

· 论著 ·

小儿原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤的临床病理分析

杨 姣¹ 周扬莹² 祝 晟² 张 屹² 傅春燕 陈 晨 周建华

【摘要】 目的 探讨小儿原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)的临床病理特征及免疫表型。方法 对 10 例小儿 PGIL 采用 SP 法行 CD45、CD3、CD3 ϵ 、CD5、CD10、CD15、CD20、CD30、CD45RO、CD56、CD68、CD99、Bcl-2、Bcl-6、ALK、Cyclin D1、Mum-1、MPO、PAX-5、TdT、TIA-1、Ki-67 及细胞角蛋白(CK)免疫组织化学染色,运用原位杂交检测 Epstein-Barr 病毒编码的早期 RNA(EBER),按 2008 年 WHO 淋巴瘤造血系统肿瘤分类标准进行分类。结果 ①10 例瘤细胞均表达 CD45、Ki-67,无一例表达 CK;10 例均经病理、免疫组化及原位杂交检测等确诊为不同类型 PGIL;②临床表现为腹痛、腹泻、腹部包块、发热、贫血和消瘦等。发生在小肠 5 例、回盲部 2 例、结肠 1 例、直肠 2 例。6 例为溃疡型,4 例为隆起型;③B 细胞性 NHL 7 例,其中伯基特淋巴瘤 5 例,B 淋巴瘤母细胞性淋巴瘤 1 例,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例;T 细胞 NHL 3 例,其中 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例,肠病相关 T 细胞淋巴瘤 1 例,ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤 1 例。结论 小儿 PGIL 临床症状无特异性,以 B 细胞淋巴瘤多见,T 细胞淋巴瘤少见,预后差,须与其他胃肠道恶性肿瘤相鉴别。

【关键词】 胃肠肿瘤;淋巴瘤,非霍奇金;免疫表型分型;病理学,临床

A clinicopathological analysis of pediatric primary gastrointestinal lymphoma. YANG Jiao, ZHOU Yangying, ZHU Sheng, et al. Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathologic features and immunophenotypes in Pediatric Primary Gastrointestinal lymphoma (PGIL). **Methods** Clinicopathologic analysis; Immunohistochemical Stainings (SP method) for CD45, CD3, CD3 ϵ , CD5, CD10, CD15, CD20, CD30, CD45RO, CD56, CD68, CD99, CyclinD1, ALK, Bcl-2, Bcl-6, Mum-1, MPO, PAX-5, TdT, TIA-1, Ki-67 and Cytokeratin (CK) being applied to the routine paraffin sections of all the 10 cases; EBER was detected by in situ hybridization. All cases were reclassified according to the WHO classification of lymphoma in 2008 with a retrospective study. **Results** ①All 10 cases of PGIL expressed CD45, Ki-67, None showed positive staining for CK, 10 cases were diagnosed as primary gastrointestinal non-Hodgkins' lymphoma with different types; ②The main clinical symptom were abdominal pain, diarrhea, abdominal mass, fever, weight loss and hematochezia. 5 in small intestine, 2 in ileocecal junction, 1 in colon, 2 in rectum. Grossly, 6 cases showed ulcer pattern, 4 polypoid pattern of intestinal wall. The prognosis for these patients showed very poor; ③7 cases (70%) were diagnosed as B-cell lymphomas, including 5 cases of Burkitt's lymphoma, 1 case of B lymphoblastic lymphoma and 1 case of diffuse large B cell lymphoma; 3 cases (30%) were diagnosed as T cell lymphomas, including 1 case of natural killer/T-cell lymphoma, 1 case of enteropathy associated T cell lymphoma and 1 case of ALK positive anaplastic large cell lymphoma. **Conclusions** PGIL has no specific clinical symptoms, B cell lymphoma is the most common type in pediatric PGIL, T cell lymphoma is rare. These patients with PGIL had a very poor prognosis and should be distinguished from other malignant tumors of gastrointestinal.

