

异基因造血干细胞移植治疗外周T细胞淋巴瘤研究进展

尹光丽 李建勇 缪扣荣

Progress on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T cell lymphoma

Yin Guangli, Li Jianyong, Miao Kourong

Corresponding author: Miao Kourong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email:kourongmiao@163.com

外周T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma, PTCL)是起源于胸腺后或成熟T细胞的一组异质性淋巴瘤,不同地区其发生率有明显差异,在西亚等国家占非霍奇金淋巴瘤(NHL)不到20%,而在东亚地区达到22%~32.5%,其中中国所占比例最高(达30%以上)^[1]。PTCL根据不同的临床特点及病理类型分为9种亚型,其中最常见的是外周T细胞淋巴瘤-非特指型(peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified, PTCL-NOS)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)、NK/T细胞淋巴瘤(NK/T-cell lymphoma, NKTL)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)和间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL),其5年总体生存(OS)率为32%~49%^[2]。与B细胞NHL(B-NHL)比较,PTCL临床侵袭性强、伴结外病灶、诊断时B症状明显且预后不良^[3]。对于PTCL,传统的CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及泼尼松)或CHOP样方案使PTCL患者3年无进展生存率(progression free survival, PFS)维持在30%左右^[4-5];对于复发/难治的PTCL患者,未接受进一步治疗者中位OS及PFS分别为5.5和3.1个月,接受传统化疗的患者OS及PFS仅较未治疗患者延长1个月和15 d^[6],几乎未带来任何的益处,亟需选择有效的治疗方案提高患者的长期生存率。

回顾性和前瞻性的自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗PTCL的5年PFS及OS率与传统化疗相比,显著地提高了PTCL患者的长期生存率;但对于一些高危、复发/难治的患者,auto-HSCT的疗效相对较差^[7]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)凭借其独特的移植物抗淋巴瘤(graft versus lymphoma, GVL)效应杀灭残存的肿瘤细胞,使患者达到持续的完全缓解状态^[8]。但由于移植相关死亡(transplant related mortality, TRM)率较高,allo-HSCT仍是一种具有争议的

治疗方法。近年来,随着预处理方案的改进、GVL效应和移植物抗宿主病(GVHD)之间的平衡及新型靶向药物的应用等临床突破,allo-HSCT治疗PTCL获得了较大进展,本文就此作一综述。

1. allo-HSCT及auto-HSCT治疗PTCL疗效的比较:近年来,HSCT在PTCL治疗中的地位不断提升。Corradini等^[9]为比较强化治疗后联合allo-HSCT或auto-HSCT临床疗效进行了一项Ⅱ期临床试验,92例新诊断的PTCL患者,allo-HSCT和auto-HSCT治疗后4年PFS率(70%对69%, $P=0.92$)和OS率(69%对92%, $P=0.10$)差异均无统计学意义;接受移植的患者OS率显著高于同期化疗组(allo-HSCT组 $P=0.008$; auto-HSCT组 $P=0.004$),表明将移植作为巩固治疗能显著提高患者的远期生存,充分体现了移植的治疗优势。MD Anderson肿瘤中心^[10]的一项数据分析评估了auto-HSCT和allo-HSCT对196例PTCL患者的疗效,其中119例接受了auto-HSCT,77例接受了allo-HSCT。Auto-HSCT组及allo-HSCT组中位随访时间分别为39个月和65个月,PFS率和OS率分别为30%对30%和39%对43%($P>0.05$),其中在allo-HSCT组中PTCL-NOS、ALCL和AITL三类患者总的3年PFS和OS率分别为23%和38%。第51届美国临床肿瘤协会(ASCO)^[11]对allo-HSCT治疗复发PTCL患者的疗效进行临床比较,分析显示随机分配至auto-HSCT或allo-HSCT患者无显著生存差异,但allo-HSCT可改善无事件生存(EFS)。allo-HSCT患者的1年EFS及OS率分别为41%和69%,与auto-HSCT相比,EFS改善了25%,体现了allo-HSCT相对auto-HSCT的治疗优势。Wei等^[12]对近10年接受移植的PTCL患者(344例)有效性及安全性进行了荟萃分析,接受allo-HSCT治疗的复发/难治患者的3年PFS率为49.6%,OS率在auto-HSCT与allo-HSCT间差异无统计学意义($P>0.05$);导致移植失败及死亡的最大影响因素是疾病进展,而allo-HSCT的GVL效应能潜在提高患者的生存期。此外,该研究还得出allo-HSCT作为复发/难治患者的解救治疗较其一线巩固治疗减弱了移植的有效性。由于PTCL患者相对偏少,结果尚缺乏大样本前瞻性研究的支持,但基于以上研究,初步证实了allo-HSCT可以使复发/难治PTCL患者获益。2015年美国NCCN指南(Version 2.2015)推荐对于那些复发/难治的有强烈意愿进一步治疗的PTCL患者,选择合适的二线化疗方案达部分缓解(partial remission, PR)或CR后,可以考虑给予allo-HSCT巩固治疗^[13]。

