

## • 病例报告 •

## 下咽癌合并多中心型 Castleman 病 1 例\*

孙乐<sup>1</sup> 祝威<sup>1</sup> 翟佳琦<sup>1</sup> 于婷婷<sup>1</sup>

[关键词] 下咽癌; Castleman 病

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.14.018

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] D

## A case report of hypopharyngeal carcinoma with multicentric Castleman disease

**Summary** Hypopharyngeal carcinoma is the worst malignant tumor in the head and neck squamous cell carcinoma, which has the worst prognosis. As the hypopharynx has a rich lymphatic network, cervical lymph node metastasis is very easy to occur. Castleman disease is vascular follicular lymphnode hyperplasia, a rare chronic lymphoproliferative disease of unknown cause. In the diagnosis of Castleman disease, attention should be paid to the differential diagnosis of head and neck malignant tumors.

**Key words** hypopharyngeal carcinoma; Castleman disease

## 1 病例报告

患者,男,58岁,以“发现右侧颈部包块2个月、咽部异物感20d”为主诉入院。入院体检:见下咽右侧壁及右侧梨状窝表面不平新生物。双侧声带表面光滑、运动良好。右侧颈部Ⅱ区触及质硬肿物,大小约4cm×2cm,活动度欠佳,无明显压痛,左侧颈部未触及异常及肿大淋巴结。电子喉镜提示(图1):右侧下咽侧壁见灰白色新生物,表面不平,周围界限尚清,右侧梨状窝表面不平。胃镜提示:食管入口未见明显异常。颈部一期增强CT(图2):右侧梨状窝病变,考虑下咽癌可能性大;右侧颈部多发占位,考虑淋巴结肿大,以转移所致可能性大。颈部淋巴结彩超提示:右侧颈部:Ⅱ区探及数枚肿大淋巴结,大小47mm×25mm,结构不清,CDFI:门状血流消失。腹部彩超:脂肪肝、慢性胆囊炎、肝、脾肿大、前列腺钙化灶。双侧腹股沟扫查:双侧腹股沟区可见多个扁平淋巴结回声,皮髓质分界尚清,皮质变薄,较大大小21mm×8mm。双侧腋窝区扫查:右侧腋窝可见数个扁平淋巴结回声,皮髓质分界尚清,大小14mm×6mm。左侧腋窝可见数个淋巴结回声,部分皮髓质分界欠清,较大大小44mm×18mm。全腹部多排CT:未见异常肿大淋巴结。血液学检查未见异常。入院后下咽肿物行病理活检,结果回报:(下咽)鳞状上皮重度不典型增生(原位癌)。局部考虑浸润。临床诊断:下咽癌(梨状窝型)。完善术前检查后行全麻下

喉旁入路下咽恶性肿瘤切除术,双侧颈廓清术,气管切开术。术中见右侧颈部Ⅱ区颈部淋巴结较大,大小约4.0cm×5.0cm,与右侧颈内静脉粘连,仔细分离后切除一串淋巴结。下咽肿物行右侧喉旁入路,自右侧甲状软骨板后缘入喉,见右侧梨状窝外侧壁表面不平肿物大小约3.5cm×2.5cm、右侧下咽侧壁表面不平肿物,大小约1.0cm×1.0cm。遂将右侧披裂、右侧杓会厌皱襞、及下咽侧壁肿物一并切除,将下咽黏膜与残余室带黏膜对位缝合,关闭喉腔,旷置咽侧壁创面。术后病理结果回报:(下咽)浸润性角化型鳞状细胞癌,中分化,淋巴结Castleman病(浆细胞型)。(右侧淋巴结)未见癌转移(0/14)其中4枚较大者伴淋巴结Castleman病(浆细胞型),(左侧淋巴结)未见癌转移(0/7),(喉前淋巴结)未见癌转移(0/1)。免疫组织化学:CD5-,CyclinD1-,Ki67+。术后诊断:下咽癌(梨状窝型,T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)。喉术后患者状态好转后于局麻下行左侧腋窝淋巴结切除术,术后病理检查(图3):(左侧腋下)符合Castleman病(浆细胞型)浆细胞结节状异常增生。免疫组化:浆细胞;Ki-67(+10%~20%),CD2-,CD3-,CD43-,CD5-,CD20-,PAX5-,CD10-,Bcl6-,CD21-,CD138+,CD38+,CD4-,CD8-,Kappa即κ(-),LCA-,Lambda即λ(+),MUM-1(+)。原位杂交:EBER-,分子病理结果显示:B细胞基因重排(-)。术后2周于放疗科行4600cGy/200cGy/23f预防剂量放疗。术后半年复查电子喉镜(图4):声门区宽敞,未见复发。放疗后半年拔出气管套管。随访1年肿瘤未复发。

