

诊疗经验

表达 CD20 的孤立性浆细胞瘤伴轻度骨髓浸润 1 例*

吴学琼¹ 严文强^{2,3} 吕振慧¹ 齐小宁¹ 安刚^{2,3*}¹ 山东省淄博市中心医院东院区血液科, 山东淄博 255000² 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所) 实验血液学国家重点实验室
国家血液系统疾病临床医学研究中心 细胞生态海河实验室, 天津 300020³ 天津医学健康研究院, 天津 301600

关键词 孤立性浆细胞瘤; CD20 表达; t(11;14)

中图分类号 R551.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230616

伴 t(11;14) 的浆细胞肿瘤常同时表达 CD20, 而该类患者肿瘤细胞形态常表现为小成熟浆细胞, 易与 B 细胞淋巴瘤混淆。本例患者以孤立性髓外占位为首发表现, 组织活检病理免疫组化示 CD20、CD79a 阳性, 病理会诊首先考虑为 B 细胞淋巴瘤, 但经复习多次肿物活检及骨髓病理结果, 结合免疫分型、基因重排及免疫固定电泳等结果, 最终确诊为孤立性髓外浆细胞瘤伴轻度骨髓浸润, 经局部放疗联合 VRD(硼替佐米、来那度胺、地塞米松) 方案 4 疗程后肿块明显缩小, 考虑治疗有效。

病例资料

患者女, 58 岁, 因“发现胸骨处突起 1 周”于 2021 年 3 月 12 日就诊于山东省淄博市中心医院。无发热、乏力、盗汗、消瘦、胸闷、咳嗽、咳痰、腹痛等不适, 既往史无特殊。查体: 浅表淋巴结未触及肿大, 胸骨角处可见局部隆起, 大小约 3 × 3 cm, 质硬, 无压痛, 局部皮肤无红肿, 心肺听诊无异常, 腹软, 全腹未触及包块, 肝脾肋下未触及。彩超示胸骨前肌层增厚, 内回声欠均匀, 可见少量血流信号。胸部 CT 示前纵隔胸腺区可见团片状软组织密度影 (8.0 cm × 4.5 cm), 包绕胸骨, 突入前胸壁皮下软组织内, 病灶边界欠清, 胸骨局部皮质连续性欠佳。胸部强化 CT 示前纵隔胸腺区占位, 考虑肿瘤, 胸骨未见明显强化。全身 PET-CT 示前纵隔胸腺区软组织密度灶, 局部向前包绕胸骨并突入前胸壁皮下 FDG (2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖; Fludeoxyglucose) 代谢增高, 最高标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 3.98。与邻血管及肺组织分界尚可, 考虑淋巴瘤累及。纵

隔内及双肺门未见确切肿大淋巴结及 FDG 摄取增高区, 肝脏及脾脏大小、形态及 FDG 摄取均未见异常。视野内骨骼显影清晰, 未见 FDG 摄取增高区。其他未见明显异常。予胸骨处占位肿块穿刺活检, 病理: 送检组织挤压明显, 纤维结缔组织间见细胞灶片状增生浸润, 细胞体积中等或略偏小, 胞浆淡染, 核类圆, 染色质细, 核仁不明显。考虑 B 淋巴细胞异常增生, 倾向小 B 细胞类淋巴瘤, 免疫组化: CD20 (90% +), CD79a (85% +), Bcl-2 (90% +), Bcl-6 (-), CD1a (-), CD3 (-), CD4 (-), CD5 (-), CD8 (-), CD10 (-), CD15 (-), CD21 (-), CD23 (-), CD30 (-), CD56 (-), CK (-), CK5/6 (-), CyclinD1 (NS), EBV (-), EMA (-), Ki67 (15% +), MUM1 (-), TDT (-)。注: 穿刺组织中 B 细胞明显增生, 细胞体积小, 增殖活性低, 倾向小 B 细胞类淋巴瘤 (我院病理及北京博仁医院高子芬教授会诊结果基本一致)。

