

# 原发性骨弥漫大B细胞淋巴瘤一例并文献复习

李绪梅<sup>1</sup>, 叶涛<sup>2</sup>, 王彦丽<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>沂水县沂城街道社区卫生服务中心, 山东 临沂

<sup>2</sup>临沂市中心医院, 山东 临沂

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

## 摘要

目的: 探讨原发性骨弥漫大B细胞淋巴瘤的临床特点及治疗方案, 提高对本病的认识。方法: 回顾性分析临沂市中心医院2021年5月收治的1例原发性骨弥漫大B细胞淋巴瘤患者资料, 并结合相关文献进行讨论。结果: 该患者经手术取病理活检诊断为原发性骨的弥漫大B细胞淋巴瘤, 予以R-CHOP方案化疗4疗程后症状明显改善, 病灶范围较前明显缩小。后排除移植禁忌, 行自体外周血造血干细胞移植术, 现用来那度安维持治疗, 现患者病情稳定, 随访至截稿前仍持续完全缓解。结论: 原发性骨淋巴瘤临床极其少见, 临床治疗效果相对良好。早期的诊断和治疗能使患者生存获益。

## 关键词

骨, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 原发, 治疗

# Primary Bone Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report with Literature Review

Xumei Li<sup>1</sup>, Tao Ye<sup>2</sup>, Yanli Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Community Health Service Center in Yicheng Street, Yishui County, Linyi Shandong

<sup>2</sup>Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jul. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To explore the clinical characteristics and treatment options of primary bone diffuse

\*通讯作者。

**large B-Cell lymphoma and to raise awareness of the disease. Methods: Retrospective analysis of the data of 1 primary bone diffuse large B-Cell lymphoma patient admitted to Linyi Center Hospital in May 2021, and discussion in conjunction with relevant literature. Results: The patient was diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma of primary bone by pathological biopsy. After 4 courses of chemotherapy with R-CHOP regimen, the symptoms were obviously improved, and the focus area was significantly reduced. After the contraindication of transplantation was ruled out, autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation was performed, and now it is used for maintenance treatment with naloxone. Now the patient's condition is stable, and the follow-up is still in complete remission until the deadline. Conclusion: Primary bone lymphoma is extremely rare in clinic, and the clinical treatment effect is relatively good. Early diagnosis and treatment can benefit the survival of patients.**

## Keywords

Bone, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Primary, Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性骨淋巴瘤(primary bone lymphoma, PBL)是一种少见的主要影响骨骼的结外淋巴瘤亚型, 据估计, PBL 在成人原发性骨肿瘤中的患病率为 3%~7%, 在所有淋巴瘤中的患病率不到 2% [1]。因其临床表现缺乏特异性而容易被误诊、漏诊。现报道一例原发骨的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PBL-DLBCL)的诊治过程, 并进行文献复习, 以期加深对该病的认识, 提高该病的早期确诊水平。

## 2. 病历资料

患者王某某, 男性, 52 岁, 既往有慢性乙型肝炎病史 3 年, 最初因腰背部疼痛 2 月于 2021 年 5 月就诊。腰椎 CT 示: 胸 12 及双侧附件骨质破坏并病理性骨折表现。行胸椎病理组织活检示: 送检组织内见少量骨组织伴慢性炎症, 病理结果与影像学不符。继续完善胸腰段 MR 示: 胸 12 椎体及双侧附件骨质破坏, 考虑转移可能性大。于 2021 年 6 月收入院行胸椎病理骨折切开活检术+椎管扩大减压术, 脱落细胞学检查示: 镜下出血背景中查见较多异性细胞, 裸核样, 建议组织活检及免疫组化检查以明确诊断。病理活检示: (活检骨组织)弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 生发中心型(GCB)。免疫组化: CD20(3+), CD79a(3+), CD3(-), CD30(-), Ki-67(阳性约 80%), MPO(-), Mum-1(3+), CD138(-), Lambda(-), Kappa(-), CyclinD1(-), CD56(-), CD117(-), CD10(+), Bcl-6(+), Bcl-2(弱+), C-myc(-), CD5(T 细胞+), 分子原位杂交: EBER(-)。术后完善骨髓细胞学、骨髓活检未见淋巴瘤累计骨髓。PET/CT 示: 胸 12 椎体及附件考虑骨质破坏, 代谢增高(SUVmax 16.6), 右侧第 3 肋骨代谢增高(SUVmax 3.8), 以上考虑恶性淋巴瘤浸润(并胸 12 椎体病理性骨折。诊断为原发骨弥漫大 B 细胞淋巴瘤(GCB 亚型 IELSG 分期 IVE 期 IPI 评分 2 分中低危组)。转入我科后自 2021 年 6 月 28 日起分别给予 R-CHOP(美罗华 600 mg d0, 环磷酰胺 0.8 g d1、8, 长春地辛 3 mg d1、8, 吡柔比星 40 mg d1、8, 甲泼尼龙 60 mg d1-5、20 mg d6-8)方案化疗 4 疗程。中期复查 PET/CT: 胸 12 椎体及附件骨质破坏, 范围交钱明显缩小, 代谢程度较前明显减低; 右侧第 3 肋骨代谢较前减低, 以上提示淋巴瘤经治疗后明显好转, 但部分仍残存少许肿瘤生物学活性可能, 胸 12 椎体合并病理性骨折。排除移植禁忌, 行外周血造血干细胞采集: MNC:  $21.981 \times 10^8/\text{Kg}$ , CD34+细胞:  $1.4803 \times 10^6/\text{Kg}$ , 符合自体

