

Expansion of PD1-positive T Cells in Nodal Marginal Zone Lymphoma

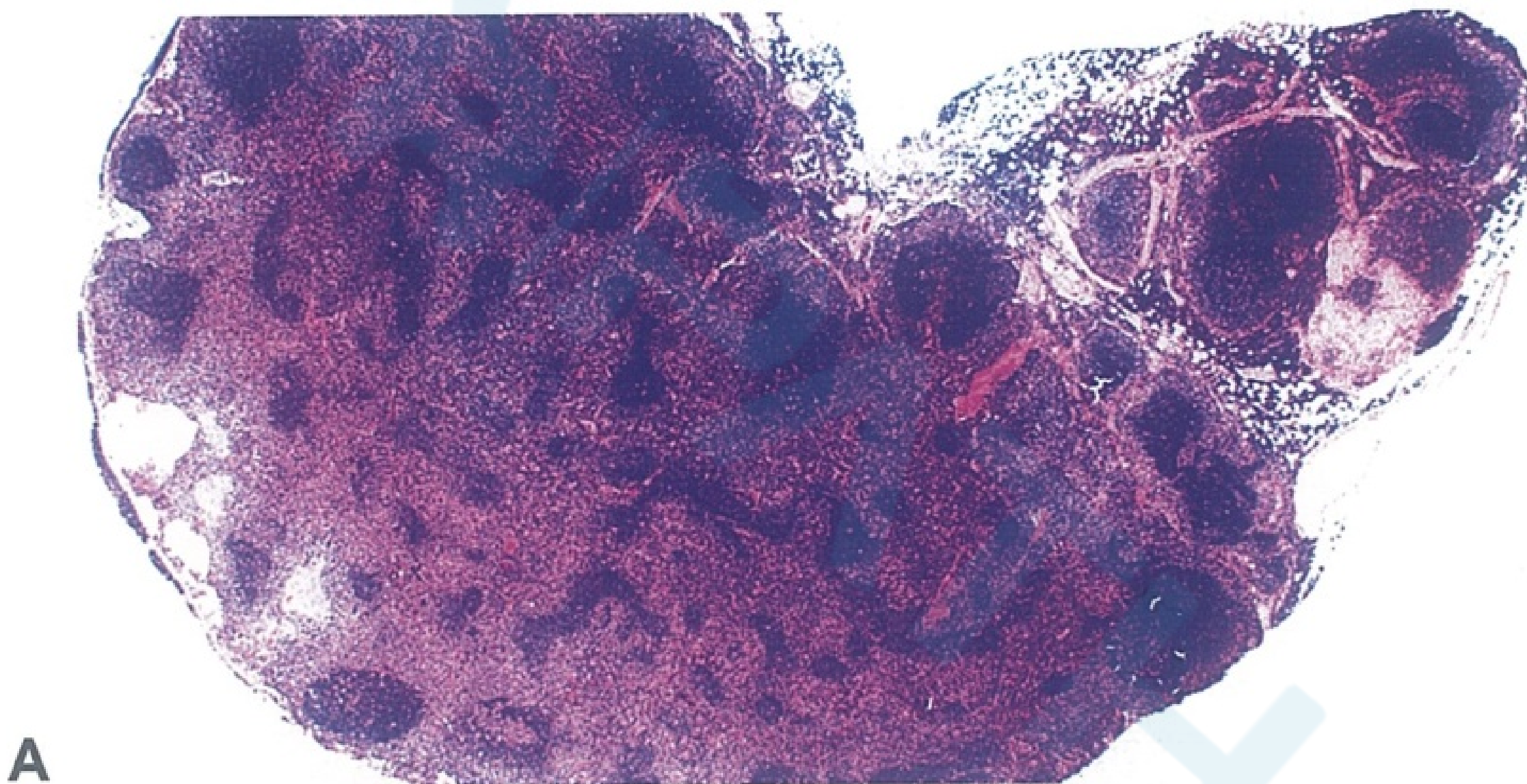
A Potential Diagnostic Pitfall

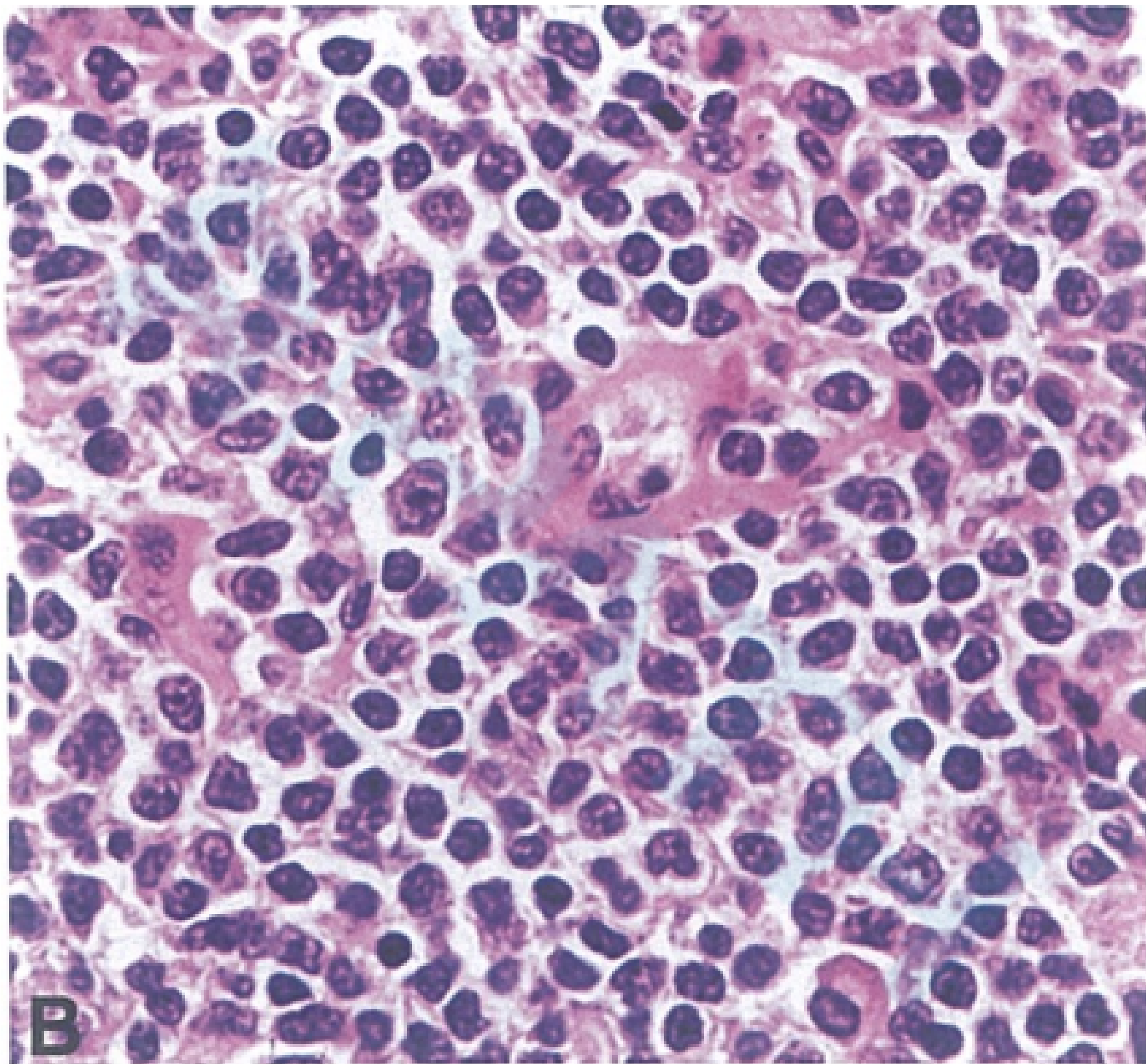
汇 报 人：宋 征

边缘区淋巴瘤（MZL）

- 目前分为3种类型：淋巴结MZL（NMZL）、脾脏MZL（SMZL）、结外MALT淋巴瘤
- NMZL占淋巴系统肿瘤的1.5-1.8%
- 多见于成人，中位年龄约60岁
- 发生于周围淋巴结，偶见累及骨髓及外周血
- 多表现为无症状的局部或全身淋巴结肿大

- **典型形态学：**
 - ✓ 数量不等的边缘区B细胞（中心细胞样或单核细胞样）、浆细胞和散在的转化B细胞组成
 - ✓ 肿瘤细胞围绕反应性滤泡周围并扩张至滤泡间区，可见滤泡植入
 - ✓ 可见显著的浆样分化
- **免疫组化：** 广泛的B细胞抗原、BCL2、CD43、MNDA、IRTA1（+），CD5、CD23、CD10、BCL-6、cyclinD1（-），少数IgD（+）
- **分子遗传学：** IG基因重排





摘自2017版淋巴造血系统肿瘤WHO分类

- 目前NMZL的诊断仍具有挑战性，需与SMZL、MALT累及淋巴结和其他类型B细胞淋巴瘤相鉴别

➤ Am J Surg Pathol. 1999 Jan;23(1):59-68. doi: 10.1097/00000478-199901000-00006.

Primary Nodal Marginal Zone Lymphomas of Splenic and MALT Type

E Campo¹, R Miquel, L Krenacs, L Sorbara, M Raffeld, E S Jaffe

“脾脏型”NMZL中可见滤泡内T细胞结节状增生

➤ [Histopathology](#). 2013 Oct;63(4):482-98. doi: 10.1111/his.12160. Epub 2013 Jul 15.

