(Am J Surg Pathol 2019;43:1421–1428)

Mantle Cell Lymphoma Involving Skin

A Clinicopathologic Study of 37 Cases

Do Hwan Kim, MD, L. Jeffrey Medeiros, MD,* Phyu P. Aung, MD, PhD,† Ken H. Young, MD,* Roberto N. Miranda, MD,* and Chi Young Ok, MD**

汇报人： 钱雪霞

Part one

研 究 背 景

Background

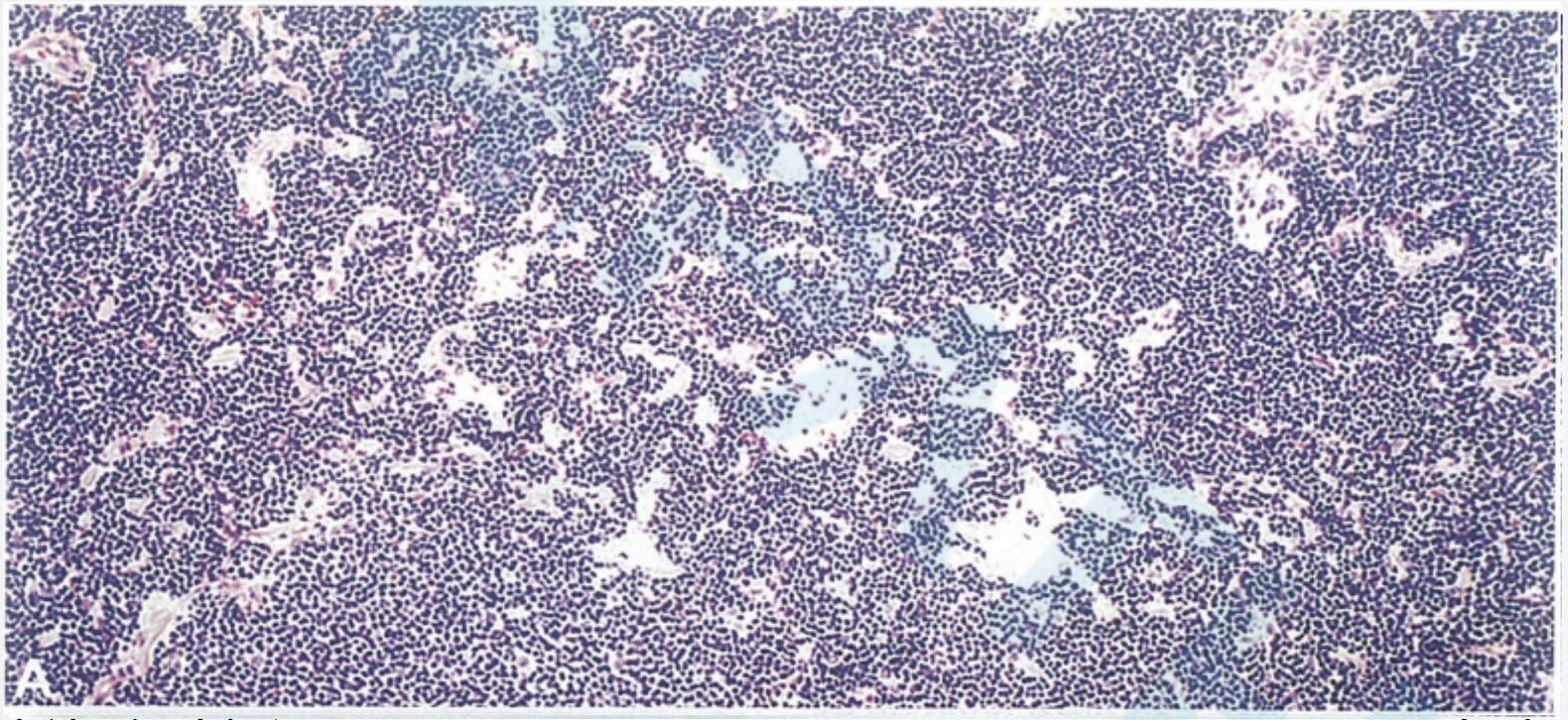
Mantle Cell Lymphoma（MCL，套细胞淋巴瘤）

- 定义：一种成熟的B细胞淋巴瘤，通常由核轮廓不规则的形态一致的小到中等大的淋巴细胞组成
- ICDO：9673/3
- 流行病学：约占NHL的3-10%，男性占优势，平均年龄60岁
- 好发部位：最常见于淋巴结，其次是骨髓、脾脏及外周血，也可见于结外，包括胃肠道、waldeyer 环，肺和胸膜等，皮肤受累极少见
- 临床特征：多数患者就诊时已到III期或IV期，伴有淋巴结肿大、肝脾肿大以及骨髓受累。外周血受累可通过FCM检测

Background

- **组织学形态**

肿瘤可随病变的发展呈套区增宽型（mantle zone pattern），结节型（nodular pattern）和弥漫性（diffuse pattern）以及极少见的滤泡生长型（follicular growth pattern）几种结构，可同时出现在同一淋巴结，也可完全以某一种构成。



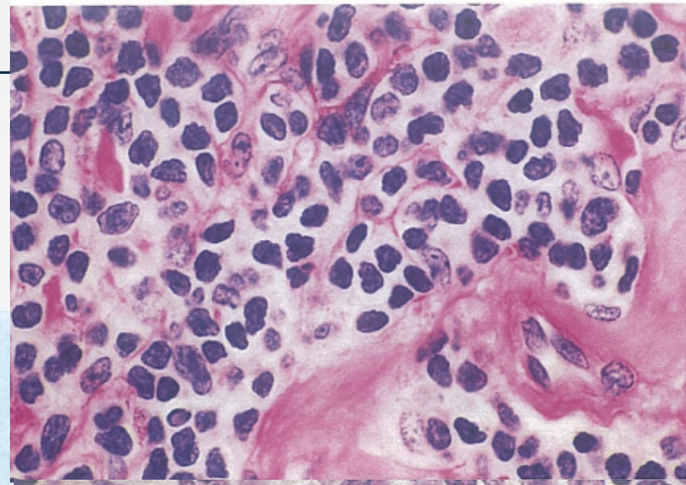
- **免疫表型：**表达B细胞标记，Cyclin D1、SOX11、CD5、 Bcl-2、CD43、FMC7，有时IRF4/MUM1阳性；CD10、Bcl-6常阴性。

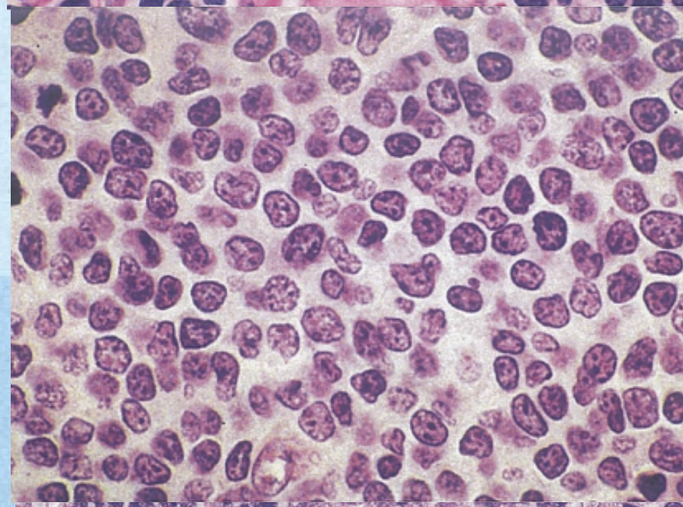
- **分子遗传学：**特征性的t（11；14）（q13;q32），激活11q13上的原癌基因CCND1，从而使其编码的cyclin D1蛋白过度表达；p53突变；13q14缺失等

