

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理分析

郭乔楠 张伟 陈意生 刘丽梅 章容

【摘要】 目的 分析黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT淋巴瘤)的临床病理、免疫表型和基因重排特点,提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析 1984 年 1 月至 2003 年 6 月西南医院收治的 35 例胃 MALT 淋巴瘤患者的临床资料,对其病理检查标本进行病理形态学分型,采用免疫组织化学法测定其免疫表型和 PCR 方法检测其免疫球蛋白 H(IgH)重链基因重排。**结果** 胃 MALT 淋巴瘤患者临床表现上腹不适、腹痛等消化道症状,没有特异性表现。40 岁以上患者占 74% (26/35)。32 例为低分化,3 例为高分化。31 例为 I E 期,2 例为 II E1 期,2 例为 IV 期。病理检查结果发现胃 MALT 淋巴瘤细胞主要由中心细胞样细胞伴单核样 B 细胞或伴淋巴浆细胞组成。83% (29/35)的标本呈淋巴上皮样病变,6% (2/35)的标本有滤泡植入表现,33% (11/33)的标本有上下浆细胞浸润带。35 例胃 MALT 淋巴瘤标本均为 B 细胞表型,19 例有轻链限制性表达。16 例 Bcl-2 呈阳性表达。增殖细胞核抗原在伴有转化的胃 MALT 淋巴瘤中呈高表达,提示伴有转化的胃 MALT 淋巴瘤增殖活性明显高于低度恶性者。33 例 IgH 重链基因扩增出重排条带,阳性检出率为 94% (33/35)。**结论** 胃 MALT 淋巴瘤临床表现以消化道症状为主,发病率随年龄增加而升高,病理检查可以进行初步诊断,免疫组织化学检查可以进行鉴别诊断,IgH 重链基因重排可以作为辅助检查。

【关键词】 淋巴瘤; 胃黏膜相关淋巴组织; 病理学; 免疫表型

Clinicopathological analysis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma GUO Qiao-nan, ZHANG Wei, CHEN Yi-sheng, LIU Li-mei, ZHANG Rong. Department of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: GUO Qiao-nan, Email: qiaonan85@263.net

【Abstract】 Objective To analyze the clinicopathological characteristics, immunophenotypes and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. **Methods** The clinical data of 35 patients with gastric MALT lymphoma who had been admitted to Southwest Hospital from January 1984 to June 2003 were retrospectively analyzed. The specimens of the gastric MALT lymphoma were obtained and their pathomorphological classifications were studied. The immunophenotypes and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement were detected by immunohistochemistry and polymerase chain reaction, respectively. All the data were analyzed by chi-square test and Mann-Whitney U test. **Results** The main manifestations of patients with gastric MALT lymphoma were epigastric discomfort and abdominalgia. The percentage of patients with age ≥ 40 accounted for 74% (26/35). The gastric MALT lymphoma has low differentiation in 32 patients, and high differentiation in 3 patients. There were 31 patients in I E stage, 2 in II E1 stage and 2 in IV stage. Pathological examination showed that gastric MALT lymphoma was composed of centrocyte-like cells and mononuclear-like B cells or lymphoplasma cells. Twenty-nine specimens were with lymphoepithelial lesions (83%), 2 with follicular colonization (6%), and 11 with plasma cells segregated beneath the surface epithelium (33%). All the 35 specimens were B cell immunotype. Restrictive expression of κ and λ light chains of the immunoglobulin was found in 19 cases, and Bcl-2 positive expression was found in 16 cases. High expression of proliferating cell nuclear antigen was found in gastric MALT lymphoma with transformed blasts, which indicated that gastric MALT lymphoma with transformed blasts was more active in proliferation than those of low grade. A monoclonal pattern of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement was detected in 33 patients (94%). **Conclusions** Digestive symptoms are the main manifestations of patients with gastric MALT lymphoma. The incidence of gastric MALT lymphoma increases with age. The final diagnosis of gastric MALT lymphoma depends on the pathological, immunohistochemical examination and laboratory test.

