

# 被套區細胞淋巴瘤

## —看似不怎麼惡性，其實難纏的很， 兼述非何杰金氏淋巴瘤的新進分類

林從慶<sup>1,3</sup> 黃世鴻<sup>2</sup>

<sup>1</sup>財團法人國泰綜合醫院 <sup>1</sup>血液腫瘤科 <sup>2</sup>病理科

<sup>3</sup>臺北醫學大學

### 摘 要

被套區細胞淋巴瘤 (Mantle cell lymphoma, MCL) 是在九十年代後才有足夠證據確立為非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma) 的一個亞型。在此之前多半歸類在瀰漫性淋巴瘤或小裂核細胞淋巴瘤裡。因此乍看之下並非很惡性，但臨床表現接近中度惡性的一群，但治療結果卻遠不如它們。在沒有治療的情形下，其中間存活期遠低於其他之低度惡性淋巴瘤；而傳統治療的效果，其無病存活率又遠低於其他中度惡性淋巴瘤 (像瀰漫性大B細胞淋巴瘤) 的一群，且無法痊癒。MCL 的免疫表徵為 CyclinD1 陽性，此乃因為染色體11及14之異位 [t(11:14)] 所致。其泛B抗原 CD<sub>19</sub>、CD<sub>20</sub> 及 CD<sub>22</sub> 為陽性，但 CD<sub>23</sub> 則為陰性。CD<sub>10</sub> (CALLA) 通常為陰性，但泛T抗原 CD<sub>5</sub> 反而為陽性。臨床上，好發於男性，中間發生年齡為58歲。理學特徵為全身淋巴腫脹 (71%-90%)，肝脾腫大 (35%-55%) 及骨髓的侵犯 (53%-90%)，如果刻意去做腸胃檢查，會發現幾近百分之百的侵犯率。預後分析以被套細區胞淋巴瘤國際預後指標 (MIPI) 為佳。傳統之治療無法痊癒 MCL，因此在身體狀況許可下，在第一次完全緩解之後，應考慮幹細胞移植。根據追溯性的分析，自體移植與異體 (近親、配對完全) 移植的五年存活率沒有統計上的差異 (47% VS 49%)。

關鍵詞：被套區細胞淋巴瘤 (Mantle cell lymphoma, MCL)

## 非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma) 的分類

非何杰金氏淋巴瘤的病理複雜性可說是絕無僅有，因為它太多樣化了。它的病理分類最早純由型態分類，而有淋巴瘤 (Lymphoma)、淋巴肉

芽瘤 (Lymphosarcoma) 以及網狀細胞肉芽瘤 (Reticulum cell sarcoma) 三類，現已棄之不用。在1966年，Henry Rappaport 以細胞 (大小) 及組織 (結節性 nodular 或瀰漫性 diffuse) 來分類而盛行於六、七十年代的美洲。

