

Саркома из фолликулярных дендритных клеток: клинические наблюдения и данные литературы

С.Б. Алиева¹, И.А. Задеренко¹, А.М. Мудунов¹, А.В. Назаренко¹, В.В. Мочальникова¹, О.Н. Карп²,
Р.И. Азизьян¹, А.А. Ахундов¹, В.Т. Аслануков¹, О.П. Трофимова¹, А.В. Хромушина³, А.Э. Казимов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ООО «Юним»; Россия, 121205 Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, 42, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения крайне редкой опухоли — саркомы из фолликулярных дендритных клеток с экстранодальным поражением области головы и шеи. Эти опухоли характеризуются высоким потенциалом метастазирования и рецидивирования. Оптимальная тактика лечения в данный момент остается предметом обсуждения по причине редкости заболевания; используются хирургический, лучевой и медикаментозный методы.

Представлены данные литературы и описание 2 собственных клинических наблюдений — с поражением верхнечелюстной пазухи и полости носа. Лечение (операция и последующая лучевая терапия) было успешным. Исход хирургического лечения при проведении последующей адъювантной лучевой терапии оказался лучшим, чем без ее проведения.

Ключевые слова: саркома из фолликулярных дендритных клеток, диагностика, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Алиева С.Б., Задеренко И.А., Мудунов А.М. и др. Саркома из фолликулярных дендритных клеток: клинические наблюдения и данные литературы. Опухоли головы и шеи 2018;8(3):84–90.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-84-90

Follicular dendritic cell sarcoma: a report of cases and a literature review

S.B. Alieva¹, I.A. Zaderenko¹, A.M. Mudunov¹, A.V. Nazarenko¹, V.V. Mochal'nikova¹, O.N. Karp², R.I. Azizyan¹,
A.A. Akhundov¹, V.T. Aslanukov¹, O.P. Trofimova¹, A.V. Khromushina³, A.E. Kazimov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse,
Moscow 115478, Russia;

²Unim; Build. 1, 42 Bol'shoy Bulvar, Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia;

³Department of Maxillo-Facial Surgery and Operative Dentistry, RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The article is devoted to the diagnosis and treatment of an extremely rare tumor — a sarcoma from follicular dendritic cells with extranodal lesion in the region of the head and neck. These tumors are characterized by a high potential for metastasis and recurrence. Difficulties in choosing the optimal treatment tactics are associated with a small number of observations. Surgical, radiotherapeutics and chemotherapy methods are used.

The literature data and the description of 2 own clinical observations of the sarcoma from follicular dendritic cells (with the involvement of the maxillary sinus and the nasal cavity) are presented. Treatment (surgery followed by radiotherapy) was successful. The appointment of adjuvant therapy improves the results of treatment in comparison with the surgical method alone.

Key words: follicular dendritic cell sarcoma, diagnosis, surgical treatment, radiotherapy

For citation: Alieva S.B., Zaderenko I.A., Mudunov A.M. et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a report of cases and a literature review. Opuhkholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(3):84–90.

Введение

Фолликулярные дендритные клетки — это клетки иммунной системы, находящиеся в первичных и вторичных фолликулах лимфатической ткани. Их основная функция — захват и удержание антигенов для экспонирования их В-клеткам и иммунным комплексам. Саркома из фолликулярных дендритных клеток (СФДК)

относится к числу крайне редко встречающихся опухолей. Она была впервые описана L. Monda и соавт. в 1986 г. на основании 4 клинических наблюдений с локализацией поражения в лимфатических узлах [1]. На данный момент в мировой литературе представлено более 343 случаев заболевания, в 31 % из них опухоль локализовалась только в лимфатических узлах, в 58 %

имелось экстранодальное распространение, в 11 % наблюдалось комбинированное поражение [2].

Средний возраст пациентов составляет примерно 44 года; у мужчин опухоль встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин. СФДК проявляется увеличением шейных (30–50 %) и других лимфатических узлов, также встречаются экстранодальные очаги поражения: миндалины, селезенка, органы желудочно-кишечного тракта, печень, мягкие ткани и кожа.

