

Cyclin D1 expression as a diagnostic biomarker in lymphoid neoplasms

Lukács Márk Szilárd¹, Molnár Gyopár Beáta^{2,5}, Gaál-Szőke Szidónia³, Horváth Emőke^{4,5}

¹George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Faculty of General Medicine, ²George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Department of Biochemistry and Environmental Chemistry, ³Emergency Clinical County Hospital Targu-Mures, Department of Hematology 1, ⁴George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Department of Pathology, ⁵Emergency Clinical County Hospital Targu-Mures, Department of Pathology

Abstract • Cyclin D1 is a key regulator of cell cycle progression and a well-established diagnostic marker in mantle cell lymphoma (MCL). However, its expression has also been reported in a subset of other B-cell lymphoproliferative disorders, potentially creating diagnostic challenges. We performed a retrospective analysis of Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms diagnosed between 2016 and 2025 at a single tertiary care centre. Expression patterns were evaluated according to tumour type, staining intensity, distribution, and co-expression with lineage-specific immunohistochemical markers. A total of 41 Cyclin D1-positive cases were identified, including MCL (65.85%), plasma cell neoplasms (19.51%), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (7.31%), hairy cell leukaemia (HCL) (4.88%), and chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) (2.43%). MCL cases demonstrated strong, diffuse nuclear expression with high concordance with CD5 and SOX11. In contrast, non-MCL neoplasms exhibited variable, frequently weaker, and more heterogeneous expression patterns. In CLL/SLL, Cyclin D1 positivity was minimal and restricted to proliferation centres, whereas HCL showed moderate and heterogeneous expression. DLBCL cases demonstrated moderate nuclear staining with limited overlap between Cyclin D1-positive and CD20-positive tumour cells. Although Cyclin D1 remains a highly sensitive marker for MCL, its expression in other B-cell neoplasms limits its diagnostic specificity. Accurate interpretation requires integration of morphological, immunophenotypic, and molecular findings to avoid diagnostic pitfalls, particularly when distinguishing MCL from other Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms

Keywords • Cyclin D1; mantle cell lymphoma; plasma cell neoplasms; hairy cell leukaemia; immunohistochemistry.

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0013

Bulletin of Medical Sciences 2025, 98(2): 164–180

Introduction

Cyclin D1 is a key regulator of cell cycle progression. Dysregulation of the gene encoding this protein, most commonly through chromosomal translocations, promotes uncontrolled cellular proliferation in a variety of

neoplastic disorders. Consequently, Cyclin D1 serves as an invaluable diagnostic marker for the classification of B-cell lymphomas, particularly mantle cell lymphoma (MCL), while also representing a reliable indicator of proliferative activity in epithelial malignancies [1]. Structurally, Cyclin D1 is a 295-amino-acid protein encoded by the five-exon *CCND1* gene located on chromosome 11q13.3. Under physiological conditions, the protein is highly unstable, with a half-life of approximately 10-30 minutes. Its degradation is mediated through polyubiquitination followed by proteasome destruction via the 26S proteasome, a process regulated by site-specific phosphorylation at threonine 286 (Thr286). Under normal circumstances, Cyclin D1 expression is tightly controlled; however, excessive

Corresponding author

Molnár Gyopár Beáta

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Department of Biochemistry and Environmental Chemistry; Mureș County Emergency Clinical Hospital, Department of Pathology
Sângeorgiu de Mureș, str. Tiribici nr. 17 ap. 1
gyopar.molnar@umfst.ro

activity resulting from genetic or signalling abnormalities may exert potent oncogenic effects.

Genetic alterations affecting Cyclin D1 lead to protein stabilization and facilitate the activation of oncogenic signalling pathways. *CCND1* amplification, translocation, and overexpression play a central role in the pathogenesis of several tumour types. Increased gene copy number resulting from amplification and the consequent overproduction of Cyclin D1 have been documented in breast carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma, among others [2,3]. In MCL, neoplastic transformation is classically driven by the t(11;14)(q13;q32) translocation, which juxtaposes the *CCND1* proto-oncogene at 11q13 with the immunoglobulin heavy-chain (IGH) locus at 14q32. This translocation results in constitutive Cyclin D1 overexpression. Through its interaction with cyclin-dependent kinases CDK4 and CDK6 and the subsequent phosphorylation of the retinoblastoma (RB) protein, the E2F transcription factor is released, thereby promoting cell cycle progression through the G1/S transition [4].

In both solid tumours and lymphoid malignancies, including MCL and plasma cell neoplasms, Cyclin D1 has been shown to interact with transcription factors, chromatin-remodelling complexes, and histone-modifying enzymes. These interactions contribute to chromosomal instability by affecting genes involved in chromosome segregation and chromatin organization [5].

A broad spectrum of B-cell lymphoid malignancies has been associated with Cyclin D1 expression, making this marker particularly important in the diagnosis of MCL. The clinical presentation of MCL ranges from asymptomatic, indolent variants to highly aggressive disease forms [6,7]. Hairy cell leukaemia (HCL) is another neoplasm that may express Cyclin D1. Although it accounts for only approximately 2% of all leukaemias, it frequently involves the bone marrow, peripheral blood, and spleen simultaneously [8]. Among plasma cell neoplasms, variable Cyclin D1 expression has been described in both solitary plasmacytoma (SP) and multiple myeloma (MM) [9,10]. In contrast, plasmablastic lymphoma (PBL), which arises from immature plasma cells, consistently exhibits a Cyclin D1-negative immunophenotype [11]. This finding contrasts sharply with the aberrant Cyclin D1 expression observed in a molecularly defined subset of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), representing a significant diagnostic pitfall and highlighting the biological complexity of lymphoid neoplasms [12,13]. In chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL), Cyclin D1 expression is generally low within tumour cells; however, its differential diagnostic relevance remains substantial because of the nodular growth pattern and CD5 expression shared with MCL [14].

Therefore, assessment of Cyclin D1 expression is of considerable importance in the diagnosis of lymphocyte-derived neoplasms, particularly in cases with overlapping morphological and immunophenotypic features. Given the marked variability in Cyclin D1 expression among the aforementioned tumour types, the present study investigated the proportion of positive cells and the intensity of nuclear staining in various B-cell lymphomas to determine whether Cyclin D1 assessment should be routinely incorporated into the immunohistochemical panel used for the diagnosis of mature B-cell lymphomas.

Materials and Methods

We performed a retrospective analysis of adult patients diagnosed with Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms at the Histopathology Laboratory of the Mureş County Emergency Clinical Hospital between 2016 and 2025. Particular attention was paid to both quantitative (percentage of positive cells and staining intensity) and qualitative (nuclear staining pattern and heterogeneity) expression characteristics. Cyclin D1 staining intensity was evaluated in relation to the Ki-67 proliferative index for each case. Subsequently, Cyclin D1 nuclear expression was compared with the expression of key diagnostic immunohistochemical markers, including CD20, SOX11, CD5, CD38, and HCL-associated markers, and the degree of co-expression was calculated as a percentage.

Only histopathologically confirmed diagnoses supported by immunohistochemical findings and classified according to the 2016 [15] and 2022 [16] World Health Organization (WHO) classifications were included. Cases were required to demonstrate nuclear Cyclin D1 positivity irrespective of the percentage of positive cells or staining intensity. Immunohistochemical assessment of Cyclin D1 was standardized and included evaluation of nuclear positivity, the proportion of positive cells, and staining intensity. However, the primary objective was not to establish conventional positivity categories or pre-defined cut-off values but rather to analyse co-expression patterns between Cyclin D1 and other diagnostically relevant antigens. Consequently, interpretation focused

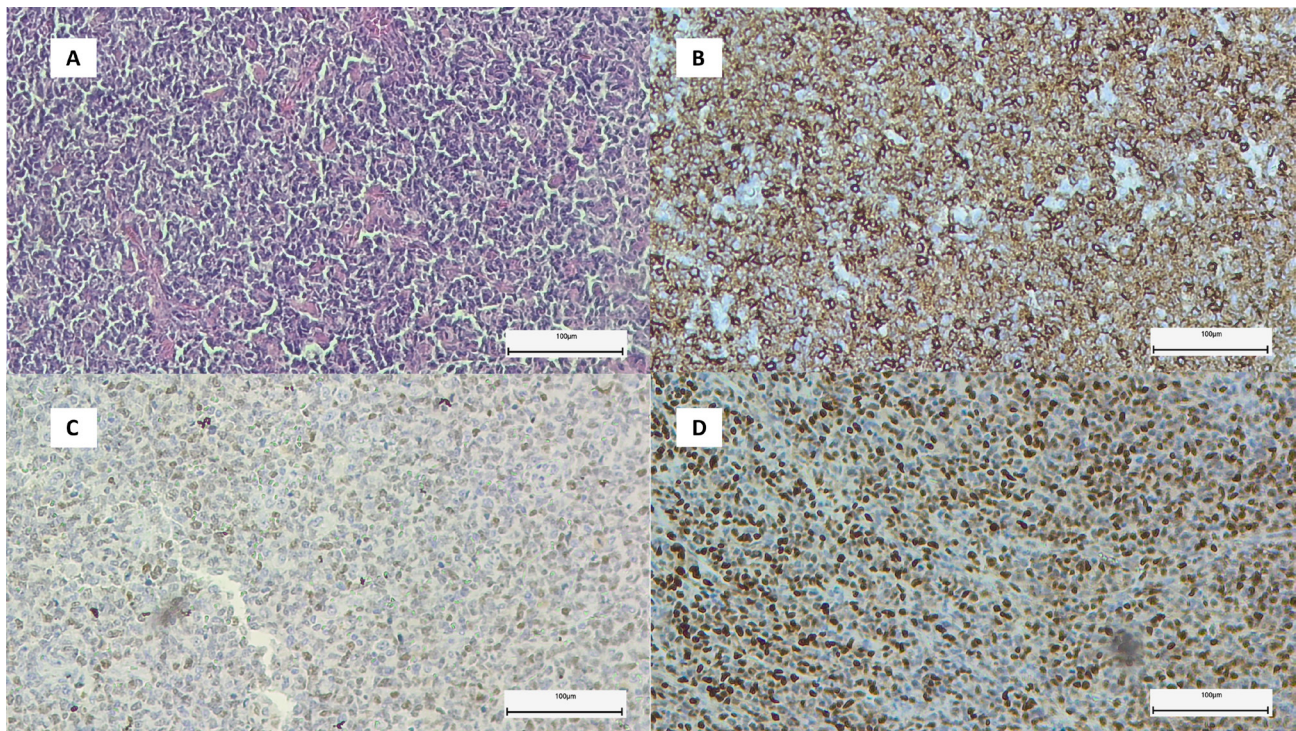


Figure 1. Mantle cell lymphoma (MCL). A–B. H&E staining shows a diffuse lymphoid infiltrate with prominent vascularization and strong CD20 positivity. C. SOX11 nuclear staining is heterogeneous and limited to 70–80% of tumor cells. D. Cyclin D1 nuclear expression is strong and homogeneous. A marked overlap between CD20 and Cyclin D1 staining is observed, supporting Cyclin D1 expression in the neoplastic B-cell population.

on relative expression levels, staining heterogeneity, and overlap with other immunohistochemical markers, rendering conventional cut-off values of limited relevance. All immunohistochemical analyses were performed using standardized protocols and validated in vitro diagnostic (IVD)-certified platforms to ensure reproducibility and diagnostic reliability.

