[8] Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, *et al*. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(15): 1793 - 1799.
[9] Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, *et al*. Cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is associated with lymph node metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 241 - 247.
[10] Zhu Y M, Azahri N S, Yu D C, *et al*. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 218.
[11] Baek J Y, Hur W, Wang J S, *et al*. Selective COX-2 inhibitor, NS-398, suppresses cellular proliferation in human hepatocellular carcinoma cell lines via cell cycle arrest[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(8): 1175 - 1181.
[12] Ping Y F, Bian X W. Consice review: Contribution of cancer stem cells to neovascularization[J]. Stem Cells, 2011, 29(6): 888 - 894.
[13] Malinowski M, Pietraszek K, Perreau C, *et al*. Effect of lumican on the migration of human mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells: involvement of matrix metalloproteinase-14 [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50709.
[14] Ricci- Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, *et al*. Tumour vascularization *via* endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells [J]. Nature, 2010, 468(7325): 824 - 828.

(**收稿**:2013-10-06;**修回**:2013-10-29)
(编辑 吴培红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2014)04-0374-01

γδT细胞淋巴瘤/白血病1例

何蓉会,刘 林 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液科)

[**关键词**] 淋巴瘤;T细胞;γδT细胞淋巴瘤;白血病
[**中图法分类号**] R733.7 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,男性,23岁,因反复发热半个月,加重3 d于2012年9月22日入我科。入院前半月患者出现发热、畏寒、发热多在午后及夜间,伴盗汗,不伴皮肤瘙痒、无咳嗽、咳痰。入院前3 d类似症状再发,体温达40 ℃,在我科门诊查血常规:WBC 7.6×10^9,RBC 2.44×10^{12},Hb 85g/L,PLT 93×10^9,异形细胞13%,单核细胞18%,以炎琥宁、依替米星治疗,症状无缓解收入院。查体:体温37.5 ℃,血压96/68 mmHg,皮肤黏膜稍苍白,无皮疹及出血点,巩膜无黄染,颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟未触及肿大淋巴结,腹软,肝脾肋缘下未扪及。实验室检查:血常规:WBC 6.47×10^9,Hb 79g/L,PLT 84×10^9,异常细胞12%,网织红细胞6.4%;生化:白蛋白27 g/L,总胆红素43.5 μmol/L,间接胆红素33.9 μmol/L,LDH 2069 U/L,钾3.1 mmol/L;降钙素原1.42 ng/mL,血沉100 mm/h,ASO 113 IU/mL(-),CRP 127 ng/mL,EBV-IgM(+),EBV-IgG(+);结核抗体阳性。超声:双侧腹股沟、颈部、左侧腋窝小的肿大淋巴结,肝稍大,脾大(长径129 mm,厚59 mm)。骨髓涂片:淋巴瘤细胞25%,提示淋巴瘤细胞白血病可能。骨髓流式分型:异常T淋巴细胞增殖,主要表达CD2、CD3、CD7、CD11b、CD11c、CD16、CD38、$TCR_{\gamma/\delta}$(dim),综合判断γ/δ-T淋巴瘤等相关T系淋巴瘤/白血病。诊断为γδT细胞淋巴瘤,淋巴瘤细胞白血病。

确诊后于9月25日起予ECHOP方案化疗(依托泊苷100 mg第1~3天,环磷酰胺1 000 mg第1天,表柔比星100 mg第1天,长春地辛3 mg第1天,地塞米松20 mg第1~5天),化疗期间体温正常,但化疗结束后体温迅速上升,10月10日复查骨髓涂片淋巴瘤细胞占5%,提示未达完全缓解。10月15起行VDLP方案诱导缓解(长春地辛4 mg第1、8、15、22天,依达比星10 mg第1~3天,培门冬酶3 750 IU第14、28天,地塞米松20 mg第1~7天,10 mg第8~21天,5 mg第22~28天),11月2日复查骨髓提示原幼淋巴细胞占10%,仍未达完全缓解。于11月20日予DHAP方案再次诱导缓解(顺铂120 mg第1天,阿糖胞苷1 500 mg每12小时1次,地塞米松40 mg第1~4天),化疗后复查骨穿示淋巴瘤细胞>80%,血涂片见10%异常细胞。多次诱导无缓解,瘤负荷高,全科多次讨论后考虑为难治性淋巴瘤细胞白血病,预后极差。与其姐姐配型亲缘全相合,经与家属沟通后要求行挽救性异基因造血干细胞移植。患者于12月19日进入层流病房,以FABCC方案预处理(氟达拉滨+阿糖胞苷+白舒菲+洛莫司汀+环磷酰胺),12月29-30日回输异体造血干细胞,予环孢素+短程甲氨蝶呤+丙种球蛋白+骁悉预防移植物抗宿主病。移植后造血重建顺利,移植第15天白细胞>0.5×10^9/L,第14天开始血小板>20×10^9/L持续3 d。移植后第22天并发出血性膀胱炎,给予水化、碱化尿液、膀胱冲洗等治疗好转。目前移植后随访近6个月,血象示轻度贫血,维持稳定,骨髓仍处于完全缓解。

