

2005.10.21 ~ 27 中国·成都

全国淋巴瘤与乳腺疾病病理诊断研讨会

论文汇编



主办单位：中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会
《临床与实验病理学杂志》编辑部
协办单位：福州迈新生物技术开发有限公司

全国淋巴瘤和乳腺疾病病理诊断研讨会

论文汇编

中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会 主办
《临床与实验病理学杂志》编辑部
福州迈新生物技术开发有限公司 协办
2005年10月 中国·成都

全国淋巴瘤与乳腺疾病病理诊断研讨会

一、 大会组委会

组织组 龚西驹 李甘地 步 宏
学术组 朱雄增 周晓军 丁华野 刘卫平 周小鸽
会务组 吴先华 王劲松 王立龙

二、 会议日程

10月21日 全天报到

10月22日 08:00~12:00

08:00~08:10 开幕式

08:10~12:00 主持人: 刘卫平, 丁华野

专题讲座

08:10~10:10 霍奇金淋巴瘤病理诊断的新认识 (李甘地 四川大学华西医院)

10:10~10:20 会间休息

10:20~12:00 乳腺活检中热点问题的新认识 (龚西驹 安徽医科大学)

10月22日 14:00~18:00

主持人: 龚西驹, 李甘地

专题讲座

14:00~16:00 乳腺导管内乳头状肿瘤的病理诊断 (步 宏 四川大学华西医院)

16:00~16:10 会间休息

16:10~17:30 淋巴结免疫结构的诊断和鉴别诊断价值 (周小鸽 北京友谊医院)

代表大会发言 17:30~18:00 (2人)

10月23日 08:00~12:00

主持人: 步 宏, 周小鸽

专题讲座

08:00~10:00 小B细胞淋巴瘤的诊断和鉴别诊断 (朱雄增 复旦大学肿瘤医院)

10:00~10:10 会间休息

10:10~11:30 免疫组化在淋巴组织增生性病变和乳腺癌诊断中的应用 (周晓军
南京军区南京总医院)

代表大会发言 11:30~12:00 (2人)

10月23日 14:00~18:00

主持人: 朱雄增, 周晓军

专题讲座

14:00~15:30 髓系肉瘤的临床病理与免疫表型研究 (刘卫平 四川大学华西医院)

15:30~15:40 会间休息

15:40~17:10 几种罕见、易误诊的特殊类型乳腺癌 (丁华野 北京军区总医院)

代表大会发言 17:10~18:00 (3人)

10月24日~10月27日

代表交流

目 次

专题讲座

小 B 细胞淋巴瘤的诊断和鉴别诊断	朱雄增	(1)
霍奇金淋巴瘤病理诊断的新观点	李甘地	(9)
淋巴结免疫结构的诊断和鉴别诊断价值	周小鸽 郑媛媛	(19)
髓系肉瘤的临床病理与免疫表型研究	刘卫平 李吉满	(25)
免疫组化在淋巴组织增生性病变诊断中的应用	周晓军 陈国璋	(26)
乳腺活检中热点问题的新认识	龚西喻	(30)
几种罕见、易误诊的特殊类型乳腺癌	丁华野	(38)
乳腺导管内乳头状肿瘤的病理诊断	步 宏 魏 兵	(43)
免疫组化在乳腺癌病理鉴别诊断中的应用	周晓军	(51)

淋巴瘤病理

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的分型与预后的研究进展	刘 勇	(56)
鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的研究进展	刘 勇	(59)
白介素 13 及其受体在淋巴造血系统肿瘤中的研究进展	刘 勇 杨海玉	(63)
根据 WHO 新分类分析山西省恶性淋巴瘤的分布特点	王晋芬 陈振文 王全红等	(65)
CD2、CD3、CD5、CD7 在淋巴组织反应性增生和非特殊类型外周 T 细胞淋巴瘤中的表达	张淑红 周小鸽 郑媛媛等	(69)
移植后淋巴组织增生性疾病的临床病理分析	张彦宁 周小鸽 王翠芝等	(71)
骨原发性非霍奇金淋巴瘤临床病理观察	徐 钢 庞 健 熊 焰等	(74)
弥漫大 B 细胞性淋巴瘤分子亚型的蛋白表达研究	姚丽青 郑智勇 刘秉瀚等	(77)
淋巴瘤中 p16、nm23H1、CD44V6 的检测分析及临床意义	冀文茹 张彦芳 陈 颖	(80)
扁桃体非霍奇金淋巴瘤的临床病理、免疫表型与分型的研究	周 虹 吴秋良 沈 洪等	(86)
p53 和 Bcl-2 在肠 MALT 淋巴瘤中表达的临床病理意义	杨武辉 黄传生	(89)
鼻 T/NK 细胞淋巴瘤的临床病理诊断	王盛乾 洪东旭 纪毅馨	(91)
小儿噬血细胞综合征的临床病理分析	祝明洁 姚晓虹 张凤英等	(93)
1 例有争议的淋巴结组织细胞增生性病变临床病理分析及会诊讨论	张亚青 杨守京 王映梅等	(95)
软组织原发性非霍奇金恶性淋巴瘤 1 例并文献复习	赵尔增 周金莲 景青萍等	(100)
原发性肾上腺恶性淋巴瘤的临床病理学观察(附 2 例报告及文献复习)	胡学信 段尚林 侯卫华	(102)
伴大量嗜酸性粒细胞浸润的空肠 NK/T 细胞性淋巴瘤术后复发 1 例及文献复习	何春年 石卫东	(104)
间变性大细胞微绒毛淋巴瘤的超微结构观察及鉴别诊断	张哉根 可金星 肖桃元等	(106)
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤临床病理分析	张 弘 皮亚平 袁文祥等	(109)
卡介苗接种后并发淋巴结炎临床病理分析	陈 辉	(111)
眼结膜黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 2 例附文献复习	汪 韬 陈代祥	(113)
NK/T 细胞淋巴瘤伴假上皮瘤样增生(附 3 例报道)	姚铁钧 许爱华 侯巧燕等	(115)
结外 NK/T 细胞淋巴瘤	周本成 陈晓东	(116)
脾脏原发性恶性淋巴瘤 1 例	罗金芳 叶宣光 桂 律	(118)

右腋窝间变性大 B 细胞淋巴瘤	温 文	孙艳花	杨 倩	(119)
肺浆细胞瘤 1 例报道及文献复习	王秀玲	益莉娜		(120)
成人孤立结节状皮肤 Langerhans 细胞组织细胞增生症 1 例	杨邦杰	吴 春	杨 勇等	(121)
滤泡树突状细胞肉瘤 1 例	梅金红	陈任生	董星星	(123)
乳腺疾病病理				
乳腺癌细胞 P-gp 与 MMP-2 表达的相关性	徐璟达	董 敏	陈 琦等	(124)
乳腺癌前哨淋巴结阴性中微小转移灶的检测及临床意义	胡晓宁	李玉兰	张殿龙	(129)
乳腺癌乳头及乳晕区浸润的相关因素研究	黄传生	蔡 勇	马行天等	(130)
乳腺癌 c-erbB-2 (Her-2) 基因蛋白、激素受体与多药耐药及 Rb 基因的相关分析	卢山珊	万 丽	吴秀玲	(132)
ER α 、ER β 及 C-erbB-2 在乳腺癌中的表达及临床意义	赵 峰	李景英		(135)
30 例乳腺叶状肿瘤的病理形态观察与文献分析	瞿 伟	刘 勇	涂剑宏	(138)
c-erbB-2、nm23 在乳腺癌中的表达及意义	赵光明	和瑞芝		(140)
乳腺癌细胞中 Topo II 与 C-erbB-2 表达的相关性	沈金辉	吴 璇	周厚强	(142)
c-erbB-2 在乳腺癌旁组织与乳腺良性病变中的表达比较	梅丽芬	戴中江	侯正阶等	(144)
肝素酶和 β -catenin 在乳腺癌中的表达及其临床意义	李颖超	张观宇	刘时升等	(145)
Skp2 和 p27 在乳腺癌中的研究进展	杨海玉	刘 勇		(148)
浅谈乳腺非典型增生的诊断	罗贤勇	张建坤	李生强	(151)
42 例乳腺癌术前化疗的组织学改变	汪美华	李考仙		(152)
乳腺肿块细针穿刺 170 例细胞学临床病理分析	赵妣勃			(153)
乳腺病变 103 例术中冰冻切片分析	赵金华			(155)
乳腺印戒细胞癌	姚晓虹	祝明洁	王 佳等	(156)
乳腺恶性淋巴瘤 3 例临床病理分析	孙正船	徐 静	蔡 瑶	(158)
乳腺原发性结核 1 例	张力斌	李爱女		(159)
乳腺梭形细胞化生性癌 1 例	蹇顺海			(159)
乳腺复合性硬化性病变合并浸润性导管癌 2 例报道及文献复习	刘德纯	刘 涛		(160)
乳腺癌 nm23 基因、雌孕激素受体表达与组织学分级及预后关系的研究	熊晓平	陈修已	杜丽英	(160)
p53、PCNA、Ki67、C-erbB-2 在针吸乳腺癌细胞中的表达及其临床意义	王镇美	陈建强		(160)
缺氧诱导因子 1 α 对乳腺癌生物学行为影响	曹桂明	杨 梅	洪 海等	(161)
安宫黄体酮中药治疗乳腺增生 800 例临床病理分析	陈 涛	许闽兰		(161)
BRCA1 基因的临床病理检测	司海鹏			(162)
乳腺针吸细胞学术前诊断及预后	胡云桂			(162)
其 他				
肛管直肠粘膜恶性黑色素瘤的临床与病理学分析	戴文森	田庆中		(163)
结节性筋膜炎 35 例临床病理分析	章美珍	刘红胜	张 益等	(165)
HC-II HPV DNA 检测联合液基细胞学检查初筛宫颈癌	李 青	李凤山		(167)
胰腺实性假乳头状肿瘤免疫组化特征	杨武辉	黄传生		(169)
子宫平滑肌瘤合并卵巢性索样肿瘤 1 例及文献复习	于东红	欧玉荣	周 蕾	(171)
鸡尾酒抗体标记法在免疫组化技术中的应用	李 雯	张 静	杜 洪等	(173)
多药耐药基因 LRP、P-GPI70 在甲状腺癌中的表达及临床意义	成继民	贺占国	陈 静等	(175)

