

# 咽部淋巴结外滤泡树突细胞肉瘤诊治分析

陈勇坤<sup>1,2</sup> 章 容<sup>1</sup> 张 宇<sup>1</sup> 段光杰<sup>1△</sup> 阎晓初<sup>1△</sup>

(1 第三军医大学西南医院病理学研究所 重庆 400038 2 云南省保山市公安边防支队医院 云南 保山 678000)

**摘要** 目的 探讨咽部淋巴结外滤泡树突细胞肉瘤(Follicular dendritic cell sarcoma, FDSC)的临床病理特点、生物学行为及诊断与治疗要点。方法 对 1 例咽部结外 FDSC 进行临床病理观察、免疫组织化学及原位杂交检测,并结合文献进行分析。结果 肿瘤组织位于咽部粘膜下,呈巢团状、片状排列,瘤组织间见多少不一的淋巴细胞浸润,免疫组化显示瘤细胞 CD21、CD35、CXCL-13 弥漫阳性,CD23、Podoplanin(D2-40)灶性阳性,EBER 原位杂交阴性。结合文献分析发现咽部结外 FDSC 多发生于中青年,无明显性别差异。大多数肿瘤病变比较局限,体积相对较小,可能属于一类低度恶性肿瘤。由于对其认识不足,常常疏于考虑而误诊。据现有病例资料推荐采用根治性手术切除,目前尚没有证据支持术后的辅助放化疗可以改善预后。结论 咽部结外 FDSC 是一种罕见且容易误诊的低度恶性肿瘤,加深临床及病理医师对该肿瘤的认识有助于减少误诊。

**关键词** 滤泡树突细胞肉瘤 淋巴结外肿瘤 诊断 治疗 预后

中图分类号:R739.6 R733.1 R730 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)08-1486-04

## Study on Diagnosis and Treatment of Pharyngeal Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma

CHEN Yong-kun<sup>1,2</sup>, ZHANG Rong<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>, DUAN Guang-jie<sup>1△</sup>, YAN Xiao-chu<sup>1△</sup>

(1 Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, 400038, Chongqing, China;

2 Hospital of Public Security Frontier Detachment, Baoshan city, Yunnan province, 678000, Baoshan, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinicopathologic features, biologic behavior, and key points of diagnosis and treatment of pharyngeal extranodal follicular dendritic cell sarcoma (FDSC). **Methods:** A case of pharyngeal extranodal FDSC was studied by light microscopy, immunohistochemistry and in situ hybridization, and the relevant literatures were reviewed. **Results:** The tumor was located beneath the stratified squamous epithelium of parapharyngeal space, and had a nested or diffuse growth pattern, sprinkled with small lymphocytes. Immunohistochemical stain for CD21, CD35, CXCL-13 were intensely positive and for CD23, for podoplanin (D2-40) it was focal positive, while EBV-encoded RNA by in situ hybridization were negative. The tumor tended to affect young to middle-aged adults without a sex difference. The tumors were generally localized when they were found or diagnosed and are usually smaller than 5 cm in greatest dimension, regarded as a low-grade sarcoma. It was often not considered at the initial evaluation and might be misdiagnosed as other tumors. Radical surgery was recommended, but no evidence to support postoperative adjuvant therapy. **Conclusions:** Pharyngeal extranodal FDSC was a rare low-grade malignancy that is often misdiagnosed. Increased awareness of the existence of FDSC may help to reduce the potential for diagnostic error.

