

粒细胞肉瘤 4 例并文献复习

于慧¹ 孙雪梅¹ 陈薇² 张文曦¹ 林琳¹ 孔祥图¹

【摘要】 目的:提高对粒细胞肉瘤(GS)的临床病理特征、诊断及治疗的认知。**方法:**对 4 例 GS 患者的临床表现、诊断及治疗进行分析,并复习相关文献。**结果:**非白血性 GS 1 例,白血性 GS 3 例,均来源于急性髓系白血病,其中 2 例患者已死亡,生存时间分别为 12 个月和 7 个月。**结论:**GS 诊断和鉴别诊断主要依靠病理形态学及免疫组织化学。原发性 GS 预后差,早期确诊和早期采用急性髓系白血病方案全身化疗对控制疾病进展有一定的疗效。

【关键词】 粒细胞肉瘤;临床特征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.015

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A

Four cases of granulocytic sarcoma and literature review

YU Hui¹ SUN Xuemei¹ CHEN Wei² ZHANG Wenxi¹ LIN Lin¹ KONG Xiangtu¹

(¹Department of Hematology, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing, 210029, China; ²Department of Radiotherapy, Jiangsu Cancer Hospital)

Corresponding author: YU Hui, E-mail: yuhui80@qq.com

Abstract Objective: To explore the clinical pathologic feature, diagnosis and therapy of granulocytic sarcoma (GS). **Method:** Clinical data of four cases of GS were reported and the related literatures were reviewed. **Result:** One case was non-leukemic GS and the other 3 cases were leukemic GS, which originated from acute myeloid leukemia. Two of the leukemic GS patients had died and the survival time was 12 months and 7 months, respectively. **Conclusion:** The diagnosis and differential diagnosis of GS mainly depend on pathomorphology and immunohistochemistry. The prognosis of primary GS is poor. Early diagnosis and early application of systemic chemotherapy for acute myeloid leukemia may have a certain effect on controlling disease progression.

Key words granulocytic sarcoma; clinical features

粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma, GS)是一种罕见的由粒系来源的幼稚前体细胞组成的髓外局灶性实体肿瘤,为白血病的一种特殊类型^[1-2],其特点是在骨或髓外局部大量浸润形成实质性肿瘤。由于该肿瘤细胞存在过氧化物酶(MPO),使瘤体切面呈绿色,King 于 1853 年提出“绿色瘤”的概念,1966 年 Rappaport 提出“GS”诊断,1988 年 Davery 提出髓外髓系细胞肿瘤的概念,其中包括局部孤立性 GS(非白血病性 GS)和白血病髓外浸润 GS(白血病性 GS)。前者为非白血病性,往往在未诊断为急性髓系白血病(AML)时发现,但常在 10 个月左右进展为 AML,有极少数可不进展。后者可在 AML 同时出现,或与慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPD)等病伴发,是疾病进展为急性白血病的预兆。2001 年 WHO 将本病列入“不另作分类的 AML 的一个亚型”。我们对工作中遇到的 4 例 GS 患者进行临床特征、诊断、治疗等方面的分析研究,并复习相关文献,以提高对该病的认识。

1 病例资料

例 1,患者,男,19 岁,因“右侧臀部肿块 2 年余伴小便不利”于 2013 年 5 月 30 日入院。患者 2011 年 5 月因右侧臀部疼痛伴右下肢麻木就诊,查磁共振成像(MRI)示:骶椎信号异常,右侧见巨大软组织肿块影;CT 示:右侧骶 1~4 椎体骨肿瘤,考虑恶性可能性大,左侧骶髂关节退变;PET/CT 提示:右侧骶髂关节处不规则软组织肿块,脱氧葡萄糖(FDG)代谢异常增高,大小 8.8 cm×7.5 cm×10.5 cm,伴骶骨及右侧髂骨骨质破坏缺损;左侧肩胛骨 FDG 代谢异常增高,局部轻度骨质破坏,符合 GS 表现。5 月 26 日右髂部穿刺病理检查示:右侧骶骨恶性肿瘤;免疫组织化学提示:MPO 散在+,溶菌酶散在+,CD68 散在+,CD117⁻,CD15⁻,Syn⁻,CKL⁻,TdT⁻,KCp⁻;骨穿提示粒系、红系、巨核系增生活跃,血小板散在小簇可见;诊断为 GS。2011 年 6 月 10 日行标准剂量 IA 方案化疗[去甲氧柔红霉素(IDA)12 mg/(m²·d)d1~3,阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/(m²·d)CI d1~7],症状改善不明显。2011 年 7 月 14 日及 2011 年 8 月 30 日分别行标准剂量 FLAG 方案化疗各 1 次[氟达拉滨 25 mg/(m²·d)d1~5, Ara-C 2 g/(m²·d)d1~5,

