

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.038>

p63 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

曹石, 王芳

(兰州大学第一医院病理科, 兰州 730000)

[摘要] 弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤, p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中可表达, 因此在临床上易被误诊为p63阳性的上皮源性恶性肿瘤, 尤其在淋巴结发生转移时。本研究报道1例以呼吸道症状为首发症状的弥漫大B细胞淋巴瘤患者, 临床高度怀疑肺恶性肿瘤并淋巴结转移。行右腋窝淋巴结穿刺活检病理诊断, 结果显示p63阳性, 提示为鳞状细胞癌, 而完善免疫组织化学检查后, 最终诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤。因此, 认识p63阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤很有必要, 可减小临床误诊的可能性。

[关键词] p63; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 淋巴瘤; 个案报道

p63-positive diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review

CAO Shi, WANG Fang

(Department of Pathology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract Diffuse large B-cell lymphoma is the most common non-Hodgkin's lymphoma. p63 is expressed in diffuse large B-cell lymphoma, which may be misdiagnosed as a p63-positive epithelial malignant tumor, especially when lymph node metastasis occurs. The study reported a patient with diffuse large B-cell lymphoma with respiratory symptoms as the first symptom. There is a high clinical suspicion of lung malignancy and lymph node metastasis. In the pathological diagnosis of right axillary lymph node biopsy, a positive p63 suggested squamous cell carcinoma, and the final diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma after perfect immunohistochemical examination. Therefore, it is necessary to recognize p63-positive diffuse large B-cell lymphoma, which can decrease the possibility of misdiagnosis.

Keywords p63; diffuse large B-cell lymphoma; lymphoma; case report

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-11

通信作者 (Corresponding author): 王芳, Email: 863080751@qq.com

弥漫大B细胞淋巴瘤是一种B细胞来源的淋巴瘤,是最常见的非霍奇金淋巴瘤,占非霍奇金淋巴瘤的35%~50%。在诊断弥漫大B细胞淋巴瘤时不仅要与其他淋巴瘤进行鉴别诊断,还需与转移性肿瘤(低分化鳞癌、神经内分泌肿瘤、精原细胞瘤等)进行鉴别诊断。p63是p53家族成员之一,在弥漫大B细胞淋巴瘤和鳞癌中都可表达,可能会导致误诊。本文总结了兰州大学第一医院1例以呼吸道症状为首发症状的弥漫大B细胞淋巴瘤患者的诊疗过程,并总结相关文献,以期让临床与病理医师熟知p63阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤。

1 临床资料

患者,男,80岁,以咳嗽、咳痰、气短及喘息20余天为主诉入院。既往有高血压、糖尿病及前列腺增生病史。体格检查:右侧腋窝可触及大小约6 cm×6 cm的肿块,质硬,无触痛,与周围组织界限不清,右侧第7肋骨下叩诊浊音,右肺呼吸音减低,左下肺可闻及湿性啰音,双下肢轻度水肿,余未见明显异常。入院后完善相关检查。胸部CT示:1)右肺门不规则软组织肿块,与左肺血管分界不清,右肺中下叶支气管闭塞,远端肺组织不张,肺癌?建议支气管镜检查;2)右肺上叶软组织结节,转移可能,右肺上叶钙化灶,右侧大量胸腔积液;3)左肺上叶尖后段条索,左肺下叶多发局限性肺气肿;4)纵膈内多发增大淋巴结,右侧腋窝淋巴结肿大并融合成团,考虑转移;5)肺动脉高压,中动脉硬化;6)肝S7、4低密度影,腹腔软组织团块,建议腹部检查。血常规、抗酸染色、细菌培养、肝肾功能、胸水生化、胸水常规、肺癌相关肿瘤标志物(CEA、Cyfra21、SCC、NSE)均未见明显异常。因此,临床医生考虑为:1)右肺占位并右侧胸腔积液,支气管肺癌?癌性胸腔积液?右侧腋窝淋巴结转移? I型呼吸衰竭;2)2型糖尿病;3)高血