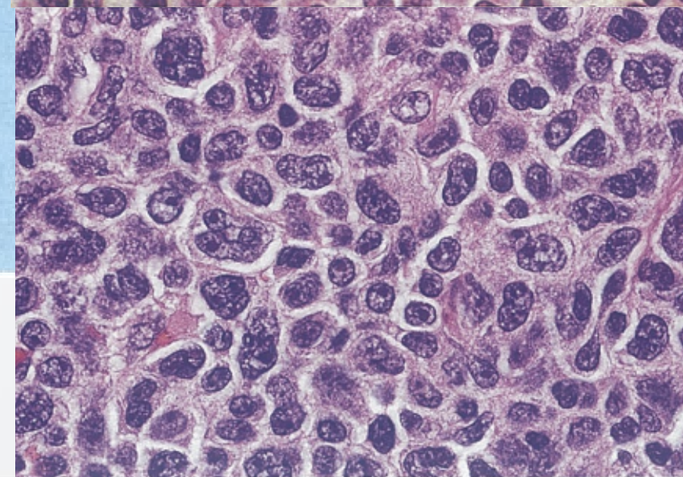
Background

➢ 组织学亚型

Aggressive variants	**Blastoid:** Cells resemble lymphoblasts with dispersed chromatin and a high mitotic rate (usually ≥20–30 mitoses per 10 high-power fields). **Pleomorphic:** Cells are pleomorphic, but many are large with oval to irregular nuclear contours, generally pale cytoplasm, and often prominent nucleoli in at least some of the cells.
Other variants	**Small-cell:** Cells are small round lymphocytes with more clumped chromatin, either admixed or predominant, mimicking a small lymphocytic lymphoma. **Marginal zone–like:** There are prominent foci of cells with abundant pale cytoplasm resembling marginal zone or monocytoid B cells, mimicking a marginal zone lymphoma; sometimes these paler foci also resemble proliferation centres of chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma.







2016 WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues &Hematopathology Second Edition

目的：

- ✓回顾一系列累及皮肤的MCL病例的临床病理特征
- ✓评估与组织学亚型相关的预后
- ✓评估这些病例分组中Ki-67和EZH2的表达情况

Part two

材料和方法

MATERIALS AND METHODS

病例选择

1997.07.01-2018.12.31
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

》

①皮肤受累
②B细胞淋巴瘤

》

通过FISH检测到cyclin D1或CCND1-IGH

》

共鉴定3611例，其中结外1745例，得到37个患者的50份标本（不包括同一人不同时期的标本）

病例选择--组织学特征

组织学亚型：
- ✓经典型
- ✓母细胞样
- ✓多形性

浸润方式：
- ✓ 穿插
- ✓ 弥漫
- ✓ 穿插和弥漫
- ✓ 结节

浸润程度：
- ✓ 浅层真皮
- ✓ 浅层及深层真皮
- ✓ 皮下

存在境界带（ grenz zone）

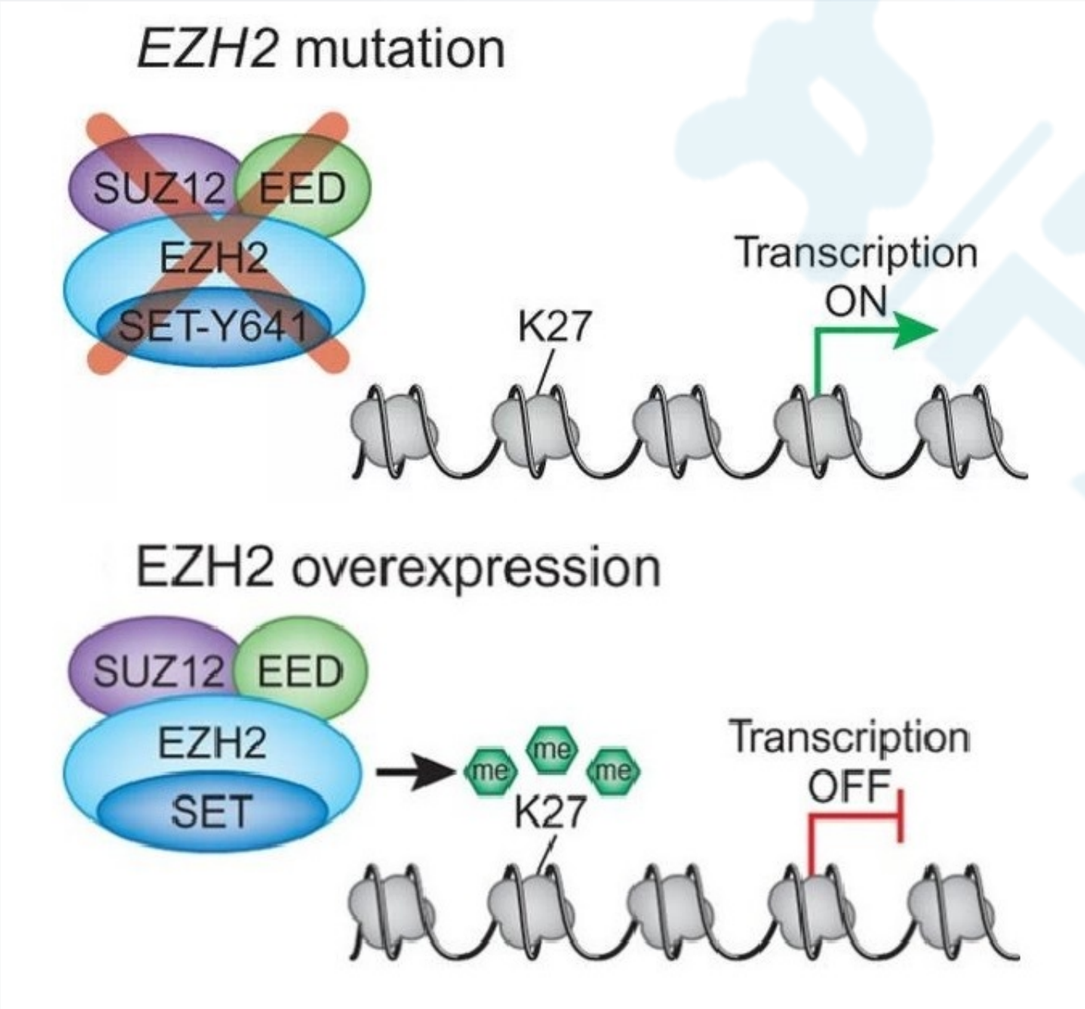
具有亲表皮性

病例选择--免疫表型和FISH检测

- ✓ CD5 、 p53 (Thermo Fischer, Waltham, MA)
- ✓ CD10 (Leica Biosystems Inc.)
- ✓ CD20 and Ki-67 (Dako/Agilent, Santa Clara, CA)
- ✓ cyclin D1 (Lab Vision, Freemont, CA)
- ✓ EZH2 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA)（Ki-67增殖指数和EZH2表达以10％（10％至100％）的增量进行半定量评估。）
- ✓ SOX11 (Cell Marque, Rocklin, CA)（当≥10％的淋巴瘤细胞显示核反应性时，SOX11被判读为阳性。）

