

原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤的诊治现状*

程瑶¹ 施菊妹²

[摘要] 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤是一种较为少见的血液系统恶性肿瘤,其诊断与治疗目前尚无统一的指南可供参考。近几年随着研究者更多的关注此疾病,其在诊断及治疗方面存在的困难及问题被一一指出;目前普遍认可的诊断方法为结合临床表现、形态学、免疫表型及影像学综合诊断;一线治疗多以免疫化疗方案联合/不联合巩固性放疗为首选,难治/复发性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤的治疗则以靶向治疗和造血干细胞移植多见;但仍存在较多争议及问题有待解决。了解原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤的诊断及治疗对临床工作中减少漏诊及误诊具有重要意义。

[关键词] 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.014

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

The diagnosis and treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma

CHENG Yao¹ SHI Jumei²

(¹Department of Hematology, the 10th People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, 200072, China; ²Department of Hematology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine)

Corresponding author: SHI Jumei, E-mail: shijumei@tongji.edu.cn

Abstract Primary mediastinal large B cell lymphoma is a relatively rare hematological malignancy, and there are no unified guidelines for its diagnosis and treatment. In recent years, as researchers pay more attention to this disease, the difficulties and problems existing in the diagnosis and treatment have been pointed out one by one. At present, the widely recognized diagnostic method is combining clinical manifestations, morphology, inventing and imaging comprehensive diagnosis. Immunochemotherapy combined with/without consolidative radiation is the first choice for the first-line treatment, while targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation are the most common treatments for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma, but there are still many controversies and problems to be resolved. Understanding the diagnosis and treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma is of great significance to reduce missed diagnosis and misdiagnosis in clinical work.

Key words primary mediastinal large B-cell lymphoma; diagnosis; therapy

原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中一种较为独特且少见的亚型,占 NHL 总体的 2%~4%^[1]。PMBCL 是一组起源于胸腺 B 细胞的肿瘤,常见+9p、+12q 及+Xq 染色体发生异常,多数患者体内存在 JAK2 基因的异常扩增、JAK-STAT 通路的异常调节、PD-L1 和 PD-L2 的过度表达,基于其独特的临床、组织学和分子特征,WHO 将其确立为一种独立的 NHL 亚型,而不再认为其是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large

B-cell lymphoma, DLBCL)的亚型^[2-6],但由于其总体发病率较低,相关研究相对较少且局限性较多,故目前仍缺乏相关指南对 PMBCL 的诊治进行系统化的指导,本文主要针对 PMBCL 的诊治现状展开综述。

1 PMBCL 的诊断

在目前的临床实践中,PMBCL 的诊断大多是结合临床表现、形态学、免疫表型及影像学表现综合考虑后确诊的,但由于目前对 PMBCL 的形态学及免疫表型的认识相对不足,加之其较高侵袭性所致的临床表现及影像学表现的多样性,故而难以鉴别,目前诊断仍存在较多的挑战^[6]。

1.1 PMBCL 的临床表现

PMBCL 好发于中青年女性,其具体危险因素

*基金项目:国家自然科学基金(No:82170200,81870158)

¹同济大学附属第十人民医院血液科(上海,200072)

²同济大学附属东方医院血液科

通信作者:施菊妹, E-mail: shijumei@tongji.edu.cn

目前尚未明确,可能与基因组缺失、微环境改变等因素相关;以前上纵隔迅速发展的巨大肿块压迫后引发临床症状最为常见,如上腔静脉综合征、胸腔或心包积液等;常见的不典型症状有咳嗽、声音嘶哑、呼吸困难、气道或血管损伤、吞咽困难、体重减轻、发热、盗汗等;研究认为 PMBCL 具有较高的侵袭性,临床不仅易见肺、胸壁、胸膜和心包等周围结构被侵犯,也可传播至肾脏、肾上腺、胃、卵巢、中枢神经系统等全身多处器官;但其累及远处淋巴结和骨髓是罕见的^[2-3]。

1.2 PMBCL 的形态学特征

PMBCL 患者的肿瘤细胞常呈弥漫性生长,多为中到大细胞,肿瘤细胞的细胞质丰富,呈现为灰白色,细胞核通常为圆形或椭圆形,形态似“透明细胞”;同时这些细胞通常可嵌在肺泡间质中。在使用活检诊断 PMBCL 时,需与 DLBCL 侵犯纵隔相区分,同时由于其较高侵袭性,所取活检组织可来自远处侵犯的肾脏或肾上腺等组织,故形态学诊断存在较高的漏诊的可能性^[3,7]。

