

20例毛细胞白血病的临床特征及预后

董玉婷 周敏然 李森 马荷花 章静茹 于媛 陈春燕

山东大学齐鲁医院血液科, 济南 250012

通信作者: 陈春燕, Email: chency@sdu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.012

Clinical features and prognosis of 20 cases of hairy cell leukemia

Dong Yuting, Zhou Minran, Li Miao, Ma Hehua, Zhang Jingru, Yu Yuan, Chen Chunyan

Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Chen Chunyan, Email: chency@sdu.edu.cn

毛细胞白血病(HCL)是一种B淋巴细胞增殖性疾病,其特征是骨髓及外周血毛细胞浸润,常累及脾脏。该疾病临床表现缺乏特异性,常表现为乏力、出血及反复感染等症状。血常规常表现为全血细胞减少,骨髓细胞学可见典型的毛细胞,免疫分型通常具有特征性表面标志,如CD5(-)、CD10(-)、CD20(+)、CD11c(+)、CD25(+)、CD103(+). HCL临床进程缓慢,一线治疗药物为嘌呤类似物(如克拉屈滨、喷司他丁)及干扰素,治疗缓解率高。我们回顾性分析2006年1月至2019年10月山东大学齐鲁医院收治的20例HCL患者的临床及实验室检查资料,探讨HCL的临床特征及预后。

病例与方法

1. 病例: 回顾性收集2006年1月至2019年10月山东大学齐鲁医院收治的20例HCL患者的临床资料,按照美国国家综合癌症网络(NCCN)2020年最新发布的HCL诊断共识进行诊断及评估。

2. 疗效评估: 接受治疗6个月后,对患者治疗效果进行评估。评估标准^[1]: 完全缓解(CR): ①血常规检查接近正常, HGB > 110 g/L (不输血情况下), PLT > 100 × 10⁹/L, ANC > 1.5 × 10⁹/L; ②脾脏恢复正常大小; ③外周血及骨髓中均未发现毛细胞。部分缓解(PR): ①血常规检查接近正常(同CR标准); ②脾脏缩小至少50%; ③骨髓活检毛细胞浸润至少改善50%。疾病稳定(SD): 未达到CR及PR标准的患者。疾病进展(PD): 与治疗前相比,脾脏体积增加或血细胞[HGB和(或)PLT和(或)ANC]下降25%,但需除外治疗后骨髓抑制引起的血细胞下降。复发: 形态学复发即外周血和(或)骨髓活检再次出现毛细胞但无血液学复发证据。血液学复发即血细胞计数[HGB和(或)PLT和(或)ANC]再次低于CR或PR阈值。未确定的CR(CRu)和未确定的PR(PRu): 未复查骨髓但符合CR和PR的其他标准。总缓解: CR、CRu、PR、PRu之和。

结 果

1. 临床特征: HCL患者中位年龄50(33~77)岁,男女比例为3:1。90%的患者出现临床症状,最主要的临床表现为乏力(55%)、感染(25%)及出血(40%)。85%的患者有脾大,且大多数为中重度脾大。浅表淋巴结肿大的患者较少,55%的患者影像学检查显示纵隔、腹腔及腹膜后淋巴结肿大。

2. 实验室检查: 血常规显示,18例患者出现至少两系细胞减少,14例出现全血细胞减少。WBC减少者15例(75%),其中有8例伴单核细胞减少,3例患者WBC增加。16例(80%)患者出现贫血,19例(95%)出现PLT减少(表1)。

骨髓形态学显示,15例患者可见典型毛细胞,此类细胞较正常淋巴细胞体积略大,胞质丰富呈淡蓝色,细胞边缘可见胞质突起呈纤毛样或伪足样。12例伴不同程度的骨髓纤维化: 1级3例,2级8例,3级1例。

20例患者进行了流式细胞术免疫分型或免疫组化检测,结果见表1。

13例患者进行了BRAF-V600E突变检测,10例(76.9%)患者阳性。

3. 治疗方案及预后分析: 15例患者接受治疗,嘌呤类似物治疗组(10例)患者均应用克拉屈滨(7.85~10 mg, 静脉滴注,每日1次,5 d)进行治疗;非嘌呤类似物治疗组(5例)应用干扰素等治疗。20例患者的疗效评估结果见表2。嘌呤类似物治疗组与非嘌呤类似物治疗组分别有8例和0例患者达到CR或CRu,差异有统计学意义($P=0.007$)。嘌呤类似物治疗组与非嘌呤类似物治疗组分别有10例和3例患者达到总缓解,差异无统计学意义($P=0.095$)。

所有患者随访至2020年4月,中位随访时间15.6(0.4~79.0)个月,其中4例失访,3例死亡,13例存活患者无PD、复发,中位生存时间尚未达到,生存曲线见图1。

