

- 6 Kao CY, Li CL, Lin CC, et al. Sac ligation in inguinal hernia repair: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Surg, 2015, 19: 55 - 60.
- 7 Bittner R, Arregui ME, Bisgaard T, et al. Guidelines for laparoscopic(TAPP) and endoscopic(TEP) treatment of inguinal hernia[International Endohernia Society(IEHS)] [J]. Surg Endosc, 2011, 25 (9): 2773 - 2843.
- 8 江 鸣,李 良,姜 友,等.腹腔镜腹股沟疝修补术并发症及其对策[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2013, 7(4): 338 - 341.
- 9 Cheong KX, Lo HY, Neo JX, et al. Inguinal hernia repair: are the results from a general hospital comparable to those from dedicated hernia centres? [J]. Singapore Med J, 2014, 55(4):191 - 197.
- 10 冯泽荣, 梁 萍,吴东波,等. 应用超能剪进行腹腔镜右半结肠切除术 36 例[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(1): 4 - 6.
- [收稿日期 2016 - 03 - 22][本文编辑 杨光 and]

课题研究 · 论著

滤泡树突状细胞肉瘤临床病理特点及其与 EB 病毒关系

黄永塔, 莫祥兰

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360355); 广西卫计委科研课题(编号:Z2010237,2013355)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院病理科

作者简介: 黄永塔(1982 -),男,医学硕士,主治医师,研究方向:淋巴造血系统肿瘤诊断及分子遗传学。E-mail:huangyongta@126.com

通讯作者: 莫祥兰(1966 -),女,医学博士,主任医师,研究方向:淋巴造血系统肿瘤诊断及分子遗传学。E-mail:binglike86131@163.com

【摘要】 目的 研究滤泡树突状细胞肉瘤(FDCS)的临床病理特点及免疫表型,探讨 EB 病毒感染与 FDCS 的关系。方法 复习 6 例 FDCS 临床病理资料,进行光镜观察、免疫组织化学及 EB 病毒小 RNA (EBER)原位杂交分析。结果 6 例患者中,男性 5 例,女性 1 例,平均年龄 34 岁。肿瘤发生于淋巴结 3 例,脾脏、腹膜后及盆腔各 1 例;形态学上,1 例为炎性假瘤样型,5 例为普通型;肿瘤细胞均不同程度表达滤泡树突状细胞抗原,Ki-67 肿瘤细胞阳性率为 2% ~ 30%。炎性假瘤样型 FDCS 细胞 EBER 阳性,而普通型阴性;患者手术治疗后,随访 10 ~ 132 个月,2 例分别于手术后 10 个月、16 个月复发,1 例术后 112 个月在其他部位淋巴结出现普通型 FDCS。复发或再发者再予手术治疗,辅以化疗,均带瘤生存。结论 FDCS 组织形态及免疫表型变异较大,预后差异明显。

【关键词】 滤泡树突状细胞肉瘤; 临床病理特点; EB 病毒; 预后

【中图分类号】 R 733 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 - 3806(2017)02 - 0110 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2017.02.04

Clinicopathologic features of follicular dendritic cell sarcoma and its relation with EB virus infection HUANG Yong-ta, MO Xiang-lan. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To study the clinicopathological features and immunophenotypes of follicular dendritic cell sarcoma(FDCS), and to investigate the relation between Epstein-Barr virus(EBV) and FDCS. **Methods** We reviewed the clinicopathological data of 6 patients with FDCS, using microscope observation, immunohistochemical staining and in situ hybridization for EBV encoded nuclear RNA(EBER). **Results** Five males and one female were included in this study, with an average age of 34. The tumors were located originally in the lymph nodes in 3 cases and in the spleen, retroperitoneal or pelvic cavity in 1 case, respectively. The inflammatory pseudotumor-like type was found histologically in 1 case and the common type in 5 cases. Immunohistochemically, FDC markers expressed in different levels, and the positive rate of Ki-67 was 2% ~ 30% in the tumor cells. The EBER was positive in the in-

flammatory pseudotumor-like type FDGS, whereas it was negative in the normal type. All the patients were followed up for 10 to 132 months after tumor resection. Two cases relapsed 10 months and 16 months respectively after the operation. The recurrent sarcoma was found in another lymph node in one case 112 months after the surgery. Nevertheless, this patients survived with the tumor after the sequential successful reoperation and the CHOP-based chemotherapy. **Conclusion** FDGS varies largely in histomorphology and immunophenotype, and is obviously different in prognosis.

