

CD10-MUM1+Follicular Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature*

Yi-Xiong Liu, Ying Guo[#]

State Key Laboratory of Cancer Biology, Department of Pathology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an
Email: #guoying@fmmu.edu.cn

Received: Jun 21st, 2012; revised: Jul. 11th, 2012; accepted: Jul. 20th, 2012

Abstract: Objective: In order to make definite diagnosis to an old patient with multiple lymph-node enlargement in the area of groin and submaxilla we made morphology and molecularbiology study. **Methods:** We carried out slice cutting from formalin fixed paraffin embedded tissue, then make HE and immunostaining. After that Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed to detect genetic abnormalities. **Results:** Immunostaining: CD20(+), PAX-5(+), BCL-2(+), Mum1(+), Bcl-6 weak(+), CD10(-), CD23(+), CD21(+), CD43(-), CyclinD1(-), Ki67 index was about 50%. FISH: IgH/BCL2 translocation (+), BCL6 translocation (-). **Conclusion:** The case we are introducing here belongs to the rare subtype of follicular lymphoma which characterized by MUM1(+) CD10(-) immunostaining marker. The pathology diagnosis is follicular lymphoma (MUM1(+) CD10(-)) (80%) with diffuse area(20%), degree: 3b. The prognosis of this kind of follicular lymphoma is not good and should be treated as aggressive B cell lymphoma.

Keywords: Follicular Lymphoma; Immunophenotype; CD10; MUM1; Subtype

CD10-MUM1+滤泡性淋巴瘤一例及文献学习*

刘一雄, 郭 英[#]

国家肿瘤生物学重点实验室, 第四军医大学病理学与病理生理学教研室, 西京医院病理科, 西安
Email: #guoying@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2012年6月21日; 修回日期: 2012年7月11日; 录用日期: 2012年7月20日

摘要: 目的: 我院会诊一例外院无明确诊断、外周淋巴结肿大的老年患者, 为明确诊断特做形态学、免疫组化及分子遗传学检测。**方法:** 常规对福尔马林固定、石蜡包埋的淋巴结组织切片, 做 HE、免疫组化染色及荧光原位杂交实验。**结果:** 免疫组化结果: 瘤细胞 CD20(+), PAX-5(+), BCL-2(+), Mum1(+), Bcl-6 弱(+), CD10(-), CD23(+), CD21(+), CD43(-), CyclinD1(-), Ki67 增殖指数约 50%。原位荧光杂交结果: IgH/BCL2 易位(+), BCL6 易位(-)。**结论:** 本文介绍的滤泡性淋巴瘤病例符合较为少见的 MUM1(+) CD10(-)滤泡性淋巴瘤亚型(80%)伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域(20%), 分级为 3 级 b, 据报道其预后较差, 应当视作侵袭性淋巴瘤治疗。

关键词: 滤泡性淋巴瘤; 免疫表型; CD10; MUM1; 亚型

1. 引言

滤泡性淋巴瘤是成人最常见的 B 细胞惰性淋巴瘤, 其典型的免疫表型为 CD10+MUM1-, 然而存

在一种少见的亚型其免疫表型与典型的滤泡性淋巴瘤正好相反, 表现为 CD10-MUM1+, 它多发生于老年人, 不常具有滤泡性淋巴瘤特征性的 BCL2 易位, 并且常伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域, 临床预后差^[1]。本文介绍一位老年患者符合这一少见亚型的形态学、免疫表型特征。因其少见, 免疫表型独特, 容易

