

· 短篇报道 ·

PD-L1阳性滤泡树突状细胞肉瘤一例报告并文献复习

赵梅¹ 张以若¹ 徐玉良² 戴映¹ 刘萍萍¹ 杜瀛瀛^{1,*}

1.安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科(安徽 合肥 230032)

2.安徽济民肿瘤医院肿瘤科(安徽 合肥 230032)

【摘要】滤泡树突状细胞肉瘤(FDCS)是起源于淋巴结或淋巴结外的滤泡性树突状细胞的罕见恶性肿瘤,WHO将其分为经典型和炎性假瘤样型,以后者更为罕见。本病无特异性临床及影像学表现,病理检查及免疫组织化学检测可以确诊。本文回顾性分析一例极其罕见的PD-L1表达阳性的原发于肝脏,后多次在结肠、胸壁及盆腔处复发的FDCS,并结合相关文献分析FDCS的临床特点及诊断、治疗方法,帮助提高临床工作者对FDCS的认识。

【关键词】滤泡树突状细胞肉瘤;复发;诊断;免疫治疗

【中图分类号】R733.4

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.08.002

PD-L1 Positive Follicular Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report and Literature Review

ZHAO Mei¹, ZHANG Yi-ruo¹, XU Yu-liang², DAI Ying¹, LIU Ping-ping¹, DU Ying-ying^{1,*}

1.Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

2.Department of Oncology, Anhui Jimin Cancer Hospital, Hefei 230032, Anhui Province, China

Abstract: Follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) is a rare malignant tumor that originates from lymph nodes or follicular dendritic cells outside the lymph nodes. The WHO classified FDCS into classic type and inflammatory pseudotumor-like type, of which the later is rarer. FDCS has no specific clinical and imaging findings and diagnosed by pathological examination and immunohistochemical tests. This article retrospectively analyzes an extremely rare case of FDCS with positive PD-L1 expression that originated in the liver and recurred in the colon, chest wall and pelvis, and combined with relevant literature to analyze the clinical characteristics, diagnosis and treatment of FDCS to help improve clinicians' awareness of FDCS.

Keywords: Follicular Dendritic Cell Sarcoma; Recurrence; Diagnosis; Immunotherapy

滤泡树突状细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma, FDCS)是临床上罕见的中度恶性肿瘤,起源于淋巴结或淋巴结外的滤泡性树突状细胞,最常见的结外好发部位包括肺、肝、扁桃体和脾脏,临床上对于其诊断较为困难。本文现报1例原发于肝脏,先后在结肠系膜、胸壁及盆腔多处复发的FDCS,收集其临床表现、病理特征、影像学、治疗过程等临床资料,并结合相关文献进行整理分析,帮助提高临床工作者对FDCS的认识。

1 病案摘要

患者,女,1958年出生,2011年1月因“上腹胀痛1日,加重2小时”急诊入院,查体:贫血貌,上腹部膨隆,全腹压痛阳性,反跳痛可疑阳性,剑突下触及15cm×10cm巨大包块,质硬,固定,实验室检查提示血红蛋白83g/L,CT见上腹腔巨大占位性病变,腹盆腔内大量积液,腹穿查见不凝血。急诊剖腹探查术,术中见:肝脏左叶巨大肿瘤,约15cm×14cm×10cm,肿瘤内出血,局部肝包膜破裂,边界清,部分累及胃壁及大网膜,腹盆腔出血及血凝块量约1500mL。术中病理提示:镜下大片坏死组织、出血,大量急慢性炎细胞浸润伴纤维组织增生,坏死组织可见可疑肿瘤细胞,后行“左半肝切除术”。术后病理提示:滤泡树突状细胞肉瘤(炎性假瘤样)。术后患者未定期随访及治疗。

