

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.005

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.005>

## LMO2 蛋白表达在 T 淋巴母细胞淋巴瘤 / 急性淋巴细胞白血病与胸腺瘤鉴别诊断中的应用

张婷婷<sup>1\*</sup>, 朱培培<sup>1\*</sup>, 毕珂<sup>1</sup>, 芮炜玮<sup>2</sup>, 李冰<sup>3</sup>, 黄丹丹<sup>1</sup>, 刘玉婷<sup>1</sup>, 张灏杨<sup>1</sup>, 易祥华<sup>1</sup>, 曾郁<sup>1</sup>

(1. 同济大学附属同济医院病理科, 上海 200065; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科, 上海 200010;  
3. 同济大学附属同济医院血液科, 上海 200065)

**[摘要]** 目的: 探讨 LMO2 蛋白免疫组织化学染色在 T 淋巴母细胞淋巴瘤 / 急性淋巴细胞白血病 (T lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukaemia, T-LBL/ALL) 与胸腺瘤鉴别诊断中的价值。方法: 对 34 例 T-LBL/ALL 及 38 例胸腺瘤组织应用免疫组织化学 EnVision 两步法进行 LMO2 标记。结果: 29 例 T-LBL/ALL 肿瘤细胞 LMO2 染色阳性 (29/34, 阳性率 85.3%), 38 例胸腺瘤 (A 型 3 例、AB 型 14 例、B1 型 10 例、B2 型 5 例、B3 型 4 例、C 型 2 例) 肿瘤性 T 淋巴细胞 LMO2 均阴性。LMO2 蛋白表达在 T-LBL/ALL 和胸腺瘤之间差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。结论: LMO2 可作为 T-LBL/ALL 与胸腺瘤鉴别诊断的标志物。

**[关键词]** 淋巴瘤; 淋巴母细胞淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病; 胸腺瘤; LMO2; 诊断; 鉴别

## Application of LMO2 protein expression in the differential diagnosis of T lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukemia and thymoma

ZHANG Tingting<sup>1\*</sup>, ZHU Peipei<sup>1\*</sup>, BI Ke<sup>1</sup>, RUI Weiwei<sup>2</sup>, LI Bing<sup>3</sup>, HUANG Dandan<sup>1</sup>, LIU Yuting<sup>1</sup>, ZHANG Haoyang<sup>1</sup>,  
YI Xianghua<sup>1</sup>, ZENG Yu<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065; 2. Department of Pathology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200010; 3. Department of Hematology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

**Abstract Objective:** To explore the value of immunohistochemical staining of LMO2 protein in the differential diagnosis

\*为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-06

通信作者 (Corresponding author): 曾郁, Email: yuzeng2013@163.com; 易祥华, Email: yixhxf@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81401882); 同济大学“中央高校基本科研业务费专项资金” (22120170004); 上海市同济医院临床研究培育项目 [ITJ(QN)1907]; 上海市卫生和计划生育委员会青年项目 (20174Y0110)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81401882), The Fundamental Research Funds for the Central Universities, Tongji University (22120170004), Clinical Research Project of Tongji Hospital of Tongji University [ITJ(QN)1907], and Youth Project of Scientific Research Project of Shanghai Health and Family Planning Commission (20174Y0110), China.

of T-lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukemia (T-LBL/ALL) and thymoma. **Methods:** Thirty-four cases of T-LBL/ALL and 38 cases of thymoma were labeled with LMO2 using immunohistochemical EnVision two-step method. **Results:** Neoplastic cells of 29 cases of T-LBL/ALL were positive for LMO2 staining (29/34, positive rate 85.3%), however, neoplastic T lymphocytes of 38 cases of thymoma including 3 cases of type A, 14 cases of type AB, 10 cases of type B1, 5 cases of type B2, 4 cases of type B3, 2 cases of type C were negative for LMO2 staining. The expression of LMO2 protein was significantly different between T-LBL/ALL and thymoma ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** LMO2 can be used as a marker for the differential diagnosis of T-LBL/ALL and thymoma.