2 讨论

根据T细胞受体不同,将T细胞分为两类:αβT细胞和γδT细胞。正常时仅少数T淋巴细胞为γδT细胞,分布于脾红髓、肝脏、骨髓和淋巴结的血窦和窦周隙中。γδT细胞淋巴瘤是一类少见的外周T细胞淋巴瘤,主要分为肝脾γδT细胞淋巴瘤(hepatosplenicγδT cell lymphoma,$HS_{\gamma\delta}$TCL)、皮肤γδT淋巴瘤、肠道γδT淋巴瘤、鼻腔γδT淋巴瘤,其中大部分为$HS_{\gamma\delta}$TCL[1-5]。$HS_{\gamma\delta}$T的临床特征:肝脾δT细胞淋巴瘤多见于青年男性,临床表现主要为发热,肝脾肿大,肝功能异常,外周血细胞减少(贫血、血小板减少多见),有并发Evans综合征的报道[6];骨髓早期受累,但淋巴结往往不受累。骨髓累及时可白细胞可升高,多伴盗汗及体质量减轻等B症状。

(下转380页)

[**通信作者**] 刘 林,E-mail:Liu17776@yahoo.com.cn
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130914.1458.015.html(2013-09-14)

Resistance in Oncology. New York: Marcel Dekker, 1993: 53-85.
[10] Yazawa K, Fujimori M, Nakamura T, *et al*. Bifidobacterium longum as a delivery system for gene therapy of chemically induced rat mammary tumors[J]. Breast Cancer Res Treat,2001,66(2): 165-170.
[11] Wang Y, Canine B F, Hatefi A. HSV-TK/GCV cancer suicide gene therapy by a designed recombinant multifunctional vector[J]. Nanomedicine, 2011, 7(2): 193-200.
[12] 李海东,裘正军. Stat3在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(1): 3-5.
[13] Germain D, Frank D A. Targeting the cytoplasmic and nuclear functions of signal transducers and activators of transcription 3 for cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(19): 5665-5669.
[14] Guo C, Yang G, Khun K, *et al*. Activation of Stat3 in renal tumors [J]. Am J Transl Res,2009,1(3): 283-290.
[15] 雷文晖,辛军,伍伯聪,等. PSTAT3和VEGF蛋白在肾癌组织中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤基础与临床,2011,24(4): 277-280.
[16] Haura E B, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2005, 2(6): 315-324.
[17] Al-Zaid-Siddiquee K,Turkson J. STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and hematological tumors[J]. Cell Res, 2008, 18(2): 254-267.

(**收稿**:2013-08-16;**修回**:2013-09-20)
(编辑 龙 亮)

(上接374页)

本病的典型病理表现:瘤细胞多侵犯肝、脾、骨髓,特征性的表现为现为窦内侵犯[7]。骨髓侵犯多见,而骨髓累及时多为疾病晚期。免疫表型为T细胞标志:CD2(+)、CD3(+),CD7(+/-)、CD4(-)、CD8(-),$TCR_{\gamma\delta}$(+),常表达NK细胞相关抗原CD16、CD56。多表达细胞毒性颗粒蛋白TIA-1,而成熟T细胞标志颗粒酶B、穿孔素常为阴性。TCR基因重排δ链阳性[8]。遗传学异常主要表现为Iso7q、tri8等。我科诊治的患者表现典型,伴盗汗、LDH升高,无明显淋巴结肿大,流式分型主要表达CD2、CD3、CD7、CD11b、CD11c、CD16、CD38、$TCR_{\gamma/\delta}$(dim),而B细胞相关抗原CD20、CD19等为阴性,诊断明确未再行TCR基因重排检测及染色体分析。肝脾αβT细胞淋巴瘤多见于女性,表达$TCR_{\alpha\beta}$,基因重排β链阳性,临床表现与$HS_{\gamma\delta}$TCL相似。而临床上许多患者的表现不典型,与αβT细胞淋巴瘤、其他发热伴肝脾肿大的疾病不易区分,容易误诊漏诊。因此当患者有不明原因的高热、肝脾进行性肿大时,临床医生需警惕本病可能,以便及时行病理、流式分型、基因重排等检查,尽可能避免延误治疗时机。

