

成人儿童型滤泡淋巴瘤五例临床观察

杜心怡 皇荣 曹蕾 吴微 王震 朱华渊 王莉 范磊 徐卫 李建勇

南京医科大学第一附属医院、江苏人民医院血液内科 210029

通信作者:范磊,Email:fanlei3014@126.com

【摘要】 目的 探讨成人儿童型滤泡淋巴瘤(PTFL)患者的病理诊断、临床特征、治疗及转归特点。方法 回顾性分析在江苏省人民医院就诊的5例成人PTFL患者的临床病理特点、实验室检查、诊治经过及随访结果,并结合文献进行综述。结果 5例PTFL患者均为成年发病,中位年龄22(15~33)岁。起病时表现为局部无痛性淋巴结肿大,无发热、盗汗、消瘦等全身B症状。组织病理表现为典型的大滤泡结构,增殖指数高,存在免疫球蛋白重链基因克隆性重排,组化提示无BCL-2蛋白表达,荧光原位杂交未见BCL-2基因异常。所有患者均为I~II期,治疗仅通过局部肿块切除,未追加局部放疗或全身系统性免疫化疗。中位随访27个月,5例患者均处于持续缓解状态。结论 成人PTFL病理增殖指数较高,无BCL-2表达和基因异常,临床多为局限病变,通过局部手术治疗预后较好,与经典成人滤泡淋巴瘤有显著差异。

【关键词】 儿童型滤泡淋巴瘤; 成人; 疾病特征; 治疗; 预后

基金项目:江苏省优秀青年基金(BK20160099);江苏省六大高峰人才(2015-WSN-050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.009

Clinical observation of five pediatric-type follicular lymphoma in adult

Du Xinyi, Huang Rong, Cao Lei, Wu Wei, Wang Zhen, Zhu Huayuan, Wang Li, Fan Lei, Xu Wei, Li Jianyong
Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Fan Lei, Email: fanlei3014@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics in pathological diagnosis, clinical features, treatment and prognosis of adult patients with pediatric-type follicular lymphoma (PTFL). **Methods** The clinical and pathological features, laboratory examination, diagnosis and treatment, follow-up results of 5 adult PTFL patients admitted in Jiangsu Province Hospital were retrospectively analyzed, and literature review was conducted in combination with related reports. **Results** All 5 patients developed PTFL in their adulthood with a median age of 22 years old (15–33 years). The initial inifestation of the disease was local painless lymphadenopathy with no fever, night sweats, emaciation or other systemic B symptoms. Pathological characteristics including typical large follicular structures and high proliferation index were found. Meanwhile, additional clonal rearrangement of immunoglobulin heavy chain gene was observed. However, there was no BCL-2 expression in histochemistry as well as BCL-2 gene abnormality in fluorescence in situ hybridization among these PTFL patients. These adult PTFL patients were all in stage I – II of the disease. For treatment, they were only treated with local surgical excision after diagnosis while didn't receive subsequent local radiotherapy or systemic immunochemotherapy. During a median follow-up of 27 months, the 5 cases of PTFL kept in a state of sustained complete remission. **Conclusion** Adult-onset PTFL is characterized by high pathological proliferation index, while no BCL-2 expression or BCL-2 gene abnormality. Besides, PTFL is clinically manifested as a localized disease that can achieve a quite good prognosis through local surgical intervention. The aforementioned attributes of PTFL are distinctly different from classic adult follicular lymphoma.

【Key words】 Pediatric-type follicular lymphoma; Adult; Disease attributes; Treatment; Prognosis

Fund program: Jiangsu Province Science Foundatin for Youths (BK20160099); Six Peak Talents in Jiangsu Province(2015-WSN-050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.009

滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是一种生发中心B细胞起源的惰性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。经典成人FL的中位发病年龄为60岁,很少发生在儿童及年轻人,具有治疗指征的经典FL需要接受免疫化学治疗^[1]。FL儿科病例因与经典成人FL在流行病学特征、病理组织学、免疫表型、遗传学特点以及治疗转归等方面差异较大,2016年版WHO造血和淋巴组织肿瘤分类将其单列为独立类型,命名为儿童型滤泡淋巴瘤(pediatric-type follicular lymphoma, PTFL)^[2]。PTFL成人病例极为罕见,并且容易和成人经典FL混淆,目前国内尚缺乏此类病例的临床诊疗及预后描述,我们结合本院确诊的5例成人PTFL对此种疾病进行深入描述和文献复习。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析了本院自2016年至今收治的5例成人PTFL患者,均为男性,中位年龄为22(15~33)岁。收集5例患者诊断时临床资料、病理活检、骨髓检查(分子生物学、细胞遗传学等)、影像学检查(PET-CT或增强CT)、治疗、随访、转归等资料进行分析。

2. 诊疗经过:5例患者均以无明显诱因下出现头颈部无痛性淋巴结肿大为首表现,观察等待或短期口服抗生素治疗后未见好转,遂于发现肿物2周至3个月后分别接受了局部切除术,取术中所得组织检测病理形态、免疫组化染色(IHC)、细胞遗传学[FISH t(14;18)探针]和分子生物学[免疫球蛋白重链(IGH)基因重排],参照WHO 2016标准确诊为PTFL,并进一步完善全身影像学、骨髓及相关实验检查确定疾病范围(表1)。

3. 疗效评价:疾病分期和疗效判断根据Lugano标准。

4. 随访:采用门诊随访的方式,主要根据患者病史、体格检查和影像学检查等判断疾病状态,中位随访27(20~37)个月,末次随访时间为2018年9月。

结 果

1. 临床特征:5例PTFL患者均为成年男性,起病中位年龄22(15~33)岁。起病时均表现为无明显诱因发现头颈部无痛性肿大淋巴结(颌下、颈部、腮腺等处),长径2~3 cm,表面光滑,质地偏硬,活

动度较差,无明显压痛,无红肿破溃,全身未触及其余浅表淋巴结肿大。经过观察等待或口服抗生素治疗,其中2例患者自觉病灶较前缓慢增大,3例患者病灶未见明显消长。发病前后5例患者均无发热、盗汗、体重减轻等全身B症状以及相应器官损伤表现(表1)。

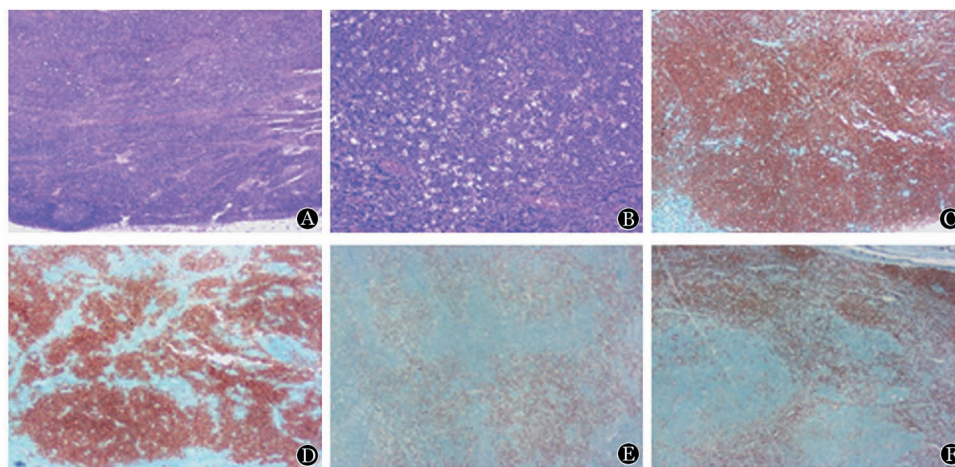
2. 病理组织活检:5例PTFL患者均进行淋巴结活检,镜下可见淋巴结内高度增生的淋巴组织和不规则、匍行的大滤泡结构,周边为淋巴细胞浸润、挤压残存的淋巴组织和低增殖且体积较小的滤泡。病变区内侧可见生发中心表型细胞增生于滤泡树突状细胞(FDC)网中,可伴吞噬现象,呈现出显著的星空现象。5例PTFL患者CD20染色均为阳性,表达CD10,不表达BCL-2, Ki-67指数50%~80%(图1)。均存在IGH重排,提示单克隆B细胞增生,其中2例进行FISH检测提示t(14;18)阴性(表1)。

