

• 病例报告 •

复合性淋巴瘤 1 例报告

福建医科大学附属协和医院血液科 (福州 350001)

汪星城 耿海丽 湛陵丽 郑正津¹

随着医学诊疗水平的提高,一些罕见、少见疾病的报道日益增多,这有利于患者得到及时有效的治疗,从而延长生存时间。复合性淋巴瘤临床上罕见,易误诊、漏诊,并且对于此类复杂病理类型的患者,发病机制未明确,缺乏足够的治疗经验。为了提高对该病的认识,现将我院 2021 年收治的 1 例复合性淋巴瘤患者的诊治情况报告如下。

1 病历摘要

患者女,18 岁,因“全身酸痛 3 月余,发热 2 周”于 2021 年 1 月 20 日来我院就诊。查体:神志清楚,呼吸急促,右侧颈部触及一大约 1.0 cm×2.0 cm 淋巴结,质中,无压痛,活动度欠佳,胸骨无压痛。辅助检查:血常规提示小细胞低色素性贫血,胸水生化示腺苷脱氨酶明显升高,血沉升高,EB 病毒 DNA 阴性。正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像 (PET-CT) 全身显像结果提示:前纵隔见软组织密度肿块影,大小范围约为 10.2 cm×8.8 cm×12.2 cm,脾大伴代谢增高,全身多部位骨多发高代谢病灶,见图 1。右侧颈部淋巴结穿刺活检病理结果提示:增生纤维组织中见个别核大异型细胞,大细胞 B 细胞特异性激活蛋白 (PAX5) 阳性,分化抗原 30 (CD30) 部分弱阳性,CD20 阴性,见图 2。骨髓病理结果提示:(右髂后) 苏木素-伊红

(HE) 染色示骨髓大片坏死,残存有核细胞增生极度活跃 (85%),CD20 (++++),PAX5 (++++),见图 3。荧光原位杂交技术 (FISH):存在原癌基因 C-MYC 基因断裂分离,未检测到 B 细胞淋巴瘤/白血病-6 基因 (BCL-6) 及 BCL-2 基因断裂分离,符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (非生发中心 B 细胞型 (non-GCB) 免疫表型)。诊断:经典型霍奇金淋巴瘤 (NLPHL, 结节硬化型, IV 期 B 组, IPS 评分 3 分),予信迪利单抗 (PD1),多柔比星 (A)、长春地辛 (V)、达卡巴嗪 (D),即 PD1+AVD 方案治疗,期间合并肺部感染、肠道感染、胸腔积液,病情危重,予加强抗感染、胸腔穿刺置管引流、地塞米松 5 mg 胸腔内注射等治疗后病情得到控制,症状明显改善,胸腔积液基本消失出院。第 2 次入院后,结合骨髓病理回报诊断复合性淋巴瘤明确,并改为以侵袭性强的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 为主的方案化疗 [包括利妥昔单抗 (R)、环磷酰胺 (C)、表柔比星 (H)、长春地辛 (O)、泼尼松龙 (P),即 R-CHOP 方案],治疗 5 周期后复查 PET-CT 全身显像提示,残留前纵隔轻度代谢灶,较前缩小,脾脏体积较前缩小,轻度代谢,全身多部位骨原高代谢灶基本未见,提示部分缓解 (PR),见图 4。5 周期后骨髓复查结果回报示骨髓仍大片坏死,见图 5。从第 6 周期起加用来那度胺 25 mg, qd, 连续 7 天 (d1~7) 增强疗效,联合治疗 2 个疗程后,停用静脉化疗药物,此后门诊服用来那度胺 25 mg, qd, 持续半年后停药。复查计算机断层扫描 (CT) 提示,脾脏体积较前缩小,纵隔内小片状软组织影,较前缩小,见图 6。目前患者仍门诊随访中。

