

淋巴瘤合并髓系白血病三例并文献复习

王璐 魏旭东 米瑞华 艾昊 陈琳 张丽娜 尹青松 汪萍

Lymphoma complicated with myeloid leukemia: 3 cases report and literatures review Wang Lu, Wei Xudong, Mi Ruihua, Ai Hao, Chen Lin, Zhang Li'na, Yin Qingsong, Wang Ping

Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University; He'nan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

淋巴瘤和髓系白血病同时发生的情况极为罕见,属于同时性多原发性恶性肿瘤(SMPMN)^[1],其病因及机制尚不清楚,可能与免疫缺陷、遗传易感因素、共同病原体、干细胞发生系别转换等因素相关。我科诊治3例淋巴瘤同时合并髓系白血病患者,现报道如下并进行相关文献复习。

病例资料

例1,女,57岁,因“颈部右侧无痛性淋巴结肿大3个月余”于2005年2月入我院。入院查体:轻度贫血貌,颈部右侧可触及多枚肿大淋巴结,质韧、蚕豆大小、活动度可、触之无压痛,余未见明显异常。血常规:WBC $5.8 \times 10^9/L$,HGB 102 g/L,PLT $195 \times 10^9/L$ 。颈部右侧淋巴结活检:非霍奇金淋巴瘤(NHL),小B细胞性;免疫组化:CD20(+),CD79a(+),CD3(-),CD5(-),CD10(-),CD23(-),CyclinD1(-),CD34(-),Ki67阳性率约20%。骨髓穿刺及染色体检查均未见异常。诊断:NHL,小B细胞性,IIA期(侵及颈部右侧及颌下)。2005年3月始给予R-CHOPE方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松+依托泊苷)化疗2个周期。2015年5月返院复查,血常规:WBC $19.1 \times 10^9/L$,HGB 77 g/L,PLT $84 \times 10^9/L$ 。未触及肿大淋巴结。骨髓象:增生明显活跃,原始粒细胞占0.255。染色体核型分析:46,XX,del(13)(q12)[3]/46,XX[7]。诊断:NHL合并急性髓系白血病(AML)_{M_{2a}}。给予HAA方案(高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷)诱导缓解治疗达完全缓解(CR)后,续以中剂量阿糖胞苷巩固治疗。2005年11月患者出现发热、胸骨压痛,WBC进行性升高,WBC $30.7 \times 10^9/L$,HGB 65 g/L,PLT $36 \times 10^9/L$,骨髓象:增生极度活跃,原始粒细胞占0.715,合并重症

肺部感染,放弃治疗自动出院后死亡。

例2,女,40岁,因“发热伴颈部右侧无痛性淋巴结肿大2个月余”于2007年10月入我院。入院查体:体温37.8℃,颈部右侧可触及肿大淋巴结,质韧、活动度可、触之无压痛,体重减轻5 kg,余未见明显异常。血常规:WBC $16.2 \times 10^9/L$,HGB 115 g/L,PLT $133 \times 10^9/L$ 。颈部右侧淋巴结活检:NHL,小B细胞性;免疫组化:CD20(+),CD79a(+),CD3(-),CD5(+),CD45RO(±),CD10(-),Mum-1(-),Bcl-6(-),MPO(-),Ki67阳性率>50%。骨髓穿刺、流式细胞学及染色体检查均未见异常。诊断:NHL,小B细胞性,IB期(侵及颈部右侧)。2007年11月起给予CHOP方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)化疗2个周期。2008年1月返院复查,淋巴结部分缩小,血常规:WBC $57.7 \times 10^9/L$,HGB 96 g/L,PLT $309 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生极度活跃,粒红比为8.8:1,粒系比例增高,以中幼及以下阶段细胞为主,胞质颗粒增多增粗;嗜酸粒细胞增多。染色体核型分析:46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[10]。融合基因BCR-ABL210阳性。诊断:NHL合并慢性髓性白血病。2008年2月起给予异环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷化疗2个周期,同时予伊马替尼治疗。2008年11月因发热、齿龈出血入院,血常规:WBC $289 \times 10^9/L$,HGB 62 g/L,PLT $13 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生极度活跃,原始幼稚淋巴细胞占0.520。流式细胞术:异常淋系表型细胞占有核细胞的67.4%,表达CD34,CD19,cCD79a,CD10,HLA-DR。患者放弃治疗自动出院,失访。