【Key words】 Gastrointestinal Neoplasms; Lymphoma, Non-Hodgkin; Immunophenotyping; Pathology, Clinical

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2011.03.012

作者单位:中南大学湘雅医学院病理学系(湖南省长沙市, 410078), 1, 硕士研究生, 现在长沙医学院工作; 2, 湘雅医学院 09.08 级教改班。通讯作者:周建华, E-mail: Zhoujh15@163.com, 基金项目:2010 年国家大学生创新性实验计划立项(YA10038)

原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)是结外恶性淋巴瘤的最常见类型, 占有结外淋巴瘤的 30%~45%, 占有非霍奇金淋巴瘤的 4%~20%^[1]。小儿 PGIL 国内外少有报

道^[2]。患儿临床表现无特异性,病理诊断分类标准不一致。作者参照 2008 年 WHO 关于淋巴瘤和白血病分类新标准^[3],对 10 例小儿 PGIL 进行临床病理分析及瘤细胞免疫表型检测,以指导临床提高病理诊断的准确性。

材料与方法

一、临床资料

2008 ~ 2011 年中南大学湘雅医院病理科收治 7 例、并接受外院病理切片会诊 PGIL 疑似病例 3 例,其中男 7 例,女 3 例,年龄 7 ~ 17 岁,平均 12 岁。临床表现:腹痛 8 例,腹泻 4 例,发热 7 例,体重下降 6 例,腹部肿块 5 例,肠穿孔、腹膜炎 2 例,肠梗阻 2 例,便血 2 例。10 例均无全身浅表淋巴结肿大,无肠道疾病史。外周血象、X 线胸片及上腹部 CT 检查正常,其中 2 例肠镜检查未能确诊。10 例均手术切除病变肠段,术后均经病理及免疫组化检查,符合 PGIL 诊断标准^[4]。9 例予化疗,1 例尚未治疗。8 例获随访,其中 7 例半年内死亡,死于恶病质、肠穿孔、肠出血、腹膜炎。

二、病理检查方法

1. 病理组织学观察:标本均经 10% 福尔马林液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 连续切片,分别作 HE 染色和免疫组织化学染色,光镜下观察。均详细询问病史、完善各项检查、治疗,由 2 名主任医师阅片讨论作出诊断。

2. 免疫表型检测:采用 SP 法进行免疫组织化学染色,常规石蜡切片、脱蜡和水化,微波抗原修复,PBS 冲洗,DAB 显色。用 PBS 代替一抗作阴性对照,阳性对照由试剂盒提供。所用第一抗体:CD45、CD3、CD3 ϵ 、CD5、CD10、CD15、CD20、CD30、CD45RO、CD56、CD68、CD99、Bcl-2、Bcl-6、ALK、Cyclin D1、Mum-1、MPO、PAX-5、TdT、TIA-1、Ki-67、和细胞角蛋白(CK)。所有抗体、SP 免疫组化试剂盒及 DAB 显色剂均购自北京中杉金桥公司。

3. 原位杂交检测:常规石蜡切片、脱蜡、水化,蛋白酶 K 消化,脱水,烤干。滴加 EBER 探针,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, TBS 液冲洗,滴加抗地高辛抗体,缓冲液冲洗 5 min。滴加 NBT/BCIP 混合液。水溶性封片剂封片。用 PBS 代替 EBER 探针作阴性对照,以鼻咽癌组织作阳性对照。探针购自北京中杉金桥公司。阳性结果判断标准:瘤细胞核呈阳性。

结果

一、大体形态学改变

病变受累部位为单发小肠 5 例(空肠 2 例,回肠 3 例),回盲部 2 例,直肠 2 例,升结肠 1 例。6 例见肠道多发性溃疡病灶,大小不等,形状不一。4 例见肠道局限性隆起。10 例均伴肠系膜淋巴结肿大。

