

[6] 陈隽,王家东.巨大甲状旁腺瘤一例[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(3):241-242.

[7] GROZAVU C, PANTILE D. Primary hyperparathyroidism through an ectopic parathyroid adenoma[J]. Chirurgia, 2016, 111(2): 156-160.

[8] IRVIN G L, CARNEIRO D M, SOLORZANO C C. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years[J]. Ann Surg, 2004, 239(5): 704-711.

[9] 郭霞,唐青青,杨全凤,等.以神经系统症状为首发症状的原发性甲状旁腺功能亢进症 1 例[J].临床神经病学杂志,2020,33(1):76-77.

[10] 刘星,赵腾,王嘉程,等.原发性甲状旁腺功能亢进术后暂时性甲状旁腺激素分泌抑制的危险因素分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,55(5):497-500.

[11] 马路,刘琦,刘向,等.原发性甲状旁腺功能亢进症 9 例诊治分析及文献复习[J].中国现代普通外科进展,2021,24(5):415-417.

[12] 王培松,陈光.2016 年美国内分泌外科医师协会原发性甲状旁腺功能亢进症管理指南解读[J].中国实用外科杂志,2016,36(11):1175-1179.

[13] 曹少博,胡亚.甲状旁腺切除术后血钙正常性高甲状旁腺激素血症的临床研究现状[J].中国普外基础与临床杂志,2016,23(9):1146-1150.

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-11-29)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.06.042

套细胞淋巴瘤转化为 WHSC1 及 NOTCH1 等基因阳性的淋巴瘤细胞白血病 1 例报道并文献复习^{*}

朱艳萍,刘文慧,吴涛[△],汉英,薛锋,毛东锋,白海
中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院全军血液病中心,甘肃兰州 730050

关键词:伊布替尼; 套细胞淋巴瘤; 淋巴瘤细胞白血病; WHSC1; NOTCH1
中图分类号:R55 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2022)06-0862-03

套细胞淋巴瘤(MCL)为非霍奇金淋巴瘤中 B 细胞淋巴瘤的一种少见类型,通常起病隐匿,占非霍奇金淋巴瘤的 3%~8%。参考我国之前常用的 WF 分类标准,MCL 属于恶性侵袭性淋巴瘤的一种,老年男性多见,疾病确诊时常已至晚期,发病时常伴有肝大及骨髓等其他器官及外周血侵犯,预后差且复发率较高。目前,临床上 R-CHOP 方案作为治疗 MCL 的一线药物多数可缓解病情,无完全规范化治疗 MCL 的方案^[1]。本院血液科收治了 MCL 转化为 WHSC1 及 NOTCH1 阳性的淋巴瘤细胞白血病 1 例,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,53 岁,因“间歇性腹痛 1 年,加重 2 周”于 2011 年 8 月 23 日入本院血液科治疗。2010 年 10 月患者无明显诱因出现间断性中上腹部胀痛,侧卧、饭后加重,伴腰背部放射,腹部 B 超检查显示:腹膜后淋巴结肿大,给予对症治疗。2011 年 7 月 25 日腹痛症状反复出现,并出现明显乏力,入本院消化科寻求进一步治疗,行腹部 B 超及 CT 检查提示腹腔肿大淋巴结。上腹部 MRI 检查提示:(1)腹膜后多发肿大淋巴结,肝脏多发异常信号;(2)脾大。颈部淋巴结病理组织活检提示 MCL 淋巴结结构破坏,弥漫片状小淋巴细胞浸润,并侵及被膜及脂肪组织,免疫组织化学染色显示 CD20(++)、CD79a(++)、CD5(++)、

CyclinD1(+),TdT(-),CD3 散在阴性细胞,CD23 滤泡树突细胞阳性,Ki-67 阳性指数>10%,检查 HBV-DNA 提示有复制。明确诊断:(1)非霍奇金淋巴瘤套细胞型Ⅳ期 B 组;(2)乙型病毒性肝炎。

