

原发性心脏浆母细胞淋巴瘤一例报告 并文献复习

朱剑锋 李勤 曾文前 吴正东 范磊 徐卫 李建勇

【摘要】目的 探讨心脏原发性浆母细胞淋巴瘤患者的临床特征、诊治方法与预后。**方法** 报道1例心脏原发性浆母细胞淋巴瘤患者的诊疗结果,结合文献复习,探讨该疾病的发病机制、诊断、治疗与预后特征。**结果** 患者,男,57岁。行右心房肿瘤切除术,肿块位于右心房,病理组织检查示肿瘤性大细胞弥漫性增生,免疫组织化学检查示CD38⁺、CD79a⁺,病理诊断为:恶性淋巴瘤,浆母细胞性。给予DA-EPOCH(依托泊苷、长春新碱、脂质体阿霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案、BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰)方案联合自体造血干细胞移植治疗。随访至2015年3月患者病情处于稳定状态。**结论** 原发性心脏浆母细胞淋巴瘤罕见,病因尚不清楚,临床表现无特异性,确诊主要依靠病理及免疫组织化学检查,目前尚无标准治疗方案,多采用类似于侵袭性淋巴瘤治疗的方案,预后较差。

【关键词】 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 心脏; 原发性

Primary cardiac plasmablastic lymphoma: report of a case and literature review Zhu Jianfeng, Li Qin, Zeng Wenqian, Wu Zhengdong, Fan Lei, Xu Wei, Li Jianyong*. *Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial Hospital, Nanjing 210029, China*
Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To report a case of primary cardiac plasmablastic lymphoma to investigate its clinical feature, diagnosis, therapy and prognosis. **Methods** A case of primary cardiac plasmablastic lymphoma was studied. The imaging examination, conventional histopathological and immunohistochemical staining of this case were detected. The clinical feature, pathogenesis, diagnosis, therapy and prognosis of primary cardiac plasmablastic lymphoma were further investigated through literatures review. **Results** The tumor was located in the right atrium. Microscopic examination showed diffuse proliferation of large lymphoid cells. The neoplastic cells were positive for CD38 and CD79a. The patient was treated with chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation. **Conclusions** Primary cardiac plasmablastic lymphoma was extremely rare. Its pathogenesis remained to be unclear. With non-specific clinical manifestations, the diagnosis was mainly confirmed by histopathological and immunohistochemical staining method. Without standard treatment, more patients were treated with chemithreapy regimens similar to the treatment used in aggressive lymphoma. Patients usually had a poor prognosis.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Heart; Primary

浆母细胞淋巴瘤(plasmablastic lymphoma, PBL)是弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的一个亚型,起初被描述为好发于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者口腔。PBL原发部位多位于口

腔、胃肠道、淋巴结,其治疗尚无统一标准^[1]。发生于其他部位的PBL罕见报道,现将我们收治的1例原发性心脏PBL患者的诊疗情况报道如下,并进行相关的文献复习。

病例资料

患者,男,57岁,因“咳嗽2周”于2012年7月2日入院。患者于2周前出现咳嗽,平卧位加重,无明显咳痰,伴胸闷,活动后气促,无胸痛、咯血,无眩晕,给予抗感染、对症治疗,症状无明显改善,逐渐出现双下肢水肿。入院查体:呼吸22次/min,血压

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.012

作者单位:225300 南通大学附属泰州市人民医院血液科(朱剑锋、李勤、曾文前、吴正东);南京医科大学第一附属医院(范磊、徐卫、李建勇)