[Key words] Follicular dendritic cell sarcoma(FDGS); Clinicopathological features; Epstein-Barr virus; Prognosis

滤泡树突状细胞肉瘤(FDGS)罕见,好发于颈部淋巴结,表达滤泡树突状细胞标记物,如 CD21、CD23、CD35、Fascin 等。炎性假瘤样型是 FDGS 极其少见变型,发生在腹腔内脏器,具有独特的临床病理特点。目前,对 FDGS 临床病理特点、病因和致病机制仍在探讨中。本文报道 6 例 FDGS,旨在加深对本病的认识,减少漏诊及误诊。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选 2004-01 ~ 2015-12 期间广西壮族自治区人民医院诊治的 FDGS 10 例,占同期淋巴瘤的 1.29% (10/776),占肉瘤的 0.9% (10/1073)。患者因淋巴结肿大或发现占位性病变就诊,入院后完善相关检查,其中 6 例有完整临床和病理资料。男性 5 例,女性 1 例,年龄 24 ~ 57 岁,平均年龄 34 岁。患者手术前未做任何治疗,术后进行组织活检,经两位以上病理专家诊断为 FDGS。

1.2 方法

1.2.1 标本处理 组织离体后立即置于 10% 中性缓冲福尔马林溶液固定 24 h,然后进行常规脱水、石蜡包埋、切片及 HE 染色。

1.2.2 免疫组织化学 免疫组化试剂购自福建迈新生物技术公司,免疫组织化学染色采用 MaxVision 两步法:组织蜡块以 4 μm 的厚度连续切片,65 $^{\circ}\text{C}$ 温箱烤片 2 h;切片常规脱蜡水化;柠檬酸盐缓冲液高压修复;滴加 3% H_2O_2 室温孵育 10 min,阻断内源性过氧化物酶;滴加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜;滴加即用型 MaxVision 试剂,室温孵育 20 min;DAB 显色,苏木素复染。每次染色均设阴性对照及阳性对照。

1.2.3 原位杂交 试剂盒 EBER DIG oligo probes ISH kit (PanPath, Amsterdam, the Netherlands) 购于北京中杉生物技术有限公司。具体操作步骤:切片 6 μm 厚度,65 $^{\circ}\text{C}$ 温箱烤片 2 h;常规脱蜡水化,梯度酒精脱水后空气干燥;蛋白酶 K 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min;逐级酒精脱水、空气干燥;滴加杂交液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 12 h;滴加辣根酶标记抗地高辛抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min;

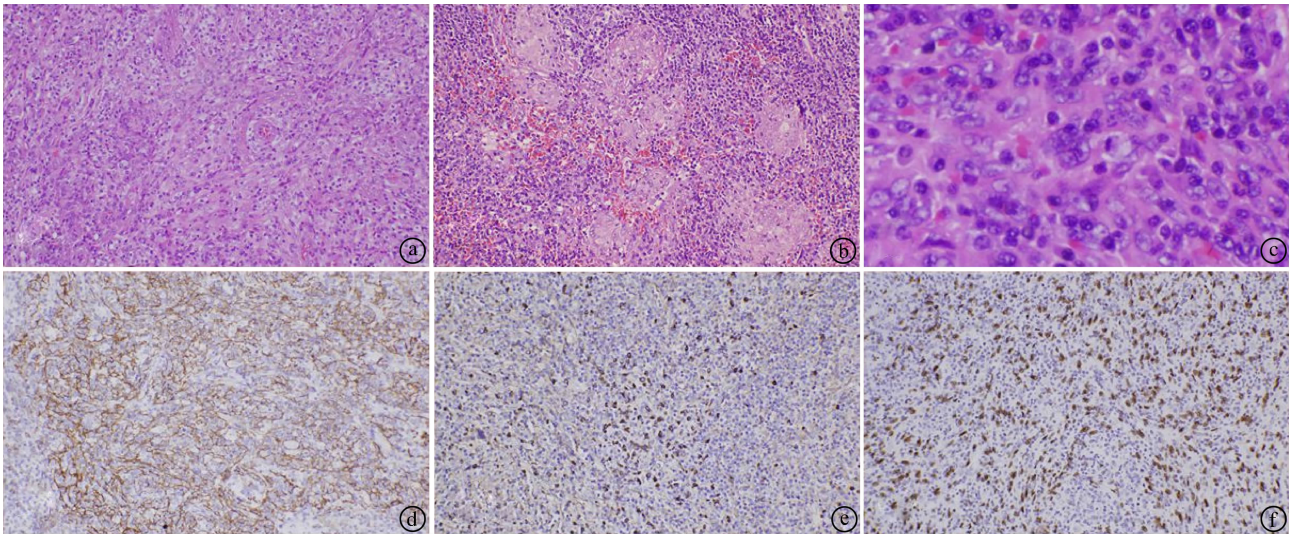
DAB 显色、复染。用已知 EBV 阳性鼻咽癌组织片作阳性对照,用 PBS 代替 EBER 探针作阴性对照。

