

血管内大 B 细胞淋巴瘤 17 例临床分析

杨晋军^{1,2}, 陈心传¹, 唐 韞¹, 沈 凯¹, 谢丽萍¹, 刘 霆^{1△}

1. 四川大学华西医院 血液内科(成都 610041); 2. 成都市第二人民医院 心血管内二科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析血管内大 B 细胞淋巴瘤的临床特点、治疗及预后。**方法** 回顾性分析四川大学华西医院血液科 2009 年 2 月至 2015 年 7 月诊治的 17 例血管内大 B 细胞淋巴瘤患者的临床资料,并进行生存分析。**结果** 纳入患者 17 例,男 10 例,女 7 例,发病年龄 24~83 岁,平均 53 岁;反复发热是患者最常见的首发症状(76.5%),骨髓是最易累及的部位(64.7%),临床分期多为 IV B 期(70.6%),常合并噬血细胞综合征(29.4%)。R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、表阿霉素、长春地辛、强的松)或 CHOP 方案化疗(10 例)可以显著改善患者的生存时间(与未治疗的 7 例患者相比, $P=0.000\ 2$)。骨髓受累的患者治疗后易复发。**结论** 血管内大 B 细胞淋巴瘤侵袭性强,预后差。R-CHOP 方案化疗可以显著改善患者的预后,治疗后获得完全缓解的患者进行自体造血干细胞移植,可能在长期生存上获益。

【关键词】 血管内大 B 细胞淋巴瘤 利妥昔单抗 噬血细胞综合征 临床分析

Intravascular Large B-cell Lymphoma: a Clinical Analysis of 17 Cases YANG Jin-jun^{1,2}, CHEN Xin-chuan¹, TANG Yun¹, SHEN Kai¹, XIE Li-ping¹, LIU Ting^{1△}. 1. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Cardiology, the Second People's Hospital, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liuting@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features, response to therapy and prognosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). **Methods** The clinical data of 17 cases with IVLBCL were retrospectively reviewed, and survival analysis was conducted. **Results** The study involved 10 males and 7 females of IVLBCL with a mean age of 53 years old. The most common symptom of the disease was recurrent fever (76.5%). The lymphoma was mainly observed in bone marrow (64.7%) and was clinically determined as stage IV B (70.6%). Many of the patients were also diagnosed with the hemophagocytic syndrome (29.4%). R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, epirubicin, vindesine, prednisone) or CHOP regimen chemotherapy significantly improved the survival of the patients ($P=0.000\ 2$). Unfortunately, those patients with bone marrow involvement were prone to relapse after treatment. **Conclusion** IVLBCL is highly invasive and associated with poor prognosis. R-CHOP chemotherapy can significantly improve the prognosis.

【Key words】 Intravascular large B-cell lymphoma Rituximab Hemophagocytic syndrome
Clinical analysis

血管内大 B 细胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma, IVLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的一种罕见的结外病变亚型,文献报道占 NHL 的 0~1.1%^[1],常因非特异性症状及临床和病理医生认识不足导致诊断延误。该亚型侵袭性强,临床预后差。我们收集了 2009 年 2 月至 2015 年 7 月在四川大学华西医院血液科收治的 17 例 IVLBCL 患者进行回顾性分析,并结合文献复习,以期提高对该病的认识、诊断和治疗水平。

1 对象和方法

1.1 对象

收集并整理四川大学华西医院血液科 2009 年 2 月至 2015 年 7 月诊治的 IVLBCL 患者的临床资料。纳入标准:符合 WHO 2008 造血与淋巴组织肿瘤关于 IVLBCL 的诊断标准。患者均知情同意。

1.2 研究方法

对所有符合标准的病例的一般资料、临床表现、辅助检

查、治疗和预后情况进行回顾性分析。采用电话形式随访,第 1 年每 3 个月 1 次,第 2 年每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次,最长随访 10 年。