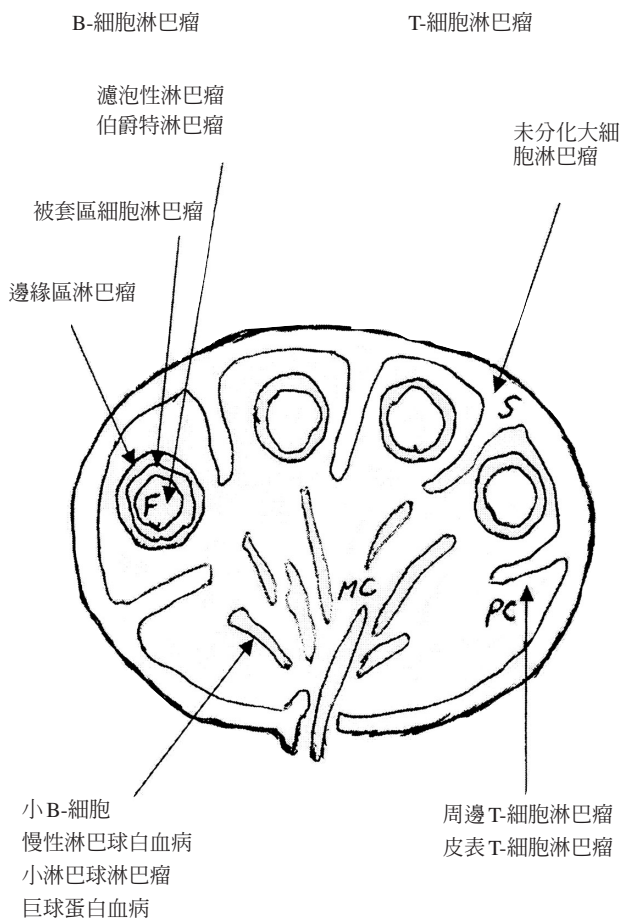
歐洲則有 Luke & Collins (1974) 及 Kiel (1975

及1988改良)的分類法,但比較侷限性。同時期還有WHO、Dofman及英國的淋巴分類法<sup>1</sup>(British National Lymphoma Investigation Classification)。由於太分歧了,而有美國國家癌症研究院的工作分類<sup>2</sup>(NCI Working Formulation, 1982),它最重要的就是將淋巴瘤分為低度、中度及高度惡性三大類,而風行於八十及九十年代。到了1994年,國際淋巴瘤研究組將免疫細胞化學應用於此而將其分為B及T細胞兩大類,即所謂的改良性歐美非類法<sup>3</sup>(REAL)。在1999年,世界衛生組織(WHO)認同並改進(包括更多類),而有現今之分類<sup>4</sup>。它以'前B', 'B', '前T'與'T'細胞以及何杰金氏淋巴瘤等五大類後再細分。

### 被套區細胞淋巴瘤命名的來源

"被套區細胞淋巴瘤"(Mantle cell lymphoma, 以下簡稱MCL)是在九十年代早期,為Raffeld, Jaffe<sup>5</sup>及Banks<sup>6</sup>所正式提出。他們描述原在小淋巴細胞淋巴瘤的特殊亞型。它們有獨特的細胞染色體異位(Translocation)導致BCL<sub>1</sub>(B細胞淋巴瘤<sub>1</sub>)的基因異常,而有蛋白質Cyclin D<sub>1</sub>的過度產生。早在1982年,Weisenburger<sup>7</sup>及Palutke<sup>8</sup>曾描述在濾泡性(Follicular)淋巴瘤內的特殊組群,它們有非典型小淋巴球圍繞在良性增殖(Germinal)中心外之被套區(圖一)。他們相信這是瀰漫性中度分化淋巴球淋巴瘤(Diffuse intermediate lymphocytic lymphoma - Rappaport分類法)的濾泡對照組(Follicular Counterpart),而稱之為"被套區"(Mantle Zone)淋巴瘤。

在九十年代早期證明它們是瀰漫性小裂核細胞淋巴瘤(Diffuse - small cleaved cell lymphoma)及小淋巴細胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma)的亞型。它的型態雖與上述兩種淋巴瘤(緩慢生長型)類似,但是預後卻是非常不好的一群。病理看似並不怎麼惡性(low grade),但臨床表現卻像中度惡性,可能在2-3年左右就過世(未經治療)。但對治療的反應又像低度惡性,也就是非常的不理想,可以說在淋巴瘤中最難治療的一種。此後拜免疫組織染色及新的細胞染色體



註：F,濾泡；MC,髓質索；PC,旁皮質；S,竇

圖一：淋巴瘤在淋巴結內的細胞源起處。

(cytogenetic immunohistochemistry), 以及分子生物學(Molecular biology)之賜, Raffeld等人得以將其歸為新的被套區細胞淋巴瘤。

### 被套區細胞淋巴瘤的臨床表現

MCL在上述的分類雖屬於低度惡性,但實際上又接近中度惡性,約佔所有非何杰金氏淋巴瘤的5%-8%。好發於男性(男:女為2:1)<sup>9</sup>,中間發病年齡約為58歲,在診斷時常已是晚期。十年存活率只有8%(相對於其他非何杰金氏淋巴瘤的35%)。大部分的病患以全身淋巴結腫大表現,常有肝脾的腫大,一半以上有骨髓的侵犯,另外幾乎都有腸胃道的侵犯,其他器官則包括肺及軟部組織。另外有四分之一的病人有癌細胞出現在週邊血液(圖四),此種病人有6%的

表一：被套區細胞淋巴瘤在 1972-1983 之原淋巴瘤診斷 (SWOG 資料)

原診斷	總數	MCL	百分比
A 結節性淋巴細胞與組織細胞型淋巴瘤	40	0	0
B 結節性組織細胞型淋巴瘤	29	0	0
C 結節性分化不良淋巴瘤	171	9	5%
D 分化良好淋巴細胞型淋巴瘤	70	6	9%
E 瀰漫性分化不良淋巴瘤	66	21	32%
複檢總數	376	36	10%