【Key words】 Lymphoma; Mucosa-associated lymphoid tissue; Pathology; Immune phenotype

黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是结外非霍奇金淋巴瘤最常见的组织类型,而胃的 MALT 淋巴瘤是最常见的。研究胃 MALT 淋巴瘤对阐明正常黏膜淋巴样组织和淋巴瘤的生物学之间的关系具有重要意义。本研究回顾性分析 1984 年 1 月至 2003 年 6 月在我科经病理检查确诊的 35 例胃 MALT 淋巴瘤患者的临床资料,旨在提高对本病的认识。

1 材料与方法

1.1 标本来源

胃 MALT 淋巴瘤患者 35 例(30 例选取手术离体标本,5 例选取活组织检查标本),其中男 21 例,女 14 例;年龄 29 ~ 78 岁,中位年龄 52 岁。

1.2 一般资料

本组胃 MALT 淋巴瘤 35 例。发病年龄 ≤ 30 岁者 3 例;31 ~ 40 岁者 5 例;41 ~ 50 岁者 5 例;51 ~ 60 岁者 8 例;61 ~ 70 岁者 9 例, > 70 岁者 4 例;年龄不详者 1 例。40 岁以上患者占 74% (26/35)。临床表现以上腹不适、腹痛为首发症状,另外伴恶心、呕吐、黑便及消瘦等症状。按 Musshof Anrr Arbor 结外淋巴瘤改良临床分期标准分期,31 例为 I E 期、2 例为 II E1 期、2 例为 IV 期。

1.3 检测方法

全部患者重新阅片复查,行免疫表型测定及分子生物学检查协助诊断,根据 2001 年 WHO 新分类进行诊断^[1-2]。根据病理检查、影像学检查以及内镜检查结果进行临床分期诊断,采用 Musshof Anrr Arbor 结外淋巴瘤改良临床分期标准进行分期^[3]。

1.3.1 免疫分型:采用标准 SP 法。B 细胞表型检测以单克隆抗体 CD20、CD45RA、CD79a、CD5 和 CD10 为标志物测定肿瘤细胞 B 细胞分化;CD5、CD10 用于鉴别诊断。LCA、CK 用于观测淋巴上皮样病变。 κ 、 λ 检测 B 细胞单克隆增生; κ 轻链限制性标准: $\kappa/\lambda > 4$; λ 轻链限制性标准: $\lambda/\kappa > 2$ 。单克隆抗体 CD45RO、CD43 及多克隆抗体 CD3 ϵ 检测 T 细胞分化;检测增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)以了解肿瘤细胞增生活跃程度;检测 Bcl-2 在肿瘤细胞中的表达。上述抗体均购自福州迈新生物技术有限公司。另取 10 例慢性胃炎患者的胃组织标本作对照,切片内正常淋巴细胞作自身对照。LCA、CD3、CD5、CD10、CD20 在肿瘤细胞出现棕黄色颗粒为阳性, κ 、 λ 及 Bcl-2 在肿

瘤细胞质和(或)细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性,PCNA 阳性颗粒位于细胞核。

1.3.2 PCR 检测:石蜡组织标本行免疫球蛋白 H (immunoglobulin H, IgH) 重链基因重排检测,以协助判定肿瘤细胞的克隆性。标本处理、PCR 扩增条件和产物分析参照文献[4]。IgH 基因引物设计如下: Primer1: 5'-CTGTCGACACGGCCGTGTATTACTG-3', 为 V 区同源序列; Primer2: 5'-ACCTGCACAGGAGACGTGACC-3', 为 J 区同源序列。扩增片段长度在 100 ~ 150 bp 之间。

2 结果

2.1 病理检查

2.1.1 巨检:包块位于胃窦部 20 例;胃体部 11 例;胃底部 2 例;弥漫型 2 例。大体类型:溃疡型 29 例,多较大,5 cm $\times$ 5 cm 以上者占多数;包块、息肉状 4 例;弥漫型增厚、皱襞增粗 2 例。

2.1.2 镜下检查:35 例胃 MALT 淋巴瘤,肿瘤细胞主要是中心细胞样(centrocyte-like, CCL)细胞伴单核样 B 细胞(monocytoid-B cell, MBC)或伴淋巴浆细胞,还可见多少不等的浆细胞及少量中心母细胞(centroblastcyte-like, CBL)。其中 CCL 细胞为主型 32 例, MBC 为主型 1 例,淋巴浆细胞为主型 1 例。肿瘤细胞在黏膜层弥漫浸润,导致胃黏膜上皮、腺体分离萎缩及破坏;CCL 等细胞三五成群浸润黏膜隐窝上皮或腺体,形成淋巴上皮病变,共 29 例(83%);肿瘤组织深部、边缘及相邻胃黏膜内见反应性淋巴滤泡增生,淋巴套完整,共 4 例(11%)。肿瘤细胞侵入反应性淋巴滤泡形成滤泡克隆化,有滤泡植入,共 2 例(6%)。有 1/3 的患者出现上皮下浆细胞浸润带。部分患者肿瘤细胞向下浸润肌层,并破坏平滑肌细胞。见图 1。

