

- [7] Baek SH, Kim C, Lee JH, et al. Cinobufagin exerts anti-proliferative and pro-apoptotic effects through the modulation ROS-mediated MAPKs signaling pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3):265-273.
- [8] Qi F, Li A, Zhao L, et al. Cinobufacini, an aqueous extract from *Bufo bufo gargarizans* Cantor, induces apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 654-661.
- [9] 王焰, 李军民, 杨晨敏, 等. 华蟾素诱导NB4细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2005, 25(6):534-537.
- [10] 张莉, 李军民, 钱樱, 等. 华蟾素诱导U937细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2007, 27(5):341-344.
- [11] 徐瑞成, 陈小义, 陈莉, 等. 蟾蜍灵对HL-60细胞的生长抑制及凋亡诱导作用[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(7):359-361.
- [12] Zhang DM, Liu JS, Tang MK, et al. Bufotalin from *Venenum Bufonis* inhibits growth of multidrug resistant HepG2 cells through G2/M cell cycle arrest and apoptosis[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692(1-3):19-28.
- [13] Wang XL, Zhao GH, Zhang J, et al. Immunomodulatory effects of cinobufagin isolated from *Chan Su* on activation and cytokines secretion of immunocyte in vitro [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(5):383-392.
- [14] 王玲, 刘世坤, 周于禄, 等. 华蟾素对人乳腺癌细胞阿霉素多药耐药性的逆转作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(5): 677-679.
- [15] 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 等. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3):232-235.
- [16] 蒋芹, 卞保强, 张为民. 华蟾素治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤学杂志, 2000, 5(4):294-295.
- [17] Chen T, Hu W, He H, et al. A Study on the Mechanism of Cinobufagin in the Treatment of Paw Cancer Pain by Modulating Local β -Endorphin Expression In Vivo [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013:851256.
- [18] 吴涛, 王晓芳. 华蟾素注射液联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤研究[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(22): 89-90, 93.
- [19] 张振会, 李建英, 曹鹏, 等. 高三尖杉酯碱联合苦参碱、华蟾素治疗难治性白血病26例临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(增刊):137-138.

(收稿日期:2015-04-09)

(本文编辑:刘爽)

以肺部多发浆细胞瘤为首发表现的髓外浆细胞瘤一例报告并文献复习

葛雪苹 陈萍 张晓慧 张宏 张永胜 范银银 王倩 傅晋翔 李炳宗

Extramedullary plasmacytoma presented with multiple pulmonary plasmacytoma as first manifestation: a case report and literature review

Ge Xueping, Chen Ping, Zhang Xiaohui, Zhang Hong, Zhang Yongsheng, Fan Yinyin, Wang Qian, Fu Jinxiang, Li Bingzong.

Corresponding author: Li Bingzong, Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China. Email: lbzww0907@hotmail.com

髓外浆细胞瘤(Extramedullary plasmacytoma, EMP)是原发于骨髓之外的浆细胞实体肿瘤,占浆细胞肿瘤的3%~

5%,大多发病于头颈部或上呼吸道,下呼吸道罕见,且以单发病灶为主^[1]。原发于肺的浆细胞瘤(Primary pulmonary plasmacytoma, PPP)极为罕见,临床症状及影像学检查结果与支气管肺癌难以鉴别,易误诊,诊断主要依靠局部活检病理^[2]。PPP多数表现为单发结节,少数为弥散性多发结节^[3-5]。近期我院诊断1例以肺部多发浆细胞瘤为首发表现的EMP患者,现报告如下。

病例资料

患者,男,83岁。有约50年间断吸烟史。2014年2月10日因“咳嗽、咳痰,伴痰中带血10余天”入住我院。2014年1月底无明显诱因出现发作性咳嗽,伴咳少量黄浓痰,痰中带血丝,为鲜红色,量较少,在外院门诊以“肺部感染”输液治疗3d,症状无好转,并出现咯血1次,为鲜红色,量约20ml。病程中无发热、胸痛、夜间盗汗及夜间端坐呼吸等。2014年2月7日外院X线胸片提示右肺中叶占位性病变。2014年2月10日为进一步诊治至我院,门诊以“右肺占位待查”收治入院。查体:体温36.6℃,无贫血貌,全身浅表淋巴结未及肿

