

纵隔原发B细胞淋巴瘤和纵隔灰区淋巴瘤是否需要独特的治疗手段？

纵隔原发B细胞淋巴瘤（PMBL）是弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的一个亚型，据推断是源自胸腺B细胞的。大约有10%的弥漫大B是纵隔原发的B细胞淋巴瘤，这种亚型主要影响三四十岁的妇女。其临床和分子学特性与其它亚型的弥漫大B截然不同，却和结节硬化型霍奇金淋巴瘤（NSHL）十分相像。最近，发现了一种介于PMBL和NSHL之间的纵隔淋巴瘤，被称为灰区淋巴瘤。关于PMBL的最佳治疗方式存在争议，标准方案包括免疫联合化疗及纵隔放疗。最近，由于认识到纵隔放疗有显著的长期毒性，使得一些新颖的治疗方案被开发出来并显示出很好的疗效以至于开始挑战常规进行纵隔放疗的必要性。

介绍

纵隔原发B细胞淋巴瘤（PMBL）最初于80年代开始被发现，大约占弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）的10%。在流行病学上，临床上和生物学特性上，PMBL与其它DLBCL的亚型（生发中心型和活化B细胞型）截然不同。与发生在纵隔的结节硬化型霍奇金淋巴瘤相似，PMBL可能源于胸腺B细胞，通常发生于青少年或年轻的成年人，体现为胸骨后纵隔肿块，并能侵犯周边组织。基因表达谱的研究显示PMBL和NSHL有很多重合的地方，另外也发现存在病理特点介于PMBL和NSHL之间或者过渡状态的纵隔灰区淋巴瘤（MGZL）。

PMBL的最佳治疗手段存在争议，因此有很多相关的前瞻性研究。尽管也存在一些回顾性的研究，但是解读这些研究成果的困难在于一些老的研究中包含若干按照今天的标准在临床病理上不符合PMBL的定义的病例。大多数情况下，PMBL也和其它亚型的DLBCL一样用R-CHOP方案治疗，但是高剂量强度的方案体现出的高效性提示对这种淋巴瘤应该采用一种独特的治疗方案。关于PMBL治疗策略的主要争议在于放疗巩固是否必要，PET/CT的作用，以及是否有比R-CHOP更好的化疗平台。

临床特点

PMBL多见于青少年和年轻的成年人，女性居多，通常发生在30岁到40岁之间，比其它类型的DLBCL要早得多。在确诊时的症状一般主要由于胸骨后纵隔肿块引起，一些并发症如上腔静脉综合症等很常见。PMBL一般倾向于局限在纵隔，有时会侵犯周边组织，如胸壁和肺。在确诊时也可见广泛扩散的疾病，影响结外器官如肾脏，肝脏，肾上腺等。发生在纵隔的NSHL与PMBL有很多相似的临床特点，也多见于年轻女性。最近，临床和病理特点介于PMBL和经典霍奇金的淋巴瘤被确定为纵隔灰区淋巴瘤（MGZL）。MGZL主要影响男性并且预后比PMBL要差。

病理

PMBL据推断是来源于髓质胸腺B细胞的。从形态学来看，这些细胞中等或较大，有圆形或分叶状的细胞核，细胞质丰富。大多数情况下，可以观察到细胞壁硬化，有时肿瘤细胞形似

霍奇金的R-S细胞。结节的结构通常是弥漫式的，偶见局灶结节状态，可见坏死。PMBL具有B细胞表型，表达CD20和泛B细胞标记物如CD79a，但是肿瘤细胞不表达表面免疫球蛋白；因此，不可以像其它B细胞淋巴瘤一样可通过k和l染色来确定单克隆性。B细胞转录因子如PAX5，OCT2和BOB1通常都是强表达。CD30一般也表达但与经典霍奇金相比较弱，而CD5通常为阴性。大多数PMBL表达生发中心标记物如CD10，BCL6和CD23，体现其胸腺B细胞来源的本质。对病理学家来说，有时候区分PMBL和NSHL具有挑战性：NSHL呈结节状发展，可见具有典型的免疫表型的霍奇金R-S细胞；与PMBL不同，细胞通常为CD15阳性并强表达CD30。而B细胞的标记物如CD20，CD79a，和PAX5则通常表达较弱或者为阴性。

MGZL的形态学特征和免疫组化表型则介于PMBL和NSHL之间。与PMBL和NSHL一样，不表达表面免疫球蛋白。B细胞标记物如CD20和CD79a通常是表达的，CD15有不同程度表达。通常也表达PAX5，OCT2和BOB1。一些MGZL的病例有形态学和免疫表型的异步性，即这些MGZL可以在形态学上类似PMBL而免疫表型却体现NSHL的特点，或者相反。使胸腺B细胞演化成为这种疾病或那种疾病的因素还不清楚，大概在这个过程中可塑性起了一定作用，因为一种疾病复发后变成了另一种疾病的案例并不罕见（例如，PMBL复发后变成NSHL，或NSHL复发后变成MGZL等。图2A-B）。