Среди морфологических особенностей можно отметить наличие кистозных полостей, амилоидных изменений стромы, псевдоядерные включения. Клетки опухоли имеют веретенообразную или овальную форму, содержат ядра с везикулярной или нежной зернистой структурой хроматина и сохраняют иммунофенотип нормальных фолликулярных дендритных клеток (CD21+, CD23+, CD35+). При ультраструктурном исследовании выявляются характерные для данной опухоли десмосомоподобные контакты между отростками соседних клеток. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживаются антиген HLA-DR, десмоплакин, виментин, фасцин, антиген мембран эпителиальных клеток; не обнаруживаются антигены CD1a, CD3, CD34, CD79a, CD30, цитокератины. Отмечается вариабельная положительная реакция при выявлении белка S-100 и антигена CD68.

СФДК характеризуется вялым течением. После хирургического удаления опухоли рецидивы наблюдаются у 40–50 % больных [3].

Из-за малочисленности описаний СФДК в литературе клиничко-морфологические характеристики опухоли и тактика лечения окончательно не определены. В последние годы интерес к этим опухолям усилился в связи с появлением более чувствительных диагностических маркеров для их верификации.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 г. наблюдалось 10 пациентов с СФДК, из них у 2 имелось экстранодальное поражение в области головы и шеи. Представляем описание этих случаев.

Клиническое наблюдение 1

Больной В., 64 лет, в апреле 2016 г. стал предъявлять жалобы на боли в области 8-го зуба на верхней челюсти слева; после удаления зуба боли не прекратились. В мае увеличились лимфатические узлы в подчелюстной области слева. При компьютерной томографии лицевого скелета выявлено опухолевое образование в верхнечелюстной пазухе слева. Обратился к челюстно-лицевому хирургу, проведена биопсия. При гистологическом исследовании биоптата возникло подозрение на саркому. Лимфатические узлы в подчелюстной области слева были удалены по месту жительства.

Пациент обратился в поликлинику ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», где при обследовании поставлен диагноз: недифференцированная плеоморфная саркома G₃ верхнечелюстной пазухи слева с метастазами в лимфатические узлы шеи слева. При поступлении (17.10.2016) пациент предъявлял жалобы на боли в левой половине лица. При осмотре в верхней трети шеи слева выявлены увеличенные лимфатические узлы размерами до 2,6 × 1,8 см.

При КТ 12.10.2016 обнаружена опухоль левой гайморовой пазухи с деструкцией нижних отделов заднелатеральной стенки, задних отделов альвеолярного отростка верхней челюсти (по 6-й зуб включительно) и нижних отделов крыловидного отростка (прилежащие отделы крыловидной мышцы утолщены) (рис. 1). Патологических изменений в других органах и системах при осмотре не выявлено.

27.10.2016 выполнена резекция верхней челюсти, стенок гайморовой пазухи слева, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева.

Данные гистологического исследования. Макроскопически: опухоль левой половины верхней челюсти, плотной консистенции, серовато-белого цвета, тяжистого вида, с очагами бурого цвета, без четких границ, прорастающая в мягкие ткани и кости челюсти. В дополнительно присланной клетчатке шеи слева выявлен опухолевый конгломерат пораженных лимфатических узлов размерами 4,5 × 2 × 2,5 см, плотной консистенции, серовато-белого цвета и 46 лимфатических узлов длиной от 0,3 до 1 см, серовато-розового цвета, плотноватой консистенции.

При гистологическом исследовании установлено, что опухоль верхней челюсти состоит из переплетающихся разнонаправленных веретеновидных и овоидных клеток с овально-округлыми и вытянутыми ядрами (рис. 2а), формирующих пучки (рис. 2б), завитки (рис. 2в), муароподобные структуры (рис. 2г) и диффузные поля (рис. 2д) с наличием гигантских двух- и многоядерных опухолевых клеток (рис. 2е), расположенных в фиброзном матриксе с примесью лимфоплазмочитарных инфильтратов. Опухоль