**Keywords** lymphoma; lymphoblastic lymphoma; acute lymphocytic leukemia; thymoma; LMO2; diagnosis; differentiation

T淋巴母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病(T lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukaemia, T-LBL/ALL)是来源于未成熟T细胞的侵袭性肿瘤,好发于儿童及青少年<sup>[1]</sup>。发生于胸腺的T-LBL/ALL需与胸腺瘤鉴别,尤其是淋巴细胞成分较多的B1型胸腺瘤。因两者的淋巴细胞均表达TdT、CD99、CD1a等未成熟淋巴细胞标记,当送检材料为穿刺活检小标本时,此时获得的组织结构信息有限可致两者鉴别困难,需寻找新的标志物辅助鉴别诊断。

造血转录因子LIM结构域-only-2(LIM domain only 2, LMO2)是LMO家族转录因子的一员,位于人类11p13,是造血系统发育过程中不可或缺的基因。LMO2<sup>-/-</sup>纯合性缺失小鼠导致卵黄囊红细胞生成失败和胚胎致死性<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3-5]</sup>显示T-ALL中t(11;14)(p13;q11)和t(7;11)(q35;p13)染色体易位以及LMO2阴性调节区的缺失导致LMO2基因的活化。在鼠模型中LMO2促进前白血病胸腺细胞的自我更新,允许基因突变的积累最终导致T-ALL发生<sup>[6]</sup>。在正常淋巴结生发中心B细胞LMO2高表达,LMO2也表达于生发中心B(germinal center B, GCB)来源的B细胞淋巴瘤,例如滤泡性淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB型)<sup>[7]</sup>,而LMO2在T-LBL/ALL中的表达及鉴别诊断价值国内尚未见研究报道。本研究对T-LBL/ALL及各型胸腺瘤进行LMO2免疫组织化学染色,探讨LMO2在T-LBL/ALL和胸腺瘤鉴别诊断中的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性收集上海市同济医院2012年6月至

2020年7月就诊及会诊的T-LBL/ALL石蜡组织标本34例;2008年12月至2020年3月胸腺瘤手术及穿刺活检标本38例,包括A型、AB型、B1型、B2型、B3型、C型胸腺瘤。经两名高年资医师复核病理诊断。

### 1.2 方法

标本均经10%中性甲醛溶液固定,常规取材、石蜡包埋、切片、HE染色和光镜观察。免疫组织化学染色采用EnVision两步法,一抗购自基因科技(上海)股份有限公司,包括TdT(SEN28、1:100)、CD99(O13、即用)、CKpan(AE1/AE3、1:100)、Ki-67(GM001、1:100)、CD3(LN10、1:100)及CD8(SP16、1:100)。LMO2(SP51、1:100)、CD20(L26、1:100)、CD5(SP19、1:50)、CD1a(O10、1:100)、CD4(SP35、1:100)购自福州迈新生物技术开发有限公司,CK19(EP72、1:200)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学染色按操作说明书进行。滴加一抗后4℃冰箱里孵育过夜,滴加Dako EnVision二抗后于37℃孵育30 min,用DAB显色,苏木精复染。

### 1.3 对照设置

采用扁桃体组织作为LMO2阳性对照,其淋巴滤泡生发中心B细胞LMO2阳性;血管内皮LMO2阳性作为内对照。以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。

### 1.4 免疫组织化学染色结果判读

经有经验的两名医师双盲法观察,光学显微镜下肉眼观察LMO2染色,以 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞核内出现棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性。CD4、CD8、CD20、CD5、CD3、CD1a、CD99抗体染色以

肿瘤细胞膜出现棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性, CKpan、CK19抗体染色以肿瘤细胞的细胞质出现棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性, TdT、Ki-67抗体染色以肿瘤细胞核出现棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, T-LBL/ALL和胸腺瘤LMO2染色比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。对CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性T-LBL/ALL和CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性T-LBL/ALL的LMO2蛋白表达比较采用Wilcoxon秩和检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

34例T-LBL/ALL患者中, 男20例, 女14例, 年龄12~75(中位28)岁。其中淋巴结活检或穿刺21例、纵隔穿刺4例、骨髓活检4例、其他结外部位5例(胸水沉淀物3例, 乳腺穿刺1例, 胸壁组织穿刺1例)。38例胸腺瘤患者中, 女28例, 男10例, 年龄27~83(中位56.5)岁。A型胸腺瘤3例、AB型胸腺瘤14例、B1型胸腺瘤10例、B2型胸腺瘤5例、B3型胸腺瘤4例、C型胸腺瘤2例。T-LBL/ALL和胸腺瘤临床病理资料见表1。

