

- 2018,5(38):190.
- [5] 袁怡,凌宾芳,董梅娟,等. 机器人中央型肝癌切除手术的护理配合[J]. 护理学杂志,2020,35(16):54-56.
- [6] 王昕凝,祖强,祝强,等. 机器人辅助腹腔镜肾移植术 1 例报道并文献复习[J]. 微创泌尿外科杂志,2018,7(3):159-162.
- [7] 郭曼曼,王涛,许多朵,等. 达芬奇机器人辅助自体肾移植术的护理管理[J]. 微创泌尿外科杂志,2020,9(6):421-424.
- [8] 刘高伟,陈必良. 达芬奇机器人手术系统在宫颈癌手术中应用概述[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(2):5-7.
- [9] 包安竹,张宇. 1 例达芬奇机器人辅助下活体供肾切取术的手术护理[J]. 全科护理,2016,14(15):1611-1613.
- [10] 肖建生,鄢业鸿,张成,等. 完全机器人腹腔镜腹膜后入路活体供肾切取术的临床应用[J]. 中国内镜杂志,2018,24(11):97-101.
- [11] 王昕凝,祖强,祝强,等. 机器人肾脏切取,离体肾肿瘤切除及机器人自体肾移植术治疗复杂肾肿瘤 1 例报告并文献复习[J]. 微创泌尿外科杂志,2018,7(3):149-153.
- [12] TUGCU V,SENER N C,SAHIN S,et al. Robot-assisted kidney transplantation: Comparison of the first 40 cases of open vs robot-assisted transplantations by a single surgeon[J]. BJU Int,2018,121(2):275-280.
- (收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-10-20)

• 案例分析 •

CD20 阴性原发性中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例

冯 澜¹, 闵凤玲^{2△}, 陈永春³

(1. 扬州大学医学院,江苏 扬州 225000;2. 扬州市中医院风湿血液科,江苏 扬州 225000;
3. 扬州大学附属医院血液科,江苏 扬州 225000)

[摘 要] 原发性 CD20 阴性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是一类罕见的淋巴细胞增殖性肿瘤,常起病于胃肠道、口腔、心包腔等人体腔隙,原发于神经系统者较为罕见。由于其具有高侵袭性、结外侵犯倾向、易产生化疗抵抗性等特点,为临床诊治带来很大挑战。扬州大学附属医院收治 1 例 65 岁 CD20 阴性原发性中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤女性患者,常规化疗耐药,经放疗后选用 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂联合 PD-1 抑制剂治疗,患者病情得到控制,较治疗前明显好转,该患者目前仍在继续规律治疗中。

[关键词] CD20 阴性; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 原发性中枢神经系统淋巴瘤; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.039

中图法分类号:R733;R551.2

文章编号:1009-5519(2023)02-0357-04

文献标识码:B

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)病理类型多为 CD20 阳性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),与系统性 DLBCL 比较,具有高侵袭性、化疗耐药、早期复发、低生存率等特点。原发性 CD20 阴性 DLBCL 仅占 DLBCL 患者的 1%~3%,原发于中枢神经系统者更为少见。扬州大学附属医院收治 1 例 CD20 阴性原发性中枢神经系统 DLBCL 初治患者,总结其临床特征及治疗情况,并结合文献回顾,探讨原发性 CD20 表达缺失的可能机制及治疗方案,以期提高临床医师对这类少见病的认识。