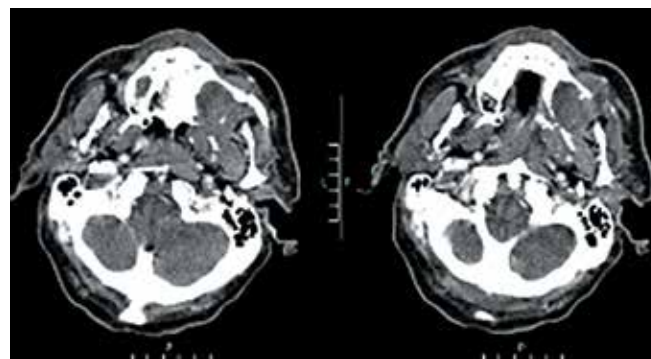


Рис. 1. Компьютерная томография в горизонтальной плоскости. Опухоль левой гайморовой пазухи с деструкцией стенок пазухи
Fig. 1. Computed tomography scan in the horizontal plane demonstrates a tumor of the left maxillary sinus with destruction of the sinus wall

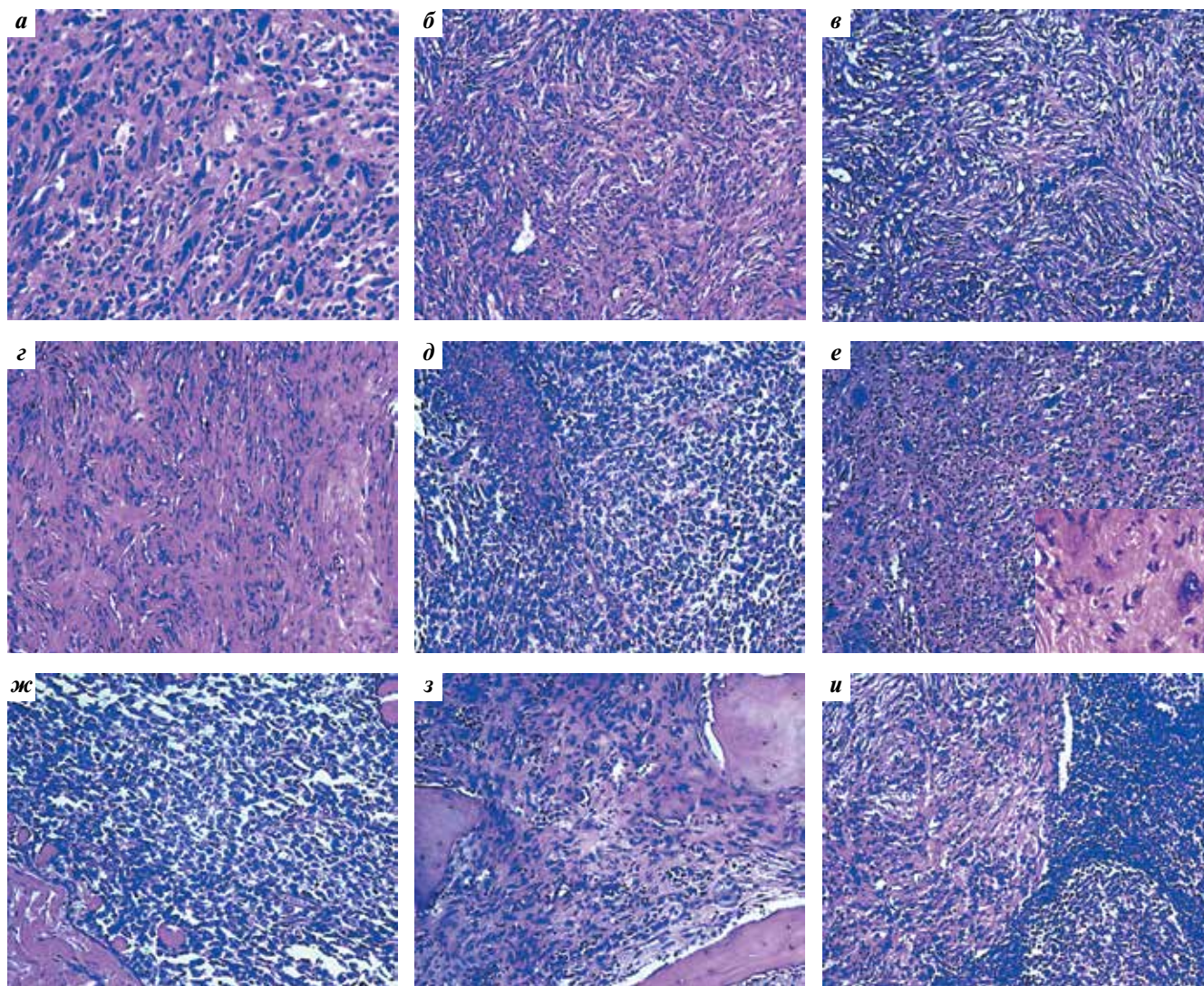


Рис. 2. Гистологическое исследование. Саркома из фолликулярных дендритных клеток левой половины верхней челюсти, метастазы в лимфатических узлах шеи слева. Окраска гематоксилином и эозином. Веретеновидные и овоидные клетки (а), формирующие пучки (б), завитки (в) и муароподобные структуры (г). Диффузные поля (д) с гигантскими двух- и многоядерными опухолевыми клетками (е); выраженная инвазия в поперечно-полосатую мышцу (ж) и кости верхней челюсти (з). Аналогичные изменения в лимфатических узлах опухолевого конгломерата клетчатки шеи слева (и)

Fig. 2. Histological examination. Follicular dendritic cell sarcoma in the left maxilla, left-sided cervical lymph node metastases. Hematoxylin and eosin staining. Spindled and ovoid cells (a), forming fascicles (б), whorls (в), and moiré patterns (г). Diffuse sheets (д) with giant binucleated and multinucleated tumor cells (е); pronounced invasion into striated muscle (ж) and maxillary bones (з). Similar changes in the lymph nodes in the left-sided cervical tumor conglomerate (и)