\*基金项目:吉林省科技发展计划基金(No:20160101051JC)

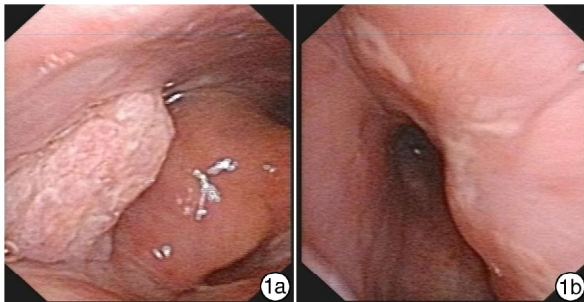
<sup>1</sup>吉林大学白求恩第一医院耳鼻喉科(长春,130000)

通信作者:于婷婷,E-mail:yutingting198310@163.com

## 2 讨论

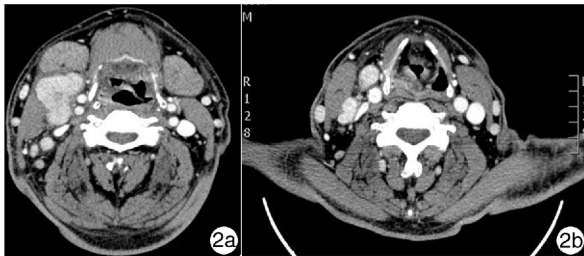
下咽癌是头颈外科较少见的恶性肿瘤,仅占头颈恶性肿瘤的 3%~5%,以鳞状细胞癌为主<sup>[1]</sup>。由于下咽有丰富的淋巴管网,极易发生颈部淋巴结转移,且发生部位隐蔽,60%~80%的患者存在同侧颈部淋巴结转移,以 II、III 区为主,预后较差。目前仍以手术结合化疗治疗为主<sup>[2-3]</sup>。临床上诊断及治疗已经很明确。

Castleman 病即血管滤泡性淋巴结增生症,一种罕见的原因不明的慢性淋巴组织增生性疾病。在 1954 年首次由 Castleman 报道此疾病,并分为单中心型(UCD)和多中心型(MCD)<sup>[4-5]</sup>。下面重点讨论 Castleman 病。



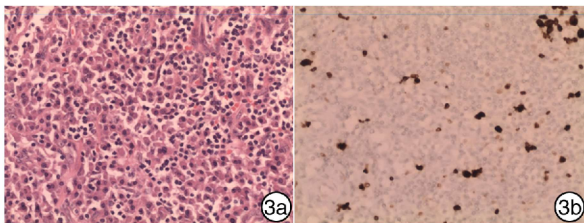
1a:右侧下咽侧壁表面不平肿物,右侧咽侧壁向梨状窝膨隆;1b 右侧梨状窝黏膜不平。

图 1 术前电子喉镜



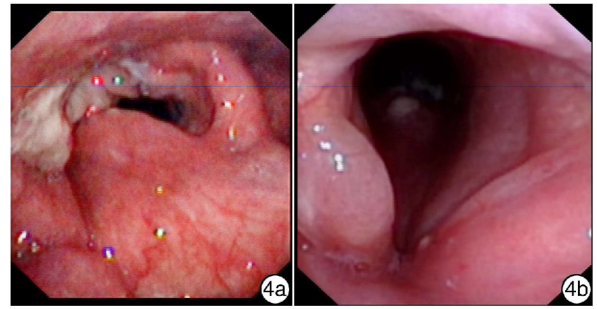
2a: 右侧胸锁乳突肌与下颌下腺间结节影,大小约 36 cm,增强扫描不均匀明显强化;2b:右侧梨状窝黏膜增厚,呈软组织影向窝内突出,增强扫描欠均匀轻中度强化,相应右侧梨状窝变浅,消失,病变向上达钩会厌皱襞水平。