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.015

基金项目:国家自然科学基金(81172256);中国博士后科学基金面上项目(2014M550307)

作者单位:215004 苏州大学附属第二医院血液科(葛雪苹、陈萍、张晓慧、王倩、傅晋翔、李炳宗),检验科(张宏、范银银),病理科(张永胜)

通信作者:李炳宗,Email:lbzww0907@hotmail.com

大,听诊双肺呼吸音粗,右肺可闻及少许湿性啰音,心脏听诊未见异常。腹平软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋缘下未触及肿大,双下肢无水肿。入院查血常规:WBC $3.4 \times 10^9/L$,HGB 139 g/L,PLT $136 \times 10^9/L$;生化:总蛋白 62.9 g/L,白蛋白 40.2 g/L,球蛋白 22.7 g/L,血钙 2.16 mmol/L,肝功能和肾功能正常;尿常规:隐血(+),尿蛋白(+/-);男性肿瘤指标:癌胚抗原 9.16 $\mu\text{g/L}$ (正常参考值 $<6.5 \mu\text{g/L}$),糖类抗原 125 35.63 U/ml(正常参考值 $<35 \text{ U/ml}$),细胞角质素片段抗原21-1 6.70 $\mu\text{g/L}$ (正常参考值 $<3.3 \mu\text{g/L}$),NSE、SCC、TPS和TSGF均正常。1-3- β -D葡聚糖、降钙素原正常。头颅平扫未见明显骨质破坏。胸部CT:①右肺上叶癌伴两肺多发转移;②纵隔淋巴结增大,两肺炎症;③右侧胸腔积液,两侧胸膜局限性增厚(图1A~C)。纤维支气管镜:左侧各支气管腔通畅,右上叶尖端段支气管黏膜肥厚,管腔完全闭塞,右下叶各支气管管腔通畅,未见新生物及出血(图1D)。脱落细胞学检查结论:考虑恶性肿瘤细胞,倾向腺癌可能。组织病理学检查结论:肺浆细胞瘤可能。免疫组化:CD138(+)、CD38(+)、Ki-67(+、20%)、LCA(-)、CD2(-)、CD3(-)、CD19(-)、CD20(-)、

CD79a(-)、Kappa(+)、Lambda(-)、CK7(-),支持EMP(图2A~F)。全身骨骼X线片检测未见明显骨病变。血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、血 β_2 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血轻链定量、24 h尿轻链定量等均在正常范围内。血清免疫固定电泳阴性、血清游离轻链正常。骨髓细胞形态学:粒系增生活跃,红系增生活跃,淋巴细胞比例及形态正常;粒系、红系及巨核系正常,未见浆细胞。骨髓免疫分型:CD2 86%、CD3 77%、CD5 65%、CD7 55%、CD19 10%、CD38 32%、CD138 1%;HLA-DR 37%;无克隆性浆细胞。骨髓染色体核型分析结果:正常核型。FISH:13q14/Rb1/P53缺失阴性;1q21扩增阴性;IgH重排阴性。根据以上相关检查结果,诊断为原发性肺浆细胞瘤。患者拒绝进一步诊治而自动出院,院外间断口服抗生素治疗(具体不详),2014年12月死亡。

