

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0175

病例报告

伯基特淋巴瘤治疗后继发急性髓系白血病 1 例

马立, 赵明峰

(天津市第一中心医院血液科, 天津 300192)

关键词 伯基特淋巴瘤; 急性髓系白血病; 治疗相关性

中图分类号 R552

文献标志码 B

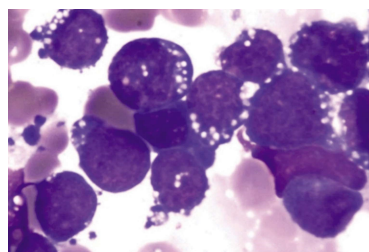
文章编号 1006-8147(2024)02-0175-03

治疗相关性急性髓系白血病(treat-related acute myeloid leukemia, t-AML)是血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤患者放化疗后继发的第二肿瘤。有研究显示,随着细胞毒类化疗药物的应用以及患者生存时间的延长,t-AML已占到所有急性髓系白血病(AML)的10%~20%,并且呈增长趋势^[1]。相较于初治AML,t-AML的治疗反应差、侵袭性强、中位总生存期较短,是影响患者远期生存的严重并发症。t-AML常继发于乳腺癌等实体肿瘤和淋巴组织增殖性疾病,而继发于伯基特淋巴瘤的病例报道较少。现将收治的1例伯基特淋巴瘤以骨髓受累起病,治疗后继发t-AML的病例报道如下,以提高对淋巴瘤继发t-AML的认识。

1 病例介绍

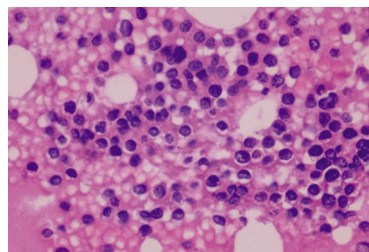
患者男性,60岁,2021年9月无明显诱因自觉腰背部、双下肢疼痛伴乏力于河北省某医院就诊,9~10月多次检查血常规,血小板波动于 $35 \times 10^9/L \sim 47 \times 10^9/L$ 。2021年10月23日入血液科完善相关化验检查:血常规:血小板 $28.00 \times 10^9/L \downarrow$,白细胞 $3.13 \times 10^9/L \downarrow$,血红蛋白 $108 \text{ g/L} \downarrow$,乳酸脱氢酶(LDH) $1\,722.3 \text{ U/L} \uparrow$,铁蛋白(Fer 发光) $>2\,000.0 \text{ ng/mL} \uparrow$,获得性免疫缺陷病毒(HIV)及EB病毒检测均阴性,查体未见明显肿大淋巴结。骨髓细胞形态学:胸骨骨髓见82.5%的淋巴瘤样异常细胞(图1),胞体中等偏大,核染色质粗糙,胞质深蓝见有大量空泡,考虑伯基特淋巴瘤。流式细胞学:该标本中92.91%的细胞(占全部有核细胞)考虑为异常单克隆B淋巴细胞,表达CD19、CD20、CD10、CD79b、CD38,不表达CD5、CD34、CD123、CD138、CD11c、bcl-2、Ki67表达率91.2%。髂骨骨髓活检:髓腔内多为较一致淋巴细胞,呈弥漫性增生(图2)。免疫组化CD20弥漫阳性,MPO阴性,CD163零散阳性,CD3和CD42b阴性。骨髓染色体:45,X,-Y [5]/46,XY [15]。荧光原位杂交(FISH):TP53(17p13)基因缺失;MYC/IgH基因重

排阳性;bcl-2、bcl-6基因重排阴性。B细胞淋巴瘤基因突变:TP53突变阳性,变异频率69.79%。血尿免疫固定电泳未见异常。综合上述检查结果诊断为伯基特淋巴瘤(Ann Arbor分期IV期,骨髓受累)。



注:伯基特淋巴瘤细胞

图1 骨髓涂片(瑞氏染色,1 000 \times)



注:大小一致淋巴细胞弥漫增生

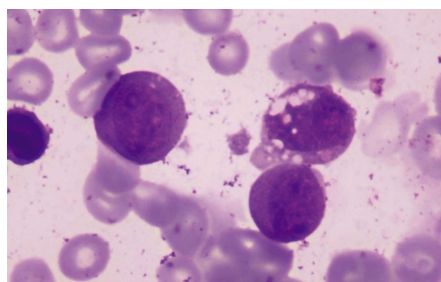
图2 骨髓活检(HE染色,400 \times)

