

CD5阴性套细胞淋巴瘤一例报告及文献复习

闵凤玲 周玮 翟丽佳 高小惠 张丽娜 李建勇

A case of CD5-negative mantle cell lymphoma report and literatures review Min Fengling, Zhou Wei, Zhai Lijia, Gao Xiaohui, Zhang Li'na, Li Jianyong

Corresponding author: Min Fengling, Department of Hematology, The First People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China. Email: fuchenbb@sohu.com

病例资料

患者,女,59岁,2008年5月因劳动时手外伤前往外院就诊时发现白细胞升高。血常规:WBC $36 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例0.05,淋巴细胞比例0.95,HGB 126 g/L,PLT $205 \times 10^9/L$ 。乳酸脱氢酶 510 U/L(正常值范围60~100 U/L)。骨髓象:成熟淋巴细胞增多,胞质稀少,核染色质致密,无明显核仁。体格检查未见异常。颈、胸、腹部CT显示无淋巴结肿大及其他器官浸润。染色体核型:46,XX,2q+,6q+,t(11;14)(q13;q32),12q-,13q-,i(17q),19p+。诊断为慢性淋巴细胞白血病,并接受苯丁酸氮芥、氟达拉滨及环磷酰胺等治疗。半年后查血常规:WBC $46 \times 10^9/L$,成熟淋巴细胞比例0.93;该淋巴细胞为小至中等大小,核圆形或稍不规则,染色质呈凝块状,偶见单个小核仁,胞质少。于2009年2月入住我院,患者除略感疲劳外,仍无其他临床症状。体格检查未见淋巴结肿大及肝、脾肿大。骨髓象:成熟小淋巴细胞增多,比例为0.540。外周血淋巴细胞免疫表型分析:阳性表达包括CD19 64.1%、CD22 69.8%、CD20 79%、FMC7 51%、轻链 λ 99%;阴性表达包括CD11c 6.9%、CD5 27.3%,sIgM、CD10、CD19/CD23、CD19/CD5、CD103、CD25、CD38、ZAP70不表达。染色体核型:46,XX,-4,6q+,8q+,t(11;14)(q13;q32),-12,i(17q),+mar1,+mar2[8]/46,XY[12]。IgVH突变阳性,荧光原位杂交(FISH)检查显示CCND1/IgH融合基因阳性,最后诊断:套细胞淋巴瘤(MCL)(白血病期)。入院后接受利妥昔单抗(R)+改良的Hyper-CVAD(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松)方案化疗,化疗期间出现Ⅲ度骨髓抑制。化疗后第26天,血常规:WBC $2.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例0.82,淋巴细胞比例0.13,单核细胞比例0.05,HGB 82 g/L,PLT $46 \times 10^9/L$ 。之后,患者由于个人原因终止治疗。2011年8月门诊复查,患者无任何临床症状,血常规及骨髓象检查

未见异常,FISH检查示CCND1/IgH融合基因阴性。2012年12月出现颈部、腋下及腹股沟淋巴结肿大,脾脏肋缘下5 cm。胸部及腹部CT示锁骨上、腋下、纵隔及腹部多发肿大淋巴结,脾脏肿大,盆腔少量积液。外周血淋巴细胞比例明显升高,免疫表型分析:96.4%为成熟淋巴细胞,Ig λ 98.7%、CD19 95.5%、CD5/CD19 6.1%、CD22 92.6%、CD20 92.4%、CD23 55.7%、FMC7 47.1%、CD38 1.4%、ZAP70 22.8%,CD10不表达。FISH检查示CCND1/IgH融合基因阳性。再次接受R+改良Hyper-CVAD方案治疗1个疗程后,浅表肿大淋巴结及脾脏明显缩小,脾脏肋缘下1 cm,因患者个人原因再次停止治疗。2014年1月,锁骨上、腋下及腹股沟淋巴结又复肿大,脾脏肿大平脐,伴腹胀、消瘦、低热。R+改良Hyper-CVAD、R+EPOCH方案治疗疗效欠佳,患者放弃治疗,于2014年5月死亡。