2017年6月,患者因“左下腹无痛肿块1月”再次就诊,7

月4日行“剖腹探查+盆腔肿瘤切除术”,术中见:肿瘤位于横结肠系膜,呈外生性生长,约15cm×10cm,表面光滑,边界尚清。术后病理提示:(横结肠系膜)送检灰白卵圆结节,大小约11cm×8cm×5cm,切面灰白,质韧,包膜完整,镜见大量梭形细胞增生,排列呈交织束状,车辐状或漩涡状,细胞有轻度异型性,可见个别大细胞,细胞核长梭形,染色质空泡状,部分细胞见小核仁,胞质嗜酸性,核分裂象罕见,其间夹杂多少不等的小淋巴细胞及浆细胞,并见多灶凝固性坏死。免疫组化提示:CD21、CD23及CD35呈(+),CD23(+/-),LCA、Pax-5、Bcl-2、SMA、ALK1、CD20、CD3、CD5、S-100、CD1a及CD34均(-),Ki-67(约20%~30%+),EBER原位杂交检测:梭形细胞(+),提示EBV感染。结合组织学形态及免疫表型,符合滤泡树突状细胞肉瘤。患者考虑为肝脏FDCS术后,结肠系膜FDCS复发,术后未进行规律随访及治疗。

2018年8月,患者再因“胸背部酸痛不适1月余”就诊,8月31日行“左侧胸壁肿瘤切除术”,术后病理:(左侧胸壁)包块大小9cm×5cm×4cm,免疫组织标记提示Vim、CD21、CD23及CD35均(+),CD1a、CD34、TTF-1、SMA、S-100、ALK1及CD30均(-),Ki-67(约25%+),EBER(+),符合炎性假瘤样滤泡状树突状细胞肿瘤。检测PD-1(间质散在淋巴结细胞+),PD-L1(28-8)(肿瘤细胞约10%+,间质细胞5%+),PD-L1(BP6001L)(肿瘤细胞约30%+,间质细胞20%+),PD-L1(E1L3N)(肿瘤细胞约20%+,

【第一作者】赵梅,女,住院医师,主要研究方向:肿瘤免疫治疗研究工作。E-mail: zhaomei0403@163.com

【通讯作者】杜瀛瀛,男,主任医师,主要研究方向:肿瘤个体化治疗及抗肿瘤新药的临床研究工作。E-mail: duyinying@126.com

间质细胞20%+), PD-L1(SP142)(肿瘤细胞约20%+, 间质细胞15%+)。患者未行进一步治疗及随访。

2020年1月6日, 患者因“刺激性干咳3周, 发现左侧腹股沟包块1周”就诊我院, 查体左侧腹股沟可及大小约4×3cm包块, 质韧, 相关肿瘤指标提示, 细胞角蛋白19片段3.80ng/mL(正常0~33.3ng/mL), 余肿瘤指标及实验室检验结果均未见明显异常。胸腹盆CT见: 骨窗提示T9胸椎左侧旁见团块状软组织密度影, 跨椎间孔生长, 较大层面约3.2cm×2.6cm, 盆腔内见多发团块状软组织肿块影, 边界不清, 增强后不均匀强化, 较大者大小约10.2cm×6.4cm, 结合既往病史考虑滤泡状树突状细胞肉瘤复发转移(见图1)。