¹江苏省中医院血液科(南京,210029)

²江苏省肿瘤医院放疗科

通信作者:于慧, E-mail: yuhui80@qq.com

粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300 μg d0~5]。2011年9月28日行自体造血干细胞采集,但采集量远低于自体移植需求量。第3周期化疗后复查腹部CT示病灶较第2周期后CT病灶无明显变化。转入放疗科,于2011年11月1日开始放疗,以骶尾部可见转移灶及其可能侵犯范围为CTV,6MV-X线调强放疗,DT 40 Gy/20F;参考PET-CT,以左肩胛骨病灶为中心,外放3 cm,给予12 MEV电子线放疗,DT 40 Gy/20F。2011年12月8日复查PET/CT提示,右侧骶髂关节及左侧肩胛骨病灶较前明显缩小。2011年12月15日给予IDA[12 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~3]联合大剂量Ara-C[2 g/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) q12 h d1~3]巩固化疗。2012年6月患者出现右臀部肿胀,伴大小便困难,复查MR示:右侧骶髂关节处大块软组织影,周围伴水肿,考虑复发;来我院就诊,查骨髓涂片见大量红细胞及有核细胞,幼稚细胞比例增加。骨髓活检示:髓系幼稚细胞簇状增生浸润,红系减少消失。2012年7月12日开始改良CAT方案联合G-CSF化疗。化疗后臀部包块有所缩小。8月中旬复查骨髓涂片示:骨髓增生极度活跃,原粒占63%。骨髓活检示:幼稚造血组织增生极度活跃伴挤压,增生细胞以幼稚细胞为主,散在个别红系细胞,巨核细胞偶见,间质中重度纤维化;血常规正常。至外院放疗科,2012年8月30日再次开始放疗,GTV包括影像学可见肿瘤组织,GTV外放1 cm为PTV,给予GTV DT 3000 cGy/15F。2012年9月25日行标准剂量HAA方案化疗,2013年11月26日行米托蒽醌联合中剂量Ara-C化疗,2013年3月7日行HAD方案化疗,治疗后患者臀部包块伴水肿减轻,但大小便排便困难未有改善,期间曾复查胸骨及左髂前骨髓示骨髓增生活跃。2013年4月18日复查PET/CT示:GS治疗后,右侧骶髂骨异常信号影伴肿块形成,较2013年2月27日病灶相仿,盆腔少量积液。后右侧臀部水肿较前增大。末次化疗:2013年5月3日,达珂+半量CAG,具体为:地西他滨15 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~5,Ara-C 10 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d3~9,阿柔比星10 mg/d d3~6,G-CSF 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ d0起。化疗后臀部包块有所缩小,大小便排便仍不利,右下肢牵拉感。

例2,患者,男,46岁,因“头晕乏力伴左下肢疼痛9个月余”于2013年4月15日入院。患者于2012年9月中旬无明显诱因下渐出现头昏乏力,伴左下肢阵发性疼痛,进行性加重,行腰椎CT检查提示腰椎间盘突出,给予牵引及对症止痛治疗,未见明显好转,并出现左侧腹部包块。2012年12月查胸腰椎MRI示:腰3~骶1椎管内及椎体左缘腰大肌及竖脊肌内异常信号;行骨ECT示全身骨显像未见明显局灶性骨骼异常。于2012年12月13

日在全身麻醉下行脊柱骨肿瘤切口活检术,术中见鱼肉状组织,术后病理示:(左侧腰肌层)肿瘤细胞MPO⁺,CD34(++),溶菌酶(++),TdT部分+,CD99灶+,Syn(+/-),Des⁻,CD20⁻,CD3⁻,CKpan⁻,S100⁻,Myogenin⁻,Ki67(++).结合HE切片,为小细胞恶性肿瘤,符合髓系肉瘤。2012年12月21日查骨髓涂片示:骨髓增生明显活跃,原始细胞56.5%,POX 98%,考虑急性粒细胞白血病部分分化型。融合基因筛查示:CBFB/MYH11(+);染色体示:46,XY,inv(16)(p13q22),add(20)(p13)[16]/46,XY[4]。NPM1及FLT3突变均阴性。骨髓免疫分型示:原始向髓系细胞延伸的分布区域可见异常细胞群体,约占有核细胞48.3%,表达CD13,CD33,CD34,CD117,部分细胞表达MPO,少数表达CD38。2012年12月22日及2013年1月19日分别行IA方案化疗2次[IDA 12 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~3,Ara-C 100 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) CI d1~7],治疗后左腰部包块完全消退,左下肢疼痛逐渐减轻。2013年3月复查血常规示:白细胞计数 $3.45 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对值 $1.32 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白55 g/L,血小板计数 $25 \times 10^9/\text{L}$;复查骨髓涂片细胞学及微小残留病灶(MRD)示骨髓完全缓解。2013年3月11日行中剂量Ara-C化疗,过程中因高热而终止化疗,Ara-C实际用量为3.6 g q12 h d1~2。此后患者未再行化疗治疗,目前长期口服中药治疗,仍在随访中。

