

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.006

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.006

伴显著边缘带分化的滤泡性淋巴瘤的临床病理学特征及预后

张丹丹^{1,2}, 魏彦栓³, 张燕林¹, 郑媛媛¹, 谢建兰¹, 周小鸽¹

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院病理科, 北京 100050; 2. 郑州大学第一附属医院病理科, 郑州 454550;
3. 河南省第二人民医院检验科, 郑州 451191)

[摘要] 目的: 探讨一组形态学伴边缘带分化的滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的临床特点、发病机制、诊断、鉴别诊断及预后。方法: 收集北京友谊医院病理科2008年至2017年伴边缘带分化的FL患者12例, 整理临床资料, 观察形态学, 进行免疫组织化学检测及分析, 最后电话随访患者。结果: 患者男5例, 女7例, 年龄30~77(中位年龄53)岁; 11例临床表现为多发淋巴结病变, 1例为多发淋巴结肿大伴脾脏多发结节; Ann Arbor分期I~II期及III~IV期各6例。镜下12例均以滤泡增生为主, 8例为低级别, 4例为高级别(3a级); 肿瘤性滤泡周围围绕明显的边缘带样细胞; 边缘带样细胞胞质丰富淡染, 细胞核小、不规则、扭曲, 可见核皱褶, 部分类似中心细胞的细胞核, 可见散在中心母细胞。免疫组织化学: 12例肿瘤细胞均表达B细胞抗原CD20, CD79 α 及Pax-5, 不表达T细胞抗原CD3, CD5; 生发中心细胞标志物(CD10及Bcl-6)在肿瘤性滤泡区(neoplastic follicular region, NFR)及边缘带分化区(marginal zone differentiation region, MZDR)的表达不一致, 表现为: NFR, 12例均弥漫表达; MZDR, 12例均可见表达, 但阳性细胞数量不等, 其中10例(83.3%)散在、1例(8.3%)部分及1例(8.3%)较多细胞阳性; Bcl-2, 11例弥漫阳性, 1例(WHO 3a级)NFR阴性、MZDR阳性。随访时间1~113个月(中位数24个月), 7例疾病稳定, 2例进展(1例转化为弥漫大B细胞淋巴瘤), 3例失访。结论: 伴边缘带分化的FL形态特殊, 生发中心标志物(CD10及Bcl-6)在FL的MZDR总是可以见到阳性细胞, 这在其鉴别诊断中具有重要价值, 也提示边缘带样细胞可能是FL的肿瘤成分。伴边缘带分化的FL可以向弥漫大B细胞淋巴瘤转化。

[关键词] 滤泡性淋巴瘤; 边缘带; 单核样B细胞; 免疫组织化学; 预后

Clinicopathologic features and prognosis of follicular lymphoma with marginal zone B-cell differentiation

ZHANG Dandan^{1,2}, WEI Yanshuan³, ZHANG Yanlin¹, ZHENG Yuanyuan¹, XIE Jianlan¹, ZHOU Xiaoge¹

(1. Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 454550; 3. Department of Laboratory, Henan No. 2 Provincial People's Hospital, Zhengzhou 451191, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the clinical features, pathogenesis, differential diagnosis and prognosis of a series of Follicular lymphoma (FL) with marginal zone B-cell differentiation. **Methods:** Totally 12 cases of FL with

