·临床病理讨论·

不一致性淋巴瘤1例及病理分析

杨 翔[1],张 瑗[1],刘 瑜[1],吴 宁[1],万文辉[1*],王 璇[2],吴 楠[2],翟勇平[3]
(南京大学附属金陵医院:[1]老年病研究中心干部一科,[2]病理科,[3]血液科,南京 210002)

【摘 要】 本文回顾了南京大学附属金陵医院干部一科1例不一致性淋巴瘤高龄患者的诊治。患者于1987年以左侧腮腺区淋巴结肿大为首发症状,1988年行左侧腮腺区淋巴结活检诊断为非霍奇金淋巴瘤、小B细胞性淋巴瘤,先后进行了50个疗程的"COP、OP"方案化疗及短期局部放疗。2014年出现咽喉部不适,行会厌部取检,诊断为间变性淋巴瘤酶(ALK)阴性的间变性大细胞淋巴瘤,最终诊断为不同时发生的不一致性淋巴瘤。不一致性B细胞和T细胞性淋巴瘤非常罕见,取每一个病变部位作活检有助于避免漏诊,从而选择正确的治疗方案。

【关键词】 不一致性淋巴瘤;B细胞性淋巴瘤;ALK阴性的间变性大细胞淋巴瘤;老年人,80以上
【中图分类号】 R592;R733.1 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.167

Clinicopathological characteristics of discordant lymphoma: one case report

YANG Xiang[1], ZHANG Yuan[1], LIU Yu[1], WU Ning[1], WAN Wen-Hui[1*], WANG Xuan[2], WU Nan[2], ZHAI Yong-Ping[3]
([1]First Ward of Cadre, Research Center of Geriatrics; [2]Department of Pathology, [3]Department of Hematology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 In this article, we reported the successful treatment for an 87-year old male suffering from discordant lymphoma. He initially presented with enlargement of left parotid lymph node in 1987. Then in 1988, he was diagnosed with small B-cell non-Hodgkin's lymphoma through lymph node biopsy, and treated with 50 courses of cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP or OP), and short-term local radiotherapy. However, he relapsed in 2014 with a sore throat, and an epiglottis biopsy revealed anaplastic lymphoma kinase (ALK)-negative anaplastic large cell lymphoma. The final diagnosis of the patient was sequential discordant lymphoma consisting of small B-cell non-Hodgkin's lymphoma and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Discordant lymphoma is rare, especially those involving both B cell and T cell. Biopsy for the tissue specimen of every lesion can help avoiding missed diagnosis, and thus choose a more appropriate treatment regimen.

【Key words】 discordant lymphoma; B-cell lymphoma; ALK-negative anaplastic large cell lymphoma; aged, 80 and over

Corresponding author: *WAN Wen-Hui*, *E-mail*: *wanwhnj@sina.com*

1 病例摘要

患者,男性,87岁,因"咽喉部不适,疼痛1月余"于2014年7月28日入院。患者于1987年无明显诱因下出现左侧腮腺区淋巴结肿大并进行性增大,1988年行左侧腮腺区淋巴结活检,病理提示为:小B细胞性淋巴瘤。先后COP[环磷酰胺(cyclophosphamide)+长春新碱(vincristine)+泼尼松(prednisone)]、OP方案(长春新碱+泼尼松)治疗,共50个疗程并结合局部放疗及中药,颈部肿大淋巴结消失。1998年2月开始出现白细胞总数升高,由5.9×10^9/L升高至11.3×10^9/L,淋巴细胞百分数由34%升高至90%,行骨髓穿刺检查诊断为:慢性淋巴细胞白血病。给予"瘤可宁"化疗共2年,并行干扰素治疗,患者白细胞控制在(11.0×10^9/L~15.4×10^9/L)之间,淋巴细胞百分数在76%~85%之间。后长期干扰素及胸腺肽治疗,并随访血常规、CT及PET/CT。2012年3月PET/CT发现脾体积增大伴多发局限性氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)代谢增高,考虑有活性肿瘤组织存在,白细胞总数2012年4月开始急速增高,最高至40.6×10^9/L,淋巴细胞百分数50%,予以利妥昔单抗(rituximab)0.5 g,静脉滴注,每周1次,共4次。2014年3月再次因白细胞总数升高明显给予利妥昔单抗0.5 g,静脉滴注,每周1次,共4次。患者此次于2014年6月起无明显诱因出现咽喉部不适,有异物感,伴有吞咽时疼痛,喉镜检查可见右侧舌根部新生物,门诊以"恶性淋巴瘤"收住院。既往史:无特殊疾病病史。个人史:无放射性元素、特殊化学物质接触史,吸烟30余年,于1994年戒烟至今。否认恶性淋巴瘤家族史。

