

## 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中 Ig 蛋白重链表达与 IgH 基因重排的研究

林海月<sup>1</sup>,王红霞<sup>1</sup>,胡东东<sup>2</sup>,陈昊<sup>1△</sup>

(江苏省连云港市第一人民医院/徐州医科大学附属连云港医院:1. 病理科;2. 妇产科,江苏连云港 222002)

**[摘要]** **目的** 探索黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALToma)中 Ig 蛋白重链表达及 IgH 基因重排对其与反应性淋巴组织增生(RLH)鉴别诊断的价值,以期找到有助于两者鉴别诊断的新方法。**方法** 收集 30 例 MALToma、10 例滤泡性淋巴瘤(FL)、10 例浆细胞瘤(PC)作为试验组,并收集 10 例 RLH 作为对照组。应用免疫组织化学和 Biomed-2 引物系统分别检测两组 Ig 蛋白重链表达及 IgH 基因重排情况。**结果** Ig 蛋白重链在两组表达模式有 3 种:单种 Ig 重链表达(模式 1)、全阴性 Ig 重链缺失(模式 2)及多种 Ig 重链表达(模式 3)。3 种肿瘤及试验组中模式 1/2 及 IgH 基因单克隆重排检出率均高于对照组( $P<0.05$ ),且两者联合检测的阳性率显著升高。**结论** 单种 Ig 重链/全阴性 Ig 重链缺失表达的检出可以作为 B 细胞恶性淋巴瘤尤其是 MALToma 的诊断线索;联合 Ig 重链及 IgH 基因重排检测有助于 MALToma 的鉴别诊断。

**[关键词]** 淋巴瘤,B 细胞,边缘区;免疫球蛋白类;基因重排**[中图法分类号]** R733**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3663-05

### Heavy chain expression of Ig protein and rearrangement of IgH gene in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

LIN Haiyue<sup>1</sup>,WANG Hongxia<sup>1</sup>,HU Dongdong<sup>2</sup>,CHEN Hao<sup>1△</sup>

(1. Department of Pathology;2. Obstetrics and Gynecology, First People's Hospital of Lianyungang Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of the heavy chain of Ig protein and IgH rearrangement in the differential diagnosis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma(MALToma) and reactive lymphoid tissue hyperplasia (RLH), in order to find a new method to distinguish them. **Methods** Thirty cases of MALToma, 10 cases of follicular lymphoma (FL) and 10 cases of plasmacytoma (PC) were collected as experimental group and 10 cases of RLH were collected as control group. Immunohistochemistry and BIOMED-2 primer system were used to detect the expression of the heavy chain of Ig protein and the rearrangement of IgH gene, respectively. **Results** There were three patterns of the heavy chain of Ig protein expression in the two groups: a single type expression, all negative expression, and a various type expression. The positive rate of a single type/all negative expression of heavy chain and monoclonal gene rearrangement of IgH were higher in the three tumors and the experimental group than in the control group ( $P<0.05$ ), and the joint detection of them significantly improved the positive rate. **Conclusion** The detection of a single type/all negative of heavy chain expression can be used as a diagnostic clue of B cell malignant lymphoma, especially MALToma. Combined with the detection of the heavy chain of Ig protein and IgH gene rearrangement can help the differential diagnosis of MALToma.

**[Key words]** lymphoma, B-Cell, marginal zone; immunoglobulins; gene rearrangement

近年来黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma)发病率有所提高,居非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL)的第二位<sup>[1-2]</sup>,因缺乏特征性的免疫标记,仍属于排他性诊断。MALToma 与反应性淋巴组织增生(reactive lymphoid hyperplasia, RLH)的鉴别

尤其困难,而两者的鉴别直接影响患者的治疗及预后,意义重大。本研究以 MALToma 与 MALToma 细胞起源接近的滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、同为生发中心后 B2 谱系的浆细胞淋巴瘤(plasmacytoma, PC)为研究对象,立足于 Ig 蛋白重链可变区的 IgH 基因重排与重链恒定区的抗体类别转换,分

表 1 试验组及对照组中各种 Ig 蛋白重链表达情况及表达模式[n(%)]