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-04

通信作者 (Corresponding author): 周小鸽, Email: zhouxiaoge59@hotmail.com

marginal zone B-cell differentiation were collected from 2008 to 2017 in Beijing Friendship Hospital. The clinicopathological features, immunophenotype and follow-up data were analyzed. **Results:** There were 5 males and 7 females, ranged in age from 30 to 77 years (median, 53 years). All patients presented with multiple lymphadenopathies, except for 1 had additional splenic nodules, half of who were at I-II or III-IV in Ann Arbor stage. Morphologically, all cases showed follicular growth pattern, including 8 cases of low grade and 4 cases of high grade (grade 3a). The neoplastic follicles surrounded by marginal zone like-cells distinctly were seen in all cases. The marginal zone-like cells featured abundant pale cytoplasm and small, irregular, distorted or cleaved nuclei, partly resembling centrocyte-like cells, and immunoblasts were scattered. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CD20, CD79 α and Pax-5, and negative for CD3, CD5. The expression of the germinal center markers (CD10 and Bcl-6) in the neoplastic follicular region (NFR) cells were different from that in the marginal zone differentiation region (MZDR) cells: in NFR, all 12 cases expressed diffusely; In MZDR, the distribution of the weakly positive (CD10)/positive (Bcl-6) cells varied featuring scattered (83.3%, $n=10$), focal (8.3%, $n=1$) and most (8.3%, $n=1$) staining. Bcl-2 was diffusely positive in all cases but 1 (grade 3a), in which cells were negative in NFR and positive in MZDR. The median follow-up time was 24 months (1-113 months). The follow-up was available in 9 out of 12 cases: 7 patients were stable, 2 progressed (1 case showed a transformation to diffuse large B cell lymphoma). **Conclusion:** FL with marginal zone differentiation is rare and distinct. Positive cells of germinal center markers (CD10, Bcl-6) are always found in MZDR of FL, which can contribute to the diagnosis and also indicates that marginal zone-like cells are not reactive but the neoplastic nature. FL with marginal zone B-cell differentiation can transform to diffuse large B cell lymphoma at times.

Keywords follicular lymphoma; marginal zone; monocytoid B cell; immunohistochemistry; prognosis

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是常见的非霍奇金B细胞淋巴瘤,形态学表现为滤泡生发中心B细胞的肿瘤性增殖,通常病灶中至少部分区域存在滤泡结构,也可见弥漫亚型^[1]。FL伴边缘带分化病例较少见,国内外多为病例报道,仅Nathwani等^[2]于1999年报道了38例,为迄今最大宗的报道,他们将边缘带分化区(marginal zone differentiation region, MZDR)与肿瘤区面积的比值大于5%定义为伴显著边缘带分化,伴显著边缘带分化的FL约占总FL的9%。此外, Nathwani等^[2]还发现:伴显著边缘带分化的FL与不伴边缘带分化的FL相比,其无复发生存率(failure free survival, FFS)和总生存率(overall survival, OS)均缩短。伴显著边缘带分化的FL在形态学上与边缘带淋巴瘤、其他小B细胞淋巴瘤伴边缘带分化及反应性边缘带细胞增生难以鉴别,常需要借助于免疫组织化学和/或分子检测等来辅助诊断。国内外尚未见关于FL中MZDR免疫组织化学(尤其是生发中心标志物CD10, Bcl-6)表达情况的相关报道。本文收集12例伴显著边缘带分化的FL,综合分析临床、形态学、免疫组织化学及预后特点,重点观察免疫组织化学指标在肿瘤性滤泡区(neoplastic follicular region,

NFR)与MZDR中的表达差异,并随访患者,为进一步揭示该疾病的特征及其诊断与鉴别诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集北京友谊医院病理科2008年至2017年间会诊诊断为FL伴显著边缘带分化患者12例,按照2016版《WHO淋巴造血组织肿瘤分类》第4版修订版^[1]由2位以上淋巴造血病理专科医师进行重新阅片。依据Nathwani等^[2]的报道,将FL伴显著边缘带分化定义为MZDR与肿瘤组织区面积的比值大于5%(由病理医师在显微镜下评估并记录所得)。本组12例患者均达到此标准。

1.2 HE染色及组织形态观察

蜡块行2~3 μm 厚切片或用患者自带的白片,4%的中性甲醛固定,常规HE染色,然后在光学显微镜下观察。按照2016版《WHO淋巴造血组织肿瘤分类》^[1]进行FL的分型及分级。形态学分为滤泡为主型(>75%的滤泡)、滤泡与弥漫型(25%~75%的滤泡)及弥漫为主型(<25%的滤泡);计数10个

