

淋巴结边缘区淋巴瘤向弥漫大 B 细胞淋巴瘤转化 1 例并文献复习

叶艳艳¹ 沈克锋² 袁国林¹

¹襄阳市中心医院血液科 湖北文理学院附属医院,湖北襄阳 441021;²华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030

关键词 淋巴结边缘区淋巴瘤;组织学转化;弥漫大 B 细胞淋巴瘤

中图分类号 R551.2 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260322

淋巴结边缘区淋巴瘤(nodal marginal zone lymphoma, NMZL)是一种罕见的 B 细胞淋巴瘤,占有 B 细胞淋巴瘤的 1.5%~1.8%^[1],表现为局部或全身淋巴结肿大,易侵犯骨髓和外周血,常不伴结外部位和脾脏受累。NMZL 通常呈惰性病程,中位生存期约 8 年^[2],但少数患者可转化为高级别淋巴瘤,表现为侵袭性和较短的生存期,主要为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffused large-B cell lymphoma, DLBCL)^[3]。尽管在利妥昔单抗时代,NMZL 患者的预后显著改善,组织学高级别转化(high-grade transformation, HGT)仍然是管理惰性患者的主要挑战之一。本文报道 1 例 NMZL 转化为 DLBCL 患者的诊断、治疗及随访情况并复习相关文献。

患者男性,70 岁,2020 年 4 月因“上腹部不适、纳差、体重下降 1 月余”就诊于外院。血常规:白细胞计数 $2.94 \times 10^9/L$,血红蛋白 132 g/L,血小板计数 $79 \times 10^9/L$;骨穿:可见 2% 不典型淋巴细胞;免疫分型:可见异常 $CD5^+CD10^-$ 单克隆 B 细胞占有核细胞的 4.03%,表达 Kappa、HLA-DR,弱表达 $CD5$ 、 $CD19$ 、 $CD38$ 、 $CD200$ 、 $CD45$;骨髓活检:骨小梁间可见灶性小淋巴细胞聚集;染色体:45,X,-Y[7]/46,XY[13];二代测序:DNMT3A 突变(4.6%)、TP53 突变(4.8%)和 EP300 突变(4.1%);全腹部增强 CT:腹膜后及中下腹部肠系膜根部软组织肿瘤性病变,肝脾肿大。全身正电子发射断层显像-计算机断层成像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT):左侧下颈部、左侧锁骨上下窝、腹膜后、中腹部肠系膜上多发肿大淋巴结,部分融合成团, SUV max 5.6;脾大, SUV max 4.6。行腹膜后融合成团淋巴结穿刺活检术,术后病理:可见肿瘤细胞弥漫增生浸润,以小细胞为主,免疫组化: $CD20(+)$, $CD23(\text{少数}+)$, $CD3(-)$, $CD10(-)$, $CD138(-)$, $CD38(-)$, $CD5(+)$, $CD79a(+)$, $CyclinD1(-)$, $bcl-2(+)$, $bcl-6(-)$, $\Lambda(-)$, $\Lambda(+)$, $K1-67(+, \text{热点区 } 20\%)$, $MM1(-)$, $SOX11(-)$, $MNDA(+)$, 原位杂交:EBER(-)临床诊断为 NMZL IV 期滤泡性淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI)评分 3 分 高危组。建议行利妥昔单抗联合化疗,患者及家属拒绝,考虑老年患者体能状态差,故