характеризуется выраженным инвазивным ростом — прорастает в поперечно-полосатую мышцу (рис. 2ж), кости верхней челюсти (рис. 2з), слизистую оболочку гайморовой пазухи вплоть до медиального и переднего краев препарата (на расстоянии 0,5 см до слизистой оболочки альвеолярных отростков и 0,2 см до покровного эпителия слизистой оболочки твердого неба).

В лимфатических узлах опухолевого конгломерата клетчатки шеи слева — разрастания аналогичных опухолевых масс (рис. 2и), а в остальных 46 лимфатических узлах шеи элементы опухолевого роста не найдены.

При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена диффузная экспрессия ви-

ментина (рис. 3а), CD35 (рис. 3б), фасцина (рис. 3в), HLA-DR (рис. 3г), а в части клеток опухоли — экспрессия протеина S-100 (рис. 3д), ЕМА (антигена эпителиальной мембраны) (рис. 3е) и CD45 (рис. 3ж). Индекс пролиферации в опухолевых клетках Ki-67 — 65 % (рис. 3з), p53 — 99 % (рис. 3и). Реакции на CD1A, CD21, CD3, CD20, CD30, CD31, CD34, лангерин, кластерин, миелопероксидазу, GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), SOX10, синаптофизин, хромогранин А, αSMA (антитела к гладкой мускулатуре), десмин, миогенин, MyoD1, HMB45, MITF, панцитокератин AE1/AE3, цитокератин 18, p63 и Vcl2 в опухолевых клетках отрицательные.