讨论及文献复习

MCL发生于淋巴结套区,可有结节性、弥漫性或套区生长模式,WHO将MCL在形态上分为经典型(小细胞性和边缘区样)和高度变异的母细胞型(淋巴母细胞样和多形性细胞)^[1]。肿瘤细胞表面表达sIg、CD19、CD20、Bcl-2和CD5抗原,缺乏CD10和CD23的表达,常常有t(11;14)(q13;q32)和cyclin D1过表达。MCL的结外侵犯相对较多,不伴随淋巴结肿大的结外表现占MCL的4%~15%^[2]。本例患者在外周血和骨髓中出现成熟的克隆性小淋巴细胞,初诊时无淋巴结和肝脾肿大,无法得到组织病理学水平的诊断信息,此时肿瘤细胞免疫表型、细胞遗传学和分子生物学特征是我们诊断的重要依据。MCL通常表达CD5,然而,CD5表达阴性的MCL偶尔也有报道^[3-6]。CD5阴性MCL患者的病理组织学改变,与CD5阳性者相比,无明显差异。Liu等^[3]报道25例CD5阴性MCL患者,其中20例病理学检查呈中心细胞增殖,5例呈母细胞样增殖。由于MCL患者病理形态学上的多样性,当免疫表型出现不典型表现时,如CD5阴性,就为诊断带来很大困难。当肿瘤细胞为多形性或幼稚样形态的MCL,有时会出现CD5阴性表达^[7]。经典型MCL病理形态学表现为以染色质固缩和核圆形的小淋巴细胞为主,或存在数目不等的单核细胞样B淋巴细胞,或伴随浆细胞样分化,这时特别要注意与慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、Castleman病的浆细胞类型等鉴别。尤其当肿瘤表现为结外起病时,如眼及其附属器官、甲状腺、肺、肠道等部位时,更易误诊。尽管一些文献提到CD5阴性的CLL,但是多数学者对这一命名还不十分肯定,需进一步与幼淋巴细胞白血病(PLL)、毛细胞白血病

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.016

作者单位:225001 扬州市第一人民医院血液科(闵凤玲、周玮、翟丽佳、高小惠、张丽娜);江苏省人民医院血液科(李建勇)

通信作者:闵凤玲,Email:fuchenbb@sohu.com

(HCL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)以及其他非霍奇金淋巴瘤白血病期鉴别^[8]。在与MZL的鉴别上,Hashimoto等^[9]和Yoo等^[10]分别报道1例肠道肿块起病和1例眼结膜起病的CD5阴性MCL患者,其肿瘤形态学和免疫组化类似黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)。Golardi等^[11]报道1例误诊为MZL,而临床高度侵袭的肺组织CD5阴性MCL患者。以上患者在起病部位和组织病理学上与MZL极其类似,表现为滤泡间区和反应性淋巴滤泡周围小到中等大小中心细胞样和单核细胞样肿瘤细胞浸润,CD5表达阴性。Mansoor等^[12]报道2例CD5阴性MCL患者,其淋巴结套区单核样细胞弥漫增生,与MZL较难鉴别,但仔细观察发现,组织中明显缺少大淋巴细胞;而且,与MZL患者临床进展缓慢,即使不给予任何治疗也可长期存活特征不同,且Ki-67表达水平高,均有t(11;14)(q13;q32)和cyclin D1过表达,临床呈现MCL的侵袭性特性。母细胞型MCL伴数目较多的大细胞群组成,这些大细胞含有卵圆形或不规则的有裂细胞核,细小散在的染色质和小而明显的核仁,有丝分裂指数非常高,可能与大细胞淋巴瘤容易混淆。Yamada等^[13]报道1例回肠起病的MCL患者,初诊时CD5阴性,病理细胞形态学表现为弥漫性大细胞浸润而被误诊为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。70%~75%的MCL患者存在t(11;14)(q13;q32),导致染色体11q13上原癌基因cyclin D1与染色体14q32上IgH基因并置,引起cyclin D1过表达,尽管早期研究认为少数伴绒毛样淋巴细胞的脾MZL可有染色体t(11;14),但是后续研究发现,与MCL不同,脾MZL缺乏cyclin D1表达。所以,当免疫表型CD5阴性,形态学和临床特征不排除MCL时,检测细胞t(11;14)和cyclin D1表达是诊断MCL非常有价值的标志。综上,提示我们无论是病理组织形态学、免疫表型,还是分子遗传学都不是诊断一个疾病的决定性标准,过分关注任何一个都会导致误诊。如CD5阳性的MALT淋巴瘤,cyclin D1阴性的MCL以及cyclin D1阳性的DLBCL均有病例报道^[14-16]。在组织病理学中,SOX11是鉴别MCL和DLBCL的有价值标志,但是由于抗体限制,应用流式细胞术进行血液标本检测尚不能常规开展。