肿瘤性滤泡内中心母细胞的数量,按照每高倍视野(high power field, HPF)中心母细胞平均数量分为:低级别(1级, <5个/HPF; 2级, 6~15个/HPF)及高级别(>15个/HPF, 3a级可见中心细胞, 3b级为中心母细胞成片)。

1.3 免疫组织化学

采用EnVision二步法,用pH 9.0的EGTA/Tris修复液进行微波修复。抗体主要包括CD3(1:100), CD20(1:200), CD10(1:100), Bcl-2, Bcl-6(1:20), mum-1, LMO-2, HGAL, CD21, CyclinD1, Ki-67(1:100)。其中CD3和DAB显色试剂盒购自丹麦Dako公司,其余抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司。按照比例稀释后使用(上述无稀释比例的抗体均为即用型抗体)。根据一抗要求对组织进行相应的抗原修复,步骤参照试剂盒说明书。结果判读:阴性(无阳性细胞),散在阳性(1%~10%细胞阳性),部分阳性(11%~50%

细胞阳性),较多阳性(51%~90%细胞阳性),弥漫+(91%~100%细胞阳性)。

1.4 临床资料及随访

总结患者临床资料,包括一般情况、累及部位、有无B症状等,最后电话随访患者。

2 结果

2.1 临床资料

在12例患者中,男5例,女7例;年龄30~77(中位年龄53)岁。起病时表现为多发淋巴结肿大(11例)及脾脏多发结节伴淋巴结肿大(1例),患者淋巴结病变以多部位多发肿大为主(9/12),涉及颈部、腋下、腹股沟、腹膜后、髂血管旁等处,单部位多发累及右腋窝及左腹股沟淋巴结各1例(2/12)。临床分期6例为I~II期,6例为III~IV期(表1)。

表1 患者的临床资料及随访

Table 1 Patients' clinicopathological and following up data

编号	性别	年龄/岁	部位	临床分期	肿物最大直径/cm	分级	随访时长/月	随访及结局
1	女	71	右腋窝多发淋巴结	I	3.5	1~2级	113	存活
2	女	59	脾脏占位伴多发淋巴结大	II	不详	3a级	74	R-CHOP方案化疗6次,缓解;5年后复发,再次R-CHOP方案化疗,美罗华维持治疗
3	男	51	颈部、腹膜后、腋下淋巴结	III~IV	1.5	2级	60	未化疗,存活
4	女	56	双侧颈部、腋下、腹股沟及腹膜后淋巴结肿大,骨髓受累	III~IV	8	1~2级	57	化疗,5年后复发,转化为DLBCL
5	女	30	左腹股沟多发淋巴结	I	不详	2级	44	失访
6	男	55	左腹股沟多发淋巴结肿大,脾脏多发结节	IIIE	2~3	3a级	34	未化疗,存活
7	男	75	左腋窝多发淋巴结	I	5	1~2级	14	失访
8	男	51	颈部、颌下、腋窝、腹股沟	III~IV	3	3a级	7	CHOP方案化疗8个疗程,存活
9	男	50	双侧腹股沟多发淋巴结	II	2.8	1~2级	7	失访
10	女	45	双颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟、纵膈	III~IV	3.3	2级	5	未化疗,存活
11	女	34	双腹股沟、腹膜后、髂血管旁、腋下淋巴结	III~IV	5	2级	5	化疗,4个月后发现肺水肿,存活
12	女	77	全身多发淋巴结	III~IV	不详	3a	1	化疗,存活

2.2 形态学

按照2016版《WHO淋巴造血组织肿瘤分类》^[1]进行分型及分级: 12例均为滤泡为主型; 其中8例为低级别(WHO 1~2级), 4例为高级别(WHO 3a级)。12例镜下均可见肿瘤性滤泡周围

围绕一圈较明显的边缘带样细胞, MZDR/肿瘤组织的面积比值10%~70%, 边缘带样细胞质丰富淡染, 细胞核小、扭曲、不规则, 可见核皱褶, 类似中心细胞的细胞核, 其间也可见散在多少不等的中心母细胞, 并可见散在核分裂象(图1)。