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@medmail.com.cn

145/110 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 神志清, 精神可。全身皮肤黏膜无出血点, 浅表淋巴结未触及肿大。颈静脉充盈; 胸骨无压痛。肺脏听诊未见异常。心脏相对浊音界向左侧扩大, 心率 108 次/min, 律齐, 未闻及病理性杂音。腹软, 肝、脾肋缘下未及。双下肢轻度水肿。实验室检查: 血常规、肝肾功能未见异常, HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-), HbeAb(+), HbcAb(-), HCV、HIV、EBV、梅毒抗体均阴性, LDH 302 U/L, HBV-DNA<500 拷贝/ml, 心电图示: 完全性右束支传导阻滞。心脏超声示: 右心房内见大小约 5.6 cm×3.5 cm 的等回声影, 少量心包积液。心脏多排 CT 检查示: 右心房内见大小约 5 cm×4 cm 不规则充盈缺损影; 心包及双侧胸腔见液体密度影(图 1)。胸腹部 CT 示纵隔及腹腔未发现肿大淋巴结影。

患者于 2012 年 7 月 6 日行右心房肿瘤切除术。肿块行病理学检查, 光镜下见类似 B 免疫母细胞的肿瘤性大细胞弥漫性增生, 有黏着性, 瘤细胞浆样分化, 胞质丰富, 核圆形, 可见核偏位, 单个大核仁, 细胞凋亡明显。免疫组织化学检查: 肿瘤细胞 CD38(++), CD10(++), CD79a(+), CD43(+), CD138(-), Mum-1(-), Bcl-6(-), CD20(-), Ki-67 阳性指数 90%, 诊断为“恶性淋巴瘤, 浆母细胞性”(图 2~5)。患者术后咳嗽、胸闷症状明显好转。临床诊断为“原发心脏 PBL I 期 A 组”。

患者于 2012 年 7 月 30 日接受 DA-EPOCH(依托泊苷 50 mg/m²+长春新碱 0.5 mg/d 24 h 静脉滴注维持, 第 1~4 天; 脂质体阿霉素 40 mg 静脉滴注, 第 1 天; 环磷酰胺 750 mg/m² 静脉推注, 第 5 天; 泼尼松 60 mg/m² 口服第 1~5 天) 方案化疗, 化疗后每周 2 次检查血常规, 若中性粒细胞计数≥0.5×10⁹/L, 则依托泊苷、脂质体阿霉素、环磷酰胺在上 1 个疗程基础上提高 20%; 若至少 3 次中性粒细胞计数<0.5×10⁹/L 或 PLT<25×10⁹/L, 则依托泊苷、脂质体阿霉素、环磷酰胺在上 1 个疗程基础上减少 20%。共完成 6 个疗程, 评价疗效为完全缓解(CR)。2013 年 1 月行自体造血干细胞动员, 依托泊苷 1.6 g/m² 静脉滴注第 1 天, 采集干细胞, 共获得 CD34⁺ 细胞 2.037×10⁶/kg。2013 年 3 月 13 日起以 BEAM(卡莫司汀 300 mg/m² 静脉滴注, -6 d; 依托泊苷 200 mg/m² 静脉滴注, -5~-2 d; 阿糖胞苷 200 mg/m² 每隔 12 h 静脉滴注, -5~-2 d; 马法兰 140 mg/m² 口服 -2 d) 方案进行预处理, 2013 年 3 月 19 日回输自体外周造血干细胞, 过程顺利。移植后第 12 天, 粒系重建, 第 15

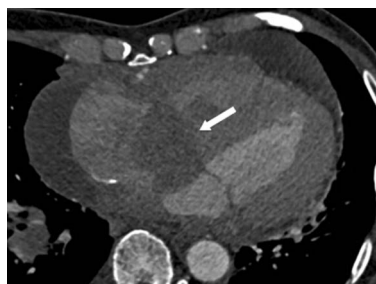


图 1 心脏 CT 检查示患者右心房内类圆形充盈缺损影, 大小约 5 cm×4 cm(箭头所示), 心包内见液体密度影

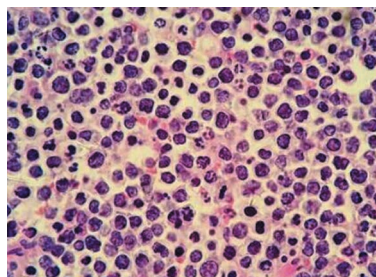


图 2 患者病理组织检查示类似 B 免疫母细胞的肿瘤性大细胞弥漫性增生, 有黏着性, 瘤细胞浆样分化, 胞质丰富, 核圆形, 可见核偏位, 单个大核仁, 细胞凋亡明显(HE 染色, ×400)

