

■ 技术·思维

多中心骨肉瘤的诊治

□牛晓颖 文/图

多中心骨肉瘤(MOS)是指患者出现全身骨骼多处骨肉瘤病灶,且不伴有内脏转移,是骨肉瘤的一个罕见亚型,占骨肉瘤的1%~5%。根据多中心病灶出现的时间,可将多中心骨肉瘤分为同时性多中心骨肉瘤(SMOS)和异时性多中心骨肉瘤(MMOS),一般以病灶出现间隔6个月为限。同时性多中心骨肉瘤是指患者初次确诊骨肉瘤时,全身的其他骨骼出现1处以上骨肉瘤病灶;对原发性骨肉瘤有效治疗后,出现其他骨骼骨肉瘤的,称为异时性多中心骨肉瘤。

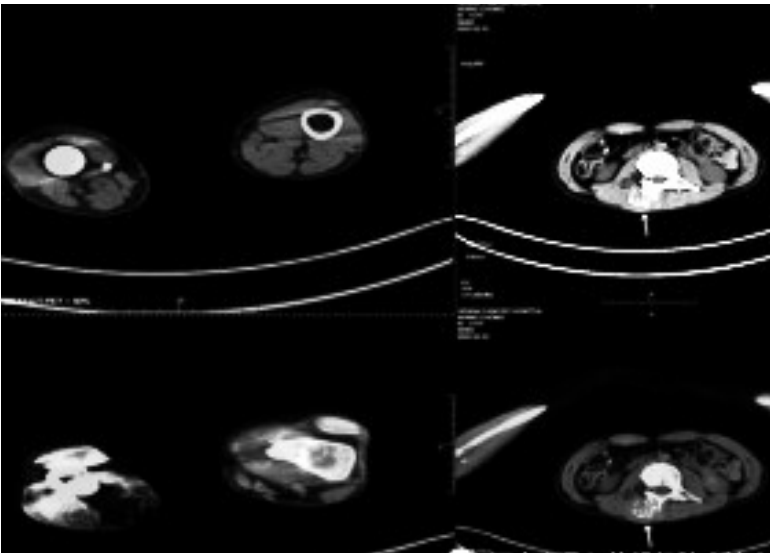
临床诊断

多中心骨肉瘤的概念是Sil-verman(西尔弗曼,音译)于1936年首次提出的。通常认为多中心骨肉瘤的诊断应当具备以下几个特点:1.骨骼系统多个部位出现骨肉瘤病灶;2.可同时或者异时出现,通常以6个月为临界值,在6个月之内出现的为同时性多中心骨肉瘤;3.多中心病灶的病理学特征相对一致,病理分级相似;4.多中心病灶出现时无肺及其他内脏转移灶证据;5.既往无全身代谢性骨病,或无接受放射治疗、无肿瘤病史等。

临床分型

应用Amstutz分型法(对多中心骨肉瘤多用此方法分型),根据患者的年龄、病灶的组织学表现以及多个病灶出现的时间等,将多中心骨肉瘤分为Ⅰ型、Ⅱ型、ⅢA型、ⅢB型。Ⅰ型与Ⅱ型指多发性病灶出现间隔在6个月内,为同时性多中心骨肉瘤。其中,Ⅰ型患者的年龄常小于18岁,骨肉瘤细胞分化不良,恶性程度高。Ⅱ型患者的年龄常大于18岁,骨肉瘤细胞分化好,恶性程度低。Ⅲ型为异时性多中心骨肉瘤,多发性病灶出现间隔时间不少于6个月。其中,ⅢA型是指骨肉瘤确诊后6个月~24个月,全身多处骨骼出现骨肉瘤的患者;ⅢB型是指骨肉瘤确诊24个月后,全身多处骨骼出现骨肉瘤的患者。

临床病例



患者做PET-CT(正电子发射计算机断层显像技术)检查

患者为男性,17岁。患者右大腿肿胀9个月,被确诊为骨肉瘤,在当地医院手术后6个月,发现其他部位也有骨肉瘤。

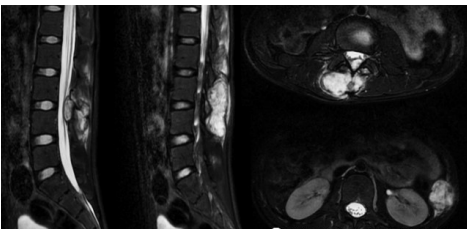
患者右大腿肿胀,伴右下肢活动障碍,骨肉瘤持续性发展,治疗效果不佳。当地医院医生建议患者转诊至上级医院治疗。

