic lymphoma, LPL）

LPL是一种罕见的成熟B细胞淋巴瘤，常侵犯骨髓，亦可累及脾脏及淋巴结。新版提出LPL可分为两个亚型，即IgM型和非IgM型LPL。其中前者占全部LPL的95%，也被称为Waldenström巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia, WM）；后者占比约5%，包括3个亚型：①IgG或IgA型；②非分泌性LPL；③无骨髓累及IgM型LPL。*MYD88*（p. L265P）突变是LPL的标志性驱动基因突变，

可依据是否存在该突变将LPL分为两个分子亚群。*MYD88*野生型肿瘤的病程更具侵袭性，患者总生存期更短，对BTK抑制剂的治疗效果较差。此外，*MYD88* (p. L265P)检测有助于LPL与边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 或浆细胞骨髓瘤的鉴别诊断。

#### 四、原位滤泡性B细胞肿瘤 (in situ follicular neoplasia, ISFN)、滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)、十二指肠型滤泡性淋巴瘤 (duodenal-type follicular lymphoma)、儿童型滤泡性淋巴瘤 (pediatric-type follicular lymphoma)

它们是一类起源于生发中心B细胞、有显著临床和生物学异质性的疾病实体。在WHO-HEMA5分类中，上述4种淋巴瘤依然作为独立的疾病类型，对ISFN、十二指肠型FL和儿童型FL并无更新，但对FL新增了分子分型，此修订主要是基于近年来对FL特别是高级别FL认识的提高。WHO-HEMA5分类将FL分为3个分子亚群：经典FL (classical follicular lymphoma, cFL)、滤泡性大B细胞淋巴瘤 (follicular large B-cell lymphoma, FLBL) 和伴有罕见特征的FL (FL with uncommon feature, uFL)。t (14; 18) (q32; q21) 易位及其所致的*IGH::BCL2*融合是FL的分子遗传学标志，见于约85%的FL病例，新分类将携带此遗传学异常的病例界定为cFL。FLBL则对应于FL-3B级，此次重新命名基于分类的连贯性。伴有罕见特征的FL (uFL) 是新提出的类型，包括2个亚型：①细胞形态学特点表现为“母细胞样”或“大的中心细胞”；②以弥漫性生长为主；与cFL显著不同。其中前者通常免疫表型和基因特征不典型，预后也较差。这部分病例需要与*IRF4*重排的大B细胞淋巴瘤鉴别。而以弥漫性生长为主的FL常表现为腹股沟区大肿物，免疫表型常出现CD23表达，且*IGH::BCL2*融合阴性，常可检测到*STAT6*突变，同时伴有*1p36*缺失或*TNFRSF14*突变。将这部分病例与cFL区别开，有助于阐述疾病生物学方面的研究，以便在后续的分类中能有更为清楚的界定。此外，大量的研究数据显示既往被广泛应用的FL分级标准

实际应用的可重复性较差，且在现代医疗背景下，其临床意义亦存在争议。新分类提出将其作为 cFL 诊断的可选项，不再强制要求。

## 五、原位套细胞肿瘤 (in situ mantle cell neoplasia, ISMCN) 和套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

WHO-HEMA5 中有关 ISMCN 和 MCL 分类的内容并无更新，依然将其作为两个独立的疾病实体。ISMCN 十分罕见，常为偶然发现，表现为携带 *IG::CCND1* 融合基因的套区细胞克隆性增生。MCL 包含两种不同的分子亚型，即传统套细胞淋巴瘤 (classical mantle cell lymphoma, cMCL) 和白血病样非结内套细胞淋巴瘤 (leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma, LnnMCL)。cMCL 和 LnnMCL 二者无论细胞来源、基因特征以及临床生物学行为均明显不同。cMCL 起源于生发中心前初始 B 细胞，IgHV 无突变或少量突变，基因组改变高度复杂，临床呈侵袭性病程。而 LnnMCL 则起源于生发中心后记忆 B 细胞，存在 IgHV 超突变，基因组较稳定，临床表现为惰性病程，主要累及外周血和脾脏，不累及淋巴结。两种 MCL 亚型都携带  $t(11;14)(q13;q32)$  易位及其所致的 *IG::CCND1* 融合，但导致这两种亚型重排的机制及随后驱动它们的分子机制尚不清楚。

