

## 吉妥单抗腹腔灌注联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗孤立性肠道髓系肉瘤一例报告并文献复习

傅维佳 高磊 鲁桂华 杨建民

作者单位:海军军医大学附属长海医院血液科,上海 200433

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770209)

通信作者:杨建民,Email:chyangjianmin@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.013

### Intraperitoneal perfusion of gemtuzumab-ozogamicin combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in intestinal solitary myeloid sarcoma: a case report and literature review

Fu Weijia, Gao Lei, Lu Guihua, Yang Jianmin

Department of Hematology, Institute of Hematology, Changhai Hospital Affiliated to Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Yang Jianmin, Email: chyangjianmin@163.com

髓系肉瘤是一种髓系幼稚细胞在髓外组织浸润形成的恶性肿瘤。髓系肉瘤既可以是孤立性的,也可以累及外周血和骨髓,可以是骨髓增殖性肿瘤(MPN)、骨髓异常增生综合征(MDS)、慢性髓性白血病进展的表现,也可以是急性髓系白血病(AML)的髓外复发表现<sup>[1]</sup>。髓系肉瘤可发生于全身各个部位,而发生于肠道罕见。我们应用吉妥单抗腹腔灌注联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗1例孤立性肠道髓系肉瘤,报道如下并进行文献复习。

#### 病例资料

患者,女,33岁。2018年5月无明显诱因出现腹痛、腹泻,伴恶心、呕吐,自觉腹围增加;血常规:WBC  $9.12 \times 10^9/L$ , HGB 117 g/L, PLT  $357 \times 10^9/L$ ;腹部CT示“回肠末端局部肠壁明显增厚伴管腔狭窄及上游小肠梗阻”。PET-CT示“回肠末端肠壁异常增厚呈软组织样肿块,FDG代谢异常增高,考虑恶性肿瘤伴腹膜广泛种植转移,腹腔、盆腔大量积液”。行腹腔穿刺引流术,腹水液基薄片细胞形态学检查示“可见恶性细胞(倾向淋巴造血系统肿瘤)”;腹水浓缩悬浮细胞多参数流式细胞术检测示“异常早期髓细胞占74.903%(表达CD13、CD33、MPO、CD123、CD34、CD117,不表达CD7、CD19、CD14、CD4、CD64、CD15、CD56、CD2、CD16、cCD79a、CD11c、HLA-DR)”;染色体核型“47,XX,6q-,inv(16),+22”;CBF $\beta$ -FISH检测示“CBF $\beta$ 基因易位伴部分缺失”;荧光定量PCR检测示“融合基因CBF $\beta$ -MYH11阳性”;二代测序检出NRAS基因突变。骨髓细胞形态学检查示“正常骨髓象”;多参数流式细胞术检测示“骨髓中未见异常幼稚细胞”;AML相关FISH检测均阴性;融合基因筛查均阴性。诊断:肠道孤立性髓系肉瘤伴腹膜广泛种植。予禁食、禁水、

持续胃肠减压及静脉营养支持治疗。2018年7月予IAE方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+依托泊苷)诱导化疗,1个月后腹水明显减少。2018年9月以IAE方案巩固化疗1个疗程。肠镜检查示“回肠末端局部肠壁稍增厚”,病理示“炎性增生”;腹腔增强CT检查示“小肠肠壁增厚水肿较前减轻,肠系膜密度稍增高,腹水完全消退”;评估达部分缓解(PR)。2018年10月17日予吉妥单抗(9 mg腹腔灌注)+IAE方案巩固化疗1个疗程。

