

灰区淋巴瘤的诊断及治疗进展

窦立萍 综述 于力 审校

【摘要】 灰区淋巴瘤在临床上较为罕见,是一种特殊的淋巴瘤,在临床及生物学行为上介于经典霍奇金淋巴瘤与 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤之间。诊断依赖于病理学,主要特点为形态学、免疫组织化学特征介于经典霍奇金淋巴瘤和原发纵膈的大 B 细胞淋巴瘤之间。治疗按照弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗。

【关键词】 灰区淋巴瘤; 化疗; 免疫组织化学

1998 年,霍奇金淋巴瘤协作组首先提出了灰区淋巴瘤(Gray Zone Lymphoma)的概念^[1]。灰区淋巴瘤在临床上较为罕见,是一种特殊的淋巴瘤,在临床及生物学行为上介于经典霍奇金淋巴瘤与 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤之间,国内外报道不多,为加强对灰区淋巴瘤的认识,提高灰区淋巴瘤的诊治水平,现将灰区淋巴瘤的诊断治疗进展综述如下。

1 原发纵膈的大 B 细胞淋巴瘤与结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤

随着分子生物学及免疫学的进展,已经证实经典霍奇金淋巴瘤起源于 B 淋巴细胞^[2]。因此,从理论上来说,有可能存在一种特殊的淋巴瘤,在临床及生物学行为上介于经典霍奇金淋巴瘤与 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤之间。Alexandra 等^[3]的研究显示,确实存在这样一类淋巴瘤,形态学及免疫表型特点介于原发纵膈的大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL)与结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤(cHL-nodular sclerosis, cHL-NS)之间,称为灰区淋巴瘤。

PMLBCL 是起源于胸腺 B 淋巴细胞的一种非霍奇金淋巴瘤,组织学特点为片状分布的大 B 细胞浸润,瘤细胞胞质较丰富,胞质淡染或透明,间质内常有胶原纤维束围绕单个或成群瘤细胞。瘤细胞表达 CD45、CD20 和 CD79 α ,但不表达 cIg 或 sIg,部分病例表达 CD30,但反应弱。PMLBCL 虽然在形态学上类似弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),但二者临床病理学特点不同,基因表达谱也截然不同^[4]。目前的研究证实,与其他亚型的 DLBCL 比较,PMLBCL 的基因表达谱更类似于 cHL,提示二者在发生发展过程中是相关的^[5]。

PMLBCL 与 cHL-NS 之间有许多共同之处:二者多见于女性,多发于年轻人,发病年龄 PMLBCL 略高于 cHL-NS,临床表现多为前纵膈大肿物,可累及胸腺及锁骨上淋巴结^[6]。PMLBCL 及 cHL-NS 不表达 Ig 和 HLA I 类抗原。两种淋巴瘤均出现染色体 2p 上的 REL 及 9p 的 JAK2 基因异常扩增。基因芯片分析发现,PMLBCL 与 cHL 的基因表达谱惊人的相似,均低表达 B 细胞受体和细胞信号分子,高表达细胞因子通路分子、细胞外基质成分^[7]。cHL 和 PMLBCL 均高表达 IL-13 和 NF- κ B,并可以检测到下游的 STAT1 和 TRAF1 表达。二者一般不出现 BCL2 和 BCL6 重排^[8]。

近年来,原发纵膈的大 B 细胞淋巴瘤与结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤之间的联系屡见病例报道。报道的病例中,部分患者为含有上述两种肿瘤成分的组合同期淋巴瘤,部分患者为介于两者之间的灰区淋巴瘤。

2 cHL 和 NHL 组合性淋巴瘤

有些淋巴瘤同时具有 cHL 和 NHL 典型特点,但两种成分能清楚的分开,称为组合性淋巴瘤(composite lymphoma);两种成分同时出现,称为同时性淋巴瘤(synchronous lymphoma);也可以先后出现,称为异时性淋巴瘤(metachronous lymphoma)^[9]。