1.3 PMBCL 的免疫表型

1.3.1 白细胞分化抗原 PMBCL 起源于 B 细胞,常见的 B 细胞表面分子都可以被 PMBCL 细胞表达,如 CD22、CD20、CD19、CD79a 等,其中 CD20 分子被研究认为是几乎所有 PMBCL 患者均有表达,具有较高的指向性;CD30 的表达通常较弱且不均匀,指向性不高;CD15 的表达通常为阴性,这些特异的分子表型或可为 PMBCL 的诊断提供一定的指导意义^[3,7]。

1.3.2 MAL 基因/蛋白 MAL 基因/蛋白可特异性表达于胸腺髓质 B 淋巴细胞和成熟的 T 细胞亚群中,故而 MAL 基因/蛋白可作为 PMBCL 的检查指标,有研究证明结合 MAL IHC 和 MAL RNA ISH 等技术使得 MAL 基因/蛋白表达被可视化,其敏感性和特异性均较高,且技术简单、重复性好,可作为确定 PMBCL 免疫表型的一种较好的方法,或可考虑与形态学检查联合运用以提升 PMBCL 诊断的可靠性^[7]。

1.4 PMBCL 的影像学特征

在 CT 图像上,PMBCL 患者的肿块通常表现为一低密度团块影,同时该团块影可出现出血、坏死或囊性改变等。CT 检查可用于判断是否存在淋巴结肿大及远处转移,同时 CT 还可作为引导活检的一项检查,在肿瘤诊断评估方面有实际应用价值,但是 CT 检查对于淋巴瘤的鉴别意义不大,故而其实际诊断价值不高,或可作为临床诊断的参考资料^[3,8]。

1.5 PMBCL 的细胞遗传学特征

PMBCL 常见 +9p、+12q 及 +Xq 染色体异常。多数研究认为 PMBCL 通常不存在 C-MYC、

BCL2、BCL6 基因重排,但也有案例报道 1 例 PMLBCL 患者体内存在 C-MYC 和 BCL2 双基因同时重排;目前关于 PMBCL 的细胞遗传学特征研究尚无明确统一的定论,细胞遗传学诊断目前在大多数报道中也并未将其作为常规诊断方式之一,这将有待于进一步的研究^[9]。

2 PMBCL 的治疗

PMBCL 的治疗目前尚无指南,其各种治疗方法的优劣在各项研究中并无统一的定论,有部分关于其治疗效果及预后评估的研究,但由于 PMBCL 发病率相对较低,且其诊断存在挑战,目前暂无具有说服力的前瞻性研究,故而现今 PMBCL 的相关治疗研究存在一些分歧,其具体治疗方案的适用性仍有待进一步的研究加以证实。目前研究认为 PMBCL 患者大多预后良好,但难治/复发性 PMBCL 患者生存机会显著降低^[10-12]。

2.1 一线治疗进展

2.1.1 免疫化疗(以利妥昔单抗为基础) 目前大多数研究认为免疫化疗可作为 PMBCL 患者的一线治疗方案,其争议点主要为 R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案和 DA-EPOCH-R(利妥昔单抗、剂量调整的依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)方案哪种效果更加,应最优考虑。

R-CHOP 方案作为一种传统的淋巴瘤治疗方案,在治疗 PMBCL 患者的过程中,被证明同样可取得较好的疗效,故而一部分研究将其作为一线首选治疗方案;但约有 40% 的患者使用 R-CHOP 方案疗效不佳,会转为难治/复发性 PMBCL。此外,对于治疗有效的患者而言,其长期预后目前也暂无定论^[4,13]。

DA-EPOCH-R 方案作为一种治疗 PMBCL 的新方案被提出,支持者认为其可为患者带来更长的预期寿命;反对者则认为其疗效与 R-CHOP 方案相似,却会带来更多的并发症,如静脉血栓形成、中性粒细胞减少、急性及慢性中毒等,而且使用 DA-EPOCH-R 方案还会造成住院天数延长、医疗负担加重等社会经济问题^[3,5,14-16]。

2.1.2 放疗 PMBCL 患者在化疗取得一定效果后是否需要加做巩固性放疗也是目前争议较大的问题之一。支持者认为 PMBCL 对放疗敏感性较高,加做放疗有助于巩固疗效;反对者则认为大多数 PMBCL 患者为中青年,除复发/难治患者外,大多数患者预后较好,放疗反而有可能增加第 2 种肿瘤发生的风险;部分研究者提出可使用大剂量化疗或免疫治疗代替巩固性放疗,但其可行性及预后有待进一步证实^[3,8,14-19]。