图1 2020年1月6日 盆腔肿瘤CT增强片。图2 2020年3月23日 盆腔肿瘤CT增强片。图3 2020年6月17日 盆腔肿瘤CT增强片。

2 讨论

自1986年 Monda等^[1]首次报道FDCS以来, 目前仅有200多例文献报道此病。世界卫生组织(WHO)将其定义为具有与滤泡状细胞相似的组织形态及免疫表型特征的梭形或卵圆形细胞肿瘤, 并将其分为经典型和炎性假瘤样型, 以后者更为罕见^[2]。FDCS患者的发病平均年龄44岁, 人群无明显性别差异, 在炎性假瘤型中女性更多见^[3]。FDCS临床常表现为惰性生长, 进展缓慢, 无明显特异性临床表现, 患者通常以体表发现无痛性肿大包块就诊。也有研究认为, 肿瘤的大小及生长方式与肿瘤发生的部位相关, 例如发生在颈部浅表区域的肿瘤通常为无痛性小结节样生长, 且一般无坏死及出血^[4], 而发生于腹部的肿瘤通常更大且伴有出血坏死, 并浸润邻近的器官或软组织^[5]。FDCS的确诊主要依靠病理诊断及免疫组织化学检查, 肉眼观肿瘤包膜完整, 边界清晰, 切开后呈实性结节状, 可见淡黄色或灰白色坏死^[5-6]。镜下可见FDCS细胞呈束状、席纹状或螺旋状弥漫性生长, 形状呈纺锤形、卵形或梭形, 胞质丰富呈淡嗜酸性, 核染色质细而分散呈空泡状或点状, 肿瘤细胞通常异型性不大, 少数肿瘤细胞可见核分裂象, 肿瘤组织中可见小淋巴细胞和大量浆细胞浸润^[7]。FDCS细胞与正常FDC免疫表型相似, 特征性免疫标志物为CD21、CD23及CD35表达阳性, 并通过CD31、CD34、CD1a及S-100阴性表达与肉瘤样癌、血管肉瘤及朗格汉斯细胞肉瘤鉴别^[6,8]。经典型FDCS一般EBV表达阴性, 而炎性假瘤型FDCS细胞EBV表达阳性率高达90%以上^[9], 可能与CD21是EBV的受体有关。近年来, 有文献报道在FDCS病例中发现大量IgG4阳性浆细胞, 认为其与肿瘤的发生发展相关, 或可作为辅助FDCS诊断的标志物之一^[10]。

2017年有研究在80%(4/5)的FDCS中检测到PD-L1^[11]的表达, 不久前日本研究者也在10例FDCS患者中检测到3例在所有三个PD-L1抗体克隆中均表现出肿瘤性PD-L1表达^[12]。本例患者

患者拒绝化疗, 考虑到肿瘤PD-L1阳性, 知情同意后于2020年1月10日开始行信迪利单抗200mgQ3W免疫治疗3次, 2020年3月影像学提示盆腔病灶有所增大(见图2), 疗效评价SD, 但患者自觉咳嗽症状有所好转, 与患者及患者家属充分沟通后, 再次信迪利单抗200mg免疫治疗4次, PFS 2.67个月。治疗过程中, 患者出现皮疹2级, 瘙痒2级, 予以对症处理后好转, 余未见不良反应。2020年6月17日, 患者影像学检查(见图3)提示腹盆腔病灶再次进展。2020年6月25日起至2020年9月行多柔吡星脂质体40mg d1+顺铂30mgd1-3方案化疗联合卡瑞利珠单抗200mg免疫治疗3次, 2020年8月18日予以胸椎病灶放射治疗。2020年12月复查腹盆腔CT提示盆腔病灶再次进展, 目前予以盆腔病灶放射治疗中。

经多次手术后病理均符合炎性假瘤型FDCS的经典病理表现且在肿瘤细胞及间质中均检测到PD-L1的表达。

对于FDCS的发病机制目前尚不明确, 有研究认为FDCS为淋巴造血系统肿瘤, 肿瘤的发生可能与Castleman病(CD, 又称巨大淋巴结增生、血管滤泡淋巴组织增生, 是一种原因未明的反应性淋巴病)^[13]、EBV感染、自身免疫性疾病有关。FDCS通常在术前诊断困难, 因其影像学缺乏特征性表现, 超声常表现为混合性回声团, 肿块内无明显血流信号^[14]; CT检查多为密度不均匀的软组织影, 边界清或不清, 增强后呈不均匀强化; MRI检查肿块呈混杂信号影。

