

原发 CD5 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤

张倩¹ 张红宇^{1△}

[关键词] 淋巴瘤, 大 B 细胞性, 弥漫性; CD5; 阳性; 利妥昔单抗

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2012)03-0133-03

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffused large B cell lymphoma, DLBCL)是恶性淋巴瘤 WHO 分类中最常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的独立类型,但由于显著异质性的免疫、分子和细胞遗传学特征,其临床预后也相对不一致。目前使用的危险度分层尚不足以精确分辨出可能复发的病例。近年来,针对 DLBCL 预后分层的客观指标仍是研究的热点。1995 年有研究发现原发 CD5⁺ DLBCL 具有特殊的临床表现和基因表达,CD5⁺ DLBCL 的生存期明显短于 CD5⁻ DLBCL^[1]。2008 年 WHO 推荐将 CD5 作为 DLBCL 免疫学分类的指标之一,本文就原发 CD5⁺ DLBCL 近年来的研究进展作一综述。

1 CD5 在 B 细胞淋巴瘤中的表达

CD5 抗原通常表达于 T 淋巴细胞,也表达于一部分的 B 淋巴细胞。CD5⁺ 的 B 淋巴细胞主要分布在胎儿的脐血和脾脏,正常成人仅见于外周血,约占成熟 B 细胞的 5%~10%,主要分泌一些低亲和力的多克隆抗体,其数量的增加见于某些自身免疫性疾病^[2]。CD5⁺ B 淋巴细胞肿瘤主要见于非霍奇金淋巴瘤中的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)及一部分的弥漫大 B 细胞淋巴瘤,在滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤中偶见报道。原发 CD5⁺ DLBCL 临床不多见,约占非特指类型 DLBCL 的 5%~10%,目前认为 CD5⁺ DLBCL 是一类特殊的 DLBCL 亚群,与 CD5⁻ DLBCL 相比具有独立的临床特征以及预后^[3-4]。尽管 CLL/SLL 的 Richter 转化和低度恶性的 B 细胞淋巴瘤的疾病进展过程中均可能出现 CD5⁺ 大 B 细胞的免疫表型,但与原发 CD5⁺ DLBCL 相比无论是病理表现、免疫表型、基因表达和临床预后均存在显著的差异。

2 CD5⁺ DLBCL 微阵列基因表达研究

CD5⁺ 的 B 淋巴细胞肿瘤如 CLL/SLL、MCL 在疾病转化过程中均可表达 CD5。1983 年 Burns 首先报道了部分 DLBCL 的肿瘤细胞表达 CD5 抗原;1995 年 Matolcsy 等^[5]通过对表达 CD5 抗原的 DLBCL、CLL、Richter 综合征和 MCL 进行微阵列基因表达分析,发现 BCL-6 基因重排出现在 44% 的原发 CD5⁺ DLBCL,而在 Richter 综合征为阴性,同时前者 CD23 抗原表达缺失(与 CLL、Richter 综合征不同),而且 BCL-1 基因重排和 cyclinD1 表达的缺失与 MCL 不同,上述发现也经其他学者证实^[5-8],且进一步发现原发 CD5⁺ DLBCL 具有 IgVH

¹ 北京大学深圳医院血液内科(广东深圳,518000)

[△] 审校者

通信作者:张红宇, E-mail:ZYiqu@yahoo.com.cn

lineage neoplasms[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37:425-431.

[26] KIM H J, BANG S M, LEE J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma; a retrospective comparison with non-transplantation cases[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37:819-824.

[27] CORRADINI P, TARELLA C, ZALLIO F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation [J]. Leukemia, 2006, 20:1533-8153.

[28] RODRIGUEZ J, CABALLERO M D, GUTIERREZ A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell

lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy; the GEL-TAMO experience [J]. Haematologica, 2003; 88:1372-1377.

[29] KIM M K, KIM S, LEE S S, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma; complete response at transplant predicts survival[J]. Ann Hematol, 2007, 86:435-442.