### 2.2 免疫组织化学检测结果

34例T-LBL/ALL中29例表达LMO2, LMO2阳性率85.3%, LMO2表达中位值55%。LMO2阴性的病例分别为胸水沉淀物2例、乳腺穿刺1例、纵隔穿刺2例。38例胸腺瘤标本T淋巴瘤细胞均不表达LMO2。B1型胸腺瘤中的髓质小体内B细胞LMO2强阳性。除1例B2型胸腺瘤上皮细胞LMO2中等阳性, 1例B2型胸腺瘤上皮细胞LMO2强阳性外, 胸腺瘤上皮细胞普遍弱阳性表达LMO2。本组病例中可见B1型胸腺瘤局部有“星空现象”, HE形态较难与T-LBL鉴别, 肿瘤性淋巴细胞LMO2染色阴性, AE1/AE3染色部分区上皮稀疏呈散在阳性, 部分区上皮连接呈网状生长趋势, 支持B1型胸腺瘤的诊断。T-LBL/ALL和胸腺瘤临床病理资料及LMO2免疫组织化学染色结果见表1, 代表性HE和免疫组织化学染色结果见图1~5。T-LBL/ALL中7例CD4CD8表达双阴性, 9例CD4CD8表达双阳性。

### 2.3 统计学分析结果

LMO2在T-LBL/ALL和胸腺瘤中的表达差异具有统计学意义(P<0.001)。CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性T-LBL/ALL LMO2蛋白表达中位值85%, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性T-LBL/ALL LMO2蛋白表达中位值20%, 差异有统计学意义(u=2.266, P=0.016)。

表1 T-LBL/ALL和胸腺瘤临床病理资料及LMO2染色比较

Table 1 Clinicopathological data of T-LBL/ALL and thymoma and comparison of LMO2 staining between T-LBL/ALL and thymoma

病理类型	n	年龄/岁	性别(男/女)/例	LMO2阳性/[例(%)]
T-LBL/ALL	34	28.0 (12.0~75.0)	20/14	29 (85.3)
胸腺瘤	38	56.5 (27.0~83.0)	10/28	0 (0.0)
A型	3	61.0 (55.0~68.0)	0/3	0 (0.0)
AB型	14	56.0 (41.0~83.0)	5/9	0 (0.0)
B1型	10	50.5 (38.0~80.0)	2/8	0 (0.0)
B2型	5	65.0 (27.0~71.0)	1/4	0 (0.0)
B3型	4	64.5 (63.0~68.0)	0/4	0 (0.0)
C型	2	62.5 (55.0~70.0)	2/0	0 (0.0)

T-LBL/ALL和胸腺瘤LMO2阳性率比较, Pearson  $\chi^2$ 检验, P<0.001。

Comparison of positive rates of T-LBL/ALL and LMO2 in thymoma, Pearson  $\chi^2$  test, P<0.001.

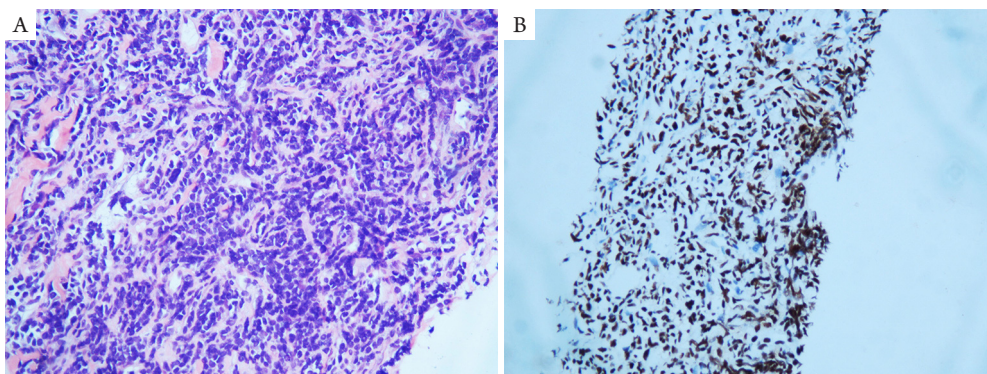


图1 T-LBL HE和LMO2染色

**Figure 1 HE and LMO2 staining of T-LBL**

(A) 肿瘤细胞列兵样排列, 细胞中等大, 染色质细腻(HE,  $\times 200$ ); (B) 肿瘤细胞LMO2弥漫强阳性染色(EnVision,  $\times 200$ )。

(A) Neoplastic cells were lined up like soldiers and were medium-sized with fine chromatin (HE,  $\times 200$ ); (B) Tumor cells were diffusely and strongly positive for LMO2 staining (EnVision,  $\times 200$ ).

