

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.006>

12 例髓外浆细胞瘤临床病理分析

傅思莹, 匡忠生, 任明能, 肖珊珊, 谢宇晖

(广州中医药大学第一附属医院病理科, 广州 510405)

[摘要] **目的:** 探讨髓外浆细胞瘤的临床病理学特征、诊断、鉴别诊断及预后。**方法:** 收集12例髓外浆细胞瘤病例, 观察其临床表现、组织病理学、免疫表型特征及相关分子病理检测结果, 收集随访资料并复习相关文献。**结果:** 12例患者中, 男9例, 女3例, 平均年龄59.1岁。临床多表现为局部症状, 尿本周氏蛋白阴性, 血清免疫固定电泳阴性。其中头颈部7例, 淋巴结2例, 后纵隔、睾丸及空肠各1例。在显微镜下见浆样细胞弥漫浸润, 根据细胞分化程度分为3级。免疫组织化学示肿瘤细胞可表达CD38, CD138, CD79 α , CD56, CyclinD1, MUM-1, 并表现轻链限制。Ki-67增殖指数平均为35.8%。3例EB病毒编码的小mRNA(Epstein-Barr virus-encoded small RNAs, EBER)为阴性, 1例示IgH基因重排阳性。10例获得随访, 1例复发, 1例死亡。**结论:** 髓外浆细胞瘤是一种罕见的发生于骨髓造血组织之外的浆细胞肿瘤, 多发于老年男性。血清及尿液多无免疫球蛋白出现。诊断重点在于细胞的浆样分化形态特征、浆细胞免疫表型及轻链限制。预后较好, 少数可能进展为多发性骨髓瘤, 需长期随访。

[关键词] 髓外浆细胞瘤; 免疫组织化学; 多发性骨髓瘤; 临床病理特征

Extramedullary plasmacytoma: Clinicopathological analyses of 12 cases

FU Siying, KUANG Zhongsheng, REN Mingneng, XIAO Shanshan, XIE Yuhui

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

Abstract **Objective:** To explore the clinicopathological features, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of extramedullary plasmacytoma (EMP). **Methods:** Twelve cases of EMP were collected and their clinical manifestations, histopathology, immunophenotypic characteristics and related molecular pathology were observed. Follow-up data were collected and published relevant literatures were reviewed. **Results:** There were 9 males and 3 females with an average age of 59.1 years. Patients showed more local symptoms. No immunoglobulin appeared in serum and urine. There were 7 cases of head and neck, 2 cases of lymph nodes, and one case of posterior mediastinum, testis and jejunum. Microscopically, the plasma-like cells were diffusely infiltrated and classified into grade 3 according to the degree of cell differentiation. The tumor cells were positive for CD38, CD138, CD79 α , CD56, CyclinD1, MUM-1 and exhibit light chain restriction. The Ki-67 proliferation index

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-21

通信作者 (Corresponding author): 傅思莹, Email: babeque05@163.com

averaged 35.8%. Three cases of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) were negative, and one case showed positive *IgH* gene rearrangement. Ten patients were followed up, 1 patient relapsed, 1 patient died.

Conclusion: EMP is a rare plasmacytoid tumor that occurs outside of the hematopoietic tissue of the bone marrow and occurs frequently in older men. There are little immunoglobulin in serum and urine. The diagnosis focuses on the morphological characteristics of plasma-like differentiation, the immunophenotype of the plasma cell and the light chain restriction. The prognosis is good, and a minority may progress to multiple myeloma. Long term follow-up is required.

Keywords extramedullary plasmacytoma; immunohistochemistry; multiple myeloma; clinicopathological feature

浆细胞肿瘤是来源于B淋巴细胞分化终末阶段的细胞单克隆异常增殖,伴有合成和分泌过量单克隆免疫球蛋白或其多肽链亚单位(轻链或重链)的一组疾病^[1]。浆细胞肿瘤包括:多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、骨孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytoma of bone, SPB)、髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP)和未确定意义的单克隆 γ 球蛋白病等。EMP较为罕见,近年多见个案报道。笔者总结观察12例患者的临床及病理表现,免疫表型及分子病理特征,旨在探讨EMP的诊断及鉴别诊断。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2013年1月至2017年10月间确诊的EMP12例,复习其临床和病理资料;对所有标本重新阅片并确诊。

