

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.014

· 个案报告 ·

鼻腔浆细胞瘤术后 DC/CIK 细胞免疫治疗 1 例报告及文献复习

Post-operative DC/CIK cell immunotherapy for nasal plasma cell tumor: a case report and literature review

汪籽璇, 史瑞芳, 江龙委, 贾绍昌(南京大学医学院附属金陵医院 肿瘤科, 江苏 南京 210001)

鼻腔浆细胞瘤属于髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP), 原发于骨髓造血组织以外的单克隆性浆细胞异常增殖性疾病^[1]。EMP 是浆细胞瘤中发病率较低的一种, 年发病率大约为 3/100 000^[2]。EMP 易局部复发、局部侵犯, 且该肿瘤起病隐匿, 多发生于头颈部, 以鼻腔、鼻窦及鼻咽多见, 早期难以发现^[3]。目前, 该疾病治疗手段仍以手术为主, 可辅以术后局部放疗, 暂无有效化疗方案, 一旦患者出现局部复发转移, 则无有效治疗手段, 严重影响患者生存期及生活质量^[4]。现报告在我科诊治的 1 例鼻腔间变型浆细胞瘤患者, 该患者行手术治疗后, 未行局部放射治疗, 于我科定期进行 DC/CIK 细胞免疫治疗。据文献^[5]报道, 经局部治疗后的 EMP 患者复发或发生广泛扩散的大多发生于第 1 个 5 年内, 但本例患者随访至今, 未见明显复发转移征象。

1 病例资料

患者, 男, 60 岁, 2019 年 6 月初无明显诱因下出现右侧鼻腔出血, 当时无畏寒、发热, 无恶心、呕吐, 无头痛、头晕等不适, 于 2019 年 6 月 11 日在某院查鼻咽镜示鼻中隔左侧偏曲, 右侧鼻中隔见新生物, 左侧钩突肥大。2019 年 6 月 13 日, 患者在江苏省人民医院全身麻醉下行“经鼻腔鼻窦肿瘤切除术”, 术中见右侧鼻中隔中段处红色新生物, 约 0.5 cm × 0.4 cm × 0.6 cm, 采用低温等离子射频消融刀沿肿物底部切除肿物。术后病理示: 浆样细胞(右侧鼻中隔新生物)。免疫组化法检测结果示: CD3(-)、CD20(-)、CD5(-)、Pax-5(-)、Ki67(热点区约 70%(+)、CD138(+)、CD38(-)、Kappa(++)、Lambda(-)、CK-pan(-)、MelanA(-)、SMMHC(-)、MUM1(+)、EBNA-2(-)、CD30(-)、CD56(+)、Cyclin D1(-), 结合 H-E 染色及基因检测结果, 本例符合 EBV 阳性的间变型浆细胞瘤。术后患者未行局部放疗, 于 2019 年 7 月 17 日至 2024 年 8 月 25 日行 18 个周期自体免疫细胞治疗。

2 细胞制备

2.1 主要试剂与仪器

淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有

限公司, 注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)购自厦门特宝生物工程股份有限公司, 白细胞介素 4(IL-4)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)购自 Peprotech 公司。KBM-581 及 KBM-551 培养液为美国康宁公司产品, 抗人 CD3 单克隆抗体(anti-CD3 mAb)购自北京宝日医生物技术有限公司。COM-TEC 血细胞分离机购自德国 Fresenius 公司。

