

淋巴瘤并发髓系肿瘤三例报告并文献复习

杨文娟 聂大年 马丽萍 王秀菊 吴裕丹
谢双锋 肖洁 王婕妤 刘红云 黄克智

Lineage switch from B cell to myeloid cell in the course of lymphoma treatment: three cases and literature review
Yang Wenjuan, Nie Danian, Ma Liping, Wang Xiuju, Wu Yudan, Xie Shuangfeng, Xiao Jie, Wang Jieyu, Liu Hongyun, Huang Kezhi

Corresponding author: Nie Danian, Department of Hematology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China. Email: niedanian@hotmail.com

淋巴瘤治疗过程中并发髓系肿瘤在临床上较少见。目前在儿童急性白血病研究中报道的发生率为6%~9%^[1],但在成人急性白血病中的研究尚不多见。现将我科收治的3例淋巴瘤并发急性髓系白血病(AML)患者的诊疗情况报告如下,并结合相关文献进行复习。

病例资料

例1,女,47岁。2016年9月因“胸痛1周”就诊于外院,胸部CT示:纵隔占位,纵隔、双肺门、左锁骨下及左腋窝区多发增大淋巴结。后进一步行淋巴结活检,免疫组化:CD3(-),CD5(-),CD20(-),Pax-5(+),CD19(+),MUM1(+),CD99(+),Fli-1(+),TDT(+),CD10(-),Bcl-2(+),Bcl-6(-),CD21(-),CD23(-),CyclinD1(-),c-Myc 阳性指数45%,Ki-67 阳性指数70%;EBERS(-);Myc(8q24)染色体易位阴性;考虑B淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病(B-LBL/B-ALL)。PET-CT示:全身多发肿大淋巴结代谢活跃,考虑淋巴瘤;左侧胸膜增厚代谢活跃、全身多发骨代谢活跃,考虑浸润,肝S2、4、7病灶代谢略活跃,浸润待排;左侧胸腔积液。左肺下叶节段性含气不全,右肺上叶多发小钙化灶;脾大,代谢未见明显异常。骨髓象检查示增生活跃,未见恶性肿瘤细胞。综合上述检查结果,诊断为“B-LBL/B-ALL(IV A)”。分别行Hyper CVAD A、B(环磷酰胺+长春地辛+多柔比星+地塞米松+甲氨蝶呤+阿糖胞苷)方案化疗2个疗程。2016年11月9日复查PET-CT示:①B细胞母细胞淋巴瘤化疗后:全身多发肿大淋巴结代谢较活跃,全身多发骨病灶局部代谢略活跃,疑治疗后改变,残留待排;②颈部右侧II区数个淋巴结代谢较

活跃,疑炎症;③右肺上叶多发小钙化灶;④脾大,代谢未见明显异常。患者于2017年2月28日就诊于我院,血常规:WBC $2.03 \times 10^9/L$,HGB 91 g/L,PLT $215 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例0.50,中性粒细胞比例0.39。骨髓象:增生活跃,未见异常细胞。骨髓流式细胞术检查微小残留病(MRD):可见CD34⁺CD19^{dim}细胞群,原始及幼稚B淋巴细胞比例为0.17%,其免疫表型为:CD19^{dim},表达CD34、CD13/33,少量表达CD10,不表达CD15、CD66c、CD123、CD58,考虑为残留的B-ALL细胞。予以Hyper CVAD A方案化疗1个疗程及腰椎穿刺+鞘注化疗1次。2017年4月27日复查,骨髓象:增生活跃,原始及幼稚单核细胞比例为0.320。骨髓流式细胞术检查:未检测到异常B淋巴细胞,单核细胞比例为75.00%(CD64⁺CD14^{dim}细胞11.97%,CD64⁺CD14⁺细胞63.03%),表达HLA-DR、CD33、CD11b、CD15、CD36、CD64、CD14、CD13,少量表达CD56,不表达CD34、CD117。基因检测示CBL1突变阳性,余TET2、SRSF2及ASXL1基因均为突变阴性。染色“B-LBL/B-ALL治疗缓解后并发急性单核细胞白血病(AML-M₃)”,分别予以IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)及D-HAG(地西他滨+高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF)方案化疗2个疗程后达完全缓解,后行同胞全相合外周血allo-HSCT,随访至今仍处于完全缓解状态。