患者于2021年10月29日行R+Hyper-CVAD方案联合化疗,并予对症支持。于2021年11月30日复查骨髓细胞学及流式细胞学显示:伯基特淋巴瘤治疗后骨髓增生明显活跃,未见明显异常表型单克隆B淋巴细胞。后继续进行R+MTX+Ara-C/R+DA-EPOCH方案联合化疗巩固4个周期,骨髓抑制期予以抗感染、输注红细胞、血小板等对症治疗,期间行腰穿+鞘内注射预防中枢神经系统白血病。化疗间期多次复查骨髓细胞学及流式细胞学结果均为缓解状态。患者于2022年9月21日行利妥昔单抗(单抗)+泽布替尼治疗,后病情平稳,于2022年10月15日出院口服泽布替尼治疗。

患者于2023年1~5月多次入院复查骨髓,骨髓增生均减低,流式细胞学未见异常,但血常规持续减低,白细胞波动在 $2.32 \times 10^9/L \sim 3.11 \times 10^9/L$,血小

作者简介 马立(1979-),女,主管技师,学士,研究方向:临床血液检验;通信作者:赵明峰,E-mail:mingfengzhao@sina.com。

板波动在 $13 \times 10^9/L \sim 37 \times 10^9/L$, 予以促进造血及输注血小板对症治疗。后患者于 2023 年 6 月 19 日入院再次复查胸骨骨髓显示: 增生明显活跃, 见偏幼稚单核细胞 (2.5%); 流式细胞学显示: 未见明显异常表型单克隆 B 细胞, 单核细胞比例增高, 部分表型考虑为偏幼稚阶段单核细胞。患者于 2023 年 9 月 4 日因乏力明显入院, 复查骨髓形态学显示: 髓系细胞增生明显, 其中异常细胞比例为 30%, 不排除原始幼稚细胞 (图 3); 流式细胞学显示: 异常细胞占有核细胞的 39.7%, 主要表达 CD38、CD33、HLA-DR、CD64、CD11c、MPO, 少部分表达 CD117, 弱表达 CD13、CD14, 考虑原始幼稚单核细胞表型。染色体结果为复杂核型: $43, XY, -5, der(7)t(5;7), -9, -11, ins(15;?)(q25;?), der(17), add(19)(p13)[18]/44, idem, +add(19)(p13)[1]/46, XY, add(20)(q13)[1]$ (图 4)。髓系肿瘤相关基因热点突变筛查: TP53 突变阳性。综合上述结果诊断为 t-AML。后予以阿扎胞苷+维奈克拉化疗, 待骨髓抑制期后复查骨髓及流式细胞学, 未见异常髓系原幼细胞, 该疗程治疗达缓解状态。继续口服维奈克拉化疗, 患者粒细胞缺乏伴发热、腹泻, 暂停用维奈克拉, 予舒普深抗感染、升白、输血对症治疗。但患者仍间断发热, 结合病原学检测结果, 考虑不排除结合分枝杆菌血流感染, 2023 年 10 月 26 日家属要求出院回当地抗结核治疗, 故后续原发病治疗结果有待观察。



注: 髓系原始幼稚细胞

图 3 骨髓涂片 (瑞氏染色, 1 000×)

