

· 病例报告 ·

原发胆总管的髓外浆细胞瘤1例治疗体会

于 慧, 林 琳, 吴 萸, 季建敏, 季 鸥, 沈 群

南京中医药大学附属医院血液科, 江苏 南京 210029

[关键词] 髓外浆细胞瘤; 胆总管; 临床特征; 治疗

[中图分类号] R733.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)10-1565-04

doi:10.7655/NYDXBNS20211027

髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP)是一种原发于骨髓造血组织以外,单克隆浆细胞异常增生所致的软组织恶性肿瘤,占浆细胞肿瘤的3%~5%。EMP可发生于任何髓外组织器官,多见于头颈部或上呼吸道,其次为胃肠道,且以单发病灶为主,而原发于胆道的EMP临床罕见,尚未见报道,其临床症状及影像学检查结果与胆总管癌难以鉴别,易被误诊,诊断主要依靠病理检查。本文报告1例原发于胆总管的EMP,并结合文献,探讨此类疾病的治疗策略及转归。

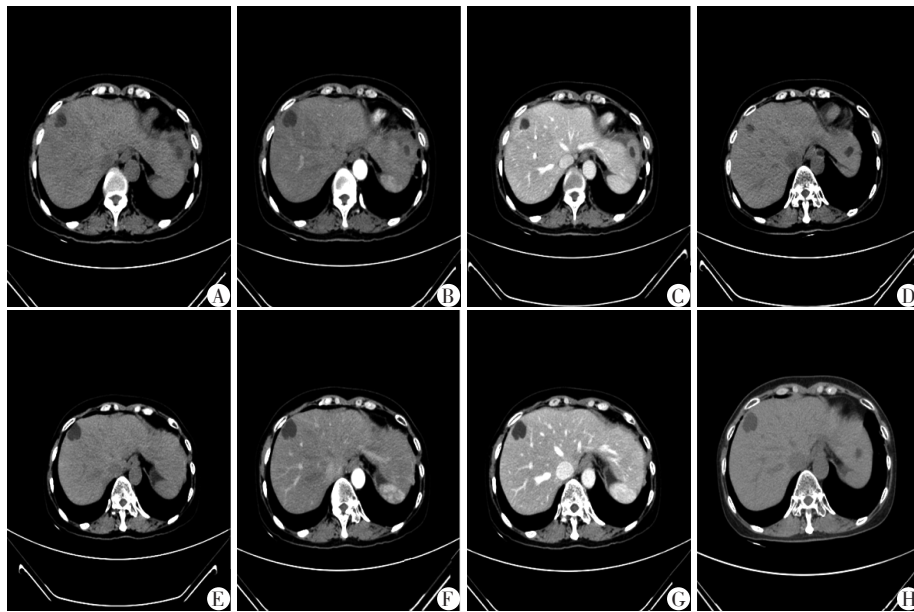
1 病例资料

患者,女,57岁,2014年2月因无明显诱因出现上腹不适,皮肤巩膜黄染伴尿色发黄在外院就诊,查腹部B超示:胰头占位,胆总管及肝内外胆管扩张;血生化示:丙氨酸氨基转移酶 883.6 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 426.7 U/L,总胆红素 197.2 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 115.1 $\mu\text{mol/L}$,碱性磷酸酶 480 U/L, γ -谷氨酰转移酶 1 124 U/L,总胆汁酸 81.78 mmol/L。腹部CT示:胰头体积稍增大,肝内胆管及胆总管上段扩张,肝胃间隙多发肿大淋巴结,腹腔干及肠系膜动脉起始处受包绕,考虑胆总管癌可能大,伴周围淋巴结转移;肝内多发囊肿。腹部MR示:胆总管近胰腺段占位伴胆囊、胆总管上段及肝内胆管扩张;肝脏右前叶囊肿。为缓解症状,于2014年2月17日行经内镜逆行性胰胆管造影术+胆总管塑料支架植入术,术后患者全身黄染明显减轻。引流胆汁涂片病理找到少量异形细胞。2014年2月24日在全麻下行剖腹探查术,术中见胆囊明显水肿,张力不高,约7 cm×4 cm大小,肝十二指肠韧带肝总动脉处可