Additional inclusion criteria comprised adequate tissue quality and quantity (for bone marrow biopsies, a minimum of five evaluable marrow spaces), technically satisfactory immunohistochemical staining free of significant artifacts, and the availability of relevant clinical and laboratory data, including age, sex, anatomical site, disease stage, and haematological parameters, retrieved from the H3 hospital information system database.

Exclusion criteria included ambiguous diagnoses, cases subsequently reclassified following additional investigations, repeat biopsies from the same patient that could confound clinicopathological correlations, and previously treated cases in which prior oncological therapy may have altered immunohistochemical marker expression.

Data were recorded and organized using Microsoft

Excel. Statistical processing consisted of descriptive analyses, including calculation of means, medians, and measures of dispersion (minimum, maximum, and standard deviation). Key haematological parameters obtained from complete blood counts, as well as inflammatory markers such as lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP), were compared across tumour types. Given that the study primarily focused on qualitative parameters and involved a relatively limited number of cases, inferential statistical analyses and significance testing were not considered appropriate.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Mureş County Emergency Clinical Hospital (Decision of the Medical Ethics Committee for Clinical Studies of the Târgu Mureş County Emergency Clinical Hospital, No. Ad.33795/12.01.2024).

Results

Among the lymphoid neoplasms diagnosed during the study period, a total of 41 cases demonstrated Cyclin D1

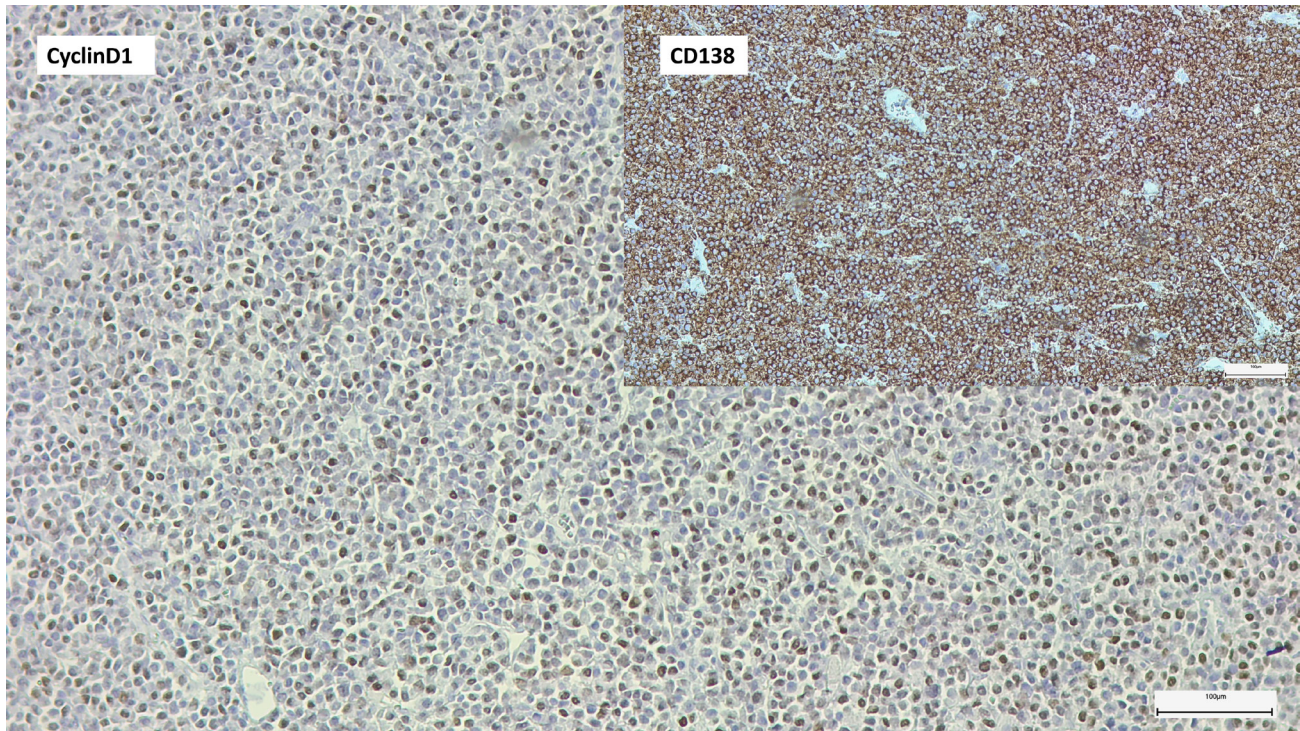


Figure 2. Plasma cell neoplasm (SPC). In plasma cell tumors, Cyclin D1 positivity is observed in no more than 40% of tumor cells, in contrast to the uniform CD138 expression observed in nearly 100% of tumor cells (inset).

expression in neoplastic cells. The distribution by tumour type was as follows: 27 cases (65.85%) of MCL, 8 cases (19.51%) of plasma cell neoplasms (SP/MM), 3 cases (7.31%) of DLBCL, 2 cases (4.88%) of HCL, and 1 case (2.43%) of CLL/SLL.

Demographic analysis of the study population revealed a mean age of 67.75 ± 11.22 years (range: 38-79 years). The gender distribution showed a clear male predominance (25 males versus 16 females), with men accounting for more than 60% of the cohort.

Analysis of haematological abnormalities demonstrated that anaemia (66%) and thrombocytopenia (37%) were the most common findings, predominantly associated with bone marrow involvement. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) (51%) and C-reactive protein (CRP) (46%) levels served as indirect indicators of tumour biological activity and the inflammatory micro-environment. Leukocyte abnormalities, including leukocytosis and leukopenia, were observed in only 17% of cases.

Regarding tumour distribution, MCL represented the predominant diagnostic category, accounting for 65.85% (27/41) of all cases. The second largest group comprised plasma cell neoplasms (SP and MM), which accounted for 19.51% (8/41) of cases. The remaining cases included

3 DLBCLs (7.31%), 2 HCLs (4.88%), and 1 CLL/SLL case (2.43%).

The anatomical distribution was dominated by nodal disease, which was observed in 58.53% (24/41) of cases, most commonly involving peripheral and abdominal lymph nodes. Nevertheless, a substantial proportion of tumours presented at extranodal sites (41.46%; 17/41), including the prostate, tonsil, gastrointestinal tract (MCL), bone and bone marrow, nasal cavity (SP and MM), and bone marrow (HCL), reflecting the marked clinical heterogeneity of lymphoproliferative disorders. Among the extranodal presentations, bone marrow involvement was particularly frequent, occurring in 24.39% (10/41) of the cohort. In three cases, clinical manifestations were primarily attributable to severe pancytopenia caused by bone marrow suppression, occurring in plasma cell neoplasms, leukemic-phase MCL, and HCL.

Cyclin D1 expression exhibited considerable variability in both intensity and distribution among the different tumour types. Strong, diffuse nuclear staining was consistently observed in MCL, whereas plasma cell neoplasms demonstrated more moderate nuclear staining with a focal or zonal distribution pattern. In HCL, weak-to-moderate nuclear staining was detected in fewer than 70% of tumour cells. DLBCL cases expressing Cyclin

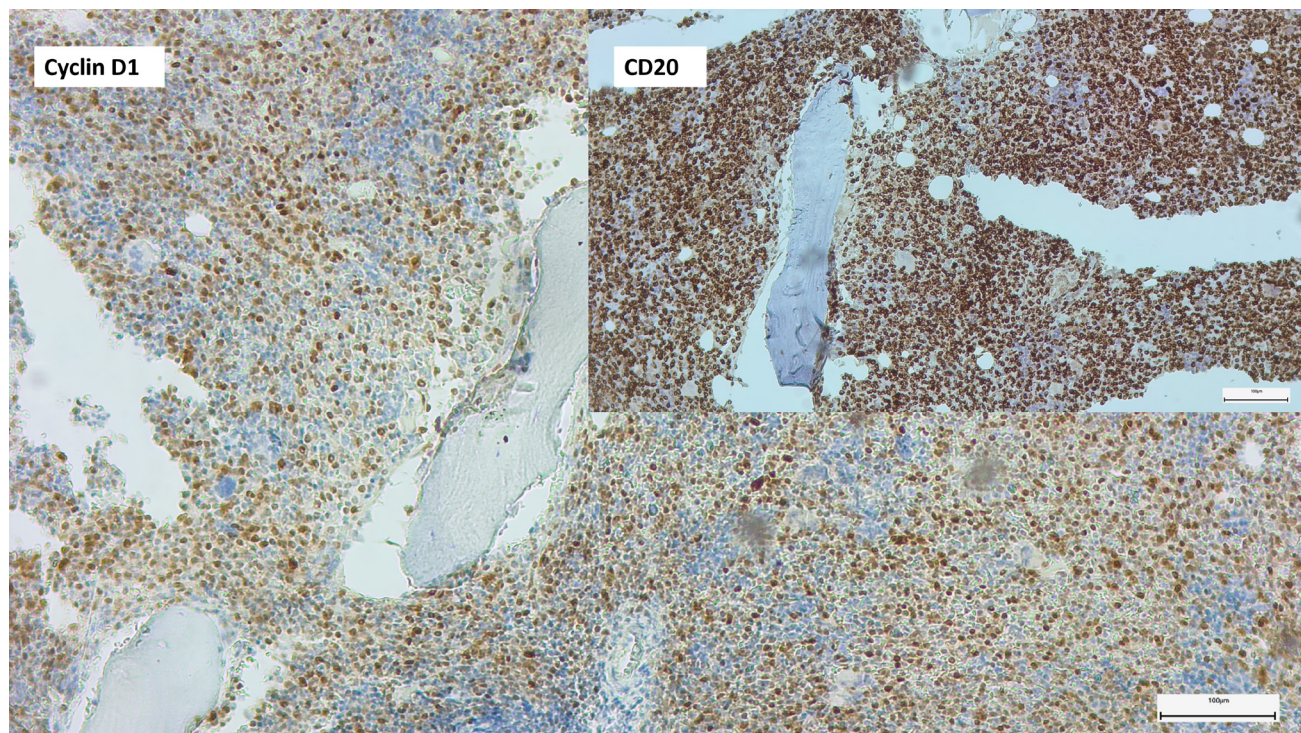


Figure 3. Hairy cell leukemia (HCL). Cyclin D1 demonstrates nuclear expression of variable intensity, with partial overlap with CD20 expression (inset).

D1 showed moderate-intensity nuclear staining involving less than 30% of neoplastic cells. A similar staining intensity was observed in the single CLL/SLL case, although the distribution was focal.

