

# CD20阳性Ph阴性成人急性前B淋巴细胞白血病 1例并文献复习

刘蒙 黄金文 姜浩

大多数成熟急性B淋巴细胞白血病(B-lineage acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)表达CD20分子,只有30%~50%的急性前B细胞白血病(B-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia, BCP-ALL)幼稚细胞表达CD20<sup>+</sup>。CD20阳性对BCP-ALL预后的影响多在儿童中讨论,但无定论。现将报道1例成人CD20阳性Ph阴性BCP-ALL,并复习相关文献,探讨CD20阳性对BCP-ALL预后的影响,并寻求CD20阳性BCP-ALL的治疗方案。

## 1 临床资料

患者,男,52岁,职业务农。因“乏力半月,加重伴胸闷气急4 d”入院。患者半月前无明显诱因下出现乏力,4 d前出现胸闷气急,运动后加剧,休息后缓解,昼夜无差别。无头晕头痛,无晕厥,无心慌胸痛,无畏寒发热,无咳嗽咳痰,无恶心呕吐,无腹痛腹泻,无黑便便血,无尿频尿急尿痛,无消瘦出汗。7年前因外伤行左足第2至5趾截断术,余无殊。入院后查体:体温36.4℃,心率109次/分,呼吸19次/分,血压133/83 mmHg,疼痛评分0分。神清,精神可,贫血貌,伸舌无偏斜,皮肤巩膜无黄染,未见皮疹,双侧颌下、颈部、腋下、腹股沟可扪及多发肿大淋巴结,花生大小,质硬,无压痛,活动度差。胸骨压痛阴性。心律齐,心界无扩大,未闻及病理性杂音及额外心音。气管居中,双肺呼吸音清,对称,无异常呼吸音,未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。腹平软,肠鸣音5~6次/分,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,Murphy征阴性,移动性浊音阴性。四肢肌力5级,双下肢无水肿,病理征阴性。血常规示:白细胞计数 $52.7 \times 10^9/L$ ,

血红蛋白5.9 g/dl,血小板计数 $6 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对数 $1.6 \times 10^9/L$ ,幼稚细胞:79%。骨髓穿刺细胞学检查提示:淋巴细胞增生极度活跃,以原始淋巴细胞增生为主,原淋+幼淋细胞约占91%。骨髓流式细胞学提示:P1细胞群为原始淋巴细胞群,约占95.8%;强表达CD34(95.3%)、HLA-DR(100%)、CD38(99.9%)、CD10(99.7%)、CD19(100%);中等强度表达CD20(88.3%);弱表达CD56(64.1%)、CD22(15.6%)、CD13(12.1%)、CD33(0.1%);膜表面不表达IgM及免疫球蛋白轻链,表达胞浆IgM及免疫球蛋白轻链(考虑非特异性结合可能)。骨髓分子病理提示:BCR-ABL mRNA(-)。骨髓染色体核型提示:未见分裂相。骨髓活检提示:急性B淋巴瘤母细胞白血病。免疫组织化学染色:CD20 & TdT & CD34(+),CD3 & CD117 & MPO(-)。诊断:CD20阳性Ph阴性BCP-ALL。2015年9月1日行改良Hyper CVAD A方案化疗,具体为:环磷酰胺针300 mg/m<sup>2</sup>(每12小时一次,第1至3天)+长春地辛针4 mg(第4天和第11天)+多柔比星针80 mg(第4天)+地塞米松针40 mg(第1至4天,第11至14天)。后复查骨髓常规提示:原淋+幼淋0%,骨髓流式细胞学提示:残留白血病细胞约占有核细胞总数的0.031%。2015年10月8日予改良Hyper CVAD B方案化疗,具体为:甲氨蝶呤针1 g/m<sup>2</sup>(第1天)+阿糖胞苷针2 g/m<sup>2</sup>(每12小时一次,第2至3天)。后复查骨髓常规提示:原淋+幼淋1%,骨髓流式细胞学提示:残留白血病细胞约占有核细胞总数的0.009%。2015年11月13日行改良R-Hyper CVAD A方案化疗,具体方案为利妥昔单抗针375 mg/m<sup>2</sup>(第1天)+环磷酰胺针300 mg/m<sup>2</sup>(每12小时一次,第1至3天)+长春地辛针4 mg(第4天和第11天)+多柔比星针80 mg(第4天)+地塞米松针40 mg(第1至4天、第11至14天)。后复查骨髓常规

