

放射治疗慢性髓系白血病伴髓系肉瘤 1 例

A Case of Chronic Myeloid Leukemia with Myeloid Sarcoma Treated by Radiotherapy

XU Bin, LIANG Hui, XU Baoping, LIU Kai

许斌, 梁惠, 徐保平, 刘凯

(安徽中医药大学附属六安市中医院, 安徽 六安 237000)

关键词: 髓系肉瘤; 诊断; 放射疗法

中图分类号: R733.7 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2023)09-0796-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B013

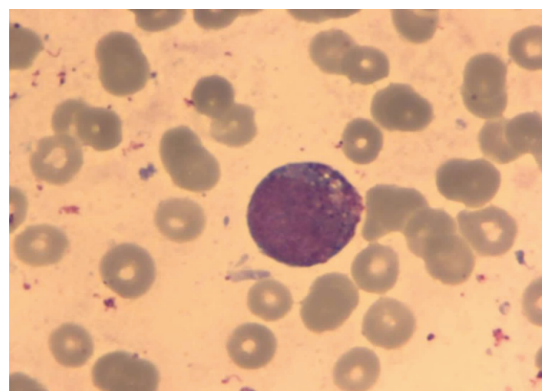
髓系肉瘤(myeloid sarcoma, MS), 又称为绿瘤或粒细胞肉瘤, 2008 年世界卫生组织定义为一种发生在骨髓以外由伴或不伴成熟迹象髓系原始细胞聚集而成的肿块^[1], 是一种罕见的髓外浸润性肿瘤。MS 既可单独出现, 又常见于具有急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative tumor, MPN)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)等血液病病史的患者, 其中最常见于 AML, 发生率高达 10%^[2-3]。MS 可发生于任何年龄和身体任何部位, 但最常见的部位是淋巴结、皮肤和软组织、睾丸、骨骼、腹膜和胃肠道也有报道^[4]。本文报道临床上罕见的 CML 伴有累及股骨的臀部 MS 病例 1 例, 并讨论 MS 发病特点、诊断难点及治疗策略, 进一步探讨放射治疗的作用及剂量要求。

1 临床资料

患者, 女性, 58 岁, 因“右侧臀部包块伴疼痛 1 个月余”于 2022 年 4 月 11 日收治安徽中医药大学附属六安市中医院肿瘤放疗科。患者于 2020 年 8 月诊断为“CML”, 服用伊马替尼靶向治疗后病情好转, 2021 年 6 月转为急变期, 改予氟马替尼治疗后转为 CML 慢性期, 定期复查病情稳定。1 个月余前患者无明显诱因下出现右侧臀部疼痛, 疼痛渐加重及可触及一包块并渐增大。2022 年 3 月在六安市人民医院臀部 MRI 示: (1) 骨盆诸组成骨及双侧股骨多发异常

信号(转移性病变?); (2) 右侧臀部软组织肿胀。右侧臀部包块穿刺细胞学诊断(Figure 1): 穿刺镜检见少数原始及幼稚粒细胞, 考虑为 CML 髓外浸润。组织病理诊断: 增生的纤维及横纹肌组织内见有小巢片状分布肿瘤细胞, 细胞圆形, 胞质少, 略嗜碱, 见有核仁及核分裂相(Figure 2); 结合临床病史符合 CML。复查骨髓细胞学: CML 骨髓象达完全缓解标准。骨髓流式细胞免疫分析: 送检标本中未见明显异常髓系原始细胞, 粒细胞相对比例正常, 结合病史, 符合 CML 慢性期。BCR-ABL 融合基因 p210 定量: BCR-ABL(p210) 融合基因阳性(+). 骨髓活检示: 未见幼稚细胞增多, 未见纤维化, 结合病史符合 CML 治疗后。综合上述检查考虑 CML 慢性期及右侧臀部包块为 MS。

入院查体: 右侧臀部见一约 10 cm×10 cm 包块突出于皮肤表面, 表面皮肤无红肿溃破, 包块固定, 活动度差, 压痛(+), 余查体无殊。患者于 2022 年 4 月 14 日复查臀部 MRI: 双侧髌骨、骶骨、双侧髌臼、股骨、耻骨、坐骨多发异常信号(右侧髌骨为著)并同侧对应部位软组织肿块形成、同侧盆壁内外侧受侵、



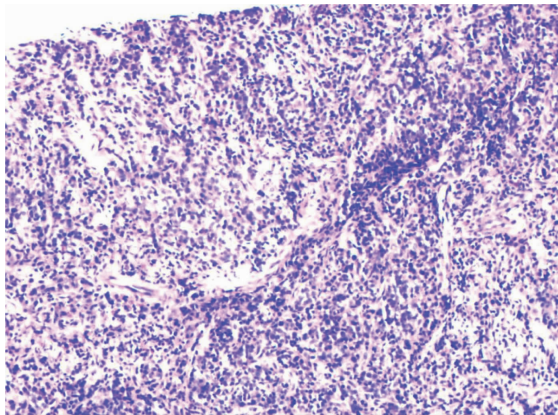
Note: (Right hip mass) Biopsy with consideration of chronic myelogenous leukemia extramedullary infiltration