使用LSI CCND1-IGH双色、双融合易位探针（Abbott Molecular Inc.，Des Plaines，IL）对CCND1-IGH进行FISH分析

MATERIALS AND METHODS



EZH2基因编码的是一种组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶，参与DNA甲基化从而抑制其他基因转录，EZH2也可甲基化组蛋白H3第27位赖氨酸（H3K27me3）。EZH2的甲基化活性促进异染色质的形成从而使基因沉默，是PRC2复合物的组分之一。EZH2的突变或者过表达与多种类型癌症相关，如乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤和膀胱癌等。异常激活的EZH2可以抑制抑癌基因的正常表达。

Part three

结 果

RESULTS

RESULTS

TABLE 1. Demographic Features of 37 Patients With Cutaneous Involvement by Mantle Cell Lymphoma

	n (%)			
	Total (N = 39)	Initial (N = 11)	Relapse/ Progression (N = 26)	*P*
Age (mean [range]) (y)	66 (36-85)	70 (36-85)	66 (51-80)	0.61*
Age at presentation				0.98
≤ 60	10 (27.0)	3 (27.3)	7 (26.9)	
> 60	27 (73.0)	8 (72.7)	19 (73.1)	
Sex				0.44
Male	27 (73.0)	9 (81.8)	17 (65.4)	
Female	10 (27.0)	2 (18.2)	9 (34.6)	
Anatomic location				0.06
Lower extremity	10 (27.0)	2 (18.2)	8 (30.8)	
Upper extremity	6 (16.2)	2 (18.2)	4 (15.4)	
Chest	6 (16.2)	5 (45.5)	1 (3.8)	
Back	4 (10.8)	0	4 (15.4)	
Flank	4 (10.8)	0	4 (15.4)	
Face	3 (8.1)	1 (9.1)	2 (7.7)	
Abdomen	2 (5.4)	1 (9.1)	1 (3.8)	
Buttocks	2 (5.4)	0	2 (7.7)	
Gross findings				0.16
Nodule	30 (81.1)	7 (63.6)	23 (88.5)	
Papule	2 (5.4)	2 (18.2)	0	
Macule	2 (5.4)	1 (9.1)	1 (3.8)	
Plaque	2 (5.4)	0	2 (7.7)	
Melanocytic lesion	1 (2.7)	1 (9.1)	0	

TABLE 1. Demographic Features of 37 Patients With Cutaneous Involvement by Mantle Cell Lymphoma

	n (%)			
	Total (N = 39)	Initial (N = 11)	Relapse/ Progression (N = 26)	*P*
Stage				0.65
I/II	7 (18.9)	1 (9.1)	6 (23.1)	
III/IV	30 (81.1)	10 (90.9)	20 (76.9)	
Multiplicity				0.01
Solitary	19 (51.4)	2 (18.2)	17 (65.4)	
Multiple	18 (48.6)	9 (81.8)	9 (34.6)	
Histology				0.3
Classic	9 (25.0)	4 (36.4)	5 (20.0)	
Aggressive	27 (75.0)	7 (63.6)	20 (80.0)	

Initial, a group of patients presented with skin lesions as the first manifestation of MCL; Relapse/progression, a group of patients presented as relapse of previously documented MCL or progressive MCL with cutaneous involvement despite therapy for systemic MCL.