肿瘤类型	n	各种 Ig 蛋白重链表达 <sup>▲</sup>				Ig 蛋白重链表达模式			模式 1/2 vs. 模式 3	
		IgM	IgG	IgD	IgA	模式 1	模式 2	模式 3	$\chi^2$	P
试验组	50	11(22.0)	34(68.0)	5(10.0)	1(2.0)	28(56.0)	12(24.0)	10(20.0)	3.011	0.222 <sup>a</sup>
MALToma	30	4(13.3)	21(70.0)	1(3.3)	1(3.3)	18(60.0)	8(26.7)	4(13.3)	21.099	<0.01 <sup>b</sup>
FL	10	7(70.0)	5(50.0)	2(20.0)	0	4(40.0)	2(20.0)	4(40.0)	—	0.011 <sup>bc</sup>
PC	10	0	8(80.0)	2(20.0)	0	6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)	—	0.001 <sup>bc</sup>
对照组	10	9(90.0)	10(100)	1(10.0)	10(100)	0	0	10(100)	20.535	<0.01 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: 试验组间比较; <sup>b</sup>: 试验组各肿瘤分别与对照组比较; <sup>c</sup>: Fisher 检验; <sup>d</sup>: 试验组与对照组比较; <sup>▲</sup>: IgE 在各组中均为阴性表达, 因而不列入表中; —: 此项无数据

析 IgH 基因重排与 Ig 重链表达的情况, 以期找到有利于 MALToma 诊断和鉴别诊断的新方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集江苏省连云港市第一人民医院病理科 2009 年 6 月至 2016 年 11 月存档蜡块 B 细胞 NHL(B-NHL) 50 例(包括 MALToma 30 例、FL 10 例、PC 10 例)作为试验组, 另选取 RLH 10 例作为对照组。参照第四版造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类诊断标准, 所有病例经两位高年资病理医师复核诊断, 将 MALToma、FL、PC 和 RLH 依病理号从 MI、FI、PI、RI 开始依次编号。30 例 MALToma 中, 男 14 例, 女 16 例, 年龄 28~77 岁, 中位年龄 60.5 岁, 参照 Ann Arbor 临床分期, 其中 I、II、III、IV 期分别为 16、11、1、2 例; 依据国际预后指数 (IPI) 危险度分级分为低危组 20 例、中危组 9 例、高危组 1 例。FL 中男 3 例, 女 7 例, 年龄 46~80 岁, 中位年龄 61.5 岁; PC 中男 3 例, 女 7 例, 年龄 45~72 岁, 中位年龄 63.5 岁; RLH 中男 6 例, 女 4 例, 年龄 39~76 岁, 中位年龄 59 岁。对 30 例 MALToma 患者进行电话随访, 随访时间截止于 2017 年 6 月 19 日, 21 例获得随访资料, 随访 33~418 周, 疾病进展 6 例, 死亡 1 例, 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 33~143 周。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学

全部标本均经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 4  $\mu$ m 厚连续切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色。采用 EnVision 两步法检测两组中 Ig 蛋白重链表达, 操作流程严格参照试剂说明书要求。IgM、IgA、IgD、IgG 为即用型工作液(购自广州安必平医药科技股份有限公司), IgE 为浓缩液(购自 Abcam 公司), 以 1:500 倍稀释, 均为兔抗人抗体。

#### 1.2.2 PCR

QIAamp DNA FFPE Tissue Kit 购于 Qiagen 公司, IgH 基因重排试剂盒(包括 IgHA、IgHB、IgHC、IgHD、IgHE 占管引物) 购于 Invivo-Scribe 公司, Taq 酶购于 ABI 公司, 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 及 GelRed 等试剂均购于北京思尔成生物技术有限公司, 操作流程严格参照说明书要求。

### 1.3 结果判定

免疫组织化学判读标准: 5 种 Ig 蛋白阳性染色均为细胞质出现棕黄色颗粒, 每张切片选取 5 个具有典型病变的视野 ( $\times 100$ ), 各视野计数 200 个细胞, 按照半定量积分法分为阴性 (-)、弱阳性 (+)、阳性 (++)、强阳性 (+++)。IgH 基因重排判读标准: (1) 电泳条带边缘整齐, 宽度不超过 1 mm; (2) 产物在期望范围内; (3) 如若背景上无涂抹带, 同时也无引物二聚体即是扩增失败, 而不是出现阴性结果; (4) 期望范围以外的其余条带, 则为人工假象。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件对结果进行统计学分析, 采用  $\chi^2$  检验进行组间阳性率的比较, 采用 Spearman 进行相关性分析, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法。检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 试验组与对照组中 Ig 蛋白重链表达及 IgH 基因重排情况

