

• 综 述 •

血管内大 B 细胞淋巴瘤的临床研究进展*

邵芳斐¹, 刘飞飞²综述, 杨倩倩^{1△}审校

(浙江大学医学院附属邵逸夫医院: 1. 血液内科二/细胞治疗中心; 2. 血液内科一, 浙江 杭州 310020)

[摘要] 血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 是一种极为罕见的淋巴瘤, 具有早期诊断率低、死亡率高的特点。目前, IVLBCL 的发病机制尚不明确。该文从肿瘤黏附、B 细胞受体/核转录因子- κ B 通路、免疫逃避等方面探讨了 IVLBCL 发病机制, 并对其临床检测、治疗方法进行了综述。

[关键词] 血管内大 B 细胞淋巴瘤; 发病机制; 治疗策略; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.021 **中图法分类号:** R552

文章编号: 1009-5519(2024)15-2613-04

文献标识码: A

Clinical research progress on intravascular large B-cell lymphoma*

SHAO Fangfei¹, LIU Feifei², YANG Qianqian^{1△}

(1. Department two of Hematology/Cell Therapy Center; 2. Department one of Hematology, Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310020, China)

[Abstract] Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is an extremely rare type of lymphoma characterized by low early diagnosis rate and high mortality rate. At present, the pathogenesis of IVLBCL is not yet clear. The article explores the pathogenesis of IVLBCL from the perspectives of tumor adhesion, B cell receptor/nuclear transcription factor kappa B pathway, immune evasion, etc., and reviews its clinical detection and treatment methods.

[Key words] Intravascular large B-cell lymphoma; Pathogenesis; Treatment strategies; Review

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是最常见的淋巴瘤类型, 但血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤, 发病率仅为 0.095/1 000 000, 其特征是 CD20 阳性淋巴细胞在小至中等血管腔内的增殖^[1]。IVLBCL 发病中位年龄为 70 (34~90) 岁, 可表现为各种非特异性症状, 而且各种临床症状取决于受累器官的类型, 通常表现为血管阻塞的器官功能障碍或全身性症状, 原则上任何器官都可以受累^[1-3]。IVLBCL 临床表现有 2 种主要模式: (1) 以中枢神经系统和皮肤受累为特征的经典型; (2) 以噬血细胞综合征为特征的亚洲变异型。经典型在西方国家中最常见, 40%~50% 的病例会出现皮肤病变, 可表现为硬化、红斑疹、紫色斑块、溃疡、脱屑、橘皮样皮肤、蜂窝组织炎和色素沉着等^[4]。皮肤病变可能是肿瘤细胞增殖引起小血管栓塞的结果。中枢神经系统浸润的发生率为 25%~76%, 35% 的病例有局灶性神经功能缺损、精神状态改变、感觉和运动功能缺损和构音障碍等^[5-6]。有趣的是, 亚洲区域更多的

为噬血细胞综合征相关型, 表现为骨髓受累、肝脾肿大、发热和多器官衰竭^[1,7-8]。

1 临床检测

IVLBCL 的实验室检查异常结果大部分也是非特异性的, 最常见的表现包括贫血、乳酸脱氢酶与红细胞沉降率升高及清蛋白水平降低等^[5]。头颅磁共振成像是评估中枢神经系统血管内受累的重要方式, 在影像图片上几乎可以看到任何类型中枢神经系统损伤表现, 包括非特异性脑白质改变、分散的微梗死或出血^[4,9]。IVLBCL 的腰椎穿刺很少提示肿瘤细胞, 虽然脑脊液蛋白水平升高是常见的。因为肿瘤细胞停留在血管腔内, 正电子发射计算机断层显像 (PET)-CT 检查结果可能为阴性。高代谢病变仅限于部分侵犯外周淋巴结部位, 如果存在弥漫性骨髓、肝脏或肺部受累, PET-CT 可表现为轻度至中度摄取^[10-11]。高代谢或弥漫性轻中度摄取患者预后明显较差, 识别这些 PET/CT 模式可用于识别高风险 IVLBCL 患者, 同时指导穿刺活检^[1,12-13]。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81870136, 82170141); 浙江省自然科学基金探索青年项目 (LQ22H080009)。