**P*-value was calculated using the Mann-Whitney test. All other *P*-values were calculated using the Fisher exact test.

以皮肤受累为首发表现的MCL病例中多发性皮肤病变更常见，而累及皮肤的复发/进展的病例中单发的更多见。

浸润范围

- ✓ 仅在真皮浅层（n=1）
- ✓ 真皮浅层及深层（n=23）
- ✓ 真皮及皮下（n=2）

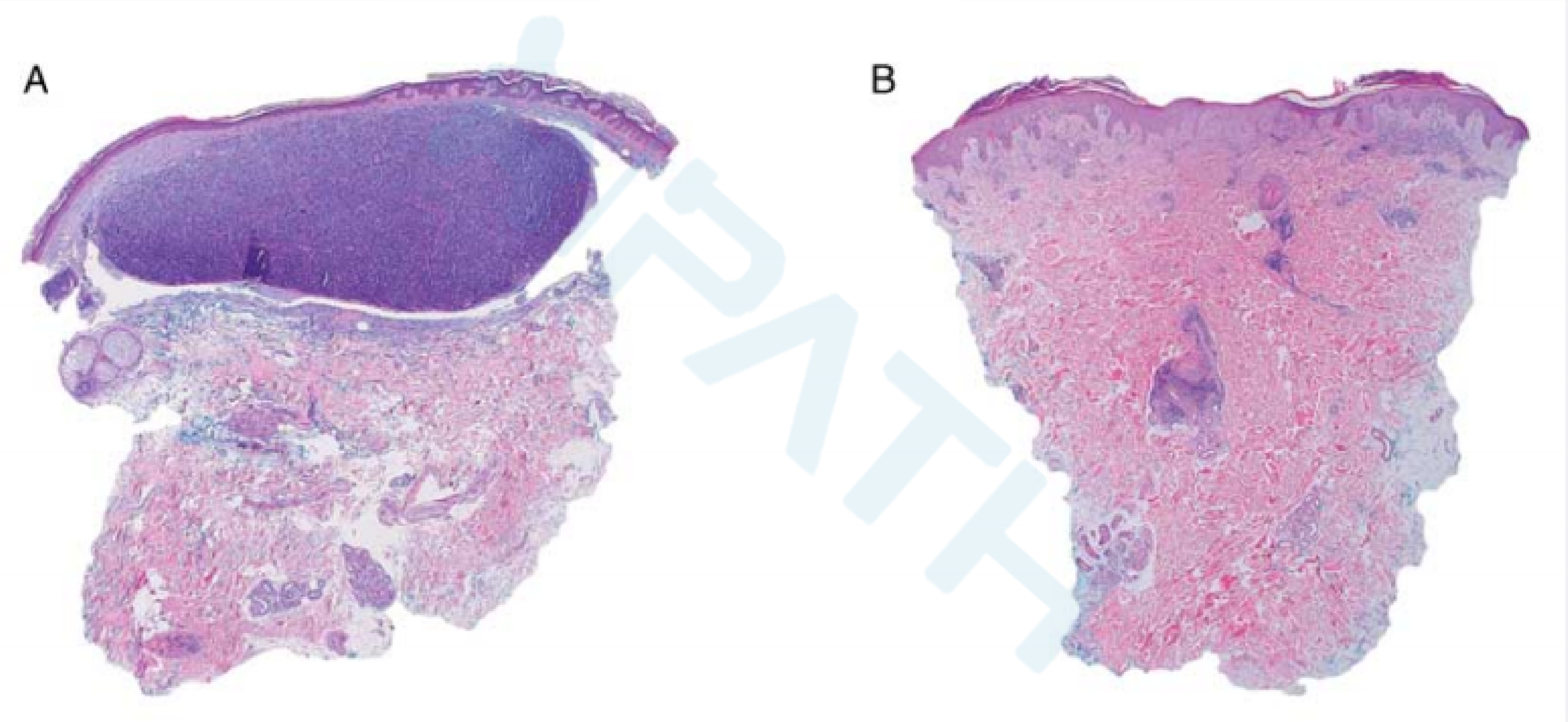
浸润方式

- ✓ 弥漫型（n=24）
- ✓ 穿插型（n=7）
- ✓ 穿插及弥漫（n=4）
- ✓ 结节（n=1）

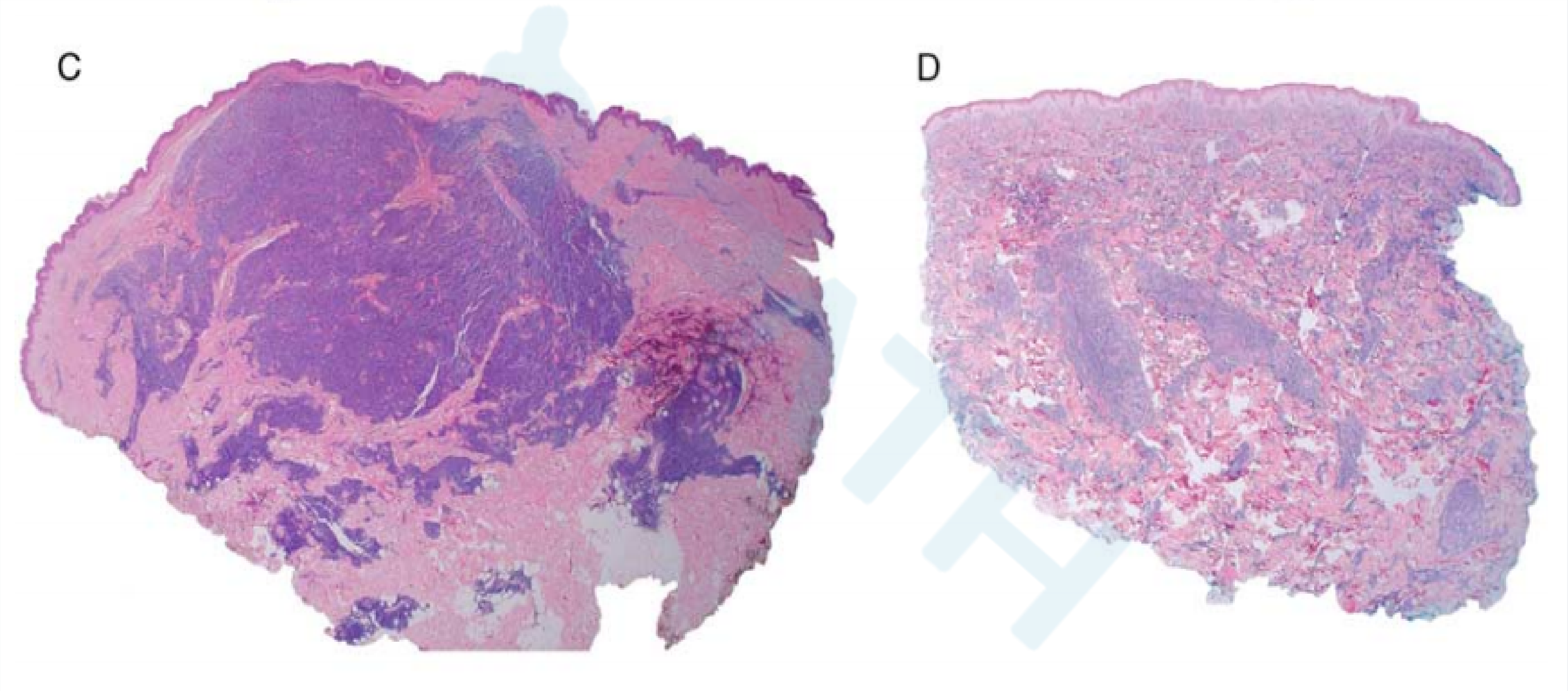
组织学亚型

- ✓ 经典型（n=9）
- ✓ 侵袭性（n=27）
  - 母细胞样（n=19）
  - 多形性（n=8）
- ✓ 挤压严重无法分型（n=1）

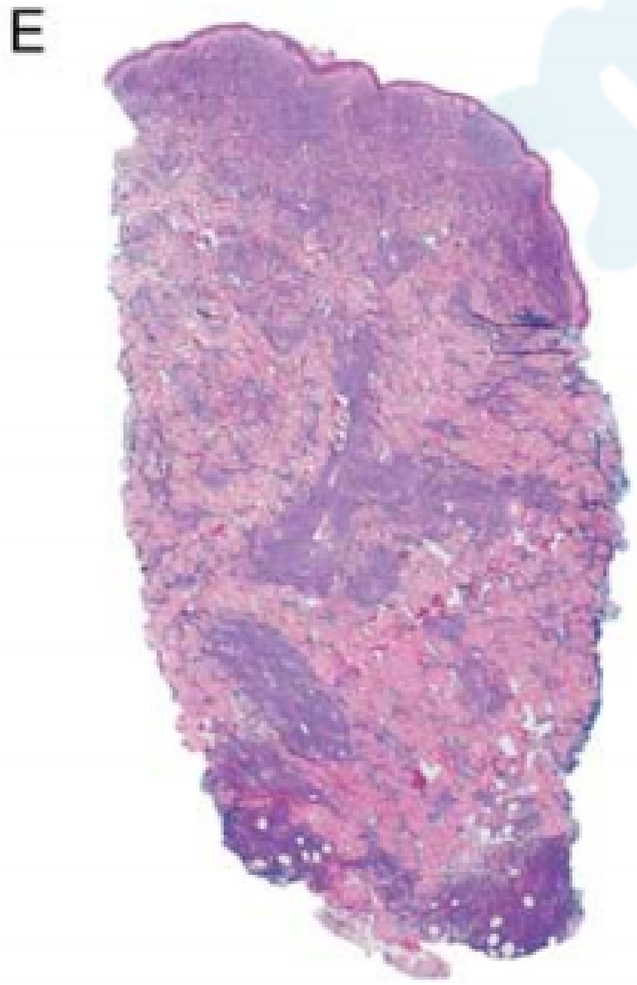
RESULTS

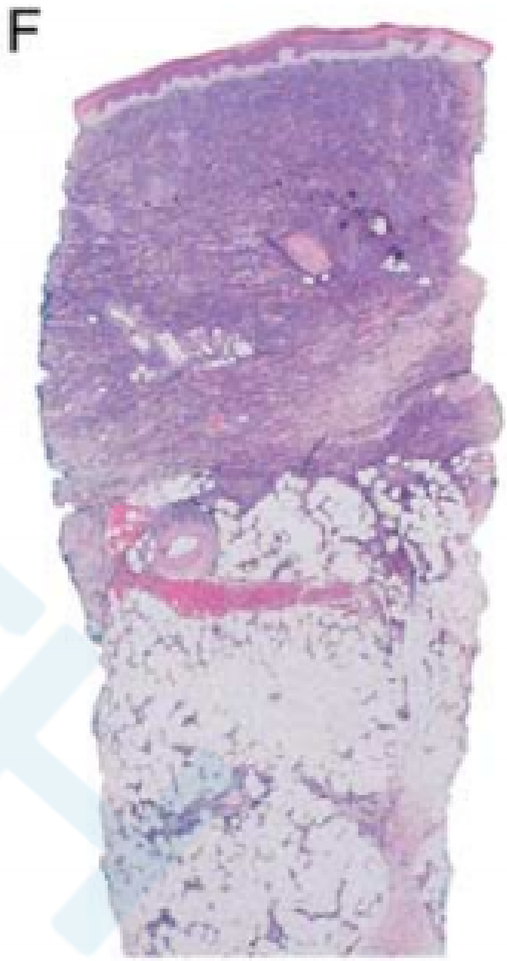


R E S U L T S

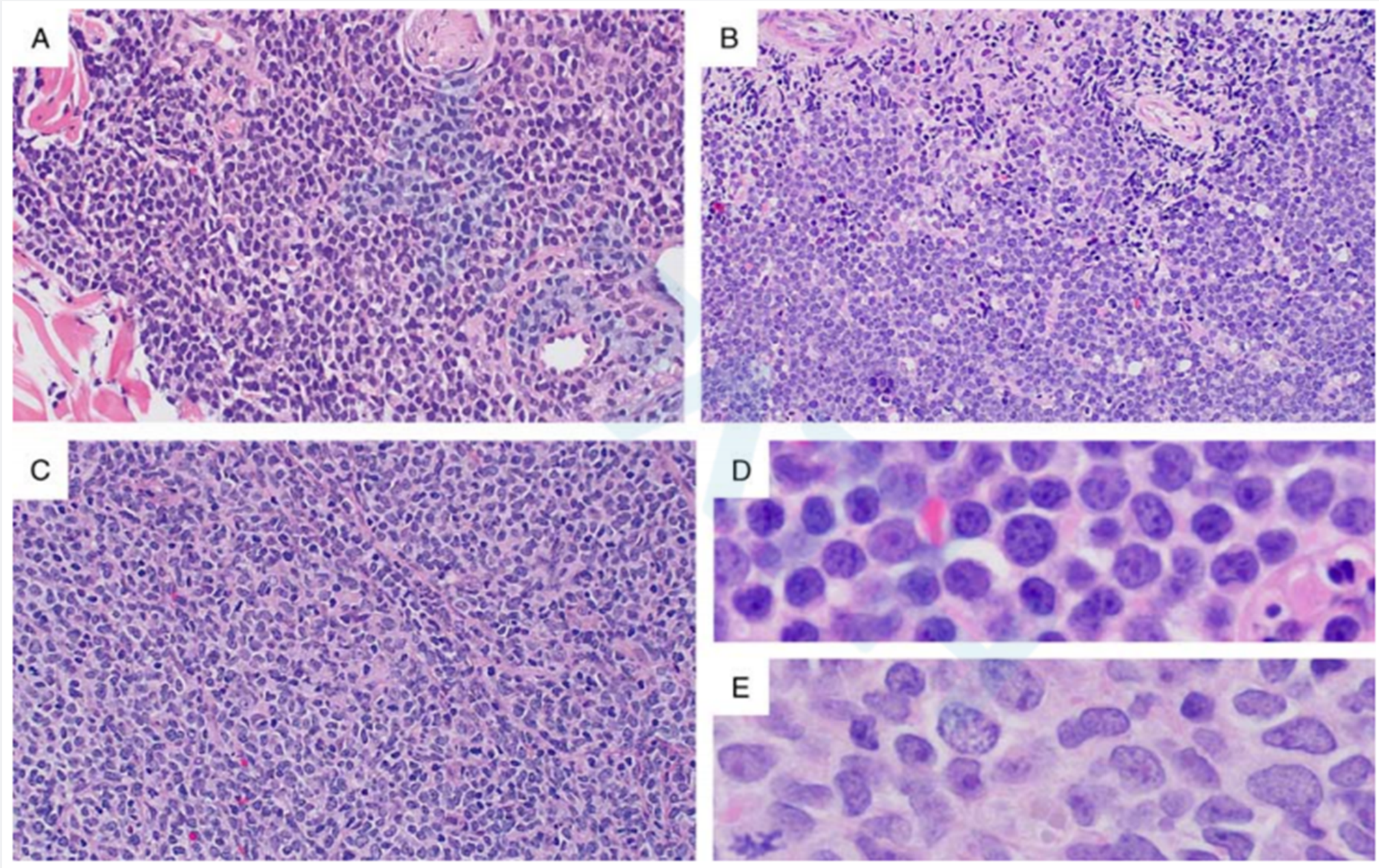