Alexandra 等^[3]报道了 9 例患者,不同时间点及不同部位病理检查,分别诊断为 cHL-NS 和 PMLBCL。cHL-NS 成分中,仅 1 例患者 H-RS 细胞 CD20 局部弱阳性,其余患者 H-RS 细胞 CD20 均为阴性。所有病例 cHL-NS 部分中,CD79 α 为阴性,CD30 阳性,6 例患者 CD15 阳性。所有病例 PMLBCL 部分 CD20 阳性。

组合性及异时性 PMLBCL 和 NS-CHL 淋巴瘤的存在,进一步说明淋巴瘤的发展过程不是静止的,在发生发展的过程中,PMLBCL 和 NS-CHL 可以互相转化,细胞分别表现 cHL 和 MLBCL 的特征,也可以同时表现 cHL 和 MLBCL 的特征,即灰区淋巴瘤。

3 灰区淋巴瘤

3.1 定义

灰区淋巴瘤这个名词,1998 年首先由霍奇金淋巴瘤协作组提出。灰区淋巴瘤定义为兼有 PMLBCL 及 cHL-NS 特点的一类淋巴瘤^[1]。灰区淋巴瘤是一种过渡性肿瘤。

鉴于 cHL 和 PMLBCL 的治疗是不同的,病理学家需明确区分这两种疾病。部分病例中,组织学特点倾向于 MLBCL,免疫组织化学提示经典的 cHL,表达 CD15 和 CD30,CD20 表达缺失或较弱;另外一些病例中,组织学特点倾向于 cHL,免疫组织化学提示为 DLBCL。此类淋巴瘤多发于纵膈,目前推荐使用纵膈灰区淋巴瘤。

3.2 诊断及治疗进展

灰区淋巴瘤的诊断依赖于病理学,主要特点为形态学、免疫组织化学特征介于 cHL 和 MLBCL 之间,兼具二者特点。目前,关于灰区淋巴瘤的报道较少,现将其流行病学、病理学、分子生物学及治疗特点分述如下。

纵膈灰区淋巴瘤好发于年轻人。与 cHL 和 PMLBCL 好发于女性不同,男女均可发生,比例接近 1:1。有趣的是,cHL 和 PMLBCL 复合性及异时性淋巴瘤好发于男性,Alexandra 等^[3]分析的 15 例患者仅有 2 例发生于女性。

灰区淋巴瘤的形态学和免疫组织化学特征介于 cHL 和 MLBCL 之间。需要强调的是,任何一个病例中,均有部分组织学和免疫组织化学特征符合 cHL 和 PMLBCL,各部分特征所占比例不固定,组织学特点和免疫表型特点之间也没有直接的对应联系,不能确切诊断 cHL 或 PMLBCL,淋巴瘤协作组诊断为灰区淋巴瘤。目前文献检索到的有关灰区淋巴瘤的研究共有 3 项,现分述如下。

Alexandra 等^[3]分析了 21 例纵膈灰区淋巴瘤、9 例先后发生 PMLBCL 及 cHL-NS 的患者,6 例纵膈组合性淋巴瘤,试图找到新的免疫组织学标志来区分 PMLBCL 及 cHL-NS。部分灰区淋巴瘤病例,形态学特点支持 MLBCL,但免疫组化提示为 cHL-NS,CD20 表达不一,5 例患者 CD15+,所有患者 CD30+。一般来说,PMLBCL 中 CD30 可以为阳性,但 CD15 强阳性未见报道。CD15 强阳性是 cHL 标志。形态学倾向于 cHL-NS 的灰区淋巴瘤患者,多数肿瘤细胞高表达 CD20,与经典 cHL 不同,而类似于弥漫大 B 细胞淋巴瘤。有文献报道 cHL 的不典型核型,肿瘤细胞表达 CD45 和 CD20,缺乏 CD15 表达,这些病例临床过程更