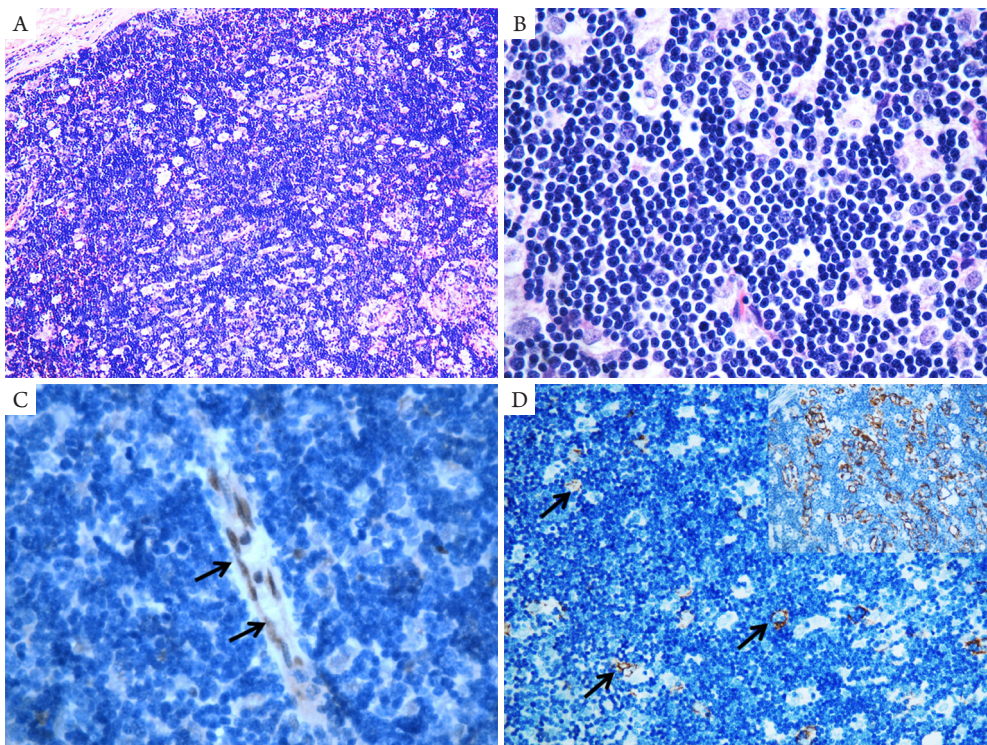


图2 B1型胸腺瘤HE和LMO2、AE1/AE3染色

**Figure 2 HE, immunohistochemical staining of LMO2 and AE1/AE3 of type B1 thymoma**

(A) 低倍镜下以淋巴细胞为主, 局部可见“星空现象”(HE,  $\times 40$ ); (B) 小淋巴细胞背景中散在核稍大上皮细胞和细胞质丰富的组织细胞(HE,  $\times 400$ ); (C) 肿瘤性淋巴细胞LMO2阴性, 血管内皮阳性(箭头所示; EnVision,  $\times 400$ ); (D) 上皮稀疏分布, AE1/AE3散在阳性(箭头所示), 右上插图示部分区AE1/AE3染色上皮阳性呈网状生长趋势(EnVision,  $\times 200$ )。

(A) At low magnification lymphocytes were the main cells and “starry sky” phenomenon could be seen locally (HE,  $\times 40$ ); (B) Epithelial cells with larger nuclei and histocytes with abundant cytoplasm were scattered in the background of small lymphocytes (HE,  $\times 400$ ); (C) Neoplastic lymphocytes were negative for LMO2 and vascular endothelium were positive for LMO2 (indicated by the arrows; EnVision,  $\times 400$ ); (D) Sparse epithelium showed positive for AE1/AE3 staining (indicated by the arrows) and the upper right image was an area with positive AE1/AE3 staining epithelium showing a trend of reticulated growth (EnVision,  $\times 200$ ).

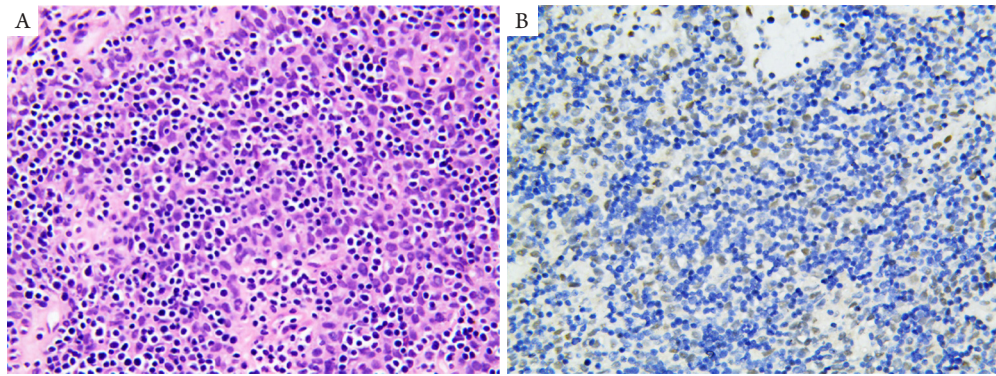


图3 B2型胸腺瘤HE和LMO2、AE1/AE3染色

**Figure 2 HE, immunohistochemical staining of LMO2 and AE1/AE3 of type B2 thymoma**

(A) 肿瘤分叶状生长, 由上皮细胞和淋巴细胞组成(HE, ×200); (B) LMO2上皮弱阳性, 淋巴细胞阴性(EnVision, ×200)。

(A) Lobulated growth and consisted of epithelial cells and lymphocytes (HE, ×200); (B) LMO2 staining was weakly positive for epithelium and negative for lymphocytes (EnVision, ×200).