RESULTS





RESULTS



免疫表型和FISH检测结果

项目	B细胞标记（CD20和/或PAX5）和cyclin D1	SOX11	CD5	CD10	P53（侵袭性亚型）		
比例	37/37（100%）	12/13（92.3%）	27/33（81.8%）	1/24（4.2%）	11/15（73%）≥30% of lymphoma cells	2/15（13%）rare (~10%) lymphoma cells	2/15（13%）negative

项目	Ki-67		EZH2	
分组	经典型	侵袭性亚型	经典型	侵袭性亚型
比例	20%	90%	2/11（0）	9/11（70%）

21例患者进行CCND1-IGH 的FISH检测，其中8例为经典型MCL。所有病例均检测到CCND1-IGH融合。

皮肤受累作为首发或复发/进展症状的比较

分组	初始组			
人数（11）	分期		组织学亚型	
	III/IV期	IE期	经典型	侵袭性亚型
	10/11（90.9%）	1/11（9.1%）	4（36.4%）	7（63.6%）

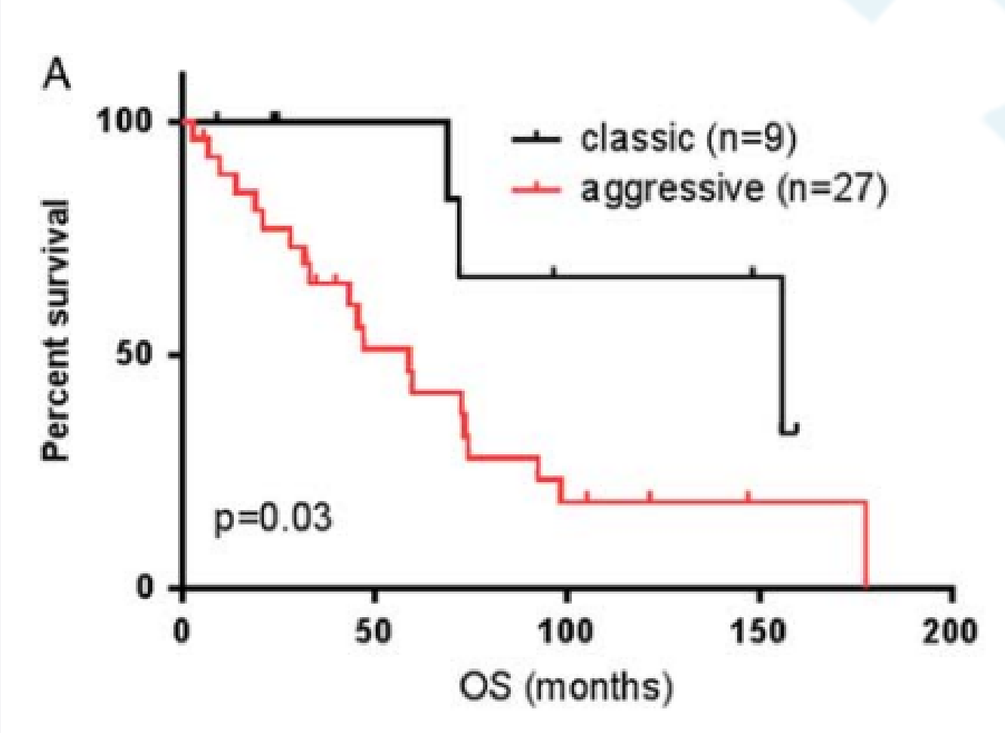
分组	复发/进展组		
人数（26）	III/IV期	组织学亚型	
	19/26（76.9%）	经典型	侵袭性亚型
		5/26（20%）	20/26（80%）