移植标准, 于 2022 年 2 月 25 日行自体外周血造血干细胞移植术, 移植过程顺利, +9d 白细胞植活, +11d 血小板植活。移植后予以来那度安维持治疗, 随访至移植后 3 个月, 现患者病情稳定, 生命质量良好。

### 3. 讨论及文献复习

原发性骨淋巴瘤在临床极其少见, 该病在各年龄段均可发生, 但多集中于 45~60 岁[2]。目前 PBL 的病因尚未明确, 研究报道可能与病毒感染、骨髓炎、创伤等相关[1]。对于 PBL 目前临床仍无统一的标准定义。诊断 PBL 主要包括: 1) 孤立的或局灶性的淋巴瘤细胞骨髓浸润。2) 体格检查和(或)影像学检查没有淋巴结或其他结外及髓外组织受累的证据。3) 无原发于骨的肿瘤。4) 排除已知的原始骨髓浸润的白血病/淋巴瘤[3]。

PBL 早期起病无特异性临床表现, 不易被临床医生重视, 易误诊和漏诊。PBL 临床起病一般以病变部位的骨痛、局部肿胀以及病理性骨折为表现, 可累及全身骨骼, 以四肢长骨(股骨约占 20%~38%)、盆骨和脊柱最常见。也有患者可出现全身 B 症状, 如发烧、体重减轻和盗汗。据国外研究报道, 分别有 28% 和 35% 的病例可扩散到淋巴结和骨髓, 16% 的患者可出现脊髓压迫, 大约 5%~10% 的患者出现骨质溶解和高钙血症[4]。当中老年患者出现溶骨性病变时应考虑到原发骨淋巴瘤的可能, 高度可疑患者应尽早活检以明确诊断。

影像学检查是早期发现病灶的主要方法, 主要包括 X 线、CT、MRI 和 PET-CT。X 线和 CT 扫描可表现出溶骨性病损、病理性骨折和骨膜反应。MRI 对脊柱、椎体旁软组织、脊索神经受累的敏感性优于 X 线和 CT [5]。PET/CT 不仅能发现病变解剖范围, 而且能反映病损部位的局部代谢水平, 对于明确病情以及治疗后效果评估具有重要价值。据报道, PET-CT 对结外淋巴瘤分期的敏感性、特异性和准确率分别为 97%、100% 和 98%, 而传统 CT 成像的准确率分别为 87%、85% 和 84% [6]。Lugano 分期推荐 PET-CT 作为 FDG 代谢增高淋巴瘤分期、随访和疗效评估的标准工具[7]。PET 图像解读(如表 1 所示)采用 5 分量表(5-point scale, 5-PS), 基于 PET/CT 的淋巴瘤疗效评价标准如表 2 所示。但影像学检查的病灶表现对淋巴瘤的诊断缺乏特异性, 很难与其他原发性骨肿瘤如骨肉瘤、尤文肉瘤和恶性肿瘤骨转移、骨髓瘤、骨结核等相鉴别, 故确诊仍需病理组织学证据。建议避免切除活检, 并尽量减少切除组织的数量, 以降低发生病理性骨折的风险。原发骨弥漫大 B 细胞淋巴瘤是 PBL 中最常见的病理类型(>80%), 以 Non-GCB 亚型为主, 其他少见的病理类型包括滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。流式细胞仪显示 B 细胞标记物 CD19、CD20 和 CD79a 呈阳性, CD10 和 CD75 的反应性各不相同。T 细胞标记物通常是阴性的, 偶尔有少量的 CD3 阳性。但是本病骨髓病变非弥漫性累及, 常规骨髓穿刺部位的涂片及病理检查阳性率较低, 无局部肿胀患者的组织取材困难, 导致本病延误诊治。本例患者第一次活检结果为慢性炎症, 提示与影像结果不符, 提示临床医生高度怀疑本病时可进行多次活检以明确诊断。