· 专题讲座 ·

小 B 细胞淋巴瘤的诊断和鉴别诊断

朱雄增

(复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032)

小 B 细胞淋巴瘤 (small B-cell lymphomas, SBCLs) 是一组与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 相对的, 主要由中、小 B 淋巴细胞构成的肿瘤。这组肿瘤包括滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、结外粘膜相关淋巴瘤组织边缘区 B 细胞淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、淋巴浆细胞性淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤和脾边缘区 B 细胞淋巴瘤。前体 B 淋巴母细胞性淋巴瘤、浆细胞肿瘤和 Burkitt 淋巴瘤等肿瘤不包括在内。

在非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中, SBCLs 相当常见, 占有 NHL 的 46.3%, B 细胞肿瘤的 56.7%。这组肿瘤具有许多共同特征: ①临床表现: 肿瘤均好发于中年老人, 患者年龄大多 > 50 岁, 中位年龄约 60 岁; 临床经大多数缓慢, 除套细胞淋巴瘤外, 均属低度恶性; 就诊时多数 (MALT 淋巴瘤除外) 为临床 III 或 IV 期的晚期病人, 骨髓和外周血常规已累及; 随病情进展, 可向高度恶性淋巴瘤转化; 治疗后可缓解, 但难以治愈。②形态特点: 肿瘤均由中、小淋巴细胞组成。③免疫表型: 肿瘤均表达 B 细胞相关抗原 (CD19、CD20、CD22、CD79a) 和免疫球蛋白 (Ig)。④遗传学特征: 肿瘤均存在 IgH 和 IgL 基因重排。

以前在分类 NHL 时, 几乎只依据形态特点, 按细胞大小、形状和生长方式加以归类, 或至多按免疫表型再分成 B 细胞或 T 细胞淋巴瘤。病理医师应用这些分类诊断 NHL 时, 主观性较强, 重复性较差。尤其在 SBCLs 的诊断和鉴别诊断时, 常互相混淆, 从而难以对某一特殊类型淋巴瘤选择有效的治疗和预后判断。WHO 新分类将各种类型 SBCLs 视为不同的独立病种, 从临床表现、形态学、免疫表型和遗传学诸方面特征予以确定, 从而使大多数类型淋巴瘤的重复性达 80% 以上, 有些类型超过 90%。鉴于当前我国的病理医师受过去分类中的一些混淆或错误观念的影响, 对 WHO 新分类的诊断标准不太熟悉, 故以下对各种 SBCLs 作一介绍, 重点放在病理诊断和鉴别诊断上。

1 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)

1.1 概述 FL 起自滤泡中心 (生发中心) B 细胞 (中心细胞和中心母细胞), 肿瘤内至少有部分滤泡结构。

FL 常见, 约占 NHL 的 22%。在美国发病率很高, 约占成人 NHL 的 35%。欧洲、亚洲和不发达国家中发病率稍低。我国 FL 并不少见, 有些报告中发病率低的原因可能与诊断标准有关。

1.2 临床表现 肿瘤好发于中老年人, 中位年龄 59 岁, 女性多见, 男女之比为 1:1.7。临床上大多数表现为淋巴结无痛性逐渐增大, 最常累及颈淋巴结, 以下为腹股沟和腋淋巴结, 也可累及脾脏、骨髓、外周血和口咽环, 有时还可累及胃肠道, 皮肤和软组织等处。就诊时约 2/3 患者为临床 III 或 IV 期。

1.3 病理改变 FL 的肿瘤细胞为正常生发中心见到的两种细胞, 中心细胞 (CC) 和中心母细胞 (CB)。CC 通常小或中等大, 核不规则或有裂沟, 染色质凝块状, 核仁不明显, 胞浆很少。CB 较大, 核圆或卵圆形, 染色质稀少, 可见 1~3 个核仁, 位于核膜边缘, 胞浆少, 嗜碱性。大多数 FL 以 CC 为主, 但总会有一些 CB; 约 1/3 FL 中 CB 数量较多, 与 CC 混合存在; 另约 15% FL 以 CB 和/或大 CC 为主。偶尔, FL 中主要细胞为较小的母细胞样细胞, 类似 Burkitt 淋巴瘤中的瘤细胞。此外, FL 中偶可出现浆细胞样分化的细胞, 印戒样细胞 (cIg 积聚所致) 或单核细胞样 B 细胞/边缘区 B 细胞。

大多数 FL 由 CC 和 CB 构成明显的滤泡结构。低倍镜下, 肿瘤性滤泡排列密集, 占据整个淋巴结, 正常结构被湮没, 包膜外脂肪组织中也可见滤泡, 滤泡的境界不太清楚, 缺乏套区, 滤泡内缺乏极性或“星空”现象。滤泡间常观察到与滤泡内相同的瘤细胞 (主要是 CC) 浸润, 且可侵犯血管壁。瘤细胞也可在淋巴结内弥漫浸润, 常伴有硬化。

依据肿瘤性滤泡的多少,可将 FL 分为滤泡为主(滤泡 > 75%)滤泡和弥漫(滤泡 25% ~ 75%)以及弥漫为主(滤泡 < 25%)。依据肿瘤性滤泡内 CB 的数目又可分为三级:1 级 0 ~ 5 CB/HPF;2 级 6 ~ 15 CB/HPF;3 级 > 15 CB/HPF。3 级可再分为 3a(> 15CB/HPF,但仍存在 CC),和 3b(CB 形成实性片状)。FL 能进展为高度恶性淋巴瘤,最常见的类型是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,最近研究显示约 20% FL 转化为高度恶性淋巴瘤。

形态学上,FL 有两个变型:皮肤滤泡中心淋巴瘤(cutaneous follicular centre lymphoma)和弥漫性滤泡中心淋巴瘤(diffuse follicular centre lymphoma)。皮肤滤泡中心淋巴瘤是最常见的皮肤原发性 B 细胞淋巴瘤,好发于头部和躯干。肿瘤由 CC 和 CB 组成或主要由 CB 组成,但肿瘤性滤泡较少,常以弥漫性生长为主。大多数肿瘤不表达 bcl-2 蛋白,也无 t(14;18)。局部放射治疗可长期存活。弥漫性滤泡中心淋巴瘤非常少见,肿瘤大多由 CC 和少量 CB 组成,无滤泡形成,完全弥漫性生长。肿瘤内的小细胞和大细胞均具有滤泡中心细胞的免疫表型(CD19⁺、CD20⁺、CD22⁺、CD792⁺、CD10⁺、bcl-2⁺和 bcl6⁺)。按 CB 的数目可分为 1 级(0 ~ 5 CB/HPF)和 2 级(6 ~ 15 CB/HPF)。

1.4 免疫表型 瘤细胞通常 sIg⁺(IgM ± IgD、IgG 或偶 IgA),bcl-2⁺、CD10⁺、bcl6⁺(核),B 细胞相关抗原(CD19⁺、CD20⁺、CD22⁺、CD79a⁺),CD5⁻、CD23⁻、CD43⁻。滤泡内滤泡树突细胞(FDC)表达 CD21 和 CD35。

bcl-2 能用于鉴别肿瘤性滤泡(阳性)与反应性滤泡(阴性),但需注意少数 FL 的瘤细胞不表达,尤其 FL,3 级中有 25% 病例 bcl-2 阴性。因此,bcl-2 阴性不能完全排除 FL。另外,大多数其它类型的低度恶性 B 细胞淋巴瘤也可表达 bcl-2,所以不能用 bcl-2 来区别 FL 与其它 SBCLs。

