

论著·临床研究

原发纵隔 CD20 阴性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习*

何海涛^{1,2,3}, 王 启^{1,2,3△}, 赵 婕^{1,2,3}, 张海溪^{1,2,3}, 高小丽^{1,2,3}, 姚翔媚^{1,2,3}

(1. 云南省第一人民医院血液科, 云南 昆明 650032; 2. 昆明理工大学附属医院血液科, 云南 昆明 650032; 3. 云南省血液系统疾病临床医学研究中心, 云南 昆明 650032)

[摘要] 回顾性分析 1 例原发纵隔 CD20 阴性弥漫大 B 细胞淋巴瘤病例的临床资料, 并复习相关文献。患者, 男, 26 岁反复胸痛 3 个月, 影像学检查提示纵隔巨大占位, 于外科行纵隔占位活检, 术后免疫组织化学提示: CD20(-)、CD19(+), PAX-5(+), CD3(-), CD5(-), CD10(-), TdT(-), MUM1(+), CD30(个别+), Ki-67(约 60%+), BCL-2(+), C-MYC(10%~20%)。诊断为 CD20 阴性弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 予以多疗程联合化疗后, 疗效欠佳, 病情进展, 失访。CD20 阴性弥漫大 B 细胞淋巴瘤侵袭性强, 诊治难度大, 预后差。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; CD20 阴性; 纵隔淋巴瘤; 文献复习

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.017

中图法分类号: R733.4

文章编号: 1009-5519(2024)07-1159-03

文献标识码: A

**Primary mediastinal CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma:
a case report and literature review***

HE Haitao^{1,2,3}, WANG Qi^{1,2,3△}, ZHAO Jie^{1,2,3}, ZHANG Haixi^{1,2,3}, GAO Xiaoli^{1,2,3}, YAO Xiangmei^{1,2,3}

(1. Department of Hematology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Yunnan Provincial Clinical Research Center for Hematologic Disease, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] The clinical data of one case of primary mediastinal CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma were retrospectively analyzed, and the related literatures were reviewed. One 26-year-old male patient presented with recurrent chest pain for 3 months. Imaging examination showed a large space-occupying lesion in the mediastinum. Postoperative pathological immunohistochemistry showed CD20(-), CD19(+), PAX-5(+), CD3(-), CD5(-), CD10(-), TdT(-), MUM1(+), CD30(individual +), Ki-67(about 60%+), BCL-2(+), C-MYC(10%-20%). After multiple courses of combined chemotherapy, the efficacy was poor, the disease progressed, and he was lost to follow-up. Therefore, CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma is highly invasive, difficult to diagnose and treat, and has a poor prognosis.

[Key words] Diffuse large B-cell lymphoma; CD20 negative; Mediastinal lymphoma; Literature review

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤最常见的亚型, 占有病例的 30%~40%, 其中 1%~3% 的病例表现为 CD20 阴性^[1-2]。CD20 阴性 CLBCL 是一类罕见的淋巴增殖性疾病, 临床上多表现为淋巴结外侵犯, 呈高度侵袭性, 常与病毒感染相关。目前, 常见的 CD20 阴性 DLBCL 包括以下 4 种类型: 原发性渗出性淋巴瘤(PEL)、浆母细胞性淋巴瘤(PBL)、间变性淋巴瘤激酶阳性大 B 细胞淋巴瘤(ALK+DLBCL)和人类疱疹病毒-8 阳性 DLBCL(HHV8+DLBCL, 通常由多中心性 Castleman 病引起)。CD20 阴性 CLBCL 的 4 种类型临床表现多样, 具有独特的病理学特征, 目前尚无标准的治疗方案, 疗效欠佳, 预后差。因此, 对这类患者的诊断和治疗

是临床医生面临的一项重大挑战。本文回顾分析 1 例非上述常见类型的 CD20 阴性 DLBCL 诊治过程, 并进行相关文献复习, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 26 岁, 因“反复胸痛 3 个月”于 2020 年 7 月 2 日就诊于云南省第一人民医院。入院前 3 个月患者无明显诱因出现前胸痛, 疼痛位于胸前区, 呈间歇性刺痛, 每次持续 10~20 s, 症状可自行缓解, 无明显发作规律。无发热、盗汗, 无胸闷、心悸、气促、呼吸困难, 无腹痛、腹胀等不适, 大小便正常, 体重近期无明显变化。至当地医院行 CT 检查提示纵隔占位, 遂收住云南省第一人民医院外科。入院查体: 神志清楚, 无贫血貌, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 皮肤巩膜

