

原發性皮膚B細胞淋巴瘤案例報告

高雄榮民總醫院藥劑部藥師 陳儷佳、曾敏傑

壹、前言

惡性淋巴瘤是源自於淋巴細胞的異常惡化增生，即淋巴組織所發生的癌病，分為非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)和何杰金氏病兩種。由於淋巴組織存在於身體的各個部位，所以淋巴瘤可能發生在淋巴結或淋巴結外身體的任何器官，例如胃、口咽、鼻腔等，發生於淋巴結外淋巴瘤約佔所有淋巴瘤的40%¹，通常為NHL；皮膚為淋巴結外淋巴瘤常見好發的組織，分為皮膚B細胞淋巴瘤和皮膚T細胞淋巴瘤，前者較後者少見，前者通常是由全身性淋巴結淋巴瘤發展而來；直到最近，臨床上發現皮膚B細胞淋巴瘤只侵犯皮膚而無皮膚以外的侵犯，因而稱為原發性皮膚B細胞淋巴瘤(primary cutaneous B cell lymphoma, PCBCL)²。以下將針對PCBCL做一案例報告及相關文獻的探討。

貳、案例報告

35歲女性病患，身高166cm、體重61kg、體表面積1.67m²，因於右上腿外側有一3×3cm不痛的丘疹已持續2年，之前皆無症狀，但最近半年側睡時有壓痛

感，頻率與強度皆漸漸增強，而於2006年5月10日至某醫學中心一般內科門診，初步診斷為癰，經口服一週cephalexin後症狀仍持續惡化，5月17日轉介至皮膚科門診，因懷疑為皮膚腫瘤而做皮膚切片檢查，結果為瀰漫型大B細胞淋巴瘤皮膚及皮下浸潤，而病患並無發燒、體重減輕和盜汗等症狀。5月24日轉介至血液腫瘤科門診，之後住院：當日安排心電圖(electrocardiogram, ECG)檢查結果正常、另分別於5月25日安排腹部電腦斷層掃描(whole abdomen CT)和核磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)、5月26日頭頸部電腦斷層掃描(face + neck CT)、5月29日骨髓抽吸術，結果於右邊腹股溝和右大腿前側有數個淋巴結，最大為2公分而無其他器官的侵犯，診斷為皮膚瀰漫型大B細胞淋巴瘤，分期為第IE期。病患於5月26日植入port-A以預備接受化學治療，抽血檢查結果並無C型肝炎，但為B型肝炎帶原者，因此胃腸科醫師建議在化學治療前先口服一週lamivudine，每日一次每次100mg。

病患於6月5日入院接受第一次化學治療，藥物為第一天靜脈注射rituximab 375mg/m²、第三天靜脈注射cyclophos-

phamide 750mg/m²、epirubicin 75mg/m²、vincristine 1.4mg/m²和第四至七天口服prednisolone 1mg/kg/day，每療程為21天、共接受8個療程，其使用的化學治療藥物如表一；另外，在投予化學治療藥物前為預防噁心、嘔吐和過敏反應發生，分別於第一天靜脈注射給予dexamethasone 5mg和chlorpheniramine 5mg、第三天靜脈注射投予dexamethasone 10mg、metoclopramide 30mg、chlorpheniramine 5mg和tropisetron 5mg。病患接受二次化學治療後，於7月19日安排MRI，結果腫瘤已有縮小情況，但皮下層仍有殘存的淋巴結；另於8月15日安排胸部X光檢查(chest X-ray)、9月13日ECG，結果並無異常。病患接受六次化學治療後，於11月2日安排chest X-ray結果並無異常，當日whole abdomen

CT、11月3日MRI，結果腫瘤幾乎看不見而且也沒有復發的情況。

在化學治療藥物造成的不良反應上，病患於第五次化學治療後7天(9月26日)出現白血球低下情況，WBC：1340/Cumm、Band：8%、Seg：12%，而在預接受第七次化學治療前11月2日WBC：3180/Cumm、Seg：51.3%，因此在第七和八次化學治療後分別預防性使用GCSF 6天，結果於治療期間和治療後並無白血球低下情況發生，相關生化檢驗值如表二。此病患為B型肝炎帶原者，在化學治療期間至結束後每日口服lamivudine 100mg，共18個月(2006年6月至2007年12月)；在第一次化學治療後8天(6月20日)GPT 79 U/L高於正常範圍，服藥期間有持續追蹤GOT、GPT、T. Bil、AFP、和B型肝炎抗原抗體檢查，相關生化檢驗值如表二，病