明确诊断后于 2011 年 8 月 27 日行 CHOP 方案联合化疗后,查血常规示:白细胞计数(WBC)16.14×10⁹/L,红细胞计数(RBC)4.04×10¹²/L,血红蛋白(Hb)120 g/L,血小板计数(PLT)94×10⁹/L。血生化结果基本正常,化疗结束出院。2011 年 9 月 17 日行 CHOP-E 方案、10 月 6 日行 CHOP 方案、11 月 4 日行 ESHAP 方案、12 月 6 日行 MEOP 方案,结束后复查血常规均正常。2011 年 12 月 26 日 ESHAP 方案巩固化疗后查血常规示:WBC 0.60×10⁹/L,中性粒细胞(Neu)0.04×10⁹/L,RBC 1.89×10¹²/L,Hb 64 g/L,PLT 12×10⁹/L。按期治疗 6 个疗程后患者腹腔内仍有肿大淋巴结,病情未完全缓解,拟骨髓造血恢复后继续行化疗治疗。出院后患者未遵医嘱按时入院治疗,院外患者一般情况良好、病情未监测,间断口服中药治疗,具体情况不详。

2019 年 2 月初患者无明显诱因出现间断发热伴全身无力、畏寒、食欲不振于本院门诊就诊,血常规检查示 WBC 升高,Hb 及 PLT 降低。外周血细胞形态检查示:WBC 增多,中性分叶核粒细胞占 10%,成熟

^{*} 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(20JR5RA595)。

[△] 通信作者,E-mail:wutaozhen@yeah.net。

本文引用格式:朱艳萍,刘文慧,吴涛,等.套细胞淋巴瘤转化为 WHSC1 及 NOTCH1 等基因阳性的淋巴瘤细胞白血病 1 例报道并文献复习[J].检验医学与临床,2022,19(6):862-864.

单核细胞占 2%，幼稚淋巴细胞占 10%，成熟淋巴细胞占 78%。浅表淋巴结 B 超检查显示：双侧颈部、腋窝、右侧腹股沟淋巴结肿大。门诊以“淋巴瘤细胞白血病”收入院。入院后血常规检查结果示：WBC $71.19 \times 10^9/L$ ，Neu $1.10 \times 10^9/L$ ，Hb 77 g/L，平均红细胞体积(MCV)91.8 fL，平均红细胞血红蛋白含量(MCH)29.3 pg，PLT $64 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学检查示：骨髓有核细胞增生极度活跃，原始淋巴细胞和幼稚淋巴细胞占 52%，提示急性淋巴细胞白血病骨髓象。查 T 细胞淋巴细胞亚群示：淋巴细胞占有核细胞的 92.7%，T 细胞占有核细胞的 2.7%， $CD3^+CD4^+$ 细胞占淋巴细胞的 1.5%， $CD3^+CD8^+$ 细胞占淋巴细胞的 1.1%， $CD4^+/CD8^+$ 为 1.4，自然杀伤细胞占淋巴细胞的 0.8%，自然杀伤 T 细胞占淋巴细胞的 0.1%，B 淋巴细胞占淋巴细胞的 92.5%。免疫分型示：异常细胞占有核细胞的 84.6%，表达 CD19、FMC7、CD5、CD49d、CD38、CD22、IgM、sLambda，提示成熟 B 淋巴细胞，免疫分型似 MCL，见图 1。染色体核型检查提示正常核型。突变基因筛查：SPEN 变异比例为 12.29%；WHSC1 变异比例为 2.62%；PCLO 变异比例为 12.68%；NOTCH1 变异比例为 52.6%；ATM 突变比例为 64.55%。腹部 B 超检查示：腹腔淋巴结肿大(最大 5.8 cm×4.8 cm)；脾大(脾门处厚 6.5 cm，肋下平脐，实质回声均匀)。浅表淋巴结 B 超检查示：左右侧腋窝肿大(最大 1.3 cm×0.7 cm)、左右侧腹股沟区可见淋巴结肿大。造血原料筛查：铁蛋白 253.0 μg/L、维生素 B₁₂ 152.0 pmol/L、叶酸 2.9 ng/mL。凝血指标、感染指标、尿和大便常规、临床生化指标全套检查未见异常。明确诊断：(1)淋巴瘤细胞白血病；(2)非霍奇金淋巴瘤套细胞型 IV 期 B 组复发，给予恩替卡韦胶囊抗病毒治疗，同时 2019 年 2 月 14 日开始口服伊布替尼胶囊(560 mg/d)，治疗后体温正常，全身无力症状缓解，但服药后 WBC 进行性升高、Hb 及 PLT 进行性下降。至 2019 年 2 月 21 日血常规检查示：WBC $366.20 \times 10^9/L$ 、白细胞不