例3,患者,男,46岁,因“乏力间作10个月,下半身麻木活动不利3个月”于2012年8月9日入院。患者2011年10月无明显诱因出现头晕乏力及活动后心慌气短,查血常规示全血细胞减少,骨髓穿刺检查示AML-M_{2b}型(原始粒细胞+早幼粒细胞比例11%,中幼细胞37.5%),骨髓细胞免疫分型示:原始向髓系细胞延伸的分布区域可见异常细胞群体,约占有核细胞的48%,表达CD33,CD13,CD34,CD117,CD15,HLA-DR,CD11b;染色体核型分析:45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[2]/46,XY[14];融合基因AML1/ETO阳性,未检测到FLT3/ITD基因、c-kit/D816V、NPM1、CEBPA突变阴性。2011年10月10日行标准剂量IA方案化疗[IDA 12 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~3,Ara-C 100 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) CI d1~7]。2011年11月19日复查骨髓涂片示完全缓解(CR);融合基因AML1/ETO阳性;染色体示:46,XY[15]。2011年11月24日再次标准剂量IA方案巩固化疗。2011年12月30日行大剂量Ara-C[2 g/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) q12 h d1~3]单药巩固化疗。2012年2月2日复查骨髓涂片示CR,融合基因AML1/ETO阴性。2012年2月4日及2012年3月22日分别给予DA[柔红霉素45 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~3,Ara-C 100 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~7]及

依托泊苷+Ara-C方案巩固化疗。2012年5月患者出现双下肢麻木疼痛,以左下肢明显,伴活动不利,症状逐渐加重,并出现排便困难,查胸椎MRI示:T5左侧椎间孔处占位,相当于胸腰椎前缘处所见肋骨多发异常信号影;腰椎CT、MRI示腰椎间盘突出、T12椎体软组织影。2012年6月4日复查骨髓涂片示CR。2012年6月8日行椎管探查及病灶清除术,术后病理示:(椎骨内硬膜外肿瘤)GS,(椎骨外棘突右侧肿瘤)GS;免疫组织化学:肿瘤细胞表达CD99(+++),CgA(+/-),CD38⁺,MPO(+++),CD117(+++),CD34⁻,Ki67约15%+。2012年6月21日行胸部CT检查示:前胸壁及部分胸椎前、椎旁多发软组织密度影,胸椎术后改变。2012年6月25日行甲氨蝶呤5g化疗。患者症状无改善,出现双下肢瘫痪,小便失禁,2012年7月2日复查胸腰椎磁共振示:T5~7椎管内及后方结构紊乱伴软组织水肿,T4~L1椎体前方、L5及骶椎后方、L4~S3左侧椎旁软组织内多发占位,所见肋骨多发异常信号影。2012年7月9日复查骨髓涂片示骨髓增生极度活跃,原粒占63%;骨髓流式细胞术(FCM)示幼稚细胞占34.6%,表达髓系及干祖细胞抗原,伴CD56表达;骨髓c-kit/D816V基因突变阴性。2012年7月10日给予去甲氧柔红霉素联合中剂量Ara-C化疗,化疗后复查骨髓涂片示:骨髓增生极度活跃,原粒占64%;骨髓MRD(CD45⁺CD13⁺CD56⁺)9.16%;复查胸部CT示胸骨右侧和胸椎周围软组织影明显缩小。2012年8月12日行CAT方案化疗,化疗后再次复查胸部CT示胸骨和胸椎周围软组织影明显缩小;患者双下肢瘫痪及小便失禁未有改善。此后患者放弃化疗等治疗,2个月后死亡。