## 六、边缘区淋巴瘤

MZL 起源于能够分化为边缘区细胞和浆细胞的记忆 B 细胞，MZL 异质性明显，包含 4 个亚群：结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤 (extranodal marginal zone lymphoma, EMZL)、结内边缘区淋巴瘤 (nodal marginal zone lymphoma, NMZL)、儿童边缘区淋巴瘤 (paediatric nodal marginal zone lymphoma, PNMZL) 和原发皮肤边缘区淋巴瘤 (primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL)。PNMZL 是一种完全不同的亚型，典型特点为无症状的颈部淋巴结局限性病变，预后非常好，在旧版曾作为暂定的类型提出，新分类

将其界定为独立的类型。同样，PCMZL有着独特的临床病理学特点，因此新版将其界定为独立类型。新分类强调尽管EMZL、NMZL和PCMZL有着相似的形态学及免疫表型特点，但病因学和发病机制存在显著差异，且不同部位EMZL的基因学改变也存在显著差异。EMZL是MZL中最为常见的类型，占全部MZL的2/3，大量研究显示EMZL与慢性感染和自身免疫性疾病密切相关，不同部位EMZL的基因学改变亦不相同。如幽门螺杆菌感染与胃EMZL发生的相关性已被广泛认可，此外，亦有研究发现其他特定部位的EMZL发生可能也与特定的微生物感染相关，包括眼附属器MZL（鸚鵡热衣原体）、皮肤MZL（伯氏疏螺旋体）、小肠MZL（例如免疫增殖性小肠病，immuno proliferative small intestinal disease，IPSID，空肠弯曲杆菌）和肺部MZL（木糖氧化无色杆菌）。此外，自身免疫性疾病，如干燥综合征和桥本甲状腺炎，则分别与涎腺和甲状腺MZL的发生相关。

## 七、大B细胞淋巴瘤（LBL）

LBL是一组由体积中等大至大的B淋巴细胞增生形成的肿瘤。弥漫性大B细胞淋巴瘤，非特指型（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL，NOS）是最常见的淋巴瘤类型，定义为体积大的B细胞弥漫性增生，细胞增殖指数高，且无法归入特定类型的大B细胞淋巴瘤。DLBCL，NOS临床病理及生物学异质性强，2000年提出的DLBCL细胞起源（cell of origin，COO）分型是依据基因表达谱（gene expression profiling，GEP）将DLBCL分为生发中心B细胞（germinal center B-cell-like，GCB）、活化B细胞（activated B cell，ABC）以及未能分类3种分子亚型。在日常工作中，采用Hans模型，通过三项免疫组化（CD10、BCL6和MUM1）将DLBCL分为GCB和non-GCB两个亚组，并以此替代GEP水平的COO分型，尽管两种方法所获得结果的符合率不尽如人意。这一方法被全世界（包括中国）的病理学家广泛应用，并纳入DLBCL诊断的必选项内，新分类中仍推

