

· 临床医学 ·

肺黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤19例临床病理分析

胡慧娣¹, 董燕¹, 赵瑞芬², 张同海³, 景红霞⁴

¹南京市胸科医院(南京医科大学附属脑科医院)病理科, ²医学影像科, 江苏 南京 210029; ³南京市第一医院病理科, 江苏 南京 210012; ⁴南京市江宁医院病理科, 江苏 南京 211100

[摘要] 目的:探讨肺黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma)的临床病理学特点,提高对该病的认识,并为临床诊治提供依据。方法:回顾性分析19例肺MALToma的临床、病理学及影像学资料,其中2例进行基因重排分析,并复习相关文献。结果:影像学上,胸部CT主要为实变密度结节型团块影,少见磨玻璃型团块影以及肺炎型实变密度影,瘤肺界面不清晰,可见移行带及充气支气管征。组织学上,肿瘤细胞为弥漫一致小到中等大小的单核样细胞及中心细胞样细胞,并可见“滤泡植入”现象及淋巴上皮病变,其中1例肿瘤间质内见多量散在分布的浆细胞(胞浆内含Russell小体);免疫组织化学染色结果显示肿瘤细胞CD20、CD79 α 、Bcl-2阳性,CD3、CD10和Bcl-6阴性,CD21示残存滤泡阳性,CKpan示残存的支气管黏膜上皮阳性,Ki-67增殖指数较低。基因重排结果显示IgH/Ig κ 克隆阳性。结论:原发性肺MALToma发病率低,无明显临床特征,具有一定的影像学特征。明确诊断需结合组织病理学和免疫组织化学,必要时进行分子检测。

[关键词] 肺黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤;病理学特征;免疫组织化学;诊断

[中图分类号] R714.254

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)02-263-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20230217

原发性肺黏膜相关性淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma)是肺部一种罕见的非霍奇金淋巴瘤,占原发性肺肿瘤的比例小于1%,多发生于中老年男性。因其非特异性临床表现及CT表现多样化而常被误诊^[1]。本研究对19例肺MALToma患者临床资料、影像学特征、病理组织学、免疫组织化学进行回顾性分析,并复习相关文献,旨在提高对肺MALToma的病理诊断水平,避免误诊或漏诊。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2014年5月—2022年7月间19例明确诊断为MALToma患者的临床资料,其中南京市胸科医院14例,南京市第一医院3例和南京市江宁医院2例。根据WHO(2022年)第5版造血淋巴组织肿瘤分类,每例由2位以上诊断经验丰富的病理学专家进行复片,所有病例均符合肺MALToma。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色

手术及穿刺活检标本均用10%中性福尔马林

固定,常规制作4 μ m石蜡切片,HE染色,显微镜阅片。应用罗氏Ventana全自动免疫组化仪进行免疫组织化学染色,所用一抗包括CD20、CD3、CD79 α 、Bcl-2、CD10、CD21、CKpan、Bcl-6和Ki-67(福州迈新生物技术开发有限公司),二抗及显色剂均为罗氏公司免疫组化仪配套试剂。

1.2.2 PCR毛细管电泳法

ABI-35000X测序仪进行Ig基因重排分析,所有试剂均购自上海源奇生物技术有限公司。操作步骤严格按照说明书进行,并设立阴性和阳性对照组。

2 结果

2.1 临床特点

19例患者中,男11例,女8例,男女比例11:8;年龄40~80岁,年龄(63.17 \pm 9.20)岁。患者无明显临床症状,多由于咳嗽、胸痛或体检发现。14例患者进行手术切除,5例进行支气管镜活检及肺穿刺活检。患者术后接受化疗者1例,定期复查者8例,其余患者均未经过化疗及放疗。所有患者均获得了定期随访,随访时间2~72个月,1例在活检确诊6年后复发。详细临床特点及随访结果见表1。

