



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.012

· 论著 ·

心脏移植后并发弥漫大 B 细胞淋巴瘤 6 例临床分析

商臻 明茜 吴佳颖 袁宏艳 肖毅

【摘要】 目的 分析心脏移植后并发弥漫大 B 淋巴瘤 (DLBCL) 的发病因素、临床和病理特征及其防治措施。**方法** 详细报告本院的 2 例心脏移植并发 DLBCL 患者的临床资料,同时以“心脏移植”、“DLBCL”、“移植后淋巴组织增殖性疾病”为检索词,检索 PubMed、万方数据库、中国知网数据库、维普数据库,依据纳入及排除标准对文献资料进行统计与分析。**结果** 共纳入 3 篇文献中的 4 例及本中心病例 2 例共 6 例患者,均为男性,确诊年龄为 38~66 岁。从心脏移植到 DLBCL 发生的时间为 1.5~12.0 年,发生于甲状腺、胃肠道各 1 例,发生于颈部淋巴结、中枢神经系统各 2 例,治疗方法为更换或减停免疫抑制剂、放疗及含 CD20 单抗方案的化疗,生存期为 2 个月~10 年。**结论** 心脏移植术后并发 DLBCL 较为罕见,早期症状、疾病进展情况及 EB 病毒是否阳性可能与患者预后有一定关系;病理诊断相同,但疾病异质性较大,治疗及预后差异最大。早期监测 EB 病毒 DNA 和利妥昔单抗的使用可预防移植后淋巴组织增殖性疾病。

【关键词】 心脏移植; 移植后淋巴组织增殖性疾病; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; EB 病毒; 利妥昔单抗

[中图分类号] R733;R654

[文献标识码] A

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82070213);国家自然科学基金青年项目(81700152);湖北省科技厅重点研发计划(2020BCB021);湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2019M126)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

通讯作者:肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

参考文献

- [1] Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? [J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1): 1-7.
- [2] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(11): 646-653.
- [3] Ahn SH, Kim WS. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection During Hemithyroidectomy on Locoregional Recurrence in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2020, 13(2): 194-202.
- [4] Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, et al. Association of Patient Age With Progression of Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(6): 552-560.
- [5] Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—A meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(5): 411-417.
- [6] Twining CL, Lupo MA, Tuttle RM. Implementing Key Changes in the American Thyroid Association 2015 Thyroid Nodules/Differentiated Thyroid Cancer Guidelines Across Practice Types [J]. Endocr Pract, 2018, 24(9): 833-840.
- [7] 王之吻, 乐岭. 甲状腺结节的规范化诊疗 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(8): 514-516.
- [8] 陈曦. 分化型甲状腺癌术前影像及穿刺病理诊断评估 [J]. 中华普外科学杂志(电子版), 2016, 10(5): 368-372.
- [9] Moulana FI, Priyani AAH, De Silva MVC, et al. BRAF-Oncogene-Induced Senescence and the Role of Thyroid-Stimulating Hormone Signaling in the Progression of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. Horm Cancer, 2018, 9(1): 1-11.
- [10] Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee [J]. J Am Coll Radiol, 2015, 12(12 Pt A): 1272-1279.
- [11] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [J]. Thyroid, 2017, 27(11): 1341-1346.
- [12] Xu J, Zhang Y, Liu J, et al. A population-based study of the three major variants of papillary thyroid carcinoma [J]. J Int Med Res, 2021, 49(2): 0300060520984618.
- [13] Li J, Teng L, Jiang H. Relationship between preoperative serum TSH levels and expression of VEGF in papillary thyroid carcinoma [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(2): 149-152.
- [14] 张建, 梁娟, 赵春生. 甲状腺癌患者血清甲状腺球蛋白抗体、白细胞介素 35 及促甲状腺激素的水平及意义 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21): 3148-3150.
- [15] Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. Endocrinol Metab, 2018, 33(4): 473-484.
- [16] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(3): 343-349.
- [17] 李如茵, 李晓斌. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌发生机制的研究进展 [J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(2): 128-132.
- [18] Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity [J]. Thyroid, 2016, 26(4): 562-572.
- [19] Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 564-570.
- [20] 黄辉, 嵇庆海. 902 例甲状腺单发结节临床分析 [J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(5): 425-427.
- [21] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Cancer, 2017, 123(3): 372-381.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 张一冰)

