

• 个案分析 •

T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病 1 例^{*}尚倩文¹, 张 阳^{1#}, 王 奥², 王 惟¹, 陆芸瑶¹, 李品宏¹, 杨 茜¹, 廖灵珊¹, 吴立翔^{1△}

1. 重庆大学附属肿瘤医院肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030;

2. 重庆医药高等专科学校附属第一医院内分泌科, 重庆 400000

关键词: T 淋巴母细胞淋巴瘤; 慢性粒细胞白血病; Ph 染色体**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.027**文章编号:** 1673-4130(2022)14-1790-03**中图法分类号:** R733.1**文献标志码:** C

白血病、淋巴瘤均属于血液系统常见的恶性肿瘤,二者同时发生的情况在临幊上较为罕见,而同一患者同时发生髓系白血病及淋巴瘤的情况更为罕见。目前,因该病发病机制尚不清楚,治疗手段相当有限,通常预后较差。现本文就重庆大学附属肿瘤医院 1 例初诊为 T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病的患者进行报道。

1 临床资料

1.1 体格检查 男性患者,29岁,因“发现双侧颈部多发性包块 5 d”入院。入院查体:双侧颈部中上份可扪及多个肿块,其特点为质硬、边界不清、活动度差、固定,最大径为 5~6 cm,双侧腋窝可扪及数枚肿块,其最大径为 2~3 cm,颌下区扪及数个小淋巴结,光滑,活动度可,边界清楚。腹软,肝、脾肋缘下未及。

1.2 实验室检查 2020 年 10 月 21 日该患者血常规检测结果:红细胞 $4.13 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 123 g/L, 血小板 $218 \times 10^9/L$, 白细胞计数 $154.39 \times 10^9/L$, 其中原始粒细胞+幼稚粒细胞 38%, 中性杆状核粒细胞 45%, 中性分叶核粒细胞 15%, 淋巴细胞 2%。肝肾功能未见明显异常。血浆中人类疱疹病毒 4 型 DNA 测定: $<5 \times 10^2$ copy/mL。外周血流式细胞计数: 中性粒细胞占全部有核细胞的 92.3%, 其比例明显升高, 部分细胞异常表达 CD56, CD10 表达降低; 幼稚粒细胞比例增高, 其发育模式异常。中性粒细胞碱性磷酸酶积分降低。骨髓穿刺结果提示: 增生性骨髓象, 粒细胞增高占 77.0%。行骨髓 BCR-ABL 基因检测提示: BCR/ABL(P210) 融合基因阳性, 拷贝数为 1.07×10^6 , BCR-ABLp210/ABL 为 42.8%, BCR/ABL(P190)、BCR/ABL(P230)融合基因为阴性。

