· 病例报告 ·

老年起病的弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并肺癌一例

钟亚迪[1],孙璐[2],安云霞[2],杨波[1],卢学春[1*],郭搏[1*]

(中国人民解放军总医院:[1] 第二医学中心血液科,国家老年疾病临床医学研究中心,[2] 第一医学中心病理科,北京 100853)

【关键词】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;第二肿瘤;肺癌

【中图分类号】 R551.2; R734.2 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.111

1 临床资料

男性,83 岁,2020 年 4 月无明显症状,查体发现右肺下叶结节影,全身正电子发射断层显像-计算机断层摄影(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查发现右肺下叶基底段异常代谢灶(2.3 cm×0.9 cm, SUVmax=5.08),肝顶部异常高代谢结节(1.6 cm×1.4 cm, SUVmax=7.45)。主要异常化验结果:乳酸脱氢酶为 393 U/L,肿瘤标记物 CA125 为 95 U/ml,其他未见异常。因患者拒绝活组织检查,外院考虑肺癌并肝转移,于两处病灶局部行伽马刀放射治疗。治疗无效,表现为肝和肺部病灶变大,复查 PET-CT 发现 SUVmax 增高。2021 年 5 月 17 日,于中国人民解放军总医院行穿刺肝脏活组织检查,病理结果为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,非生发中心来源(图 1)。免疫组化:CD20+, PAX-5+, C-MYC(+10%), BCL6-, Ki67(+80%), CD5-, CyclinD1-。乳酸脱氢酶 393 U/L,红细胞、白细胞和血小板计数正常。诊断结果为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,Ⅳ期 B,IPI 4 分,给予 6 个周期 R-miniCHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春地辛、多柔比星脂质体和地塞米松)和 2 个周期的利妥昔单抗单药治疗。第 3 周期后复查全身 PET-CT,右肺下叶脊柱旁不规则软组织密度影伴高代谢,SUVmax=8.0。肝右叶两处低密度区(长径分别为 2.5 cm 和 0.7 cm),未见明显高代谢征象。第 6 周期后复查全身 PET-CT,发现右肺下叶脊柱旁见不规则软组织密度影,SUVmax=12.5,而肝脏两处低密度区同前无变化。我科对肺部病灶的疗效存有疑问,行肺部包块穿刺活组织检查证实为中分化腺癌(图 2)。免疫组化:TIF-1(灶+),Napsin A(灶+),ALK-,CDX2+,Villin+,PD-L1(TPS<1%)。淋巴瘤治疗结束后的肺癌治疗方案:帕博利珠单抗联合白蛋白紫杉醇,共 2 个周期。因发生粒细胞缺乏,更换方案:帕博利珠单抗联合安罗替尼。其肺部肿瘤病灶逐渐变小,总体治疗效果良好。患者不同时间胸部 CT 平扫所见肺部肿块的情况,详见图 3。

2 讨 论

淋巴瘤是一种由淋巴细胞恶性克隆性增殖引起的恶性血液系统肿瘤,分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两大类。随着社会医疗条件的改善和生活环境的变化等多种因素,淋巴瘤的检出率逐渐增高,两种类型的淋巴瘤在我国的发病率已经分别增高到 0.57/10 万和 4.99/10 万[1]。弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 中最常见的类型,中位诊断年龄为 66 岁,发病率和病死率随着年龄的增长而升高[2]。中国国家统计局的数据显示,至 2021 年,中国 60 岁及以上人口占比 18.9%,中国已进入深度老龄化社会。而年龄也是发生恶性实体肿瘤的危险因素之一,因此淋巴瘤和实体肿瘤同时或相继发生的情况时有出现。