**Key words:** Follicular dendritic cell sarcoma; Extranodal tumor; Diagnosis; Therapy; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R739.6, R733.1, R730 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)08-1486-04

### 前言

滤泡树突细胞肉瘤(Follicular dendritic cell sarcoma, FDSC)是一种罕见的来源于滤泡树突状细胞的恶性肿瘤,大部分发生于淋巴结,约 1/3 病例位于淋巴结外部位<sup>[1-2]</sup>。由于该肿瘤发病率低,临床和病理医师对其认识不足,常常因疏于考虑而误诊或漏诊。咽部是结外 FDSC 的好发部位之一,但迄今为止国内外文献报告也不到 50 例<sup>[3-13]</sup>。本医院诊治了 1 例罕见的咽部巨大结外 FDSC,并结合文献资料探讨该部位肿瘤的临床特点、

诊断与鉴别诊断、生物学行为及治疗方案等,以期进一步警示和加深临床及病理医师对该肿瘤的认识,避免误诊。

### 1 材料与方法

#### 1.1 临床资料分析及病理形态观察

分析 1 例咽部结外 FDSC 患者的临床表现、影像资料、手术治疗、术后处理及随访资料。肿瘤标本经 10%福尔马林液固定,常规脱水,石蜡包埋,4μm 切片,常规 HE 染色及光镜观察。

#### 1.2 免疫组织化学染色

采用 EnVision 法进行免疫组织化学染色,所用抗体包括 CD21、CD23、CD35、CD3、CD20、CXCL-13、Podoplanin(D2-40)、EMA、CK(AE1/AE3)、Vimentin、S-100、Melanoma、CD68、EB 病毒潜伏膜蛋白-1(EBV-LMP-1)、Ki-67。

#### 1.3 EB 病毒编码的 RNA(EBER)原位杂交

作者简介 陈勇坤(1975-)男 医师 电话 023-68765456,

E-mail: chenyswh@163.com

△通讯作者 阎晓初 电话 023-68754432,

E-mail: yxcwq@163.com 段光杰 E-mail: gjduan@163.com

(收稿日期 2011-10-08 接受日期 2011-10-31)

在福尔马林液固定,石蜡包埋的组织切片上,采用 DAB 显色进行 EBER 原位杂交,探针购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

2 结果

2.1 临床资料

患者男性,38 岁。因自觉右侧咽部疼痛,吞咽时加重 5 月于院。患者 5 月前无意中发现右侧咽部疼痛,吞咽时加重,当时未予处理,症状持续存在。查体发现右咽腭弓处见约 5cm 隆起性包块,表面光滑,超越中线。MRI 检查显示右侧咽旁间隙巨大占位性病灶,边界清楚,性质待定。纤维鼻咽喉镜检查示咽部新生物待查,行活检病理检查未见肿瘤成分,报告右鼻咽部粘膜慢性炎。经术前准备行咽旁包块切除术,术中见肿块位于咽旁间隙,类椭圆形,质软,边界尚清楚,局部与周围组织有粘连。取小块肿瘤组织送冰冻病理检查,报告咽部恶性肿瘤,具体类型待石蜡切片明确,遂行完整切除肿瘤组织送病理进一步检查。

2.2 病理形态特点

肉眼观察发现包块为灰红色类椭圆形,大小约 8.5 cm×5.5 cm×3.0 cm,表面较光滑、可见部分包膜,切面灰红灰白色,质地细腻,呈模糊的大小不等的结节状。

镜下观察可见肿瘤组织位于咽部粘膜下,以膨胀性生长为主。肿瘤细胞呈弥漫片状及巢团状排列,其间可见多少不一的成熟小淋巴细胞浸润(图 1 箭头示)及小灶性坏死,瘤细胞界限不清,呈合体细胞样,胞质淡嗜酸性,核圆形或卵圆形,大小不一,核染色质呈细颗粒状或空泡状(图 2)。瘤组织大部分区域核分裂像少见,约 0-3 个/10HPF,局部细胞异型性明显,核分裂像易见(约 12 个/10HPF,图 3 箭头示)。

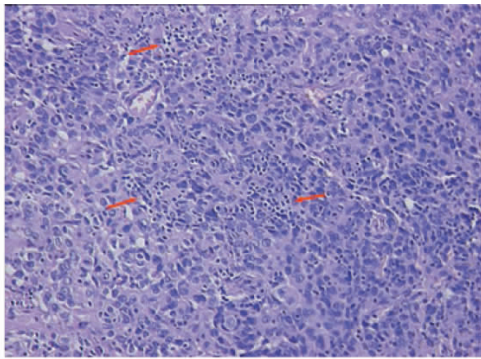


图 1 肿瘤细胞生长方式的图片(H&E ×200)  
Fig.1 The growth pattern of tumor cells (H&E ×200)

