

异常表达CD20的结外NK/T细胞淋巴瘤二例 并文献复习

李杜娟 阚云珍 徐紫光 康红 董新敏 孔令非

河南省人民医院、郑州大学人民医院、河南大学人民医院病理科 450003

通信作者:孔令非,Email:lfkong9@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020401);河南省卫生计生科技英才海外研修工程(2018150);河南省医学教育研究课题(Wjlx2018079);河南省重大科技项目(161100311400)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.016

Extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma with aberrant expression of CD20: two cases report and literature review

Li Dujuan, Kan Yunzhen, Xu Ziguang, Kang Hong, Dong Xinmin, Kong Lingfei

Department of Pathology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Kong Lingfei, Email: lfkong9@163.com

CD20通常被认为是B细胞淋巴瘤最常用的特异性标志物,也是利妥昔单抗的治疗靶点。结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTCL)异常表达CD20在临床中极为罕见。本文报道2例异常表达CD20的ENKTCL患者,并结合文献复习分析此类罕见淋巴瘤的临床病理学特征、分子遗传学改变及预后。

病例资料

例1,男,67岁,2018年11月13日患者以“双侧鼻塞2年,加重2个月”入院。患者2年前无诱因出现双侧鼻塞,不伴流涕、头痛、头晕,无发热、咳嗽、鼻出血,无盗汗及体重减轻,抗炎治疗效果不佳。2个月前鼻塞症状加重。查体:浅表淋巴结未触及。胸部及背部可见片状红色皮疹,稍高出皮面。血常规、肝功能、肾功能及乳酸脱氢酶未见异常。鼻腔内窥镜:双侧鼻腔黏膜充血、肿胀,中隔呈S型偏曲,双侧鼻腔狭窄,双侧中鼻道可见息肉样新生物及脓性分泌物,左侧下鼻甲及中鼻甲后端可见菜花样灰白色新生物,表面可见糜烂。在双侧鼻腔鼻窦病变部位及前胸皮疹处取活检。双侧鼻腔鼻窦活检:①组织形态学:黏膜组织间质内大量中等偏大淋巴样细胞弥漫浸润,细胞核不规则,核分裂像易见,凝固性坏死及凋亡明显(图1A);②免疫组化:CD2、CD3ε、CD56(图1B)、T细胞内抗原(TIA-1)、颗粒酶B阳性,CD20弥漫强阳性(图1C),CD4、CD8部分阳性,CD8阳性率高于CD4,CD5、CD7、Pax-5、CD79a、CD19、Bob-1、Oct-2阴性,Ki-67增殖指数75%;③EB病毒编码小RNA(EBER)原位杂交:阳性;④免疫球蛋白(Ig)和T细胞受体(TCR)基因重排:TCRB、TCRG、TCRD及IgH、IgK基因重排在目标片段内均未见克

隆性扩增峰。胸部皮疹病理:①组织形态学:真皮及皮下脂肪小血管及附属器周围见中等-偏大淋巴样细胞多灶性浸润,核卵圆形或不规则(图1D);②免疫组化:与双侧鼻腔鼻窦免疫表型相同,CD2、CD3ε(图1E)、CD56、TIA-1、颗粒酶B阳性,CD20呈弱阳性(图1F),CD4、CD8部分阳性,CD8阳性率高于CD4,CD5、CD7、Pax-5、CD79a、CD19、Bob-1、Oct-2阴性,Ki-67增殖指数80%;③EBER原位杂交:阳性;④Ig和TCR基因重排:TCRB、TCRG、TCRD及IgH、IgK基因重排在目标片段内均未见克隆性扩增峰。术后PET-CT:双侧上颌窦内侧壁部分缺如,双侧鼻腔及上颌窦多发软组织密度伴代谢不均匀增高,考虑淋巴瘤活性病灶残留伴上颌窦炎性改变;全身其他区域未见高代谢活性病灶。骨髓检查未见异常。结合临床表现,诊断为“结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤,伴CD20表达阳性,ⅣA期”。给予VP方案(长春新碱+泼尼松)化疗1个周期、COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)+培门冬酶4个周期、P-Gemox方案(培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂)3个周期。根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)评价为部分缓解(PR)。随访10个月,患者病情稳定。