Nodal Reactive and Neoplastic Proliferation of Monocytoid and Marginal Zone B Cells: An Immunoarchitectural and Molecular Study Highlighting the Relevance of IRTA1 and T-bet as Positive Markers

一组NMZL中滤泡间区PD-1阳性T细胞扩张

Case Reports

➤ [Histopathology](#). 2019 Aug;75(2):287-290. doi: 10.1111/his.13858.

Epub 2019 Jun 10.

Florid T Follicular Helper Cell Hyperplasia Associated With Extranodal Marginal Zone Lymphoma: A Diagnostic Pitfall Which May Mimic T Cell Lymphoma

1例结外MZL可见滤泡辅助性T细胞（T_{FH}）旺炽性增生

程序性死亡受体（PD-1）

- **PD-1也称CD279，是一种免疫抑制分子**
- **与PD-L1或PD-L2结合启动T细胞程序性死亡，使肿瘤细胞获得免疫逃逸**
- **表达于活化的T细胞、调节性T细胞、滤泡调节性T细胞、记忆性T细胞、B细胞和NK细胞**
- **是生发中心相关T_{FH}细胞的重要标记物**

- **PD1阳性 T_{FH} 细胞显著浸润是 T_{FH} 来源的外周T细胞淋巴瘤（PTCLs）形态学特征之一**
- **PTCLs与NMZL形态学重叠，即主要病变均位于滤泡间区**
- **伴有PD1阳性 T_{FH} 细胞增生的NMZL可能存在诊断陷阱**

T_{FH}来源的PTCLs

- **2017版WHO分类新增病种：结内PTCLs伴T_{FH}表型**
- **形态学：**
 - ✓ **肿瘤细胞呈副皮质区或弥漫浸润生长**
 - ✓ **缺少明显炎症背景、血管增生和扩张的FDC网**
- **免疫组化：至少两种T_{FH}标记物阳性，包括：CD10、BCL6、PD1、CXCL13、CXCR5、ICOS、SAP**
- **分子遗传学：TCR重排，TET2、DNMT3A、RHOA突变（同时也存在于AITL）**