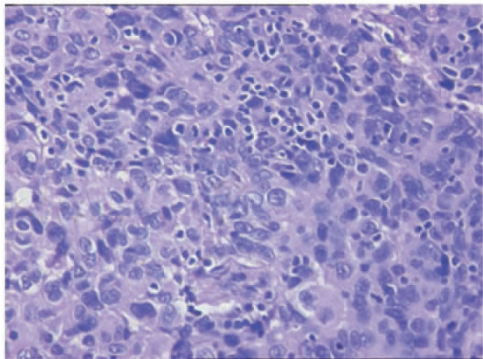


图 2 肿瘤细胞形态特点的图片(H&E ×400)  
Fig.2 Morphologic features of tumor cells (H&E ×400)

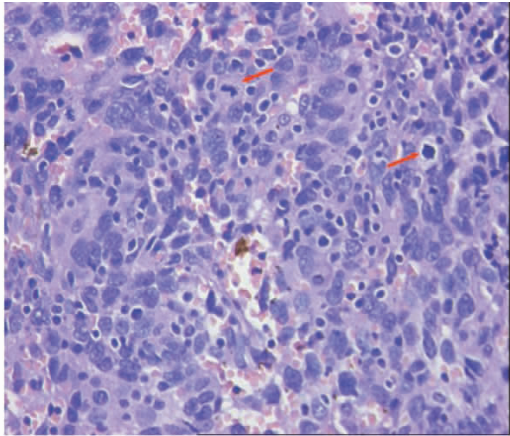


图 3 局部瘤细胞核异型性的图片(H&E ×400)  
Fig.3 Nuclear heteromorphism of focal tumor cells (H&E ×400)

2.3 免疫组化染色及原位杂交检测结果

免疫组化染色结果显示 CD21、CD35、CXCL-13、Vimentin 弥漫性阳性(图 4、5),CD23、Podoplanin(D2-40)灶性阳性(图 6),瘤组织间浸润的淋巴细胞大部分 CD3 阳性,少数 CD20 阳性,EMA、CK、CD68、S-100、Melanoma 及 EBV-LMP-1 均阴性,Ki-67 阳性细胞数约 25%。肿瘤组织 EBER 原位杂交结果为阴性。

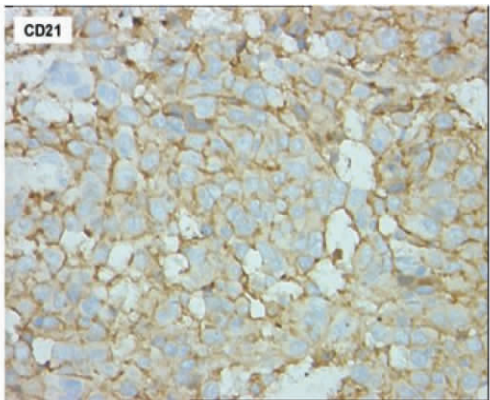


图 4 瘤细胞 CD21 免疫组织化学染色(×400)  
Fig.4 The tumor cells stained by CD21 immunohistochemistry (×400)

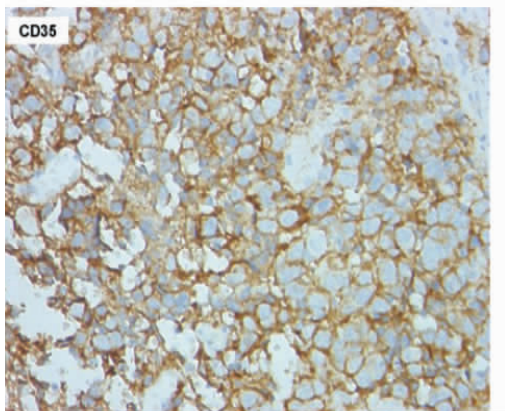


图 5 瘤细胞 CD35 免疫组织化学染色(×400)  
Fig.5 The tumor cells stained by CD35 immunohistochemistry (×400)



