

自体造血干细胞移植联合伊马替尼治疗伴嗜酸粒细胞增多和PDGFRA阳性的成人急性淋巴细胞白血病一例报告并文献复习

施圆圆 杨栋林 刘庆珍 何祎 张荣莉 韩明哲 冯四洲

Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia and abnormality of PDGFRA by autologous hematopoietic stem cell transplantation and imatinib: one case report and literatures review Shi Yuanyuan, Yang Donglin, Liu Qingzhen, He Yi, Zhang Rongli, Han Mingzhe, Feng Sizhou

Corresponding author: Feng Sizhou, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: sizhoufeng@medmail.com.cn

伴嗜酸粒细胞增多和PDGFRA、PDGFRB或FGFR1异常的髓系和淋巴系肿瘤是2008年WHO造血与淋巴系统肿瘤分类中新增的罕见肿瘤类型^[1]。2011年我们收治1例伴嗜酸粒细胞增多和FIP1L1-PDGFR A阳性的成人急性淋巴细胞白血病(PDGFR A⁺ ALL/EO)患者,现将其临床特征及疾病治疗转归报道如下并进行文献复习。

病例资料

患者,男,32岁。主因“头昏伴全身瘙痒1周”于2011年5月3日第1次入我院。查体:体温37.2℃,无贫血貌,全身皮肤散在搔抓痕,浅表淋巴结未见肿大,胸骨无压痛,腹软,肝肋缘下未触及,脾肋缘下3cm,质软,无触痛。血常规检查:WBC 90.96×10⁹/L, RBC 3.80×10¹²/L, HGB 113 g/L, PLT 97×10⁹/L,嗜酸粒细胞1.6×10⁹/L。骨髓象:增生明显活跃,原幼淋巴细胞占0.820,嗜酸粒细胞占0.090。免疫组化:过氧化物酶、苏丹黑B、特异性酯酶、抗酒石酸酸性磷酸酶染色均阴性,非特异性酯酶染色阳性率20%、阳性指数20,非特异性酯酶及氟化钠抑制试验阴性,酸性磷酸酶染色阳性率54%、阳性指数54,幼稚细胞糖原染色阳性率64%、阳性指数84,提示原幼淋巴细胞比例增高。免疫分型:87.58%的有核细胞表达CD34、HLA-DR、CD19、CD10、CD38、CD22、cCD79a、TdT和cIgM,符合前B细胞急性淋巴细胞白血病(Pre

B-ALL)表型;骨髓病理示急性白血病;融合基因:TCR(+)/IgH(-)、FIP1L1-PDGFR A(+)、BCR-ABL(-)、CBFB-MYH11(-);染色体核型:46,XY [15];肺部CT:双肺野内未见异常密度影。诊断:PDGFRA⁺Pre B-ALL/EO。予环磷酰胺、泼尼松预处理降低白细胞后,给予VDCP(长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案诱导化疗达完全缓解,继续予EOACP(依托泊苷、长春新碱、阿糖胞苷、环磷酰胺、泼尼松)2个疗程、大剂量甲氨蝶呤+VICP(长春新碱、去甲氧柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)1个疗程、VMCP(长春新碱、米托蒽醌、环磷酰胺、泼尼松)2个疗程等方案巩固化疗7个月余,多次复查骨髓示完全缓解,但FIP1L1-PDGFR A始终阳性。2012年1月开始加用伊马替尼0.1 g/d,治疗1个月后FIP1L1-PDGFR A转阴。患者无HLA相合同胞及无关供者,拟行自体造血干细胞移植,在继续口服伊马替尼0.1 g/d的同时,接受DOAME(地塞米松、长春新碱、阿糖胞苷、米托蒽醌、依托泊苷)方案成功动员自体干细胞,采集物FIP1L1-PDGFR A阴性。继续予维持化疗加伊马替尼治疗2个月余,于2012年5月进行自体造血干细胞移植,预处理方案为全身照射+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷,回输自体外周血单个核细胞4.74×10⁸/kg,其中CD34⁺细胞3.38×10⁶/kg,+12 d中性粒细胞绝对计数>0.5×10⁹/L,+14 d PLT>20×10⁹/L。2012年8月复查骨髓示完全缓解,流式细胞术检测微小残留病(MRD)阴性,融合基因FIP1L1-PDGFR A阴性。维持化疗联合伊马替尼0.1 g/d治疗2年,随访至2015年2月28日,现已自体造血干细胞移植后无病生存33个月。

讨论及文献复习

PDGFRA⁺ ALL/EO属于WHO造血与淋巴系统肿瘤分类中的伴嗜酸粒细胞增多和PDGFRA、PDGFRB或FGFR1异常的髓系和淋巴系肿瘤这一罕见肿瘤类型,起源自突变的多潜能造血干细胞,均伴有不同程度的嗜酸粒细胞克隆性增多并具有异常酪氨酸激酶活性,对酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼等的治疗非常敏感等特点。故准确识别这类肿瘤非常重要。

FIP1L1-PDGFR A融合基因是最常见的PDGFRA重排形式,在细胞遗传学上,这类肿瘤常出现隐性del(4)(q12),导致FIP1L1-PDGFR A融合基因产生;偶尔也可见4q12断裂和染色体重排,如t(1;4)(q44;q12)、t(4;10)(q12;p11)。由于大部分病例中融合基因是因基因隐性缺失所致,通常不能被

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.013

基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划(14JCZD-JC33000);国家科技支撑项目(2013BAI01B09)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:冯四洲,Email:sizhoufeng@medmail.com.cn

常规染色体核型分析所识别,因此确诊必须借助分子学检测^[2-4]。本例患者染色体检查为正常核型,通过筑巢式 PCR 进行 FIP1L1-PDGFR 融合基因检测方发现异常,也印证了分子学检测在确诊这类疾病方面的重要性。