例3,女,58岁,因“颈部右侧及腋下淋巴结肿大4个月余”于2008年12月入我院,入院查体:颈部右侧及腋窝可触及多发肿大淋巴结,质韧、活动度可、触之轻度压痛,余未见明显异常。血常规:WBC $4.3 \times 10^9/L$,HGB 110 g/L,PLT $95 \times 10^9/L$ 。发射单光子计算机断层扫描(ECT)示:颈部双侧及右侧腋下多发葡萄糖高代谢区,提示肿瘤性病灶。颈部右侧淋巴结活检:霍奇金淋巴瘤(HL),结节硬化型。免疫组化:CD20(-),PAX5弱(+),CD30(+),CD15部分(+),PLAP(-),HCG(-),CD43部分(+).骨髓穿刺及染色体核型检查均未见异常。诊断:HL,结节硬化型,IIA期(侵及颈部双侧及右侧腋下)。2008年12月给予ABVD方案化疗1个周期,淋巴结部分缩小,化疗间歇期持续发热、咳嗽。2009年1月21日返院查血常规:WBC $2.3 \times 10^9/L$,HGB 87 g/L,PLT $63 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生明显活跃,原始粒细胞占0.208。流式细胞术:异常髓系表型细胞占有核细胞的27.7%,表达CD34,CD117,cMPO,CD13,CD33,HLA-DR。融合基因:FLT3-ITD阳性。诊断:HL合并AML-M_{2a}。于2009年2月给予CHG方案(阿糖胞苷+高三尖杉酯碱+G-CSF)化疗,未缓解,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.013

基金项目:国家自然科学基金(81170520)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:魏旭东,Email:weixudong63@126.com

化疗后骨髓抑制期合并肺部感染,死亡。

讨论及文献复习

淋巴瘤与髓系白血病均为常见的血液系统恶性肿瘤,随着肿瘤早期诊断水平的提高以及患者长期存活率的升高,二者在同一患者并存的情况也愈发多见,多为继发性,即治疗相关性髓系白血病(t-ML)。而淋巴瘤与髓系白血病同时发生的情况极为罕见,病因尚不清楚,且临床症状相对隐匿,化疗反应性差,生存期短。本组3例患者中,淋巴瘤与髓系白血病的发生时间间隔较短,故不认为是t-ML,而考虑是SMPMN。多原发性恶性肿瘤(MPMN)是指同一器官、成对器官组织、同一系统不同部位以及不同系统的器官组织中同时或先后发生2个或2个以上各自独立的原发肿瘤,按照肿瘤的发生时间分为同时性(发生时间<6个月)和异时性(发生时间>6个月)。SMPMN较少见,约占10%,异时性MPMN较多见,约占90%^[1]。

淋巴瘤同时合并髓系白血病属于SMPMN,目前病因尚不明确,国内外学者认为与下述因素有关:

(1)免疫识别功能减退。免疫缺陷或紊乱致使机体自身对突变细胞、白血病细胞的免疫识别、免疫监视作用减弱,不能有效地排除异常突变细胞,有利于白血病细胞的增殖;同时对病毒感染、辐射等致癌因素抵抗力下降,这是患者继发第二种恶性肿瘤的病理基础^[2]。瑞典癌症登记网长达41年1 000万肿瘤患者的统计数据显示,使用免疫抑制剂、手术切除免疫器官或患有自身免疫病而导致免疫抑制或紊乱的肿瘤患者,罹患第二肿瘤的风险大大提高,并且免疫抑制程度越重,继发第二肿瘤的发生率越高,间隔的时间越短,预后越差^[3]。

(2)遗传易感因素。癌基因的过度表达及抑癌基因的缺失和变异与MPMN的发生有高度相关性,还包括其他遗传因素。例如,p53蛋白能与DNA特异结合,在G₁期检查DNA损伤点,监视基因组的完整性;目前有许多关于p53缺失而继发AML发生率升高的相关报道^[4-5]。RUNX1/AML1点突变发生于造血干细胞水平,在白血病患者中十分常见,有报道发现,RUNX1等位基因点突变会导致家族性AML的易感倾向,并且其突变率与继发AML的发生呈正相关^[6-7]。还有研究表明,60%的MPMN患者有谷胱甘肽S转移酶无效基因型的表达^[8]。