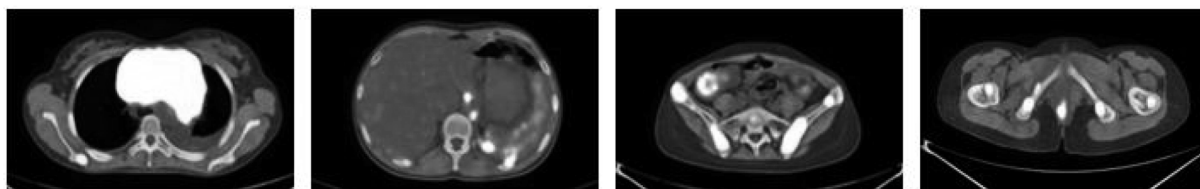
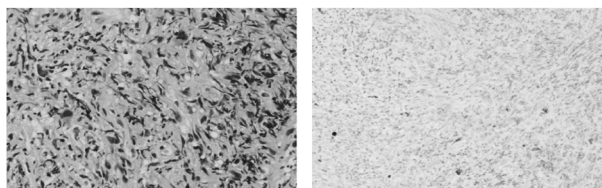
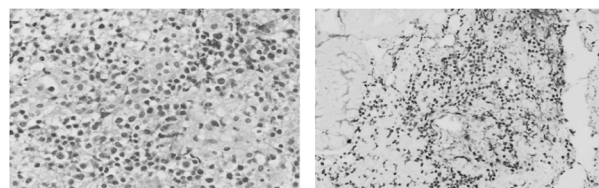


图 1 患者初诊时 PET-CT 全身显像检查图



注: A 为 HE 染色 (×200); B 为 PAX5 阳性, EnVision 法 (×100)。

图 2 右侧颈部淋巴结穿刺活检病理镜检图



注: A 为 HE 染色 (×200); B 为 PAX5 (++++), EnVision 法 (×100)。

图 3 右髂后骨髓活检病理镜检图

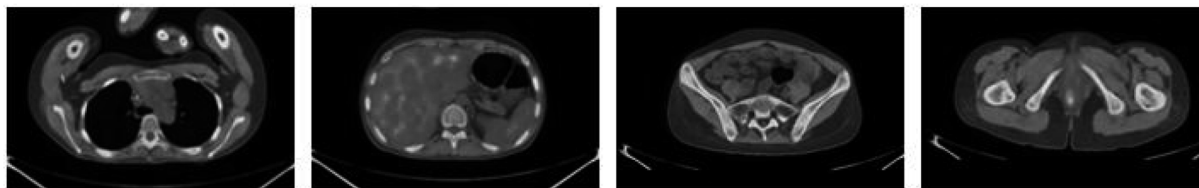
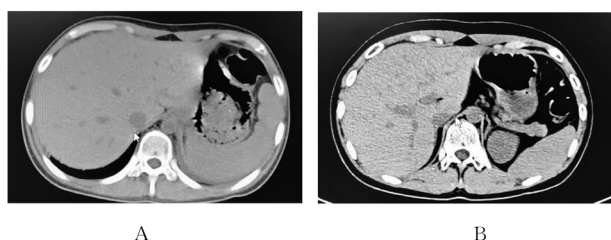


图 4 治疗 5 周期后复查 PET-CT 全身显像检查图



图 5 治疗 5 周期后复查骨髓活检病理镜检图



注：A 为治疗前 CT 检查，B 为门诊停用米那度胺后 CT 复查。

图 6 治疗前后 CT 对比图

2 讨论

复合性淋巴瘤为同一器官或解剖部位同时存在两种或两种以上不同类型淋巴瘤的肿瘤，在临床上是罕见的疾病，发病机制尚不清楚，复合性淋巴瘤的发生与免疫功能的缺陷可能存在相关性^[1-2]。也有学者认为，最合适的理论是其中一种淋巴瘤的发展可以诱发另一种淋巴瘤的发展^[3]。也有报道 EB 病毒也可能是复合性淋巴瘤的病因^[4]。而这些不确定因素给诊断及治疗带来一定的困难。本例患者经淋巴结活检及骨髓活检病理检查，最后诊断复合性淋巴瘤即经典霍奇金淋巴瘤及弥漫大 B 细胞淋巴瘤。治疗方案上，DLBCL 治疗为主策略已被证明可诱导两种疾病成分的完全缓解^[5-6]。对于本患者，在骨髓病理结果出来之前，结合患者颈部淋巴结活检病理结果经典型霍奇金淋巴瘤诊断明确，且患者病情危重（包括呼吸急促、血沉升高、B 型症状和大块纵隔肿块等），参考相关文献^[7]，予 PD1+AVD 方案治疗后病情改善。进一步明确为复合性淋巴瘤后，选择 R-CHOP 方案治疗，经过治疗 5 周期后复查 PET-CT 全身显像评估 PR。但 5 周期后骨髓复查结果回报示骨髓仍大片坏死，结合 Yang 等^[8]、Tomuleasa 等^[9]证实了来那度胺联合 R-CHOP 方案对于 DLBCL 患者中的作用价值，从第 6 周期起我们给予患者加用来那度胺增强疗效，此后静脉化疗疗程足，停药后继续门诊随访口服来那度胺调节免疫 6 个月，复查颈部、胸