目的

1. 通过48例NMZL，分析肿瘤性B细胞相关T_{FH}细胞的分布区域与范围
2. 详细描述其中5例误诊为T_{FH}来源的PTCLs的NMZL病理特征

材料与amp;方法

- **组织学检查：** 中心细胞样、单核细胞样、浆样细胞/浆细胞
- **流式细胞术及免疫组化**（抗体详见表1）
- **PD1/PAX5双染免疫组化**
- **评估PD1染色模式：** 滤泡模式，弥漫模式，正常模式
- **IG和TRG基因重排**

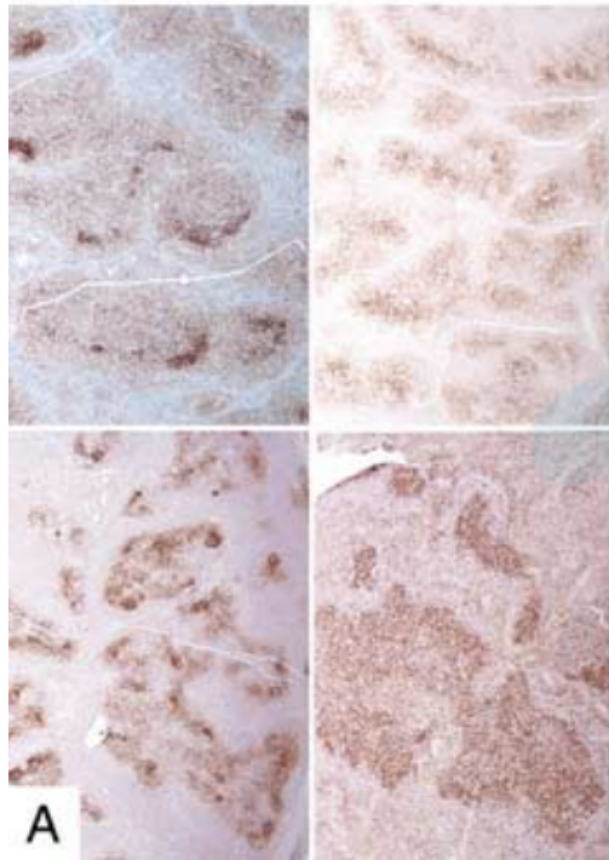
TABLE 1. Antibodies Used in the Immunophenotypic Analysis of NMZL

Antigen	Clone	Dilution	Source
CD20	L26	Predilute	Roche
CD3	2GV6	Predilute	Roche
CD10	SP67	Predilute	Roche
BCL6	G/191E/A8	Predilute	Roche
PD1	NAT 105	Predilute	Roche
ICOS	SP98	1:200	Abcam
CXCL13	BLC/BCA-1	1:500	R&D Systems
FOXP3	236A/E7	1:100	Abcam
CD4	SP35	Predilute	Roche
CD8	SP57	Predilute	Roche
IgD	Rabbit	1:500	Dako
Kappa	Rabbit	Predilute	Roche
Lambda	Rabbit	Predilute	Roche
CD21	1F8	1:30	Dako
CD79a	SP18	Predilute	Roche
MUM1	MRQ-43	Predilute	Cell Marque
PDL1	SP142	1:3	Abcam

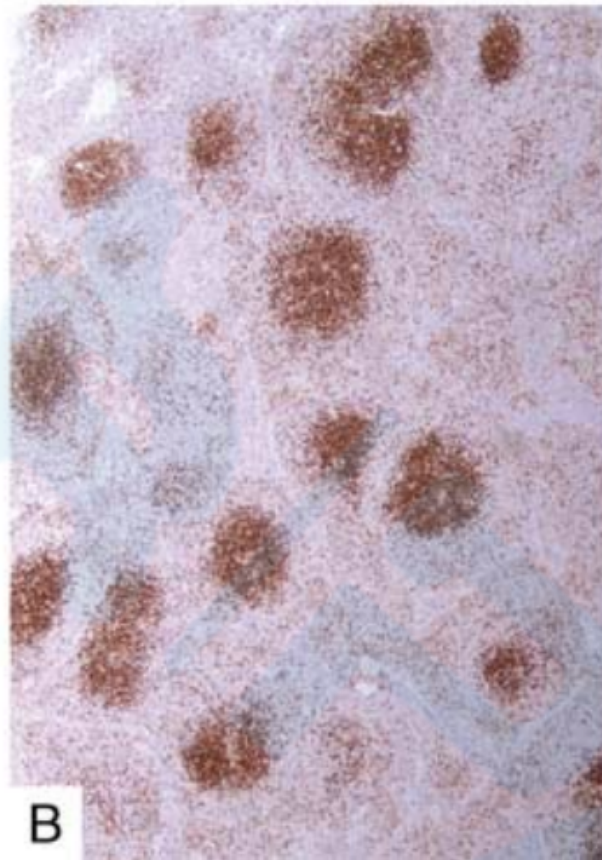
结果

- **18例男性，30例女性，中位年龄65岁（范围：30-89岁）**
- **部位：颈部（15）、腋窝（9）、腹股沟（7）、腹部（2），下颌下（2），锁骨上（2）和锁骨下（1），剩余10例部位不明确**
- **组织学：细胞形态多样，多数呈混合细胞形态。36例以单核样B细胞为主，23例可见浆样分化**
- **流式细胞术及免疫组化：31例轻链限制性表达，其中23例显示Kappa限制性，13例IgD（+），1例CD5（+）同时CD23、cyclinD1（-），7/25例<1%细胞EBER（+）**