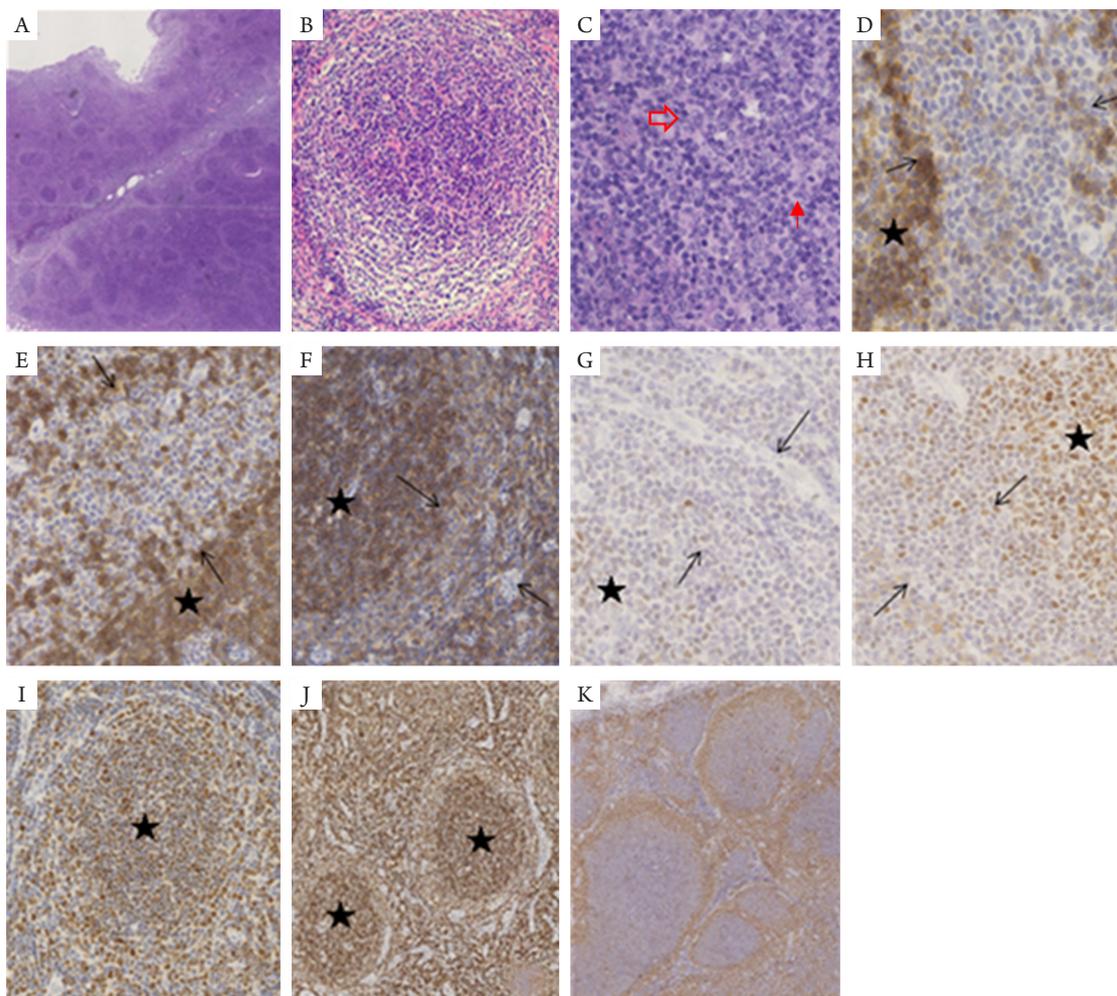


图1 伴边缘带分化的FL的形态及免疫组织化学特点

Figure 1 Morphological and immunohistochemical features of follicular lymphoma with marginal zone B-cell differentiation