*项目基金: 陕西省自然科学基金资助(No. S2009JC923)。

[#]通讯作者。

引起误诊，特做文献回顾，希望引起重视。

2. 临床资料

患者，男，67岁，主因发现腹股沟及腋窝淋巴结肿大一周于当地医院就诊，原单位病理诊断为(腹股沟)淋巴结淋巴组织增生，不能排除淋巴瘤，建议去上级医院会诊。为进一步确诊来我院会诊。原单位颈部彩色超声所见：右侧颌下可见多个低回声结节，最大的大小约2.6 cm × 1.7 cm，边界清晰，包膜完整，周边呈低回声，中央呈略强回声，彩色多普勒血流成像(CDFI)：其内可见血流信号。检查结论：右侧颌下多发低回声结节，考虑肿大淋巴结，建议进一步检查。外周血检查未见异常。

3. 病理检查

3.1. 镜检

淋巴结结构破坏，中到大型中心母细胞样淋巴细胞呈模糊的结节样或弥漫分布，细胞核空泡状，可见核分裂象(图1，Figure 1)。

3.2. 免疫组化结果

应用 Dako Envision 两步法^[2]检测本病例的免疫学标志，结果(图2，Figure 2)：瘤细胞 CD20(+), PAX-5(+), BCL-2(+), Mum1(+), Bcl-6 弱(+), CD10(-), CD23(+), CD21(+), CD43(-), CyclinD1(-), Ki67 增殖指数约 50%(Figure 2a, b, c, d, e, f)。

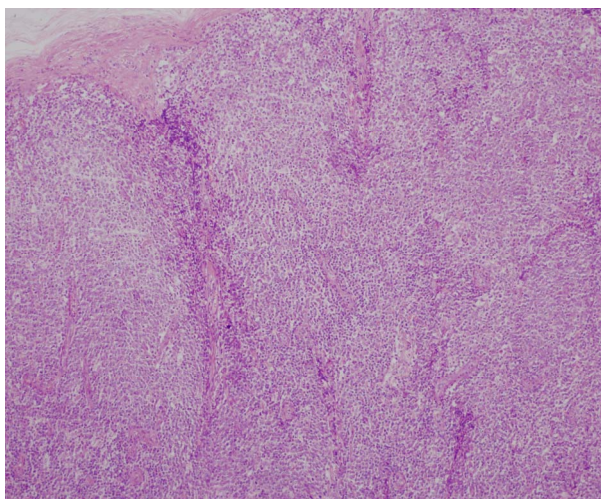
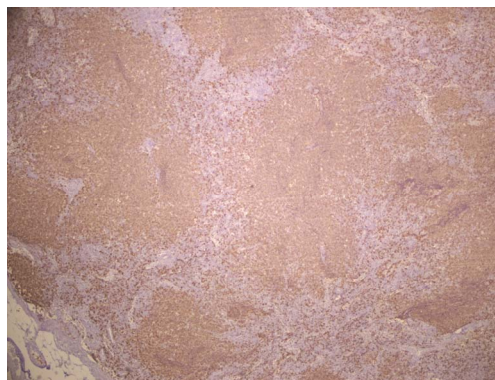
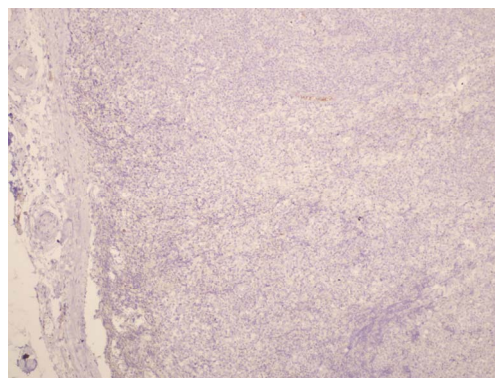


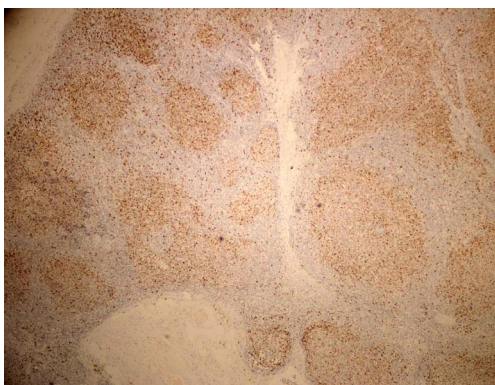
Figure 1. HE staining × 100
图 1. HE 染色 × 100