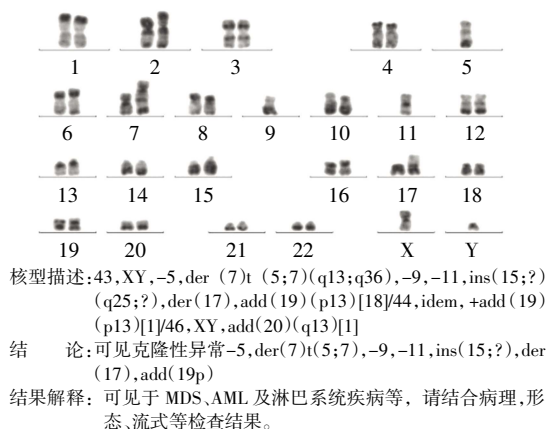


图 4 骨髓染色体复杂核型

2 讨论

伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL) 属非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中 B 细胞淋巴瘤的一种, 约占成年人淋巴瘤的 1%~2%, 好发于青少年和儿童, 疾病进展快, 侵袭度高, 在成年人中少见且预后相对较差^[2]。伯基特淋巴瘤包括流行性、散发性和免疫缺陷相关性 3 种亚型。散发性伯基特淋巴瘤常见因腹部肿块和淋巴结肿大起病, 而本病例为骨髓受累起病相对少见。伯基特淋巴瘤实验室检查特点: MYC 基因与 Ig 基因易位为伯基特淋巴瘤特征性遗传学改变 (约 80% 的病例形成 MYC/IgH 的融合基因), 无 bcl-2、bcl-6 基因重排; 骨髓形态学胞质呈深蓝色, 可见多个“空泡”; 组织学特点为单一、中等大小、核圆的淋巴细胞弥漫性增生, 典型病例可见由吞噬核碎片的组织细胞形成“星空”现象, Ki-67 表达水平常 >90%; 流式细胞学典型表型为 CD20(+), CD10(+), bcl-6(+), bcl-2(-), TdT(-)^[3]。

化疗、放疗及免疫治疗或联合治疗可能导致治疗相关性骨髓增生异常综合征 (t-MDS) 或 t-AML, 统称为治疗相关性髓系肿瘤 (t-MN)^[4]。目前 t-AML 发生率在各研究中统计数据不一, 但多个大样本量报道继发于非霍奇金淋巴瘤的 t-AML 发生率多在 1% 以上^[5]。目前多数研究认为 t-AML/MDS 发病风险增加的因素包括年龄、接触放疗和化疗药物 (如烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂等)、免疫紊乱及异常癌基因等^[6]。该病例诊断伯基特淋巴瘤 23 个月后继发 AML, 属于跨谱系转换, 目前机制尚不明确, 但是有研究表明^[7], B 淋巴细胞中 NF-κB 和 Notch 信号同时激活可诱导 B 细胞淋巴瘤转化, 并启动共同祖细胞, 通过去分化方式向髓系转化, 随后可以进一步转化为髓系白血病; 另外淋巴瘤患者容易形成免疫抑制, 后者可促进肿瘤细胞从免疫监视中逃逸, 不能有效排除异常突变细胞, 这也可能是淋巴瘤患者继发白血病的原因之一。

与原发 AML 相比, t-AML 有其自身的分子生物学和遗传学特征, 如常存在多种预后不良的基因突变以及染色体异常核型, 且两者有一定的相关性。t-AML 常见的预后不良突变包括 TP53、FLT3、MLL 等, 其中 TP53 是最常见的突变类型。TP53 基因位于 17 号染色体短臂, 是重要的抑癌基因之一, 其编码的肿瘤抑制蛋白 p53 参与调控 DNA 损伤修复、细胞周期和凋亡。TP53 基因缺失、突变和调控紊乱, 将直接影响 p53 蛋白的功能和活性, 从而导致肿瘤发生。TP53 突变可见于 14.5% 的初治 MDS 和 AML, 而约 37% 的 t-AML/MDS 患者可检测到

TP53 基因突变^[8]。研究发现,位于 17p13 的 1 个 TP53 等位基因的缺失,常常导致位于另一条同源染色体的 TP53 基因发生突变。Schoch 等^[9]报道,90% 的 TP53 缺失病例中有该基因的突变,且其突变与复杂染色体异常高度相关。本例患者初发淋巴瘤时 FISH 显示 TP53(17p13)基因缺失并且同时存在 TP53 突变,与上述报道一致。t-AML 较常见的细胞遗传学改变是 5 号或 7 号染色体全部或者部分缺失、11q23 染色体平衡易位以及出现复杂染色体核型。一般认为,复杂染色体异常是涉及 3 条或 3 条以上染色体畸变,并且不包括 t(8;21)(q22;q22)、t(15;17)(q22;q11-q12)和 inv(16)(p13;q22)等特异性易位。在原发性 AML/MDS 中,复杂染色体异常的发生率分别为 10%和 30%,而在 t-AML/MDS 中,其发生率则高达 50%,并随年龄的增长,其发生率也逐渐增加,特别是高发于 60 岁以上的老年患者^[10]。本例患者初发淋巴瘤时染色体为 45,X,-Y[5]/46,XY[15],并非复杂核型,而治疗后诊断 t-AML 时出现-5,der(7)t(5;7),-9,-11,ins(15;?),der(17),add(19)(p13)复杂异常核型,这些遗传学特征与上述报道一致,并且推测很可能是患者疾病早期就存在 TP53 突变,突变致使其编码的 p53 蛋白调控 DNA 修复能力下降,治疗相关药物可与 DNA 分子内的碱基发生交联,导致基因组不稳定和易感性增加,造成染色体损伤、丢失或异常增加,从而治疗后出现了复杂异常核型。这与 Wong 等^[11]推测一致,即 t-AML 患者复杂的染色体核型异常,很可能是因为克隆早期获得了 TP53 突变并且优先扩张而造成的。目前研究认为 TP53^[8]、复杂染色体核型^[12]是 t-AML/MDS 预后不良的因素,因此加强分子生物学以及细胞遗传学检测对判定患者预后非常必要。