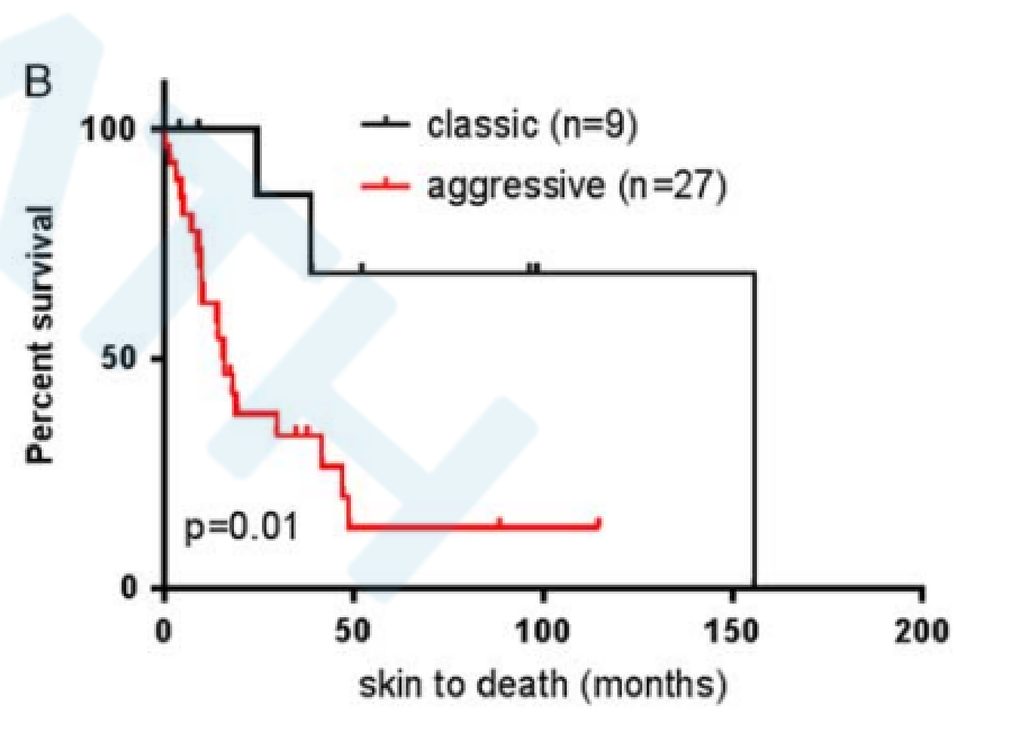
复发/进展组（26）→ 初次诊断MCL标本24例
- 16例经典型 —复发/进展后→ 5例经典型
- 8例侵袭性亚型

临床随访及生存率

总生存期（OS）：从首次诊断为MCL的时间（无论是否累及皮肤）到死亡或最后一次随访的时间。
Skin to death：是指从MCL累及皮肤到死亡或最后一次随访的生存时间。

中位随访时间为47.2mo（2.8-177.6）；中位总生存期（OS）为69mo；平均skin to death时间24.3mo；





Part four

讨　论

DISCUSSION

DISCUSSION

- ✓ MCL累及皮肤是一种罕见的表现。
- ✓ 本文共描述了37例累及皮肤的MCL患者，占本中心所有MCL病例的1.4%，与以往的文献报道相符。
- ✓ MCL累及皮肤通常代表MCL的复发或进展。
- ✓ 约30%（11/37）的患者以皮肤受累为首发症状，但几乎所有病例经检查分期后显示已有全身表现（III/IV期），无系统性病变而仅存在皮肤受累的MCL极为罕见。

DISCUSSION

- ✓ MCL可累及真皮及皮下，但未发现表皮受累。
- ✓ 最常见的浸润方式为弥漫性。
- ✓ 在累及皮肤的MCL中，无论皮肤受累是否为初始症状，侵袭性亚型较经典型更常见。
- ✓ 本研究中多数患者为III/IV期，表明皮肤受累为MCL进展的表现而不是作为好发部位。

DISCUSSION

- ✓ 本研究中，评估了11例患者的EZH2表达，结果显示EZH2与ki-67增殖指数具有相关性。
- ✓ 侵袭性亚型中大多数细胞表达EZH2，经典型很少。
- ✓ MCL中EZH2过表达提示预后不良，EZH2可用于识别高风险的MCL患者。

The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma

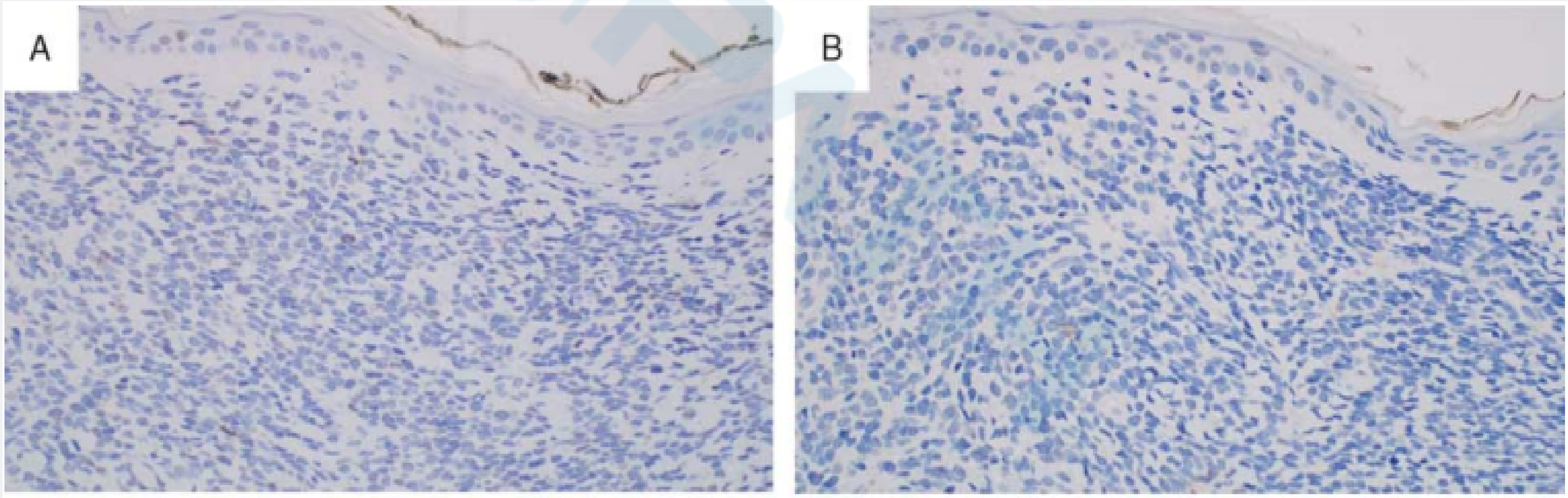
HEIN P. J. VISSER,[1] MARCO J. GUNSTER,[2] HANNEKE C. KLUIN-NELEMANS,[1] ERIK M. M. MANDERS,[2] FRANK M. RAAPHORST,[3] CHRIS J. L. M. MEIJER,[3] ROEL WILLEMZE[1] AND ARIE P. OTTE[2]