(a)



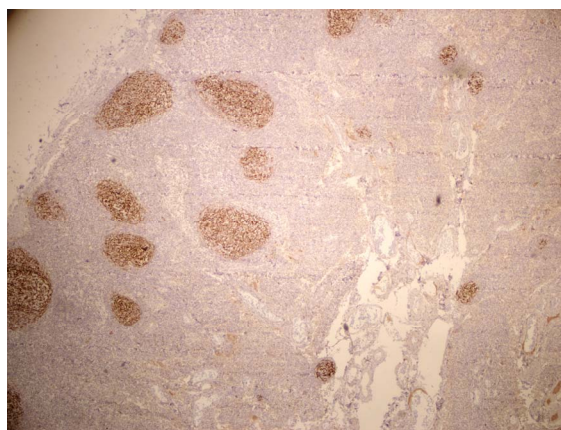
(b)



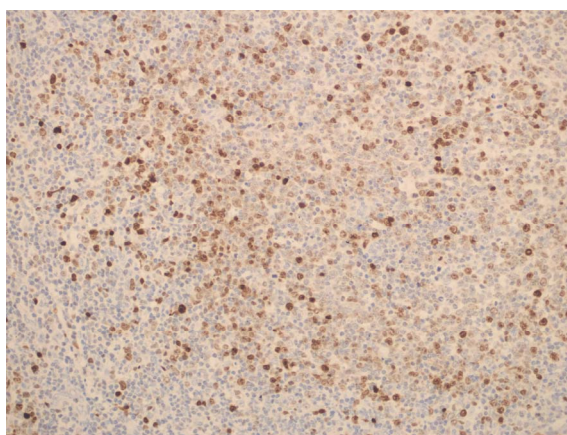
(c)



(d)



(e)



(f)

Figure 2. (a) CD20 immunostaining $\times 50$; (b) CD10 immunostaining $\times 100$; (c) MUM1 immunostaining $\times 50$; (d) BCL2 immunostaining $\times 50$; (e) CD21 immunostaining $\times 50$; (f) Ki67 immunostaining $\times 100$

图2. (a) CD20 免疫组化染色 $\times 50$; (b) CD10 免疫组化染色 $\times 100$; (c) MUM1 免疫组化染色 $\times 50$; (d) BCL2 免疫组化染色 $\times 50$; (e) CD21 免疫组化染色 $\times 50$; (f) Ki67 免疫组化染色 $\times 100$

3.3. 荧光原位杂交结果

应用 BCL2/IgH 双色融合易位探针(LSI IgH Spectrum Green/LSI Bcl2 Spectrum Orange Dual-Fusion Translocation Probe, Vysis)和 BCL6 双色分离探针(LSI Bcl6 Dual Color Breakpoint Probe, Vysis) 做石蜡切片的荧光原位杂交实验, 检测该病例的分子遗传学异常, 实验方法采用文献报道的方法^[3], 结果发现本病例发生了 BCL2 易位, 没有发生 BCL6 易位。

3.4. 病理诊断

滤泡性淋巴瘤(3 级 b, CD10-MUM1+型)(80%)伴弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域(20%)。