2. Allo-HSCT在不同病理亚型PTCL中的疗效:PTCL异质性很强,不同病理亚型的生物学特征及临床治疗反应各不相同^[14]。SFGM-TC组^[8]的一项数据分析评估allo-HSCT对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.020

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科

通信作者:缪扣荣,Email:kourongmiao@163.com

77例复发/难治不同病理亚型PTCL患者的疗效,5年EFS和OS率分别为53%和57%;其中PTCL-NOS的EFS和OS率分别为58%和63%,AITL的EFS及OS率均为80%,而ALCL患者分别为48%和55%。对于PTCL-NOS,Corradini等^[15]回顾性分析了17例接受allo-HSCT治疗的PTCL患者,3年PFS和OS率分别为64%和81%,2年的TRM为6%。在AITL方面,欧洲骨髓移植组^[16]报道了45例AITL患者的一项研究数据,其中34例患者allo-HSCT前接受过2种以上的化疗方案,11例患者为接受auto-HSCT后再复发者;1年及3年的PFS率分别为62%和53%、OS率分别为66%和64%,aGVHD和cGVHD累积发生率分别为29%和36%,1年TRM率为25%。对于恶性程度高并常耐药的ENKTL^[17],Ishida等^[18]选择单纯化疗、auto-HSCT及allo-HSCT治疗方案对ENKTL进行研究,8例患者接受移植(6例allo-HSCT,2例auto-HSCT),剩余26例患者只接受化疗。结果未接受移植的26例患者均死于本病,中位OS仅为36d;接受移植的8例患者中位OS为266d,其中2例allo-HSCT患者达到CR,allo-HSCT提高了NKTCL患者的生存。Yokoyama等^[19]也证明了allo-HSCT是NKTCL的最佳治疗选择,5例复发/难治NKTCL均接受了allo-HSCT,中位随访5.2年,OS率为100%。在ATLL上,Shiratori等^[20]对接受allo-HSCT治疗的15例难治ATLL患者的疗效进行了评价,3年PFS及OS率分别为66.7%和73.7%,TRM率为20%,allo-HSCT明显提高了ATLL患者的远期生存率。

3. Allo-HSCT用于晚期、高危PTCL患者的一线巩固治疗:大量前瞻性 & 回顾性的研究表明:auto-HSCT是一种有效安全的治疗方式,甚至有些学者将其视为PTCL患者的一线治疗方案^[21-23]。但是对于晚期、高危的患者,allo-HSCT借助GVL效应作为一线巩固治疗方案可能给PTCL患者带来更长的无病生存(DFS)期。Loirat等^[24]对49例新诊断的晚期PTCL患者进行了治疗后评估,考虑到诱导化疗后疾病的不同状态,仅60%患者接受了allo-HSCT。随访24个月后,移植组和非移植组相比PFS率(移植组65.6%对非移植组28.6%, $P=0.0048$)和OS率(移植组72.5%对非移植组28.6%, $P=0.0008$)均存在显著的统计学差异;移植组1年的TRM率仅为8.2%,显示出allo-HSCT作为一线巩固治疗提高了晚期患者的生存。同样,法国骨髓移植组^[25]回顾性分析了16例高危PTCL患者接受移植作为一线巩固治疗,3年PFS及OS率均为(87±8)%,仅2例患者因复发而死亡,无移植相关死亡,II~IV度aGVHD及cGVHD累积发生率为(37±12)%和(20±10)%。这些将allo-HSCT作为一线巩固治疗的研究结果表明,allo-HSCT用于晚期、高危PTCL患者治疗可延长此类患者的无病生存。