1.2 方法

标本均经10%中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μ m厚切片,行HE、免疫组织化学EnVision法染色及EB病毒编码的小mRNA(Epstein-Barr virus-encoded small RNAs, EBER)原位杂交。抗体包括CD20, CD79 α , CD38, CD138, CD30, CD56, Pax-5, MUM-1, CyclinD1, κ , λ , Ki-67, CD3, CD5和Bcl-6等抗体及试剂盒均购自广州安必平公司。EBER试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。*IgH*基因重排由外院完成。

2 结果

2.1 临床表现

12例患者中,男9例,女3例;年龄31~92(平

均59.1)岁。因病变部位不同,患者症状不一,但多表现为局部症状,发生于鼻腔者有2例影像见相邻骨质破坏,体检未见引流区淋巴结肿大,无发热、消瘦等全身症状。实验室检查无明显阳性表现,尿本周氏蛋白阴性,血清免疫固定电泳未见单克隆免疫球蛋白区带,血清未见异型蛋白。全身骨扫描示未见明显异常征象。骨髓涂片示骨髓内浆细胞<2%,未见异型增生的浆细胞。12例患者中10例获得随访资料,随访时间10~52个月(表1)。

2.2 病理检查

送检物部分为边界较清晰的结节状肿物,实性,切面呈灰红或灰白色,细腻,少数似鱼肉状,质地软或稍韧;部分为破碎组织,暗红或灰红色,质软。在显微镜下均见组织内肿瘤细胞弥漫浸润,细胞黏附性差,无明显排列方式,未见细胞间连接,未见淋巴上皮病变。根据肿瘤细胞的分化程度,参照Bartl等^[2]对于MM的分级原则及Susnerwala等^[3]对于头颈部EMP的分级原则,将病例分为1~3级:其中1级为低级别,共5例。瘤细胞形状大小较一致,形态接近分化成熟的浆细胞,细胞圆或椭圆,核偏位,染色质粗颗粒状分布在近核膜部,光镜下呈车辐状,无明显核仁,未见明显核内包涵体,核周可见月牙形空晕,胞质丰富,嗜碱性或嗜双色性。核分裂少见。2级为中级别,共4例,瘤细胞分化较差。一半以上的瘤细胞核增大,深染,车辐状形态不明显,可见核仁,核分裂易见。但仍可分辨浆细胞特征,包括核偏位、核周空晕、丰富胞质等。3级为低级别,共3例。肿瘤细胞似浆母细胞样分化,细胞核浆比明显增高,核大,空泡状,核仁明显,核分裂活跃,并见病理性核分裂,凋亡多见,核周空晕不明显。个别胞质稀少近裸核,细胞明显异型,无明显浆样分化(图1~3)。

表1 12例EMP患者的临床病理特征及预后

Table 1 Clinicopathological features and prognosis of 12 patients with EMP

病例	性别	年龄/岁	部位	临床病史	随访情况
1	男	31	鼻咽	鼻塞1个月	健在
2	男	70	蝶窦	鼻塞、头痛2个月	健在
3	女	92	左颈淋巴结	发现左颈包块2个月余, 渐大	健在
4	男	42	右睾丸及附睾	右阴囊肿大2个月余, 胀痛	失访
5	男	54	左腹股沟淋巴结	左腹股沟包块4个月	健在
6	男	62	左鼻腔	鼻塞1个月	1年后胆囊再发EMP, 现健在
7	女	46	鼻腔	鼻塞2个月	失访
8	女	48	鼻腔	鼻塞1个月	健在
9	男	67	眼眶	眼眶肿物2个月, 轻压痛	死亡
10	男	76	空肠	腹痛3个月余	健在
11	女	55	后纵隔	体检发现纵隔肿物	健在
12	男	66	鼻咽	鼻塞, 头痛2个月	健在

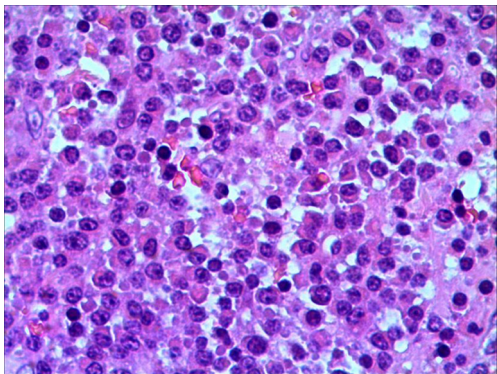


图1 高分化EMP(HE, ×200)
Figure 1 Well differentiated EMP (HE, ×200)