4. 讨论

4.1. 镜下表现

滤泡性淋巴瘤是成人低级别 B 细胞淋巴瘤中最常见的类型, 其典型形态为紧密排列的滤泡样结构, 滤泡套区常常缺如, 有时滤泡结构不易辨认。瘤细胞由小型中心细胞样和/或大型中心母细胞样淋巴样细胞组成, 失去反应性增生的淋巴滤泡的极性和星空现象^[4,5], 其分级按每高倍镜视野中中心母细胞的个数来确定, 1 级以瘤性滤泡主要由中心细胞样瘤细胞组成为特征, 中心母细胞样细胞 < 5 个/高倍视野; 2 级, 中心母细胞样细胞 5~15 个/高倍视野; 3 级, 中心母细胞样细胞 > 15 个/高倍视野。3 级又可分为 3 级 a, 肿瘤细胞由中心母细胞样细胞和中心细胞样细胞混合组成; 3 级 b, 肿瘤细胞只由中心母细胞样细胞组成^[4,5]。而 CD10-MUM1+滤泡性淋巴瘤多为 3 级滤泡性淋巴瘤, 而且往往伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域^[1]。本病例符合这一类型滤泡性淋巴瘤的形态学表现, 肿瘤细胞只有中心母细胞样瘤细胞, 且伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤区域, 分级为 3 级 b。

4.2. 免疫表型与遗传学变异

典型的滤泡性淋巴瘤免疫表型: B 淋巴细胞标志: CD20 阳性; 生发中心淋巴细胞标志 CD10 和 BCL6 阳性, 淋巴滤泡网架结构: 滤泡树突状细胞 CD21、CD23 阳性; BCL2 阳性, MUM1 阴性, 瘤性滤泡周围 CD3 阳性, Ki67 增殖指数 1、2 级较低, 3 级较高。遗传学变异: 大部分具有 BCL2/IGH 异位, 少部分具有 BCL6 异位^[3,5]。CD10 和 MUM1 是 B 淋巴细胞分化阶段的标志物, CD10 表达于生发中心的 B 细胞, MUM1 表达于即将离开生发中心和向浆细胞分化的生发中心后的 B 细胞, 一般典型的滤泡性淋巴瘤尤其是低级别滤泡性淋巴瘤并不表达 MUM1^[6]。然而有少部分滤泡性淋巴瘤却表达 MUM1^[1,6], 其免疫表型与典型的滤泡性淋巴瘤的区别较大, 表现为 CD20+, CD10-MUM1+, BCL2 阴性或阳性, Ki67 增殖指数较高; 遗传学异常不常具有 BCL2 异位(易位率为 5%), 常伴有 BCL6 异位(易位率为 88%)^[1]; 组织学分级常常为 3 级, 临床表现多见于老年人, 预后较一般的滤泡性淋巴瘤差^[1]。这一滤泡性淋巴瘤亚型较为少见,

容易引起诊断分歧,甚至在基层医院造成误诊,因此加深对这一滤泡性淋巴瘤亚型的认识有助于准确诊断、分型,并给患者提供较为准确的预后信息和治疗方案。

4.3. 鉴别诊断

4.3.1. 淋巴组织反应性增生

淋巴组织反应性增生也可表现为淋巴滤泡的密集增生,但淋巴滤泡的套区是完整的,滤泡之间有距离,滤泡内淋巴细胞排列有极性,其内有较多巨噬细胞,因此外观有星空现象^[5]。而滤泡性淋巴瘤瘤性滤泡为背靠背排列,套区变薄不完整,滤泡的极性消失,滤泡内无巨噬细胞,因此没有星空现象。淋巴滤泡反应性增生细胞增殖活性很高,通常表达 BCL6 和 CD10,不表达 BCL2,没有遗传学异常^[5]。而 CD10-MUM1+滤泡性淋巴瘤首先表现为淋巴结结构的破坏,失去皮质、髓质的形态分布,整个淋巴结被增生的瘤性滤泡所取代,极性消失,虽然可表现为较高的 Ki67 增殖指数但免疫表型与反应性增生的淋巴滤泡相反为 CD10-MUM1+,通常会有遗传学异常^[1]。