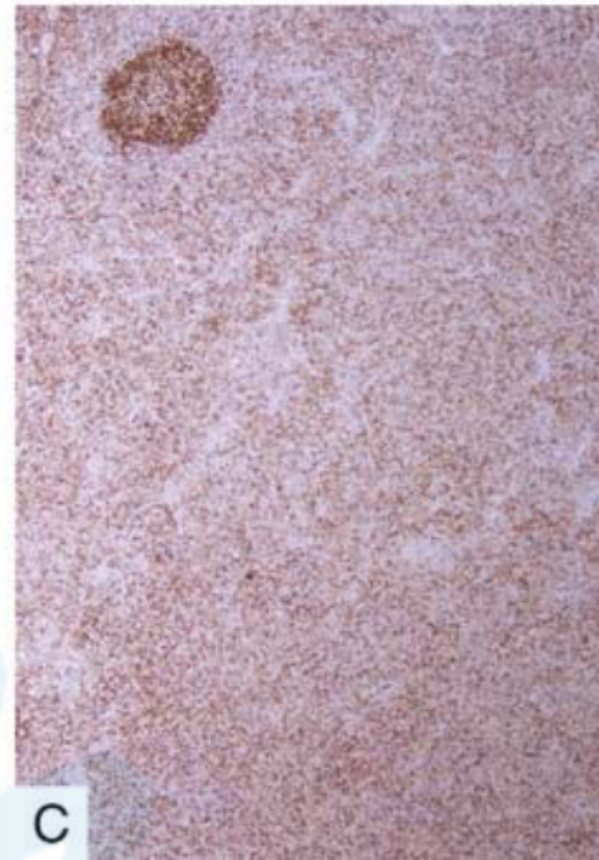
Follicular pattern (Peripheral)



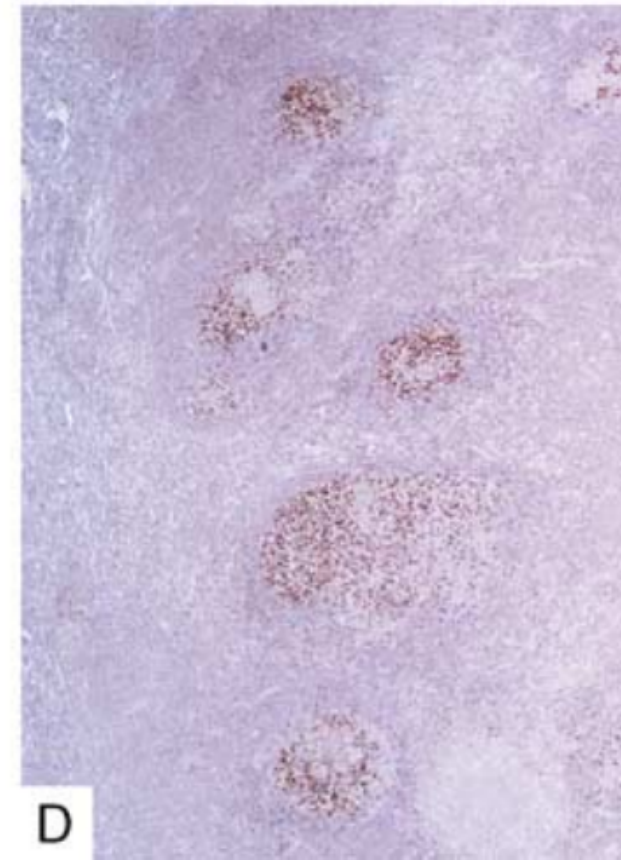
Follicular pattern (Central)