1.3 统计学方法

采用 log-rank 检验进行生存比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

17 例患者中,男 10 例,女 7 例。发病年龄 24~83 岁,平均 53 岁。临床表现以反复发热为首发症状(13 例),其次为脾脏肿大(10 例),噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)(5 例确诊、4 例疑似),神经系统症状(2 例)。11 例累及骨髓,其中 2 例分别于左颈部和右侧腋窝扪及肿大的淋巴结,累及皮肤、椎管、肾上腺、中枢、鼻腔、脾脏各 1 例。Ann arbor 临床分期为 IV B 期 12 例, I A 期 4 例, III B 期 1 例。

2.2 病理组织学

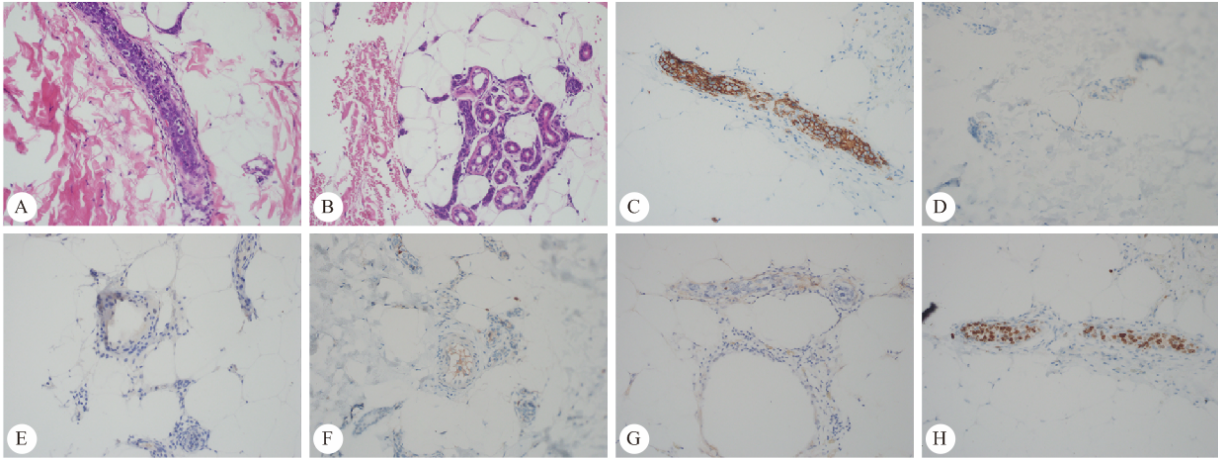
病理及免疫组化特点见附图。所有患者均经病理活检

确诊。肿瘤细胞局限于毛细血管、小血管或血窦内,免疫组织化学证实肿瘤细胞为 B 细胞。所有患者 CD20 表达强阳性,CD3 ϵ 、CD30、CD10 阴性,部分患者表达 CD45、CD79a。1 例为生发中心来源(CD10 $^{+}$ 或 CD10 $^{-}$,BCL-6 $^{+}$,MUM-1 $^{-}$),其余 16 例为非生发中心来源(BCL-6 $^{+}$ 或 BCL-6 $^{-}$,CD10 $^{-}$,

MUM-1 $^{+}$),无 MYC、BCL-2 和 BCL-6 基因重排,EBV 病毒编码的核糖核酸(EBER)原位杂交均阴性。

2.3 治疗及预后

见附表。17 例患者中 7 例放弃治疗,在 2~8 月内死亡,中位生存时间 3.7 月。10 例患者接受了以 CHOP/R-



附图 IVLBCL 的 HE 病理染色(A、B)及免疫组化 SP 染色(C~H)。×200

Fig IVLBCL HE staining (A,B) and immunohistochemistry SP staining (C-H). ×200

A: Longitudinal section; B: Transverse section; C: CD20 positive; D: CD3 negative; E: CD10 negative; F: CD30 negative; G: EBER negative; H: Ki-67 index (>40%)