表一 病患接受的化學治療藥物

2006年	6.06	6.08	6.09-12	6.27	6.29	6.30-7.03	7.20	7.22	7.23-26	8.15	8.17	8.18-21
Rituximab 600mg (IV)	*			*			*			*		
Cyclophosphamide 1250mg (IV)		*			*			*			*	
Epirubicin 125mg (IV)		*			*			*			*	
Vincristine 2mg (IV)		*			*			*			*	
Prednisolone 30mg BID (PO)			*			*			*			*

2006年	9.13	9.15	9.16-19	10.10	10.12	10.13-16	11.03	11.05	11.06-09	11.28	11.30	12.01-04
Rituximab 600mg (IV)	*			*			*			*		
Cyclophosphamide 1250mg (IV)		*			*			*			*	
Epirubicin 125mg (IV)		*			*			*			*	
Vincristine 2mg (IV)		*			*			*			*	
Prednisolone 30mg BID (PO)			*			*			*			*

患於2006年10月12日、2007年10月11日安排腹部超音波檢查，結果只有輕微脂肪肝而無其他異常情形，在結束18個月lami-vudine治療後，2007年12月31日GOT 16 U/L、GPT 13 U/L已於正常值範圍內。

在完成八次化學治療後的門診追蹤檢查：2007年1月4日安排face+neck CT、

1月9日 whole abdomen CT、5月10日 face+neck CT、5月16日MRI、5月22日 whole abdomen CT、5月29日、8月15日 chest X-ray和10月16日正子斷層造影檢查(positron emission tomography, PET)，結果並無異常且無復發或轉移，而達完全緩解情況。

表二 病患的生化檢驗值

2006年	5.24	5.25	6.05	6.06	6.09	6.20	6.27	7.10	7.18	8.02	8.09	8.15	8.30	9.13
BUN (mg/dL)		10	14		11		9		10			13		8
SCr (mg/dL)		0.7	0.9		0.7		0.8		0.7			0.7		0.8
T. Bil (mg/dL)		0.7				0.2	0.3		0.3		0.3			
GOT (U/L)		28	23		20	33	29		41		40	29		35
GPT (U/L)		54	42		41	79	67		73		93	83		53
ALP (U/L)		48					44		47					
LDH (U/L)							171		198			207		
Ca (mg/dL)		9.2					8.6		9.1			8.7		
Alb (g/dL)		4.3							4.2					
AFP (ng/mL)														
WBC (*1000/Cumm)	3.86	3.65		4.36		2.33	3.74	4.32		2.54		7.22	2.01	4.72
RBC (m/Cumm)	4.63	4.77		4.21		4.33	4.27	4.47		4.12		4.22	4.31	4.24
Plt (*1000/Cumm)	284	280		302		234	315	261		253		290	244	276
Band (%)		1												
Seg (%)		54.2	59		62.2		42.5	54	42.5		55.1		63	30.8
2006-2007年	9.26	10.02	10.09	11.02	11.13	11.28	12.20	12.25	4.09	5.08	7.02	10.01	10.08	12.31
BUN (mg/dL)			10	13		13								11
SCr (mg/dL)			0.7	0.8		0.8	0.8				0.5	0.5	0.8	
T. Bil (mg/dL)		0.3				0.3		0.3	0.4	0.7				0.3
GOT (U/L)		29	49	32		25		35	21	23	20	19		16
GPT (U/L)		50	62	61		52		83	32	30	25	21		13
ALP (U/L)		54	62	50				68	74		65	69		54
LDH (U/L)			308	232		209	205							157
Ca (mg/dL)			9.3	9.3		9				9.4				9.6
Alb (g/dL)		4.4				4		4.7	4.8		4.7	5.1		4.8
AFP (ng/mL)		< 3.0	< 3.0					3.2	< 3.0		< 3.0	< 3.0		< 3.0
WBC (*1000/Cumm)	1.34		4.3	3.18	2.75	3.56	3.83			4.67				6.03
RBC (m/Cumm)	4.06		4.27	4.35	4.37	4.19	4.48			4.86				4.69
Plt (*1000/Cumm)	225		338	321	221	359	371			257				265
Band (%)	8				5		1							
Seg (%)	12		66.5	51.3	23	60.1	66			64.7				64.3

