

纵隔灰区淋巴瘤一例报告并文献复习

朱剑锋 高广义 曾文前 李勤 吴正东 徐卫 李建勇

Mediastinal gray zone lymphoma: a case report and literature review Zhu Jianfeng, Gao Guangyi, Zeng Wenqian, Li Qin, Wu Zhengdong, Xu Wei, Li Jianyong
Corresponding author: Wu Zhengdong, Department of Hematology, the People's Hospital of Taizhou, Nantong University, Taizhou 225300, China. Email: tzwzd2008@163.com

1998年欧美血液病理学家首次提出了灰区淋巴瘤(Gray zone lymphoma, GZL)的概念,用于描述霍奇金淋巴瘤(HL)诊断模糊的少数病例^[1]。在2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类中正式列出了两种GZL:①不能分类的B细胞淋巴瘤,特征介于弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和经典HL(cHL);②不能分类的B细胞淋巴瘤,特征介于DLBCL和Burkitt淋巴瘤(BL)^[2]。其中最常见为原发于纵隔的GZL,其形态学、免疫表型、分子遗传学等特征介于原发纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)和结节硬化性cHL(cHL-NS)之间,又被称为纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)^[3]。MGZL临床少见,预后较差,现将我科收治的1例MGZL患者诊疗情况报告如下,并进行文献复习。

病例资料

患者,男,56岁,2013年3月起感胃部不适,无返酸、嗝气,无腹痛、腹胀,无咳嗽、咯痰,无胸闷、气促,无盗汗、乏力,无纳差、消瘦。2013年3月28日在我院门诊查CT示:右纵隔占位,大小约3 cm×3 cm。2013年4月8日患者就诊于复旦大学肿瘤医院,CT示:右前上纵隔内见软组织肿块影,密度相对均匀,边缘可见分叶,最大层面4.8 cm×2.4 cm,增强后病灶有强化。两肺纹理清晰,未见明显异常密度阴影,各支气管通畅,胸膜无增厚,胸腔内无积液。2013年4月11日于复旦大学肿瘤医院行纵隔肿瘤+右中上肺叶切除术,术中见肿瘤位于右前中纵隔,大小约3 cm×4 cm×6 cm,侵犯心包、右肺中上叶静脉根部。术后病理示:B细胞淋巴瘤,不能分类特征,介于DLBCL和cHL之间;肺部见肿瘤累及。免疫组化:AE1/AE3(-)、Vimentin(+),EMA(+),CD20(+),PAX5(+),CD15(+),CD30个别(+),P63(-),ALK1(-),CD5(-),

CD117(-)、Ki-67(+)30%。

为行进一步治疗,患者于2013年5月6日入住我院。查体:神志清,精神可,全身皮肤未见瘀点、瘀斑。右侧腋窝、腹股沟可触及数枚直径5~10 mm大小淋巴结,活动度可,无触痛。胸骨无压痛,两肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率84次/min,律齐,无杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋缘下未及。双下肢无水肿。血常规检查:WBC 6.49×10⁹/L, HGB 123 g/L, PLT 297×10⁹/L; PT 9.8 s, APTT 21.8 s, 纤维蛋白原 3.68 g/L; ALT 17 U/L, AST 15 U/L, 总胆红素 8.4 μmol/L, LDH 123 U/L; HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-), HBeAb(-), HBcAb(-)。HCV、HIV、EBV、梅毒抗体均阴性, HBV-DNA<500拷贝/ml。骨髓象:增生活跃,粒系占0.655,红系占0.185,形态正常,未见异常细胞。B超示:右侧腋窝及腹股沟淋巴结肿大,直径6~14 mm。胸部CT示:纵隔占位术后改变,前纵隔偏右侧局部稍密实,其内高密度影,右侧胸腔积液。腹部MRI:腹膜后未见肿大淋巴结。临床诊断:MGZL IV期A组。2013年5月9日起给予R-DA-EPOCH(利妥昔单抗375 mg/m²第1天;依托泊苷50 mg·m⁻²·d⁻¹+长春碱0.5 mg/d+阿霉素10 mg·m⁻²·d⁻¹,24 h静脉滴注维持,第2~5天;环磷酰胺750 mg/m²,静脉推注,第6天;泼尼松60 mg·m⁻²·d⁻¹,口服,第2~6天)方案化疗,化疗后每周检查2次血常规,若中性粒细胞绝对计数(ANC)≥0.5×10⁹/L,则依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺用量提高至上1个疗程的1.2倍;若至少3次ANC<0.5×10⁹/L或PLT<25×10⁹/L,则依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺在上1个疗程基础上减少20%。共治疗6个疗程,评价疗效为部分缓解(PR)。2013年10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2.35×10⁶/kg。11月9日给予BEAM预处理方案:卡莫司汀300 mg/m²,静脉滴注,-6 d;依托泊苷200 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,-5~-2 d;阿糖胞苷200 mg/m²每12 h 1次,静脉滴注,-5~-2 d;马法兰140 mg/m²,口服,-2 d。11月15日回输自体外周造血干细胞,过程顺利。移植后第10天粒系重建,第12天巨核系重建。院外期间每3~6个月复查全身CT,目前病情稳定。