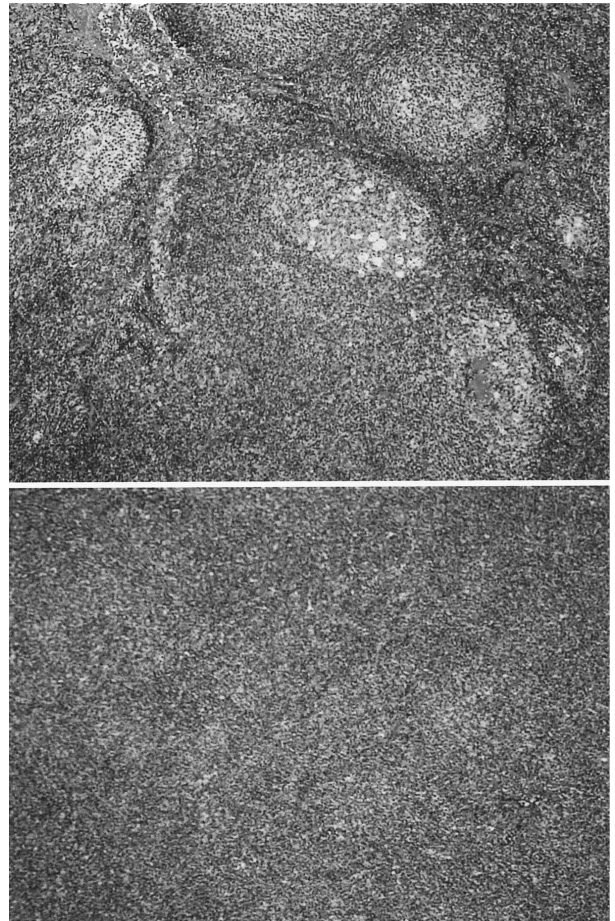
註：SWOG，美國西南癌症研究群組；MCL，被套區細胞淋巴瘤

機會侵犯到中樞神經<sup>10</sup>。

MCL 的分期沿用一般何杰金氏淋巴瘤的分期法，即 Ann-Arbor 分期法 (I-IV 及 A 或 B)，這當然與它的預後有關。此外，非何杰金氏淋巴瘤還有預後指數 (International Prognostic Index，簡稱 IPI)<sup>11</sup>，由年齡 (> 60 歲)、體力 (Performance status, ECOG  $\geq$  2)、期別 (III 或 IV)、淋巴結外侵犯 ( $\geq$  2)，以及 LDH ( $\geq$  正常上限) 來給分，括號內者各為一分，分數越高者預後越差。但在 MCL 則較適用濾泡性淋巴瘤的國際預後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index，簡稱 FLIPI)<sup>12,13</sup>，它們的差異為 FLIPI 不列入體能及淋巴結外的侵犯數，但加入淋巴結區的侵犯數 ( $\geq$  5)，及有無貧血 (Hb < 12 g/dl)。Moller 等的研究，比較上述兩種指數表現，FLIPI 可以預測 MCL 的生存率，但 IPI 則不能。因此建議用 FLIPI 作為 MCL 的預後指標<sup>14</sup>。最近 Hoster 等代表德國及歐洲淋巴瘤研究網分析 455 例 MCL<sup>15</sup>，認為上述兩種指數皆有不足之處，而另建立專對 MCL 的國際預後指標稱為 MIPI。他們仍採用年齡，體力及 LDH，但加入 WBC 數 (以  $10 \times 10^9$  為分界)；而將 MCL 分為低，中及高三危險群。這對其預後的預測或許更為有用。

## 被套區細胞淋巴瘤的病理診斷

MCL 的病理有時容易被誤診為他種的淋巴瘤，尤其是訓練或經驗不足的醫師。這部分原因是它在九十年代後才分出的特異淋巴瘤。Fisher 等分析 SWOG (美國西南癌症研究群組) 幾個臨