附表 17 例 IVLBCL 患者的临床特点、治疗及预后

Table Clinical features, treatment and prognosis of 17 patients with IVLBCL

Patient No.	Sex/(age/yr.)	Primary symptom	B symptom	Lymphadene ctasis	Bone marrow involvement	Stage	Treatment	Outcome (survived month)
1	F/47	Fever	+	+, Armpit	+	Ⅳ B	R-CHOP×4+GR-CHOP×4	Died (23)
2	F /47	Fever	+	—	+	Ⅳ B	R-ECHOP+R-CHOP×7	Died (18)
3	F /56	Fever	+	—	—	Ⅲ B	(R-CHOP×2+HD-MTX)×3	Alive (22)
4	F/64	Backaches, melosalgia	—	—	—	I A	CHOP×3+RT	Alive (20)
5	M/36	Fever	+	—	+	Ⅳ B	R-CHOP×8+IT+Chi-GCB+auto-HSCT	Alive (14)
6	M/60	Fever	+	—	+	Ⅳ B	CHOP×6+ECHOP+R-CHOP	Died (7)
7	M/57	Adrenal masses	—	—	—	I A	CHOP×8	Alive (70)
8	M/49	Fever	+	—	+	Ⅳ B	CHOP×2	Died (3)
9	M/24	Fever	+	—	+	Ⅳ B	R-CHOP×6+IT+R-BEAM+auto-HSCT	Alive (80)
10	M/71	Fever, bellyache	+	—	—	Ⅳ B	R-CHOP×8+R×2+RT	Died (60)
11	M/59	Fever	+	+, Cervix	+	Ⅳ B	NT	Died (2)
12	F /51	Fever	+	—	+	Ⅳ B	NT	Died (3)
13	M/73	Fever	+	—	+	Ⅳ B	NT	Died (3)
14	F /47	Fever	+	—	+	Ⅳ B	NT	Died (2)
15	M/34	Fever	+	—	+	Ⅳ B	NT	Died (2)
16	F/49	Headache, melosalgia	—	—	—	I A	NT	Died (6)
17	M/83	Dyspnea	—	—	—	I A	NT	Died (8)

F: Female; M: Male; NT: No treatment; RT: Radiotherapy; IT: Intrathecal injection; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone; R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone; R-ECHOP: Rituximab, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone; GR-CHOP: Gemcitabine, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone; E-CHOP: Etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone; HD-MTX: High dose methotrexate; Chi-GCB: Chidamide, gemcitabine, cladribine, busulfan; R-BEAM: Rituximab, carmustine, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan; auto-HSCT: Autologous hematopoietic stem cell transplantation

CHOP 为基础的化疗, 6 例获得完全缓解 (complete remission, CR), 3 例部分缓解 (partial remission, PR), 总有效率 (overall remission rate, ORR) 为 90%, 1 例治疗无效。2 例患者 CR 后行自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)。中位随访 31.7 个月, 10 例患者中仍有 5 例存活, 最长无病存活超过 80 个月, 获得治愈。与未治疗患者 (7 例) 相比, 这 10 例患者采用 R-CHOP 或 CHOP 方案化疗的患者生存时间延长 ($P=0.0002$)。

3 讨论

IVLBCL 是一种罕见的结外大 B 细胞淋巴瘤, 占 NHL 的 0~1.1%^[1], 好发于老年人, 中位年龄 67 岁。本组患者相对较年轻 (平均发病年龄 53 岁), 多数患者以发热为首发症状, 伴有肝脾肿大及骨髓受累, 常合并 HPS, 分期多为 IVB 期。

大多数 IVLBCL 来源于非生发中心 (non-GCB), EBER 原位杂交阴性, 与本研究相符。non-GCB 表型可能与 IVLBCL 患者预后不良相关。在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 中存在一组双打击或双表达淋巴瘤, 这群淋巴瘤也具有显著不良的预后^[2]。因为 IVLBCL 很罕见, 只有少数个案报道了 MYC 和 BCL-2 基因表达情况^[3-4], 还没有 MYC 蛋白表达水平以及与双打击或双表达淋巴瘤关联的报道。本组 17 例患者病理检查表达 MYC 蛋白的肿瘤细胞均低于 40%, 未发现 MYC 和 BCL-2 基因重排^[5], 尚不能确定 IVLBCL 与双打击或双表达淋巴瘤的相关性。