收稿日期:2016-02-24;**修回日期**:2016-5-27
通信作者:万文辉,E-mail:wanwhnj@sina.com

入院查体：体温 36.2℃，脉搏 73 次/min，血压 120/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。正常面容，神志清，精神好。营养良好。右侧颌下可触及多枚肿大淋巴结，最大径约 2 cm，表面光滑，有压痛，边界不清；右侧腋窝、腹股沟有大小不等肿大淋巴结，质中、无压痛、边界清，余浅表淋巴结未触及。两肺呼吸音清，未闻及明显干湿啰音。心率 73 次/min，心律齐，各瓣膜区未闻及明显心脏杂音。腹平软，全腹部无明显压痛及反跳痛，肝肋下未及。脾Ⅰ度肿大，质软。肠鸣音正常。双下肢无明显浮肿。

住院期间主要辅助检查结果如下。血常规：血红蛋白 110 g/L，白细胞 14.8×10^9/L，淋巴细胞百分数 80.2%，中性粒细胞百分数 16.9%，血小板 214×10^9/L。肝肾功能未见明显异常。血液先令氏分类：成熟单核细胞 2/100，成熟淋巴细胞 74/100，分叶核细胞 23/100，杆状核细胞 1/100。骨髓涂片：淋巴细胞占 75%。骨髓流式细胞检查(江苏省人民医院)：慢性 B 细胞增殖性疾病(CD5)，慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤。骨髓荧光原位杂交：*p53* 基因缺失 43%。颈部 MRI：(1)双侧声带稍增厚；(2)右侧颈动脉鞘淋巴结肿大。PET/CT：淋巴瘤治疗后，右侧舌根部软组织结节影，右侧颌下及右侧腋窝肿大淋巴结，脾内病变，FDG 均增高(图 1)。2014 年 8 月 12 日再次行电子喉镜检查示，右侧舌根部新生物，并取活检。病理诊断：间变性淋巴瘤酶(anaplastic lymphoma kinase，ALK)阴性的间变性大细胞淋巴瘤。

2 临床病理讨论

患者此次右侧舌根部活检病理结果与患者既往罹患的小 B 细胞性淋巴瘤不一致，诊断及治疗存在疑问。遂请病理科将患者 1988 年病理蜡块做再次诊断，并多科联合讨论患者的诊断与治疗方案。

吴宁主任医师 翻阅患者自 1988 年至 2014 年病历，患者自 1988 年起出现左侧腮腺区淋巴结肿大，经穿刺诊断为小 B 细胞性淋巴瘤。反复多次化疗、放疗，患者病情获得控制。期间多次活检，均为小 B 细胞性淋巴瘤，并在 1998 年进展为慢性淋巴细胞性白血病，而 2014 年 6 月右侧舌根部活检结果则为 T 细胞性淋巴瘤。结合患者既往病史、疾病特点及相关检查结果，首次诊断小 B 细胞性淋巴瘤是准确的。首先，患者由小 B 细胞性恶性淋巴瘤进展为慢性淋巴细胞性白血病，符合 B 细胞性淋巴瘤的疾病演变过程；其次，治疗过程中曾多次活检，均为小 B 细胞性淋巴瘤。第三，患者治疗效果好、生存期长，这与小 B 细胞性淋巴瘤恶性程度相对较低、化疗效果好的特点相符合，而 T 细胞性淋巴瘤恶性程度相对较高，化疗效果较差。故考虑患者在原解剖部位罹患小 B 细胞性淋巴瘤基础上在另一解剖部位出现了另一种类型的淋巴瘤，即不一致性淋巴瘤(discordant lymphoma)。这一诊断是否成立，需对比首次及此次的活检病理结果。

