

个 案

弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发急性髓系白血病 1 例
并文献复习

汕头大学医学院第一附属医院 许琳蔚 邢学仰 陶红芳 苏永忠*, 汕头 515041

关键词 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 急性单核细胞白血病; 免疫紊乱; 癌基因; 基因重排

中图分类号 R733.7 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20200524

随着美罗华、来那度胺等药物的应用,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 得到更好的治疗,生存时间明显延长,然而同时,治疗相关的第二肿瘤越来越引发关注^[1]。常见的第二肿瘤主要为白血病、乳腺癌,预后较差^[2]。本文报道 1 例 DLBCL 继发急性单核细胞白血病,并复习相关文献。

病例资料

患者女,64 岁,2018 年 3 月 26 日因“咽痛伴吞咽梗阻 1 个月余”于汕头大学医学院第一附属医院住院,行喉部 CT 示舌根软组织肿块,性质待定。经气管内麻醉行舌根肿物活检+气管切开术,术后病理报告:“舌根”横纹肌间见大量淋巴样细胞浸润,免疫组化染色结果:CD20、CD79a、Bcl-2、CD10、Bcl-6、Mum-1 均(+),Kappa 弱(+),Ki-67 约 75% (+),C-Myc 约 5% (+),Lammbda、CyclinD1、CD3、CD7、CD5、CD23 均(-),考虑为 DLBCL,非特殊型,生发中心来源。血常规白细胞(WBC) $9.04 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N)69.5%,血红蛋白(Hb)128 g/L,血小板计数(PLT) $340 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学:取材部位骨髓粒系、红系、巨核系增生活跃,未见明显异常细胞。骨髓活检病理:“骨髓”可见 12 个较完整骨髓腔,腔内红黄骨髓比例约 1:1。巨核细胞 < 2 个/HPF。未见淋巴瘤细胞。骨髓免疫组化:MPO (部分+),CD235a(部分+),CD20(个别+),CD3 (个别+),Ki-67(20%+),P53(-)。心脏彩超:射血分数(EF) 64%,室间隔基底段增厚,主动脉瓣轻度返流,三尖瓣轻度返流,左室舒张功能减退。腹部彩超:脂肪肝(轻度),肝左叶小囊肿,左肾小囊肿。建议患者行 PET-CT 评估肿瘤分期,患者因经济原因拒绝。行颈部增强 CT 及胸部、全腹部 CT 平扫,

除了舌根部可见肿块之外,其他部位未见明显肿块及淋巴结肿大,考虑肿瘤局限于舌根部,诊断:DLBCL(非特殊型,生发中心来源,I 期 A 组)。2018 年 4 月 13 日~2018 年 7 月 27 日期间予六个疗程 R-CHOP(R 600 mg d0, VDS 4 mg d1, CTX 1.2 g d1, Liposome doxorubicin 40 mg d1, Pred 90 mg, d1~5)方案化疗,化疗结束后评估病情为完全缓解,出院规律口服来那度胺维持治疗。2018 年 9 月 3 日~2019 年 7 月 21 日每 3 个月返院行全身 CT 检查,未见肿瘤复发,且血常规在正常值范围。2020 年 2 月 5 日患者因头晕伴胸闷、呼吸困难,乏力、纳差再次入院,全身 CT 除颈部淋巴结较前增大外,余部位未见淋巴结肿大及肿块。血常规 WBC $1.37 \times 10^9/L$, Hb 68 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$, 乳酸脱氢酶 423 U/L, 骨髓细胞学:急性髓系白血病骨髓象(考虑 AML-M5b), KRAS、PT-PN11、FLT3 检测到突变, MLL 融合基因阳性,染色体核型:47, XX, +8[10], 流式细胞学:异常细胞群占 39.34%, 表达 HLA-DR、CD71、CD64、CD56、CD4、CD15、CD38、CD13、CD13、CD14、CD117。患者及家属拒绝化疗,放弃治疗出院。

讨 论

第二肿瘤又称重复癌,根据与第一肿瘤发生间隔时间分为同时性(发生时间 < 6 个月)和异时性(发生时间 > 6 个月)。各肿瘤之间必须独立存在,都为恶性,且均有各自独特的病理形态学特征,排除相互转移的可能^[3]。恶性淋巴瘤与急性白血病可互为第二肿瘤,DLBCL 治疗相关的恶性血液病包括急性髓系白血病(M2、M3、M5 多见)、骨髓增生异常综合征等^[4],急性淋巴细胞白血病较为少见。

目前关于并发第二肿瘤普遍认为有以下因素:年龄、放化疗、免疫紊乱及异常癌基因。有学者认为在年龄较大的 DLBCL 人群中,并发第二肿瘤的发生率增加^[5],但也有研究认为 20 岁前诊断非霍奇金淋