通常认为MCL是一种侵袭性淋巴瘤,患者中位存活期为3~5年,近年发现在MCL中有一少部分患者临床表现为“惰性”特征和较长的生存期,与积极治疗相比,即使不给予任何治疗,对这类患者的存活时间无明显影响^[17]。有研究者认为CD5阴性MCL患者与CD5阳性者预后均较差^[3,18],但也有相反的报道,包括本例在内,生存期超过5年的也偶有报道^[9,13,19]。MCL患者诊断时合并外周血和骨髓侵犯并不少见,以往认为骨髓侵犯为侵袭性淋巴瘤的晚期表现,与疾病的侵袭性和不良预后相关。Onciu等^[20]研究发现MCL患者17号染色体异常与MCL白血病期密切相关,他们认为17号染色体异常可能与MCL进展为白血病期相关,然而,Yamada等^[13]报道的病例和本例患者诊断时均为复杂核型、17号染色体异常及白血病样表现,临床却呈现缓慢疾病过

程,存活期分别达到7年和6年。新近研究发现小部分MCL患者临床呈现缓慢进展的惰性生物学特征^[21-22]。Ondrejka等^[22]报道一组临床为惰性表现的CD5阳性的MCL患者,除白血病样表现和骨髓淋巴瘤细胞浸润外,无其他组织或器官侵犯(淋巴结、肝脏、脾脏、胃肠道等)。淋巴结病变的MCL患者SOX11表达>90%,但惰性表现的MCL患者SOX11少有阳性表达,即使阳性,表达水平也很低^[23-24]。MCL肿瘤细胞核外表达SOX11的患者比胞核表达SOX11有更长的存活期^[25]。此外,一部分表现为非淋巴结病变同时伴有IgVH突变的MCL患者预后较好,临床表现为惰性过程^[26]。但也有人认为IgVH突变与MCL预后无相关性^[27]。本例患者检查血常规时偶然发现本病,除白血病样和骨髓浸润表现,无淋巴结及其他器官侵犯。尽管只接受1个疗程改良R-HyperCVAD方案化疗,但是患者病情稳定,直到起病后55个月,才出现浅表淋巴结及肝、脾肿大,患者从发病到死亡的生存时间为6年。在疾病进展前,临床显示出一段时间的惰性过程。CD38表达在MCL常常提示淋巴结侵犯^[26],MCL常为λ轻链限制性表达。本例CD38不表达,λ轻链限制性表达。但是在Ondrejka等^[22]报道的资料中,8例患者中有7例均为κ轻链限制性表达,故认为κ轻链限制性表达,可能是那些惰性、非淋巴结性白血病表现的MCL的一个特征,与本例情况不同。所以,CD5阴性MCL患者的临床生物学行为还需积累大量病例进一步分析。

与CD5阳性MCL患者相比,CD5阴性MCL者是否有独特的生物学特征,由于病例较少,尚无明确的、有说服力的结论。结合文献和本例患者资料,我们认为,认识MCL的异质性,综合临床特征、肿瘤细胞形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学发现,才能给予患者准确的诊断和治疗。从MCL中鉴别出惰性MCL,可能对MCL患者进行分层治疗、提高患者生存质量、避免过度治疗有重要意义。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds): 4th ed, WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. Lyon, IARC, 2008:229-232.
- [2] Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades[J]. Hum Pathol, 2002, 33(1):7-20.
- [3] Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 118(2): 216-224.
- [4] Morice WG, Hodnefield JM, Kurtin PJ, et al. An unusual case of leukemic mantle cell lymphoma with a blastoid component showing loss of CD5 and aberrant expression of CD10[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 122(1):122-127.
- [5] Seok Y, Kim J, Choi JR, et al. CD5-negative blastoid variant mantle cell lymphoma with complex CCND1/IGH and MYC aberrations[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(1):95-98.
- [6] Alvarez-Argote J, Bauer FA, Dasanu CA. CD5 negative mantle cell lymphoma: a different clinical entity?[J]. Conn Med, 2014,