1.5 遗传学特征 IgH 和 IgL 基因重排,约 70 ~ 95% 病例存在涉及 IgH 和 BCL-2 基因重排的 t(14;18)(q32;q21),少数病例 t(2;18)(p12;q21),BCL6 基因 5' 突变或重排。

1.6 诊断和鉴别诊断

1.6.1 诊断 绝大多数 FL(93%)依据光镜形态可作出正确的诊断,免疫组化标记对提高诊断正确性的价值有限(1%),极少数疑难病例需检测 Ig 的克隆性增生和 t(14;18)才能确诊。在作出 FL 的诊断时,病理报告中还必须包括以下内容:肿瘤性滤泡的多少;组织学分级;有无弥漫性大细胞(CB)区域。如有则需注明所占的比例。例如“滤泡性淋巴瘤,滤泡为主性,1 级”;又如“弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(25%)和滤泡性淋巴瘤,2 级(75%)”。

1.6.2 鉴别诊断 FL 与反应性滤泡增生(RFH)的鉴别诊断最为重要。低倍镜下见到大量密集排到的滤泡占据整个淋巴结、尤其在淋巴结包膜外出现相似的滤泡,是诊断 FL 最可靠的形态学依据;滤泡内主要为 CC,且可见散布到滤泡间和浸润血管壁,对诊断 FL 极有价值;此外,如见到滤泡内无“星空”现象和滤泡周缺乏套区也提示为 FL。RFH 中增生的滤泡位于皮质区,淋巴结正常结构仍存在,构成滤泡的主要为 CB,有明显的“星空”现象,滤泡周有套细胞围绕。对疑难病例可用免疫组化标记和分子遗传学技术辅助诊断。FL 表达 bcl-2,IgL 呈克隆性增生(κ^+/λ^- 或 κ^-/λ^+),IgH/IgL 基因重排;RFH 则不表达 bcl-2,IgL 呈多克隆性(κ^+/λ^+),IgH/IgL 基因无重排。

FL 还需与其它 SBCLs 鉴别,详见后述。

1.7 治疗和预后 FL 中 BCL-2 基因重排,该基因被认为是“抗凋亡”基因,BCL-2 基因重排后导致 bcl2 蛋白过度表达,瘤细胞存活期长,但增殖活性未受影响。因此,FL 发展缓慢,平均存活期 7 ~ 9 年,但难以治愈,五年生存率为 72%。

1 和 2 级 FL 的治疗,如临床 I 或 II 期可单独用全野淋巴结放射治疗,也可加联合化疗,两者疗效差别不大;如临床 III 或 IV 期可用 CHVP 方案或 ProMACE-MOPP 方案加低剂量全野淋巴结放射治疗。3 级 FL 的治疗,如临床 I 或 II 其可用 CHOP 或 CHVP 加病变淋巴结放射治疗;如临床 III 或 IV 期需用较强烈化疗如 LNH87、ProMACH-CytaBOM、MACOP-B、VACOP-B、F-MACHOP 或 COP-BLAM III 方案。九十年代应用抗 CD20 单克隆抗体“美罗华”(Mabthera)或称 Rituximab 治疗低度恶性 B 细胞淋巴瘤以来,已大大提高对 FL 治疗的有效率。

FL 的预后与以下因素有关:国际预后指数(IPI)评分高(4 ~ 5)的预后比评分低(0 ~ 1)明显差;以弥漫为主 3 级 FL 的预后差;FL 转化为大的胞淋巴瘤预后差。

2 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)

2.1 概述 MCL起自抗原刺激前滤泡周套区内层CD5⁺、CD23⁻的B细胞。肿瘤细胞单一,小至中等大,核不规则,非常相似于中心细胞(滤泡中心裂细胞),过去常混在滤泡性淋巴瘤或其它小B细胞淋巴瘤的诊断中。与所有其它SBCLs不同的是MCL是一种高度侵袭的恶性淋巴瘤,预后不良,因此必须与其它SBCLs区别开来,作出正确的病理诊断。

MCL并不少见,约占NHL的6%(3%~10%)。近年来,国内对该肿瘤的临床病理特点有较清楚的认识,但有时还可能与其它淋巴瘤或反应性疾病混淆。

2.2 临床表现 肿瘤好发于中老年人,中位年龄约60岁,男性多见,男女之比约为2~4:1。临床上大多数表现为全身淋巴结肿大,常有肝脾肿大和骨髓累及。结外最常累及部位为胃肠道和口咽环。胃肠道多发性淋巴瘤性息肉病(multiple lymphomatous polyposis)实际上多为MCL。约1/4病例累及周围血。绝大多数患者(80%)就诊时为临床Ⅲ或Ⅳ期,但仅40%有全身(B)症状。

2.3 病理改变 MCL的肿瘤细胞相应于滤泡周的套细胞(mantle cell),瘤细胞比正常淋巴细胞稍大,核不规则或偶有裂沟,染色质较分散,核仁不明显,胞浆少,淡染。有些病例瘤细胞的核小而圆,染色质致密,类似小淋巴细胞性淋巴瘤中的瘤细胞。偶尔,瘤细胞可有丰富而淡染的胞浆,类似边缘区B细胞淋巴瘤中的边缘区或单核细胞样B细胞。约20%病例中的瘤细胞中等大,染色质细致而分散,有小核仁,胞浆小,核分裂像易见(20~30/10HPF),类似淋巴母细胞性淋巴瘤中的淋巴母细胞,称为母细胞样变型。母细胞通常相当一致,为典型的母细胞样变型;有时可混合存在一些小细胞和大细胞,后者核较大,有裂沟或卵圆形,核仁明显,胞浆稍多,淡染似“中心细胞样中心母细胞”,称为多形性母细胞变型,相当于Keil分类中的“中心细胞样中心母细胞性淋巴瘤”。

MCL的瘤细胞非常单一,肿瘤内无中心母细胞,免疫母细胞或副免疫母细胞,但有时可有一些非肿瘤性浆细胞。瘤细胞之间常散布一些上皮样组织细胞,一般无明显吞噬活性。肿瘤内小血管周可见玻璃样物沉积。

MCL有三种生长方式:①套区生长,即肿瘤性套细胞围绕残留生发中心生长,此种生长方式在文献上称为“套区淋巴瘤”(mantle zone lymphoma);②结节状生长,即肿瘤性套细胞形成不明显的结节,这种结节可能是肿瘤细胞完全代替生发中心所形成的,也可能是肿瘤细胞聚集扩展所致;③弥漫性生长,即单一的肿瘤性套细胞弥漫均一生长,淋巴结正常结构完全破坏。

2.4 免疫表型 瘤细胞通常sIgM⁺±IgD⁺,B细胞相关抗原⁺,CD5⁺、CD10⁻、CD23⁻、CD43⁺、bcl-2⁺、bcl-6⁻、cyclinD1⁺(核)。

2.5 遗传学特征 IgH和IgL基因重排,约70%~75%病例存在涉及IgH和BCL-1(DRAD1)基因重排的t(11;14)(q13;q32),几乎所有病例也有CYCLIN D1 mRNA的过度表达。此外,有些病例有ATM基因突变和/或缺失。

2.6 诊断和鉴别诊断

2.6.1 诊断 大多数MCL(77%)依据光镜形态可作出正确诊断,免疫组化标记对提高诊断正确性有较大帮助(10%),疑难病例则可通过检测Ig的克隆性增生和t(11;14)确定诊断。

老年男性全身淋巴结肿大,瘤细胞由单一小至中等大细胞组成,表达CD5和cyclinD1是诊断MCL的重复依据。

2.6.2 鉴别诊断 以套区生长方式的MCL,如淋巴结结构未完全破坏,且存在许多良性表现的生发中心时,易与反应性滤泡增生、套区增生和玻璃样血管型血管滤泡性淋巴组织增生(Castleman病)混淆。反应性滤泡增生的套区很薄;套区增生多见于年轻人颈部,淋巴结小,常为单个,增生的套细胞位于滤泡周围,无淋巴结结构破坏或弥漫性生长的区域;血管滤泡性淋巴组织增生也多见于年轻人,肿块可很大,但病变内可见典型的玻璃样血管生发中心,无弥漫性累及的区域。MCL中瘤细胞的克隆性增生和表达CD5、CD43和cyclinD1可与这些疾病区别。

以结节性生长方式的MCL可与滤泡性淋巴瘤混淆。此外,许多其它小B细胞淋巴瘤,如小淋巴细胞性淋巴瘤,边缘区B细胞淋巴瘤和淋巴浆细胞性淋巴瘤可出现假套区生长方式。MCL与这些淋巴瘤的鉴别见后述。