分类，Hb 68 g/L、PLT $42 \times 10^9/L$ 。给予羟基脲片降白细胞治疗后复查血常规示：WBC $347.18 \times 10^9/L$ 、白细胞不分类，Hb 72 g/L、PLT $34 \times 10^9/L$ ，提示降 WBC 效果不佳。2019 年 2 月 22 日开始使用伊布替尼胶囊+VDP 方案联合化疗，具体用药：伊布替尼胶囊 560 mg 口服，1 次/日，注射用长春瑞滨第 1 天 40 mg 静脉滴注；注射用吡柔比星第 1、3、5 天 20 mg 静脉滴注；醋酸泼尼松第 1~7 天 25 mg 口服，3 次/日。化疗后出现咽痛伴发热，给予抗感染治疗后上述症状缓解，患者 WBC 进行性下降，Hb 及 PLT 进行性回升。3 月 14 日再次复查骨髓细胞学检查示：骨髓有核细胞增生明显活跃；粒细胞系增生受到抑制；红细胞系增生受到抑制，成熟红细胞形态染色基本正常；淋巴细胞比例增高，成熟淋巴细胞占 92%；巨核细胞及血小板可见。免疫分型示：76.3%的细胞为恶性克隆性成熟 B 淋巴细胞，免疫表型似 MCL。2019 年 3 月 20 日血常规检查示：WBC $135.78 \times 10^9/L$ 、Hb 104 g/L、PLT $119 \times 10^9/L$ 。复查 WBC 较前明显下降。

此后门诊规律随诊治疗，2019 年 3 月 29 日血常规检查示：WBC $72.15 \times 10^9/L$ ，Hb 114 g/L，PLT $110 \times 10^9/L$ 。2019 年 4 月 6 日血常规检查示：WBC $51.32 \times 10^9/L$ ，Hb 127 g/L，PLT $69 \times 10^9/L$ 。每周复查血常规 WBC 进行性下降，至 2019 年 6 月 27 日复查血常规检查示：WBC $8.22 \times 10^9/L$ ，Hb 114 g/L，PLT $84 \times 10^9/L$ 。此后每月复查血常规均正常。2020 年 9 月复查骨髓细胞形态学示：幼稚淋巴细胞占 28%，成熟淋巴细胞占 60%。免疫分型(图 1)可见 25.6%的恶性单克隆成熟 B 淋巴细胞，表达 CD19、FMC7、CD5、CD20、CD22、CD81、sLambda，考虑 MCL。B 细胞淋巴瘤突变基因筛查(47 基因)：测出的基因变异点位为 TP53(一级变异，变异频率 73.6%)、AT(三级变异，变异频率 68.1%)，血常规检查示：WBC $8.09 \times 10^9/L$ ，Neu 21.50%，淋巴细胞(Lym)71.3%，Hb 323 g/L，PLT $68 \times 10^9/L$ 。现继续门诊治疗。