另有研究提出可使用正电子发射断层扫描(PET/CT)作为评估化疗后疗效指标,以帮助决策

是否需要进行巩固性放疗,但反对者则认为 PET/CT 在阳性预测方面价值有限,这些观点都需要更多进一步的研究加以证明^[18,20]。

2.2 难治/复发性 PMBCL 的治疗进展

2.2.1 靶向治疗 CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell)技术在治疗难治/复发性淋巴瘤患者方面已经收获了较好的疗效^[21],目前美国食品和药物管理局(FDA)已批准其用于治疗难治/复发性 PMBCL 患者,也已有一些报道认为 CAR-T 疗法可显著提高治愈率,但是一方面 CAR-T 疗法治疗后复发常有报道,另一方面由于目前 CAR-T 疗法应用时间短、价格较高等原因,目前缺乏治疗后长时间随访,故而 CAR-T 疗法的长期有效性及安全性仍待观望;此外,CAR-T 疗法是否需要与其他免疫治疗相结合等问题也亟待解决^[13,20-23]。

PD-L1 单抗因对于难治/复发性 PMBCL 患者的治疗具有一定效果而进入研究者的视野。目前研究证实,PMBCL 中表达 PD-L1/2 单抗,有研究表明该药物具有较高的安全性和有效性,但这些研究目前均缺乏长期的随访观察,无法确定其长远疗效及并发症等问题^[13,17,23-25]。

2.2.2 造血干细胞移植 造血干细胞移植作为治疗血液系统疾病的重要疗法之一,对于 PMBCL 患者同样有效。造血干细胞移植通常被作为难治/复发性 PMBCL 患者的补救治疗方案,然而,同样由于研究对象少、研究周期短等原因,造血干细胞移植是否可显著提升 PMBCL 患者的生存率这个问题暂时没有明确的答案,此外,如何将造血干细胞移植治疗与药物治疗及 CAR-T 治疗有效桥接也需要进一步研究以指导临床决策^[19,26-27]。

3 小结和展望

PMBCL 是一种起源于胸腺 B 细胞,表达 CD20、PD-L1 等多种免疫分子的恶性淋巴瘤疾病,其发病率在血液系统疾病中相对较低。目前认为 PMBCL 的主要患病群体为中青年女性,但暂未发现其易感因素,由于其好发群体较为年轻,故而研究本病存在较高的社会价值。PMBCL 的典型临床表现为巨大的纵隔肿块,然而因其肿瘤细胞具有较高的侵袭性,当其发生远处侵袭后,临床表现可能不再典型,加之其在分子特征与免疫表型方面与 DLBCL、霍奇金淋巴瘤等 B 细胞来源的淋巴瘤之间存在一定的相似性,故而其诊断及鉴别诊断目前仍然存在一定的挑战。这就表明很可能有相当一部分 PMBCL 患者被漏诊或误诊,故而了解 PMBCL 的基本特性对于临床诊治工作有一定的积极意义。

诊断 PMBCL 的方法目前主要是综合其临床表现、形态学及免疫表型特征后做出判断,影像学表现在诊断方面发挥的价值有限,更多的可被应用

于 PMBCL 的预后分析及治疗效果评判等方面,但是其具体应用还需进一步研究加以评估;尤其是希望影像学研究将来可以利用 PET/CT 等工具系统化回答 PMBCL 患者是否需要巩固性化疗这一问题。

目前看来,PMBCL 的治疗效果总体较佳,其治愈率相对于其他血液系统恶性肿瘤相对较高,但是存在以下几个问题待解决:传统的免疫化疗方案是否存在长期的治疗并发症;高剂量化疗药物是否可以代替巩固性放疗;纵隔放疗是否会增高将来第 2 种恶性肿瘤的发生率;靶向治疗与传统化疗如何联合用药才能带给患者最大化的收益;造血干细胞移植该如何与靶向治疗或免疫治疗桥接;造血干细胞移植的长期生存率是否显著提高;难治/复发性患者该如何配伍治疗方案才能有效提高生存率。

目前大多数研究采用 DLBCL 外推来的国际预后指数(IPI)对 PMBCL 患者进行预后评估,然而已有研究发现该评价指标并不完全适用于 PMBCL 患者,故而新的预后评价指标和预测模型亟待解决。