3. 实验室和影像学检查:5例PTFL患者经PET-CT、增强CT检查可见病变局部及周围稍大淋巴结,未见远处淋巴结肿大及其他异常,提示为局灶性病变。血常规提示血细胞正常;生化检查提示肝肾功能正常;乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白等肿瘤负荷相关指标未见异常。骨髓穿刺涂片、活检、IHC、多色流式细胞术免疫分型和分子IGH重排检测均未发现肿瘤细胞累及骨髓。

4. 疾病治疗:5例PTFL患者为获取诊断性病理组织标本均接受了局部肿块切除术,并经过全身影像学 and 骨髓评估均提示仅为局限性病变,所以未追加局部放射治疗、靶向治疗或全身系统性免疫化学治疗。患者每3个月随访疾病状态,中位随访时间为27(20~37)个月,所有患者均仍处于持续缓解状态,未发现疾病进展。

讨 论

在成人B-NHL中,FL约占25%,很少见于儿童和青少年(<2%)^[3-6]。2008年版WHO造血和淋巴组织肿瘤分类中提出“儿童滤泡淋巴瘤”是FL的罕见变异型,好发于青少年或青年男性。随着对这类特殊亚型淋巴瘤认识的不断加深,发现虽然PTFL主要发生于儿童,但也存在成人患者。PTFL患者以男性为主(男女比例3:1),是异于经典成人FL,具有独特的流行病学、形态学及生物学特征并且预后较好的局部增生性疾病^[6-9],故2016年版WHO淋巴瘤分类中将2008年版中作为暂定类型的儿童滤泡淋巴瘤更名为“儿童型FL”,成为FL的一



A: HE染色(×40); B: HE染色(×100); C: CD20(+); D: CD10(+); E: BCL-6(+); F: BCL-2(-)

图1 成人儿童型滤泡淋巴瘤患者淋巴结病理图(C、D、E、F为免疫组化染色, ×40)

表1 5例成年儿童型滤泡淋巴瘤患者临床资料

例号	性 别	年 龄 (岁)	临床特征			病理学特征			分子生物学及遗传学检查			随访时间 (月)	
			解剖学部位	病灶大小 (cm)	临床分期	组织学分级	IHC			IGH 基因重排	FISH t(14;18)/ IGH/BCL-2		临床处理
							CD10	BCL-2	Ki-67				
1	男	15	右侧腮腺	3.0×1.8	IA	Ⅲ	部分+	-	80%+	+	NA	局部切除(右腮腺肿物及浅叶切除术+面神经解剖术+邻位瓣转移修复术)	27
2	男	16	右侧耳后	NA	IA	ⅢA	+	-	50%+	+	-	局部切除(右腮腺包块及部分腺体切除术+面神经解剖术)	34
3	男	22	右侧颌下	2.5×1.5	IIA	Ⅲ	+	-	+	+	NA	局部切除(颈外进路咽旁间隙肿物摘除术)	20
4	男	24	右侧腮腺	NA	IA	Ⅲ	+	-	70%+	+	NA	局部切除(右腮腺肿物探查术+肿物切除活体术+邻近瓣转移修复术)	24
5	男	33	右侧颈部	1.5×1.0	IA	ⅢB	+	-	70%~80%+	+	-	局部切除(右侧颈部包块切除术)	37

注: IHC: 免疫组织化学染色; FISH: 荧光原位杂交技术; NA: 无疾病证据

种独立类型^[2,10]。由于PTFL和经典成人FL无论临床特征还是肿瘤生物学本身均存在较大差异,加之目前国内相关的病例较少并缺乏详细临床病理特征、诊治和预后报道,故我们回顾分析本院5例PTFL成人患者,对其临床和肿瘤生物学特征进行详细描述并进行文献复习。

病理活检是PTFL诊断的关键。PTFL特征性地表现为增生而不规则的淋巴滤泡,常可见显著“星空”现象。PTFL为生发中心B细胞来源,故生发中心起源标记CD10和BCL-6阳性而生发中心不表达的BCL-2和MUM1一般为阴性。PTFL增殖指数偏高, Ki-67通常>30%。与经典成人FL相比, PTFL缺乏典型分子遗传学特征,无BCL-2基因重