移植后淋巴组织增殖性疾病 (PTLD) 为在器官移植患者中因长期免疫抑制引起的一组由淋巴系统增生性到肿瘤性的异质性疾病,其发病率约为 2% ~ 6%, 死亡率为 50% ~ 70%^[1]。其中,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是 PTLD 中恶性程度较高的一种疾病,也最常见,其发生与移植后患者免疫抑制剂使用和病毒感染有明显关系^[2]。该类疾病虽然病理类型一致,但异质性较大,其预后及治疗结局也不尽相同。本文通过报道本院收治的 2 例心脏移植后并发 DLBCL 的患者临床资料,并综合分析文献共 6 例心脏移植合并 DLBCL 的患者,讨论该类疾病的病因、临床特征、治疗及预防方法。

资料与方法

1. 资料:收集我院 2 例心脏移植后并发 DLBCL 患者的临床资料;以“心脏移植”、“弥漫大 B 细胞淋巴瘤”、“移植后淋巴组织增殖性疾病”为检索词,查询年限为 1990 ~ 2020 年,通过查阅原始文献,获取临床病例资料进行分析。纳入标准:(1)诊断为心脏移植后合并 DLBCL;(2)均来自中国内地及中国香港地区;(3)研究文献类型为涉及心脏移植后并发 DLBCL 的病例报告、病例或疗效分析研究。排除标准:重复文献及资料不完整病例。

2. 方法:提取患者的性别、年龄、移植后发生 PTLD 的时间、临床表现、发病部位、症状、治疗方法、生存时间等病史资料进行分析。

3. 统计学处理:计数资料以例表示。

结 果

1. 本院 2 例患者临床资料:病例 1,男,66 岁,既往史:高血压病史 20 余年,口服络活喜治疗,否认病毒性肝炎、结核、血吸虫等传染病史,无食物、药物过敏史。患者于 2005 年因“扩张性心肌病”行心脏移植手术,术后口服骁悉 1 g 每 12 小时 1 次、环孢素胶囊 100 mg 每 12 小时 1 次;术后第 7 年因声音嘶哑发现右侧甲状腺肿物,行甲状腺肿物切除术,术后病理组织检查结果显示:右侧甲状腺非霍奇金淋巴瘤,DLBCL(生发中心细胞来源)。遂减停免疫抑制剂,间断放疗后症状缓解。2018 年 10 月患者出现全身淋巴结肿大,无发热,无明显消瘦等症状,血常规、肝肾功能、凝血常规、C 反应蛋白,乳酸脱氢酶检查结果均在正常范围内。外周血单个核细胞 EB 病毒 DNA 3.80×10^3 copies/ml。腹股沟区淋巴结病理组织活检结果:DLBCL 生发中心型(图 1), CD20(+) , CD10(+) , BCL-2(约 70%+) , BCL-6(约 50%+) , C-myc(约 50%+) , Mum-1(+) , Ki-67 LI 约

80% ,原位杂交(EBER)(+)。正电子发射计算机断层现象(PET-CT)检查结果示:全身多发淋巴结(左腮腺区、双侧腋窝、纵隔左侧椎旁、腹膜后、双侧盆壁、右侧腹股沟区)代谢增高,考虑淋巴瘤复发(图 2)。后给予患者 375 mg/m² 利妥昔单抗 4 个周期治疗后,症状消失。