Although Cyclin D1 expression possesses substantial diagnostic value on its own, its clinical significance is best appreciated when interpreted in conjunction with other immunohistochemical markers. Considering the characteristic immunophenotypic profiles of these neoplasms, we analysed Cyclin D1 co-expression with established B-cell and plasma cell markers, particularly CD20, CD5, SOX11, CD38, and HCL-associated markers.

In mantle cell lymphoma (CD20+/CD5+/Cyclin D1+/SOX11+), Cyclin D1 expression showed highly reproducible concordance with the characteristic immunophenotype. In addition to universal CD20 expression (100%), CD5 positivity averaged 90%, while Cyclin D1 demonstrated an overlap of 85–95% with these markers. Co-expression of SOX11 and Cyclin D1 reached approximately 90% (Figure 1).

Notably, two extranodal MCL cases were Cyclin D1-negative and were therefore excluded from the study. In both cases, the diagnosis was supported by SOX11 positivity. Furthermore, the Ki-67 proliferative index showed substantial variability, ranging from 10% to 80%.

In plasma cell neoplasms, the overlap between Cyclin D1 and lineage-specific plasma cell markers was markedly lower than that observed in MCL. Although CD138 and CD38 expression was consistently strong (100%), Cyclin D1 positivity ranged from 10% to 30%, and the overall overlap between Cyclin D1 and CD138/CD38 expression did not exceed 20% within the cohort (Figure 2).

In HCL, Cyclin D1 expression overlapped with CD20 positivity in approximately 50% and 70% of tumour cells, respectively (Figure 3), whereas in the three DLBCL cases, Cyclin D1/CD20 co-expression was limited, reaching only 5%, 15%, and 20% (Figure 4). In the single CLL/SLL case, only 5% of tumour cells expressed Cyclin D1 (Figure 5), while positivity within proliferation centres served as an internal control. The principal findings are summarized in Table 1.

Discussion

Our demographic findings are consistent with the well-established age and sex distribution of lymphoid malignancies. These epidemiological patterns are likely driven by age-related immunosenescence, the cumulative effects of genetic instability, and biological sex dif-

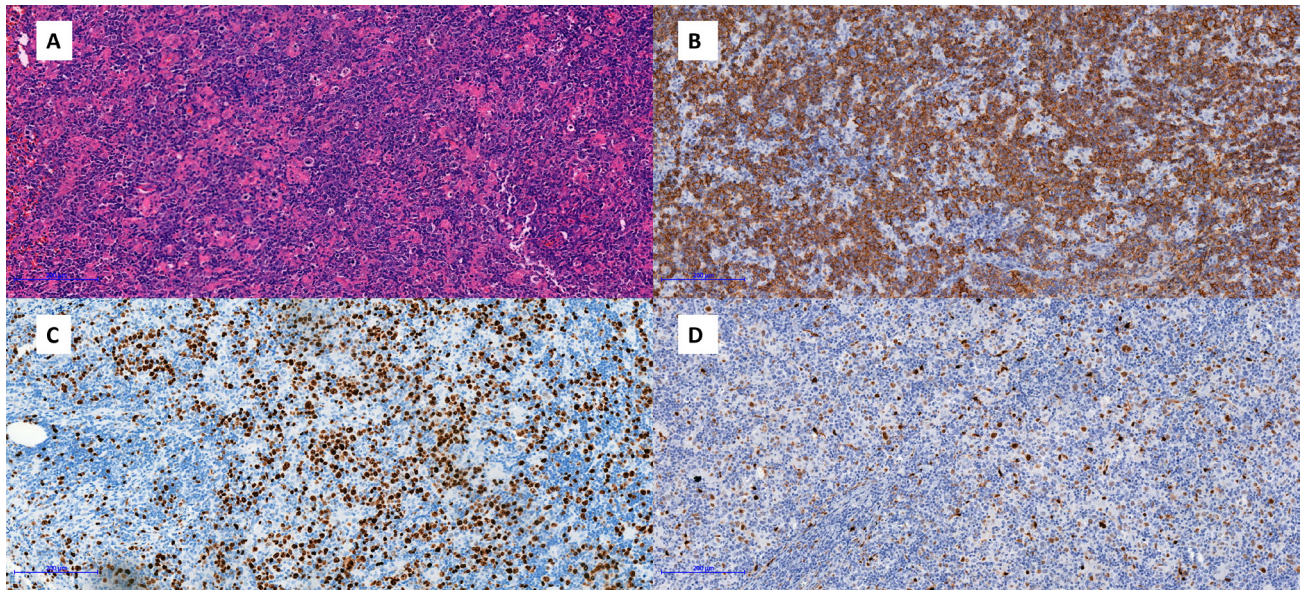


Figure 4. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with Cyclin D1 expression. A. H&E staining reveals large atypical tumor cells. B–C. Strong CD20 positivity and a high Ki-67 proliferation index are evident in the large atypical tumor cells. D. Cyclin D1 nuclear expression of moderate intensity shows less than 30% overlap with CD20 expression.

ferences, including hormonal and epigenetic influences. Overall, the predominance of cytopenias observed in our cohort reflects bone marrow infiltration, whereas elevated LDH and CRP levels correlate with increased tumour biological activity and inflammatory responses within the tumour microenvironment.

The spectrum of lymphoproliferative disorders expressing Cyclin D1 is highly heterogeneous. Our find-

ings demonstrate that although mantle cell lymphoma represents the predominant entity, other lymphoid neoplasms—including plasma cell neoplasms, DLBCL, HCL, and CLL/SLL—may also express Cyclin D1. This distribution is consistent with previous reports indicating that Cyclin D1 expression in non-MCL neoplasms frequently arises through mechanisms independent of the classical *CCND1* translocation [17].

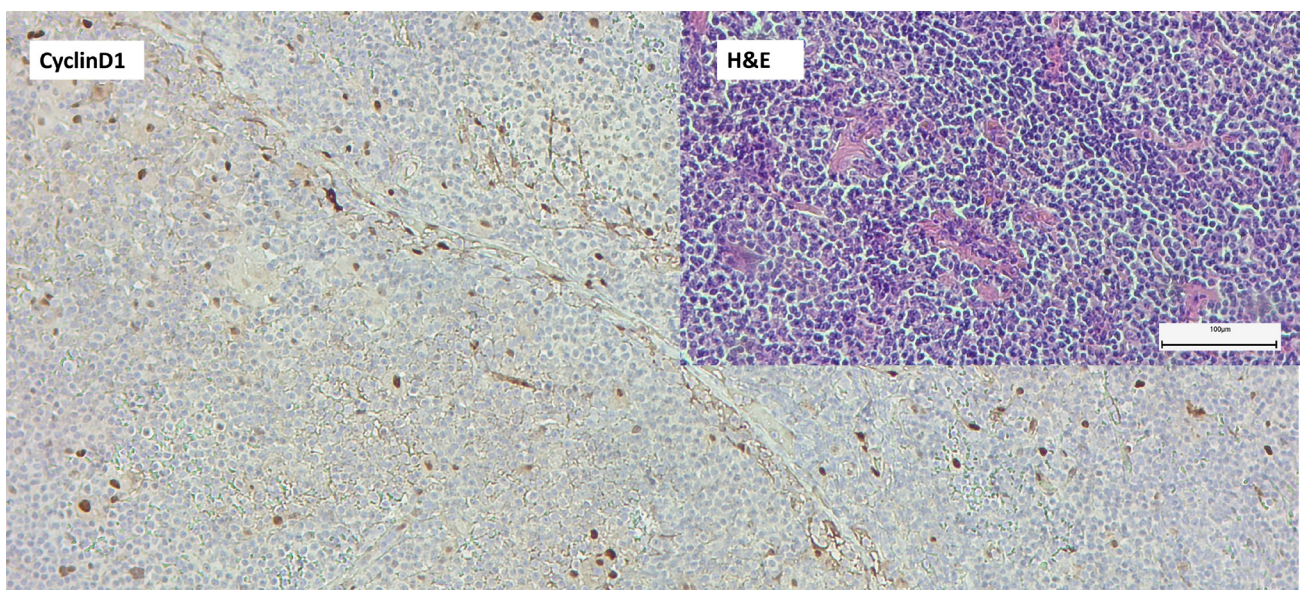


Figure 5. Small lymphocytic lymphoma (SLL). Focal Cyclin D1 expression of moderate intensity is observed against a background of small lymphocytes and is predominantly restricted to proliferation centers.

Table 1. Clinical, laboratory, and immunohistochemical characteristics of cyclin D1-positive cases

Cyclin D1 positive lymphomas		MCL	PC/MM	DLBCL	HCL	CLL	Total
Demographic and clinical data							
Number of cases		27 (65.85%)	8 (19.51%)	3 (7.31%)	2 (4.88%)	1 (2.43%)	41
Male / Female ratio		19/8	2/6	2/1	2/-	-/1	25/16
Localisation	Nodal	20	2	1	-	1	24
	Extranodal	7	6	2	2	-	17
Cyclin D1 expression							
Intensity / distribution		Strong, diffuse	Moderate, zonal	Moderate / Weak, focal	Moderate, diffuse	Weak, focal	-
Coexpression with other lineage specific antigens		85–95%	10–40%	10–15%	50–70%	5%	-
Abnormal hematologic parameters / elevated LDH or CRP							
Hemoglobin (13–17 g/dL)		19	4	1	2	1	27
Leukocytes (3600–10000 / mm ³)		5	-	-	2	-	7
Thrombocytes (150–450 / μ L)		9	2	2	2	-	15
LDH (135–225 U/L)		17	1	2	-	1	21
CRP (<5 mg/L)		13	3	1	2	-	19

At present, no universally accepted cut-off value exists for Cyclin D1 positivity across all tumour types. The diagnostic threshold depends largely on the specific neoplasm, clinical context, and validation studies. In MCL, strong and diffuse nuclear staining is considered highly characteristic; however, even limited positivity may be diagnostically relevant when interpreted within the appropriate morphological and immunophenotypic context. In contrast, evaluation of Cyclin D1 expression in solid tumours, such as breast carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma, is commonly based on predefined percentage thresholds [2,3]. Cyclin D1 expression may present differential diagnostic challenges in neoplasms that share morphological features with MCL, including transformed CLL and DLBCL. Consequently, in diagnostically challenging cases, immunohistochemical findings should ideally be complemented by molecular testing to confirm or exclude the t(11;14)(q13;q32)/CCND1-IGH rearrangement [6].

Although Cyclin D1 is a hallmark marker of MCL, its expression alone is insufficient for diagnosis, as a small proportion of MCL cases are Cyclin D1-negative [18]. Some of these tumours harbour CCND2 or CCND3 translocations and are typically SOX11-positive, exhibiting clinical and genetic features similar to those of Cyclin D1-positive MCL [19]. The Cyclin D1-negative MCL

cases identified at our institution were excluded from the present analysis because of the absence of Cyclin D1 protein expression. By contrast, another Cyclin D1-positive/CD5-negative nodal neoplasm was classified as MCL based on the presence of SOX11 nuclear positivity. The predominance of MCL and its characteristic strong, homogeneous nuclear staining pattern directly reflect the underlying t(11;14)(q13;q32) translocation. Consistent with the literature, Cyclin D1 immunopositivity is observed in approximately 98% of MCL cases and remains a defining feature of the disease [20].