排(40%~50%可有BCL-2蛋白表达),80%以上经典成人FL普遍存在的t(14;18)(q32;q21)一般也为阴性^[3-4,9,11-13]。表明发生在成人中的PTFL与经典成人FL包括15%左右不伴t(14;18)的经典成人FL为完全不同的两种疾病。肿瘤生物学方面高通量测序证实经典成人FL常检测到较频繁的CREBBP、EZH2及KMT2D等组蛋白修饰基因突变,这些基因突变在PTFL中发生频率较低。分析PTFL和经典成人FL基因组拷贝数改变(CNA),发现PTFL基因组CNA的发生率更低(0.5%对10%),复杂性也低于经典成人FL^[13]。PTFL的低遗传复杂性和惰性临床病程使得有人认为PTFL可能是具有低度恶性潜能的良性克隆性增生,但是针对PTFL发病的分

子机制进行深入研究所得结果并不支持这一观点。既往研究发现PTFL中存在TNFRSF14、MAP2K1和IRF8等频繁发生突变的基因^[8-9,11-15]。其中TNFRSF14是PTFL中最常发生突变的基因之一。在PTFL中还观察到MAPK通路上复现性的MAP2K1基因突变。TNFRSF14或MAP2K1基因突变均在PTFL中高频出现(约50%),但大多数情况下两基因突变不会同时发生。在p.K66R(c.197A>G)位点发生的IRF8突变(15%~50%)也是PTFL特征性的遗传学改变之一^[14,16]。根据既往对IRF8和TNFRSF14的认识得知二者对免疫系统的发育和功能起重要调控作用,均可调控GCB细胞的激活,且两基因突变存在相伴发生的现象,遂认为IRF8和TNFRSF14在PTFL的发病中可能发挥协同作用^[16-17]。值得关注的是,PTFL的生物学表现并不因发病年龄而产生差异,发生在儿童群体的PTFL和成人PTFL的基因突变谱系高度相似^[7]。

成人PTFL临床主要需要和高级别经典成人FL相鉴别,除了病理学不同外,临床表现上二者亦存在显著差异。PTFL多病变局限,呈惰性临床病程,鲜见疾病进展、复发或转化,仅接受局部切除而未采取后续治疗也罕见疾病复发,临床预后极佳,5年总体生存(OS)率大于95%^[8,14,18-20]。而经典成人FL虽也呈惰性进程但不能治愈,即使接受全身系统治疗后也常见复发^[21]。经典成人FL还可能向弥漫大B细胞淋巴瘤的组织学转化,其发生率约为每年3%,累及转化率高达30%~70%^[22]。本组5例成人PTFL病例形态学可见增大且不规则的淋巴滤泡,淋巴结正常结构消失,多见大量单一形态的中/大型的胚泡细胞,表现为圆形/椭圆形核,小核仁,细而成群的染色质。淋巴结中央区膨胀性生长病变,周边见挤压残存的淋巴组织;病变区内见生发中心表型细胞(由中心细胞、中心母细胞组织、散在的巨噬细胞和双核的FDC组成)匍匐性增生于FDC网中伴滤泡不规则扩大,增生细胞母细胞样伴“星空”现象,符合典型PTFL特征。IHC示CD20、CD10和BCL-6(+),BCL-2(-),Ki-67 50%~80%,且均存在IGH基因克隆性重排,其中2例患者接受了FISH检测BCL-2基因异常,结果均为阴性。

PTFL的发病人群并不局限于儿童,部分在成人中发病,偶尔也可见老年患者,不同年龄段发病的PTFL都表现出相似的惰性临床病程,但是容易和经典FL相混淆。由于PTFL发病较为罕见,国际

国内治疗经验有限,故迄今为止PTFL尚无推荐的标准治疗,PTFL成人病例更是如此^[20]。以往对于PTFL治疗多参照经典FL,多采用全身化疗或局部放疗,但随着对PTFL认识的加深,其治疗模式也逐步发生转变,目前大部分PTFL患者仅接受单纯外科切除治疗就能获得完全缓解及长期无病生存^[8-9,18-23]。本组5例PTFL患者为获取病理标本以明确诊断,均已接受局部病灶切除,考虑到病变局限性和PTFL临床预后特征,并未追加额外放疗或靶向治疗,仅定期随访观察,至今中位随访时间达27(20~37)个月尚无疾病进展或复发的证据。