△ 通信作者, E-mail: annieyang2020@zju.edu.cn。

皮肤活检是诊断 IVLBCL 极其重要的手段之一,但推荐使用该方法的前提是,尽可能由皮肤科医生对患者病变皮肤进行检测,以确保其准确性,因为微弱的皮肤病变有时很难检测到。虽然传统上一般使用 4~5 mm 深度的穿刺针进行穿刺活检,但有研究表明,更深的深度或通过切口进行皮肤活检发现的深部脂肪组织病变有更高的检出率,而且存在多部位活检需求^[14]。对患病皮肤进行活检或对无明显异常的“正常”皮肤进行随机活检均可诊断,虽然“正常”皮肤的阳性率明显低于病变皮肤。如果不能确诊,可在适当的临床环境下对其他疑似受累部位进行活检^[1]。

IVLBCL 临床表现多种多样,没有特异性,不明原因的发热、神经系统非特异性表现、无明显的淋巴结肿大、多系统的累及和病程的侵袭性经常给医生的及时准确诊断带来挑战,往往需要进行反复的器官活检(包括骨髓、皮肤、肺等)才能做出诊断^[4,15]。在一些病例报道中,诊断甚至是通过尸检确定的。近年来,随着临床对 IVLBCL 认知的不断提高,其识别和诊断水平也逐步提高。皮肤活检通常用于皮肤型 IVLBCL 和一小部分变异型患者的诊断,因为目前缺乏特异的生物标志物,而且淋巴瘤部位在影像学检查中可能不明显,对于无皮肤受累的患者,其诊断过程更具挑战性^[16]。

2 免疫分型

IVLBCL 肿瘤细胞显示成熟外周 B 细胞的免疫表型,表达强而稳定的 CD20。虽然 CD5 仅在 5% 的 DLBCL 患者中检测到,但该标志物可在 22%~38% 的 IVLBCL 患者中检测到。此外,20% 表达 CD5 的 IVLBCL 患者共表达 B 细胞淋巴瘤因子 6(BCL-6)。BCL-2、半乳糖凝集素-3 在部分 IVLBCL 患者中呈阳性^[1,17]。

3 相关分子机制

自 1959 年首次报道以来,IVLBCL 的罕见性、活检标本中淋巴瘤细胞的缺乏、难以进行用于大规模分子研究的肿瘤采样,阻碍了对其发病机制的全面了解。游离 DNA 近来也被运用于辅助诊断及分子机制的研究,其对分子发病机制、预后分层、治疗策略探索具有重要意义。全外显子测序阐明了 IVLBCL 的基因组格局,相关的分子途径主要包括 B 细胞受体(BCR)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、免疫逃逸、染色质重塑、细胞周期等^[1,17-21]。

3.1 肿瘤黏附 关于 IVLBCL 的一个基本问题是,为什么肿瘤细胞会进入血管并在血管中增殖,而不是像其他淋巴瘤一样形成肿块? IVLBCL 肿瘤细胞缺乏归巢受体 CD29 和细胞间黏附分子-1,这是淋巴细胞外渗的关键^[4]。IVLBCL 肿瘤细胞表达 CXC3 和 CXC 趋化因子受体(CXCR)4,这些分子参与淋巴细

胞运输和整合素激活的调节,但肿瘤相关的内皮细胞不表达它们各自的配体^[1]。除此之外,一些稳态趋化因子受体,如 CXCR5、CC 趋化因子受体(CCR)6 和 CCR7,具有促进淋巴细胞在血管结构中迁移的作用,这些趋化因子受体在 IVLBCL 肿瘤细胞中表达持续减少^[1]。IVLBCL 肿瘤细胞似乎不表达基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9,这对实质侵袭很重要。这些分子的表达异常可能部分解释了 IVLBCL 肿瘤细胞倾向于留在血管内的原因。