1.3 病理及影像学检查 双侧颈部彩超显示, 颈下、双颌下、双颈、双颈外侧区淋巴结肿大。正电子发射

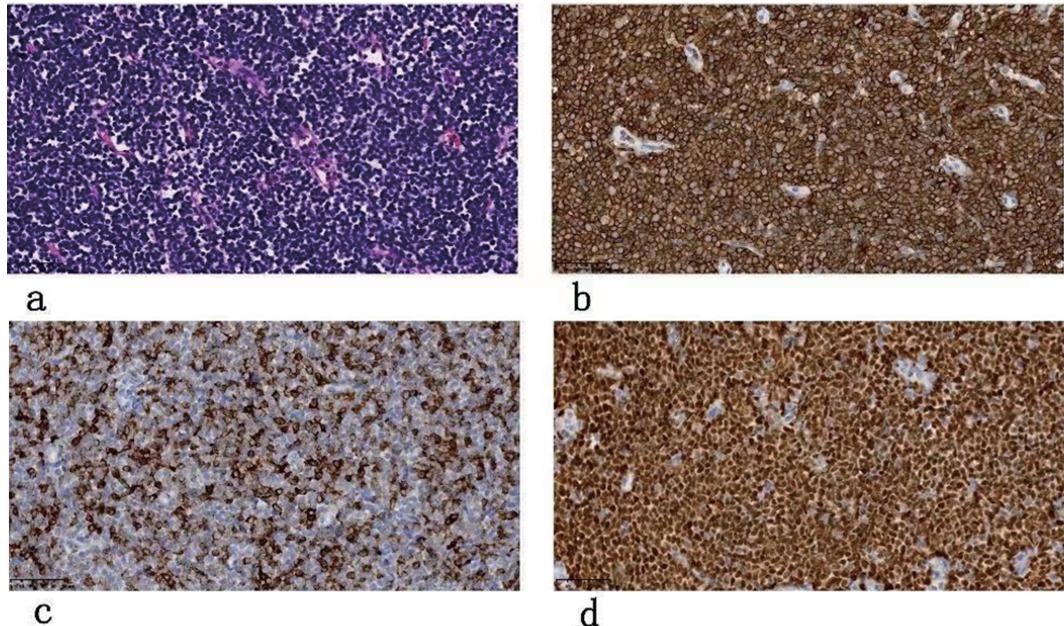
计算机断层显像(PET-CT)/计算机断层扫描(CT): (1)全身多发代谢增高淋巴结, 考虑血液恶性病变; (2)口咽两侧壁软组织增厚, 代谢增高, 考虑肿瘤累及; (3)肝包膜代谢增高灶, 考虑肿瘤累及, 脾大; (4)全身骨代谢弥漫性增高。该患者于 2020 年 10 月 28 日行右颈淋巴结穿刺, 穿刺病理结果提示, 查见异型淋巴样细胞弥漫性浸润。进一步行免疫组化结果提示, CD21(-)、CD20(-)、PAX-5(-)、CD19(-)、CD10(+)、Bcl-6(-)、MUM-1(-)、C-myc(+50%)、Bcl-2(+)、P53(+5%)、CD5(+)、CyclinD1(-)、SOX(-)、CD30(-)、CD23(-)、TdT(+)、CD3(+)、Ki67(+90%)、CD2(+)、CD7(+)、CD4(-)、CD8(+)、CD56(-)、GranzymB(-)、TIA-1(-)、ALK(-)、LCA(+)、EMA(-)、CD15(-)、K(-)、P63(-), 穿刺病理结果诊断为 T 淋巴母细胞淋巴瘤, 见图 1。

1.4 诊断与治疗 结合该患者病情故最终诊断:(1) T 淋巴母细胞淋巴瘤(IV 期 A 组中高危); (2)慢性粒细胞白血病 BCR/ABL(P210+) 中危组。经血液内科全科讨论后, 该患者于 2020 年 11 月 18 日开始行长春地辛+柔红霉素+培门冬酶+地塞米松方案诱导化疗, 同时予伊马替尼治疗。治疗 1 个周期后该患者浅表淋巴结逐渐消退, 因复查 BCR-ABLp210/ABL 增高至 107.65%, 将伊马替尼更换为二代酪氨酸激酶抑制剂即尼洛替尼进行治疗, 于 2021 年 1 月 12 日至 3 月 27 日行 3 个周期的诱导化疗, 化疗后该患者出现骨髓抑制, 后停用尼洛替尼。鉴于 T 淋巴母细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病的患者一般化疗效果较差, 经血液内科全科讨论后认为可行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT), 与该患者及家属交代病情, 排除骨髓移植禁忌证后, 于 2021 年 5 月 25 日行人类白细胞

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172374);中国博士后科学基金(2021M693730)。[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: wlx124610@aliyun.com。网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220526.1852.004.html>(2022-05-27)

抗原全相合亲缘性异基因外周血造血干细胞移植，供者为其胞弟，血型为 O 型 Rh 阳性供给 A 型 Rh 阳性，预处理采用氟达拉滨十阿糖胞苷十白消安十环磷酰胺方案，总计回输单个核细胞计数为 $14.22 \times 10^8 / \text{kg}$ ，CD34+ 细胞计数为 $8.53 \times 10^6 / \text{kg}$ ，共回输外周血