* 通信作者:苏永忠, E-mail: suyzt@126.com

巴瘤并发第二肿瘤发生率^[6],这可能与这部分淋巴瘤患者得到很好的治疗及更长时间的维持及随访有关。

治疗相关的放化疗尤其是烷化剂、蒽环类药物对于第二肿瘤的发生起到关键的作用,DLBCL 经典治疗方案 RCHOP 中环磷酰胺作为一种烷化剂,其主要与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成、干扰 RNA 功能^[3],抑癌亦能致癌。蒽环类药物插入 DNA 碱基对之间与氨糖呈静电结合,抑制 DNA 合成,破坏细胞膜结构和功能,同时也具有致癌作用^[7]。化疗药物剂量的蓄积也是影响因素之一,徐原林等^[8]研究发现接受 >8 个周期 CHOP 化疗的患者继发第二肿瘤的发生率更高。另外常志娟^[9]及本文报道的患者均接受了 6 个周期 RCHOP 化疗,发生急性髓系白血病与确诊 DLBCL 时间间隔接近 2 年,傅华等^[3]报道 DLBCL 患者在接受 6 个周期 RCHOP 方案化疗后疾病进展,最终并发骨髓增生异常综合征,其时间间隔 1 年余。但也有研究发现首发肿瘤与第二肿瘤的间隔中位时间为 5 年,其中治疗相关性急性白血病间隔中位时间为 4.75 年(1.5~14)^[10],与本文相差较大,不过该研究首发肿瘤不限于 DLBCL,这可能与 DLBCL 患者比其他实体肿瘤接受更高剂量和更多种类化疗药物相关。

大多数恶性淋巴瘤的患者体内存在免疫紊乱、免疫逃逸^[11],治疗相关的放化疗进一步损伤免疫系统,造成染色体的损伤和丢失或增加^[4]。研究认为治疗相关性的急性白血病患者大多存在染色体的异常和多种预后不良基因的突变^[10,12],本例患者存在染色体 +8 及 MLL 融合基因阳性、FLT3 阳性与此相符。

美罗华开启了 DLBCL 治疗的新时代,极大地提高了患者疗效及生存时间^[13,14],但也有研究认为美罗华可强烈抑制免疫、释放细胞因子,导致免疫紊乱,增加第二肿瘤的发生率^[1],细胞因子如白介素(IL)-5、IL-6、IL-9、TNF α 的异常表达影响细胞生长环境,也参与了肿瘤的发生发展^[15]。DLBCL 患者体内 IL-9 过度表达^[16],诱导浆细胞增生影响细胞环境,可能与第二肿瘤生成相关;异常癌基因如 c-myc、BCL-2、BCL-6 的过度激活也可促使肿瘤生长^[17],但双打击或三打击患者罹患第二肿瘤发生率是否较其他淋巴瘤患者增加,仍需要进一步研究。

部分研究者认为 DLBCL 患者发病时疾病分期与第二肿瘤的发生相关,在淋巴瘤确诊后 5 年内,初诊分期为 I/II 期的患者第二肿瘤发生率稍高于 III/

IV 期患者;而淋巴瘤确诊后 10~15 年,III/IV 期患者第二肿瘤(特别是血液系统)发生率高于 I/II 期患者^[18]。

另外,来那度胺作为一种免疫调节剂也被广泛应用于恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的维持治疗,但有报道来那度胺作为维持治疗可增加多发性骨髓瘤患者第二肿瘤的发生率^[19~21],但 DLBCL 患者使用来那度胺维持治疗是否增加第二肿瘤发生仍需要进一步的观察。

目前认为继发第二肿瘤的影响因素较多,但具体机制并不清楚,Higuchi 等^[22]报道 1 例确诊 M2 且具有 t(3,4)(p25;q21)的患者经化疗后达完全缓解,染色体核型也转为正常,但 6 年 4 个月后继发 EBV 病毒阳性的 DLBCL 且同样具有 t(3,4)(p25;q21)。经对这 2 种肿瘤细胞免疫重链重排的检测,发现继发第二肿瘤与原发的恶性肿瘤可能源自同一造血祖细胞,然而在随后克隆演变的过程中发生不同的基因重排,导致不同肿瘤的发生。

