

10例头颈部髓外浆细胞瘤的临床分析及文献复习

刘天润, 杨安奎, 陈福进, 郭桂芳, 魏茂文, 陈伟超, 曾宗渊

Extramedullary Plasmacytoma in the Head and Neck: a Report of 10 Cases and Literature Review

LIU Tian-Run, YANG An-Kui, CHEN Fu-Jin, GUO Gui-Fang,
WEI Mao-Wen, CHEN Wei-Chao, ZENG Zong-Yuan

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** Extramedullary plasmacytoma (EMP), a rare tumor, often appears in the head and neck region. About 80% of EMPs occur in the submucosa of the upper aerodigestive tract. On both clinical presentation and pathologic examination, these tumors may be confused with some common tumors in the head and neck. This study was to evaluate clinical feature, diagnosis, and treatment of EMP in the head and neck. **METHODS:** Clinical data of 10 consecutive patients with pathologically confirmed EMP in the head and neck, treated in our hospital from Jan. 1977 to Dec. 2003, were reviewed. Of the 10 patients, 2 underwent surgery alone, 2 underwent surgery plus adjuvant radiotherapy, 4 received radical radiotherapy, 1 received radical radiotherapy plus adjuvant chemotherapy, and 1 gave up treatment. **RESULTS:** The patients mainly manifested as local masses and relevant symptoms. Of the 3 patients received immunohistochemical staining to detect IgG, 1 was λ type, and 2 were κ type. Six patients received Bence-Jones protein detection, and 4 patients received serum myeloma protein detection; all of them showed negative results. Bone marrow biopsy was made in 4 patients, skeletal survey was made in 4 patients; all results were normal. By the end of follow-up (Mar. 2003), 6 patients were still alive (5 patients survived for more than 1 year, 3 of the 5 patients survived disease-freely for more than 15 years); 1 died of local recurrence 2 years after diagnosis; 1 died of multiple myeloma; 1 died of heart disease before treatment; 1 lost follow-up. **CONCLUSIONS:** The diagnosis of EMP mainly depends on clinical manifestation and pathologic results. Radiotherapy and surgery are the main treatments for EMP in the head and neck.

KEYWORDS: Head and neck neoplasms; Extramedullary plasmacytoma; Diagnosis; Treatment; Prognosis

中山大学肿瘤防治中心
头颈外科,
广东 广州 510060

Department of Head and Neck
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:杨安奎

Correspondence to: YANG An-Kui
Tel: 86-20-87343451
Fax: 86-20-87343451
E-mail: yakam@263.net

收稿日期: 2004-11-15
修回日期: 2005-02-23

【摘要】 背景与目的:髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP)为一种罕见肿瘤,主要发生在头颈部,约80%的EMP发生于上呼吸道及上消化道。在临床表现和病理学上,该肿瘤极易与头颈部常见的一些肿瘤相混淆。本研究通过回顾性分析,探讨头颈部髓外浆细胞瘤的临床特点及其诊断及治疗。方法:回顾分析我院1977年1月~2003年12月期间收治的10例头颈部髓外浆细胞瘤患者的资料,全组10例患者中,单纯手术治疗2例、手术加辅助放疗2例、根治性放疗5例(其中1例于放疗后行辅助化疗),1例未治疗。结果:临床表现主要表现为局部肿物及其引起的相应症状。本组患者所有病例均经病理学诊断为浆细胞瘤,3例行免疫组化检测IgG,1例为 λ 型,2例为 κ 型。6例检测过尿本周蛋白均为阴性;4例检测过M蛋白,均为阴性;4例骨髓穿刺均未见异常;4例全身骨X线检查均正常。末次随访2004年5月,随访率90%,6例无瘤生存的患者中有5例无瘤生存时间超过1年(其中3例超过15年);死亡3例;失访1例。结论:EMP的诊断主要依靠临床表现和病理;放疗和手术是治疗头颈部髓外浆细胞瘤的主要手段。

关键词: 头颈肿瘤;髓外浆细胞瘤;诊断;治疗;预后

中图分类号:R739.91 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2005)06-0714-04