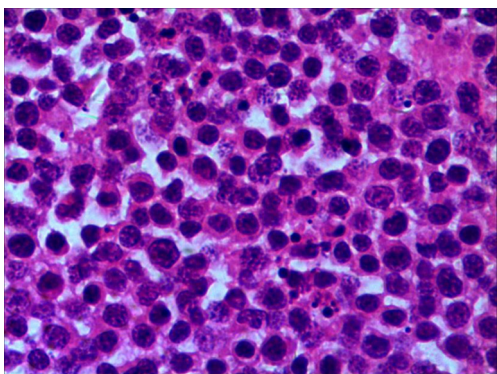


图3 低分化EMP(HE, ×200)
Figure 3 Poorly differentiated EMP (HE, ×200)

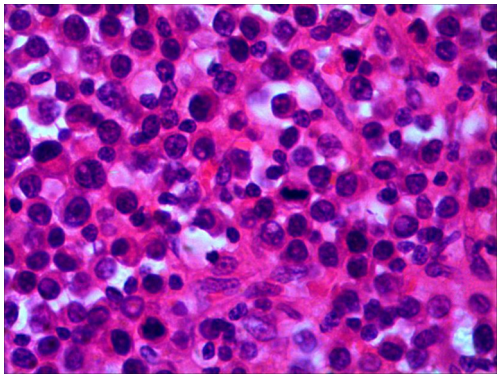


图2 中分化EMP(HE, ×200)
Figure 2 Moderately differentiated EMP (HE, ×200)

2.3 免疫表型

12例病例均表达CD38, 11例表达CD138, 3例(25%)表达CD79 α , 6例(50%)表达MUM-1, 13例(25%)表达CD56和CyclinD, 2例(17%)表达Bcl-2, 2例(17%)表达EMA。轻链 κ 、 λ 的表达情况为: 仅表达 κ 者4例, 仅表达 λ 者5例, 二者均弱阳性表达1例, 二者均表达但 κ 占优势者2例(图4~7)。CD10, E-cadherin, ALK, CD43可见个别表达。CD20, CD30, Pax-5, CD3, CD5, CD7, CD21, CD23, Bcl-6和CK均为阴性。Ki-67阳性率5%~90%(平均35.8%)。

2.4 EBER 与 *IgH* 基因重排

3 例进行 EB 病毒原位杂交检测, 均为阴性 (图8)。1 例患者加做 *IgH* 基因重排检测, 结果为阳性。

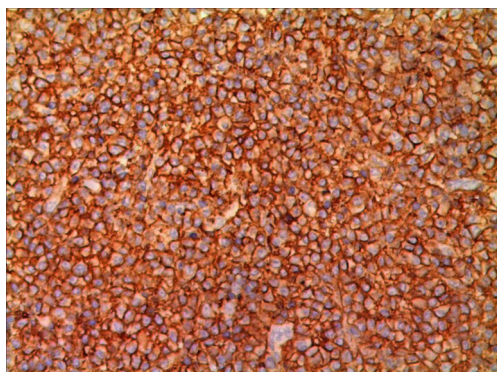


图4 瘤细胞弥漫强阳性表达CD138(EnVision, DAB, ×100)

Figure 4 CD138 expression in EMP (EnVision, DAB, ×100)

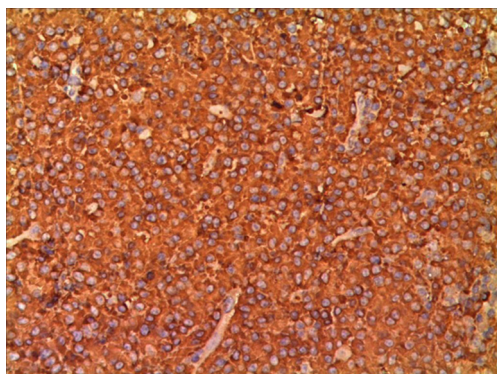


图5 瘤细胞弥漫强阳性表达λ(EnVision, DAB, ×100)