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.039

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院血液内科

通讯作者:黄金文,Email:huangjinwen@aliyun.com

提示:原淋+幼淋0.5%,骨髓流式细胞学提示:残留白血病细胞约占核细胞总数的0.1%。2015年12月18日行改良R-Hyper CVAD B方案化疗,具体为:利妥昔单抗针 $375\text{ mg/m}^2$  (第1天)+甲氨蝶呤针 $1\text{ g/m}^2$  (第1天)+阿糖胞苷针 $2\text{ g/m}^2$  (每12小时一次,第2至3天)。后复查骨髓常规提示:原淋+幼淋0%,骨髓流式细胞学提示:残留白血病细胞约占核细胞总数的0.013%。化疗过程中该患者无肝肾功能损害,有4级骨髓抑制,使用利妥昔单抗治疗后未发现化疗毒性增加。病程中行两次腰穿+鞘内注射术,查脑脊液常规、生化、细胞学未见明显异常,予以鞘内注射地塞米松针 $5\text{ mg}$ +甲氨蝶呤针 $15\text{ mg}$ 治疗。至2016年7月13日截稿时患者处于完全缓解状态。

## 2 讨论

**2.1 临床特征** 患者诊断急性前B细胞白血病明确,免疫分型检查提示CD20阳性。CD20分子是B细胞特异性抗原,表达于几乎所有B细胞表面,在依赖下游信号通路的细胞周期和细胞分化过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。超过20%的细胞表达CD20定义为CD20阳性。CD20阳性的BCP-ALL患者与CD20阴性患者大部分临床特征相似,包括年龄分布、性别组成、初诊时白细胞数量、有无合并中枢神经系统白血病、是否合并Ph染色体阳性等。Maury等<sup>[6]</sup>研究中,97例CD20阳性ALL有21例有MLL-AF4基因重排,而46例CD20阳性患者均无MLL-AF4基因重排,类似的结果在其他研究中也得到佐证<sup>[15]</sup>。同时,CD20阳性组的患者较常出现血小板减少,淋巴结肿大较少见,CD19阳性率较高,髓系表达如CD13、CD33较低<sup>[6]</sup>,这些特征虽在其他研究中未找到类似结论,但本例患者均符合。

**2.2 预后分析** CD20分子在凋亡通路中的作用有:①通过改变细胞内钙代谢来调节前凋亡蛋白SERCA3和Bax/Bak<sup>[2]</sup>;②包含NF- $\kappa$ B和ERK1/2的存活通路通过CD20分子的组成性激活导致Bcl-2和相关基因的过度表达<sup>[3]</sup>。理论上,CD20的表达将增加耐药的发生<sup>[4]</sup>。这种预后关系的讨论最先在儿童BCP-ALL中进行,但并没有一致的结论。

Thomas等<sup>[9]</sup>最早对CD20阳性表达对成人BCP-ALL的预后影响进行了研究,发现CD20阳性组有更高的复发率,更低的3年持续完全缓解率和总体生存率,故认为CD20表达在成人BCP-ALL是预后相关因素。随后Maury等<sup>[6]</sup>的试验中发现,在单因素分析中,CD20阳性组42个月的累积复发率比CD20阴性组高;在多

因素分析中,CD20表达为独立的使持续完全缓解率升高的因素。在高白细胞组中,CD20阳性组42个月无病生存率(event-free survival,EFS)亦明显低于CD20阴性组。Chang等<sup>[7]</sup>参照Maury等<sup>[6]</sup>的研究对119例BCP-ALL患者采用类似方案化疗,在多因素分析中发现,CD20阳性对总体生存率和持续完全缓解率没有影响,但出现较高的EFS。把Ph阳性患者排除后,也未发现CD20阳性与持续完全缓解率和EFS有关,但是CD20阳性在Ph阴性组中有较高的总体生存率。这三项研究均提示CD20阳性对于BCP-ALL预后有不同的程度的负面影响。本例患者经第一次化疗后,即达完全缓解状态,现后续巩固化疗中,目前未表现出复发倾向。

## 2.3 治疗方案

**2.3.1 利妥昔单抗** 本例患者在初始治疗中并未使用利妥昔单抗,达完全缓解后,在后续巩固治疗中加用利妥昔单抗进行化学免疫治疗。利妥昔单抗在非霍奇金B细胞淋巴瘤中效果显著<sup>[8]</sup>。故对于CD20阳性BCP-ALL的特殊治疗,首先考虑的为加用利妥昔单抗。