肝脾γδT细胞淋巴瘤是一种具有高度侵袭性的外周T细胞淋巴瘤,生存期短,传统化疗反应差,预后不好,中位生存期<2年[8-13]。Belhadj等[9]分析了21例$HS_{\gamma\delta}$TCL,给予CHOP、CHOP样或含大剂量阿糖胞苷的方案诱导,仅9例达完全缓解,以化疗、自体或异基因移植巩固或挽救性治疗,仅2例自体移植患者长期存活,其余均死亡,2例行异基因移植的患者均因移植相关并发症死亡,其中位生存期仅16个月。该病例起病时骨髓淋巴瘤细胞达25%,临床Ⅳ期,诊断为γδT细胞淋巴瘤,淋巴瘤白血病。给予淋巴瘤、白血病的化疗方案均无缓解,再次以治疗难治性淋巴瘤DHAP方案诱导仍无反应,且瘤负荷进行性升高。患者骨髓浸润,瘤负荷高,异体移植为唯一可行的挽救性方案。移植后并发出血性膀胱炎,无其他移植相关并发症,目前随访6个月骨髓未见到瘤细胞。Falchook等[10]总结了15例$HS_{\gamma\delta}$TCL的治疗反应及预后,7例(46.7%)化疗后完全缓解,其中2例行异体移植1例行自体移植,均无病生存,至随访截止共4例长期存活,中位生存时间11个月。预后差的危险因素有:男性,未达完全缓解,免疫抑制病史,缺乏TCRγ链基因重排。$HS_{\gamma\delta}$TCL进展快,自然生存期短,而骨髓常常受侵犯,一旦骨髓累及,异体移植为有望根治本病的唯一手段。但移植后较高的复发率、移植相关并发症可能仍限制其应用。我科的病例在异基因移植后获完全缓解,但是由于样本量小,随访时间短,移植前瘤负荷极高,尚不能判断远期预后及复发风险。总之,国内外文献报道仍提示该病目前的预后不佳,有待在长期的临床及科研工作探讨行之有效的治疗手段,改善远期预后。

参考文献:

[1] 童春容, 王卉, 林跃辉, 等. 9例γδT细胞淋巴瘤/白血病患者的临床及实验室特征[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(7): 445-449.
[2] 刘艳辉, 庄恒国. γδT细胞淋巴瘤[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(1): 28-30.
[3] Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue M H, *et al*. Nonhepatosplenic gammadelta T-Cell Lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization[J]. Blood, 1998, 91(5): 1723-1731.
[4] 魏拴增, 刘彤华. 肝脾γδT和αβT细胞淋巴瘤[J]. 中华病理学杂, 2003, 32(1): 62-64.
[5] Miyazaki K, Yamaguchi M, Imai H, *et al*. Gene expression profiling of peripheral T-cell lymphoma including gammadelta T-cell lymphoma [J]. Blood, 2009, 113(5): 1071-1074.
[6] 张纯, 陈燕. 肝脾γδT细胞淋巴瘤合并Evans综合征一例报告并文献复习[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(4): 271-272.
[7] Farcet J P, Gaulard P, Marolleau J P, *et al*. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta[J]. Blood, 1990, 75(11): 2213-2219.
[8] Foroni L, Laffan M, Boehm T, *et al*. Rearrangement of the T-cell receptor delta genes in human T-cell leukemias[J]. Blood, 1989, 73 (2): 559-565.
[9] Belhadj K, Reyes F, Farcet J P, *et al*. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients[J]. Blood, 2003, 102(13): 4261-4269.
[10] Falchook G S, Vega F, Dang N H, *et al*. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment[J]. Ann Oncol, 2009, 20(6): 1080-1085.
[11] 王彩霞, 常红. 肝脾γδT细胞淋巴瘤2例并文献复习[J]. 华西医学, 2009, 24(3): 590-592.
[12] 陈立, 贺振新, 邹塞英. 伴有皮肤浸润的肝脾γδT细胞淋巴瘤1例[J]. 临床荟萃, 2004, 19(4): 227.
[13] Toro J R, Liewehr D J, Pabby N, *et al*. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Blood, 2003, 101(9): 3407-3412.

(**收稿**:2013-06-26;**修回**:2013-07-27)
(编辑 王 红)