* 基金项目: 云南省血液疾病临床医学中心项目(2021LCZXXF-XY03)。

作者简介: 何海涛(1986-), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事造血干细胞移植工作。△ 通信作者, E-mail: wqpx116@163.com。

无黄染,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心律齐,未闻及病理性杂音,腹软无压痛,肝脾肋下未扪及。完善全身增强 CT 提示:(1)前纵隔内一巨大占位性病变(85 mm×93 mm)伴中央坏死,考虑淋巴瘤可能,其他待除外;(2)纵隔内及左肺门区多发小淋巴结;(3)心包腔少量积液;(4)左侧胸腔少量积液。入院后行前纵隔占位取材活检术,术后纵隔淋巴结活检结果回报,大体描述:切面灰白,质韧;镜下所见:异常淋巴细胞增生,灶性及散在分布,胞体大,胞核圆形或不规则,染色质粗,部分可见核仁;小淋巴细胞散在易见。纵隔占位活检组织免疫组织化学:CD20(-)、CD19(+),PAX-5(+),CD3(-),CD5(-),CD10(-),TdT(-),MUM1(+),CD30(个别+),Ki-67(约60%+),BCL-2(+),C-MYC(10%~20%),诊断:DLBCL,非特指型。转入云南省第一人民医院血液科后进一步完善相关检查。基因重链重排:IGH 阳性,IGK 阳性;骨髓荧光原位杂交(FISH)检测:MYC 阴性,BCL-2 阴性,BCL-6 阴性;EB 病毒(EBV)-DNA、人类免疫缺陷病毒(HIV)、血常规、骨髓穿刺细胞形态学、骨髓活检病理学检查均未见明显异常。诊断为原发纵隔 CD20 阴性 DLBCL II A 期,非特指型,预后指数(IPI) 2 分。7 月 6 日予以 CHOP 方案(环磷酰胺+脂质体阿霉素+长春新碱+泼尼松)化疗 2 个疗程,患者胸痛症状较前好转,复查胸部增强 CT 提示:纵隔肿块(80 mm×88 mm),较前无明显缩小。考虑患者对 CHOP 方案反应较差,8 月 22 日予以苯达莫司汀+伊布替尼方案化疗。9 月 15 日复查胸部 CT:纵隔肿块病变范围较前变化不大,双侧胸膜及心包积液,予以胸腔、心包穿刺引流术减轻压迫症状后,予以 DHAP 方案化疗(地塞米松+大剂量阿糖胞苷+顺铂)。11 月 7 日复查胸部 CT 提示:右前上纵隔占位性病变(118 mm×100 mm),累及纵隔大血管,较前范围稍增大,予以 PD-1+GemOx 方案联合化疗(吉西他滨+奥沙利铂)。11 月 23 日再次复查胸部 CT 提示:前上纵隔大片状混杂密度影,较前无明显变化,心包大量积液,左侧胸腔积液较前明显增多。先后予以 1 个疗程维布妥昔单抗,3 个疗程替雷利珠单抗+GemOx 方案联合化疗。出院后患者未再返院。

2 讨论

2.1 CD20 阴性 DLBCL 诊断 组织病理学活检是淋巴瘤诊断的“金标准”,免疫组织化学、流式细胞术则在淋巴瘤诊断及鉴别诊断中具有重要价值。人 CD20 分子是一种糖基化磷酸化蛋白,由位于染色体 11q12.2 上的 MS4A1 基因编码,广泛表达于 B 细胞的多个发育阶段,在 B 细胞分化为浆细胞过程中逐渐丢失。CD20 作为泛 B 淋巴细胞标志物之一,对 CD20 阳性 DLBCL 诊断有很大帮助。然而对 CD20 阴性 DLBCL 而言,因存在 CD20 分子表达缺失,诊断上存在一定难度^[3]。除 CD20 外,泛 B 淋巴细胞标志物还包括 CD19、CD79a 和 PAX-5 等。CD19、CD79a、PAX5 阳