Diffuse pattern



Normal pattern



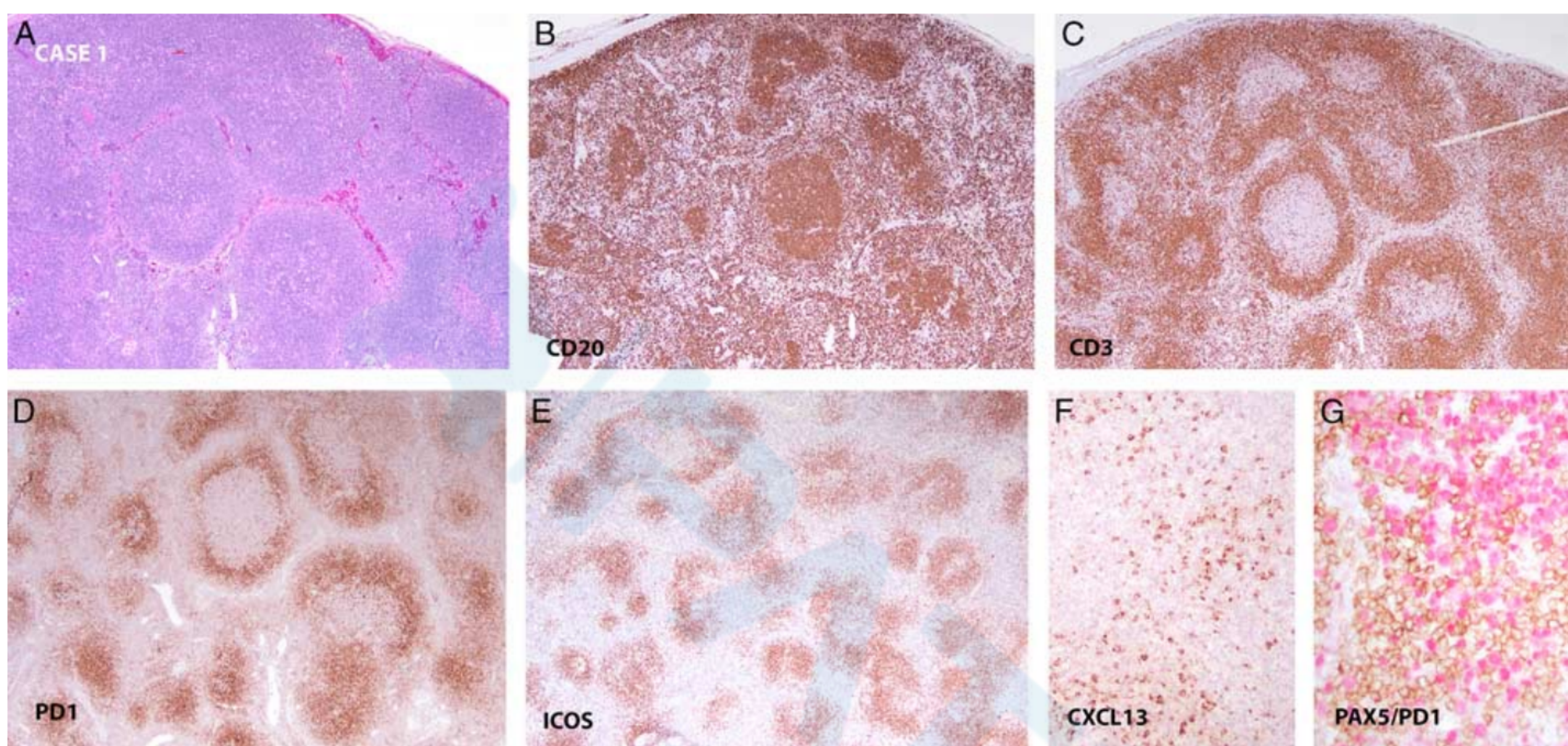
- 正常/反应性模式或阳性细胞减少（16例）：位于滤泡内GC外周且集中于明区，滤泡间少数散在阳性。4例阳性细胞减少可见明显滤泡植入且缺乏套区（IgD-）
- 滤泡模式（28例），3例为外周/中心混合型
 - 滤泡模式（外周）16例：PD1+细胞集中于扩张滤泡外周
 - 滤泡模式（中心）9例：PD1+细胞滤泡内聚集，界限清楚且一致，缺少极性
- 弥漫模式（4例）：滤泡间区弥漫增生，其间可见残存滤泡

TABLE 2. Immunophenotypic Features and Clonality Analysis of 14 Cases of NMZL With Prominent PD1-positive T Cells

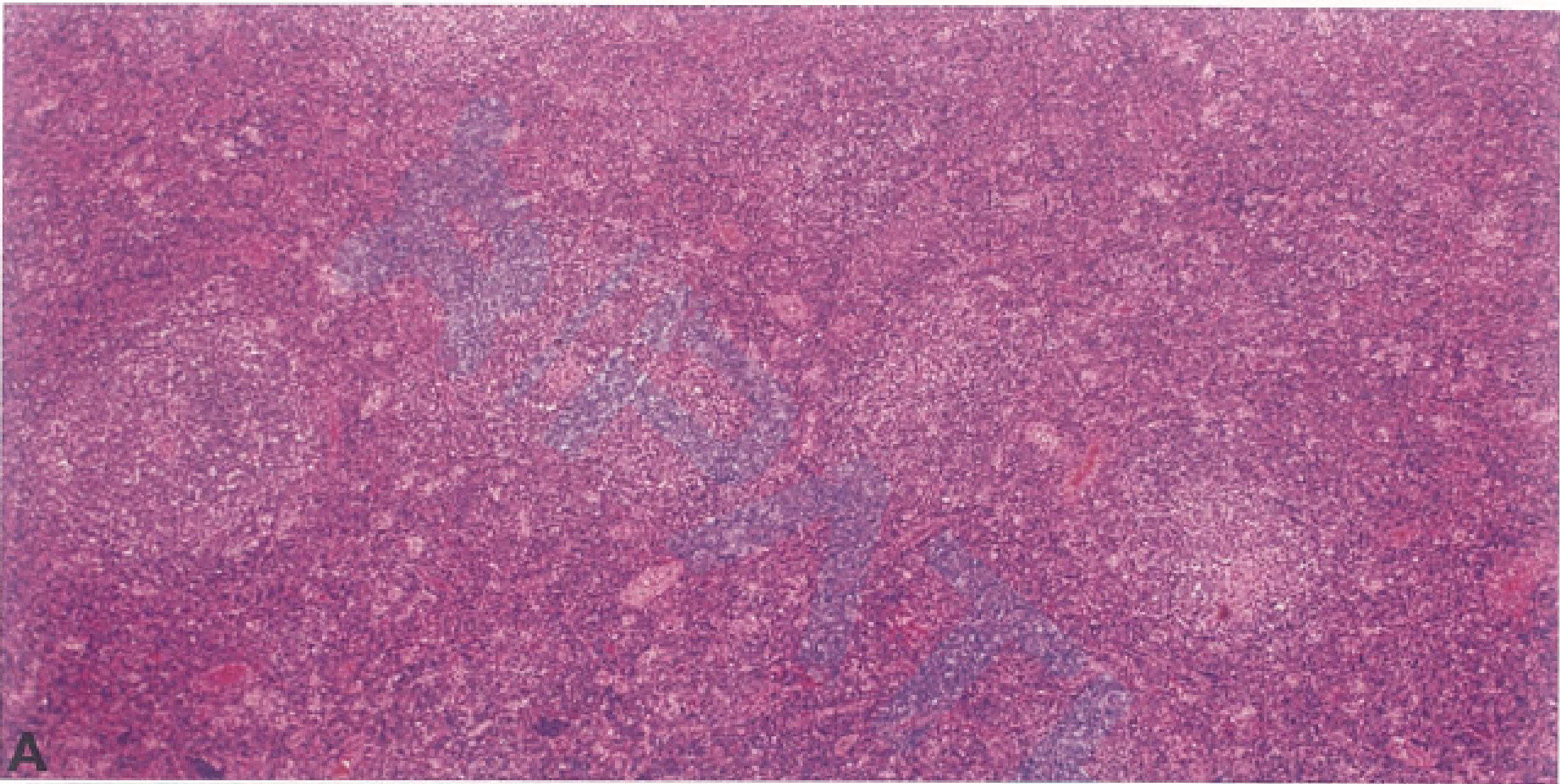
Case No.	PD1 Pattern	T-Cell Marker Expression Within the PD1-positive T-Cell Infiltrate							Neoplastic B Cells		Molecular Studies		
		ICOS	CXCL13	CD10	BCL6	CD4	CD8	FOXP3	IgD	Kappa/Lambda	EBER	IG	TRG
1	Follicular	+	+	Rare cells only	Weak, focal +	+	-	Rare +	-	Kappa	ND	Clonal	Polyclonal
2	Follicular	ND	ND	Rare cells only	Weak +	+	-	ND	Weak+	Lambda	< 1% (< 1/HPF)	Clonal	Polyclonal
3	Follicular	Unsatisfactory	+ subset	+ subset	-/unsatisfactory	+	-	Rare +	-	NC	ND	Clonal	Polyclonal
4	Follicular	+	+ subset	+ subset	Weak, focal +	+	-	ND	-	Lambda	ND	Clonal	Polyclonal
5	Follicular	+ weak subset	+ subset	+ subset	+ in follicles	+	-/+	Scattered +	-	Lambda	-	Clonal	Polyclonal
6	Follicular	+	+ subset	+ subset	+ in follicles	+	-	Scattered +	ND	Kappa	< 1% (< 3/HPF)	Clonal	Polyclonal
7	Follicular	+	ND	Rare cells only	NC	+	-	ND	NC	Kappa	-	Clonal	Polyclonal
8	Follicular	+	+ subset	+ subset	+	+	-	Rare +	-	NC	-	Clonal	Polyclonal
9	Follicular	+	ND	+	+	+	-	ND	+	Kappa	ND	Clonal	Polyclonal
10	Follicular	Unsatisfactory	+ subset	Rare cells only	Weak, focal +	+	-	Rare +	NC	NC	ND	Clonal	Polyclonal
11	Follicular	+ weak	+ subset	+ subset	Weak, focal +	+	-	Rare +	+	NC	ND	Clonal	Polyclonal
12	Diffuse	Weak, focal + interfollicular	Scattered + in follicles	Scattered + in follicles	+ in follicles	+	-/+	Scattered +	-	Lambda	-	Clonal	Polyclonal
13	Diffuse	Unsatisfactory	ND	Scattered + in follicles	+ in follicles; weak, focal + interfollicular	+	-/+	ND	-	NC	-	Clonal	Polyclonal
14	Diffuse	+ in extrafollicular component	ND	+ in follicles	+ in follicles	+	-	ND	ND	Lambda	< 1% (< 5/HPF)	Clonal	Polyclonal