由于 PMBCL 患病群体偏年轻化,故而其长期治疗所耗费的医疗资源和成本也会相对较高,这无疑会给患者自身及医疗行业带来巨大的经济负担,如何配伍使用价格合适且有效的治疗方案也是目前所需解决的问题。总之,目前 PMBCL 的诊断和治疗方面都存在很多有待解决的问题,未来依然充满挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Smith J, Kumar A, Stanton NA, et al. Concurrent application of blinatumomab and haploidentical donor leukocyte infusions for refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12:2040620721994348.
- [2] de-la-Fuente C, Nuñez F, Cortés-Romera M, et al. Pembrolizumab for refractory primary mediastinal B-cell lymphoma with central nervous system involvement[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(3):419-422.
- [3] Yu Y, Dong X, Tu M, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(21):2831-2837.
- [4] Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2021, 106(6):1705-1713.
- [5] Liu Y, Jiang J, Liu L, et al. Prognostic significance of clinical characteristics and 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography quantitative parameters in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50

- (1);3000605211063027.
- [6] Ondrejka SL, Ott G. How I Diagnose Primary Mediastinal(Thymic) Large B-Cell Lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(4):497-512.
- [7] Jacquier A, Syrykh C, Bedgedjian I, et al. Immunohistochemistry with anti-MAL antibody and RNAscope with MAL probes are complementary techniques for diagnosis of primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 74(6):396-399.
- [8] Pfau D, Smith DA, Beck R, et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Review for Radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(5): W194-W210.
- [9] Jiang Y, Mo W, Miao Y, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma with coexisting aberrations of C-MYC and BCL-2; a case report and literature review [J]. *Med Mol Morphol*, 2020, 53(2):124-129.
- [10] Wåsterlid T, Hasselblom S, Joelsson J, et al. Real-world data on treatment and outcomes of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(5):100.
- [11] Venkitakrishnan R, Paul M, Sleeba T, et al. Expecting the unexpected-Primary mediastinal large B cell lymphoma presenting as huge lung parenchymal mass [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 32:101370.
- [12] Besteiro B, Teixeira C, Gullo I, et al. Superior vena cava syndrome caused by mediastinal lymphoma: A rare clinical case[J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(4): 929-933.
- [13] Yang X, Laliberté F, Germain G, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs of patients diagnosed with primary mediastinal B-cell lymphoma in the United States[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1):469-478.
- [14] Gentile C, Anand K, Dalwadi S, et al. Radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with DA-R-EPOCH[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(7):1153-1155.
- [15] Jain H, Kapoor A, Sengar M, et al. Outcomes of Patients with Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Treated with Dose Adjusted R-EPOCH Regimen: A Single Centre Experience[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(3):379-385.
- [16] Vassilakopoulos TP, Michail M, Papageorgiou S, et al. Identification of Very Low-Risk Subgroups of Patients with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP[J]. *Oncologist*, 2021, 26(7):597-609.
- [17] Camus V, Bigenwald C, Ribrag V, et al. Pembrolizumab in the treatment of refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: safety and efficacy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(9):941-956.
- [18] Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP; impact of a PET-adapted approach[J]. *Blood*, 2020, 136(24):2803-2811.
- [19] Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(19):3862-3872.
- [20] Chen H, Pan T, He Y, et al. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:654854.
- [21] 蒋瑛, 刘慧霞, 朱骏, 等. 自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):771-775.
- [22] Kanwal B. Untangling Triple-Negative Breast Cancer Molecular Peculiarity and Chemo-Resistance: Trailing Towards Marker-Based Targeted Therapies [J]. *Cureus*, 2021, 13(7):e16636.
- [23] Dimou M, Bitsani A, Bethge W, et al. Pembrolizumab-induced Remission After Failure of Axicabtagene Ciloleucel; Case Report and Literature Review [J]. *In Vivo*, 2021, 35(6):3401-3406.
- [24] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3291-3299.
- [25] Huang S, Nong L, Liang L, et al. Comparison of PD-L1 detection assays and corresponding significance in evaluation of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(8):3831-3845.
- [26] Gerhardt K, Jentzsch M, Georgi T, et al. Salvage Therapy With Polatuzumab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab Prior to Allogeneic Hematopoietic Transplantation in Patients With Aggressive Lymphomas Relapsing After Therapy With Chimeric Antigen Receptor T-Cells-Report on Two Cases [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:737645.
- [27] Fujimoto A, Anzai T, Fukuda T, et al. Impact of event-free survival status after stem cell transplantation on subsequent survival of patients with lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1412-1424.

(收稿日期:2022-05-11)