

- Br J Haematol, 1961, 7:303-314.
- [2] 张之南,郝玉书,赵永强,等.血液病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011:349-352.
- [3] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:49-51.
- [4] Beutler E, Blume KG, Kaplan JC, et al. International Committee for Standardization in Haematology: recommended methods for red-cell enzyme analysis[J]. Br J Haematol, 1977, 35(2):331-340.
- [5] Delaunay J, Stewart G, Iolascon A. Hereditary dehydrated and overhydrated stomatocytosis: recent advances [J]. Curr Opin Hematol, 1999, 6(2):110-114.
- [6] Zarychanski R1, Schulz VP, Houston BL, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis [J]. Blood, 2012, 120(9):1908-1915. DOI: 10.1182/blood-2012-04-422253.
- [7] Albuissou J, Murthy SE, Bandell M, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1884. DOI: 10.1038/ncomms2899.
- [8] Flatt JF, Bruce LJ. The hereditary stomatocytoses[J]. Haematologica, 2009, 94(8):1039-1041. DOI: 10.3324/haematol.2009.010041.
- [9] Andolfo I, Alper SL, Delaunay J, et al. Missense mutations in the ABCB6 transporter cause dominant familial pseudohyperkalemia [J]. Am J Hematol, 2013, 88(1):66-72. DOI: 10.1002/ajh.23357.
- [10] Glogowska E, Lezon-Geyda K, Maksimova Y, et al. Mutations in the Gardos channel (KCNN4) are associated with hereditary xerocytosis [J]. Blood, 2015, 126(11):1281-1284. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657957.
- [11] Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Next generation research and therapy in red blood cell diseases[J]. Haematologica, 2016, 101(5):515-517. DOI: 10.3324/haematol.2015.139238.
- [12] Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update [J]. Br J Haematol, 2012, 156(1):37-49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.

(收稿日期:2016-12-09)

(本文编辑:徐茂强)

## 以脊髓压迫症为首表现的非霍奇金淋巴瘤 25例临床分析

田卫伟 田磊 赵伟 万伟 高锦洁 胡凯 克晓燕

**Clinical characterization and outcome of non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a retrospective study of 25 patients** Tian Weiwei, Tian Lei, Zhao Wei, Wan Wei, Gao Jinjie, Hu Kai, Ke Xiaoyan  
Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xykbysy@163.com

恶性脊髓压迫症(SCC)是指脊椎或椎管内占位性病变(肿瘤转移或原发)引起脊髓、脊神经根及其供应血管受压,造成脊髓及脊神经根功能缺陷的临床综合征<sup>[1]</sup>。若得不到及时诊治,常常发生截瘫、大小便困难等不可逆的神经损害,

严重影响患者生活质量。以SCC为首表现的非霍奇金淋巴瘤(NHL)发病率极低,占NHL的6.5%<sup>[2]</sup>,弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见类型<sup>[3]</sup>。由于发病率低,该病早期诊断、治疗方式仍在探索中。本研究我们回顾性分析25例以SCC起病的NHL患者临床特征、治疗和预后,现报道如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:纳入2001年4月至2015年3月在我科住院治疗且资料完整的以SCC为首表现的非霍奇金淋巴瘤患者25例。诊断符合2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准。根据Hans模型分为生发中心来源(GCB型)和非生发中心来源(non-GCB型)。收集的临床资料包括性别、年龄、首发症状、发病部位、有无B症状(发热、盗汗、体重减轻)、实验室检查、影像学及病理学资料、临床分期、治疗方案、治疗反应及生存期等。

2. 分期和疗效评价:按Ann Arbor临床分期标准进行分期。采用淋巴瘤疗效评定标准<sup>[4]</sup>进行疗效评价,包括完全缓

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.020

作者单位:100191 北京大学第三医院血液科[田卫伟(现在山西医科大学附属山西大医院)、田磊、赵伟、万伟、高锦洁、胡凯、克晓燕]