例2,男,33岁,2018年2月因“面部、背部、腹部多发环状红斑、丘疹2个月”就诊于我院皮肤科。患者2个月前无诱因逐渐出现面部及躯干部散在红色丘疹,后扩大、增多成环状,部分可消退并遗留褐色斑。无关节疼痛、口腔溃疡、发热、盗汗、体重减轻等症状。5年前患者因“鼻塞、鼻出血”就诊于外院,行右侧鼻腔新生物活检,病理诊断为结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤,行放疗(具体方案不详)后病情稳定。查体:颜面、头皮及躯干散在绿豆至鸽蛋大小的环形红斑,外周轻度隆起伴浸润,部分皮疹消退后可见褐色沉着斑,浅表

淋巴结未触及肿大。血常规示:WBC $2.49 \times 10^9/L$, ANC $1.47 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $0.59 \times 10^9/L$, RBC $3.78 \times 10^{12}/L$, HGB 106 g/L, PLT $128 \times 10^9/L$; 肝功能示:ALT 209 U/L(正常参考值:9~50 U/L), AST 114 U/L(正常参考值:15~40 U/L), 总蛋白 59.4 g/L(正常参考值:65~85 g/L), 白蛋白 38.5 g/L(正常参考值:40~55 g/L), GGT 89 U/L(正常参考值:10~60 U/L), LDH 393 U/L(正常参考值:120~250 U/L), α -羟丁酸脱氢酶 315 U/L(正常参考值:72~182 U/L)。PET-CT:①双侧颌下、颌下、锁骨区、纵隔、双侧腋窝、右侧盆腔壁肿大淋巴结显影,代谢增高,考虑淋巴瘤结内侵犯;②右侧乳头区结节,代谢增高,左侧睾丸混杂密度肿块,代谢增高,考虑淋巴瘤结外侵犯,脾大。骨髓见不明细胞占15%。背部皮肤病变部位活组织检查:①组织形态学:真皮小血管周围可见中等大小淋巴细胞聚集性浸润,核形不规则,可见周围血管浸润(图2A)。②免疫组化:CD2、CD3 ϵ 、CD56(图2B)、TIA-1、颗粒酶B阳性,CD20弥漫强阳性(图2C),CD5、CD4、CD8、CD7、Pax-5、CD79a、CD19、Bob-1、Oct-2阴性,Ki-67增殖指数70%。③EBER原位杂交:阳性。④Ig和TCR基因重排:TCRB、TCRG、TCRD及IgH、IgK基因重排在目标片段内均未见克隆性扩增峰。复查5年前右侧鼻腔新生物切片,为结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤,CD20阴性。本次背部皮肤活检诊断为复发性结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤,伴CD20表达阳性,IV A期。予P-Gemox方案化疗4个周期,疾病进展,随访6个月,患者死亡。

讨论及文献复习

CD20是B细胞淋巴瘤常用的特异性免疫标志,但少数NK/T细胞淋巴瘤也可表达。文献报道5%~8%的T细胞淋巴瘤表达CD20,以非特指外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)最常见^[1]。而CD20在ENKTCL中异常表达罕见,迄今文献仅报道8例^[2-9]。

结合文献报道8例及本组2例,总结CD20异常表达的ENKTCL的临床病理学特征(表1):①临床特点:男性8例,女性2例,男:女为4:1。发病年龄25~78岁,中位年龄45岁,其中35岁以下4例。9例为亚裔人种,1例为高加索人种。发病部位:鼻腔鼻窦(5例)、胃(2例)、鼻咽(1例)、手掌(1例)、小脑(1例),其中6例出现病变播散,累及部位:皮肤(4例)、软组织(2例)。②组织学特点:大多数病例瘤细胞为中等大小(9例),1例为大细胞。核形不规则,核仁不明显,常混杂多种炎细胞(4例),可见血管中心性或血管破坏性浸润(6例)、肿瘤性坏死及凋亡(4例)。③免疫组化:肿瘤细胞表达CD2、CD56、CD3 ϵ ,其他T细胞标志CD4、CD5、CD7、CD8多呈阴性,表达细胞毒分子TIA-1、颗粒酶B及穿孔素,Ki-67增殖指数较高(>60%)。所有病例除表达CD20外,均不表达其他B细胞标志(CD79a、CD19、PAX-5、OCT-2、BOB-1)。④CD20表达:3例瘤细胞CD20弥漫阳性,6例部分瘤细胞CD20阳性,表达强度为强阳性或强弱不等。值得注意的是,6例出现病变播散,1例播散灶情况未知,5例播散