2019年1月行异基因骨髓+外周血造血干细胞移植(供者为患者父亲,HLA配型5/10相合,血型均为A型)。移植前复查结肠镜以及PET-CT,评估达完全缓解(CR)。预处理方案:改良BuCy+ATG(司莫司汀+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+兔抗人T细胞球蛋白)。预处理前再次予腹腔灌注吉妥单抗9 mg。移植抗宿主病预防:环孢素A+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤。输注单个核细胞 $13.59 \times 10^6/kg$ 、CD34<sup>+</sup>细胞 $2.50 \times 10^6/kg$ 。+15 d粒细胞植入,+27 d血小板植入,期间予间充质干细胞输注3次。+30 d骨髓象:粒系增生明显活跃,红系大致正常,巨核系增生减低;供者嵌合率99.80%;染色体核型46,XY;FISH检测示100%男性核型。出院后予环孢素A口服,无急性移植抗宿主病表现。随访至移植后1年,原发病持续缓解。

#### 讨论及文献复习

髓系肉瘤是一种较少见的血液系统恶性肿瘤,在2016版WHO分类中属于AML的特殊亚型<sup>[2]</sup>,2.5%~9.1%的AML患者病程中合并髓系肉瘤<sup>[3-4]</sup>。欧洲血液协会将髓系肉瘤分为4种类型<sup>[5]</sup>:①髓系肉瘤合并AML;②AML髓外复发;③MPN或慢性粒-单核细胞白血病(CMML)急变;

④孤立性髓系肉瘤。一项大型多中心回顾性研究共纳入 151 例髓系肉瘤,其中孤立性髓系肉瘤占 9.9%,诊断时髓系肉瘤合并 AML 占 28.4%,髓系肉瘤继发于 AML 占 60.9%<sup>[1]</sup>。髓系肉瘤可发生于全身各个部位,多见于软组织、淋巴结、骨骼和皮肤,肠道累及少见<sup>[1,6-7]</sup>。

髓系肉瘤的诊断主要依赖组织活检及免疫组化。根据形态学表现可分为粒细胞、单核细胞或粒-单核细胞髓系肉瘤,镜下肿瘤细胞呈弥漫分布,可伴有大量嗜酸性粒细胞浸润;免疫组化多表现为 CD43、CD34、CD13、CD33、CD117、MPO 阳性,CD14、CD11b、CD11c、CD68、溶菌酶阳性常提示单核细胞分化,一般不表达 CD3、CD19、CD20 等淋巴细胞标志。本例患者起病时病情较重,无法进行肠道活检,通过腹水液基薄层细胞学检查并以腹水浓缩悬浮细胞完成多参数流式细胞术检测、染色体核型分析、融合基因筛查及髓系相关基因突变等检查,结合骨髓与 PET-CT 结果诊断为肠道孤立性髓系肉瘤。

细胞遗传学和分子生物学是评价 AML 预后与指导治疗策略的重要工具,其在髓系肉瘤中具有一定的参考意义,但是相关的报道较少,是否具有完全一致性仍然需要证实。63%~84% 髓系肉瘤患者合并染色体异常<sup>[7-8]</sup>,最常见的是 t(8;21) 和 inv(16),分别导致 AML1-ETO 和 CBF $\beta$ -MYH11 融合基因<sup>[3]</sup>。特定的细胞遗传学异常比例在各项报道中差异较大,可能的原因包括样本量不等、患者处于不同疾病状态或属于不同类型的髓系肉瘤等。特定细胞遗传学与髓系肉瘤累及部位的联系尚不明确,目前认为 t(8;21) 多见于儿童眼眶髓系肉瘤,inv(16) 多见于腹部髓系肉瘤<sup>[3]</sup>。本例肠道髓系肉瘤患者合并 inv(16),CBF $\beta$ -MYH11 融合基因阳性,与文献报道一致。NPM1 和 FLT3 基因突变是目前髓系肉瘤中报道较多的突变类型,分别占 14%、15%<sup>[9-10]</sup>,另 ASXL、PDGFRA、STAG、KMT2A、RAS 和 JAK2 等基因突变也有报道<sup>[7-8,11-12]</sup>。值得注意的是在部分髓系肉瘤合并 AML 的患者中,骨髓和髓外病灶组织的分子生物学改变具有不一致性,其发生机制仍需要进一步探究<sup>[9]</sup>。