通信作者:克晓燕,Email:xykbysy@163.com

解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

3. 随访:通过电话和登记系统等方式进行随访,随访截止时间2016年6月,中位随访时间26(3~63)个月。自治疗开始至复发或末次随访时间为无进展生存(PFS)期。自治疗开始至死亡或末次随访时间为总生存(OS)期。

## 结 果

1. 临床特征:25例患者中,男女比为2.57:1,中位年龄47(18~75)岁,18例(72%)患者ECOG $\geq$ 2分。病理类型:B-NHL 23例,T-NHL 2例。B-NHL中,DLBCL 14例(56%),是最常见病理类型,其中non-GCB型7例,GCB型5例,未分型2例;其次为B淋巴母细胞淋巴瘤(B-LBL)和小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)(各3例),滤泡淋巴瘤(FL)、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT)及淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)各1例。2例T-NHL均为ALK<sup>+</sup>间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。Ann Arbor临床分期:I期3例,III期2例,IV期20例。2例患者有B症状。国际预后指数(IPI)评分0~2分11例(44%)。

2. 临床表现及辅助检查:25例患者均出现不同程度腰背部、胸背部、项背部疼痛,其中22以疼痛为首发症状。确诊时下肢运动障碍者17例,其中截瘫11例。直肠膀胱功能障碍9例。从出现症状到诊断的中位时间为3(10~24)个月,从有症状到截瘫中位时间为1个月(6 d~23个月)。12例经CT引导下穿刺确诊。13例经手术活检确诊。9例LDH升高( $\geq$ 250 U/L)。19例行X线或CT检查,示椎管内病变、椎体骨质破坏、椎旁病变。25例均行MRI确诊为SCC。单一椎体受累12例(48%),其中胸椎7例(28%),腰椎4例(16%),尾椎1例(4%)。两个及以上椎体受累13例(52%)。椎管内病变者7例(28%)。MRI显示的脊髓受累部位与神经系统感觉运动障碍平面相符。10例患者在诊断SCC前后行全身增强CT检查,其中5例除提示受累脊柱见异常放射性浓聚灶外,尚合并有其他组织或器官有异常放射性浓聚。7例行全身PET-CT扫描,其中5例除受累脊柱代谢增高外,其他组织或器官亦发现异常放射性浓聚。

3. 治疗方案:25例患者中,1例行手术治疗后放弃治疗,1例SLL患者仅采用放疗,其余23例均采用联合化疗,其中单纯化疗13例,化疗+放疗10例。化放疗前其中12例采用手术行椎管减压或椎体固定治疗。放疗的总剂量为30~50 Gy。DLBCL采用CHOP(E)[环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱/长春地辛+泼尼松(依托泊苷)]方案±利妥昔单抗作为一线治疗方案。ALCL采用BEACOP(CHOP联合依托泊苷/替尼泊苷/博来霉素)或EPOCH(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+多柔比星/表柔比星)方案作为一线治疗方案。B-LBL采用VDLP(长春新碱+柔红霉素+培门冬酶+泼尼松)方案作为一线治疗方案。SLL采用CHOP方案或FC(氟达拉滨+环磷酰胺)作为一线治疗方案。FL采用CHOP方案作为一线治疗方案。LPL、MALT采用R-CHOP-E作为一线治疗方案。化疗总疗程2~10个,其中完成 $\geq$ 6个疗程者占

69.6%(16/23),5例患者化疗2~3个疗程后因个人原因、疾病进展或严重并发症未继续化疗。5例患者联合自体造血干细胞移植(ASCT)。9例患者接受了多次腰穿+鞘注治疗。

4. 治疗反应:11例瘫痪患者中7例行手术治疗,术后5例行走能力恢复。未行手术治疗的4例患者中,行放疗和(或)化疗后,1例行走能力恢复。9例直肠膀胱障碍患者,7例行手术治疗,6例术后症状改善。未行手术治疗的2例患者行化放疗,1例症状改善。