压3级(很高危);4)前列腺增生。临床医生为明确诊断行纤维支气管镜检查并取活检及右侧腋窝淋巴结穿刺活检。

1.1 病理结果

1.1.1 肺活检

由于纤维支气管镜取了极少量组织,未找到肿瘤性成分。

1.1.2 右侧腋窝淋巴结穿刺活检

穿刺组织镜检示淋巴结结构消失,可见异性细胞呈片状弥漫排列(如图1A所示),细胞核增大,深染,核浆比例升高。

免疫组织化学结果示:p40(-)、p63(+)(图1B)、CK5/6(-)、NapsinA(-)、CK7(-)、TTF-1(-)、CD56(-)、CgA(-)、Syn(-)、Ki-67(60%)(图1C)、CD20(+)(图1D)、CD10(-)(图1E)、BCL-6(弱+)(图1F)、MUM1(+)(图1G)、BCL-2(+)(图1H)、CD3(-)(图1I)、Vimentin(+)(图1J)、CD21(-)、CD5(-)、ALK(-)、C-MYC(-)、EBER(-)、CD34(血管+)、GPC-3(-)、HePpar(-)、GATA-3(-)、Tg(-)、Villin(-)、CDX2(-)、CK20(-)。

病理结果为弥漫大B细胞淋巴瘤(非生发中心来源)。

1.2 治疗及随访结果

患者为老年男性,确诊为弥漫大B细胞淋巴瘤,同时合并慢性阻塞性肺疾病(急性加重)、肺部感染并胸腔积液、I型呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病、心功能失代偿、2型糖尿病、高血压(很高危)等多种基础性疾病,最终尊重家属意愿,给予胸腔置管引流术、抗感染、控制心率、止咳、化痰、控制血压及血糖等对症支持治疗。病理诊断后2个月余对患者进行了随访,患者仍存活,后未在进行随访。