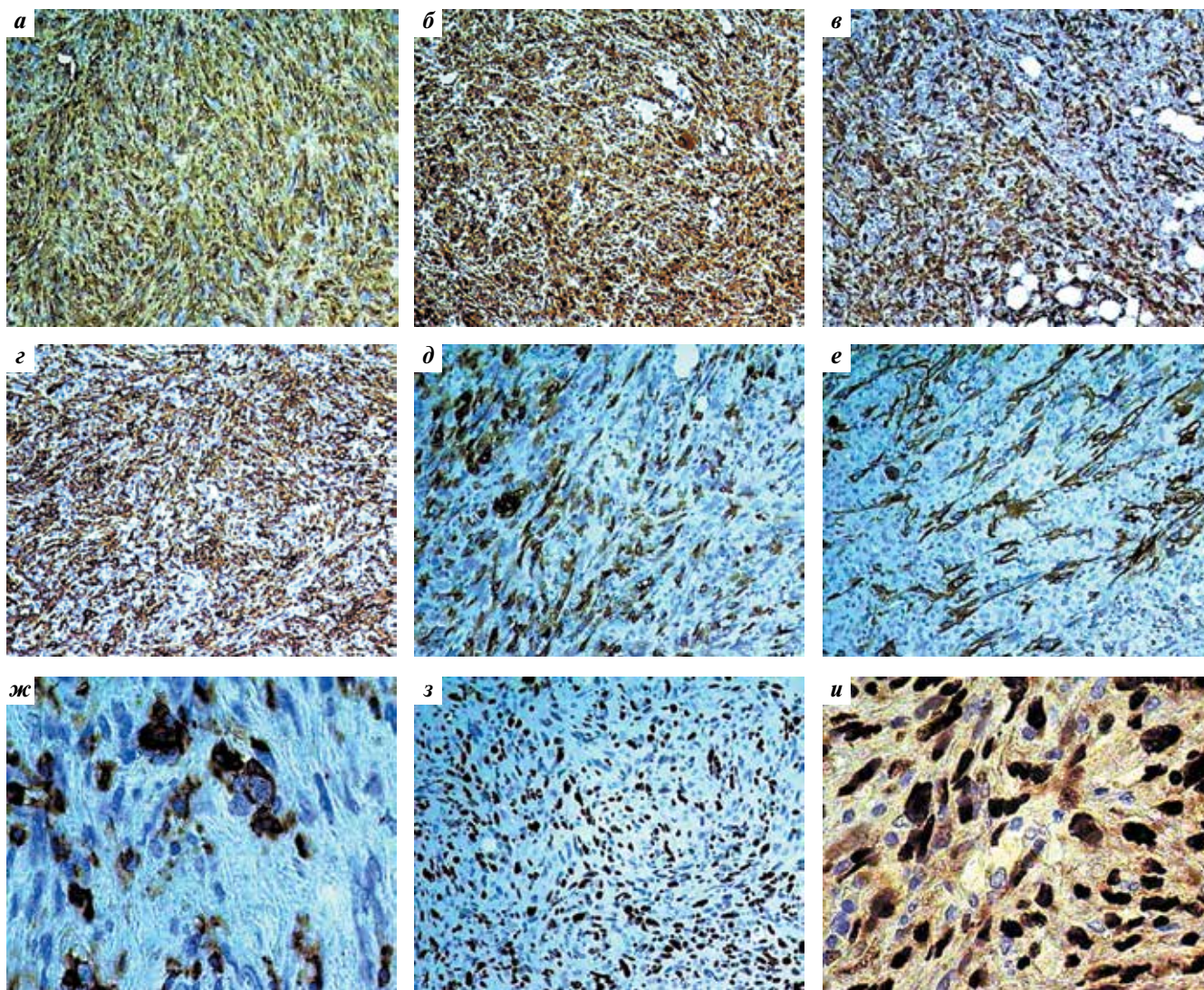


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Саркома из фолликулярных дендритных клеток левой половины верхней челюсти. Экспрессия виментина (а), CD35 (б), фасцина (в), HLA-DR (г), S-100 (д), EMA (е), CD45 (ж). Индекс пролиферации Ki-67 – 65 % (з), p53 – 99 % (и)
Fig. 3. Immunohistochemical examination. Follicular dendritic cell sarcoma in the left maxilla. Expression of vimentin (a), CD35 (б), fascin (в), HLA-DR (г), S-100 (д), EMA (е), CD45 (ж). Ki-67 proliferation index – 65 % (з), p53 – 99 % (и)

Таким образом, на основании гистологического и иммуногистохимического исследований был установлен диагноз СФДК.

С ноября по декабрь 2016 г. проведен курс послеоперационной лучевой терапии. Разовая очаговая доза (РОД) при облучении первичного очага составила 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 60 Гр, при облучении правой половины шеи РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр (рис. 4).

С января 2017 г. больной находится под наблюдением. По данным на май 2018 г. признаки рецидива и метастазов отсутствуют в течение 17 мес.