Figure 5 Lambda expression in EMP (EnVision, DAB, ×100)

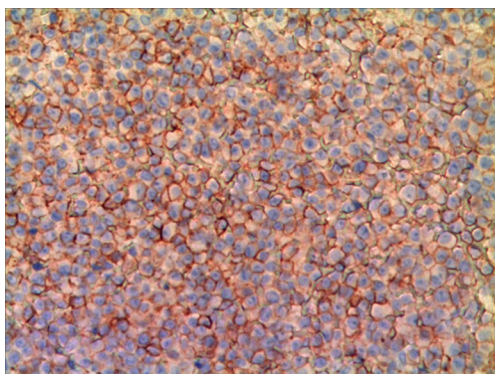


图6 瘤细胞CD56阳性(EnVision, DAB, ×100)

Figure 6 CD56 expression in EMP (EnVision, DAB, ×100)

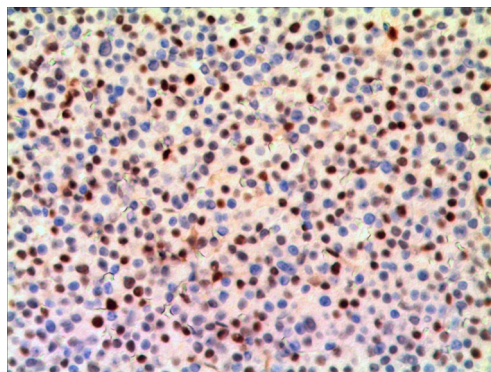


图7 瘤细胞CyclinD1阳性(EnVision, DAB, ×100)

Figure 7 CyclinD1 expression in EMP (EnVision, DAB, ×100)

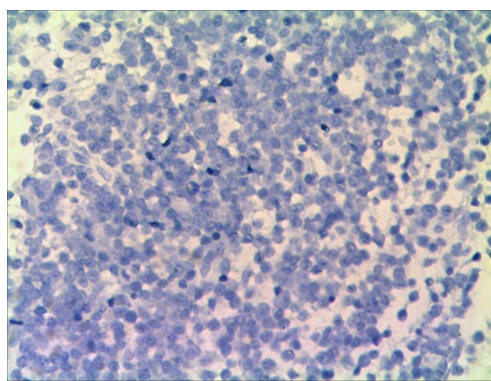


图8 瘤细胞EBER阴性(原位杂交, ×100)

Figure 8 EBER were negative (In situ hybridization, ×100)

3 讨论

EMP是较为罕见的一类浆细胞肿瘤, 发生于骨髓造血系统外, 占浆细胞肿瘤的3%~5%。

此病好发于老年男性, 本组病例男:女为3:1, 符合这一特点。肿瘤可以发生在骨髓以外的任何器官, 其中80%病例发生于头颈部^[4]。本组共7例发生于头颈部, 也是该病最好发的部位。其次为胃肠道, 其中以小肠最常见。近年来有个案报道发生于宫颈、腹膜后、胃、颅内、肾、卵巢等少见部位的EMP^[5-7], 多为单发肿物, 也有多发肿物的病例报道^[8]。

EMP的诊断条件包括: 1) 经病理证实的由浆细胞单克隆性增殖造成的髓外肿块; 2) 骨髓活检和涂片检查正常; 3) 骨骼检查排除MM和SPB; 4) 不存在因浆细胞病造成的贫血、高血钙或肾功能衰竭; 5) 血清或尿液中单克隆免疫球