2.1.3 病理分级:低分化 32 例,低分化伴有高分化 3 例。

2.2 免疫表型

35 例中, LCA、CD20 和(或)CD79a 均呈阳性表达, CD3、CD5、CD10、CD45RO 均呈阴性表达,有轻链限制性表达者 19 例, κ 阳性表达者 10 例(52%), λ 阳性表达者 9 例(48%)。Bcl-2 阳性表达者 16 例(45%),均为低度恶性 MALT 淋巴瘤。低度恶性 MALT 淋巴瘤 PCNA 很少呈阳性表达;伴有转化的 MALT 淋巴瘤患者,中心母细胞分化的瘤细胞 PCNA 呈阳性表达。这提示伴有转化的 MALT 淋巴瘤增殖活性明显高于低度恶性 MALT 淋巴瘤。见图 2。

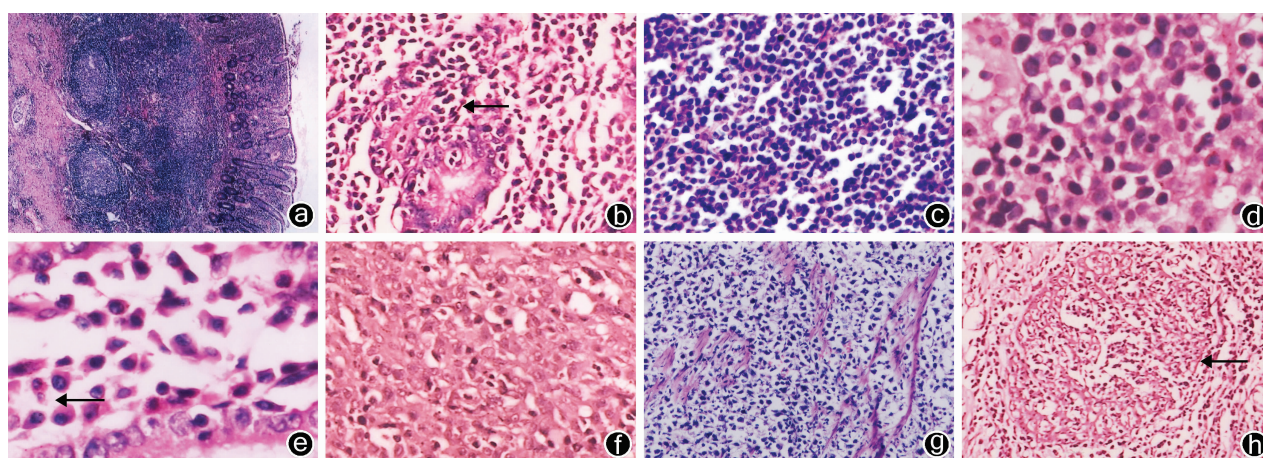


图1 胃 MALT 淋巴瘤的组织病理学改变 a:黏膜层内淋巴组织弥漫浸润,淋巴滤泡边缘区扩大,并有滤泡植入表现 HE $\times 40$; b:瘤细胞侵入、破坏腺体,形成淋巴上皮样病变($\leftarrow$) HE $\times 200$; c:中心细胞样瘤细胞 HE $\times 200$; d:单核样瘤细胞 HE $\times 200$; e:表面上皮下浆细胞浸润带($\leftarrow$) HE $\times 400$; f:中心母细胞样瘤细胞 HE $\times 400$; g:瘤细胞浸润至肌层 HE $\times 100$; h:瘤细胞破坏肌层平滑肌细胞($\leftarrow$) HE $\times 200$