NC indicates noncontributory; ND, not done.

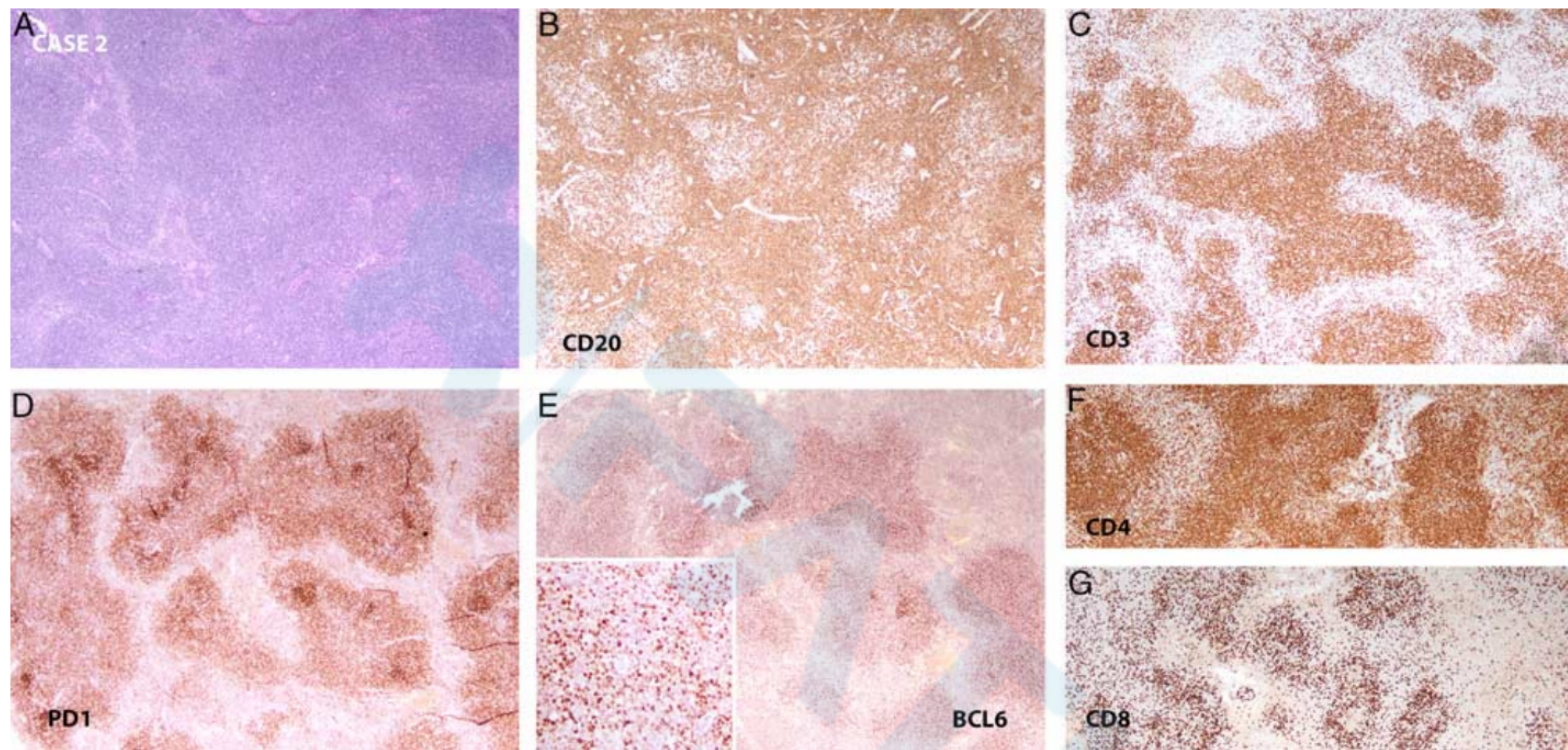
- 滤泡模式中滤泡内PD1+细胞同时伴CD4、ICOS（+），CD10、CXCL13灶（+），少数病例BCL6（+）
- 弥漫模式中滤泡间区PD1+细胞其他T_{FH}标记物（-）或弱（+），但Case14 ICOS强（+）
- PAX5/PD1共表达极个别细胞（+）
- 9/14例被误诊为T_{FH}来源的PTCLs