具有侵袭性,提示灰区淋巴瘤临床过程呈侵袭性。

Garcia 等^[10]报道了 9 例灰区淋巴瘤患者,组织学特点倾向于 DLBCL,但有明显的间变特点,可见典型的 R-S 细胞。免疫组织化学介于 HL 和 DLBCL 之间,表达 CD30、CD15 和全 B 细胞标志,包括 CD20、CD79a、OCT2、PAX5 和 MUM1。9 例灰区淋巴瘤患者中,6 例患者出现纵膈大肿物,3 例患者出现纵膈外病变。多数患者病情较晚,为 III 和 IV 期患者,出现骨髓受累。

1998 年 Rudiger 等报道的霍奇金淋巴瘤协作组关于灰区淋巴瘤部分中,诊断了 7 例介于 HL 和 LBCL 的灰区淋巴瘤。所有病例肿瘤细胞片状分布,表达 CD30 和 CD20,部分病例表达 CD15。目前研究发现,灰区淋巴瘤转录因子的表达模式更类似于 MLBCL。

PMLBCL 中 MAL 基因过表达^[5]。零星 DLBCL 表达 MAL 基因,偶尔有报道 cHL 也表达 MAL,这些患者均有纵膈病变^[11]。多数灰区淋巴瘤(78%,7/9) MAL 表达阳性,与形态学特点无关。3 例复合型淋巴瘤中 MAL 阳性表达,4 例异时性淋巴瘤中有 3 例患者至少一处病灶阳性。这些特点更加支持 MGZL 与 PMLBCL 之间的联系。

Oct2、BOB.1、Pax5 和 PU.1 是一组转录因子,是一组新的免疫组织化学标志,是细胞不同分化阶段的标志^[12-14]。Oct2 和 BOB.1 与生发中心形成和 Ig 产生有关。PU.1 在髓系和淋系发育过程中起重要作用,调控造血祖细胞的细胞因子依赖的增殖分化。Pax5,也就是 B 细胞特异性的激活蛋白(BSAP),在早期 B 细胞和成熟 B 细胞中起作用^[3]。cHL 的 R-S 细胞中检测不到 PU.1 表达,MLBCL 细胞核呈高表达。Pax5 在 H-RS 细胞中呈弱阳性,但在 MLBCL 中高表达。H-RS 细胞不能合成 Ig,但有 Ig 基因重排^[12],H-RS 细胞缺乏 Oct2 和共激活分子 BOB.1,可以解释不能合成 Ig 的原因。有趣的是,MLBCL 也不能合成 Ig,但表达 Oct2 和 BOB.1^[14]。Alexandra 等^[3]报道的 DLBCL 和 PMLBCL 中 CD20 表达呈强阳性,cHL 中呈阴性。DLBCL 和 PMLBCL 中 CD20、Pax5、Oct2 和 BOB.1 均呈阳性,PU.1 局限性弱阳性。3 例 DLBCL 患者 PU.1 阴性。所有 cHL 患者 CD20 阴性,11 例 cHL 患者 Pax5 弱阳性,3 例 Oct2 弱阳性,1 例 BOB.1 局部弱阳性。所有 cHL 患者 PU.1 阴性。灰区淋巴瘤转录因子的表达模式更类似于 MLBCL。几乎所有病例肿瘤细胞 Oct2 和 BOB.1 阳性,PU.1 弱阳性。

综上所述,cHL 和 MLBCL 具备相同的临床特征,出现共同的细胞遗传学异常和基因表达谱,证明

cHL 和 MLBCL 起源于共同的祖细胞。cHL 的发生机制为 B 淋巴细胞分化过程中发生异常改变,丢失 B 系特异性抗原,表达 CD30 和 CD15,表达一系列异常的细胞因子,导致炎症细胞浸润,形成 cHL。但是 B 淋巴细胞进展为 cHL 和 PMLBCL 的确切机制目前并不清楚,灰区淋巴瘤的研究,有助于 cHL 的研究。灰区淋巴瘤的存在提示其机制是非常复杂的,其进展过程不是全或无的。异时性淋巴瘤的存在说明这些疾病是可以逆转的。Savage 等^[1, 15]认为, PMLBCL 和 ns-CHL 细胞来源是相同的,细胞分化中 NK- κ B 途径激活,细胞异常增殖。随后受到二次打击,分别进展为 PMLBCL 和 ns-CHL,但还需要进一步研究。

