

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.038>

## 8 例肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理特征

兰智华, 赵强, 贺荣芳, 马昕, 张小丽

(南华大学附属第一医院病理科, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 回顾性分析7例经手术切除标本及1例肠镜活检标本, 进行常规切片、免疫组织化学染色, 结合临床病理特征进行总结并复习文献。8例肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤病例, 男6例, 女2例, 年龄平均61岁, 5例临床诊断为肠癌, 2例为间质瘤, 1例为胰腺癌。镜下可见嗜黏膜现象, 中等大小的淋巴样细胞在固有层弥漫浸润。免疫组织化学示CD79 $\alpha$ 及CD20强阳性, cyclinD1阴性。肠黏膜相关淋巴瘤是少见的肠道疾病, 病理诊断时应鉴别其他小B细胞淋巴瘤及软组织或神经系统圆形细胞恶性肿瘤。同时需要谨慎观察是否向大B细胞淋巴瘤转化。

**[关键词]** 肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 临床病理特征; CD79 $\alpha$ ; CD20

## Clinicopathological features of eight cases of intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

LAN Zhihua, ZHAO Qiang, HE Rongfang, MA Xin, ZHANG Xiaoli

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**Abstract** The specimens from seven surgical excisions and a biopsy sample were retrospectively analyzed, including hematoxylin-eosin (HE) staining, immunohistochemical staining methods, and their clinicopathological features were summarized and the literatures were reviewed. The patients included six males and two females, and the average age was 61 years old. Among them, five cases were clinically diagnosed as intestinal carcinoma, two cases as mesenchymoma, and the other one as pancreatic carcinoma. Epitheliotropic intermediated sized lymphoma cells grow in infiltration pattern in lamina propria could be observed in histology. The CD79 $\alpha$  and CD20 were positively expressed in these tumor cells with immunohistochemical staining. However, the cyclinD1 expressed negatively. Intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a rare type intestinal disease. Differential diagnosis includes other small B cell lymphomas and round cell tumors of soft tissue or nervous system. Meanwhile, whether intermediated tumor cells transform to Large B cells should be observed carefully in pathological diagnosis.

**Keywords** intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; clinicopathological feature; CD79 $\alpha$ ; CD20

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-30

通信作者 (Corresponding author): 赵强, Email: 276020102@qq.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省卫生与计划生育委员会科研计划课题项目 (B20180052)。This work was supported by Hunan Research Projects of Health and Family Planning, China (B20180052).

Isaacso和Wright于1983年首次提出了黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的概念<sup>[1]</sup>, 2008年世界卫生组织的分类中将淋巴结以外非脾脏来源的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤定义为结外边缘带B细胞淋巴瘤<sup>[2]</sup>。2017年淋巴造血系统肿瘤的WHO标准未做更改<sup>[3]</sup>。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤好发于胃, 少数病例发生于甲状腺, 涎腺及肺部<sup>[3]</sup>。肠的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤非常少见, 临床与内镜检查常误诊为息肉, 间质瘤或癌<sup>[4]</sup>。本文通过对8例肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理特征进行复习总结, 从

而提高对病变的认识。

## 1 临床资料

8例肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤来自2012至2017年南华大学附属第一医院病理科外检病例, 7例为手术根治标本, 1例为活检标本。男6例, 女性2例, 平均年龄61岁。患者具体临床信息见表1。本研究获得南华大学附属第一医院医学伦理委员会审批。

表1 8例患者临床信息

Table 1 Clinic information of 8 cases

病例	性别	年龄/岁	症状	肿物部位	肿物大小/cm <sup>3</sup>	淋巴结转移	预后
1	男	67	黑便	小肠	3 × 2.5 × 0.6	有	2年无复发
2	男	72	腹痛	回盲部	4.0 × 3.0 × 2.5	有	死亡
3	女	47	腹痛	小肠	3 × 2 × 2.5	无	失访
4	男	50	腹痛	回盲部	7.0 × 6.0 × 5.5	无	死亡
5	男	59	腹痛	直肠	(门诊病例)	不详	失访
6	女	66	腹痛	十二指肠乳头	4.0 × 2.0 × 1.5	无	失访
7	男	63	腹痛	直肠	4.0 × 3.0 × 3.5	有	5年无复发
8	男	64	腹痛腹胀, 停止排便	小肠	6.0 × 5.0 × 5.0	无	复发后失访

