

鼻咽原发性髓外孤立性浆细胞瘤的临床病理特点

向锦¹, 刘大伟², 张玉¹, 吴秋良^{1*}

(1.华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心病理科, 广东 广州 510060,

2.中山大学中山医学院病理教研室, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨鼻咽髓外孤立性浆细胞瘤(EMP)的临床和病理特征以及其与EB(Epstein-Barr)病毒感染的关系。【方法】对15例鼻咽EMP进行临床分析、病理检验、随访观察、EBERS原位杂交及免疫组织化学标记。【结果】15例鼻咽EMP,男性患者9例,女性患者6例,男女比1.5:1;中位年龄47岁。影像学资料显示鼻咽黏膜隆起、结节或肿块,未有其它骨组织病变;病理组织学形态呈现不同分化程度的浆细胞,免疫组织化学结果为单克隆性,并表达B细胞及浆细胞抗原特性,EBERS原位杂交除1例阳性外,其余14例均阴性。【结论】EMP是一种少见的恶性浆细胞肿瘤,它主要发生在头颈部,以上呼吸道尤其是鼻咽部多发,其确诊须综合影像学、实验室检验及病理资料;免疫组织化学呈单克隆性浆细胞特点;EMP对放射治疗比较敏感,但约13%的病例可发展为多发性骨髓瘤,须长期密切随访监测病情的发展;EB病毒在EMP的发病机制中可能起一定的作用。

关键词: 鼻咽; 浆细胞瘤; 骨髓瘤

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)06-0843-04

Clinicopathologic Features of Solitary Extramedullary Plasmacytoma of Nasopharynx

XIANG Jin¹, LIU Da-wei², ZHANG Yu¹, WU Qiu-liang^{1*}

(1.State Key Laboratory of Oncology in South China//Department of Pathology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Pathology, Zhongshan Medical School, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To analyze the clinical and pathological characteristics of Solitary extramedullary plasmacytoma (EMP) of nasopharynx, as well as its relationship with Epstein-Barr virus. 【Methods】We reported 15 cases of solitary extramedullary plasmacytoma of nasopharynx and studied its clinical, histopathologic and immunohistologic features, follow-up data and EBERS in-situ hybridization. 【Results】Among 15 cases of Solitary extramedullary plasmacytoma of nasopharynx, 9 cases were male and 6 cases were female, the male-to-female ratio was 1.5:1. The mean age is 47 years. Imagery data demonstrated mucosa of nasopharynx swelling or an extensive nodosity filling the nasopharynx, but bone destruction can not be seen. On histological examination the morphology of EMP consists of sheets of plasma cells of varying degree of differentiation with a monoclonal phenotype evident by immunohistochemistry, monotypic staining for B-cell and plasma cell antigens. The results of EBERS in-situ hybridization of 15 cases were almost all negative except one case. 【Conclusion】EMP is a rare malignant tumor of monoclonal plasma cells, which shows a preference for the head and neck especially upper respiratory tract i.e. the nasal cavity and nasopharynx. The diagnosis of EMP should comprehend imagery, laboratory and pathological data. About 13% can progress to medullary plasmacytoma though it's highly radiosensitive and long-term and very close follow-up of these patients can monitor the progression of the tumor. Epstein-Barr virus may have some role in the pathogenesis of EMP of nasopharynx.

Key words: nasopharynx; plasmacytoma; medullary plasmacytoma

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(6): 843-846]

收稿日期: 2010-04-08

基金项目: 广东省卫生厅资助项目(303041146001)

作者简介: 向锦, 硕士, 主治医师, 研究方向: 分子病理, E-mail: xiangjin@mail.sysu.edu.cn; * 通信作者: 吴秋良, 教授, E-mail: Wuql@mail.sysu.edu.cn

骨髓外孤立性浆细胞瘤(extramedullary plasmacytomas, EMP) 是一种发病率极低的恶性肿瘤, 约占浆细胞肿瘤的 3%, 80% 的 EMP 发生于头颈区域, 尤以上呼吸道黏膜如鼻腔、鼻窦及鼻咽部为多见^[1-3]。鉴于鼻咽 EMP 的发病率极低, 文献报道较少, 本文将就鼻咽 EMP 的临床及病理学特征作一些阐述。

1 材料与方 法

1.1 材 料

本文共收集鼻咽原发性髓外孤立性浆细胞瘤共 15 例, 其中来自中山大学肿瘤防治中心 6 例, 中山大学病理教研室 9 例。B95-8 细胞株是携带 EB 病毒的体外永生化的淋巴母细胞样细胞, 用作 EB 病毒野生型基因对照(由中山大学华南肿瘤学国家重点实验室惠赠)。