The anatomical presentation of MCL is also highly variable. In our cohort, nodal involvement was present in approximately 75% of cases, exceeding the proportions reported in some studies, where nodal and extranodal presentations are more evenly distributed. Cyclin D1-positive tumours involving the bone marrow accounted for approximately one-quarter of all cases, including HCL. In bone marrow trephine biopsies, distinguishing HCL from other Cyclin D1-positive neoplasms, particularly MCL, is of considerable differential diagnostic importance.

Cytogenetic studies have shown that Cyclin D1 expression in plasma cell neoplasms is largely restricted to the t(11;14)-positive subgroup of multiple myeloma. In this context, Cyclin D1 serves primarily as a subtype-associ-

ated marker rather than a disease-driving biomarker [21]. The relatively weak and focal staining pattern, together with the low degree of overlap with CD138 and CD38 expression, suggests that its diagnostic utility in plasma cell neoplasms is limited.

In HCL, Cyclin D1 may be expressed with weak-to-moderate intensity in a variable proportion of tumour cells, ranging from 10% to 70%. Although this phenomenon is well documented, it is neither universal nor disease-specific and may be misleading if interpreted without appropriate immunophenotypic and molecular correlation. Alternative regulatory pathways, including BRAF-mediated signalling, have been proposed as potential mechanisms underlying Cyclin D1 expression in HCL. The BRAF mutation present in the vast majority of HCL cases leads to constitutive activation of the MAPK/ERK pathway, which may indirectly contribute to Cyclin D1 upregulation [22].

Cyclin D1 expression in DLBCL is uncommon but well documented and is typically characterized by moderate nuclear staining with only partial overlap with the CD20-positive tumour cell population [23]. In most cases, Cyclin D1 expression in DLBCL is not associated with the t(11;14)(q13;q32) translocation. Although Cyclin D1-positive DLBCL constitutes a biologically heterogeneous group, several studies suggest that some cases may pursue a more aggressive clinical course. Distinguishing these tumours from pleomorphic or blastoid variants of MCL—which may closely resemble DLBCL both morphologically and immunophenotypically but typically exhibit strong, diffuse Cyclin D1 expression and characteristic genetic alterations—is of critical diagnostic importance [12,24].

In CLL/SLL, Cyclin D1 expression is generally minimal and limited to a small subset of cells, usually representing approximately 5% of the tumour population. Positivity is typically confined to proliferation centres (pseudofollicles), which appear as pale expanded areas within a background of small lymphocytes. These structures do not represent true germinal centres but rather sites of increased activation and proliferation of neoplastic cells. Consequently, Cyclin D1 expression in CLL/SLL does not reflect the baseline tumour phenotype but instead correlates with cellular activation and proliferation, effectively serving as an internal control. This observation is particularly important in the differential diagnosis of MCL, which also expresses CD5 but is characterized by strong, diffuse Cyclin D1 positivity [14].

Recent multiparametric immunophenotypic studies have further demonstrated that a substantial proportion of Cyclin D1-positive cells in CLL/SLL may represent non-neoplastic bystander cells with a histiocytic phenotype rather than the neoplastic lymphoid population itself [25].

Interpretation of Cyclin D1 expression in MCL is generally straightforward, as the strong and diffuse nuclear staining pattern closely correlates with CD20, CD5, and SOX11 expression. Particular attention should also be paid to SOX11-negative cases, which have been associated with extranodal disease and potentially distinct biological behaviour [26]. The high degree of co-expression between Cyclin D1 and lineage-specific markers constitutes a characteristic diagnostic signature of MCL, further complemented by the Ki-67 proliferative index. The broad range of Ki-67 values observed in our cohort (10-80%) reflects the biological heterogeneity of the disease. Furthermore, it is also significant in the case of plasma cell proliferations, given that normal plasma cells are also often Cyclin D1-positive. In contrast, the relatively low-level Cyclin D1 expression observed in plasma cell neoplasms, HCL, DLBCL, and CLL/SLL reduces the diagnostic specificity of the marker and highlights the potential for diagnostic misinterpretation.

Several limitations of the present study should be acknowledged, including the relatively small sample size ($n = 41$), the single-centre design, and the retrospective methodology, all of which may limit the generalizability of the findings. An additional limitation is the absence of molecular confirmation of the *CCND1-IGH* [t(11;14)] rearrangement, which would have further strengthened the diagnostic conclusions.

Conclusion

In conclusion, Cyclin D1 remains a cornerstone biomarker for the diagnosis of mantle cell lymphoma. However, pathologists and clinicians must be aware that Cyclin D1 expression may also occur in other B-cell and plasma cell neoplasms, thereby reducing its diagnostic specificity and increasing the risk of overdiagnosing MCL. Our findings strongly support the need for a comprehensive, multiparametric diagnostic approach that integrates morphological, immunophenotypic, and molecular data to ensure accurate classification of Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms.

References

- Qie S, Diehl JA. Cyclin D1, cancer progression, and opportunities in cancer treatment. *J Mol Med*. 2016 Dec 2;94(12):1313-26. doi:10.1007/s00109-016-1475-3
- Jeffreys SA, Becker TM, Khan S, Soon P, Neubauer H, de Souza P, et al. Prognostic and Predictive Value of CCND1/Cyclin D1 Amplification in Breast Cancer With a Focus on Postmenopausal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 17;13. doi:10.3389/fendo.2022.895729
- Dhingra V. Evaluation of Cyclin D1 expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2017. doi:10.7860/JCDR/2017/21760.9329
- Chen S, Li L. Degradation strategy of cyclin D1 in cancer cells and the potential clinical application. *Front Oncol*. 2022 Aug 18;12. doi:10.3389/fonc.2022.949688
- Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Oct 1;122(10):3416-23. doi:10.1172/JCI61272
- Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):48-55. doi:10.1182/blood-2014-05-521898 PubMed PMID: 25499451.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229-53. doi:10.1182/blood.2022015851
- Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukaemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2022 Feb 8;97(2):226-36. doi:10.1002/ajh.26390
- Jiang Y, Zhang C, Lu L, Wang X, Liu H, Jiang Y, et al. The Prognostic Role of Cyclin D1 in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2022 Jan 31;21. doi:10.1177/15330338211065252
- Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021 Feb 5;10(2):336. doi:10.3390/cells10020336
- Bibas M. PLASMA BLASTIC LYMPHOMA. A STATE-OF-THE-ART REVIEW (1). *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2024 Jan 1;16(1):e2024007. doi:10.4084/MJHID.2024.007
- Kurz KS, Zamo A, Drewes C, Madej E, Laurent C, Burroni B, et al. Cyclin D1 rearranged diffuse large B-cell lymphoma—an evolving concept. *Leukaemia*. 2025 Dec 7;39(12):2988-96. doi:10.1038/s41375-025-02794-1
- Ok CY, Xu-Monette ZY, Tzankov A, O'Malley DP, Montes-Moreno S, Visco C, et al. Prevalence and clinical implications of cyclin D1 expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1818-29. doi:10.1002/cncr.28664
- Demianets R, O'Brien S, Mahdavi K, Niu C, Aslam S, Tran T, et al. Composite chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma involving the bone marrow: a case report and literature review. *J Pathol Transl Med*. 2025 Sep 15;59(5):334-9. doi:10.4132/jptm.2025.07.02
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
- Faiq Ahmed, Ian A. Cree, Daphne de Jong, Anil Felix Angelo Fonseca, Gabrielle Goldman-Lévy, Dilani Lokuhetty, editors. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Haematolymphoid tumours. 5th ed. Vol. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229-53. doi:10.1182/blood.2022015851
- Ok CY, Medeiros LJ. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Hum Pathol*. 2025 Feb;156:105698. doi:10.1016/j.humpath.2024.105698
- Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun 19;94(6):710-25. doi:10.1002/ajh.25487
- Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol*. 2022 May 5;97(5):638-56. doi:10.1002/ajh.26523
- Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3(1):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukaemia. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 16;364(24):2305-15. doi:10.1056/NEJMoa1014209
- Jiang C, Shi X, Fan C. A cyclin D1-positive diffuse large B-cell lymphoma of germinal center B-cell-like subtype in the right tonsil. *Medicine*. 2017 Mar;96(11):e6311. doi:10.1097/MD.00000000000006311
- Ehinger M, Linderöth J, Christensson B, Sander B, Cavallin-Ståhl E. A Subset of CD5- Diffuse Large B-Cell Lymphomas Expresses Nuclear Cyclin D1 With Aberrations at the CCND1 Locus. *Am J Clin Pathol*. 2008 Apr 1;129(4):630-8. doi:10.1309/42CQ0HU7XEY9QMXX
- Wu J, Zhang Y, Sun L, Zhai Q. Cyclin D1 expression by histiocytes may mimic cyclin D1-positive proliferation centres of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Pathol Res Pract*. 2018 Jan;214(1):72-5. doi:10.1016/j.prp.2017.11.010
- Silkenstedt E, Dreyling M. Mantle cell lymphoma—Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Hematol Oncol*. 2023 Jun 9;41(S1):36-42. doi:10.1002/hon.3149

A cyclin D1 expresszió, mint diagnosztikus biomarker a lymphocita eredetű daganatokban

Lukács Márk Szilárd¹, Molnár Gyopár Beáta^{2,5}, Gaál-Szőke Szidónia³, Horváth Emőke^{4,5}

¹Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Általános Orvosi Kar, ²Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Biokémia és Környezeti Kémia Tanszék, ³I. Hematológiai Osztály, ⁴Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Patológia Tanszék, ⁵Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Kórház, Patológia Osztály, ⁴Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Kórház

Abstract • Cyclin D1 is a key regulator of cell cycle progression and a well-established diagnostic marker in Mantle Cell Lymphoma. However, its expression has also been described in a subset of other B-cell lymphoproliferative disorders, posing potential diagnostic challenges. Methods: We performed a retrospective analysis of Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms diagnosed between 2016 and 2025 at a single tertiary care center. Expression patterns were evaluated in relation to tumor type, staining intensity, distribution, and co-expression with lineage-specific immunohistochemical markers. Results: A total of 41 Cyclin D1-positive cases were identified, including MCL (65.85%), plasma cell neoplasms (19.51%), Diffuse Large B-Cell Lymphoma (7.31%), Hairy Cell Leukemia (4.88%), and Chronic Lymphocytic Leukemia (2.43%). MCL cases showed strong, diffuse nuclear expression with high concordance with CD5 and SOX11. In contrast, non-MCL neoplasms exhibited variable, often weaker and heterogeneous expression patterns. In CLL, Cyclin D1 positivity was minimal and confined to proliferation centers, while in HCL it was moderate and heterogeneous. DLBCL cases demonstrated moderate nuclear expression with limited overlap with CD20-positive tumor cells. Conclusions: Although Cyclin D1 remains a highly sensitive marker for MCL, its expression in other B-cell neoplasms limits its diagnostic specificity. Accurate interpretation requires integration of morphologic, immunophenotypic, and molecular findings to avoid diagnostic pitfalls, particularly in distinguishing MCL from other Cyclin D1-positive lymphoid neoplasms.