髓外浆细胞瘤 (extramedullary plasmacytoma, EMP)是来源于 B 淋巴细胞的罕见肿瘤,表现为浆细胞的单克隆增殖,可发生于全身任何髓外的组织和器官,但 80%的 EMP 发生于富含淋巴组织的头颈部,是头颈部浆细胞瘤的主要类型,其中发生于鼻腔、副鼻窦和鼻咽者最多见,约占头颈部 EMP 的 50%以上,也可发生于口腔、眼、喉及甲状腺等器官^[1-3]。本文回顾分析我院 1977 年 1 月 1 日~2003 年 12 月 1 日收治的 10 例头颈部髓外浆细胞瘤患者的资料,对该病的临床特点、诊断及治疗情况总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

中山大学肿瘤医院 1977 年 1 月 1 日~2003 年 12 月 1 日共收治 10 例头颈部 EMP 患者,所有患者均经病理学检查证实,符合 EMP 诊断标准。全组 10 例患者的发病年龄在 31~75 岁,中位年龄为 45 岁,其中男性 8 例,女性 2 例。肿瘤的发病部位位于鼻咽 2 例、鼻腔 3 例、上颌窦 2 例、额颞 1 例,舌和牙龈各 1 例,其中,发生于鼻腔、副鼻窦和鼻咽部者占 70%(7/10)。累及邻近骨、神经或其他器官者占 50%(5/10)。详见表 1。

1.2 病理诊断方法

病理诊断方法主要包括肿瘤切除或切取活检、术后病理组织标本 HE 染色及免疫组化。免疫组化所用抗体:CD12、IgGκ、IgGλ、Keratin、L26 及 LCA 等。

1.3 治疗方法

全组患者中,单纯手术治疗 2 例、手术加辅助放疗 2 例、根治性放疗 5 例,放疗剂量 45~70 Gy,平均为 60 Gy;1 例于放疗后行 MTX-CFR 方案化疗 10 疗程。

1.4 随诊时间和方法

随访信息来源于电话随访及门诊复查资料,随访时间自确诊之日开始,末次随访至 2004 年 5 月。

2 结果

2.1 临床表现

本组病例中,临床表现因肿瘤所在部位而异,就诊原因包括涕血、鼻塞、左上颌牙龈肿物、左颞部肿物、舌肿大或下颌肿物等。其中鼻腔和上颌窦 EMP 主要表现为患侧鼻塞及鼻腔、副鼻窦肿物;鼻咽 EMP 以涕血为主要临床表现;额颞、舌和牙龈 EMP 主要表现为局部肿物。就诊时病程 9 个月~4 年不等,平均 24 个月,病程长达 4 年 1 例,3 年 2 例,1~2 年 6 例,1 例为 9 个月;其中 1 例在就诊时已经出现区域淋巴结转移和远处转移。住院期间,6 例检测过尿本周蛋白,均为阴性;4 例检测过血清 M 蛋白,均为阴性;4 例行骨髓穿刺,均未见异常;4 例行全身骨 X 线检查,均正常;1 例行骨 ECT 检查,也未见异常。

2.2 病理诊断结果

本组患者所有病例均经病理学诊断为浆细胞瘤,并通过临床特征及辅助检查证实肿瘤来源于骨髓外。3 例行免疫组化检测 IgG,1 例为 λ 型,2 例为 κ 型。

2.3 随访结果

全组中失访 1 例(1993 年 9 月末次随访),随访率 90.0%。随访时间最长 287 个月,最短 10 个月,中位随访时间 16 个月。末次随访 2004 年 5 月,6 例无瘤生存的患者中有 5 例无瘤生存时间超过 1 年(其中 3 例超过 15 年);死亡 3 例(1 例于 2 年后死于局部复发,1 例于 2 年后死于多发性骨髓瘤,1 例于治疗本病前死于心脏疾病);1 例于放疗后行 MTX-CFR 方案化疗,效果欠佳。失访 1 例。详见表 1。

表 1 10 例头颈部髓外浆细胞瘤患者的临床资料

Table 1 Clinical data of the 10 patients with extramedullary plasmacytoma in the head and neck