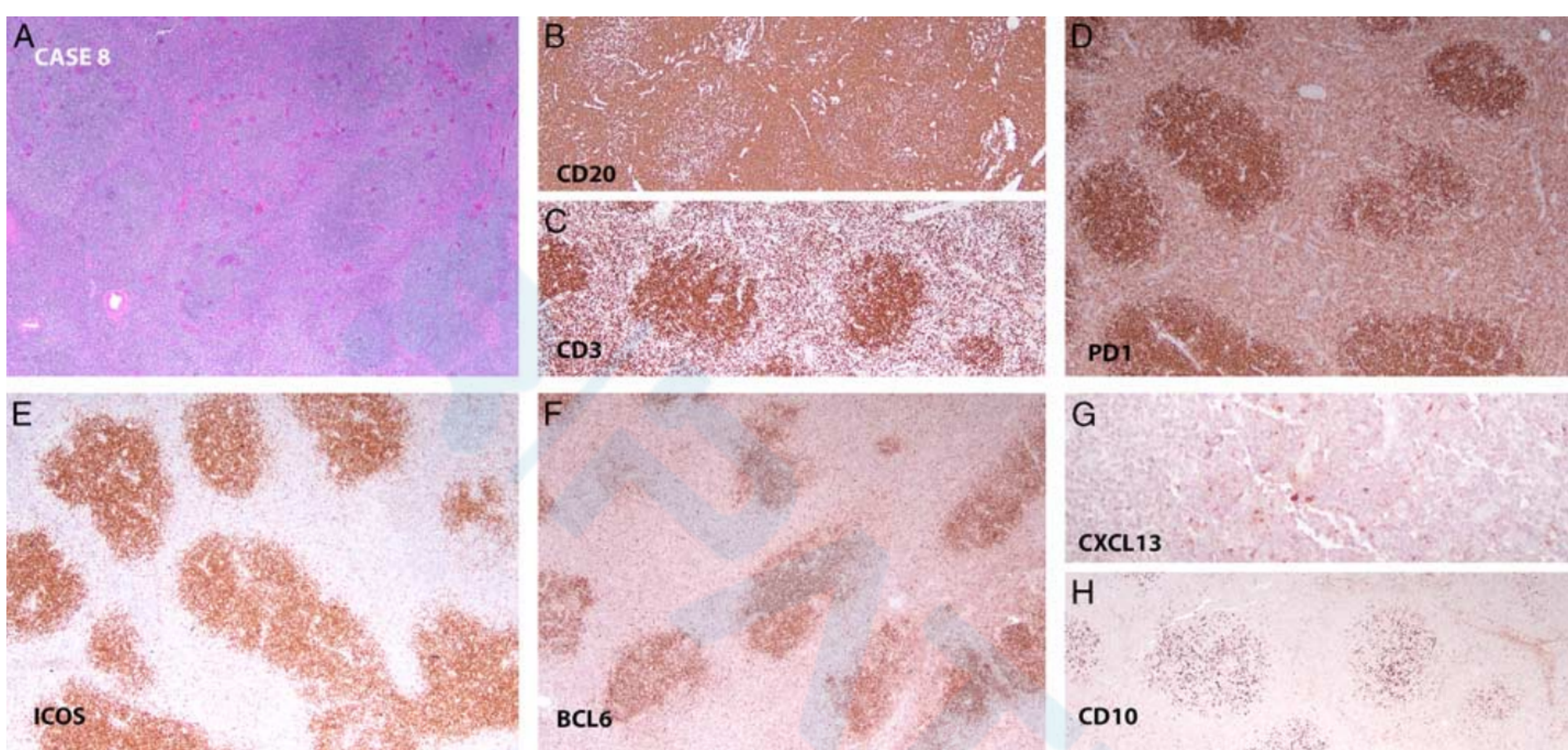
- **Case1:** HE显示肿瘤细胞围绕滤泡生长呈多结节状，CD20染色显示反应性生发中心及周围非典型B细胞，CD3、PD1、ICOS、CXCL13染色显示T细胞环绕于“裸露”的生发中心周围，PAX5/PD1 (-) 提示PD1+细胞非B细胞来源
- 形态学类似AITL早期病变（模式1），但缺少其他AITL特征，如扩张的皮质外周淋巴窦、滤泡FDC网不规则增生