患者未治疗, 于 2021 年 6 月转至中国医学科学院血液病医院进一步就诊, 病理会诊考虑符合 B 细胞淋巴瘤, 并完善检查, 血常规: 白细胞计数 $5.19 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 72%, 淋巴细胞占 22%, 血红蛋白 134 g/L, 血小板计数 $223 \times 10^9/L$; 血生化常规: 总蛋白 90.2 g/L, 球蛋白 52.1 g/L, 肌酐及血钙均正常; 乳酸脱氢酶 175 U/L, β_2 微球蛋白 1.5 mg/L, 免疫球蛋白: IgG 37.7 g/L, IgA 0.79 g/L, IgM 0.73 g/L, IgE 19.8 IU/mL; κ 血清游离轻链 (serum free light chain, FLC) 497 mg/L, λ FLC 15.6 mg/L, r FLC (κ : λ) 31.89, dFLC (κ - λ) 481 mg/L; 血清蛋白电泳: M 蛋白 33.39%; 尿蛋白电泳: 阴性; 血清免疫固定电

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No: 81920108006)

* 通信作者: 安刚, E-mail: angang@ihcams.ac.cn, 天津市和平区南京路 288 号

泳:IgG- κ 型;尿免疫固定电泳:轻链 κ 型;淋巴细胞亚群:成熟淋巴细胞占有核细胞 13%,CD3 + T 细胞占淋巴细胞 69% CD3 + CD4 + /CD3 + CD8 + 比值为 1.11,CD3-CD16/CD56 + NK 细胞占淋巴细胞 16%,CD3 + CD56 + 细胞占淋巴细胞 4%,CD19 + B 细胞占淋巴细胞 12%,kappa/lambda 1.14,结论为 B 淋巴细胞亚群未见明显异常。骨髓细胞形态学:增生活跃,粒系比例偏高,红系比例正常,巨核细胞未见,可见不典型淋巴细胞;骨髓活检:增生大致正常,粒、红、巨三系细胞增生,形态及免疫组化均未见异常淋巴细胞增多,网状纤维染色 1 级。免疫组化:CD20 少量+,PAX5 少量+,CD3 少量+,CD5 少量+,CD23 -,CD10 粒细胞+,CyclinD1 -,CD138 浆细胞+,Kappa 个别+,Lambda 个别+。染色体:46,XX [20];FISH:IGH、RB-1、CEP12、P53/CEP17、ATM/CEP11 均未见异常。IGH 重排:阴性。患者血清蛋白电泳及免疫固定电泳可见单克隆免疫球蛋白,故复查胸部增强 CT:前纵隔-胸骨旁软组织肿块(最大横截面积约 7.9 cm $\times$ 3.8 cm),考虑肿瘤性病变;再次行胸骨肿物穿刺,病理:穿刺组织中异型细胞弥漫增生,胞体中等大,胞浆量丰富,胞核较规则,部分核偏位,染色质粗,部分可见 Dutcher 小体(核内包涵体)。免疫组化:CD138 +,CD38 +,Kappa +,Lambda -,CyclinD1 +,CD20 +,BCL2 +,Ki67 阳性率 5%,PAX5 -,CD19 -,CD3 -,CD5 -,CD56 -,CD21FDC +,CD10 -,C-myc 少数+,CD30 -,CD23 -,SOX11 -,CD103 -,CD117 -,ALK -,考虑浆细胞肿瘤。穿刺组织流式细胞免疫分型:异常细胞群占有核细胞 37.2%,强表达 CD38,表达 CD20, FMC7,CD81,Kappa,弱表达 CD79b,CD45,不表达 CD19,CD5,CD10,CD56,CD22,CD23,CD25,CD103,CD11c,CD200,sIgD,sIgM,Lambda。结论:可见一群异常细胞,前向角散射(forward scatter, FSC)偏大,标本量少,结合免疫组化 CD138 ++,考虑异常浆细胞?;(石蜡组织切片)FISH:MYC,BCL2,BCL6,TP53 基因未见异常,IGH/BCL2 基因未见重排,IGH/CCND1 基因重排阳性;骨髓细胞学(换部位重新穿刺):增生活跃,粒系比例正常,红系比例略低,淋巴细胞比例增高,巨核 25 个;流式免疫分型(浆细胞):异常细胞群约占有核细胞 0.17%,强表达 CD38,CD138,表达 CD81,cKappa,部分表达 CD56,弱表达 CD27,CD200,CD45,不表达 CD19,CD20,CD117,CD28,cLambda。结论:浆细胞约占有核细胞 0.23%,其中异常浆细胞约占有核细胞