3.2 BCR/NF- κ B 通路 BCR 对每个 B 细胞都是独特的,其抗体部分含有免疫球蛋白重链和轻链,并与细胞表面的 CD79A 和 CD79B 异源二聚体结合,这种结构结合抗原并在细胞内传递信号,随后的 NF- κ B 活化是维持 B 细胞活力的主要下游途径。许多介导 BCR 信号的激酶和转接器在淋巴瘤中发生遗传改变,导致调控失调,造成致癌信号^[22]。ABC 型 DLBCL 肿瘤细胞的增殖、分化和存活强烈依赖于 NF- κ B 的活化。MYD88 L265P 和 CD79B Y196 突变分别发生在 44% 和 26% 的淋巴瘤患者中,MYD88 L265P 突变和 CD79B Y196 突变可激活 NF- κ B 信号通路。MYD88 L265P 通常可在 ABC 亚型 DLBCL 患者中检测到,在 GCB 亚型 DLBCL 中少见或不存在。MYD88 L265P 是一种功能获得突变,并且是 DLBCL 在免疫特权部位(如睾丸和中枢神经系统)的标志,但 CD79B 突变可显著提高 MYD88 L265P 突变型 ABC 亚型 DLBCL 患者生存率^[23]。

通过对 21 例 IVLBCL 患者进行全外显子测序(包括 223 个基因),研究者发现了 MYD88(57%)、CD79B(67%)、SETD1B(57%)、HLA-B(57%)、HLA-A(33%)、HLA-C(33%)和 CD58(29%)等基因的突变,86% 的患者缺失 CDKN2A/2B。驱动突变在 BCR/NF- κ B 信号通路中显著富集,包含 CD79B(67%)、MYD88(57%)、IRF4(38%)、ITPKB(14%)、NFKBIE(14%)和 TNFAIP3(24%)基因突变。21 例患者中,9 例(43%)同时具有 MYD88 和 CD79B 突变,提示 IVLBCL 的遗传改变与 ABC 型 DLBCL 相似^[19]。

3.3 免疫逃逸 为了在免疫应答中生存,肿瘤细胞会进化出免疫逃逸模式。目前研究已明确 DLBCL 中免疫逃避的相关机制,包括免疫细胞浸润受损、免疫检查点分子表达上调、免疫抑制细胞如调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞或骨髓来源抑制性细胞的募集等。程序性死亡分子 1(PD-1)及其配体(PD-L1)通路诱导肿瘤特异性 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞凋亡,使肿瘤细胞逃避 T 细胞介导的肿瘤特异性免疫反应。有研究表明,免疫逃避在 IVLBCL 的发病机制中也起着重要作用^[16-18,24]。SHIMADA 等^[19] 探讨 IVLBCL

的分子发病机制时发现,免疫检查点相关基因 PD-L1 和 PD-L2 的结构变异是 IVLBCL 的一个显著和常见的特征,其发生在几乎一半的患者中;PD-L1 和 PD-L2 的结构变异表现为转录稳定和过表达,这意味着 PD-L1 表达与 IVLBCL 发病机制之间存在关联,其加上 HLA 分子的频繁缺失和突变,构成了免疫逃逸的重要组成部分,否则,IVLBCL 肿瘤细胞将持续暴露于血液循环中的免疫效应细胞下。PD-L1 表达与 ABC 亚型相关。在 ABC 型 DLBCL 患者中,约 30% 携带 MYD88 突变,其会诱导 NF- κ B 和 Janus 激酶/信号转导和转录激活子通路激活,导致 PD-L1 过表达。有研究表明,约 40% 的 IVLBCL 患者肿瘤细胞中 PD-L1 呈阳性^[22]。这一比例高于 DLBCL,与大多数 IVLBCL 患者为 ABC 型的事实一致。

3.4 其他遗传学异常 关于 IVLBCL 中细胞遗传学异常的报道非常罕见,且不是特征性的。染色体最常见的异常是 1、6、18 号染色体结构畸变,尤其是 1p 和 18 三体^[25]。免疫球蛋白重链的体细胞突变可经常在 IVLBCL 患者中观察到。有研究在 1 例 IVLBCL 患者中发现 BCL-6 易位,但通常不存在 BCL-2 重排^[25]。突变通常影响与 B 细胞发育相关的基因,包括 PRDM1(43%)和 TOX(33%),其他常见的突变靶点还包括组蛋白/染色质修饰因子,如 SETD1B(57%)、KMT2D(24%)和 EP300(14%)^[19]。

