

8 例胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理分析

石新兰, 李振强, 崔铁莉, 李玉广, 贾静, 邓晓红(首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院病理科 100043)

【关键词】 胃; MALT 淋巴瘤; 临床病理特征

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.063 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2016)07-1006-03

结外边缘区黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)是胃最常见的淋巴瘤之一,发病率仅次于弥漫大 B 细胞淋巴瘤。胃 MALT 淋巴瘤患者常无明确的特异性症状,胃镜形态多样且无特异性,肿瘤细胞以小 B 细胞为主,细胞异型性小,而胃黏膜活检取材局限,提供的标本小,因此,诊断有一定的困难,容易诊断不足甚至误诊。本文收集 8 例胃 MALT 淋巴瘤进行临床病理学观察,分析其特点,以提高病理医生的认识水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005~2015 年北京市石景山医院 8 例利用胃活检标本诊断的 MALT 淋巴瘤病例,占同期胃镜活检病例(8 019 例)的 0.98%,占同期胃镜活检标本淋巴瘤病例(18 例)的 44.4%。根据胃 MALT 淋巴瘤的诊断标准,由两位病理医师重新复阅所有切片。

1.2 方法 8 例活检标本均经 10% 中性福尔马林溶液固定,常规取材、制片、HE 染色,显微镜下观察其病理形态;采用免疫组织化学 PV-6000 法进行免疫组织化学染色,CD20、CD79a、CD3、CD5、CD21、CD23、CD10、BCL6、BCL2、Cyclin D1、CK 等一抗及检测试剂盒均购自北京中杉金桥公司;根据 Zullo 等^[1]推荐的分类方法,将胃 MALT 淋巴瘤的内镜特征分为 6 类:溃疡型:单个或多个溃疡或多发性糜烂;外生型:向胃腔突出的不规则形或息肉样肿物;肥大型:黏膜皱襞肥厚或结节状;混合型:出现 2 种或 2 种以上的肉眼形态改变;点状出血型;正常/充血型。

2 结果

2.1 临床资料 8 例患者年龄 45~71 岁,男 5 例,女 3 例。患者常因上腹痛、返酸、胃灼热等不适就诊,1 例出现黑便,均未出现 B 症状。1 例临床诊断为淋巴瘤,其余病例临床诊断为胃溃疡或胃炎等良性疾病。7 例幽门螺杆菌(HP)阳性。

2.2 病理检查

2.2.1 内镜所见 胃镜发现 1 例胃窦出现巨大溃疡,2 例为混合型,其余 5 例均为溃疡型。1 例为单发性病变,7 例为多灶性病变。5 例病变位于胃窦和胃角伴或不伴胃体受累,3 例病变位于胃体。

2.2.2 镜检 胃黏膜腺体稀少,大量小至中等大小的淋巴细胞弥漫浸润伴/不伴结节状分布,肿瘤细胞形态不一,通常由中心细胞样细胞、单核细胞样细胞、小淋巴细胞样细胞和淋巴浆细胞中的 2 种或 2 种以上的细胞混杂少量中心母细胞或免疫母细胞构成(图 1、2)。淋巴滤泡边缘带增宽呈车轮状(图 3),滤泡融合,生发中心可以完全正常,也可以发生滤泡植入(图 4)或完全被肿瘤细胞代替。肿瘤细胞常侵犯腺上皮发生

淋巴上皮病变(图 5)。

2.3 免疫表型 肿瘤细胞弥漫阳性表达 CD20、CD79a 等 B 细胞抗原标记物,不表达 CD10、BCL6(图 6)等生发中心抗原标记物,不表达 CD5、CyclinD1 和 CD23,可以表达 BCL2、Ki67 增殖指数低,8 例均低于 5%。



图 1 胃黏膜腺体稀少,小至中等大小的淋巴细胞肿瘤细胞弥漫浸润。(HE, ×200)

