

孤立髓系肉瘤

王婧 黄晓军

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044

通信作者:黄晓军, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.015

Isolated myeloid sarcoma

Wang Jing, Huang Xiaojun

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

孤立髓系肉瘤(Isolated myeloid sarcoma, IMS)是指不成熟髓系前体细胞在骨髓外形成的实体性肿瘤,骨髓未累及,且没有急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增殖性肿瘤(MPN)病史。由Burns^[1]在1811年首次报道,1966年Rappaport^[2]重新命名为粒细胞肉瘤,1988年Davey提出髓外髓细胞肿瘤的概念,IMS的概念及命名在WHO 2008年颁布的髓系肿瘤的新分类中被正式采纳^[3]。IMS的文献报道多以个例报道为主,虽然病例数量大的报道较少,且多为回顾性的总结分析,缺少前瞻性的临床试验研究,但关于影响IMS预后的因素,尤其是IMS缓解后的治疗策略的研究仍有一些进展,而且是目前临床医师尤其关注的问题。

一、临床特点及预后

1. 发病率:髓系肉瘤(MS)在临床上可以是原发孤立的IMS,也可以同时伴随外周血及骨髓累及,可以表现为缓解的AML的髓外复发,也可以表现为是MDS、MPN或MDS/MPN的病情进展。MS男性稍多于女性,比例约为1.2:1,中位年龄56岁(1个月~89岁)。MS是比较罕见的恶性血液系统肿瘤,成人总发病率2/100万,儿童发病率0.7/100万,占AML的1.4%~9%,IMS占AML的1%~2%,IMS若不积极治疗,在5~12个月内有进展为AML的风险,进展后生存期短^[3-7]。

2. 发病部位:IMS可发生于全身各器官系统,如皮肤、淋巴结、骨、骨髓、软组织、神经系统、消化系统、乳腺等部位,表现为实体肿块,类似实体瘤,小于10%表现为多部位。多数患者以局部肿块形成或肿块引起的局部压迫症状为首发表现。Yui等^[8]报道96例MS,累及部位:皮肤软组织37例(38%),淋巴系统17例(18%),胃肠道泌尿生殖系统14例(15%),神经系统9例(9%),乳腺3例(3%),多部位或其他16例(17%)。Goyal等^[9]近期分析94 000例AML患者,746例(0.8%)诊断MS,最常见的累及部位分别为:软组织31.3%,皮肤/乳腺12.3%,消化系统10.3%。波兰多中心分析39例MS,累及部位依次为中枢神经系统(18%)、软组织(8%)、淋巴结(6%)、皮肤(6%)、骨(5%)、胸膜(4%),21例

(54%)累及多部位^[10]。Claerhout等^[11]分析72例MS患者(IMS或继发MS),结果提示累及部位与只是IMS或曾诊断AML无关。

3. 免疫表型与细胞遗传学:免疫组织化学染色是诊断IMS最为有效且简单易行的方法,可根据细胞表型来判断IMS的类型及细胞分化程度,IMS绝大部分表达髓系相关抗原,CD68表达最常见,MPO阳性率达77%~97%,CD43阳性率可达100%,其次可表达CD117、CD15、CD13、CD33、CD99等。55%的患者伴有细胞遗传学及分子学异常,包括t(8;21)、inv(16)、单体7、+8、+4、单体16、16q-、5q-、20q-、MLL基因重排、NPM1⁺、FLT3-ITD⁺等^[3,7]。

4. 预后影响因素:细胞遗传学与预后相关性正在引起重视。Yui等^[8]报道96例MS患者,中位年龄53(17~83)岁,男性64例(67%),原发64%(61例),继发36%(35例,血液肿瘤或治疗相关),74例进行了细胞遗传学分层:预后好7例(9%),预后中等45例(61%),预后差22例(30%)。中位随访135周,57例(59%)死亡。49例(70%)获得完全缓解(CR),26例(53%)复发。细胞遗传学分层好、中、差组OS时间分别为169、52和17.5个月($P=0.040$)。有无骨髓累及组中位OS时间分别为17和20个月($P=0.400$)。原发及继发于AML的MS中位OS时间分别为52和11.5个月($P<0.001$)。结果提示细胞遗传学好及原发MS与预后好相关。Stein-Wexler等^[12]报道t(8;21)(q22;q22)是良好预后指标;Byrd等^[13]曾报道伴t(8;21)(q22;q22)染色体改变的AML患者,出现髓外MS者比无髓外侵犯者缓解率低,生存期短。