母细胞样 MCL 有时需与前体 B 淋巴母细胞性淋巴瘤和粒细胞肉瘤鉴别。母细胞样 MCL 为 sIg⁺、CD5⁺、TdT⁻, 而前体 B 淋巴母细胞结淋巴瘤为 sIg⁻、CD5⁻、TdT⁺。粒细胞肉瘤中常可找到幼稚的嗜酸性粒细胞, MPO⁺、cyclinD1⁻、不同于 MCL(MPO⁻、cyclinD1⁺)。

2.7 治疗和预后 MCL 在形态学上虽属小 B 细胞淋巴瘤, 由于 BCL-1 基因重排, cyclinD1 合成增加导致细胞周期异常, 细胞增殖活性高。临床上具有较强侵袭性。属中-高度恶性, 预后差, 平均存活期仅 3~4 年, 远低于其它 SBCLs, 五年生存率仅 27%。

MCL 难以治愈, 应用 CVP 方案或 CHOP 方案治疗的平均存活时间仅 32 个月和 37 个月, 这两种化疗方案在治疗的反应率和无复发存活率之间没有明显区别。大剂量化疗加放疗后再行自体干细胞移植的疗效也不满意。一般情况好和 <70 岁的病人可用加阿霉素的 CVP 方案治疗; 一般情况差和 >70 岁的病人则宜用苯丁酸氮芥单药或 CVP 方案治疗, 单克隆抗体(Mabthera)、同种异体移植和新的细胞周期靶向治疗将可能改善疗效。

预后与以下临床和病理特点有关: 老年患者、临床 III 或 IV 期、B 症状、周围血累及、LDH 或 $\beta 2$ 微球蛋白增高、国际预后指数 (IPI) 中或高危的预后差, 弥漫性生长方式、核分裂像 >20/HPF、母细胞变型、高倍体、P53 突变或缺失也是预后不良因素。

3 小淋巴细胞性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)

3.1 概述 SLL 起自循环中 CD5⁺、CD23⁺ 的周围 B 细胞, 肿瘤由形态单一的小圆形淋巴细胞混合数量不等幼淋巴细胞和副免疫母细胞 (假滤泡) 所组成。SLL 无论在临床上或病理学上与 B 慢性淋巴细胞白血病 (B-chronic lymphocytic leukemia, B-CLL) 互相重叠, 无法严格区分开来, 许多 SLL 患者的外周血淋巴细胞绝对数增高, 且有骨髓累及, 一些临床上表现为只累及淋巴结的“纯”SLL, 用 PCR 敏感技术常可检测到周围血中存在肿瘤细胞, 而且在疾病经过中最终会累及外周血和骨髓。因此, WHO 分类将 SLL 和 B-CLL 视为同一疾病。过去, B-幼淋巴细胞白血病 (B-cell prolymphocytic leukemia, B-PLL) 一直被认为是 B-CLL/SLL 的一个变型, 现认为 B-PLL 虽可由 B-CLL 转化而来, 但许多病人一开始即为 B-PLL, 表现为脾肿大, 白细胞数很高, 周围血中幼淋巴细胞 >55%, 以往无 B-CLL 病史。故 WHO 新分类将 B-PLL 列为一种独立疾病。

SLL 较常见, 约占 NHL 的 7%。SLL 与 B-CLL 同时存在, 在欧美国家是成人中最常见的白血病, 我国也常可见到。

3.2 临床表现 肿瘤好发于老年人, 中位年龄 65 岁, 男性常见, 男女之比为 2:1。临床上常无症状, 但可表现为无力, 自体免疫性贫血和易感染。周围血和骨髓大多有累及, 可伴有肝脾肿大, 少数病人仅表现为淋巴结肿大而无周围血和骨髓累及。约 5% 患者在疾病经过中进展为大 B 细胞淋巴瘤, 称为 Richter 综合征, 偶尔可转化为 B-PLL 或霍奇金淋巴瘤。

3.3 病理改变 SLL 的肿瘤细胞为表现成熟的小圆形淋巴细胞, 瘤细胞比正常小淋巴细胞稍大, 核圆形或稍不规则, 染色质凝块状, 可见不明显小核仁, 胞浆很少。肿瘤内几乎总见到一些幼淋巴细胞和副免疫母细胞, 幼淋巴细胞中等大小, 核圆, 染色质稍凝块状, 可见单个明显核仁, 胞浆中等量, 淡染; 副免疫母细胞较大, 染色质分散, 核仁大而明显, 似免疫母细胞, 但胞浆淡嗜碱性。

低倍镜下, 淋巴结结构完全破坏, 被弥漫的肿瘤性淋巴细胞代替, 其间散在分布一些淡染区域, 由幼淋巴细胞和副免疫母细胞组成, 界限不清, 称为假滤泡 (pseudofollicles) 或增殖中心 (proliferative centers)。高倍镜下, 可辨认出肿瘤性小圆形淋巴细胞和一些幼淋巴细胞和副免疫母细胞, 其间有一些散在的上皮样组织细胞和个别 R-S 样细胞。

偶尔, B-CLL 中瘤细胞有浆细胞样分化, 相当于 Kiel 分类中的淋巴浆细胞样免疫细胞瘤 (lymphoplasmacytoid immunocytoma)。

3.4 免疫表型 瘤细胞 sIgM⁺ ± IgD^{+/+}, B 细胞相关抗原 + (阳性反应一般较弱), CD5⁺、CD23⁺、CD43⁺、CD10⁻、cyclinD1⁻、FCM7⁻。有浆细胞样分化的瘤细胞 cIgM⁺。

3.5 遗传学特征 IgH 和 IgL 基因重排。最近研究显示依据 IgVH 基因有无突变可将 B-CLL/SLL 分为两型: 约 40%~50% 病例的可变区基因无体细胞突变, 与未受抗原刺激的初生 B 细胞一致; 约 50%~60% 病例的可变区基因有体细胞突变, 与生发中心后 B 细胞 (记忆 B 细胞) 一致。最常见的染色体异常是 +12,

del3q14 和 del11q22-23。Richter 综合征中 +12 比例高,且形态学常不典型,有较多幼淋巴细胞(>10%,但<55%)。

3.6 诊断和鉴别诊断

3.6.1 诊断 大多数 SLL(84%)依据光镜形态可作出正确诊断,免疫组化标记对提高诊断正确性稍有帮助(3%)。疑难病例也需通过检测 Ig 的克隆性增生确定诊断,细胞遗传学检测染色体异常(+12)有一定帮助,但阳性率不高(约20%)。

老年男性淋巴结肿大,伴周围血和骨髓累及,低倍镜见弥漫性增生的小淋巴细胞中存在淡染的假滤泡结构,通常可作出初步判断。免疫组化标记 CD5⁺ 和 CD23⁺ 可确定诊断。

3.6.2 鉴别诊断 SLL 需与淋巴结间质弥漫性增生鉴别,两者均表现为小淋巴细胞增生。SLL 有假滤泡,无真正的免疫母细胞,Ig 为克隆性增生;间质弥漫性增生缺乏假滤泡,可有散在的免疫母细胞,无 Ig 克隆性增生。偶尔,SLL 中存在 R-S 样大细胞需与结节性淋巴细胞为主性霍奇金淋巴瘤和富于淋巴细胞经典型霍奇金淋巴瘤鉴别。但霍奇金淋巴瘤中无假滤泡,结节性淋巴细胞为主性霍奇金淋巴瘤中的结节大,瘤细胞扭曲,呈“爆米花”样,且常可同时存在生发中心进行性转化;富于淋巴细胞经典型霍奇金淋巴瘤中瘤细胞 CD15⁺、CD30⁺、CD20⁻。

3.7 治疗和预后 SLL 临床上发展缓慢,但通常难以治愈。早期治疗不能提高生存率,因此常在出现下列一个或多个症状和体征时才给予治疗:骨髓被肿瘤代替而出现严重贫血和血小板减少;淋巴结肿大伴有其它症状;周围血淋巴细胞倍增时间缩短;幼淋巴细胞转化或 Richter 综合征。最有效的联合化疗是用核苷类(fludarabine、cladribine)、烷化剂(苯丁酸氮芥,环磷酰胺)和阿糖胞苷,临床上可缓解,但难以治愈。只表现为局部淋巴结累及,无周围血和骨髓侵犯的 SLL,可行放射治疗。

SLL 的 5 年生存率为 51%。预后与下列因素有关:形态学不典型,有浆细胞样分化, +12, del11q22-23 和出现 Richter 综合征者预后差;del13q14、Ig 基因可变区突变者预后较好。

4 结外粘膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma, MALTl)

4.1 概述 MALTl 起自生发中心后的边缘区 B 细胞,是一种由边缘区(中心细胞样)细胞、单核细胞样细胞、小淋巴细胞、散在的免疫母细胞样和中心母细胞样细胞组成的结外淋巴瘤。MALTl 可发生于正常情况存在 MALT 的粘膜(如小肠),更多的则是发生于正常情况不存在 MALT,而因自体免疫性疾病或慢性感染继发性获得 MALT 的粘膜(如胃、涎腺、甲状腺等),甚至还可发生于无粘膜的组织(如皮肤),后者称为 MALT 型(而不是 MALT)淋巴瘤。

