

化疗桥接自体造血干细胞移植治疗指状树突状细胞肉瘤一例报告并文献复习

聂璐 袁晓莉 刘笑吟 姜丽 马荣军 杨世伟 朱尊民

郑州大学人民医院血液科, 河南省人民医院血液病研究所, 河南省干细胞分化与调控重点实验室, 郑州 450003

通信作者: 朱尊民, Email: zhuzm1964@163.com

基金项目: 河南省自然科学基金(162300410287)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.013

Chemotherapy bridged hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and literature review

Nie Lu, Yuan Xiaoli, Liu Xiaoyin, Jiang Li, Ma Rongjun, Yang Shiwei, Zhu Zunmin

Department of Hematology, People's Hospital of Zhengzhou University, Institute of Hematology, People's Hospital of Henan Provincial, Henan Key laboratory of Stem Cell Differentiation and Modification, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

指状树突状细胞肉瘤(IDCS)是一种高度侵袭性造血系统肿瘤。国内外报道的IDCS病例较少,对该肿瘤的认识有限^[1-2]。近期我科应用化疗桥接自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗1例IDCS患者,获得了较好疗效。

病例资料

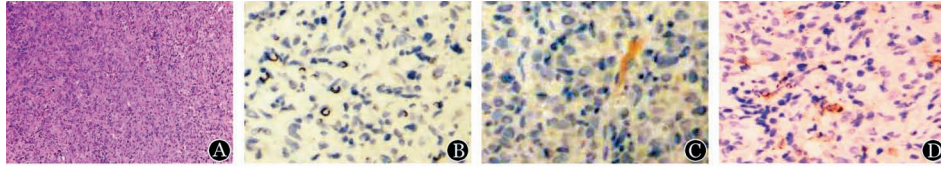
患者,女,33岁,孕31周,于2017年9月因“左侧咽部不适、鼻咽部及颈部肿物”就诊于我院耳鼻喉科。查体:双侧中鼻道可见荔枝样新生物,左颈部可触及4 cm×5 cm肿物(质韧,光滑,压痛明显,活动度差)。喉镜检查:鼻咽部大量灰白色干酪样物,堵塞双侧后鼻孔。肿物活检病理示“(鼻咽部)组织细胞肿瘤,瘤细胞呈梭形或卵圆形,形成束状或轮状分布;免疫组化:肿瘤细胞表达S-100、Vimentin和CD163,不表达CD21、CD23、CD35和CD1a,除外滤泡树突状细胞肉瘤(FDCS)”(图1)。孕35周后行剖宫产术。术后11 d血常规:WBC $8.09 \times 10^9/L$, HGB 119 g/L, PLT $426 \times 10^9/L$; β_2 微球蛋白 2.7 mg/L; EB病毒DNA 1.78×10^3 IU/ml; PET-CT示“左侧鼻咽部不规则软组织肿块累及双侧口咽,代谢增高,符合肉瘤表现;双侧颈部及左侧锁骨上区、腹膜后多发肿大淋巴结,代谢增高,肠系膜及肠壁多发结节,代谢增高;胰尾部可疑稍低密度结节,代谢增高”(图2)。骨髓穿刺及活检“未见明显异常”。诊断:IDCS伴多处转移。

2017年10月开始GDP方案(吉西他滨+奥沙利铂+地塞米松)化疗,疗效欠佳。后给予ABVD方案(表柔比星+博莱霉素+长春瑞滨+达卡巴嗪+地塞米松)治疗4个疗程,疗效评价“部分缓解”;追加2个疗程ABVD方案联合培门冬酶及

1个疗程放疗,单光子发射断层显像(SPECT)/CT示“鼻咽指状树突状细胞肉瘤化疗后:鼻咽左侧壁软组织增厚,未见明显高代谢,考虑治疗后改变;左颈部肿大淋巴结影,代谢增高”。疗效评价为“部分缓解”。行auto-HSCT,应用阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子动员外周血干细胞(PBSC);预处理方案:克拉屈滨 7.6 mg/d, -7 ~ -3 d;阿糖胞苷 3 g/d, -7 d, -6 d;白消安 164 mg/d, -5 ~ -2 d,回输单个核细胞 $17.76 \times 10^8/kg$, CD34⁺细胞 $28.3 \times 10^6/kg$ 。中性粒细胞、血小板分别于+11 d、+13 d植入。+20 d血常规:WBC $3.11 \times 10^9/L$, HGB 81 g/L, PLT $158 \times 10^9/L$,尿常规、肝肾功均无明显异常,EBV、巨细胞病毒(CMV)均(-),颈部肿块消失,疗效评价“完全缓解”。随访至今,患者持续处于“完全缓解”状态。