及数枚肿大淋巴结,胆总管右后数枚肿大淋巴结,互相融合,胆总管下段可及一肿块,3 cm×4 cm,质硬,与肝总动脉及下腔静脉致密粘连,内侧缘侵及肠系膜上动脉根部,前壁侵及门静脉主干,无腹水。遂行胰十二指肠切除(Child重建)术。术后病理:大体标本见胆总管下段3 cm×2 cm×2 cm质硬区,与胰腺粘连;光镜下瘤细胞片状浸润,呈不规则形,胞浆嗜酸,核圆形、椭圆形,偏位,细胞核粗颗粒状,未见核分裂。病理诊断:胆总管下段圆细胞恶性肿瘤,结合免疫标记倾向为间变性浆细胞瘤,肿瘤侵犯神经、胰腺组织,胃、十二指肠、胰腺切缘均未见癌累及,胃周淋巴结(1/3)见肿瘤转移。免疫组化标记示瘤细胞:CD138+++、V_s38C+,Ki-67+ 50%,CD10、CD20、CD3、CD30、CD34、CD38、CD43、CK-pan、CgA、EMA、CK7、CK20、Syn、S-100、CD79a、Pax-5及c-myc均为阴性。复旦大学附属肿瘤医院病理会诊结果:(胆总管下段)浆细胞肿瘤,免疫组化:瘤细胞LCA-,CD20-,CD138+, κ -, λ +,CD19-,CD56少数+,PAX5-,MUM1+,cyclinD1-,Ki-67+ 40%。ECT骨扫描示全身骨显像未见明显转移瘤征象。术后患者皮肤及巩膜黄染完全消退,尿色转清。2014年3月底患者出现发热,结合腹部CT检查诊断为腹腔感染,腹腔积液,左侧胸腔积液。予左侧胸腔积液穿刺引流,同时予抗感染,增强免疫力等治疗,体温恢复正常。腹腔包裹性积液由于位置特殊,穿刺风险较大,未予特殊处理。2014年4月复查腹部CT示:①胰十二指肠切除术后改变,术区结构紊乱,肝内胆管扩张,肠系膜根部、腹膜后多发稍大淋巴结;②肝脏多发囊肿;③左侧胸腔积液,左肺下叶部分萎缩。2014年5月10日为进一步评估及治疗收住

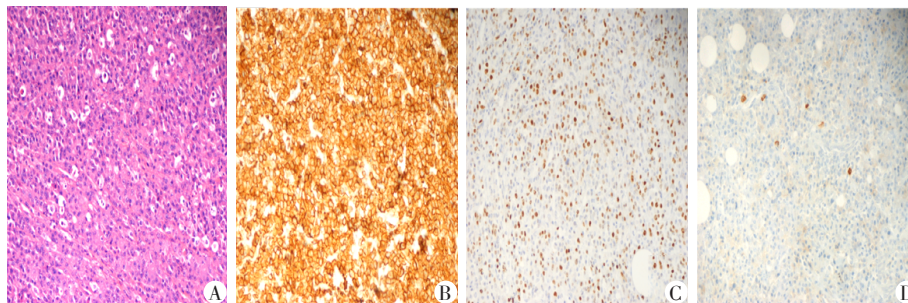
本院。患者既往曾有“频发室性早搏”史10余年,未服药治疗。入院时查体:腹部平软,正中见长约20 cm手术疤痕。查血常规示:白细胞 5.70×10^9 个/L, 血红蛋白 119 g/L, 血小板 168×10^9 个/L。肝肾功能、血电解质、免疫8项、轻链、 β_2 微球蛋白均正常, 尿轻链正常, 血清免疫固定电泳阴性, 乙肝病毒(HBV)-DNA 阴性。骨髓涂片细胞学检查: 骨髓增生明显活跃, 血小板成簇易见。骨髓流式细胞学检查: $CD138^+CD19^-CD56^-$ 0.17%。骨髓活检病理示: 造血组织: 脂肪: 骨小梁约为 42:25:25, 三系造血组织增生尚可, 骨髓粒细胞与有核红细胞比值(M/E)为 2~4, 髓系散在, 红系散在, 可见红岛, 巨核系 2~4 个/高倍镜视野, 间质淋巴浆细胞散在。骨髓免疫组化: mpo 散在+, lyso 散在+, F8 局灶+, Hb-A 散在+, CD34 局灶+, CD117 局灶+, CD38 散在+, CD138 散在+, Ki-67+ < 5%, CD3 局灶+, CD20 局灶+。PET-CT 示: ①