有研究发现治疗方法的选择与患者的预后有一定的相关性。Yamauchi等^[14]发现如果单纯使用放疗或手术治疗等局部治疗,IMS患者在3~6个月出现骨髓受累,而接受全身系统化疗的患者转化为AML时间可延长至12个月。杨玲等^[15]报道1例MS患者接受局部治疗,8例MS患者接受系统化疗。接受局部治疗的1例患者在病程第6个月出现骨髓受累,进行化疗的8例患者中5例在中位病程14(2~34)个月转化为AML。提示全身系统化疗有助于延长MS的AML转

化时间。另外有研究报道缓解后异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可以延长IMS患者生存^[6,16]。

目前大多数研究者认为临床表现及治疗反应不受年龄、性别、累及部位、AML/MDS/MPN 病史、组化表现、免疫分型等因素影响。

二、治疗

由于IMS发病率低、缺乏前瞻性研究,目前还没有统一的治疗建议。IMS的治疗与以下因素有关:IMS的部位(皮肤、中枢神经系统或其他)、IMS发生的时间(首发、化疗后复发、移植后复发)、患者的年龄、患者的一般状况等。治疗选择包括:化疗、放疗、移植、靶向治疗及免疫治疗^[17-19]。

1. IMS是否需要治疗:Neiman等^[20]曾报道在15例未予化疗的IMS患者中,13例(87%)在中位10.5个月后进展为AML。Yamauchi等^[14]对72例IMS患者不同疗法的疗效进行了比较,32例予手术切除或放疗而未进行全身化疗的患者中,28例(88%)在3~6个月出现骨髓受累,11个月内进展为AML;而42例予全身化疗的患者中,25例(58%)在随访11个月后仍无骨髓浸润表现,提示全身化疗比手术切除及放疗更能延长无骨髓浸润期,延缓向AML的进展。鉴于几乎所有IMS患者最终会进展为AML,IMS需要治疗已达成共识。

2. IMS如何治疗:

(1)诱导治疗:诱导治疗的效果在多个研究中报道。Tsimberidou等^[21]报道23例IMS患者采用阿糖胞苷、去甲氧柔红霉素及氟达拉滨诱导化疗,CR率达69%。在一项回顾性研究中,9例IMS患者采用阿糖胞苷/蒽环类药物为基础的化疗,CR率为71%^[22]。由于IMS领域治疗比较的资料有限,最优的治疗方案并不明确,但是阿糖胞苷为基础的治疗模式是最常用的,目前,对于IMS的诱导治疗建议AML样化疗作为标准治疗^[23-24]。

(2)缓解后治疗:IMS缓解后治疗经验非常有限,是否所有患者需要缓解后治疗目前没有前瞻性循证证据支持。一般根据患者的年龄、患病部位、MS的范围、患者一般状况、细胞遗传学及分子学异常的情况综合决定^[18]。

缓解后是否行造血干细胞移植(HSCT)虽然没有前瞻性研究作为循证学建议,但正逐渐在引起重视。Pileri等^[16]的研究结果显示IMS患者在CR状态下行HSCT明显改善OS,移植组和未移植组48个月OS率分别为76%和0($P < 0.001$)。Chevallier等^[25]报道99例患者(30例IMS,69例AML伴MS)行HSCT,5年OS和无白血病生存(LFS)率分别为48%和36%,在多因素分析中,不良细胞遗传学异常明显缩短LFS时间,移植前IMS处于CR状态明显提升LFS。Antic等^[6]分析了12例IMS患者的治疗。男性8例,中位年龄39岁,化疗7例(3例联合HSCT),手术5例,随访期内,9例患者死亡,中位存活13个月,无事件生存(EFS)时间8个月,OS与初始治疗方式无明显相关性,但化疗与HSCT分别是提高EFS率的独立预后因素,化疗联合allo-HSCT可以明显延长EFS时间,<40岁联合化疗/allo-HSCT明显影响EFS。汪清源等^[26]分析15例IMS患者,中位年龄44(13~