研究中将 Ig 重链表达分为 3 种模式, 模式 1: 单种 Ig 重链表达; 模式 2: 全阴性 Ig 重链缺失表达; 模式 3: 多种 Ig 重链表达。试验组及试验组 3 种肿瘤模式 1/2 检出率与对照组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。3 种肿瘤、试验组及对照组中 5 管引物检出率及组合检出率见表 2。试验组 (74.0%) 及对照组 (0) 中 IgH 基因单克隆重排检出率差异有统计学意义 ( $\chi^2=16.301, P<0.05$ ); 生发中心来源的 MALToma (73.3%) 和 PC (70.0%) 略低于生发中心来源的 FL (80.0%), 但试验组 3 种肿瘤间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.285, P>0.05$ )。IgH 基因重排电泳图见图 1。

### 2.2 试验组中 IgH 基因重排与 Ig 蛋白重链表达模式的关系

试验组及试验组 3 种肿瘤中 IgH 基因重排阳性组、阴性组中 Ig 重链模式 1/2 与模式 3 的检出率间比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); IgH 基因单克隆重排检出率和 Ig 重链模式 1/2 检出率亦无相关性 ( $P>0.05$ ), 见表 3。将 IgH 基因检测阳性或 Ig 重链表达呈模式 1/2 的病例均计为阳性, 两者联合检测在试验组及 MALToma、FL、PC 中的阳性率显著升

高,分别为 94.0%(47/50)、96.7%(29/30)、90.0%(9/10)、90.0%(9/10)。

**2.3 MALToma 中 Ig 蛋白重链表达模式及 IgH 基因重排与预后相关参数(临床分期、危险度分型、无疾病进展期)的关系** 本研究将 Ig 蛋白重链表达呈模式 1/2 计为方法一阳性,IgH 基因呈单克隆重排计为方法二阳性,两者联合检测任何一种出现阳性均计为方法三阳性,3 种方法在不同临床分期和危险度分型中差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。Ig 蛋白重链不同表达模式及 IgH 基因检测阳性与阴性组中

PFS 的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。生存曲线见图 2。

表 2 各组 IgH 基因重排结果[n(%)]

检测项目(引物)	MALToma	FL	PC	B-NHL	RLH
A(FR1-JH)	10(33.3)	6(60.0)	5(50.0)	21(42.0)	0
B(FR2-JH)	13(43.3)	6(60.0)	4(40.0)	23(46.0)	0
C(FR3-JH)	7(23.3)	8(80.0)	2(20.0)	17(34.0)	0
D(DH-JH)	10(33.3)	2(20.0)	2(20.0)	14(28.0)	0
E(DH7-JH)	0	0	0	0	0
A+B+C+D	22(73.3)	8(80.0)	7(70.0)	37(74.0)	0

E 管在 209 bp 处出现非特异性单克隆条带

表 3 试验组中 IgH 基因重排与 Ig 蛋白重链表达模式的关系[n(%)]

IgH 基因重排	n	Ig 蛋白重链表达			模式 1/2 vs. 模式 3 <sup>a</sup>		Spearman's rho <sup>b</sup>	
		模式 1	模式 2	模式 3	$\chi^2$	P	r	P
试验组	50				0.000	1.000	0.046	0.753
阳性组	37	20(54.1)	10(27.0)	7(18.9)				
阴性组	13	8(61.5)	2(15.4)	3(23.1)				
MALToma	30				—	1.000 <sup>c</sup>	-0.015	0.938
阳性组	22	13(59.1)	6(27.3)	3(13.6)				
阴性组	8	5(62.5)	2(25.0)	1(12.5)				
FL	10				—	1.000 <sup>c</sup>	0.102	0.779
阳性组	8	3(37.5)	2(25.0)	3(37.5)				
阴性组	2	1(50.0)	0	1(50.0)				
PC	10				—	1.000 <sup>c</sup>	0.218	0.545
阳性组	7	4(57.1)	2(28.6)	1(14.3)				
阴性组	3	2(66.7)	0	1(33.3)				

<sup>a</sup>:IgH 基因重排阳、阴性组间模式 1/2 检出率的比较;<sup>b</sup>:IgH 基因重排与 Ig 蛋白重链表达模式 1/2、模式 3 的相关性分析;<sup>c</sup>:Fisher 检验