Patient's ID	Age(years)	Gender	Lesion site	Symptoms	Bone destroy	Clinical stage	Treatment	Living status
1	35	Male	Nasopharynx	Tinnitus, nasopharyngeal mass	No	I	RT (50 Gy)	Alive, NED
2	34	Male	Nasopharynx	Nasal obstruction, epistaxis	No	I	RT (68 Gy)	Alive, NED
3	53	Female	Left nasal cavity	Epistaxis, nasal cavity mass	No	I	RT (68 Gy)	Alive, NED
4	52	Male	Left nasal cavity	Nasal obstruction	Maxillary bone destroy	II	RT (68 Gy)	Alive, NED
5	45	Female	Right nasal cavity	Epistaxis	No	I	Extensive dissection; RT(60 Gy)	Alive, NED
6	31	Male	Right maxillary sinus	Epistaxis, orbital mass, tumid neck node	Maxillary bone destroy	III	RT(60 Gy)MTX-CFR	Developed MM 27 months later; then died
7	31	Male	Left maxillary sinus	Nasal obstruction	Maxillary bone destroy	II	Extensive dissection	Alive, NED
8	40	Male	Left temporal space	Temporal mass	Temporal bone destroy	II	Palliative surgery;	Died
9	75	Male	Left maxillary gingivae	Maxillary gingival mass	Maxillary bone destroy	II	RT(50 Gy) Extensive dissection	Alive, NED
10	60	Male	Right oral tongue	Oral tongue mass	No	I	Gave up treatment	Died of heart disease

RT, radiotherapy; MM, multiple myeloma; NED, no evidence of disease. No. 4 patient was dropped out of follow-up 16 months after radiotherapy.

3 讨论

3.1 EMP 的临床特点

EMP 好发于男性,男女之比约为 3:1,发病年龄从儿童到老年均有报道,但大多集中于 50~70 岁之间。原发灶多位于鼻腔、副鼻窦和鼻咽,也可见于舌、腭部、扁桃体、腮腺、颌下腺、下颌骨、眼眶、眼结膜、喉、甲状腺及皮肤等器官。头颈部 EMP 多数生长缓慢,约 10%~20% 可发生颈部淋巴结转移,远处转移不多见^[1,2,4,5]。本组情况与文献报道相近。另外,本组患者就诊时病程平均为 24 个月,病程长达 3 年或 3 年以上者 3 例(30%),1~2 年 6 例(60%),只有 1 例少于 1 年;肿瘤发生于鼻腔、鼻咽或副鼻窦者占 7/10(70%),1 例出现颈淋巴结及远处转移。

头颈部 EMP 主要表现为局部器官的非特异症状,如鼻腔和副鼻窦 EMP 主要表现为鼻塞和鼻出血,肿瘤增大破坏周围组织和器官时可引起嗅觉障碍、复视、上颌牙麻木及疼痛、面部肿胀和面部畸形等;喉腔内的 EMP 常表现为声嘶等,远处转移者可出现相应转移灶所在器官的症状。体格检查时可见发生于鼻腔等腔道器官的 EMP 多表现为暗红色或灰红色突出于粘膜的肿物,有蒂或宽广的基底,表面粘膜光滑或呈疣状。肿瘤中等硬度,质脆。发生于腺体组织内的 EMP 常表现为边界欠清的结节。有颈部淋巴结转移者可触及颈部肿块。本组病例中,鼻咽 EMP 2 例以涕血为主要临床表现;鼻腔和上颌窦 EMP 各 2 例,主要表现为患侧鼻塞及鼻腔、副鼻窦肿物;额颞、舌和牙龈 EMP 各 1 例,临床上主要表现为局部肿物。

3.2 EMP 的病理特征

EMP 由单一的肿瘤性浆细胞组成,但浆细胞分化程度存在明显差异,可见到一定量成熟或接近成熟的浆细胞及不成熟的浆细胞向成熟浆细胞的过渡。有学者利用免疫组化等方法检测肿瘤细胞中 IgG κ 或 IgG λ 的分泌情况,证明肿瘤细胞 IgG 轻链的差异与预后相关^[6],分泌 IgG κ 的 EMP 患者的预后往往比分泌 IgG λ 的预后好,因此这种分型可以作为预测预后的指标^[6,7]。但本组中 1 例为 λ 型,2 例为 κ 型,其差异与预后未见明显关联,可能与样本量少有关。病理学诊断为该病诊断的关键。肿物病理活检可证实为浆细胞肿瘤,但只从局部病理学表现难以区别 EMP 和多发性骨髓瘤累及骨髓以外的病灶,所以需排除多发性骨髓瘤。