基因和分子学特点

基因表达谱的研究证实PMBL的基因类型与NSHL而不是其它亚型的DLBCL（如生发中心亚型和活化B细胞亚型）有更多共性（图3）。实际上，PMBL与NSHL有三分之一的基因是相同的。PMBL最常见的基因变异是染色体9p异常（75%）和2p异常（50%）。尽管这些异常可见于NSHL，在DLBCL的其它亚型中却一般找不到。9p区域编码JAK2，然后通过磷酸化作用活化转录因子STAT6。最近的研究证实磷酸化后的STAT6可以在PMBL中转录表达BCL-6。细胞因子信号1的抑制基因抑制JAK信号，并在高比例的PMBL和CHL中出现变异。另外在9p区域，有20%的概率出现PDL1和PDL2的重排，在2p区域可见c-REL扩增或放大。大约有三分之一的PMBL有X染色体扩增。最近，全基因组和全转录组测序发现在PTPN1基因上重复出现基因突变，而这些在霍奇金淋巴瘤中也经常可见。与其它的DLBCL亚型不同，BCL2，BCL6和MYC重排在PMBL中通常没有。PMBL和CHL都有本质上的活化核转录因子k-B，PMBL的细胞群生存依赖于核转录因子k-B目标基因。

由于很少见，所以GZL的分子学特点没有进行过很好的研究。不过，有一项研究发现GZL的染色体异常包括在33%的病例中有2p16.1（PEL/BCL11A位点）扩增，在55%的病例中在9p24.1有JAK2/PDL2位点变异，27%的病例在16p13.13有CIITA位点重排，以及27%的病例有8q24（MYC）扩增。

最近一项大规模的甲基化分析包括PMBL，CHL，和MGZL病例显示这些疾病有很多共同的外遗传特征并且MGZL有自己独特的外遗传标记。

PMBL的诊断及预后因素

对PMBL的确诊工作应该包括对其它DLBCL应当做的常规检查。最重要的是，活检组织应该由对淋巴瘤诊断有专长的病理学家来分析。鉴于前面所说的原因，有时候区分PMBL和NSHL具有一定挑战性。要仔细询问病史并做全面的身体检查；要全面评估血液和生化指标；做胸腹盆CT；要做骨穿和骨髓活检。尽管在初次诊断时就有中枢神经系统侵犯非常罕见，但是如果在临床上有较高的中枢神经系统侵犯的风险则要对脑脊液做细胞学和流式细胞术检查。发病时胸膜和心包积液较常见，因此可能有必要做超声心动图。尽管国际预后指数（IPI）对DLBCL很有用，但是由于PMBL的发病年龄普遍较低而且通常局限于纵隔，因此其指导意义有限。各种研究讨论了IPI的作用，但是不太清楚其是否对结局的预测有帮助。一些回顾性的研究提示LDH水平，性别，一般状况，和疾病分期对生存预测有用，但是目前还有争议并且未经前瞻性的研究确认。

一线治疗方案和效果

由于PMBL相对少见而且是近年来才被定性的，所以前瞻性的治疗数据和随机的研究都很少（表1）。因此，关于最优的治疗策略和最佳的治疗方案有很多争议。在一线治疗后进展的疾病和复发的疾病治愈率很低，优化初治的效果至关重要。到目前为止大部分有效的治疗手段都结合放疗，尽管放化疗结合带来了较高的治愈率，但是有关的随访数据，特别是对治愈后的霍奇金患者的长期随访越来越明确的提示纵隔放疗与晚期的后遗症相关，尤其是对于妇女有较高的乳腺癌的风险。尽管有一些研究显示较低的放射剂量和更为集中的放射野可能会降低这些风险，但是这并没有得到完全证实，并且有些研究得出了不同的结论。

放疗和剂量强度

关于PMBL的早期研究表明，巩固放疗是治愈性疗法的一个重要组成部分。其中一个使这个观点得到广泛认同的研究是50名初治的PMBL患者用MACOP-B方案并加上纵隔放疗巩固。尽管在化疗结束后有66%的患者镓扫描阳性（这个研究发生在FDG-PET出现之前），而在放疗后只有19%的患者仍然是阳性，所以今天大部分临床医生都支持采用联合放化疗的手段。早期（回顾性）研究还提示对于霍奇金淋巴瘤这种与PMBL在临床及生物学上密切相关的疾病中增加剂量强度可以获益。