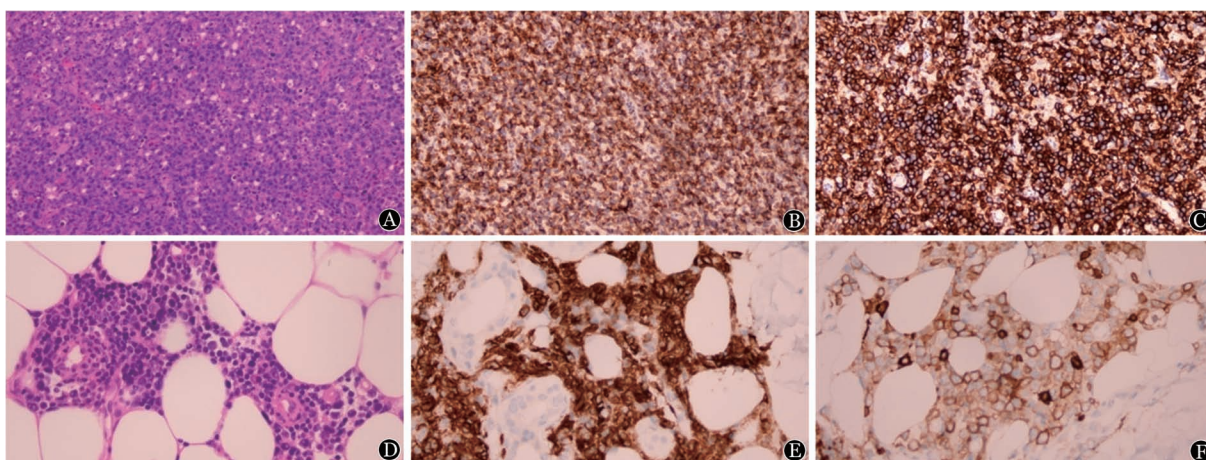


图1 例1不同部位组织病理及免疫组化结果

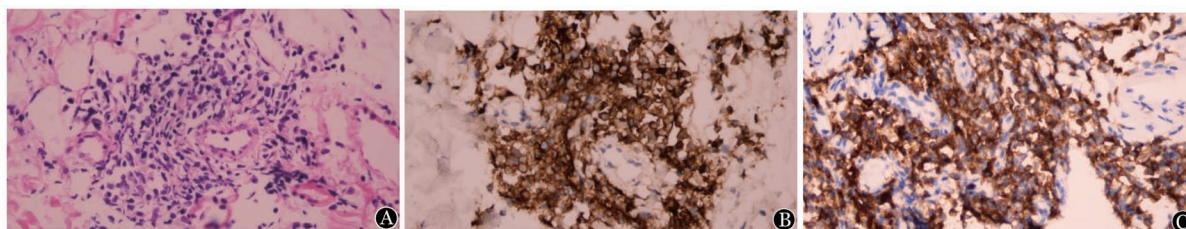


图2 例2背部组织病理及免疫组化结果

表1 10例CD20阳性结外NK/T细胞淋巴瘤患者的临床与病理特点

例号	性别	年龄(岁)	部位	CD20表达		分子学检测	治疗及随访	文献
				原发灶	转移			
1	男	71	右手掌	大多数阳性	无	EBER(+),TCR(-),IgH(-)	CHOP、ESHAP及L-门冬酰胺酶化疗,未缓解,6个月后死亡	Ando等 ^[2]
2	男	69	胃伴皮肤播散	部分弱阳性	未知	EBER(-),TCR(-),IgH(-)	CHOP化疗,未缓解,快速进展,约10d死亡	Kobold等 ^[3]
3	男	25	右鼻腔,右胸壁软组织播散	阴性	20%阳性	EBER(+),TCR(-),IgH(-)	未知	Gill等 ^[4]
4	女	78	左侧鼻腔	大多数阳性	无	EBER(+),TCR(-),IgH(-)	未治疗,随访6个月,无进展	Jiang等 ^[5]
5	男	48	胃体,右肘部软组织播散	阴性	70%阳性	EBER(+),TCR(-)	VIP化疗联合放疗后缓解,6个月后复发,SMILE方案化疗8个月后死亡	Huang等 ^[6]
6	男	34	鼻咽部,胸壁皮肤播散	阴性	阳性	EBER(+)	化疗联合局部放疗,16个月后多部位皮肤复发,门冬酰胺酶+GEMOX方案化疗,患者情况尚可	张焕等 ^[7]
7	男	27	小脑	大多数阳性	无	EBER(+),TCR(-),IgH(+),IgK(-)	局部放疗,2个月后小脑复发,骨髓播散,3个月后死亡	李杜娟等 ^[8]
8	女	41	鼻腔鼻窦	弥漫强阳性	无	EBER(+),TCR(-),IgH(-)	化疗,具体方案不详,4个月后进展死亡	朱桂香等 ^[9]
9	男	67	双鼻腔鼻窦,胸背皮肤播散	弥漫强阳性	弱阳性	EBER(+),TCR(-),IgH(-),IgK(-)	VP化疗1个周期、COP+培门冬酶化疗4个周期、P-Gemox化疗3个周期,10个月病情稳定	本组例1
10	男	33	右鼻腔,面、背、腹部皮肤等多部位播散	阴性	弥漫阳性	EBER(+),TCR(-),IgH(-),IgK(-)	P-Gemox化疗4个周期,6个月病情进展死亡	本组例2