讨论及文献复习

浆细胞病系来源于成熟B淋巴细胞的单克隆浆细胞异常增殖,并伴有合成和分泌过量单克隆免疫球蛋白或其多肽

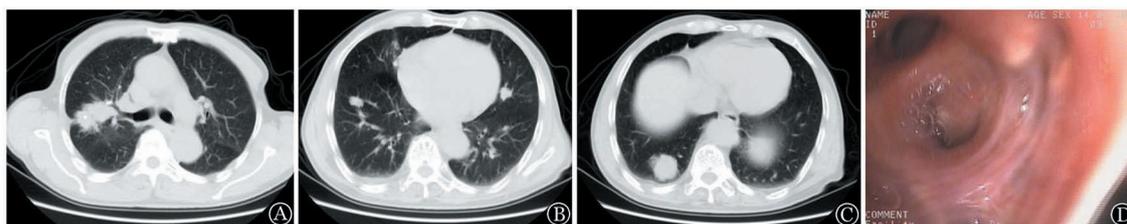


图1 患者胸部CT(A~C)和支气管镜(D)检查结果

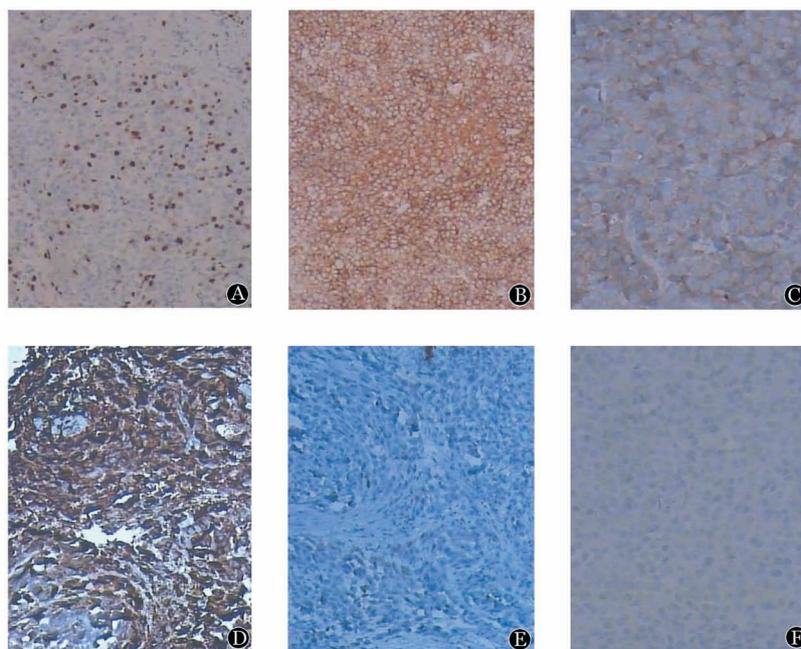


图2 患者肺活检组织免疫组织化学染色结果($\times 200$)

链亚单位(轻链/重链)的一组疾病^[6]。M蛋白的量与浆细胞的数量呈正相关,是评价恶性浆细胞肿瘤负荷的指标。最常见的浆细胞病为多发性骨髓瘤(MM),多数浆细胞局限于骨髓腔中,依赖于骨髓微环境,但是浆细胞也可以在外周血中检测到,尤其是在疾病复发时。如果浆细胞突破骨髓腔至血液中或者形成肿块,则表现为浆细胞白血病或者软组织浆细胞瘤,这种生长于骨髓之外的浆细胞软组织肿瘤称为EMP,此时浆细胞则不依赖于微环境而存在^[7]。MM发病初期,7%~18%的患者合并有浆细胞瘤,而当疾病进展或者复发时,另外有6%~20%的患者出现浆细胞瘤的表现^[8]。

不同于继发或者伴发于MM的EMP,有3%~5%的浆细胞肿瘤为原发于骨髓之外,无MM证据的原发浆细胞软组织肿瘤^[9],且80%以上的原发EMP发生在头颈部,以鼻腔、副鼻、鼻咽等上呼吸道最为常见,而下呼吸道为罕见发病部位。其诊断条件包括:①经病理证实的原发于骨髓外的浆细胞瘤。②骨髓象正常。③无MM相关临床表现及相关实验室检查阳性指标。④无M蛋白或者检测到少量的M蛋白^[9]。

EMP可以发生于全身各个组织和器官,如肝脏、肾脏、皮肤、中枢神经系统、乳腺、淋巴结。PPP是一种极为罕见的EMP。本例患者经支气管镜活检病理HE染色提示为浆细胞骨髓瘤,进一步的免疫组化CD138(+),CD38(+),Kappa(+)明确该诊断。患者骨髓象正常,且无高钙血症、肾功能不全、贫血表现、明显骨病变和组织损伤表现。血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、血和尿轻链定量等均在正常范围内、血清免疫固定电泳阴性以及血清游离轻链正常,这些检测结果均可以排除MM诊断,证明为原发于肺的EMP。

国际上第1例PPP由Gordon和Walker于1944年在Arch Pathol上报道(Gordon J, Walker G. Plasmacytoma of the lung. Arch Pathol 1944, 37: 222)。检索PubMed和万方数据库,有比较详细临床资料的PPP病例国外报道43例,国内11例,我们对其中部分数据进行了汇总。结果发现,国内外PPP患者的中位发病年龄和MM基本相似,均为50岁以上,说明PPP和其他浆细胞疾病一样,为老年性疾病。从性别因素上分析,国外的男女发病率无明显差异,而国内报的11例患者中只有1例为女性。对于肺部浆细胞瘤病灶的数量,国外报道单发病灶为66%,多发病灶为34%,而国内报道的11例患者均为肺部单发病灶,所以我们报道的该例患者应该为国内首例多发性肺部浆细胞瘤。