4. 减低剂量预处理(RIC):起初,allo-HSCT常用预处理方案中的清髓性方案(myeloablative conditioning regimen, MAC)大大增加了患者的TRM,尤其是对于体能状态较差的老年患者。研究者们^[26-28]便转向减低剂量预处理(reduced intensity conditioning, RIC)的研究,如以氟达拉滨(Flu)为基

础并联合低剂量全身照射(total body irradiation, TBI)和(或)其他化疗药物,其优势在于患者在造血及免疫功能低下时能减轻毒性反应,进而降低患者的TRM。Yoon等^[26]研究以Flu+TBI+Mel(马法兰)作为预处理方案治疗28例复发/难治的NHL(其中75%为PTCL),不仅获得了长期生存而且得到了可接受的TRM及疾病进展累积发生率。该研究CR率为78.5%,3年的统计数据示TRM率仅为14.9%,其中16例晚期PTCL患者中3年OS及无疾病生存(disease free survival, DFS)率分别为73.4%和72%,复发率为18.8%。Kanakry等^[27]也提出了Flu+TBI或者联合环磷酰胺方案,纳入44例PTCL患者,其中24例老年患者接受RIC-allo-HSCT;中位随访24个月后,MAC和RIC组2年PFS率均为40%,OS率分别为42%和44%,1年TRM率分别为10%和8%,以上PFS、OS及TRM率均差异无统计学意义。众多关于RIC与MAC之间的长期生存率的研究各不相同,至今仍未得出明确的结论,但RIC的预处理方案为越来越多的研究者所接受^[28-30]。

5. GVL的作用及与GVHD的平衡:PTCL患者接受allo-HSCT后影响其长期生存的主要因素为疾病进展(复发),同种异体移植后复发率可高达30%以上^[30-31]。由于这部分患者存在免疫、造血功能抑制以及GVHD等风险,其解救治疗方案难以制定,对于临床医生仍然是一巨大挑战。暂停免疫抑制药及供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)进而增强GVL效应可达到控制疾病的目的。PTCL移植复发患者中早期接受DLI可以获得持久的CR,其有效率达到了66%,显示出PTCL对GVL效应较敏感^[29]。Doder等^[30]对12例PTCL接受allo-HSCT后复发的患者进行DLI,8例患者有反应(5例CR,3例PR),5例CR患者中位生存期长达5年之久,表明DLI是接受allo-HSCT后复发患者治疗的有效选择。2014年美国血液学年会报道^[32],SFGM-TC移植中心纳入63例PTCL接受allo-HSCT后复发的患者,接受DLI和(或)放化疗的14例(22%)患者其总有效率(ORR)为78%,支持GVL的有效性;49例非DLI组患者中30例仅接受放化疗,其有效率为50%,1年生存率为25%;DLI组及非DLI组中位OS时间分别为23.6和3.6个月($P<0.05$)。通过DLI获得GVL的疗效肯定,诸多研究也证实了这一结论^[30,33-34],但往往会引起GVHD的发生^[35]。寻求一种既有效克服GVHD又能发挥GVL效应的方法是同种异体移植重要的研究课题。有研究^[36]试图通过供者NK细胞输注达到减少GVHD,发挥GVL效应,并促进异基因造血干细胞的植入。异源性NK细胞的输注,通过其受体与靶细胞主要组织相容性基因复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子特异性结合发挥GVL效应并且降低GVHD的发生。Chen等^[36]探讨了经IL-12和IL-15激活的供者NK细胞在同种异体移植中的作用,发现可很好地达到分离GVHD及GVL效应。NK细胞输注组与非输注组5周后GVHD积分(采用Mann Whitney U积分系统)为 4.8 ± 0.9 对 1.6 ± 1 ($P<0.05$),输注组发生GVHD的严重程度明显减低;100d生存率为80%对10%($P<0.01$)。allo-HSCT后给予激活的供者NK细胞输注可以发挥

