

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.048

妊娠合并 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

陈燕,袁凯锋[△],李晓明,邢宏运,吴鹏强,马涛
(西南医科大学附属医院血液内科,四川泸州 646000)

[中图分类号] R551.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)07-1005-02

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是临床上比较少见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),其发病率为 NHL 的 2%~7%^[1]。2008 年世界卫生组织(WHO)分类确立间变性淋巴瘤激酶(anaplastic-lymphoma kinase, ALK)阳性的 ALCL 为独立类型,是一种具有较强侵袭性的 T 细胞淋巴瘤。而妊娠合并 ALK 阳性 ALCL 临床上更是罕见,其临床特点、治疗及预后,更是临床医师关注的一个难题,本文报道 1 例妊娠合并 ALK 阳性 ALCL,对其临床表现、治疗及预后进行分析,结合文献复习,探讨妊娠合并 ALK 阳性 ALCL 的临床特点、治疗及预后。

1 临床资料

患者,女,28 岁,孕 2 产 0。患者孕 20 周自觉食欲缺乏、乏力、低热、多汗,孕 21 周时双侧腹股沟区及左颈部扪及多个肿大包块,且触痛明显,进行性增大,于本院门诊行腹股沟区及左颈部包块针吸涂片查见恶性肿瘤细胞,考虑为淋巴瘤收治入院。查体:体温 37.3℃,呼吸 20 次/分,脉搏 96 次/分,血压 110/64 mm Hg,左颈部及双侧腹股沟区可扪及多个肿大淋巴结,直径 2~5 cm,轻压痛,质硬,活动可,左侧扁桃体 I 度肿大,表面光滑,妊娠腹型,其余查体未见明显异常体征。辅助检查:白细胞计数 $10.46 \times 10^9/L$,中性粒细胞数 $8.58 \times 10^9/L$,淋巴细胞数 $0.82 \times 10^9/L$,红细胞及血小板计数正常,乳酸脱氢酶(LDH)287.00 U/L,血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)3.88 mg/L,红细胞沉降率(ESR)120 mm/h, C 反应蛋白(CRP)63 $\mu g/L$, EB 病毒抗体(-),乙型病毒性肝炎(乙肝)标志物提示乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗原(HBeAg)及乙肝核心抗体(抗 HBC)阳性,乙肝 DNA 定性(+),定量为 2.14×10^7 IU,左颈部淋巴结活检,病理诊断为 ALCL。免疫组化:肿瘤细胞表达 CD30(+),MUM1(+),ALK(+),EMA(+),CD99(+/-),MPO(-/+),CD10(-),CD20(-),CD34(-),TdT(-),CD21(-),Bcl-2(-),Bcl-6(+/-),CD3(-),Cycling D1(+/-),AE1/AE3(PCK)(-),ki-67(+,80%)。2013 年 6 月 4 日引产后正电子发射计算机断层显像(PET-CT)提示:(1)鼻咽部、口咽在 PET 上可见显像剂摄取增高,最大标准摄取值(standard uptake value, SUV)6.4;双侧颈动脉鞘、颈根部、锁骨上窝、双侧腋窝、纵隔内、双侧肺门、右侧心膈角、肝胃间隙、肝门、腹主动脉旁、腹膜后、肠系膜、盆腔、双侧腹股沟可见多发增大淋巴结, PET 示显像剂摄取增高,最大 SUV 9.8。(2)肝脾大小、形态、密度及显像剂分布未见明显异常。骨髓检查提示增生骨髓象,未见外来细胞。临床诊断:(1)ALK 阳性 ALCL III 期 B 组中高危;(2)慢性乙型病毒性肝炎携带者;(3)G2P0 21 周孕。

对其临床表现、治疗经过、预后进行总结,并查阅相关文献。确诊依据淋巴结病理活检及免疫组化,分期采用 Arbor 分期标准,并根据国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分进行危险度分层,根据疾病本身、产科情况、患者及其