例4,患者,男,32岁,因“发现右胸壁包块6个月余”于2013年1月9日入院。患者2012年5月无明显诱因出现右前胸包块,伴疼痛,自服解热镇痛药(具体不详),能缓解,未特殊处理,但包块逐渐增大,直径约6cm,于2012年5月18日在当地医院行包块穿刺术提示见增生活跃的幼稚细胞,考虑白血病皮下浸润;骨髓涂片示AML-M₂;融合基因:AML1/ETO阳性;染色体核型分析示:46,XY,t(8;21)[6]/46,idem,add(11)[14]。确诊为:AML-M₂/GS。2012年6月行DA方案化疗,胸壁包块一度消退,后再次肿大,故给予局部放疗,放疗后包块完全消退。2012年7月复查骨髓涂片示CR,再予以DA方案巩固化疗。8月复查骨髓涂片示骨髓增生明显活跃,原粒细胞占33%。2012年8月23日行MAE方案巩固化疗。9月20日查骨髓涂片示CR。9月22日行HAG方案化疗。11月15日复查骨髓涂片示增生活跃低水平,血小板小簇易见;FCM示:幼稚细胞占2.7%;给予中剂量Ara-C巩

固化疗。2013年1月复查骨髓涂片:骨髓增生极度活跃,原粒细胞占58%。FCM示:幼稚细胞占65.6%,CD45弱阳性,SS较小,表达CD34 80.3%,HLA-DR 89.9%,CD33 36%,CD13 64.4%,CD56 92.4%,CD117 16.7%,CD15 8.8%,CD14、CD3及CD7均为阴性。2013年1月15日给予高三尖杉酯碱4mg d1~5单药化疗,1月25日复查先令氏分类:幼稚细胞57%。给予依托泊苷口服化疗。后自动出院,1个月后死亡。

2 讨论

GS是由粒系来源的幼稚前体细胞组成的髓外局灶性实体肿瘤,其肿块可发生在骨或髓外任何解剖部位。GS发病率很低,为3%~5%^[3];发病年龄分布较广,儿童和青年较为多见,无明显性别差异,最常累及骨膜下骨质。眶骨受累和椎管病变所致的神经症状是最常并发的临床表现。GS的临床症状与肿瘤生长部位有关,当发生于敏感部位如硬膜外腔或周围神经时,患者会出现截瘫或定位体征。GS可发生于髓系疾病的各个阶段,大致有3种临床情况:①在发生AML的同时发生了髓外髓系肿瘤或曾经有AML治疗缓解病史,在髓外发生了髓系肿瘤,即髓外复发。本组中例2表现为椎管压迫症状,例4表现为胸部进行性增大的包块,病理活检确诊为GS,而同时骨髓穿刺检查证实为AML。例3初诊时为AML,经化疗达CR,在CR期(起病后7个月)出现椎管压迫症状,后经手术病理确诊为GS,影像学检查提示多个椎体旁软组织及椎管受累,为髓外复发,虽给予大剂量甲氨蝶呤化疗,但其后仍出现骨髓复发。②孤立性GS,是指无AML、MDS、MPDs病史,骨髓活检无AML、MDS和MPDs证据存在,且在确诊后30d内未发展为AML的GS。孤立性GS常表现为生长快,固定的结节性团块,好发于皮肤、淋巴结、脊椎和小肠,但其他部位亦有报道。皮肤损害最常见于躯干、头皮和脸。GS可为单个、多个和播散性。该类GS患者常常发展至AML,一般在诊断为GS10个月内发展为AML。有报道GS诊断到发现髓内髓系疾病的最长间隔为9年^[4],因此有必要对GS患者进行长期随访,注意监测骨髓像,必要时多部位穿刺。本组中例1患者起病时表现为右侧臀部肿块,影像学检查示右侧骶1~4椎体骨肿瘤,伴软组织巨大肿块,左肩胛骨骨质破坏,骨髓检查未见异常,故起病时即为GS。治疗过程中出现大小便排便困难,为椎管病变所致的神经症状。本例患者先出现髓外GS,起病时骨髓像正常,化疗及局部放疗短期内能使局部肿块缩小,但复发迅速。复发后右侧肿块部位骨髓穿刺及活检示白血病骨髓浸润,在治疗过程中曾行胸骨及左髂前骨髓示骨髓增生活跃,未见原始细胞,说明骨髓呈局灶性白血病浸润,而基于

下述几点尚不能诊断为 AML:无白血病相应的临床表现;化疗及放疗间歇期外周血常规正常;骨髓穿刺结果呈现局灶性改变。故诊断为 GS 伴骨髓局部浸润。随访至今 25 个月,仍未发展为 AML。③可见于慢性粒细胞性白血病或其他克隆性骨髓疾患,包括 MDS、真性红细胞增多症和伴不明原因髓外造血的骨髓纤维化。出现 GS 一般是慢性骨髓疾患进展至急性白血病的预兆,急变时间间隔各不相同^[5]。

