

急性T/髓混合表型白血病1例

葛世歆¹, 王丽娟^{2*}

¹青岛大学第十一临床学院, 山东 青岛

²临沂市人民医院中心实验室, 山东 临沂

收稿日期: 2022年12月9日; 录用日期: 2023年1月2日; 发布日期: 2023年1月11日

摘要

急性混合表型白血病是白血病的一个极其罕见的亚型, 发病率极低, 而且受高耐药性和高复发率的制约, 该类型白血病的预后极其不理想, 目前国际上仍未有任何相关治疗本类白血病的指南或治疗方案。本文介绍1例儿童急性混合型白血病患者, 并为其诱导化疗成功的案例。

关键词

白血病, 混合表型, 诊断, 治疗

A Case of Acute T/Myeloid Mixed Phenotype Leukemia

Shixin Ge¹, Lijuan Wang^{2*}

¹The Eleventh Clinical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Central Laboratory of Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Dec. 9th, 2022; accepted: Jan. 2nd, 2023; published: Jan. 11th, 2023

Abstract

Acute mixed phenotype leukemia is an extremely rare subtype of leukemia with a very low incidence, and is restricted by high drug resistance and high recurrence rate. The prognosis of this type of leukemia is extremely unsatisfactory. At present, there are no international guidelines or treatment programs for the treatment of this type of leukemia. This paper presents a case of successful induction chemotherapy in a child with acute mixed leukemia.

*通讯作者。

Keywords

Leukemia, Mixed Phenotype, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 临床资料

患者, 女, 12岁, 因发现“颈部淋巴结肿大1月”来医院, 并无其他明显不适, 患者既往健康状况良好, 无工业毒物、放射物质接触史, 家族中亦无类似患者, 否认家族遗传史, 予以查体: 神志清楚, 精神状态良好, 贫血面容, 双侧颌下、颈部可以触及肿大的淋巴结, 最大直径约 20 cm, 质韧, 无淋巴结压痛, 皮肤黏膜无出血点, 胸骨无压痛, 心肺听诊无异常。入院后完善抽血化验等相关辅助检查, 检查结果: 2021.3.14 血常规: WBC: 28.22×10^9 , Hb: 76 g/L, PLT: 84×10^9 , 幼稚细胞 38%。次日再次复查血常规及异常白细胞检查: WBC: 24×10^9 , Hb: 80 g/L, PLT: 77×10^9 , 幼稚细胞 52%, 晚幼粒细胞 3%。人工复检可见血涂片大量幼稚细胞。立即予以骨髓穿刺, 骨髓形态学报告如图 1 所示, 患者骨髓涂片可见大量原始细胞, 考虑急性白血病, 具体类型不明。流式细胞学免疫分型报告: “存在 77.43% 的细胞, 表达 CD33part、CD13、CD34、CD117、HLA-DRpart、cCD3dim、CD15part、CD123part、CD38, 其余抗原均不表达, 为异常原始幼稚细胞”。融合基因检测阴性, 检测出 NRAS, FLT3, CDKN2A 三个突变。患者免疫表型复杂, 既表达髓系相关抗原, 又存在 T 系相关抗原, 考虑患者为“急性混合表型白血病(T/髓)”的可能性, 但是患者表型并不符合 WHO 关于急性混合表型白血病的诊断标准。然而基因检查显示该例患者同时存在 NRAS, FLT3 (AML), CDKN2A (ALL) 两系的突变基因, 其同时其免疫表型表达的 CD33part、CD13、CD117 均为髓系较为常见的抗原, CD3 则为淋系代表性抗原, 结合其骨髓形态异常表现, 综合判断, 最终确诊患者为急性 T/髓混合表型白血病。