胆总管下段癌并侵犯周围组织行手术切除及胃大部切除、十二指肠和胰腺部分切除术后改变; ②肝左叶顶近包膜下不规则低密度区, 氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)摄取增高; ③左肺上叶炎症; ④肝右叶囊肿; ⑤结肠节段性 ^{18}F -FDG 摄取增高, 考虑为结肠生理性摄取或炎症所致。全腹部增强 CT 示: 左侧膈下软组织密度影; 肝脏多发囊肿; 局灶性脂肪肝; 胃部术后改变, 腹膜后血管旁脂肪间隙模糊。由于患者为胆总管肿块及部分胰十二指肠切除术后, 曾出现腹腔感染、胸腹腔积液, 经过局部穿刺及全身抗感染治疗, 复查 PET-CT 及腹部增强 CT, 腹腔局部包裹性积液量较前减少, 有望自行吸收。考虑本例患者病情复杂、手术切除范围较大; 术后病理提示病灶周围多个淋巴结累及, 但切缘未见肿瘤细胞; 患者术后恢复过程中伴发症较多, 采用环磷酰胺、沙立度胺及地塞米松(CTD)方案治疗(复方环磷酰胺 100 mg 每



A、B、C:2014年5月24日腹部CT平扫、增强动脉期及静脉期,左膈下可见软组织密度影,无明显强化;D:2014年9月10日腹部CT平扫左膈下软组织密度影吸收;E、F、G:2014年12月10日复查腹部CT平扫、增强动脉期及静脉期,左膈下未见异常;H:2015年10月13日复查腹部CT平扫左膈下未见异常。

图1 患者术后合并腹腔感染及积液腹部平扫及增强CT随访结果



A: HE 染色; B: CD138(+); C: Ki67(+); D: CD20(+).

图2 胆总管下段肿瘤组织HE及免疫组织化学染色结果(×200)

天1次,沙利度胺100 mg每晚1次d1~21,地塞米松15 mg每周1次,每28 d为1个周期,4个疗程。之后每3个月复查腹部CT提示腹腔包裹性积液量逐步缩小及至消失。患者术后一直体虚,经常胃部不适,腹泻,经中药调理半年,症状完全消失,生活质量明显提高,门诊随访至今7年余,本病仍处于持续完全缓解状态。

2 讨论

EMP为生长于骨髓之外的浆细胞软组织肿瘤,由Schridde于1905年首先报道,可继发或者伴发于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)。约3%~5%的浆细胞肿瘤为原发性EMP,其特征为原发于骨髓之外,无MM证据。原发EMP中位发病年龄为55岁,男性多见,男女比例约为2:1,80%~90%以上发生在头颈部,以鼻腔、副鼻窦及鼻咽等上呼吸道最为常见,其次为胃肠道^[1-2]。亦曾有发生于胰腺EMP的病例报道^[3],而发生于胆总管部位的EMP至今未见报道。EMP诊断根据国际骨髓瘤工作组-2014标准^[4],即:①浆细胞克隆性增殖造成的髓外单一肿块;②骨髓细胞形态学检查和骨髓活检正常;③骨骼检查包括长骨的X线检查正常;④无因浆细胞病所导致的贫血、高钙和肾损伤;⑤血和尿中无或有低水平的单克隆免疫球蛋白。特别强调本病的最终诊断必须综合病理学、放射影像学及临床特征方可确定。