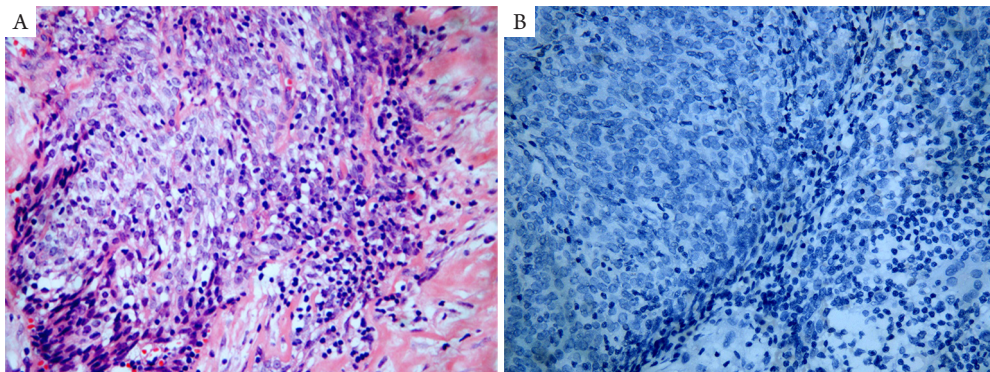


图4 A型胸腺瘤HE和LMO2、AE1/AE3染色

**Figure 2 HE, immunohistochemical staining of LMO2 and AE1/AE3 of type A thymoma**

(A) 肿瘤细胞呈梭形, 形态温和(HE, ×200); (B) LMO2阴性(EnVision, ×200)。

(A) Tumor was composed of mild spindle cells (HE, ×200); (B) negative for LMO2 staining (EnVision, ×200).

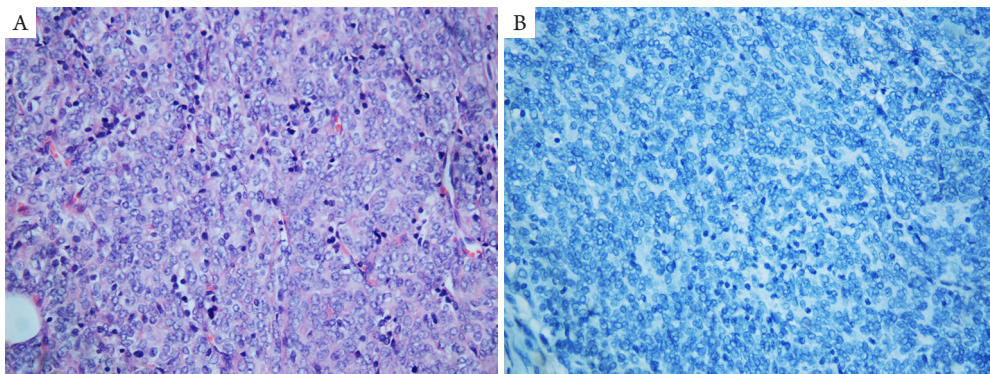


图5 C型胸腺瘤HE和LMO2、AE1/AE3染色

**Figure 2 HE, immunohistochemical staining of LMO2 and AE1/AE3 of type C thymoma**

(A) 肿瘤细胞呈卵圆形, 染色质空泡状, 可见小核仁 (HE, ×200); (B) LMO2阴性(EnVision, ×200)。

(A) Neoplastic cells were oval-shaped, with vacuolar nuclei and small nucleoli (HE, ×200); (B) negative for LMO2 staining (EnVision, ×200).

