

化放疗联合方案治疗原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 6 例报告

薛梅¹ 朱玲¹ 刘静¹ 韩冬梅¹ 董磊¹ 王恒湘¹

【摘要】 目的:探讨原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤的临床特点、诊断、治疗和预后。**方法:**回顾性分析 6 例原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤的临床资料,均经活检获得病理诊断,并出现胸闷、气憋症状,均并发上腔静脉压迫综合征;心包受累 6 例,胸腔积液 2 例,肺部侵犯 1 例,骨骼侵犯 1 例。其中 4 例接受利妥昔单抗联合化放疗的方案治疗,2 例进行单纯化放疗治疗。**结果:**完全缓解 3 例,部分缓解 1 例,进展死亡 2 例。**结论:**原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤有独特的临床和病理特点,早期较隐匿,缺乏特异性,随病情进展大多数患者逐渐出现胸闷、气憋症状,易并发上腔静脉压迫综合征。化疗联合放疗是其主要治疗措施,联合靶向药物治疗有助于提高疗效,预后多与疾病分期等有关。

【关键词】 纵膈大 B 细胞淋巴瘤;临床特征;放化疗;利妥昔单抗;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.014

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

Efficacy of chemoradiotherapy with rituximab in six patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma

XUE Mei ZHU Ling LIU Jing HAN Dongmei DONG Lei WANG Hengxiang

(Department of Hematology, General Hospital of Air Force, PLA, Beijing, 100412, China)

Corresponding author: WANG Hengxiang, E-mail: wanghengxiang123@aliyun.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical characteristics, diagnosis and prognosis of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL). **Method:** Clinical data of 6 patients with PMBCL were retrospectively analyzed. All the patients had superior vena cava syndrome and contiguous infiltration. Two received chemoradiotherapy alone and 4 received rituximab in combination with chemoradiotherapy. **Result:** Of the 6 patients, 3 achieved complete remission, 1 achieved partial remission and 2 had progressive disease and died. **Conclusion:** PMBCL is an aggressive diffuse large B-cell lymphoma entity with special clinical symptoms and morphoimmunological characteristics related to involvement of adjacent organs and tissues. Most of them have superior vena cava syndrome. Chemoradiotherapy remains to be the good treatment method. The combination of rituximab with chemoradiotherapy can lead to a remarkable progress. The prognosis of PMBCL is related to stage of the disease.

Key words mediastinal large B-cell lymphoma; clinical characteristics; chemoradiotherapy; rituximab; prognosis

原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的一个独立亚型,约占所有侵袭性淋巴瘤的 5%^[1]。其早期临床表现缺乏特异性,目前尚无最佳一线治疗方案,预后不良。我院 2007-06—2011-12 收治 6 例 PMBCL 患者,采用化放疗联合方案及利妥昔单抗治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

6 例患者中,男、女各 3 例;年龄 18~36 岁,中位年龄 27 岁。全部患者均以纵膈肿瘤增大压迫气管、食管、上腔静脉而引起咳嗽、胸闷、呼吸困难等症状就诊,其中并发胸腔积液 2 例,心包受累 6 例,

肺部侵犯 1 例,骨骼侵犯 1 例,均出现上腔静脉压迫综合征(SVCS);纵膈肿瘤直径为 7~20 cm;均行胸片、B 超、CT 检查。骨髓穿刺检查无一例骨髓及外周血侵犯。5 例 PET/CT 检查提示存在纵膈肿瘤性高代谢。按 Ann Arbor 临床分期标准,Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 1 例,Ⅳ期 2 例。确诊时 1 例有发热、盗汗、体重减轻等症状,4 例乳酸脱氢酶(LDH)升高,2 例 IPI 评分≥2。4 例经 CT 或 B 超引导纵膈肿瘤穿刺活检,2 例行胸腔镜活检,经病理确诊为 PMBCL。

1.2 治疗方案

6 例患者均首先接受化疗,其中 4 例采用利妥昔单抗联合化疗(CHOP:环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松),然后接受局部放疗;另外 2 例采用单纯化疗(CHOP 方案)+局部放疗的方案。利妥昔单抗联合 CHOP 方案的剂量按常规治疗标准,

¹空军总医院血液科(北京,100412)

通信作者:王恒湘, E-mail: wanghengxiang123@aliyun.com

其他化疗方案包括 CHOP+足叶乙甙方案、DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) 方案。化疗周期为 4~8 个。对纵膈残留肿瘤组织行局部放疗, 采用三维适形放疗, 6MV-X 及 15MV-X 线, 多野、常规分割照射, 总剂量分别为 40~56 GY/次, 4~6 周完成。