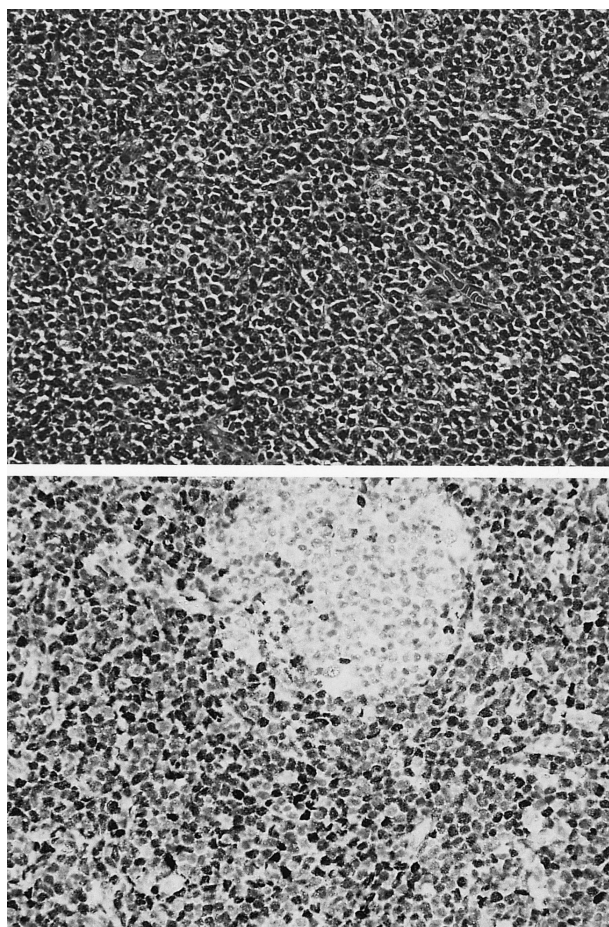


圖二：被套區細胞淋巴瘤的淋巴結病理切片，H & E 染色，低倍 (10X4)。上圖顯示結節性，下圖顯示瀰漫性。

床試驗的病人，共 376 例 (1972-1983)<sup>14</sup>。結果發現有 10% 歸類在其他淋巴瘤 (表一<sup>14</sup>)。尤其是在 E 類，即瀰漫型小裂核細胞 (Diffuse small cleaved) 或分化不良 (Diffuse Poorly differentiated) 中近三分之一為 MCL<sup>15</sup>。

早期的 MCL，有 30% 呈結節型 (Nodular，圖二上)，其結節有非典型小淋巴球的浸潤。有些結節由濾泡及反應性增殖中心 (Germinal Center) 增生，周圍有小淋巴球呈被套狀擴張，因而得名<sup>7,16</sup>。當其在進行時，新生的癌細胞浸潤到濾泡間的地帶，使得結節性漸漸消失，進而有結節及瀰漫型的生長，最終則成為瀰漫性 (Diffuse MCL，圖二下及圖三)。前者 (Nodular) 的十年存活率為 14%，而後者 (Diffuse) 則為 10%。還有一種芽球變異種 (Blastoid variant，圖四) 則為零。最後這種未分化型有較多的細胞分裂，細胞



