消化系统疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000947

原发性肝脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤 5 例报道并文献复习

王木森[1]，王新国[2]，郑金锋[3]，景洪标[3]

（1. 山东省东阿县人民医院病理科，东阿 252201；2. 济南金域医学检验中心，济南 250101；
3. 济南军区总医院病理科，济南 250031）

【摘 要】目的：观察肝脏原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）的影像学、组织学及免疫表型，探讨其临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗和预后。**方法**：运用组织学、免疫组化技术对 5 例肝脏原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤进行光镜观察及免疫标记，采用原位分子杂交方法检测淋巴瘤组织中 EBV 编码的小 RNA（EBV-encoded small RNA，EBER），并结合相关文献复习。**结果**：5 例患者平均年龄 63.5 岁，均有右上腹部饱胀不适、消瘦伴贫血。CT 增强扫描示病灶不均匀强化。组织学上，肿瘤细胞弥漫性生长，瘤细胞较大且相对一致，细胞质较丰富，可见明显核仁，核分裂象易见。免疫表型：瘤细胞弥漫表达 CD19、CD20、CD79a，CD3、CD43 阴性，Ki-67 增殖指数 75%~80%；EBER 原位杂交检测 3 例肿瘤细胞为阳性。**结论**：原发性肝脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤罕见，预后较差，肝活检及免疫组化标记有助于该肿瘤诊断，需注意与其他部位的淋巴瘤累及肝脏相鉴别；及早手术和化疗有望获得较好疗效。

【关键词】肝脏肿瘤；B 细胞淋巴瘤；临床病理特征；免疫组化；鉴别诊断

【中图分类号】R735.7 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2015-10-19

Primary hepatic diffuse large B-cell lymphoma: a report of five cases and literature review

Wang Musen[1], *Wang Xinguo*[2], *Zheng Jinfeng*[3], *Jing Hongbiao*[3]

(*1. Department of Pathology, Dong'e County People's Hospital of Shandong Province;*
2. Jinan Kingmed Center for Clinacal Laboratory; 3. Department of Pathology, Jinan Military General Hospital)

【Abstract】*Objective*: To investigate the radiologic, histologic, and immunohistochemical features of primary hepatic large B-cell lymphoma (PHLBL) and to explore its clinicopathologic features, diagnosis, differential diagnosis, treatment, and prognosis. ***Methods***: Five cases of PHLBL were evaluated by histology and immunohistochemistry; the in situ hybridization was also employded to detect the EBV-encoded small RNA (EBER). The related literature was reviewed as well. ***Results***: The 5 patients, with the average age of 63.5 years, presented symptoms of upper-right abdominal distension, athrepsia, and anemia. Contrast CT scan indicated uneven enhancement in the focus. Histologically, the indistinct tumor cells showed diffused proliferation and were large in size with ample cytoplasm and overt nucleolus. Mitoses were easily observed. Immunohistochemically, the tumor cells were diffusely positive for CD19, CD20, and CD79a, but negative for CD3 and CD43. The proliferative index of Ki67 was 75% to 80%. ***Conclusion***: PHLBL is rare with poor prognosis. Liver biopsy and immunohistochemical stainings are helpful for its diagnosis. It should be differentiated from metastastic lymphoma involving the liver. Early surgery and chemotherapy could obtain good effect.

【Key words】hepatic tumor; B-cell lymphoma; clinicopathologic features; immunohistochemistry; differential diagnosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）是一种常见的高度恶性非霍奇金淋巴瘤，多发生于淋巴结。而原发于肝脏的弥漫大 B 细胞淋巴瘤则十分罕见，占非霍奇金淋巴瘤的 0.016%[1]。由于本病缺乏特异性的临床表现，所以易误诊为肝脏炎性疾病、良性肿瘤和肝癌。本文回顾分析 5 例原发性肝脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤（primary hepatic large B-cell lymphoma，PHDLBL）患者临床病理学资料，并复习相关文献，探讨其临床、影像学、组织学及免疫组化特征，旨在为临床早期诊断和及时有效治疗提供理论依据。

作者介绍：王木森，Email：xukuizhang90@163.com，
研究方向：消化系统肿瘤及淋巴造血系统肿瘤。

通信作者：景洪标，Email：zjfmsf@163.com。

基金项目：济南军区总医院院长基金资助项目（编号：2012M002）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1015.040.html（2016-05-13）