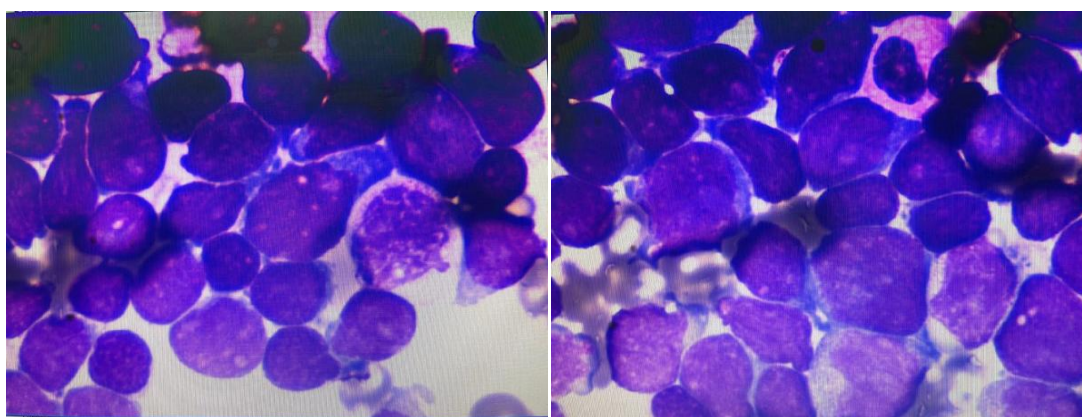


Figure 1. Bone marrow morphology of the patient under the microscope

图 1. 患者显微镜下骨髓形态学照片

因为到目前为止对于混合表型的白血病尚未有标准化的治疗方案, 只能根据经验予以试验性治疗。首先我们以: “伊达比星 + 甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷 + 地塞米松” 方案进行第一次诱导化疗, 在传统髓系

“3 + 7 方案”基础上结合淋系方案中的“甲氨蝶呤 + 激素”。该方案将髓系和淋系的化疗药物进行了整合, 是一种创新性尝试。经过 1 疗程化疗后复查血常规: “WBC: 4.07×10^9 , Hb: 50 g/L, PLT: 40×10^9 , 幼稚细胞: 28%。”患者体内仍存在大量原始细胞, 化疗效果较差, 未完全缓解。进行组内研讨后, 继续进行二次诱导化疗, 此次尝试进行单系化疗方案, 选用髓系较为强效的 FLAG 方案: “粒细胞刺激因子 + 氟达拉滨 + 阿糖胞苷”, 化疗 1 疗程后再次复查血常规: “WBC: 4.97×10^9 , Hb: 77 g/L, PLT: 36×10^9 , 外周血偶见幼稚细胞”。淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞比率均趋于正常, 缓解程度较好。复查骨髓穿刺, 原始细胞 $<5\%$, 且颈部淋巴结消除, 外周组织中未发现无明显的白血病细胞浸润。综合上述辅助检查及表现, 考虑患者为部分缓解, 缓解程度较第一次有非常明显的提高。

2. 讨论

急性混合表型白血病(MPAL)是急性白血病的一个亚型, 发病率很低, 国际上有人做过相关统计, 发病率约为 2%~5% [1], 在我国, MPAL 的发病率约为 2.4% [2] [3]。世界卫生组织(WHO)在 2016 年定义了急性混合表型白血病(MPAL)分类, 将其分为五种亚型: MPAL 伴 MLL 重排、MPAL 伴 t(9; 22)(q34; q11.2)、MPAL t/髓系 NOS、MPAL B/髓系未另行规定(NOS)以及 MPAL NOS 罕见型[4]。因为 MPAL 的细胞形态具有较高的异质性, 要么表现为 ALL 伴有部分单核或髓系分化特征, 或表现为 AML 版有部分淋系分化特征, 又或者单纯表现为 ALL、AML [5]。仅依靠骨髓形态检查做出诊断是非常困难的[6]。到目前为止, MPAL 的诊断仍然主要依靠细胞免疫分型, 2016 年世界卫生组织(WHO)更新发布了 MPAL 的诊断标准如表 1 所示[3] [7]。