图 2 颈部一期增强 CT



3a:电镜下可见滤泡间有大量浆细胞弥漫浸润,少量透明变性增生血管,滤泡数量增多(HE×100);3b:生发中心细胞核 Ki-67 增殖指数 10%~20%。

图 3 术后病理检查结果



4a:术后 1 个月复查电子喉镜:右侧咽侧壁及原右侧梨状窝可见白色假膜,声门区宽敞;4b:放疗后半年复查电子喉镜:声门区宽敞,右侧梨状窝清洁,右侧声带略水肿。

图 4 术后复查图像

### 2.1 Castleman 病临床特征

Castleman 病可发生在任何年龄,但是在成年人中发病率更高。无性别差异<sup>[6]</sup>。可发生在纵隔淋巴结、腹腔淋巴结、颈部淋巴结、颊黏膜等,最新文章报道,在颈部最常发生于 II 区淋巴结<sup>[7]</sup>。根据组织学特征分为 3 种类型:透明血管型(hyaline vascular, HV)浆细胞型(plasma-cell, PC)及混合型。HV 临床上常无明显症状,局灶性生长。PC 临床上部分伴有全身症状,多中心性生长。在临床中,分为单中心型和多中心型。UCD 常常表现为局部无痛性淋巴结肿大,少数可能伴有咳嗽、呼吸困难或者其他症状。相反 MCD 通常伴有全身症状,如:发热、夜间盗汗、体重减轻、全身乏力等。实验室检查常伴有贫血、低蛋白血症、高丙种球蛋白血症、ESR、IL-6 水平升高等。

目前对 Castleman 病的发病机制研究中认为 HHV-8 和 IL-6 与疾病的发生有密切的关系。最新研究中并没有直接的证据证实 HHV-8 是导致 Castleman 的病因,但是 HHV-8 感染与疾病的发生密切相关<sup>[8]</sup>。如果 HHV-8 及 IL-6 高表达使患者患淋巴瘤的几率及风险加大<sup>[9]</sup>。另外,曾有文章报道 EBV 感染与 Castleman 病相关<sup>[10-11]</sup>,但是具体机制不详。所以目前 Castleman 病的真正发病机制及病因仍不明确。

### 2.2 Castleman 病与颈部转移淋巴结影像学特点

CT 扫描常表现为单个或多个圆形、均匀密度、边界清楚的淋巴结。囊性变、钙化很少见。有文章报道 CT 上表现囊性区域为淋巴窦和淋巴管扩张<sup>[12]</sup>。典型的钙化模式包括分支状或聚集,并分布在肿瘤的中心。钙化是由病灶内的小血管增生、变性、玻璃样变引起,这表明枝状病灶内钙化是 HV-CD 特有的特征<sup>[13]</sup>。在增强 CT 中,HV-CD 以大量的小动脉和小静脉均匀强化为主要的形式。PC-CD 以毛细血管增生性和毛细血管后微静脉的强化为主要的形式,并表现出轻微的增强。



有文章报道颈部转移性淋巴结早期淋巴结密度形态无改变。当淋巴结内癌细胞增多时,淋巴结开始增大,CT 扫描淋巴结密度形态多无变化,有时可见其密度降低,当淋巴结癌变时,CT 增强后周边环形增强、中心低密度,当破溃融合时,包膜破坏,内部低回声。因此,淋巴结边缘增强伴有中央低密度坏死区是诊断淋巴结转移的特异性指标<sup>[14]</sup>。

所以二者在 CT 中诊断及鉴别诊断较困难,易误诊。本病例中患者行增强 CT 提示:右侧颈动脉鞘旁、颌下及颈根部肌间隙见多个结节影及团块影,增强扫描不均匀明显强化,邻近软组织受压略移位,周围脂肪间隙略模糊。根据增强 CT 的描述本病例更倾向于颈部淋巴结转移。