2.2 细胞制备过程

使用血细胞分离机进行单个核细胞采集。将采集终产物进行密度梯度离心(800 × g、20 min, 慢升慢降), 分离出单个核细胞; 培养 1~2 h 后吸取悬浮细胞用于培养 CIK 细胞, 贴壁细胞则用于培养 DC。DC 的培养: 在培养瓶中加入含 rhGM-CSF(500 U/mL)及 rhIL-4(10 ng/mL)的 KBM581 培养液, 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。在第 3 天半量换液, 溶液仍然为含 rhGM-CSF(500 U/mL)及 rhIL-4(10 ng/mL)的 KBM581 培养液。第 6 天加入负荷抗原(1 × 10⁶ 个鼻腔浆细胞瘤 CNE-2Z 细胞裂解物)。第 7 天加入 TNF- α (500 U/mL)刺激。第 8 天收获肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗, 在回输前进行无菌检测。CIK 的培养: 在悬浮细胞中加入含 rhIFN- γ 的 KBM-551 培养液 400 mL, 培养 24 h 后再加入 500 U/mL 的 rhIL-2 和 50 ng/mL 的 anti-CD3 mAb 继续培养, 每隔 2 d 补液 1 次。根据细胞扩增数量、状态及成熟度于第 9~21 天检测表型后分 3 次收集细胞用于回输。

DC 质量控制标准: 细菌、真菌及内毒素检测均为阴性; 表面标志 CD11c⁺HLA-DR⁺ > 80%、CD83⁺ > 80%、CD80⁺ > 80%、CD54⁺ > 80%、CD86⁺ > 80%。

CIK 质量控制标准: 细菌、真菌及内毒素检测均为阴性。CD3⁺CD56⁺ 比例大于 10%。

2.3 采集回输安排

DC 细胞分 4 次 6 点皮下注射, 注射部位分别为双侧锁骨下、双侧腋下、双侧腹股沟淋巴结引流区,

[基金项目] 东部战区总医院院管课题(No.22JCYYB1)

[作者简介] 汪籽璇(1994—), 女, 硕士, 住院医师,

主要从事肿瘤免疫治疗的临床研究

[通信作者] 江龙委, 贾绍昌(扫码获取作者联系方式)



隔日注射,持续刺激免疫,每次回输DC数约 1.4×10^7 个,具体数量与患者采集出的单个核细胞数相关。CIK细胞分3次静脉回输给患者,通常与DC细胞回输同步,每次回输CIK细胞约 1.8×10^9 个。以采集+回输完成为1个周期,该患者于2019年7月17日至2019年12月30日期间连续行6个周期细胞免疫治疗,后根据我科治疗经验,拉长治疗周期。2020年7月至2021年7月期间,每3个月行1个周期细胞免疫治疗,共行4个周期细胞免疫治疗;2021年7月至2024年8月期间,每年行2个周期细胞免疫治疗维持,共行8个周期细胞免疫治疗。

3 结果

3.1 临床疗效

患者术后每2次细胞免疫治疗后行头颈部MR平扫+增强,病情评估均为SD,至今未见复发转移征

象。本例鼻咽癌患者随访时间为72个月,该患者至今生存,病情平稳,生活质量高。

3.2 患者细胞免疫治疗前后外周血EBV病毒变化

本例患者治疗后EBV载量下降。经4次细胞免疫治疗后,本例患者的外周血EBV DNA由低拷贝扩增降为阴性(通过EBV检测定性试验而得),后复查始终维持在阴性水平。

3.3 细胞免疫治疗前后淋巴细胞亚群变化

本例鼻咽癌患者在细胞治疗前后进行了淋巴细胞亚群的检测。经统计,该患者总T淋巴细胞计数、 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值在治疗过程中逐步上升,随访结束时较随访开始总T淋巴细胞计数、 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值明显上升,均有统计学意义($P < 0.05$),见图1和图2;其中辅助性T细胞、NK细胞及调节性T细胞差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