2006-2007年	5.25	6.20	10.02	12.25	4.09	7.02	10.02	12.31
HBsAg	P					P		
Ab-HBc	P							
HBeAg		N	N	N	N	N	N	N
Ab-HBe		P	P	P	P	P	P	P
Ab-HBs						N		
Anti-Hepatitis C Virus Antibody	N	N						
	N: negative				P: positive			

參、原發性皮膚B細胞淋巴瘤

一、流行病學

原發性淋巴結外NHL且無全身性侵犯約占所有NHL的25%，而胃腸道是最常見淋巴結外淋巴瘤的部位，其次是皮膚³。在西方國家，原發性皮膚淋巴瘤的發生率每年每10萬人約有0.5-1個案例⁴，其中PCBCL約占20%⁵。PCBCL的診斷年齡一般約為60歲，但也有小孩的案例，男女之間的發生率並無明顯差異。HIV感染和長期接受免疫抑制劑治療，如：接受器官移植後的病患，則會增加罹患淋巴瘤的危險性。除血管內大B細胞淋巴瘤外，PCBCL很少擴散至皮膚以外，而侵犯中樞神經系統的比率約小於2%⁶。

二、分類

在2005年發表了一個世界衛生組織(world health organization, WHO)和歐洲癌症研究與治療組織(European organization of research and treatment of cancer, EORTC)共同制定的皮膚淋巴瘤分類，其正式名稱為WHO-EORTC皮膚淋巴瘤分類，目前已廣泛採用這種分類系統且運用

於皮膚淋巴瘤的治療⁷。在此分類系統中PCBCL主要分為三大部分，分別為原發性皮膚邊緣區淋巴瘤(primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL)、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤(primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL)和原發性皮膚瀰漫型大B細胞淋巴瘤—腿型(primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type, PCLBCL LT)⁸，其他還包括原發性皮膚漿質細胞瘤(primary cutaneous plasmacytoma)、原發性皮膚瀰漫型大B細胞淋巴瘤(primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)-其他類型，如：血管內大B細胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma)⁶。

三、分期

PCBCL很少見，因此應評估是否由全身性淋巴結淋巴瘤發展而來，所以在分期上應了解病患的病史和理學評估，包括：胸部、腹部和骨盆的電腦斷層掃描、生化檢驗值、全血球計數、血清乳酸脫氫酶(serum lactate dehydrogenase, LDH)、PET、鎳掃描(gallium scanning)或骨髓切片檢查等。將PCBCL予以正式

分期是有困難的，一般以淋巴瘤的分期系統(如表三⁶)來分期，分為stage IV或stage IE，因PCBCL整體而言預後佳，stage IE則為其最適當的分期⁶。

四、預後

PCBCL的預後是依皮膚的位置和組織型態而定，分為以下四種：(1)和緩型組織型態(PCMZL或PCFCL)於任何皮膚部位，5年存活率為81%、(2)DLBCL組織型態於較佳的皮膚部位，包括：軀幹和腿以外的部位，5年存活率為72%、(3)DLBCL組織型態於較差的皮膚部位，包括：軀幹和腿，或免疫母(immunoblastic)細胞組織型態於較佳的皮膚部位，5年存活率為48%、(4)免疫母細胞組織型態於較差的皮膚部位，5年存活率為27%⁶。

