

SOX11在套细胞淋巴瘤组织中的表达及其意义

温永琴, 何建芳 (广东省东莞市人民医院病理科, 广东东莞 523000)

摘要: **目的** 了解套细胞淋巴瘤(MCL)组织中SOX11表达及意义。**方法** 采用免疫组化方法检测146例非霍奇金B细胞淋巴瘤组织中SOX11表达。**结果** 20例MCL、25例Burkitt淋巴瘤、46例弥漫大B细胞淋巴瘤、36例淋巴结及结外边缘区淋巴瘤、19例小淋巴细胞淋巴瘤组织中SOX11阳性表达率分别为100.0%、16.0%、4.3%、2.8%、0%; MCL中SOX11表达率明显高于其它类型B细胞淋巴瘤($P<0.01$)。**结论** SOX11高表达是诊断MCL的重要免疫组化指标。

关键词: B细胞淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; SOX11

中图分类号: R 733.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)05-0506-04

SOX11 expression and significance in Mantle cell lymphoma

WEN Yong-qin, HE Jian-fang (Department of Pathology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China)

Abstract: **Objective** To study SOX11 expression and significance in mantle cell lymphoma (MCL). **Methods** SOX11 expression was detected by immunohistochemistry in 146 non-Hodgkin's B cell lymphomas. **Results** Positive expression rates of SOX11 were 100.0% in 20 MCLs, 16.0% in 25 Burkitt lymphomas, 4.3% in 46 diffuse large B cell lymphomas, 2.8% in 36 marginal zone lymphomas, and 0% in 19 small lymphocytic lymphomas. SOX11 expression was significantly higher in MCL than in other B cell lymphomas ($P<0.01$). **Conclusion** SOX11 overexpression is an important immunohistochemical marker for MCL.

Key words: B cell lymphoma; mantle cell lymphoma; SOX11

套细胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma, MCL)是一种高度侵袭性、不可治愈的成熟B细胞淋巴瘤, 占非霍奇金淋巴瘤的5%~10%, 对传统治疗方案反应差, 中位生存期仅4~6 a。MCL作为一个独特的疾病实体得到精准诊断非常重要, 此有利于患者得到及时有效的治疗。大多数套细胞淋巴瘤可根据CD20+、CD79a+、CD5+、Cyclin D1+、CD10-和CD23+/-等特征性的免疫表型和t(11; 14)(q13; q32)确诊, 后者是套细胞淋巴瘤特征性的基因异常, 并能导致Cyclin D1(CCND1)的过表达, 但约10%的MCL缺乏Cyclin D1表达和t(11; 14)(q13; q32)易位^[3], 因此识别Cyclin D1阴性套细胞淋巴瘤在常规诊断中具有挑战性, 仅仅依靠Cyclin D1诊断套细胞淋巴瘤可能造成误诊和漏诊。SOX11属于SOX基因家族, 是一个在胚胎发育过程中与细胞增殖、分化相关并起重要作用的转录因子, 文献报道其在套细胞淋巴瘤细胞核中高表达, 包括Cyclin D1阴性的套细胞淋巴瘤

病例^[1]。本文收集非霍奇金B细胞淋巴瘤标本146例, 采用免疫组织化学法, 观察SOX11在各型B细胞淋巴瘤组织中的表达情况, 了解SOX-11在套细胞淋巴瘤诊断及鉴别诊断中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集我院2009年1月-2018年3月诊断的146例非霍奇金B细胞淋巴瘤标本, 其中套细胞淋巴瘤(MCL)20例, 淋巴结及结外边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)36例, 小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)19例, 弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)46例, Burkitt淋巴瘤(BL)25例, 所有病例资料经2名高级职称医师复阅。146例中, 男78例, 女68例; 年龄14~87岁, 平均50.5岁。

1.2 方法

病理标本经4%中性福尔马林固定, 常规取材, 石蜡包埋制片, HE染色、免疫组化染色及荧光原位杂交(FISH)染色。免疫组化采用En Vision两步法, SOX11采用兔抗人IgG多克隆抗体(购自美国 spring

基金项目: 东莞市社会科技发展项目(No.201650715001384)

收稿日期: 2019-05-08; **修订日期:** 2019-07-11

作者简介: 温永琴(1981-), 女, 硕士, 副主任医师

bioscience 公司), 稀释度 1:300, 室温过夜。二抗采用 DAKO 公司的通用型二抗, 室温孵育 1 h, DAB 显色。阳性对照采用人脑星形细胞瘤组织, 阴性对照用 PBS 代替一抗。FISH 采用安必平公司提供的 CCND1/染色体 11 双色探针试剂盒, 按照试剂说明书进行操作。免疫组化以细胞核出现深棕色着色且阳性细胞数大于 30% 视为阳性。FISH 信号的判断, CCND1/染色体 11 为双色探针, CCND1 为红色信号, CEP 为绿色信号, 正常为单个细胞核中红、绿信号各 2 个, 若单个细胞出现 1 个红色信号、1 个绿色信号和 1 个黄色信号则视为阳性, 黄色信号为 IgH/CCND1 融合基因。计数 200 个细胞, CCND1 基因异常的细胞大于 13% 视为阳性。