MALTl 是淋巴结外最常见的低度恶性淋巴瘤,约占所有 B 细胞淋巴瘤的 7%~8%。

4.2 临床表现 肿瘤好发于中老年人,女性稍多,男女之比 1:1.2。许多病人有自体免疫性疾病(如 Sjögren 综合征, Hashimoto 甲状腺炎)或幽门螺杆菌胃炎史。肿瘤最常位于胃,尤其胃窦,其它部位包括小肠、肺、眼眶、腮腺、乳腺、甲状腺、胸腺、肝脏、胆囊、皮肤和软组织等。

临床症状随不同部位而异,为非特异性。肿瘤可长期位于局部,少数为多发性(10%),临床上大多数(66%)为 I 或 II 期。

4.3 病理改变 MALTl 的肿瘤细胞为边缘区 B 细胞,混合数量不等单核细胞样 B 细胞、小淋巴细胞,浆细胞以及一些大细胞(中心母细胞样和免疫母细胞样细胞),边缘区 B 细胞类似中心细胞(小裂细胞),小或中等大,核稍不规则,染色质较粗,核仁不明显,胞浆较丰富,淡染。与小肠 Peyer 淋巴小结或脾脏边缘区细胞相似。有时,边缘区 B 细胞体积较大,核圆形或稍凹陷,染色质较致密,可见小核仁,胞浆丰富,透明或淡染,细胞边缘清楚,称为单核细胞样 B 细胞。边缘区 B 细胞有时体积较小,胞浆少,相似于小淋巴细胞。浆细胞可为肿瘤性或反应性。中心母细胞样和免疫母细胞样细胞数量一般较少,散布在肿瘤内。

MALTl 的早期病变中常存在反应性滤泡,瘤细胞位于滤泡的边缘区和/或滤泡间区,瘤细胞可侵入滤泡内,部分或完全代替滤泡,称为滤泡殖入(follicular colonization)。瘤细胞也常可侵入粘膜腺体或隐窝上皮,形成淋巴上皮病变(lymphoepithelial lesion)。正常粘膜上皮可由单个淋巴细胞侵入,淋巴上皮病变必须由 ≥ 3 个边缘区 B 细胞侵入上皮,引起上皮破坏,上皮细胞嗜酸性退变。随病情进展,反应性滤泡可被瘤细胞完

全代替,类似滤泡性淋巴瘤,瘤细胞还可侵入深部组织。在胃中,瘤细胞可侵入肌层。浆细胞数量不等,在胃的粘膜固有层中,大多为多克隆性反应性浆细胞,而位于深部的浆细胞则为单克隆性肿瘤细胞。

肿瘤转化大细胞(中心母细胞样和免疫母细胞样细胞)常散在分布,数量较少。偶尔,转化大细胞弥漫成片,过去应用“高度恶性 MALT”这一术语,WHO 新分类建议避免使用,应诊断为“弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”,即使病变起自 MALT 的部位。

4.4 免疫表型 瘤细胞 sIg⁺ (IgM > IgG > IgA), IgD⁻, 约 40% cIg⁺, B 细胞相关抗原 +, CD5⁻、CD10⁻、CD23⁻、CD43^{-/+}, cyclinD1⁻。

4.5 遗传学特征 IgH 和 IgL 基因重排,约 1/3 病例 t(11;18)(q21;q21),少数病例 t(1;14)(q22;q32),60% 病例 +3。无 BCL-1 或 BCL-2 基因重排。

4.6 诊断和鉴别诊断

4.6.1 诊断 单独依据光镜形态,84% MALT 可作出正确诊断,免疫组化标记对提高诊断正确性价值有限(2%)。MALT 的诊断依据三项标准:(1)临床标准:①位于结外(通常在粘膜,但不绝对必须);②局限性;③隋性;④局部治疗能治愈;⑤有慢性感染(幽门螺杆菌胃炎)或自体免疫性疾病(Sjögren 综合征,Hashimoto 甲状腺炎)。(2)病理学标准:①形态学重演 peyer 淋巴小结的特征,即上皮浸润(淋巴上皮病变),反应性滤泡,边缘区 B 细胞,单核细胞样 B 细胞、小淋巴细胞,浆细胞和散在转化大细胞(中心母细胞样和免疫母细胞样细胞);②免疫表型 CD5⁻、CD10⁻、cyclinD1⁻;③遗传学特征:无 BCL-1 或 BCL-2 基因重排,可有 +3 和 t(11;18)。(3)生物学标准:肿瘤性 B 细胞选择性在粘膜和淋巴结外增殖以及与上皮和反应性滤泡有特殊的相互反应。

4.6.2 鉴别诊断 MALT 需与反应性病变(幽门螺杆菌胃炎,淋巴上皮性涎腺炎,Hashimoto 甲状腺炎)和其它 SBCLs(FL、MCL、SLL)鉴别。

MALT 与反应性病变的鉴别主要依据典型的边缘区 B 细胞的形态特点和滤泡外 B 细胞的破坏性浸润,对疑难病例可用免疫组化或分子遗传学技术证实增生的瘤细胞有克隆性改变。胃 MALT 的组织学鉴别诊断见表 1。

表 1 胃 MALT 的组织学鉴别诊断

评分	诊断	组织学特点
0	正常	粘膜固有层内散在浆细胞,无淋巴滤泡
1	慢性活动性胃炎	粘膜固有层内小簇淋巴细胞,无淋巴滤泡,无淋巴上皮病变
2	慢性活动性胃炎伴显著的滤泡形成	淋巴滤泡显著,有套细胞和浆细胞围绕,无淋巴上皮病变
3*	疑淋巴样浸润,可能为反应性	淋巴滤泡被小淋巴细胞围绕,且弥漫浸润粘膜固有层和个别细胞侵入上皮
4*	疑淋巴样浸润,可能为淋巴瘤	淋巴滤泡被小淋巴细胞围绕,且弥漫浸润粘膜固有层和小群细胞侵入上皮
5	MALT 淋巴瘤	边缘区细胞弥漫浸润粘膜固有层伴显著的淋巴上皮病变

*3 和 4 项需行免疫表型或分子遗传学检测未证实或排除 MALT

4.7 治疗和预后 胃的早期 MALT 用抗幽门螺杆菌抗生素治疗能治愈。一线药物为奥美拉唑(20 mg),克拉霉素(500 mg)和阿莫西林(1000 mg),每天二次 × 10 天;二线药物为前二种药物和剂量同上,将阿莫西林换成甲硝唑(400 mg),每天二次 × 7 天。抗生素治疗无效者可单独用苯丁酸氮芥化疗或局部放疗,大多数病人能完全缓解。外科手术切除在过去用得较多,但由于肿瘤为多发性,且根治术不能防止复发,故目前主张活检证实为 MALT,应直接行化疗。研究表明各种不同治疗方法,包括单独化疗,单独手术治疗,手术治疗加化疗或放疗,抗幽门螺杆菌抗生素治疗,无病存活率无统计学上差别。其它部位 MALT 治疗视情况而异,局限性病变可单独放疗,晚期播散性病变更需化疗或化疗加美罗华,而手术仅用于活检诊断。

MALT 进展缓慢,晚期可播散到其它部位,5 年生存率达 74%。多个部位累及、出现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域或累及骨髓看来对预后影响不大。

附:免疫增生性小肠病(immunoproliferative small intestinal disease, IPSID)

IPSID 现认为是 MALT 的一个特殊亚型,以前称为 α-重链病。肿瘤主要发生于中东地区的中青年人,其它地区偶可见到。临床表现为吸收不良、腹泻和体重减轻,约半数病例的血清中只含 α 重链而无轻链。病变位于小肠近端或累及整个小肠。临床病程长,可长期局限于腹部。IPSID 在形态学上显示 MALT 的所有特征,但瘤细胞有显著的浆细胞分化。早期(A

期)病变见淋巴浆细胞浸润仅限于粘膜和肠系膜淋巴结。中期(B期)见边缘区细胞较显著,粘膜呈结节性浸润,累及粘膜肌层,瘤细胞成簇围绕上皮性隐窝,形成淋巴上皮病变,并侵入反应性滤泡。晚期(C期)则出现大量转化大细胞,常以免疫母细胞为主,且可出现奇形大细胞。本病与肠道慢性感染有关,早期应用广谱抗生素治疗可使淋巴浆细胞浸润消失,此期属于反应性、非肿瘤性的癌前病变,晚期病例已进展为恶性肿瘤,抗生素治疗无效,需用化疗才能控制疾病。

5 淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)