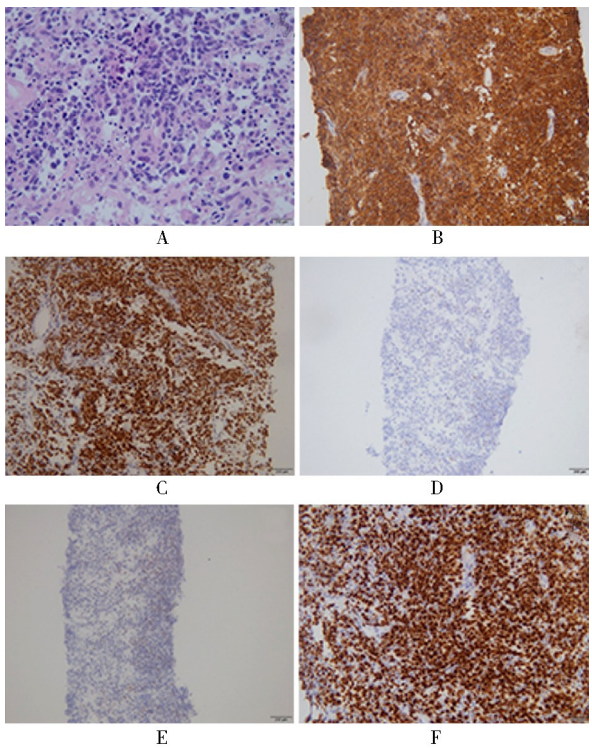


图 1 肝脏活组织检查病理诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤

Figure 1 Pathological diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma in liver biopsy (×400)

A: HE staining; B-F: immunohistochemistry, CD20 positive, PAX-5 positive, C-MYC (+10%), BCL-6 negative, Ki67 (+80%), respectively.

收稿日期: 2022-09-29; **接受日期**: 2023-02-17

基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2022011)

通信作者: 郭搏, E-mail: drguobo@163.com; 卢学春, E-mail: luxuechun@126.com

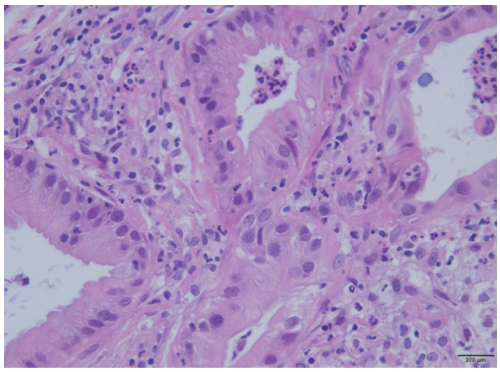


图2 右肺活组织检查病理诊断中分化腺癌

Figure 2 Pathological diagnosis of moderately differentiated adenocarcinoma in lung biopsy (HE ×400)

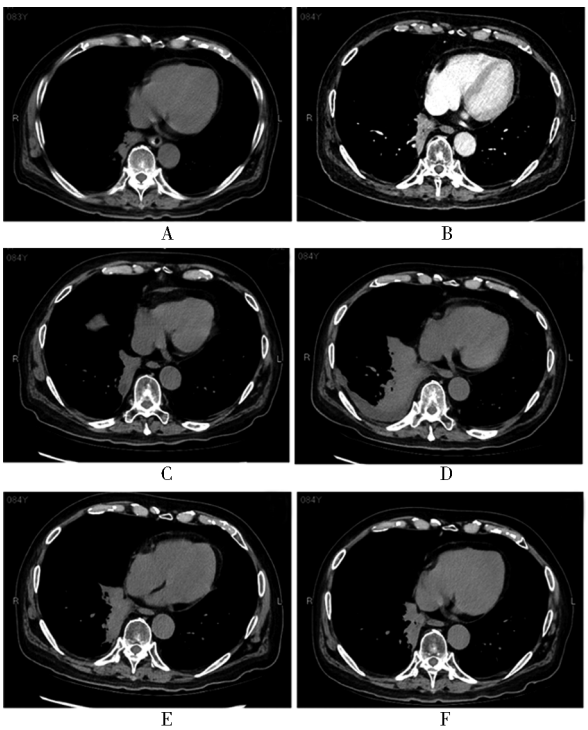


图3 肺部肿块不同时期的CT影像

Figure 3 CT images of lung mass at different stages

A: before lymphoma treatment; B: after 3 cycles of lymphoma treatment; C: after 6 cycles of lymphoma treatment; D: after lymphoma treatment, before lung cancer chemotherapy; E: after 2 cycles of lung cancer immunochemotherapy; F: after 3 cycles of lung cancer immunotherapy combined with targeted therapy.