对于FDCS的治疗目前尚无标准方案, 手术治疗, 放、化疗是其主要的治疗方法。对于局部病灶的FDCS大多通过手术切除进行治疗, 但是对于患者是否应接受放疗或化疗的辅助治疗目前尚存在争议, Gounder等^[15]发现接受辅助和(或)新辅助治疗的患者的5年生存率与仅接受手术切除患者无明显差异, 但Soriano等^[16]发现接受手术联合化疗患者的无病生存期更长。对于广泛转移或无法切除的FDCS的治疗缺乏临床研究, 全身化疗方案多参照淋巴瘤或肉瘤, 有文献报道序贯使用CHOP及DHAP方案^[17](最佳疗效PR)、吉西他滨联合多西他赛^[18](8周期治疗后无进展)对于晚期FDCS治疗有效, 但由于病例少, 这些结果仅具有一定的参考意义。

信迪利单抗及卡瑞利珠单抗是一种靶向PD-1的全人源化IgG4单克隆抗体, 目前均已通过CFDA批准分别用于经典型霍奇金淋巴瘤及的治疗。鉴于免疫治疗在淋巴瘤治疗中取得的成功, 以及此例患者病理结果PD-L1的阳性表达, 我们对该患者进行了7次的信迪利单抗的免疫治疗, 以及3次的化疗联合卡瑞利珠单抗的免疫治疗, 虽然在治疗中病灶出现进展, 但是免疫治疗是对FDCS全身治疗的一次新的尝试。

(下转第 12 页)

长,有幽闭恐惧症及体内携带金属的患者是禁忌症。而128层螺旋CT具有很高的空间分辨率及时间分辨率,扫描视野大,检查时间短,运动伪影小,后处理功能强大,能任意方位、任意角度显示心脏大血管毗邻关系及解剖结构、升主动脉和降主动脉间侧支循环情况^[11-12],不仅能明确诊断主动脉弓离断及其分型,还对病变血管两端的结构、起止位置、离断距离显示清晰,为制订详细的手术方案提供必要的信息。但CT血管成像对心内畸形显示不佳,需要结合其他影像学检查。成人主动脉弓离断非常罕见,文献对无明显症状的A型成人主动脉弓离断也鲜有报道。本病例能活到成年,主要是由于没合并其他心脏血管畸形,且升、降主动脉间有大量的侧支循环形成,保障了降主动脉的血供。

综上所述,成人主动脉弓离断是罕见并且具有典型影像学特征的先天性心血管畸形。128层CT血管成像及后处理技术,能快速、准确并且无创地满足成人主动脉离断的诊断及分型,能多方位观察心脏大血管毗邻情况、侧支循环和分流信息,为临床制订手术方案提供重要的信息,可以作为成人主动脉弓离断的术前诊断、术后疗效评估及随访的首选影像学检查方法。

参考文献

[1] KWAKHJ, KIMHS, LEEJ S. Interrupted aortic arch diagnosed with loss of femoral pulse in a patient undergoing patent ductus arteriosus

ligation-A case report[J]. Korean J Anesthesiol, 2010, 58(5): 477-479.
 [2] Seker Kockara A, Kayata M, Huzmeli C, et al. Interrupted aortic arch in an adult with polycystic kidney disease[J]. Case Rep Med, 2013, 2013: 404710.
 [3] 孙立忠, 主编. 主动脉外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 372-376.
 [4] Martin D M, Mindell M H, Kwierant C A, et al. Interrupted aortic arch in a child with trisomy 5q31.1q35.1 due to a maternal (20;5) balanced insertion[J]. Am J Med Genet A, 2003, 116(3): 268-271.
 [5] 梁长虹, 黄美萍, 主编. 先天性心脏病 多层螺旋CT诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 159.
 [6] Burbano-Vera N, Zaleski KL, Latham GJ, et al. Perioperative and anesthetic considerations in interrupted aortic arch[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 22: 270-277.
 [7] Peng L, Qiu Y, Yang Z, et al. Patient-specific Computational Hemodynamic Analysis for Interrupted Aortic Arch in an Adult: Implications for Aortic Dissection Initiation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8600.
 [8] Cdoria G C, Patton R B. Congenital absence of the aortic arch[J]. Am Heart J, 1959, 58(3): 168-170.
 [9] 杨东益, 罗建光, 刘顾岗, 等. 主动脉弓离断的血流动力学分析及临床和放射学表现. 放射学实践, 2002, 17(3): 194-196.
 [10] LEET, TSAIIC, FUYC. Using multidetector-row CT in neonates with complex congenital heart disease to replace diagnostic cardiac catheterization for anatomical investigation: initial experiences in technical and clinical feasibility[J]. Pediatr Radiol, 2006, 36(12): 1273-1282.
 [11] 阮为勇, 杨明, 滕皋军. 64层螺旋CT在新生儿及婴儿先天性心脏病诊断中的应用[J]. 东南大学学报: 医学版, 2009, 28(3): 212-216.
 [12] 邱子维, 刘璋, 李汝锐, 等. 成人无症状主动脉弓离断一例[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 151-152.