荐继续使用此细胞起源分型标准。

除了DLBCL, NOS, WHO-HEMA5依据形态学、肿瘤发生部位、遗传学和生物学行为等特征,另提出了17个独立的类型,详见表1-2。与上一版相比,新版分类更改了部分类型的名称,将“EBV阳性的DLBCL,非特指型”中“非特指型”去掉,“伴*MYC*、*BCL2*和/或*BCL6*重排高级别B细胞瘤”更名为“弥漫性大B细胞淋巴瘤/伴*MYC*和*BCL2*重排高级别B细胞瘤”,“伴11q异常Burkitt样淋巴瘤”更名为“伴11q异常高级别B细胞瘤”,“特征介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤之间不能分类的B细胞淋巴瘤”更名为“纵隔灰区淋巴瘤”。此外,新分类将纤维素相关大B细胞淋巴瘤从慢性炎症相关大B细胞淋巴瘤中分出并成为独立的亚型,同时还提出了2个新类型,即原发免疫豁免部位大B细胞淋巴瘤和体液潴留相关大B细胞淋巴瘤:①原发免疫豁免部位大B细胞淋巴瘤是对原发中枢大B细胞淋巴瘤的扩充,除了中枢系统之外,新分类还将发生于玻璃体视网膜和睾丸的大B细胞淋巴瘤纳入此类型,因为这些特殊部位发生的大B细胞淋巴瘤有相似的免疫表型(非生发中心B细胞起源)及分子特征(常同时存在*MYD88*和*CD79B*突变),且预后较差;②体液潴留相关大B细胞淋巴瘤:在第4版WHO胸腔淋巴瘤分类中将其命名为“原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)”或“非HHV8相关、PEL样淋巴瘤”。此型淋巴瘤多见于老年人,肿瘤仅累及体腔,主要是胸腔;患者多存在慢性疾病(如慢性心功能不全、肾功能不全、肠病相关蛋白不足或肝功能不全/肝硬化)所致的体腔积液。与PEL不同,患者无免疫缺陷,肿瘤细胞具有成熟B细胞而非浆母细胞表型,HHV8检测阴性,但少部分病例可出现EB病毒阳性。其基因组改变与PEL显著不同,且预后显著优于PEL。

高级别B细胞淋巴瘤(high grade B-cell lymphoma, HGBL)作为近几年关注的焦点,WHO-HEMA5提出了3个亚型,即DLBCL/伴*MYC*和*BCL2*重排的HGBL、伴11q异常的HGBL和HGBL, NOS。新版分类去掉了伴*MYC*和*BCL6*重排的HGBL,因其基因表达特征

和突变谱改变均较为多样，无法作为一个独立的疾病实体。这部分病例通过细胞形态学、基因检测可归入DLBCL，NOS或HGCL，NOS或DLBCL/伴MYC和BCL2重排HGCL。而对于其他的两个亚型，新分类更加强调了形态学特征，即肿瘤细胞中等大小或母细胞样。

## 八、伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma, BL）

BL是一种高度侵袭性成熟B细胞淋巴瘤，有着独特的形态学、免疫表型及分子特征。BL形态学表现为体积中等、母细胞样细胞弥漫增生并伴有星天现象。BL为生发中心B细胞来源，肿瘤细胞表达生发中心B细胞标志物（CD10和BCL6），通常不表达或部分弱表达BCL2，肿瘤增殖极度活跃，Ki67标记率接近100%。8号染色体上MYC基因易位是BL的分子标志，而MYC重排也被确定为诊断BL的必要条件。依据流行病学特征，BL可分为地方性、散发性和免疫缺陷相关性三个亚型。近年来BL肿瘤生物学研究发现EB病毒阳性和阴性BL的分子特征存在显著差异，且此差异不受流行病学特点的影响。因此，WHO-HEMA5建议将BL分为EB病毒阳性和阴性两个分子亚型。

## 第三节 成熟T和NK细胞肿瘤分类

WHO-HEMA5中有关成熟T和NK细胞淋巴瘤的情况如表1-3所示。与2017年第四版修订版相比，变化并不大，但对某些类型的命名和归类方式进行了改进，下面对相关内容的修订与进展进行讨论。