部、及全腹 CT 病灶吸收，但患者拒绝进一步复查骨髓常规及活检检查，目前患者仍门诊随访中。

随着越来越多的复合性淋巴瘤的报道，相信该病的发病机制将会揭晓，伴随着新药的不断出现及目前靶向治疗的时代，复合淋巴瘤的治疗方案能够得到更好的诊治，来那度胺联合 R-CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤已有明确的疗效，但对于复合性淋巴瘤的治疗，目前鲜有报道。本例患者经过加用来那度胺调节免疫治疗后目前病情稳定，提示我们此类病理类型复杂的患者，免疫调节可有一定的治疗效果，遗憾的是暂时无法进一步明确骨髓情况。复合性淋巴瘤患者治疗过程中如果感染 EB 病毒，是否诱发新的类型淋巴瘤，这也将给诊治带来一定的难度。对于 EB 病毒阳性复合性淋巴瘤的预后与 EB 病毒阴性的相比，是否前者的预后会更差，希望会有更多的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Wang J, Zhang R. Composite lymphoma of cervical lymph nodes with classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B cell lymphoma: a case report and literature review [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9 (5): 3651-3662.
- [2] Thirumala S, Esposito M, Fuchs A. An unusual variant of composite lymphoma: a short case report and review of the literature [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124 (9): 1376-1378.
- [3] Esper A, Alhoulaiby S, Zuhri Y R, et al. Composite lymphoma of T-cell rich, histiocyte-rich diffuse large B-cell lymphoma and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a case report [J]. J Med Case Rep, 2021, 15 (1): 163.
- [4] Gaurav G, Austin H Ng, Kayla K, et al. Caponetti. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: a case report and review of the literature [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212 (12): 1179-1190.
- [5] Bellan C, Lazzi S, Zazzi M, et al. Immunoglobulin gene rearrangement analysis in composite hodgkin disease and large B-cell lymphoma: evidence for receptor revision of immunoglobulin heavy chain variable region genes in Hodgkin-Reed-Sternberg cells? [J]. Diagn Mol Pathol, 2002, 11 (1): 2-8.
- [6] Rosenquist R, Menestrina F, Lestani M, et al. Indications for peripheral light-chain revision and somatic hypermutation without a functional B-cell receptor in precursors of a composite diffuse large B-cell and Hodgkin's lymphoma [J]. Lab Invest, 2004, 84 (2): 253-262.
- [7] Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II check mate 205 study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 1997-2007.

- [8] Yang X, Min X, He W. Sequential development of multifocal recurrent nonHodgkin's lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue and diffuse large Bcell lymphoma in a single patient: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (21): E10845.
- [9] Tomuleasa C, Iluta S, Pasca S, et al. Complete metabolic remission in an 84year old patient with relapsed/refractory diffuse large Bcell lymphoma following combination immunotherapy with lenalidomide plus rituximab [J]. Int J Hematol, 2020, 112 (4): 597-598.

晚期乳腺癌伴胃转移 1 例报告

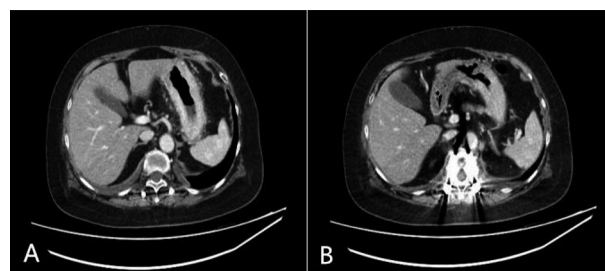
福建中医药大学附属第三人民医院肿瘤科 (福州 350108) 林芳峰 王文武¹ 陈碧茵

2020 年全球癌症发病情况研究进展数据显示, 乳腺癌已经超越肺癌, 成为全球发病率最高的癌症, 估计每年有 230 万新发病例, 约占所有新发癌症病例的 11.7%^[1]。乳腺癌常见的远处转移部位为脑、肺、肝、骨、淋巴结, 转移率约 4%~43%, 而发生胃肠道转移尤为罕见, 发生率约为 0.3%^[2]。乳腺癌胃转移主要表现为肿瘤胃黏膜下浸润性生长, 与原发胃癌常常难以鉴别, 而二者的鉴别对于治疗方案的制订显得至关重要。我院收治的 1 例晚期乳腺癌术后发生胃转移的患者, 现报告如下。