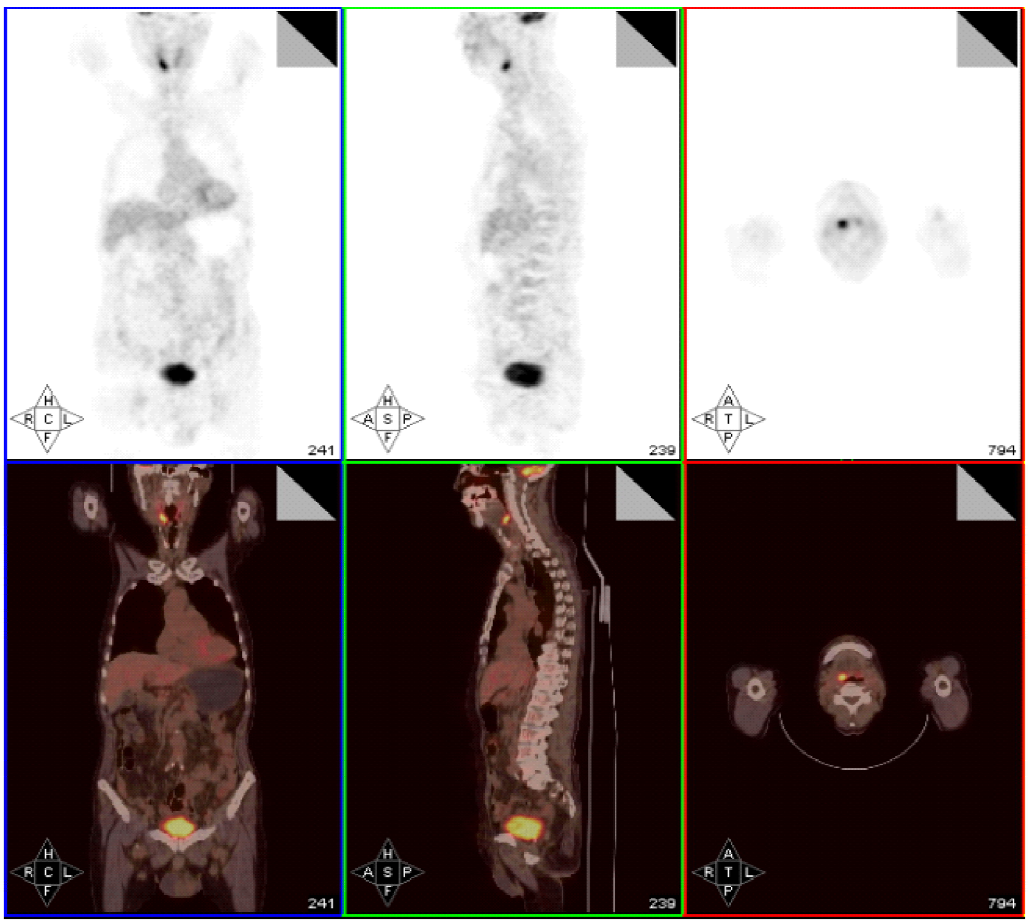


图 1 患者 PET/CT 影像

Figure 1 The PET/CT examination of the patient

The PET/CT shows the tumor in the root of the tongue on the right side and right submandibular lymph nodes, and with high fluorodeoxyglucose uptake

吴楠主治医师 为明确患者不一致性淋巴瘤诊断是否成立,将患者1988年活检蜡块再次做病理分析,并补做相关免疫组化标记。光镜结果:淋巴结取材示淋巴结结构被破坏,未见淋巴滤泡,窦索结构消失,肿瘤细胞弥漫分布,细胞小圆形,胞浆少,核圆,染色深,偶见核分裂像(图2)。肿瘤细胞侵犯周围脂肪组织,间充质小血管丰富、扩张。另见小块涎腺组织,其间见成团或散在分布的小淋巴细胞。ABC免疫组化标记(会诊单位:江苏省人民医院):淋巴细胞胞浆,对B1、B4及HLA-DR呈阳性及弱阳性反应,对T6、T11、T4及T8呈阴性反应。补做免疫组化标记,肿瘤细胞示:CD20(3+)(图3),CD79a(3+),CD3(-),CD43(-),cyclin D1(-),Ki-67约10%(+)(图4)。病理诊断为:B细胞性淋巴瘤。2014年8月活检结果如下。光镜结果:肿瘤细胞弥漫分布于鳞状上皮下,细胞多形,中等大小,散在可见大细胞及瘤巨细胞。肿瘤细胞胞浆丰富,淡嗜酸性,核大,核形不规则,可见肾形核及核内包涵体(图5)。免疫组化标记肿瘤细胞:CD30(3+)(图6),CD3(3+),CD43(3+),颗粒酶B(granzymeB)散在(+),ALK1(-),CD20(-)(图7),CD79a(1+),CD56(-),穿孔素(perforin)(-),细胞角蛋白(CKpan)(-),P40(-),P63(-),CK5/6(-),核蛋白Ki-67约70%(+)。病理诊断为:ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤。

