

原发性骨淋巴瘤 1 例并文献复习

汪生¹ 王恒湘¹ 张晓婷²

【摘要】 目的:探讨原发性骨淋巴瘤(PBL)的诊断、治疗及预后。**方法:**报道 1 例确诊为 PBL 患者的临床资料,并结合文献复习,以提高对该病的认识。**结果:**采用化疗联合放疗治疗,该 PBL 患者对治疗敏感。**结论:**PBL 为临床少见的结外淋巴瘤,多为弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤,预后较好。通常可见溶骨性破坏,影像学检查无特异性,早期明确诊断比较困难,确诊有赖于病理检查及免疫组织化学。治疗以放化疗联合治疗为宜。

【关键词】 原发性骨淋巴瘤;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.010

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

A case report of primary bone lymphoma and literature review

WANG Sheng¹ WANG Hengxiang¹ ZHANG Xiaoting²

(¹Department of Hematology, Anhui Medical University, Hefei, 230032, China; ²Department of Hematology, General Hospital of Chinese Air Force)

Corresponding author: WANG Hengxiang, E-mail: wanghengxiang123@aliyun.com

Abstract Objective: To analyze the diagnosis, treatment and prognosis of primary bone lymphoma (PBL). **Method:** A case of histological confirmed PBL was reported and the relative literatures were reviewed. **Result:** The patient was treated with chemotherapy and irradiation, and had good response to the treatment. **Conclusion:** PBL are rare occurred malignancies. Most cases of PBL are diffuse large B-cell lymphoma in the WHO classification of hematological malignancies. Its prognosis is good. Patients with PBL commonly present with local bone pain, soft tissue swelling, and a pathological fracture. Early diagnosis is difficult, and imaging examination has no specificity. The definite diagnosis depends on pathological examination and immunohistochemistry. Combination therapy including chemotherapy and radiotherapy is the optimal treatment for PBL.

Key words primary bone lymphoma; diagnosis; treatment

原发性骨淋巴瘤(primary bone lymphoma, PBL)是一种罕见的结外淋巴瘤,约占所有结外淋巴瘤的 5%、所有骨恶性肿瘤的 7%、所有非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 1%^[1]。PBL 绝大多数是 NHL,最常见的病理类型为弥漫大细胞淋巴瘤^[2-3],也有极少数为霍奇金淋巴瘤^[4]。临床上 PBL 表现异质性,缺乏特征性表现,在早期明确诊断比较困难。现将我科 2013 年 11 月收治的 1 例 PBL 患者的病例资料报告如下,并进行诊治分析与文献复习。

1 病例资料

患者,女,39 岁,因腰部骨痛、活动受限 1 个月余,于 2013 年 11 月 26 日入我科。患者于 2013 年 10 月无明显诱因出现腰部骨痛,臀部及大腿、小腿无放射性疼痛,伴腰部活动障碍,不能下床活动,为持续性酸痛,活动时加重,休息时稍有缓解。于当地医院查血常规、血生化、类风湿因子、C-反应蛋白、抗链球菌溶血素“O”、血沉、人类白细胞抗原 B27 均未见异常。腰椎核磁示 T10、T11、L2、L3、L4、S1 椎体及 T10、L2 左侧椎弓根多发异常信号,