1.2 组织切片及 HE 染色

所有标本均经 40 g/L 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片及 HE 染色按照实验室常规方法进行。

1.3 免疫组织化学

所有免疫组化试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。免疫组化抗体包括 CK、LCA、L26、CD79 α 、CD3、UCHL-1、Plasma cell、CD138、CD38、 κ 、 λ 、CD56 和 Ki67。采用 EnVision 两步法进行免疫组化染色, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照, 分别采用已知阳性组织切片作为阳性对照。

1.4 免疫组织化学结果判断标准

免疫组织化学阳性信号为细胞出现黄色或棕黄色颗粒, 其中 CK、Plasma cell、 κ 、 λ 阳性信号定位于细胞质, CD3、CD79 α 、L26、CD38、CD56 定位于细胞膜、UCHL-1、LCA、CD138 定位于细胞膜/浆, Ki-67 定位于细胞核。

1.5 EBERS 原位杂交

原位杂交试剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 杂交仪为 DakoCytomation, S2451。杂交方法按照地高辛标记的寡核苷酸探针试剂盒(DIG-AP, A300K.9901, PanPath, 荷兰)说明书进行, DAB 显色, B95-8 细胞作阳性对照。

2 结 果

2.1 临床资料

15 例鼻咽原发性 BMP 患者中, 男性患者 9 例, 女性患者 6 例, 男女比 1.5 : 1; 年龄范围 27 ~ 69 岁, 中位年龄 47 岁。患者的临床表现多为鼻塞、耳鸣、听力下降、吸涕带血等症状, 很少出现颈部肿块及全身症状, 病程多在半年之内。体查常发现鼻咽腔狭窄, 颈部未见明显肿块, 极少出现视觉障碍及头颈部神经受损等体征。

2.2 影像学资料

鼻咽内窥镜能观察到鼻咽隐窝消失、鼻咽壁增厚, 病变多位于鼻咽后壁和顶后壁, 表现为鼻咽黏膜隆起、结节或肿块, 肿块可突向鼻腔内, 出血和坏死不多见, CT 和 MR 也能很好显示鼻咽的肿物的位置、大小及与周围组织的关系; 病变常局限于鼻咽黏膜壁内或鼻腔内, 最大径约 0.2 ~ 3.5 cm, 很少破坏颅骨, 颈部亦很少见肿块及淋巴结肿大。ECT 或全身骨扫描未显示其它溶骨性病变。

2.3 实验室检验

15 例 EMP 患者血清免疫球蛋白及血清总蛋白水平均正常, 血清中未见异型蛋白, 尿本周氏蛋白阴性, 骨髓活检除个别病例显示增生较活跃外, 均未见异型增生的浆细胞。

2.4 组织学特点

2.4.1 肉眼观察 送检肿瘤组织最大直径在 0.3 ~ 4 cm 之间, 结节状, 表面较光滑, 无明显包膜及溃疡, 质中, 切面呈灰白色或灰红, 很少伴有出血及坏死。

2.4.2 光镜观察 所有病例在 HE 染色切片中可见瘤细胞为不同分化程度的浆细胞, 弥漫分布于黏膜层内。根据瘤细胞的分化程度可将肿瘤分为 1 ~ 3 级; 1 级(低级别): 瘤细胞核较深染、均质状或呈粗颗粒状分布在核膜边缘使核呈“钟面观”, 核仁很少见, 核常偏位, 胞浆丰富嗜碱性或嗜双极性, 可见核周空晕, 有些瘤细胞甚至难以与成熟的浆细胞区别, 可见到核分裂; 2 级(中级别): 瘤细胞分化较不成熟, 至少 50% 的瘤细胞核增大, 核仁明显, 但细胞浆仍较丰富、嗜碱性, 核周空晕可见; 3 级(高级别): 瘤细胞呈浆母细胞样, 具有大而空泡状的细胞核, 核仁明显、居中, 胞浆较少聚集在细胞膜边缘, 核周空晕不明显或缺如。本文 15 例 EMP 中含 1 级 12 例, 2 级 3 例, 未见 3 级肿瘤(图 1)。

2.5 免疫组化结果

CK、CD3 在所有病例中都呈阴性表达; LCA 在所有病例都有阳性表达; UCHL-1、L26、CD79 α 、

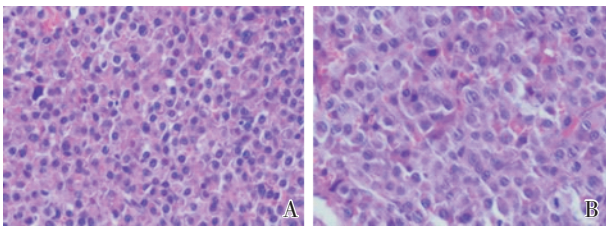


图1 EMP1级高分化与中分化 HE 染色

Fig.1 HE staining of low and intermediate grade of EMP

A: Grade 1. Tumor cells were indistinguishable from normal plasma cells, which had eccentric nucleus and abundant cytoplasm. The chromatin was coarse and aggregated on the membrane of nucleus. Perinuclear could be easy seen. B: Grade 2. At least 50% of the cells had enlarged nuclei with prominent nucleoli and abundant basophilic cytoplasm, perinuclear also could be seen. 40 × HE