与初诊 AML 相比,t-AML 多为老年患者,异质性较大,但普遍认为 t-AML 对标准化疗缓解率低,复发率高,预后差^[13]。t-AML 目前缺乏有效的治疗手段,治疗主要包括强化诱导化疗、有条件者行异基因造血干细胞移植。随着对去甲基化药物研究的深入,研究表明阿扎胞苷对 t-AML/MDS 具有显著的作用,完全缓解率 20%~30%,中位总生存期 6~12 个月,虽然疗效非常差,但仍优于强化化疗结果^[14]。一项统计 8 例 t-AML 患者接受维奈克拉联合去甲基化药物治疗的报道认为,t-AML 患者对该治疗方案比较敏感并耐受良好,但仍需大量数据证实^[15]。本例患者确诊 t-AML 后予以阿扎胞苷+维奈克拉化疗一疗程为缓解状态,但后续仍需进行疗效观察。

所以要提高对 t-AML 的认识,综合考虑治疗有效率和后期并发症来选择化疗方案,并且应严格掌

握化疗药物的用药指征和使用剂量。治疗过程中患者如果出现造血不良和血细胞持续减少,应加强实验室检查进行监测评估,争取早诊断、早干预,以减少继发第二肿瘤的风险。

参考文献:

- [1] BUESO-RAMOS C E, KANAGAL-SHAMANNA R, ROUTBORT M J, et al. Therapy-related myeloid neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(2):207-218.
- [2] EL-MALLAWANY N K, DAY N, AYELO J, et al. Differential proteomic analysis of endemic and sporadic Epstein-Barr virus-positive and negative Burkitt lymphoma[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(1):92-100.
- [3] 汝昆,刘恩彬. 高危 B 细胞淋巴瘤的病理诊断与研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):282-283.
- [4] LARSON R A, BEAU M L. Prognosis and therapy when acute promyelocytic leukemia and other "good risk" acute myeloid leukemias occur as a therapy-related myeloid neoplasm[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011, 3(1):e2011032.
- [5] 余庭玉,王利. 淋巴瘤治疗后继发急性白血病研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(9):664-669.
- [6] 庞静玲,吴涛,白海. 治疗相关性白血病的研究进展[J]. *中国医刊*, 2017, 52(12):36-39.
- [7] XIU Y, DONG Q, FU L, et al. Coactivation of NF- κ B and Notch signaling is sufficient to induce B-cell transformation and enables B-myeloid conversion[J]. *Blood*, 2020, 135(2):108-120.
- [8] OK C Y, PATEL K P, GARCIA-MANERO G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases[J]. *J Hematology Oncology*, 2015, 8(1):45.
- [9] SCHOCH C, KERN W, KOHLMANN A, et al. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile[J]. *Genes Chrom Cancer*, 2005, 43(3):227-238.
- [10] 潘金兰. AML/MDS 中复杂异常核型的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2008, 31(3):240-242.
- [11] WONG T N, RAMSINGH G, YOUNG A L, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukemia[J]. *Nature*, 2015, 518(7540):552-555.
- [12] SCHOCH C, KERN W, SCHNITTGER S, et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia(t-AML):an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML[J]. *Leukemia*, 2004, 18(1):120-125.
- [13] OLIAI C, SCHILLER G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukemia[J]. *Br J Haematology*, 2020, 188(1):116-128.
- [14] DÖHNER H, DOLNIK A, TANG L, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or conventional care[J]. *Leukemia*, 2018, 32(12):2546-2557.
- [15] OTOUKESH S, SALHOTRA A, MARCUCCI G, et al. The feasibility of venetoclax and decitabine in therapy-related acute myeloid leukemia with concurrent advanced non-hematological malignancies[J]. *Leukemia Res*, 2019, 84:106196.

(2023-12-02 收稿)