2 结果

2.1 6 例 FDGS 临床特点 发生部位在淋巴结 3 例,脾脏、腹膜后及盆腔各 1 例。病程 6 ~ 13 个月。患者无明显发热、消瘦、体重减轻等全身症状。临床分期为 I 期 4 例,II 期 1 例,III 期 1 例。6 例血常规各项指标均在正常范围内,无骨髓累及,HIV 阴性。

2.2 6 例 FDGS 形态学特点 形态学上,1 例为炎性假瘤样型,5 例为普通型。普通型 FDGS 肿瘤细胞以卵圆形细胞为主,染色质细颗粒状,核仁小,核膜薄,胞质嗜伊红,细胞中度异型,呈束状、巢状排列,间质血管丰富,伴不同程度炎症细胞反应性增生(图 1a);位于腹膜后的 1 例肿瘤细胞呈梭形、不规则形,见瘤巨细胞,间质见灶性玻璃样变及钙炎沉积;发生于脾脏的炎性假瘤样型 FDGS 形态类似于炎性假瘤,肿瘤细胞呈束状或散在分布于显著淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞背景中。肿瘤细胞核梭形或卵圆形,染色质空泡状或点彩状,可见明显小核仁,间质灶状红细胞外渗及纤维素样物渗出,可见小动脉扩张,管壁纤维素样坏死,伴肉芽肿结节及淋巴滤泡形成(图 1b)。偶见 R-S 样细胞(图 1c)。

2.3 免疫组化及原位杂交 肿瘤细胞不同程度表达 CD21 (83.3%)、CD23 (100%)、CD35 (83.3%)、Fascin (100%) 等滤泡树突状细胞标记物(图 1d),CK 阳性 1 例,EMA 阳性 2 例,CD3、CD20、CD30、SMA、S-100、ALK 均阴性,Ki-67 肿瘤细胞阳性率 2% ~ 30%。反应性淋巴细胞表达 CD3 或 CD20 蛋白。此外,炎性假瘤样型 FDGS 部分肿瘤细胞弱表达潜伏膜蛋白 1(LMP-1),炎性背景中浆细胞呈 CD138、IgG、IgG4 阳性(图 1e),IgG 阳性细胞计数 > 200 个/HPF,IgG4 与 IgG 阳性细胞比值约为 20%;原位杂交检测结果:1 例炎性假瘤样型 FDGS EBER 阳性(图 1f),1 例发生于淋巴结的普通型 FDGS 仅见少量反应性淋巴细胞 EBER 阳性。



③肿瘤细胞卵圆形,染色质细颗粒状,呈束状、巢状排列(HE×100);④反应性淋巴细胞、浆细胞明显增生,肉芽肿结节形成(HE×100);⑤肿瘤细胞核呈空泡状,可见明显小核仁及R-S样细胞(HE×400);⑥肿瘤细胞强表达CD21标记物;⑦IgG4阳性浆细胞反应性增生;⑧炎性假瘤样型FDCSEBER阳性