例2,男,32岁。因“咳嗽、呼吸困难1个月”于2015年3月24日就诊于外院,胸部CT示:纵隔肿物,左侧胸腔积液。行肿物活检病理学检查示:符合T淋巴瘤母细胞淋巴瘤。骨髓象大致正常。予以VDLP(长春地辛+柔红霉素+培门冬酶+泼尼松)、CAM(环磷酰胺+阿糖胞苷+硫嘌呤)、大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)等方案治疗,期间行腰椎穿刺+鞘注化疗10次,骨髓象、MRD及PET-CT检查均未见异常。2016年8月1日入住我院,血常规:WBC $3.57 \times 10^9/L$,HGB 135 g/L,PLT $197 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例为0.27,中性粒细胞比例为0.60。骨髓象:原始单核细胞比例为0.050。骨髓流式细胞术检查可见5.80%异常髓系肿瘤细胞。基因检测发现TET2和ASXL1突变(单核苷酸多态位点或同义突变)。染色体核型分析未见异常。胸部CT示:前上纵隔片状软组织影,颈部双侧、颌下及腹膜后数枚小淋巴结。诊断为“T-LBL/T-ALL治疗缓解后并发骨髓增生异常综合征”。于2016年8月行同胞全相合外周血allo-HSCT,目前仍处于完全缓解状态。

例3,男,54岁。2013年1月因“腹痛、腹胀”就诊于外院。行结肠肿物活检病理学检查示:CK(-),Vim(+),LCA(+),CD20(+),CD79a(+),CD3(-),Bcl-2(+),CD43(+),CD5(+),CD10(-),cyclinD1(+),Ki-67 阳性指数20%,符合

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.017

基金项目:广东省自然科学基金(2016A030313360);广东省医学科研基金(A2016070)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院

通信作者:聂大年,Email:niedanian@hotmail.com

套细胞淋巴瘤(MCL)。2013年5月开始行R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松)及R-FC(利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺)方案治疗共8个疗程,后行局部放疗,疾病稳定。2015年5月行PET-CT检查,考虑为“淋巴瘤治疗后复发,并淋巴瘤骨髓侵犯”。患者此时出现腹膜后肿物,再次行活检病理学检查诊断为MCL。骨髓象检查示:淋巴瘤骨髓侵犯。2015年6月起予以利妥昔单抗+硼替佐米+来那度胺方案4个疗程及利妥昔单抗+硼替佐米+伊布替尼方案1个疗程治疗,PET-CT复查示:难治性MCL综合治疗后,吻合口代谢未见明显异常;全身多发淋巴结片样影,局部代谢略活跃,疑残留。2015年11月入住我院。血常规:WBC $1.43 \times 10^9/L$,HGB 66 g/L,PLT $171 \times 10^9/L$,单核细胞比例0.12。复查骨髓象:幼稚单核细胞比例为0.245。骨髓流式细胞术检查可见53.9%的幼稚单核细胞。染色体核型分析及FISH未见异常。结合上述检查,诊断为“MCL治疗后出现AML-M₃”。予以CLAG(克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF)及IA方案2个疗程治疗,PET-CT复查示:右半结肠吻合口未见异常代谢灶,全身多发高代谢淋巴结,体积较前增大,数量增多,代谢增高,考虑为淋巴瘤浸润;左肺上叶前段、下叶外基底段及右肺中叶外侧段、下叶内基底段、后基底段散在多个微小结节,部分代谢轻度活跃,考虑为淋巴瘤肺内侵犯可能性大。结合上述检查,诊断为“MCL(IVB期)疾病进展,AML-M₃完全缓解”。后行同胞全相合外周血allo-HSCT,移植术后15个月再次出现腹部肿块及颈部淋巴结肿大,复查骨髓象为完全缓解状态,后因MCL疾病进展及肺部感染死亡。

讨论及文献复习

在经典造血发生模式中,造血干细胞可以进一步分化成髓系和淋巴系祖细胞,但目前研究认为,区分造血干细胞向髓系及淋巴系分化的界限低于以往预期。在急性白血病病程中,肿瘤细胞发生谱系转换的大样本临床报道罕见。尽管在白血病复发时可能出现少数肿瘤细胞表型的改变,但总体上与其初始表型类似。已有多篇个案报道提示这种完全的谱系转换确实存在,但肿瘤细胞起源于同一白血病克隆还是治疗相关的克隆演变,目前尚无定论。现有几种假说可以解释这种现象^[2-5],但具体的作用机制仍不清楚。第一种假说认为化疗筛选出疾病发生时已经存在的少数对药物不敏感的耐药克隆,经治疗后这部分克隆演变成优势克隆,导致谱系转换的发生。另一种假说认为肿瘤性多能干细胞在基因水平发生重编辑,抑或存在与这种谱系转换相关的双能淋-髓系祖细胞。最终,淋巴系表型通过转分化或者间接的去分化与分化发展为髓系表型。有研究者认为红系、T和B淋巴系定向祖细胞阶段的细胞仍具备发育为髓系细胞的潜能^[6-7]。

Rossi等^[1]在1482例急性白血病患者中发现9例发生谱系转换,其中7例由淋巴系白血病转为AML-M₃,2例由髓系白血病转为Pro-B-ALL。9例患儿中有7例出现11q23/MLL重排阳性,虽然所有患儿在治疗过程中根据谱系转换情况均