髓系肉瘤尚无标准治疗方案。若单纯采用手术或局部放疗而不进行全身治疗,80% 的患者可在短期内进展为 AML,故目前通常采用 AML 的治疗方案<sup>[3-4,6,13-15]</sup>。多个回顾性研究均指出髓系肉瘤患者对高强度 AML 治疗方案敏感,CR 率为 65%~70%<sup>[14-15]</sup>。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可作为髓系肉瘤诱导缓解后巩固治疗的一线方案以及复发难治患者的挽救性方案<sup>[3-4,7]</sup>。Al-Khateeb 等<sup>[15]</sup>报道 21 例髓系肉瘤患者的中位生存时间为 24.7 个月,其中 6 例接受 allo-HSCT 的患者中位生存时间达 58.6 个月。Kaur 等<sup>[7]</sup>报道 23 例髓系肉瘤患者中位生存时间为 15.9 个月,其中 4 例接受 allo-HSCT 的患者中位生存时间大于 54 个月。以上均提示 allo-HSCT 可明显延长髓系肉瘤患者的总体生存时间。此外,还有芦可替尼治疗伴 JAK2 融合基因髓系肉瘤<sup>[11]</sup>、伊马替尼治疗伴 PDGFRA 融合基因髓系肉瘤<sup>[12]</sup>有效的个案报道。

吉妥单抗由人源化抗 CD33 单克隆抗体与细胞毒药物刺孢霉素的衍生物结合形成,在最新的 NCCN 指南上被推荐用于 CD33 阳性的初诊以及复发/难治 AML 患者<sup>[16]</sup>。McNeil 等<sup>[17]</sup>报道了 2 例 AML 移植后髓外复发的髓系肉瘤患者,以吉妥单抗联合化疗获得持续缓解。本例患者为孤立性肠道髓系肉瘤合并腹膜广泛种植,以吉妥单抗腹腔灌注联合化疗达到 CR,序贯 allo-HSCT,随访至移植后 1 年,持续维持无病生存状态。

## 参考文献

- [1] Meyer H-J, Pönisch W, Schmidt SA, et al. Clinical and imaging features of myeloid sarcoma: a German multicenter study [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 1150. DOI: 10.1186/s12885-019-6357-y.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [3] Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2011, 118 (14): 3785-3793. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229.
- [4] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17 (5): 263-267. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027.
- [5] Wilson CS, Medeiros LJ. Extramedullary manifestations of myeloid neoplasms [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 144 (2): 219-239. DOI: 10.1309/AJCP058YWBUBESX.
- [6] Lazzarotto D, Candoni A, Fili C, et al. Clinical outcome of myeloid sarcoma in adult patients and effect of allogeneic stem cell transplantation. results from a multicenter survey [J]. Leuk Res, 2017, 53: 74-81. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.12.003.
- [7] Kaur V, Swami A, Alapat D, et al. Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years [J]. Hematology, 2018, 23 (1): 17-24. DOI: 10.1080/10245332.2017.1333275.
- [8] Zhou T, Bloomquist MS, Ferguson LS, et al. Pediatric myeloid sarcoma: a single institution clinicopathologic and molecular analysis [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2020, 37 (1): 76-89. DOI: 10.1080/08880018.2019.1683107.
- [9] Ansari-Lari MA, Yang CF, Tinawi-Aljundi R, et al. FLT3 mutations in myeloid sarcoma [J]. Br J Haematol, 2004, 126 (6): 785-791. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x.
- [10] Falini B, Lenze D, Hasserjian R, et al. Cytoplasmic mutated nucleophosmin (NPM) defines the molecular status of a significant fraction of myeloid sarcomas [J]. Leukemia, 2007, 21 (7): 1566-1570. DOI: 10.1038/sj.leu.2404699.
- [11] Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes [J]. Ann Hematol, 2015, 94 (2): 233-238. DOI: 10.1007/s00277-014-2221-y.
- [12] Ma R, Huang XJ, Jia JS, et al. Complete response of myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRA rearrangement presenting as leukemia/myeloid sarcoma to imatinib monotherapy [J]. Chin