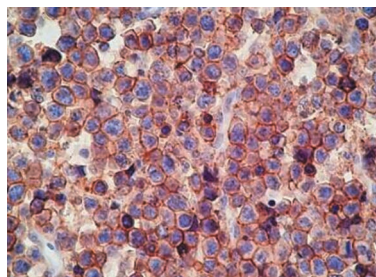


图 3 免疫组织化学检查示瘤细胞 CD38 阳性(En vision 法, ×400)

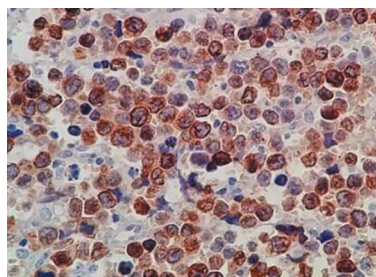


图 4 免疫组织化学检查示瘤细胞 CD79a 阳性(En vision 法, ×400)

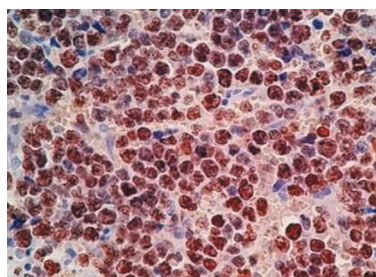


图 5 免疫组织化学检查示瘤细胞 Ki-67 指数大于 90%(En vision 法, ×400)

天巨核系重建。出院后每3个月行全身CT复查,随访至2015年3月患者病情处于稳定状态。

讨论及文献复习

PBL 病例罕见,公开报道的患者至今不超过250例,其中有17例为儿童^[2]。PBL 常发生于HIV 阳性患者,约占所有HIV 相关淋巴瘤的2.6%^[3]。Castillo 等^[4]对228例PBL 患者进行研究发现,HIV 阳性患者占69%。与HIV 阴性患者相比,HIV 阳性PBL 患者多为年轻男性,易累及口腔,对化疗更敏感,预后更好。PBL 患者中位发病年龄为38岁,男、女发病比例约为7:1,平均在HIV 诊断后5年出现PBL 临床表现^[1]。原发心脏淋巴瘤的发病率极低,约占原发心脏肿瘤的1%和结外淋巴瘤的0.5%^[5],而原发于心脏的PBL 则极为罕见,仅见个案报道^[6]。HIV 相关PBL 的发病机理尚不明确,通常认为与HIV 导致免疫缺陷、基因及细胞异常、致癌病毒感染及慢性免疫激活等相互作用有关^[2]。HIV 可能通过以下机制导致PBL 发生:①HIV 感染后患者免疫缺陷逐步加重,出现淋巴瘤时CD4⁺细胞逐步下降到200个/mm³,病毒负荷逐步增高到250 000拷贝/ml,从诊断艾滋病到PBL 平均约8.9年;②HIV 蛋白抗原持续刺激导致克隆性B 淋巴细胞增殖以及细胞因子如IL-6异常增高;③免疫系统失去对致癌病毒的免疫监视功能;④发生免疫缺陷后免疫系统不能重建。