5.1 概述 LP起自受刺激能分化成浆细胞的周围B细胞或已发生体细胞突变,但通常无重链转换的生发中心后B细胞。肿瘤由小淋巴细胞、淋巴浆细胞样细胞和浆细胞组成。

LPL少见,仅占NHL 1%~1.5%,大多数患者出现血清单克隆IgM副蛋白,当IgM > 3 mg/dl,称为Waldenström巨球蛋白血症。

5.2 临床表现 肿瘤好发于老年人,中位年龄63岁,男性稍多,男女之比为1.1:1。LPL主要累及骨髓、淋巴结和脾脏,偶可累及外周血和其它部位(肺、胃肠道和皮肤等)。临床上常表现为高粘滞综合征,冷凝球蛋白血症、出血倾向、神经系统异常和淀粉样物质沉积等。就诊时,大多数病人(80%)为临床Ⅲ或Ⅳ期。

5.3 病理改变 LPL的肿瘤细胞为小淋巴细胞,淋巴浆细胞样细胞和浆细胞,淋巴浆细胞样细胞的胞浆丰富,嗜碱性,似浆细胞,但细胞核似淋巴细胞,浆细胞的核内可见PAS+包涵体(Dutcher小体),为含Ig的胞浆突入核内所致,偶尔浆细胞内含大量IgG,呈印戒细胞样。肿瘤内常有少量免疫母细胞,反应性上皮样组织细胞和/或肥大细胞。但无边缘区或单核细胞样B细胞。

在淋巴结,瘤细胞呈弥漫浸润性生长,无假滤泡(增殖中心)或肿瘤性滤泡,在骨髓,瘤细胞呈结节性浸润或弥漫间质性浸润。

5.4 免疫表型 瘤细胞sIg⁺,有些瘤细胞cIg⁺,通常为IgM,偶为IgG或IgA,但IgD⁻,B细胞相关抗原⁺、CD5⁻、CD10⁻、CD23⁻、CD43^{+/+}、CD38⁺。

5.5 遗传学特征 IgH和IgL基因重排,约半数病例存在t(9;14)(p13;q32)和PAX-5基因重排。

5.6 诊断和鉴别诊断 约半数(53%)LPL依据光镜可作出正确诊断,免疫组化标记对提高诊断正确性稍有帮助(3%)。淋巴结LPL可与小淋巴细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤混淆,结外LPL可与MALTL混淆,鉴别诊断见后述。

5.7 治疗和预后 LPL常用苯丁酸氮芥单药治疗或核苷类(fudarabine, cladribine)治疗,有效率达50%~70%。美罗华或自体干细胞移植下大剂量化疗也可取得较满意疗效。对有高粘滞综合症患者可行血浆置换疗法。

LPL进展较缓慢,中位存活期为5年,五年生存率为59%。年老、外周血白细胞减少、体重减轻、神经系统异常和转化为弥漫大B细胞淋巴瘤者预后差。

6 淋巴结边缘B细胞淋巴瘤(nodal marginal zone B-cell lymphoma, NMZL)

NMZL起自淋巴结边缘区B细胞,少见,仅占NHL的1.8%。肿瘤好发于中老年人,中位年龄58岁,女性多见,男女之比为1:1.5。大多数病人表现为局部或全身淋巴结肿大,偶可累及骨髓,约1/3病例有结外淋巴瘤,镜下,肿瘤由边缘区B细胞、单核细胞样B细胞、小淋巴细胞和少量散在转化大细胞(中心母细胞样和免疫母细胞样细胞)组成,瘤细胞往往以单核细胞样B细胞为主(单核细胞样B细胞淋巴瘤)。瘤细胞常围绕淋巴窦和位于淋巴窦内,反应性滤泡和套区细胞可存在,有时可见滤泡植入。偶可转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤。大多数NMZL的免疫表型相似于MALTL,少数IgD⁺、CD43⁻,相似于脾边缘区B细胞淋巴瘤。细胞遗传学上,很少存在t(11;18)(q21;q21)或+3。治疗通常用CHOP方案,早期复发率高,5生存率为57%,低于MALTL或FL。

7 脾边缘区B细胞淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)

SMZL起自分化阶段未明的生发中心后B细胞,瘤细胞部分向脾边缘细胞分化,SMZL与MALTL、NMZL和多毛细胞白血病(HCL)关系密切,但在临床上和形态学上有区别,WHO新分类将SMZL列为独立病种。SMZL罕见,约占NHL 0.7%,好发于中老年人,男女两性大致相等。临床表现为脾脏显著肿大,常累及脾门淋巴结、骨髓和外周血。但一般不累及周围淋巴结。许多患者的周围血和骨髓涂片中存在绒毛状淋巴细胞,

故 SMZL 与一种特殊类型成人 B-CLL——伴绒毛状淋巴细胞脾淋巴瘤 (splenic lymphoma with villous lymphocytes, SLVL) 可能为同一疾病。

SMZL 累及脾脏白髓的边缘区, 常有残留的生发中心和套区。生发中心可萎缩或增生, 瘤细胞可殖入滤泡。红髓也常明显累及。瘤细胞小至中等大小, 核圆形或卵圆形, 染色质稍粗, 可见小核仁, 胞浆丰富, 淡染, 类似正常脾脏边缘区细胞, 肿瘤可见散在转化大细胞, 小淋巴细胞和浆细胞。此外, 还可见到一些上皮样组织细胞。在骨髓, 瘤细胞呈结节性间质性浸润。周围血和骨髓涂片中绒毛状淋巴细胞比小淋巴细胞稍大, 胞浆内有一些短的绒毛状突起, 常集中于细胞一极。瘤细胞 sIgM⁺、sIgD^{+/+}, B 细胞相关抗原⁺、CD5⁻、CD10⁻、CD23⁻、CD43⁻、CD103⁻、cyclinD1⁻、DBA.44^{-/+}。约 40% 病例 7q21-23 等位基因缺失, 偶 +3, 但无 t(11;18)。

SMZL 进展缓慢, 5 年生率达 80%。脾切除为首选治疗, 术后可用苯丁酸氮芥单药治疗, 可加用强的松, 但 SMZL 对化疗的反应差。

8 小 B 细胞淋巴瘤 (SBCLs) 的鉴别诊断

各种小 B 细胞淋巴瘤易互相混淆。例如, FL、MCL、MALTL、SLL、NMZL 和 SMZL 均可有滤泡、假滤泡或结节样结构; 瘤细胞均可小到中等大; 免疫组化标记均显示 IgH 和 IgL 基因重排; 且均表达 B 细胞相关抗原 (CD19、CD20、CD22 和 CD79a)。然而, 各种 SBCLs 仍可依据形态学、免疫表型和遗传学特征作出鉴别诊断 (见表 2~4)。

表 2 小 B 细胞淋巴瘤的组织学特征

肿瘤	组织结构	小细胞	转化大细胞
FL	滤泡 ± 弥漫性区域	中心细胞	中心母细胞
MCL	套区、模糊结节、弥漫	套细胞	无
SLL	弥漫伴假滤泡	小淋巴细胞	幼淋巴细胞、副免疫母细胞
LPL	弥漫无假滤泡	小淋巴细胞、淋巴浆细胞样细胞、浆细胞	免疫母细胞、中心母细胞
MALTL/NMZL/SMZL	边缘区或滤泡旁分布	边缘区 B 细胞、单核细胞样 B 细胞、小淋巴细胞、浆细胞	中心母细胞样细胞、免疫母细胞样细胞

FL, 滤泡性淋巴瘤; MCL, 套细胞淋巴瘤; SLL, 小淋巴细胞性淋巴瘤; LPL, 淋巴浆细胞性淋巴瘤; MALTL, MALT 淋巴瘤; NMZL, 淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤; SMZL, 脾边缘区 B 细胞淋巴瘤。

表 3 小 B 细胞淋巴瘤的免疫表型

肿瘤	sIg	cIg	CD5	CD10	CD23	CD43	Bcl6	CyclinD1	FDC
FL	M ± G	-	-	+/-	-	-	+	-	+
MCL	M ± D	-	+	-	-	+	-	+	+
SLL	M ± D	-/+	+	-	+	+	-	-	-
LPL	M	+	-	-	-	+/-	-	-	-
MALTL	M	-/+	-	-	-	-/+	-	-	-
NMZL	M	-/+	-	-	-/+	-	-	-	-
SMZL	M ± D	-/+	-	-	-	-	-	-	-

sIg: 表面免疫球蛋白; cIg: 胞质免疫球蛋白; FDC: 滤泡树突细胞网; +, >80%; +/-, 50-80% 阳性; -/+, <50% 阳性; -, 阴性

表 4 小 B 细胞淋巴瘤的遗传学特征

肿瘤	遗传学异常	IgV 区基因
FL	t(14;18)(q32;q21), BCL-2R	正在进行突变
MCL	t(11;14)(q13;q32), BCL-1R	未突变
SLL	+12; del13q	40% 未突变, 60% 已突变
LPL	t(9;14)(p13;q32), PAX5R	已突变
MALTL	+3, t(11;18)(q21;q21)	已突变, 正在进行?
NMZL	无	已突变
SMZL	-7q21-23, 偶 +3	已突变