- Med J (Engl), 2019, 132 (20): 2498- 2500. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000437.
- [13] Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature [J]. Cancer, 2002, 94 (6): 1739-1746. DOI: 10.1002/cncr.10399.
- [14] Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2008, 113(6): 1370-1378. DOI: 10.1002/cncr.23691.
- [15] Al-Khateeb H, Badheeb A, Haddad H, et al. Myeloid sarcoma: clinicopathologic, cytogenetic, and outcome analysis of 21 adult patients [J]. Leuk Res Treatment, 2011, 2011: 523168. DOI: 10.4061/2011/523168.
- [16] Tallman MS, Wang ES, Altman JK et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6): 721-749. DOI: 10.6004/jncn.2019.0028.
- [17] McNeil NJ, Parisi MT, Hijiya N, et al. Clinical and radiographic response of extramedullary leukemia in patients treated with gemtuzumab ozogamicin [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41 (3): e174-e176. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001201.
- (收稿日期: 2020-01-15)  
(本文编辑: 徐茂强)

## HIV 阴性原发渗出性淋巴瘤一例报告并文献复习

宋禹霏<sup>1</sup> 刘辉<sup>1</sup> 白洁菲<sup>1</sup> 柯会星<sup>2</sup> 李江涛<sup>1</sup> 王婷<sup>1</sup> 杨亚姿<sup>1</sup>  
尹晶晶<sup>1</sup> 冯茹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京医院血液科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 100730; <sup>2</sup>北京医院呼吸与危重症医学科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者: 冯茹, Email: frbld@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81600132)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.014

### Primary effusion lymphoma in a HIV-negative patient: case report and literatures review

Song Yufei<sup>1</sup>, Liu Hui<sup>1</sup>, Bai Jiefei<sup>1</sup>, Ke Huixing<sup>2</sup>, Li Jiangtao<sup>1</sup>, Wang Ting<sup>1</sup>, Yang Yazi<sup>1</sup>, Yin Jingjing<sup>1</sup>, Feng Ru<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Feng Ru, Email: frbld@sina.com

原发渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)是一种罕见的侵袭性非霍奇金B细胞淋巴瘤, 最常见于HIV感染的青中年同性恋或双性恋男性。其中三分之一的患者患有Kaposi肉瘤(KS), 部分患者合并多中心Castleman病(MCD), 在接受移植者和老年人中也有报道<sup>[1-2]</sup>。KS相关疱疹病毒/人类疱疹病毒8型(KSHV/HHV-8)是其病原体, 70%~80%的患者合并EB病毒(EBV)感染<sup>[3]</sup>。临床表现为体腔恶性渗出且多数不伴肿块, 最常见于胸膜腔、心包腔及腹腔, 可表现为呼吸困难、腹水等。PEL的预后极差, 目前无标准治疗方案, 中位生存期不到6个月, 1年生存率约30%<sup>[4]</sup>。我院于2019年收治了1例HIV阴性的老年男性

PEL患者, 现报告如下并结合文献进行讨论。

### 病例资料

患者, 男, 89岁, 2015年12月因反复发热就诊于我院呼吸科。入院血常规: WBC  $3.36 \times 10^9/L$ , RBC  $2.34 \times 10^{12}/L$ , HGB 76 g/L, PLT  $26 \times 10^9/L$ 。胸腹CT示纵隔及双侧腋窝多发淋巴结影, 肝脾肿大, 不排除淋巴瘤可能; 双侧少量胸腔积液; 心影增大。骨髓穿刺示增生性骨髓象, 浆细胞增多占6.5%; 骨髓免疫分型未见明显异常细胞; 骨髓活检: 造血组织轻度增生, 约占40%, 粒系及红系增生, 粒红比大致正常, 巨核系稍减少, 浆细胞轻度增生, 未见肿瘤。PET-CT示双侧