讨论及文献复习

MGZL好发于年轻男性,由于病例少见,目前尚未有准确的发病率报道。2005年据Traverse-Glehen等^[4]统计,在20年内共报道了21例MGZL,另有6例为同时含有PMBCL和cHL的混合性肿瘤,有9例为先后发生PMBCL和cHL的异时性肿瘤。2011年Eberle等^[5]报道了33例GZL患者,其中有24例累及纵隔,中位发病年龄为29.5岁,明显低于非GZL

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.020

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

通信作者:吴正东,Email:tzwzd2008@163.com

患者(55岁)。儿童MGZL更为罕见,仅有2例报道^[6]。病因尚不明确,约20%患者出现EBV感染^[2]。García等^[7]报道9例MGZL患者有2例表达EBV潜伏膜蛋白。

MGZL最常见表现为纵隔肿块,部分患者可累及颈部淋巴结,其他外周淋巴结较少受累^[8]。纵隔肿块逐渐增大常产生压迫症状:咳嗽、胸痛、胸闷,也可引起上腔静脉综合征,患者常因压迫症状而起病。肿瘤组织亦可侵犯其他脏器,如肺、肝、脾和骨髓,但结外浸润较PMBCL少见。部分患者可有全身症状,主要包括发热、盗汗、乏力、消瘦等。MGZL患者起病时多为Ⅲ~Ⅳ期,可能与该类淋巴瘤侵袭性增高有关。

GZL尚无明确的诊断标准,临床上诊断必须结合病理形态与免疫组织化学结果。王磊等^[9]分析了一组符合WHO诊断标准的GZL病例的病理特点,发现肿瘤的病理学改变呈现为3种形式:①cHL样形态,DLBCL样表型(CD20强阳性,CD30表达水平下调,CD15阴性);②DLBCL样形态,cHL样表型(CD30和CD15阳性,CD20表达水平下调);③肿瘤细胞形态和表型同时具有两者特点(DLBCL样和cHL样肿瘤细胞混合存在)。Traverse-Glehen等^[4]对21例MGZL患者资料进行分析,其中11例病理学倾向于cHL,但同时具有不同的特点,如单个核细胞大量出现、炎症背景细胞减少、cHL免疫表型不典型、CD20抗原的高表达;有10例病理学倾向于DLBCL,但同时混有R-S细胞和陷窝细胞,不表达(3例)或弱表达(7例)CD20,7例表达CD15。可见,肿瘤形态与表型的不一致或者肿瘤内部形态和表型的异质性构成了GZL最主要的病理特征和诊断依据。

Eberle等^[5]报道了33例GZL,33%的患者有2p16.1(REL/BCL11A位点)的扩增,55%的患者有9p24.1(JAK2/PDL2位点)的突变。27%的患者有16p13.13(CIITA位点)的基因重排,27%的患者有8q24(MYC位点)的异常。与未累及纵隔的GZL相比,24例MGZL患者有较高的2p16.1(36%对25%)、9p24.1(61%对38%)和8q24(30%对17%)等基因突变。Eberle等^[10]还发现MGZL的表观遗传学特征介于HL、PMBCL之间,HOXA5低甲基化见于MGZL,MMP9高甲基化见于HL,EPHA7及DAPK1高甲基化见于PMBCL。通过检测上述基因可以建立一套预测模型,准确率几乎达到100%。该研究认为R-S细胞的增殖归因于DNA甲基化后基因沉默,从基因水平证实MGZL是一类独立疾病。