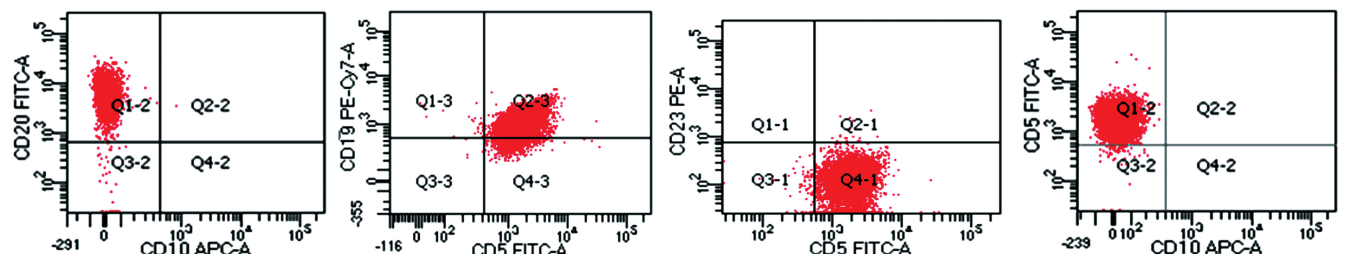


图 1 免疫分型

2 讨 论

该患者于 2011 年经颈部淋巴结病理组织活检及免疫组织化学检查后明确诊断为非霍奇金淋巴瘤套细胞型 IV 期 B 组，分别行 CHOP、CHOP-E、CHOP、ESHAP、MEOP、ESHAP 方案巩固化疗 6 个疗程。7 年后外周血中 WBC 升高，根据骨髓细胞学、T 细胞亚

群及免疫分型，提示套细胞淋巴瘤转化为淋巴瘤细胞白血病。复发后给予伊布替尼胶囊口服治疗，但服药后 WBC 进行性升高，最高至 $366.20 \times 10^9/L$ ，Hb 及 PLT 进行性下降。此后给予羟基脲片降 WBC 效果不佳，使用伊布替尼胶囊+VDP 方案联合化疗后，WBC 进行性下降，Hb 及 PLT 进行性回升。此后门

诊随访患者血常规进行性下降, WBC 恢复正常, 近 1 年未再升高。

近几年来通过有效的治疗, 套细胞淋巴瘤患者的生存期得以延长, 化疗、放疗及移植后容易继发恶性肿瘤并发症, 常见的有急性白血病、骨髓增生异常综合征、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤或其他实体肿瘤^[2]。MCL 治疗基本以化疗为主, 化疗治疗后部分患者无法避免地出现复发或继发为白血病。曾有报道指出, 继发的白血病可能与 MCL 为相同疾病的两种不同阶段^[2]。目前 MCL 向白血病转化的机制尚不明确, 也可能与先前化疗有关, 化疗后骨髓抑制, 患者免疫力低下, 为肿瘤细胞增殖创造了条件。

该患者为 1 例典型的 MCL 向白血病转化的病例, 其化疗 6 个疗程后停药, 7 年内未再检测, 在此次入院后相关检查提示符合白血病诊断标准, 其表达的基因以 WHSC1 及 NOTCH1 阳性为主。WHSC1 基因是 MCL 的特异性突变基因, 约有 10% 的 MCL 患者可监测到该基因突变, WHSC1 异常表达或者突变所致活性异常与多种肿瘤的发生和发展关系密切, 其表达程度与预后呈正相关。在急性 B 淋巴细胞白血病患者肿瘤细胞中 WHSC1 基因表达异常是由于 4 号染色体短臂和 14 号染色体长臂之间发生易位导致 WHSC1 基因过表达, H3K36 me2 水平增加, 继而异常激活一些表达沉默的原癌基因, 而致血液系统肿瘤发生^[3]。WHSC1 呈现多种原癌基因的特征, WHSC1 高表达促进细胞增殖、克隆形成、侵袭能力增强及肿瘤移植生长等^[4]。而 NOTCH1 阳性突变阳性率约为 5%, 多为截短型突变。NOTCH1 主要表达于造血干细胞、淋系、髓系、红系祖细胞及外周血 T、B 淋巴细胞等^[5-8], 其作为癌基因也对 T 细胞白血病的发生和发展有重要作用, 可促进肿瘤细胞生长, 抑制肿瘤细胞凋亡及祖 B 细胞生长, 因此异常时也可导致血液系统恶性肿瘤^[9]。