### 2.3 Castleman 病的诊断及鉴别诊断

CD 的诊断主要依据病理诊断。免疫组化在诊断中具有重要意义。HV-CD 的病理特征:淋巴细胞的增殖,在退化的淋巴结或衰竭的生发中心细胞和小淋巴细胞中有扩大的同心圆的“洋葱皮”征。滤泡间区是变化的,为突出扩张的透明血管、扩张或发育异常的滤泡树突状细胞网、肌细胞、树突状网状细胞和小 T 淋巴细胞。PC-CD 和 HV-CD 的病理特征有相似,但是表现为外层大量的浆细胞,透明血管明显少于 HV-CD<sup>[15]</sup>。

在 CD 中,滤泡生发中心细胞被滤泡树突状细胞取代,因为 CD21 在滤泡树突状细胞中高表达,而在滤泡生发中心细胞中没有表达,所以 CD21 免疫组织化学染色可协助诊断 CD。

在诊断 PC-CD 时,需要和浆细胞瘤鉴别,在浆细胞瘤中浆细胞是单克隆的,在 PC-CD 中浆细胞是多克隆表达的。在浆细胞瘤中可有抗- $\kappa$  和抗- $\lambda$  轻链多克隆抗体表达,但是在 PC-CD 中可同时表达。

CD 在组织病理学中表现为淋巴细胞增殖,无明显异常细胞,无明显的有丝分裂活性,无癌细胞,常常导致 CD 的误诊。因此,必须进一步研究 CD 的病理特征,以提高诊断的准确率,降低漏诊率和误诊率。

### 2.4 Castleman 病治疗及预后

CD 的治疗方法包括:手术治疗、放疗、药物治疗及单克隆抗体治疗。对于 UCD 治疗首选手术切除。MCD 往往涉及多个器官,治疗上以手术切除+术后辅助化疗为主的综合治疗。近年来也有文章报道,用糖皮质激素和环磷酰胺治疗,效果良好<sup>[16]</sup>。

目前,针对 HHV-8、CD20 和 IL-6 的靶向治疗成为了较为重要的研究课题。例如:利妥昔单抗、抗 CD20 单克隆抗体,已被证明能降低肿瘤直径,提高手术切除率,减少手术并发症,同时在不能切除或部分切除的单中心 CD 中疗效可观<sup>[17]</sup>。

另外,在治疗 HIV 阴性,HHV-8 阳性的 MCD 中利妥昔单抗是首选的安全的一线治疗药物<sup>[18-19]</sup>。托珠单抗,即抗人 IL-6 受体抗体,能显著降低 IL-6 信号转导。有文章报道,皮质类固醇激素联合他克莫司及托珠单抗成功治疗了 MCD<sup>[20]</sup>。

MCD 有发展为血液系统恶性肿瘤的风险,有文章报道 15%~20% 的患者发展非霍奇金淋巴瘤,死亡率高达 85%<sup>[21]</sup>。

### 2.5 下咽癌伴 MCD 成功治疗的经验

下咽癌是头颈部鳞状细胞癌预后最差的恶性肿瘤,这与下咽癌具有黏膜下浸润、易发生淋巴结转移有关,文献报道 5 年生存率为 30%~40%<sup>[22]</sup>。目前治疗仍以手术治疗、放疗、化疗及靶向治疗等。本组患者采用手术结合术后放疗的传统综合治疗模式。干净的外科切缘是肿瘤外科手术的基本原则之一。下咽癌的恶性程度高,易于黏膜下侵犯,一般认为,下咽癌的外科切缘应该在 1.0 cm 以上<sup>[23]</sup>。下咽癌手术能否保留喉功能主要根据肿瘤的 T 分期和肿瘤的发生部位。本例患者肿物原发于咽侧壁及梨状窝,故选择喉旁入路保留喉功能的手术方式,充分的保证了患者术后生存质量,手术安全缘均为阴性,加上术后放疗,充分降低了复发率。