0.17%。根据第 2 次检查结果,参照 2018 年欧洲血液学专家组的建议^[1],综合诊断孤立性髓外浆细胞瘤并轻度骨髓侵犯。诊断依据为:①组织活检证实克隆性浆细胞导致的孤立性骨骼损害,并向周围软组织扩展;②PET-CT 检查未发现其他部位存在骨骼或组织损害;③骨髓检查发现克隆性浆细胞,比例 < 10%(流式细胞术证实其克隆性);④无浆细胞增殖导致的终末器官损害(CRAB:高钙血症、肾功能损害、贫血、骨质损害)。该患者骨髓可见少量浆细胞浸润,且肿块体积较大,具有进展为有症状多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)高风险,予 VRD(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)方案化疗 4 疗程,肿瘤体积缩小以后序贯放疗。截至目前患者已完成 4 疗程 VRD 方案化疗并局部放疗 46Gy,复查血清及尿免疫固定电泳均转阴,血清游离轻链恢复正常,骨髓流式免疫分型未见异常表型浆细胞,胸部 CT 示前纵隔-胸骨旁软组织肿块较前缩小(最大横截面积约 6.0 cm $\times$ 3.0 cm)。

讨 论

孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytoma, SP)非常罕见,发病率为 0.15/100 000,包括骨旁型(solitary bone plasmacytoma, SBP)和骨外型(extramedullary plasmacytoma, EMP)两种类型^[2]。EMP 主要发病部位在头颈部(鼻窦、鼻和口咽部),胃肠道和肺^[3],而该患者起病部位为胸腺区软组织,极为罕见。同时,该患者首次胸骨区穿刺活检病理未见典型肿瘤性浆细胞形态,且肿瘤细胞高表达 CD20 及 CD79a,以上均不符合典型浆细胞瘤表现。An 等^[4]的研究中发现伴 t(11;14)的 MM 常伴有 CD20 及 CD79a 的表达,与非 t(11;14)的 MM 比较,具有显著的统计学差异。Robillard 等^[5]也报道了 MM 患者中 CD20 的表达与 t(11;14)有关,同时与 CD20 - 的 MM 患者比较,CD20 + 的 MM 患者形态学更常表现为小成熟浆细胞形态。另外由于细针穿刺导致细胞受到挤压,也可能影响形态的观察^[6]。此外,本例患者以胸骨肿物单发病,活检病理最终诊断为浆细胞肿瘤,应考虑到浆细胞瘤副肿瘤综合征(adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma, ASEOP 综合征)可能,但该例患者未出现明显皮肤病变、淋巴结肿大及周围神经病变,可排除此诊断^[7]。

SP 诊断以后需要判断患者转变为有症状骨髓瘤的风险。比较肯定的危险因素包括:年龄 >

(下转第 515 页)

plasty for in-stent restenosis;a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart*,2013,99(5):327-333.

7 Besic KM,Strozzi M,Margetic E, et al. Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2015,65(3):203-207.

8 Kleber FX,Schulz A,Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty [J]. *Clin Res Cardiol*,2015,104(3):217-225.