CD138、CD38、P-cell、CD56 的阳性达率分别为 2、1、13、12、14、10、8 例;κ 为 9 例,λ 为 6 例。(图 2)。

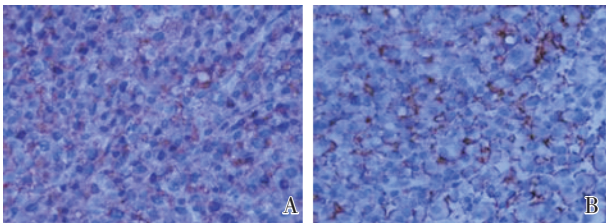


图2 κ 和 CD138 的免疫组化染色

Fig.2 Immunohistochemical staining for κ and CD138

A: The cytoplasm of tumor cells stained positive for κ; B: The cytoplasm and membrane of tumor cells stained positive for κ and CD138; 40 ×

2.6 EBERS 原位杂交结果

15 例鼻咽 EMP 中除 1 例呈 EBERS 阳性外,其余均为阴性(图 3)。

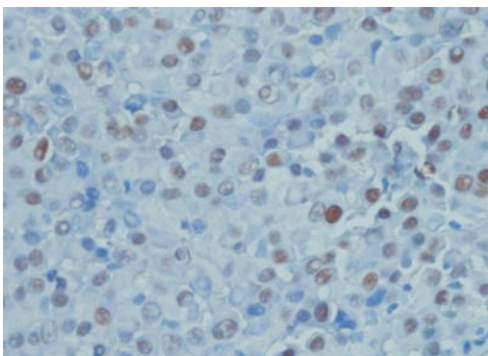


图3 1例鼻咽 EMP 呈 EBERS 原位杂交阳性(× 40)

Fig.3 In-situ hybridization for EBERS Positive for only 1 case (× 40)

3 讨论

浆细胞肿瘤是浆细胞单克隆增生的一类肿瘤,它包括 4 种病变:多发性骨髓瘤(multiple myeloma MM)、浆细胞白血病(plasma cell leukemia)、骨孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytomas of the bone SPB)和骨髓外孤立性浆细胞瘤(extramedullary plasmacytomas EMP)^[4]。浆细胞肿瘤发病率较低,约占全部恶性肿瘤的 1%~2%,其中 EMP 的发病率更低,仅占浆细胞肿瘤的 3%。文献报道 EMP 多发于 50~60 岁老年男性^[5]。本文报道的 15 例鼻咽 EMP 中男女比例为 1.5:1,但中位发病年龄为 47 岁,略低于文献报道。

诊断 EMP 需病理组织学、骨髓活检、影像学、血液及尿检验等一系列资料,且需要排除骨髓瘤、浆细胞反应性增生、克隆性淋巴组织增生性疾病等。文献中报道的 EMP 的诊断原则如下:①骨髓外软组织孤立性病灶;②病理组织学证实为单克隆性浆细胞的增生;③骨扫描未发现骨组织的病变;④骨髓检测浆细胞增生 < 5%;⑤血液和尿中未能检测到单克隆抗体和异型蛋白,或血液中 M 蛋白及尿中的本-周氏蛋白低于 20 g/L;⑥未伴有由于浆细胞恶性增生引起的贫血、高钙血症及肾功能衰竭等^[6-7]。本文所报道的 15 例鼻咽 EMP 均符合上述诊断原则。

EMP 肿瘤细胞在显微镜下呈现向浆细胞分化过程中不同分化程度的细胞,细胞弥漫且紧密排列,除可见少量炎症细胞外,很少见到其它细胞,间质中可见到少量纤细的纤维组织及血管,其中常见到淀粉样物沉积,部分肿瘤细胞及间质中可见到“卢梭”小体,肿瘤细胞很少浸润鼻咽黏膜上皮。文献报道 EMP 的病理分级均参照 Bartl 等^[8]关于骨髓瘤的分级原则,它根据瘤细胞的分化程度将肿瘤分为 1~3 级:本文 15 例鼻咽 EMP 分化均较好,其中 1 级有 12 例,2 级有 3 例,未见 3 级者。