其中一项研究回顾性的对138位病人比较了MACOP-B，VACOP-B和R-CHOP方案的效果。那些接受了R-CHOP方案的病人结果较差，提示剂量强度与疗效有关。关于回答剂量强度问题的最大规模的研究是由国际结外淋巴瘤研究小组做的，一共评估了426位新近确诊的PMBL病人，这些病人分别接受了MACOP-B，VACOP-B，ProMACE-CytaBOM或CHOP方案治疗。尽管各组的应答率相似，但是预期的长期无进展生存率和总生存率在接受了第三代治疗方案的病人中更高。来自英国哥伦比亚癌症中心和美国纪念斯隆凯特癌症中心的系列研究也提示对于这种疾病增加剂量强度可能比CHOP类方案更有效。不过，对PMBL还没有做增加剂量强度的方案与CHOP类方案对照的前瞻性研究。尽管美国西南肿瘤小组前瞻性的

在DLBCL中做了二代和三代方案与CHOP方案的比较，但是对于PMBL的结果没有进行分析，因为当时PMBL还没有被当成一个独立的疾病类型。

美罗华的作用

尽管几项不同的研究都显示在CHOP方案的基础上加上美罗华可以改善生存率，但是由于PMBL比较少见因此在这种疾病中美罗华的作用还没有被很好的研究和肯定。有一项对经年龄调整后IPI评分为1及以下的PMBL患者的亚组的前瞻性随机3期国际临床试验评估了美罗华与CHOP类方案联合的效果。美罗华组的三年无事件生存率明显占优（78%比52%），但是由于患者数量很少所以在总生存率上没有具有统计学意义的差别。当把在美罗华尚未出现时代只接受了DA—EPOCH方案治疗的患者的结果与接受DA—EPOCH—R的患者进行非随机的比较时，可以发现美罗华组的EFS和OS明显更好。尽管一项早期的来自英国哥伦比亚癌症研究院的回顾性研究显示把美罗华加入CHOP中并没有改善生存期，但是一项来自这个机构的最近的研究证实接受美罗华治疗的患者的无事件生存期和总生存期更长。国际结外淋巴瘤研究小组最近报告主要接受美罗华联合MACOP-B或VACOP-B方案治疗加上受累野放疗的患者的预期5年无事件生存率为86%。

纵隔放疗可否省略

尽管缺乏前瞻性的研究，但是看起来对于PMBL将美罗华加入到化疗方案中是有益的。那么，美罗华是否可以抵消任何剂量强化的方案平台相对于CHOP的优势并可以省略常规放疗呢？尽管美罗华国际临床试验的亚组分析证实美罗华可以改善应答率和延长无事件生存率，但是在免疫化疗组中仍有73%的患者接受了预先计划的放疗，而且放疗提高了缓解率。此外，更重要的是，这项研究仅限于IPI评分低的患者，这批患者代表了预后较好的患者群。最近一项关于R—CHOP（随后有77%的应答患者接受了纵隔放疗）的前瞻性研究中，入组了58位PMBL患者并涵盖了所有IPI评分的患者，试验显示有较高的诱导化疗失败率（21%）以及5年总的无进展生存率为68%。另外一项来自纪念斯隆凯特癌症中心小组的回顾性研究评估了在R—CHOP后接着用异环磷酰胺，环磷酰胺和依托泊甙治疗而不做放疗的结果，报告3年的无进展生存率为78%。一项英国哥伦比亚的研究分析了在美罗华时代通过FDG -PET引导进行放疗的结果（即如果FDG—PET阴性则不进行放疗），尽管如此，相当一批PET阴性的患者随后复发了。

由于观察到剂量强度在PMBL中的重要性，一项国家癌症协会的研究评估了在PMBL中用剂量调整的EPOCH-R方案不加放疗的效果，研究包括了各类临床风险组。在51位患者中，在5年的中位随访时间下，EFS和OS分别为93%和97%，只有两位患者需要放疗巩固。另外在斯坦福大学医疗中心接受此方案治疗的16位患者，未进行放疗而EFS和OS均为100%。这个方法目前正在多中心的研究中做试验，来自儿童/青少年的前期报告提示效果很好，在此人群中无需做放疗。