表1 19例肺 MALToma 患者临床特征及随访情况

序列	性别	年龄(岁)	症状	肿瘤最大径(cm)	吸烟史	确诊方式	复发/转移	随访时间	病情
1	男	61	咳嗽伴胸隐痛	4.2	有	左上肺叶切除	无	72个月	稳定
2	男	64	胸隐痛无咳嗽	6.2	无	左下肺叶切除	无	60个月	稳定
3	男	64	稍咳嗽无胸痛	2.1	无	肺穿刺活检	无	48个月	稳定
4	男	55	胸隐痛无咳嗽	6.5	无	右下肺叶切除	无	46个月	稳定
5	男	70	稍咳嗽伴胸闷	8.9	有	肺穿刺活检	无	36个月	稳定
6	男	74	咳嗽间断胸痛	0.8	无	左上肺部分切除	无	36个月	稳定
7	男	55	劳作后喘息	8.0	无	肺穿刺活检	无	15个月	化疗
8	女	54	活动后胸闷	2.3	无	左上肺舌段切除	无	32个月	稳定
9	女	68	体检后发现	2.0	无	右下肺叶切除	无	24个月	稳定
10	女	61	体检后发现	3.7	无	右下肺叶切除	无	24个月	稳定
11	女	57	发热伴咳嗽	1.8	无	右上肺背段切除	无	14个月	稳定
12	女	66	体检后发现	2.2	有	肺穿刺活检	无	36个月	稳定
13	男	65	体检后发现	6.5	无	右中下肺叶切除	无	2个月	稳定
14	女	57	咳嗽加重	8.4	无	左下肺叶切除	无	2个月	稳定
15	男	64	体检后发现	2.8	有	左下肺叶切除	无	3个月	稳定
16	女	75	咳嗽伴胸痛	4.0	无	右肺气管镜活检	无	2个月	稳定
17	男	71	胸闷气喘	7.0	有	左下肺叶切除	无	55个月	稳定
18	女	40	体检后发现	2.0	无	右上肺叶切除	无	24个月	稳定
19	男	80	发热伴胸痛	3.5	有	右中肺穿刺活检	有	72个月	进展

2.2 影像学检查

从CT形态上分析,13例为结节团块型(图1A),6例为肺炎型(图1B);从密度上分类,16例呈实变密度,1例呈混合密度,2例呈磨玻璃密度(图1C);从病灶数目上看:16例为单发,3例为多发。5例出现胸腔积液(3例肺炎型,2例结节团块型),19例病灶内均可见充气支气管征,19例病灶瘤肺界面均不清晰,可见移行带。

2.3 病理学检查

2.3.1 巨检

10例为肺叶切除,1例为肺叶部分切除,2例为肺段切除,5例为肺穿刺活检,1例为支气管镜活

检。手术切除标本肿块直径0.8~8.9 cm,无包膜,切面呈灰白色、实性、质软到质中,与胸膜分界清楚,部分病例可见支气管扩张。其中1例侵犯胸膜。肺穿刺及支气管镜活检标本为0.5~1.0 cm灰白色条索样组织。

2.3.2 镜检

肿瘤细胞为弥漫性增生的小淋巴细胞,细胞核略微不规则,细胞浆少,核仁不明显,核分裂像少见,主要由单核样细胞及中心细胞样细胞组成,少见中心母细胞样细胞及免疫母细胞样细胞(图2A);肿瘤细胞浸润细支气管黏膜及肺泡上皮,形成淋巴上皮病变(图2B);肿瘤周边单核样淋巴细胞围绕支



图1 肺 MALT 胸部 CT 表现
A:右下肺见单发结节团块状实变密度影,可见移行带及充气支气管征(红色箭头);B:左下肺见肺炎型实变密度影(红色箭头),见胸腔积液(蓝色箭头);右下肺见多发结节状实变密度影,可见移行带及充气支气管征(红色箭头);C:右下肺见单发团块状磨玻璃密度影,可见充气支气管征(红色箭头)。