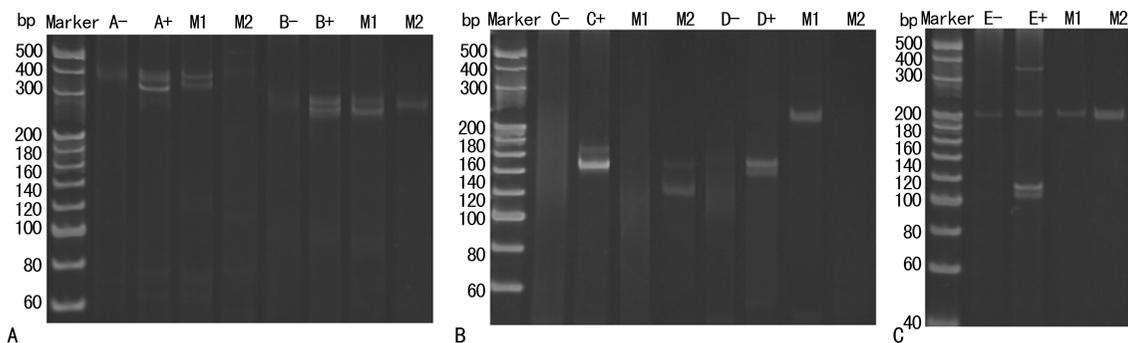


图 A、B、C 为 M1、M2 基因重排电泳图;A-、A+、B-、B+、C-、C+、D-、D+、E-、E+ 分别为 IgHA、IgHB、IgHC、IgHD、IgHE 的阴性和阳性对照,M1 为 A、B、D 管阳性,M2 为 B、C 管阳性。阳性条带范围:IgHA 为 310~360 bp,IgHB 为 250~295 bp,IgHC 为 100~170 bp,IgHD 为 110~290 bp,390~420 bp,IgHE 为 100~130 bp。图 C:IgHE 在 209 bp 处出现非特异性条带

图 1 MALToma 基因重排电泳图

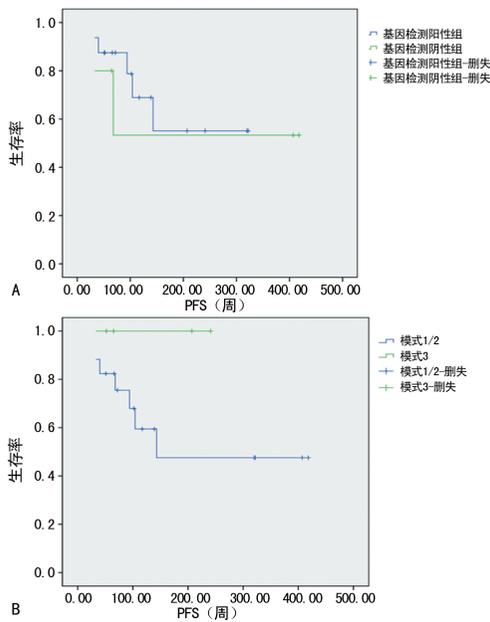
表 4 MALToma 中 Ig 蛋白重链表达模式及 IgH 基因重排与预后相关参数的关系[n(%)]

预后相关参数	n	方法一		方法二			方法三			
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
临床分期 <sup>b</sup>		—		1.000	—		0.545 <sup>a</sup>	—		1.000 <sup>a</sup>
I 期	16	13(81.2)			12(75.0)			16(100)		
II 期	11	10(90.9)			7(63.6)			10(90.9)		
III 期	1	1(100)			1(100)			1(100)		

续表 4 MALToma 中 Ig 蛋白重链表达模式及 IgH 基因重排与预后相关参数的关系[n(%)]

预后相关参数	n	方法一			方法二			方法三		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
IV 期	2	2(100)			2(100)			2(100)		
危险度分型			0.373	0.830		0.844	0.656		2.490	0.288
低危型	20	17(85.0)			15(75.0)			20(100)		
中危型	9	8(88.9)			6(66.7)			8(88.9)		
高危型	1	1(100)			1(100)			1(100)		

<sup>a</sup>: I 期+II 期与 III 期+IV 期间阳性率比较; <sup>b</sup>: Fisher 检验



A: IgH 基因; B: Ig 蛋白重链

图 2 IgH 基因检测阳性与阴性组及 Ig 蛋白重链模式 1/2 与模式 3 间 PFS 的比较( $P=0.681, 0.183$ )