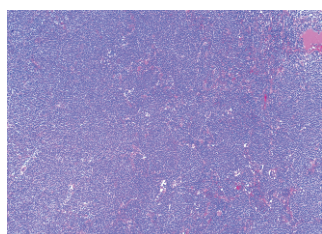


图1 淋巴结构破坏, 肿瘤细胞呈结节状生长(HE×40)

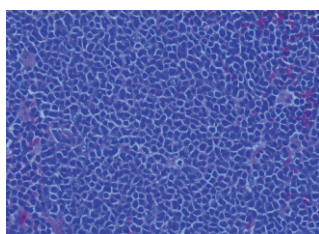


图2 肿瘤细胞中等大小, 核略不规则, 核仁不明显(HE×200)

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

20 例 MCL 均表达 SOX11 (100.0%), 表现为中-强的核着色(图 1~3)。36 例 MZL 中有 1 例 (2.8%) 肿瘤细胞弥漫阳性, 阳性强度中等。19 例 SLL 中 1 例细胞核散在弱阳性, 判读为阴性 (0%)。46 例 DLBCL 中有 2 例 (4.3%) 肿瘤细胞核弱表达。25 例 BL 中有 4 例 (16.0%) 弱到中等表达。SOX11 在 MCL 中的表达率与其他类型淋巴瘤比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

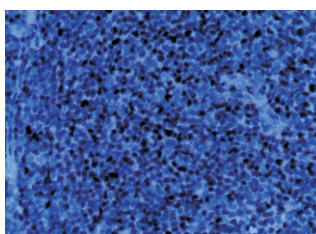


图3 肿瘤细胞SOX11(+)

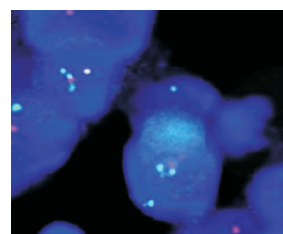


图4 FISH CCND1(+)

3 讨论

MCL 占非霍奇金淋巴瘤的 5%~10%, 多见于老年男性, 中位年龄 60 岁, 超过 70% 患者表现为 IV 期病变, 伴全身淋巴结肿大和骨髓侵犯。淋巴结 MCL 通常表现为结构消失, 生长方式可为套区生长、结节性生长或弥漫性生长。瘤细胞小到中等大小, 核形轻微至显著不规则, 类似中心细胞。核染色质至少有一点稀疏, 核仁不明显(图 1、2)。遗传学特点为 11 号和 14 号染色体发生易位形成 t(11; 14)(q13; q32), 进而产生免疫球蛋白重链 - 细胞周期蛋白 1 (IgH-CCND1) 融合基因, 导致 Cyclin D1 (CCND1) 高表达。Cyclin D1 是一种癌基因, 它与其他癌基因 (一般是 MYC 和 RUS) 协同作用而发挥致癌功能。典型 MCL 表达 B 细胞抗原 (CD20、CD79a、CD19、CD22)、T 细胞相关抗原 CD5 以及 Cyclin D1 (图 3), 常共同表达 IgM 和 IgD, 其中 CD5 和 Cyclin D1 是 MCL 与其他 B 细胞肿瘤鉴别较为特异的指标。但是约 10% 的套细胞淋巴瘤缺乏 Cyclin D1 表达和 t(11; 14)(q13; q32), 因此识别 Cyclin D1 阴性 MCL 在常规诊断中非常困难。一些小 B 细胞淋巴瘤, 如滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤, 在形态

学和表型上均与 MCL 相似, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤与套细胞变异型形态上也难以鉴别。研究表明 SOX11 是又一个对 MCL 诊断和预后较为特异的指标, 无论 Cyclin D1 是否表达^[2-4]。