1 临床资料

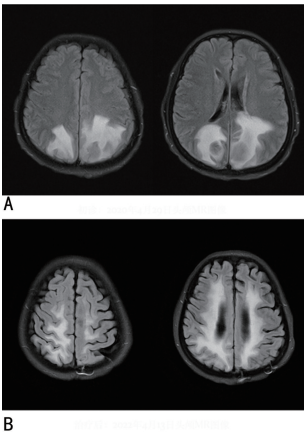
患者,女,65 岁。因持续头痛 10 余天于 2020 年

4 月收入扬州大学附属医院。既往有高血压病史 10 余年。入院查体:体温 36.8℃,血压 158/89 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),神志清楚,全身浅表淋巴结不大,心、肺、腹部均未见异常,神经系统查体未见异常。入院查血常规及生化指标均未见异常,血清人类免疫缺陷病毒、Epstein-Barr 病毒(EBV)-DNA、人类 8 型疱疹病毒(HHV8)、乙型肝炎及丙型肝炎检查均为阴性。2020 年 4 月 29 日进行头颅磁共振(MR)平扫检查:两侧顶叶、左侧基底节区、两侧颞叶见多发大小不等软组织肿块影,最大约 3.1 cm×2.1 cm,周围见不规则水肿信号包绕,邻近脑室、脑沟及脑池稍变窄,中线结构居中,颅内多发占位,转移瘤可能,淋巴

△ 通信作者,E-mail:1014121694@qq.com。

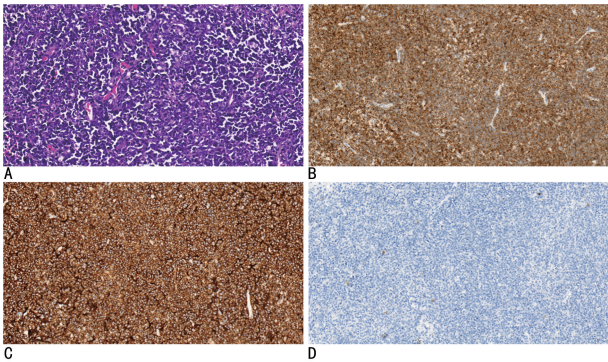
瘤不排除。见图 1。全身正电子发射断层扫描(PET)-CT:(1)脑内多发混杂密度影,氟-18-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)代谢异常增高,标准化摄取值(SUV)最大值 29.6,考虑为肿瘤;(2)骨髓 FDG 代谢弥漫性不均匀增高,SUV 最大值 3.0;(3)右肺下叶近胸膜结节 0.8 cm,FDG 代谢轻度增高,SUV 最大值 1.9;(4)甲状腺右叶低密度影未见 FDG 代谢增高,考虑为良性,双侧颈部淋巴结炎;(5)肝脏脂肪浸润,食道炎、胃炎、十二指肠球炎、痔疮;(6)子宫肌瘤;(7)椎体退行性变。2020 年 4 月 30 日行左顶枕叶脑内肿瘤切除、脑膜扩大修补联合颅骨成形术。脑右侧枕叶肿块免疫组织化学(免疫组化):肿瘤细胞 CD20(−),CD3(散在+),LCA(+),CD79a(+++),CD19(+++),PAX5(+),Mum-1(+),CD4(−),CD8 散在(+),Bcl-2(约 30%+),CD10(−),Bcl-6(−),S-100(−),CD38(−),CD138(−),C-myc(约 50%+),EBER(−),TdT(−),ALK(−),Syn(−),CD56(−),ER(−)PR(−),CK7(−),CK19(−),Villin(−),CDX-2(−),Ki-67(80%+)。符合 CD20 阴性 DLBCL,高级别,免疫组化双表达。见图 2。脑肿瘤组织二代测序:CD79B 基因 p. Y196C 错义突变(丰度 77.64%),IGHD3-10-IGHJ3 基因结构重排(融合,丰度 90.69%),MYD88 基因 p. L265P 错义突变(丰度 31.75%),TP53 基因 p. R110P 错义突变(丰度 20.41%)。2020 年 5 月 13 日骨髓细胞学检查:红系比例偏高,其余大致正常。骨髓流式细胞学:未见 B 细胞克隆性异常。骨髓活检:增生大致正常,未见异常淋巴细胞增生。基因重排:IGH 重排及 TCR 重排均阴性。临床诊断:CD20 阴性原发性中枢神经系统 DLBCL 国际结外淋巴瘤研究小组评分为中危。评估患者健康状况评分为 50 分,肾功能正常,2020 年 5 月 10 日给予大剂量甲氨蝶呤(MTX,3.0 g/m²、第 1 天)、甘露醇降颅压及止痛对症治疗。化疗后患者头痛缓解不明显,伴四肢无力,复查头颅 MR:两侧顶叶、右侧颞叶多发不规则结节状强化影,较前病灶增多、增大,部分病灶周围水肿增大,新增右侧脑室受压变窄及中线左偏。2020 年 6 月 3 日调整化疗方案为大剂量 MTX(3.5 g/m²、第 1 天)、阿糖胞苷(1.0 g/m²、每 12 小时 1 次、第 2~3 天)联合替莫唑胺(220 mg、每天 1 次、第 1~5 天)。化疗后患者头痛有所缓解,1 个月后再出现头痛加重、呕吐、视力减退、左侧肢体无力、自主行走不能。左侧肢体肌力为 3 级。复查头颅 MR:两侧顶部占位较前增大,周围脑实质水肿范围增大,右侧脑室及外侧裂池受压明显,考虑疾病进展。2020 年 9 月 19 日给予 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑

制剂联合 PD-1 抑制剂化疗方案维持治疗,即给予替雷利珠 200 mg(第 1 天),泽布替尼 320 mg/d,治疗 21 d 为 1 个周期。每完成 2 个周期治疗复查头颅 MR。18 个周期开始前复查头颅 MR 平扫及增强:左侧枕部板下少许短 T1 信号基本吸收,右侧脑室后角旁结节显示不清,DWI 上右侧脑室体部旁稍高信号未见。2022 年 2 月 9 日行第 21 个周期治疗,截至 2022 年 4 月仍在规律治疗中,监测头颅 MR 未见明显进展。见图 1。患者一般情况良好,无明显化疗不良反应,食欲及大小便均正常。



注:A.初诊(2020 年 4 月 29 日)头颅 MR 图像;B.治疗后(2022 年 4 月 13 日)头颅 MR 图像。

图 1 治疗前后头颅 MR 影像



注:A.苏木精-伊红染色(光镜下放大 400 倍);B. Bcl-2(光镜下放大 200 倍);C. CD19(光镜下放大 200 倍);D. CD20(光镜下放大 200 倍)。

图 2 脑右侧枕叶肿块病理检查(免疫组化)

2 讨 论

原发性 CD20 阴性 DLBCL 是一类罕见的 B 细胞淋巴瘤,占 DLBCL 患者的 1%~3%^[1]。亚型包括浆母细胞淋巴瘤(PBL)、原发性渗出性淋巴瘤(PEL)、HHV8 阳性 DLBCL、ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤 4 种类型,在临床表现、组织学、遗传学特征方面均有很大的异质性,PBL 最为常见,占所报道病例的 75%^[2]。大多数具有结外侵犯、更具侵袭性等临床特点,以及对利妥昔单抗和常规化疗耐药抵抗,甚至有些患者病

情急剧进展,导致没有机会接受化疗^[3-4]。PCNSL 则是起源于中枢神经系统的淋巴瘤,相对罕见,占有非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%。超过 90% 的 PCNSL 患者组织学分型为 DLBCL^[5],表达 B 细胞抗原(CD19、CD20 和 CD79a),也具有临床侵袭性强、预后差等特点。

多项研究发现,原发性 CD20 阴性 DLBCL 与高侵袭性、化疗耐药、早起复发及生存率低相关。QU-NAJ 等^[6]对 801 例原发性 CD20 阴性 DLBCL 患者预后的研究表明,与 DLBCL 患者 56 个月的中位总生存期(OS)比较,原发性 CD20 阴性 DLBCL 患者预后明显更差,其中 228 例 PEL 患者为 5 个月,481 例 PBL 患者为 15 个月,15 例 ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤患者为 13 个月,而 77 例 HHV8 阳性 DLBCL 患者未获得 OS 数据。二者预后的差异或许与 CD20 阴性表达密切相关。