图1 肺 MALT 胸部 CT 表现

气管、血管壁及小叶间隔增生呈结节状,并相互融合(图2C);1例病灶内见小淋巴细胞结节状生长,并“植入”淋巴滤泡,未见明确融合,其间可见大量胞浆内含嗜酸性包涵体(即含Russell小体的浆细胞)(图2D)。肿瘤组织中见多量血管增生、扩张伴管壁玻璃样变性,部分区域可见淀粉样变性及淋巴液;部分病例中可见胆固醇结晶样物质、多核巨细胞(图2E)及非坏死性上皮样肉芽肿性结节。周围肺组织示肺泡塌陷、碳末颗粒沉着,未见明显炎症细胞浸润。所有送检淋巴结均显示慢性炎症。

2.3.3 免疫组组织化学染色

19例标本肿瘤细胞CD20(图2F),Bcl-2和CD79 α 呈弥漫强阳性表达;肿瘤组织中残存的支气管黏膜上皮细胞CKpan表达阳性(图2G);CD21示残存的淋巴滤泡结构(图2H),CD10和Bcl-6不表达,Ki-67(图2I)增殖指数低,为1%~20%。

2.3.4 基因重排

2例患者(1例肺穿刺活检和1例镜下肿瘤细胞伴有明显浆样分化无法明确诊断)在外院进行了基因重排检测,结果均示免疫球蛋白重链/轻链基因重排克隆性检测结果为阳性(图3)。

