

淋巴瘤病理诊断中的抗体选择

周小鸽

常常有人问我，在淋巴瘤诊断中如何选择抗体？选择多了会造成浪费，增加患者经济负担，甚至引发纠纷；选择少了不能满足诊断需要。这确实是一个很实际的问题，也很难有一个统一和固定的标准。因为每个病例都不同，每个医生的形态学诊断和鉴别诊断水平也不一样，对抗体数量和种类需求也就有差异。一般来讲，对抗体的选择是建立在对形态初步判断基础上的。选择的抗体是为证实形态学的判断或辅助形态学进行鉴别诊断。对形态判断越准确对抗体选择也就越准确。病理医生一方面要提高自己的形态学诊断水平，另一方面要熟悉相关抗体的特异性和敏感性。这样才能准确有效的选择好抗体。下面谈一谈我个人在淋巴瘤诊断过程中选择抗体的体会。

1、经典霍奇金淋巴瘤（CHL）：如果怀疑是 CHL，一般要选择：CD3、CD20、CD30、CD15、PAX-5、LCA。HRS 细胞是 CHL 的瘤细胞，它们表达 CD30（97%）、CD15（约 80%）、PAX-5（约 95%）、CD20（约 20%）。基本不表达 CD3 和 LCA。CHL 的背景细胞中，T 细胞比 B 细胞多，并且 T 细胞是围绕 HRS 细胞，而 B 细胞远离 HRS 细胞。这样 CD3 和 CD20 也有助于诊断。PAX-5 和 LCA 主要有助于鉴别间变性大细胞淋巴瘤，后者 PAX-5 阴性、LCA 阳性。

2、结节性淋巴细胞为主霍奇金淋巴瘤（NLPHL）：如果怀疑 NLPHL，一般选择 CD3、CD20、CD21、CD30、CD15、LCA、EMA、BCL-6、CD57。NLPHL 中 CD21 能清楚地显示树状突细胞网（FDC 网），常常是大网。瘤细胞不表达 CD30 和 CD15，但总是表达 CD20、LCA 和 BCL-6，也常表达 EMA。背景中 CD57 阳性 T 细胞增多，有些病例中可见 CD57 阳性细胞围绕瘤细胞形成花环状。CD20 阳性的瘤细胞周围没有 B 细胞，CD3 阳性细胞常常围绕“爆米花”细胞。

3、淋巴母细胞淋巴瘤（LB）：如果怀疑 LB，无论是 T 还是 B 淋巴母细胞淋巴瘤，应选择 PAX-5、CD7、TdT、CD34、Ki-67。由于母细胞很幼稚，很少表达 CD3 或 CD20，因此，应选用能在幼稚细胞中表达的 CD7 和 PAX-5。TdT 和 CD34 均可在 LB 中表达，但不是 100%，因此，上“双保险”以免漏诊。Ki-67 阳性率一般在 40%—80%。

4、弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）：如果怀疑是 DLBCL，一般要选择：CD3、CD20、Ki-67、CD10、BCL-6、MUM-1。DLBCL 一般 CD20 阳性，CD3 阴性，Ki-67 大于 50%。CD10、BCL-6 和 MUM-1 三个抗体是用于亚型的。生发中心细胞来源的 DLBCL 一般 CD10 阳性，或只有 BCL-6 阳性；除此之外均为生发中心外活化 B 细胞来源。如果需要跟 Burkitt 淋巴瘤鉴别，还要选择 BCL-2。如果病变中还隐约有结节样结构，应该注意是否同时存在滤泡性淋巴瘤，因此还要选择 CD21 去证实是否结节区域存在树状突细胞网。如果瘤细胞很大，具有间变的形态，可以增选 CD30；如果细胞大核仁明显，居中，可以增选 ALK 和 CD38、CD138，了解它是否为 ALK 阳性的 DLBCL 或浆母细胞淋巴瘤。

5、滤泡性淋巴瘤（FL）：如果怀疑是 FL 或需要与反应性增生滤泡鉴别时，一般要选择：CD3、CD20、CD21、Ki-67、CD10、BCL-6、BCL-2 七种抗体。CD3 正常情况下分布在滤泡间区，生发中心内散在分布。如果滤泡间区 CD3 阳