性是诊断 CD20 阴性 DLBCL 的主要免疫组织化学生物标志物^[4]。本例患者 CD20(-)、CD19(+),PAX-5(+),CD3(-),CD5(-),MUM1(+),符合 B 细胞淋巴瘤流式表现,但非 CD20DLBCL 的常见 4 种类型。祁昱等^[5]报道 5 例 CD20 阴性 DLBCL 中 PAX-5 均阳性,CD19 部分阳性,本例患者 CD19(+),PAX-5(+),与该报道一致。此外,利用 FISH 检测 BCL-2、BCL-6 和 C-MYC 重排或易位亦可辅助诊断,其最常发现的突变为 BCL-2^[6]。

2.2 CD20 阴性 DLBCL 治疗 利妥昔单抗是一种嵌合 CD20 的单克隆抗体,其通过补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)杀伤肿瘤细胞。随着利妥昔单抗的加入,大大提高了 CD20 阳性 DLBCL 疗效^[7-8]。MS4A1 基因突变导致蛋白构象改变,被认为是导致 CD20 阴性表型的分子机制之一^[9]。研究表明,CD20 阴性 DLBCL 患者,不能从利妥昔单抗的应用中获益,预后差。LI 等^[2]对不同亚型 CD20 阴性 DLBCL 进行分析发现,PBL 组中位总生存期(OS)为 9 个月,1、3、5 年的 OS 率分别约为 57%、37%和 30%;PEL 组 72.5%的患者死亡,27.5%的患者存活,存活患者从淋巴瘤诊断开始后的中位 OS 为 5 个月,1、3、5 年 OS 率约为 36%、26%和 16%。HHV8(+)-MCD 组中位生存时间小于 2 个月,1 年 OS 率仅为 24%。ALK(+)-DLBCL 中位 OS 为 14 个月,1、3、5 年的 OS 率约为 66%、34%和 28%。QU-NAJ 等^[10]分析了美国国家癌症数据库中 CD20 阴性 DLBCL 病例生存数据,PEL 228 例、PBL 481 例、ALK(+)-DLBCL 15 例和 HHV(-)-DLBCL 77 例,3 年生存率分别为 27%、40%、34%、63%,均显著低于 CD20 阳性 DLBCL。CD20 阴性 DLBCL 缺乏利妥昔单抗作用靶点,且具有结外浸润、更具侵袭性、对常规化疗反应差等特点,给临床治疗带来极大的挑战。

目前,针对 CD20 阴性 DLBCL 的治疗尚无标准的治疗方案,可选择如 CODOX-M/IVAC、EPOCH 和 HyperCVAD 等高强度化疗方案^[11-13]。本病例患者初始治疗采用短程 CHOP 方案化疗,效果欠佳。因此,作者尝试予以苯达莫司汀+伊布替尼,以及靶向药物+多药联合化疗方案治疗,病情仍无法控制,且进展迅速,最后失访。

CD38 是一种与 CD31/PECAM-1 和透明质酸结合的表面抗原,是信号从微环境传递到细胞的重要媒介,在骨髓瘤细胞表面高度表达。达雷托尤单抗是人源化抗 CD38 单克隆抗体,其通过抗体依赖的细胞吞噬、补体依赖的细胞毒性、直接诱导凋亡和 CD38 酶活性的调节杀伤肿瘤细胞,被用于多发性骨髓瘤的治疗。在 DLBCL 细胞表面,CD38 也部分表达。VOCKOVA 等^[14]用 CD38 单抗作用于 CD20 阴性、CD38 阳性难治性 DLBCL 患者来源的异种移植瘤(PDX)模型。结果表明,CD38 单抗比利妥昔单抗更有效地抑制 PDX 皮下肿瘤的生长。进一步对 CD38 单抗治疗小鼠肿瘤分