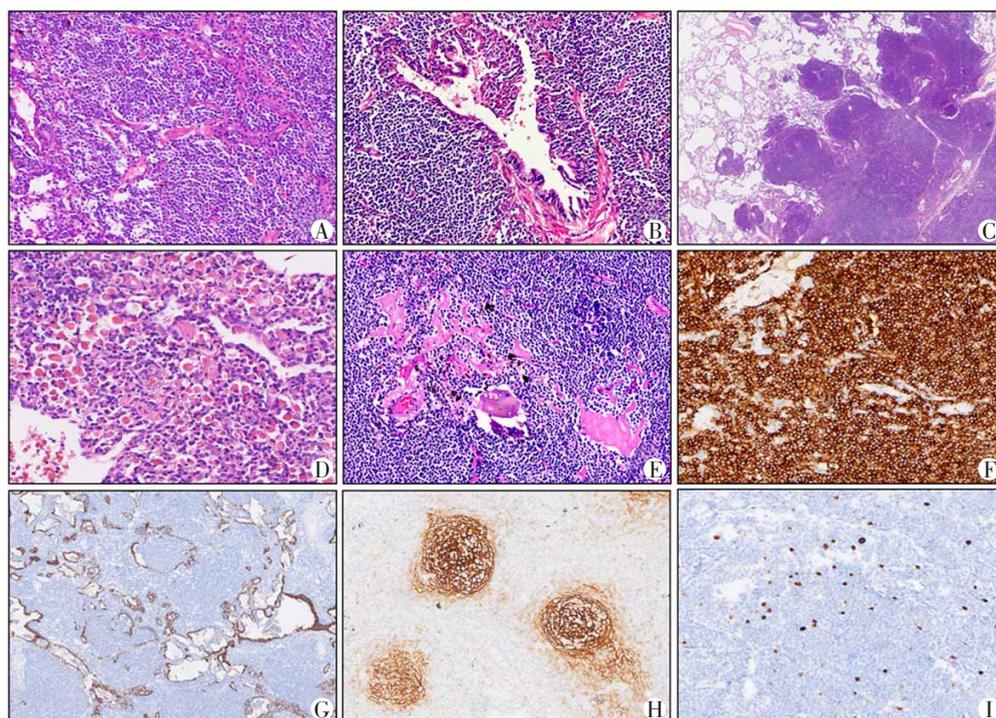


图2 A:弥漫的肿瘤细胞为均匀一致的小淋巴细胞(HE,×40);B:肿瘤细胞破坏细支气管黏膜及肺泡上皮,形成淋巴上皮病变(HE,×100);C:肿瘤周围单核样细胞围绕血管或细支气管呈结节状生长,并相互融合(HE,×40);D:肿瘤细胞可见浆细胞分化,胞浆内含嗜酸性包涵体,即Russell小体(HE,×100);E:肿瘤组织中部分区域可见淀粉样变性及多核巨细胞反应(HE,×100);F:肿瘤细胞CD20弥漫强阳性(EnVision两步法,HE,×100);G:残存细支气管上皮CKpan阳性(EnVision两步法,×100);H:CD21显示残存的淋巴滤泡(EnVision两步法,×40);I:肿瘤细胞Ki-67增殖指数低(EnVision两步法,×100)。

图2 肺MALToma组织形态学及免疫表型

3 讨论

MALToma是最常见的肺原发性淋巴瘤(primary pulmonary lymphoma, PPL), 占有PPL病例的60%~90%^[2]。原发性肺B细胞淋巴瘤(PP-BCL)是指累及单侧或双侧肺,3个月后未累及肺外的一种克隆性淋巴细胞增生性疾病。PP-BCL主要有原发肺MALT淋巴瘤、原发肺弥漫大B细胞淋巴瘤(PP-

DLBCL)、淋巴瘤样肉芽肿病(LYG)^[3]。MALToma最常见,但其发病机制及病因尚未明确,Thandra等^[4]研究认为该病与自身免疫性疾病及慢性感染密切相关,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、间质性肺炎和吸烟等。