重新审阅8例患者的病理切片及免疫组织化学切片, 选取相应蜡块完善免疫组织化学检查。免疫组织化学采用EnVision二步法。所用抗体包括CD79 $\alpha$ , CD20, CD5, CyclinD1, Ki-67, CD3, CD45RO, BCL-2, CD10, MUM-1, BCL-6, CK-Pan, Kappa及Lambda。免疫组织化学抗体及相关试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 选取已知切片作为阳性片, 用PBS代替一抗制作阴性对照片。阳性片可见清晰的核或膜着色。

7例手术标本有5例为隆起型肿物, 2例为浸润型肿物(图1)。1例门诊标本内镜下示隆起型肿物。手术标本示肿物表面尚光滑, 小灶有糜烂, 切面灰白, 灰黄。手术标本7例有2例侵犯肌层, 5例病例侵犯全层。活检标本可见肿瘤细胞侵犯黏膜肌层。患者组织学改变大致相同, 黏膜间及固有层内见多量中心细胞样淋巴细胞弥漫浸润(图2), 肌层及浆膜也可见肿瘤细胞侵犯, 肿瘤细胞核膜不规则, 可见明显的嗜上皮样现象, 形成特异性的

淋巴上皮现象, 黏膜腺体之间的间距变宽。淋巴滤泡增多, 局灶肿瘤细胞向淋巴滤泡中生长。部分肿瘤细胞向浆细胞分化。



图1 小肠浸润型肿物大体观

Figure 1 Gross photography of small intestinal tumor of infiltration type

8例标本肿瘤细胞CD79 $\alpha$ (图3)及CD20显强阳性, Bcl-2及Mum-1呈区域阳性, Bcl-6及CD10呈阴性, CD3及CD45RO显阴性, 有1例标本CD5显阳性, 但8例标本cyclinD1均为阴性。所有标本浆细胞对Kappa及Lambda显多克隆表达。

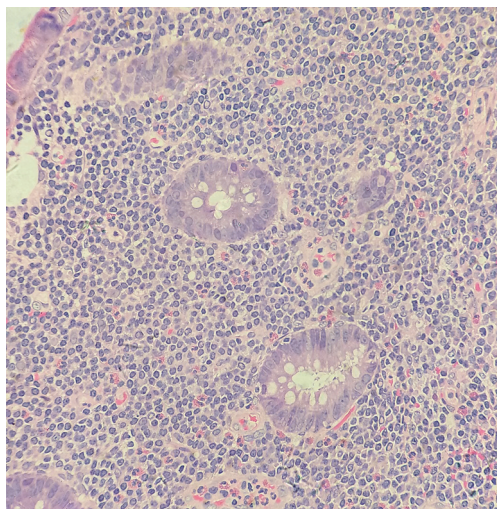


图2 组织学可见中等大小肿瘤细胞在固有层间浸润(HE,  $\times 200$ )

Figure 2 Histopathological staining showed infiltrated tumor cells of middle size in lamina propria (HE,  $\times 200$ )

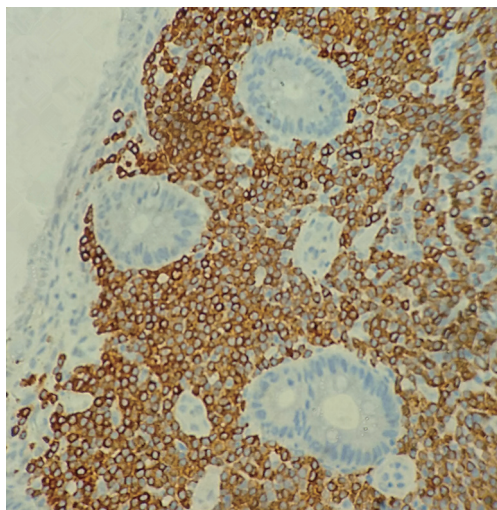


图3 免疫组织化学示肿瘤细胞CD79 $\alpha$ 强阳性(EnVision,  $\times 200$ )

Figure 3 Immunohistochemical examination demonstrate that tumor cells are strongly positive for CD79 $\alpha$  (EnVision,  $\times 200$ )