二、组织学改变

10 例均为非霍奇金淋巴瘤,参照 2008 年 WHO (第 4 版)分类标准^[3],10 例中,伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL) 5 例, B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤(B lymphoblastic lymphoma, B-LBL) 1 例,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 1 例, NK/T 细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma) 1 例,肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy associated T cell lymphoma, EATL) 1 例, ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALK positive, ALK + ALCL) 1 例。

三、免疫表型与原位杂交检测结果

10 例瘤细胞均呈 CD45 阳性,不表达 CK。其中 7 例为 B 细胞源性(BL 5 例均表达 CD20、PAX-5、CD10、Bcl-6, Ki-67 阳性表达率约 95%~100%; B-LBL 1 例表达 TdT、CD99、PAX-5、CD10、Bcl-6, Ki-67 阳性表达率 70%; DLBCL 1 例表达 CD20、PAX-5、Mum-1, Ki-67 阳性表达率 80%), 3 例 T 细胞源性(NK/T 细胞淋巴瘤 1 例表达 CD3、CD3 ϵ 、CD45RO、CD56、TIA-1, EBER 原位杂交检测阳性, Ki-67 阳性表达率约 60%; EATL 1 例表达 CD3、CD3 ϵ 、CD45RO、CD56、TIA-1, EBER 原位杂交检测阴性, Ki-67 阳性表达率约 60%; ALK 阳性 ALCL 1 例表达 ALK、CD3、CD30、CD45RO、EBER 原位杂交检测阴性, Ki-67 阳性表达率 70%), 见图 1~4。

讨论

PGIL 是小儿第 3 位恶性肿瘤,原发于胃肠道管壁的淋巴组织内。男性多于女性,40~70 岁为发病高峰,有报道 85% 的 NHL 原发于胃肠道,2/3 源于小肠^[4-7]。高怡谨等^[8]研究发现,小儿胃肠道恶性肿瘤仅占儿童期恶性肿瘤的 3%,其中以 PGIL 最常见,约占 48%~75%。国内郑宝燕、贾慧敏等分别报道 12 例和 5 例^[9-10]。本组发病情况与文献一致。

小儿 PGIL 临床表现无特异性,患儿常因腹痛、

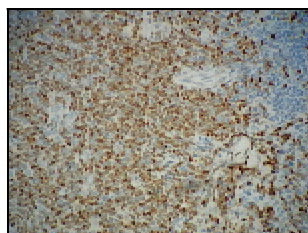


图1 B 淋巴母细胞性淋巴瘤,瘤细胞表达 TdT(SP 法,×200)

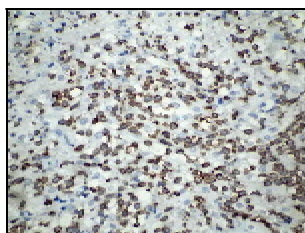


图2 NK/T 细胞淋巴瘤,瘤细胞表达 CD56(SP 法,×200)

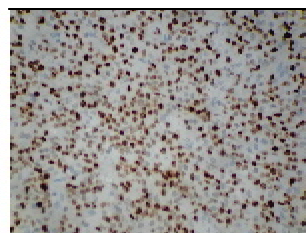


图3 NK/T 细胞淋巴瘤,瘤细胞表达 EBER(原位杂交,×200)

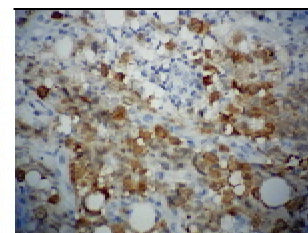


图4 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤,瘤细胞表达 ALK(SP 法,×200)

腹部包块、发热和消瘦等就诊,多累及肠道,较少侵犯胃,常因肠梗阻、肠穿孔等行剖腹探查术^[9,10]。成人以胃的发病率最高,其次为肠道^[4-7]。本组受累部位均在肠道,2 例曾行肠镜病理检查,但因病变组织太少或所取组织为炎性坏死物而未能确诊。鉴于 PGIL 的临床表现及实验室检查缺乏特异性,且易与胃肠道肿瘤相混淆,须手术病理检查确诊。