9 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会,血栓防治专业委员会,等. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*,2016,44(5):382-400.

10 Mach F,Baigent C,Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*,2020,41(1):111-188.

11 Nicholls SJ,Kataoka Y,Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2022,15(7):1308-1321.

12 Räber L,Ueki Y,Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction:the PACMAN-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*,2022,327(18):1771-1781.

13 Yano H,Horinaka S,Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2020,75(3):289-295.

14 Schwartz GG,Steg PG,Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018,379(22):2097-2107.

15 刘凯,陈英,郑扬,等. 经皮冠状动脉介入治疗后的 30 天和 1 年的临床结果在不同种族和性别之间存在差异[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):204-207.

(2023-03-20 收稿 2023-08-23 修回)

(上接第 507 页)

65 岁、骨髓中存在克隆性浆细胞(<10%)、肿块>5 cm、放疗后持续存在单克隆球蛋白超过 1 年。其它可能的危险因素包括:血清游离轻链比值异常(<0.26 或>1.65)、尿液中存在单克隆游离轻链、非受累免疫球蛋白水平下降、骨质疏松、病理组织中的血管新生程度,而肿瘤细胞骨髓隐匿性浸润是最为重要的影响因素^[1,7~9]。而对伴骨髓浸润的 SP 患者其存在疾病进展高风险,建议应用系统治疗联合放疗以延缓病情进展^[10~12]。

对于免疫组化 CD20 及 CD79a 阳性的肿瘤,应考虑到浆细胞肿瘤,尽可能切除肿块做病理、免疫组化、流式免疫分型、FISH 等相关检查,避免误诊漏诊。同时建议对肿块穿刺活检的同时,常规进行肝功能等检测,可早期发现异常增高的球蛋白,获得正确的诊断思路。SP 治疗以放疗为主,而合并轻度骨髓浸润患者具有较高的转化风险,应在放疗基础上辅以全身治疗。尚未见文献推荐应用 CD20 单抗针对类似肿瘤进行治疗。

参考文献

1 Caers J,Paiva B,Zamagni E, et al. Diagnosis treatment and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):10.

2 Fend F,Dogan A,Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities-evolution in diagnosis and classification [J]. *Virchows Arch*, 2023,482(1):163-177.

3 Ozsahin M,Tsang RW,Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2006,64:210-217.

4 An G,Xu Y,Shi L, et al. T(11;14) multiple myeloma: A subtype associated with distinct immunological features immunophenotypic characteristics but divergent outcome[J]. *Leuk Res*,2013,37(10):1251-1257.

5 Robillard N,Avet-Loiseau H,Garand R, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma[J]. *Blood*,2003,102(3):1070-1071.

6 Zhang D,Cao D,Shen D, et al. Extramedullary plasmacytoma occurring in ileocecum A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(51):e9313.

7 Cardenas-de la Garza JA,Esquivel-Valerio JA,Arvizu-Rivera RI, et al. Flushing out a plasmacytoma in a patient with POEMS and AESOP syndromes[J]. *Lancet*,2020,396(10251):e21.

8 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订) [J]. *中华内科杂志*,2020,59(5):341-346.

9 Rongioletti F,Romanelli P,Rebora A. Cutaneous mucinous angiomatosis as a presenting sign of bone plasmacytoma: a new case of (A) ESOP syndrome[J]. *J Am Acad Dermatol*,2006,55(5):909-910.

10 Soutar R,Lucraft H,Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma[J]. *Clin Oncol*,2004,16(6):405-413.

11 Kilciksiz S,Karakoyun-Celik O,Agaoglu FY, et al. A Review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma[J]. *Scientific World Journal*,2012,2012:895765.

12 梅振华,周丽萍,邹亮. 多发性骨髓瘤并双侧卵巢浆细胞瘤 1 例 [J]. *内科急危重症杂志*,2012,18(5):317-318.

(2023-07-27 收稿 2023-08-29 修回)