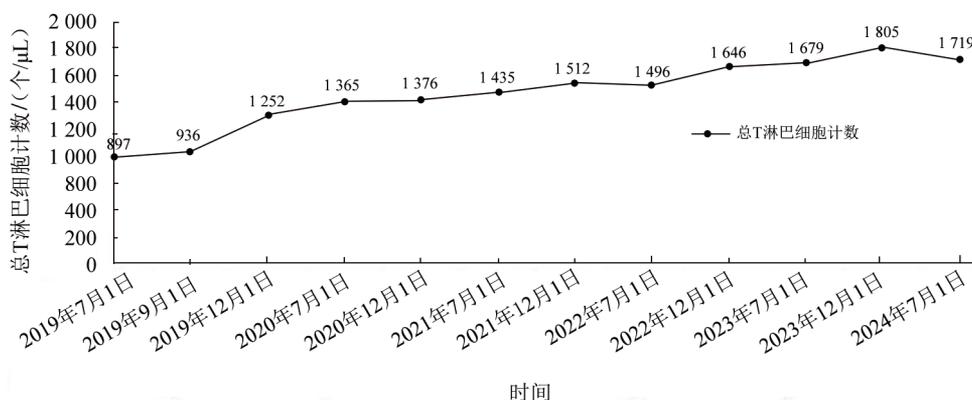


图1 患者治疗过程中总T淋巴细胞计数的变化

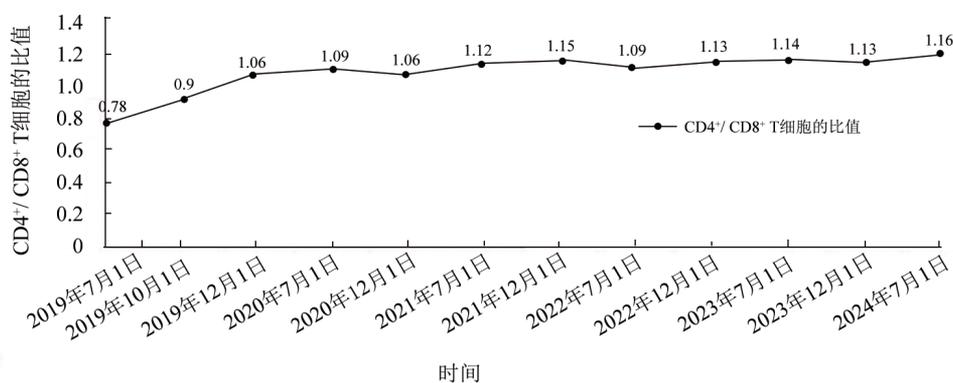


图2 患者治疗过程中CD4+/CD8+ T细胞的比值变化

3.4 DC/CIK 治疗的安全性分析

本例鼻咽癌患者在18次细胞免疫治疗期间均未出现畏寒和发热等细胞免疫治疗相关不良反应。

4 讨论

目前,EMP的致病因素和发病机制仍不清楚,可

能是病毒感染或基因遗传改变所致^[6]。EMP的临床表现较为隐秘,发生于鼻腔的多出现鼻腔流血或鼻涕等症状。EMP诊断中免疫组化CD138(+)有较高的特异性^[7]。通常来说,EMP的Ki-67表达水平稍低,恶性程度较低,常为10%~20%^[8]。该患者Ki-67表达水平较高,为70%(Ki-67通常作为肿瘤增殖指数

的参考指标,其百分比越高,说明肿瘤增殖越快,恶性程度越高),但术后行DC/CIK细胞免疫治疗,病情控制良好。

临床认为EMP的发生与EB病毒有很大的相关性,血清中EBV的含量一定程度上能反应患者体内的肿瘤负荷^[9]。本研究显示,经DC/CIK治疗后,患者血清中EBV含量下降,说明DC/CIK治疗一定程度上能杀灭肉眼或影像学无法发现的微小肿瘤病灶,从而降低肿瘤复发转移的概率。除此之外,本研究中持续监测患者免疫状态,结果显示,治疗过程中总T淋巴细胞计数、CD4⁺/CD8⁺T稳步上升至正常水平后,可维持在正常范围内,其余淋巴细胞无变化。既往的研究^[10-11]显示,肿瘤患者体内常会出现CD4⁺/CD8⁺T细胞比值下降的现象,且与肿瘤负荷呈负相关。而在DC/CIK细胞免疫治疗干预下,患者CD4⁺/CD8⁺T细胞比值较治疗前上升,如谭洁等^[12]报道自体DC/CIK治疗肾癌可使CD4⁺/CD8⁺T细胞比值明显上升;薛鸣等^[13]使用自体CIK细胞联合化疗治疗鼻咽癌后,CD3⁺T、CD4⁺T细胞比例与CD4⁺/CD8⁺T细胞比值上升。本研究的结果与上述研究结果相似,提示经DC/CIK细胞免疫治疗,患者免疫状态得到提升。