Клиническое наблюдение 2

Больной Ф., 55 лет, в декабре 2012 г. после перенесенного острог респираторного заболевания стал отмечать затруднение носового дыхания слева. Прошел обследова-

ние по месту жительства, обнаружена опухоль полости носа, при неоднократной биопсии диагноз не верифицирован. Обратился в поликлинику ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» для верификации диагноза.

При поступлении (23.05.2013) предъявлял жалобы на затруднение носового дыхания, головную боль. При компьютерной томографии шеи и лицевого скелета от 04.06.2013 выявлена опухоль, циркулярно инфильтрирующая стенки свода носоглотки и ротоглотки (до уровня небных миндалин), а также парафарингеальные ткани (больше слева с инфильтрацией крыловидных мышц), распространяющаяся вдоль левой небной дужки в задние отделы левой половины полости носа. В задних отделах решетчатого лабиринта обнаружен умеренно гипervasкулярный (опухольный) субстрат, который

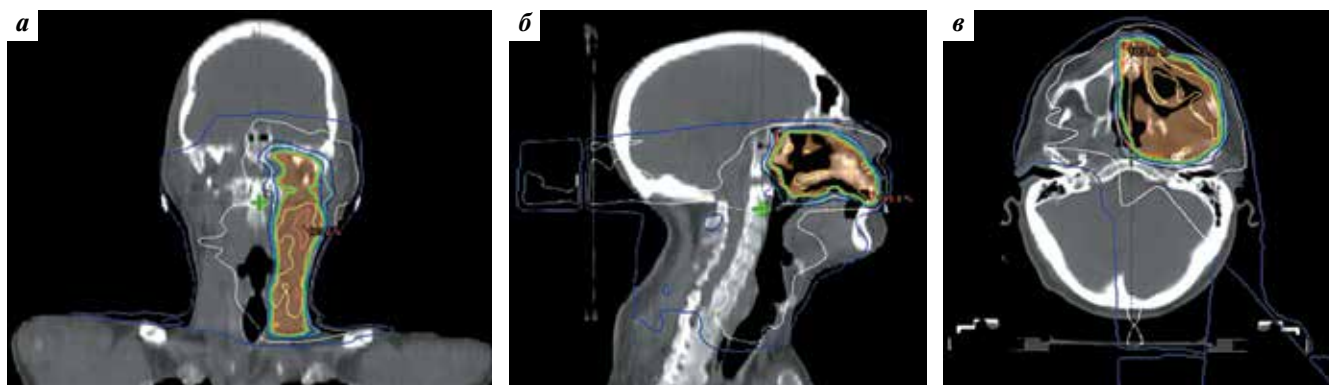


Рис. 4. Больной В., 64 лет. Дозное распределение при послеоперационном лучевом терапевтическом воздействии на левую верхнечелюстную пазуху и прилегающие зоны: а – фронтальная плоскость; б – сагиттальная плоскость; в – горизонтальная плоскость

Fig. 4. Patient V., 64 years. Dose distribution in postoperative radiotherapy for the left maxillary sinus and adjacent areas: a – frontal plane; б – sagittal plane; в – horizontal plane