从临床特征看,与PMBCL、cHL-NS相比,MGZL侵袭性更高,预后更差,而三者的形态学特征或免疫表型高度相似或部分重叠,因此需要通过临床、病理学及遗传学检查加以鉴别^[4]。PMBCL常发生于年轻人,中位发病年龄30~40岁,女性患者为男性的2~3倍^[11]。肿瘤组织通常由大量弥漫性核型不一、异形性明显及胞质丰富的大细胞浸润,可有少数非肿瘤性淋巴细胞和嗜酸细胞浸润。免疫组化显示肿瘤细胞表达成熟B细胞分化抗原(CD19、CD20、CD79a、PAX5),CD30可呈弱阳性。PAX5、BOB.1、Oct-2的表达有助于鉴别PMLBL和cHL。cHL-NS的发病年龄有两个高峰,分别是15~30岁和55岁以后,成年患者女性稍多。正常的淋巴结结构

被数量不等的R-S细胞和炎性细胞背景所取代,呈弥漫性或结节状生长,细胞成分复杂,可见坏死及组织细胞反应。免疫组化显示R-S细胞均表达CD30,大多数表达CD15,不表达B细胞的表型(CD20、CD79a)。

O'Malley等^[12]用传统诊断cHL和B细胞淋巴瘤(B-cell Lymphoma, BCL)的免疫标志建立了一套积分系统,用来鉴别cHL、GZL和BCL。若表达下列较多见于cHL的标志则记录为+1分(如CD15⁺、CD45⁻、CD20(-)或弱阳性、PAX5弱或中等度表达、CD79a⁻、OCT-2⁻/BOB.1⁻或OCT-2⁺/BOB.1⁻或OCT-2⁻/BOB.1⁺、EBV⁺),而表达以下较多见于BCL的标志则记录为-1分(CD15⁻、CD45⁺、CD20强阳性、PAX5强阳性、CD79a⁺、OCT-2⁺/BOB.1⁺、EBV⁻)。结果显示cHL患者得分较高(+4~+6分),GZL患者得分更广(+4分~-3分),而BCL患者得分较低(-4分~-6分)。该积分系统有助于少数交界性淋巴瘤的鉴别。

随着对MGZL的深入研究,有两个问题迫切需要解决^[3]。首先是诊断MGZL的最低病理学标准尚不明确,许多专家认为单独分子标志不足以诊断MGZL(如部分cHL患者表达CD20),而PMBCL患者表达CD15却可以诊断为MGZL。通过抗原恢复技术发现,R-S细胞表达CD20并非罕见,尽管强度较弱;而在临床实践中,病理学家会认为cHL患者强表达CD20属于不正常,通过加做更全面的免疫组化来排除复合表型淋巴瘤,这就可能导致诊断偏差继而影响疗效和预后判断。第二个问题是MGZL的最佳治疗方案尚不明确,由于发病率低,没有明确的诊断标准,目前尚无相关的临床试验证实,治疗趋势是按侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤治疗。由于肿瘤细胞又同时表达CD20,提示应当选择带有利妥昔单抗的治疗方案。

Wilson等^[13]报道了一项前瞻性研究结果,他们采用R-DA-EPOCH方案治疗24例初诊MGZL,中位年龄33岁,中位随访59个月,无事件生存(EFS)和总生存(OS)率分别为62%和74%,取得了较好的疗效,不建议联合放疗。另一研究报道了一组96例GZL患者,其中44%为MGZL,中位随访期为2年,EFS和OS率分别为41%和84%,其中累及纵隔与未累及纵隔的患者比较,接受HL(主要为阿霉素+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪±利妥昔单抗)方案和非HL(主要为DA-EPOCH±R)方案的患者比较,两者的疗效差异均无统计学意义^[14]。硼替佐米已被用于部分难治愈非霍奇金淋巴瘤的二线治疗,如套细胞淋巴瘤和非生发中心型DLBCL。最近的一项Ⅱ期临床试验应用硼替佐米联合R-CHOP(利妥昔单抗375 mg/m²第1天;环磷酰胺750 mg/m²,第2天;长春新碱1.4 mg/m²,第2天;阿霉素50 mg/m²,第2天;泼尼松60 mg/m²,口服,第2~6天)方案一线治疗初诊套细胞淋巴瘤,2年无进展生存率为62%,OS率为85%^[15]。García等^[7]报道9例GZL患者,大多数肿瘤组织免疫组化显示有NF-κB通路的活化,提示硼替佐米或许可用于部分GZL患者的治疗,但目前尚未有相关临床研究报告。