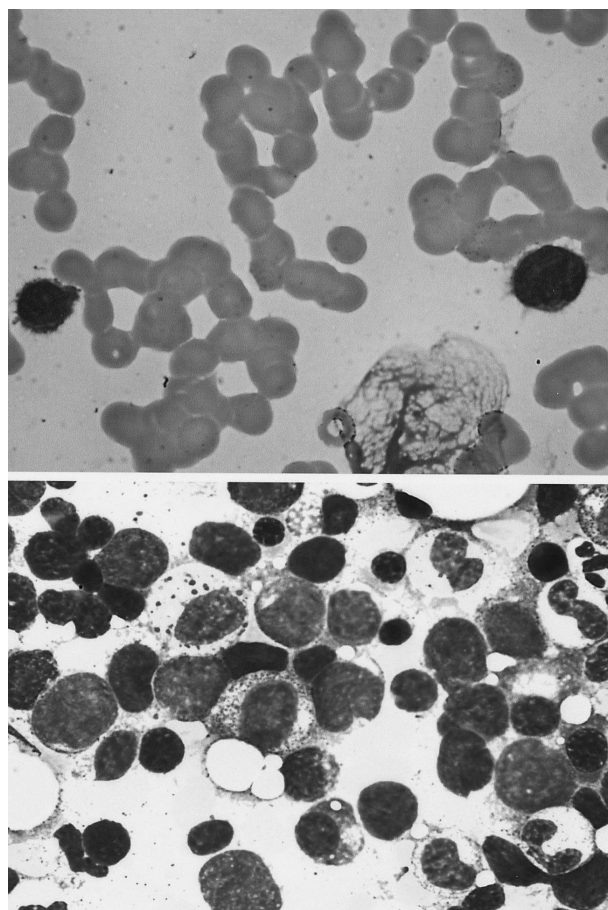


圖三：瀰漫性被套區細胞淋巴瘤的淋巴結病理切片，高倍(10X40)。上圖為H & E 染色，下圖為免疫組織化學染色顯示 CyclinD1 為核陽性。

較大，核仁較明顯，核染色體分散細緻<sup>17</sup>。

## 被套區細胞淋巴瘤的生物特性－免疫性及基因特性

由於單靠型態來診斷 MCL 有時會有困難，因此免疫細胞化學檢查或者免疫組織化學檢查就變得很重要來幫助診斷(表二<sup>9,20</sup>)。首先是 Cyclin D<sub>1</sub> 必為陽性<sup>18</sup> (有報告為陰性者，但其 Cyclin D<sub>2</sub> 為陽性<sup>19</sup>)。典型的 MCL 有染色體 11 及 14 的異位【t(11, 14)q13, q32】，BCL<sub>1</sub> 基因在此異位【它是球蛋白重鏈的促成者 (Promoter)】，導致 Cyclin D<sub>1</sub> 的增生而免疫染色為陽性。其次是泛 B (Pan B) 細胞的表徵 (CD<sub>19</sub>, CD<sub>20</sub> 及 CD<sub>22</sub>) 為陽性，但 CD<sub>23</sub> 及 CD<sub>10</sub> (即 CALLA) 為陰性。但一種 T 細胞表徵 CD<sub>5</sub> 為陽性 (此與小淋巴球細胞淋巴瘤同，但其 Cyclin D<sub>1</sub> 為陰性，CD<sub>23</sub> 為陽



圖四：多樣化(Pleomorphic)芽球變異種被套區淋巴瘤的劉氏染色(10X100)上圖為周邊血液抹片，下圖為骨髓抹片。

性，表二<sup>9,20</sup>)。此外，MCL 主要侷限 (Restriction) 於  $\lambda$ -輕鏈，有異於其他 B 細胞淋巴瘤的  $k$ -輕鏈<sup>21</sup>。

MCL 的染色體基因最主要的異常是 t(11, 14) 的異位。如上所述，但也有其他的變化，如 del 13q14 (13 染色體長臂部份缺失)，或 13q33-34、del 8p21 (8 染色體短臂部份缺失)，以及 del 9p/p15-16 (9 染色體短臂部份缺失)<sup>22</sup>。

## 被套區細胞淋巴瘤在台灣的報告

莊等先報告 21 例 MCL<sup>19</sup>，後追加為 24 例<sup>23</sup>，清一色為男性，這與西方的 2-4 : 1 (M : F) 有所不同，而台灣其他非何杰金氏淋巴瘤的男女比例為 1.1 : 1，它們佔所有非何杰金氏淋巴瘤的 2% (相對低於西方的 6%<sup>24</sup>)，中間年齡為 60 歲，預後同樣非常不好，87% 為晚期。侵犯的器官以淋巴節 (91%) 最多，其次為骨髓 (75%)，脾臟

表二：被 套 區 細 胞 淋 巴 瘤 與 其 他 非 何 杰 金 氏 淋 巴 瘤 之 免 疫 表 徵 的 比 較

病 理	簡 寫	免 疫 表 徵
· 被 套 區 細 胞 淋 巴 瘤	MCL	CD5+, CD23-, CD10 ±, CD43+, CyclinD1+, FMC7+
· 小 淋 巴 細 胞 淋 巴 瘤/CLL	SLL/CLL	CD5+, CD23+, CD43+, CD11a+, FMC7-
· 漿 細 胞 樣 小 淋 巴 細 胞 淋 巴 瘤	SLL-pl	CD5-, CD23-, CD10-, CD43 ±
· 濾 泡 中 心 細 胞 淋 巴 瘤 ( all 3 grades )	FCCL	CD5-, CD23 ±, CD10+, CD43-
· 邊 緣 區 淋 巴 瘤 ( MALT, MBCL, SMZL )	MZL	CD5-, CD23-, CD10-, CD43 ±
· 脾 之 絨 毛 狀 淋 巴 細 胞 淋 巴 瘤	SLVL	CD5-, CD11c ±, FMC7+, CD22+, CD24+
· 多 毛 細 胞 白 血 病	HCL	CD5-, CD10-, CD25+, CD11c+, CD103+, B-ly-7+

註：MALT, 黏膜組織相關之淋巴瘤；MBCL, 類單核B細胞淋巴瘤；SMZL, 脾之邊緣區淋巴瘤。

( 33% ) , 腸 胃 道 ( 25% ) 及 肝 臟 ( 16% ) 。 其 中 有 一 例 出 自 國 泰 綜 合 醫 院 , 並 有 病 理 解 剖<sup>19</sup> 。