DC/CIK细胞免疫治疗多与传统手术、化疗等治疗手段相结合。DC具有较强的抗原提呈作用,可在体内随着血液循环搜索和识别肿瘤细胞,同时将信息向免疫活性细胞传递,诱导抗原特异性T细胞,激活NKT细胞肿瘤识别能力,使其大量激活和增殖^[14-15]。CIK细胞是一种具有抗肿瘤活性且增殖率高的异质细胞,同时表达CD3和CD56两种膜蛋白分子,具有T淋巴细胞和NK细胞的强大杀瘤优点、非MHC限制性抗肿瘤活性,对多重耐药肿瘤细胞仍具有敏感性^[16-17]。CIK细胞能够有效清除残留的微小病变或转移性肿瘤,常应用于患者术后辅助治疗,能有效抑制肿瘤的转移或复发^[18]。将具有免疫功能的DC和CIK细胞混合培养扩增后,将活化的免疫细胞再输回患者体内,释放细胞内穿孔素、颗粒酶等活性物质到肿瘤细胞内,以使其溶解。此外,还可经Fas-FasL途径诱导肿瘤细胞凋亡,在杀伤肿瘤细胞的同时刺激自身免疫系统,从而增强免疫机能^[19-21]。

5 小结

EMP如发生于头颈部,往往侵及邻近的鼻窦或紧邻其他重要的组织结构,手术往往难以完全切除肿瘤。目前对于EMP发病治疗多为个案报道,尚无统一的标准治疗方案。DC/CIK细胞免疫治疗虽未进入指南推荐,但是本例治疗经验以为鼻腔浆细胞瘤的治疗提供新的思路。

[关键词] 树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;鼻腔浆细胞瘤;细胞免疫治疗

[中图分类号] R730.54;R739.62 **[文献标识码]** A

[文章编号] 1007-385x(2025)05-0551-04

[参考文献]