浆细胞瘤的诊断依赖于病理活检,PPP同样如此,而取得组织的难易程度与病灶位置有关。Joseph等^[2]报道PPP好发于肺门或肺叶,在胸片、CT和MRI等影像学检查通常表现为孤立性、密度均匀、边界清晰的团块灶,故在初诊时极易误诊为肺癌,主要的诊断顺序依次为痰脱落细胞学、支气管镜检查、经皮细针穿刺术和开胸活检。前两者可发现异常,但确诊困难。细针穿刺学诊断率较活检低,其原因可能与所取到的组织、细胞较少有关,后者因组织较多,且可进行免疫组化等精确度更高的检查以进一步明确。CT和MRI有助于判断肿瘤是否具有侵袭性、有无钙化及坏死^[10]。本文统计的病

例中,国外和国内的患者确诊手段多数依赖于开胸活检取得病理,分别为46.5%和63.6%。另外,在国外,30.2%的患者依靠支气管镜活检诊断,其次为经皮肺穿刺活检(16.3%),少数通过胸腔镜或纵隔镜明确诊断。到目前为止国内尚无经过支气管镜和纵隔镜活检的报道,我们的报道可能是国内首例通过支气管镜明确诊断的PPP。

免疫组织化学检查结果是诊断浆细胞瘤的重要依据,尤其是κ或λ轻链的表达是判断单克隆浆细胞的重要指标,本例患者浆细胞κ轻链阳性而不表达λ轻链,支持单克隆浆细胞的诊断。国内报道的11例患者,有8例未提供相关资料。而国外报道的患者资料相对完整,43例患者中只有4例未提供相关资料,另外39例患者中κ轻链和λ轻链的阳性率几乎一致,说明在浆细胞瘤中轻链的表达没有倾向性。对于外周血中单克隆球蛋白的检查,国外的资料也明显较国内资料详尽,国内11例患者中只有6例患者检测该项目,且均为阴性。而国外的43例患者中,只有2例未提供资料,其他41例患者中,有24例患者未检测出单克隆球蛋白。以上资料说明,在PPP患者中有50%以上外周血中不能检测到M蛋白。文献报道约25%的EMP患者外周血可检测到单克隆免疫球蛋白或其M片段^[11]。当然检测方法也很重要,我们检索到的国内外文献对M蛋白的检测均采用免疫固定电泳,如果联合血清游离轻链可能阳性率会提高,而我们报道的该例患者经免疫固定电泳和血清游离轻链检测M蛋白均为阴性。

对于孤立性EMP的治疗多选择放射治疗或手术切除,治疗有效率为80%~100%,10年无病生存(DFS)率为50%~65%,手术切除对呼吸道病灶较头颈部病灶疗效好,但对于多发或弥散病灶的患者来说,化疗效果则是理想选择^[12-13]。同样对于孤立性PPP,无论是国内还是国外文献报道绝大多数选择放疗或者手术切除,国内报道的11例患者均为孤立性病灶,其中7例(63.6%)行单纯手术切除,接受放疗、VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案化疗、放疗联合VAD方案化疗各1例,另外1例随诊观察,没有接受治疗。而国外报道的35例孤立性病灶,有17例接受单纯切除治疗,8例接受单纯放疗,6例接受MP(马法兰+泼尼松)、CMP(马法兰+环磷酰胺+泼尼松)或者VAMP(长春新碱、阿霉素、马法兰、泼尼松)方案化疗,3例接受放疗和化疗联合治疗,另1例在VAD方案化疗后接受自体造血干细胞移植^[14]。对于多发性PPP患者,治疗方案倾向于MM的治疗方案,我们统计的国外8例多发性PPP患者,均接受MP、VAD+MP或者VAMP方案化疗。