造血干细胞 370 mL 。15 d 后，粒系造血重建，32 d 后，巨核系造血重建，30 d 后，该患者出现移植后迟发型出血性膀胱炎，予以对症处理后好转，现患者 allo-HSCT 后 6 个多月，定期复查随访。



注：a 表示 HE 染色 ($\times 400$)，b 表示 CD7 ($\times 400$)，c 表示 CD10 ($\times 400$)，d 表示 TdT ($\times 400$)。

图 1 淋巴结组织活检

2 讨 论

多原发性恶性肿瘤是指在无前期放化疗的基础上，同时或先后发生于同一或成对器官组织、同一系统不同部位及不同系统的器官组织的 2 个或 2 个以上的肿瘤，属于各自独立的原发性肿瘤，发生时间小于 6 个月的 2 种肿瘤称为同时性多原发性恶性肿瘤，发生时间大于 6 个月的称为异时性多原发性恶性肿瘤。一般来说，异时性多原发性恶性肿瘤较多见，约占 90%，同时性多原发性恶性肿瘤则较为少见，约占 10%^[1]。白血病、淋巴瘤均属于血液系统常见的恶性肿瘤，初诊时诊断为淋巴瘤合并髓系白血病在国内外鲜有报道。而目前针对该病没有标准治疗方案，在治疗方案中常常需兼顾髓系和淋系恶性肿瘤的治疗。苏红^[2]曾报道过 1 例初诊时外周 T 细胞型非霍奇金淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病患者，采用环磷酰胺十吡柔比星十长春新碱十地塞米松方案，经 8 个周期化疗后淋巴结明显缩小，在化疗期间，同时口服甲磺酸伊马替尼，化疗完成后评估病情达完全细胞遗传学缓解；王璐等^[1]报道 1 例淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病患者，但该患者先诊断为小 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤，经过 2 周期化疗后发现合并慢性粒细胞白血病，采用异环磷酰胺 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷化疗 2 个

周期，同时予以伊马替尼治疗，但该患者治疗后失访，治疗效果无法评价。ACAR 等^[3]报道过 1 例套细胞淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病，ZAMECNIKOVA 等^[4]报道过 1 例弥漫大 B 淋巴瘤合并慢性粒细胞白血病。ICHINOHASAMA 等^[5]回顾性分析了 20 例慢性粒细胞白血病合并淋巴结肿大的患者，并根据遗传学背景将其分为两种类型，淋巴瘤为慢性髓细胞白血病髓外急淋变表现（两种肿瘤有相同的遗传学背景）和 Ph(+) 慢性粒细胞白血病合并 Ph- 非霍奇金淋巴瘤（两种肿瘤有不同的遗传学背景），本研究该患者骨髓及淋巴结活检 BCR/ABL 均为阳性，提示两者可能有相同的遗传学背景。

白血病和淋巴瘤同时发生的发病机制尚不清楚，可能与以下几个方面有关：(1) 遗传易感性：抑癌基因的变异和缺失及癌基因的过度表达与其发生有高度相关性，染色体的断裂、易位等改变可导致第 2 种肿瘤的发生^[2]。(2) 共同的病原体感染：人 T 淋巴细胞白血病病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人类疱疹病毒等均可同时诱发淋巴瘤与白血病^[6]。(3) 造血干细胞分化假说，由于异常的造血干细胞，淋巴系和髓系均出现异常分化并互相转化^[7]。(4) 免疫识别功能减退，淋巴系或者粒系分化