- [1] NISHIMURA N, ONO Y, SHIROUCHI Y, *et al.* Extramedullary plasmacytoma mimicking gallbladder cancer[J]. *Intern Med*, 2023, 62(17): 2581-2582. DOI: 10.2169/internalmedicine.1079-22.
- [2] ENGLISH K, DE LEON D, KALDAS S. Solitary extramedullary plasmacytoma of the lung with rapid transition to multiple myeloma: a rare case report and brief literature review[J]. *Rom J Intern Med*, 2024, 62(4): 440-445. DOI: 10.2478/rjim-2024-0026.
- [3] ZHU X, WANG L, ZHU Y, *et al.* Extramedullary plasmacytoma: long-term clinical outcomes in a single-center in China and literature review [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(4): 227-232. DOI: 10.1177/0145561320950587.
- [4] HOLLER A, CICHA I, ECKSTEIN M, *et al.* Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts-A follow-up[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(24): 4743-4755. DOI: 10.1002/cam4.4816.
- [5] VASUDEVAN S S, SAYED S B H, KAPARTIWAR P, *et al.* Radiotherapy vs surgery for survival and locoregional control of head and neck extramedullary plasmacytoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2024, 150(10): 887-895. DOI: 10.1001/jamaoto.2024.2597.
- [6] LEE D H, YEOM S, LIM S C, *et al.* Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region in a single institution[J/OL]. *J Craniofac Surg*, 2025[2025-04-20]. https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/9900/extramedullary_plasmacytoma_of_the_head_and_neck.2529.aspx. DOI: 10.1097/SCS.00000000000011261. Epub ahead of print. PMID: 40138587.
- [7] WEI X, SHEN J, ZHENG S, *et al.* Extramedullary plasmacytoma of the Gingiva: a rare case report and clinical management[J/OL]. *Oral Oncol*, 2025, 165: 107315[2025-04-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837525001447?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2025.107315.
- [8] KITAMURA S, MORICHIKA K, NAKACHI S, *et al.* Two cases of plasmablastic myeloma mimicking plasmablastic lymphoma with in-depth review of literature[J/OL]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2025, 8(2): e70094[2025-04-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.70094>. DOI: 10.1002/cnr2.70094.
- [9] 陈琳,雷建园,张岳,等. 孤立性浆细胞瘤8例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(12): 859-863, 869. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2020.12.003.
- [10] GONG C, LIN Q, CEN Y, *et al.* The ratio of PD1⁺ CD8⁺ T cells in stromal area of tumor tissue is associated with the effect of neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative breast cancer patients. [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): e12626-e12626. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e12626
- [11] NONG J, WANG J, GAO X, *et al.* Circulating CD137⁺ CD8⁺ T cells accumulate along with increased functional regulatory T cells and thoracic tumour burden in lung cancer patients[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2019, 89(6): e12765[2025-04-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.15111>.

- wiley.com/doi/10.1111/sji.12765. DOI: 10.1111/sji.12765.
- [12] 谭洁, 王彬, 何志洁, 等. 自体DC-CIK细胞治疗晚期肾细胞瘤的疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(6): 711-716. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.014.
- [13] 薛鸣, 郭明坤. 自体CIK细胞治疗对鼻咽癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(2): 139-141. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.02.A013.
- [14] ZHIVAKI D, KENNEDY S N, PARK J, *et al.* Correction of age-associated defects in dendritic cells enables CD4⁺ T cells to eradicate tumors[J]. *Cell*, 2024, 187(15): 3888-3903. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.026.
- [15] MOON C Y, BELABED M, PARK M D, *et al.* Dendritic cell maturation in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(4): 225-248. DOI: 10.1038/s41568-024-00787-3.
- [16] GHANBARI SEVARI F, MEHDIZADEH A, ABBASI K, *et al.* Cytokine-induced killer cells: new insights for therapy of hematologic malignancies[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 254[2025-04-20]. <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-024-03869-z>. DOI: 10.1186/s13287-024-03869-z.
- [17] JIANG W, WANG Z, LUO Q, *et al.* Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1122[2025-04-20]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05940-y>. DOI: 10.1186/s12967-024-05940-y.
- [18] SHI Y, CHEN Y, WANG Y, *et al.* Therapeutic effect of small extracellular vesicles from cytokine-induced memory-like natural killer cells on solid tumors[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 447[2025-04-20]. <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-024-02676-1>. DOI: 10.1186/s12951-024-02676-1.
- [19] ASCIC E, ÅKERSTRÖM F, SREEKUMAR NAIR M, *et al.* *In vivo* dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2024, 386(6719): eadn9083[2025-04-20]. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adn9083>. DOI: 10.1126/science.adn9083.
- [20] ALI A, ALAMRI A, HAJAR A. NK/DC crosstalk-modulating antitumor activity *via* Sema3E/PlexinD1 axis for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Immunol Res*, 2024, 72(6): 1217-1228. DOI: 10.1007/s12026-024-09536-y.
- [21] WANG S, SONG Y, SHI Q, *et al.* Safety of dendritic cell and cytokine-induced killer (DC-CIK) cell-based immunotherapy in patients with solid tumor: a retrospective study in China[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(10): 4767-4782.

[收稿日期] 2025-01-12

[修回日期] 2025-04-28

[本文编辑] 郁晓路