Keywords • Cyclin D1; Mantle Cell Lymphoma; Plasma cell neoplasms; Hairy cell leukemia; immunohistochemistry;

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0013

Orvostudományi Értesítő 2025, 98(2): 164–180

Bevezetés

A Cyclin D1 egy kulcsfontosságú fehérje a sejtciklus szabályozásában. A fehérjét kódoló gén transzlokációs mutációja révén különböző neoplasztikus elváltozásokban kontrollálatlan sejtprolifерációt idéz elő, ezért fontos szerepet játszik, mint diagnosztikai marker a B-sejtes lymphomák elkülönítésében, főleg a köpenysejtes lymphoma (MCL) azonosításában, ugyanakkor a hámeredetű daganatok proliferációs aktivitásának megbízható jellemzője [1]. Szerkezetét tekintve egy 295 aminosavból álló fehérje, amelyet a 11q13.3 kromoszóma lokuszban található, öt exonnal rendelkező CCND1 gén kódol. Élettani körülmények között a molekula instabil, felezési ideje 10-30 perc. A lebomlása polyubiquityláción keresztül történik,

ezt követően megsemmisítése a 26S proteoszóma által valósul meg, amit egy helyspecifikus threonin (Thr-286) foszforiláció szabályoz. Normál körülmények között expressziója szigorúan kontrollált, azonban genetikai vagy jelátviteli eltérések következtében kialakuló túlzott aktivitása onkogén hatású lehet. Ezen molekulában bekövetkező mutáció esetén, a Cyclin D1 stabilizálódik, megteremtve a lehetőségét a proonkogén-onkogén folyamatok iniciációjának. CCND1 gén amplifikációja, transzlokációja és túlzott expressziója kulcsszerepet játszanak több daganattípusban. Amplifikáció eredményeként génkópiaszám növekedés és következményes Cyclin D1 túltermelés látható pl. emlőrák, fej-nyaki tumorokban [2,3]. A MCL-ben a neoplasztikus átalakulás alapját klasszikusan a t(11;14) (q13;q32) transzlokáció képezi, amely során

az immunglobulin nehézlánc (IGH) génkomplex 14q32 régiójához helyezi át a 11q13 régióban található CCND1 protoonkogént. A transzlokáció hatására szabályozástól független Cyclin D1 túlexpresszió is kialakul. A CDK4 és CDK6 kinázokhoz való kapcsolódása révén, valamint az RB foszforizációja eredményeként felszabadítja az E2F transzkripciós faktort, amely a G1/S fázis progressziójával a sejtciklus felgyorsítását eredményezi [4].

Szolid daganatokban és lymphomákban (MCL valamint a plazmasejtes neopláziákban) egyaránt kimutatták, hogy a Cyclin D1 transzkripciós faktorokkal, chromatin remodeling és hisztont modosító enzimekkel is kölcsönhatásba lép, amely által fokozza a kromoszóma instabilitást, azáltal, hogy a kromoszómaszegregáció és a chromatin átrendeződésben szerepet játszó szabályozó génekkel létesít kötődést [5].

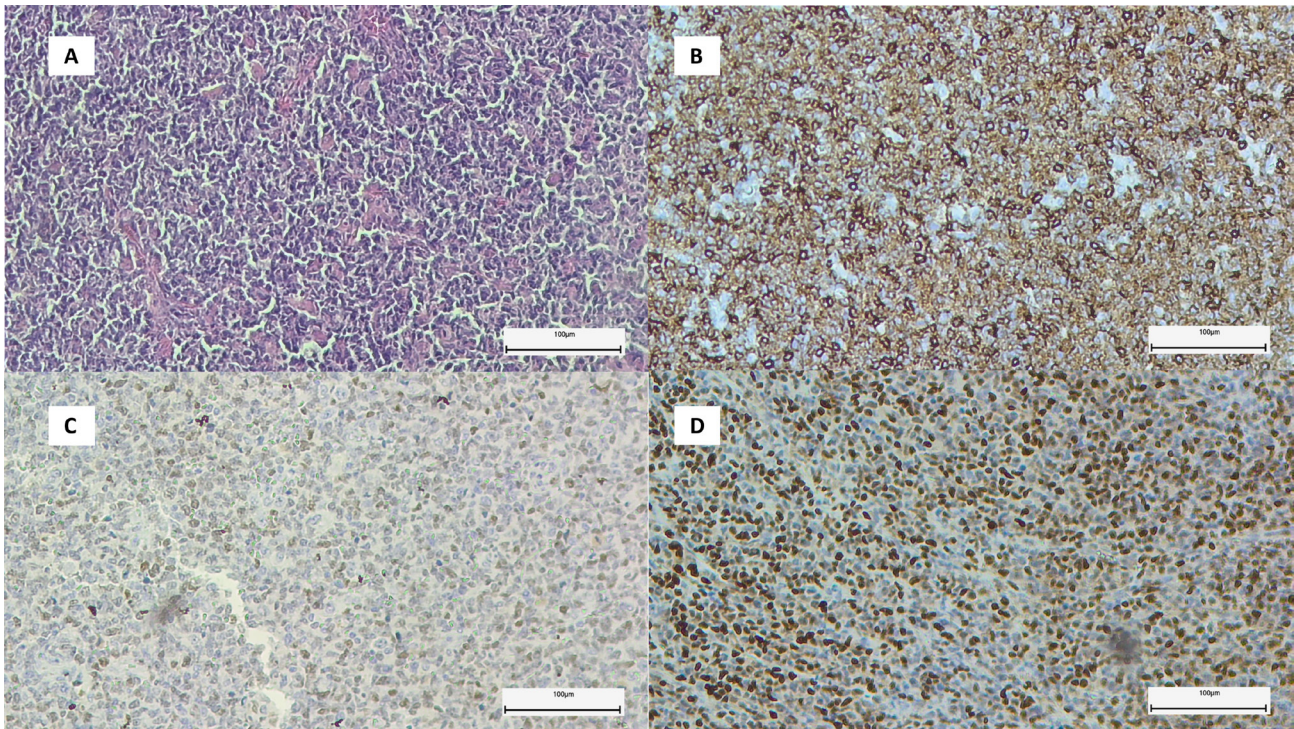
A B-sejteredetű limfoid daganatok széles spektruma köthető a Cyclin D1 expresszió jelenlétéhez, a MCL esetében diagnosztikus jelentőséggel. Ennek a daganatnak a klinikai megjelenése széles spektrumot ölel fel, az aszimptomatikus, enyhe tüneteket mutató klinikai variánsoktól egészen a súlyos, agresszív variánsokig [6,7]. Ugyancsak Cyclin D1 expressziót mutató daganat a hajás sejtes leukémia (HCL), amely az összleukémiák csupán 2%-át képezi, gyakran a csontvelő, a perifériás vér és lép egyidejű érintettségével [8]. A plasmocyta eredetű daganatok esetében mind a lokalizált szoliter plasmocytoma (SPC), mind pedig a disszeminált, csontvelőt is érintő myeloma multiplex (MM) formában jellemző a változó arányú Cyclin D1 expresszió [9,10]. Ezzel ellentétben az éretlen plazmasejtekből kialakuló a plasmablastos lymphoma (PBL) következetesen Cyclin D1-negatív immunfenotípusa [11] élesen szembeállítható diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) egy molekulárisan meghatározott alcsoportjában észlelt aberráns Cyclin D1 expresszióval, amely diagnosztikai csapdát jelent és a lymphoma biológia komplexitását tükrözi [12,13]. A kis lymphocytás lymphoma/krónikus lymphocytás leukémia (CCL) daganatsejtjeinek Cyclin D1 expressziója alacsony, de differenciáldiagnosztikai szempontból nem elhanyagolható, mivel az infiltrátum noduláris jellege és a CD5 expresszió közös vonása a MCL-nek és a CCL-nek egyaránt [14].

A fentiekből következik, hogy a Cyclin D1 expresszió vizsgálata a lymphocyta eredetű daganatok diagnosztikájában kiemelt jelentőséggel bír, különösen azon esetekben, ahol a morfológiai és immunfenotípusos jellemzők átfedést mutatnak. Mivel a Cyclin D1 expressziója szignifikáns különbséget mutat a fent említett daganattí-

pusokban, jelen tanulmányunkban különböző B-sejtes lymphomák esetében vizsgáltuk a fehérje expressziójának a százalékos arányát, valamint a magfestődés intenzitását annak eldöntésére, hogy a Cyclin D1 vizsgálata szükségyszerűen beemelendő-e a rutinszerűen alkalmazott immunhisztokémiai panelbe érett B-sejtes lymphomák diagnosztikájában.

Anyag és módszer

A Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház Kórszövettani Laboratóriumában 2016–2025 között diagnosztizált Cyclin D1-pozitív, lymphocytaeredetű felnőttkori daganatok retrospektív elemzését végeztük el, különös tekintettel az expresszió mennyiségi (a pozitív sejtek aránya, festődési intenzitás) és minőségi jellegzetességeire (nukleáris mintázat, heterogenitás). Az expresszió intenzitását az adott esetek Ki67-expressziójának erősségéhez viszonyítottuk. Ezt követően a különböző Cyclin D1-pozitív daganatokban az antigén nukleáris expresszióját összehasonlítottuk az adott daganatok diagnosztikai szempontból meghatározó immunhisztokémiai markereinek — CD20, SOX11, CD5, CD38 és HCL — expressziójával, és minden daganattípus esetében meghatároztuk az expressziós átfedés mértékét, amelyet százalékban fejeztünk ki. Az adatbázisba csak a hisztopatológiailag igazolt, immunhisztokémiai vizsgálatokkal alátámasztott, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016 [15] illetve 2022 [16] osztályozásának megfelelő diagnózisokkal rendelkező daganatok kerültek be, amelyek immunhisztokémiai vizsgálattal Cyclin D1 pozitív nukleáris festődést mutattak, függetlenül a pozitív sejtek arányától vagy a festődés intenzitásától. A Cyclin D1 immunhisztokémiai festődés értékelését standardizált szempontok alapján végeztük, figyelembe véve a nukleáris pozitivitást, a pozitív sejtek arányát és a festődés intenzitását. Ugyanakkor vizsgálatunk elsődleges célja nem a klasszikus pozitivitási kategóriák vagy fix cut-off értékek meghatározása volt, hanem a Cyclin D1 és más diagnosztikailag releváns antigének közötti koexpressziós mintázatok elemzése. Ennek megfelelően az interpretáció során a hangsúlyt az expresszió relatív mértékére, heterogenitására és az egyéb immunhisztokémiai markerekkel mutatott átfedésekre helyeztük, így a hagyományos cut-off értékek alkalmazása korlátozott jelentőséggel bírt. A fent említett immunhisztokémiai vizsgálatok standardizált protokoll szerint, validált és in vitro diagnosztikai



1. ábra. Köpenysejtes lymphoma (MCL). A-B. H&E-festéssel gazdagon erezett diffúz lymphoid infiltrátum látható erős CD20-pozitivitással. C. A SOX11 nukleáris festődés heterogén, a daganatsejtek 70-80%-ra korlátozódik. D. A Cyclin D1 magi expresszió kifejezett, homogén. A CD20 és Cyclin D1 festődés között jelentős átfedés figyelhető meg, ami alátámasztja a neoplasztikus B-sejt populáció Cyclin D1-expresszióját.