注:EBER:EB病毒编码小RNA;TCR:T细胞受体;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;ESHAP:依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷;VIP:异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷;SMILE:甲氨蝶呤+异环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+依托泊苷+地塞米松;GEMOX:吉西他滨+奥沙利铂;VP:长春新碱+泼尼松;COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;P-Gemox:培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂

灶CD20阳性,其中4例原发灶CD20阴性,1例原发灶及播散灶CD20均为阳性,但播散灶表达强度较原发灶弱。⑤分子检测:9例EBER原位杂交检测阳性,1例高加索人种患者EBER检测阴性,但EBV-LMP1免疫组化检测阳性,也提示与EBV感染相关。9例行TCR基因重排检测,均未检出克隆性重排。8例行Ig基因重排检测,仅1例显示IgH基因单克隆性重排。⑥治疗及预后:5例化疗,2例化疗联合放疗,1例放疗,1例未治疗,1例治疗情况未知。6例于术后10d~8个月死亡,1例16个月后出现皮肤播散,1例随访10个月仍存活,未治疗的1例随访6个月仍存活,1例预后情况未知。

在临床诊疗中大多数ENKTCL预后较B细胞淋巴瘤差,且治疗方案差别大,因此区分两者对于患者临床预后及治疗方案选择至关重要。不仅NK/T细胞淋巴瘤可异常表达CD20,B细胞淋巴瘤也可异常表达T细胞标志,如CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD43及细胞毒分子等^[10-12]。因此,CD20异常表达的ENKTCL容易与异常表达T细胞标志的B细胞淋巴瘤相混淆。10例CD20异常表达的ENKTCL患者表达多个NK/T细胞标志,B细胞标志仅表达CD20,且大多未见Ig基因单克隆重排。而伴T细胞标志异常表达的B细胞淋巴瘤细胞除弱表达PAX-5外,弥漫性表达CD20、CD79a、CD19、OCT-2及BOB-1等多个B细胞标志^[10-12]。此外,10例瘤细胞表达CD20及EBER,还可见周围血管浸润,