[30] RODRIGUEZ J, CABALLERO M D, GUTIERREZ A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma; the GEL-TAMO experience[J]. Ann Oncol, 2003, 14:1768-1775.

(收稿日期:2012-02-01)

基因的体细胞突变。Katzenberger 等^[9]比较了原发 CD5⁺ DLBCL 和 CD5⁻ DLBCL 病例中 ATM、TP53、P16INK4a 和 D13S25 基因表达差异,未发现有 ATM 基因的缺失和突变,而存在 D13S25 缺失,同时也存在免疫球蛋白重链基因高频突变,由于 D13S25 高频缺失常见 B-CLL,但无 ATM 基因缺失的特征提示原发 CD5⁺ DLBCL 起源于已发生体细胞突变的 CD5⁺ 前 B 细胞。

3 原发 CD5⁺ DLBCL 的免疫表型特征

按 Hans 等^[10]的免疫组织化学分类方法,根据 CD10、BCL-6 和 MUM1 的表达将 DLBCL 分为 GCB 型(CD10⁺ 或 BCL6⁺、MUM1⁻)和 non-GCB (non-germinal center B-cell-like,非生发中心的 B 细胞)型(CD10⁻MUM1⁺ 或 BCL6⁻MUM1⁺),non-GCB 型预后较 GCB 型更差。回顾性分析发现大部分的原发 CD5⁺ DLBCL 属于 non-GCB 型^[5]。此外原发 CD5⁺ DLBCL 免疫表型特征表现通常为 CD10、CyclinD1 低表达, BCL-2、MUM1 高表达^[3,5]。Niitsu 等^[5]对 102 例 CD5⁺ DLBCL 的免疫表型分析提示 CD10 阳性为 10%, BCL-2 及 MUM1 阳性超过 80%, 83.3% 的患者属于 non-GCB 型,与 505 例 CD5⁻ DLBCL 相比有显著差异, BCL-6、EBER 的表达无差异。

BCL-2 是 bcl 家族中的一员,调控细胞凋亡。在体内及体外试验中已证实,淋巴瘤细胞中 BCL-2 的过度表达与化疗耐药有关。在抗 CD20 单克隆抗体出现前, BCL-2 是 DLBCL 的不良预后因素。虽然抗 CD20 单克隆抗体改善了 BCL-2 阳性的 DLBCL 的预后,但未能改善 CD5⁺ DLBCL 预后。有人比较了 BCL-2⁺ CD5⁺ 的 DLBCL 以及 BCL-2⁺ CD5⁻ DLBCL, 后者预后更好; BCL-2⁺ CD5⁺ 的 DLBCL 以及 BCL-2⁻ CD5⁺ DLBCL, 前者预后差($P=0.002$)。而在 CD5⁻ DLBCL 中, BCL-2 阳性组与阴性组差异无统计学意义,从而推论 BCL-2 对于 DLBCL 的不良预后意义可能是受 CD5 表达的影响^[5]。

4 原发 CD5⁺ DLBCL 的遗传学特征

Tagawa 等^[6]使用微阵列基因杂交技术,发现在原发 CD5⁺ DLBCL 中常重复出现 10p14-p15、19q13、及 8p23 的异常。Yoshioka 等^[7]在 23 例患者中发现基因异常集中于 8p21、11q13、3q27,而且认为 11q13 的 OS 较 8p21 预后好。Karan 等^[8]则认为原发 CD5⁺ DLBCL 以 11q11-q24 和 16p 的异常为特征,具有 11q 异常扩增的患者较其它染色体异位的预后好。但是由于病例数量的限制以及基因分析技术方法的不同,目前关于原发 CD5⁺ DLBCL 的基因遗传学分析结果仅有部分具有可重复性,并不能完全确定其特殊性的染色体异常以及遗传学异常与预后的关系。