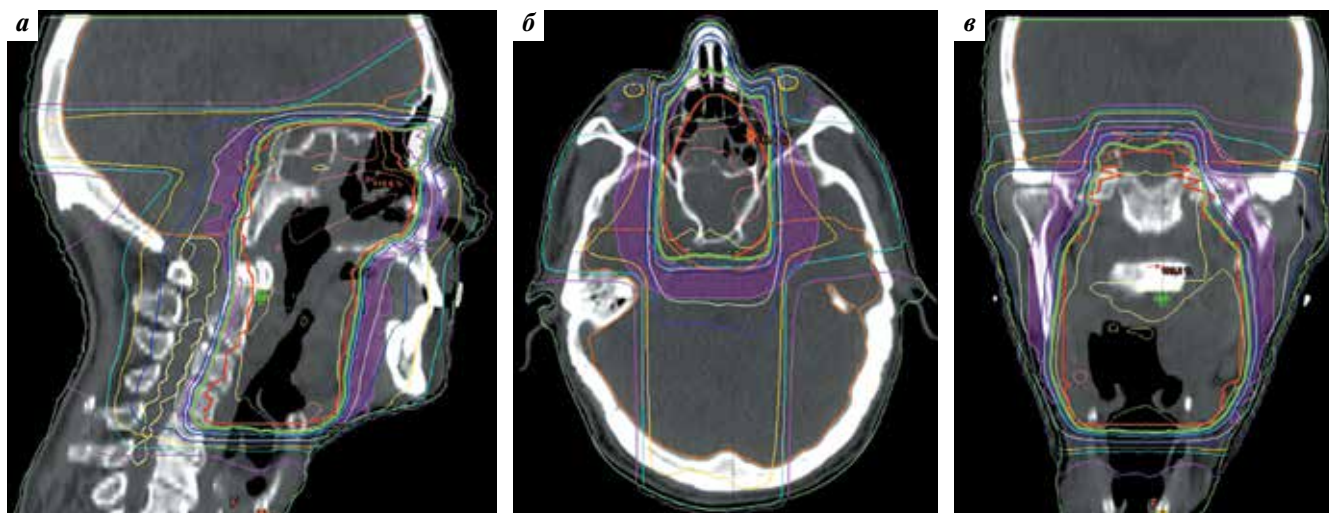


Рис. 5. Больной Ф., 55 лет. Дозное распределение при послеоперационном лучевом терапевтическом воздействии на полость носа и зоны регионарного метастазирования: а – сагиттальная плоскость; б – горизонтальная плоскость; в – фронтальная плоскость

Fig. 5. Patient F., 55 years. Dose distribution in postoperative radiotherapy for the nasal cavity and areas of regional metastasis: a – sagittal plane; б – horizontal plane; в – frontal plane

распространяется в передние отделы основной пазухи. При ультразвуковом исследовании шеи от 16.05.2013 слева в верхней трети шеи выявлен лимфатический узел размерами $1,2 \times 0,8$ см, с обеих сторон – мелкие лимфатические узлы размерами до $0,8 \times 0,4$ см. При ларингоскопии от 07.05.2013 установлено, что полость носа справа в области среднего носового хода обтурирована опухолью, исходящей из носоглотки.

27.05.2013 под эндотрахеальным наркозом провели биопсию опухоли. При морфологическом исследовании операционного материала определено, что опухолевый узел представлен полиповидными фрагментами слизистой оболочки, покрытыми респираторным эпителием, с разрастаниями злокачественной опухоли из округло-овальных и вытянутых клеток, пролиферацией сосудов эндотелиального типа и плотной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. При иммуногистохимическом исследо-

вании в клетках опухоли выявлена экспрессия виментина, CD35, кластерина, слабая экспрессия CD21, в части клеток – экспрессия десмина и α SMA. Индекс пролиферации Ki-67 составил 3 %. Экспрессия остальных маркеров не обнаружена. Отсутствие некрозов и низкая митотическая активность свидетельствовали о низком злокачественном потенциале опухоли. Таким образом, на основании морфологического и иммуногистохимического исследований был установлен диагноз СФДК с поражением носоглотки.

С 15.07.2013 по 13.08.2013 проведен курс послеоперационной лучевой терапии. РОД при облучении первичного очага и прилегающих областей составила 2 Гр, СОД – 44 Гр (рис. 5).

С сентября 2013 г. больной находится под наблюдением. По данным на май 2018 г. признаки рецидива и метастазов отсутствуют в течение 56 мес.

Обсуждение и заключение

СФДК характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, поражает лимфатические узлы и экстранодальные структуры. Этиология данного заболевания до конца не изучена. В ряде случаев ей предшествовала болезнь Кастлемана, которая сопровождается пролиферацией и дисплазией фолликулярных дендритных клеток [4–6].

Диагностика опухоли затруднена из-за схожести клинической картины с целым рядом заболеваний: саркомой из интердигитирующих дендритных клеток, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, другими мягкоткаными саркомами. Для верификации опухоли используют морфологическое, иммуногистохимическое, ультраструктурное исследования.