考虑肿瘤性病变,以转移瘤可能性大。未给予特殊治疗。11 月 22 日于外院行 PET/CT 检查示第 3、6、10、11 胸椎,第 2、3、4 腰椎,右第 5 肋骨,骶骨,双侧髂骨,右股骨头溶骨性骨质破坏,FDG 代谢增高,考虑为淋巴瘤,左侧臀中肌、右锁骨上窝淋巴结受侵。未行特殊诊治,疼痛仍明显,遂来我院就诊,以“腰部骨痛原因待查”收入我科。患者自发病以来无明显头晕、乏力,无咽痛、鼻出血,无腹痛、腹泻、食欲减退,无发热、盗汗、消瘦、皮肤瘙痒等特殊不适。体检:体温 36.5℃,脉搏 86 次/min,呼吸 17 次/min,血压 116/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。全身皮肤黏膜无黄染及出血点。脊柱外形正常,未发现体表肿物,脊柱叩击痛阳性,胸椎及腰椎压痛阳性,未及骨擦音及骨擦感,腰椎活动障碍,余体检无异常。入院后查血常规示:白细胞 $7.4 \times 10^9/L$,血红蛋白 117 g/L,血小板 $166 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $5 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比为 20.5%,网织红细胞百分比为 1.06%,网织红细胞绝对值 $0.1 \times 10^9/L$ 。骨髓像示:骨髓增生明显活跃,粒:有核红为 3.78:1.00,未见明显异常细胞,粒系、红系、淋巴细胞比例正常、形态正常,全片见巨核约 160 个,血小板易见,未见淋巴瘤细胞侵犯。

¹安徽医科大学血液科(合肥,230032)

²空军总医院血液科

通信作者:王恒湘, E-mail: wanghengxiang123@aliyun.com

建议行病灶骨髓活检明确诊断。2013年12月10日在CT引导下左髂骨病灶骨髓活检,术后骨髓组织免疫组织化学示CD20、BCL-6、CD10、mum-1弥漫阳性,CD3、CD38、BCL-2、CD21阴性,Ki-67阳性细胞大于50%,CD138部分细胞阳性。确诊为原发性骨非霍奇金弥漫大B细胞淋巴瘤(ⅣA期,生发中心内起源)。2013-12-2014-04共行6个周期R-CEOP(利妥昔单抗600 mg,VD,d0;环磷酰胺0.76 g/m²,VD,d1;表阿霉素88 mg/m²,VD,d1;长春新碱1.2 mg/m²,VD,d1;泼尼松100 mg,Po,d1~5)方案化疗。2014年2月20日(3个周期化疗结束1个月)查PET/CT示:与外院2013年11月22日PET/CT检查结果比较,肿瘤对化疗反应较好,肿瘤代谢明显受抑制,表现为原胸3、6、10、11椎体、腰2~4椎体、右侧第5后肋、骶骨、双侧髂骨体、右侧髂骨翼、右侧股骨头多发高代谢程度较前明显减低,原左侧臀中小肌部位高代谢肿块消失,局部未见高代谢现象,右侧锁骨上窝代谢异常增高淋巴结高代谢现象消失,全身其余部位未见典型高代谢肿瘤病灶。6个周期化疗结束1个月后复查PET/CT(5月4日)示:与2月20日PET/CT检查结果相比,原病灶部位代谢程度基本相同,放射性分布均匀,全身其余部位未见典型高代谢肿瘤病灶。患者临床症状较前明显好转,能独自下床活动,无明显骨痛。2014年5月12日至16日予以多发骨病灶放疗(剂量25 Gy),目前仍门诊定期随访,患者一般情况良好,生活基本自理。

2 讨论

PBL是一种罕见、独特的临床病理实体。由于它不常见,文献对其定义、诊断和预后因素的报道并不完全相同。PBL常见的临床表现为局部疼痛和肿胀。本例患者以腰部骨痛为首发临床表现。PBL在所有年龄段都有发现,通常在20~50岁,男性中更常见。文献报道PBL最常见的部位是股骨或骨盆(50%)和上肢长骨(20%),剩下的30%发生在其他部位,如肋骨、下颌或肩胛骨等。本例患者在胸腰椎、骨盆、肋骨、股骨头等部位都有发现病灶,与文献报道基本一致。

目前PBL公认的诊断标准是^[5]:①原发性受累部位为骨;②根据临床和影像学检查,没有证据表明除骨外的病变部位;③在骨病变被诊断后6个月内没有任何其他骨外部位病变的证据;④诊断是被病理形态学和免疫组织化学证实。全身症状,如不明原因发热、盗汗、6个月内体重减轻超过体重的10%也可能出现在诊断中,但相对少见^[6]。PBL的X线表现没有特征性,最常见的是破坏性溶骨性病变,从髓质产生,可出现“虫蛀”样外观,或出现边缘清楚的局灶性溶骨性病变。其他表现,如皮质中断、病理性骨折或软组织肿块也可能出现,但用