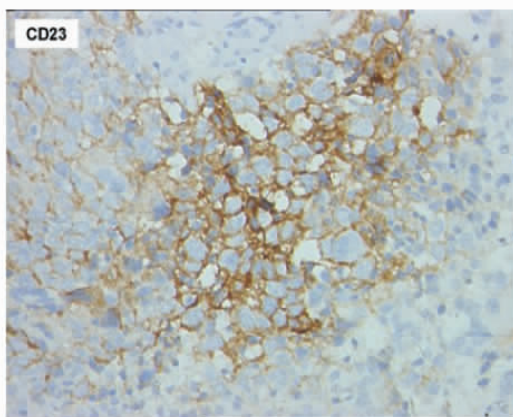


图 6 瘤细胞 CD23 免疫组织化学染色( $\times 400$ )

Fig.6 The tumor cells stained by CD23 immunohistochemistry ( $\times 400$ )

### 3 讨论

#### 3.1 临床特征

咽部淋巴结外 FDCS 是一种罕见的恶性肿瘤 结合文献<sup>[3-13]</sup>分析显示该瘤多发生于中青年,无明显性别差异。发病部位以扁桃体最为常见,其它可见于鼻咽部、咽旁间隙、软腭、咽喉部、咽下部等。临床表现因肿瘤所在部位而异,多以肿块增大而引起的伴随症状就诊,如位于鼻咽部者常表现为反复鼻塞、流涕或鼻出血,扁桃体和咽喉部等则出现咽部异物感、吞咽困难等症状。影像学无特征性表现,与一般的软组织肿瘤相似。由于咽部特殊的解剖位置和功能,肿瘤增大所引起的上述症状常常出现较早,因此大多数肿瘤在被发现和诊断时一般病变比较局限,大多境界清楚,部分有包膜,呈息肉状或膨胀性生长,外观结节状或分叶状,一般无出血和坏死。与胸腔腔等其它部位相比,肿瘤体积一般相对较小,最大直径约 1-7cm,大部分小于 5cm。本例咽旁肿瘤最大径约 8.5cm,实属罕见。

#### 3.2 病理形态特点

FDCS 典型的组织形态学特征为梭形和卵圆形肿瘤细胞呈束状、席纹状或旋涡状排列。瘤细胞胞界不清,常呈合体细胞样,胞质较丰富,核膜清晰,染色质纤细或空泡状,有时可见核内假包涵体。瘤细胞间可见弥漫散在的成熟小淋巴细胞浸润,甚至较多淋巴细胞围绕血管浸润形成血管袖套状结构,局灶区域还可见双核或多核瘤巨细胞<sup>[1-3]</sup>。核分裂象多少不一,一般为 0~3 个/10HPF,偶有大于 10 个/10HPF。免疫表型上 FDCS 通常对一个或多个正常 FDC 特征性标记如 CD21、CD23、CD35、Podoplanin (D2-40)、CXCL-13 等呈阳性反应<sup>[4,5]</sup>,而 CK、CD3、CD20、CD31、CD34、CD1a、髓过氧化物酶、HMB-45 等均呈阴性反应。

#### 3.3 诊断与鉴别诊断

尽管 FDCS 具有前述组织形态特征和特殊的免疫表型,但由于发病率低,一般不为临床医师病理医师所熟悉,而且组织形态又与该部位其它很多相对常见的良恶性肿瘤有重叠和相似之处,因此常常疏于考虑而容易误诊为其它肿瘤。对 41 例咽区结外 FDCS (其中 36 例提供有最初诊断)的总结分析发现 58.3%(21/36 例)的病例最初诊断为其它肿瘤或炎性病变,包括鳞状细胞癌、未分化癌、脑膜瘤、纤维组织细胞瘤、恶性神经鞘