IVLBCL 发病率低, 预后差, 目前仍没有统一的治疗方案。利妥昔单抗 (rituximab, R) 问世之前, 蒽环类药物为基础的联合化疗是 IVLBCL 的标准治疗。R 进入临床后, 明显改善了该种疾病的疗效和预后。欧洲和亚洲国家相继报道了 R 联合化疗对 IVLBCL 患者生存的影响^[6]。R-CHOP 治疗后进行 auto-HSCT, 能进一步改善 IVLBCL 患者的预后^[7]。目前还没有随机对照临床研究比较 R 联合不同化疗方案对于患者预后的影响。中枢受累的患者治疗方案中应包含可以透过血脑屏障的药物 (例如甲氨蝶呤、阿糖胞苷等)^[8-9]。本研究发现, 采用 CHOP 为基础的治疗可以明显改善患者的预后, 联合 R 和 auto-HSCT 能进一步提高疗效。在本组研究中, 骨髓未受累的患者采用 CHOP 或 R-CHOP 方案治疗多获得显著疗效 (缓解或生存时间达 60 月), 而骨髓受累的患者采用 CHOP 方案疗效不佳, 采用 R-CHOP 方案获得缓解后仍容易复发, 大剂量化疗联合 auto-HSCT 可能会使患者获得长期生存, 甚至治愈。

本组研究为回顾性研究, 因疾病罕见而导致样本量较小, 未设立随机对照, 长期疗效有待进一步观察, 尚需更大型的临床研究加以验证。

参 考 文 献

[1] SUKPANICHNANT S, VISUTHISAKCHAI S. Intravascular lymphomatosis: a study of 20 cases in Thailand and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 6(4): 319-328.

[2] HU S, XU-MONETTE ZY, TZANKOV A, *et al.* MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*, 2013, 121(20): 4021-4031.

[3] YAMAMOTO K, OKAMURA A, YAKUSHIJIN K, *et al.* Tandem triplication of the BCL2 gene in CD5-positive intravascular large B cell lymphoma with bone marrow involvement. *Ann Hematol*, 2014, 93(10): 1791-1793.

[4] CUI J, LIU Q, CHENG Y, *et al.* An intravascular large B-cell lymphoma with a t(3;14)(q27;q32) translocation. *J Clin Pathol*, 2014, 67(3): 279-281.

[5] WANG J, DING W, GAO L, *et al.* High frequency of bone marrow involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a clinicopathological study of 13 cases in China. *Int J Surg Pathol*, 2017, 25 (2): 118 [2017-06-17]. <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1066896916665203>.

[6] HONG JY, KIM HJ, KO YH, *et al.* Clinical features and treatment outcomes of intravascular large B-cell lymphoma: a single-center experience in Korea. *Acta Haematol*, 2014, 131 (1): 18-27.

[7] KATO K, OHNO Y, KAMIMURA T, *et al.* Long-term remission after high-dose chemotherapy followed by auto-SCT as consolidation for intravascular large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12): 1543-1544.

[8] CRUTO C, TAIPA R, MONTEIRO C, *et al.* Multiple cerebral infarcts and intravascular central nervous system lymphoma: a rare but potentially treatable association. *J Neurol Sci*, 2013, 325(1/2): 183-185.

[9] YOSHIDA S, KURODA H, FUKUHARA N, *et al.* Heparin-responsive angiopathy in the central nervous system caused by intravascular large B-cell lymphoma. *J Neurol Sci*, 2015, 352(1/2): 117-119.

(2017-08-14 收稿, 2017-11-21 修回)

编辑 吕 熙