异常,均可导致机体免疫防御、监视等功能下降,很可能为第 2 种肿瘤的发生提供基础。

本研究中该患者发病隐匿且迅速,仅以颈部无痛性肿物为主要临床表现,经颈部淋巴结活检后证实为 T 淋巴母细胞淋巴瘤,结合患者的血象、骨髓象、基因检测结果诊断为慢性粒细胞白血病,最终确诊:(1)T 淋巴母细胞淋巴瘤(IV 期 A 组中高危);(2)慢性粒细胞白血病 BCR/ABL(P210+) 中危组。因为该患者此前未行任何治疗,排除了放化疗所导致的继发肿瘤的可能,由于骨髓及淋巴结活检 BCR/ABL 均阳性,提示该患者的两种肿瘤可能具有相同的遗传学背景。临床医师除了关注肿瘤患者的原发病灶外,还需提高对多种原发恶性肿瘤可能同时存在的认识,尤其当怀疑淋巴瘤的患者出现淋巴瘤伴有不能解释的外周血血象异常情况时,需警惕是否同时合并白血病,及时行骨髓涂片、流式细胞分型等检查明确诊断并积极治疗。因目前髓系白血病合并淋巴瘤的发病机制尚不清楚,加上没有标准的治疗方案,导致其生存预后较差。在将来的研究治疗中,研究者应进一步探索其发病机制,为该类患者制订合理的治疗方案,延长生存时间。

参考文献

[1] 王璐,魏旭东,米瑞华,等. 淋巴瘤合并髓系白血病三例并

(上接第 1789 页)

- [1] definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 孔庆华,白久武,王晓如,等.三种评分系统在老年社区获得性肺炎危险度分层及病情评估中的应用[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2):138-143.
- [3] WANG S M, LIU G Q, XIAN H B, et al. LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF- κ B signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4898-4907.
- [4] BERGQUIST M, SAMUELSSON L, LARSSON A, et al. TNFR1, TNFR2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and heparin binding protein in identifying sepsis and predicting outcome in an intensive care cohort [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15350.
- [5] HU P, CHEN Y, PANG J, et al. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis [J]. Innate Immun, 2019, 25 (8): 465-472.
- [6] TÖRNBLOM S, NISULA S, VAARA ST, et al. Early prolonged neutrophil activation in critically ill patients with sepsis [J]. Innate Immun, 2021, 27(2): 192-200.

文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 149-151.

- [7] 苏红. 非霍奇金淋巴瘤合并髓系白血病 2 例并文献复习 [D]. 太原:山西医科大学, 2018.
- [8] ACAR H, ECIRLI S, GUNDOGAN F, et al. Simultaneous occurrence of chronic myelogenous leukemia and non-Hodgkin lymphoma at diagnosis [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1999, 108(2): 171-174.
- [9] ZAMECNIKOVA A, VRANOVSKY A, HLAVCAK P. Coexistence of philadelphia-positive chronic granulocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma at initial diagnosis [J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(2): 429-431.
- [10] ICHINOHASAMA R, MIURA I, TAKAHASHI N, et al. Ph-negative non-hodgkin's lymphoma occurring in chronic phase of ph-positive chronic myelogenous leukemia is defined as a genetically different neoplasm from extramedullary localized blast crisis: report of two cases and review of the literature [J]. Leukemia, 2000, 14(1): 169-182.
- [11] 张昊,丛庆学. 急性髓系白血病 M1 合并 T 细胞性淋巴细胞性淋巴瘤 1 例[J]. 赤子(上中旬), 2014, 20(11): 304.
- [12] STASS S, MIRRO J, MELVIN S, et al. Lineage switch in acute leukemia [J]. Blood, 1984, 64(3): 701-706.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-02-28)

- [13] 李晓慧,岳胜,杜小静,等. ICU 重症感染患者血清 C-反应蛋白、内毒素、肝素结合蛋白水平及其预测价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 97-101.
- [14] SONG Y, CHEN Y, DONG X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: a meta-analysis [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(8): 1571-1576.
- [15] ZHOU Y, LIU Z, HUANG J, et al. Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein: a prospective cohort study in China [J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e026527.
- [16] 杨亚南,邵换璋,史源,等. 肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对脓毒性休克的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(3): 336-340.
- [17] 董照刚,郑喜胜,冯永利,等. 肝素结合蛋白联合人体抗胰岛素 LL-37 对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. 广东医学, 2020, 41(4): 78-81.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-06-20)