5 原发 CD5⁺ DLBCL 的临床特征

Yamaguchi 等^[3-4]最早大样本回顾了原发 CD5⁺ DLBCL 的临床特征,发现原发 CD5⁺ DLBCL 主要见于老年人,有女性高发的表现,常有多发结外病变,侵袭性病程,预后差。在 109 例原发 CD5⁺ DLBCL 患者, IPI 中高危及高危的占 52%, 明显增高($P<0.01$)。年龄超过 60 岁的患者占 69% ($P<0.05$), 34% ($P<0.01$) 的患者体能状况(performance status, PS) >1 分, 69% ($P<0.01$) 的患者乳酸脱氢酶(LDH)增高, 62% ($P<0.01$) 的患者为 III/IV 期病变; 35% ($P<0.05$) 的患者结外病变超过一处,其中最常见结外受累部位是骨髓。上述临床特征与 CD5⁻ DLBCL 相比其差异有统计学意义^[3]。

继发性的 CD5⁺ DLBCL 主要来源于由 CLL/SLL 转化的 Richter 综合征、CD5⁻ DLBCL 疾病过程中获得 CD5 抗原以及低度恶性的 B 细胞淋巴瘤和 CD5⁺ 的滤泡淋巴瘤的转化。Maeshima 等^[11]在 529 例 DLBCL(728 份标本)中发现 38 例为 CD5 阳性,其中 9 例为非 Richter 综合征的继发 CD5⁺ DLBCL,分别为 DLBCL 进程中获得 CD5 抗原、从 CD5⁺ 低度恶性 B 细胞淋巴瘤转化及 CD5⁺ CD10⁺ 滤泡淋巴瘤转化为 CD5⁺ CD10⁺ DLBCL。

6 原发 CD5⁺ DLBCL 的中枢神经系统复发

在一项对 337 例原发 CD5⁺ DLBCL 的大型研究中观察到^[12],起病时 3.26% (11/337) 的患者有中枢神经系统累及,不论是否使用含有抗 CD20 单抗的治疗,均有约 12% 的患者出现中枢神经系统的复发,而中枢神经系统复发的患者总体生存率(OS)明显降低($P<0.01$),即便在抗 CD20 治疗组也一样。已有研究表明^[11-12]在除外 Burkitt 淋巴瘤及淋巴母细胞淋巴瘤这两种极易累及中枢神经系统的疾病之后,高度侵袭性 NHL 的中枢神经系统复发率 $<5\%$,而在 NCCN 指南中推荐进行中枢神经系统预防的淋巴瘤类型除包括高度侵袭性 NHL 外,尚有累及眶周、脊柱旁、睾丸、骨髓、副鼻窦、副脑膜等部位的 DLBCL。鉴于原发 CD5⁺ DLBCL 中枢神经系统复发的比例明显高于其他类型,应在该类患者中进行常规的中枢神经系统预防。而且从上列研究中可以看到,利妥昔单抗的治疗也并不能够改善这种状况,那么加强中枢神经系统预防的同时,使用大剂量甲氨蝶呤等治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的化疗方案可能需要考虑。

7 CD5 的检测方法

目前不同的文献对原发 CD5⁺ DLBCL 的发生率报道很不一致(5%~15%),原因主要是各单位采用的检测方法不一致, Yamaguchi 首先发现在肿瘤细胞中 CD5 的表达呈不均一性,流式细胞仪检测率最高,由于大部分淋巴瘤确诊时使用石蜡包埋

的组织进行免疫组织化学(IHC)分析,存在抗原丢失而出现 CD5 的假阴性,而 CD5⁺ DLBCL 的实际发病率可能更高。鉴于 CD5⁺ DLBCL 的高危特征,推荐冰冻组织切片的 IHC,在 DLBCL 的确诊时应注意区分。

8 原发 CD5⁺ DLBCL 治疗

Niitsu 等^[5]在 607 例 DLBCL 中使用 CHOP 等方案化疗及 R-CHOP 治疗分组观察,CHOP 治疗组中原发 CD5⁺ DLBCL 的 4 年 OS 和无病生存率(PFS)分别为 57.8%和 47.4%,CD5⁻ DLBCL 分别为 59%和 53%;而 R-CHOP 组中原发 CD5⁺ DLBCL 的 4 年 OS 和 PFS 分别为 63.5%和 62.5%,CD5⁻ DLBCL 分别为 76%和 70%。含有利妥昔单抗的方案改善了 CD5⁺ DLBCL 的 PFS(4 年 PFS 47.4% vs 62.5%, $P<0.05$),但 OS 并无改变。而在 CD5⁻ DLBCL 中,利妥昔单抗可使 4 年 PFS 由 53%提高至 70%,4 年 OS 从 59%上升至 76%($P<0.01$)。在 Hyo 等^[13]的研究中也有同样的发现,R-CHOP 方案尚不足以克服疾病的复发。