析结果显示,肿瘤细胞表面 CD38 下调。研究表明,CD38 单抗联合挽救性化疗在复发的 CD20 阴性 DLBCL 患者中具有潜在临床应用价值。

DNA 甲基转移酶抑制剂(DNMTis)通过抑制 DNMTs 的活性来促进抑癌基因的表达,从而减少肿瘤细胞的产生,其主要包括核苷类和非核苷类。核苷类抑制剂主要包括阿扎胞苷和地西他滨。研究表明,在体外实验中 DNMTis 可部分增强 CD20 阳性 DLBCL 中 CD20 的表达,在 CD20 阴性转化的 DLBCL 细胞中 CD20 基因表达也会上调^[15]。HIRAGA 等^[16]报道了 1 例 47 岁诊断滤泡性淋巴瘤男性患者,CD20 阳性,该患者接受了包括利妥昔单抗在内的 16 个周期联合化疗。在确诊 14 年后,出现治疗相关的急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(tAML/tMDS)和 CD20 阴性 DLBCL(腹股沟淋巴结活检证实)。在治疗过程中加入了去甲基化药物 5-氮杂胞苷(AZA)治疗 tMDS。流式细胞术显示,淋巴细胞中 CD20 阳性部分所占百分比逐渐增加。并在 AZA 治疗后 13 周再次使用利妥昔单抗。利妥昔单抗治疗后 2 d,流式细胞术证实 cd20 阳性肿瘤细胞减少至 2%。提示 DNMTis 联合其他药物化疗可能提高 CD20 阴性 DLBCL 疗效,但需要更多的临床数据证实。

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是 TEC 酪氨酸激酶家族的成员,在多种血细胞中表达,是 B 细胞受体(BCR)和 Fc 受体信号转导的关键介质。BTK 抑制剂(BTKi)已被批准用于 B 细胞相关的恶性肿瘤。FENG 等^[17]报道 1 例 CD20 阴性的原发性中枢神经系统淋巴瘤,先后予以大剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷+替莫唑胺强化化疗。患者颅内病灶扩大,病情进展,调整方案为 BTK 抑制剂+PD-1 抑制剂联合化疗,21 d 为 1 个周期。1 个疗程后患者头痛、四肢无力明显缓解。2 个疗程后复查头颅核磁共振提示完全缓解。本例患者也先后予以伊布替尼联合化疗、PD-1 抑制剂联合化疗,但疗效欠佳,可能与病理亚型、联合化疗方式不同相关。

综上所述,CD20 阴性 DLBCL 发病率低,但恶性程度高,常规化疗方案疗效差,生存时间较短。目前,针对 CD20 阴性 DLBCL 的治疗尚无标准治疗方案。可尝试不同作用机制药物联合化疗,如去甲基化药物、蛋白酶体抑制剂联合多药化疗;新型靶向药物联合化疗如 BTK 抑制剂、PD-1 抑制剂等联合传统高强度化疗方案化疗;其他治疗手段如 CAR-T 治疗、异基因造血干细胞移植治疗等,有可能改善该病预后,但还需进一步探索。

参考文献

[1] LI Y J, LI Z M, RAO H L, et al. CD20-negative de novo diffuse large B-cell lymphoma in HIV-negative patients: a matched case-control analysis in a single institution[J]. J Translat Med, 2012, 10(1):84.

- [2] LI J, ZHAO S, WANG J, et al. CD20-negative diffuse large B cell lymphoma: a comprehensive analysis of 695 cases. [J]. Tumor Biol, 2016, 37(3):3619-3637.
- [3] CASTILLO J J, CHAVEZ J C, HERNANDEZ-ILIZALITURRI S, et al. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options[J]. Expert Review of Hematology, 2015, 8(3):1-12.
- [4] PATRICK B, BROWNE S, KAREN M, et al. The B-cell transcription factors BSAP, oct-2, and BOB. 1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic hodgkin lymphoma[J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120(5):767-777.
- [5] 祁昱, 管雪, 杨亦宸, 等. 原发 CD20 阴性非特殊亚型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床病理分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 27(23):28-31.
- [6] CAO Y, YANG G, HUNTER Z R, et al. The BCL2 antagonist ABT-199 triggers apoptosis, and augments ibrutinib and idelalisib mediated cytotoxicity in CXCR4 Wild-type and CXCR4 WHIM mutated Waldenstrom macroglobulinemia cells[J]. British J Haematol, 2015, 170(1):112-119.
- [7] COIFFIER B. Rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. [J]. Clin Advances Hematol Oncol, 2004, 2(3):156-157.
- [8] COIFFIER B, LEPAGE E, BRIÈRE J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma[J]. New England J Med, 2002, 346(4):235.
- [9] CLÉMENTINE G, BOLE-RICHARD E, AURÉLIA D, et al. New CD20 alternative splice variants: molecular identification and differential expression within hematological B cell malignancies [J]. Exp Hematol Oncol, 2016, 234(122):1678-1689.
- [10] QUNAJ L, CASTILLO J J, OLSZEWSKI A J. Survival of patients with CD20-negative variants of large B-cell lymphoma: an analysis of the National Cancer Data Base[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(6):1375-1383.
- [11] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, SHOVLIN M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EP-OCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma [J]. Haematologica, 2015, 101(1):e27.