Thomas等<sup>[9]</sup>的研究中,282例Ph阴性BCP-ALL患者使用标准或改良的Hyper CVAD方案治疗。改良方案组中,如果CD20表达 $\geq 20\%$ ,加用利妥昔单抗。在 $< 60$ 岁患者中,使用改良方案的CD20阳性组的完全缓解持续(complete remission duration,CRD)率和总体生存率均优于使用标准方案组,而CD20阴性组中使用不同的治疗方案后,CRD率和总体生存率无差异。在CD20阳性组,加用利妥昔单抗组的微小残留病灶转阴率也比未加用利妥昔单抗组高,正因为微小残留病灶的转阴,加用利妥昔单抗组有更高的3年CRD率。Hoelzer等<sup>[10,11]</sup>研究发现,标危组中加用利妥昔单抗与未加用利妥昔单抗患者的CR率、早期死亡及部分缓解率均无差别,但微小残留病灶载量在加用利妥昔单抗组下降较快,21 d的分子学完全缓解率、3年持续完全缓解率、3年总生存率亦较未加用利妥昔单抗组升高。高危组中,加用利妥昔单抗的3年总生存率比未加用利妥昔单抗高,两组化疗毒性无差别。Maury等<sup>[12]</sup>进行了关于利妥昔单抗在CD20阳性BCP-ALL患者中应用的多中心随机对照研究,结果发现加用利妥昔单抗组有更低的4年累积复发率,更长的4年EFS,但加用和未加用利妥昔单抗的4年总生存率、总体副反应均无明显差别。因此,无论采用Hyper-CVAD方案、BFM方案还是

GRAALL方案治疗<60岁的CD20阳性BCP-ALL患者时,都建议加用利妥昔单抗。本例患者后续巩固治疗期间疾病持续处于完全缓解期,加用利妥昔单抗后化疗毒性并未增加。

**2.3.2 奥法木单抗** 奥法木单抗靶位点为CD20分子上近端小环膜抗原表位。在体外试验中,奥法木单抗在增加补体依赖的细胞毒性的作用上比利妥昔单抗更有效。Jabbour等<sup>[13]</sup>采用奥法木单抗治疗CD20阳性ALL的研究发现,3例初诊ALL患者接受了平均7个疗程的奥法木单抗联合Hyper CVAD方案化疗后已达完全缓解;随访1~35月,24例患者均存活并且处于完全缓解状态,但有11例患者发生肝功能损害,6例患者出现胆红素升高,1例患者有血栓形成,1例患者出现神经病变。25例初治患者的1年CRD率和总生存率分别为90%和88%,完全缓解率和微小残留病灶转阴率都是96%。说明对于CD20阳性的ALL患者,奥法木单抗的治疗是安全且有效的。

**2.3.3 左旋门冬酰胺酶** 在CD20阳性BCP-ALL的预后研究中,Maury等<sup>[14]</sup>针对自己的研究与Chang等<sup>[7]</sup>的研究结果差异进行讨论阐述,认为Chang等<sup>[7]</sup>在试验中使用了自己试验中3倍的累积剂量的门冬酰胺酶,因此作出了左旋门冬酰胺酶的加量可能颠覆了CD20阳性对预后的不良影响的假设。Thomas等<sup>[5]</sup>研究认为CD20阳性表达与更早的复发以及更短的总生存率相关,Chang等<sup>[7]</sup>认为这也是因为Thomas等<sup>[5]</sup>的化疗方案中未使用左旋门冬酰胺酶。本例患者治疗效果可,且左旋门冬酰胺酶的作用无专项试验证实,故后续治疗过程中暂未加用左旋门冬酰胺酶。左旋门冬酰胺酶的作用有待于后续试验进一步确认。

**2.3.4 异基因造血干细胞移植** Bachanova等<sup>[15]</sup>研究了儿童和成人BCP-ALL患者CD20表达对异基因造血干细胞移植后疾病转归的影响,结果发现在异基因造血干细胞移植之后,CD20阳性患者5年EFS为55%,CD20阴性组5年EFS为43%,差异无统计学意义,且复发率亦无明显差别。成人组中,5年EFS、复发率与CD20表达无关。而且CD20阴性组和CD20阳性组100 d 2~4级慢性移植物抗宿反应的累积发生率及1年慢性移植物抗宿反应发生率均无明显差异。因此,有研究认为无论CD20是否表达,异基因造血干细胞移植都可以使ALL患者长期无病生存,提示移植可逆转CD20表达在成人和儿童上的不良预后<sup>[15]</sup>。本例患者处于第一次完全缓解期,亦需积极寻