### 3 讨 论

B 细胞在发育过程中在骨髓中首先发生 Ig 重链可变区 VDJ 基因重排, 然后发生 Ig 轻链 VJ 基因重排, 转录成 RNA 后再与重链恒定区转录的 RNA 并接成 Ig 分子, 形成表达 mIgM 和 mIgD 的成熟 B 细胞后即进入外周免疫器官, 经抗原刺激后于生发中心发生体细胞超突变和抗体类别转换<sup>[3]</sup>。所谓抗体类别转换即 B 细胞发生 Ig 重链恒定区的二次基因重排, 由原先合成 IgM 和 IgD 的 B 细胞转变为合成 IgG、IgA 或 IgE 的 B 细胞。根据肿瘤的单克隆学说, B 细胞淋巴瘤应发生重链可变区 IgH 基因的单克隆重排, 重链恒定区 Ig 蛋白编码基因的单克隆重排并表达单种 Ig 蛋白重链。理论上, Ig 重链可变区和恒定区均可作为检测 B 细胞淋巴瘤单克隆性的两个靶点, 对于两者关系的研究甚少。

一直以来国内外对于 MALToma 中 Ig 蛋白重链表达特点的研究较少, 理论上肿瘤为单克隆增生, 应为表达模式 1。BENDE 等<sup>[4]</sup>关于 MALToma 的研究中模式 1 阳性率达 80%(16/20), 而有学者对弥漫性

大 B 细胞淋巴瘤 Ig 蛋白表达的研究得出模式 2(15/30)及模式 3 的表达(4/30)<sup>[5]</sup>, 模式 2/3 的表达可能是由于肿瘤细胞 Ig 蛋白表达失调所致。本研究中 MALToma、PC、FL 及试验组模式 1/2 阳性检出率分别为 86.7%、80.0%、60.0%、80.0%, RLH 均表达模式 3( $P<0.05$ ), 模式 1/2 的表达有助于试验组 3 种肿瘤(尤其是 MALToma)与 RLH 的鉴别诊断, 因而笔者推测其为肿瘤特有, 将其作为肿瘤的提示标记。IgH 基因重排是 B 细胞分化过程中首先发生的事件, 人们较常运用 Biomed-2 引物系统中针对 IgH 的 5 管引物检测肿瘤的单克隆性<sup>[6]</sup>。受体细胞超突变的影响, 生发中心前细胞来源的肿瘤单克隆重排检出率高于生发中心及生发中心后来源的肿瘤<sup>[7]</sup>。本研究中 3 种肿瘤及试验组 IgH 基因重排阳性率均达 70% 以上, 与 KOKOVIC 等<sup>[8]</sup>、张婧等<sup>[9]</sup>的研究相符, 因而 Biomed-2 引物系统对于 B-NHL 单克隆性的检测具有重要的临床病理应用价值。多数研究中 IgH E 管阳性率较低甚至为 0<sup>[10-12]</sup>, 本研究试验组及对照组 IgH E 管均未检出单克隆重排, 因而笔者不推荐使用。关于 IgH 基因重排检测与 Ig 蛋白重链表达的研究少见相关报道, 本研究中 IgH 基因重排与 Ig 蛋白重链表达模式未见统计学关联, 说明二者作为检测肿瘤单克隆性的两个位点, 相互独立。MALToma、FL、PC 及试验组中两者联合检测肿瘤单克隆检出率分别升至 96.7%(29/30)、90.0%(9/10)、90.0%(9/10)、94.0%(47/50)。3 种肿瘤及试验组中联合检测阳性率均提高到 90% 及以上, MALToma 阳性率达 96.7%, 因而 Ig 蛋白重链检测联合 IgH 基因重排检测可以提高肿瘤单克隆性的检出率。

Ig 蛋白重链表达模式与预后相关参数的分析少见相关报道, 而一些学者对于 IgH 基因重排与预后相关参数的关系做过一些分析。SHAN 等<sup>[13]</sup>对 21 例原发性胃淋巴瘤的研究中, IE 期 IgH 单克隆重排检出率为 46.1%(6/13), II E 期为 100%(8/8), 其推测 IgH 单克隆重排检出率随临床分期的升高而升高。有学者对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤骨髓及外周血的研究显示, IgH 基因单克隆重排的阳性率随着临床分期及 IPI 的升高而升高, 并与治疗后完全缓解率相