国外研究者报道原发心脏淋巴瘤中84%为B 细胞淋巴瘤,少数为T 细胞淋巴瘤^[7]。临床表现无特异性,随肿瘤侵犯心脏不同部位而变化,可以出现胸痛、心律失常、心包积液、心力衰竭等症状。诊断相对困难,常依赖于有创性检查,少数病例通过尸体解剖才能确诊^[8]。超声心动图是诊断心脏肿瘤敏感且无创的影像技术,主要表现为心脏内占位,缺点是分辨率低、结果受主观意识影响。多层螺旋CT 的分辨率高、图像后处理功能强大,可进一步观察肿瘤的定位以及与周围组织的关系;PET/CT 能清晰地显示肿瘤在全身的定位及代谢情况,可以更加准确地判断心脏淋巴瘤的分期、疗效及预后评估。Kikuchi 等^[9]通过多排CT 和PET/CT 检查对比5例心脏DLBCL 和12例其他心脏肿瘤患者的影像学结果,多排CT 显示心脏DLBCL 患者多出现右侧心脏浸润并累及心包,无冠状动脉狭窄;PET/CT 显示心脏DLBCL 患者的氟脱氧葡萄糖摄取率明显增高,联合检查多排CT 及PET/CT 有助于心脏

DLBCL 的诊断。PBL 的确诊主要依靠病理学及免疫组织化学检查,典型形态学特征为:瘤细胞约为15~30 μm 大小的大细胞,卵圆形或圆形,胞质丰富,核偏心,有一个较为明显的位于中央或几个四周分布的核仁。易见凋亡小体和有丝分裂象,并可见大量巨核细胞,因而可见“星空”现象^[10]。PBL 具有终末分化B 细胞的免疫表型^[11],常表达浆细胞的表型(CD38、CD138、MUM-1 和 CD79a),一般不表达成熟B 细胞的表现(如CD19、CD20)和成熟T 细胞的表型(如CD2、CD3 和 CD7)。

手术治疗最主要的目的是获得病理组织以便确诊,其次是解除机械梗阻。由于手术不能完全切除肿块,因此单纯手术治疗不能改善预后^[12]。由于PBL 发病率极低,缺乏大规模前瞻性研究,目前尚无标准治疗方案,多采用类似于侵袭性淋巴瘤的治疗方案。报道的病例多数采用CHOP 样方案化疗,总反应率为70%~77%^[4]。应用CHOP 或CHOP 样方案获得完全反应提示预后较好,更强烈的化疗方案也不能明显提高患者生存率^[13]。美国国家综合癌症网(NCCN)非霍奇金淋巴瘤指南2014年版将PBL 归于艾滋病相关B 细胞淋巴瘤,认为标准剂量的CHOP 方案化疗强度不够,推荐更强烈的化疗方案,如DA-EPOCH(依托泊苷、多柔比星、长春新碱、泼尼松、环磷酰胺)或HyperCVAD(地塞米松、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱与大剂量阿糖胞苷、甲氨蝶呤)方案交替^[14]。自体造血干细胞移植(ASCT)治疗PBL 仅有少数病例报道,Liu 等^[15]对9例HIV 阴性PBL 患者给予CHOP 或Hyper-CVAD 方案进行化疗,7例获得CR,其中4例达CR1者行ASCT,中位随访时间为27.5个月,7例患者存活,其中5例为无病生存,提示HIV 阴性PBL 患者可以考虑在强烈化疗后对获得CR1的患者序贯进行ASCT。也有研究者认为ASCT 同样适用于HIV 阳性患者^[16]。尽管化疗能降低肿瘤负荷,但必须注意心脏破裂的风险。化疗后早期死亡的发生可能与广泛肺栓塞、难治性心衰及心律失常有关^[12]。

由于PBL 肿瘤细胞几乎不表达CD20,故利妥昔单抗很少用于治疗PBL,仅对部分CD20弱阳性表达的患者可能有效^[13]。由于PBL 具有部分浆细胞骨髓瘤的组织学和免疫学特征,有研究显示蛋白酶体抑制剂硼替佐米可能通过抑制NF-κB 通路发挥抗癌作用,或与化疗药物联用以降低化疗耐药性^[17]。Saba 等^[18]报道1例对其他方案治疗失败的PBL 患者,对硼替佐米显示出迅速而显著的治疗反