4 治疗

由于肿瘤在血管内浸润的微妙性和局灶性,诊断延误会导致患者在化疗前死亡。在 IVLBCL 中,皮肤型预后最好,其次是经典型和噬血细胞型(中位生存期 2~8 个月)^[1]。IVLBCL 的治疗与非霍奇金淋巴瘤的治疗方案相似。在使用利妥昔单抗之前,CHOP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、阿霉素)方案是 IVLBCL 的标准治疗方法。利妥昔单抗联合 CHOP 方案可改善 IVLBCL 患者完全缓解率、无事件生存期和总生存期,使 3 年生存率从 60% 提高至 81%^[1]。对于未累及神经系统的患者,R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、阿霉素)加中枢神经系统预防是首选的治疗方法^[15]。

尽管利妥昔单抗联合化疗改善了临床结果,但中枢神经系统的受累和复发仍然具有挑战性。无论诊断时是否有中枢神经系统浸润,大多数患者存在中枢神经系统复发。中枢神经系统复发对患者更长生存期是一种挑战。在诊断时无中枢神经系统受累的患者中,接受含利妥昔单抗的化疗,1、3 年中枢神经系统复发风险分别为 17% 和 22%。对于诊断时即有中枢浸润的患者,1 年内中枢神经系统复发率为 25%^[1]。研究表明,在 CHOP 中加入利妥昔单抗并不能显著降低中枢神经系统复发率。因此,中枢神经系统的治

疗和预防是肿瘤治疗的重要组成部分。目前,关于中枢神经系统的最佳治疗或预防方案的数据较缺乏,因此很难确定鞘内注射或大剂量氨甲蝶呤对中枢神经系统预防是否更有效。最近一项对 585 例具有中枢神经系统复发高风险的 DLBCL 患者的回顾性研究显示,接受高剂量化疗的患者与鞘内注射化疗的患者 5 年中枢神经系统复发率无显著差异(5.6% vs. 5.2%)。在中枢神经系统受累的 IVLBCL 患者中,R-CHOP 联合高剂量氨甲蝶呤及鞘内化疗是通常推荐的治疗方法。大剂量氨甲蝶呤或阿糖胞苷可能适用于年轻患者。对于老年人和体弱患者,由于脑脊液的分布体积小,鞘内给药可降低全身毒性,患者耐受性更好。

目前,关于 IVLBCL 自体干细胞移植的数据有限^[26]。KATO 等^[27]利用日本移植和细胞治疗学会的登记数据,对 61 例接受高剂量化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)作为初始治疗及巩固治疗患者的临床结果进行了回顾性分析,结果显示,5 年无进展生存率超过 80%,提示使用 ASCT 支持的大剂量化疗可以改善预后。考虑到样本量小,患者中位年龄为 70 岁,该策略似乎仅适用于更年轻、更健康的患者,因此很难从 ASCT 数据中得出结论。R-CHOP 联合中枢神经系统定向治疗(包括高剂量氨甲蝶呤和鞘内化疗)的结果令人鼓舞,但一些患者表现出复发难治性倾向。大多数 IVLBCL 患者被认为属于 ABC 型,难治性患者多表现为 MCD/C5 基因亚型,虽然未观察到基因改变与患者生存之间的显著关联性,但携带 MYD88 突变的肿瘤患者和免疫逃避相关基因的改变、重排及表现出较差的预后这一事实可能是有意义的。PD-1/PD-L1 阻断、Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂治疗复发或难治性淋巴瘤是有效的,PD-L1/PD-L2 阳性的 IVLBCL 可能同样受益于 PD-1/PD-L2 免疫检查点抑制剂的治疗,MYD88 和(或)CD79B 突变的 IVLBCL 患者可能使用 BTK 抑制剂阻断 NF- κ B 信号通路,但需要更多临床数据的支持。