X线检查一般很难发现,而且与一些转移性骨疾病鉴别困难,有可能延长疾病的确诊时间^[7-8]。CT对本病的骨质破坏、硬化反应、骨膜反应、软组织侵犯等优于X线平片。但对怀疑PBL的患者,核磁共振成像仍是首选的影像学检查,由于其无创性和更详细的解剖,还可以观察到骨髓的异常信号,以及对软组织病变范围做出更准确的评价^[6]。PET/CT对PBL患者的分期、疗效及预后的判断有更大的价值^[9]。影像学检查虽有助于PBL的诊断,但由于缺乏特异性,最终确诊仍需依据病理诊断和免疫组织化学。本例患者也是在CT引导下行病灶骨髓活检最终确诊。

PBL的治疗方式有手术、化疗和放疗。不像其他的骨肿瘤,手术在PBL中主要起诊断性活检、椎板切除和骨折的修复^[10]。目前更多的是提倡联合治疗(化疗和放疗)。文献报道联合治疗比单一治疗有更好的疾病控制率和生存率^[11-12]。目前,R-CHOP方案即利妥昔单抗(CD20单抗)联合CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)已成为弥漫大B细胞淋巴瘤的标准一线化疗方案。Bosch-Barrera等^[13]报道R-CHOP方案化疗加巩固放疗可以使患者无瘤生存时间达到28个月。但也有学者报道CEOP(环磷酰胺、表阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案治疗NHL的近期疗效和远期生存率均较高,且心脏毒性小^[14]。所以我们对本例患者用表阿霉素代替阿霉素即R-CEOP方案化疗,同样获得了很好的化疗反应,6个周期化疗后给予巩固放疗。一个多中心罕见癌症网络的回顾性研究发现,对早期PBL患者给予联合治疗(放疗和化疗)会获得更好的预后^[15]。有研究发现,给予弥漫大B细胞PBL患者适当的化疗使其达到完全缓解,对其生存是最重要的决定因素。对于有不太严重的病理性骨折的PBL患者,成功的联合治疗(化疗加放疗)可避免手术干预。早期诊断并系统的化疗可治愈大多数PBL患者^[16]。但也有研究报道,晚期患者接受联合治疗(化疗和放疗)比只接受化疗的预后要差(10年总生存率分别为25%和56%)^[17]。然而,这种差异我们必须非常谨慎的解释,因为使用放射治疗是个性化的。总的来说,PBL的预后与其临床分期、组织学类型及治疗方法均相关,与其他类型NHL及其他原因所致的骨恶性肿瘤比较,其预后好。有研究报道PBL的5年生存率达62%~88%^[18]。

总之,PBL是一种临床上少见的表现多样的疾病,诊断需结合影像学、病理检查及免疫组织化学等。目前主要采用放化疗以及免疫靶向的联合治疗方法,需注意放化疗的不良反应。本研究因病例数少,且患者停止治疗时间不长,对于该患者的治疗和预后,仍有待于进一步随访。