为了寻求进一步治疗,患者来到某三级甲等医院就诊。患者进行穿刺活检,结果提示:(右股骨中下段)骨肉瘤。患者在该院化疗2次,化疗方案为多柔比星脂质体60毫克+异环

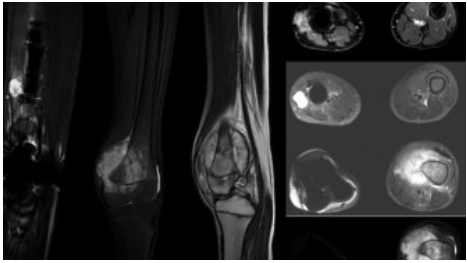
磷酰胺13.0克+顺铂130毫克。患者对化疗耐受可。

化疗后,医生对患者在全麻下进行右股骨全长肿瘤假体置换术,术后病理检查结果提示:(右股骨中下段、右股骨近端)骨肉瘤,(右股骨近端)以硬化性骨肉瘤为主。之后,患者出现双下肢感觉、运动功能减退,右下肢肌力Ⅱ级,左下肢肌力Ⅲ级,小便功能出现障碍。医生给予患者腰椎肿瘤切除+椎管减压手术。

对这个患者,基本可确定为Ⅰ型同时性多中心骨肉瘤,恶性程度较



患者在外院术后4个月做腰椎磁共振检查



患者在外院术后4个月做左膝磁共振检查

高,预后相对较差。

患者术前进行新辅助化疗时,未规范使用甲氨蝶呤,并且因为疫情、个人因素等原因,化疗周期不规范。拟下一步规范、足量进行MAPI(甲氨蝶呤+多柔比星+顺铂+异环磷酰胺)标准方案化疗,并进一步评估化疗效果。

如果这个患者化疗效果较差,可尝试靶向治疗、免疫治疗、临床药物试验等其他治疗方式,必要时进行第二代基因测序,以发现可能的突变位点,指导下一步治疗。

对治疗策略的分析

多中心骨肉瘤由于发病率低,临床相关研究较少,而且进展较快,所以临床预后很差。目前,对于多中心骨肉瘤患者的生存率尚缺乏大数据统计,但一般认为多中心骨肉瘤治疗

的原则基本与骨肉瘤相同,即大剂量化疗联合手术的综合治疗。肿瘤对化疗的敏感性以及肿瘤能否被广泛切除,是多中心骨肉瘤患者重要的预后因素。如何提高多中心骨肉瘤对

化疗的敏感性,是提高治疗效果的关键。部分学者结合多中心骨肉瘤的特点,提出了α粒子治疗的假设;部分学者利用基因测序的方法进行药物敏感基因检测,使骨肉瘤患者能够真

正获益于个体化治疗。近年来,多中心骨肉瘤的分子靶向治疗及免疫治疗也成了研究的热点。

总之,多中心骨肉瘤是一种非常罕见的疾病,整体预后

较差。对于经典骨肉瘤化疗反应该较差的患者,临床上可尝试其他化疗药物、入组临床药物试验,结合免疫或靶向治疗,以期延长总生存期,并进一步总结治疗经验,提高治疗效果。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

■ 临床笔记

EB病毒感染或致X连锁淋巴增生症

□田远

EB病毒是一种疱疹病毒,主要通过呼吸道传播。EB病毒感染在全世界人群中非常普遍,95%以上的成人感染或曾经感染过EB病毒。EB病毒是传染性单核细胞增多症的病原体,而单纯的传染性单核细胞增多症是一种自限性病毒性疾病,大部分情况下为隐匿起病,急性发作时主要表现为发热和咽炎等,通常持续1周至4周;若伴随淋巴结肿大和脾肿大,则可持续数周至数月。

EB病毒感染本身并不致命;但是,如果一名男性患者存在SH2D1A基因的致病性变异时,EB病毒感染则有可能导致其发生一种叫X连锁淋巴增生症(XLP)的疾病,最终造成患者死亡。

X连锁淋巴增生症是一种免疫系统造血系统疾病。该病分为XLP1和XLP2两种亚型。其中,XLP1由位于X染色体上Xq25位的SH2D1A基因的致病性变异引起。

发病机制

SH2D1A基因编码信号转导蛋白上的SH2结构域,也被称为信号淋巴细胞活化分子(SLAM)相关蛋白(SAP)。SAP缺陷可改变两种SLAM受体2B(CD244)和NTB-A(SLAMF6)的功能,使相关配体结合这两

种受体时失去激活作用而转变为抑制作用。当机体感染EB病毒时,SAP缺陷导致的这种抑制作用使自然杀伤细胞和T淋巴细胞无法被激活。在无法利用自然杀伤细胞和T淋巴细胞的情况下,机体为了消除EB病毒感染,只能过度产生细胞因子,从而造成严重的组织损伤,引起噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),导致发热、骨髓造血干细胞破坏和多种脏器损害,出现威胁生命的反应。