DLBCL 是一种成熟的 B 细胞肿瘤,肿瘤细胞表达 B 细胞标志,特别是 CD19、CD20、CD22、CD79a 和 PAX5。但 CD20 缺失也可发生在 B 细胞淋巴瘤中,造成 CD20 表达缺失的原因分为原发性和继发性,继发性 CD20 表达下调或缺失多见于接受免疫治疗(包含利妥昔单抗治疗)后复发性 DLBCL^[7-9]。而原发性 CD20 表达缺失的机制尚未明确,CD20 是一种非糖基化疏水磷酸跨膜蛋白,相对分子质量为 $33 \times 10^3 \sim 37 \times 10^3$,由位于染色体 11q12.2 的 MS4A1 基因编码,由 4 个疏水的跨膜结构域、1 个胞内结构域和 2 个胞外结构域(大环和小环)组成^[10]。在目前报道的文献中,CD20 表达缺失的可能机制:(1)跨膜区内 MS4A1 基因错义突变而导致 CD20 丢失;(2)非霍奇金淋巴瘤中 CD20 C 末端缺失突变,C 端缺失突变与 CD20 表达下调或阴性密切相关^[11-13]。目前,对 CD20 表达缺失的机制仍需进一步研究。

CD20 阴性 DLBCL 患者对标准环磷酰胺、阿霉素、长春新碱联合泼尼松化疗方案反应不佳,目前,仍没有确定 CD20 阴性 DLBCL 的标准治疗方式^[2]。而对原发性中枢系统淋巴瘤仍以大剂量 MTX 为基础化疗,联合阿糖胞苷治疗相比于单用 MTX 疗效更佳^[5],但患者中位生存期较短,多数患者短期复发。本例患者术后脑肿瘤组织二代测序提示 CD79B 基因 p. Y196C 错义突变(丰度 77.64%),MYD88 基因 p. L265P 错义突变(丰度 31.75%)。有研究发现,核因子 κ B(NF- κ B)信号的激活可能是调控 PCNSL 的核心途径,Toll 样受体和 B 细胞受体信号通路中 MYD88、CD79B 基因突变导致下游 NF- κ B 信号通路的异常激活可能是 PCNSL 发生的主要原因。在

35%~50% 的 PCNSL 患者中发现 MYD88 265L 突变,CD79B 是 B 细胞受体信号通路的一个组成部分,约有 20% 的患者发生突变^[14]。BTK 抑制剂可阻断 BCR 信号下游 NF- κ B 的激活,在复发/难治性活化 B 细胞型 DLBCL 患者中具有显著的临床活性,尤其是同时含有 CD79B 突变和 MYD88 L265P 突变的肿瘤患者^[15]。LIONAKIS 等^[16]研究结果显示,在 18 例 PCNSL 接受伊布替尼单药治疗的患者中,94% 的患者治疗后肿瘤缩小,包括伴 CD79B、MYD88 突变的 PCNSL 患者;在接受伊布替尼联合化疗的 14 例可评估患者中,86% 的患者完全缓解。

在恶性肿瘤疾病中 PD-1 及其配体 PD-L1 称为 PD-1/PD-L1 系统,二者的结合可抑制 T 细胞的增殖、细胞因子的释放和细胞毒作用,从而导致肿瘤特异性 T 细胞的耗竭和凋亡^[17]。在 PCNSL 患者中 9p. 24/PD-L1/PD-L2 拷贝数改变和易位很常见,这些特性在免疫逃逸中具有十分重要的作用^[17]。NAY-AK 等^[18]对 4 例复发/难治性 PCNSL 患者予以 PD-1 单抗治疗,结果均有客观的影像学反应,其中 3 例患者为完全应答,无进展生存期均在 13 个月以上。最近一项以奥瑞布替尼为基础联合化疗和(或)免疫治疗 PCNSL 患者的临床研究中,4 例患者接受奥布替尼、卡瑞利珠单抗(PD-1 单抗)联合福莫斯汀治疗,奥布替尼中位治疗持续时间为 4.62 个月,1 例患者完全缓解,1 例患者未确认完全缓解,2 例患者部分缓解,总有效率为 100%,且 6 个月无进展生存率也达到 100%^[19]。BTK 抑制剂联合 PD-1 单抗在该研究中展现出良好的疗效,也为两药联合治疗提供了临床实践依据,但目前对两药联合治疗的具体机制尚未有明确定论,仍需继续研究。