治疗后的PET评估

在PMBL治疗结束后，通常还会有残余的纵隔肿块存在，尤其是那些在当初确诊时有大肿块或者大量纤维组织并存的患者。在治疗结束后这些肿块可能会持续存在几个月，这种情况并不少见，因此在解读随后的影像学检查结果的时候这是一个很重要的考虑因素。所以，单独用CT来评估是否存在疾病残留有一定的局限性。镓扫描曾在过去被用来做影像学检查，但是由于比较麻烦所以今天已经不大采用了。尽管有些研究分析了FDG -PET在治疗结束后作为评估手段以及指导放疗巩固的手段的作用，但是发现这项技术在这种疾病中有较高的阴性预测价值。然而，与其它侵袭性淋巴瘤相比，FDG－PET对于PMBL的阳性预测价值较差。在DA-EPOCH-R治疗后，36位患者中有18位的FDG－PET检查显示最大标准摄取值高于纵隔血池，但是其中仅有3位患者发现存在残余的淋巴瘤。一项关于PMBL患者接受 R-VACOP-B 治疗并进行中期PET评估的回顾性研究也证实PET的较低的阳性预测价值。这可能是在残余纵隔肿块中的炎性反应具有FDG－PET亲和性的结果。因此，这不是一项在治疗结束时确定是否存在疾病残留的非常准确的技术，应该研究更有针对性的影像学检查办法。

临床治疗决策

在为PMBL的初治做决策的时候，必须考虑纵隔放疗的远期影响，因为这种疾病主要影响年轻女性。尽管R-CHOP加放疗对低危患者效果不错，但是似乎对高危和原发耐药的疾病强度不够。在国家癌症协会的效果良好的研究基础上，我们推荐使用DA-EPOCH-R方案不加放疗，同时相关的确认性研究还在进行之中。在采用这个不加放疗的方案后，治疗结束时的FDG－PET有很好的阴性预测价值但是较低的阳性预测价值，因此如果治疗结束时FDG－PET阳性，对此的解读以及是否需要放疗巩固的决定需要非常谨慎。一项由国际结外淋巴瘤研究小组组织的关于用FDG－PET指导治疗策略的前瞻性研究正在进行当中。

纵隔灰区淋巴瘤（MGZL）的治疗

这种少见的淋巴瘤在细胞形态学和免疫表型上介于PMBL和NSHL之间。由于非常少见，并且最近才被命名，对其的研究很少。过去，这种淋巴瘤可能被称为霍奇金样渐变大细胞淋巴瘤，据报道预后不良，中位生存期较短。由于病理不大明确，所以最佳的治疗策略也不确定。一项回顾性研究指出这种淋巴瘤的5年无进展生存率比经典霍奇金（霍奇金病国际数据库）要差，生物学特性较为负面和有较高的耐药性。最近，一项前瞻性的研究审视了MGZL的临床特点以及预后，发现在同样经DA-EPOCH-R方案治疗后结局比PMBL要差（EFS和OS分别为62%和74%，相对于PMBL的93%和97%），尽管临床特点相似。调查较差结局背后的分子学特点和生物学原因的研究还在进行中。

复发和耐药疾病的治疗

对于PMBL，复发通常会在治疗结束后较短时间内发生，大多数是在一年内或者18个月内。复发的疾病可能会局限在纵隔内或者扩散到结外区域例如肝脏，肾脏，或中枢神经系统。关于复发疾病的最佳治疗没有标准方案，应当依据复发的情况和先前接受过的治疗做出决定。

对于局限于纵隔的复发，化疗加放疗（做或不做自体干细胞移植）可能治愈，尤其是那些当初未接受过放疗的患者。对于非局限性复发的患者，可以考虑挽救性化疗及自体干细胞支持的大剂量化疗。异体干细胞移植也是一种可以考虑的试验性的选择。MGZL患者的结局比PMBL患者要差，复发后的治疗与PMBL相似。

新药

CD30单抗brentuximab vedotin对复发的霍奇金淋巴瘤有效，用于治疗PMBL的试验还在进行中，PMBL的CD30表达情况各异。对于PMBL和其它纵隔淋巴瘤的新的治疗方案应当着重于将靶向药物与有效的免疫化疗平台相结合。由于核因子 κ -B信号通道是PMBL最重要的下调通道，因此抑制此通道是PMBL治疗的合理策略。染色体9p24的一个区域在70%的PMBL中都得以增强，成为了关键靶点，包括JAK2，PD-L1和PD-L2。选择性的抑制JAK2显示可以在体内和体外降低纵隔大B淋巴瘤的生长。JAK-STAT通道抑制剂或者PD1中和抗体例如pidilizumab都值得在PMBL上试用。

结论

关于PMBL的最佳治疗方案有很多争议，但是几项研究都证明增加剂量强度的方案对治疗效果有益。最近的数据显示DA-EPOCH-R可以减低常规纵隔放疗的必要性。这些结果目前正在通过多中心的研究在各种类别的病人组中得以验证。尽管FDG-PET是PMBL治疗结束时的常规评估方法，但是其较低的阳性预测值限制了对残余组织评估的有效性。