膜瘤、炎性假瘤、非特异性炎等<sup>[3]</sup>,明显高于 Shia J 等报道全身各部位结外 FDCS 约 1/3 的误诊率<sup>[7]</sup>。本例在术前活检未能取到粘膜下肿瘤组织,术中冰冻切片观察肿瘤组织形态类似未分化癌伴淋巴细胞浸润,加之肿块巨大,诊断恶性肿瘤。术后结合 HE 形态和多项免疫组化指标染色最终才明确为结外 FDCS。因此,咽部结外 FDCS 可能仍然是一种尚未被临床医生充分认识罕见的肿瘤,其诊断更为困难,进一步警示和加深对该肿瘤的认识将有助于减少和避免上述诊断错误。

#### 3.4 生物学行为

早期的观点认为 FDCS 是一种进展缓慢伴局部复发倾向但很少转移的惰性肿瘤,其最初曾被称为 FDC 肿瘤。Perez O 等报道了 13 例结内和结外 FDC 肿瘤,认为其生物学行为更象低度恶性的软组织肉瘤<sup>[11]</sup>。Chan JKC 等报道并分析了一组结内和结外 FDCS(17 例)的临床病理特征,提示 FDCS 可能具有更高的侵袭性和复发、转移风险,3 年复发、转移和死亡率分别达 43%、24%、17%,指出其应该被认为至少是中度恶性的肿瘤<sup>[6]</sup>。Shia J 等对 46 例结外 FDCS 分析发现在平均 18 个月的随访中,复发、死亡率分别达 43%、7%,2 年和 5 年无复发生存率仅分别有 62.3%和 27.4%<sup>[7]</sup>。不同的是,国际淋巴瘤研究小组(International Lymphoma Study Group, ILSG)报道随访的 11 例 FDCS 患者中,10 例存活,其中 7 例处于完全缓解期,最长 1 例已存活 17 年,3 例处于部分缓解期,生存率高达 91%<sup>[12]</sup>。

咽部结外 FDCS 罕见,文献多为个案或数个病例报告,对其生物学行为还缺乏系统了解。Dominguez M 等总结分析了 20 例咽部结外 FDCS,5 例复发(25%)、3 例有淋巴结转移(15%)、2 例肺转移(10%),提示咽部结外 FDCS 一般临床过程较长,短期死亡率低,其生物学行为类似低级别肉瘤<sup>[13]</sup>。进一步对 39 例获随访的咽部结外 FDCS 统计显示其复发、转移和死亡率分别为 23.1%、23.1%、2.6%<sup>[3]</sup>,明显低于 Chan JKC 等<sup>[6]</sup>和 Shia J 等<sup>[7]</sup>的结果。本例患者尽管肿瘤较大,有灶性坏死和局部较高的核分裂指数,但采用完整切除肿瘤并行 3 个疗程的放疗,术后随访 18 个月并未见复发转移。上述结果提示在全身各部位结内/外 FDCS 中,咽部结外 FDCS 可能属于一类恶性程度较低的低级别肉瘤。当然由于病例总样本数还太少,随访时间长短不一,其生物学行为还有待进一步积累更多病例总结分析。

#### 3.5 治疗方案

目前 FDCS 的治疗方案尚未取得共识,尤其是对于是否采用术后辅助性放/化疗及其疗效争议较大。Chan JKC 等认为由于腹腔内 FDCS 侵袭性高,应该采用术后辅助性化疗,而腹腔外者是否采用术后辅助性化疗还有待证明<sup>[6]</sup>。De Pas 等对 1994~2006 年所报道的 184 例树突状细胞肉瘤(包括 129 例 FDCS)进行了综述分析,指出约 2/3 的患者经过根治性手术治疗可以治愈,接受其他辅助治疗的患者复发率仍高于 30%,认为对局灶性 DCS 患者,根治性手术治疗是有效的,不支持使用术后的辅助治疗<sup>[2]</sup>。对 39 例咽部结外 FDCS 的比较分析结果也显示增加辅助治疗组与单独手术治疗组患者复发率无明显差异,没有证据支持术后的辅助治疗可以更好的改善患者无瘤生存期<sup>[3]</sup>。