五、治療

PCBCL是一種很少見的癌症，在治療上缺乏大型的研究，根據一些回顧性

的評論與研究，一般和緩型的PCBCL建議接受局部放射線治療，而對於PCLBCL LT等較具侵襲性淋巴瘤則建議接受化學治療。有效的放射線治療劑量至少為40Gy，治療照野邊緣若可行者則建議加2公分，以達到完全的緩解、減少局部或遠處的復發，其毒性是輕微的；另外，接受化學治療失敗病患可採用放射線治療作為救援性治療。目前並沒有前瞻性研究評估化學治療的角色，而建議的合併化學治療組合為CHOP：第一天靜脈投予cyclophosphamide 750mg/m²、doxorubicin 50mg/m²、vincristine 1.4mg/m²和第一至五天每天口服投予prednisolone 100mg，每療程為21天，共接受6-8次；對於CD20陽性的淋巴瘤則可加上抗CD20抗體rituximab，建議劑量為靜脈投予375mg/m²，rituximab可和CHOP同一天投予，或rituximab於第一天、CHOP第二天開始投予，或rituximab於第一天、CHOP第三天開始投予，簡稱

表三 淋巴瘤的分期系統⁶

Ann Arbor staging classification for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas

Stage I	Involvement of a single lymph node region (I) or of a single extralymphatic organ or site (IE)
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions or lymphatic structures on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited, contiguous extralymphatic organ or tissue (IIE)
Stage III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III) which may include the spleen (IIIS) or limited, contiguous extralymphatic organ or site (IIIE) or both (IIIES)
Stage IV	Diffuse or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues, with or without associated lymphatic involvement

註：1.所有分期皆細分為A或B症狀，B症狀為發燒、診斷前6個月內體重減輕10%或盜汗；若無B症狀則為A。
2.若為單一淋巴結外部位，分期為IE，而非IV。

為R-CHOP。在手術治療方面，即使切除所有看得見的腫瘤仍不建議只接受手術治療，因此若執行手術治療，則應在術後接受輔助性放射線治療或化學治療⁶。

六、化學治療藥物導致B型肝炎病毒活化的預防與治療

B型肝炎帶原的癌症病患，於化學治療期間除了需面臨癌症所受的痛苦外，還必須承擔B型肝炎病毒活化所造成的危險性。一般而言，化學治療期間B型肝炎病毒活化的機率為24-78%，一旦B型肝炎病毒活化，導致肝炎、肝衰竭的機率為4-63%；因此建議HBsAg(+)或HBV-DNA(+)病患，在化學治療前一週先給予預防性lamivudine治療，並且持續給藥到化學治療結束後，再至少延續3個月⁹。而目前健保的給付規定(2006年11月1日)為慢性B型肝炎病毒帶原者(HBsAg(+))接受癌症化學治療中發作B型肝炎經照會消化系專科醫師同意後得使用，其療程為12-18個月。

化學治療後發生肝炎的原因，除了B型肝炎病毒活化(占44%)之外，其他原因還包括：化學治療藥物本身造成的肝毒性(占32%)、敗血症、肝轉移浸潤、多發性器官衰竭等。B型肝炎病毒活化的定義為：HBV-DNA濃度上升為化學治療前的10倍以上，或HBV-DNA由化學治療前的陰性轉變為陽性，或HBV-DNA $\geq 1000 \times 10^6$ copies/ml。一般而言，HBV-DNA大量複製後，約1-2週才可能造成GPT的上升，導致臨床上的肝炎發作(GPT上升大

於化學治療前的2-3倍或GPT ≥ 100 IU/L)⁹。大部分B型肝炎發作(hepatitis flares)是沒有症狀的，而且通常是短暫的，有一些會出現疲倦、食慾不振或噁心等症狀，而本身有肝硬化的病患可能會出現黃疸、肝炎，甚至造成死亡¹⁰。

一般以血液腫瘤和骨髓移植病患最容易導致B型肝炎病毒活化，其盛行率約24-78%，但實體腫瘤(solid tumor)也不少，尤其以乳癌的化學治療最常見，機率為10-55%，而肺癌(尤其是小細胞肺癌)的化學治療機率則約為30%。化學治療前HBV-DNA $> 10^4$ copies/ml時，不僅較容易導致B型肝炎病毒活化，在停止lamivudine治療後也較容易產生停藥性肝炎(withdrawal hepatitis)。在藥物方面則以類固醇、anthracyclines類藥物和rituximab較常引發，其中rituximab的免疫抑制力更長，且會持續遲發性B型肝炎病毒活化的現象(約16週)，因較容易被忽略而引起更嚴重的肝炎。另外，器官移植後必須長期使用抗排斥藥物，也常造成B型肝炎病毒活化，導致猛暴性肝炎或肝衰竭⁹。