(A, B) 肿瘤性滤泡周围围绕边缘带样细胞(HE, A: $\times 40$, B: $\times 100$); (C) 边缘带样细胞(细箭头)细胞质丰富、淡染, 细胞核小、扭曲、不规则, 可见核皱褶, 类似中心细胞的细胞核, 其间散在中心母细胞(方箭头; HE, $\times 400$); (D-F) CD10 边缘带分化区(两箭头间): 散在(病例3)、部分(病例5)及较多(病例11)细胞弱阳性(IHC, $\times 200$); (G-I) Bcl-6 边缘带分化区(两箭头之间): 散在(病例3)、部分(病例5)及较多(病例11)细胞阳性(IHC, $\times 200$); (J) Bcl-2: 肿瘤性滤泡、边缘带分化区及滤泡间区均弥漫阳性, 边缘带样细胞由于细胞质丰富而显示淡染(IHC, $\times 100$); (K) mum-1: NFR⁻, MZDR⁺(IHC, $\times 100$). ★为NFR。

(A,B) Neoplastic follicles are surrounded by marginal zone-like cells (HE, A: $\times 40$, B: $\times 100$); (C) Marginal zone-like cells (thin arrows) have rich, lightly stained cytoplasm, small, twisted, irregular nuclei with ruffles, similar to that of central cells, with scattered centroblasts (square arrows; HE, $\times 400$); (D-F) CD10: Weakly positive cells are: scattered (case 3), partial (case 5) and most (case 11) in MZDR (between the black arrows) respectively (IHC, $\times 200$); (G-I) Bcl-6 Positive cells were: scattered (case 3), partial (case 5) and most (case 11) in MZDR (between the black arrows) respectively (IHC, $\times 200$); (J) Bcl-2: NFR, MZDR and interfollicular region are diffuse positive, and marginal zone-like cells showed light staining due to abundant cytoplasm (IHC, $\times 100$); (K) mum-1: NFR⁻, MZDR⁺ (IHC, $\times 100$). ★ showed NFR.

2.3 免疫组织化学

12例患者NFR及MZDR细胞均表达B细胞抗原CD20, CD79 α 及Pax-5, 不表达T细胞抗原CD3, CD5。生发中心细胞抗原在两者的表达不一致, NFR细胞均弥漫表达CD10+(12/12), BCL-6+(12/12), LMO2+(3/3), HGAL+(2/2); 而MZDR阳性细胞数量不等, CD10(-, 0/12; 散在弱阳性, 10/12; 部分弱+, 1/12; 较多弱阳性, 1/12), Bcl-6(-, 0/12; 散在阳性, 10/12; 部分阳性, 1/12; 较多阳性, 1/12), LMO-2(-, 1/3; 较多阳性, 2/3), HGAL(散在阳性, 2/2), 其中, CD10及Bcl-6在同一个病例中阳性细胞数量较一致。11例Bcl-2呈弥漫阳性, 1例(WHO 3a

级)NFR阴性, MZDR弥漫阳性; 4例检测了mum-1, NFR均为阴性, 3例MZDR弥漫+, 1例MZDR阴性; 在NFR区, 8例Ki-67 10%~30%细胞阳性(均为WHO 1~2级), 4例40%~60%细胞阳性(WHO 3a级), 在MZDR, 12例均小于30%(表2, 图1)。

2.4 随访

随访1~113(中位数24)个月, 9例存活, 0例死亡, 3例失访。在存活病例中, 5例进行了化疗(病例2, 4, 8, 11, 12), 3例未经化疗(病例3, 6, 10), 1例化疗与否未知; 其中2例疾病进展(此2例均进行过化疗, 病例4转化为弥漫大B细胞淋巴瘤; 病例11患者出现肺水肿)。