(收稿日期: 2021-07-16)

(上接第6页)

综上所述, FDCS在很长一段时间内被认为是低度恶性肿瘤,但是临床医生通过对于已发表病例的随访,发现其复发率已经达40%~50%, 25%的患者发生肝、肺及淋巴结的复发转移转移,死亡率达16.7%^[19],提示了FDCS患者的定期随访极为重要。

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 Mar, 122(3): 562-72
 [2] Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.
 [3] 路遥, 刘巧玲, 鲁涛, 等. 滤泡树突状细胞肉瘤的临床病理观察[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(04): 504-512.
 [4] Karligkiotis A, Contis D, Bella M, et al. Pediatric follicular dendritic cell sarcoma of the head and neck: a case report and review of the literature[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77(7): 1059-1064.
 [5] Wang L, Xu D, Qiao Z, et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the spleen: A case report and review of the literature[J]. Oncol Lett. 2016, 12(3): 2062-2064.
 [6] Chen T, Gopal P. Follicular Dendritic Cell Sarcoma. Arch Pathol Lab Med[J]. 2017, 141(4): 596-599.
 [7] 陈易华, 王超, 曾冬梅, 等. 肝炎症假瘤样滤泡树突状细胞肉瘤2例临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(6): 341-344.
 [8] Xu H, Chen B, Jiang C, et al. Follicular dendritic cell sarcoma in the right chest wall: A case report[J]. Medicine. 2020; 99(35): e21935.
 [9] 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.

[10] Van Baeten C, Van Dorpe J. Splenic Epstein-Barr Virus-Associated Inflammatory Pseudotumor[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(5): 722-727.
 [11] Panjwani P K, Charu V, DeLisser M, et al. Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes[J]. Hum Pathol, 2018; 71: 91-99.
 [12] Okada K, Takahara T, Suzuki Y, et al. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: Reappraisal of a Japanese series based on t(14;18) and neoplastic PD-L1 expression[J]. Pathol Int, 2020.
 [13] Chan A C, Chan K W, Chan J K, 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.
 [14] Kiryu S, Takeuchi K, Shibahara J, et al. Epstein-Barr virus-positive inflammatory pseudotumour and inflammatory pseudotumour-like follicular dendritic cell tumour[J]. Br J Radiol, 2009, 82(976): e67-71.
 [15] Gounder M, Desai V, Kuk D, et al. Impact of surgery, radiation and systemic therapy on the outcomes of patients with dendritic cell and histiocytic sarcomas[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(16): 2413-2422.
 [16] Soriano A O, Thompson M A, Admirand JH, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a report of 14 cases and a review of the literature[J]. Am J Hematol, 2007, 82(8): 725-728.
 [17] 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.
 [18] Chen H M, Shen Y L, Liu M. Primary hepatic follicular dendritic cell sarcoma: A case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(6): 785-791.
 [19] Wu A, Pullarkat S. Follicular Dendritic Cell Sarcoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(2): 186-190.

(收稿日期: 2021-07-16)