5 小结

复发难治性 IVLBCL 的治疗仍然是一个未解决的临床问题,且 IVLBCL 的基本发病机制仍未解决。未来使用空间转录组学和单细胞测序等手段进行更新颖、更详细的研究,有望促进治疗策略和临床效果的进一步改善。最近发现的遗传异常,如 MYD88 和 CD79B 基因的高频率突变及 PD-L1 水平的高表达,可能会鼓励新的治疗策略。这些分子概念为设计转化和临床研究提供了强有力的理论依据。

参考文献

[1] PONZONI M, CAMPO E, NAKAMURA S. In-

- travascular large B-cell lymphoma: A chameleon with multiple faces and many masks[J]. *Blood*, 2018, 132(15):1561-1567.
- [2] VANKALAKUNTI M, VASAVI B, ANITHA A. Intravascular large B-cell lymphoma: Masquerade as membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1):231-232.
- [3] SÁNCHEZ-VICENTE J L, DE LAS MORENAS-IGLESIAS J, FRANCO-RUEDAS C, et al. Ocular involvement in a patient with intravascular large B-Cell lymphoma: A diagnostic challenge. Clinical case report and literature review[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 6:1-8.
- [4] SHIMADA K, KIYOI H. Current progress and future perspectives of research on intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10):3953-3961.
- [5] LIU Z Y, ZHANG Y L, ZHU Y C, et al. Prognosis of intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL): Analysis of 182 patients from global case series[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:10531-10540.
- [6] ANBIL S, FENERTY K, FENG Z, et al. Intravascular large B cell lymphoma as a cause of multifocal cryptogenic stroke[J]. *Am J Med*, 2021, 134(10):1236-1237.
- [7] LINDHOLM K E, EWALT M D. Hemophagocytic syndrome-associated intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 135(26):2432.
- [8] NG Z Y, DERMAWAN A, AMBATI R, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and intravascular large B-cell lymphoma: Hidden partners in crime[J]. *Pathology*, 2023, 55(7):1035-1038.
- [9] YING Y W, LI X X, MEI N, et al. Dominant susceptibility-weighted imaging features of intravascular large B-cell lymphoma with central nervous system involvement[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(12):2807-2808.
- [10] COLAVOLPE C, EBBO M, TROUSSE D, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: Case report and review of literature[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33(2):99-109.
- [11] HIGASHIYAMA A, KOMORI T, INADA Y, et al. Central nervous system involvement of intravascular large B-Cell lymphoma on 18F-FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(5):e258-e260.
- [12] LIM C H, YOON S E, KIM W S, et al. Imaging features and prognostic value of FDG PET/CT in patients with intravascular large B-Cell lymphoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:7289-7297.
- [13] LIU W, LIU M, GUAN M C, et al. Intravascular large B-Cell lymphoma identified by PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(6):528-529.
- [14] OPPEGARD L, O'DONNELL M, PIRO K, et al. Going skin deep: excavating a diagnosis of intravascular large B cell lymphoma[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(11):3368-3371.
- [15] HAN Y Y, LI Q J, WANG D, et al. Case report: intravascular large B-Cell lymphoma: A clinicopathologic study of four cases with review of additional 331 cases in the literature[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:883141.
- [16] ASIF A A, THAROOR M, FISCHER J L. Intravascular large B cell lymphoma-still a diagnostic dilemma[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2022, 12(1):43-47.
- [17] BOONSAKAN P, IAMSUMANG W, CHANTRATHAMMACHART P, et al. Prognostic value of concurrent expression of C-MYC and BCL2 in intravascular large B-Cell lymphoma: A 10-Year retrospective study[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1350820.
- [18] PATEL N, SLACK G W, BODO J, et al. Immune escape mechanisms in intravascular large B-Cell lymphoma: A molecular cytogenetic and immunohistochemical study[J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(4):578-585.
- [19] SHIMADA K, YOSHIDA K N H, SUZUKI Y, et al. Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(11):1491-1502.
- [20] PATRIARCA A, GAIDANO G. Intravascular lymphoma: from vessels to genes[J]. *Blood*, 2021, 137(11):1438-1439.
- [21] BAUER W M, AICHELBURG M C, GRISS J, et al. Molecular classification of tumour cells in a patient with intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(1):215-221.