(IVD) minősítésű rendszer alkalmazásával történtek, biztosítva az eredmények reprodukálhatóságát és diagnosztikai megbízhatóságát.

Egyéb besorolási kritériumnak tekintettük a megfelelő minőségű és mennyiségű szövettani mintát (csontvelő biopszia esetén legalább 5 értékelhető velőürrrel), a műtermékek nélküli megfelelő technikai minőségű immunhisztokémiai reakciókat, valamint az esetekkel asszociált klinikai és labordiagnosztikai eredmények elérhetőségét a H3 informatikai rendszer adatbázisából (pl. életkor, nem, lokalizáció, stádium, hematológiai paraméterek).

Nem kerültek besorolásra a nem egyértelmű vagy később pontosított diagnózisok, a klinikopatológiai korrelációt gyengítő, ugyanazon betegről származó ismételt biopsziák, valamint a korábban kezelt esetek, amelyekben az onkoterápiás protokoll befolyásolhatja az immunhisztokémiai markerek expresszióját.

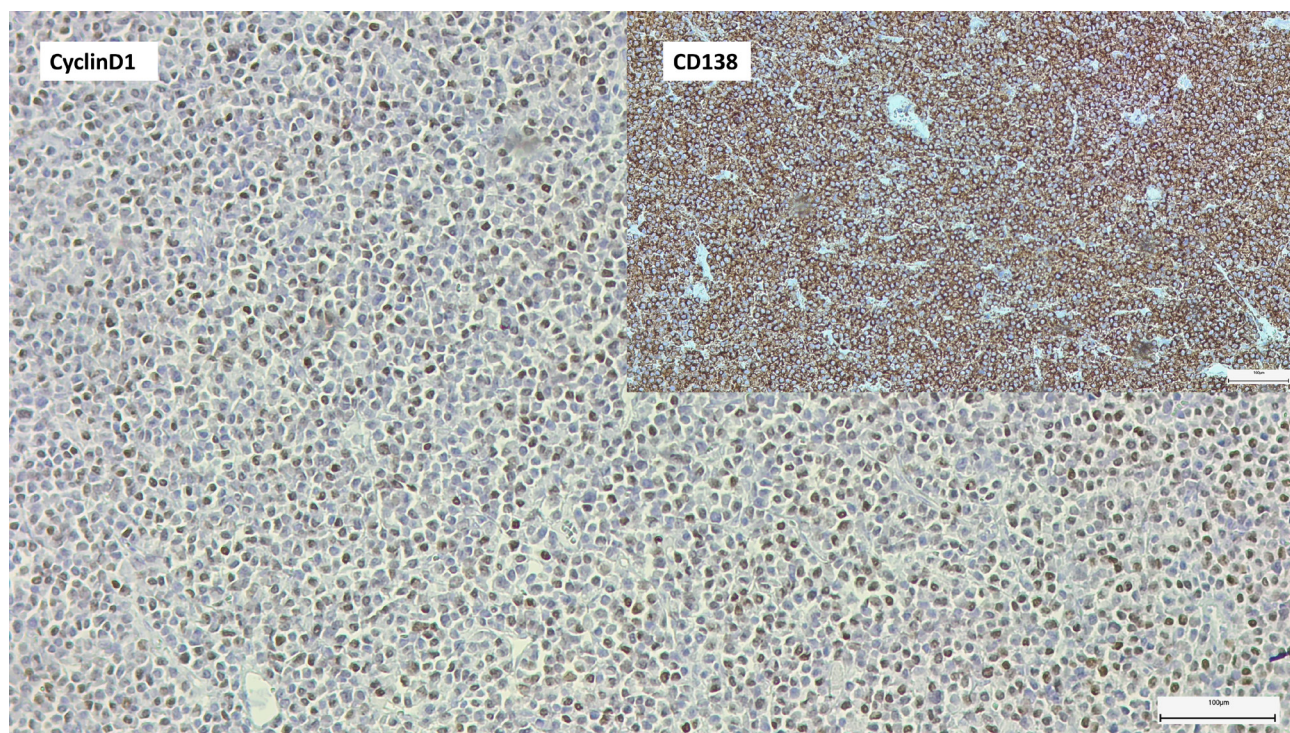
A vizsgálat során az adatokat Microsoft Excelben rögzítettük és rendszereztük. Az adatok feldolgozása egyszerű leíró statisztikai módszerekkel történt, mint középérték (átlag), medián, szóródási mutatók (minimum, maximum, standard deviáció). Összehasonlítottuk

a páciensek legfontosabb hematológiai (hemogramm alapján), valamint gyulladásos paramétereit (LDH, PCR), vizsgált daganatok típusára bontva. Mivel a vizsgálat elsősorban kvalitatív jellegű paraméterek értékelésére épült, továbbá a rendelkezésre álló esetszám korlátozott volt, a statisztikai szignifikancia p-érték alapú meghatározását nem tartottuk indokoltnak.

Jelen tanulmányt a Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház Etikai Bizottsága hagyta jóvá. (Decizia Comisiei de Etică Medicală pentru Studiul Clinic al Medicamentului din cadrul SCJU Târgu Mureş nr. Ad.33795 din 12.01.2024)

Eredmények

A vizsgált periódusba diagnosztizált lymphocita eredetű daganatok közül összesen 41 esetben találtunk a daganatsejtekben Cyclin D1 antigén-expressziót, melyek a daganatok szöveti típusa szerint a következő eloszlást mutatták: 27 (65,85%) MCL, 8 (19,51%) SPC/MM, 3 (7,31%) DLBCL, 2 (4,88%) HCL és 1 (2,43%) CLL.



2. ábra. Plazmasejtes daganatok (SPC). A plazmasejtes daganatok tumorsejtjeiben a Cyclin D1 pozitivitás nem haladja meg a 40%-ot, szemben a 100%-os CD138 antigén-expresszióval (beillesztés).

A betegpopuláció demográfiai jellemzőinek elemzése során a vizsgált beteganyag átlagéletkora $67,75 \pm$, max: 79 min: 38, standard deviáció 11,22 év volt. A nemek szerinti megoszlás egyértelmű férfi dominanciát mutatott (25 férfi/16 nő), a férfi betegek aránya meghaladta a 60%-ot.

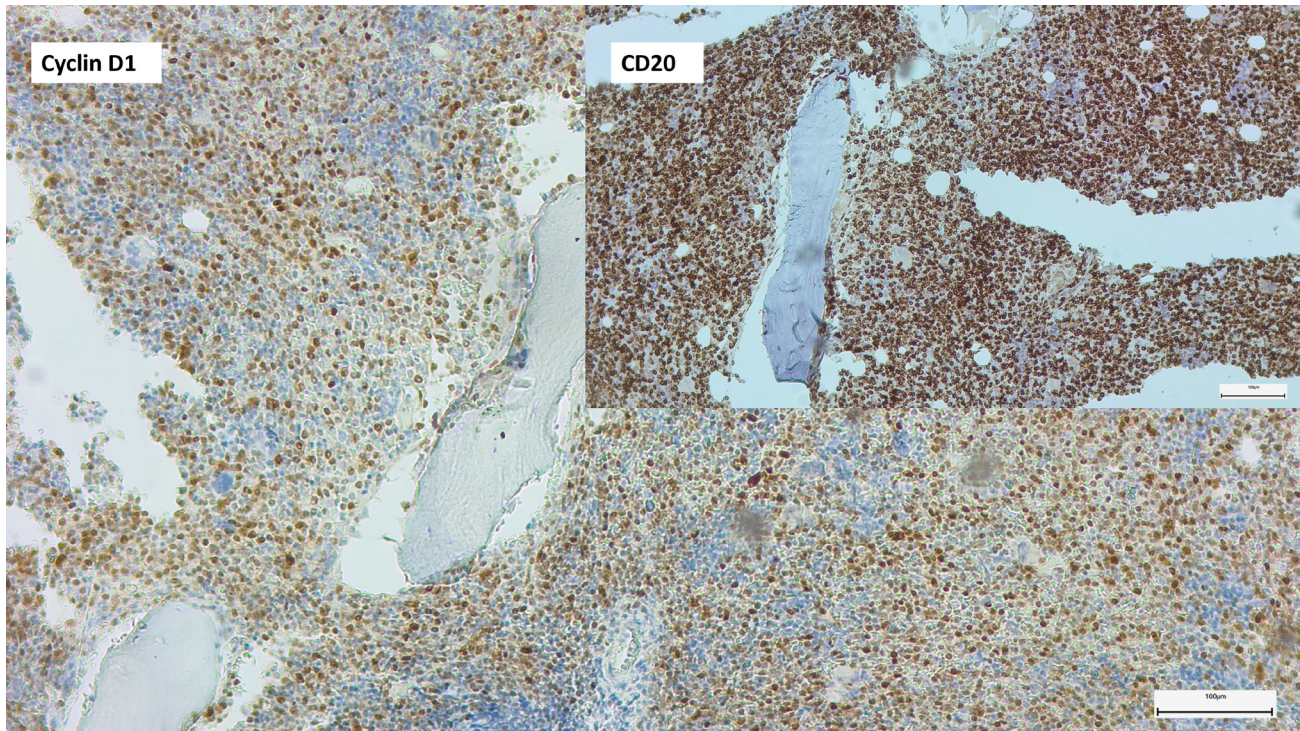
A kóros hematológiai paraméterek elemzése során az anémia (66%) és a thrombocytopenia (37%) dominált, amelyek elsősorban csontvelői érintettséggel hozhatók összefüggésbe. Az emelkedett LDH-szint (51%) és CRP (46%) a tumorbiológiai aktivitás és a gyulladásos mikro-környezet indirekt markereinek bizonyultak. A leukocytá eltérések (leukocytosis, leukopenia) az esetek csupán 17%-ban fordultak elő.

A szöveti típus tekintetében a diagnosztikus spektrum megoszlása egyértelmű dominanciát mutatott a MCL javára, amely az összes eset 65,85%-át (27/41) tette ki. A második leggyakoribb csoportot a plazmasejtes eredetű daganatok (SPC és MM) alkották (19,51%; 8/41). A fennmaradó eseteket 3 (7,31%) a (DLBCL), 2 (4,88%) hajás sejtes leukémia (HCL), valamint 1 (2,43%) krónikus lymphocytás leukémia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) képezték.