在 NIH,灰区淋巴瘤患者按照 DLBCL 治疗,若 CD20 表达阳性,加用美罗华。NIH 报道接受治疗的 4 例灰区淋巴瘤患者达到完全缓解,其中 1 例患者接受了纵膈放疗。在一项早期的 HL-ALCL 研究中,证实 MACOP-B 方案(MTX,柔红霉素,环磷酰胺,长春地辛,强的松和博来霉素)优于经典的 ABVD 方案。有关灰区淋巴瘤治疗的研究不多,需要积累更多的临床资料。

3.3 鉴别诊断

3.3.1 灰区淋巴瘤与 MLBCL 的鉴别 PMBCL(原发纵膈 B 细胞淋巴瘤)是 DLBCL 的一个亚型,最初由 Lichtenstein 等于 1980 年首先报道,约占所有非霍奇金淋巴瘤的 2.4%,好发年龄为 20~40 岁,男女之比为 1:2^[6]。患者出现纵膈大肿物,常累及周围组织。初诊时胸腔外肿物不多见。形态学改变类似于弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[16],以弥漫增生的瘤细胞及细胞间不同程度的纤维化为特征,缺乏经典的陷窝细胞和 RS 细胞。PMBCL 瘤细胞表达 B 细胞抗原,CD19、CD22、CD79a、PAX5,也可表达 CD23、CD30 和 MAL1,不表达免疫球蛋白,无 IGH 基因重排,但可以表达转录因子 OCT2、BOB.1 和 PU.1^[17]。虽然 20%的 PMLBCL 可以表达 CD30,但灰区淋巴瘤的形态学有自己的特点,形态学特点与免疫组织化学特点介于 PMBCL 与 NS-cHL 之间,且多表达 CD15。而且灰区淋巴瘤初诊时即可有纵膈外肿物。

3.3.2 灰区淋巴瘤与 cHL 的鉴别 灰区淋巴瘤的瘤细胞呈弥漫浸润,表达全 B 细胞抗原。而经典 HL 中很少可以检测到多种 B 细胞表面标志和 B 细胞相关转录因子,CD45RB、CD20、CD79a 和 OCT2^[18]。从其他的分子生物学特征来看,灰区淋巴瘤更倾向于 DLBCL,Garcia 等^[19-21]报道的检测的 8 例患者中,有 7 例患者检测到克隆性的 IGH 基因重排,这在 HL 中是不常见的。2 例患者检测到 3q27(BCL6)重排。多数

病例 p53 基因表达上调,但只有 1 例检测到 p53 基因突变。BCL6 和 p53 基因突变在侵袭性的 B 细胞淋巴瘤中多见,cHL 中少见。目前的数据不支持灰区淋巴瘤是 cHL 的另外一种侵袭性形式的结论。

综上所述,灰区淋巴瘤是介于 PMLBCL 和 NS-CHL 之间的淋巴瘤,临床上较少见,需要积累更多的临床资料。组合性及异时性 PMLBCL 和 NS-CHL 淋巴瘤的存在,进一步说明淋巴瘤不是一成不变的,在发生发展的过程中,淋巴瘤可能趋向于 PMLBCL,也可能趋向于 NS-CHL,也可能介于二者之间,灰区淋巴瘤的发生机制还需要进一步研究。