临床表现

未感染EB病毒的男性XLP1患者,通常没有任何特征性的临床表现。此外,还有大约12%的男性患者在感染EB病毒之前出现过不同程度的低丙种球蛋白血症和反复呼吸道感染。在同一个存在SH2D1A基因致病性变异的家族中,不同受影响个体之间的临床表现也有所不同,相当一部分存在SH2D1A基因致病性变异的男性可长期无症状,另外一些男性由于淋巴细胞受到影响,常被诊断为可变免疫缺陷(CVID)。大约1/3的男性患者可伴发淋巴瘤或其他淋巴瘤组织增生性疾病。淋巴瘤多为B细胞淋巴瘤(主要为非霍奇金淋巴瘤),通常存在的淋巴结外,特别涉及肠道,

大约75%的淋巴瘤发生在回盲部。

然而,当男性XLP1患者感染EB病毒时,结局往往是致命的。EB病毒感染可使毒性T细胞、B细胞和巨噬细胞不受调节地发生广泛增殖和过度的免疫反应,造成包括急性重型肝炎、肝坏死和严重骨髓衰竭在内的广泛实质损伤。死亡通常继发于肝功能衰竭。此外,EB病毒感染也会在患者骨髓或中枢神经系统中发生噬血作用,导致严重的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。

诊断

目前认为男性患者具有以下临床表现时,应该进行分子遗传学检测,以明确是否存在与X连锁淋巴增生症相关的基因致病性变异:

- 1.严重的EB病毒感染;
- 2.有噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;
- 3.涉及不明病因的低丙种球蛋白血症等免疫缺陷;
- 4.B细胞淋巴瘤(通常是非霍奇金淋巴瘤)复发。

治疗

针对X连锁淋巴增生症,目前尚无正式的管理指南,一般考虑进行以下治疗:对于还没有发生暴发性EB病毒感染

的患者,通常能够通过早期治疗而使症状得到改善。例如,使用依托泊苷和类固醇治疗噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,使用利妥昔单抗或免疫球蛋白G替代疗法(IVIG)治疗低丙种球蛋白血症等免疫缺陷疾病,使用适合淋巴瘤诊断的标准化疗实现淋巴瘤患者病情缓解等;而同种异体造血干细胞移植(HCT)则是唯一的X连锁淋巴增生症的治愈性方法,在可行条件下,应考虑及时对确诊为SH2D1A基因相关的X连锁淋巴增生症患者进行HCT。如果在发生噬血细胞性淋巴组织细胞增生症之前就对患者进行移植,则接受移植的患者存活率会大大提高。

家庭成员遗传风险评估

由于X连锁淋巴增生症1型的致病基因位于X染色体,为X连锁隐性遗传病,因此男性患者的健康父亲往往不携带SH2D1A基因致病性变异。存在多个受累个体的家庭中,男性患者的母亲通常为SH2D1A基因杂合变异的携带者,如果在患者母亲的血液样本中没有检测到SH2D1A基因变异,则应考虑母亲是否存在生殖细胞嵌合现象。患者同胞兄弟姐妹的患病风险取决于患者母亲的遗传状况,如果

母亲存在SH2D1A基因致病性杂合变异,则其每次怀孕遗传该致病性变异的概率为50%。遗传了该致病性变异的男性会受到疾病影响;遗传了该致病性变异的女性则为杂合变异携带者,携带者通常无症状,目前尚无该疾病的免疫学或生化标志物。

小结

X连锁淋巴增生症的诊断和治疗需要儿科或内科医生、遗传学家、免疫学家、血液学家和肿瘤学家等专家团队的协调努力。尽快识别该病的男性患者非常重要;密切监测(EB病毒载量、免疫球蛋白G水平、血细胞计数、肝功能检查、炎症标记物,根据需要进行凝血功能检测)是护理的一个非常重要的方面。

对于存在低丙种球蛋白血症、淋巴瘤复发等情况的男性患者,临床医生应考虑其是否存在X连锁淋巴增生症的可能,需要对其及时进行基因检测,以免漏诊或误诊;而对于病情严重的EB病毒感染男性患者,也应考虑到存在这类遗传病的可能,尽可能在情况允许的条件下让患者进行同种异体HCT,以提高患者的生存率。

(作者供职于郑州大学第三附属医院)

生命的『定时炸弹』：主动脉夹层动脉瘤

□王永婷

人体的构造是精密的,心脏就像一台精密的生命之“泵”,它通过许多错综复杂的管道将血液输送到身体的各个角落,给机体送去营养物质,并将机体产生的废弃物带走。但是,仅心脏健康,还是不够的。

1981年第三届世界杯排球联赛中,一位身高1.96米的黑人姑娘以她超群的弹跳、凶狠的扣球、顽强的作风,以及全面的技术脱颖而出,荣获该届比赛最佳运动员和最佳扣球奖。她就是世界著名排球运动员弗洛拉·海曼。正当运动生涯处在蓬勃上升期时,在1986年的一次比赛中,这个富有朝气的年轻生命突然倒下,世界排坛上一颗冉冉升起的新星从此陨落。

这个身体素质超乎常人的运动员的突然离世立即引起了世界的关注,是什么疾病这么迅速地将这个顽强的生命摧毁了呢?