于 2020 年 5 月 25 日选择二线口服伊布替尼 560 mg/d 靶向治疗。服药过程中患者上腹部不适明显改善,体重未继续下降。2020 年 9 月 22 日患者无明显诱因出现咳嗽、咳痰,痰中带血。查血常规:白细胞计数 $4.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 141 g/L,血小板计数 $67 \times 10^9/L$;胸部 CT 示右下肺感染性病变。予抗感染、止血等对症治疗后咯血加重,伊布替尼减量至 420 mg/d 靶向治疗,并行支气管动脉腔内栓塞术止血,咯血改善。2020 年 12 月 2 日患者再次咳嗽伴咯血,自觉与伊布替尼剂量相关,自行减量为 280 mg/d 靶向治疗,咳嗽、咯血改善。2021 年 2 月 5 日患者再次咳嗽、咳痰伴胸闷气促、无咯血,自行停用伊布替尼靶向治疗。2021 年 4 月 8 日患者出现发热,胸部 CT:双肺感染;腹部彩超:胰腺头部增大;胰腺超声造影:胰腺增大(以胰腺头部为著),胰腺实质回声减低,分布不均匀;腹腔淋巴结彩超:腹主动脉旁及双侧髂血管周围多发淋巴结融合成团(较大之直径约 $48 \text{ mm} \times 32 \text{ mm}$)。考虑疾病进展,再次建议利妥昔单抗联合化疗,患者及家属拒绝。2021 年 4 月 20 日患者因间断发热再次至外院就诊,查血常规:白细胞计数 $3.25 \times 10^9/L$,血红蛋白 131 g/L,血小板计数 $81 \times 10^9/L$;骨穿:异常淋巴细胞占 12.5%;免疫分型: $CD10^+CD5^+$ 异常 B 系克隆性细胞占有核细胞 9.7%;骨髓活检:局灶可见淋巴样细胞浸润,间质轻度纤维组织增生;腹腔淋巴结彩超:腹主动脉旁及双侧髂血管周围多发淋巴结融合成团(较大之直径 $75 \text{ mm} \times 21 \text{ mm}$)。患者腹腔包块较前迅速增大伴发热,建议复查 PET-CT 评估病情,患者及家属拒绝,于 2021 年 4 月 30 日和 2021 年 5 月 31 日分别行 BR(苯达莫司汀针 150 mg d1~2,利妥昔单抗针 600 mg d1)化疗 2 疗程,体温降至正常,患者未再诊治。2021 年 9 月 16 日患者因再次发热伴乏力至我院就诊,体格检查:左锁骨下可触及肿大的淋巴结,直径约 $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$,脾肿大。血常规:白细胞计数 $1.23 \times 10^9/L$,血红蛋白 107 g/L,血小板计数 $80 \times 10^9/L$;乳酸脱氢酶 305 U/L;骨穿未见异常;免疫分型:可见异常 $CD5^+CD10^-$ B 淋巴细胞占有核细胞的 1.48%,表达 $CD200$ 、 $CD5$ 、HLA-DR、 $CD23$,弱表达 $CD19$ 、 $CD22$ 、 $CD45$;胸腹部 CT:左侧锁骨下、纵隔、脾门、腹腔、腹膜后多发肿大淋巴结影,部分融

合成巨大团块,较大者位于中腹部,范围约 $13.1\text{ cm} \times 5.3\text{ cm} \times 15.2\text{ cm}$,边界不清,与腹腔血管及胰腺分界不清。部分胸腰椎及左侧肋骨多发骨质破坏。肝脏多发低密度影。行左颈部淋巴结活检:DLBCL(免疫组化提示生发中心来源可能)。免疫组化示:CD20(+),CD19(部分弱+),Bcl-6(50%弱+),Mum-1(30%弱+),P53+(中等-强,阳性率70%),Bcl-2(+),c-myc(30%弱+),CD3(-),CD5(-),CD30(-),CD10(-),CD21(残存FDC网+),CD23(残存FDC网+),CD35(残存FDC网+),CyclinD1(-),Ki-67(Li:70%),SOX11(-),CD43(-)。原位杂交:EBER(-)。进一步行MYC、BCL-2、BCL-6重排FISH检测阴性。为明确NMZL和DLBCL的克隆同源性,用2020年和本次的淋巴结活检标本分别行免疫球蛋白重链可变区(immunoglobulin heavy chain variable region,IGHV)基因测序,结果显示两者具有完全一致的V-D-J使用片段(IGHV4-34*01,IGHD2-2*01和IGHJ1*01),IGHV符合率均为96.49%,提示两者克隆同源,考虑NMZL发生组织学转化为DLBCL,但腹膜后淋巴结融合巨大团块不排除仍为NMZL,建议再次行巨大团块穿刺细胞学,患者及家属拒绝,综合考虑诊断为DLBCL生发中心B细胞样型(germinal center B-cell-like, GCB)IV期B组国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分5分高危美国国立综合癌症网络国际预后指数(national comprehensive cancer network international prognostic index, NCCN-IPI)评分6分高危,同时不排除NMZL并存。病程中患者反复高热、高钙高磷血症伴肾功能不全、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分3分,考虑高肿瘤负荷、肿瘤转移引起多发骨质破坏所致,予地舒单抗抑制骨质破坏、水化碱化尿液及抗感染治疗后,于2021年10月12日行R2-CHOP(来那度胺10mg d1-21,利妥昔单抗600 mg d1,长春地辛4 mg d1,阿霉素40 mg d1 36 mg d2,环磷酰胺0.6 g d1 0.5 g d2,泼尼松100mg d1~5)化疗,患者体温逐渐正常,精神及体力改善,电解质紊乱及肾功能不全逐渐好转,2021年10月24日复查胸腹部CT示:左侧锁骨下、纵隔、脾门、腹腔、腹膜后多发肿大淋巴结影,部分融合成巨大团块,腹腔病变较前稍缩小,范围约 $12.5\text{ cm} \times 4.1\text{ cm}$,边界不清,与腹腔血管及胰腺分界不清。后于2021年11月12日和12月14日行R2-CHOP化疗2疗程。2021年12月21日血小板逐渐下降至 20 g/L 以下,建议血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)促血小板生成并间断血小板输注,患者家属治疗不积极,仅偶行血小板输注,并自动出院,患者于2022年1月4日因血小板低、颅内出血死亡。