性细胞明显减少，提示存在异常情况；如果生发中心内 CD3 阳性细胞增多，注意可能造成对 BCL-2 判断的干扰，必须进行两张切片的比对，避免因 CD3 阳性细胞增多造成对 BCL-2 的误判。滤泡性淋巴瘤一定存在 FDC 网，I-II 级的网比较完整，III 级的网可能稀疏。如果结节中没有网，提示可能不是 FL。如果结节存在网，但没有 CD10 和 BCL-6 表达，说明这个结节不是 FL，很可能是其他淋巴瘤进行了滤泡植入，取代了生发中心细胞而保留了 FDC 网。CD10 在生发中心细胞表达，滤泡外只有中性粒细胞表达。如果滤泡外见到成片 CD10 阳性的 B 细胞，提示瘤细胞浸润到滤泡外。注意：近 30%FL 可以丢失 CD10 但不丢失 BCL-6。级别越高丢失率越高。多数 FL 表达 BCL-2，随着级别增高，阳性率有所下降，如 III 级是约为 79%阳性。

6、小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病 (SLL/CLL)：选择 CD3、CD20、CD23、CD5、Ki-67、CD38、ZAP-70。CD20 往往中等程度阳性，多数病例同时表达 CD5 和 CD23；CD5 常常有两种阳性强度，强阳性的是反应性的 T 细胞，散在分布；弱阳性的是瘤细胞，弥漫分布。Ki-67 约 10%-30%。如果 CD38 和/或 ZAP-70 阳性，提示瘤细胞来源于童贞 B 细胞 (B1 细胞)，IgH 没有发生自身突变，往往预后较差。如果需要排除套细胞淋巴瘤，可加 Cyclin D1。

7、套细胞淋巴瘤 (MCL)：如果怀疑 MCL，选择 CD3、CD20、CD21、Cyclin D1、CD5、Ki-67。MCL 表达 CD20、Cyclin D1、CD5。CD21 显示缩小的 FDC 网，或稀疏松散的网。Ki-67 一般小于 30%，如果大于 40%，提示预后不好。CD5 常常有两种阳性强度，强阳性的是反应性的 T 细胞，散在分布；弱阳性的是瘤细胞，弥漫分布。如果要除外 FL，可增选 CD10、BCL-6、BCL-2。

8、边缘带淋巴瘤 (MZL)：没有特异性抗体，目前仍然采用排除法诊断。主要需要排除 FL、MCL、SLL、Burkitt 淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤。MZL 表达 B 细胞抗原，但以上淋巴瘤的相关抗原均不表达。CK 有助于显示粘膜相关边缘带 B 细胞淋巴瘤产生的淋巴上皮病变。CD3、CD20、CD10、BCL-6、BCL-2、CD21 联合使用有助于判断滤泡植入。

9、Burkitt 淋巴瘤 (BL)：选择 CD3、CD20、CD10、BCL-6、BCL-2、Ki-67、MUM-1。BL 起源于生发中心的滤泡母细胞，表达 CD20、CD10、BCL-6。一般不表达 BCL-2 和 MUM-1。Ki-67 一般大于 90%。虽然起源于生发中心的 DLBCL 也有可能出现类似的情况，但 CD10、BCL-6、BCL-2、Ki-67、MUM-1 五种抗体与 BL 同时吻合的概率很低。

10、浆细胞瘤：如果怀疑浆细胞瘤，应该选择 CD3、CD20、CD38、CD138、MUM-1、Ki-67、Kappa 和 Lambda。多数浆细胞瘤不表达 CD20，但常常表达 CD38、CD138 和 MUM-1。CD138 比较特异，但敏感性差一点。有时会遇到浆细胞分化的肿瘤，CD3、CD20、CD38、CD138 均为阴性，只有 MUM-1 弥漫强阳性。因此，在做浆细胞肿瘤鉴别诊断时不要忘记 MUM-1。典型浆细胞瘤 Ki-67 一般比较低，10%—30%，间变型浆细胞瘤和浆母细胞瘤一般大于 50%。有时需要与增生性或反应性浆细胞鉴别，可用 Kappa 和 Lambda 了解浆细胞的克隆性。如果是多克隆，提示是反应性病变；如果是单克隆，提示是浆细胞瘤。

11、NK/T 细胞淋巴瘤：主要发生在鼻腔和鼻咽，也可发生在皮肤和肠道。如果怀疑 NK/T 细胞淋巴瘤，可选用 CD3、CD20、CD56、Granzyme B (或 TIA-1、