### 一、原发皮肤的T淋巴组织增殖和淋巴瘤（cutaneous T-cell lymphoma, CTCL）

CTCL是一组原发于皮肤的T或NK细胞淋巴瘤，其中蕈样霉菌病（mycosis fungoides, MF）和CD30阳性淋巴组织增殖性疾病是最为常见的两个类型。WHO-HEMA5将CTCL分为9个明确的类型，

与上一版相比，主要的改动在于：①新版将原发皮肤CD8阳性亲表皮侵袭性T细胞淋巴瘤、原发皮肤CD4阳性小-中等T细胞增殖性疾病和原发皮肤肢端CD8阳性T细胞增殖性疾病均界定为独立的肿瘤实体，而上一版中，此三者共同属于“皮肤外周T细胞淋巴瘤，罕见类型”；②新版提出了一个新类型即“原发皮肤外周T细胞淋巴瘤，非特指型”，适用于无法归入特定类型的CTCL。

## 二、肠道T淋巴组织增殖和淋巴瘤

WHO-HEMA5主要的改动有以下两点：

(1) 将“胃肠道惰性T淋巴细胞增殖性疾病”更名为“胃肠道惰性T细胞淋巴瘤”，主要的原因在于其较高的肿瘤致死率以及肿瘤广泛播散的能力；

(2) “胃肠道惰性NK细胞增殖性疾病(iNKLPD)”是新提出的一个肿瘤实体。既往认为其可能为反应性病变而曾命名为淋巴瘤样胃病或NK细胞肠病，近来研究发现其存在多个基因的体细胞突变，进而确定了其肿瘤的本质。

## 三、结内滤泡辅助T (T-follicular helper cell, TFH) 细胞淋巴瘤 (nodal T-follicular helper cell lymphoma, nTFHL)

上一版分类已提出血管免疫母T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL)、滤泡T细胞淋巴瘤(follicular T-cell lymphoma, FTCL)和具有TFH表型的结内外周T细胞淋巴瘤(T-follicular helper cells peripheral -T-cell lymphoma, TFH-PTCL)均来源于TFH细胞，有着相似的免疫表型和分子特征。肿瘤细胞具有TFH细胞表型，即肿瘤细胞表达除了CD4之外、还表达2个及以上TFH细胞特异性标记(PD-1、CXCL13、ICOS、CD10、BCL6等)。既往的研究已揭示了AITL多步骤的发病机制，在造血干细胞阶段即出现表观遗传学异常，主要为*TET2*、*DNMT3A*、*IDH2*突变，在分化

为成熟T细胞阶段，又出现 *RHOA* 和 *CD28* 基因突变或其他易位、基因缺失等情况，最终导致AITL的发生。尽管FTCL和TFH-PTCL发病机制研究不如AITL清楚，但同样也发现了其存在上述表观遗传学调控基因的高频突变。WHO-HEMA5将此三者统一归为nTFHL，并将AITL、FTCL和TFH-PTCL分别更名为nTFHL-血管免疫母细胞型（nodal T-follicular helper cell lymphoma-angioimmunoblastic-type, nTFHL-AI）、滤泡型（nodal T-follicular helper cell lymphoma-follicular-type, nTFHL-F）和非特指型（nodal T-follicular helper cell lymphoma, NOS, nTFHL, NOS）。

新分类对此组淋巴瘤诊断及鉴别诊断提出以下两点建议：

（1）因活检样本小而无法全面评估病理改变时，为避免分型不准确，可诊断为nTFHL；

（2）当nTFHL与PTCL, NOS鉴别困难时，可通过分子检测协助，鉴于前面提到的基因突变，目前认为它为nTFHL所特有。

#### 四、间变大细胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）

ALCL的分型并无变化，仍分为ALK阳性、ALK阴性以及乳腺假体植入相关ALCL，但新分类进一步强调了近期所发现的基因学异常，主要集中在ALK阴性ALCL。ALK阴性ALCL肿瘤异质性较明显，近来的基因组研究已经明确了数个具有预后提示意义的基因改变，尽管目前尚不足以将其用于预后标记或分子分型。研究提出 *TP63* 重排、*P53* 缺失和/或 *IL-2R $\alpha$*  过表达与ALK阴性ALCL预后不良相关。*DUSP22* 重排的ALK-ALCL患者5年生存率较高，但此结果未能在近期的研究得到证实。