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 11 月至 2015 年 2 月济南军区总医院 3例、东阿县人民医院 1 例、济南金域医学检验中心 1 例PHDLBL患者，其中男性 3 例，女性 2 例，平均年龄 63.5(55~70)岁，肿瘤位于肝左叶 2 例，肝右叶 2 例，位于尾状叶 1 例；其中 1 例侵及胆囊。临床均表现为右上腹部饱胀不适、消瘦和贫血，3 例同时伴有发热及黄疸，2 例伴有胆总管和胆囊结石；但均不伴有身体浅表淋巴结肿大。CT 扫描检查：病变肝叶可见圆形或椭圆形孤立性或多个结节，最大者横截面 12.5 cm × 10.4 cm，最小者横截面 2.5 cm × 1.5 cm，病灶内密度欠均匀，可见更低密度区，增强扫描病灶不均匀强化(图 1A)；1 例见胆囊壁明显肥厚；腹膜后及全身其它部位未见肿大淋巴结。5 例均做胸部和头颅增强 CT 扫描、ECT 及消化内镜检查，除肝脏病变外，全身其他部位均未发现异常。实验室检查：外周血象均呈不同程度的贫血伴血小板降低、血沉加快；肝功能检查碱性磷酸酶均有不同程度增高；2 例乙型肝炎病毒阳性，1 例丙型肝炎病毒阳性，AFP 和 CEA 值均在正常范围。临床初诊 3 例为原发性肝癌，2 例为原发性肝癌伴胆总管和胆囊结石。3 例行病变肝叶及肿物切除术，2 例行肝穿刺活检。

1.2 方法

手术及穿刺活检标本均经 10%中性福尔马林固定，常规脱水，石蜡包埋，切片，光镜观察。免疫组化采用 EnVision 两步法染色，DAB 显色、苏木精复染，一抗包括 CD19、CD20、CD79a、CD3、CD43、CD10、BCL-6、Mum-1、Hep-1、Ki67 均购自福州迈新生物技术开发公司。采用原位分子杂交方法检测淋巴瘤组织中 EBV 编码的小 RNA(EBV-encoded small RNA，EBER)，EBV 原位杂交试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司，均设阳性及阴性对照，具体操作步骤及结果判读严格按说明书进行。

2 结 果

2.1 外观特征

3 例 PHDLBL 手术标本肿瘤最大直径分别为：12.5、8.5、4.5 cm，其中 1 例侵及胆囊壁，肿瘤呈结节状或巨块状，切面瘤结节中间部分灰黄色，周边有红色不规则充血带，边界清楚，质地较软(图 1B)。另 2 例为肝穿刺活检组织，长 0.8~1.0 cm，直径均为 0.2 cm，灰白色，质软。

2.2 组织学特征

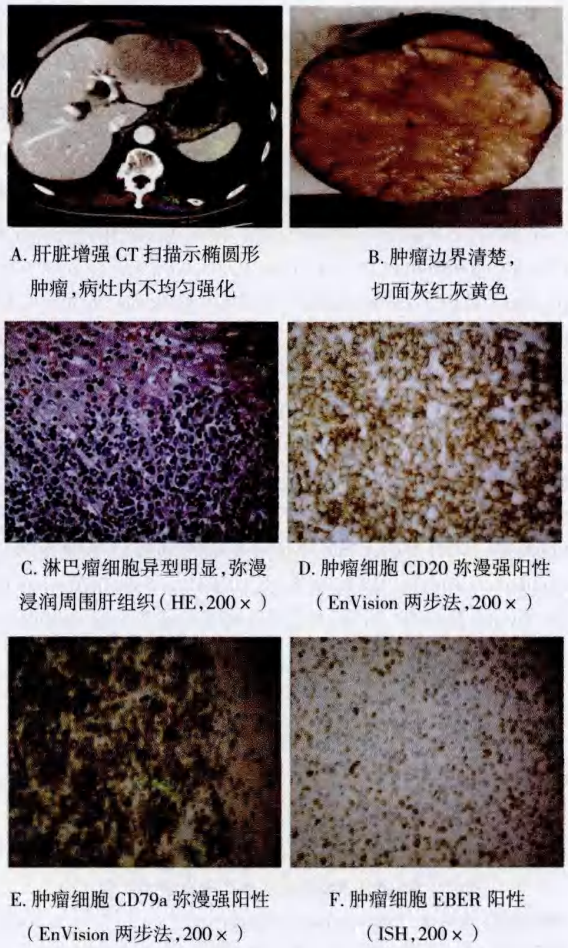
5 例 PHDLBL 的病理组织学形态相似，镜下见肝小叶结构完全破坏，肿瘤细胞弥漫性生长，浸润周围肝组织，瘤细胞体积较大或中等大小，大小相对一致，多为圆形，细胞质较丰富淡染，核圆形或卵圆形，染色质粗，可见明显核仁和泡状核，核分裂像易见，并可见星空现象(图 1C)。