易被误诊为淋巴瘤样肉芽肿或EBV阳性大B细胞淋巴瘤,但表达多个NK/T细胞标志,而B细胞标志仅表达CD20,同样不支持此诊断。

尽管基因重排的单克隆性可以出现在非肿瘤性病变中,Ig和TCR基因重排也并非完全局限于B细胞或T细胞谱系,个别B细胞/T细胞标志双重阳性淋巴瘤会出现Ig和TCR双重单克隆重排^[12-13],但多数情况下Ig和TCR基因重排可以确定B细胞和T细胞克隆性。表1患者中9例行TCR基因重排均为多克隆,符合ENKTCL的特点,7例Ig基因检测为多克隆性,不支持B细胞淋巴瘤,仅1例IgH呈单克隆性重排。因此,TCR及Ig基因重排检测有助于多数CD20异常表达的ENKTCL的诊断及鉴别诊断。值得注意的是,少数情况下出现Ig单克隆重排时,须结合B细胞和T细胞免疫标志综合判断,不能仅依赖Ig单克隆重排而诊断为B细胞淋巴瘤。CD20的异常表达与Ig基因重排的相关性有待进一步研究。

ENKTCL异常表达CD20的机制不清楚,有学者提出几种推测:①在外周血、骨髓及淋巴结中均检测到少部分正常T细胞表达CD20,且呈弱阳性^[14-16],由此推测CD20阳性的T细胞淋巴瘤可能由正常的CD20阳性T细胞亚群恶性转化而来;②T淋巴细胞体外刺激或增殖活化过程可引起CD20表达^[17],因此CD20阳性表达可能与T细胞淋巴瘤细胞活化相关;③有研究显示脐血中存在具有分化为B细胞、T细胞及

NK细胞潜能的祖细胞^[18],故CD20阳性ENKTCL也可能是祖细胞在某一分化阶段的恶性转化。10例异常表达CD20的ENKTCL中6例为部分瘤细胞CD20阳性,且强弱不等,这部分患者CD20的异常表达可能与ENKTCL瘤细胞活化有关。10例中4例CD20原发灶阴性,而播散灶或复发灶为阳性,推测CD20异常表达也可能与肿瘤细胞的克隆性演变相关。与本组例1情况相反,播散灶CD20表达强度较原发灶弱,提示瘤细胞CD20的表达可能会随着时间或空间的变化而变化,其确切机制有待进一步研究。

利妥昔单抗在临床上已广泛用于治疗CD20阳性B细胞淋巴瘤,但治疗CD20阳性的NK/T细胞淋巴瘤的疗效尚不明确。有报道显示CD20阳性PTLC-NOS病例接受利妥昔单抗治疗有效^[19],也有报道称疗效不理想,据观察利妥昔单抗的疗效与CD20表达数量和强度相关^[20]。尽管10例CD20阳性ENKTCL均未应用利妥昔单抗治疗,但3例瘤细胞弥漫表达CD20,4例多数瘤细胞CD20阳性,提示大多数病例(7/10)瘤细胞CD20广泛表达,或许对利妥昔单抗治疗有效。此外,除1例播散灶情况未知外,余5例播散灶CD20阳性,其中4例原发灶CD20阴性,提示CD20阳性更易出现于播散灶。CD20阳性ENKTCL患者能否从利妥昔单抗治疗中获益,需待临床进一步研究。

总之,CD20阳性的ENKTCL临床罕见,诊断困难,使用单个抗体或小组抗体易误诊,因此,病理诊断需要多种B细胞和T细胞抗体组合、EBER及基因重排等多种检测联合应用。CD20阳性ENKTCL多见于年轻男性患者,临床进展快,治疗效果差,个别呈惰性临床过程。CD20阳性更易出现于播散灶,尤其是皮肤及软组织播散,大多数病例瘤细胞CD20呈弥漫或广泛阳性,绝大多数Ig基因重排呈多克隆,个别呈单克隆。其确切预后、治疗及分子遗传学改变有待进一步研究。