### 3 讨论

T-LBL/ALL和胸腺瘤临床均可表现为纵隔肿块。胸腺瘤是起源于胸腺上皮细胞的肿瘤, 其中除肿瘤性上皮外常混有成熟和不成熟的淋巴细胞, 与T-LBL/ALL的肿瘤性淋巴细胞免疫表型有重叠, 均可表达不成熟淋巴细胞的标记如TdT、CD99、CD1a。纵隔内发生的T-LBL/ALL与富于淋巴细胞的胸腺瘤需鉴别, 尤其当胸腺瘤为穿刺活检标本, 取材有限无法显示分叶状结构、和/或上皮成分稀少时, 给两者的鉴别诊断带来了更大的挑战。Boddu等<sup>[8]</sup>报道2例胸腺瘤误诊为T-LBL/ALL, 1例年轻男性前纵隔肿块外院活检考虑T-LBL/ALL, 手术切除标本证实为胸腺瘤AB、B1、局灶B2型; 另1例50岁女性外院纵隔肿瘤活检诊断T-LBL并接受化疗, 肿瘤缩小后再增大, 重复活检后诊断为B1型胸腺瘤; 他们还报道1例同时发生的T-LBL/ALL和胸腺瘤。谷从友等<sup>[9]</sup>报道1例31岁男性患者纵隔穿刺活检会诊病例, B1型胸腺瘤被原单位误诊为T-LBL, 因切片中未见胸腺小体、上皮细胞散在分布、加之CK标记不理想而遗漏了肿瘤性上皮细胞, 将胸腺瘤中表达TdT、CD99的淋巴细胞误认为T-LBL的肿瘤细胞。尽管少见, 但亦有胸腺瘤与T-LBL/ALL同时发生或在T-LBL/ALL治疗后继发的报道, 提示在纵隔肿块病理诊断中要将两者常规纳入鉴别<sup>[10-12]</sup>。Ito等<sup>[10]</sup>报道胸腺瘤(AB型)、胸腺瘤和T-LBL/ALL同时发生在1例62岁男性患者纵隔肿块中。Bendari等<sup>[11]</sup>报道1例44岁女性诊断T-LBL/ALL后行化疗达完全缓解1年后继发胸腺瘤。Tavernier等<sup>[12]</sup>研究了1494例ALL治疗后继发和同时发生的肿瘤(中位随访时间6.07年), 23例(1.5%)出现了继发肿瘤, 其中1例为胸腺瘤。胸腺瘤主要治疗方法为手术切除, 而T-LBL/ALL以化疗为主, 加上放疗, 有时需要干细胞移植; 两者治疗方案不同, 预后不同, 鉴别诊断尤其重要。

T-LBL/ALL与胸腺瘤的鉴别可结合临床表现、形态学、免疫表型及遗传学检测结果综合判断。1) 临床表现: T-LBL/ALL表现为纵隔肿块或淋巴结肿大, 好发于年轻男性<sup>[1]</sup>。本研究34例T-LBL/ALL男:女=1.43:1, 与文献<sup>[1]</sup>报道一致。胸腺瘤是更惰性的肿瘤, 好发于中年人(40~60岁), 没有明显的性别差异<sup>[13]</sup>。T-LBL/ALL常有外周血异常、肝脾肿大, 部分病例可以侵犯骨髓和中枢神经系统; 胸腺瘤可伴有重症肌无力等。2) 形态学: T-LBL/ALL肿瘤细胞弥漫性生长或形成假结节性

结构, 肿瘤细胞中等大小, 细胞形态较一致, 胞质少, 与胸腺瘤中的淋巴细胞相比体积更大, 核可不规则, 核染色更细腻, 粉尘状, 易见核分裂象; 胸腺瘤B1型常有灶状髓质分化区, 伴或不伴有胸腺小体<sup>[1,13]</sup>。3) LMO2染色: 本组T-LBL/ALL病例LMO2阳性率85.3%, 与Jevremovic等<sup>[14]</sup>的研究结果一致(25/30, 83.3%), LMO2在T-LBL/ALL中高表达, 在胸腺瘤的肿瘤性T细胞中不表达, 显示LMO2是前驱T细胞的特异性标志物。在判读LMO2免疫组织化学结果时需注意LMO2在胸腺上皮细胞中弱表达(本组研究显示极个别B2型胸腺瘤病例上皮LMO2呈中等阳性和强阳性), LMO2染色判读时结合CD20、CD3、上皮标记染色, 可更准确定位是否是肿瘤性淋巴细胞阳性。血管内皮细胞LMO2染色阳性可作为内对照。4) 是否有肿瘤性上皮成分: 胸腺瘤中的肿瘤性上皮细胞经免疫组织化学染色常连成网络, 而T-LBL/ALL中的上皮缺如或稀少, 为残存的胸腺上皮。可同时选用几组上皮标记例如AE1/AE3、CK19、CK20、P63、P40, 避免因染色不理想而误诊<sup>[15]</sup>。5) TCR基因重排: TCR基因出现单克隆性重排支持是T-LBL/ALL而不是胸腺瘤的诊断<sup>[1]</sup>。6) 多色流式细胞术免疫分型: 是区分T-LBL/ALL和胸腺瘤的重要工具, 根据肿瘤细胞不同抗原的表达模式来区分良性胸腺细胞和T-LBL/ALL肿瘤细胞。正常胸腺细胞显示不成熟T细胞的混合, 包括双阴性T细胞(Pro-T和Pre-T: CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>)、双阳性T细胞(皮质型: CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)、单阳性T细胞(髓质型: CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>和CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>), 而T-LBL/ALL常显示更单一的免疫表型可帮助鉴别; 但在T-LBL/ALL部分累及胸腺时, 如正常细胞数量多, 可掩盖肿瘤细胞致流式判断失败<sup>[8,14,16]</sup>。综上所述, 结合临床、形态学、免疫组织化学、分子病理检测结果, 可以准确地区别二者。免疫组织化学组合CD3、CD20、TdT、CD1a、LMO2、CD4、CD8、AE1/AE3、CK19可帮助鉴别T-LBL/ALL和胸腺瘤。