Figure 1 Cytological examination in the right hip mass (×1000)

通信作者: 刘凯, E-mail: 675462032@qq.com

收稿日期: 2023-06-17; 修回日期: 2023-07-27

软组织水肿(Figure 3)。并于当日以右臀部病灶为靶区行 IMRT 放射治疗, D_T :95% PTV:30 Gy/15 f, 于 2022 年 5 月 4 日结束放疗, 治疗期间除出现 I 度骨



Note: (Right hip mass) Combined with clinical history, consistent with chronic myelogenous leukemia

Figure 2 Pathological examination in the right hip mass (HE×100)

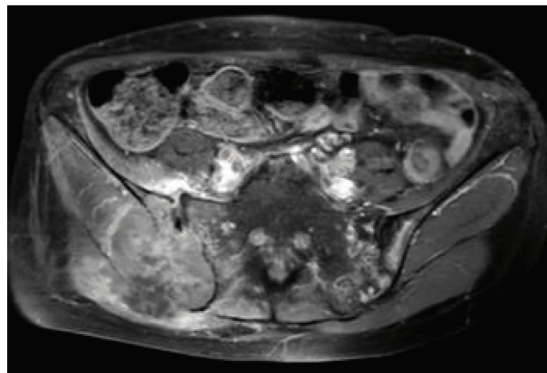
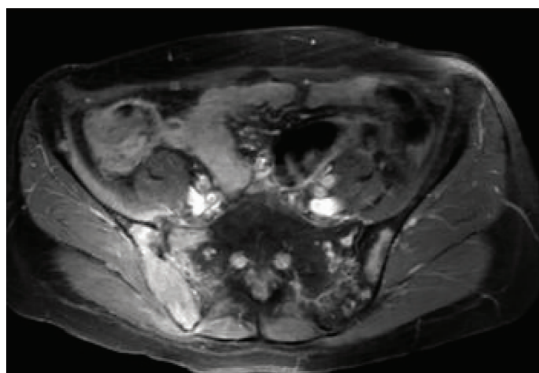


Figure 3 MRI feature in the right hip mass before radiotherapy



Note: Compared with MRI of the right hip mass before radiotherapy, the MRI of that after radiotherapy showed the right soft tissue mass decreased significantly and the edema zone subsided

Figure 4 MRI feature in the right hip mass after radiotherapy

髓抑制外,无其他不良反应。患者出院后 1 个月余门诊复查 MRI: 双侧髌骨、骶骨、双侧髌臼、股骨、耻骨、坐骨多发异常信号(右侧髌骨为著), 盆壁软组织水肿(Figure 4), 病灶较 2022 年 4 月 14 日 MRI 有所吸收、软组织肿块明显吸收。随访 1 年余患者病情稳定。

2 讨 论

MS 在 1811 年被首次报道, 40 年后 King 发现了 MS 暴露在空气中呈现绿色的秘密, 其原因是肿瘤细胞中的髓过氧化物酶发生酶促作用, 因此命名为“绿瘤”。1966 年, Rappaport 引入了术语“GS”一词来描述粒细胞起源的肿瘤^[5]。MS 多伴随 AML 同时出现或作为 AML 复发的首要表现, 也可发生在 CML 急变期或作为复发征兆出现。但是, 仍有少量既无白血病、MDS 及 MPN 等病史, 骨髓活检又是阴性的 MS 被报道, 把这一类称为“孤立性 MS”, 而这一类极易被误诊为恶性淋巴增生性疾病, 包括霍奇金淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、组织细胞淋巴瘤、尤文肉瘤、胸腺瘤、黑色素瘤、圆形蓝细胞瘤以及其他低分化癌等^[5-6]。由于孤立性 MS 通常在 5~12 个月时进展为 AML, 因此极易贻误治疗^[7]。

目前 MS 诊断需结合患者病史、临床特征、影像学检查及组织活检等。MS 往往以局部肿块压迫引起的疼痛或组织受侵导致的功能障碍为首表现, 在影像学上无特异性, CT 与 MRI 能鉴别排除 AML 自发的血肿及脓肿等和评估肿瘤的大小, 而在评估脊柱中枢神经系统及肌肉骨骼损伤中, MRI 比 CT 更优。近年来, PET/CT 在评估髓外浸润性肿瘤存在及治疗效果方面具有明显优势, 已逐渐成为标准检查之一^[4]。但病变组织活检仍然是诊断 MS 的金标准, 并利用免疫组化进一步明确诊断。在组织切片中, 可见不同成熟阶段弥漫性浸润的 MS, 包括粒细胞及单核细胞, 肿瘤细胞胞质丰富, 细胞核宽^[6]。而在免疫组化中, MS 表达最常见的抗原有 CD43、CD34、CD68、CD45、CD68、CD56、溶菌酶和 MPO, 其次是 CD117、CD11c、CD13 和 CD33 等, 其中 MPO 特异性表达最高, 达 66%~96%^[8-10]。