EMP一般起病缓慢,为占位性病变,临床症状与肿瘤累及的部位直接相关,根据肿瘤生长位置、大小及侵犯范围而定,发生于鼻咽部可有鼻腔堵塞、嗅觉丧失,发生于肺部可出现咳嗽咯血。有部分病例为无意中或健康体检时发现。EMP影像学检查无特殊表现,确诊依赖于病理结果。EMP标本光镜下可见处于不同成熟阶段的浆细胞,呈弥漫性增生和浸润,肿瘤间质较少。免疫组化显示受累组织完全由浆细胞组成,为典型浆细胞表型,常表达多发性骨髓瘤癌基因1(multiple myeloma oncogene 1, MUM1)/干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)、CD138、CD20和PAX5等^[5],呈轻链限制性,即 κ 或 λ 其中之一阳性。病理证实为浆细胞瘤后,还应做骨髓、骨骼影像学以及蛋白电泳等检查排除MM。本例患者以腹部不适、皮肤黄染及尿色发黄为首发症状,病情进展迅速。因病变位置特殊,外院及时给予胆管引流及剖腹探查术,术中发现胆总管下段肿块,与周围组织粘连并有淋巴结转移,考虑恶性肿瘤予以较大范围的根治性手术,术

后病理经多家权威医院会诊,免疫组化提示肿瘤细胞CD138(+),V_sCD38C(+), λ (+),确诊为浆细胞肿瘤。患者无贫血、肾功能不全、高钙血症、明显骨病变和组织损伤表现,血免疫8项、轻链、免疫固定电泳、骨髓穿刺及活检、染色体分析等均未见异常,PET-CT提示手术部位术后改变,余未见异常,证实确为原发于胆道的EMP。

总体而言,EMP的预后较好,5年和10年生存率分别为92%和89%^[6]。放疗和/或手术治疗能够获得较好的局部控制率和生存率,但仍有部分患者进展成MM^[2],且多见于诊断为EMP的2年内^[7],也有诊断EMP后15年发展成MM的报道。一旦复发或转化为MM则预后差。有研究发现,IgG λ 阳性的EMP较IgG κ 阳性转化为MM者为多,提示分泌IgG λ 轻链的浆细胞可能更不成熟,更易进展为MM。而头颈部以外的EMP更易发生转移,预后更差^[8]。

MUM1/IRF4是干扰素调节因子IRF家族中的一员,在多种血液系统恶性肿瘤中均有表达,其癌基因功能最先在MM中发现。Falini等^[8]研究发现MUM1/IRF4在浆细胞肿瘤中强表达。研究表明MUM1/IRF4表达上调可能是因为癌基因Myc的活化,而上调的MUM1/IRF4又通过正反馈机制促进了Myc的表达,并形成循环以此维持MM细胞表型。Shaffer等^[9]研究发现MM细胞的存活需要MUM1/IRF4,并且指出在活化B细胞和MM中Myc基因是MUM1/IRF4的直接作用靶点。分裂增殖能力异常增高是恶性肿瘤细胞一个特异的生物学标志。Ki-67是一种与细胞分裂增殖有关的蛋白,其表达量随细胞周期而发生动态变化,被认为是评估人体肿瘤生长的一种重要工具。研究发现年龄为影响EMP向MM转化的重要因素,而肿瘤大小是影响局部复发的重要因素,肿瘤直径 ≥ 5 cm与 < 5 cm时局控率有显著性差异。本例EMP患者原发于头颈外,不良预后因素众多。肿瘤细胞Ki-67+40%~50%,MUM1阳性, λ 阳性;胆总管局部肿块虽 < 5 cm,但位置特殊,与相邻重要脏器粘连,病灶周围淋巴结累及,临床表现凶险。术者采取较大范围的根治性手术,尽管手术创伤大,术后并发症多,但为患者长期生存奠定了基础。同时,后续根据患者术后病理及影像学检查结果,为患者制定个体化的治疗方案,清除可能的残留病灶,规范定期随访,对于防治MM转化更为重要。