(3)淋巴瘤与髓系白血病可能有共同病原体。人T淋巴细胞白血病病毒、HBV、HCV、HIV、EBV等均可同时诱发淋巴瘤与白血病。Tsukasaki等^[9]认为人类T淋巴细胞白血病病毒I型感染可能导致成人T淋巴细胞白血病和AML合并发生。于虹等^[10]报道过3例急性非淋巴细胞白血病合并NHL,发病时均合并多种病原菌感染,并且Ⅲ~Ⅳ期的NHL患者伴HBV感染明显高于I~Ⅱ期的患者。HBV可能感染骨髓来源的造血干细胞并发生基因与人染色体的整合,整合后细胞易受刺激而发生转化,如N-ras、c-myc等原癌基因过度表达,p53等抑癌基因突变,从而导致白血病发生。究竟

病毒感染是致病因素之一,还是一种伴随感染,或是在病变某一阶段起主导作用,仍值得继续求证。

另外,淋巴瘤同时合并髓系白血病的情况,有一种假设认为,淋系和髓系是由共同的多能干/祖细胞沿两条不同的分化途径分化而来,二者同时发病,可能是由于同一存在缺陷的干细胞在分化过程中发生系别转换^[11]。约17%的髓系肉瘤可同时伴发慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤,早在1995年,Wetzler等^[12]将1例慢性淋巴细胞白血病伴发髓系肉瘤患者的骨髓液与髓外肿块分别送检染色体核型分析,二者均检测到相同的+12三体核型改变,并由此提出系别转换(克隆转换)的概念。有研究发现,淋巴瘤与髓系白血病两种不同表型的肿瘤存在相同的克隆性免疫球蛋白基因重排及序列改变,转录因子PU.1及CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)的过表达会促使淋髓两系的互相转化,MLL⁺、CEBP α 改变及CD2强表达可能与淋系向髓系的分化相关^[13-14]。

本组3例患者均为中老年女性(57、40、58岁),均在短期内合并髓系白血病(距开始辅助治疗时间分别为3、4、2个月),治疗过程中出现不明原因的发热、乏力、血象异常等情况,且3例均伴有遗传学异常。根据现有的临床资料来看,3例患者均不是由上述某种特定的原因导致疾病的发生,存在多种因素的共同作用,其中可能存在着未明的协同作用机制。

淋巴瘤与髓系白血病同时发生的情况较少见,临床治疗难度大,尚无标准的治疗方案,通常预后较差。国内李勇华等^[15]报道过一例儿童淋巴瘤合并AML的病例,同时伴有复杂染色体核型,先后以多个方案治疗,患儿短期内复发死亡。本组2例淋巴瘤同时合并AML的患者预后也较差,可能与疾病情况复杂、通常伴有高危染色体核型、化疗方案难以兼顾淋髓两系等有关。

总之,淋巴瘤合并髓系白血病发病率低,流式免疫分型对明确诊断很重要。对于临床伴有免疫性疾病、复杂染色体核型及共同病原菌感染的患者,应警惕两种疾病并存的可能;治疗过程中若出现不明原因的发热、乏力、血象异常以及骨髓中出现异常细胞等情况,应及时行流式免疫分型明确诊断。该类疾病目前仍没有标准的治疗方案,国外有报道显示氟达拉滨和阿糖胞苷对髓系和淋系肿瘤均具有治疗作用,但需要根据患者的年龄、既往治疗方案、一般身体状况、核型异常分级、合并症等情况综合考虑。

参考文献

- [1] Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives[J]. *Cancer*, 1977, 40(4 Suppl):1786-1792.
- [2] Kinlen L. Immunosuppression and cancer // Vainio H, Magee P, McGregor D, et al. Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification[M]. Lyon: IARC, 1992: 237-253.
- [3] Hemminki K, Jiang Y, Steineck G. Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies. markers of impaired