随着新的治疗药物和方法的进步,淋巴瘤患者的预后得到了明显的改善。NHL患者的5年生存率已经接近或达到了70%以上。美国的SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results,监测、流行病学和最终结果)数据库统计资料显示NHL患者的5年生存率为74%[3]。中国的数据显示NHL的5年总生存率为63%。进一步分析不同类型淋巴瘤的5年总生存率可知,滤泡淋巴瘤77.8%,伯基特淋巴瘤76.5%,边缘区淋巴瘤74.1%,弥漫大B细胞淋巴瘤61.5%,小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病55.1%,套细胞淋巴瘤44.3%[4]。NHL患者的生存期明显延长,发生第二肿瘤的远期并发症风险越来越引起人们的关注。

本文收治的这位老年起病的肿瘤患者,同时罹患了弥漫大B细胞淋巴瘤和肺癌两种肿瘤。回顾整个诊治过程,我们能从中获得更优化的诊疗思路,为今后遇到此类患者提供了良好借鉴。评价前期诊治方面,病理结果未获得即开启了治疗。实际上病理结果指导下的治疗,可以使病灶得到更早期的有效控制。

绝大部分的NHL为老年阶段起病[2]。众所周知,年龄增长也是发生恶性实体肿瘤的高危因素之一。老年起病的淋巴瘤等恶性血液病继发实体肿瘤时有发生,可能是恶性血液病患者存在异常基因表达和异常免疫微环境的缘故[5]。

研究表明,既往罹患淋巴瘤会明显增加发生第二肿瘤(实体瘤)的风险[6,7]。但这些研究并非以老年人群为研究对象,因此老年起病的恶性淋巴瘤患者罹患第二肿瘤的风险是否增加,存在争议。Hemminki等[8]认为,发生第二肿瘤(实体瘤)的标准化发病比随着淋巴瘤诊断年龄的增长而逐渐下降,从<20岁的4.52逐渐降至70岁以上的1.12。本文认为可能是因为老年人群基础疾病多,发生恶性淋巴瘤时器官功能进一步下降,使得他们生存期明显缩短,未能观察到足够长的时间即发生了病故,未能监测到第二肿瘤。

综上,老年起病的恶性淋巴瘤可与实体肿瘤同时或相继发生。当治疗效果存疑时,一方面考虑淋巴瘤或许为原发抵抗的难治性淋巴瘤,另一方面不应忽视第二肿瘤的可能性。

【参考文献】

[1] Liu W, Liu J, Song Y, *et al*. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(7): 3175-3190. DOI:10.18632/aging.204006.

[2] Sun H, Xue L, Guo Y, *et al*. Global, regional and national burden of non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease study in 2017[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 633-645. DOI:10.1080/07853890.2022.2039957.

[3] National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer statistics review[EB/OL]. [2018-9-10]. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/.

[4] Liu W, Ji X, Song Y, *et al*. Improving survival of 3760 patients with lymphoma: experience of an academic center over two decades[J]. Cancer Med, 2020, 9(11): 3765-3774. DOI: 10.1002/cam4.3037.

[5] Rice KL, Lin X, Wolniak K, *et al*. Analysis of genomic aberrations and gene expression profiling identifies novel lesions and pathways in myeloproliferative neoplasms[J]. Blood Cancer J, 2011, 1(11): e40. DOI: 10.1038/bcj.2011.39.

[6] Di M, Panagiotou OA, Reagan JL, *et al*. Adjuvant chemotherapy administration and survival outcomes of lymphoma survivors with common solid tumors: a population-based study[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(14): 3360-3368. DOI: 10.1080/10428194.2020.1817433.

[7] Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, *et al*. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the SEER database[J]. Cancer, 2015, 121(13): 2230-2236. DOI: 10.1002/cncr.29334.

[8] Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, *et al*. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 10, 26(11): 1850-1857. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.6068.

(编辑:温玲玲)