2 结果

化放疗治疗结束后, 按 WHO 肿瘤疗效评定标准评价: 6 例患者中 3 例完全缓解, 1 例部分缓解, 2 例进展死亡。其中 3 例复查 PET/CT 提示原纵膈肿瘤性高代谢病灶消失。2 例治疗过程中病情进展恶化, 全身多处转移, 分别于治疗第 6 个月和第 16 个月死亡。随访时间 10~60 个月, 4 例无病生存。6 例患者详细临床资料见表 1。

3 讨论

PMBCL 是 DLBCL 的一种特殊亚型, 具有独特的临床、病理和分子学特点, 与一般的 DLBCL 不完全一致, 免疫组织化学及分子学研究均不同。该病主要发生于年轻人, 中位年龄 30~40 岁, 青年女性多见, 男女之比为 1:2^[2]。本组 6 例患者中位年龄 27 岁, 与文献报道接近。但由于本文例数有限, 未显示性别差异。

PMBCL 发病初期常无明显症状, 当肿瘤增大压迫气管、食管、肺和上腔静脉时, 可出现刺激性干咳、吞咽不适、憋闷感、胸骨后及背部刺痛、面部、颈部、胸背部及上肢水肿、呼吸困难、声音嘶哑等症状, 并出现 SVCS^[3]。

由于患者早期缺乏症状, 多数患者在纵膈肿瘤已经明显增大并出现上述症状时才就诊。文献报道 PMBCL 的 SVCS 发生率为 30%~50%, 初诊时 I/II 期患者占 60%~80%, “大纵膈”占 70%~80%, 25%~45% 患者出现胸腔积液, 15%~25% 患者出现心包积液, 但浸润骨髓及胸腔外组织者并不多见^[4]。本文 6 例患者临床分期 II 期 3 例, III 期 1 例, IV 期 2 例, 肿瘤直径为 7~20 cm, 其中胸腔积液 2 例, 心包受累 6 例, 肺部侵犯 1 例, 骨骼侵犯 1 例, SVCS 6 例。全部患者均因纵膈肿瘤增大压迫气管、食管、上腔静脉等引起咳嗽、胸闷、呼吸困难等症状, 并首先就诊于呼吸科或胸外科。

PMBCL 影像学缺乏特异性, 诊断有赖于病理检查, 获取病理组织的方法主要有纵膈镜或胸腔

镜、开胸手术、经 CT 或 B 型超声引导穿刺。本组 4 例采用 CT 或 B 超引导纵膈肿瘤穿刺确诊, 2 例经胸腔镜活检获取病理组织而确诊。在病理诊断方面, 需与霍奇金淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、Ki-1 阳性的间变大细胞淋巴瘤、原发纵膈生殖细胞肿瘤及胸腺瘤等相鉴别。

PMBCL 的治疗目前尚无最佳一线治疗方案, 北美国家主张用传统的 CHOP 方案, 欧洲推荐 MACOP-B 方案。目前, 多采取以化疗为主的放化疗结合的综合治疗模式, 其 5 年总生存率为 55%~69%^[4]。Avilés 等^[5]研究显示, 化疗缓解后接受局部放疗治疗, 能明显提高总生存率 (OS), 与未接受放疗的对照组比较, 无疾病进展分别是 72% 与 31%。由于此类患者 CD20 阳性, 可采用靶向治疗, 有研究分析了 CHOP 和 R-CHOP (利妥昔单抗联合 CHOP) 治疗 PMBCL 的疗效, 2 组 OS、无进展生存率分别是 88%、36% 和 87%、57%, 提示 R-CHOP 明显改善了 PMBCL 的无进展生存率, R-CHOP 联合受累野放疗, 其 3 年 OS 达 87%^[6]。Vassilakopoulos 等^[7]采用 R-CHOP 联合或未联合放疗治疗 76 例 PMBCL 患者, 并与 45 例接受 CHOP 方案化疗的患者作比较, 2 组早期治疗失败率分别为 9% 与 30%, 5 年无疾病进展率分别为 81% 与 48%, 5 年无事件生存率分别为 80% 与 47%, 并认为 R-CHOP 是治疗 PMBCL 的标准方案, 部分患者可治愈。Zhu 等^[8]报道了中国 PMBCL 的临床特点, 平均年龄 28 岁, 59% 患者发病为 I/II 期, 大包块占 46%, 3 年 OS 和无疾病进展率分别为 70% 与 64%。化疗基础上加入放疗或 CD20 单抗均可改善生存率。本组 6 例 PMBCL 中 4 例接受 R-CHOP 治疗, 均达无病生存。