肺MALToma的临床表现无特征性,有文献报道,37.5%~50.0%的患者初诊时没有症状^[5]。本研究中有6例(31.6%)无任何症状,由体检发现;13例

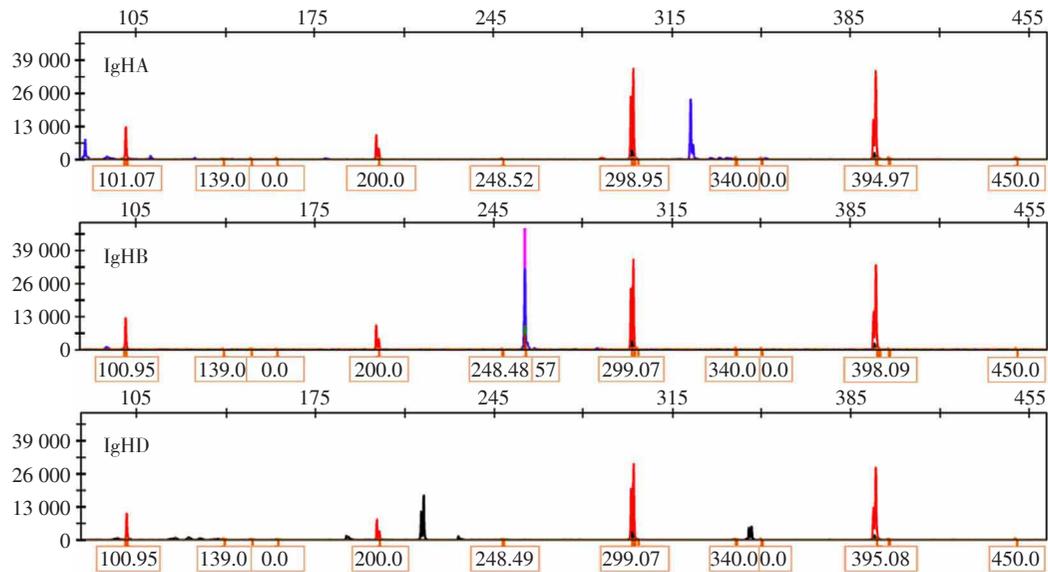


图3 体外聚合酶链式反应、毛细血管电泳基因扫描法显示IgHA、IgHB、IgHD在有效检测范围内出现符合目标条带大小的荧光信号

(68.4%)有咳嗽或胸痛症状后就诊发现。比例稍低于文献报道,可能是样本数量较少出现偏倚。

肺 MALToma 的 CT 具有多种表现,最常见为肺内多发双侧肺结节伴充气支气管征(约占 70%),该 CT 特征对 MALToma 的诊断及鉴别诊断具有重要的提示作用^[6-7]。本组 19 例(100.0%)病例均有充气支气管征,高于相关文献。本组中 19 例(100.0%)均可见瘤肺分界不清,有移行带的存在,对肺 MALToma 的临床诊断有一定提示作用。13 例(68.4%)呈结节团块型,实性密度,需要与肺的上皮性肿瘤(主要为肺鳞状细胞癌)相鉴别。2 例(10.5%)呈磨玻璃密度影,是 MALToma 较早期病变,与肺原位腺癌或微浸润性腺癌的影像学表现相似。1 例肺炎型病灶较大,可见密度稍低区域,影像学考虑出血或坏死。

肺 MALToma 主要病变特点为:反应性淋巴滤泡、单核样淋巴细胞弥漫性浸润、“滤泡植入”现象以及淋巴上皮病变等。MALToma 具有异质性,由一群小 B 淋巴细胞组成,包括边缘区细胞、单核细胞样细胞、小淋巴细胞、散在的免疫母细胞和中心样细胞,部分可见浆细胞分化。肿块边界可见数量不等的离散结节,或沿着胸膜、小叶间隔和支气管血管束周围淋巴管分布。本组 19 例肺 MALToma 低倍镜下显示均匀一致的单核样细胞或中心细胞样细胞浸润并破坏肺实质,且均可见淋巴上皮病变,部分肿瘤细胞侵犯支气管上皮,仅存伴行的扩张血管;3 例可见淋巴滤泡的植入;19 例肿瘤边缘小淋巴细胞围绕支气管或血管周围形成离散结节,与 CT 表现

相符(瘤肺分界不清形成移行带)。肺 MALToma 内常出现一些非特异性现象,如肿瘤细胞伴浆细胞分化并产生淀粉样物质^[8-10]。本组中有 15 例可见少到中等量浆细胞分化,1 例见大量胞浆内含嗜酸性包涵体(即含 Russell 小体的浆细胞)。肿瘤细胞围绕血管呈浸润性生长,无明显坏死;有明显的肺间质硬化、肺实质融合、胆固醇结晶样物及非坏死性上皮样肉芽肿形成。本研究中 14 例手术切除标本中以上现象较为常见,5 例经肺穿刺活检及支气管镜活检诊断,活检组织较局限,无法看清肿瘤组织的全貌,以上非特异性表现无法知晓,但特征性的改变依然可见。

MALToma 表达全 B 细胞抗原如 CD20、CD79a、CD19、CD22 和 Bcl-2,而 CD3、CD5、CD10、CD23、Bcl-6 和 Cyclin D1 表达阴性,CD21、CD23 和 CD35 可显示滤泡树突网的存在,肿瘤细胞一般不表达 CD5,或罕见表达 Bcl-6 或 CD10^[11]。肿瘤细胞的 Ki-67 增殖指数通常较低(< 20%),提示其为低度恶性,但在淋巴滤泡生发中心内通常高表达。肿瘤伴有浆细胞分化时,轻链可呈限制性表达,该表达模式具有提示作用,尚不能明确淋巴瘤的诊断^[12]。当肿瘤细胞形态学及免疫表型与良性淋巴组织增生及其他低级别 B 细胞淋巴瘤有交叉重叠时,需要进一步免疫组化及分子检测来明确诊断。