1 病历资料

患者女, 70 岁, 既往体健, 2017 年 6 月因“腰痛”行腰椎磁共振成像 (MRI): 第 2 腰椎 (L₂) 椎体骨质破坏伴软组织肿块, 考虑转移瘤。骨放射性核素电子计算机断层扫描检查 (ECT) 示: L₂ 椎体异常放射性浓聚, 考虑恶性病变可能。行 L₂ 椎体病灶活检, 病理示: 转移性低分化癌, 倾向乳腺、肺和女性生殖系统来源。进一步行乳腺彩超: 左乳外上象限低回声结节 (大小约 1.0 cm×1.0 cm) 伴周围导管扩张, 左乳外上象限低回声不均区, 腋窝未见肿大淋巴结。2017 年 7 月 4 日行左乳结节活检示: 浸润性小叶癌。免疫组化: 雌激素受体 (ER) (2%, 弱), 孕激素受体 (PR) (-), HER-2 (2+), Ki-67 (5%), 程序性死亡受体 1 (PD-1) (-), 程序性死亡受体-配体 1 (PDL-1) (-), PMS2 (+), MLH1 (+), MLH2 (+), MSH6 (+); HER-2 的荧光原位杂交技术 (FISH) 检测: 阴性。2017 年 8 月至 2017 年 11 月行 6 周期“多西他赛”化疗, 肿物未见明显缩小。因患者强烈要求手术, 2017 年 12 月行左侧乳房切除术+左侧腋窝淋巴结清扫术, 术后病理示: 浸润性小叶癌 (最大直径约 5.5 cm), 侵及周围乳腺组织, 乳头、皮肤及基底切缘未见癌组织累及。腋窝淋巴结 (0/16) 未见转移癌。术后口服“依西美坦”内分泌治疗。2018 年 11 月复查 CT 提示椎体转移病灶进展, 2018 年 12 月 14 日行 1 周期

“紫杉醇 (白蛋白结合型) + 卡铂”化疗, 并针对腰椎转移灶行一程放疗 (总剂量 350Gy/10f), 随后定期复查病情稳定。NGS 检测: BRCA1/2 未见突变。2019 年 6—10 月行“卡培他滨”治疗, 期间复查提示病情稳定。2020 年 7 月复查脊柱 MR 增强示: T₂、T₈、T₁₀、L₂ 椎体异常强化信号, 考虑转移。腹部 CT 平扫+增强示: 胃体上部局限性异常强化, 考虑转移 (图 1)。2020 年 7 月, 胃镜检查提示: 胃溃疡 (愈合期, 恶性待排?), 胃体隆起病变 (恶性待排?) (图 2)。活检病理: (胃体) 见转移癌, 符合乳腺小叶癌胃转移。(胃窦) 转移癌, 符合乳腺小叶癌胃转移。免疫组化: CK-p (+), GATA3 (+), Ki-67 (10%), ER (5%), PR (0), HER-2 (2+), CDX-2 (2+)。HER-2 的 FISH 检测呈阴性。2020 年 8 月行“腹腔镜检查+全胃切除伴食管空肠吻合术+空肠吻合术 (Roux-en-Y 吻合)”, 术后病理: (全胃) 低分化癌, 符合转移性乳腺小叶癌, 侵犯胃周网膜组织及浆膜层, 伴神经侵犯及脉管内癌栓, 上切端未见癌累及 (图 3)。术后恢复可, 未行抗肿瘤治疗。2020 年 12 月复查提示: 腹腔大量积液, 遂予行两周期“顺铂”腹腔灌注, 2021 年 1 月至 2021 年 3 月行 3 周期“艾立布林”化疗, 其中第 3 周期化疗后出现粒细胞缺乏, 故予暂停抗肿瘤治疗。2021 年 08 月复查诊断恶性胸腔积液、恶性腹腔积液, 考虑病情进展, 改行 3 周期“阿特珠单抗+贝伐珠单抗”免疫联合靶向抗血管生成治疗, 两周期疗效评价病情稳定。



注: A 显示胃体上部, B 显示胃体上部和下部。胃体上部局限性异常强化, 考虑转移。

图 1 腹部 CT 平扫+增强扫描图



注: A, (胃窦) 小弯侧见一线性溃疡, 周围黏膜充血水肿; B, 胃体小弯胃壁增厚, 见结节样隆起, 表面稍凹陷, 黏膜充血糜烂; C, (胃体) 胃壁增厚, 皱襞粗大, 蠕动功能减退, 可见胃内容物潴留。

图 2 胃镜检查图