利妥昔单抗在 CD20⁺ 淋巴瘤治疗中已得到广泛应用。R-CHOP 更是已经成为弥漫大 B 细胞淋巴瘤的标准治疗。但其在 CD5⁺ DLBCL 治疗中却未能观察到相似的作用。

Niitsu 等^[5]在 102 例原发 CD5⁺ DLBCL 中比较了 CHOP 方案以及 CycLOBEAP 方案的疗效,5 年 PFS 及 OS 分别为 33.9% vs 83%和 38% vs 93.4%(均 $P<0.01$)。所以剂量调整的 R-EP-OCH、R-ACVBP 或 CycLOBEAP 等化疗方案是否能使该类患者受益仍需进一步临床研究。虽然大剂量化疗联合自体造血干细胞移植是侵袭性淋巴瘤的有效治疗方法,但 CD5⁺ DLBCL 的发病人群主要发生在老年人中,因而限制了该类治疗方法的使用。

综上所述,原发 CD5⁺ DLBCL 可能代表一个独立的疾病种类,呈侵袭性病程,预后差。通常发生于老年女性,常有广泛的结外病变特别是中枢神经系统病变,具有异于 CD5⁻ DLBCL 的临床及预后特征,在 DLBCL 的确诊时应注意区分,从而使该类患者得到适宜的治疗。

参考文献

- [1] MATOLCSY A, CHADBURN A, KNOWLES D M. De novo CD5-positive and Richter's syndrome-associated diffuse large B cell lymphomas are genotypically distinct[J]. *Am J Pathol*, 1995, 147: 207—216.
- [2] KIPPS T J. The CD5 B cell[J]. *Adv Immunol*, 1989, 47: 117—185.
- [3] YAMAGUCHI M, SETO M, OKAMOTO M, et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: clinicopathologic study of 109 patients[J]. *Blood*, 2002, 99: 815—821.
- [4] YAMAGUCHI M, NAKAMURA N, SUZUKI R, et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients[J]. *Haematologica*, 2008, 93: 1195—1202.
- [5] NIITSU N, OKAMOTO M, TAMARU J, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: 2069—2074.
- [6] TAGAWA H, TSUZUKI S, SUZUKI R, et al. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of diffuse large B-cell lymphoma: comparison between CD5-positive and CD5-negative cases [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 5948—5955.
- [7] YOSHIOKA T, MIURA I, KUME M, et al. Cytogenetic features of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: chromosome aberrations affecting 8p21 and 11q13 constitute major subgroups with different overall survival[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 42: 149—157.
- [8] KARNAN S, TAGAWA H, SUZUKI R, et al. Analysis of chromosomal imbalances in de novo CD5-positive diffuse large-B-cell lymphoma detected by comparative genomic hybridization [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 39: 77—81.
- [9] KATZENBERGER T, LOHR A, SCHWARZS, et al. Genetic analysis of de novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5⁺ progenitor B cell[J]. *Blood*, 2003, 101: 699—702.
- [10] HANS C P, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103: 275—282.
- [11] MAESHIMA A M, TANIGUCHI H, NOMOTO J, et al. Secondary CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome)[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 131: 339—346.
- [12] MIYAZAKI K, YAMAGUCHI M, SUZUKI R, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab[J]. *An Oncol*, 2011, 22: 1601—1607.
- [13] HYO R, TOMITA N, TAKEUCHI K, et al. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2010, 28: 27—32.

(收稿日期: 2011-09-14 修回日期: 2011-11-03)