蛋白缺乏或水平低下^[9]。病理诊断EMP主要依靠HE形态和免疫组织化学检查。镜检多见具浆细胞形态特征的肿瘤细胞弥漫浸润。其细胞特点为胞质较丰富,嗜碱性或嗜双色性,核圆而偏位,高分化者核呈车辐状,并有核周空晕。部分病例可见组织内淀粉样物质沉积及核内包涵体(Dutcher小体)。分级较高的EMP会丢失部分浆样分化的特征,但仔细寻找多能发现分化较好的细胞,可提供诊断线索。有学者^[10]报道2级病例可出现“少浆型”,即瘤细胞胞质少或不明显,本组没有观察到类似病变。如肿瘤细胞分化差,形态上找不到支持浆样分化的依据,免疫组织化学可提供帮助。CD38和CD138是最常用的标志物,两者在本组均近乎100%的阳性率,CD38特异性较差。CD79α在本组阳性率仅为25%,远低于其他学者^[10]报道的71.4%,似不如MUM-1(阳性率50%)灵敏度高,CD56和CyclinD1也可提供一定帮助。轻链κ,λ的表达是判断单克隆浆细胞的重要指标,肿瘤多表现为轻链限制,即仅表达κ或λ的其中一种。本组κ,λ的表达没有明显优势,但有不同报道以二者之一为多,也有学者^[11]认为其表达差异性与预后无关。重链染色以IgG, IgM阳性多见,而IgA, IgD, IgE阳性较少见。其余CD20, Pax-5, CD3, CD5均为阴性。Ki-67阳性率可能差异性很大,本组病例在5%~90%之间。分子病理方面, IgH基因重排可为阳性。本组仅检测1例,为阳性结果。另有学者^[5]报道:EMP可出现WT1和PRAME基因表达,但MAGE-C1/CT, MAGEA3和MAGE-C2/CT10基因mRNA检测为阴性。EBER检测3例均为阴性,似乎肿瘤病因学与EB病毒无明显相关。

分化较好的EMP病例根据浆样细胞的形态,借助免疫组织化学,在诊断方面较为容易,但也应注意与形态相似病变的鉴别诊断。首先需鉴别的是MM髓外浸润,临床资料显示全身多发溶骨性骨质破坏、髓内浸润,尿或血中出现单克隆免疫球蛋白则提示为MM。其次,各级EMP需鉴别的病种不同。1级EMP需注意与成熟浆细胞反应性增生性病变鉴别,包括浆细胞肉芽肿、某些特殊感染引起的慢性炎症等,尤其是标本为穿刺或内镜获取的小标本时,可能造成混淆。鉴别要点其一为后者病灶内细胞类型复杂多样,而EMP肿瘤细胞成分单一;其二加染免疫组织化学κ和λ,可证实后者为多克隆性增生,前者为单克隆性增生。2级EMP需注意与浆细胞样肌上皮瘤鉴别,尤其是发生于涎腺部位者。后者可有包膜,基质似黏液样,免疫组织化学示

Calponin, SMA, P63等阳性,而CD38, CD138为阴性。还需与淋巴浆细胞性淋巴瘤、伴浆样分化的边缘区淋巴瘤鉴别,前者肿瘤由小淋巴细胞、淋巴浆样细胞和单克隆性浆细胞混合构成,细胞成分较多样,且各有不同的免疫表型;后者需注意观察HE形态,包括边缘区的扩大、融合,中心样细胞和单核样B细胞的增生等^[12]。3级EMP因细胞分化差,需与B细胞淋巴瘤、粒细胞肉瘤、低分化癌、浆样印戒细胞癌、恶性黑色素瘤及肌源性肉瘤等鉴别。加染MPO, CK, S-100, HMB45, Desmin, Myogenin, MyoD1等可帮助鉴别。另需注意3级EMP与浆母细胞性淋巴瘤的鉴别诊断。浆母细胞性淋巴瘤是弥漫大B细胞淋巴瘤一种罕见的变异型,与3级EMP有多个相似的表现,包括HE形态,也可出现CD79α, CD38, CD138, MUM-1的阳性表达, IgH克隆性基因重排阳性等,但该肿瘤临床表现为高度侵袭性,患者生存期短,生物学行为与EMP不同。鉴别要点包括:浆母细胞性淋巴瘤好发于HIV感染或免疫抑制患者,主要发病部位为结外,口腔黏膜为其特征性发病部位,大部分患者合并有EB病毒感染^[12]。镜下见浆母细胞性淋巴瘤可有星空现象,EBER阳性, Ki-67阳性率在90%以上,多无轻链限制,如出现CD56, CyclinD1阳性支持为浆母细胞型浆细胞瘤。本组3例3级病例,均不存在HIV感染或免疫抑制,病变部位均不包括口腔,免疫组织化学示仅λ阳性,1例CD56, CyclinD1均为阳性,1例仅CD56阳性,1例2项均为阴性,1例EBER阴性,综合考虑,均诊断为3级EMP。但也有学者^[13]指出相较MM, EMP多显示cyclinD1的表达缺失以及罕有CD56的表达,更增加了鉴别的难度。确实难以鉴别的病例,有学者建议报告为“浆母细胞性肿瘤,需鉴别:1)浆母细胞性淋巴瘤;2)浆母细胞性浆细胞瘤。”