3.3 诊断

EMP 患者诊断可按以下标准:(1)活检证实为单一髓外部位的浆细胞瘤,有或无淋巴结受侵,有或无远处转移;(2)骨髓浆细胞 < 5%,但有学者建议骨髓浆细胞 < 10%,也有学者认为骨髓活检应正常^[8];(3)骨骼检查正常^[5]。

需要注意的是,约 25%EMP 有血清单克隆蛋白电泳带。多数学者同意血浆蛋白电泳 M 蛋白的存在和尿本周蛋白阳性不是 EMP 的排除标准^[5]。有报道部分血浆蛋白电泳 M 蛋白的存在和尿本周蛋白阳性的患者,在给予局部放疗或手术切除肿瘤后这两种蛋白的数值恢复正常,肿瘤复发时再度升高^[9-11]。本组中,6 例检测尿本周蛋白,均为阴性;4 例检测血清 M 蛋白,均阴性,与上述观点符合。按临床分期发展阶段可以将 EMP 分三期:Ⅰ期局限于原发部位,Ⅱ期严重破坏周围组织或累及其引流区淋巴结,Ⅲ期发生远处转移。此种分法对于指导治疗和分析预后有重要意义^[5]。本组中,Ⅱ期患者 4 例,其中 1 例死于 EMP(25%);Ⅲ期 1 例,治疗后 28 个月时死于 EMP 相关疾病,而Ⅰ期患者 5 例中未出现相关死亡病例。

3.4 EMP 的治疗与预后

目前,EMP 的治疗手段主要有放疗、手术和化疗等,但 EMP 治疗方案的选择一直存在争议。

3.4.1 放射治疗 因 EMP 有较高的放射敏感性,单纯的放疗可以有较高的控制率,因此,多数学者建议首选放疗。关于放射治疗的剂量和照射范围尚有争议。目前多数学者认可的剂量为 40~60 Gy,4~6 周。Mendenhall 报道^[8],高于 40 Gy 时,局部放疗 4 周,局部控制率为 94%,而低于 40 Gy 时,局部控制率为 69%,两者之间有明显差异。Susnerwala 报道剂量为 35~45 Gy,照射 3 周时,局部控制率达 70%^[5]。Petrovich 等推荐剂量为 60~80 Gy,照射 6~8 周^[12]。另外,Liebross 报道局部放射剂量与 EMP 演变成多发性骨髓瘤的比率无明显关系^[13]。Primoz 建议对术后证实或怀疑有微小病灶残留的病例,给予 36~40 Gy(1.8~2.0 Gy/天)已足够。对于颈淋巴结转移的患者可以行局部单纯放疗,40~50 Gy(常规分割),或在切除淋巴结/颈清扫之后加辅助放疗,建议剂量为 36~40 Gy^[11]。本组行根治性放疗 45~60 Gy 的 5 例患者中,4 例至末次随访(分别为治疗后 10、287、181 和 16 个月)未见复发,只有 1 例在放疗后 27 个月时转化为多发性骨髓瘤。因此,我们认为放射剂量以 45~60 Gy 为宜。

对于头颈部 EMP 是否给予颈部预防性放射治疗,国内外多数学者持否定态度^[1-3,5]。本研究中只有 1 例在就诊时已经出现区域淋巴结转移,其余 9 例在治疗及随访过程中均未出现区域淋巴结转移,我们认为,头颈部 EMP 的颈淋巴结转移率低,约 10%~20%,因此,不提倡预防性放射治疗。目前也有学者认为颈淋巴结转移对患者的生存率无影响^[1]。然而有些学者建议颈淋巴结预防 X 线放射治疗,理由是在他们研究的复发病例中首要的复发部位为颈淋巴结^[5,11,14,15],目前这一观点尚未被证实。

3.4.2 外科治疗 当病灶比较局限、有足够的切除范围时,可单纯采用手术治疗,对于原发于腮腺、甲状腺及颈淋巴结等部位的 EMP,可首选手术^[4]。对于放疗不敏感的病灶、放疗后的残留灶或放疗后复发的病灶可以采用手术治疗,效果比较好。局部体积较大的肿瘤以及邻近重要器官的肿瘤,可以行手术切除大部分肿瘤后加辅助放疗,这样可以缩小肿瘤体积,提高局部耐受力,从而提高局部控制率(减积术)。已发生淋巴结转移的病例,可以行局部淋巴结切除或颈清扫,之后加辅助放疗^[1]。本组中,有 2 例患者(病灶分别位于左上颌窦和左上颌牙龈,范围局限)仅行扩大切除术后至今(分别为术后 168 个月和 12 个月)未见复发。

