

淋巴瘤合并骨髓纤维化五例临床分析并文献复习

王文佳 董丽华 尹青松 宋永平 魏旭东 李玉富

Clinical analysis of 5 cases of lymphoma with myelofibrosis and literature review

Wang Wenjia, Dong Lihua, Yin Qingsong, Song Yongping, Wei Xudong, Li Yufu

Corresponding author: Li Yufu, Department of Hematology, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: liyufu85@126.com

骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)是一种骨髓造血组织中胶原增生,造血功能严重受到影响的一种骨髓增生疾病。恶性血液系统肿瘤合并MF临床少见,其中淋巴瘤合并MF则更为少见,其发生机制不明,尚无统一标准治疗方案。为提高对该病的认识及诊疗水平,现将我院5例淋巴瘤合并MF患者的临床资料分析如下,并进行相关的文献复习。

病例与方法

1. 病例:2005年1月至2015年1月我院收治5例淋巴瘤合并MF患者,其中女2例,男3例,中位年龄为43(23~59)岁。非霍奇金淋巴瘤(NHL)3例[2例为外周T细胞性淋巴瘤(PTCL),1例为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)]。霍奇金淋巴瘤(HL)2例,1例为经典型富于淋巴细胞型(LRCHL),1例为经典型淋巴细胞消减型(LDCHL)(表1)。

2. 治疗及转归:2例PTCL患者中1例给予4个疗程CHOP(环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、泼尼松)方案和4个疗程DICE(地塞米松、异环磷酰胺、顺铂、依托泊苷)方案化疗,化疗后病情稳定,在治疗结束的第3个月患者出现血细胞减少,WBC $3.41 \times 10^9/L$,HGB 78 g/L,经骨髓活检和JAK2 V617F基因检测诊断为MF,给予叶酸、司坦唑醇等治疗,效果不佳,3个月后死亡。另1例给予CHOP方案化疗,化疗第5个疗程出现血小板减少,PLT $82 \times 10^9/L$,骨髓“干抽”,骨髓活检及JAK2 V617F等检查证实为MF,在第6个疗程化疗后血小板持续下降致脑出血死亡。1例DLBCL患者行6个疗程CHOP方案化疗,获得完全缓解(CR)。在获得CR后第5年患者出现血常规异常:WBC $1.32 \times 10^9/L$,HGB 42 g/L,PLT $83 \times 10^9/L$ 。经骨髓活检及JAK2 V617F基因检测诊断为MF,给予沙利度胺、泼尼松等治疗,血常规恢复,目前病情稳定,但一般情况较差。2例HL患者中1例以髌关节疼痛、血常规异常起病,骨髓活检示骨髓组织中广泛纤维化,网织纤维

(+),JAK2 V617F(-),诊断为MF,给予司坦唑醇、干扰素等治疗2个月,骨痛未缓解,PET-CT检查示:全身多发代谢异常增高淋巴结,均考虑为淋巴瘤病灶。取淋巴结活检诊断为LRCHL。依次给予6个疗程ABVD(表柔比星、博来霉素、长春瑞滨、达卡巴嗪)、2个疗程BEACOPP(环磷酰胺、表柔比星、依托泊苷、长春新碱、达卡巴嗪、泼尼松、博来霉素)和2个疗程ABVD方案化疗,化疗后疾病稳定,血常规恢复正常。在治疗结束的12个月后右腹股沟淋巴结进行性增大,活检证实淋巴瘤复发,目前在治疗中。另1例初诊为Castleman病,仅行2个疗程COP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)方案治疗,24个月后因颈部肿物再次入院,肿物活检诊断LDCHL,骨髓活检提示MF,JAK2 V617F正常,诊断为:LDCHL合并MF。依次给予4个疗程ABVD和4个疗程EPOCH(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、依托泊苷)方案化疗。第5个疗程结束后获得CR,目前病情稳定(表1)。

3. 随访:随访截止时间为2015年6月,中位随访时间为47(5~96)个月。通过电话进行随访。

4. 典型病例:

例1,女,50岁。2012年8月因“全身多发淋巴结肿大2个月余”入院。CT示:两侧锁骨上、腋窝、肺门及纵隔多发增大淋巴结。颈部右侧淋巴结活检病理:PTCL,非特指型;Ki-67(+)(20%~60%),CD20(-),CD79(-),CD3(+),CD43(+),CD5(+),CD30(-),CD10(+/-),CD34(+血管),Cyclin D1(-),MPO(-),S-100散在,CK(-),VIM(+).TCR基因重排未检测到单克隆细胞。骨髓象未见明显异常。最终诊断为PTCL,非特指型,Ⅲ期,IPI评分2分。给予4个疗程CHOP方案及4个疗程DICE方案化疗,2及4个疗程后疗效均评估为部分缓解。2013年6月,患者因“发热、寒战”再次入院。血常规:WBC $3.21 \times 10^9/L$,HGB 62 g/L,PLT $93 \times 10^9/L$ 。骨髓象:有核细胞增生减低,粒:红为1.79。骨髓多次出现“干抽”现象。骨髓活检:有核细胞增生极度活跃(>90%),粒/红比例大致正常;巨核细胞数量在正常范围内,胞体小;淋巴细胞散在分布;间质胶原纤维增生,网织纤维(+++) (图1)。JAK2 V617F基因检测阴性。诊断为PTCL合并MF。予抗感染、输注红细胞及血小板等治疗后,体温恢复正常,同时给予叶酸、司坦唑醇等治疗,血三系仍持续低下,一般情况差,患者放弃治疗,出院3个月后死亡。

例5,男,38岁。2008年6月因“胸部刺痛感5 d”入院。胸部CT:右上纵隔软组织影,5.1 cm×4.7 cm。肿块穿刺活检:可见淋巴结结构,组织细胞增生,大量浆细胞浸润。免疫组化:CD20(+),CD79a(滤泡+),CD138(+),Ki-67阳性率<10%,CD3、CD45RO散在细胞(+),CD21(-),CD30(-),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.016

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:李玉富,Email:liyufu85@126.com

表1 5例淋巴瘤合并骨髓纤维化(MF)患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	病理分型	症状	肝脾肿大	WBC (×10 ⁹ /L)	HGB (g/L)	PLT (×10 ⁹ /L)	MF程度	JAK2 V617F	治疗	随访时间(月)	随访结果
1	女	50	PTCL	发热、寒战	无	3.21	62	93	+++	-	4CHOP、4DICE 叶酸、司坦唑醇	13	确诊合并MF 后3个月死亡
2	女	59	DLBCL	乏力、消瘦、 腹胀、盗汗	巨脾,肋缘 下8 cm	1.32	42	83	+	-	6CHOP、沙利度胺、 泼尼松维持治疗	96	病情稳定,随 访中
3	男	43	PTCL	发热、齿龈 出血	无	0.40	58	9	++	-	6CHOP	5	第6个疗程后 死于脑出血
4	男	23	LRCHL	发热、鼻出 血	脾大,肋 缘下2 cm	1.32	93	84	+	-	司坦唑醇、IFN、6ABVD、 2BEACOPP、2ABVD	38	治疗结束后 12个月复发
5	男	38	LDCHL	发热、盗汗、 颈部肿物	无	8.80	78	228	+	-	4ABVD、4EPOCH	84	完全缓解,随 访中

注:该表中血常规均为合并骨髓纤维化时血常规,随访时间为患者就诊至死亡或随访结束时间(2015年6月)。PTCL:外周T细胞淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;LRCHL:经典型富于淋巴细胞型霍奇金淋巴瘤;LDCHL:经典型淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤。CHOP:环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、泼尼松;DICE:地塞米松、异环磷酰胺、顺铂、依托泊苷;ABVD:表柔比星、博来霉素、长春瑞滨、达卡巴嗪;BEACOPP:环磷酰胺、表柔比星、依托泊苷、长春新碱、达卡巴嗪、泼尼松、博来霉素;EPOCH:环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、依托泊苷

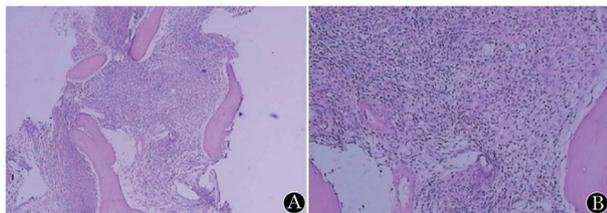


图1 例1(外周T细胞淋巴瘤合并骨髓纤维化患者)骨髓活检检查结果(HE染色,A:×100, B:×400)