它們有的呈現結節或瀰漫型, 也有兩例為芽球變異型。它們的CD5 + / CD23 - / CD43 + / BCL2 + / BCL6 - / IgD + / IgM + / Cyclin D<sub>1</sub> + , 染色體有11q<sup>23</sup>的異位, 而導致B-CL-1基因的重組, 進而造成Cyclin D<sub>1</sub>為陰性, 但其Cyclin D<sub>2</sub>則為陽性<sup>19,23</sup> 。

## 被 套 區 細 胞 淋 巴 瘤 的 治 療

### 傳 統 的 化 療

MCL 在 所 有 淋 巴 癌 中 是 預 後 最 壞 的 其 中 一 種 , 因 為 標 準 的 化 療 是 治 不 好 的<sup>25</sup> ( 相 對 於 其 他 中 度 或 高 度 惡 性 的 組 群 ) 。 但 又 不 像 低 度 惡 性 的 一 群 可 以 暫 不 治 療 ( Wait & Watch )<sup>26</sup> 。 因 為 後 者 沒 有 治 療 的 中 間 存 活 期 為 七 年 , 而 MCL 只 有 二 年 多 而 已 , 所 以 除 非 年 老 體 弱 而 看 起 來 長 的 較 慢 的 病 人 皆 不 適 用 等 待 與 觀 察 。 問 題 是 何 種 治 療 可 以 得 到 最 好 的 效 果 。

最 常 用 的 是 CHOP ( Cyclophosphamide , Adriamycin , Oncovin 及 Prednisone , 國 內 使 用 Prednisolone<sup>27</sup> ) 。 它 雖 有 50% 左 右 的 有 效 率 , 但 其 無 病 中 間 存 活 期 ( Relapse free Survival ) 只 有 7 個 月 而 已<sup>28</sup> , 並 不 比 COP ( 沒 有 Adriamycin ) 為 佳<sup>29</sup> , 現 在 常 加 上 Rituximab ( R-CHOP ) 。 在 一 個 第 二 期 的 試 驗 雖 有 96% 效 率 , 但 無 病 存 活 期 也 只 有 16.6 個 月 而 已<sup>30</sup> 。 因 此 有 其 他 更 多 種 藥 物 , 如 cyclophosphamide 、 doxorubicin 、 teniposide 、 prednisone 、 vincristin 、 bleomycin 等 的 合 併 治 療 。 最 近 較 為 熱 門 的 則 是 Hyper CVAD ( Hyperfractionated cyclophosphamide 、

vincristin 、 adriamycin 及 dexamethasone ) , 並 與 高 劑 量 methotrexate 及 cytarabine 交 替 使 用<sup>31</sup> 。 Romaguera 等 人 又 加 上 rituximab , 結 果 有 87% 的 完 全 緩 解 ( CR ) , 及 三 年 的 無 病 存 活 率 為 67% , 總 存 活 率 為 81% 。 但 有 五 位 ( 5/97 ) 在 治 療 中 死 亡 , 另 有 四 位 產 生 次 發 性 白 血 病 或 造 血 分 化 不 良 症 候 群 ( 三 位 也 因 而 死 亡<sup>31,32</sup> ) , 但 已 發 表 的 資 料 畢 竟 有 限 。

### 幹 細 胞 移 植

由 於 傳 統 的 化 療 , 無 法 有 效 維 持 無 病 存 活 期 , 所 以 自 體 ( ASCT ) 與 異 體 ( Allogeneic ) 幹 細 胞 移 植 就 成 為 另 一 種 治 療 。 Dreyling 等 ( 歐 洲 M-CL Network<sup>33</sup> ) 在 CHOP 或 類 似 的 治 療 法 後 , 分 為 ASCT 與 干 擾 素 ( IFN ) 作 為 兩 種 不 同 的 維 持 治 療 。 在 可 分 析 的 ( 122/230 ) 病 人 中 , 發 覺 ASCT 優 於 IFN , 前 者 81% 達 到 緩 解 ( CR ) , 後 者 只 有 37% 。 無 病 存 活 期 ASCT 為 39 個 月 , 及 54% 三 年 存 活 率 , 而 IFN 為 17 個 月 及 25% 。