[1]*Department of Haematology, Leiden University Medical Centre, Leiden,* [2]*Swammerdam Institute for Life Sciences, BioCentrum Amsterdam, University of Amsterdam, and* [3]*Department of Pathology, Vrije Universiteit University Hospital, Amsterdam, The Netherlands*

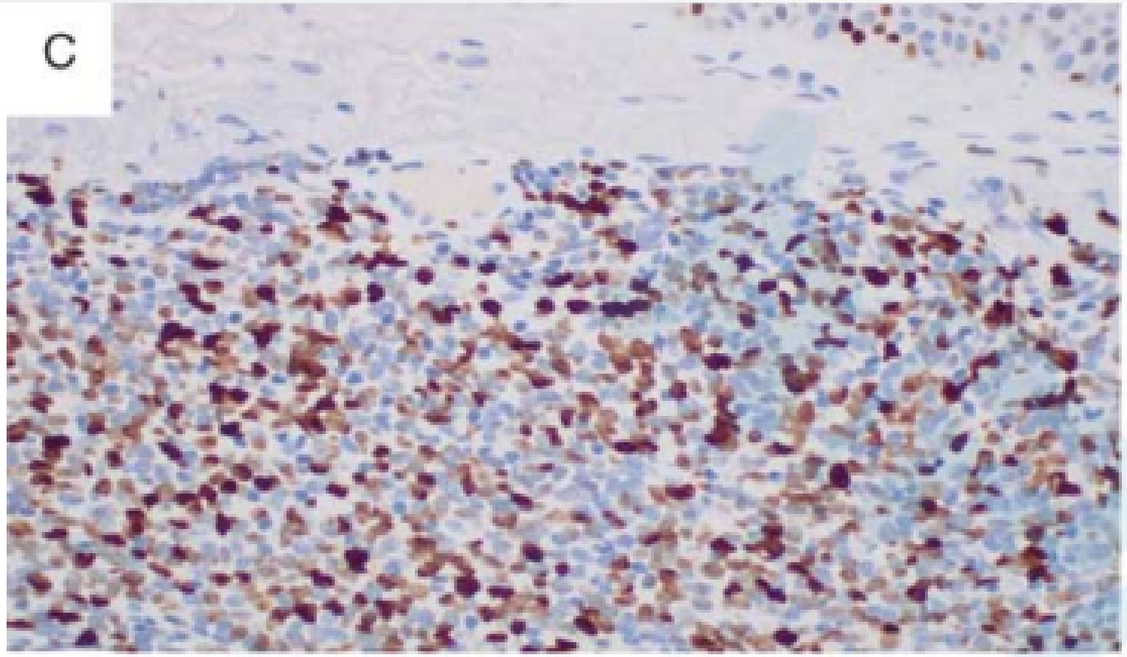
Received 19 July 2000; accepted for publication 16 November 2000

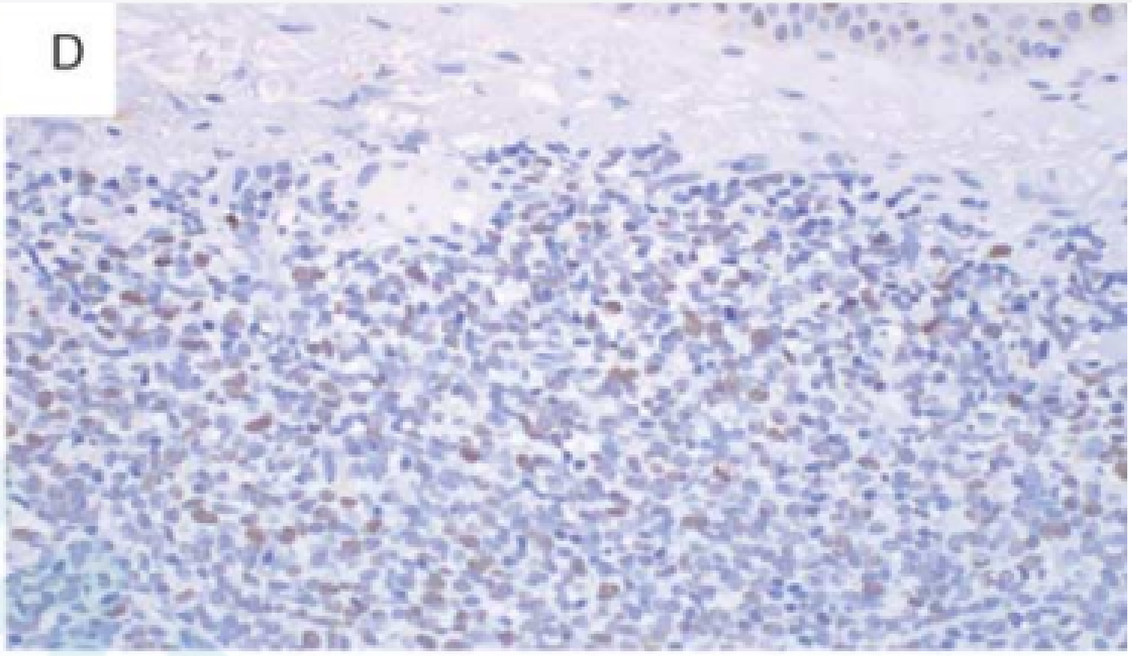
British Journal of Haematology, 2001, 112, 950±958