调整了治疗方案(未行造血干细胞移植),但仍无一例存活,该研究结果也提示谱系转换可能与MLL基因相关。有研究者认为,MLL基因与不同的伙伴基因形成的融合蛋白可能会导致白血病细胞向不同谱系分化,如MLL-AF9和MLL-AF6可能与AML相关,而MLL-AF9和MLL-ENL更多见于ALL^[8]。同时,在MLL阳性的小鼠白血病模型中,微环境对于白血病的谱系形成具有重要作用^[9]。目前国内仅有T-ALL转化为AML的个案报道,并且认为具有免疫表型为CD34⁺CD7⁺CD4⁻CD8⁻sCD3⁻白血病细胞是一种具有向T-淋系/髓系双向分化潜能的造血干细胞,在定向分化前可共表达髓系和淋系标志;CD7⁺急性白血病发生于多能干/祖细胞水平,CD7⁺AML与CD7⁺CD4⁻CD8⁻ALL具有相似的临床特征^[10]。Paganin等^[11]报道1例T-ALL患者治疗后出现AML,并且通过比较基因组杂交和外显子组测序技术发现转化为AML后的基因表达谱与初始T淋巴系祖细胞一致,这一研究提示AML可以起源于T淋巴祖细胞。有研究者认为,早期祖细胞通过各种外在和内在因素的作用发生白血病转化,例如Notch信号对于启动T细胞分化具有重要作用,但它不能单独诱导T细胞编辑。而在白血病样干细胞中Notch1突变可诱导其向髓系及T-淋巴系分化,提示Notch1可能与T细胞/髓系细胞的谱系转换相关^[12]。

治疗相关性髓系肿瘤在实体瘤如乳腺癌、宫颈癌、肾癌及肺癌中多见,在淋巴瘤或多发性骨髓瘤中的中位发病时间是接受烷化剂治疗或放疗后5~10年,而且大部分患者可以出现染色体异常,尤其表现为5、7和11q缺失^[13-14]。我们报道的这3例B细胞淋巴瘤患者在疾病达缓解后均出现克隆性髓系单核表型肿瘤细胞,且染色体核型均正常,结合既往治疗情况及病史暂不考虑治疗相关性髓系肿瘤。

我们的报道与国外的个案报道一致,均支持白血病细胞具有谱系重塑性。但由于目前国内外均缺乏大样本的研究,对这类患者的临床预后观察、疾病异质性及肿瘤细胞发生谱系转换的作用机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Rossi JG, Bernasconi AR, Alonso CN, et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: an unusual event with poor outcome [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9): 890-897. DOI: 10.1002/ajh.23266.
- [2] Germano G, Pigazzi M, del GL, et al. Two consecutive immunophenotypic switches in a child with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2006, 91(5 Suppl): ECR09.
- [3] Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Identification of B/macrophage progenitors in adult bone marrow [J]. *Semin Immunol*, 2002, 14(6): 371-376.
- [4] Hou YH, Srour EF, Ramsey H, et al. Identification of a human B-cell/myeloid common progenitor by the absence of CXCR4 [J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3488-3492. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2839.

- [5] Hutter C, Attarbaschi A, Fischer S, et al. Acute monocytic leukaemia originating from MLL-MLLT3-positive pre-B cells [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150 (5): 621-623. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08239.x.
- [6] Kawamoto H, Katsura Y. A new paradigm for hematopoietic cell lineages: revision of the classical concept of the myeloid-lymphoid dichotomy [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30 (5): 193-200. DOI: 10.1016/j.it.2009.03.001.
- [7] Bell JJ, Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for T cells possess myeloid lineage potential [J]. *Nature*, 2008, 452(7188): 764-767. DOI: 10.1038/nature06840.
- [8] Muntean AG, Hess JL. MLL-AF9 leukemia stem cells: hardwired or taking cues from the microenvironment? [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13 (6): 465-467. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.05.012.
- [9] Wei J, Wunderlich M, Fox C, et al. Microenvironment determines lineage fate in a human model of MLL-AF9 leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13 (6): 483-495. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.04.020.
- [10] 刘慧娟, 刘忠文, 李玉龙, 等. 急性淋巴细胞白血病转为急性髓系白血病一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(10): 888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.028.
- [11] Paganin M, Buldini B, Germano G, et al. A case of T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsed as myeloid acute leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (9): 1660-1663. DOI: 10.1002/pbc.26054.
- [12] Palomero T, McKenna K, O-Neil J, et al. Activating mutations in NOTCH1 in acute myeloid leukemia and lineageswitch leukemias [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (11): 1963-1966. DOI: 10.1038/sj.leu.2404409.
- [13] Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001 [J]. *Leukemia*, 2002, 16 (12): 2366-2378. DOI: 10.1038/sj.leu.2402713.
- [14] Jagasia MH. Complications of hematopoietic neoplasms. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. *Wintrobe's clinical hematology* [M]. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:1669-1693.

(收稿日期:2017-12-27)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名人的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部