2.3 免疫表型

5 例 PHDLBL 肿瘤细胞均弥漫性表达 B 细胞抗原 CD20(图 1D)和 CD79a(图 1E)，表现为细胞膜呈棕褐色着色，其中 2 例还同时表达 CD10，1 例同时表达 CD10 和 BCL-6，另外 2 例均不表达 CD10、BCL-6 而表达 Mum-1，瘤细胞不表达 CD3、CD43、Hep-1，Ki-67 增殖指数 75%~80%。按照 Hans 分类方法联合 CD10、BCL-6 和 Mum-1 抗体对本组进行免疫组化分类，分为生发中心样 B 细胞(germinal center B cell like，GCB)和非生发中心样 B 细胞(non germinal center B cell like，non GCB)2 个亚型。$CD10^+$或 $CD10^-$或 $BCL\text{-}6^+$和 $Mum\text{-}1^-$的病例为 GCB 型，其他病例均为 non GCB 型(表 1)。

2.4 原位杂交

5 例 PHDLBL 均进行 EBER 原位杂交检测，结果显示其中 3 例肿瘤细胞核呈弥漫性棕褐色，EBER 检测结果为阳性表达，阳性细胞数>30%(图 1F)。



A. 肝脏增强 CT 扫描示椭圆形肿瘤，病灶内不均匀强化　B. 肿瘤边界清楚，切面灰红灰黄色

C. 淋巴瘤细胞异型明显，弥漫浸润周围肝组织（HE，200×）　D. 肿瘤细胞 CD20 弥漫强阳性（EnVision 两步法，200×）

E. 肿瘤细胞 CD79a 弥漫强阳性（EnVision 两步法，200×）　F. 肿瘤细胞 EBER 阳性（ISH，200×）

图 1 PHDLBL 影像学及病理形态特征

Fig.1 Radiologic and morphologic features of PHDLBL

表 1 PHDLBL 临床及病理特征一览表

Tab.1 Clinicopathologic features of PHDLBL

例号	性别	年龄	病变部位	CD20	CD79a	CD3	CD10	Bcl-6	Mum-1	EBER	Hans分类	术后治疗	目前情况
1	男	66	肝左叶	弥漫+	弥漫+	-	-	+	+	+	n-GCB	未治疗	死亡
2	女	55	尾状叶	弥漫+	弥漫+	-	-	+	-	+	GCB	R-CHOP	完全缓解
3	男	64	肝右叶	弥漫+	弥漫+	-	+	+	-	-	GCB	CHOP	稳定
4	女	62	肝左叶	弥漫+	弥漫+	-	-	-	+	+	n-GCB	未治疗	死亡
5	男	70	肝右叶	弥漫+	弥漫+	-	+	-	-	-	GCB	未化疗	基本稳定

2.5 病理诊断

5 例患者均诊断为原发性肝脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤，其中 1 例瘤组织侵及胆囊壁；3 例为生发中心样亚型，2 例为非生发中心样亚型。