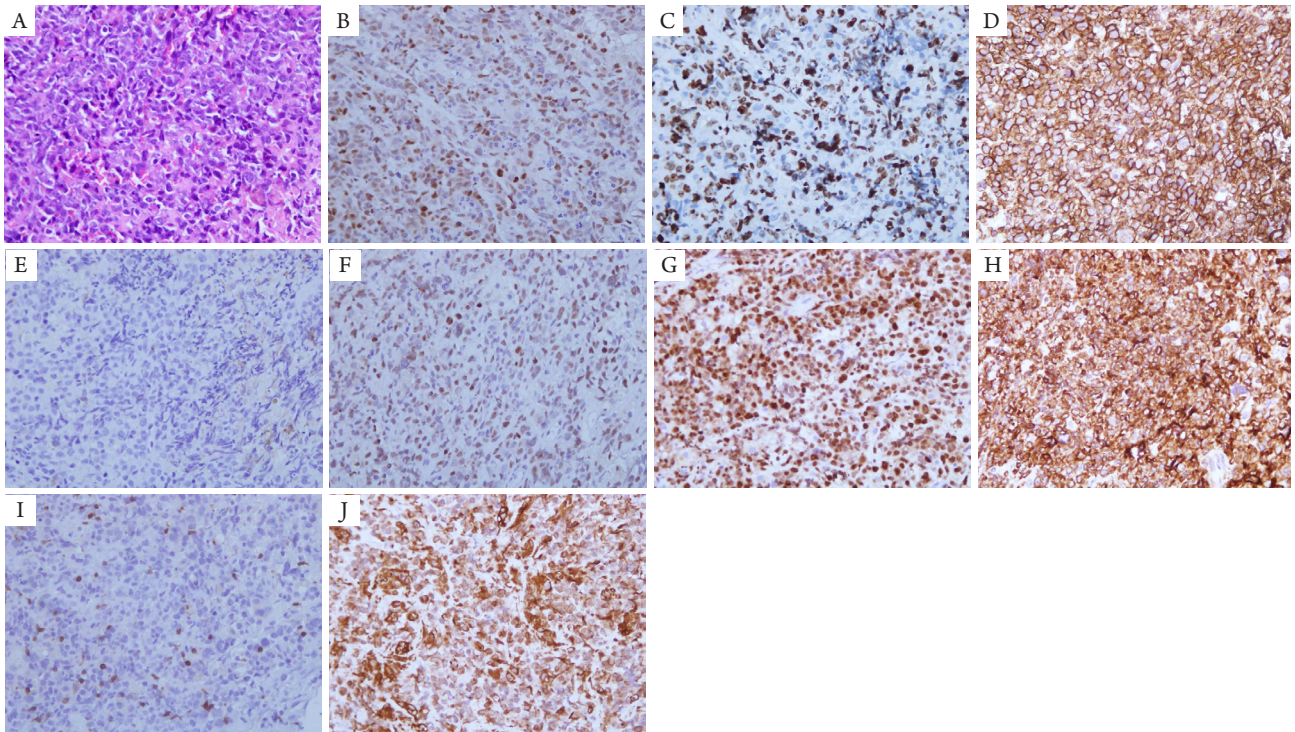


图1 右侧腋窝淋巴结穿刺活检HE($\times 400$)和部分免疫组织化学(Maxvision法, $\times 400$)染色结果

(A): HE染色, (B): p63(+), (C): Ki-67(60%), (D): CD20(+), (E): CD10(-), (F): BCL-6(弱+), (G): MUM1(+), (H): BCL-2(+), (I): CD3(-), (J): Vimentin(+).

Figure 1 HE ($\times 400$) and partial immunohistochemistry (Maxvision method, $\times 400$) results of right axillary lymph node biopsy. (A): HE staining; (B): p63(+); (C): Ki-67(60%); (D): CD20 (+); (E): CD10(-); (F): BCL-6(weak,+); (G): MUM1(+); (H): BCL-2(+); (I): CD3(-); (J): Vimentin(+).

2 讨论

本例患者以呼吸道症状入院, CT发现肺部软组织肿块, 考虑肺癌; 并且发现右侧腋窝淋巴结、纵膈淋巴结肿大融合成团及腹腔软组织团块, 考虑转移。因此, 临床医生考虑肺癌并转移。虽然行纤维支气管镜取活检, 但是肺部活检组织量少, 病理无法确诊。右侧腋窝淋巴结活检组织内发现异型细胞, 形态学极像转移性低分化鳞癌。相关的免疫组织化学染色结果显示p63和CD20阳性, 而p40阴性。我们后续完善免疫组织化学最终确诊为弥漫大B细胞淋巴瘤(非生发中心来源)。本例患者根据病史、影像学及p63阳性, 容易误诊为低分化鳞癌。有个案报道了1例p63阳性的膀胱原发性弥漫大B细胞淋巴瘤, 也容易误诊为膀胱尿路上皮癌^[1]。因此, 认识到p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中可表达很重要, 可避免误诊。

p63是抑癌基因p53家族成员之一, 位于染色体3q27-29^[2]。p63包括2个亚型, 分别为TAp63和

$\Delta Np63$ (P40), 前者表达升高会促进细胞的凋亡, 后者表达升高会抑制细胞的凋亡, 具有癌基因功能。在病理诊断中, p63常用于标记鳞癌、基底细胞癌及尿路上皮癌, 也可在前列腺癌、涎腺肿瘤及乳腺肿瘤中标记基底细胞或肌上皮细胞。弥漫大B细胞淋巴瘤是最常见的非霍奇金淋巴瘤, 占非霍奇金淋巴瘤的35%~50%, 分为生发中心来源和非生发中心来源。