下咽癌早期转移率高,Ⅱ、Ⅲ区常见。本例患者颈部淋巴结术前根据彩超及颈部增强 CT 结果考虑为下咽癌颈部转移淋巴结,但术后病理提示 Castleman 病,术前认为颈部淋巴结为下咽癌转移淋巴结,所以此病在临床上较易误诊,尤其合并头颈恶性肿瘤。所以在诊断 Castleman 病时需要注意与头颈部恶性肿瘤鉴别,淋巴结转移的 CT 表现多为肿大淋巴结密度不均匀,多呈轻中度强化或环状强化<sup>[24]</sup>。另外,本例患者颈部及腋窝的淋巴结均采取了手术切除辅助术后局部放疗,随访 1 年肿瘤及淋巴结均无复发,获得了较好的治疗效果。

### 参考文献

- [1] COOPER J S, PORTER K, MALLIN K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update[J]. *Head Neck*, 2009, 31: 748-758.
- [2] GOURIN C G, TERRIS D J. Carcinoma Of the hypopharynx[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2004, 13: 81-98.
- [3] 赵坚强. 下咽癌的治疗进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(13): 161-163.
- [4] CASTLEMAN B. Case records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011[J]. *N Engl J Med*, 1954, 250: 26-30.
- [5] CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDEZ V P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resemb-

- ling thymoma[J]. *Cancer*, 1956, 9: 822—830.
- [6] VAN RHEE F, STONE K, SZMANIA S, et al. Castleman disease in the 21st century: An update on diagnosis, assessment, and therapy[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010, 8: 486—498.
- [7] CHEN Y F, ZHANG W D, SUN C Z, et al. Clinical features and outcomes of head and neck castleman disease[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70: 2466—2479.
- [8] EATON C, DORER R, ABOULAFIA D M. Human herpesvirus-8 infection associated with Kaposi sarcoma, multicentric Castleman's disease, and plasmablastic microlymphoma in a man with AIDS: A case report with review of pathophysiologic processes[J]. *Pathol Res Int*, 2010, 2011: 647518.
- [9] MENKE D M, CHADBUM A, CESARMAN E, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection[J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 117: 268—275.
- [10] CHEN C H, LIU H C, HUNG T T, et al. Possible roles of Epstein-Barrvirus in Castleman disease[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2009, 4: 31.
- [11] GOMES H, HUYETT P, LAVER N, et al. A unique presentation of Epstein-Barr virus-associated Castleman's disease[J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34: 262—264.
- [12] GERMAINE L M, NEWHOUSE J H. Castleman's disease[J]. *Clin Imaging*, 2003, 27: 431—434.
- [13] WANG R, NA J, BIN H, et al. Characteristic calcification of localized Castleman's disease: CT and histopathologic appearance[J]. *Chin J Radiol*, 2002, 36: 355—357.
- [14] YOON D Y, HWANG H S, CHANG S K, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19: 634—642.
- [15] CRONIN D M, WARNKE R A. Castleman disease: An update on classification and the spectrum of associated lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16: 236—246.
- [16] IYONAGA K, ICHIKADO K, MURANAKA H, et al. Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide[J]. *Intern Med*, 2003, 42: 182—186.
- [17] BANDERA B, AINSWORTH C, SHIKLE J, et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab[J]. *Chest*, 2010, 138: 1239—1241.
- [18] NICOLI P, FAMILIARI U, BOSCA M, et al. HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: Early and sustained complete remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi sarcoma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90: 392—396.
- [19] HOFFMANN C, SCHMID H, MÜLLER M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2011, 118: 3499—3503.
- [20] HIGUCHI T, NAKANISHI T, TAKADA K, et al. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25: 1364—1267.
- [21] OKSENIENDLER E, BOULANGER E, GALICIER L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2002, 99: 2331—2336.
- [22] LEFEBVRE J L, POINTREAU Y, ROLLAND F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 853—859.
- [23] KUO P, CHEN M M, DECKER R H, et al. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124: 2064—2069.
- [24] BAEK H J, KOOK H, HAN D K, et al. Unicentric castleman disease relapsed after rituximab-CHOP chemotherapy or radiation therapy in an adolescent [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34: e206—e208.

(收稿日期:2017-08-06)