#### 五、结内EB病毒阳性T和NK细胞淋巴瘤

在2017第四版修订版中其作为PTCL-NOS暂定亚型提出，

WHO-HEMA5将其界定为独立的肿瘤实体。此型淋巴瘤主要见于东亚，临床表现为淋巴结肿大伴或不伴结外受累，多为进展期患者伴有B症状。形态学相似于DLBCL，而无结外NK/T细胞淋巴瘤（extranodal natural killer/T-cell lymphoma，ENKTCL）常见的凝固性坏死和血管破坏特点，肿瘤细胞具有细胞毒性T细胞或NK细胞表型。此外，研究发现它与ENKTCL有着显著不同的基因学改变，常可检测到*TET2*突变。

## 六、儿童EB病毒阳性T和NK细胞增殖和淋巴瘤

该组疾病包括了儿童系统性EB病毒阳性T细胞淋巴瘤和慢性活动性EB病毒感染（chronic active Epstein-Barr virus infection，CAEBV）。WHO-HEMA5主要的改动在于单独提出了系统性水疱痘疮样淋巴瘤组织增生性疾病（hydra vacciniforme-like lympho-proliferative disorder，HVLPD），以区别于系统性CAEBV，前者临床更具侵袭性。

## 第四节 霍奇金淋巴瘤

WHO-HEMA5关于HL的分型并无变化，仍分为经典HL和结节性淋巴细胞为主型HL（nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma，NLPHL）。但其提出NLPHL肿瘤细胞来源于功能健全的B细胞，将其命名为结节性淋巴细胞为主型B细胞淋巴瘤（nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma，NLPBL）更为合适，而新的命名在未来将被确认。新版继续强调NLPHL的6种免疫结构变异（A~F）：A为经典的结节（即肿瘤性大细胞主要分布于以小B细胞为主的结节内），B为匍行形结节（肿瘤组织结构特点与A类似，但结节外形不规整），C为结节状结构-伴有多量结节外大B细胞，D为结节状结构-背景富于T细胞，E为弥漫性-富于T细胞/组织细胞大B细胞淋巴瘤（T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma，THRLBL）样，F为弥漫性-背景富于小B细胞。回顾性研究发现结

构 C、D、E 与晚期疾病及较高的复发率相关，这可能也反映了疾病的自然进展过程。呈弥漫性生长的 NLPHL 和 THRLBL 有很多的相似之处，部分结构 E 的 NLPHL 病例与 THRLBL 或许无法鉴别。

表 1-3 成熟 T 和 NK 细胞肿瘤

<b>成熟 T 和 NK 细胞白血病</b>
T 幼淋巴细胞性白血病
T 大颗粒淋巴细胞性白血病
NK 大颗粒淋巴细胞性白血病
成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤
Sézary 综合征
侵袭性 NK 细胞白血病
<b>原发皮肤 T 细胞淋巴瘤</b>
原发皮肤 CD4 阳性小 - 中等 T 细胞增殖性疾病
原发皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞增殖性疾病
蕈样霉菌病
原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞增殖性疾病：淋巴瘤样丘疹病
原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞增殖性疾病：原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
原发皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤
原发皮肤 CD8 阳性亲表皮侵袭性 T 细胞淋巴瘤
原发皮肤外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型
<b>肠道 T、NK 细胞增殖和淋巴瘤</b>
胃肠道惰性 T 细胞淋巴瘤
胃肠道惰性 NK 细胞增殖性疾病
肠病相关 T 细胞淋巴瘤
单形性嗜上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤
肠道 T 细胞淋巴瘤，非特指型
<b>肝脾 T 细胞淋巴瘤</b>
<b>间变性大细胞淋巴瘤</b>
ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤

续表

ALK 阴性间变性大细胞淋巴瘤
乳腺假体植入相关间变性大细胞淋巴瘤
<b>结内滤泡辅助 T (TFH) 细胞淋巴瘤</b>
结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 血管免疫母型
结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 滤泡型
结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 非特指型
<b>外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型</b>
<b>EB 病毒阳性结内 NK 和 T 细胞淋巴瘤</b>
<b>结外 NK/T 细胞淋巴瘤</b>
<b>儿童 EB 病毒阳性 T 和 NK 细胞增殖及淋巴瘤</b>
蚊虫叮咬超敏反应
水疱痘疮样淋巴组织增殖性疾病
系统性慢性活动性 EB 病毒感染
儿童 EB 病毒阳性 T 细胞淋巴瘤

(黄欣)

## 第二章

### 分子发病机制

淋巴瘤是一种起源于淋巴组织系统，以B细胞、T细胞和自然杀伤（NK）细胞及其前体细胞在不同分化成熟阶段的异常增殖而形成的恶性克隆性肿瘤。淋巴瘤是一大类高度异质性的疾病，其分类通常基于形态学和免疫学，包括不同的疾病亚型，每种亚型都是由特征性的、独特的组合所确定的一种独立疾病，在临床、病理、免疫表型及分子和细胞遗传学上具有特定的特征。

分子遗传学的最新研究进展大大加深了我们对淋巴瘤生物学的理解。基因表达谱的引入、新一代测序（next generation sequencing technology, NGS）技术的发展和运用，已越来越多地揭示了淋巴瘤相关的各种基因变异，而这些变异对淋巴瘤的诊断、分型、预后及治疗有着决定性的影响，因此2022版WHO淋巴瘤分类包含了多种与临床特征、预后、靶向治疗及与治疗反应明确相关的伴有不同基因改变的分子分型和亚类，以期指导临床的诊断、分型和治疗。

和其他肿瘤一样，淋巴瘤是淋巴细胞发生一系列基因变异的结果。导致淋巴瘤发生的分子遗传学异常和相关基因变异的数量及类型非常多，这些分子异常的类型主要包括染色体改变（如染色体重排、易位或倒位，大片段扩增或缺失，拷贝数变化）。DNA序列变异（包括编码基因及非编码序列的改变，例如非编码RNA和增强子）及表观遗传学改变和基因转录表达异常等。

上述变异通常涉及不同的癌基因激活和抑癌基因的功能丧失，扰乱了关键的细胞信号通路及其调控，包括淋巴细胞发育和转录因子调控、细胞周期调控、细胞增殖分化和凋亡、细胞因子受体和激酶信号通路异常激活、表观遗传改变、染色质修饰和稳定等。

## 第一节 淋巴瘤与正常淋巴发育的关系

淋巴瘤源于处于不同发育、分化阶段的淋巴细胞的恶性转化。尽管因分子遗传变异而发生不同程度的改变，大多数淋巴瘤仍保留正常淋巴细胞不同发育分化阶段特定的特征性形态、免疫表型、表观遗传和基因表达特征，例如滤泡淋巴瘤细胞表现出生发中心（GC）亮区B细胞群的形态和免疫表型特征，而边缘区淋巴瘤（MZL）可显示出类似于非生发中心B细胞和浆细胞亚群的特定分化特征。此外基于基因表达谱，在弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）中，可以区分与正常生发中心B细胞基因表达谱特征相对应的B细胞淋巴瘤（GCB-DLBCL）和源于外周活化B细胞的淋巴瘤亚型（ABC-DLBCL）。区分这些亚型具有重要的诊断、预后和治疗意义。因此在某种程度上，淋巴瘤可以根据相对应的正常细胞分化阶段进行分类。然而有些淋巴细胞肿瘤，如毛细胞白血病并不完全明确对应于某一正常B细胞的分化阶段，而其他一些淋巴细胞瘤具有异质性起源，或表现出更罕见的细胞谱系可变性。因此，肿瘤细胞的正常相对应细胞有时不能作为分类的唯一依据。