诊断为Castleman病(浆细胞型)。仅行COP方案化疗2个疗程。2010年6月患者因“间断发热伴颈部肿物”再次入院,B超检查示:颈部、腋下、腹膜后可见多个大小不等肿大淋巴结,最大者2.7 cm×2.1 cm。胸部CT示:右上纵隔软组织影,约3.1 cm×2.5 cm。行颈部肿物活检示:LDCHL;免疫组化:CD20(+),CD79a(+),CD3(+),Ki-67阳性率20%,Pax-5(+),CD45R0(+),CyclinD1(灶+),CD15(-),EBV(+),CD30(+),bcl-2(-),CD10(+),CD23(灶+),CD21(±),CD68(+),ALK(-)。血常规:WBC 5.1×10⁹/L, HGB 116 g/L,PLT 173×10⁹/L。髂骨及胸骨多处穿刺稀释。骨髓活检:细胞间可见纤维组织增生,网织纤维(+).JAK2 V617F基因正常。诊断为HL,LDCHL,IVB期,合并MF。给予4个疗程ABVD方案化疗后,复查B超示全身浅表和腹腔肿大淋巴结基本消失,骨髓穿刺及活检均未见异常。疗效评价为部分缓解。继续给予4个疗程EPOCH方案巩固化疗。患者在第5个疗程化疗后,复查CT示右上纵隔未见软组织肿块,B超示全身未见肿大淋巴结,疗效评估为CR。现仍在随访中。

讨 论

MF是一种由于骨髓造血组织中胶原增生,其纤维组织

严重地影响造血功能所引起的一种骨髓增生性疾病。MF常合并造血系统恶性肿瘤,如巨核细胞白血病、慢性髓性白血病和毛细胞白血病,然而,恶性淋巴瘤合并MF非常罕见,目前国内国外个案病例报道共约100例。本中心从2005年至2015年10年期间共收治5例恶性淋巴瘤合并MF患者,其中HL 2例,NHL 3例,仅1例HL患者达到CR,余预后均较差。

目前尚无研究证实淋巴瘤与MF之间的关系。有人认为MF是淋巴瘤侵犯骨髓的结果,而本组2例合并MF的HL患者中,1例在淋巴瘤诊断前便诊断为MF,另1例在诊断淋巴瘤同时伴有MF,可见MF不仅可以后于淋巴瘤发生,也可以同时或早于淋巴瘤发生。另淋巴瘤合并MF的发生率与淋巴瘤分型亦有关系,本组5例患者中,3例为NHL(其中2例为PTCL),2例为HL。这一结果与文献[1]报道一致。

与原发性MF相比,淋巴瘤合并MF患者肝脾多无明显肿大或轻度肿大,发病年龄早,且外周血三系减少而无全血细胞增生期,JAK2 V617F多阴性,有一定临床鉴别意义^[2]。结合本组5例患者及文献[3]的报道,淋巴瘤合并MF时临床表现以贫血、血小板减少为主。大多数淋巴瘤患者合并MF时,常因二系或三系血细胞减少,骨髓干抽,行骨髓活检发现MF,但常因取材的局限性可出现假阴性。而对于一些仅可检测到MF的早期淋巴瘤患者,常因无明显肿大淋巴结、肿物活检及骨髓穿刺未能检测到淋巴瘤细胞而被漏诊。有研究显示,PET-CT在淋巴瘤诊断,且在其骨髓浸润诊断方面均有较高的敏感性和特异性^[4-5]。故在疑为合并淋巴瘤的MF患者,PET-CT检查可辅助淋巴瘤的诊断。

到目前为止,普遍认为细胞因子异常在淋巴瘤合并MF中具有重要作用,如血浆转化生长因子β(TGF-β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(b-FGF)及可溶性IL-2受体^[6]、ENREF-1、IL-6、TNF-α、IL-1β^[7]等。曾有报

道,快速发展为MF的PTCL患者TGF- β 水平增加,而TGF- β 增加可能是对异常T淋巴细胞的一种抑制反应^[8],这可以解释NHL合并MF中T细胞淋巴瘤相对较为多见。有学者推测是淋巴瘤细胞诱导了MF的发生,淋巴瘤细胞通过诱导其周围细胞如单核细胞分泌PDGF^[9],刺激纤维母细胞增殖,从而促使MF的发生。也有研究认为,升高的TGF- β 、b-FGF来源于淋巴瘤细胞本身,可促进纤维母细胞的增殖及骨髓胶原的合成,从而诱导导致MF^[10-11]。

合并MF的淋巴瘤患者预后差,且其预后与淋巴瘤病理类型密切相关,NHL合并MF较HL合并MF者预后差,病死率高^[11-13]。PTCL合并MF较其他类型的淋巴瘤多见,且其发病急、病程短,预后很差。本组5例患者中,2例HL合并MF患者,1例目前仍在治疗中,另1例已临床观察7年,一直处于CR。而2例PTCL合并MF后,在短期病情恶化,生存时间仅为13和5个月。1例DLBCL合并MF后,虽给予沙利度胺、泼尼松等治疗后病情稳定,但其一般情况差。