Ganti 等 回 溯 性 比 較 自 體 ( ASCT ) 與 異 體 ( Allogeneic ) 移 植 的 效 果 ( 美 國 Nebraska 大 學<sup>34</sup> ) , 80 例 接 受 ASCT 及 17 例 Allogeneic ( 為 兄 弟 姐 妹 間 組 織 型 相 符 ) 。 其 CR, ASCT 為 73% , Allogeneic 為 62% , 五 年 無 病 存 活 率 分 別 為 44% ( 自 體 ) 及 49% ( 異 體 ) 。 五 年 總 存 活 率 為 47% ( 自 體 ) , 相 對 於 49% ( 異 體 ) , 這 些 均 無 統 計 上 的 重 要 差 異 。

Maris 等 也 嘗 試 用 Nonmyeloablative 治 療 , 即 所 謂 的 迷 你 移 植 , 並 用 於 無 血 緣 關 係 的 異 體 移 植 。 發 現 很 少 有 延 遲 復 發 者 , 意 即 可 能 有 移 植 體 抗 淋 巴 瘤 ( Graft-versus-lymphoma ) 的 效 果<sup>35</sup> 。 原 始 治 療 無 效 或 復 發 後 的 治 療 及 新 藥 的 展 望



在復發或原始治療無效的情況下，Forstpointer 曾用 Fludarabin、Cyclophosphamide 及 Mitoxantrone 與 Rituximab (R-FCM)<sup>36</sup>，發現 R-FCM 優於 FCM。中間存活期為 11 個月 (FCM)，而 R-FCM 則尚未達到。再來就是 Rituximab、Etoposide、Prednisone、Vincristine、Cyclophosphamide、Doxorubicin (R-EPOCH)<sup>37</sup>，中間存活期為 15 個月，也有其他的合併化療。

底下要介紹新藥 Bortezomib<sup>38,39</sup>，它是 Proteasome 的抑制劑，其抑制導致多種細胞分裂調節蛋白 (包括 Cyclins) 的堆積。另一個可能機轉為直接引發細胞死亡 (Apoptosis)，此乃經由抗 (bax) 及促 (bix) 調控死亡蛋白的機轉。另一個比較清楚的機轉是抑制 NF- $\kappa$ B，它是一種轉譯因子。而 Proteasome 能阻止它的自然抑制劑 (I $\kappa$ B) 的破壞，進而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化。臨床上總有效率 (ORR) 為 44%，其中 CR 為 18%。美國 FDA 已核准其用在多發性骨髓瘤及 MCL 的治療。

## 結論及未來展望

MCL 在非何杰金氏淋巴瘤中是很特異的亞群，病理看來並非很惡性，但長得卻比濾泡型淋巴瘤為快，而治療的有效期卻遠不如中度或高度惡性的一群，成為最難治療的淋巴瘤。它的臨床預後以 MIPI 判斷較 IPI 及 FLIPI 準確。據筆者私下與美國 Sloan-Kettering (紐約) 及 MD Anderson (德州) 兩大癌症中心的接觸，他們都建議如果病人較年輕且其他醫況許可的話，在第一次完全緩解之後做幹細胞移植。

腫瘤醫學無疑地在進步之中，累積過去的成功，一點一滴的向前進展。現今免疫治療、化療、幹細胞移植都在進步。還有新藥的發展，對淋巴瘤成病的認識以及分子標靶的治療，把以上這些新知合併整合，希望能有所突破。並望有志一同的醫師能做跨院際的臨床試驗以找出最好的治療。

## 致謝

感謝黃賢能醫師提供病理照片。

筆者聲明本文未受任何廠商之贊助，並無任何之利益衝突

## 參考文獻

1. Datta BN. Pathology of lymphoid tissue including spleen & sinus. In: Datta BN ed. Textbook of pathology. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers. 2004; 860-88.
2. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification project. The non-Hodgkin's; Lymphoma Pathologic Classification Project Writing Committee 1982 National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49: 2112-35.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold JY, et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting- Airline House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17: 3835-49.
5. Raffeld M, Jaffe ES. Bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas. Blood 1991; 78: 259-63.
6. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, and molecular data. Am J Surg Pathol 1992; 16: 637-40.
7. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. Cancer 1982; 49: 1429-38.
8. Palutke M, Eisenberg L, Mirchandani I, et al. Malignant lymphoma of small cleaved lymphocyte of the follicular mantle zone. Blood 1982; 59: 317-22.
9. Williams ME, Densmore JJ. Biology and therapy of mantle cell lymphoma. Curr Opin Oncol 2005; 17: 425-31.
10. Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. The leukemia presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. Leuk Lymphoma 2004; 45: 2007-15.
11. Shipp MA, Harrington, DP, Anderson JR, et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104: 1258-65.
13. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of the follicular lymphoma international prognostic index. Br J Haematol 2006; 133: 43-9.
14. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. A Clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell Subcategories): A Southwest Oncology Group Study. Blood 1995; 85: 1075-82.
15. Hoser E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma.