**Table 1.** 5-PS scoring system

**表 1.** 5 分量表

1 分	无摄取或摄取不超过本底
2 分	摄取 $\leq$ 纵隔血池
3 分	纵隔血池 $<$ 摄取 $\leq$ 肝脏本底
4 分	任何病灶部位的摄取值轻度高于肝脏本底
5 分	任何病灶部位的摄取值明显高于肝脏本底(>2~3 倍)/或有任何新的病灶出现
X	出现与淋巴瘤无关的新的摄取灶

**Table 2.** PET/CT based response  
**表 2.** PET/CT 的疗效评价标准

治疗反应	PET/CT
完全代谢缓解 (Complete Metabolic Response, CMR)	评分 1~2 分, 标准治疗方案下评分 3 分*, 不管有无残留肿块, 在中期及治疗后评估中均提示完全代谢缓解 骨髓无高代谢灶
部分代谢缓解 (Partial Metabolic Response, PMR)	评分 4 或 5 分且 FDG 摄取值较基线降低, 有任何大小的残留肿块, 在中期评估中, 代表部分代谢缓解, 在治疗结束时提示疾病残留(residual disease) 骨髓摄取 FDG 较正常高, 但与基线骨髓摄取相比降低
无代谢缓解 (No Metabolic Response, NMR)	评分 4~5 分且 FDG 摄取与基线相比无显著变化, 无新发或进展病灶, 在中期或治疗结束时提示无代谢缓解 骨髓摄取与基线比无明显变化
疾病代谢进展 (Progressive Metabolic Disease, PMD)	评分 4 或 5 分且 FDG 摄取值较基线升高, 和/或出现新的病灶, 在中期或治疗结束时均提示疾病代谢进展 骨髓摄取 FDG 新病灶或复发

\*在降梯治疗研究中, 3 分视为“不充分缓解(Inadequate Response)”, 以防止治疗不足。

由于 PBL 临床少见, 针对该病的治疗策略主要基于回顾性研究。目前的治疗手段有化疗、放疗、免疫治疗及手术治疗, 手术仅用于有压迫症状、病理性骨折或取活检。由于 PBL 的主要病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, ESMO 建议以包含蒽环类的化疗方案联合美罗华治疗 CD20 阳性的原发骨 DLBCL [3]。Tao R 等[8]的研究发现免疫化疗后接受放疗巩固的 PBL-DLBCL 患者 5 年 DFS 和 OS 分别为 88% 和 91%, 高于未接受放疗巩固的患者 63% 和 68% ( $P = 0.0069$ 、 $0.0064$ )。IELSG-14 建议 PB-DLBCL 患者应选择以蒽环类为基础的一线化疗方案, 随后行受累野放疗, 另有研究显示该治疗方案的总体缓解率(ORR)大于 90%, 五年 OS 为 84% [9]。手术切除病变组织主要用于获取病理标本。对于脊柱、股骨等承重骨病变患者手术能减轻患者疼痛、减少病理性骨折风险, 对于脊髓压迫较重的患者, 需要立即进行手术治疗, 常见的手术方式为椎板切开减压术, 可以较快速的解除脊髓压迫, 以避免长期卧床。对于复发难治的患者, 可考虑大剂量化疗后行造血干细胞移植治疗, 一些对化疗敏感的患者行自体干细胞移植后可达到长期缓解。本文患者经手术取病理活检诊断为原发骨的弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 予以 R-CHOP 方案化疗 4 疗程后中期 PET-CT 检查评估病情缓解。后排除移植禁忌, 行自体外周血造血干细胞移植术, 现用来那度安维持治疗, 目前患者病情稳定。