肺 MALToma 需要与以下疾病进行鉴别诊断,①肺良性淋巴组织增生性疾病(如反应性淋巴组织增生、滤泡性支气管炎和肺结节状淋巴组织增生

等):良性淋巴组织增生具有局限性,缺乏组织结构破坏的迹象(即滤泡间淋巴样扩张、“滤泡植入”现象和淋巴上皮病变),部分可见淋巴上皮病变。该组疾病为炎症后病理改变,间质炎症细胞的浸润或纤维瘢痕的产生是诊断的必要条件。免疫组化显示CD3阳性的T淋巴细胞和CD20阳性的B淋巴细胞混合存在,免疫组化呈多克隆模式。良性淋巴组织增生的B淋巴细胞中CD43和Bcl-2表达缺失,IgH基因重排为阴性^[13]。②IgG4相关性肺疾病:是一种自身免疫性疾病,通常合并多器官淋巴组织增生伴有血清IgG4水平显著升高。肺组织内可见弥漫性纤维组织增生伴显著浆细胞浸润、闭塞性静脉炎。组织学呈现出炎性假瘤及间质性肺炎改变。最新研究报道肺组织中发现IgG4/IgG高表达,比值可达到40%左右,也可见肺MALT淋巴瘤与IgG4相关肺疾病同时发生,表明IgG4的高表达在MALT淋巴瘤的发生发展具有重要作用^[14-15]。③其他小B细胞淋巴瘤:如滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤及小淋巴细胞性淋巴瘤。形态学上有时很难鉴别,免疫组织化学有助于明确诊断。CD10和Bcl-2生发中心内及副皮质区阳性可排除滤泡性淋巴瘤,CD5和Cyclin D1阳性可排除套细胞淋巴瘤,CD5和CD23阳性可排除小淋巴细胞性淋巴瘤^[12]。④浆细胞瘤:MALToma肿瘤细胞大量浆样分化时需要与之鉴别,浆细胞瘤通常无淋巴上皮病变及“滤泡植入”现象,缺乏滤泡结构,肿瘤细胞单一,免疫组化表达CD38、CD138、CD56,不表达CD20和CD79α。

大多数典型的肺MALToma可根据组织病理学及免疫组织化学作出明确诊断,但对于肺部分淋巴细胞表面标志未成熟或丢失的病变难以诊断,特别是反应性增生的淋巴细胞成分较多时,掩盖了肿瘤细胞的免疫表型,诊断较为困难。IgH/Igκ基因重排在B细胞性淋巴瘤的诊断和鉴别诊断中发挥重要作用^[15-16]。本组2例进行了分子病理检测,均显示免疫球蛋白IgH/Igκ克隆性重排,提示B细胞单克隆性增生。在肺MALToma中,最常见的细胞遗传学异常是t(11;18)(q21;q21)染色体易位,占31%~53%,该易位导致IAP2(凋亡抑制剂2)和MALT1基因产生API2-MALT1融合^[17]。但本组病例均未进行API2-MALT1基因融合的FISH或其他分子生物学检查,还有待于在今后的临床工作中进一步研究。

肺MALToma由于发展缓慢而具有良好的预后,总体5年生存率超过90%,中位生存时间超过10年^[9]。发生肺外转移及向弥漫大B细胞淋巴瘤转

化是其预后的不良指标。目前临床治疗以手术切除病变为主,对于不能切除的病变进行定期复查、放疗或单药化疗。本组病例随访2~72个月,1例患者进行了化疗,1例患者在确诊后未作治疗,6年后出现病情进展(发热胸痛及胸腔积液)。目前所有患者均存活,没有出现肺外转移及向弥漫大B细胞淋巴瘤转化,提示此类疾病的惰性进程和低度恶性。

综上所述,肺MALToma是一类低度恶性的肿瘤,其临床表现无特异性,胸部CT表现虽然多样性,如果出现充气支气管征和瘤肺分界不清(移行带)时需要考虑MALToma,但临床诊断依然困难。明确诊断还需依赖病理形态学和免疫组织化学染色,必要时进行免疫球蛋白重链/轻链基因重排以提高诊断率,为临床的诊疗提供依据。