В связи с крайней редкостью СФДК единый подход к лечению не разработан. В настоящее время оптималь-

ным считается проведение операции на 1-м этапе лечения, при этом прогноз зависит от радикальности операции, так как роль последующей адъювантной терапии (химио-, лучевой терапии) при поражении лимфатических узлов окончательно не определена [7, 8].

Что же касается СФДК с экстранодальным поражением в области головы и шеи, то они встречаются редко и ассоциируются с высоким риском метастазирования и рецидивирования. В представленных клинических наблюдениях хирургическое лечение и послеоперационная лучевая терапия оказались достаточно эффективными: пациенты живы, признаки болезни отсутствуют в течение длительного срока (17 и 56 мес). Это свидетельствует о целесообразности проведения адъювантной терапии у больных с СФДК.

Дальнейшее изучение клинических, иммуноморфологических и молекулярно-биологических особенностей СФДК позволит разработать оптимальную тактику лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Monda L., Warnke R., Rosai J. et al. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases. *Am J Pathol* 1986;122(3):562–72. PMID: 2420185.
- Lima F.E., Jorge I.F., Kauffman J. et al. Follicular dendritic cell sarcoma: report of two cases and literature review. *J Bras Patol Med Lab* 2015;51(4):258–64, 2015. DOI: 10.5935/1676-2444.20150043.
- Pyo J.S., Kang G., Do S.I. et al. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma with rapid growth in parapharynx: a case report. *Korean J Pathol* 2012;46(3):306–10. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.306. PMID: 23110021.
- Westphal F.L., Lima L.C., Santana L.C. et al. Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol* 2010;36(6):819–23. PMID: 21225186.
- Sharpe M., Easthope S.E., Keating G.M. et al. Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin: a review of its use in the management of solid and haematological malignancies and AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs* 2002;62(14):2089–126. PMID: 12269857.
- Chang Z.P., Liao S.L., Jin Y. et al. Follicular dendritic cell sarcoma of chest wall complicated by Castleman's disease. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2007;36(6):430–1. PMID: 17822636.
- Wang H., Su Z., Hu Z. et al. Follicular dendritic cell sarcoma: a report of six cases and a review of the Chinese literature. *Diagn Pathol* 2010;5:67. DOI: 10.1186/1746-1596-5-67. PMID: 20937101.
- Hu T., Wang X., Yu C. et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the pharyngeal region. *Oncol Lett* 2013;5(5):1467–76. DOI: 10.3892/ol.2013.1224. PMID: 23761812.

Вклад авторов

С.Б. Алиева: написание текста статьи;
И.А. Задеренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
А.М. Мудунов: анализ полученных данных;
А.В. Назаренко: анализ полученных данных;
В.В. Мочальникова: получение данных для анализа;
О.Н. Карп: получение данных для анализа;
Р.И. Азизян: анализ полученных данных;
А.А. Ахундов: анализ полученных данных;
В.Т. Аслануков: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
О.П. Трофимова: получение данных для анализа;
А.В. Хромушина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.Э. Казимов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.B. Alieva: article writing;
I.A. Zaderenko: developing the research design, obtaining data for analysis;
A.M. Mudunov: analysis of the obtained data;
A.V. Nazarenko: analysis of the obtained data;
V.V. Mochal'nikova: obtaining data for analysis;

O.N. Karp: analysis of the obtained data;
R.I. Azizyan: analysis of the obtained data;
A.A. Akhundov: analysis of the obtained data;
V.T. Aslanukov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
O.P. Trofimova: obtaining data for analysis;
A.V. Khromushina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.E. Kazimov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
А.В. Назаренко / A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0003-1273-2017>
О.Н. Карп / O.N. Karp: <https://orcid.org/0000-0002-7390-871X>
Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990x>
В.Т. Аслануков / V.T. Aslanukov: <https://orcid.org/0000-0001-6590-9889>
А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>
А.Э. Казимов / A.E. Kazimov: <https://orcid.org/0000-0002-7117-9453>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 24.05.2018. **Принята к публикации:** 13.08.2018.
Article received: 24.05.2018. **Accepted for publication:** 13.08.2018.