相比于原发中枢、睾丸等其它部位 DLBCL, PBL-DLBCL 有较好的预后。高龄、体能状态下降和 Non-GCB 表型被认为是患者的不良预后指标。IELSG-14 研究显示, 在 PBL 的每个亚组中, 患者年龄、ECOG 评分和血清乳酸脱氢酶(LDH)水平与 OS 独立相关[10]。国外对 2558 例 PBL 患者的数据库分析显示, 3、5、10 和 20 年的 OS 率分别是 70.70%、65.70%、54.40% 和 39.50% [11]。仲凯励等[12]报道 21 例 PBL 患者的中位随访时间为 48 个月, 5 年 PFS、OS 率分别为 63.7% 和 67.5%, 单因素分析显示, 自体造血干细胞移植有利于提高 PFS ( $P = 0.045$ ), 单发骨病变更有利于提高 OS ( $P = 0.015$ )。冯友繁等[13]报道 15 例 PBL 患者中位随访时间 19 个月, 中位无进展生存时间为 15 个月, IPI 评分与治疗预后相关。

总之, PBL 临床发病率低, 大部分患者早期无特异性临床症状, 多以骨痛就诊, 容易误诊漏诊。病理类型以 DLBCL 为主, 治疗以联合化疗为主, 对于分期较早, 病变局限的患者可加用放疗, 更有利于控制病情。化疗敏感且符合移植标准的患者可进行自体造血干细胞移植巩固。PBL 预后一般较好, 临床分期、aa-IPI 以及年龄为主要影响预后因素。本例患者为 IVE 期, 化疗缓解后行自体外周血造血干细胞移植术巩固, 目前予以来那度安维持治疗, 现患者病情稳定, 取得较好的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Messina, C., Christie, D., Zucca, E., *et al.* (2015) Primary and Secondary Bone Lymphomas. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.02.001>
- [2] Chisholm, K.M., Ohgami, R.S., Tan, B., *et al.* (2017) Primary Lymphoma of Bone in the Pediatric and Young Adult Population. *Human Pathology*, **60**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.07.028>
- [3] Vitolo, U., Seymour, J.F., Martelli, M., *et al.* (2016) Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **27**, v91-v102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw175>
- [4] Bindal, P., Desai, A., Delasos, L., *et al.* (2020) Primary Bone Lymphoma: A Case Series and Review of Literature. *Case Reports in Hematology*, **2020**, Article ID: 4254803. <https://doi.org/10.1155/2020/4254803>
- [5] Jia, P., Li, J., Chen, H., *et al.* (2017) Percutaneous Vertebroplasty for Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Thoracic Spine: Case Report and Review of the Literature. *Pain Physician*, **20**, E727-E735.
- [6] Paes, F.M., Kalkanis, D.G., Sideras, P.A., *et al.* (2010) FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *Radiographics*, **30**, 269-291. <https://doi.org/10.1148/rg.301095088>
- [7] Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., *et al.* (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- [8] Tao, R., Allen, P.K., Rodriguez, A., *et al.* (2015) Benefit of Consolidative Radiation Therapy for Primary Bone Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **92**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.014>
- [9] Bruno Ventre, M., Ferreri, A.J., Gospodarowicz, M., *et al.* (2014) Clinical Features, Management, and Prognosis of an International Series of 161 Patients with Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Bone (the IELSG-14 Study). *Oncologist*, **19**, 291-298. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0249>
- [10] Messina, C., Ferreri, A.J., Govi, S., *et al.* (2014) Clinical Features, Management and Prognosis of Multifocal Primary Bone Lymphoma: A Retrospective Study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (the IELSG 14 Study). *British Journal of Haematology*, **164**, 834-840. <https://doi.org/10.1111/bjh.12714>
- [11] Liu, C.X., Xu, T.Q., Xu, L., Wang, P.P., Cao, C., Gao, G.X. and Zheng, Y.H. (2020) Primary Lymphoma of Bone: A Population-Based Study of 2558 Patients. *Therapeutic Advances in Hematology*, **11**, Article ID: 2040620720958538.
- [12] 仲凯励, 曹宝平, 郭晓川, 黄乐富, 王伟霞, 王斌, 张伟京. 初治原发性骨淋巴瘤患者的临床特征和长期预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 126-130. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.01.020>
- [13] 冯友繁, 魏小芳, 张启科, 赵丽, 梁小芹, 伏媛, 黄秀娟, 李青芬. 原发骨弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1517-1521. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.05.022>