关<sup>[14]</sup>。上述国外研究提示 IgH 基因单克隆重排与高级别临床分期、高的 IPI 及低治疗缓解率等预后不良因素相关。已知 MALToma 常见染色体易位包括 t(11;18)(q21;q21)、t(1;14)(p22;q32)、t(14;18)(q32;q21)、t(3;14)(p14;q32)<sup>[15]</sup>, 其中有 3 种涉及 14 号染色体的 IgH 基因, 笔者推测 IgH 基因单克隆重排的病例可能同时伴随 IgH 基因的断裂、染色体异位, 继而引起 MALT1、Bcl-10、FOXP1 等伴侣基因的激活, 而引发肿瘤的预后不良。本研究发现 MALToma 中 Ig 蛋白重链表达模式、IgH 基因单克隆重排与临床分期、危险度分型及 PFS 等预后因素均无关, 两者联合检测与临床分期、危险度分型亦无关, 与上述研究的差异可能与肿瘤类型不同、标本例数少及随访时间短等相关。

综上所述, 单种 Ig 重链/全阴性 Ig 重链缺失表达的检出对上述 3 种肿瘤的诊断具有提示意义。Biomed-2 引物系统在 MALToma、FL、PC 中 IgH 基因单克隆重排具有较高的检出率。两者联合检测可以提高肿瘤阳性检出率, 对于以上 3 种肿瘤尤其是 MALToma 与 RLH 的鉴别诊断具有较高的临床病理应用价值。

## 参考文献

- [1] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10 002 例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2): 111-115.
- [2] YANG Q P, ZHANG W Y, YU J B, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: Analysis of 6, 382 cases using WHO classification in a single institution[J]. Diagn Pathol, 2011, 6(1): 77.
- [3] 龚非力. 医学免疫学[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2014: 119-121.
- [4] BENDE R J, AARTS W M, RIEDL R G, et al. Among B cell non-Hodgkin's lymphomas, MALT lymphomas express a unique antibody repertoire with frequent rheumatoid factor reactivity[J]. J Exp Med, 2005, 201(8): 1229-1241.
- [5] OTTENSMEIER C H, STEVENSON F K. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2000, 96(7): 2550-2556.
- [6] VAN DONGEN J J, LANGERAK A W, BRUGGEMANN M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the Biomed-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936[J]. Leukemia, 2003, 17(12): 2257-2317.
- [7] SVACHOVA M, TICHY M, FLODR P, et al. Clonality testing of lymphoproliferative disorders in a large cohort of primary and consultant biopsies[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2017, 161(2): 197-205.
- [8] KOKOVIC I, NOVAKOVIC B J, CERKOVNIK P, et al. Clonality analysis of lymphoid proliferations using the Biomed-2 clonality assays: a single institution experience[J]. Radiol Oncol, 2014, 48(2): 155-62.
- [9] 张婧, 吴迎辉, 孔海鹰, 等. Biomed-2 聚合酶链反应 Ig 基因重排对成熟非霍奇金 B 细胞淋巴瘤诊断的价值[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(11): 739-744.
- [10] BERGET E, HELGELAND L, MOLVEN A, et al. Detection of clonality in follicular lymphoma using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples and Biomed-2 immunoglobulin primers[J]. J Clin Pathol, 2011, 64(1): 37-41.
- [11] GHORBAN S, JAHANZAD I, JAVADI G R, et al. Evaluation diagnostic usefulness of immunoglobulin light chains ( Igκ, Igλ ) and incomplete IGH D-J, clonal gene rearrangements in patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas using Biomed-2 protocol[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(11): 1006-1011.
- [12] ABBAS F, YAZBEK S N, SHAMMAA D, et al. In vivo describe Biomed-2 primer mixes in b-cell immunoglobulin gene rearrangement studies: experience of a molecular diagnostics laboratory in a major tertiary care center[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(12): 787-790.
- [13] SHAN G D, HU F L, YANG M, et al. Clonal immunoglobulin heavy chain and T-cell receptor γ gene rearrangements in primary gastric lymphoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34): 5727-5731.
- [14] MITTERBAUERHOHENDANNER G, MANNHALTER C, WINKLER K, et al. Prognostic significance of molecular staging by PCR-amplification of immunoglobulin gene rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. Leukemia, 2004, 18(6): 1102-1107.
- [15] RADERER M, KIESEWETTER B, FERRERI A J. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 153-171.

(收稿日期: 2018-05-01 修回日期: 2018-06-25)