3.4.3 化疗 部分学者^[5,16]认为,对于有复发、远处转移、肿瘤分化程度较低或局部侵袭范围较大的病例,给予化疗可有一定的疗效;在放疗或手术的基础上给予辅助化疗也有一定的疗效。目前常用的化疗方案与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)相似,常用的药物有马法兰、环磷酰胺、阿霉素和强的松等^[17]。本组中有 1 例患者,原发灶位于上颌窦,侵犯眼眶并出现颈部淋巴结转移,行放疗后原发灶残留,给予 MTX-CFR 方案化疗 10 疗程,效果欠佳。与上述观点并不一致,该问题有待进一步研究。

3.4.4 转归及预后 EMP 患者的 5 年生存率约 50%~70%,治疗后的中位生存年限约为 6~8 年^[9,18,19]。部分 EMP 经过一段时间后,常发生于 2 年内,发生率约为 10%~20%^[9,18,19],也有 10~30 年后转化为多发性骨髓瘤(MM)的报道^[9]。当 EMP 转化为 MM 时可出现骨痛、骨骼肿物、贫血、发热、出血倾向、反复感染及肾功能障碍等临床表现^[5,9,18,19]。由于 EMP 容易复发且多发性骨髓瘤发生率比较高,该类患者宜长期随访。随访时除详细询问有关病史,进行系统的体格检查外,为了排除多发性骨髓瘤尚需进行相

关的检查,如血常规、尿常规、肾功能、血清蛋白电泳及全身骨骼 X 线或 ECT 检查等,对于临床可疑者进一步行骨髓检查。若临床表现和/或辅助检查结果出现典型变化,说明该病例已转化为多发性骨髓瘤。

[参 考 文 献]

- [1] Strojan P, Soba E, Lamovec J, et al. Extramedullary plasmacytoma: clinical and histopathologic study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(3):692-701.
- [2] Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts [J]. *Cancer*, 1999, 85(11):2305-2314.
- [3] Wax MK, Yun KJ, Omar RA. Extramedullary plasmacytomas of the head and neck [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 109(5):877-885.
- [4] Miller FR, Lavertu P, Wanamaker JR, et al. Plasmacytomas of the head and neck [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 119(6):614-618.
- [5] Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS, et al. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases [J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(6):921-927.
- [6] 周光耀,高炳庆,刘亚峰,等. 12 例头颈部髓外浆细胞瘤的病理与免疫组化研究 [J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 4(4): 168-170.
- [7] Hotz MA, Schwaab G, Bosq J, et al. Extramedullary solitary plasmacytoma of the head and neck. A clinicopathological study [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1999, 108(5):495-500.
- [8] Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980, 6(11):1497-1501.
- [9] Kapadia SB, Desai U, Cheng VS. Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. A clinicopathologic study of 20 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1982, 61(5):317-329.
- [10] Mock PM, Neal GD, Aufdemorte TB. Immunoperoxidase characterization of extramedullary plasmacytoma of the head and neck [J]. *Head Neck Surg*, 1987, 9(6):356-361.
- [11] Shih LY, Dunn P, Leung WM, et al. Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone [J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(1):128-133.
- [12] Petrovich Z, Fishkin B, Hittle RE, et al. Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory passages [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977, 2(7-8):723-730.
- [13] Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 52(3):245-249.
- [14] Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas [J]. *Radiother Oncol*, 1990, 17(4):293-303.
- [15] Greenberg P, Parker RG, Fu YS, et al. The treatment of solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 1987, 10(3):199-204.
- [16] Soesan M, Paccagnella A, Chiarion-Sileni V, et al. Extramedullary plasmacytoma: clinical behaviour and response to treatment [J]. *Ann Oncol*, 1992, 3(1):51-57.
- [17] 胡建斌,孙晓南,杨起初. 髓外浆细胞瘤的诊断和治疗 [J]. *肿瘤*, 2002, 22(3):240-241.
- [18] Rolins H, Levin M, Goldberg S, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the epiglottis: a case report and review of the literature [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 112(6): 754-757.
- [19] Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma [J]. *Cancer*, 1992, 69(6):1513-1517.