[参考文献]

- [1] NAKAMURA D, KOBAYASHI N, MIYAZAWA M, et al. Pulmonary metastasis with coexisting pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma 20 years after endometrioid adenocarcinoma surgery: a case report [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(3):402-406
- [2] YOSHINO N, HIRATA T, TAKEUCHI C, et al. Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a nodular opacity: report of a case [J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(2):87-89
- [3] BORIE R, WISLEZ M, ANTOINE M, et al. Lymphoproliferative disorders of the lung [J]. *Respir Int Rev Thorac Dis*, 2017, 94(2):157-175
- [4] THANDRA K C, BARSOUK A, SAGINALA K, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Med Sci (Basel)*, 2021, 9(1):5
- [5] AHMED S, SIDDIQUI A K, RAI K R. Low-grade B-cell bronchial associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(7-8):1059-1068
- [6] 孔令彦,袁梅,俞同福,等.肺内原发淋巴瘤CT表现. *南京医科大学学报(自然科学版)*. 2017, 37(3):355-358
- [7] DING X, MAKINO T, KOEZUKA S, et al. Primary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with multiple pure ground-glass opacities: a case report [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1):2
- [8] CARRILLO J, RESTREPO C S, ROSADO DE CHRISTENSON M, et al. Lymphoproliferative lung disorders: a radiologic-pathologic overview. Part I: reactive disorders [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013, 34(6):525-534
- [9] BORIE R, WISLEZ M, ANTOINE M, et al. Pulmonary

(下转第290页)

1622

[72] MACKAY A, BURFORD A, MOLINARI V, et al. Molecular, pathological, radiological, and immune profiling of non-brainstem pediatric high-grade glioma from the HERBY phase II randomized trial[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 829-842

[73] VUONG H G, LE H T, DUNN I F. The prognostic significance of further genotyping H3G34 diffuse hemispheric

gliomas[J]. *Cancer*, 2022, 128(10): 1907-1912

[74] TINKLE C L, BRONISCHER A, CHIANG J, et al. Phase I study using crenolanib to target PDGFR kinase in children and young adults with newly diagnosed DIPG or recurrent high-grade glioma, including DIPG[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab179

[收稿日期] 2022-11-13
(本文编辑:唐震)

(上接第 267)

mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma revisited [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(4): 1244-1260

[10] 刘高双,王宇晴,李培培,等. 原发于胃肠道的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及弥漫性大B细胞淋巴瘤临床表现及内镜特征比较[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(1): 67-71

[11] DAS D K. Contribution of immunocytochemistry to the diagnosis of usual and unusual lymphoma cases[J]. *J Cytol*, 2018, 35(3): 163-169

[12] SANGUEDOLCE F, ZANELLI M, ZIZZO M, et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(3): 415

[13] JOSÉ R J, ANTONIO S. Recent advances in the genetic of MALT lymphomas[J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 176

[14] LI K M, XU M H, WU X, et al. The expression of IgG and IgG4 in orbital MALT lymphoma; the similarities and dif-

ferences of IgG4-related diseases[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13(default): 5755-5761

[15] TANAHASHI H, YAMAGUCHI K, KOURA T, et al. Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with the high expression of IgG4[J]. *Intern Med*, 2022, 61(7): 1043-1048

[16] HANSEN A, REITER K, PRUSS A, et al. Dissemination of a Sjögren's syndrome-associated extranodal marginal-zone B cell lymphoma: circulating lymphoma cells and invariant mutation pattern of nodal Ig heavy-and light-chain variable - region gene rearrangements [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(1): 127-137

[17] DU M Q. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2007, 47(2): 31-42

[收稿日期] 2022-10-27
(责任编辑:蒋莉)