近年来, 有研究报道了p63可在多种淋巴瘤中可表达, 尤其在弥漫大B细胞淋巴瘤中可高表达^[3-7]。p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中阳性率为25.2%~63.5%^[3-4]。除此之外, p63可在其他淋巴瘤中表达。史倩芸等^[5]研究发现: p63在原发纵膈大B细胞淋巴瘤中的阳性率为84.2%(16/19)。Kim等^[6]研究发现: p63可用于鉴别诊断原发性纵膈大B细胞淋巴瘤(15/16)和经典型霍奇金淋巴瘤(2/13)。Park等^[7]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤外的多种淋巴瘤中可表达, 前体T细胞淋巴瘤中的阳性率为12.5%(1/8), 滤泡性淋巴瘤中的阳性率

为28.6%(4/14), NK/T细胞淋巴瘤中的阳性率为16.7%(1/6)。综上所述, p63在弥漫大B细胞淋巴瘤和原发纵膈大B细胞淋巴瘤可高表达, 在经典型霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤中可表达, 在前体T细胞淋巴瘤和NK/T细胞淋巴瘤偶尔可表达。

沈艳等^[8-9]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与临床病理学特征无关。陈振文等^[10]研究发现: p63在生发中心来源的弥漫大B细胞淋巴瘤中阳性率为28%, 在非生发中心来源的弥漫大B细胞淋巴瘤中的阳性率为64.9%, 其差异具有统计学意义。因此, p63与弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床病例特征可能无相关性, 非生发中心来源的弥漫大B细胞淋巴瘤p63阳性率可能更高。

p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与多种分子标志物具有相关性。张长忠等^[9]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与PD-L1呈正相关。Hedvat等^[11]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与高增殖指数(Ki-67)相关。Xu-Monette等^[4]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与p21、MDM2、p16、INK4A、Ki-67、Bcl-6、IRF4/MUM-1、CD30及REL6相关。易凡凡等^[12]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与survivin、Ki-67的表达有相关性。p63与多种分子标志物的表达具有相关性, 可能为其在弥漫大B细胞淋巴瘤中的高表达提供可能的分子机制。个别文献也报道弥漫大B细胞淋巴瘤中p63的分子学改变。Vasmatzis等^[13]研究发现: 在164例弥漫性大B细胞淋巴瘤中, 有2例(1.2%)发生了TP63重排。

p63与弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后相关性的研究结果不一。陈舒等^[3]研究发现: p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与淋巴结外非胃肠组病例的总生存期和无进展生存期明显相关。Hallack Neto等^[14]研究发现: p63阳性患者无病生存期优于P63阴性患者。Xu-Monette等^[4]研究发现: p63是弥漫大B细胞淋巴瘤独立的有利预后因素。刘思管等^[15]研究发现: p63阳性组患者复发率为60%, p63阳性组患者平均生存期为18.5个月, 低于阴性组的29个月, p63可作为弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效和预后指标, 提示预后不良。Hu等^[16]研究发现: p63是弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后不好的标志物, p63和p53共表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后极差。因此, p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中表达是否与预后相关性还不明确, 需进一步研究。

综上所述, p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中可表达, 与本文类似病例容易误诊为低分化鳞癌。因此, 完善鉴别诊断的相关免疫组织化学检查有利

于避免误诊。有研究发现p40(Δ NP63)在弥漫大B细胞淋巴瘤中几乎无表达, 可用于鳞癌和弥漫大B细胞淋巴瘤的鉴别诊断^[16]。p63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达与临床病理特征、分子标志物及预后的相关性结果不一, 仍需进一步研究。