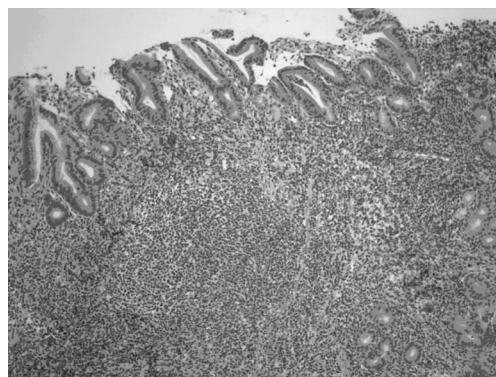


图 2 淋巴样肿瘤细胞排列成结节状(HE, ×100)



图 3 淋巴滤泡边缘带增宽呈车轮状(HE, ×200)

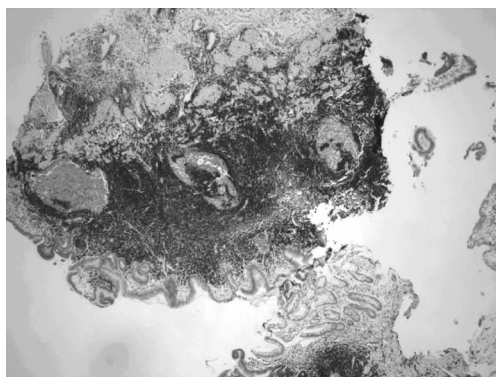


图 4 滤泡植入。肿瘤细胞 BCL2 阳性,正常的淋巴滤泡生发中心细胞 BCL2 阴性(PV-6000,×40)

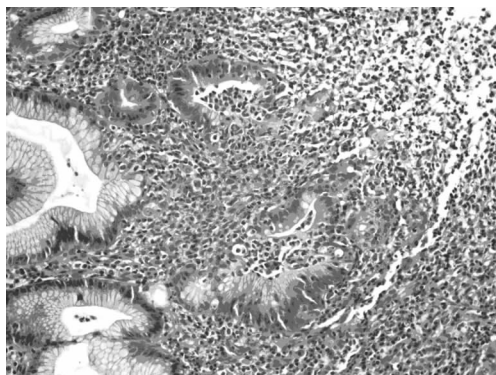


图 5 肿瘤细胞浸润腺上皮形成淋巴上皮病变(HE,×200)



图 6 CK 免疫组化染色清楚地显示淋巴上皮病变(PV-6000,×200)

3 讨论

3.1 发病机制 76%~90%的胃 MALT 淋巴瘤发生了 HP 感染,经过清除 HP 治疗后,65%~84.6%患者病变可完全缓解^[1-2]。因此,目前认为 HP 感染在胃 MALT 淋巴瘤的发病中起着主要作用。HP 感染导致胃黏膜大量的淋巴细胞和巨噬细胞浸润并形成淋巴滤泡,同时,HP 与辅助性 T 淋巴细胞相互作用,刺激巨噬细胞进一步地释放大量增殖诱导配体(APRIL),APRIL 作用于 B 细胞,导致 B 细胞克隆性增生,形成胃 MALT 淋巴瘤^[3]。但是,部分胃 MALT 淋巴瘤患者对抗 HP 治疗无效,其中,近一半患者(14/30)API2-MALT1 基因阳性,说明胃 MALT 淋巴瘤的发生与患者的基因异常,特别是 t(11,18)密切相关^[1]。

3.2 临床表现 胃 MALT 淋巴瘤好发于 50 岁以上的人群,男性略多于女性^[4]。通常,患者仅出现模糊不清的胃部不适,

而 B 症状非常少见。少数患者可出现胃出血、胃穿孔等并发症。根据国际性指南,将胃部症状分为警报性症状和非警报性症状两大类,前者包括贫血、黑便、呕血、持续性呕吐及体重减轻,后者包括上腹部/腹部疼痛、胃部不适、腹胀和胃灼热。发现只有 42.1%的胃 MALT 淋巴瘤出现警报性症状,明显低于胃癌和食管癌患者(56%~62%),缺乏警报性症状不利于疾病的早期发现,因此,大约 9.4%的胃 MALT 淋巴瘤诊断时已属晚期(Ⅲ~Ⅳ期)^[2]。