本例患者先后予以化疗均未取得良好疗效,后改为泽布替尼联合替雷利珠单抗治疗疾病得到控制,目前,已进行了 20 个周期化疗,跟踪监测影像学未见明显进展复发表现,患者精神尚可,一般情况良好,继续给予当前治疗方案并随访。

参考文献

- [1] CASTILLO J J, CHAVEZ J C, HERNANDEZ-ILIZALITURRI F J, et al. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: Biology and emerging therapeutic options[J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(3): 343-354.
- [2] DEVI K, ALI N, AHMED A. Case report of primary CD20 negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oxf Med Case Reports, 2021

- (11):omab114.
- [3] TASLEEM K, DELONG L. Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas[J]. Biomark Res, 2017, 5:5.
- [4] GAMONET C, BOLE-RICHARD E, DELHERME A, et al. New CD20 alternative splice variants; Molecular identification and differential expression within hematological B cell malignancies[J]. Exp Hematol Oncol, 2016, 5(1):7.
- [5] CHIHARA D, DUNLEAVY K. Primary central nervous system lymphoma: Evolving biologic insights and recent therapeutic advances[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(2):73-79.
- [6] QUNAJ L, CASTILLO J J, OLSZEWSKI A J. CD20-negative large B-cell lymphomas: Analysis of the national cancer database[J]. Blood, 2016, 128:4226.
- [7] TOMITA A. Genetic and epigenetic modulation of CD20 expression in B-cell malignancies; Molecular mechanisms and significance to rituximab resistance[J]. J Clin Exp Hematop, 2016, 56(2):89-99.
- [8] MAESHIMA A M, TANIGUCHI H, NOMOTO J, et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy[J]. Cancer Sci, 2009, 100(1):54-61.
- [9] NAKAMAKI T, FUKUCHI K, NAKASHIMA H, et al. CD20 gene deletion causes a CD20-negative relapse in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2012, 89(4):350-355.
- [10] PAVLASOVA G, MRAZ M. The regulation and function of CD20: An "enigma" of B-cell biology and targeted therapy[J]. Haematologica, 2020, 105(6):1494-1506.
- [11] RUSHTON C K, ARTHUR S E, ALCAIDE M, et al. Genetic and evolutionary patterns of treatment resistance in relapsed B-cell lymphoma[J]. Blood Adv, 2020, 4(13):2886-2898.
- [12] TERUI Y, MISHIMA Y, SUGIMURA N, et al. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2523-2530.
- [13] LI J, ZHAO S, WANG J, et al. CD20-negative diffuse large B cell lymphoma: A comprehensive analysis of 695 cases [J]. Tumour Biol, 2016, 37(3):3619-3637.
- [14] CAI Q, FANG Y, YOUNG K H. Primary central nervous system lymphoma: Molecular pathogenesis and advances in treatment [J]. Transl Oncol, 2019, 12(3):523-538.
- [15] GOLDWIRT L, BECCARIA K, PLE A, et al. Ibrutinib brain distribution: A preclinical study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(4):783-789.
- [16] LIONAKIS M S, DUNLEAVY K, ROSCHESKI M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. Cancer Cell, 2017, 31(6):833-843.
- [17] CHAPUY B, ROEMER M G M, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas[J]. Blood, 2016, 127(7):869-881.
- [18] NAYAK L, IWAMOTO F M, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma[J]. Blood, 2017, 129(23):3071-3073.
- [19] WU J J, WANG W H, DONG M, et al. Orelabrutinib-bruton tyrosine kinase inhibitor-based regimens in the treatment of central nervous system lymphoma: A retrospective study[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(3):650-659.

(收稿日期:2022-03-29 修回日期:2022-09-18)