参考文献

1. Deel CD, Jones C, Scardino T. A case of p63 positive diffuse large B cell lymphoma of the bladder[J]. Case Rep Hematol, 2016, 2016: 4348208.
2. Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities[J]. Mol Cell, 1998, 2(3): 305-316.
3. 陈舒, 徐晓莹, 雷园园, 等. 淋巴结内外弥漫性大B细胞淋巴瘤p53、p63和PIM1蛋白表达与临床预后的相关性[J]. 肿瘤, 2019, 39(11): 931-941.
CHEN Shu, XU Xiaoying, LEI Yuanyuan, et al. Correlation of p53, p63 and PIM1 protein expression with clinical prognosis in diffuse large B-cell lymphomas inside and outside lymph nodes[J]. Cancer, 2019, 39(11): 931-941.
4. Xu-Monette ZY, Zhang S, Li X, et al. p63 expression confers significantly better survival outcomes in high-risk diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates p53-like and p53-independent tumor suppressor function[J]. Aging, 2016, 8(2): 345-365.
5. 史倩芸, 冯潇, 陈辉, 等. 原发纵膈大B细胞淋巴瘤27例临床病理特征[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(9): 607-612.
SHI Qianyun, FENG Xiao, CHEN Hui, et al. Clinical and pathological characteristics of 27 cases of primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Pathology, 2017, 46(9): 607-612.
6. Kim HJ, Kim HK, Park G, et al. Comparative pathologic analysis of mediastinal B-cell lymphomas: selective expression of p63 but no GATA3 optimally differentiates primary mediastinal large B-cell lymphoma from classic Hodgkin lymphoma[J]. Diagn Pathol, 2019, 14(1): 133.
7. Park CK, Oh YH. Expression of p63 in reactive hyperplasias and malignant lymphomas[J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(5): 752-758.
8. 沈艳, 何新明, 林喜娜, 等. Yes相关蛋白、p63和Bcl-2在弥漫大B细胞淋巴瘤的表达及意义[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(3): 314-319.
SHEN Yan, HE Xinming, LIN Xina, et al. Expression and significance of Yes-related protein, p63 and Bcl-2 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Journal of Zun Yi Medical College, 2018, 41(3): 314-319.
9. 张长忠, 冯瑶, 郑绘霞. PD-L1和P63在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 中国医学创新, 2018, 15(24): 5-9.
ZHANG Changzhong, FENG Yao, ZHENG Huixia. Expression and clinical significance of PD-L1 and P63 in diffuse large B-cell

- lymphoma[J]. *China Medical Innovation*, 2018, 15(24): 5-9.
10. 陈振文, 王晋芬, 王国平, 等. 3q27-3q29相关的p63蛋白表达在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的意义[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(3): 161-165.
CHEN Zhenwen, WANG Jinfen, WANG Guoping, et al. Significance of 3q27-3q29-related p63 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia-Lymphoma*, 2010, 19(3): 161-165.
 11. Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, Puig P, et al. Expression of p63 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13(3): 237-242.
 12. 易凡凡, 刘思管, 程文伟, 等. 弥漫大B细胞淋巴瘤survivin、p63、Ki-67的表达及临床意义[J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(11): 92-93.
YI Fanfan, LIU Siguan, CHENG Wenwei, et al. Expression and clinical significance of survivin, p63, Ki-67 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Practical Medicine*, 2010, 4(11): 92-93.
 13. Vasmataz G, Johnson SH, Knudson RA, et al. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2012, 120(11): 2280-2289.
 14. Hallack Neto AE, Siqueira SA, Dulley FL, et al. p63 Protein expression in high risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(1): 77-79.
 15. 刘思管, 樊娟. 弥漫大B细胞淋巴瘤survivin和p63表达的临床意义[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(4): 219-221.
LIU Siguan, FAN Juan. Clinical significance of survivin and p63 expression in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia-Lymphoma*, 2010, 19(4): 219-221.
 16. Hu WM, Jin JT, Wu CY, et al. Expression of P63 and its correlation with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma: a single center experience[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 128-135.

本文引用: 曹石, 王芳. p63阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 730-734. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.038

Cite this article as: CAO Shi, WANG Fang. p63-positive diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 730-734. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.038