NHL病患在接受化學藥物治療後可能造成慢性B型肝炎的活化，在免疫抑制劑治療期間(如：類固醇、抗排斥藥物)，因肝炎感染和對病毒的免疫反應之間的平衡機制有所受損，而促進病毒的複製和增加受感染的肝細胞數，一旦停藥又會造成部份免疫功能的恢復，導致T細胞的調節機轉會去攻擊被B型肝炎病毒感染的肝細胞，造成肝細胞快速破壞¹¹。Lamivudine

為反轉錄酶抑制劑，原為治療HIV感染的抗病毒藥物，亦能有效用於惡性淋巴瘤病患在接受化學治療後引發之B型肝炎病毒再活化的處理¹²或用於骨髓移植後B型肝炎病毒的感染¹³。

NHL的化學治療中類固醇扮演一個很重要的角色，亦是造成B型肝炎病毒再活化的因子之一，不含類固醇的化學治療組合可減少B型肝炎帶原者肝炎復發的危險性，但停止使用是不可行的。所以為了保護B型肝炎帶原者避免因化學治療所造成的肝衰竭，而以lamivudine來預防B型肝炎病毒再活化，也可減少病毒量、HBV-DNA和其反應度¹⁴。一般而言，對於HBsAg呈陽性的病患在接受化學治療或化學治療合併放射線治療前1-2週建議開始lamivudine治療，並持續至化學治療結束後至少6個月，若病患在接受化學治療前HBV-DNA呈陽性反應時則建議延長治療¹⁰；lamivudine應持續的時間準則目前尚無定論，然而停藥後仍會有復發的可能性¹³。

肆、結論

目前並無隨機試驗證實哪一種治療方式能治癒或延長PCBCL病患的存活期，一般而言，不管任何組織型態的PCBCL病患，只要其病灶分佈是放射線治療可及的範圍，皆可選擇接受放射線治療；對於復發的病患亦可重複給予放射線治療；至於放射線治療失敗、病灶範圍過大而無法接受放射線治療的病患，應給予合併化學治療，但DLBCL例外，主要因DLBCL

病患具高復發率，若只接受放射線治療會有較高致死率，所以這類病患應接受合併化學治療，如：R-CHOP，除非只有單一病灶才建議只給予放射線治療；另外，合併化學治療是否會比放射線治療更能延長DLBCL病患的總存活率與無病存活率，則仍無明確資料證實。因此，期許未來有更多PCBCL的相關研究，提供這類病患更多治療的選擇與希望。

參考資料：

1. Anagnostopoulou D, Pangalis GA, Kitas C. Extra-nodal Lymphomas: A review. *Haema* 2001; 1994. p.1.
2. Salama S. Primary cutaneous B cell lymphoma and lymphoproliferative disorder of skin: Current status of pathology and classification. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: S104-28.
3. Burg, G, Kerl, H, Przybilla, B, Braun-Falco, O. Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10: 256.
4. Dores, GM, Anderson, WF, Devesa, SS. Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results program: applying the new WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer classification system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7246.

5. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ransay DL, et al: Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 793-796.
6. Eric Jacobsen, Arnold S Freedman. Primary cutaneous B cell lymphoma. UpToDate online 15.3.
7. Rijlaarsdam JU, van der Putte SC, Berti E, et al. Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology*. 1993; 23(2): 117-125.
8. Florent Grange, Marie Beylot-Barry, et al. Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Arch Dermatol*. 2007; 143(9): 1144-1150
9. 陳重助、王柏川等：化療導致B肝病毒活化的預防與治療。內科學誌 2007; 18: 236-243。
10. Anna SF Lok, Peter A L Bonis. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppression. UpToDate online 15.3.
11. Editorial. Chemotherapy and hepatitis B. *Lancet* 1989; 2: 1136-1137.
12. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, Chapman BA, Patton WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 385-387.
13. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezullo L, Rotoli B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1267-1269.
14. O. H. Al-Taie, H. Mörk, A. M. Gassel, M. Wilhelm, B. Weissbrich, M. Scheurlen. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1999; 78: 247-249.