由于 MS 病例少, 目前没有标准的治疗方案。当前治疗方式主要有化疗、异基因造血干细胞移植

(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)、靶向治疗以及手术、放射治疗等局部治疗。目前普遍共识是 AML 缓解诱导化疗方案作为 MS 的主要治疗方案,延缓进展到 AML 的时间和概率,提高总体生存率。化疗方案包括氟达拉滨、阿糖胞苷、依达拉布辛、粒细胞集落刺激因子、环磷酰胺、阿糖胞苷、拓扑替康、柔红霉素和阿糖胞苷等,其中含阿糖胞苷方案最为常用^[11]。allo-HSCT 可在 MS 诱导化疗完全缓解下使用,但接受该治疗前需考虑个体因素及移植后严重的不良反应等问题,如移植物抗宿主病等。尽管靶向相关治疗研究数据较少,但人源化抗 CD33 单克隆抗体及以与 MS 相关的 *BCR-ABL1*、*FLT3-ITD* 和 *FIP1L1-PGFRA* 突变为靶点的酪氨酸激酶抑制剂在 MS 患者中已取得良好效果^[12]。手术和放射治疗作为局部治疗方法,在缓解病灶引起的压迫、疼痛等症状或危及生命的器官损伤上发挥重要作用,后续治疗化疗可提高疾病控制和预后。手术最常见于需要紧急减压或去梗阻的急性器官压迫情况,或者用于病理诊断孤立性 MS 的需要。由于 MS 对放射线较为敏感,接受放射治疗的局部病灶可达到明显的临床效果及低复发率^[13]。因此,符合以下适应证可采取放射治疗:孤立性 MS 出现或经 allo-HSCT 后复发,诱导化疗后未达到完全缓解,需要缓解局部病灶引起的压迫、疼痛等症状或危及生命的器官损伤^[3]。目前国内外对于 MS 的放射治疗并没有统一的标准剂量要求。研究发现剂量与效应呈正相关,当使用 30 Gy 以上时,完全缓解率为 89%,当使用 20 Gy 以下时,完全缓解率降至 43%^[14]。Bakst 等^[15]研究表明在接受低剂量照射(20~24 Gy, 2 Gy/f)的肿瘤中,应答率为 97%,症状缓解率达到 95%,而且与未接受放射治疗的患者相比,局部病灶可获得持久控制。在不引起不良反应情况下,20~30 Gy 剂量可达到疾病控制要求,并进一步认为 24 Gy/12 f 是病灶局部控制的最佳剂量^[14]。

本例患者处于 CML 慢性期,出现臀部 MS 引起的疼痛,符合放射治疗指征,遂接受 30 Gy/15 f 剂量照射,患者臀部 MS 明显缩小,疼痛症状消失,疗效评价接近完全缓解,除了出现 I 度骨髓抑制外,无其他不良反应,耐受性良好。由于 MS 的发病率低,诊断较困难,预后差。因此,临床上需要提高对该病的认识和诊断,以期尽早治疗来缓解病情进展。

参考文献:

- [1] Ray-Coquard I, Serre D, Reichardt P, et al. Options for treating different soft tissue sarcoma subtypes[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(10):25-49.
- [2] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(5):263-267.
- [3] Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and therapeutic considerations for extramedullary leukemia[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7):75.
- [4] Duminuco A, Maugeri C, Parisi M, et al. Target therapy for extramedullary relapse of FLT3-ITD acute myeloid leukemia: emerging data from the field[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2186.
- [5] Loscocco GG, Vannucchi AM. Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(8):1973-1984.
- [6] Chiu AM, Yoon JG, Tirumani SH, et al. Myeloid sarcoma: a primer for radiologists[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2023, 47(3):475-484.
- [7] Goyal G, Bartley AC, Patnaik MM, et al. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(8):e592.
- [8] Claerhout H, Van Aelst S, Melis C, et al. Clinicopathological characteristics of de novo and secondary myeloid sarcoma: a monocentric retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(6):603-612.
- [9] Ullman DI, Dorn D, Jones JA, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of extramedullary acute myeloid leukaemia[J]. *Histopathology*, 2019, 75(2):185-192.
- [10] Wang HQ, Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: report of 39 cases and literature review [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(9):817-824.
- [11] Shahin OA, Ravandi F. Myeloid sarcoma[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(2):88-94.
- [12] Shallis RM, Pucar D, Perincheri S, et al. Molecular testing of isolated myeloid sarcoma allows successful FLT3-targeted therapy[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(5):1145-1147.
- [13] Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: a tale of misnomers, controversy and the unresolved [J]. *Blood Rev*, 2021, 47:100773.
- [14] Graham SR. Treatment of extramedullary myeloid sarcoma with radiotherapy[J]. *Cureus*, 2021, 13(6):e15676.
- [15] Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK, et al. Use of Radiation in extramedullary leukemia/chloroma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(2):314-319.