图1 FDCS病理检查所见

2.4 治疗及随访情况 2例失访,4例随访10~132个月,2例分别于手术后10个月、16个月复发,复发后再予手术治疗辅以化疗,均带瘤生存。发生于腹膜后的1例于术后112个月出现颈部、纵隔等

部位淋巴结肿大,取颈部淋巴结活检,显微镜下示典型FDCS形态学改变(组织形态与原发于腹膜后的FDCS不同)。治疗及随访情况见表1。

表1 6例FDCS治疗随访情况

序号	性别	年龄	LDH	症状	IPI评分	治疗	随访时间(月)	结局
1	女	41岁	正常	无	0	手术	132	第112个月淋巴结复发,带瘤生存
2	男	25岁	正常	无	1	手术+CHOP化疗	48	第10个月复发,带瘤生存
3	男	33岁	正常	无	0	手术	42	16个月复发,带瘤生存
4	男	26岁	正常	无	0	手术	失访	
5	男	57岁	正常	无	0	手术	失访	
6	男	24岁	正常	无	0	手术	10	无瘤生存

注:IPI为国际预后指数;LDH为乳酸脱氢酶

3 讨论

3.1 2008年WHO在淋巴造血组织肿瘤分类中将组织细胞和树突状细胞肿瘤分为组织细胞肉瘤、Langerhans细胞来源肿瘤、交指树突状细胞肉瘤、FDCS、其他罕见树突状细胞肿瘤和播散性幼年性黄色肉芽肿。FDCS是树突状细胞肿瘤中较常见的类型,于1986年由Monda等^[1]首次报道。本病好发于成年人,男女发病率相似,而炎性假瘤样型FDCS好发于女性。肿瘤好发部位为颈部、纵隔、腋窝淋巴结,也可发生于结外部位,如扁桃体、咽喉部、软组织和结直肠等,炎性假瘤样型FDCS则多发于肝、脾等腹腔脏器。临床表现为生长缓慢的无痛性肿块,常无全身症状。本组6例中5例为男性患者,与文献

报道不一致,可能与研究病例数过少有关。

3.2 FDCS病因仍未十分明确。有文献报道,透明血管型Castleman病与FDCS有关^[2],认为其是FDCS前期病变。透明血管型Castleman病常伴滤泡树突状细胞增生,推测为增生的树突细胞在致癌因素作用下出现单克隆增生。炎性假瘤样型FDCS具有独特临床病理特征,其发病被认为与EBV持续感染密切相关^[3]。

3.3 FDCS最常见的形态学特点为肿瘤细胞呈梭形或卵圆形,胞界不清,胞质中等量、嗜伊红,核卵圆形或长方形,空泡状或细颗粒分散状染色质,小而清楚的核仁,核膜薄,细胞异型性小,呈束状、车辐状、漩涡状、弥漫片状或模糊结节状排列,伴有程度不等的

反应性炎细胞;少见形态特点为细胞异型明显,核分裂象 >30 个/10HPF;上皮样肿瘤细胞伴玻璃样变细胞质、透明细胞、嗜酸细胞、粘液样基质、充满液体的囊腔、显著的纤维血管间隔及混合有破骨细胞样巨细胞;少数病例表现为大细胞散在单个分布于丰富的小淋巴细胞背景中,似霍奇金淋巴瘤;棋盘样分叶状结构和血管周隙,似胸腺瘤或胸腺癌。

3.4 炎性假瘤样型 FDSC 是一种罕见变型,与炎性假瘤十分相似,具有独特的组织形态特征。显微镜下肿瘤细胞呈梭形,散在分布于丰富的淋巴细胞、浆细胞中,核常呈空泡状、核仁明显,核异型多样,可见 R-S 细胞样细胞,红细胞外渗和肉芽肿结节常见,血管壁伴有纤维素样物沉积。肿瘤炎症背景显著,其中见多量浆细胞反应性增生,IgG4 为 IgG 阳性浆细胞明显增高。研究认为,以上形态改变可能与 EBV 感染导致机体免疫调节失常有关^[4,5]。