FIP1L1-PDGFR 融合基因在嗜酸粒细胞和肥大细胞的增殖、存活、分化和组织浸润过程中发挥重要作用^[5]。FIP1L1-PDGFR 融合基因可以通过 JAK2/STAT5、Akt/P13K 和 ERK1/2 等信号转导通路参与嗜酸粒细胞的增殖和存活过程;在嗜酸粒细胞、肥大细胞及其祖细胞中, FIP1L1-PDGFR 不但可以上调 IL-5a 的表达水平,还与其具有相同的下游信号通路 JAK2/STAT5,二者可发挥协同作用,刺激嗜酸粒细胞和肥大细胞的增殖过程;此外, FIP1L1-PDGFR 可与干细胞因子协同刺激白血病细胞的增殖。正是由于 FIP1L1-PDGFR 在这类肿瘤发病机制中发挥重要作用,采用针对该融合基因的酪氨酸激酶抑制剂进行治疗有可能对这类疾病起到良好的治疗作用。

2003 年 Cools 等^[6]和 Griffin 等^[7]先后报道了 PDGFR 相关性血液肿瘤及其具有对伊马替尼治疗敏感的特征。近年研究发现, FIP1L1-PDGFR/PDGFRB 可以成为伊马替尼治疗的靶点, FIP1L1-PDGFR/PDGFRB 阳性肿瘤对伊马替尼治疗非常敏感,敏感程度是 BCR-ABL 融合基因相关血液疾病的 100 倍。但目前对于该疾病的最佳治疗剂量还没有统一认识。多数患者 100 mg/d 的治疗剂量即可获得分子学完全缓解,而某些 PDGFR 异常的变异型则需要 400 mg/d 的剂量才能达到分子学完全缓解。有些病例则需要较高的维持剂量,达到 300~400 mg/d^[8-9]。也有对伊马替尼耐药的报道,可能与 PDGFR 激酶区域发生基因点突变有关,如 T674I,有研究者认为其类似于 BCR-ABL T315I 突变在慢性髓性白血病中的作用^[10-11]。获得持久深度分子学反应的患者在减量或停用伊马替尼后仍会复发^[12]。结合本病例,我们发现单纯化疗未能使 FIP1L1-PDGFR 转阴,加用伊马替尼 100 mg/d 治疗仅 1 个月该融合基因即转阴,提示 FIP1L1-PDGFR 靶点对伊马替尼治疗的敏感性,这与文献报道结果一致;同时由于伊马替尼可能无法根治本病,长期应用又有诱导继发耐药使治疗失败的风险,我们在该患者融合基因转阴后为其进行了自体造血干细胞移植以求进一步提高疗效。ALL 自体移植后维持化疗可以显著降低复发率,提高移植疗效^[13-14], Ph⁺ ALL 自体造血干细胞移植后应用伊马替尼可以进一步减低 MRD 水平,提高 Ph⁺ ALL 患者自体移植疗效^[15], FIP1L1-PDGFR 阳性肿瘤同样对伊马替尼治疗敏感,故在移植后我们采用了维持化疗加伊马替尼治疗的措施,使患者获得了长期无病生存。对于移植后伊马替尼维持治疗的持续时间尚未见相关文献报道,仍需今后进一步观察研究。

总之,在临床工作中,对伴有嗜酸粒细胞增多的所有血液肿瘤患者均应进行 PDGFR 融合基因筛查,及时发现 PDGFR⁺ ALL/EO 患者,在化疗的基础上,尽早联合伊马替尼靶向治疗,使患者尽快获得分子学缓解,在此基础上,对于

无 HLA 相合同胞或无关供者的患者进一步通过自体造血干细胞移植有望使其最终获得长期生存。

参考文献

- [1] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3):325-337.
- [2] Curtis CE, Grand FH, Musto P, et al. Two novel imatinib-responsive PDGFR fusion genes in chronic eosinophilic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(1):77-81.
- [3] Zota V, Miron PM, Woda BA, et al. Eosinophilia with FIP1L1-PDGFR fusion in a patient with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2040-2041.
- [4] 曲士强,艾小菲,李承文,等.嗜酸性粒细胞增多患者的细胞遗传学和分子生物学特征的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(5):1216-1220.
- [5] Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 152 Suppl 1:101-105.
- [6] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13):1201-1214.
- [7] Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, et al. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(13):7830-7835.
- [8] Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR⁺ positive chronic eosinophilic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109(11):4635-4640.
- [9] 张悦,秦铁军,周春林,等.伊马替尼治疗伴有嗜酸粒细胞增多的髓系肿瘤疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(6):381-384.
- [10] Lierman E, Michaux L, Beullens E, et al. FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib [J]. *Leukemia*, 2009, 23(5):845-851.
- [11] 曲士强,王一,孙秀娟,等. FIP1L1-PDGFR 阳性慢性嗜酸粒细胞白血病获得伊马替尼耐药的 PDGFR 基因 T674I 突变一例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2):159-161.
- [12] Klion AD, Robyn J, Maric I, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFR⁺ positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing [J]. *Blood*, 2007, 110(10):3552-3556.
- [13] 陈书连,张荣莉,姚剑锋,等.成人急性淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植联合化疗的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(3):208-212.
- [14] 靳凤艳,邹德慧,王国蓉,等.成人急性淋巴细胞白血病缓解后化疗和自体造血干细胞移植疗效的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(11):645-648.
- [15] 刘欣,姜尔烈,黄勇,等.自体造血干细胞移植联合伊马替尼治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病 16 例临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(3):250-252.

(收稿日期:2015-04-03)

(本文编辑:董文革)