穿孔素)、Ki-67、以及 EBER 原位杂交。最好选用多克隆 CD3 或 cCD3。Granzyme B 的特异性比 TIA-1、穿孔素都好，TIA-1 敏感性高，但它可以将组织细胞和中性粒细胞染上。如果 CD56 阴性，一定要做 EBER 原位杂交，否则容易误判。90% 以上病例 EBER 阳性。

12、外周 T 细胞淋巴瘤非特殊类型 (PTL-U)：PTL-U 的诊断要除外了其他 T 细胞淋巴瘤以后做出，也就是说不存在其他淋巴瘤的免疫表型特征才诊断 PTL-U。但它一定表达 CD3 和 CD4。因此，选择抗体包括：CD3、CD4、CD8、CD30、CD56、Granzyme B，CD21、CD10、BCL-6、CXCL-13、Ki-67。CD30 是为了除外间变性大细胞淋巴瘤；CD56、CD8 和 Granzyme B 是为了除外 NK/T 细胞淋巴瘤；CD21、CD10、BCL-6、CXCL-13 是为了除外血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤。

13、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)：如果怀疑 ALCL，可选择 CD3、CD20、CD30、ALK、EMA、CD4、Granzyme B、Ki-67。2008 年 WHO 将 ALCL 分为 ALK+ 和 ALK- 两个种类，二者有明显预后差异，因此，诊断 ALCL 时一定要选择 ALK 进一步确定是其中的哪一种。ALK 阳性的系统性 ALCL 除 CD30 强阳性外，常常同时表达 EMA，但 CD3 等 T 细胞抗原可能丢失，成为裸细胞 ALCL。皮肤原发 ALCL，常常保留 T 细胞抗原表达，而 EMA 和 Granzyme B 常常不表达。ALCL 的 Ki-67 常常大于 50%。如果在窦里生长，需要与癌鉴别，可增选 CK-p。如果需要与 HL 鉴别，可以增选 CD15、PAX-5、LCA 和 LMP-1。

14、血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤 (AITL)：如果怀疑 AITL，可选用 CD3、CD20、CD21、CD10、BCL-6、CXCL-13、Ki-67 以及 EBER 原位杂交。典型的 AITL CD3 广泛阳性，但不密集。CD20 灶状和散在阳性。CD21 显示 FDC 网增多变形围绕血管。CD10 约 30% 病例较多细胞阳性。BCL-6 总是很多细胞阳性。CXCL-13 较多细胞阳性。CXCL-13 只有在确定了 T 细胞淋巴瘤的前提下，进行 AITL 与 PTL-U 鉴别时，采用价值。应避免泛用 CXCL-13，因为，正常淋巴组织中就存在 CXCL-13。EBER 可以在少数较大细胞中阳性，因此，在诊断比较困难的病例中，有时 EBER 有助于诊断。

15、肠病相关 T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、CD103、Ki-67、Granzyme B。

16、肝脾 T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、Ki-67、Granzyme B，以及 EBER 原位杂交。

17、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、F1、Ki-67、Granzyme B。

18、皮肤 T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、F1、Ki-67、Granzyme B，以及 EBER 原位杂交。

19、原发皮肤中小 CD4+ T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、Ki-67、Granzyme B。

20、原发皮肤 CD8+ 侵袭性嗜表皮细胞毒性 T 细胞淋巴瘤：可选用 CD3、CD4、CD8、CD20、CD56、Ki-67、Granzyme B。

21、蕈样霉菌病：选用 CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD20、CD56、Ki-67、Granzyme B。

22、儿童系统性 EBV+T 细胞淋巴增殖性疾病：可选用 CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD20、CD30、CD56、Ki-67、Granzyme B，以及 EBER 原位杂交。

23、种痘水疱病样淋巴瘤：可选用 CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD20、CD30、CD56、Ki-67、Granzyme B，以及 EBER 原位杂交。

24、侵袭性 NK 细胞白血病：选择抗体同 NK/T 细胞淋巴瘤。

以上的抗体选择都是在相对比较少的疾病鉴别诊断中选用的，如果病例疑难，需要考虑的鉴别诊断疾病种类较多，就应该选择更多的抗体，以满足需要。另外，随着形态学判断能力的提高，上面提到一些抗体也可以不一定选用。随着新抗体的出现，以后也会增加抗体的选择。因此，以上抗体的选择只是我个人的体会或经验，仅供参考。

参考文献

- 1、Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- 2、Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
- 3、NCCN clinical practice guidelines in oncology™. Non-Hodgkin's Lymphomas. 2008.