霍奇金淋巴瘤病理诊断的新观点

李甘地

(四川大学华西医院病理科,成都 610041)

【摘要】 WHO2001 年新的淋巴造血系统肿瘤分类反映了最近 10 余年来对霍奇金淋巴瘤研究和诊断的新认识,并且影响到对其的治疗。本文参照近年来的文献对霍奇金淋巴瘤组织学新分型、免疫组织化学和分子遗传学改变以及临床表现进行总结,强调霍奇金淋巴瘤实质上是一种特殊的 B 细胞淋巴瘤,对于其诊断和鉴别诊断进行详尽地描述,以供病理学、血液学和肿瘤学工作者参考。

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL; 原称霍奇金病 Hodgkins disease, HD)的组织学和临床特点已为病理学家和肿瘤学家熟知。近来研究对于其免疫表型、分子遗传学特点、组织发生和发病机制的研究大大的加深了人们对于 HL 的理解。

WHO2001 年出版的淋巴造血系统肿瘤分类^[1]指出:① HL 是一种特殊的 B 细胞淋巴瘤,其组织学特点为:少数的肿瘤细胞——Reed-Sternberg 细胞和 Hodgkin 细胞(H/R-S 细胞),多数的非肿瘤性炎细胞以及相关细胞构成复杂的图像;② HL 由两个大类组成:结节性淋巴细胞为主型和经典型,二者在发病机理、临床特点、免疫表型、分子遗传学以及与 EB 病毒的关系等方面均不同;③ 近来的使用显微切割和分子遗传学研究发现,H/R-S 细胞存在克隆性的免疫球蛋白基因重排,HL 的发病与 EB 病毒潜伏感染引起的细胞凋亡调控的异常有关;④ 现代的治疗手段已经可以将大多数 HL 病人治愈。

这些进展对 HL 的病理诊断和鉴别诊断提出了新的问题。本文根据国内外资料综述目前在 HL 诊断和鉴别诊断中的一些新进展和看法,供同道借鉴。

1 新组织学分型

WHO 新的淋巴造血组织肿瘤分类^[1-4]中,继承了 REAL 分类^[5]的做法,将霍奇金淋巴瘤分为经典型和结节性淋巴细胞为主型两个大类(表 1)。其中经典型中除了大家熟悉的结节硬化型(NS)、混合细胞型(MC)和淋巴细胞减少型(LD)外,还增加了富于淋巴细胞的典型霍奇金淋巴瘤(LR-CHL)这一亚型。根据近年来的研究成果,将霍奇金病改称为霍奇金淋巴瘤。

表 1 WHO 关于霍奇金淋巴瘤(HL)的分类(2001)

Nodular lymphocyte predominant HL (LP)	结节性淋巴细胞为主型
Classic HL	经典型
Nodular sclerosis HL (grades 1 and 2) (NS-CHL)	结节硬化型
Lymphocyte rich classic HL (LR-CHL)	富于淋巴细胞的
Mixed cellularity HL (MC-CHL)	混合细胞型
Lymphocyte depleted HL (LD-CHL)	淋巴细胞减少型
Unclassifiable classic HL	不能分类

国内华西医院病理科曾在 1999 年按照新的 WHO 分类草案和原有的 Rye 分类对一组 143 例 HL 进行分型和随访^[6]。男女之比为 2.3 : 1。79% 的病人发病年龄在 30 岁以下。90% 病人的首发部位为颈部淋巴结。按照新的 WHO 分类组织学分型: NS 55 例(38.5%), MC 51 例(35.7%), LR-CHL 17 例(12.0%), LD 8 例(5.6%), LP 10 例(7.0%)。随访: 143 例中 99 例有随访(70.7%)。WHO 分型中以 LR-CHL 的五年存活率最高,达到 56.6%,其次为 NS 55.8%, MC 51.6%, LP 40.0%, LD 0%。

2 经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)

CHL 占有 HL 的 95%, 国内报告占 93%。在发病年龄上呈现双峰, 第一个峰值出现在 10~35 岁年龄段, 第二个峰值在 60 岁以上^[8]。CHL 具有独特的临床、形态学、免疫表型和遗传学特点, 其四个亚型(NS、MC、LD、LR-CHL) 又各有特点。对于 CHL 的细胞来源, 目前的研究表明 98% 的病例来源于外周 B 细胞^[9,10], 均有约 2% 的病例来自外周 T 细胞^[11]。

2.1 临床表现 CHL 最常见于颈部淋巴结。结外累及罕见。约 50% 的病人在诊断时处于 I 或 II 期。纵隔肿块最常见于 NS。体质性症状(发热、夜汗、体重下降)见于 25% 的病人。与先前的报告不同的是, 由于治疗的进展, 国外现有的资料提示, 组织学分型已经不再是一个重要的预后因素。在未经治疗的情况下, CHL 的病程呈中等侵袭性(moderately aggressive)。在现有治疗下, 70%~80% 的病例可长期存活。早期病例的宽野照射(extended field irradiation)已经成为标准的治疗方案使用达十年以上, 而且治愈率极好。但是由于宽野照射的远期影响, 尤其是继发第二种实体肿瘤的可能性高, 使得大多数研究单位放弃了这一疗法, 而代之以轻度的化学治疗联合受累野的照射。对于中期病例, 也使用联合治疗, 采用受累野照射和化学治疗。对于晚期病例, 8 个疗程的联合化疗加上对肿块和残余淋巴瘤的照射已经使用多年, 可治愈 50%~60% 的病人。新的强化治疗方案(如 BEACOPP)可明显改善预后。对于复发的病例, 近来的研究表明使用大剂量化疗可改善病人的无复发存活时间^[7,12]。

2.2 形态学改变 在 CHL 的切片上, 虽然在有的病例可见残存的正常滤泡, 绝大多数病例淋巴结结构大部破坏。很容易找到典型的霍奇金细胞和 R-S 细胞, 其数量可多可少。根据不同的亚型有不同的背景细胞和反应性成分(见后)。

2.3 免疫表型(表 2) 典型的 H/R-S 细胞为 CD30+, CD15+, CD45-, EMA-。CD20+ 见于 30%~40% 病例, 一般为 EBV-。CD79a 的阳性率低于 CD20。少数病例中可见不等的大细胞表达一种或几种 T 细胞标记。CD30+ 在 CHL 的 H/R-S 细胞和一些较小的母细胞为膜阳性和/或胞质内的点状阳性(Golgi 区)。但是要注意 CD30 在非造血细胞肿瘤, 如胰腺癌、鼻咽癌和恶性黑色素瘤等, 也可出现胞质弥漫性阳性反应, 胚胎癌可出现膜阳性和/或胞质内的点状阳性^[1,7,8]。

CD15 也是常用的 H/R-S 细胞的标记, 见于约 80% 的 CHL 病例。但也可有阳性反应见于粒细胞及其肿瘤, 以及个别的 T/B 细胞淋巴瘤。

新近文献还报告 H/R-S 细胞表达 bcl-6、BSAP(PAX-5)和 IRF4。但不表达 BOB.1 和 Oct 2^[9,11]。这有助于 CHL 与 LPHL 的鉴别。大多数的 H/R-S 细胞为 Ki-67 阳性, 提示处于细胞增殖状态。

免疫表型与预后:最近的大样本研究表明, CD15-的较 CD15+ CHL 病人复发率较高而且生存率较低, 是独立的预后因素。CD20+ 的也较 CD20- 的更容易复发和预后较差^[13]。

2.4 分子遗传学改变 单个细胞的 PCR 技术已证实在绝大多数的 CHL 病例中存在克隆性的 Ig 基因重排, 提示存在克隆性的 B 细胞增生^[9,10,14~16]。H/R-S 细胞存在 TCR 基因重排到目前为止仅有极少病例^[11]。对于 H/R-S 细胞为何不能合成 Ig, 某些研究指出, 突变在原有功能可变区基因重排中导致停止密码子, 与正常生发中心内的 B 细胞的可变区基因发生的突变一致。这种不能产生有功能的抗体的“残废”的 B 细胞在正常的生发中心内很快进入凋亡而被处理掉。因此这可能解释为何 H/R-S 细胞不能合成 Ig^[9,16]。但是另外的研究在 75% 的 CHL 病例未发现 Ig 基因的断裂突变(crippling mutation)^[9]。最近的研究集中在核内转录因子 NFB 如何防止 H/R-S 细胞进入凋亡上^[17]。研究表明, NFB 基因的持续活化可能是由于其抑制因子 IB 家族的缺陷^[18], 或者由于 IB 激酶的异常活化引起的^[19]。

在 CHL 检测与 ALCL 有关的 t(2;5)(2p23;5q35)的结果, 包括使用 Southern 杂交, RT-PCR 和免疫组化检测 ALK-1 融合蛋白, 绝大多数报告均为阴性^[20,21]。这在 CHL 与 ALCL 的鉴别中有重要的意义。