EMP 的免疫组织化学特点呈现单克隆性,并表达 B 细胞及浆细胞抗原特性,其中表达最高的是 LCA,它在 15 例鼻咽 EMP 表达;其次是 CD79α、CD138、CD38、P-cell,表达分别为 13、12、14、10 例, L26 偶见表达(1/15),κ 和 λ 在同一 EMP 肿瘤中只表达一种,反映出肿瘤的单克隆特性。在 15 例鼻咽 EMP 中,κ 的表达率大于 λ,κ 为 9/15,λ 为

6/15,此结果与文献报道的有关鼻咽 EMP 中 κ 、 λ 的表达率是一致的,且其表达的差异性与预后无相关性^[9-10]。

鼻咽 EMP 的病理诊断须与以下疾病鉴别:反应性浆细胞增生、浆细胞肉芽肿、结外黏膜相关淋巴瘤等,但肿瘤细胞呈不同分化成熟程度的浆细胞形态,免疫组织化学显示单克隆浆细胞特性将有助于浆细胞瘤的诊断。

由于 EMP 病例较少且病程较长,到目前为止还没有明确可靠的预后指标。有文献报道 EMP 的病理分级、临床分期等是其重要的预后指标^[11],约有 10%~30%的 EMP 在 0.5~3 年内可进展为骨髓瘤,临床密切观测其有无骨质破坏、血液中单克隆免疫球蛋白及 M 蛋白的含量,以及尿本周氏蛋白检测等均有利于判断病情进展^[12-14]。本文 15 例 BMP 患者经随访 3~10 年,局部复发 2 例,1 例发展为骨髓瘤,并于 3 年后死于此病,其余病例均得到很好的局部控制。

关于鼻咽 EMP 的发病原因研究较少,文献报道可能与上呼吸道慢性炎症刺激、病毒(如 Human Herpes virus (HHV)、Epstein-Barr virus (EBV) 感染等有关^[15]。EB 病毒与 B 细胞淋巴瘤及何杰金氏淋巴瘤等的发病密切相关,本文 15 例 EMP 中有 1 例 EBERS 原位杂交阳性,提示其可能与 EB 病毒感染有关。近年文献报道一种老年性 EB 病毒相关性 B 细胞增生性疾病,现 WHO 归为老年性 EB 病毒相关性弥漫大 B 细胞性淋巴瘤^[16]。本研究中 EBERS 原位杂交阳性的患者为一 67 岁老年人,提示 EB 病毒感染及病人的免疫功能较低下可能在 EMP 的发病中起作用,但因为病例数太少,EB 病毒与鼻咽 EMP 发病机制的相关性还有待于进一步探索。

参考文献:

- [1] Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Solitary plasmacytomas of bone and extramedullary plasmacytomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study [J]. *Cancer*, 1987, 59(8): 1475-1485.
- [2] Dagan R, Morris CG, Kirwan J, et al. Solitary plasmacytoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(6): 612-617.
- [3] Meletios A, Dimopoulos LA, Moulopoulos CT, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma [J]. *Blood*, 2000, 96(6): 2037-2044.
- [4] Jos S, Robert S. Extramedullary plasmacytomas in the head and neck region [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265(11): 1417-1423.
- [5] Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma [J]. *Radio & Onc*, 1999, 52(3): 245-249.
- [6] Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma [J]. *Clin Oncol*, 2004, 16(6): 405-413.
- [7] Ersoy O, Sanlier T, Yigit O, et al. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues [J]. *Acta Otolaryngol*, 2004, 124(5): 642-644.
- [8] Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, et al. Histologic classification and staging of multiple myeloma: a retrospective and prospective study of 674 cases [J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87: 342-355.
- [9] Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS, et al. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases [J]. *Bri J Cancer*, 1997, 75(6): 921-927.
- [10] Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP, et al. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues [J]. *Am J Otolaryngol*, 2003, 24(6): 395-399.
- [11] Demetriades N, Prabhudev RK, Pokrovskaya N, et al. A clinico-pathologic correlation extramedullary plasmacytoma [J]. *J Mass Dent Soc*, 2008, 57(3): 56-58.
- [12] Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004 [J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(1): 86-94.
- [13] Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases [J]. *Head Neck*, 2008, 30(8): 1012-1019.
- [14] Straetmans J, Stokroos R. Extramedullary plasmacytomas in the head and neck region [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265(11): 1417-1423.
- [15] Tomita Y, Ohsawa M, Hashimoto M, et al. Plasmacytoma of the gastrointestinal tract in Korea: Higher Incidence than in Japan and Epstein-Barr Virus Association [J]. *Oncology*, 1998, 55(1): 27-32.
- [16] Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: Diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity [J]. *Path Internet*, 2009, 59(12): 835-843.

(编辑 刘清海)