Pike-Overzet等<sup>[17]</sup>报道在人脐带血CD34<sup>+</sup>祖细胞有高水平的LMO2表达; 胸腺中最不成熟的T细胞(CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>)显示降低的LMO2表达, 在T细胞分化过程中表达进一步降低, 至成熟T细胞时表达关闭。在CD34<sup>+</sup>脐带血祖细胞中异位反转录病毒表达LMO2, 阻断祖细胞向T细胞系发育, 然而向NK细胞、B细胞、粒-单核细胞系的发育不受影响; 进一步分析显示异位LMO2表达导致T细胞发育不完全的抑制在CD34<sup>+</sup>DN(双阴性), 更严重的阻滞在单阳性阶段, 主要是CD4单阳性细胞

减少, 这些不成熟细胞的积累导致了前白血病状态。在此基础上如继发其他基因改变, 如Notch1突变, 最终导致T-ALL的发生<sup>[18]</sup>。LMO2作为多亚基DNA结合转录因子复合物的一个组分, 并不直接与DNA结合, 而是作为桥接分子募集LDB1、GATA1、TAL1等形成转录复合物, 继而与DNA结合调节靶基因表达。原癌基因LMO2与其转录复合物一起, 负调控miR-142表达, 引起细胞增殖加快, 促进T-ALL发生<sup>[19-20]</sup>。

LMO2表达增高有如下机制: 1) 染色体易位。11p13的LMO2基因和7号染色体、14号染色体上的TCR基因易位, t(11;14)(p13;q11)和t(7;11)(q35;p13), 导致TCRA/D或TCRB位点与LMO2基因融合; 这种易位发生率较低, 常常在晚期表型的病例(皮质型, CD4/CD8双阳性)中更常见<sup>[3-4]</sup>。2) LMO2启动子上游阴性调节区缺失<sup>[5,21]</sup>。例如del(11)(p12p13)致LMO2基因上游阴性调节区丢失导致LMO2近端启动子的活化。3) 涉及LMO2基因隐匿性的染色体易位: 用常规核型分析的方法检测阴性, 用二代测序、FISH等方法能检测出染色体易位<sup>[22]</sup>。目前研究显示LMO2高表达也见于无LMO2基因改变的T-LBL/ALL中, 因而认为T-LBL/ALL中LMO2高表达是早期T细胞发育的残留特征<sup>[17,21]</sup>。本研究采用Wilcoxon秩和检验对7例CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性T-LBL/ALL和9例CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性T-LBL/ALL LMO2蛋白表达进行统计分析, 结果显示CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性T-LBL/ALL LMO2蛋白表达中位数85%, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性表达T-LBL/ALL LMO2蛋白表达中位数20%, 差异有统计学意义, 可以看出随着分化成熟LMO2表达呈降低趋势。本研究有少量T-LBL/ALL病例LMO2阴性, 推测可能跟肿瘤细胞分化相对较成熟导致LMO2失表达有关。