万文辉主任医师 绝大多数情况下,在某一部位患有某种类型的淋巴瘤时,也会在其他部位出现相同类型的淋巴瘤。在同一解剖部位存在两种或两种以上不同病理类型的淋巴瘤,为复合型淋巴瘤(composite lymphoma)[1],而发生在不同解剖部位、不同类型的淋巴瘤则称为不一致性淋巴瘤[2]。这两种淋巴瘤均较罕见,其中不一致性淋巴瘤更少见。该患者在原左侧腮腺区淋巴结小B细胞性淋巴瘤的基础上出现右侧舌根部间变性大细胞淋巴瘤,应诊断为不一致性淋巴瘤。Custer[1]首次提出复合性淋巴瘤的概念,此后复合性淋巴瘤不断被报道,但不一致性淋巴瘤的报道在国内外都非常少见。然而,不一致性淋巴瘤的发病率并不低,Tucci等[3]通过对347例淋巴瘤患者的研究表明,有13%为多重组织类型淋巴瘤,其中1/3淋巴瘤发生在不同部位。不一致性淋巴瘤大致有以下几种类型:(1)复合性B细胞淋巴瘤[4-6];(2)复合性T细胞淋巴瘤;(3)复合性T与B细胞淋巴瘤[7,8];(4)霍奇金淋巴瘤与非霍奇金淋巴瘤[8-10]。该病例为第3种类型。不一致性淋巴瘤的病因尚不明确。Damotte等[10]提出3种假设:(1)不一致性淋巴瘤是一种偶然现象,随机发生在不同年龄、部位;(2)当患有一种淋巴

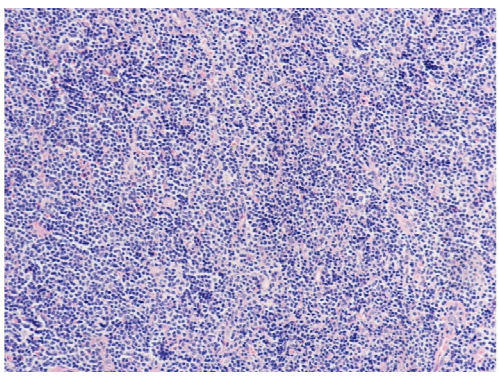


图2 光学显微镜下第一次淋巴结活检病理特点

Figure 2 Pathologic features of the first lymph node biopsy observed by light microscopy (HE ×20)

The tumor cells are diffusely distributed, and are small round in shape, with less cytoplasm, round nuclei, deep staining, and occasional mitotic figures, and interstitial vascular mild hyperplasia

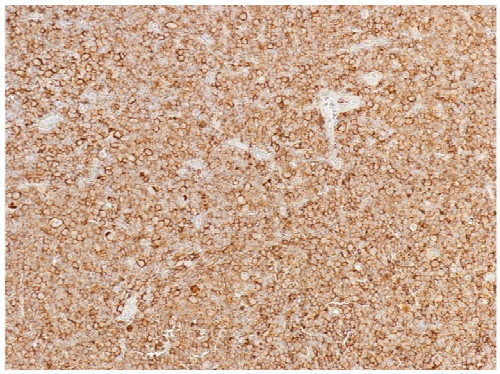


图3 第一次淋巴结活检免疫组化CD20染色

Figure 3 Positive expression of CD20(3+) at the first lymph node biopsy (EnVision method ×20)