在淋巴瘤临床病理诊断中，与淋巴瘤亚型在生物学上最相似的正常发育阶段的淋巴细胞被认为是“起源细胞”。因为淋巴瘤的形成是一个多步骤过程，所以起源细胞的类型并不一定是肿瘤开始发生时的细胞类型，如导致B细胞淋巴瘤中癌基因*BCL2*或*CCND1*激活的染色体重排是在未成熟B细胞阶段的异常VDJ重组引起的。同样与T细胞淋巴瘤相关的突变，包括*DNMT3A*和*TET2*，却常发生在造血干细胞阶段中，可能代表的是T细胞淋巴瘤前体的分子遗传异常。

## 第二节 淋巴瘤的遗传易感因素

淋巴瘤的遗传易感性取决于常见的多态性变异和罕见的胚系突

变，对淋巴瘤的分子遗传学研究已经揭示了越来越多潜在的淋巴瘤相关的遗传易感基因的胚系变异与淋巴瘤发生增高的风险相关。在许多先天免疫出生缺陷（inborn errors of immunity, IEI）或DNA修复障碍患者中，淋巴瘤发生的风险显著高于相对年龄的正常对照组。

基于NGS的全基因组/外显子组测序分析，使我们能够发现与淋巴瘤遗传易感性相关的罕见基因变异，为遗传易感性对淋巴瘤发生的影响提供了明确的证据，如*KDR*（*VEGFR2*）p.A1065T遗传变异与霍奇金淋巴瘤易感的高度相关，*HAVCR2*胚系变异导致TIM-3功能异常引起皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。其他与淋巴瘤遗传易感高度相关的基因变异还包括*DICER1*、*KLHDC8B*、*NPAT*、*CHEK2*、*POT1*、*ACAN*、*ETV6*等。

除了与淋巴瘤中度或高度易感性相关的罕见基因突变外，在全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）中发现了许多常见、低风险变异的易感基因位点。应用GWAS分析发现许多特定的单核苷酸遗传多态性位点（single nucleotide polymorphism, SNP）的变异与CLL/SLL、DLBCL、FL等淋巴瘤的风险增加相关，特别是*HLA*基因座的遗传变异对淋巴瘤的共同亚型和特定亚型的易感风险有显著影响。

免疫缺陷，不管是源于获得性免疫缺陷如HIV感染还是先天免疫出生缺陷综合征（inborn errors of immunity syndrome, IEIS），其相关基因的功能异常和缺失与恶性肿瘤的易感性高度相关。IEI中恶性淋巴增生的机制可能源于致瘤性病毒或微生物（如EBV、HTLV-1、HCV或幽门螺杆菌*H. pylori*）、免疫监视功能缺陷以及细胞成熟分化和凋亡过程异常，从而促进癌前病变克隆细胞的增殖，而由于感染引起的慢性抗原刺激对一些淋巴瘤的发展也至关重要。一些淋巴瘤可能因遗传、感染和/或环境因素之间的复杂相互作用而易感；识别淋巴瘤的潜在遗传背景可以根据其致病的风险对恶性肿瘤进行适当的管理，这对选择骨髓移植供体、家庭遗传咨询和患者监测至关重要。