几乎所有的 PGIL 均是非霍奇金淋巴瘤,霍奇金病淋巴瘤罕见,PGIL 中以 B 细胞淋巴瘤多见,T 细胞淋巴瘤少见。国内有关小儿 PGIL 的组织学类型报道不一。郑宝燕等^[9]将 12 例小儿 PGIL 划分为低度恶性 5 例(41.7%);中度恶性 4 例(33.3%);高度恶性 3 例(25%),淋巴母细胞性 2 例,伯基特型 1 例。贾慧敏等^[10]报道的 5 例均为 B 细胞性淋巴瘤。本组 B 细胞淋巴瘤占 70%,T 细胞淋巴瘤占 30%。7 例 B 细胞淋巴瘤均为高度侵袭性肿瘤,未见惰性(低度恶性)肿瘤。这与成人 PGIL 完全不同,后者以 DLBCL 的发生率最高,其次黏膜相关淋巴瘤,也有认为黏膜相关淋巴瘤的发生率最高,且 BL 和 LBL 少见^[4-7]。7 例 B 细胞淋巴瘤中,6 例于半年内死亡,死于恶病质、肠穿孔、肠出血、腹膜炎。

原发性肠道 T 细胞淋巴瘤是一种少见的外周 T 细胞淋巴瘤。本组 3 例中,1 例 EATL,1 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤,1 例 ALK 阳性 ALCL。3 例均无乳糜泻、肠吸收不良等肠病症状。EATL 曾因伴有肠病历史、呈现吸收不良综合征称之为肠型恶组、肠病相关型 T 细胞淋巴瘤或肠病型 T 细胞淋巴瘤。EATL 和结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤免疫组化检查均可表达 CD56 和 TIA-1、CD3ε 等细胞毒性相关蛋白,此现象提示亚洲患者出现肠病症状较欧美国家少,多数病例见于青年男性,以腹痛、腹泻、发热、体重下降为主要症状,高度恶性、预后极差。本组 1 例 EATL 半年内死于恶病质,与文献报道一致^[4,6]。

ALK 阳性 ALCL 起自活化的细胞毒性 T 细胞,好发于 30 岁以前,5 年生存率达 80%。而 ALK 阴性 ALCL 5 年生存率为 48%,ALK 阴性的 ALCL 预后比 ALK 阳性者差。本组 1 例 ALK 阳性 ALCL 随访 1.5 年,病情稳定。

参考文献

- 1 Nakamura S, Matsumoto T, Lida M, et al. Primary Gastrointestinal lymphoma in Japan: a Clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. Cancer, 2003, 97: 2462-2473.
- 2 Perna AG, Jones DM, Duvic M. Lymphomatoid papulosis from childhood with an aplastic large-cell lymphoma of the small bowel[J]. Clin Lymphoma, 2004, 5(3): 190-193.
- 3 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Eds. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC, 2008.
- 4 王焱, 周晓军, 石群立, 等. 原发性胃肠道淋巴瘤的临床病理研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26: 491-492.
- 5 梁志海, 王珺平, 唐国都. 原发性胃肠道淋巴瘤 36 例临床病理分析[J]. 临床荟萃, 2008, 23: 1258-1259.
- 6 梅开勇, 苏祖兰, 林汉良, 等. 原发性胃肠道淋巴瘤临床病理分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(3): 3-6.
- 7 高炳霞, 王莉, 魏南. 原发性胃肠道淋巴瘤临床病理特征分析 14 例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(6): 610-613.
- 8 高怡谨, 吴明, 姜荣, 等. 原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤 19 例分析[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(5): 309-310.
- 9 郑宝燕, 王华, 朱永湘, 等. 小儿原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤(附 12 例报道及文献复习)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2004, 13(6): 645-647.
- 10 贾慧敏, 张可切, 李晓晗, 等. 小儿原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤 5 例报告并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 295-297.