家属等多方面的因素综合考虑后,选择治疗方案,同时监测患者各项生化指标、乙型病毒性肝炎病毒抗体,通过患者临床表现及 PET-CT 评估缓解情况。(1)临床特点:该病例起病时以食欲缺乏、乏力、低热、多汗为主要症状,误以为是妊娠相关表现而未予以重视,导致疾病延误诊断。1 周内,全身浅表淋巴结进行性增大,病情进展迅速,因此患者确诊时即为 III 期,且伴有 B 组症状,危险度分层为中高危组(IPI 评分为 3 分)。(2)治疗及预后:根据疾病本身、产科情况,并结合患者及其家属意愿,患者于妊娠 21 周行治疗性引产术,术后第 10 天开始给予 ECHOP(依托泊苷,环磷酰胺,长春瑞滨,吡柔比星,波尼松)方案化疗,同时给予替米夫定抗乙型肝炎病毒治疗,化疗期间患者无明显不良反应,化疗后患者自觉症状缓解,颈部及腹股沟区包块明显缩小。后患者于本科规律给予 ECHOP 方案化疗,化疗期间及化疗间歇期服用替米夫定抗病毒治疗,同时监测患者肝功,乙肝标志物及乙肝 DNA 定量,第 4 个疗程结束后 1 个月复查 PET-CT(2013 年 9 月 15 日)提示:与 2013 年 6 月 4 日显像比较,腹腔内(L₄ 椎体下缘水平)右侧肠系膜淋巴结增大伴糖代谢增高,最大 SUV 值约 6.3,余上次显像所见淋巴结病变,此次显像未见明显异常;右肺上叶尖段、左肺下叶外基底段斑片、结节状密度增高影伴糖代谢增高,左肺上叶尖后段、右肺上叶尖、前段小结节影,糖代谢未见异常,多考虑炎变;扫描范围内所见骨髓糖代谢弥漫性增高,多系治疗后改变。第 8 个疗程(2013 年 11 月)时患者肝功丙氨酸氨基转移酶(ALT)116.7 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)63.2 U/L,乙肝 DNA 定性(+),定量 6.02×10^4 IU,遂将替米夫定改为拉米夫定继续抗病毒治疗,并加强保肝治疗。第 8 个疗程结束后 1 个月(2013 年 12 月 17 日)复查 PET-CT 提示:与 2013 年 9 月 15 日比较,腹腔内(L₄ 椎体下缘水平)右侧肠系膜淋巴结增大,与上次检查比较,病灶变小,糖代谢降低;右肺上叶尖段、左肺上叶前段少许感染灶;左侧上颌窦、右侧筛窦炎;双侧下鼻甲肥大。后给予干扰素 α_2b 每周 2~3 次维持治疗,同时继续服用拉米夫定抗乙肝病毒治疗。2014 年 5 月 29 日复查肝功正常,乙肝 DNA 定性(+),定量 2.23×10^3 IU,再次复查 PET-CT(2014 年 5 月 30 日)提示:L₄ 椎体下缘水平右侧肠系膜淋巴结显示,较上次检查,体积减小,葡萄糖代谢降低;右肺上叶尖段、左肺上叶前段少许炎变,葡萄糖代谢较上次检查降低,右肺上叶尖段小结节,葡萄糖代谢未见增高,建议随访;鼻咽顶后壁稍增厚,葡萄糖代谢增高;扫描范围内诸椎体、盆骨诸骨及四肢骨近段葡萄糖代谢增高,双侧腮腺、颌下腺、甲状腺双叶葡萄糖代谢增高,考虑治疗后反应可能;左侧上颌窦黏膜稍增厚,双侧下鼻甲肥厚。继续给予干扰素及拉米夫定治疗,随访至今,患者健在,一般情况良好。

2 讨论

ALK 阳性 ALCL 好发于儿童及年轻人,约占成人 NHL 的 5%,占儿童 NHL 的 10%~30%,临床上大多表现为外周

或腹部淋巴结肿大^[2]。有研究报道,肿瘤细胞可在脊柱的硬膜内积聚,临床诊断是多为疾病晚期,并常伴有 B 组症状(特别是高热)^[3]。多项研究结果表明,ALK 阳性的 ALCL 患者预后好于 ALK 阴性的患者,此外,IPI 评分是判断 ALCL 预后的一项重要独立因素,评分越高,预后越差。该病例,确诊时即为 III 期 B 组,IPI 评分为 3 分,危险度分层为中高危组。考虑到患者疾病分期较晚,IPI 评分较高,且患者疾病进展迅速,但患者病理结果提示 ALK 为阳性,如早期进行积极治疗,可能会获得良好预后。最终,结合患者及其家属意愿后选择终止妊娠,并于引产后第 10 天开始进行 ECHOP 方案化疗,化疗 8 个疗程后进行干扰素维持治疗,现患者进入随访阶段,一般情况良好。

妊娠合并 NHL 较少见,近年来,发展中国家,妊娠合并 NHL 的病例报道累计仅有 100 例,其中主要为弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[4]。目前,大多数淋巴瘤的病因尚不明确,但已经证实某些病毒或细菌感染与淋巴瘤的发病机制密切相关,有一项研究证明,334 例新诊断的淋巴瘤患者和 1 041 例对照人群血清学评价以前是否存在乙型或丙型肝炎病毒感染,结果提示在淋巴瘤中乙型或丙型肝炎病毒血清阳性明显增高^[5]。本例患者乙肝标志物提示 HBsAg、HBeAg 及抗 HBC 阳性,乙肝 DNA 定性(+),定量为 2.14E+07 IU,属于高危人群。