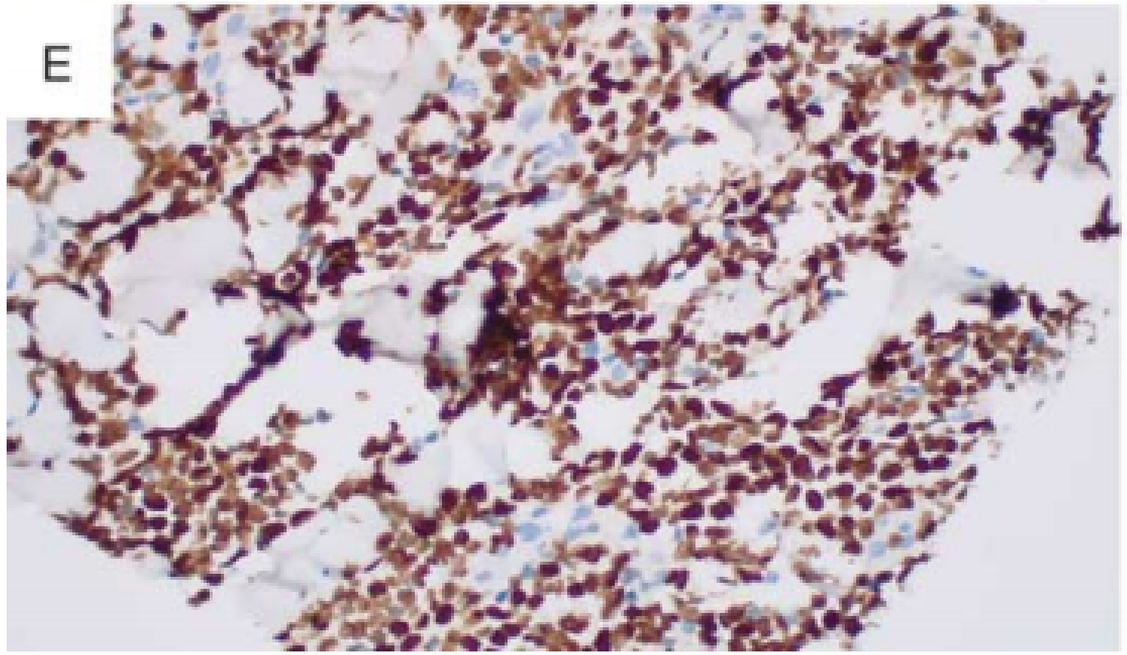
MCL中ki-67增殖指数与EZH2表达之间的相关性

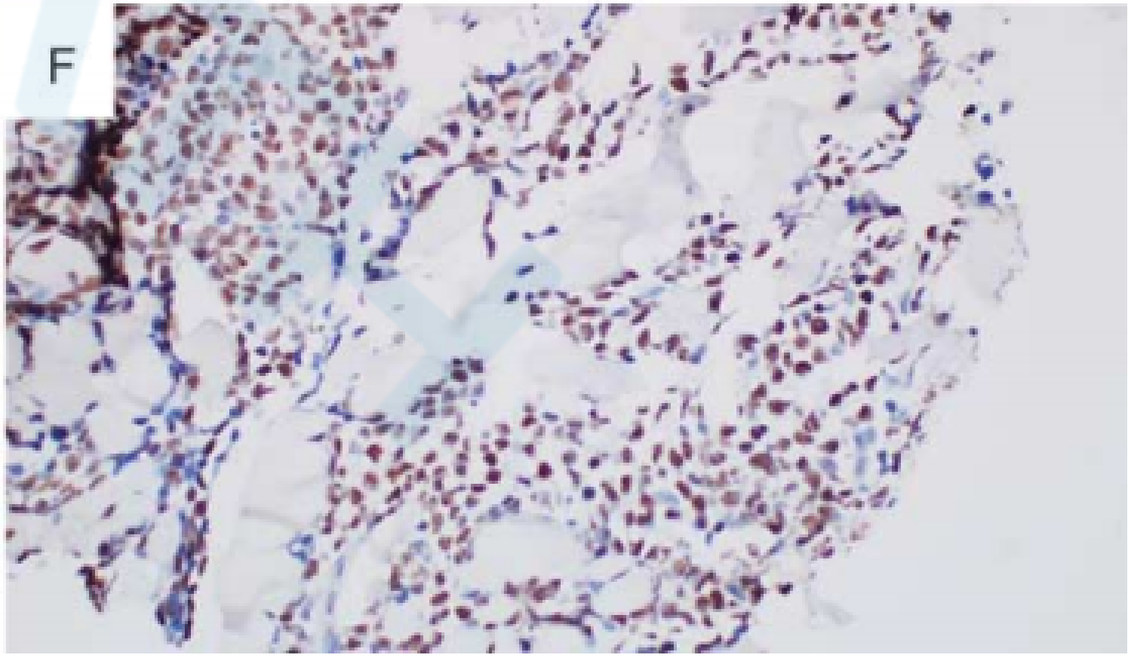


DISCUSSION









DISCUSSION

- ✓ p53突变是MCL已知的危险因素，并且和侵袭性形态相关。p53在免疫组化中过表达通常与p53突变具有相关性。

- ✓ 本研究中，约70%具有侵袭性亚型的MCL在≥30%的淋巴瘤细胞中显示p53过表达，表明p53突变可能参与了侵袭性亚型的发病机制。

DISCUSSION

PERGAMON

European Journal of Cancer 39 (2003) 321–329

European Journal of Cancer

www.ejconline.com

Predictive factors for blastoid transformation in the common variant of mantle cell lymphoma

R. Räty[a], K. Franssila[b], S.-E. Jansson[c], H. Joensuu[d], U. Wartiovaara-Kautto[c], E. Elonen[a,*]

[a]*Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, PO Box 340, 00029 Huch, Helsinki, Finland*
[b]*Department of Pathology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*
[c]*Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*
[d]*Department of Oncology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*

Received 11 March 2002; received in revised form 7 June 2002; accepted 15 August 2002

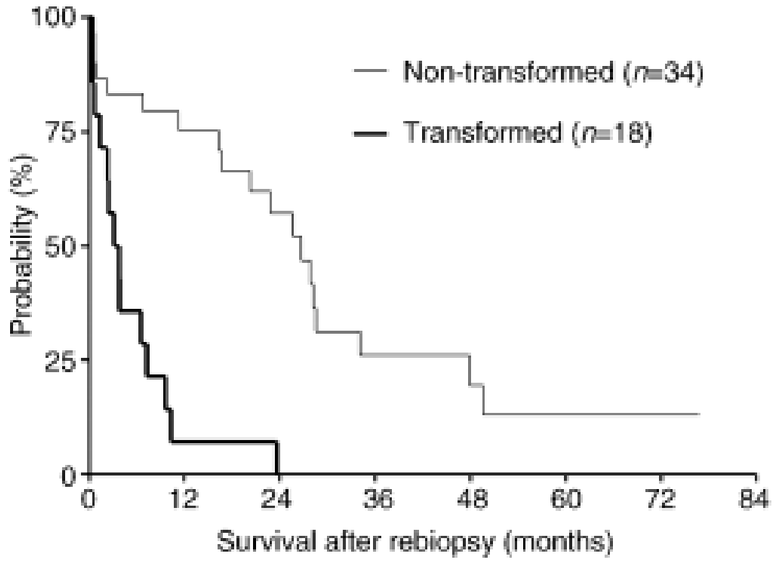


Fig. 4. Survival from the time of the rebiopsy to death of patients with blastoid transformation ("transformed") and of patients with no transformation at the time of disease progression ("non-transformed").

- ✓ 本研究表明，约60%初诊为经典型MCL的患者在复发/进展后转化为侵袭性亚型（中位间隔约4.1y）。但发生组织学亚型转化的患者与初诊为侵袭性亚型的患者相比，从皮肤受累到死亡的时间无显著差异。

- ✓ 无论是否发生转化，具有侵袭性亚型的患者具有更高的ki-67增殖指数，且与经典型相比预后差。

鉴别诊断

	cutaneous MCL（blastoid and pleomorphic）	Primary cutaneous DLBCL, leg type, PCLBCL
浸润范围	瘤细胞弥漫浸润真皮，可延伸至皮下，但不侵犯表皮	
	可有多处皮损	
好发性别	男性	女性
好发部位	四肢	小腿
免疫组化	Cyclin D1（弥漫表达）、SOX11、CD5、Bcl-2、CD43、FMC7阳性；偶尔IRF4/MUM1阳性；CD10、Bcl-6常阴性。	Bcl-2、IRF4/MUM1（10%不表达）FOXP1、MYC；大部分表达Bcl-6；CD5阴性 约2%可表达cyclin D1（阳性瘤细胞数量少）
FISH检测	CCND1-IGH	CDKN2A、CDKN2B、Bcl-2、MALT1

Thank You

2019.11.18