- 78(4):211-214.
- [7] Yin CC, Medeiros LJ, Cromwell CC, et al. Sequence analysis proves clonal identity in five patients with typical and blastoid mantle cell lymphoma[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(1):1-7.
- [8] Sheikh SS, Kallakury BV, Al-Kuraya KA, et al. CD5-negative, CD10- negative small B- cell leukemia: variant of chronic lymphocytic leukemia or a distinct entity? [J]. *Am J Hematol*, 2002, 71(4):306-310.
- [9] Hashimoto Y, Omura H, Tanaka T, et al. CD5-negative mantle cell lymphoma resembling extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a case report [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2012, 52(3):185-191.
- [10] Yoo SB, Kim YA, Jeon YK, et al. CD5-undetected by immunohistochemistry, t(11;14)(q13;q32)-positive conjunctival mantle cell lymphoma: a case report [J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204(10):779-783.
- [11] Golardi N, Velasco MR, Elghetany MT. Marginal zone variant of mantle cell lymphoma: CD5-negative cyclin D1-positive variant posing a diagnostic dilemma [J]. *Pathol Int*, 2009, 59(5):317-321.
- [12] Mansoor A, Akbari M, Auer I, et al. Cyclin D1 and t(11;14)-positive B-cell neoplasms resembling marginal zone B-cell lymphoma: a morphological variant of mantle cell lymphoma [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(5):797-802.
- [13] Yamada T, Goto N, Tsurumi H, et al. Mantle cell lymphoma with a unique pattern of CD5 expression: a case report with review of the literatures[J]. *Med Mol Morphol*, 2014, 47(3): 169 -175.
- [14] Tasaki K, Shichishima A, Furuta M, et al. CD5-positive mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of ocular adnexal origin: usefulness of fluorescence in situ hybridization for distinction between mantle cell lymphoma and MALT lymphoma [J]. *Pathol Int*, 2007, 57(2):101-107.
- [15] Shiller SM, Zieske A, Holmes H 3rd, et al. CD5- positive, cyclinD1-negative mantle cell lymphoma with a translocation involving the CCND2 gene and the IGL locus [J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(3):162-164.
- [16] Teruya-Feldstein J, Gopalan A, Moskowitz CH. CD5 negative, Cyclin D1- positive diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL) presenting as ruptured spleen [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(3):255-258.
- [17] Eve HE, Frutado MV, Hamon MD, et al. Time to treatment does not influence overall survival in newly diagnosed mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*. 2009, 27(32): e189-190.
- [18] Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(1): 29-38.
- [19] Kaptain S, Zukerberg LR, Ferry JA, et al. Bcl-1/cyclinD1⁺ CD5⁻ mantle cell lymphoma [J]. *Mol Pathol*, 1998, 11: 133a.
- [20] Onciu M, Schlette E, Medeiros LJ, et al. Cytogenetic findings in mantle cell lymphoma: cases with a high levels of peripheral blood involvement have a distinct pattern of abnormalities [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116(6):886-892.
- [21] Kimura Y, Sato K, Imamura Y, et al. Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(9):1734-1741.
- [22] Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, et al. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis [J]. *Haematologica*, 2011, 96(8):1121-1127.
- [23] Dictor M, Ek S, Sundberg M, et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2009, 94(11):1563-1568.
- [24] Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1- negative subtype [J]. *Haematologica*, 2009, 94(11):1555-1562.
- [25] Fernández V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4):1408-1418.
- [26] Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease [J]. *Blood*, 2003, 101(12):4975-4981.
- [27] Kienle D, Kröber A, Katzenberger T, et al. VH mutation status and VDJ rearrangement structure in mantle cell lymphoma: correlation with genomic aberrations, clinical characteristics, and outcome [J]. *Blood*, 2003, 102(8):3003-3009.

(收稿日期:2014-08-30)

(本文编辑:刘志红)