病例 2,男,45 岁,既往史:否认肝炎、结核、血吸虫等传染病史,无食物及药物过敏史。患者因“扩张型心肌病终末期”于 2012 年行心脏移植,口服 FK506 1.0 mg 每 12 小时 1 次。2019 年 7 月患者出现持续高热(39 ~ 40 ℃),乳酸脱氢酶及尿酸明显增高,外周血单个核细胞 EB 病毒 DNA(-),血浆 EB 病毒 DNA(-)。PET-CT 检查结果提示胃底增厚并摄取增强(1.64 × 0.85 cm/SUVmax = 9.19)。胃底部组织病理活检结果:PTLD, DLBCL 生发中心型, CD20(+) , C-myc(约 70%+) , BCL-6(+) , CD10(+) , Mum-1(-) , EBER(-)。心内膜组织病理活检结果:无急性细胞排斥反应的证据。遂停用 FK506,换用依维莫司 0.75 mg 每日 2 次,给予含 R-CHOP 方案多次化疗共 10 次,疾病进展,2020 年 9 月患者全身疼痛加重,骨髓流式细胞学检查结果:0.04% 细胞(占有核细胞) CD19(+) , CD22(+) , CD10(+) , CD20(-) , Ki-67 LI(66%) ,考虑 DLBCL(图 3)。给予伊布替尼(BTK 抑制剂)560 mg 每日 1 次治疗无效,于当年 10 月死亡。

2.6 例患者的临床资料:纳入 3 篇文献^[3-5],共 4 例患者,包括本中心病例 2 例共 6 例进行分析,均为男性,确诊 PTLD 时年龄为 38 ~ 66 岁。从心脏移植后到 DLBCL 发生的时间为 17 个月 ~ 10 年,淋巴瘤发病部位不尽相同,1 例初发时在甲状腺,复发时在全身多发淋巴结;1 例在胃肠道及肠系膜淋巴结,2 例在颈部淋巴结,2 例在中枢神经系统。其临床症状分别为声嘶、淋巴结肿大、头疼、嗜睡。2 例 EB 病毒为阳性,2 例为阴性,2 例无对应的统计资料。抗排斥反应使用药物各不相同,其中 4 例以环孢素为主,2 例以他克莫司为主。见表 1。

3.6 例患者的诊疗过程及预后:发病后,6 例患者均采用减停或更换免疫抑制剂的治疗措施。除此而外,其余处理措施不尽相同。1 例患者采用了手术切除及局部放疗后缓解 7 年,复发后给予 CD20 单抗治疗 4 个周期后缓解;2 例患者给予 CD20 单抗 ± 低剂量的 CHOP 方案化疗 8 个周期,症状缓解。以上 3 例患者预后均较好,生存时间为 2 ~ 10 年;其中 1 例患者淋巴瘤发生在胃肠道,起病急,全身 B 症状重,虽给予更换免疫抑制剂、含 CD20 单抗的多线化疗、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,但病情持续进展。还有 3 例

患者淋巴瘤发生在中枢神经系统,其中 1 例给予放疗治疗后,病情持续进展;还有 1 例减少免疫抑制剂用量出现排斥反应后死亡。这 3 例患者预后均较差,生存时间为 2 个月~1 年。见表 1。

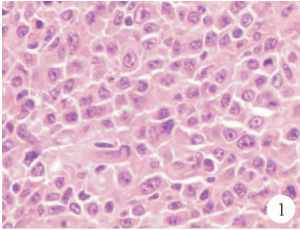


图 1 患者 1 2018 年 10 月复发时的腹股沟区淋巴结病理活检结果[苏木素-伊红(HE)染色,×400]



图 2 患者 1 2018 年 10 月复发时的 PET-CT 检查结果

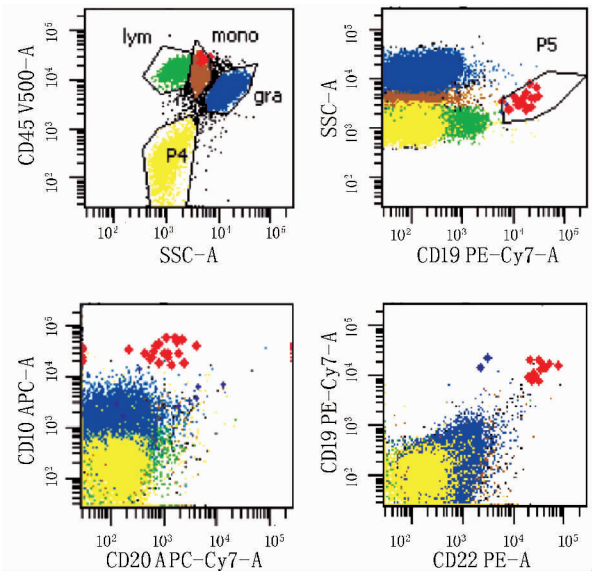


图 3 患者 2 的骨髓流式细胞学检查结果:0.04% 细胞(占有核细胞)CD19(+) ,CD22(+) ,CD10(+) ,CD20(-) ,考虑 DLBCL