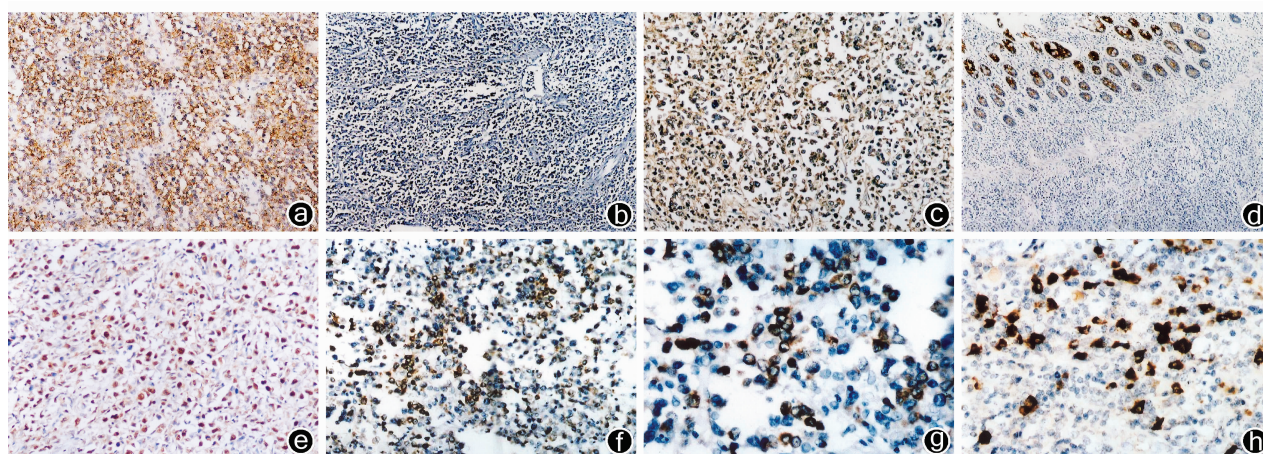
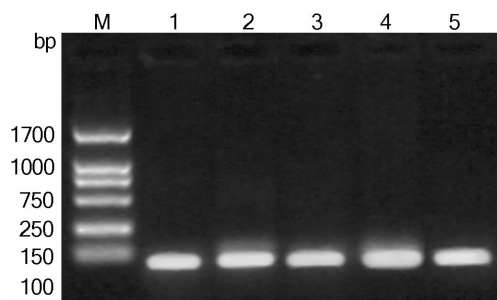


图2 胃 MALT 淋巴瘤的免疫组织化学染色结果 a:CD20 呈弥漫性阳性表达,位于细胞膜 SP $\times 100$; b:CD3 阴性 SP $\times 200$; c:CD79a 呈弥漫性阳性表达,位于细胞质 SP $\times 200$; d:CK 位于腺体,弥漫浸润的瘤细胞呈阴性表达 SP $\times 100$; e:PCNA 为高表达,位于细胞核 SP $\times 200$; f:Bcl-2 位于细胞质,主要是其中的小瘤细胞呈阳性表达 SP $\times 200$; g:Bcl-2 位于细胞质,主要是其中的小瘤细胞呈阳性表达 SP $\times 400$; h: λ 轻链主要位于细胞质和细胞膜 SP $\times 400$

2.3 基因重排检测结果

35 例胃 MALT 淋巴瘤组织中,有 34 例扩增出 100 ~ 150 bp 单一的重排条带,为阳性条带,阳性检出率为 94%。见图 3。



M:Marker; 1~5:分别为 5 例典型的胃 MALT 淋巴瘤患者 PCR 扩增条带

图3 基因重排检测结果

3 讨论

3.1 胃 MALT 淋巴瘤病理特点

1983 年,MALT 淋巴瘤由 Issacson 和 Wright 首先提出。其发病率约占整个淋巴瘤的 40%,以胃肠道多见。本组胃 MALT 淋巴瘤患者随年龄递增发病率增加,临床表现以消化道症状为主,89% (31/35) 的患者为 I E 期。MALT 淋巴瘤诊断要点是惰性的临床过程和特异的病理组织学改变。其中 CCL 细胞和 MBC 克隆型增生在诊断时是必要条件^[5-8]。淋巴上皮病变一直被认为是诊断 MALT 淋巴瘤的重要依据和显著特征。但淋巴上皮病变并非 MALT 淋巴瘤所独有,在幽门螺杆菌感染所致胃炎的黏膜中也可以见到,而且部分细胞免疫表型显示为 B 细胞。1/3 的 MALT 淋巴瘤患者可见浆细胞样转化,

多见于表面上皮下与反应性浆细胞混合,可通过检测有无免疫球蛋白的轻链克隆性来鉴别。当上皮形成浆细胞浸润带,尤其在胃黏膜活组织检查时应高度警惕,具有诊断价值^[5]。滤泡植入现象,即肿瘤细胞部分或完全取代滤泡的结构而形成特征性的病变,可见于部分胃 MALT 淋巴瘤患者中。

3.2 胃 MALT 淋巴瘤的鉴别诊断

El-Zimaity 等^[2]发现,首次胃镜检查在低度恶性 MALT 淋巴瘤中的误诊率为 75%,而在高度恶性 MALT 淋巴瘤中的误诊率为 79%,所以在低度恶性淋巴瘤中,正确诊断依赖于胃镜多次、多部位活组织检查。