由于EMP发病率低且其临床表现迥异,目前尚无统一的治疗方案,通常以手术切除和/或局部放疗为主。浅表包块,一旦确诊EMP后可首选放疗。但

相当一部分EMP患者由于病灶的特殊性,且缺乏特异的影像学特征,常在病理诊断明确前已进行了部分或完全的手术切除,也就是说手术被作为浆细胞肿瘤诊断的重要组成部分。由于EMP有转化为MM的危险,故有不少专家认为本病应终身随访。Alexiou等^[10]指出单独接受放疗的患者比单独手术治疗和手术加放疗的患者更易发展成MM,尽管EMP对放疗敏感,单纯放疗有效率可达90%~97%,5年总生存率约为57%~61%。英国学者推荐发生在头颈部以外的EMP,可采用手术完整切除肿瘤,切缘阴性者无需辅助放疗。Park等^[11]认为腹腔部位较大的EMP放疗后并发症较多,应选择手术切除。造血干细胞移植主要用于肿瘤扩散且软组织肿块呈增长迅速、难以控制态势时^[12]。当疾病进展并引起症状时必须联合化疗^[13]。有学者提出对肿瘤>5cm、有不良预后因素(分化差、局部破坏、浸润明显等)^[14]、复发等患者联合化疗对控制疾病进展有益。因此,治疗方案的选择需要综合考量。根据不同肿瘤部位、不同临床表现、不同伴发症的患者制定个体化治疗策略极为重要。本例患者起病急,临床表现为梗阻性黄疸,影像学检查高度考虑为胆总管癌,行肿块及胰、胃、十二指肠部分切除术,术后病理示肿瘤大小为3cm×2cm×2cm,手术切缘未见肿瘤累及,1/3胃周淋巴结见肿瘤转移。鉴于患者已行根治性手术,手术切除范围较大,术后合并症较多,病理提示切缘阴性,加之病变位于胆总管下段,放疗可能带来的不良反应很大,故给予口服CTD治疗4个疗程,以期清除可能的残留病灶,最大可能减少向MM转化,尽管该过程还涉及众多未知因素。目前患者于本院门诊随访7年之久,疾病一直处于完全缓解状态。

原发胆总管EMP实属罕见,治疗及预后情况是符合EMP的一般规律还是有其他特点难以得知。但至少从本例的诊治经过可以得出,重要脏器及其周围的EMP临床表现凶险,尽管手术风险极大,及早采取切实有效的根治性手术治疗非常重要。术后严格的疾病状态和预后评估、个体化的治疗方案、严密的随访及MM转化监控,是实现患者长期生存的重要保障,缺一不可。

[参考文献]

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th Edition) [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer(IARC), 2017:251-253
- [2] CAERS J, PAIVA B, ZAMAGNI E, et al. Diagnosis, treat-

- ment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European expert panel [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 10
- [3] LEAKE P A, COARD K C, PLUMMER J M. Extramedullary plasmacytoma of the pancreas as an uncommon cause of obstructive jaundice: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3: 8785
- [4] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548
- [5] KATODRITOU E, TERPOS E, SYMEONIDIS A S, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: a report of the Greek myeloma study group in 97 patients [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8): 803-808
- [6] REED V, SHAH J, MEDEIROS L J, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy [J]. *Cancer*, 2011, 117(19): 4468-4474
- [7] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. How we manage patients with plasmacytomas [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(3): 227-235
- [8] FALINI B, FIZZOTTI M, PUCCIARINI A, et al. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells [J]. *Blood*, 2000, 95(6): 2084-2092
- [9] SHAFFER A L, EMRE N C, LAMY L, et al. IRF4 addiction in multiple myeloma [J]. *Nature*, 2008, 454(7201): 226-231
- [10] ALEXIOU C, KAU R J, DIETZFELBINGER H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts [J]. *Cancer*, 1999, 85(11): 2305-2314
- [11] PARK C H, LEE S M, KIM T O, et al. Treatment of solitary extramedullary plasmacytoma of the stomach with endoscopic submucosal dissection [J]. *Gut Liver*, 2009, 3(4): 334-337
- [12] AHMED M, AL-GHAMDI A, AL-OMARI M, et al. Autologous bone marrow transplantation for extramedullary plasmacytoma presenting as adrenal incidentaloma [J]. *Ann Saudi Med*, 2009, 29(3): 219-222
- [13] 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 (R Coll Radiol)*, 2004, 16(6): 405-413
- [14] GUO S Q, ZHANG L, WANG Y F, et al. Prognostic factors associated with solitary plasmacytoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1659-1666

[收稿日期] 2021-05-10