讨 论

影响移植后 PTLD 发生的因素包括移植器官的类型、免疫抑制的强度/类型、供体/受体组织相容性、患者年龄、预防性抗病毒治疗、病毒感染、药物诱导和遗传因素。慢性 EB 病毒(EBV)感染存在于超过 80% 的 B 淋巴细胞增殖性疾病中^[6]。在生物信息学分析中发生,EBV(-)PTLD 相关的 DLBCL 和非 PTLD 相关的 DLBCL 似乎是相似的生物实体,并具有比 EBV(+)PTLD 相关的 DLBCL 更为复杂的遗传学及分子学特性,

表 1 纳入分析患者的临床特征及诊疗过程

患者年龄(岁)性别	发病时间(年)	临床表现	发病部位	EB 病毒	抗排斥反应使用药物	治疗方案	生存时间
1 66 男	6	声嘶	甲状腺,单一、局部病灶	+	环孢素	减环孢素 A;局部放疗;CD20 单抗	>10 年
2 45 男	5	高热	消化道,多发病灶	-	他克莫司	换 FK506,含 CD20 单抗的多线化疗;BTK 抑制剂	1 年
3 53 男	1.5	头疼、嗜睡	中枢神经系统,单一病灶	-	他克莫司	放疗	2 个月
4 38 男	12	淋巴结肿大	左侧颈部,单一、局部病灶	不详	环孢素 + 硫唑嘌呤 + 泼尼松	他克莫司 + 吗替麦考酚酯;CD20 单抗 + miniCHOP 8 周期;CD20 维持	>4 年
5 43 男	9	淋巴结肿大	左侧颈部,单一、局部病灶	不详	环孢素 + 硫唑嘌呤 + 泼尼松	他克莫司 + 吗替麦考酚酯;CD20 单抗 + miniCHOP 4 周期;放疗	>2 年
6 62 男	6.6	头疼	中枢神经系统,单一病灶	+	环孢素 + MMF + 泼尼松	减少排斥反应药物	5 个月,淋巴瘤缓解但因排斥反应死亡

因此,EBV(-)PTLD 相关的 DLBCL 可能被认为是一种淋巴瘤,只是恰好发生在移植受者身上^[7]。EBV(+)/(-)PTLD DLBCL 的预后在不同文献中存在争议,较早的国际多中心临床实验数据证实两者预后差异无统计学意义^[8]。

PTLD 的临床特征与其发病部位、疾病进展程度有关,一般主要为发热、盗汗、淋巴结肿大等症状。使用环孢素或他克莫司的患者,其首发症状多为骨髓、肝、肺和消化道的淋巴结肿大,而使用硫唑嘌呤更易出现中枢系统淋巴瘤^[4]。本文纳入的 6 例患者中并没有观察到这一现象,但发生在浅表淋巴结的 3 例患者预后相对较好,发生在消化道、中枢神经系统等的 3 例患者预后较差,推测该类疾病的发病部位可能与临床预后有一定的联系。

减少免疫抑制、化疗、手术切除、抗病毒治疗和放疗是 PTLD 主要治疗方法。Paya 等^[9]建议减少或去除免疫抑制剂使用在 EBV 诱导的 PTLD 中有 23% ~ 50% 的消退率,其原因可能是减轻免疫抑制可能激活 T 细胞进而针对 EBV 表达的淋巴瘤。利妥昔单抗和降低免疫抑制是目前预防性干预和靶向治疗的一线选择,除非患者患有严重的移植抗宿主病^[10]。