讨论 边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)起源于生发中心后记忆B细胞,通过原发部位不同可分为脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)、NMZL和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)。其中SMZL原发于脾脏,易累及骨髓,少数情况下也可淋巴结受累,而部分NMZL患者也可伴脾大,使两者

鉴别困难,对于存在明显淋巴结肿大并经过病理证实的情况下,诊断为NMZL较SMZL更为合适,所以该患者在初诊时考虑为NMZL。关于NMZL患者的治疗,因发病率低暂无统一的标准^[4],其预后评分和治疗策略可参考滤泡淋巴瘤^[5]。当肿瘤负荷较高时可选择免疫化疗(利妥昔单抗+化疗,加或不加蒽环类药物),目前一线推荐使用BR(苯达莫司、利妥昔单抗)^[6]。患者在初次诊断NMZL时为IV期高危组,全身多发淋巴结肿大、高SUVmax伴体重下降,为肿瘤高负荷,故建议免疫化疗,但家属考虑其老年全身体能状态差而拒绝。伊布替尼作为布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂,可通过抑制BTK,阻止B细胞增殖和阻断B细胞生长信号,达到治疗B细胞淋巴瘤的目的。在一项探讨伊布替尼用于治疗复发/难治MZL患者的II期临床试验中,伊布替尼单药显示出良好的效果,总体缓解率达48%^[7]。伊布替尼单药维持治疗为MZL提供了一种新的无化疗治疗手段,故结合患者的情况予口服伊布替尼治疗。

患者在使用伊布替尼治疗过程中因反复咯血及肺部感染而自行停药,后病情进展,调整为BR化疗效果仍欠佳并出现新发肿大的淋巴结、发热、局部巨大团块,病程激进需考虑发生组织学转化(histologic transformation, HT)可能。NMZL的HT多发生在初次免疫化疗后早期(2年内疾病进展),故对于高危患者需及时重新活检。除转化外,需排除无克隆相关的新发DLBCL。为精准评估病情及更好的指导诊治,我们重新取左颈部新发肿大淋巴结活检并与初诊淋巴结行IGHV基因测序,证实发生了同源HT,拟同时取腹膜后巨大团块穿刺细胞学排除是否仍合并NMZL,但未能得到患者的配合。

约占1% NHL的NMZL属于惰性淋巴瘤,但极少数(3%~5%)可HT至DLBCL。因其罕见性,关于其HT的分子遗传学机制研究极少,20号染色体长臂缺失(通常集中在20q12),即del(20q12)可能与NMZL向DLBCL的HT相关^[8]。多变量分析认为高FLIPI评分、晚期(III~IV)Ann Arbor分期、累及4个以上淋巴结部位、乳酸脱氢酶升高、其它恶性肿瘤病史、一线治疗后未完全缓解及既往使用烷化剂药物可致HT风险增高^[9]。该患者初诊时高FLIPI评分、乳酸脱氢酶升高、Ann Arbor分期IV期、多部位淋巴结累及、BTK抑制剂及免疫化疗均未缓解,且依从性不高,治疗过程中使用烷化剂苯达莫司汀等均可促使其发生HT。

关于转化NMZL患者的治疗,由于发病率极低无法开展前瞻性研究,迄今也无明确的回顾性证据指导用药,多数借鉴转化滤泡淋巴瘤。HT后其治疗取决于转化时的特定组织学和既往对惰性成分的治疗,对于既往未接受治疗或使用非蒽环类免疫化疗(即BR)或BTK的患者,建议在转化时首选R-CHOP,后续再考虑是否进行自体造血干细胞移植巩固^[10]。有观点认为既往使用过免疫治疗的惰性淋巴瘤与转化淋巴瘤并存时巩固性自体移植很少获益,一项回顾性研究显示,单独化疗与化疗后自体移植巩固之间无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)无显著差异^[11]。考虑该患者转化为DLBCL,不排除仍合