表2 免疫组织化学标志物在NFR及MZDR的表达情况

Table 2 Expression of immunohistochemical markers in cells of NFR and MZDR

编号	CD10		BCL-6		BCL2		LMO-2		HGAL		Mum-1	
	NFR	MZDR	NFR	MZDR	NFR	MZDR	NFR	MZDR	NFR	MZDR	NFR	MZDR
1	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
2	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
3	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
4	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
5	弥漫+	部分弱+	弥漫+	部分+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
6	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
7	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	弥漫+	较多+	弥漫+	散在+	—	—
8	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	—	弥漫+	弥漫+	—	弥漫+	散在+	—	弥漫+
9	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	弥漫+
10	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—
11	弥漫+	较多弱+	弥漫+	较多+	弥漫+	弥漫+	弥漫+	较多+	—	—	—	弥漫+
12	弥漫+	散在弱+	弥漫+	散在+	弥漫+	弥漫+	—	—	—	—	—	—

散在+: 1%~10%细胞阳性; 部分+: 11%~50%细胞阳性; 较多+: 51%~90%细胞阳性, 弥漫+: 91%~100%细胞阳性。

Scattered +: 1~10% cells expressed; focal +: 11%~50% cells expressed; most +: 51%~90% cells expressed; diffusely +: 91%~100% cells expressed.

3 讨论

FL是常见的B细胞非霍奇金淋巴瘤, 占我国非霍奇金淋巴瘤的5.9%~23.5%^[3-4], 而伴边缘带分化的FL则较少见, 自1996年以来, 国内外相关报道多为个案研究^[5-8], 仅Nathwani等^[2]的报道较大宗。笔者复习326例FL的形态学, 发现有38例伴有边缘带细胞分化, 按照MZDR与肿瘤区面

积的比值进一步分为两组: $\leq 5\%$ 为伴少量边缘带分化组(8/326, 约2%), $> 5\%$ 为伴显著边缘带分化的FL患者中, 中位年龄为57岁, 男性略多于女性, 占57%, 临床分期III~IV期占87%。本组12例中, MZDR与肿瘤区面积的比值均大于5%, 均达到Nathwani等^[2]界定的伴显著边缘带分化的FL的标准; 男女比为5:7, 年龄30~77(中位数53)岁,

50%(6例)患者处于III~IV期,与Nathwani等^[2]的报道基本一致。本组患者初诊时多表现为全身多发淋巴结肿大(11/12例),累及淋巴结以多部位多发为主(9例),涉及颈部、腋下、腹股沟、腹膜后及髂血管旁等处淋巴结,单部位多发分别累及右侧腋窝和左腹股沟淋巴结各1例,这种以多部位多发淋巴结累及的特点与普通FL表现一致^[1]。

据报道^[2,5-7]研究伴边缘带分化的FL约77%为低级别、23%为高级别,边缘带样细胞常常形成岛屿状或较大的簇状散布于肿瘤性滤泡间,当边缘带样细胞增多时,也可表现为部分或完全围绕肿瘤性滤泡,边缘带分化更加明显时,则可以融合成大片状,从而掩盖原来FL的典型形态学,此时常常容易误诊为边缘带淋巴瘤;边缘带分化细胞与单核样B细胞的形态基本一致:细胞质丰富、淡染,细胞核圆形或不规则,部分可见核皱褶,类似中心细胞的细胞核,核仁不明显。本组66.7%为低级别FL,33.3%为高级别FL(3a级),与文献^[2]的结论基本一致。本组12例均以滤泡生长方式为主,增生的边缘带样细胞部分或完全围绕肿瘤性滤泡,局部滤泡间区域可见簇状分布,本组未见边缘带样细胞融合成大片状类似于边缘带淋巴瘤的模式;边缘带样细胞类似于单核样B细胞,可见散在中心母细胞,核分裂象偶见。