胃 MALT 淋巴瘤诊断的困难之处在于:(1)胃 MALT 淋巴瘤初期与炽旺型幽门螺杆菌感染相关胃炎的鉴别;(2)胃 MALT 淋巴瘤伴中心母细胞增多与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的鉴别。

早期胃 MALT 淋巴瘤和胃溃疡等良性病变均能引起反应性淋巴组织增生。后者也可引起淋巴上皮样病变,但主要是成熟的小淋巴细胞,以 T 淋巴细胞浸润为主,呈多克隆性,而 MALT 型淋巴瘤为 B 细胞单克隆性,即 κ 、 λ 限制性轻链重排有助于鉴别。免疫组织化学染色能够进行鉴别。但与结内淋巴瘤不同的是胃活组织检查标本少,且在日常工作中若初步考虑为单纯性胃炎时很少用抗体。所以,形态学观察选择患者行进一步检测就显得尤为重要。

胃 MALT 淋巴瘤伴 CBL 细胞增多提示低度恶性胃 MALT 淋巴瘤向高度恶性胃 MALT 淋巴瘤转化,CBL 细胞数量的多少与胃 MALT 淋巴瘤的预后密切相关,CBL 细胞数若大于 10%,则预后差。胃 MALT 淋巴瘤中转化的 CBL 细胞数量若大于 80%,则定义为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。但对于用活组织检查小标本来诊断有一定的困难。笔者认为在病理检查报告中应明确写明 CBL 细胞的具体比例,并建议再取材以评价转化的成分,这样有利于明确诊断。

胃 MALT 淋巴瘤与胃内其他类型的淋巴瘤的鉴别,主要靠免疫组织化学染色。如 CD5 染色用于区别套区淋巴瘤,CD10 染色用于鉴别滤泡淋巴瘤等。而 Bcl-2 及 PCNA、Ki-67 染色可用于 MALT 淋巴瘤的分级及预后判断等^[6,9]。

3.3 基因重排的意义

IgH 重链基因重排在诊断中具有辅助作用^[7]。我们发现,33 例患者(94%) IgH 基因单克隆性重排,而选择的 10 例慢性胃炎标本中,只有 1 例出现了 IgH 基因的单克隆性重排。这提示某些良性淋巴增生性患者中存在病理组织学及免疫组织化学不能检测到的单克隆性病变,尽管这些单克隆性重排并不一定就等于恶性淋巴瘤,但至少这一重排方式的出现应高度怀疑恶性疾病的可能。因此,对其进行监测和随访是十分重要的。

综上所述,胃 MALT 淋巴瘤的最后诊断依赖于正确的临床评估、免疫组织化学及分子生物学检测等实验室检查和有经验的病理科医师对 HE 切片的形态学观察。胃 MALT 淋巴瘤的病理诊断报告应包括以下 4 个方面的内容:(1)样本情况(样本是否足够?活组织检查的样本有多少?取材的深度如何?);(2)精确的免疫表型描述;(3)分子生物学检测结果;(4)诊断的肯定程度。对于不能确定的患者,建议用疑为,不主张用不典型增生。

参考文献

- [1] Isaacson P. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18(1): 57-68.
- [2] El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 34(1): 6-16.
- [3] Barr H. Gastric tumours. *Medicine*, 2007, 35(4): 216-219.
- [4] Inagaki H, Nonaka M, Nagaya S, et al. Monoclonality in gastric lymphoma detected in formalin-fixed, paraffin-embedded endoscopic biopsy using immunohistochemistry, in situ hybridization, and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol*, 1995, 4(1): 32-38.
- [5] Steiff JN, Neubauer A, Stolte M, et al. Clonality analyses in gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). *Pathol Res Pract*, 2006, 202(7): 503-507.
- [6] Kido S, Miyazaki K, Tokunaga O. The relationship between primary gastric B-cell lymphoma and immunoglobulin heavy chain (IgH) gene rearrangement a histopathological study of primary gastric lymphomas. *Pathol Res Pract*, 2003, 199(10): 647-658.
- [7] Manson SD. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Semin Oncol Nurs*, 2006, 22(2): 73-79.
- [8] Shendler Y, Delgado B, Delgado J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with anaplastic features and focal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma component of the stomach. *Ann Diagn Pathol*, 2004, 8(1): 36-38.
- [9] Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(5): 975-986.

(收稿日期: 2009-01-31)

(本文编辑: 张玉琳)