#### 参考文献(References)

[1] Monda L, Warnke R, Rosai J. A primary lymph node malignancy with

- features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases [J]. *Am J Pathol*, 1986, 122(3): 562-572
- [2] De Pas T, Spitaleri G, Pruneri G, et al. Dendritic cell sarcoma: An analytic overview of the literature and presentation of original five cases [J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2008, 65(1): 1-7
- [3] Duan GJ, Wu F, Zhu J, et al. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma of the pharyngeal region: a potential diagnostic pitfall, with literature review [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(1): 49-58
- [4] Yu H, Gibson JA, Pinkus GS, et al. Podoplanin (D2-40) is a novel marker for follicular dendritic cell tumors [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128(5): 776-782
- [5] Vermi W, Lonardi S, Bosisio D, et al. Identification of CXCL13 as a new marker for follicular dendritic cell sarcoma [J]. *J Pathol*, 2008, 216(3): 356-364
- [6] Chan JKC, Fletcher CDM, Nayler SJ, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: clinicopathologic analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized [J]. *Cancer*, 1997, 79(2): 294-313
- [7] Shia J, Chen W, Tang LH, et al. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma: clinical, pathologic, and histogenetic characteristics of an underrecognized disease entity [J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(2): 148-158
- [8] 张正祥, 程静, 石群立, 等. 滤泡树突状细胞肉瘤的临床病理观察[J]. *中华病理学杂志*, 2008, 37(6): 395-399
- Zhang Zheng-xiang, Cheng Jing, Shi Qun-li, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a clinicopathologic study of 8 cases [J]. *Chin J Pathol*, 2008, 37(6): 395-399 (In Chinese)
- [9] 王倩, 安立峰, 崔娜, 等. 滤泡树突细胞肉瘤临床分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(3): 100-102
- Wang Qian, An Li-feng, Cui Na, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a case report and review of literature [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 25(3): 100-102 (In Chinese)
- [10] 张淑红, 周小鸽, 郑媛媛, 等. 滤泡树突状细胞肉瘤的临床病理观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(2): 123-127
- Zhang Shu-hong, Zhou Xiao-ge, Zheng Yuan-yuan, et al. Clinicopathological study on the follicular dendritic cell sarcoma [J]. *Chin J Oncol*, 2010, 32(2): 123-127 (In Chinese)
- [11] Perez-Ordóñez B, Erlandson RA, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: report of 13 additional cases of a distinctive entity [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(8): 944-955
- [12] Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases [J]. *Histopathology*, 2002, 41(1): 1-29
- [13] Domínguez-Malagón H, Cano-Valdez AM, Mosqueda-Taylor A, et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the pharyngeal region: histologic, cytologic, immunohistochemical and ultrastructural study of three cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2004, 8(6): 325-332

## (上接第 1478 页)

- Chen Zhuo-peng, Liu Rong. The relationship between the blood-lipid in patients with hepatocirrhosis and liver fibrosis [J]. *Chinese General Practice*, 2006, 9(10):793-795
- [18] Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L. High-dose vitamin E lowers urinary porphyrin levels in patients affected by porphyria cutanea tarda [J]. *P-HARMACOL Res*, 2002, 45(4): 355-359
- [19] Emerit J, Beaumont T, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2001, 55(16): 333-399
- [20] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470
- [21] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 91-96
- [22] Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study [J]. *Gut*, 2003, 52: 134-139
- [23] Everson GT. MELD: the answer or just more questions? [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124: 251-254
- [24] Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. *Hepatology*, 2001, 33(2): 473-475
- [25] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470
- [26] Giannini E, Botta F, Fumagalli A, et al. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients [J]. *Liver Int*, 2004, 24(5): 465-470
- [27] Garcia-Tsao G, Elferink RO. MELD: the End of Child-Pugh Classification [J]. *J Hepatology*, 2002, 36: 141-145