A klinikai megjelenés elemzése során az esetek többségében a nodális lymphomák (58,53%; 24/41) domináltak, amelyek lokalizáció tekintetében leggyakrabban a peri-

fériás, illetve az abdominális nyirokcsomókat érintették. Ugyanakkor jelentős arányban extranodális manifestáció is előfordult (41,46%; 17/41) a következő lokalizációkban: prosztata, garatmandula, gyomor-bél traktus (MCL), csont és csontvelő, orrüreg (SPC és MM) valamint csontvelő (HCL), ami jól tükrözi a lymphoproliferatív betegségek klinikai heterogenitását. Az extranodális esetek között kiemelendő a csontvelő érintettség, amely a vizsgált esetek 24,39%-át (10/41) képezte. Ezek közül három esetben a klinikai tünetek háttérében a csontvelői haematopoiesis visszaszorítására utaló kifejezett pancytopenia állt, ami elsősorban plazmasejtes daganatokban, a MCL leukémiás fázisában, valamint HCL-ben egyértelműen jelen volt.

A Cyclin D1 expresszió a fent említett daganatokban változó intenzitást és eloszlást mutatott. Erős, diffúz nukleáris festődést észleltünk a MCL-ban, ezzel ellentétben a plazmasejtes daganatokban a nukleáris festődés mérsékelt és fokális, zonális elrendeződést mutatott. HCL-ben gyenge vagy mérsékelt nukleáris festődést találtunk, ami a daganatsejtek kevesebb, mint 70%-át érintette. A Cyclin D1 expressziót mutató DLBCL-ben mérsékelt intenzitású magi expressziót találtunk, ami a daganatsejtek kevesebb, mint 30%-ban van jelen. Hasonló intenzitású expressziós mintázatot találtunk CLL-ben, ebben az esetben fokális elrendeződésben.



3. ábra. Hajas sejt leukémia (HCL). Cyclin D1 változó intenzitású nukleáris expressziója részleges átfedést mutat a CD20 antigénnel (beillesztés).

A Cyclin D1 expresszió diagnosztikai értéke önmagában is jelentős, azonban valódi klinikai relevanciája az egyéb immunhisztokémiai markerekkel való együttes értékelés során válik teljessé. Figyelembe véve a fent említett daganatok klasszikus immunprofilját, részletesen elemeztük a Cyclin D1 és a klasszikus B-sejt, illetve plazmasejt markerek közötti koexpressziós mintázatokat, különös tekintettel a CD20, CD5, SOX11, CD38, valamint a HCL antigénekre.

A köpenysejt lymphoma (CD20/CD5/Cyclin D1/SOX11 pozitív) eseteiben a Cyclin D1 az immunfenotípussal jól reprodukálható és konzisztens egybecsengést találtunk. A CD20 expresszió mellett (100%), a CD5 pozitívitas átlagosan 90%-os volt, ezekkel az antigénekkel a Cyclin D1 (kettős pozitívitas) 85–95% -os átfedést mutatott. A SOX 11 expresszió és a Cyclin D1 expresszió együttes jelenléte elérte a 90%-ot (**1. ábra**).

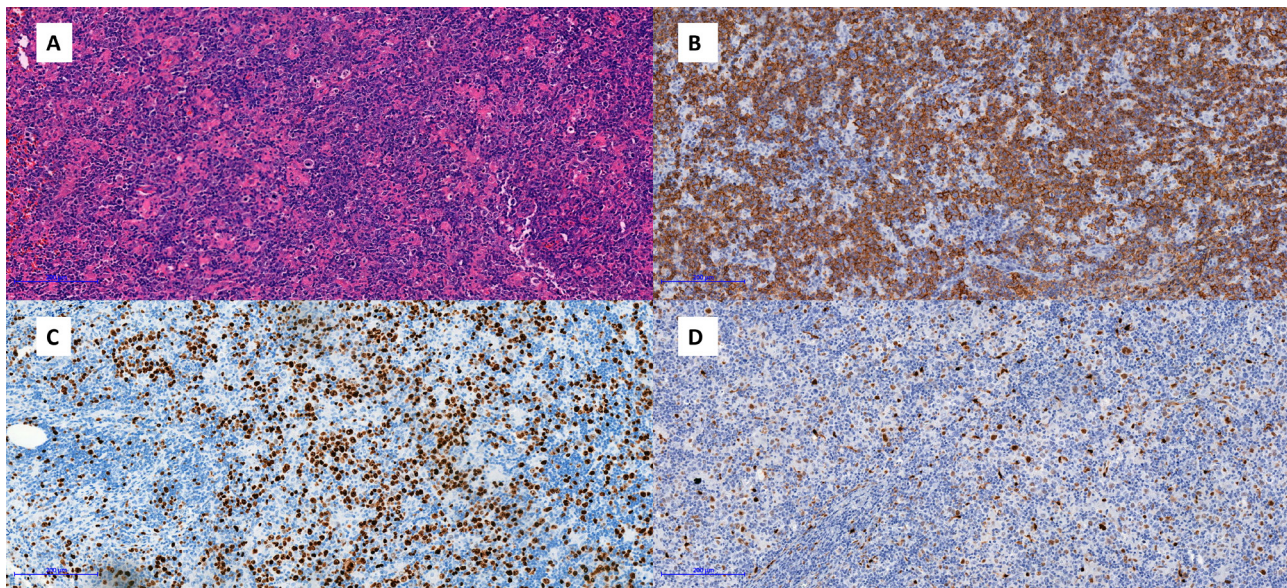
Ki kell emelnünk, hogy két extranodális MCL lymphoma a daganatsejtek immunfenotípusának meghatározása során Cyclin D1 negatívnak bizonyultak, ezért nem kerültek be a vizsgált csoportba. Ebben a két esetben a diagnózist a daganatsejtek SOX11 expressziója támasztotta alá. Ugyanakkor a Ki67 antigén expressziós profilja is eltérő volt a különböző daganatokban, a Ki67 index széles tartományban mozgott (10–80%). A plazmasej-

tes eredetű daganatok esetében a Cyclin D1 expresszió átfedése a többi vonalspecifikus antigénnel jelentősen alacsonyabbnak bizonyult, mint a MCL-esetében. A CD138 és CD38 expresszió minden esetben domináns volt (100%), míg a Cyclin D1 pozitívitas 10%-30% között változott, összesetszámra vonatkoztatva a CD138/CD38-Cyclin D1 átfedés nem haladta meg az 20%-ot (**2. ábra**).

A hajas sejt leukémia eseteiben a CD20 pozitívítással asszociált Cyclin D1 expresszió 50%-ot, illetve 70%-ot ért el (**3. ábra**), míg a 3 diffúz nagy B-sejt lymphoma eseteiben a CD20 antigénnel való átfedés alacsony, 5%, 15% és 20% volt (**4. ábra**). CLL-ben a daganatsejtek csupán 5%-a volt Cyclin D1 pozitív (**5. ábra**), míg a proliferációs centrumok sejtjeinek pozitív jelölődése belső kontrollként értelmezendő. A fontosabb eredményeinket az **1. táblázat**ba foglaltuk össze.

Megbeszélés

Eredményeink a demográfiai jellemzők tekintetében összhangban állnak a limfoid malignitások életkori és nemekre vonatkoztatott epidemiológiájával, melynek háttérben az életkor előrehaladásához kapcsolt immunosenescence, a genetikai instabilitás kumulatív hatása és nemi különbsé-

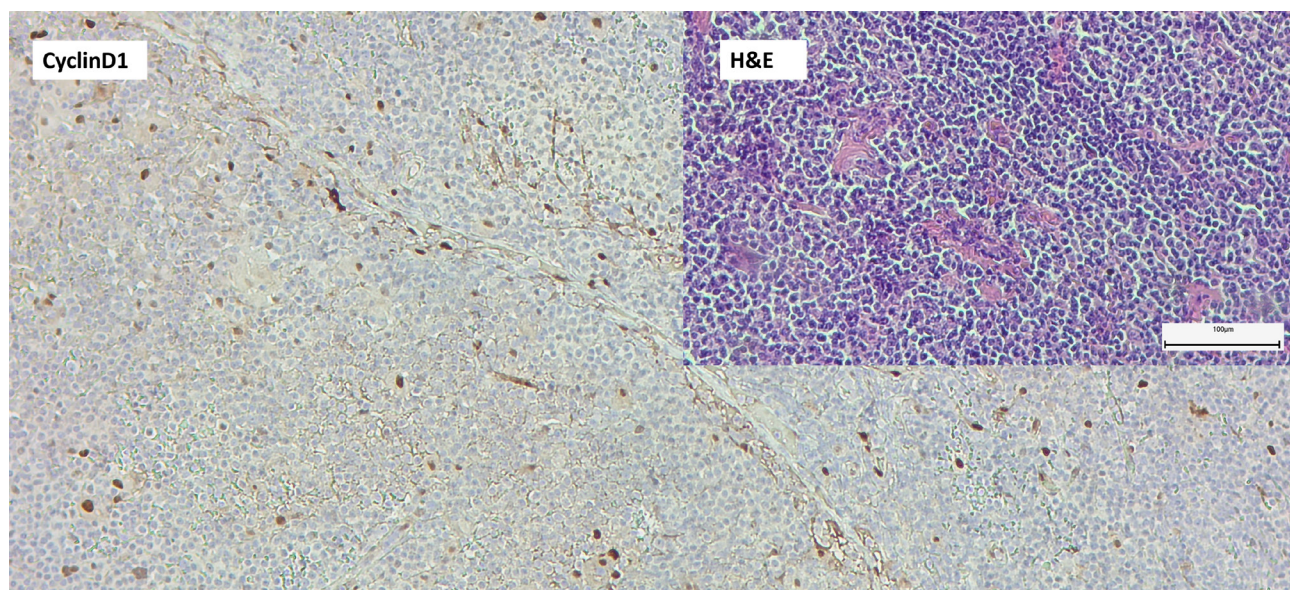


4. ábra. Cyclin D1 expressziót mutató DLBCL. A. H&E festéssel láthatóak a nagyméretű atípusos daganatsejtek. B-C. Szembetűnő a nagy, atípusos daganatsejtek erős CD20 pozitívítása és Ki 67 expressziója. D. A daganatsejtek mérsékelt intenzitású Cyclin D1 magi expressziója kevesebb mint 30%-ban mutat átfedést a CD20 antigénnel.

gek biológiai okai (hormonális/epigenetikai tényezők) állnak. Összességében a cytopeniák dominanciája elsősorban csontvelői érintettségre utal, míg az emelkedett LDH- és CRP-szintek a fokozott tumorbiológiai aktivitás és a gyulladásos válasz jelenlétével hozhatók összefüggésbe.