- Blood 2008; 111: 558-65.
16. Duggan MJ, Weisenburger DD, Ye YL, et al. Mantle zone lymphoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 1990; 66: 522-9.
  17. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma- an entity comes of age. *Blood* 1996; 87: 4483-94.
  18. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol* 2002; 33: 7-20.
  19. Chuang SS, Huang WT, Hsieh PP, et al. Mantle cell lymphoma in Taiwan: clinicopathological and molecular study of 21 cases including one Cyclin D1 negative tumor expressing Cyclin D2. *Pathol International* 2006; 56: 440-8.
  20. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 124: 130-40.
  21. Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2001; 2: 141-8.
  22. Kohlhammer H, Schwaenen C, Wessendorf S, et al. Genomic DNA-chip hybridization in t(11; 14)- positive mantle cell lymphomas shows a high frequency of aberrations and allows a refined characterization of consensus regions. *Blood* 2004; 104: 795-801.
  23. Chuang SS, Huang WT, Hsieh PP, et al. Striking male predominance of mantle cell lymphoma in Taiwan (correspondence). *J Clin Pathol* 2006; 59: 780.
  24. Chuang SS, Lin CN, Li CY. Malignant lymphoma in Southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 2000; 89: 1586-92.
  25. Densmore JJ, Williams ME. Mantle cell lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 281-7.
  26. Hiddeman W, Unterhalt M, Herrmann R, et al. Mantle-cell lymphomas have more wide spread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: result of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1922-30.
  27. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin- Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2819-26.
  28. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, et al. Patterns of Survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 257-62.
  29. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 1989; 7: 365-80.
  30. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy complete response are not predictive of progression free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1288-94.
  31. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate / Cytarabine followed by stem- cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle- cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3803-9.
  32. Khouri IF, Saliba RM, Okorogi GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in first remission in patients with diffuse mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 2630-5.
  33. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression - free survival in mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood* 2004; 105: 2677-84.
  34. Ganti AK, Bierman PJ, Lynch JC, et al. Hematopoietic Stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 618-24.
  35. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3535-42.
  36. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone(FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival or compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low - Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064-71.
  37. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphoma's- results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 511-6.
  38. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 667-75.
  39. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 676-84.

# Mantle Cell Lymphoma, It Appears Indolent but Actually Aggressive, also Summary the Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma

Chung-King Lin<sup>1,3</sup>, and Shih-Hung Huang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Hematology-Oncology,*

<sup>2</sup>*Division of Pathology, Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan;*

<sup>3</sup>*Taipei Medical University, Taipei, Taiwan*

Mantle cell lymphoma (MCL) is recognized "with evidence" as a subtype of non-Hodgkin's lymphoma in early 1990s. It was categorized mostly in the group of diffuse small lymphocytic / small cleaved cell lymphomas before this recognition. Therefore, it might not seem so aggressive morphologically. But in fact, it behaved very differently from other diseases with similar morphology. The median survival without treatment is much shorter than other kinds of low grade lymphoma. When it is treated conventionally, the failure free survival is much shorter as compared to aggressive lymphomas (e.g. diffuse large B cell lymphoma) and there is no cure at all. Genetic and immunophenotypic features are characterized by overexpression of Cyclin D1 secondary to translocation of t(11;14)(q13;q32). The pan B-antigens, CD19, CD20, CD22 are positive but CD23 is negative. CD10 (CALLA) is usually negative and coexpression of pan T antigen CD5 and its median age of occurrence is 58. It has male predominance clinically. The common signs of presentation are generalized lymphadenopathies(71%-90%), hepatosplenomegaly and bone marrow involvement(53%-90%). Involvement of G-I tract is strikingly high in nearly all cases. The prognostic evaluation by multivariate analysis showed the new mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI) was related to survival and worked better. MCL is incurable with conventional chemotherapy. So stem cell transplant should be considered on first remission on a medical fit patient. From retrospective reviews, there was no statistically significant difference in 5 year survival rates compared the autologous(47%) to allogeneic(49%) transplants. ( J Intern Med Taiwan 2008; 19:491-498 )