4 参考文献

- 1 Dogan A. Gray zone lymphomas. *Hematology* 2005,10(Suppl 1): 190-192.
- 2 Nogová L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006, 266-272.
- 3 Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(11): 1411-1421.
- 4 Iqbal J, Greiner TC, Patel K, et al. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*, 2007, 21(11): 2332-2343.
- 5 Calvo KR, Traverse-Glehen A, Pittaluga S, et al. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv Anat Pathol*, 2004, 11(5):227-238.
- 6 Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncologist*, 2006, 11(5): 488-495.
- 7 Renne C, Willenbrock K, Martin-Subero JI, et al. High expression of several tyrosine kinases and activation of the PI3K/AKT pathway in mediastinal large B cell lymphoma reveals further similarities to Hodgkin lymphoma. *Leukemia*, 2007, 21(4): 780-787.
- 8 Malpeli G, Barbi S, Moore PS, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: hypermutation of the BCL6 gene targets motifs different from those in diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Haematologica*, 2004, 89(9): 1091-1099.
- 9 Zettl A, Rudiger T, Marx A, et al. Composite marginal zone B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology*, 2005, 46(2): 217-228.
- 10 Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkins features. *Histopathology*, 2005, 47(1): 101-110.
- 11 Copie-Bergman C, Gaulard P, Maoche-Chretien L, et al. The

- MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 1999, 94(10): 3567-3575.
- 12 Hoefnagel JJ, Mulder MM, Dreef E, et al. Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2006, 19(9): 1270-1276.
 - 13 Cerchiotti LC, Polo JM, Da Silva GF, et al. Sequential transcription factor targeting for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Res*, 2008, 68(9): 3361-3369.
 - 14 Ferreira BI, Garcia JF, Suela J, et al. Comparative genome profiling across subtypes of low-grade B-cell lymphoma identifies type-specific and common aberrations that target genes with a role in B-cell neoplasia. *Haematologica*, 2008, 93(5): 670-679.
 - 15 Calvo KR T-GA, Pittaluga S, Jaffe ES. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv Anat Pathol*, 2004, 11(5): 227-238.
 - 16 Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol*, 2006, 17(1): 123-130.
 - 17 Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol*. 2005, 130(5):691-699.
 - 18 Abd El All HS. Bob-1 is expressed in classic Hodgkin lymphoma. *Diagn Pathol*, 2007, 8(2): 10.
 - 19 Cazals-Hatem D, Andre M, Mounier N, et al. Pathologic and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87); a GELA study. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(3): 297-306.
 - 20 Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(10): 1605-1614.
 - 21 Brauner A, Hansmann ML, Strickler JG, et al. Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1999, 340(16): 1239-1247.

(收稿日期:2008-12-23)

(本文编辑:徐伟娟)

(上接第 243 页)

- 29 Bastianutt C, Mlan A, Symes J, et al. Local radiotherapy induces homing of hematopoietic stem cells to the irradiated bone marrow. *Cancer Res*, 2007, 67(21):10112-10116.
- 30 Faveeuw C, Preece G, Ager A. Transendothelial migration of lymphocytes across high endothelial venules into lymph nodes is affected by metalloproteinases. *Blood*, 2001, 98(3):688-695.
- 31 Leppert D, Waubant E, Galaray R, et al. T-cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro. *J Immunol*, 1995, 154(9):4379-4389.
- 32 De Becker A, Van Hummelen P, Bakkus M, et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Haematologica/the hematology journal*, 2007, 92(4):440-449.
- 33 Ries C, Egea V, Karow M, et al. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood*, 2007, 109(9):4055-4063.
- 34 Saito T, Usui N, Asai O, et al. Elevated serum levels of human matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) during the induction of peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Infect Chemother*, 2007, 13(6): 426-428.
- 35 Kaidi A, Williams AC, Paraskeva C. Interaction between beta-catenin and HIF-1 promotes cellular adaptation to hypoxia. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(2):210-217.
- 36 Neth P, Ciccarella M, Egea V, et al. Wnt signaling regulates the invasion capacity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, 24(8):1892-1903.

(收稿日期:2009-02-26)

(本文编辑:罗锦)