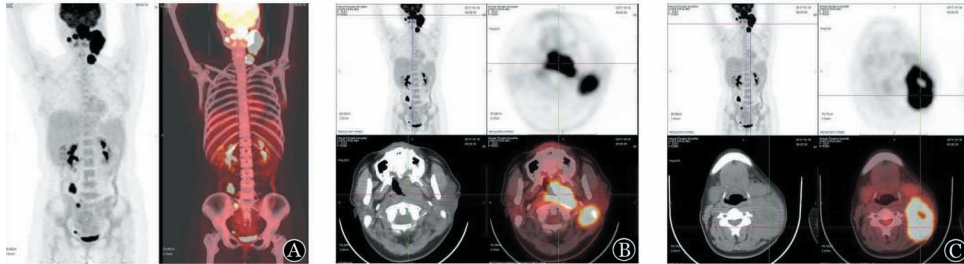
讨论及文献复习

指状树突状细胞(IDC)是树突状细胞(DC)的一种亚型,来源于骨髓造血干细胞,定位于淋巴器官的T区,主要功能是抗原捕获、呈递以及参与免疫应答调节^[3-4]。IDCS是一种具有与IDC表型相似的梭形至卵圆形细胞的恶性增生性疾病,一般认为其来源于IDC,近来也有研究认为, IDCS可由淋系或髓系肿瘤转分化而来^[5-8]。2016年世界卫生组织(WHO)淋巴肿瘤分类将组织/树突状细胞来源的肿瘤分为:组织细胞肉瘤(HS)、朗格汉斯细胞组织增生症(LCH)、朗格汉斯细胞肉瘤(LCS)、未确定型树突状细胞肉瘤(INDCS)、IDCS、FDCS、纤维母细胞性网状细胞瘤(FRCT)、播散性幼年性黄色肉芽肿(DGXG)和Erdheim-Chester病(ECD)^[9]。组织/树突状细胞来源的肿瘤在淋巴肿瘤中占比低于1%^[10],



A: 肿瘤细胞胞质丰富淡染,其内散在嗜酸性粒细胞和淋巴细胞(HE染色,×200);B:CD1a(-);C:CD21(-);D:Langerin(-)

图1 指状树突细胞肉瘤患者鼻咽部肿瘤活检病理



A: 鼻咽、口咽、颈部双侧、左锁骨上、腹膜后、肠系膜、胰尾等代谢均增高;B: 左侧鼻咽高代谢;C: 口咽部高代谢,邻近组织受压

图2 指状树突细胞肉瘤患者PET-CT检查

其中IDCS更罕见且最具侵袭性^[4],Feltkamp等^[11]于1981年首次报道IDCS。该病病死率高,局部型、播散型IDCS患者的2年生存率分别为68.1%、15.8%^[12]。

IDCS的病因和发病机制尚未明确,EBV感染被认为是FDCS发病的致病因素,但尚无证据证明EBV感染与IDCS之间存在关联。本例患者初诊即有EBV感染,是否与孕晚期免疫力较低有关还有待进一步考究。遗传学方面,IDCS患者免疫球蛋白肿瘤基因和T细胞受体基因的 β 、 δ 、 γ 链处于胚系状态^[7],有研究表明成熟B细胞淋巴瘤(滤泡性淋巴瘤和CLL/SLL)与组织细胞/DC肿瘤通过相同的分子改变(*bcl-2*/IgH易位)和单克隆免疫球蛋白重链基因(IgH基因)重排而存在克隆关系^[5,7,8,13],这为我们提供了成熟B型肿瘤细胞转变为成熟DC型肿瘤细胞的证据^[5,7],而这种跨系转化多见于IDCS^[5],由此也有学者推断IDCS可能与*bcl-2*基因直接相关^[14]。另外,还有研究者发现,*MYC*基因易位^[8],*BRAF-V600E*、*ARID2*、*TP53*等基因突变^[15-16],*RAS-BRAF*信号转导(*NF1*突变)和*NF- κ B*激活(*TNFAIP3*)^[17]与这种谱系转化有关。