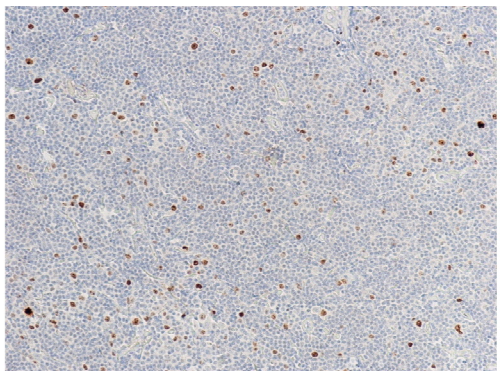


图4 第一次淋巴结活检免疫组化Ki-67染色

Figure 4 Immunohistochemical staining of Ki-67 at the first lymph node biopsy (EnVision method ×20)

Tumor cell proliferation index Ki-67 are about 10%(+)

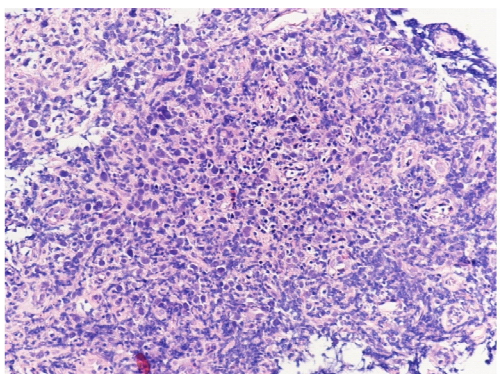


图5 光学显微镜下第二次淋巴结活检病理特点

Figure 5 Pathologic features of the second lymph node biopsy observed by light microscopy (HE ×20)

Pleomorphic tumor cells are observed, and large cells and tumor giant cells are visible. Tumor cells are characterized with abundant cytoplasm, visible kidney shapednucleus and intranuclear inclusions

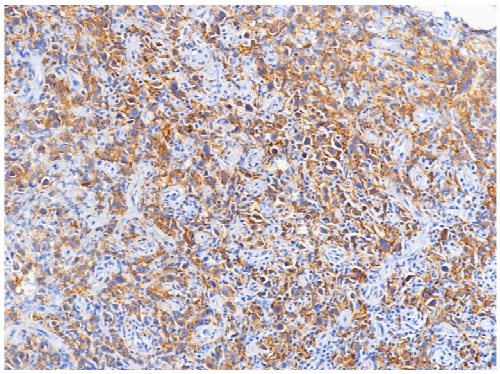


图6 第二次淋巴结活检免疫组化 CD30 染色

Figure 6 Positive expression of CD30(+) at the second lymph node biopsy (EnVision method ×20)

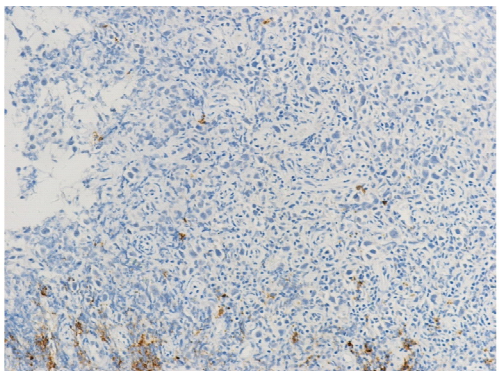


图7 第二次淋巴结活检免疫组化 CD20 染色

Figure 7 Negative expression of CD20 at the second lymph node biopsy(EnVision method ×20)

瘤时,自身免疫监视减弱,患者患另一种淋巴瘤的概率增加;(3)致瘤因素的刺激,如 EB 病毒与非霍奇金淋巴瘤细胞的发生有关。

此外,淋巴瘤是淋巴细胞或 NK 细胞克隆性增生的产物。分析不一致性淋巴瘤的克隆性,有几种可能。(1)两种淋巴瘤细胞来自于两个互不关联的克隆,是两种完全独立的疾病。该病例由惰性的小 B 细胞性淋巴瘤转变为 T 细胞性淋巴瘤,属于两种不相关联的克隆,是两种完全独立的疾病。(2)两种淋巴瘤来自于同一前体细胞,这种前体一般为多能肿瘤干细胞,向不同克隆进行分化。(3)两种淋巴瘤是克隆性相关疾病,次发淋巴瘤是由初诊淋巴瘤转化而来,多见于惰性淋巴瘤向侵袭性淋巴瘤转化。本例患者由恶性程度较低的小 B 细胞性淋巴瘤转变成恶性程度较高的 ALK 隐性间变细胞性淋巴瘤,符合这一情况。除此之外,不一致性淋巴瘤还可能与治疗有关,最可能的解释是与原发淋巴瘤相关的长期免疫缺陷和治疗导致的免疫抑制相关[10],也可能是某些治疗淋巴瘤的药物具有基因毒性,能促使另一种淋巴瘤的发生,该病例也存在这种因素。