参考文献

- [1] Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133: 1868—1871.
- [2] Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency[J]. Ann Oncol, 2007, 18: 129—135.
- [3] Power DG, Mcvey GP, Korpanty G, et al. Primary bone lymphoma: single institution case series[J]. Ir J Med Sci, 2008, 177: 247—251.
- [4] Ha-ou-nou FZ, Benjilali L, Essaadouni L. Sacral pain as the initial symptom in primary Hodgkin's lymphoma of bone[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9: 511—513.
- [5] Unni KK, Hogendoom P. World health organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone [M]. Lyon: ARC Press, 2002: 194—198.
- [6] Mikhael NG. Primary bone lymphoma[J]. Clin Oncol, 2012, 24: 366—370.
- [7] Zhang X, Chang CK, Song LX, et al. Primary lymphoma of bone: a case report and review of the literature [J]. Med Oncol, 2011, 28: 202—206.
- [8] Castro-Bouzas D, Prieto-Gonzalez A, Serramito-Garcia R, et al. Primary cranial vault lymphoma[J]. Rev Neurol, 2011, 53: 735—738.
- [9] Cirakli A, Elli M, Dabak N, et al. Evaluation of primary bone lymphoma and the importance of positron emission tomography [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2014, 48: 371—378.
- [10] Dar SH, Wazir HS, Dar IH, et al. Primary bone lymphoma with multiple vertebral involvement [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9: 487—489.
- [11] Ford DR, Wilson D, Sothi S, et al. Primary bone lymphoma: treatment and outcome[J]. Clin Oncol, 2007, 19: 50—55.
- [12] Nasiri MR, Varshoe F, Mohtashami S, et al. Primary bone lymphoma: a clinicopathological retrospective study of 28 patients in a single institution[J]. J Res Med Sci, 2011, 16: 814—820.
- [13] Bosch-Barrera J, Arbea L, García-Velloso MJ, et al. Primary bone lymphoma of the mandible and thyroid incidentaloma identified by FDG PET/CT: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 6384—6384.
- [14] 黄慧强, 林旭滨, 潘战和, 等. CEOP 方案治疗 121 例非霍奇金淋巴瘤[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(5): 391—395.
- [15] Cai L, Stauder MC, Zhang YJ, et al. Early-stage primary bone lymphoma: a retrospective, multicenter Rare Cancer Network (RCN) study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83: 284—291.
- [16] Liu YC, Gau JP, Yu YB, et al. Prognostic factors and treatment efficacy in patients with Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the bone: single institute experience over 11 years[J]. Intern Med, 2014, 53: 95—101.
- [17] Lei Y, Zi L, Long S, et al. Primary bone lymphoplasmacytic lymphoma presenting with spinal cord compression: a case report[J]. Turk J Hematol, 2013, 30: 409—412.
- [18] Undabeitia J, Noboa R, Boix M, et al. Primary bone non-Hodgkin lymphoma of the cervical spine[J]. Turk Neurosurg, 2014, 24: 438—442.

(收稿日期: 2014-08-14)

(上接第 217 页)

了临床表型的多样性, 其中 WASP 阴性者更容易发生自身免疫性疾病, 往往预后较差。本例患儿通过 FCM 检测 WASP 表达阴性, 且存在发生结缔组织病的倾向, 符合上述剪接位点突变的特点。

WAS 的治疗方案需根据临床严重程度、病程、WAS 基因突变和 WASP 的表达情况而定。对典型 WAS, 支持治疗和抗生素的预防治疗是必需的。此外, 必要时可予丙种球蛋白和血小板输注。早期进行造血干细胞移植是目前治疗 WAS 最有效的手段, HLA 同型同胞供体移植效果最佳。无条件移植患者, 可行脾切除, 使患儿血小板数量上升, 但无法纠正减小的血小板体积, 但也有报道脾切除术后, 循环中血小板大小得到了明显纠正^[6], 这表明血小板破坏加速也是血小板减少的原因之一。急性期以控制感染、止血、输血及对症支持治疗为主。

参考文献

- [1] Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Cell,

1994, 78: 635—644.

- [2] Chan KW, Lee TL, Chung BH, et al. Identification of five novel WASP mutations in Chinese families with Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Hum Mutat, 2002, 20: 151—152.
- [3] Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Isr Med Assoc J, 2002, 4: 379—384.
- [4] 彭方, 农光民, 蒋敏, 等. Wiskott-Aldrich 综合征临床特点与基因测序分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(9): 675—679.
- [5] Jin Y, Mazza C, Christie JR, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation[J]. Blood, 2004, 104: 4010—4019.
- [6] Burns S, Cory GO, Vainchenker W, et al. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease[J]. Blood, 2004, 104: 3454—3462.

(收稿日期: 2014-08-21)