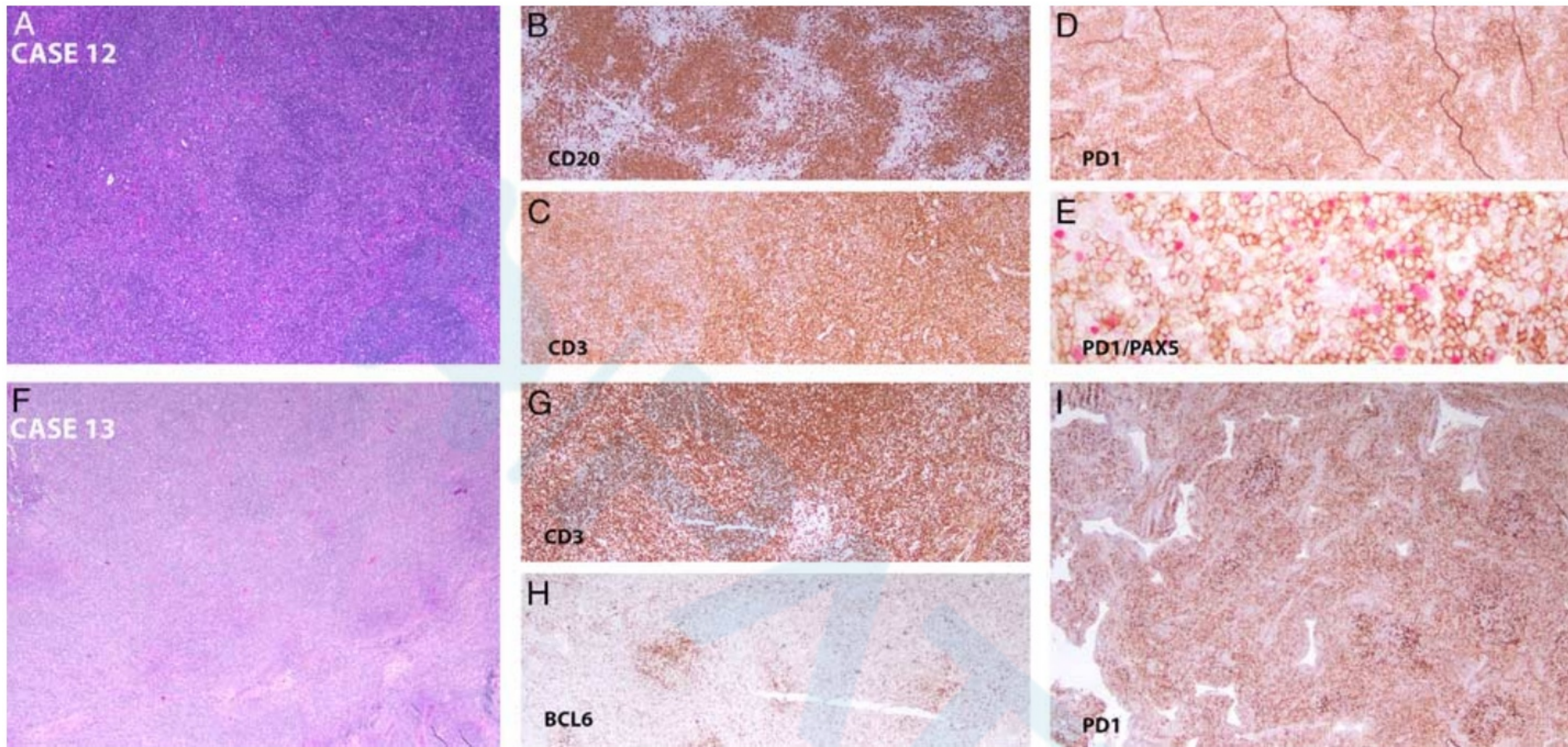
- **AITL模式1：“裸露”且增生的滤泡伴有副皮质区扩张及血管显著增生**



- **Case2: HE显示淋巴结破坏，被弥漫增生的CD20+肿瘤细胞所替代，CD3染色显示T细胞增生呈不规则结节状，PD1（+），BCL6弱（+），CD4强（+），CD8少数（+）**



- **Case8:** HE显示淋巴结正常结构被结节状增生的淋巴细胞所取代，CD20染色显示B细胞主要位于结节外周，CD3、PD1、ICOS、BCL6染色显示T细胞聚集在结节中央，且CXCL13、CD10灶（+）



- **Case12:** HE显示滤泡间区淋巴细胞弥漫增生，CD20染色显示B细胞呈不规则结节状聚集，CD3、PD1、PD1/PAX5染色显示T细胞弥漫显著增生
- **Case13:** HE显示淋巴细胞弥漫增生，大部分细胞CD3+，BCL6染色显示残存滤泡，且滤泡间区弱（+），PD1染色显示滤泡与滤泡间弥漫强（+）

讨论

- 伴PD1+细胞增生的NMZL形态学与结内PTCLs伴T_{FH}表型及AITL早期病变有重叠，但缺少AITL的其他特征
- 不同程度的浆样分化、轻链限制性表达和少数B细胞EBER（+）也可出现在PTCLs与AITL
- 免疫组化结果显示非典型B细胞群伴轻度异型T细胞浸润
- 分子病理结果显示IG克隆性重排，TRG多克隆重排，明确NMZL伴PD1+细胞增生的诊断

结论

- **PD1+细胞在NMZL中的浸润模式是多变，但其功能意义与不同模式之间的区别仍不明确**
- **伴PD1+细胞扩张的NMZL可能成为与T细胞淋巴瘤鉴别的诊断陷阱**

Thanks for
your
attention!