## 2 讨论

肠道的非霍奇金淋巴瘤仅占胃肠道非霍奇金淋巴瘤的10%~20%, 而肠道的黏膜相关组织淋巴瘤仅占肠道非霍奇金淋巴瘤的5%<sup>[5]</sup>。国内外文献报道的病例不足200例。在胃肠道中, 胃的黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤的发生发展与胃的幽门螺杆菌有关<sup>[6]</sup>。但肠道的黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤报道少<sup>[4,7-13]</sup>。且未有文献报道明确病因, 有文章<sup>[14]</sup>分析幽门螺杆菌与肠黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤无关, 但抗微生物治疗可以抑制肿瘤发展。本组8例年龄平均61岁, 与文献[4]报道相近。符合小B细胞淋巴瘤发病年龄偏大的现象。8例患者男多于女, 因为数量较少, 不能判定为本病发病率男多于女。8例患者均因有相应症状而就诊, 主要症状是腹痛。文献报道回盲部发病率较高, 因为此处淋巴组织丰富, 但本文统计的8个病例发病部位并无较大差异。1例肿瘤发生在十二指肠, 此部位的黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤极为罕见<sup>[15]</sup>。临床与内镜诊断将5例结肠肿瘤诊断为肠癌, 2例小肠肿瘤诊断为间质瘤, 1例十二指肠肿瘤也诊断为胰头癌。病例均有单发肿瘤, 文献[4]报道有息肉型的多发病例。3例患者完成6个CHOP化疗疗程, 其中有2例淋巴结转移, 至今无复发。另1例无淋巴结转移, 但复发后失访。病例少, 难以判断淋巴结转移对此病的预后的关系。

大体观察有5例隆起型, 2例为浸润型。有些标本表面有糜烂。与肠癌不一样, 表面的溃疡很少见。切面灰黄、灰白。偏黄色为主, 且切面不韧, 偏软。在这些病例的外检取材中应考虑癌之外的疾病的可能性。

组织学中, 这类淋巴瘤来源于结外淋巴组织边缘区的B细胞。肿瘤中可见残存的淋巴滤泡, 淋巴滤泡以外的肿瘤细胞弥漫生长, 生长的肿瘤细胞取代滤泡外的其他正常结构, 不仅使滤泡中心萎缩, 还扩宽了黏膜腺体之间的距离, 可见到嗜黏膜样的淋巴上皮病变。细胞中等大小, 形似生发中心的中心细胞。直径不超过正常淋巴细胞的2倍。同时可以仔细观察淋巴细胞的形态, 此类肿瘤细胞在镜下可见透亮的胞浆。核有不规则, 失去圆形的状态。此外, 在组织活检中, 如果看到淋巴细胞增生, 腺体数目减少以及淋巴上皮现



象, 均应怀疑黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的可能。同时应该注意的是, 区域细胞是否向大B细胞转化。对此种病例应予以多切面取材, 仔细观察肿瘤的各个区域。若有些细胞体积增大达到2倍正常淋巴细胞的大小, 且核膜更厚, 核仁更大, 应仔细判断是否向弥漫大B细胞淋巴瘤转化。有无转化与肿瘤的大小以及是否淋巴结转移无关, 需仔细多取材阅片, 并综合Ki-67综合判断。

免疫组织化学显示B细胞源性的标记CD79 $\alpha$ 及CD20强阳性, 生发中心以外的B细胞标记Bcl-2及Mum-1呈区域阳性, 生发中心以内的B细胞标记CD10及Bcl-6呈阴性。CD5可以为阳性, 但cyclinD1一定为阴性。浆细胞的标记Kappa及Lambda示多克隆阳性。

综合组织学与免疫组织化学做出诊断的同时, 须结合Dawson标准——无浅表淋巴结肿大; 无肝脾大; 外周血白细胞分类正常<sup>[16]</sup>。这个标准可以排除慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤。

本病的鉴别诊断如下: 1) 肠的套细胞淋巴瘤。肠的套细胞淋巴瘤常呈息肉样生长, 镜下可见嗜黏膜上皮现象, 且细胞形态是中等大小淋巴样细胞。大体与组织学表现可与肠的MALT淋巴瘤比较相似。但是, 有些病例可见生发中心外的套细胞样的肿瘤细胞成环生发中心样分布, 且套细胞淋巴瘤cyclinD1及SOX-11阳性, 以此可资鉴别<sup>[17]</sup>。2) 淋巴浆细胞样淋巴瘤。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的肿瘤细胞常向浆细胞方向分化。因此应使用Kappa及Lambda标记判断浆细胞的性质。如果浆细胞呈多克隆增生, 则仍判定为肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。若可见杜氏小体(Dutcher bodies), 未见较明显的嗜黏膜现象且浆细胞呈单克隆增生(Kappa与Lambda其中一种抗体表达占绝对优势), 则须考虑淋巴浆细胞样淋巴瘤<sup>[18]</sup>。3) 肠道的T细胞淋巴瘤。最新的2017年WHO标准纳入了4类肠道T细胞淋巴瘤——肠道T细胞淋巴瘤, 非特殊类型; 胃肠道惰性T细胞淋巴组织淋巴瘤增殖性疾病; 单型性新上皮性肠道T细胞淋巴瘤; 肠道相关性T细胞淋巴瘤<sup>[3]</sup>。该肿瘤呈浸润型生长方式, 大体观可以与肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤类似, 免疫组织化学T细胞标记可资鉴别<sup>[19]</sup>。4) 其他非淋巴造血系统圆形细胞恶性肿瘤。这些肿瘤均不表达淋巴瘤的标记, 免疫组织化学可以鉴别。