找异基因造血干细胞移植供者,寻求造血干细胞移植的机会,改善预后。

综上,CD20阳性对成人BCP-ALL的预后产生不良影响,同时单克隆抗体如利妥昔单抗、奥法木单抗,非骨髓中毒性药物如左旋门冬酰胺酶以及异基因造血干细胞移植等在治疗中的应用可逆转该种不良预后。

#### 参考文献

- Gökbuğet N, Hoelzer D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(4): 201-205.
- Czuczman MS, Olejniczak S, Gowda A, et al. Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down-regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5):1561-1570.
- Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3):1270-1281.
- Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A pediatric oncology group study [J]. *Blood*, 1997, 89(11):3960-3966.
- Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2009, 113(25):6330-6337.
- Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(2):324-328.
- Chang H, Jiang A, Brandwein J. Prognostic relevance of CD20 in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(6):1040-1042.
- Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106(7):1569-1580.
- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-nega-

- tive precursor B lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24):3880-3889.
- 10 Hoelzer D, Gökbuğut N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Rev, 2012, 26(1):25-32.
- 11 Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-lineage standard and high risk patients; results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003[J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2010, 116:170.
- 12 Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11):1044-1053.
- 13 Jabbour E, Kantarjian H, Thomas D. Phase II study of the hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as front therapy for adults with CD-20 positive acute lymphoblastic leukemia(ALL)-[J]. Blood, 2014, 124(21):5277.
- 14 Maury S, Huguet F, Ifrah N, et al. L-asparaginase for adult CD20 positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia haematological [J]. Haematologica, 2010, 95(6): 1042.
- 15 Bachanova V, Sandhu K, Yohe S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2011, 117(19): 5261-5263.

(收稿日期 2016-07-13)

(本文编辑 蔡华波)

## ·病例报道·

# 继发于脑干出血的Holmes震颤1例报道

叶峰 唐风云

Holmes震颤是临床少见却独特的震颤，由小脑或脑干、丘脑或齿状核、黑质纹状体系统和多巴胺能同时受累导致。可由多种病变引起，最常见病因为血管性病变，包括缺血性和出血性，其他原因包括脑外伤、脱髓鞘疾病、脑肿瘤、艾滋病等。现报道1例由脑干出血后引起的Holmes震颤病例。

## 1 临床资料

患者男性，39岁。因“肢体不自主震颤5 d”入院。患者于入院前5 d开始出现四肢、头部、双眼球不自主震颤，表现为静止时不规则的低频震颤，而运动时无法控制且症状加重，持续时间不等。由于症状持续存在，遂来本院就诊，门诊以“震颤原因待查”收住入院。患者4个月前因“脑干出血”在当地医院住院治疗，好转出院，遗留左侧肢体活动障碍，出院

后坚持康复治疗。患者既往有高血压史，口服降压药，血压控制可。否认其他重大疾病史。否认食物、药物过敏史。入院查体：生命体征平稳，心肺及腹部查体未见异常。专科查体：神志清，头部、四肢不自主震颤，构音障碍，对答切题，双瞳孔等大等圆，直径3 mm，对光反射灵敏，双眼球无节律震颤，伸舌居中，颈软，四肢肌张力高，右侧肌力5级，右侧巴氏征阴性，左上肢肌力4级，左下肢肌力3级，左巴氏征阳性，四肢痛触觉粗测对称。辅助检查：血常规、大小便常规、肿瘤标记物、生化、凝血功能未见异常。胸片、心电图、颈动脉B超、心脏B超、腹部B超未见明显异常。头颅增强MRI+MRA检查：脑干异常信号灶，双侧小脑半球、双侧基底节区及丘脑多发异常信号改变，首先考虑海绵状血管瘤并静脉血管畸形。临床考虑Holmes震颤，予吡贝地尔片50 mg口服，早上及中午各1片。治疗后患者震颤减轻，出院后随访6个月，患者震颤症状比初发时明显减轻。随访1年，

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.040

作者单位:302030 浙江绍兴,中国医科大学绍兴医院神经内科