GVL效应并且减轻GVHD,同时促进免疫重建,此结果也同时得到了很多其他中心研究的证实^[35,37-38]。

6. 新药在allo-HSCT中的应用前景:新型药物的使用不断提高了复发/难治PTCL患者的疗效,例如CD30单抗、叶酸代谢抑制剂、非选择性组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂、选择性HDAC抑制剂等,其中获得FDA批准的用于复发/难治PTCL的代表药为Brentuximab Vedotin (BV)、Romidepsin、Belinostat和Chidamide^[39-42]。新药的联合使用或作为复发患者接受allo-HSCT前的桥接治疗,虽然缺乏大宗数据的支持,但一些病例报道已初见成效^[43]。有报道证实,在复发/难治PTCL患者中,这些新药有持久的有效性及很小的累积毒性,可作为移植前联合治疗并对造血干细胞植活无影响^[43]。Finn等^[43]报道了1例经过8次CHOP+3次DHAP(地塞米松、阿糖胞苷、顺铂)化疗后早期复发的PTCL患者,接受了8个周期的单药治疗(Romidepsin)后再次接受allo-HSCT,29d后达到完全嵌合状态,随访14个月无aGVHD及复发。同样,Bethany等^[44]报道了1例CD30⁺ALK⁺且染色体t(2;5)的ALCL儿童,接受自体、异体移植后均复发的患者。在完成5个疗程BV单药治疗后,随访7个月,患者仍处于CR状态,供体细胞完全植入。虽然ALK⁺ALCL患者经积极化疗普遍预后较好,但接受移植后复发的患者往往提示预后较差^[45]。BV作为单药治疗移植后复发的ALCL患者获得持久缓解,病例数虽少,但可以从中看出BV靶向治疗的有效性。由于这些新药均在积极研究和探索之中,尚缺乏大样本的临床研究,联合用于PTCL患者异体移植的研究甚少,新药在移植中的应用价值、治疗方案等还需要不断探索。

7. 总结与展望:allo-HSCT可提高部分PTCL患者的长期生存,但由于其有较高的治疗相关死亡率,在PTCL患者中仍不作为一线治疗;但对于复发/难治患者,可凭借GVL效应诱导患者达到持续缓解状态,仍是改善预后的理想方法。如何有效安全地分离GVL及GVHD并取其平衡,是allo-HSCT的难题。供者NK细胞输注有望解决这一难点,但目前正处于临床研究的初始阶段。国内、外对PTCL患者进行allo-HSCT的研究正不断加深,联合新药的应用不断报道,最佳移植方案也在探索中,如何最大程度上利用allo-HSCT提高PTCL患者的长期生存尚需进一步的大规模前瞻性临床试验来探索。

参考文献

- [1] Park S, Ko YH. Peripheral T cell lymphoma in Asia [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(3):227-239. doi: 10.1007/s12185-014-1520-3.
- [2] Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2008, 111(12):5496-5504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270.
- [3] Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2007, 92(8):1067-1074.
- [4] Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11):2211-2217. doi: 10.1093/annonc/mdu443.
- [5] Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. The role of front-line anthracycline-containing chemotherapy regimens in peripheral T-cell lymphomas [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4:e214. doi: 10.1038/bcj.2014.34.
- [6] Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(17):3223-3231. doi: 10.1016/j.ejca.2012.06.003.
- [7] Gkatzamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(2):248-261. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.016.
- [8] Le GS, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2264-2271. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1366.
- [9] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1885-1891. doi: 10.1038/leu.2014.79.
- [10] Beitinjaneh A, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for T-Cell lymphoma: The MD Anderson Cancer Center experience [J]. *Blood*, 2014, 18: Abstr 4118.
- [11] Norbert S, Maike N, Bettina A, et al. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: Abstr 8507.
- [12] Wei J, Xu J, Cao Y, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis [J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(2):136-144. doi: 10.1159/000358579.
- [13] Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium [J]. *Am J Physiol*, 1975, 229(3):570-581.
- [14] 刘霆. 外周T细胞淋巴瘤的诊断和治疗进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):361-366. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.026.
- [15] Corradini P, Dodero A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2172-2176. doi: 10.1200/JCO.2004.12.050.
- [16] Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell

- transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (24):3951-3958. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4628.
- [17] 周剑峰, 李春蕊. 侵袭性NK细胞白血病的诊断与鉴别诊断 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):278-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.003.
- [18] Ishida F, Ko YH, Kim WS, et al. Aggressive natural killer cell leukemia: therapeutic potential of L-asparaginase and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(6):1079-1083. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02251.x.
- [19] Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51 (8):1509-1512. doi: 10.3109/10428194.2010.487958.
- [20] Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(7):817-823. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.04.014.
- [21] d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (25):3093-3099. doi: 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [22] Yin J, Wei J, Xu JH, et al. Autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for peripheral T cell lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis [J]. *Acta Haematol*, 2014, 131 (2):114-125. doi: 10.1159/000353778.
- [23] Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):106-113. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4870.
- [24] Loirat M, Chevallerier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (2):386-392. doi: 10.1093/annonc/mdu515.
- [25] Robles M, Vigouroux S, Tabrizi R, et al. Allogeneic SCT for patients with high-risk peripheral T-cell lymphoma in first response [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (11):1484-1485. doi: 10.1038/bmt.2013.86.
- [26] Yoon JH, Jeon YW, Lee SE, et al. Allogeneic stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning regimen for relapsed or refractory lymphomas [J]. *Hematol Oncol*, 2015, doi: 10.1002/hon.2201.
- [27] Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4):602-606. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.006.
- [28] Delioukina M, Zain J, Palmer JM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (1):65-72. doi: 10.1038/bmt.2011.16.
- [29] Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (25):3100-3109. doi: 10.1200/JCO.2012.46.0188.
- [30] Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (3):520-526. doi: 10.1038/leu.2011.240.
- [31] Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (24):3951-3958. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4628.
- [32] Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (3):520-526. doi: 10.1038/leu.2011.240.
- [33] Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience [J]. *Blood*, 2013, 121 (1):219-225. doi: 10.1182/blood-2012-07-444372.
- [34] Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (11):2172-2176. doi: 10.1200/JCO.2004.12.050.
- [35] Verneris MR. Natural killer cells and regulatory T cells: how to manipulate a graft for optimal GVL [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:335-341. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.335.
- [36] Chen G, Wu D, Wang Y, et al. Expanded donor natural killer cell and IL-2, IL-15 treatment efficacy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 81 (3):226-235. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01108.x.
- [37] Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, et al. New perspectives on the biology of acute GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (1):1-11. doi: 10.1038/bmt.2009.328.
- [38] Wu GQ, Zhao YM, Huang H, et al. [Effects of blocking inhibitory KIR receptors on cytotoxic activity of human NK cells in vitro] [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 40(5):475-481.
- [39] de Claro RA, McGinn K, Kwitkowski V, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed

- systemic anaplastic large-cell lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (21):5845- 5849. doi: 10.1158/1078- 0432.CCR- 12- 1803.
- [40] Rashidi A, Cashen AF. Belinostat for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. Future Oncol, 2015, 11(11):1659-1664. doi: 10.2217/fon.15.62.
- [41] Lee HZ, Kwitkowski VE, Del VPL, et al. FDA Approval: Belinostat for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (12):2666- 2670. doi: 10.1158/1078- 0432.CCR- 14- 3119.
- [42] Reddy NM, Evens AM. Chemotherapeutic advancements in peripheral T-cell lymphoma [J]. Semin Hematol, 2014, 51(1): 17-24. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.11.006.
- [43] Finn N, Larouche JF. Romidepsin used as monotherapy in sequence with allogeneic stem cell transplant in a patient with peripheral T-cell lymphoma [J]. Case Rep Hematol, 2014, 2014: 404078. doi: 10.1155/2014/404078.
- [44] Mikles B, Levine J, Gindin T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36 (2):e85- 87. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828aff2c.
- [45] Reimer P. Impact of autologous and allogeneic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas [J]. Adv Hematol, 2010, 2010:320624. doi: 10.1155/2010/320624.
- [46] Mikles B, Levine J, Gindin T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36 (2):e85- 87. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828aff2c.
- [47] Reimer P. Impact of autologous and allogeneic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas [J]. Adv Hematol, 2010, 2010:320624. doi: 10.1155/2010/320624.
- (收稿日期:2015-08-01)
(本文编辑:董文革)