4.3.2. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

因 CD10-MUM1+滤泡性淋巴瘤可伴随弥漫性区域,而且其结节状结构欠清晰,有时易于与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤混淆。但本质上 CD10-MUM1+滤泡性淋巴瘤仍然属于滤泡性淋巴瘤范畴,具有结节状结构,结节状结构的周围常常有 T 细胞围绕,而且滤泡树突状细胞的标志物 CD21 和 CD23 阳性。而弥漫性大 B 细胞淋巴瘤表现为弥漫性分布的瘤性 B 细胞,缺乏滤泡结构,生物学行为更具侵袭性。

4.4. 治疗

滤泡性淋巴瘤是最常见的惰性淋巴瘤,平均生存期在 10 年左右。由于化疗药物并不能延长其生存期,所以过去一直采用“等待、观察”或单种化疗药治疗。其目的在于延长生存期并保持较好的生存质量。更加激烈的治疗手段包括多药化疗、与干细胞移植同用的高剂量化疗以及新的细胞毒性药物可以显著延长缓解期,但并不能延长生存期。在过去十年中由于使用能够作用于人的免疫系统的药物如干扰素和美罗华使得滤泡性淋巴瘤患者的生存期延长了数年,中位生

存期达到 14 年^[7]。但遗憾的是最近使用的化疗药没有哪个能够治愈滤泡性淋巴瘤。所以“等待和观察”在出现症状后再进行治疗仍然是治疗滤泡性淋巴瘤的备选方案^[7,8]。如果需要治疗的话标准方案应该是化疗药物加美罗华^[7]。也有研究认为滤泡性淋巴瘤 3b 可能为一独特类型的滤泡性淋巴瘤^[9],滤泡性淋巴瘤 3b 伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤在免疫表型和细胞遗传学上更接近于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[10]。因此不少研究主张对 3 级滤泡性淋巴瘤应该采用更为激烈的治疗方法,以期获得更好的疗效^[11]。本文所讨论的这例淋巴瘤属于 CD10-MUM1+3 级 b 滤泡性淋巴瘤且伴有弥漫性区域,就目前的研究看应该视为侵袭性淋巴瘤进行治疗^[11]。

5. 致谢

本研究受陕西省自然科学基金(No.S2009JC923)资助。

参考文献 (References)

- [1] K. Karube, Y. Guo, J. Suzumiya, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features and clinical features. *Blood*, 2007, 109(7): 3076-3079.
- [2] Y. Guo, K. Karube, R. Kawano, et al. Low-grade follicular lymphoma with t(14;18) presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. *Leukemia*, 2005, 19(6): 1058-1063.
- [3] K. Gu, W. C. Chan and R. C. Hawley. Practical detection of t(14;18) (IgH/BCL2) in follicular lymphoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2008, 132(8): 1355-1361.
- [4] N. L. Harris, S. H. Swerdlow, E. S. Jaffe, et al. Follicular lymphoma. In: S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, et al., Eds., *Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC, 2008: 220-226.
- [5] 郭英, 黄高升. 滤泡性淋巴瘤分型、免疫表型和遗传学变异的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2006, 29(5): 423-425.
- [6] K. N. Naresh. MUM1 expression dichotomises follicular lymphoma into predominantly, MUM1-negative low-grade and MUM1-positive high-grade subtypes. *Haematologica*, 2007, 92(2): 267-268.
- [7] A. Rueda, M. Casanova, M. Redondo, et al. Has the time come to leave the “watch-and-wait” strategy in newly diagnosed asymptomatic follicular lymphoma patients? *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 210.
- [8] A. Freedman. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*, 2011, 86(9): 768-775.
- [9] H. Horn, C. Schmelter, E. Leich, et al. Results: Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*, 2011, 96(9): 1327-1334.
- [10] N. L. Harris, P. Kluijn. Follicular lymphoma grade 3B: Is it a real disease? *Haematologica*, 2011, 96(9): 1244-1246.

- [11] A. K. Ganti, D. D. Weisenburger, L. M. Smith, et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska lymphoma study group experience. *Annals of Oncology*, 2006, 17(6): 920-927.