综上,PTFL不同于经典成人FL,具有其特征性的组织形态学、免疫学、遗传学、分子生物学、临床表现、治疗模式和预后。我们对5例成人PTFL患者进行深入分析,并通过既往PTFL相关的文献报道进行总结,将上述病例与经典FL进行比较,认为成人PTFL无论病理学、临床特征均与儿童患者相似,而与经典成人FL差异较大,并且都具备早期病变、惰性病程及无BCL-2重排等特征,预后极佳,一般仅采用局部治疗即可获得较好的临床结局。

参考文献

- [1] 梁金花,徐卫,李建勇.第55届美国血液学会研究热点报道——滤泡淋巴瘤[J].中华血液学杂志,2014,35(4):382-384. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.034.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] Agrawal R, Wang J. Pediatric follicular lymphoma: a rare clinicopathologic entity [J]. Arch Pathol LabMed, 2009, 133(1): 142-146. DOI:10.1043/1543-2165-133.1.142.
- [4] Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials [J]. Haematologica, 2010, 95(2):253-259. DOI:10.3324/haematol.2009.013177.
- [5] Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology [J]. Leukemia, 1992, 6(8): 761-765.
- [6] Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers [J]. Cancer, 1979, 44(6): 2218-2235.
- [7] Louissaint A, Jr., Schafernak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma

- with frequent MAPK pathway mutations [J]. *Blood*, 2016, 128 (8): 1093-1100. DOI:10.1182/blood-2015-12-682591.
- [8] Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement [J]. *Blood*, 2012, 120 (12): 2395-2404. DOI:10.1182/blood-2012-05-429514.
- [9] Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37 (3): 333-343. DOI:10.1097/PAS.0b013e31826b9b57.
- [10] Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(7): 45. DOI:10.1007/s11864-017-0483-z.
- [11] Lorsch RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children [J]. *Blood*, 2002, 99(6): 1959-1964.
- [12] Swerdlow SH. Pediatric follicular lymphomas, marginal zone lymphomas, and marginal zone hyperplasia [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122 Suppl: S98-109.
- [13] Schmidt J, Gong S, Marafioti T, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of TNFRSF14 gene [J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1101-1111. DOI:10.1182/blood-2016-03-703819.
- [14] Ozawa MG, Bhaduri A, Chisholm KM, et al. A study of the mutational landscape of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(10): 1212-1220. DOI:10.1038/modpathol.2016.102.
- [15] Martin-Guerrero I, Salaverria I, Burkhardt B, et al. Recurrent loss of heterozygosity in 1p36 associated with TNFRSF14 mutations in IRF4 translocation negative pediatric follicular lymphomas [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (8): 1237-1241. DOI: 10.3324/haematol.2012.073916.
- [16] Schmidt J, Ramis-Zaldivar JE. Mutations of MAP2K1 are frequent in pediatric-type follicular lymphoma and result in ERK pathway activation [J]. *Blood*, 2017, 130 (3): 323-327. DOI:10.1182/blood-2017-03-776278.
- [17] Lu R. Interferon regulatory factor 4 and 8 in B-cell development [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29 (10): 487-492. DOI:10.1016/j.it.2008.07.006.
- [18] Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "Watch and wait" strategy after complete resection [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(11): 1537-1541. DOI:10.1007/s00277-013-1785-2.
- [19] Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JK, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Virchows Arch*, 2016, 468 (2): 141-157. DOI:10.1007/s00428-015-1855-z.
- [20] Koo M, Ohgami RS. Pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma: recent clinical, morphologic, immunophenotypic, and genetic Insights [J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24 (3): 128-135. DOI:10.1097/pap.000000000000144.
- [21] Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1506-1513. DOI:10.1200/jco.2012.45.0866.
- [22] Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (32): 5165-5169. DOI: 10.1200/jco.2008.16.0283.
- [23] Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, et al. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(2): 104-107.

(收稿日期:2018-10-03)

(本文编辑:董文革)