翟勇平主任医师 同意前面几位医师的诊断及分析,一种淋巴瘤的临床表现也可以掩盖另一种淋巴瘤的临床表现,加之临床医师对该病认识不足,故临床上不一致性淋巴瘤极易漏诊、误诊。影像学证实存在多个部位的病灶时,应采取多部位活检,获得病理,有助于准确诊断。不一致性淋巴瘤治疗的要点是需对不同的淋巴瘤给予化疗或放疗,治疗方案应重点针对侵袭性较高类型的淋巴瘤,治疗效果才能更佳,手术、化疗、放疗等多种治疗方法可相结合。该例患者为高龄老人,为减少化疗的副作用,制定的方案为 4 个周期的 R(美罗华)-miniCHOP(小剂量的环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)治疗。治疗过程中需密切监测患者血常规、血生化结果,依据治疗效果,必要时再次活检。

【参考文献】

[1] Custer R. Pitfalls in the diagnosis of lymphoma and leukemia from the pathologist's point of view[A]. Proceedings from the 2nd National Cancer Conference[C]. New York: American Cancer Society, 1954, 554-557.

[2] Kim H, Dorfman RF. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas[J]. Cancer, 1974, 33(3): 657-674.

[3] Tucci A, Motta M, Ungari M, *et al*. The development of more than one histologic type of lymphoma in the same patient is frequent and confers a worse prognosis[J]. Haematologica, 2005, 90(3): 348-352.

[4] Yamamoto Y, Yamochi-Onizuka T, Shiozawa E, *et al*. Discordant lymphoma: MALT lymphoma of the stomach and follicular lymphoma of the parotid gland[J]. Pathol Int, 2003, 53(8): 557-562.

[5] Carulli G, Marini A, Ciancia EM, *et al*. Discordant lymphoma consisting of splenic mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma involving the bone marrow and peripheral blood: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 476.

[6] Goteri G, Rupoli S, Stramazzotti D, *et al*. Coexistence of two discordant B-cell lymphomas in the skin and lymph node: report of a case with primary cutaneous follicle-center lymphoma and nodal mantle-cell lymphoma[J]. Br J Dermatol, 2007, 157(3): 629-631.

[7] Li L, Liu YH, Zhuang HG, *et al*. Clinical pathological observation of discordant lymphoma[J]. Chin J Diagn Pathol, 2010, 17(2): 124-128.[李 丽, 刘艳辉, 庄恒国, 等. 不一致性淋巴瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(2): 124-128.]

[8] Wang YY, Tan H, Huang ZQ, *et al*. Clinical observation and literature review of two discordant lymphoma cases[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2014, 21(15): 1203-1207.[汪涯雅, 谭 荻, 黄振倩, 等. 不一致性淋巴瘤二例临床观察并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(15): 1203-1207.]

[9] Adu-Poku K, Thomas DW, Khan MK, *et al*. Langerhans cell histiocytosis in sequential discordant lymphoma[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(1): 104-106.

[10] Damotte D, Le Tourneau A, Audouin J, *et al*. Discordant malignant lymphoma synchronous or successive high-grade B lymphoma associated with Hodgkin's disease. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 4 cases[J]. Pathol Res Pract, 1995, 191(1): 8-15.

[11] Park J, Lee JE, Kim M, *et al*. Discordant lymphocyte-depleted classical Hodgkin's and peripheral T-cell lymphoma arising in a patient 11 years after diagnosis of multicentric Castleman's disease[J]. Int J Hematol, 2013, 98(1): 114-121.

[12] Oka K, Nagayama R, Iijima S, *et al*. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder presenting with classical Hodgkin lymphoma and developing as peripheral T-cell lymphoma 9 years later: a case report of composite lymphoma[J]. Pathol Int, 2011, 61(12): 752-755.

(编辑:王彩霞)