Bcl-2蛋白过表达是诊断FL的特征性的免疫学标记^[1]。低级别FL中85%~90%的病例存在Bcl-2蛋白的过表达,3级表达率降低,小于50%^[1,8]。在正常的边缘带、反应性边缘带增生及边缘带淋巴瘤中,Bcl-2蛋白均为阳性^[1]。本研究首次观察了12例伴边缘带分化的FL中NFR及MZDR细胞的Bcl-2蛋白表达情况,结果显示:11例NFR及MZDR细胞均弥漫表达Bcl-2,1例(病例8,3a级)NFR内表达缺失,MZDR为弥漫阳性,提示Bcl-2在伴边缘带分化的FL与边缘带淋巴瘤的鉴别中不具有特异性。本研究也首次对比了生发中心标志物(尤其是CD10和Bcl-6)在NFR与MZDR的表达情况,结果示:NFR细胞均弥漫表达CD10及BCL-6;而在MZDR也均可见阳性细胞,但多数病例表现为散在表达(10/12,83.3%),少数为部分细胞表达(1/12,8.3%)及较多细胞表达(1/12,8.3%),无阴性病例,说明边缘带样细胞部分保留了生发中心细胞的免疫学特性,从免疫组织化学的角度提示边缘带样细胞可能是FL的肿瘤成分,这在其与反应性边缘带细胞增生、边缘带淋巴瘤、套细胞淋巴瘤伴边缘带分化或慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤伴边缘带分化等^[1]的鉴别中具有重要价值,后

几种病变中边缘带样细胞通常不表达CD10及Bcl-6,尤其是CD10。Abou-Ellella等^[9]利用显微切割的方法分别获取NFR和MZDR(原文中命名为单核样B细胞区)2个区域的细胞簇,然后利用基因重排的方法检测发现NFR及MZDR的细胞具有相同的IgH基因的克隆性重排。随后,Yegappan等^[10]进一步证实:NFR和MZDR的细胞均存在t(14;18)涉及IgH基因与BCL-2基因的易位,以上均在分子水平提示边缘带样细胞与FL的肿瘤细胞具有一致性,推测边缘带样细胞可能是FL的肿瘤成分,而非反应性的边缘带增生或边缘带淋巴瘤。但目前国内分子检测时间长,成本高,还不能作为常规检测手段应用于临床,本研究从免疫组织化学的角度进一步验证了分子检测的结果,更加容易为临床病理诊断所用。另外,本研究中CD10及Bcl-6在MZDR细胞中出现差异表达的原因还未知,推测可能是由肿瘤细胞的异质性或肿瘤发展阶段不同造成的,但具体原因还有待进一步分析。

Nathwani等^[2]指出伴少量边缘带分化与不伴边缘带分化的FL相比,其FFS和OS无明显差别,而伴显著边缘带分化与不伴边缘带分化及伴少量边缘带分化的FL相比,FFS及OS均缩短,且差异均有统计学意义。此外,Torlakovic等^[11]及Goodlad等^[12]的研究也表明:FL伴边缘带分化的患者除了有t(14;18)(q32;q21)/IgH-BCL2以外,更易伴有其他遗传学改变,且这类患者更易向高级别淋巴瘤转化。本研究随访12例患者,9例存活,3例失访;存活病例中,5例进行了化疗,其中2例疾病进展,1例(11.11%)转化为弥漫大B细胞淋巴瘤,由于病例数量少,其预后意义尚有待扩大样本进一步补充。

伴边缘带分化的FL需与以下疾病进行鉴别。
1)边缘带淋巴瘤:包括结内边缘带淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤及脾脏边缘带淋巴瘤;形态学上伴边缘带分化的FL中增生的滤泡多为肿瘤性滤泡,其套区常不完整或缺乏,生发中心极向消失,而边缘带淋巴瘤中多数为反应性滤泡,生发中心常见“星空征”及极向,免疫组织化学前者CD10及Bcl-6常可见滤泡外(包括MZDR)阳性细胞,肿瘤性滤泡常表达Bcl-2,后者滤泡外细胞CD10阴性,增生的滤泡Bcl-2为阴性;疑难的病例可以检测t(14;18)(q32;q21)/IgH-BCL-2。
2)旺炽型滤泡增生伴边缘带细胞增生:旺炽型滤泡增生伴边缘带细胞增生中的滤泡也为反应性滤泡,免疫组织化学Bcl-2为阴性,增生的边缘带细胞不表达CD10及Bcl-6;
3)套细胞淋巴瘤