综上所述,恶性淋巴瘤并发第二肿瘤预后较差,导致生存期明显缩短,因此在临床治疗中,需警惕第二肿瘤的发生。

参考文献

- 1 Li Tao, Clarke CA, Rosenberg AS, et al. Subsequent primary malignancies after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era[J]. Br J Haematol, 2017, 178(1): 72-80.
- 2 Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship. [J]. Leuk Res, 2014, 38(3): 418-420.
- 3 傅华,甘欣,锦徐,等. 恶性淋巴瘤合并第二肿瘤 5 例病例报告及文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(5): 429-432.
- 4 李志强. 原发性恶性肿瘤并发急性白血病(附 4 例报告及 48 例国内文献复习)[J]. 医学综述, 1995, 5: 234-235.
- 5 Jiang S, Zhen H, Jiang H. Second primary malignancy in diffuse large B-cell lymphoma patients: A SEER database analysis[J]. Curr Probl Cancer, 2020, 44(1): 100502.
- 6 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, 26(11): 1850-1857.
- 7 关晶. 6 种常用抗癌药物对体外培养淋巴细胞遗传损伤的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2009, 6: 471-476.
- 8 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. 非霍奇金淋巴瘤继发第二肿瘤 54 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(19): 1426-1429.
- 9 常志娟, 李建, 虎蔡真. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发急性早幼粒细胞白血病 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(24): 3503-3504.
- 10 把环环, 刘心. 恶性血液病并发第二肿瘤的临床特征与危险因素分析(附 33 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 25(16): 133-137.
- 11 Shree T, Li Q, Glaser SL, et al. Impaired Immune Health in Survivors of Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15):

- 1664-1675.
- 12 Nguyen JC, Kubik MJ, Broome HE, et al. Successful treatment of both double minute of C-MYC and BCL-2 rearrangement containing large B-cell lymphoma with subsequent unfortunate development of therapy-related acute myeloid leukemia with t(3;3) (q26.2;q21) [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(11): 883-891.
 - 13 Coiffier B, Pfreundschuh M, Stahel R, et al. Aggressive lymphoma: improving treatment outcome with rituximab [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2002, 13 Suppl 2: S43-S50.
 - 14 Hu X, Zeng M, Yang SE, et al. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8494.
 - 15 Hashwah H, Bertram K, Stirn K, et al. The IL-6 signaling complex is a critical driver, negative prognostic factor, and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, (11) 10: e10576.
 - 16 Xiao Lv, Feng LL, Fang XS, et al. Overexpression of IL-9 receptor in diffuse large B-cell lymphoma. [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(5): 911-916.
 - 17 Sm H, Ad Z, Li G, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3. 2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(9): 1067-1079.
 - 18 Major A, Smith DE, Ghosh D, et al. Risk and subtypes of secondary primary malignancies in diffuse large B-cell lymphoma survivors change over time based on stage at diagnosis [J]. *Cancer*, 2020, 126(1): 189-201.
 - 19 Costa LJ, Godby KN, Chhabra J, et al. Second primary malignancy after multiple myeloma-population trends and cause-specific mortality [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(4): 513-520.
 - 20 Sinit RB, Hwang DG, Vishnu P, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia in an elderly man with plasma cell myeloma and long-term exposure to thalidomide and lenalidomide: a case report and literature review. [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1147.
 - 21 Merz AMA, Merz M, Hillengass J, et al. The evolving role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(10): 889-898.
 - 22 Higuchi M, Sasaki M, Kawadoko S, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma following acute myeloid leukemia: a common clonal origin indicated by chromosomal translocation t(3;4) (p25;q21) [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(4): 482-487.
- (2020-04-22 收稿 2020-07-13 修回)

(上接第 429 页)

- 8 王伟林, 杨振帆, 范上达. 肝移植术后神经系统并发症 [J]. *肝胆外科杂志*, 1999, 7(3): 183-186.
 - 9 王秀婷, 贺海涛, 郭永亮, 等. 环孢霉素 A 引起癫痫发作二例 [J]. *中华血液学杂志*, 1998, 19(6): 334.
 - 10 杨天新, 黄强, 孙酬经, 等. 脐血移植术并发癫痫发作临床分析 [J]. *浙江实用医学*, 2004, 9(6): 400-401.
 - 11 Boughammoura A, Touzé E, Oppenheim C, et al. Reversible angiopathy and encephalopathy after blood transfusion [J]. *J Neurol*, 2003, 250(1): 116-118.
 - 12 Saito K, Shimizu Y, Higuma M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome after Rapid Blood Transfusion [J]. *Intern Med*, 2019, 58(15): 2225-2230.
 - 13 Raj S, Killinger J, Overby P. Blood transfusion in sickle cell disease leading to posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(10): 1284-1286.
 - 14 Nakamura Y, Sugino M, Tsukahara A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with extensive cytotoxic edema after blood transfusion: a case report and literature review [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 190.
 - 15 Zhao ZY, He F, Gao PH, et al. Blood transfusion-related posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342(1-2): 124-126.
 - 16 Hinche J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500.
 - 17 Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1043-1049.
 - 18 Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(5): 785-790.
 - 19 Beitinjaneh A, McKinney AM, Cao Q, et al. Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(3): 300-308.
 - 20 魏世津, 张璐仁. 基因重组人红细胞生成素引起高血压、癫痫频繁发作临床讨论 [J]. *透析与人工器官*, 1996, 7(1): 32-33.
- (2020-06-10 收稿 2020-07-03 修回)