原来是生命的“定时炸弹”——主动脉夹层动脉瘤。

生命之“泵”运送血液的错综复杂的管道,就是我们常说的血管。其中,直接连接心脏的主要血管,我们称为大血管。若体内的大血管出现疾病,其发病之急、进展之快以及后果之严重,使其犹如体内的一颗“定时炸弹”,随时威胁着我们的生命。

以人体内最主要的大血管主动脉为例。从外形上看,主动脉管径粗;从功能上讲,人体所有组织器官的血液供应都经过它,而血液供应是生命的基础,因此它对人体的重要性不言而喻。如果主动脉出现各种病症,必然会对人体产生巨大的影响,不仅对生命安全造成严重威胁,而且会随时因为血管破裂,导致突然死亡。

大血管疾病犹如一颗“定时炸弹”,成为前面提到的排球运动员的直接杀手。

下面,我们进一步了解一下这颗“定时炸弹”。

我们的主动脉就像一根“橡胶水管”。它的管壁主要分为3层,由外到内分别是外膜、中膜、内膜。

由于某种原因,血管内膜撕裂,并在血管内部沿着“水管”走向剥离,在血管内形成另一个腔隙,血液同时流入这个腔隙,两个腔隙间有一个或多个破口相通,这就形成了主动脉夹层动脉瘤。

主动脉夹层动脉瘤是常说的肿瘤或瘤子吗?

不是!主动脉夹层动脉瘤是因为动脉粥样硬化、感染、外伤或血管壁退行性改变等,造成血管管腔弹性减退或管壁内损伤变薄,在正常血压或高于正常血压的情况下逐渐向外膨胀、扩张形成,因为呈瘤样外观,故把它称为主动脉夹层动脉瘤。

此瘤非绝症,但它也不可小觑!

随着人们生活及饮食习惯的改变,主动脉夹层动脉瘤的发病率每年为0.5%~1%,且呈逐年上升趋势。由于发病较急,其中一部分患者来不及就医就因并发症而死亡。此类疾病较常见,是较复杂、较危险的心血管疾病之一。

怎样给生命之“泵”一条顺畅、安全的管道?

统计结果表明,早期发现高血压病,严格控制血压,可以大大减少主动脉夹层动脉瘤的发生。有高血压病并且未得到有效控制的人群,为此类疾病的高危人群。因此,如果您有高血压病,一定要到医院做相关检查及治疗。

另外,及时到医院查体,也是预防大血管疾病的关键。主动脉夹层动脉瘤的发病常常没有任何征兆,而且进展迅速,不少患者一发病就在短期内发生严重并发症,甚至猝死,无法让医生实施有效救治。

了解症状也非常重要。大部分患者在主动脉夹层动脉瘤急性发作时,会出现胸部、背部或腹部剧烈的刀割样或撕裂样疼痛,且疼痛常在患者做某些动作(如咳嗽、用力排便、猛地用力提重物)时突然出现。发生剧烈胸痛后,患者要马上就医。

建立良好的生活方式,随时倾听自己身体发出的“炸弹警报”,对降低“定时炸弹”爆炸的风险,给生命之“泵”一条顺畅、安全的管道,有着举足轻重的作用。

如果“定时炸弹”已经启动怎么办?先要制动及控制血压。

降低血压是大血管疾病特别是主动脉夹层动脉瘤急性期治疗的关键,及时控制血压可大大提高患者的生存率,同时制动(绝对卧床)、镇静、止痛也是降压治疗重要的辅助措施。患者要尽快就医,明确诊断。

如何拆除体内的“定时炸弹”呢?外科手术或血管内支架治疗。

这两种治疗方法各有利弊。血管内支架治疗就是利用金属支架堵住夹层破口处,或利用支架加固动脉管壁。其优点是手术创伤小,风险小,但其治疗有局限性,且治疗费用较高。外科手术则是利用人造血管,对有病变的血管进行置换,优点是治疗彻底,不易复发;但创伤相对较大,而且手术风险也相对较大。

(作者供职于河南省胸科医院)

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾老师

电话:(0371)85967002

投稿邮箱:337852179@qq.com

邮编:450046

地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部