### 第三节 淋巴瘤中基因变异的发生机制

淋巴瘤的发生和发展涉及多种分子遗传变异的逐步积累，这些变异会在免疫逃逸的情况下影响多种原癌基因和抑癌基因蛋白的结构和/或转录调控。

与其他肿瘤类似，淋巴瘤相关的基因变异和调控异常的类型包括体细胞获得性基因突变、拷贝数变异、染色体结构变异和重排、病毒或微生物致癌基因插入激活和基因甲基化改变等。导致这些基因改变的潜在机制多种多样：对突变特征的分析表明，体细胞突变可能涉及DNA内在复制机制的失保真、外源或内源性诱变剂暴露、DNA修复缺陷和DNA的酶促修饰等。衰老相关的自发脱氨作用导致了DLBCL中约80%的突变。

淋巴细胞在正常发育过程中采用独特的机制来改变抗原受体基因的结构和序列，而这些过程中的异常也是淋巴瘤发生基因变异的重要原因。在淋巴瘤中，涉及IG基因和原癌基因的染色体易位被认为是淋巴系统恶性肿瘤的分子遗传标志。许多异常的基因组重排是由未成熟淋巴细胞中的VDJ重组错误引起的，许多重排通过“增强子劫持”机制激活癌基因表达；其他重排变异或点突变则可能由激活诱导胞嘧啶脱氨酶（activation-induced cytidine deaminase, AID）在生发中心介导IGH类别转换重组（class-switch recombination, CSR）和体细胞超突变（somatic hypermutation, SHM）时的脱靶活性引起。这些变异起始于与RAG介导的VDJ重组相关的DNA双链断裂的错误修复或AID介导的CSR和SHM，如在FL中涉及的IGH和BCL2易位及散发性BL中涉及的IG基因和MYC的易位。

AID的脱靶活性可导致其诱变活性扩展到非IG的其他转录活跃基因上，如BCL6和MYC，从而产生BCL6和MYC变异。据报道，在半数以上DLBCL患者中，AID介导的非靶向超突变是其主要来源，涉及的基因包括BCL2、SGK1、PIMI、PAX5、MYC和FAS等。

淋巴瘤相关的基因突变、拷贝数和结构变异的基因组分析和功

能研究已经确定了 B 细胞淋巴瘤发生的基本遗传驱动因素，并进一步揭示了淋巴瘤不同分子遗传变异特征的特定分子亚型。

## 第四节 淋巴瘤中常见的信号通路异常及其驱动基因变异

越来越多的证据表明，许多失调的信号通路和异常参与了淋巴瘤细胞肿瘤的发生。这些异常调节的信号通路包括细胞抗原受体（B-cell receptor/ T- cell receptor, BCR/TCR）通路、NF- $\kappa$ B 通路、PI3K/AKT/mTOR 通路、JAK/STAT 途径和凋亡途径等，其中某些特定的信号通路更倾向于在特定类型的淋巴瘤中富集。

### 一、抗原受体信号通路调控

#### （一）BCR 介导的信号传导

它对正常 B、T 淋巴细胞和淋巴瘤的存活至关重要。B 细胞受体（BCR）是一跨膜复合体，其抗体免疫球蛋白（immunoglobulin, IG）部分与 CD79A 和 CD79B 的异二聚体结合，在细胞表面形成完整的 BCR，与细胞外抗原结合并启动信号传导，将抗原刺激信号从细胞外传递到细胞内。B 细胞受体信号通路参与 B 细胞发育、分化、成熟、增殖、存活和凋亡的调节，异常激活的 BCR 信号通路与多种淋巴瘤细胞恶性肿瘤的发生有关。

BCR 激活的机制多种多样，范围从微生物或病毒抗原的慢性抗原驱动到自身抗原对细胞的自动刺激，再到 BCR 信号转导通路中细胞内成分的突变。根据信号传导起始模式不同，BCR 信号通路可分为：抗原依赖性的慢性活性 BCR 信号通路（chronic active BCR signaling）、非抗原依赖性的 Tonic BCR 信号通路和自主性 BCR 信号通路。

在许多淋巴瘤肿瘤细胞中，BCR 信号传导成分中的激酶和连接蛋白发生基因改变和表达失调，可导致持续性的致癌激活信号，引起