## 参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2017:209-212.
2. Warren AJ, Colledge WH, Carlton MB, et al. The oncogenic cysteine-rich LIM domain protein rbtn2 is essential for erythroid development[J]. Cell, 1994, 78(1): 45-57.
3. Royer-Pokora B, Loos U, Ludwig WD. TTTG-2, a new gene encoding a cysteine-rich protein with the LIM motif, is overexpressed in acute T-cell leukaemia with the t(11;14)(p13;q11)[J]. Oncogene, 1991, 6(10): 1887-1893.
4. Garcia IS, Kaneko Y, Gonzalez-Sarmiento R, et al. A study of chromosome 11p13 translocations involving TCR beta and TCR delta in human T cell leukaemia[J]. Oncogene, 1991, 6(4): 577-582.
5. Van Vlierberghe P, Van Grotel M, Beverloo HB, et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2006, 108(10): 3520-3529.
6. McCormack MP, Young LF, Vasudevan S, et al. The Lmo2 oncogene initiates leukemia in mice by inducing thymocyte self-renewal[J]. Science, 2010, 327(5967): 879-883.
7. Natkunam Y, Zhao S, Mason DY, et al. The oncoprotein LMO2 is expressed in normal germinal-center B cells and in human B-cell lymphomas[J]. Blood, 2007, 109(4): 1636-1642.
8. Boddu P, Thakral B, Alhurajji A, et al. Distinguishing thymoma from T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma: a case-based evaluation[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(3): 251-257.
9. 谷从友, 曲向东, 林跃辉, 等. 免疫组化结果误判导致淋巴瘤误诊三例分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(1): 20-24.
10. GU Congyou, QU Xiangdong, LIN Yuehui, et al. Misdiagnosis of 3 cases lymphoma due to misjudgment of immunohistochemistry[J]. Chinese Journal of Hematology, 2012, 33(1): 20-24.
11. Ito J, Yoshida A, Maeshima AM, et al. Concurrent thymoma, thymic carcinoma, and T lymphoblastic leukemia/lymphoma in an anterior mediastinal mass[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(9): 693-696.
12. Bendari M, Bencharef H, Khoubila N, et al. Secondary thymoma among adult treated for acute lymphoblastic lymphoma/leukemia: report of a case and review of the literature[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(12): 2373-2375.
13. Tavernier E, Le QH, de Botton S, et al. Secondary or concomitant neoplasms among adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and treated according to the LALA-87 and LALA-94 trials[J]. Cancer, 2007, 110(12): 2747-2755.
14. 刘运荣, 叶俭, 聂峰, 等. 胸腺瘤240例临床病理特征及诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(1): 5-10.
15. LIU Yunrong, YE Jian, NIE Feng, et al. Clinicopathological features and diagnosis of thymoma: analyses of 240 cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2020, 27(1): 5-10.
16. Jevremovic D, Roden AC, Ketterling RP, et al. LMO2 is a specific marker of T-lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145(2): 180-190.
17. Marx A, Chan JK, Coindre JM, et al. The 2015 world health organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(10): 1383-1395.
18. Gorczyca W, Tugulea S, Liu Z, et al. Flow cytometry in the diagnosis of

- mediastinal tumors with emphasis on differentiating thymocytes from precursor lymphoblastic lymphoma/leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(3): 529-538.
17. Pike-Overzet K, Ridder DD, Weerkamp F, et al. Ectopic retroviral expression of LMO2, but not IL2R $\gamma$ , blocks human T-cell development from CD34+ cells: implications for leukemogenesis in gene therapy[J]. *Leukemia*, 2007, 21(4): 754-763.
18. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Science*, 2004, 306(5694): 269-271.
19. Yuan W, Sun W, Yang S, et al. Down-regulation of microRNA-142 by proto-oncogene LMO2 and its co-factors[J]. *Leukemia*, 2008, 22(5): 1067-1071.
20. Sun W, Shen WW, Yang S, et al. miR-223 and miR-142 attenuate hematopoietic cell proliferation, and miR-223 positively regulates miR-142 through LMO2 isoforms and CEBP- $\beta$ [J]. *Cell Res*, 2010, 20(10): 1158-1169.
21. Van Vlierberghe P, Beverloo HB, Buijs-Gladdines J, et al. Monoallelic or biallelic LMO2 expression in relation to the LMO2 rearrangement status in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 22(7): 1434-1437.
22. Wu L, Xu Y, Wang Q, et al. High frequency of cryptic chromosomal rearrangements involving the LMO2 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(6): e233-236.

**本文引用:** 张婷婷, 朱培培, 毕珂, 芮炜玮, 李冰, 黄丹丹, 刘玉婷, 张灏杨, 易祥华, 曾郁. LMO2蛋白表达在T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病与胸腺瘤鉴别诊断中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5): 1047-1054. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.005

**Cite this article as:** ZHANG Tingting, ZHU Peipei, BI Ke, RUI Weiwei, LI Bing, HUANG Dandan, LIU Yuting, ZHANG Haoyang, YI Xianghua, ZENG Yu. Application of LMO2 protein expression in the differential diagnosis of T lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukemia and thymoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(5): 1047-1054. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.005