3.3 胃镜所见 胃 MALT 淋巴瘤多见于胃角和胃窦,其次是胃体,胃底较少见^[5]。通过内镜观察,胃 MALT 淋巴瘤的肉眼形态特征不具特异性,可以表现为巨大溃疡或菜花样肿物,但是,更为常见的是仅仅表现为黏膜糜烂、小结节、黏膜皱襞增厚甚至完全正常的黏膜形态。Zullo 等^[2]研究表明,52.1%胃 MALT 淋巴瘤表现为溃疡型,23.5%为肥大型,12.7%为正常/充血型,1%为淤点型,只有 9.7%为外生型。可见,近 15%的患者胃黏膜形态近乎正常,内镜提示为良性病变。Choi 等^[5]发现 38%的患者胃镜印象为良性病变,仅根据胃镜就提示 MALT 淋巴瘤的比例仅为 41%,说明仅通过胃镜诊断 MALT 淋巴瘤很困难且不准确,其确诊依赖于胃黏膜活检。高度怀疑胃 MALT 淋巴瘤时,应充分取材活检,德国 S3 指南以及欧洲 EGILs 共识报告推荐胃 mapping 活检方案,即病灶至少取 10 块组织,正常胃黏膜处胃窦和胃体各取 4 块组织,胃底取 2 块组织用于病理活检^[6]。

3.4 病理特征 MALT 淋巴瘤起源于反应性淋巴滤泡的边缘带,导致边缘带增宽呈车轮状。然后,肿瘤细胞一方面向反应性滤泡周围浸润,导致滤泡间区融合。另一方面,肿瘤细胞可植入滤泡生发中心,使生发中心呈斑驳状甚至完全被肿瘤细胞替代。逐渐地,肿瘤细胞浸润胃黏膜固有层甚至黏膜肌层,破坏黏膜上皮,出现淋巴上皮病变。对于胃黏膜活检标本,由于取材少,MALT 淋巴瘤细胞形态不一而体积小,细胞异型性不明显,因此,诊断有一定的困难,容易诊断不足或误诊。当组织学出现以下特征时,应考虑到 MALT 淋巴瘤的可能:(1)胃黏膜克隆性增生的小至中等大小的淋巴细胞密集,呈结节状或弥漫性分布;(2)可见反应性淋巴滤泡,特别是边缘带增宽、融合,滤泡植入时;(3)出现淋巴上皮病变,即 3 个及 3 个以上的淋巴细胞聚集成簇并侵入腺上皮中,导致腺上皮的破坏;4、淋巴细胞浸润到黏膜肌层或更深处。

3.5 鉴别诊断 对于可疑病例,应该注意与胃黏膜重度慢性炎及其他小 B 细胞淋巴瘤鉴别。重度慢性炎时,虽然浸润的淋巴细胞也可以很丰富,但淋巴细胞核形圆,分化成熟,一般局限于黏膜层,淋巴上皮病变,滤泡植入、滤泡融合等现象少见。胃 MALT 淋巴瘤首选抗 HP 治疗,并且预后很好。经过抗 HP 治疗,大部分患者可以完全缓解,Nakamura 等^[7]研究表明 10 年总生存率高达 95%,10 年无疾病生存率高达 86%。其治疗方法和预后均不同于黏膜滤泡性淋巴瘤和套细胞性淋巴瘤,应注意鉴别诊断。与 MALT 淋巴瘤不同,套细胞淋巴瘤肿瘤细胞形态单一,无瘤性母细胞及假滤泡存在,肿瘤细胞 Cyclin D1 和 CD5 阳性。但是,少数套细胞淋巴瘤肿瘤细胞胞浆丰富透明,类似于边缘区或单核细胞样 B 细胞,而且肿瘤细胞在套区、边缘区及滤泡间密集排列,与 MALT 淋巴瘤不易鉴别,偶