并 NMZL,我们选择 R2-CHOP 同时覆盖 DLBCL 和 NMZL。患者化疗 1 个疗程后腹部巨大团块较前略缩小,但后续患者家属治疗不积极,继续化疗 2 个疗程后因血小板低而死亡,无法随访后续疗效。

NMZL 发生 HT 后预后极差,因其罕见性目前暂无规范有效的治疗指导。近年来嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) 逐步获批用于复发/难治性 DLBCL 的二三线治疗,与挽救化疗后自体移植巩固相比,可明显提高 PFS 和 OS^[12-14],彻底改变了 B 细胞淋巴瘤的治疗,使其逐步拓展用于高危 DLBCL、套细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤和转化惰性非霍奇金淋巴瘤(transformed indolent non-Hodgkin lymphoma , tiNHL)^[15]。回顾性研究表明 CAR-T 在 tiNHL 和里氏转化(Richter transformation, RT) 中均有疗效,经 CAR-T 治疗的 tiNHL 与新发的 DLBCL 相比,疗效更佳,在疾病进展、复发或死亡方面均有优势^[16-18],且安全性与其它淋巴瘤应用中类似,没有增加细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征相关的死亡率^[15]。因此在后续遇到类似病例时,可选择 CAR-T 治疗,可能明显改善患者的预后。

参 考 文 献

1 Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients[J]. Blood,2000,95(6):1950-1956.

2 Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma:analysis of the surveillance epidemiology and end results database[J]. Cancer,2013,119(3):629-638.

3 Casulo C, Friedberg J. Transformation of marginal zone lymphoma (and association with other lymphomas) [J]. Best Pract Res Clin Haematol,2017,30(1-2):131-138.

4 Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma; long-term follow-up and biomarker analysis[J]. Blood Adv,2020,4(22):5773-5784.

5 Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma peripheral T-cell lymphoma[J]. Ann Oncol,2013,24(4):857-877.

6 Thieblemont C, Molina T, Davi F, et al. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma[J]. Blood,2016,127(17):2064-2071.

7 Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. Blood, 2017, 129(16):2224-2232.

8 Qian L, Soderquist C, Schrank-Hacker A, et al. Deletion 20q12 is associated with histological transformation of nodal marginal zone lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Hematol,2020,95(3):238-244.

9 Bult JAA, Huisman F, Zhong Y, et al. A population-based study of transformed marginal zone lymphoma; identifying outcome-related characteristics[J]. Blood Cancer J,2023,13(1):130.

10 Godfrey J, Leukam MJ, Smith SM. An update in treating transformed lymphoma[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2018,31(3):251-261.

11 Madsen C, Pedersen MB, Vase M, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation[J]. Ann Oncol,2015,26(2):393-399.

12 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second line therapy for large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022,386(7):640-654.

13 Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2023, 389(2):148-157.

14 Westin JR, Locke FL, Dickinson M, et al. Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel versus standard of care patients 65 years of age or older with relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res,2023,29(10):1894-1905.

15 Benjamini O, Fried S, Shouval R, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy has less efficacy in Richter transformation than in de novo large B-cell lymphoma and transformed low-grade B-cell lymphoma[J]. Haematologica,2024,109(11):3566-3577.

16 Kittai AS, Bond D, Huang Y, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for richter transformation:An international multicenter retrospective study[J]. J Clin Oncol,2024,42(17):2071-2079.

17 Thiruvengadam SK, Merryman R, Wang Y, et al. Outcomes of CD19 CAR T in transformed indolent lymphoma compared to de novo aggressive large B-cell lymphoma [J]. Am J Hematol,2025,100(2):236-248.

18 Nydegger A, Novak U, Kronig MN, et al. Transformed lymphoma is associated with a favorable response to CAR-T-Cell treatment in DLBCL patients[J]. Cancers (Basel),2021,13(23):6073.

(2024-04-06 收稿 2025-03-29 修回)

《内科急危重症杂志》增设专栏通知

《内科急危重症杂志》2026 年将增设“急危重症教学”专栏。
投稿网址 <http://nkjwzzzz.chmed.net>。投稿请备注“急危重症教学稿件”。
详询请电话 027-69378378。

《内科急危重症杂志》编辑部