EMP的治疗多选择放射治疗或手术切除,治疗有效率可达80%~100%。EMP预后较好,5年生存率约90%,10年生存率约70%,复发率约22%,常在2年内复发。有学者^[14]在研究EMP与MM不同的分期系统时发现:淋巴结转移与否及原发肿瘤直径是否≥5 cm是EMP仅有的独立的预后不良因素。本组只有1人1年后复发,8人存活,但也有1名患者死亡,治疗情况不详。有学者^[13]随访28例EMP患者,在随访50个月后,无1例死亡,有9人原位复发,1人演变成非何杰金氏B细胞淋巴瘤。大约有15%的患者进展为MM^[15],因此坚持长期的随访仍然是必要的。

参考文献

1. 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2013年修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.
Chinese Hematology Association. The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2013 revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(9): 791-795.
2. 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(3): 342-355.
3. Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS, et al. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases[J]. Br J Cancer, 1997, 75(6): 921-927.
4. Gerry D, Lentsch EJ. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 148(6): 974-981.
5. 沈小英, 亓崇东, 武鑫瑞, 等. 宫颈髓外浆细胞瘤临床病理分析并文献复习[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(9): 65-68.
SHEN Xiaoying, QI Dongdong, WU Xinrui, et al. Clinicopathologic analysis of extramedullary plasmacytoma in cervix and a literature review[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016, 28(9): 65-68.
6. 冉玉格, 蒋明. 腹膜后髓外浆细胞瘤1例[J]. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29(6): 346-349.
RAN Yuge, JIANG Ming. A case of retroperitoneal extramedullary plasmacytoma[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2016, 29(6): 346-349.
7. 马桂, 杨荣. 胃原发髓外浆细胞瘤1例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(4): 455-457.
MA Gui, YANG Rong. Extramedullary plasmacytoma in stomach: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(4): 455-457.
8. 葛雪苹, 陈萍, 张晓慧, 等. 以肺部多发浆细胞瘤为首表现的髓外浆细胞瘤一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(11): 956-959.
GE Xueping, CHEN Ping, ZHANG Xiaohui, et al. Extramedullary plasmacytoma presented with multiple pulmonary plasmacytoma as first manifestation: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Hematology, 2015, 36(11): 956-959.
9. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. Br J Haematol, 2003, 121(5): 749-757.
10. 黄春鑫, 黄蓉, 祁秀敏, 等. 髓外浆细胞瘤的诊断与鉴别诊断[J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(2): 128-130.
HUANG Chunxin, HUANG Rong, QI Xiumin, et al. Diagnosis and differential diagnosis of extramedullary plasmacytoma[J]. Journal of Practical Oncology, 2008, 22(2): 128-130.
11. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP, et al. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues[J]. Am J Otolaryngol, 2003, 24(6): 395-399.
12. 朱梅刚, 林汉良. 淋巴瘤病理诊断图谱[M]. 广州: 广东科技出版社, 2010: 183.
ZHU Meigang, LIN Hanliang. Atlas in pathological diagnosis of lymphoma[M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Press, 2010: 183.
13. Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis[J]. J Pathol, 2005, 205(205): 92-101.
14. Zhu Q, Zou X, You R, et al. Establishment of an innovative staging system for extramedullary plasmacytoma[J]. BMC cancer, 2016, 16(1): 777-785.
15. Sergio G, Pietro F, Mattia P, et al. Extramedullary plasmacytoma of median and sural nerve[J]. Neurol Sci, 2014, 35(3): 1572-1579.

本文引用: 傅思莹, 匡忠生, 任明能, 肖珊珊, 谢宇晖. 12例髓外浆细胞瘤临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1192-1197. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.006

Cite this article as: FU Siying, KUANG Zhongsheng, REN Mingneng, XIAO Shanshan, XIE Yuhui. Extramedullary plasmacytoma: Clinicopathological analyses of 12 cases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(6): 1192-1197. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.006