尔 CD5 为阴性,二者鉴别更加困难。当临床经过不典型或治疗效果不好时,应该想到套细胞淋巴瘤的可能^[8]。胃滤泡性淋巴瘤主要为低级别的滤泡性淋巴瘤,组织形态可以与伴有滤泡植入的 MALT 淋巴瘤相似,但肿瘤细胞是克隆性增生的中心细胞,以形成排列拥挤的肿瘤性滤泡为特征,淋巴上皮病变少见,不发生浆细胞分化,其肿瘤细胞弥漫表达 CD10、BCL2 和 BCL6^[9]。根据其组织学形态和免疫表型可以与胃 MALT 淋巴瘤鉴别。但是,胃滤泡性淋巴瘤非常少见,少数病例 CD10 为阴性或部分阴性,活检病例送检组织很少,鉴别诊断很困难,需要多取材或重复活检才能明确诊断^[10]。另外,当淋巴上皮病变非常广泛时,胃 MALT 淋巴瘤有可能误诊为低分化腺癌,需要注意鉴别^[11]。

参考文献

[1] Nakamura T, Seto M, Tajika M, et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to H. pylori eradication and API2-MALT1 status[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1): 62-70.

[2] Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Primary low-grade and high grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(5): 340-344.

[3] Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights[J]. Annals Gastroenterol, 2014, 27(1): 27-33.

[4] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management[J]. Ann Oncol, 2008, 19(12): 1992-1999.

[5] Choi YJ, Lee DH, Kim JY, et al. Low grade gastric muco-

sa-associated lymphoid tissue lymphoma: clinicopathological factors associated with Helicobacter pylori eradication and tumor regression[J]. Clin Endosc, 2011, 44(2): 101-108.

[6] Fischbach W. Gastric MALT lymphoma-update on diagnosis and treatment[J]. Best Prac Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(6): 1069-1077.

[7] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan[J]. Gut, 2012, 61(4): 507-513.

[8] Hashimoto Y, Omura H, Tanaka T, et al. CD5-negative mantle cell lymphoma resembling extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a case report[J]. J Clin Exp Hematopathol, 2012, 52(3): 185-191.

[9] Sapoznikov B, Morgenstern S, Raanani P, et al. Follicular lymphoma with extensive gastrointestinal tract involvement: follow-up by capsule endoscopy[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(4): 1031-1035.

[10] Iwamuro M, Imagawa A, Kobayashi N, et al. Synchronous adenocarcinoma and follicular lymphoma of the stomach[J]. Intern Med, 2013, 52(8): 907-912.

[11] Tomizawa Y, Seki M, Mori M. Unusual presentation of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking poorly differentiated gastric adenocarcinoma[J]. Case Rep Gastroenterol, 2012, 6(1): 47-51.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-25)

(上接第 1005 页)

备血液制剂的混合,使得分拣和贴标过程清晰和高效,大大降低了标签贴错的可能性。

本文回顾了本站以往采用的血液分拣和贴标模式所存在的不足,详细阐述了优化后的后贴成品标手工分拣模式的具体流程和特点,以期采用类似血液分拣模式的采供血机构提供参考。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 卫医发[2006]167号 血站质量管理规范[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006.

[2] 郭永建, 王鸿捷, 林豪. 实施血液批放行, 提升血液新高度[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(3): 232-235.

[3] 李军. 血液成分制备的质量管理[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(12): 1272-1273.

[4] 王同显, 李蓓, 许雷. 对血液批放行的探讨[J]. 中国输血

杂志, 2008, 21(1): 50-52.

[5] 王鸿捷, 林豪, 郭永建. 血液隔离与放行[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(4): 321-322.

[6] 中华人民共和国卫生部. 卫医政发[2012]1号 血站技术操作规程[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.

[7] 熊姣梅, 杨爱莲, 卢亮, 等. 实施计算机血液批放行管理的实践与体会[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(1): 80-81.

[8] 吴大奎, 王君道, 白高波. 手持式条码扫描终端在血液分拣工作中的应用[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(2): 205-207.

[9] 程素华, 汤武成. 冰冻血浆检测后贴签模式的应用分析[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(2): 104-105.

[10] 张静涵, 李渝, 窦茉莉. 血液成分制备过程实现流水线作业初探[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(24): 136-137.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-26)