应,但长期疗效不佳。雷那度胺已被证实对部分难治、复发 HIV 阴性的侵袭性 NHL 患者有效,且不良反应可耐受,提示雷那度胺可试用于治疗 PBL^[19]。HIV 相关的 PBL 患者具有中枢神经系统侵犯的高风险性,常发生于治疗阶段或缓解后的复发阶段,推荐鞘内注射化疗以预防中枢浸润^[20]。建议在每个化疗周期给予鞘内注射甲氨蝶呤和阿糖胞苷^[2]。一项 II 期临床试验结果显示,30 例 HIV 相关 PBL 患者接受中位疗程数为 3(1~7)个周期的脂质体阿糖胞苷鞘内注射,中位随访期为 10.5 个月,仅有 1 例发生中枢浸润,与常规方案相比减少了 50% 的鞘内注射次数,且患者耐受良好^[21]。放疗应用于心脏淋巴瘤仅见于个别病例报告,Shin 等^[22]报道 1 例化疗后获得部分缓解(PR)的患者接受总剂量 39.6 Gy 的放疗,心脏病灶并未继续缩小。放疗 3 年后复查心脏病灶稳定,但出现冠状动脉狭窄,在心肌梗死后接受冠状动脉搭桥术,总生存期达 4 年,显示化疗后序贯放疗能减少心脏淋巴瘤的复发,但也应充分考虑放疗导致心脏并发症的风险。

PBL 患者预后较差,中位无进展生存期和中位总生存期分别为 6~7 个月和 11~13 个月,采用 CHOP 样方案或其他强烈化疗方案对患者预后的影响差异无统计学意义^[23]。PBL 患者的长期预后与治疗反应有关,治疗后达到 CR 或 PR 者和无反应者总生存期分别为 27.0 和 3.5 个月^[13]。单因素分析显示,年龄>60 岁、疾病分期晚、骨髓受累、Ki67>80% 及 HIV 阴性为独立不良预后因素^[4]。

参考文献

- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(10): 804-809.
- Bibas M, Castillo JJ. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): e2014064.
- Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(4): 392-404.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(11): 2047-2053.
- Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma[J]. *Angiology*, 2003, 54(5): 599-604.
- Miller DV, Mookadam F, Mookadam M, et al. Primary cardiac plasmablastic (diffuse large B-cell) lymphoma mimicking left ventricular aneurysm with mural thrombus [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2007, 16(2): 111-114.
- Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review[J]. *Pathol Int*, 2004, 54(3): 187-195.
- Giunta R, Cravero RG, Granata G, et al. Primary cardiac T-cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(7): 450-454.
- Kikuchi Y, Oyama- Manabe N, Manabe O, et al. Imaging characteristics of cardiac dominant diffuse large B-cell lymphoma demonstrated with MDCT and PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9): 1337-1344.
- 沈志祥, 朱雄增. 恶性淋巴瘤[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 642-643.
- Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review[J]. *Scientific World Journal*, 2011, 11: 687-696.
- Zhong L, Yang S, Lei K, et al. Primary cardiac lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *中德临床肿瘤学杂志(英文版)*, 2013, 12(1): 43-45.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma[J]. *Oncologist*, 2010, 15(3): 293-299.
- National comprehensive cancer network, NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2014[S/OL]. [2015-03-01] (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(12): 1571-1577.
- Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3245-3255.
- Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(34): e704-e708.
- Saba NS, Dang D, Saba J, et al. Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a case report and review of the literature [J]. *Onkologie*, 2013, 36(5): 287-291.
- Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4952-4957.
- Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1321-1344.
- Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1495-1501.
- Shin DY, Lee YG, Lee HJ, et al. Long-term disease-free survival of patients with primary cardiac lymphoma treated with systemic chemotherapy and radiotherapy [J]. *Korean J Hematol*, 2010, 45(4): 282-285.
- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Cancer*, 2012, 118(21): 5270-5277.

(收稿日期:2015-03-31)

(本文编辑:刘志红)