1例患者术后放弃治疗,术后疗效未评价。1例仅接受放疗的SLL患者,疾病稳定。另外23例化疗或化疗联合放疗患者(其中12例治疗前行手术减压治疗),CR 16例(69.6%),PR 4例(17.4%),SD 2例(8.7%),PD 1例(4.4%)。

可评价的13例DLBCL患者中,4例GCB型CR 3例,7例non-GCB型CR 6例。 $\geq$ 6个疗程化疗患者中,接受利妥昔单抗治疗8例,CR 7例;未接受利妥昔单抗治疗1例,CR 1例;接受依托泊苷治疗7例,CR 7例;未接受依托泊苷治疗3例,CR 2例。

5. 生存分析:截至随访终点,10例(40.0%)患者存活,15例(60.0%)死亡,其中13例(52%)死于PD,2例死于治疗相关并发症。所有患者3年PFS率和OS率分别为34.5%和46.9%,DLBCL患者3年的PFS率和OS率分别为41.7%和49.0%。1例曾接受过鞘内注射治疗患者出现中枢神经系统复发。

## 讨 论

90%以上淋巴瘤相关脊髓压迫症初始多以疼痛起病<sup>[1]</sup>,疼痛通常与受累脊髓的部位一致。随着疾病继续发展,出现运动、感觉障碍及膀胱直肠功能障碍,感觉障碍的时间往往迟于运动障碍。Epelbaum等<sup>[5]</sup>将发生于脊柱淋巴瘤的临床表现分为前驱期和进展期,前驱期持续数月~1年,以局限性疼痛为主要临床表现。进展期主要表现为2~8周内出现严重神经功能损害症状。本组患者中,88%以疼痛为首发临床表现,11例发生截瘫,9例出现膀胱直肠功能障碍。从出现症状到诊断的中位时间为3个月(10 d~24个月),从出现疼痛与严重神经功能障碍中位时间为1个月(6 d~23个月)。提示延误诊断的情况较为普遍。治疗前神经功能状态尤其是行走能力与预后相关<sup>[6]</sup>。因此,早期识别和诊断SCC起病的NHL非常重要。当出现背部疼痛,尤其时合并感觉障碍和下肢运动障碍等神经损害症状患者,应将MRI检查作为首选,其诊断肿瘤相关SCC准确性可达95%(敏感性93%,特异性97%)<sup>[7]</sup>。

以SCC起病的NHL患者中,单个脊柱受累最为常见,受累常见的部位为胸椎,其次为腰椎和颈椎。本组 $\geq$ 2个椎体受累患者略多于单个椎体受累,分别为13例和12例。单个椎体受累以胸椎受累最为常见,与文献[3]相符。完善增强CT或PET-CT后,各有5例患者有其他结外组织或器官受累。提示在SCC起病的NHL患者,尽可能完善PET-CT检查,能更准确地进行分期,将避免这部分患者误诊为原发性

脊柱淋巴瘤。本组患者中,最常见的病理类型为DLBCL,占所有病例的56%,其次为FL,与文献[3]报道基本一致。

以SCC起病的B-NHL目前尚无统一治疗标准。一旦确诊,应尽快根据患者情况选择化疗、放疗或者手术治疗。联合化疗仍然是主要治疗手段<sup>[8]</sup>。手术可用于病理性标本采集,但是否用于缓解SCC尚有争议。Chang等<sup>[9]</sup>的研究中,以SCC起病的DLBCL患者中,手术治疗组所有患者神经功能障碍恢复,但未接受手术治疗组中,仅有20%患者完全恢复。而Rades等<sup>[10]</sup>的研究表明,以脊髓压迫症起病的淋巴瘤患者,仅通过放疗64%卧床的患者1个月后行走能力恢复,所有患者12个月后重新获得行走能力,因此不需要手术治疗。在本研究中,11例发生截瘫的患者中,7例接受手术治疗,其中5例行走能力恢复。而未行手术治疗的4例患者,化疗和(或)放疗治疗后,1例行走能力恢复。未恢复3例患者,1例2个月后因PD死亡,另外2例分别于治疗后4个月和5个月因感染死亡。提示当肿瘤压迫出现严重神经功能障碍时,应积极手术解除肿瘤对神经的压迫,避免因长期卧床出现感染、心肺功能不全等并发症危及生命<sup>[11]</sup>。