4. 不良反应: 干扰素的主要药物不良反应为发热。克拉屈滨不良反应主要为骨髓抑制及感染,10例患者中7例出现

表1 20例毛细胞白血病患者临床特征

例号	性别	年龄(岁)	乏力	感染	出血	脾大	淋巴结肿大	WBC($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	流式细胞术免疫分型/免疫组化			BRAF-V600E基因突变
											CD25	CD11c	CD103	
1	男	64	+	-	-	+	-	1.10	37	64	+	ND	±	ND
2	男	69	-	-	-	+	-	2.80	85	43	+	ND	±	ND
3	男	61	+	-	-	+	+	2.25	56	48	+	+	-	ND
4	女	66	-	-	-	+	-	1.65	66	62	+	+	-	ND
5	女	38	-	+	+	+	+	1.09	73	24	+	±	±	ND
6	女	58	-	-	+	+	+	3.34	76	70	+	+	+	ND
7	男	45	+	-	+	+	-	1.97	71	18	±	+	±	+
8	女	43	+	-	+	+	+	0.77	63	44	+	+	+	+
9	男	35	-	-	-	+	-	3.42	98	93	+	+	+	+
10	男	60	+	+	+	+	+	4.28	84	37	+	+	±	ND
11	男	55	+	-	-	+	+	4.04	103	71	+	+	+	+
12	男	73	-	-	-	+	+	14.52	148	247	-	+	-	-
13	男	70	+	+	-	+	-	2.07	106	55	+	+	+	-
14	男	55	+	-	-	+	+	2.88	127	43	+	ND	+	+
15	女	33	-	-	+	+	-	3.74	118	38	+	+	±	+
16	男	70	+	-	+	+	-	16.22	125	44	+	+	+	+
17	男	63	-	+	-	-	-	3.27	66	26	+	+	+	+
18	男	64	-	+	-	-	+	0.63	57	18	+	ND	+	+
19	男	63	+	-	-	-	+	2.43	49	57	+	+	+	+
20	男	77	+	-	+	+	+	65.13	107	15	+	+	+	-

注: +:是或强表达/表达;-:不表达;±:否或部分表达/弱表达;ND:未做

表2 20例毛细胞白血病患者治疗方案及预后

例号	治疗方案	疗效	生存时间(月)	生存状态
1	未治疗	-	失访	失访
2	干扰素	PRu	失访	失访
3	未治疗	-	失访	失访
4	脾切除	PRu	79.0	存活
5	未治疗	-	14.0	死亡
6	克拉屈滨	CRu	51.3	存活
7	克拉屈滨	CRu	51.3	存活
8	克拉屈滨	CR	46.7	存活
9	克拉屈滨	CRu	34.2	存活
10	克拉屈滨	PR	失访	失访
11	克拉屈滨	CR	33.7	存活
12	未治疗	-	2.5	死亡
13	克拉屈滨	CR	24.1	存活
14	糖皮质激素	SD	18.4	存活
15	干扰素	PR	16.8	存活
16	克拉屈滨	PR	11.8	存活
17	克拉屈滨	CR	6.9	存活
18	干扰素	SD	6.5	存活
19	克拉屈滨	CR	6.0	存活
20	未治疗	-	0.4	死亡

注:-:未治疗,无法评估疗效;PRu:未确定的部分缓解;CRu:未确定的完全缓解;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定

粒细胞缺乏,其中5例合并感染,均为肺部感染,1例为细菌感染,4例为细菌真菌混合感染,经积极治疗后粒细胞缺乏及感染均治愈。有1例患者出现药物性肝损害。

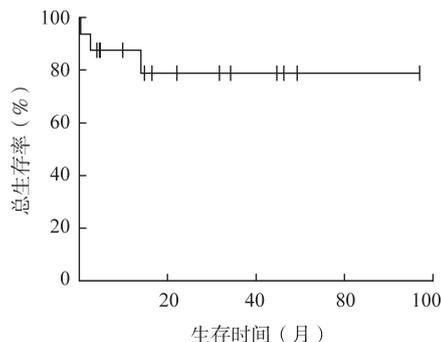


图1 16例毛细胞白血病患者总生存曲线

讨论

HCL是一种临床较少见的B细胞淋巴瘤,其发病机制尚不明确。研究表明,BRAF V600E突变对HCL的诊断具有特异性^[2]。2008年,依据免疫表型及是否存在BRAF-V600E突变,WHO将经典型HCL(cHCL)和变异型HCL(HCL-V)区分开,两者的鉴别诊断见表3。本组例12患者为HCL-V,该患者合并间质性肺炎,建议干扰素治疗,但因患者肺部重度细菌真菌混合感染,于确诊后2个月因“肺部感染、呼吸衰竭”死亡。HCL-V较cHCL进展快,传统的干扰素及嘌呤类似物治疗反应差^[3],Kreitman等^[4]报道的10例HCL-V患者应用克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗后6个月CR率达90%,且80%患者在中位随访27(12~48)个月时微小残留病仍阴性,表明克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗HCL-V有效。

表3 经典型毛细胞白血病(cHCL)和变异型毛细胞白血病(HCL-V)的鉴别诊断

特征	cHCL	HCL-V
淋巴细胞增多症	-	+
单核细胞减少症	+	-
骨髓穿刺难度	难(通常干抽)	易
核仁突出	-	+
CD19、CD20、CD22、CD11c、CD103	+	+
CD5、CD10	-	-
CD25、CD123	+	-
膜联蛋白	+	-
BRAF V600E 突变	+	-
对嘌呤类似物的应答	良好	较差

Waterfall 等^[5]报道,少数 cHCL 患者 BRAF-V600E 突变为阴性,但常伴有 IGHV4-34 基因重排阳性及 MAP2K1 突变阳性,这类患者尽管免疫表型类似 cHCL,但实验室检查、疾病进程及治疗反应均类似 HCL-V。本组病例中有 2 例 HCL 患者免疫表型为 cHCL, BRAF V600E 突变阴性,其中例 13 MAP2K1 突变阴性,接受克拉屈滨治疗 1 个周期后达到 CR,目前仍存活,总生存时间达 24.7 个月。例 20 MAP2K1 突变阳性,IGHV 重排检测示双克隆峰,无法确定 IGHV4-34 重排是否阳性。例 20 住院后第 10 天突然出现意识不清,口角歪斜,左侧鼻唇沟变浅,左下肢肌力减弱、巴氏征阳性,颅脑 CT 示颅内多发高密度、类圆形病灶较前明显增多、增大,最终因呼吸衰竭而死亡。这两例患者的不同结局提示 MAP2K1 可能发挥重要作用,有待进一步研究。

对于复发 HCL 患者,单用嘌呤类似物疗效欠佳,Goodman 等^[6]报道 59 例复发患者再次接受克拉屈滨治疗后 CR 率仅为 75%。嘌呤类似物联合利妥昔单抗治疗复发患者疗效显著,Chihara 等^[7]报道 14 例复发患者接受克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗后 CR 率达 100%,5 年无进展生存率及总生存率均为 100%,但利妥昔单抗单药治疗复发 HCL 的疗效有限^[8-10]。

分子靶向药物也被应用于复发难治 HCL 患者的治疗。一项多中心 II 期临床试验显示^[11],意大利 28 例难治复发 HCL 患者接受 BRAF 激酶抑制剂维罗替尼治疗 8 周后总缓解率为 96%,CR 率为 35%;美国的 26 例患者治疗 12 周后总缓解率为 100%,CR 率为 42%。另一项 II 期临床试验显示,28 例复发 HCL 患者接受 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼治疗的总缓解率为 46%^[12]。上述研究表明,BRAF 激酶抑制剂及 BTK 抑制剂可作为复发难治 HCL 患者的治疗新选择。此外,Kreitman 等^[13]的研究显示,抗 CD22 免疫毒素 Moxetumomab pasudotox 治疗 80 例复发/难治 HCL 患者的 CR 率为 41.3%,PR 率 29.6%,中位随访时间 16.7(2.0~48.8)个月,持续 CR 率为 30%,表明 Moxetumomab pasudotox 可作为复发/难治 HCL 患者的治疗选择。

近年来对于 HCL 诊断及治疗的研究虽然使 HCL 患者的生存时间较前延长,但 HCL 的发病及复发机制、耐药性、HCL-V 的治疗等方面仍需深入研究。

参考文献

- [1] Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (5):553-560. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [2] Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (24):2305-2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
- [3] Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 Suppl 5:v100-107. DOI: 10.1093/annonc/mdv200.
- [4] Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (24):6873-6881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1752.
- [5] Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias [J]. *Nat Genet*, 2014, 46 (1):8-10. DOI: 10.1038/ng.2828.
- [6] Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (5):891-896. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.093.
- [7] Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174 (5):760-766. DOI: 10.1111/bjh.14129.
- [8] Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2003, 102 (3):810-813. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0014
- [9] Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2003, 102 (12):3906-3911. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0630.
- [10] Zenhäusern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98) [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (9):1426-1428. DOI: 10.3324/haematol.11564.
- [11] Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (18):1733-1747. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583.
- [12] Jones J, Andritsos L, Kreitman RJ, et al. Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study [J]. *Blood*, 2016, 128 (22): 1215. DOI: 10.1182/blood.V128.22.1215.1215
- [13] Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia [J]. *Leukemia*, 2018,32 (8):1768-1777. DOI: 10.1038/s41375-018-0210-1.

(收稿日期:2020-09-12)

(本文编辑:律琦)