- immune function?[J]. Euro J Cancer, 2003, 39(2):223-229.
- [4] Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical- cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series [J]. Blood, 2003, 102(1):43-52.
- [5] Leonard DG, Travis LB, Addya K, et al. p53 mutations in leukemia and myelodysplastic syndrome after ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5):973-985.
- [6] Osato M. Point mutations in the RUNX1/AML1 gene: another actor in RUNX leukemia [J]. Oncogene, 2004, 23 (24):4284-4296.
- [7] Harada Y, Harada H. Molecular mechanisms that produce secondary MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(2):425-432. doi:10.1002/jcb.22974.
- [8] Jhavar S, Sarin R, Mulherkar R, et al. Glutathione S-transferase M1 or T1 null genotype as a risk factor for developing multiple primary neoplasms in the upper aero-digestive tract, in Indian males using tobacco[J]. Oral Oncol, 2004, 40(1):84-91.
- [9] Tsukasaki K, Koba T, Iwanaga M, et al. Possible association between adult T- cell leukemia/lymphoma and acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 1998, 82(3):488-494.
- [10] 于虹, 付蓉, 阮二宝. 急性非淋巴细胞白血病合并非霍奇金淋巴瘤 3 例报道[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1131-1132.
- [11] Stass S, Mirro J, Melvin S, et al. Lineage switch in acute leukemia[J]. Blood, 1984, 64(3):701-706.
- [12] Wetzler M, Kurzrock R, Goodacre AM, et al. Transformation of chronic lymphocytic leukemia to lymphoma of true histiocytic type[J]. Cancer, 1995, 76(4):609-617.
- [13] Fraser CR, Wang W, Gomez M, et al. Transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma to interdigitating dendritic cell sarcoma: evidence for transdifferentiation of the lymphoma clone[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(6):928-939. doi: 10.1309/AJCPWQ01ODGXBMHO.
- [14] Slamova L, Starkova J, Fronkova E, et al. CD2-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with an early switch to the monocytic lineage [J]. Leukemia, 2014, 28 (3): 609- 620. doi: 10.1038/leu.2013.354.
- [15] 李勇华, 肖扬, 蒋祖军. 儿童淋巴瘤细胞淋巴瘤合并急性髓系白血病一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(2):127-128. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.02.016.

(收稿日期:2015-08-06)

(本文编辑:刘爽)

异基因造血干细胞移植治疗 重型再生障碍性贫血 71 例临床分析

宋媛 宋宁霞 刘希民 孔凡盛 方圆 解琳娜 余喆 宋晓晨 周芳

Clinical analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of 71 cases of severe aplastic anemia Song Yuan, Song Ningxia, Liu Ximin, Kong Fansheng, Fang Yuan, Xie Linna, Yu Zhe, Song Xiaochen, Zhou Fang

Corresponding author: Zhou Fang, Department of Hematology, The General Hospital of Jinan Military Command, Ji'nan 250031, China. Email:zhoufang1@medmail.com.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的重要手段。为了探讨allo-HSCT治疗SAA的临床疗效及预后影响因素,我们回顾性分析了71例接受allo-HSCT的SAA患者,现报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2005年3月至2014年9月于我院接受allo-HSCT的71例SAA患者为研究对象,其中男40例,女31例,中位年龄23(2~55)岁。供者来源:同胞全相合供者(MSD)45例;替代供者(AD)26例,其中无关供者全相合9例,无关供者9/10位点相合8例,无关供者8/10位点相合2例,亲缘单倍体供者7例。

2. 干细胞动员及采集:于-4 d给予G-CSF 5~10 μg/kg皮下注射动员造血干细胞。单倍体allo-HSCT移植物类型为骨髓+外周血,其他allo-HSCT仅采集外周血造血干细胞。回输单个核细胞(MNC)中位数为7.2(3.2~13.5)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞中位数为3.53(1.10~13.08)×10⁶/kg。

3. 预处理方案及移植抗宿主病(GVHD)防治:同胞供者及无关供者allo-HSCT采用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG,法国赛诺菲公司产品)+环磷酰胺±氟达拉滨±全身照射预处理方案。单倍体allo-HSCT采用白消安+ATG+环磷酰胺+氟

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.014

作者单位:250031 济南军区总医院血液科

通信作者:周芳, Email:zhoufang1@medmail.com.cn