目前,IDCS的诊断主要基于临床表现、细胞形态学和免疫组化检查。大多数患者出现无痛性淋巴结肿大,以颈部淋巴结受累最多见,而低热、消瘦、盗汗和疲劳等肿瘤消耗性表现仅影响25%的患者;结外侵犯常见的部位有肝、皮肤、胃肠道(GIT)、神经系统等^[2,18-21]。诊断的关键是淋巴器官的T区中存在肿瘤细胞,镜下瘤细胞呈弥漫状、束状、轮状、或席纹状增生排列,瘤细胞本身多呈纺锤形、卵圆形,胞质丰富、嗜酸性,细胞界限不清,椭圆形或不规则中央核,染色质分散呈空泡状,核膜薄,核仁嗜酸性;瘤细胞周边可见小淋巴细胞,浆细胞或其他炎症细胞^[10,21-22]。IDCS肿瘤细胞典型的免疫表型为S-100(+)、Vimentin(+)、CD68(+/-)、CD1 α (-)、溶酶体(-),同时不表达滤泡树突状细胞(FDC)的标志CD21、CD35^[10,15,21,23]。本例患者免疫组化标志肿瘤细胞表达S-100、

Vimentin和CD163,不表达FDC标志物(CD21、CD35)及CD1a,故除外FDCS,诊断为IDCS。部分IDCS瘤细胞可表达CD45RO、CD4、CD43、CD163和SMA,而Melan-A、HMB-45、细胞角蛋白、上皮膜抗原(EMA)、CD23、CD30、CD34、ALK、Langerin和髓过氧化物酶等均为阴性^[2,10,15,22-23],Ki-67指数通常为10%~20%^[24]。

IDCS是一种罕见疾病,目前尚无标准治疗方案。对于局限IDCS患者,首选治疗方法是手术切除,术后是否需要进一步的放、化疗,目前尚无共识^[12-13,16]。对于播散性IDCS患者,首选以化疗为主的综合治疗,可选方案有CHOP、ABVD、DHAP(地塞米松+顺铂+高剂量阿糖胞苷)、EPOCH、ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)以及顺铂、表柔比星、大剂量甲氨蝶呤等的组合^[13,16],但以上方案疗效均不理想。本例患者初诊时即伴腹膜后、肠系膜、肠壁、胰腺等处广泛转移,GDP方案疗效不佳,以ABVD方案联合地塞米松化疗4个疗程后达部分缓解。

截至目前,行造血干细胞移植的IDCS病例国内尚无报道。本例患者较年轻,虽有远处转移,但尚未侵及骨髓,经过7个疗程化疗及1个疗程放疗仍未达完全缓解,综合评估后选择桥接auto-HSCT。考虑肿瘤细胞为骨髓造血干细胞来源,我们选择含克拉屈滨及阿糖胞苷的预处理方案,获得较好的清髓效果,且未发生严重不良反应,粒细胞、血小板分别于+11 d、+13 d植活。移植后患者颈部包块消失,随访至今持续处于完全缓解状态。

总之,ABVD方案对本例播散性IDCS患者有效,其长期生存通过auto-HSCT获得了进一步改善。

参考文献

[1] Shi F, Song Q, Wang L, et al. Diffuse lesion and necrosis tied to poorer prognosis of interdigitating dendritic cell sarcoma: cases report and a pooled analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 667. DOI:

- 10.1038/s41598-017-00719-2.
- [2] Saygin C, Uzunaslán D, Ozguroglu M, et al. Dendritic cell sarcoma: a pooled analysis including 462 cases with presentation of our case series [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88(2): 253-271. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.05.006.
- [3] Geissmann F, Manz MG, Jung S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells [J]. Science, 2010, 327 (5966): 656-661. DOI: 10.1126/science.1178331.
- [4] 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. DOI:10.1046/j.1365-2559.2002.01418.x.
- [5] Shao H, Xi L, Raffeld M, et al. Clonally related histiocytic/dendritic cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a study of seven cases [J]. Mod Pathol, 2011, 24(11): 1421-1432. DOI: 10.1038/modpathol.2011.102.
- [6] J Jiang YZ, Dong NZ, Wu DP, et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma presenting simultaneously with acute myelomonocytic leukemia: report of a rare case and literature review [J]. Int J Hematol, 2013, 97 (5): 657- 666. DOI: 10.1007/s12185- 013-1336-6.
- [7] Feldman AL, Arber DA, Pittaluga S, et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone [J]. Blood, 2008, 111 (12): 5433- 5439. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124792.
- [8] Ochi Y, Hiramoto N, Yoshizato T, et al. Clonally related diffuse large B-cell lymphoma and interdigitating dendritic cell sarcoma sharing MYC translocation [J]. Haematologica, 2018, 103(11): e553-e556. DOI: 10.3324/haematol.2018.193490.
- [9] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2375- 2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [10] Dalia S, Jaglal M, Chervenick P, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of histiocytic and dendritic cell neoplasms: the moffitt cancer center experience over the last twenty five years [J]. Cancers (Basel), 2014, 6(4): 2275-2295. DOI: 10.3390/cancers6042275.
- [11] Feltkamp CA, van Heerde P, Feltkamp-Vroom TM, et al. A malignant tumor arising from interdigitating cells; light microscopical, ultrastructural, immuno- and enzyme-histochemical characteristics [J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1981, 393(2): 183-192.
- [12] Perkins SM, Shinohara ET. Interdigitating and follicular dendritic cell sarcomas: a SEER analysis [J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(4): 395-398. DOI: 10.1097/COC.0b013e31824be22b.
- [13] Pokuri VK, Merzianu M, Gandhi S, et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(2): 128-132.
- [14] Nayer H, Murphy KM, Hawkins AL, et al. Clonal cytogenetic abnormalities and BCL2 rearrangement in interdigitating dendritic cell sarcoma [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47 (12): 2651-2654. DOI: 10.1080/10428190600879896.
- [15] 王昭. 恶性组织细胞病的再认识 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (7): 806- 808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2017.09.017.
- [16] Di Liso E, Pennelli N, Lodovichetti G, et al. Braf mutation in interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(8): 1128-1135. DOI: 10.1080/15384047.2015.1057359.
- [17] Gralewski JH, Post GR, van Rhee F, et al. Myeloid transformation of plasma cell myeloma: molecular evidence of clonal evolution revealed by next generation sequencing [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 15. DOI: 10.1186/s13000-018-0692-1.
- [18] Xue T, Jiang XN, Wang WG, et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma: clinicopathologic study of 8 cases with review of the literature [J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 34: 155- 160. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.03.008.
- [19] Hutter G, Hofer S, Tzankov A, et al. Intracranial interdigitating dendritic cell sarcoma: first case report [J]. Neurosurgery, 2015, 77(6): E979-983. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000925.
- [20] Yao ZG, Wang YK, Qin YJ, et al. A rare case of rectal interdigitating dendritic cell sarcoma presenting with a polypoid appearance [J]. Pathology, 2016, 48 (7): 744- 746. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.07.013.
- [21] Fonseca R, Yamakawa M, Nakamura S, et al. Follicular dendritic cell sarcoma and interdigitating reticulum cell sarcoma: a review [J]. Am J Hematol, 1998, 59(2): 161-167.
- [22] 潘敏鸿, 贡其星, 范钦和, 等. 指状树突细胞肉瘤/肿瘤临床病理分析 [J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(2): 99-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.02.006.
- [23] Stowman AM, Mills SE, Wick MR. Spindle cell melanoma and interdigitating dendritic cell sarcoma: do they represent the same process? [J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40 (9): 1270- 1279. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000678.
- [24] Kapucuoglu N, Percinel S, Ventura T, et al. Dendritic cell sarcomas/tumours of the breast: report of two cases [J]. Virchows Arch, 2009, 454(3): 333-339. DOI: 10.1007/s00428-009-0729-7.

(收稿日期: 2019-02-13)

(本文编辑: 徐茂强)