肠道黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的预后与分期有关, 治疗方案并无统一的认识, 常采用CHOP方案进行化疗。

## 参考文献

1. Isaacso P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma[J]. *Cancer*, 1983, 52(8): 1410-1416.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC, 2008.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France: IARC Press, 2017: 585.
4. Jeon MK, So H, Huh J, et al. Endoscopic features and clinical outcomes of colorectal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2): 529-539.
5. Li B, Shi YK, He XH, et al. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients[J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(4): 375-381.
6. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, et al. Helicobacter pylori, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(S1): 7-9.
7. Abbas H, Niazi M, Makker J. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the colon: a case report and a literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18: 491-497.
8. Nam MJ, Kim BC, Park SC, et al. Mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the cecum and rectum: A case report[J]. *Ann Coloproctol*, 2017, 33(1): 35-38.
9. 曹平, 原丽莉. 直肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤1例[J]. *中国内镜杂志*, 2017, 9(23): 108-109.  
CAO Ping, YUAN Lili. A case of rectal mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2017, 9(23): 108-109.
10. 李楠, 谷从友, 冯振中, 等. 淋巴瘤误诊4例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(10): 1118-1122.  
LI Nan, GU Congyou, FENG Zhenzhong, et al. Analysis of 4 cases of lymphoma misdiagnosed[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 32(10): 1118-1122.
11. 张建峰, 张曙霞, 李君. 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤分子病理诊断探讨[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 689-692.  
ZHANG Jianfeng, ZHANG Shuxia, LI Jun. Molecular pathological diagnosis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(3): 689-692.
12. 徐丹, 李军川. 原发性肠道黏膜相关淋巴组织淋巴瘤3例临床病理分析[J]. *长江大学学报(自然版)*, 2015, 12(6): 13-14.  
XU Dan, LI Juanchuan. Clinicopathological analysis of three cases of primary intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Journal of Yangtze University. Nature Science Edition*, 2015, 12(6): 13-14.

13. 张丽芝, 王恩华. 肠道粘膜相关淋巴组织淋巴瘤临床病理研究[J]. 解剖科学进展, 2005, 11(4): 337-339.  
ZHANG Lizhi, WANG Enhua. The clinicopathology of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in intestines[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2005, 11(4): 337-339.
14. Nakase H, Okazaki K, Ohana M, et al. The possible involvement of micro-organisms other than Helicobacter pylori in the development of rectal MALT lymphoma in H. pylori-negative patients. Endoscopy. 2002, 34(4): 343-346.
15. Kim SJ, Kim HW, Choi CW, et al. Duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: two cases and the evaluation of endoscopic ultrasonography[J]. Clin Endosc, 2013, 46(5): 563-567.
16. Kodera Y, Nakamura S, Yamamura Y, et al. Primary gastric B cell lymphoma: audit of 82 cases treated with surgery and classified according to the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. World J Surg, 2000, 24(7): 857-862.
17. 李晶. 胃肠套细胞淋巴瘤23例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(6): 454-455.  
LI Jing. 23 cases report of gastrointestinal mantle cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2016, 23(6): 454-455.
18. Naderi N, Yang DT. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(4): 580-585.
19. Recine MA, Perez MT, Cabello-Inchausti B, et al. Extranodal lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma) presenting as small intestinal obstruction[J]. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125(5): 677-679.

本文引用: 兰智华, 赵强, 贺荣芳, 马昕, 张小丽. 8例肠黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 686-690. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.038

**Cite this article as:** LAN Zhihua, ZHAO Qiang, HE Rongfang, MA Xin, ZHANG Xiaoli. Clinicopathological features of eight cases of intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 686-690. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.038