本文中, SOX11 在 20 例 MCL 中 100% 表达, 在 19 例 SLL 中没有表达 (0%), 在 36 例 MZL 中有 1 例出现阳性表达 (2.8%), 在 46 例 DLBCL 中有 2 例表达 (4.3%), 25 例 BL 中有 4 例表达 (16.0%)。SOX11 在 MCL 中的表达率显著高于其他 B 细胞淋巴瘤 ($P < 0.01$), 显示出其高度特异性。随后, 我们将表达 SOX11 的 1 例 MZL、2 例 DLBCL 和 4 例 BL 进行 CCND1 基因检测, 结果显示 1 个原诊断为 DLBCL 的病例 FISH 阳性, 其余均为阴性。我们再对这 7 例非 MCL 病例的 HE 切片进行复阅, 其中原诊断为 MZL 的病例镜下主要由小淋巴样细胞、单核样细胞和浆细胞样细胞构成, 其间可见残留的生发中心, 呈现典型的边缘区淋巴瘤形态。4 例 BL 均有典型的 HE 形态和免疫表型。而 2 例原诊断为 DLBCL 的病例, 其中 1 例镜下为大淋巴样细胞弥漫浸润, 细胞核大, 核仁明显, 呈免疫母细胞样形态; 另 1 例镜下为中等大小细胞, 细胞核略不规则, 部分可见核仁, 染色质较细腻, 形态类似母细胞, 且 CD5+、Ki67 指数高 (约为 80%), 临床上对常用的

DLBCL治疗方案反应差,补做FISH显示CCND1基因有扩增(图4),因此,这个病例最后更正诊断为套细胞淋巴瘤,母细胞变异型。MCL偶尔会表达CD23,也非常容易与SLL(CD5+、CD23+、Cyclin D1-)混淆,MCL的母细胞变异型和多形性变异型常常不表达Cyclin D1,且部分DLBCL可表达CD5,此时两者的鉴别非常困难。由此可见,当Cyclin D1阴性时,MCL的诊断存在诸多陷阱,在这些情况下,SOX11阳性表达对识别MCL至关重要。

SOX11属于SOX基因家族的一员,是一个神经转录因子,在胚胎时期广泛表达,在成人的组织器官基本不表达。SOX11在大部分髓母细胞瘤和恶性胶质瘤中强阳性表达,且在卵巢上皮性肿瘤和高级别乳腺癌中有预后价值^[5-8]。SOX11的功能在正常细胞和B细胞肿瘤的发展是未知的。研究表明,正常淋巴组织、原始淋巴细胞或成熟B细胞中不表达,在某些Burkitt淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤中有低水平表达,在大部分侵袭性MCL中过度表达^[9-12],因此,SOX11是诊断MCL敏感且特异的指标。除了在组织中通过免疫组织化学方法对SOX11进行检测,还可以在外周血或骨髓中通过3流式细胞学方法进行检测^[13],定量PCR可以对SOX11 mRNA水平进行定量,高水平mRNA与预后不良有关^[14-15]。有一小部分MCL不表达SOX11,这部分患者在临床上呈惰性的生物学行为和更长的生存期,被认为是与传统侵袭性MCL不同的一个特殊亚型,有其独特的特征,包括病变呈白血病样的浸润,一般无淋巴结受累,IgHV高频突变,稳定的染色体核型,低增殖指数,缺乏SOX11表达^[16-20]。在惰性MCL中缺乏SOX11表达,表明其在传统侵袭性MCL肿瘤形成过程中起重要的癌基因作用^[16],并提示SOX11有重要的预后价值。尽管这一观点仍然存在争议,但是利用SOX11可以识别这部分患者,且这部分患者也许可以通过“观察等待”而获益,避免过度治疗。同时,有研究表明伴有淋巴结受累的SOX11阴性MCL总生存期(OS)更短^[16]。大部分SOX11阴性MCL P53强阳性表达,而P53阳性与更短的OS相关。值得注意的是,部分SOX11阴性白血病型MCL可进展为侵袭性疾病,并且几乎所有病例均有更复杂的核型和17P的丢失,推测17P/TP53的改变可能是MCL进展的机制之一^[16-19, 21]。

本文中,SOX11基本在细胞核表达。有研究发现部分MCL出现SOX11细胞浆表达,与细胞核表达

SOX11的病例比较,前者的临床表现更具侵袭性,生存期较短^[22]。在套细胞淋巴瘤细胞中沉默SOX11的表达,能够促进成熟B细胞向早期浆细胞分化表型的转化,表明SOX11通过阻止B细胞分化进程而促进肿瘤的发展^[23]。

综上所述,MCL是一种恶性程度较高、预后较差的B细胞淋巴瘤,早期诊断、早期治疗非常关键。本文结果显示,SOX11在MCL中高表达,表现为细胞核阳性,表达率显著高于其他B细胞淋巴瘤,且SOX11在MCL中的表达不依赖于Cyclin D1的高表达,其对Cyclin D1阴性的MCL的诊断非常有帮助,是诊断MCL及其判断预后的敏感指标。因此,除了在可疑MCL中应用SOX11以外,推荐在B细胞源性小细胞淋巴瘤中及可疑CD5阳性DLBCL病例中常规应用SOX11,有助于识别其中可能被误诊的Cyclin D1阴性MCL。