A daganat típusok tekintetében a Cyclin D1 expresszióval rendelkező lymphoproliferatív daganatok spektruma heterogén. A vizsgált populáció eredményei azt mutat-

ják, hogy a domináns a köpenysejtes lymphoma (MCL) mellett kisebb arányban ugyan, de egyéb daganatok is expresszálnak Cyclin D1-et (plazmasejtes daganatok, DLBCL, HCL és CLL). Az említett típusok megoszlása jól korrelál az irodalomban említett adatokkal, amelyek kiemelik, hogy a Cyclin D1 expresszió a non-MCL daganatokban gyakran a klasszikus CCND1 transzlokációtól független mechanizmusok révén történik [17].



5. ábra. Kis lymphocytás lymphoma (SLL). Kis lymphocytás háttérben megjelenő, mérsékelt intenzitású és fokális Cyclin D1 expresszió főleg a proliferációs centrumokra korlátozódik.

1. táblázat. A vizsgált populáció klinikai, paraklinikai és kórszövettani adatai

Cyclin D1 pozitív lymphomák	MCL	PC/MM	DLBCL	HCL	CLL	Összesen	
Demográfiai és klinikai adatok							
Esetszám	27 (65,85%)	8 (19,51%)	3 (7,31%)	2 (4,88%)	1 (2,43%)	41	
Férfi / Nő arány	19/8	2/6	2/1	2/-	-/1	25/16	
Lokalizáció	Nodális	20	2	1	-	1	24
	Extranodális	7	6	2	2	-	17
Cyclin D1 eszpresszió							
Intenzitás / eloszlás	Erős, diffúz	Mérsékelt, zonális	Mérsékelt / Gyenge, gócos	Mérsékelt, diffúz	Gyenge, gócos	-	
Koexpresszió egyéb vonalspecifikus antigénekkal	85–95%	10–40%	10–15%	50–70%	5%	-	
Kóros hematológiai paraméterek / emelkedett LDH és CRP							
Hemoglobin (13–17 g/dL)	19	4	1	2	1	27	
Leukocyta (3600–10000 / mm ²)	5	-	-	2	-	7	
Thrombocyta (150–450 / µL)	9	2	2	2	-	15	
LDH (135–225 U/L)	17	1	2	-	1	21	
CRP (<5 mg/L)	13	3	1	2	-	19	

A Cyclin D1 expresszió értékelésére jelenleg nincs minden daganattípusra egységesen alkalmazható, univerzális cut-off érték, mivel a pozitivitás küszöbe jelentősen függ a daganat típusától, a vizsgálat céljától és a rendelkezésre álló klinikai validációs adatoktól. Köpenysejtes lymphoma (MCL) esetében a diffúz és erős nukleáris pozitivitás tekinthető diagnosztikus jelentőségűnek, ugyanakkor megfelelő morfológiai és immunfenotípusos háttér mellett már kisszámú pozitív tumorsejt jelenléte is releváns lehet. Ezzel szemben szolid tumorokban – például emlőcarcinomában vagy fej-nyaki carcinomákban – a Cyclin D1 értékelése gyakran előre meghatározott százalékos cut-off értékek alapján történik [2,3]. A Cyclin D1 expresszió differenciáldiagnosztikai problémákat vet fel a MCL-hoz hasonló morfológiai mintázatot mutató daganatok esetében (transzformált CLL, DLBCL), ezért diagnosztikai bizonytalanság esetén a Cyclin D1 immunhisztokémiai kimutatását ajánlott molekuláris vizsgálattal kiegészíteni a t(11;14)(q13;q32)/ CCND1-IGH génátrendeződés megerősítése vagy kizárása céljából [6]. Annak ellenére, hogy a Cyclin D1 diagnosztikai értéke a MCL-ben kiemelt, még ebben a daganatban sem elegendő önmagában az expresszió jelenléte a diagnózishoz, mivel ismert tény, hogy a MCL-ák kis százaléka Cyclin D1 negatív [18]. A Cyclin D1-negatív esetek egy részében Cyclin D2/D3 transzlokációk fordulnak elő, amelyek

SOX11-pozitivitással és a Cyclin D1-pozitív MCL-hez hasonló klinikai és genetikai jellemzőkkel társulnak [19]. Az általunk diagnosztizált Cyclin D1 negatív MCL nem került be az adatfeldolgozásba, éppen a fehérje expresszió hiány miatt, ellentétben egy másik, Cyclin D1 pozitív/CD5 negatív nodális daganattal, ahol a diagnózist szintén a SOX11 fehérje expressziójával támasztottuk alá. A morfológiai spektrum MCL dominanciája és a hozzá kapcsolt erős magi expressziót mutató homogén immunfestődés a Cyclin D1 overexpresszió klasszikus t(11;14)(q13;q32) következménye. Irodalmi kontextusba helyezve, a Cyclin D1 immunhisztokémiai pozitivitás a MCL esetek mintegy 98%-ában kimutatható, és a betegség egyik meghatározó diagnosztikai markere [20].

A köpenysejtes lymphoma anatómiai megjelenése is heterogén. Vizsgált populációnkban a nodális érintettség aránya elérte a 75%-ot, ami meghaladja az irodalomban közölt adatokat, ahol a nodális (~58%) és extranodális (~41%) lokalizáció közel azonos gyakorisággal fordul elő. Cyclin D1 pozitív csontvelőt érintő daganat ezzel szemben az alig egynegyedét képezték, beleértve a HCL eseteket is. Nem HCL daganatok csontvelő minta (BOM) vizsgálatra alapuló diagnózisa esetén differenciáldiagnosztikai szempontból különös jelentőséggel bír a szintén Cyclin D1 pozitivitást mutató HCL-től való elkülönítésük.

A citogenetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a plazmasejtes daganatokban Cyclin D1 expresszió főként a t(11;14)-pozitív myeloma alcsoporthoz kötött. Ebben a daganatban a Cyclin D1 nem driver marker, hanem inkább altípus-specifikus jelenséggént értelmezendő [21]. A gyengébb, fokális Cyclin D1 pozitivitás alacsony CD138/CD38 koexpresszió mellett azt bizonyítja, hogy a diagnosztikai jelentősége ebben a daganattípusban elhanyagolható.

A Cyclin D1 HCL-ben gyenge–mérsékelt intenzitással, a sejtek egy részében, széles spektrumot mutatva (10-70%) expresszáldhat. Jelenléte ebben a típusú daganatban ismert, de nem állandó, ezért komplex immunfenotípusos és molekuláris korreláció hiányában félrevezető lehet. Feltételezik, hogy az expresszió háttérben alternatív szabályozási mechanizmusok állnak (pl. BRAF-mediált jelátvitel). A HCL döntő többségében jelen lévő mutáció konstitutív MAPK/ERK aktivációt okoz, ami indirekt módon hozzájárulhat a Cyclin D1 fokozott expressziójához [22].

A Cyclin D1 expresszió DLBCL esetén ritka, de jól dokumentált jelenség, amely rendszerint mérsékelt intenzitású, diffúz nukleáris mintázatot mutat, és gyakran csak részleges átfedést mutat a CD20-pozitív sejtpopulációval [23]. Az esetek többségében a Cyclin D1 expresszió nem társul t(11;14)(q13;q32) transzlokációval. A Cyclin D1 pozitív DLBCL esetek biológiai és klinikai heterogenitást mutatnak, azonban több vizsgálat szerint ezen esetek egy része agresszívebb klinikai lefolyással társulhat. Differenciáldiagnosztikai szempontból kiemelt jelentőségű a blasztos MCL kizárása, amely morfológiailag és immunfenotípusosan is utánozhatja a DLBCL-t, ugyanakkor rendszerint erős és diffúz Cyclin D1 expresszióval, valamint specifikus genetikai eltérésekkel jellemezhető [12,24].

A Cyclin D1 expresszió SLL/CLL esetén általában minimális mértékű, a tumorsejtek kis hányadára (~5%) korlátozódik. A pozitivitás jellemzően a proliferációs centrumokban (pseudofolliculusokban) figyelhető meg, amelyek világosabb, lazább szerkezetű területekként jelennek meg a diffúz, kis lymphocytás háttérben. Ezek a struktúrák nem valódi csíracentrumok, hanem a tumorsejtek aktivációs és proliferációs „hotspotjai”. Ennek megfelelően a Cyclin D1 expresszió CLL-ben nem a daganat alapfenotípusát tükrözi, hanem az aktivációs/proliferációs állapottal áll összefüggésben, és belső kontrollként is értelmezhető. A jelenség differenciáldiagnosztikai szempontból különös jelentőséggel bír, különösen a MCL elkülönítésében, amelyre szintén jellemző a CD5

antigén expresszió, ami diffúz és erős Cyclin D1 expresszióval társul [14]. Az elmúlt években végzett komplex immunfenotipizálási vizsgálatok rámutattak, hogy SLL/CLL esetén a Cyclin D1 pozitív sejtek jelentős része nem a tumorsejtekhez tartozik, hanem hisztiocita fenotípust mutató kísérő sejtpopulációt képvisel [25].

Cyclin D1 expressziós mintázatok interpretációja MCL-ben nem jelent különösebb problémát, hiszen az erős, diffúz nukleáris festődés jól egybecseng a CD20, CD5 és SOX11 pozitivitással. Fontos kiemelnünk a SOX11-negatív eseteket is, amelyek az extranodális lokalizációval és potenciálisan eltérő biológiai viselkedéssel mutatnak összefüggést [26]. MCL-ben a magas Cyclin D1 koexpresszió más vonalspecifikus markerekkel diagnosztikai „mintázatnak” tekinthető, melyhez a Ki67 is hozzárendelhető. Ez utóbbi a daganat proliferációs aktivitását jellemzi, a mi eseteinkben a széles tartomány (10-80%) a tumor biológiai heterogenitását tükrözi. Ugyanakkor a plazmasejtes proliferációk esetében is jelentőséggel bír, tekintettel arra, hogy normális plazmasejtek is gyakran Cyclin D1-pozitívak. Egyéb Cyclin D1-pozitív daganatokban (plazmasejtes, HCL, DLBCL, CLL) észlelt, bár alacsony mértékű antigén expresszió átfedése korlátozza a marker diagnosztikai specificitását, egyúttal hangsúlyozza a differenciáldiagnosztikai csapdák lehetőségét.

Vizsgálatunk értelmezését több tényező is korlátozta. A viszonylag alacsony esetszám (n=41), az egycentrumos adatgyűjtés, valamint a retrospektív vizsgálati eljárás egyaránt befolyásolhatják az eredmények általánosíthatóságát. További korlátozó tényezőt jelent a molekuláris vizsgálatok – különösen a CCND1-IGH [t(11;14)] génátrendeződés – hiánya, amely a diagnosztikai következtetéseket tovább erősíthette volna.

Összességében a Cyclin D1 továbbra is kulcsfontosságú marker a köpenysejtes lymphoma diagnosztikájában, ugyanakkor fontos szem előtt tartani, hogy más B-sejtes és plazmasejtes daganatokban is megjelenhet, ami korlátozza a specificitását, és növeli a köpenysejtes lymphoma túl-diagnosztizálásának kockázatát. Eredményeink is egyértelműen azt támasztják alá, hogy a multiparametrikus, komplex értékelés kulcsfontosságú a pontos diagnózis felállításában.

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)