SCC起病的NHL生存情况报道不一。法国协作组回顾性总结66例SCC起病B-NHL患者临床资料,中位随访53个月,侵袭性淋巴瘤5年的OS率和PFS率分别为78%和65%,惰性淋巴瘤5年的OS率和PFS率分别为60%和48%<sup>[3]</sup>。Chang等<sup>[9]</sup>回顾性分析11例SCC起病的DLBCL患者,手术+化疗组和化疗组中位生存期分别为48.6和17.8个月( $P=0.177$ )。本组患者3年的OS率和PFS率分别为46.9%和34.5%,其中DLBCL患者3年的OS率和PFS率分别为49.0%和41.7%,预后相对较差,考虑与本组患者疾病诊断较晚及部分患者没有接受足疗程治疗有关。

SCC起病的NHL预后因素尚不明确。IPI评分是目前广泛用于的评估DLBCL患者预后的指标,但鉴于SCC往往表现为下肢功能障碍致卧床不起导致ECOG评分过高,IPI是否适用SCC起病的DLBCL仍有争议<sup>[9,12]</sup>。LDH增高、手术前神经功能障碍持续时间( $\leq 2$ 个月)可能与SCC起病的NHL预后差相关<sup>[3,12]</sup>。化疗联合放疗较单纯化疗未能改善PFS和OS<sup>[3,12]</sup>。是否联合利妥昔单抗治疗、是否行ASCT对PFS和OS没有影响<sup>[3,12]</sup>。该病中枢复发、进展的风险为6%,使用大剂量甲氨蝶呤( $> 3 \text{ g/m}^2$ )和(或)预防性鞘注未能改善PFS和OS<sup>[3]</sup>。但鉴于文献报道均为回顾性研究且病例较少,利妥昔单抗及ASCT在以SCC起病的NHL中的治疗价值及该类患者是否需要中枢神经系统预防仍需要进一步的临床研究。

#### 参考文献

[1] Loblaw DA, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of

the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9):2028-2037. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.067.

- [2] Cugati G, Singh M, Symss NP, et al. Primary spinal intradural extramedullary lymphoma causing cauda equina syndrome [J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2012, 3(2):58-61. DOI: 10.4103/0974-8237.116538.
- [3] Fleury I, Amorim S, Mounier N, et al. Management and prognosis of 66 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a French retrospective multicenter study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7):2025-2031. DOI: 10.3109/10428194.2014.977884.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(9):816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [5] Epelbaum R, Haim N, Ben-Shahar M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal epidural involvement [J]. *Cancer*, 1986, 58(9):2120-2124.
- [6] Haas F. Management of malignant spinal cord compression [J]. *Nurs Times*, 2003, 99(15):32-34.
- [7] Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5):459-466. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70089-9.
- [8] Flouzat-Lachaniette CH, Allain J, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of spinal epidural compression due to hematological malignancies: a single institution's retrospective experience [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(3):548-555. DOI: 10.1007/s00586-012-2562-y.
- [9] Chang CM, Chen HC, Yang Y, et al. Surgical decompression improves recovery from neurological deficit and may provide a survival benefit in patients with diffuse large B-cell lymphoma-associated spinal cord compression: a case-series study [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11:90. DOI: 10.1186/1477-7819-11-90.
- [10] Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J, et al. Radiation therapy alone provides excellent outcomes for spinal cord compression from vertebral lymphoma [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(6):3081-3083.
- [11] Partida E, Mironets E, Hou S, et al. Cardiovascular dysfunction following spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(2):189-194. DOI: 10.4103/1673-5374.177707.
- [12] Han S, Yang X, Jiang D, et al. Surgical outcomes and prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma-associated metastatic spinal cord compression [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(15):E943-948. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001511.

(收稿日期:2016-10-18)

(本文编辑:刘爽)