伴边缘带分化; 滤泡萎缩或增生, 免疫组织化学CD5及CyclinD1阳性有助于鉴别; MZDR理论上不表达CD10及Bcl-6; 4)慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤伴边缘带分化: 形态学可见假增殖中心, 常见前B淋巴细胞, 小淋巴细胞及副免疫母细胞3种细胞形态, 免疫组织化学表达CD5, CD23及LEF-1, 边缘带分化细胞理论上不表达CD10及Bcl-6, 以上与FL伴边缘带分化不同。

综上, 伴边缘带分化的FL具有独特的形态学及免疫表型特点, 生发中心标志物CD10及Bcl-6在MZDR总是可以见到阳性细胞, 多表现为散在细胞阳性, 也可见部分及较多细胞阳性, 本研究首次从免疫组织化学的角度揭示边缘带样细胞是FL的肿瘤成分, 这在其与伴边缘带分化的其他淋巴瘤组织增生性病变/肿瘤的鉴别中具有重要的辅助诊断价值。伴边缘带分化的FL可以向弥漫大B细胞淋巴瘤转化。

参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition)[M]. Lyon: IARC, 2016.
2. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Clinical significance of follicular lymphoma with monocytoid B cells. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. Hum Pathol, 1999, 30(3): 263-268.
3. 华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 820-824.
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Lymphoma, Chinese Anti-cancer Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of follicular lymphoma (2013)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2013, 34(9): 820-824.
4. 李小秋, 李甘地, 高子芬. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例10002例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 2(11): 111-115.
LI Xiaoqiu, LI Gandi, GAO Zifen. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: A nationwide multicenter study of 10002 cases[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2012, 2(11): 111-115.
5. Matsuda I, Shimizu Y, Okamoto T, et al. Follicular lymphoma mimicking marginal zone lymphoma in lymph node: a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 7076-7081.
6. Schmid U, Cogliatti SB, Diss TC, et al. Monocytoid/marginal zone B-cell differentiation in follicle centre cell lymphoma[J]. Histopathology, 1996, 29(3): 201-208.
7. Jourdan F, Molina TJ, Le Tourneau A, et al. Florid marginal zone differentiation in follicular lymphoma mimicking marginal zone lymphoma of MALT type in the lung[J]. Histopathology, 2006, 49(4): 426-429.
8. Lai R, Arber DA, Chang KL, et al. Frequency of bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphoma: a study of 778 cases with comparison of marginal zone lymphoma and monocytoid B-cell hyperplasia[J]. Mod Pathol, 1998, 11(9): 864-9.
9. Abou-Elella A, Shafer MT, Wan XY, et al. Lymphomas with follicular and monocytoid B-cell components. Evidence for a common clonal origin from follicle center cells[J]. Am J Clin Pathol, 2000, 114(4): 516-522.
10. Yegappan S, Schnitzer B, Hsi ED. Follicular lymphoma with marginal zone differentiation: microdissection demonstrates the t(14;18) in both the follicular and marginal zone components[J]. Mod Pathol, 2001, 14(3): 191-196.
11. Torlakovic EE, Aamot HV, Heim S. A marginal zone phenotype in follicular lymphoma with t(14;18) is associated with secondary cytogenetic aberrations typical of marginal zone lymphoma[J]. J Pathol, 2006, 209(2): 258-264.
12. Goodlad JR, Batstone PJ, Hamilton D, et al. Follicular lymphoma with marginal zone differentiation: cytogenetic findings in support of a high-risk variant of follicular lymphoma[J]. Histopathology, 2003, 42(3): 292-298.

本文引用: 张丹丹, 魏彦栓, 张燕林, 郑媛媛, 谢建兰, 周小鸽. 伴显著边缘带分化的滤泡性淋巴瘤的临床病理学特征及预后[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2538-2544. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.006

Cite this article as: ZHANG Dandan, WEI Yanshuan, ZHANG Yanlin, ZHENG Yuanyuan, XIE Jianlan, ZHOU Xiaoge. Clinicopathologic features and prognosis of follicular lymphoma with marginal zone B-cell differentiation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2538-2544. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.006