由于妊娠合并淋巴瘤发病早期临床表现与非孕女性相似,常常会延误疾病的诊断,此外,为了避免胎儿受到辐射影响而拒绝影像学检查,也是导致疾病延误诊断的主要原因,该患者起病时以食欲缺乏、乏力、低热、多汗为主要症状,误以为是妊娠相关表现而未予以重视,导致疾病延误诊断。淋巴瘤的确诊有赖于病理活检,而孕妇在现代局部麻醉或全身麻醉水平下行活检手术,相对安全,不会导致流产风险增高。本例患者在孕期即行活检明确诊断为 ALK 阳性 ALCL,有利于尽早进行积极有效的治疗。

妊娠合并 NHL 预后较差,根据淋巴瘤病理学亚型(惰性、侵袭性、强侵袭性)及孕期(早、中晚期)的不同,选择不同的治疗策略。惰性 NHL 合并妊娠,可以在严密监护下待孕中晚期再行处理,而侵袭性和强侵袭性 NHL,虽然 CHOP 或 R-CHOP 等其他方案化疗是相对安全有效的选择^[6],但疾病本身的侵袭性及治疗潜在的不良反应随时会危及母儿双方:(1)化疗药物可能导致自发性流产、新生儿畸形及肿瘤;(2)疾病本身及放疗所导致的严重骨髓受抑,随时可能危及母体及胎儿。妊娠合并淋巴瘤,确诊后是否需立即终止妊娠,目前尚无统一论;且引产不仅涉及医疗本身,还涉及社会、法律、伦理等一系列的问题^[7]。因此,需要综合考虑疾病本身、产科情况、患者及其家属等多方面的因素,权衡利弊,选择最佳的治疗方案。结合本例患者,虽然其疾病本身进展迅速,且为 T 细胞来源,但其免疫组化提示 ALK 为阳性,如积极治疗,其预后较其他类型 NHL 相对较好^[8]。此外,有文献报道,如果尽早进行

积极有效的治疗,血液系统的肿瘤较之实体瘤有更大的治愈的可能^[9]。本例患者结合产科情况,客观、详细地与患者及其家属解释相关治疗选择的利弊,并充分尊重患者自主权,最终采取治疗性引产,术后积极完善相关影像学检查,完善疾病分期并积极给予规律化疗,现患者已获得缓解,门诊随访一般情况良好。

综上所述,妊娠合并 ALK 阳性 ALCL 临床发病率低,诊断时分期即较晚,多数伴有 B 组症状,且病情进展迅速,需综合考虑疾病本身、产科情况、患者及其家属等多方面的因素,权衡利弊,选择最佳的治疗方案。此外,ALK 阳性 ALCL 预后较好,合并妊娠患者,如终止妊娠,早期进行规律化疗,可能有利于患者预后。

参考文献

- [1] 沈志祥,朱雄增. 恶性淋巴瘤[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:799-823.
- [2] Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK + lymphoma: clinico-pathological findings and outcome [J]. Blood, 1999,93(8):2697-2706.
- [3] Novello M, Lauriola L, Della Pepa GM, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma presenting as intradural spinal mass: first reported case and review of literature [J]. Neuropathology, 2013,33(4):418-423.
- [4] Froesch P, Belisario-Filho V, Zucca E. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas during pregnancy [J]. Recent Results Cancer Res, 2008,178(1):111-121.
- [5] Okan V, Yilmaz M, Bayram A, et al. Prevalence of hepatitis B and C viruses in patients with lymphoproliferative disorders [J]. Int J Hematol, 2008,88(4):403-408.
- [6] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab [J]. Blood, 2011,117(5):1499-1506.
- [7] Morice P, Uzan C, Uzan S. Cancer in pregnancy: a challenging conflict of interest [J]. Lancet, 2012,379(9815):495-496.
- [8] Lee DY, Lee JJ, Kim JY, et al. (18)F-FDG PET in patients with primary systemic anaplastic large cell lymphoma: differential features according to expression of anaplastic lymphoma kinase [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2013,47(4):249-256.
- [9] Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy [J]. Lancet, 2012,379(9815):580-587.

(收稿日期:2016-08-27 修回日期:2016-11-25)

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.049

月经性气胸 1 例及文献复习

李书清, 姜海英, 李冰, 卢温民, 王珏, 靳义

(河北医科大学附属衡水市人民医院心胸外科, 河北衡水 053000)

[中图分类号] R655.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)07-1006-02

月经性气胸(catamenial pneumothorax, CPTX)是自发性气胸的特殊类型,临床少见,常反复发作在月经周期。30岁以

作者简介:李书清(1970—),副主任医师,本科,主要从事胸外科疾病的临床诊疗。