3.5 Ge 等^[6]报道及复习文献共 36 例炎性假瘤样型 FDSC,97.2% 病例肿瘤细胞 EBER 阳性,约 90% 病例 LMP-1 阳性,而肿瘤背景中反应性炎细胞 EBER 及 LMP-1 均阴性。而对 25 例普通型 FDSC 的研究发现,仅有 1 例 EBER 阳性。我国 Wang 等^[7]报道并复习中文文献报道 50 例普通型 FDSC,其中 10 例作原位杂交 EBER 均为阴性。本组 1 例炎性假瘤样型 FDSC EBER 阳性,另 1 例普通型 FDSC 仅见少量淋巴细胞 EBER 阳性。研究证实,炎性假瘤样型 FDSC 中 EBV 的潜伏感染模式与其它 EBV 相关肿瘤如霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、NK/T 细胞淋巴瘤^[8]相似。EBV 通过识别细胞表面的 CD21 分子,进而感染并转化正常细胞。多种 EBV 编码的蛋白具有致癌作用,如 LMP-1 等。LMP-1 能促进细胞恶性转化,该蛋白还包含能被 T 细胞识别的抗原决定簇,可诱导细胞毒性 T 细胞反应性增生。LMP-1 基因常有 30bp 缺失及个别位点突变,与其它类型 EBV 相关性恶性肿瘤相似,此类基因突变不影响其编码蛋白的表达,反而有利于肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视,增强肿瘤细胞的免疫逃逸^[9]。

3.6 虽然在少数普通型 FDSC 病例也检测到 EBER 阳性,但仅有少量肿瘤细胞阳性,且与其它 EBV 相关性肿瘤(肿瘤细胞弥漫表达 EBER)阳性模式不同。因此,有学者推测 EBV 在普通型 FDSC 发生中可能只是一个过客。然而,FDSC 确切病因尚待进一步研究。

3.7 FDSC 为惰性临床经过,似低-中度恶性软组织

肉瘤,超过 50% 患者局部复发,约 25% 患者出现远处转移,约 10% ~ 20% 患者最终死于疾病^[1]。个案报道有自发消退现象^[10]。预后较差的因素有细胞重度异型、广泛凝固性坏死、高增殖指数、肿瘤 >6 cm、腹腔肿瘤等。Wang 等^[7]报道中,32 例随访 1 个月 ~ 5 年,81.2% 患者无瘤生存。本组 2 例在手术后 2 年内复发,位于腹膜后的 1 例术后 10 年在其它部位淋巴结再发 FDSC。因此,影响 FDSC 预后因素尚待进一步研究。

总之,FDSC 组织形态及免疫表型多样,EBV 在肿瘤发生发展过程中起到一定作用。

参考文献

- 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 Chan AC, Chan KW, Chan JK, et al. Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx: tracing its evolution by sequential biopsies[J]. *Histopathology*, 2001, 38(6): 510 - 518.
- 3 Cheuk W, Chan JK, Shek TW, et al. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor: a distinctive low-grade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein-Barr virus association [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(6): 721 - 731.
- 4 Choe JY, Go H, Jeon YK, et al. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma of the spleen: A report of six cases with increased IgG4-positive plasma cells[J]. *Pathol Int*, 2013, 63(5): 245 - 251.
- 5 Li XQ, Cheuk W, Lam PW, et al. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor of liver and spleen: granulomatous and eosinophil-rich variants mimicking inflammatory or infective lesions[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 646 - 653.
- 6 Ge R, Liu C, Yin X, et al. Clinicopathologic characteristics of inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2421 - 2429.
- 7 Wang H, Su Z, Hu Z, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a report of six cases and a review of the Chinese literature[J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 67.
- 8 周祥祯, 莫祥兰, 黄振录, 等. 成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染关系的探讨[J]. *中国临床新医学*, 2012, 5(8): 745 - 747.
- 9 Rong Ge, Liu C, Yin X, et al. Clinicopathologic characteristic of inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2421 - 2429.
- 10 Caces DB, Daniel S, Paredes-Tejada JM, et al. Spontaneous regression of follicular dendritic cell sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3): e24 - e26.

[收稿日期 2016-07-14][本文编辑 吕文娟]