EB 病毒检测发现在 20%~80% 的 CHL 病例中有 EB 病毒基因组的整合。在 NS 和 LD 亚型, 20%~40% 的发达国家病例, 以及 50%~75% 的 MC 病例有 EBEB1/2 或者 LMP-1 表达, 但是没有 EBNA-2 抗原表达, 提示在 H/R-S 细胞中 EB 病毒呈第 II 型潜伏感染模式。在发展中国家, 如肯尼亚, EB 病毒潜伏感染的几率(92%)要远远大于发达国家^[22]。同时 EB 病毒感染的亚型在发达国家和发展中国家也有不同, 在发达国

家主要为 1 型,在发展中国家主要为 2 型^[23]。

表 2 富于 T 细胞的大 B 细胞淋巴瘤、淋巴细胞为主型 HL 和经典型 HL 的鉴别诊断^[7]

诊断标准	TCRBCL	LP-HL	CHL
肿瘤性成分			
瘤细胞分布	分散	在结节内	分散
“爆米花”细胞	-/+	+/-	-
R-S/R-S 样细胞	-/+	-/+	+
CD45 表达	+	+	-
CD30 表达	-*	-*	+
CD15 表达	-	-	+/-
CD79a 表达	+/-	-/+	-/+ variable
CD20 表达	+	+	-/+ variable
BOB.01 表达	+	+	-
Oct 2 表达	+	+	rare
CD3 表达	-	-	-/+
EMA 表达	+/-	+/-	rare
J 链表达	+/-	+/-	-
Ki-67 细胞增殖活性	高	高	高
EBV	-	-	+ variable
Ig 基因重排	+	+	+**
反应性成分			
T 细胞	多量	适量	不一
核形不规则的 T 细胞	+/-	-	-/+
围绕瘤细胞的 bcl-6 +			
CD57 + 的 T 细胞菊团	-	+多	-
CD8 + TIA-1 + T 细胞数量	非常多	少	多
组织细胞(上皮样细胞)	不一	散在	不一
滤泡树突状细胞	-	+	+
临床表现			
临床分期	Ⅲ/Ⅳ	I/Ⅱ	I/Ⅲ
诊断时骨髓累及	+/-	-	-/+
播散时的形态学演化	-	+	+

* 某些病例为弱阳性, ** 1% ~ 2% 的病例为 T 细胞受体基因重排

3 结节硬化型(NS-CHL)

3.1 临床特点 NS 是霍奇金淋巴瘤最常见的亚型,在美国和欧洲约占 70%。在中国统计占 30% ~ 40%。中位发病年龄为 28 岁。男女之比 1 : 1。纵膈受累占 80%,表现为巨大纵膈肿块的有 54%。约有 10% 的患者可脾脏受累。骨髓累及占 3%。多数病人发病时为 II 期,体质性症状(B 症状)占 40%^[1]。

3.2 典型的形态学改变 NS 累及的淋巴结呈结节状的生长方式、胶原束分割硬化和腔隙型 H/R-S 细胞三大特点^[1]。

纤维束的形成一般起于淋巴结的包膜,低倍镜下可见包膜增厚,纤维束从被膜伸入淋巴结,分割淋巴组织形成结节。特征性的是纤维束在偏光显微镜下呈现绿色的双折光,这一特点不见于 LDHL,有助于两者的鉴别诊断。

结节内,腔隙型 H/R-S 细胞(陷窝细胞)常分散在炎性背景中,该种细胞为多叶核大细胞,有小到中等大小的核仁,胞质宽,空亮或者轻度嗜酸性。特征性的是在福尔马林固定的切片上,胞质收缩后附着在核膜上,并可一些细丝状的胞质连接着胞膜。事实上,近年的观察发现,实际上陷窝细胞具有很大的变异。可以为单核,多叶核或有类似于典型的 R-S 细胞明显的核仁。有时陷窝细胞可以聚集成片,称为合体细胞变种。仔细寻找,还是可见到典型的 R-S 细胞和“木乃伊”细胞。结节中心可出现灶性坏死,伴有嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、小淋巴细胞和组织细胞浸润。

3.3 结节硬化型的细胞期(NS-CHL,cellular phase) 在所谓的细胞期,可见明显的结节形成倾向,但胶原纤维的沉积不明显,在以小淋巴细胞为主的背景上,可见清楚的陷窝细胞分布于结节内或者残余滤泡周围。背景的小淋巴细胞与套细胞表型相似(CD20 + , CD79a + , CD5 + , IgM + , IgD + , CD3-)^[24]。现在认为证实由于瘤细胞分泌的细胞因子进行性地使得 T 细胞,组织细胞,浆细胞和嗜酸性粒细胞聚集,并形成结节以取代原有的滤泡。结节内还可见到 CD21 + 的滤泡树突状细胞(FDC),有报告 FDC 提示较好的预后^[25]。

3.4 “合体细胞性”的 NS(syncytial NS) “合体细胞”这一术语是 Butler1983 年提出并由 Strickler 等 1986 年再次提出的^[26]。这一变型有统计称占 NSHL 的 16%,但是在具有纵膈巨大肿块和Ⅲ/Ⅳ期的病人中高达 88%,具有更为侵袭性的临床过程^[27]。镜下特点为成片的瘤细胞浸润,其中部分呈陷窝细胞样改变,中心可有坏死。可能被误诊为大细胞 NHL(ALCL 或 DLBCL)、转移性黑色素瘤、转移癌或者肉瘤、胸腺癌或生殖细胞肿瘤。因此在鉴别诊断中,需要正确运用抗体。合体细胞的免疫表型为:CD3 - ,CD15 + ,CD20 - / + ,CD30 + ,CD45 - ,CD79a - ,CK - ,PLAP - ,S-100 - ,HMB 45 - ,EMA - ,ALK - 。

3.5 NS 的组织学分级 英国淋巴瘤观察组(BNLI)一再提出应当对 NS 分级:Ⅰ级和Ⅱ级。Ⅱ级占有 NSHL 的 15% ~ 25%,更为侵袭性^[28]。但是这一结果并未得到所有研究报告的证实^[29]。WHO 分类中将 BNLI 分级体系保留,试图在更大的系列中证实其价值^[3]。

BNLI 分级系统基于结节中的细胞丰富程度,硬化的程度和瘤细胞的数量和非典型性。Ⅱ级的病例应当具有以下三种改变之一:① 多于 25% 的结节内有多型性或网状细胞性的瘤细胞;② 多于 80% 的结节出现纤维化或者纤维组织细胞性成分;③ 多于 25% 的结节内出现多量的大而怪异或间变性瘤细胞,并且小淋巴样成分不减少。但是,Harris 等指出,是否对于 NS 进行分级,还需要更多的资料来证实^[3]。

3.6 NS 的鉴别诊断 MCHL 与 NSHL 有时在鉴别上有困难。原因是在 MC 中有时可见到陷窝细胞,此时注意到硬化和结节的形成有助于 NS 的诊断。细胞期的 NS 要注意和 LPHL 以及副皮质区增生区别。

间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)与 HL 的区别并不总是清楚的,因此有“Hodgkin-like”ALCL 或者“ALCL-like”HL 的名词出现^[31]。尤其是合体细胞性的 NS 更加容易混为 ALCL。现在已弄清,所谓的“Hodgkin-like”ALCL 的约 85% 的病例实际上是Ⅱ期的伴有纵膈肿块的 NSHL^[4,7]。Harris 等指出,“Hodgkin-like”ALCL 不是独立的非霍奇金淋巴瘤亚型。病理学家应当用免疫表型、分子遗传学等技术等去区别 HL 与 ALCL 的交界性病例,对于无法区别的病例可列入不能分类的淋巴瘤^[3]。由于使用第三代化疗方案,ALCL 中约 80% 的病例是可以治愈的,而 HL 通常需要其他的治疗方案,因此区别 ALCL 与 HL 是十分必要的。此时免疫表型检测非常有帮助(表 3)。一般来说,CD15 + ,B 细胞标记阳性,ALK 蛋白阴性和无 TCR 基因重排支持 HL 的诊断,而 CD15 - ,T 细胞标记阳性,或者 ALK 蛋白阳性,以及存在 TCR 基因的克隆性重排或者 NPM/ALK 杂交基因支持 ALCL^[7]。

表 3 间变性大细胞淋巴瘤与经典的 HL 的区别^[7]

	ALCL-HL	HL
形态学特点		
肿瘤细胞成分	通常成片聚集	通常分散
反应性成分	常较少	多
H/R-S 细胞	可出现	总是可见到
淋巴窦内侵犯	特征性	偶尔可见
免疫表型和分子遗传学特点		
CD30	+	+
CD15	- / +	+ / -
CD45	+ / -	-
EMA	+ / -	-
ALK 蛋白或 t(2;5)	+	-
BSPA(PAX-5 基因产物)	-	+
克隆性 TCR 基因重排	+	-
克隆性 Ig 基因重排	-	+
EBV	- / +	+ / -