自体造血干细胞移植(ASCT)应用于MGZL仅见于少

数病例报告,但疗效并不确切。Minami等^[16]报道了2例MGZL,1例患者初始接受了6次ABVD方案化疗序贯剂量为25 Gy的累及野放疗获得不确定的完全缓解(CRu),2个月后复发,给予两个疗程R-EPOCH后获得部分缓解(PR),又给予ASCT,目前无病存活15个月。另1例患者在接受2个疗程R-EPOCH方案化疗后病灶仍在进展,改用R-ESHAP(利妥昔单抗、依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂)方案化疗1个疗程后获得PR,随后接受了ASCT,疗效评价为CRu。5个月后前纵隔局部复发,再给予大剂量甲氨蝶呤和大剂量阿糖胞苷化疗,最后通过手术摘除纵隔病灶。Gualco等^[17]报道了6例MGZL患者采用了CHOP样方案化疗序贯放疗的治疗方案,全部获得CR,无病生存期达到10~28个月,显示化疗后序贯放疗可能减少MGZL的复发,但由于病例数较少,尚不能得出确定的结论。

与PMBL和cHL相比,MGZL侵袭性较高,预后较差,中位生存期约为14个月^[4]。Wilson等^[13]研究发现,CD15表达强度积分0~2分的患者EFS率为74%,OS率为93%,而CD15表达强度积分3~4分的患者EFS率和OS率均为38%,CD15的过度表达提示预后更差。既往研究显示CD20⁺的cHL患者疗效比cHL(CD15⁺CD30⁺CD20⁻)差,目前认为这部分患者应归入不同的诊断,包括MGZL^[18]。而CD20对于MGZL是否具有预测意义还有待于进一步研究。

综上,MGZL好发于年轻男性,确诊主要依靠病理学检查。目前最佳治疗方案尚不明确,多按侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤治疗。与PMBCL相比预后更差。

参考文献

- [1] Rüdiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma) [J]. *Ann Oncol*, 1998, 9 Suppl 5:S31-38.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008: 267-368.
- [3] Quintanilla-Martinez L, Fend F. Mediastinal gray zone lymphoma [J]. *Haematologica*, 2011, 96(4):496-499. doi: 10.3324/haematol.2011.043026.
- [4] Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(11):1411-1421.
- [5] Eberle FC, Salaverria I, Steidl C, et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24 (12):1586-1597. doi: 10.1038/modpathol.2011.116.
- [6] Liang X, Greffe B, Cook B, et al. Gray zone lymphomas in pediatric patients [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2011, 14 (1):57-63. doi: 10.2350/09-10-0724-CR.1.
- [7] García JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features [J]. *Histopathology*, 2005, 47(1):101-110. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02175.x.
- [8] Said J. Diffuse aggressive B-cell lymphomas [J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16 (4):216-235. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181a9d5d2.
- [9] 王磊, 王维格, 李小秋, 等. 具有弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典型霍奇金淋巴瘤中间特点的灰区淋巴瘤临床病理特征 [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43 (5):307-312. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.05.005.
- [10] Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (4):558-566. doi: 10.3324/haematol.2010.033167.
- [11] 沈志祥, 朱雄增. 恶性淋巴瘤 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 631-634.
- [12] O'Malley DP, Fedoriw Y, Weiss LM. Distinguishing Classical Hodgkin Lymphoma, Gray Zone Lymphoma, and Large B-cell Lymphoma: A Proposed Scoring System [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, doi: 10.1097/PAI.0000000000000236.
- [13] Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124 (10): 1563-1569. doi: 10.1182/blood-2014-03-564906.
- [14] Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma (GZL) with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma (CHL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a large retrospective multicenter analysis of clinical characteristics, treatment, outcomes and prognosis in the current era [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2013, 122: 847.
- [15] Till BG, Li H, Bernstein SH, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601 [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172 (2):208-218. doi: 10.1111/bjh.13818.
- [16] Minami J, Dobashi N, Asai O, et al. Two cases of mediastinal gray zone lymphoma [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2010, 50(2):143-149.
- [17] Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25 (5):661-674. doi: 10.1038/modpathol.2011.200.
- [18] Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125 (6):701-708. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04964.x.

(收稿日期:2015-12-28)

(本文编辑:刘爽)