- 水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1156-1158.
- [6] 焦黛妍, 邓海鹏, 顾和燕, 等. 针刺联合重复经颅磁刺激对颅脑损伤后认知障碍的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(11): 1076-1079.
- [7] 黄小龙, 张晓强, 黄浩, 等. 成人重型颅脑损伤患者肢体运动功能恢复的影响因素[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(6): 687-692.
- [8] 徐辉, 宋晶晶, 陈静, 等. 老年急性孤立性脑桥梗死患者早期运动功能缺损进展的相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(1): 67-70.
- [9] 李艳青, 孙建萍, 吴红霞, 等. 脑卒中患者运动功能危险因素的 Meta 分析[J]. 护理管理杂志, 2021, 21(6): 422-427.
- [10] 谢海花, 卢明, 屈辉, 等. 重型颅脑损伤患者伤后 3 个月肢体运动功能及肌力的影响因素分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 77-81.
- [11] LV X D, LV F X, YIN G M, et al. Curative effect of early full nursing combined with post-discharge continuation nursing on patients after craniocerebral trauma[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7424855.
- [12] SUBRAMANIAN S K, FOUNTAIN M K, HOOD A F, et al. Upper limb motor improvement after traumatic brain injury: systematic review of interventions[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2022, 36(1): 17-37.
- [13] YANG Y Q, NIU L. Effect of early rehabilitation nursing on motor function and living ability of patients with traumatic brain injury based on Orem's Self-Care theory[J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 7727085.
- [14] EVANS E, KREBILL C, GUTMAN R, et al. Functional motor improvement during inpatient rehabilitation among older adults with traumatic brain injury[J]. PM R, 2022, 14(4): 417-427.
- [15] WALTER J, MENDE J, HUTAGALUNG S, et al. Focal lesion size poorly correlates with motor function after experimental traumatic brain injury in mice[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0265448.
- [16] TIAN Y H. Early rehabilitation care in patients with craniocerebral trauma and its effect on the function of patients with postoperative motor disorders[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2023, 75(4): 631-633.
- [17] RIER L, ZAMYADI R, ZHANG J, et al. Mild traumatic brain injury impairs the coordination of intrinsic and motor-related neural dynamics[J]. Neuroimage Clin, 2021, 32: 102841.
- [18] 张丽芳, 周静. 精细护理对早期高压氧治疗颅脑损伤患者神经功能恢复的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(10): 1435-1438.

(收稿日期: 2023-11-07 修回日期: 2023-12-25)

(上接第 1161 页)

- [12] PURROY N, BERGUA J, GALLUR L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma: a phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group[J]. Br J Haematol, 2015, 169(2): 188-198.
- [13] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, MAEDA L S, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. [J]. N Engl J Med, 2013, 368(15): 1408-1416.
- [14] VOCKOVA P, SVATON M, KAROLOVA J, et al. Anti-CD38 therapy with daratumumab for relapsed/refractory CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma [J]. Folia Biologica, 2020, 66(1): 17-23.
- [15] AKIHIRO T, JUNJI H, HITOSHI K, et al. Epigenetic regulation of CD20 protein expression in a novel B-cell lymphoma cell line, RRBL1, established from a patient treated repeatedly with rituximab-containing chemotherapy[J]. Int J Hematol, 2007, 86(1): 49-57.
- [16] HIRAGA J, TOMITA A, SUZUKI N, et al. Partial restoration of CD20 protein expression and rituximab sensitivity after treatment with azacitidine in CD20-negative transformed diffuse large B cell lymphoma after using rituximab[J]. Ann Hematol, 2018, 97(11): 2253-2255.
- [17] FENG L, GAO X H, JIAO Z Y, et al. BTK inhibitor combined with anti-PD-1 monoclonal antibody for the treatment of CD20-negative primary central nervous system lymphoma: a case report[J]. Oncol Letters, 2023, 25(2): 48.

(收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-02-03)