参考文献

- [1] Rahemtullah A, Longtine JA, Harris NL, et al. CD20+ T-cell lymphoma: clinicopathologic analysis of 9 cases and a review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(11):1593-1607. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817d7452.
- [2] Ando J, Sugimoto K, Ando M, et al. CD20-positive extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(6):549-550. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01058.x.
- [3] Kobold S, Merz H, Tiemann M, et al. Primary NK/T cell lymphoma nasal type of the stomach with skin involvement: a case report [J]. *Rare Tumors*, 2009, 1(2): e58. DOI: 10.4081/rt.2009.e58.
- [4] Gill HS, Lau WH, Chan AC, et al. CD20 expression in natural killer T cell lymphoma [J]. *Histopathology*, 2010, 57(1):157-159. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03584.x.
- [5] Jiang QP, Liu SY, Yang YX, et al. CD20-positive NK/T-cell lymphoma with indolent clinical course: report of case and review of literature [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7:133. DOI: 10.1186/1746-1596-7-133.
- [6] Huang YH, Huang CT, Tan SY, et al. Primary gastric extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, with acquisition of CD20 expression in the subcutaneous relapse: report of a case with literature review [J]. *J Clin Pathol*, 2015,68(11):943-945. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203188.
- [7] 张焕, 陈海霞, 张银华, 等. CD20+T/NK细胞淋巴瘤2例临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2016,23(1):32-35,39. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2016.01.008.
- [8] 李杜娟, 赵瑞皎, 王小燕, 等. CD20阳性结外NK/T细胞淋巴瘤1例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017,33(10):1150-1152,1155. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.10.023.
- [9] 朱桂香, 张清富, 邱雪杉. CD20阳性的结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤一例 [J]. *中华病理学杂志*, 2019,48(5):404-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.05.016.
- [10] Kaleem Z, White G, Zutter MM. Aberrant expression of T-cell-associated antigens on B-cell non-Hodgkin lymphomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001,115(3):396-403. DOI: 10.1309/v8yg-8pp4-b4te-9x6j.
- [11] Wang J, Chen C, Lau S, et al. CD3- positive large B- cell lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009,33(4):505-512. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318185d231.
- [12] Lee M, Cha HJ, Yoon DH, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly with aberrant expression of CD3 and TIA-1 [J]. *Blood Res*, 2013,48(2):156-160. DOI: 10.5045/br.2013.48.2.156.
- [13] Magro CM, Seilstad KH, Porcu P, et al. Primary CD20+CD10+CD8+ T-cell lymphoma of the skin with IgH and TCR beta gene rearrangement [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006,126(1):14-22. DOI: 10.1309/HPYG-FLNX-KFBH-DQEV.
- [14] Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, et al. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes [J]. *Cytometry*, 1993,14(2):196-204. DOI: 10.1002/cyto.990140212.
- [15] Quintanilla-Martinez L, Preffer F, Rubin D, et al. CD20+ T-cell lymphoma. Neoplastic transformation of a normal T-cell subset [J]. *Am J Clin Pathol*, 1994,102(4):483-489. DOI: 10.1093/ajcp/102.4.483.
- [16] Algino KM, Thomason RW, King DE, et al. CD20 (pan-B cell antigen) expression on bone marrow-derived T cells [J]. *Am J Clin Pathol*, 1996,106(1):78-81. DOI: 10.1093/ajcp/106.1.78.
- [17] Murayama Y, Mukai R, Sata T, et al. Transient expression of CD20 antigen (pan B cell marker) in activated lymph node T cells [J]. *Microbiol Immunol*, 1996,40(6):467-471. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1996.tb01096.x.
- [18] Haddad R, Guardiola P, Izac B, et al. Molecular characterization of early human T/NK and B- lymphoid progenitor cells in umbilical cord blood [J]. *Blood*, 2004,104(13):3918-3926. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1845.
- [19] 马红艳, 张志刚, 王海月, 等. CD20阳性的外周T细胞淋巴瘤三例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2018,39(1):60-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.014.
- [20] Kakinoki Y, Hashiguchi J, Ishio T, et al. CD20-positive primary gastric T-cell lymphoma poorly responding to initial treatment with rituximab plus CHOP, and a literature review [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(6):702-708. DOI: 10.1007/s12185-015-1841-x.

(收稿日期:2019-09-25)

(本文编辑:律琦)