52)岁,发病部位累及乳腺、子宫、胃肠道等,中位生存时间30.5(4~100)个月,AML化疗方案及早期CR状态下行allo-HSCT可改善OS。因此,allo-HSCT对于IMS很有可能成为一个潜在有效的缓解后治疗选择。

放射治疗的作用相关研究资料有限且结论不统一。Tsimberidou等^[27]报道认为化疗基础上联合放疗改善生存;Feller等^[28]的一项回顾性分析71例患者的研究结果显示化疗基础上联合放疗并没有使患者获益更多。目前对于IMS化疗疗效不佳者建议加用放疗,如果放疗毒性可耐受,也可以作为巩固治疗的选择^[28],对于移植后出现IMS复发的患者也建议给予放疗^[24]。

大多数靶向治疗的临床试验是不包括IMS的,这些潜在的靶向基因在IMS中的预后意义目前还没有相应的数据支持。

对于不适合强化疗的患者,可以采用小剂量治疗,放疗和手术也可以用于改善症状。对于老年和(或)不适合强化疗的IMS患者,去甲基化药物也有成功的报道^[30-31]。

(3)复发后治疗:IMS复发很少见,一般都是骨髓复发的先兆,从IMS复发至骨髓复发中位时间为7(1~19)个月^[32],即使是局部复发,需要全身系统治疗而不是只针对局部治疗^[24]。化疗后复发的患者没有标准的挽救方案,可以采用之前没有用过的AML挽救治疗方案再诱导,之后建议行allo-HSCT,对于化疗疗效不充分患者可选择放疗辅助^[17,24],移植后IMS复发也是全面复发的先兆,预后极差,中位生存时间4个月^[33],根据患者一般状况可以选择供者淋巴细胞输注、化疗、二次allo-HSCT、甲基化治疗及靶向治疗等^[17,24,34]。

总之,对于IMS,首先建议进行全身系统治疗,诱导治疗可采用AML样诱导方案,诱导治疗后疗效不佳者建议加用放疗,诱导缓解后有条件者建议行allo-HSCT,老年及不适宜强化疗患者可采用去甲基化治疗,随着二代测序的普及,靶向治疗有可能成为未来治疗选择。

鉴于IMS的发生率低,所有治疗建议都需要未来前瞻性随机临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] Burns A. Observation of surgical anatomy, head and neck [M]. Edinburgh: Thomas Royce and Co, 1811:364-366.
- [2] Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system [J]. Armed Forces Inst Pathol, 1966: 241-243.
- [3] Pileri SA, Orayi A, Falini B. Myeloid sarcoma//Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC, 2008: 140-141.
- [4] Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review [J]. Am J Blood Res, 2013, 3(4):265-270.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016, 127(20):2391-2405 [J]. Blood, 2016, 128(3):462-463. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
- [6] Antic D, Elezovic I, Milic N, et al. Is there a "gold" standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? [J].