Table 1. World Health Organization (WHO) diagnostic criteria for MPAL in 2016

表 1. 2016 年世界卫生组织(WHO)关于 MPAL 的诊断标准

| 谱系 | 世界卫生组织 2016 混合表型诊断标准 |
|-----|--|
| | MPO |
| 髓系 | NSE, CD11c, CD14, CD64, 溶菌酶(其中两项) |
| T 系 | cCD3 或 CD3 强阳性 |
| B 系 | CD19 强表达以及 CD79a、CD22、CD10 任意一个阳性 CD19 弱表达以及 CD79a、CD22、CD10 任意两个阳性 |

世界卫生组织(WHO)认为少数免疫表型的强表达可作为谱系分类标准, 同表 1 所示, 过氧化物酶(MPO)是髓系极其重要的标志, 髓系谱系的诊断至少需要包含 MPO 或两个以及两个以上的单核细胞标记(CD11c, CD14, CD64 或溶菌酶)阳性; T 细胞谱系需要包含表面或细胞质 CD3 表达; 而 B 细胞谱系则需要 CD19 以及至少一个额外的 B 细胞标记物(CD79a、细胞质 CD22 或 CD10)阳性[8] [9], 当骨髓免疫表型出现两个及以上谱系(B/T, B/髓, T/髓)时, 需要考虑到 MPAL 的诊断。不过, 有时仅依靠免疫表型依然很难对 MPAL 做出确切诊断, 我们需要依靠其他证据来证明。尽管世界卫生组织标准化了 MPAL 的诊断, 但是并非所有 MPAL 病例能完全符合该标准, MPAL 的诊断标准仍然是个谜[3] [6]。例如该患者的免疫表型并未不符合上述标准, 此时我们可以依靠基因检测。在基因层面, 曾有国际团队做过大型队列研究, 研究显示在 MPAL 患者体内同时检测到 AML 和 ALL 两类基因突变, AML 突变包括但不限于以下几种: FLT3、RUNX1、CUX1、CEBPA; ALL 突变包括但不限于以下几种: CDKN2A、CDKN2B、ETV1、BPREF1 [10], 约 25% 的病例表现出 KMT2A 基因(MLL)的改变[11], 同时有报道指出在 MPAL 中至少有 TP53 突变过度表达的现象[4]。

因为 MPAL 发病率极低, 病例罕见, 所以关于该类白血病治疗的研究少之又少, 国际及国内相关指

南对该亚型白血病的治疗仍未有确切的标准治疗方案[12]。其次, MPAL 的治疗存在明显的个体差异, 选择 AML 方案还是 ALL 方案通常因人而异, 不同个体因各种原因导致其对于两类方案有着不同的敏感性, 还有很大一部分个体对两类方案均有耐药性, 这就导致 MPAL 在治疗上有很高的难度[13]。目前的临床数据显示该亚型白血病相较于单系白血病预后更差[2]。国际上普遍认为导致 MPAL 预后差的原因可能有以下几点: “1) MPAL 白血病细胞可能是非常原始的多能祖细胞, 由于复制缓慢而耐药; 2) MPAL 可以通过切换表型来适应治疗; 3) MPAL 表达的某些耐药蛋白导致耐药” [12]。在一些典型的 MPAL 病例中, 尤其是 KMT2A (MLL) 易位的患者, 表现出转换谱系的能力, 他们可以在髓系和淋系之间相互转换[14], 可能因为 MPAL 的异常表型导致了该类白血病谱系的不稳定性。在本文中, 因为该患者表现出髓系和淋系两类免疫表型, 同时伴有两系基因突变, 所以首次诱导化疗选用“伊达比星 + 甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷 + 地塞米松”, 该方案将 ALL 治疗中常用的“甲氨蝶呤”和 AML 治疗中的“3+7 方案”拼凑在一起, 将两系治疗思路整合在一起制定的一种拼合方案, 然而最后治疗结果并不理想, 首次化疗结束后监测患者血常规变化, 最终结果显示患者外周血仍存在 28% 的幼稚细胞。短暂休整后继续对患者进行二次诱导化疗, 考虑患者髓系表型表达更为强烈, T 系 CD3 为弱阳性, 此次采用 AML 强化化疗方案。待第二个疗程结束后监测患者血常规变化, 半月后患者骨髓开始恢复, 患者外周血幼稚细胞消失, 人工镜检亦未发现异常白细胞。结果显示此第二次化疗较前一次化疗有明显的效果。也证明该患者对于强效髓系化疗方案有更高的敏感性。该病例诱导化疗的成功为我们治疗混合型白血病提供一个思路: 可以根据患者系谱表型的表达强烈程度考量其对化疗方案的敏感性。不过该思路是否正确仍需要进行大量临床数据证明。