·病例报告·

伴SF3B1和CALR突变的难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞一例

葛洪峰 周振霞 楚海亮

A case report of RARS- T with SF3B1 and CALR mutations Ge Hongfeng, Zhou Zhenxia, Chu Hailiang
Corresponding author: Ge Hongfeng, Department of Hematology, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China. Email: ghfzz@163.com

患者,女,70岁,因“头晕、乏力2年余”于2013年12月2日就诊于我院,之前曾在外院诊断为“贫血”,治疗无好转(具体不详)。无发热、皮肤黏膜出血、骨关节疼痛、呕血、黑便等,尿色正常。既往体健。查体:中度贫血貌,余(-)。辅助检查:血常规:WBC $3.85 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.95 \times 10^9/L$,RBC $2.51 \times 10^{12}/L$,HGB 76 g/L,PLT $440 \times 10^9/L$,网织红细胞1.56%。尿常规、便常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶、胸部X线片、腹部超声等均无明显异常。骨髓象:增生极度活跃,粒:红=0.5;粒系增生活跃,原始粒细胞占0.025,其余以中幼及以下各阶段粒细胞为主,各阶段比例、形态无明显异常;红系增生极度活跃,以中幼红为主,可见双核红细胞,环状铁粒幼红细胞占0.240;全片共见巨核细胞60个,形态结构大致正常,血小板易见。骨髓病理:骨髓中细胞成分约占90%,脂肪约占10%;粒系增生活跃,核左移,以中、晚幼粒细胞增生为主,杆状及分叶核细胞减少,未见明显幼稚前体细胞异常定位;红系增生显著活跃,以中晚幼阶段细胞为主,可见红系

造血岛及增生热点,见巨幼样变细胞。巨核细胞数量大致正常,胞体偏小,核分叶减少,见单圆核细胞;少量淋巴细胞、浆细胞散在分布;未见纤维组织增生;网状纤维染色(-),铁染色(+);免疫组织化学染色:CD34、CD117阳性指数分别为2%、3%;MPO小部分细胞阳性;CD235a大部分细胞阳性;CD61巨核细胞阳性,见小巨核细胞。骨髓细胞染色体核型分析示:46XX[20]。诊断:骨髓增生异常综合征-难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(IPSS中危-I)。予沙利度胺、复方皂矾丸、叶酸片、维生素B6、复方丹参滴丸等口服,重组人红细胞生成素6 000 U/d皮下注射。患者好转出院后持续用药2个月症状消失,自行停药。

2015年6月再次出现乏力、头晕,进行性加重。血常规:WBC $5.30 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.98 \times 10^9/L$,RBC $3.29 \times 10^{12}/L$,HGB 92 g/L,PLT $1 000 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生极度活跃,原始细胞占0.030,红系增生极度活跃,环状铁粒幼红细胞占0.320;全片见巨核细胞106个,产板巨核细胞为主。骨髓病理:红系极度增生,巨核细胞明显增多,以体积增大、多分叶成熟巨核细胞为主,可见单圆核及小巨核细胞。可见ALIP现象,未见原始细胞明显增多,网状纤维染色(-)。基因突变检测:SF3B1阳性,CALR阳性,JAK2-V617F、JAK2-EXON12、MPL-W515K/L、BCR/ABL均阴性。诊断:伴显著血小板增多的难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS-T),SF3B1及CALR突变阳性。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.021

作者单位:236800 安徽省亳州市人民医院血液科

通信作者:葛洪峰,Email:ghfzz@163.com

(收稿日期:2015-08-23)

(本文编辑:徐茂强)