3 讨 论

3.1 临床特征

原发性肝脏弥漫大 B 细胞淋巴瘤是一种病灶仅局限于肝脏，而无外周淋巴结病变的非霍奇金淋巴瘤，临床非常罕见，好发于中老年人，男性略高于女性。临床症状和辅助检查均无特异性，故临床误诊率高[2-3]，其主要表现为发热、黄疸、肝区疼痛，肝、脾肿大及肝区包块，部分病例可累及肝周围淋巴结，甚至侵犯骨髓组织，但无外周淋巴结病变。CT 平扫及增强扫描示肝脏内有孤立性或多个结节，少数病例表现为肝脏的弥漫性浸润，故易误诊为肝脏炎性病变。本病的病因至今尚未明了，有研究认为可能与肝炎、肝硬化及服用免疫抑制剂有关[4-5]。还有研究报道，EBV 感染与弥漫大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）的发生发展有密切关系，其发病率约占 DLBCL 的 9%~20%，临床特点为好发生于中老年人，多见于淋巴结外，临床预后差[6-7]。肝脏原发性淋巴瘤多见于合并 HBV、HCV 感染患者[8]，本组 5 例患者其中有 2 例乙型肝炎病毒阳性，1 例丙型肝炎病毒阳性，3 例原位杂交检测 EBER 阳性，与文献报道在一定程度上具有一致性。肝脏原发性和继发性淋巴瘤影像学表现相似，但原发性淋巴瘤以单发性病灶占多数[9]。CT 增强扫描 5 例均显示肝脏占位性病变，增强相大部分无强化，或仅有少许片状或环状强化。在 MRI 上的特点表现为 T1 加权像的低信号或者等信号，T2 加权像的高信号，而在 DWI 加权像上表现为更低的 ADC 值。肝穿刺活检及手术切除之前临床初诊均易诊断为肝癌或肝腺瘤及肝硬变。这提示，对于原发性肝脏淋巴瘤的诊断，影像学及实验室检查均存在一定局限性，在诊断原发性肝癌之前一定要考虑到原发性肝脏淋巴瘤的可能性，而肝穿刺活检或术中快速病理检查对于诊断和鉴别诊断具有重要意义。

3.2 病理学特征

PHDLBL 主要的病理组织学特征表现为肝小叶结构广泛破坏，由中等到较大的异型淋巴细胞弥漫浸润肝脏、门管区、胆管，瘤细胞主要沿着肝脏的窦间隙浸润，破坏肝细胞索，瘤细胞细胞质丰富淡染，核圆形或轻度不规则，可见泡状核及明显核仁，病理性核分裂像易见。免疫表型：瘤细胞弥漫表达CD19、CD20、CD79a 等 B 细胞抗原，生发中心样亚型还表达 CD10 或（和）BCL-6，非生发中心样亚型则 CD10 和 BCL-6 阴性，mum-1$^{+/-}$；此外，约 10%的病例 CD5^{+}，这些 CD5^{+}的病例通常代表是原发性的 DLBCL。

3.3 诊断及鉴别诊断

由于 PHDLBL 的临床表现及影像学特征缺乏特异性，所以，病理组织学活检对于 PHDLBL 的确诊具有重要价值。对于影像学有明确肝脏占位患者，在 B 超或 CT 引导下行肝穿刺活检，根据活检组织的病理组织学及免疫组化特征，对 PHDLBL 即可做出及时明确的诊断。但在临床实际工作中，因肝脏穿刺活检标本很小，组织形态学特征常不典型，加之临床重视程度不足，因此肝脏淋巴瘤易与肝脏炎性疾病等相混淆。在显微镜下检查病变组织时，应努力寻找具有组织破坏性改变的肿瘤性淋巴细胞样浸润，这是诊断肝淋巴瘤的重要线索。与此同时，PHDLBL 还应注意与继发性 DLBCL、低/未分化肝癌、肝母细胞瘤以及白血病累及肝脏相鉴别。（1）继发性肝脏 DLBCL：PHDLBL 常表现为孤立性界限清楚的肝脏肿块，而继发性者常表现为肝脏肿块伴多发子灶或弥散性浸润，其主要组织学特点是在小淋巴细胞、组织细胞的背景上，散在大的异型淋巴细胞，主要侵犯肝脏的门管区，瘤细胞不沿肝脏的窦

间隙浸润，而播散的方式主要沿着门管区播散，随病情进展，连接两个门管区。(2)低/未分化肝癌：癌细胞体积较小到中等大小，组织形态学与弥漫大 B细胞淋巴瘤具有相似性，但免疫组化染色细胞角蛋白(CK)阳性或弱阳性，部分病例 Hep-1$^+$；而 CD20、CD79a 均阴性，据此可帮助鉴别诊断。(3)肝母细胞瘤：常见于婴幼儿，偶尔发生于较大儿童及成人。常见于肝右叶，表现为单个实性或囊性肿块，镜下由未成熟的肝细胞成分组成，伴或不伴有间叶成分。免疫组化染色 EMA$^+$、AFP$^+$、HCG$^+$，CK 灶状$^+$，CD20$^-$、CD79a$^-$，可资鉴别。(4)淋巴细胞性白血病累及肝脏：肝脏体积增大，可呈弥漫性或形成结节样肿块，镜下肝小叶结构未见明显破坏，可见白血病细胞间质浸润及血窦内淤滞，以门管区浸润最为明显，骨髓活检呈现异常淋巴细胞大量克隆性增生。