参考文献

- [1] Weinberg, O.K. and Arber, D.A. (2010) Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Historical Overview and a New Definition. *Leukemia*, **24**, 1844-1851. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.202>
- [2] Khan, M., Siddiqi, R. and Naqvi, K. (2018) An Update on Classification, Genetics, and Clinical Approach to Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL). *Annals of Hematology*, **97**, 945-953. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3297-6>
- [3] Wolach, O. and Stone, R.M. (2017) Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Current Challenges in Diagnosis and Therapy. *Current Opinion in Hematology*, **24**, 139-145. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000322>
- [4] Takahashi, K., Wang, F., Morita, K., Yan, Y., Hu, P., Zhao, P., et al. (2018) Integrative Genomic Analysis of Adult Mixed Phenotype Acute Leukemia Delineates Lineage Associated Molecular Subtypes. *Nature Communications*, **9**, Article No. 2670. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04924-z>
- [5] Andrews, C., Tierens, A. and Minden, M. (2021) The Genomic and Biological Complexity of Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **58**, 153-166. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1829537>
- [6] Zajac-Spychala, O., Irga-Jaworska, N., Drozynska, E., Muszynska-Roslan, K., Krawczuk-Rybak, M., Zawitkowska, J., et al. (2020) Mixed Phenotype Acute Leukemia: Biological Profile, Clinical Characteristic and Treatment Outcomes: Report of the Population-Based Study. *European Journal of Haematology*, **105**, 85-93. <https://doi.org/10.1111/ejh.13413>
- [7] Charles, N.J. and Boyer, D.F. (2017) Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Diagnostic Criteria and Pitfalls. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 1462-1468. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0218-RA>
- [8] Gutierrez, A. and Kentsis, A. (2018) Acute Myeloid/T-Lymphoblastic Leukaemia (AMTL): A Distinct Category of Acute Leukaemias with Common Pathogenesis in Need of Improved Therapy. *British Journal of Haematology*, **180**, 919-924. <https://doi.org/10.1111/bjh.15129>
- [9] Matutes, E., Pickl, W.F., Van't Veer, M., Morilla, R., Swansbury, J., Strobl, H., et al. (2011) Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Clinical and Laboratory Features and Outcome in 100 Patients Defined According to the WHO 2008 Classification. *Blood*, **117**, 3163-3171. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-314682>
- [10] Porwit, A. and Bene, M.C. (2019) Multiparameter Flow Cytometry Applications in the Diagnosis of Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, **96**, 183-194. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21783>
- [11] Alexander, T.B., Gu, Z., Iacobucci, I., Dickerson, K., Choi, J.K., Xu, B., et al. (2018) The Genetic Basis and Cell of

-
- Origin of Mixed Phenotype Acute Leukaemia. *Nature*, **562**, 373-379. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0436-0>
- [12] Wolach, O. and Stone, R.M. (2015) How I Treat Mixed-Phenotype Acute Leukemia. *Blood*, **125**, 2477-2485. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-551465>
- [13] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., *et al.* (2016) The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*, **127**, 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- [14] Rossi, J.G., Bernasconi, A.R., Alonso, C.N., Rubio, P.L., Gallego, M.S., Carrara, C.A., *et al.* (2012) Lineage Switch in Childhood Acute Leukemia: An Unusual Event with Poor Outcome. *American Journal of Hematology*, **87**, 890-897. <https://doi.org/10.1002/ajh.23266>