自体造血干细胞移植也是治疗 PMBCL 的选择之一, 国内报道若在移植前达到完全缓解和部分缓解, 自体外周血干细胞移植联合受累野放疗治疗纵膈巨块型淋巴瘤, 其 5 年 OS 可达 84%^[9]。关于异基因造血干细胞移植治疗纵膈淋巴瘤的资料非常少, Nath 等^[10]报道 1 例 33 岁对多种化疗耐药的难治性 PMBCL, 经非清髓性异基因造血干细胞移植后已持续完全缓解 39 个月。

另外, 由于 PMBCL 患者 SVCS 发生率高, 该

表 1 6 例患者临床资料

病例	性别	年龄/岁	肿瘤大小/cm	临床分期	治疗方案	结果	生存期/月
1	男	24	11×8	IV B	化疗	死亡	—
2	女	27	7×6	III A	利妥昔单抗+化疗	生存	60
3	女	18	20×12	II B	利妥昔单抗+化疗	生存	53
4	男	36	10×8	II A	利妥昔单抗+化疗	生存	13
5	男	36	9×8	II A	利妥昔单抗+化疗	生存	10
6	女	22	14×11	IV B	化疗	死亡	—

并发症可危及生命,因此一旦发生 SVCS,需紧急处理,治疗措施主要包括激素冲击化疗、吸氧及利尿等。本组 6 例均出现明显 SVCS,给予及时处理,未发生严重不良事件。

影响 PMBCL 预后的因素包括疾病分期、行为状态、初治是否达到缓解、男性、大肿块、LDH 升高、胸腔积液等。MUM1 表达也与 PMBCL 的预后有关^[11]。本组 6 例患者随访 10~60 个月,4 例完全缓解(均采用 R-CHOP 治疗),2 例病情进展死亡,提示利妥昔单抗联合化疗治疗 PMBCL,可能改善疗效,由于例数有限,需进一步证实。

参考文献

- [1] STEIDL C, GASCOYNE R D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118: 2659—2669.
- [2] JOHNSON P W, DAVIES A J. Primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008, 1: 349—358.
- [3] BOLETI E, JOHNSON P W. Primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2007, 25: 157—163.
- [4] SAVAGE K J, AL-RAJHI N, VOSS N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17: 123—130.
- [5] AVILÉS A, NERI N, FERNÁNDEZ R, et al. Randomized clinical trial to assess the efficacy of radiotherapy in primary mediastinal large B-lymphoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83: 1227—1231.
- [6] TAI W M, QUAH D, YAP S P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factors in 41 consecutive Asian patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52: 604—612.
- [7] VASSILAKOPOULOS T P, PANGALIS G A, KAT-SIGIANNIS A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care [J]. *Oncologist*, 2012, 17: 239—249.
- [8] ZHU Y J, HUANG J J, XIA Y, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors [J]. *Int J Hematol*, 2011, 94: 178—184.
- [9] 刘利, 刘强, 陈任安, 等. 自体外周血干细胞移植联合受累野放疗治疗纵隔巨块型淋巴瘤 16 例临床分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2008, 14(6): 316—320.
- [10] NATH S V, SEYMOUR J F. Cure of a patient with profoundly chemotherapy-refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: role of rituximab, high-dose therapy, and allogeneic stem cell transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46: 1075—1079.
- [11] DE MELLO C A, DE ANDRADE V P, DE LIMA V C, et al. Prognostic impact of MUM1 expression by immunohistochemistry on primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52: 1495—1503.

(收稿日期: 2013-06-01)

本刊部分栏目文章增加英文摘要的通知

为了促进和加强国际间的学术交流,提高杂志的影响力,本刊决定从 2013 年第 1 期开始,“研究报告”栏目文章增加中英文摘要及关键词,“病例报告”及“综述”栏目文章增加英文文题、摘要及关键词。“研究报告”系指对一些研究不够深入但就某一点有新见解的内容进行摘要报告的文章,其中英文摘要一律按照目的(Objective)、方法(Method)、结果(Result)、结论(Conclusion)四要素撰写;“病例报告”的英文摘要只需简要写出该病例的临床表现、临床和实验室检查结果(包括影像学)及诊断即可;“综述”的英文摘要应简要写出该综述的目的(界定研究范围,确定研究对象)和结论(文献检索、分析和综合后所得出的结论及应用范围和价值,包括该综述所纳入研究的局限性和对综述本身的局限性进行讨论,以评估结果的真实性和实用性)。请作者按照以上要求撰写摘要。

《临床血液学杂志》编辑部