参考文献:

- [1] JUSKEBICIUS D, RUIZ C, DIMHOFFER S, et al. Clinical, morphologic, phenotypic, and genetic evidence of cyclin D1-positive diffuse large B-cell lymphomas with Cyclin D1 gene rearrangements [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 719-727.
- [2] WASIK A M, PRIEBE V, LORD M, et al. Flow cytometric analysis of SOX11: a new diagnostic method for distinguishing B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma from mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5): 1425-1431.
- [3] MOZOS A, ROYO C, HARTMANN E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype [J]. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1555-1562.
- [4] 曹鑫, 姜胜华, 林赠华, 等. SOX11基因在B细胞非霍奇金淋巴瘤中表达研究 [J]. *交通医学*, 2014, 28(3): 207-213.
- [5] WEIGLE B, EBNER R, TEMME A, et al. Highly specific overexpression of the transcription factor SOX11 in human malignant gliomas [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 139-144.
- [6] LEE C J, APPLEBY V J, ORME A T, et al. Differential expression of SOX4 and SOX11 in medulloblastoma [J]. *J Neuro Onco*, 2002, 57(3): 201-214.
- [7] SEMBO S, GUSTABSSON E, BRENNAN D J, et al. The tumour suppressor SOX11 is associated with improved survival among high grade epithelial ovarian cancers and is regulated by reversible promoter methylation [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 405.
- [8] SHEPHERD J H, URAY I P, MAZUMDAR A, et al. The

- SOX11 transcription factor is a critical regulator of basal-like breast cancer growth, invasion, and basallike gene expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13106-13121.
- [9] FEMANDEZ V, SALAMERO O, ESPINET B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1408-1418.
- [10] EK S, DICTOR M, JERKEMAN M, et al. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 111(2): 800-805.
- [11] DICTOR M, EK S, SUNDBERG M, et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma[J]. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1563-1568.
- [12] MOZOS A, ROYO C, HARTMANN E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype[J]. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1555-1562.
- [13] HAMBORG K H, BENTZEN H H, GRUBACH L, et al. A highly sensitive and specific qPCR assay for quantification of the biomarker SOX11 in mantle cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(5): 385-394.
- [14] ROYO C, NAVARRO A, CLOT G, et al. Nonnodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1895-1898.
- [15] MEGGENDORFER M, KEM W, HAFERLACH C, et al. SOX11 overexpression is a specific marker for mantle cell lymphoma and correlates with t(11;14) translocation, CCND1 expression and an adverse prognosis[J]. *Leukemia*, 2013, 27(12): 2388-2391.
- [16] Beal S, AMADOR V. Role of SOX11 and genetic events cooperating with cyclin D1 in mantle cell lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(6): 43.
- [17] ESPINET B, FERRER A, BELLOSILLO B, et al. Distinction between asymptomatic monoclonal B-cell lymphocytosis with cyclin D1 overexpression and mantle cell lymphoma: from molecular profiling to flow cytometry[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 1007-1019.
- [18] NAVARRO A, CLOT G, ROYO C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5307-5316.
- [19] ROYO C, NAVARRO A, CLOT G, et al. Nonnodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1895-1898.
- [20] MEGGENDORFER M, KEM W, HAFERLACH C, et al. SOX11 overexpression is a specific marker for mantle cell lymphoma and correlates with t(11;14) translocation, CCND1 expression and an adverse prognosis[J]. *Leukemia*, 2013, 27(12): 2388-2391.
- [21] SANDER B, QUINTANILLA-MARTINEZ L, OTT G, et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(3): 245-257.
- [22] 王燕婴, 于珍, 易树华, 等. SOX11基因在套细胞淋巴瘤患者中的表达及其临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(7): 556-560.
- [23] RIBERA-CORTADA I, MARTINEZ D, AMADOR V, et al. Plasma cell and terminal B-cell differentiation in mantle cell lymphoma mainly occur in the SOX11-negative subtype[J]. *Mod Pathol*, 2018, 28(11): 1435-1447.

~~~~~

(上接第500页)

- 13(5): 540-542.
- [8] 陈嵘伟, 周飞, 周英, 等. 体外分化Th17细胞IL-17f, ctBP和Gfi1的表达[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2014(6): 563-566.
- [9] KIDDER D. Treg17 cells are programmed by Stat3 to suppress Th17 responses in systemic lupus[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 222.
- [10] IVANOV I I, MCKENZIE B S, ZHOU L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [11] MURPHY K M, REINER S L. The lineage decisions of helper T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(12): 933-944.
- [12] CHEN Z, LAURENCE A, KANNO Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(21): 8137-8142.
- [13] TYAGI A M, SRIVASTAVA K, MANSOORI M N, et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44552.