本病例主要治疗为伊布替尼胶囊 + VDP 方案。伊布替尼胶囊作为一种治疗淋巴瘤的新型靶向口服药物, 为 B 细胞抗原受体及细胞因子受体通路的信号传导分子(BTK)抑制剂, 其主要作用机制为通过抑制 B 细胞肿瘤的促生存信号通路、抑制 BCR 介导的黏附, 减少 MCL 细胞向结缔组织和基质细胞黏附、阻断信号通路, 帮助调节 B 细胞在淋巴组织内外的迁移等持续抑制 BTK^[10]。BTK 主要作用是通过 B 细胞表面受体的激活, 使 B 细胞的运输、趋化和黏附通路信号发挥作用。伊布替尼作用机制为抑制巨噬细胞的黏附功能, 把它从组织转移到外周血中, 适合于曾经至少接受过一种药物治疗的慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤患者, 以及曾经至少接受过一种药物治疗的 MCL 患者。有研究表明, 使用伊布替尼单药治疗难治及复发型 MCL 不良反应较重, 但联合给

药时无进展 2 年生存率可达 70%^[10-12]。本病例使用伊布替尼单药治疗后 WBC 进行性升高, 考虑伊布替尼相关溶瘤综合征可能性大, 给予羟基脲片降 WBC、充分水化及碱化后复查血常规指标仍高。联合 VDP 方案化疗后, 血常规指标开始下降, 病情得到控制。

综上所述, 对于 MCL 向白血病转化的治疗中, 伊布替尼单药使用时 PLT 下降、感染及 WBC 下降等不良反应明显, 但联合 VDP 方案具有很好的疗效, 且降 WBC 效果较好。目前伊布替尼已在难治及复发型 MCL 患者的治疗中起重要作用, 临床上如果患者能够耐受, 建议伊布替尼胶囊联合 VDP 方案或其他药物治疗, 可达到更好地缓解病情的效果, 延长患者无病生存期, 提高其生存质量。

参考文献

- [1] 郭莉, 杨顺娥. 套细胞淋巴瘤诊治进展[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(2): 36-41.
- [2] 金栋材, 赵丽. 复发/难治性霍奇金淋巴瘤治疗策略的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 343-349.
- [3] 郭孟贤, 邹勇, 林璐慧, 等. shRNA 沉默 NSD2 基因表达对 OCI-Ly3 细胞增殖、凋亡及 Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 772-778.
- [4] 王笑笑, 高波, 潘云. NSD2 在 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(7): 815-818.
- [5] 邓亚云, 吴薇, 张平安. P210 阳性慢性髓系白血病中 Notch1 与 ASB2 基因 mRNA 异常表达的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(3): 667-671.
- [6] 徐执政, 徐静, 薛永权. 成人 T 细胞急性淋巴细胞白血病中 Notch1 基因突变的研究[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(1): 22-25.
- [7] 关伟, 靖或, 于力. 分子遗传学和表观遗传学异常在 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病中的预后价值的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 587-591.
- [8] 吕杰. Notch1 在 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [9] 毛东锋, 毛军峰, 吴涛, 等. 伊布替尼治疗套细胞淋巴瘤临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(10): 916-919.
- [10] CHANG B Y, FRANCESCO M, DE ROOIJ M F, et al. Egress of CD19(+)CD5(+) cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients[J]. Blood, 2013, 122(14): 2412-2424.
- [11] 李克桑, 沈秀, 钱素英. 伊布替尼单药治疗 Richter 综合征一例并文献复习[J]. 现代实用医学, 2020, 32(10): 1293-1295.
- [12] 陈曦, 雷涛, 余海峰, 等. 伊布替尼单药治疗套细胞淋巴瘤的疗效与不良反应分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(8): 472-477.