EMP患者的预后优于MM。原发于上呼吸道的局限性病灶预后最好,而发生于头颈部之外的巨大EMP或多发性病灶易扩散。原位复发概率为10%~30%,最终转化为MM的概率为17%~48%,中位生存期为63~102个月^[15]。Wise等^[16]在2001年统计发现,PPP患者的2年生存率为66%,5年生存率为40%,其中有患者甚至存活超过20年,但所统计的患者均为孤立性PPP,而多发性PPP的预后推测同其他EMP患者,转化为MM的概率明显升高,所以治疗方案也参照

MM。国外文献报道随访时间最长为15年,平均随访时间为40.8(6.0~180.0)个月,国内平均随访时间为28.8(3.0~60.0)个月,多数患者未到疾病进展或者死亡,所以对于目前可以检索到的文献,无法确切得到PPP的无进展生存和总生存时间。近来有研究者发现,以硼替佐米为主的化疗方案,如BD(硼替佐米+地塞米松)、BDT(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案,对骨、胃、胰腺、硬膜外等EMP患者有较好的治疗效果,甚至可达完全缓解^[17-21]。所以新药如蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂是否可以明显提高多发性PPP患者的无进展生存和总生存率尚需大量的临床资料予以证实。

综上,我们报道的该例多发性PPP,为国内首例通过支气管镜活检明确诊断的PPP。对于多病灶的PPP,建议按照MM方案治疗,尤其是新药物如蛋白酶体抑制剂和(或)免疫调节剂。

参考文献

- [1] Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma[J]. *Haematologica*, 2000, 85(1): 47-51.
- [2] Joseph G, Pandit M, Korfhage L. Primary pulmonary plasmacytoma[J]. *Cancer*, 1993, 71(3): 721-724.
- [3] Horiuchi T, Hirokawa M, Oyama Y, et al. Diffuse pulmonary infiltrates as a roentgenographic manifestation of primary pulmonary plasmacytoma[J]. *Am J Med*, 1998, 105(1): 72-74.
- [4] Lazarevic V, Cemerikic- Martinovic V, Suvajdzic N, et al. Diffuse primary plasmacytoma of the lung [J]. *Haematologia (Budap)*, 2001, 31(2): 161-165.
- [5] Kim SH, Kim TH, Sohn JW, et al. Primary pulmonary plasmacytoma presenting as multiple lung nodules [J]. *Korean J Intern Med*, 2012, 27(1): 111-113.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(9): 791-795.
- [7] Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): 3805-3812.
- [8] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 325-330.
- [9] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5): 749-757.
- [10] Egashira K, Hirakata K, Nakata H, et al. CT and MRI manifestations of primary pulmonary plasmacytoma [J]. *Clin Imaging*, 1995, 19(1): 17-19.
- [11] Mohammad Taheri Z, Mohammadi F, Karbasi M, et al. Primary pulmonary plasmacytoma with diffuse alveolar consolidation: a case report[J]. *Patholog Res Int*, 2010, 2010: 463465.
- [12] Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(1): 113-120.
- [13] Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 52(3): 245-249.
- [14] Gozdziuk K, Kedra M, Rybojad P, et al. A rare case of solitary plasmacytoma mimicking a primary lung tumor[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(4): e25-26.
- [15] Wang J, Pandha HS, Treleaven J, et al. Metastatic extramedullary plasmacytoma of the lung [J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 35(3-4): 423-425.
- [16] Wise JN, Schaefer RF, Read RC. Primary pulmonary plasmacytoma: a case report[J]. *Chest*, 2001, 120(4): 1405-1407.
- [17] Katodritou E, Kartsios C, Gastari V, et al. Successful treatment of extramedullary gastric plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexamethasone: first reported case [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(2): 339-341.
- [18] Espanol I, Martinez A, Lopez MD, et al. First report of a medullar cord compression secondary to osseous plasmacytoma successfully treated with bortezomib and dexamethasone [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(4): e97-99.
- [19] Wei JY, Tong HY, Zhu WF, et al. Bortezomib in treatment of extramedullary plasmacytoma of the pancreas [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(3): 329-331.
- [20] Zeng Z, Zheng L, Lin J, et al. Successful bortezomib treatment in combination with dexamethasone and thalidomide for previously untreated epidural plasmacytoma [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3): 557-559.
- [21] Shah BK, Shrestha A. Pulmonary plasmacytoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(5): 923.

(收稿日期:2015-04-15)

(本文编辑:刘志红)