- Biomed Pharmacother, 2013, 67(1):72-77. DOI: 10.1016/j.biopha.2012.10.014.
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC, 2016:167-168.
- [8] Yui J, Mudireddy M, Patnail MM, et al. Myeloid Sarcoma: The Mayo clinic Experience of Ninety Six Case Series [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstract), 2016, 128:2798.
- [9] Goyal G, Bartley AC, Patnaik MM, et al. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(8):e592. DOI: 10.1038/bcj.2017.79.
- [10] Patkowska E, Szczepaniak A, Baranska M, et al. A Comparison of Clinical Characteristics and Treatment Outcome in Myeloid Sarcoma Versus Acute Myeloid Leukemia patients without Extramedullary Involvement-Case Control Study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstract), 2017, 130:1311.
- [11] Claerhout H, Van Aelst S, Melis C, et al. Clinicopathological characteristics of de novo and secondary myeloid sarcoma: A monocentric retrospective study [J]. Eur J Haematol, 2018, 100(6):603-612. DOI: 10.1111/ejh.13056.
- [12] Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, West DC. Orbital granulocytic sarcoma: an unusual presentation of acute myelocytic leukemia [J]. Pediatr Radiol, 2003, 33(2):136-139. DOI: 10.1007/s00247-002-0834-0.
- [13] Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461 [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(2):466-475. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.466.
- [14] Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature [J]. Cancer, 2002, 94(6):1739-1746. DOI: 10.1002/cncr.10399.
- [15] 杨玲, 李瑞, 谢莉萍, 等. 髓系肉瘤11例临床分析 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(8):554-556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.015.
- [16] Pileri SA, Ascani S, Cox MC, et al. Myeloid sarcoma: clinicopathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients [J]. Leukemia, 2007, 21(2):340-350. DOI: 10.1038/sj.leu.2404491.
- [17] Solh M, Solomon S, Morris L, et al. Extramedullary acute myelogenous leukemia [J]. Blood Rev, 2016, 30(5):333-339. DOI: 10.1016/j.blre.2016.04.001.
- [18] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(5):263-267. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027.
- [19] Shahin OA, Ravandi F. Myeloid sarcoma [J]. Curr Opin Hematol, 2020, 27(2):88-94. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000571.
- [20] Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases [J]. Cancer, 1981, 48(6):1426-1437. DOI: 10.1002/1097-0142(19810915)48:6<1426::aid-cncr2820480626>3.0.co;2-g.
- [21] Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2008, 113(6):1370-1378. DOI: 10.1002/cncr.23691.
- [22] Lazzarotto D, Candoni A, Fili C, et al. Clinical outcome of myeloid sarcoma in adult patients and effect of allogeneic stem cell transplantation. Results from a multicenter survey [J]. Leuk Res, 2017, 53:74-81. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.12.003.
- [23] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. Blood, 2010, 115(3):453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [24] Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2011, 118(14):3785-3793. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229.
- [25] Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Haematologica, 2011, 96(9):1391-1394. DOI: 10.3324/haematol.2011.041418.
- [26] 汪清源, 范祎, 韩悦, 等. 孤立的髓系肉瘤15例临床分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2016, 2:172-175.
- [27] Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy [J]. Leukemia, 2003, 17(6):1100-1103. DOI: 10.1038/sj.leu.2402958.
- [28] Feller FM, Patel M, Devlin SM, et al. The addition of radiation therapy to initial treatment for extramedullary acute myeloid leukemia does not offer a survival benefit when added to chemotherapy [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstract), 2014, 124:960.
- [29] Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK, et al. Use of Radiation in Extramedullary Leukemia/Chloroma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102(2):314-319. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.045.
- [30] Gornicec M, Wölfler A, Stanzel S, et al. Evidence for a role of decitabine in the treatment of myeloid sarcoma [J]. Ann Hematol, 2017, 96(3):505-506. DOI: 10.1007/s00277-016-2870-0.
- [31] Katagiri T, Ushiki T, Masuko M, et al. Successful 5-azacytidine treatment of myeloid sarcoma and leukemia cutis associated with myelodysplastic syndrome: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(36):e7975. DOI: 10.1097/MD.00000000000007975.
- [32] Byrd JC, Weiss RB. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule [J]. Cancer, 1994, 73(8):2107-2112. DOI: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2107::aid-cncr2820730815>3.0.co;2-w.
- [33] Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, et al. Extramedullary tumors of myeloid blasts in adults as a pattern of relapse following allogeneic bone marrow transplantation [J]. Cancer, 1999, 85(3):608-615. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<608::aid-cncr11>3.0.co;2-5.
- [34] Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation [J]. N Engl J Med, 2016, 375(2):143-153. DOI: 10.1056/NEJMoa1601202.

(收稿日期:2021-06-09)

(本文编辑:王叶青)