GS 的诊断主要依赖于组织病理检查。近年来应用免疫组织化学技术显著提高了 GS 病理诊断的准确性。选择一组单克隆抗体(如 CD45、CD43、CD20、CD30、CD34、MPO、CD68/溶菌酶、CD15、氯酯酸酯酶)进行免疫组织化学染色,可使 96% 的 GS 得到确诊^[6-7]。MPO 对髓系细胞具有高敏感性和特异性,因而被认为是识别 GS 最有意义的标志物,然而 MPO 阳性表达率随 GS 类型(即髓细胞的分化程度)而异,在低分化细胞中缺乏表达。CD68/溶菌酶是髓细胞原始溶酶体颗粒的重要组分,表达于分化不成熟的髓细胞而不交叉表达于淋巴系细胞,为髓细胞最敏感的标志物,对 GS 与淋巴瘤的鉴别诊断有重要意义^[8]。t(8;21)和 inv(16)是 AML 发生髓外白血病的高危因素,例 2 存在 inv(16),例 3 和例 4 均有 t(8;21),这 3 例患者均为 AML 并发 GS,但对原发性 GS 的预后意义尚不明确^[9]。

目前多数临床小组认为原发性 GS 的治疗包括手术局部切除,局部放疗和全身系统化疗。尽管放疗对部分肿瘤具有很大的敏感性,但是并不能延缓原发性 GS 向 AML 的转化和改善预后,说明原发性 GS 是一种全身性疾病,需要进行全身治疗。Takeda 等^[10]报道如果未接受正规治疗,几乎 50% 以上的非白血病性 GS 患者都会发展为 AML,时间为 5.4~22.0 个月,极少数患者可不转化成为白血病。Antic 等^[11]总结了 74 例经过系统规范化疗的患者,无病生存率明显高于仅接受局部放疗或外科手术治疗的患者。但 GS 较 AML 更容易对化疗药物耐药而导致较高的疾病复发率。外科手术的疗效仍有争议。原发性 GS 首选化疗方案是蒽环类联合 Ara-C 为基础的治疗 AML 样方案。本组中例 1 采用 AML 样化疗方案联合放疗治疗,由于自

体干细胞采集量远不足以无同胞供者,而未行造血干细胞移植,存活至今 25 个月,仍在随访中。造血干细胞移植的临床疗效由于病例太少,尚有待进一步研究。总体来讲,尽管采用各种各样的治疗措施,GS 的疗效与 AML 一样仍不理想,有待于进一步研究更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] HAMADANI M, TFAYLI A, SETHI S, et al. Granulocytic sarcoma manifesting as multiple skeletal lesions [J]. *Am J Med Sci*, 2005, 330: 139-143.
- [2] SUH Y K, SHIN H J. Fine-needle aspiration biopsy of granulocytic sarcoma; a clinicopathologic study of 27 cases [J]. *Cancer*, 2000, 90: 364-372.
- [3] LIST A F, GONZALEZ-OSETE G, KUMMET T, et al. Granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndromes; clinical marker of disease acceleration [J]. *Am J Med*, 1991, 90: 274-276.
- [4] MEIS J M, BUTLER J J, OSBORNE B M. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients [J]. *Cancer*, 1986, 58: 2697-2709.
- [5] 宋善俊. 白血病 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2004: 192-192.
- [6] SCHWYZER R, SHERMAN G G, COHN R J, et al. Granulocytic sarcoma in children with acute myeloblastic leukemia and t(8;21) [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1998, 31: 144-149.
- [7] 宋永平, 周健, 李玉富, 等. 粒细胞肉瘤 4 例报告并文献复习 [J]. 白血病. 淋巴瘤, 2006, 15(3): 208-211.
- [8] 刘艳辉, 庄恒国, 廖新波, 等. 粒细胞肉瘤的诊断与鉴别诊断 [J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(11): 568-570.
- [9] YAMAUCHI K, YASUDA M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma [J]. *Cancer*, 2002, 94: 1739-1746.
- [10] TAKEDA M, YAMAGUCHI S, EGUCHI K, et al. Spinal epidural granulocytic sarcoma in a child precedent to clinical manifestation of acute myeloid lymphoma; case report [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009, 49: 221-224.
- [11] ANTIC D, VERSTOVSEK S, ELFEZOVIC I, et al. Spinal epidural granulocytic sarcoma in non-leukemic patient [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89: 95-97.

(收稿日期: 2013-10-29)