3.4 治疗及预后

PHDLBL 治疗可以采取手术、化疗及放疗的综合治疗。对于肝脏单发的病灶，外科手术完整切除病灶为首选，其次为化疗。然而，手术切除只能达到平均 22 个月的生存期，且部分病例存在复发，因此，单纯手术治疗不能在所有病例中达到持续完全缓解。有文献报道，除了手术之外，肝脏的射频消融术联合化疗亦可能取得与手术相当的效果[10-11]。传统的一线化疗方案是以蒽环类为基础的 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案。利妥昔单抗是第一个被证实治疗 B 细胞淋巴瘤安全有效的单克隆抗体，是一种针对 CD20$^+$抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体，联合利妥昔单抗，组成 R-CHOP 方案，化疗效果要好于 CHOP 方案[12]。Emile 等[13]研究发现，淋巴瘤细胞呈结节样浸润者预后较弥漫性浸润者好，结节样浸润的 PHDLBL 1 年和 3 年生存率分别为 70%和 38%，而弥漫性浸润者为 57%和 18%。本组 5 例患者中 1 例术后行 R-CHOP 方案化疗，随访 13 个月，目前疗效评价为已完全缓解。1 例术后行 CHOP 方案化疗 4 个周期，随访 8 个月病情稳定。2 例肿瘤较大者术后未行任何治疗，分别于术后 6 个月和 8 个月死于肿瘤进展和肺部感染。1 例高龄患者术后家属拒绝化疗，术后 4 个月病情尚稳定，正在密切随访中。

总之，PHDLBL 的临床表现、实验室检查及影像学表现无特异性，多数病例进展较快、预后较差，其预后不佳与高龄、全身症状、巨大肿块、组织学亚型及其它并发症相关[14]。尽早选择肝穿刺活检结合免疫组化染色，可早期确诊，根据病人情况，及时选择手术切除肿瘤及化疗，有望缓解病情，获得较好疗效。

参 考 文 献

[1] Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, et al. Primary nonHodgkin's lymphoma of the liver[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 53(3): 199-207.

[2] 马元吉，陈恩强，王 娟，等. 原发性肝脏淋巴瘤的研究进展[J]. 世华人消化杂志，2010，18(26)：2790-2793.

[3] 戚汝平，安维民，刘长春，等. 原发性肝淋巴瘤误诊为肝脓肿 1 例[J]. 人民军医，2015，58(3)：352.

[4] Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, et al. Primary lymphoma of the liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 781-787.

[5] De Renzo A, Perna F, Persico M, et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non-Hodgkin's lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2008, 81(1): 51-57.

[6] Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patient[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(17): 5124-5132.

[7] Gibson SE, Hsi ED. Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma of the elderly at a United States tertiary medical center: an uncommon aggressive lymphoma with a nongerminal center B-cell phenotype[J]. Hum Pathol, 2009, 40(5): 653-661.

[8] 秦 艳，毛先海，吴金术，等. 原发性肝脏非霍奇金淋巴瘤 1 例报告暨文献复习[J].中国现代手术学杂志，2013，17(6)：420-422.

[9] 艾丛慧，丁莹莹，飞 勇，等. 原发性肝脏非霍奇金淋巴瘤 1 例[J].中国临床医学影像杂志，2014，25(6)：449-451.

[10] Ng AK. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Semin Radia Oncol, 2007, 17(3): 169-175.

[11] Leung VK, Lin SY, Loke TK, et al. Primary hepatic peripheral T-cell lymphoma in a patient with chronic hepatitis B infection[J]. Hong Kong Med J, 2009, 15(4): 288-290.

[12] Ma YJ, Chen EQ, Chen XB, et al. Primary hepatic diffuse large B cell lymphoma: A case report[J]. Hepat Mon, 2011, 11(3): 203-205.

[13] Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses[J]. Ann Oncol, 2001, 12(7): 1005-1010.

[14] Salmon JS, Thomson MA, Arildsen RC, et al. Non-Hodgkin lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2006, 6(4): 273-280.

（责任编辑：张辉洁）