淋巴瘤合并MF尚无标准的治疗方案。因MF发生与淋巴瘤疾病本身密切相关,现主要采用针对淋巴瘤的联合化疗。化疗后MF的改善情况,也可作为淋巴瘤疗效的参考标准^[8],MF程度降低或消失,提示骨髓造血功能改善,同时也提示淋巴瘤得到相应控制。但多数患者淋巴瘤仍会出现复发或进展。除化疗外,相关研究显示,免疫调节剂如来那度胺、沙利度胺在NHL和MF中均具有一定疗效^[14],且关于HL的免疫疗法近年来也取得了一些进展^[15-16]。免疫疗法对肿瘤细胞的特异性强,不良反应小,也不失是一个治疗选择。为提高该病治愈率及长期生存率,常规化疗缓解后,如患者条件允许,建议尽早行异基因造血干细胞移植治疗^[17]。

参考文献

- [1] 刘静,薛梅,闫洪敏,等. B淋巴瘤细胞淋巴瘤合并骨髓纤维化一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2011, 20(11): 687-689. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2011.11.016.
- [2] 张丹凤,潘峻. 原发性骨髓纤维化诊疗进展: 第19届欧洲血液学年会报道[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(9): 525-529. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.09.006.
- [3] 黄艳,杨波,孙嘉峰,等. 恶性血液病继发骨髓纤维化69例[J]. 白血病·淋巴瘤, 2012, 21(7): 416-422. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2012.07.009.
- [4] 宋玉琴,朱军. PET-CT在淋巴瘤中的应用价值[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 280-281. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.004.
- [5] 汤日杰,桂思,李建生,等. 18F-FDG PET/CT与大范围弥散磁共振成像评价非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润的对比研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 231-235. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.011.
- [6] Tabata R, Tabata C, Nagai T, et al. Follicular lymphoma with prominent fibrosis complicated by peripheral eosinophilia [J]. Ann Hematol, 2012, 91(6): 965-967. doi: 10.1007/s00277-011-1342-9.
- [7] Sekiguchi Y, Matsuzawa N, Shimada A, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with intramedullary production of platelet-derived growth factor and possibly complicating myelofibrosis: report of a case with review of the literature [J]. Int J Hematol, 2013, 98(2): 250-257. doi: 10.1007/s12185-013-1386-9.
- [8] 窦青瑜,黄晓军. 淋巴瘤合并骨髓纤维化1例报告[J]. 中国实用内科学杂志, 2006, 26(21): 1732-1732.
- [9] Rizzi R, Pastore D, Liso A, et al. Autoimmune myelofibrosis: report of three cases and review of the literature [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(3):561-566.
- [10] Kikukawa M, Umahara T, Kikukawa M, et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as myelofibrosis with the expression of basic fibroblast growth factor [J]. Geriatr Gerontol Int, 2009, 9(4): 395-398. doi: 10.1111/j.1447-0594.2009.00556.x.
- [11] Matsunaga T, Takemoto N, Miyajima N, et al. Splenic marginal zone lymphoma presenting as myelofibrosis associated with bone marrow involvement of lymphoma cells which secrete a large amount of TGF-beta [J]. Ann Hematol, 2004, 83(5): 322-325.
- [12] Rao SA, Gottesman SR, Nguyen MC, et al. T cell lymphoma associated with myelofibrosis [J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(4): 715-718.
- [13] Masarova L, Newberry KJ, Pierce SA, et al. Association of lymphoid malignancies and Philadelphia-chromosome negative myeloproliferative neoplasms: Clinical characteristics, therapy and outcome [J]. Leuk Res, 2015, 39(8): 822-827. doi: 10.1016/j.leukres.2015.05.002.
- [14] Pan B, Lentzsch S. The application and biology of immunomodulatory drugs (IMiDs) in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2012, 136(1): 56-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.004.
- [15] Subbiah V, Brown RE, McGuire MF, et al. A novel immunomodulatory molecularly targeted strategy for refractory Hodgkin's lymphoma [J]. Oncotarget, 2014, 5(1):95-102.
- [16] Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18): 2183-2189.
- [17] Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3363-3369. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3367.

(收稿日期:2015-10-15)

(本文编辑:王叶青)