针对 EBV(+)PTLD 的特异性治疗方法有过继 T 细胞治疗、抗病毒治疗和免疫调节剂。EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞或供者淋巴细胞输注在减少免疫抑制剂和利妥昔单抗使用后应答不佳的情况下具有较好的应答效果。抗病毒药物西多福韦在体外对包括 EBV 在内的不同双链 DNA 病毒显示出显著的抗病毒活性。免疫调节药物如来那度胺或蛋白酶体抑制剂,尤其是硼替佐米,可以导致 EBV 裂解激活^[11]。

对于使用以上方法控制不佳的 EBV(+)患者或对于 EBV(-)患者,R-CHOP 方案化疗是 DLBCL 的首选治疗方法,二线化疗方案如 R-DHAP 或 R-DAEPOCH 也可考虑^[2]。对于以上方法治疗均无效的患者,可考虑使用 BTK 抑制剂等分子靶向药物^[7]。嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)也被应用于复发难治的 PTLD 患者中,并获得缓解^[12-13]。

当患者存在 T 细胞耗竭治疗(长期使用免疫抑制剂)时应采用积极的策略,包括:(1)每周监测血浆或外周血单个核细胞 EB 病毒 DNA;(2)如果 EB DNA > 1 000 copies/ml,可以考虑提前减少免疫抑制剂的使用,同时给与利妥昔单抗治疗。较多证据表明,预防性使用利妥昔单抗是治疗 PTLD 的一种可行且安全的策

略^[14]。

本文纳入分析的 6 例患者病理诊断相同但异质性较大,针对病灶单一、全身症状轻且进展较慢的患者,减停免疫抑制剂、抗病毒治疗、局部治疗方法(如小剂量化疗或局部放疗)可获得较好的生存期;对于多发病灶、全身症状重且疾病进展快的患者,除以上方案外,应用含 CD20 靶向药物的化疗方案,BTK 抑制剂或细胞免疫治疗如 CAR-T 治疗作为挽救性治疗。

参 考 文 献

- [1] Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy[J]. Curr Oncol Rep, 2010, 12(6):383-394.
- [2] Gibson TM, Engels EA, Clarke CA, et al. Risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation in the United States[J]. Am J Hematol, 2014, 89(7):714-720.
- [3] Zhu F, Li Q, Liu T, et al. Primary central nervous system lymphoma after heart transplantation: A case report and literature review[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(35):e21844.
- [4] 倪旭鸣,严志焜,黄强,等.心脏移植术后发生移植后淋巴组织增生性疾病二例并文献复习[J].中华移植杂志(电子版),2014,(2):92-93.
- [5] Au WY, Lie AK, Kwong YL, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in Chinese: the Queen Mary Hospital experience in Hong Kong[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(7):1403-1407.
- [6] Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3):83-87.
- [7] Ferla V, Rossi FG, Goldaniga MC, et al. Biological Difference Between Epstein-Barr Virus Positive and Negative Post-transplant Lymphoproliferative Disorders and Their Clinical Impact[J]. Front Oncol, 2020, 10:506.
- [8] Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):196-206.
- [9] Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting[J]. Transplantation, 1999, 68(10):1517-1525.
- [10] Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders[J]. Blood, 2015, 126(20):2274-2283.
- [11] Jones RJ, Iempridee T, Wang X, et al. Lenalidomide, Thalidomide, and Pomalidomide Reactivate the Epstein-Barr Virus Lytic Cycle through Phosphoinositide 3-Kinase Signaling and Ikaros Expression[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(19):4901-4912.
- [12] Luttwak E, Hagin D, Perry C, et al. Anti-CD19 CAR-T therapy for EBV-negative posttransplantation lymphoproliferative disease-a single center case series[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(5):1031-1037.
- [13] 熊文杰,肖扬.抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治性 B 细胞性淋巴瘤的研究进展[J].临床内科杂志,2018,35(5):305-308.
- [14] Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients[J]. Blood, 2010, 115(5):925-935.

(收稿日期:2021-04-20)

(本文编辑:余晓曼)