

化疗桥接异基因造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤二例报告及文献复习

温树鹏¹ 王博媛¹ 邢丽娜¹ 陆欣² 王凤云³ 成志勇³ 耿丽¹ 王真真¹ 牛志云¹ 王颖¹ 王福旭¹ 张学军¹

¹河北医科大学第二医院血液内科,石家庄 050000;²河北医科大学附属邢台市人民医院血液内科 054000;³河北省保定市第一医院血液内科 071000

通信作者:张学军,Email:zhxjhbm@126.com

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GL2012031)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.017

Chemotherapy followed by allo-hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: two case reports and literatures review

Wen Shupeng¹, Wang Boyuan¹, Xing Lina¹, Lu Xin², Wang Fengyun³, Cheng Zhiyong³, Geng Li¹, Wang Zhenzhen¹, Niu Zhiyun¹, Wang Ying¹, Wang Fuxu¹, Zhang Xuejun¹

¹Department of Hematology, the Second Hospital of Hebei Medical Univeresity, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Hematology, the Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical Univeresity, Xingtai 054000, China; ³Department of Hematology, the First hospital of Baoding City, Baoding 071000, China

Corresponding author: Zhang Xuejun, Email: zhxjhbm@126.com

母细胞性浆细胞样树突状肿瘤(BPDCN)是一种罕见的高侵袭性血液系统肿瘤。我中心以化疗桥接异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗2例BPDCN患者,获得较好疗效。

病例资料

例1,男,25岁,主因“腹部皮肤硬结9个月,诊断BPDCN3个月”于2017年2月3日第1次入住我院血液科。患者于入院前9个月前无诱因出现上腹壁深褐色硬性斑块,逐渐增大至约5cm×5cm。于3个月前就诊于当地医院,查体:胸腹部及后背散在皮肤增厚,深褐色,质硬界清,无触痛;颈部、腋下、颌下、腹股沟可触及肿大淋巴结(最大者1cm×2cm,质韧、活动、无触痛);腹软,肝脾触诊不满意。血常规:WBC 4.8×10⁹/L, HGB 128 g/L, PLT 109×10⁹/L。乳酸脱氢酶(LDH)553 U/L(参考值120~250 U/L),丙氨酸转氨酶176 U/L(参考值9~50 U/L),天冬氨酸转氨酶72 U/L(参考值15~40 U/L),总胆红素31.4 μmol/L(参考值3.4~17.1 μmol/L);增强CT示“纵隔、双侧腋窝、腹腔及腹膜后淋巴结肿大,脾大,脾内低密度,胰尾部低密度”;骨髓象示“分类不明细胞占0.780,该类细胞大小不一,核型不规则,胞质量多、有突起、呈灰蓝色,核圆形或椭圆形、核膜较厚、染色质较粗、结构较一致、核仁显隐不一,粒红两系明显受抑,考虑分类不明细胞浸润骨髓”;骨髓流式细胞术检查示“异常细胞群占有核细胞的69.76%,该类细胞表达HLA-DR、

CD123,部分表达CD36,强表达CD43、CD56,弱表达CD33、CD38、CD4、CD7,不表达CD117、CD34、CD15、CD10、CD20、CD3、cMPO、cCD3、CD64;考虑BPDCN”;骨髓病理“骨髓有核细胞增生程度较活跃(65%),粒红比值大致正常,偏幼稚细胞散在少数;红系以中晚幼红细胞为主,巨核细胞略少,胞体小,分叶少,淋巴细胞散在易见;骨髓间质未见纤维化;免疫组化:CD56广泛(+),CD4少部分(+),CD68部分(+),TDT(-),Ki-67(10%+),考虑BPDCN骨髓侵犯”;腹壁皮肤活检病理“支持皮肤BPDCN诊断”;骨髓染色体核型:46,XY[20]。临床诊断:BPDCN(白血病期)。在当地医院给予Hyper-CVAD/MA方案(环磷酰胺+长春地辛+阿霉素+地塞米松/大剂量甲氨蝶呤+中剂量阿糖胞苷)2次,鞘内注射3次(阿糖胞苷+甲氨蝶呤+地塞米松)。复查骨髓未见BPDCN残留细胞。体格检查:全身皮肤黏膜无黄染、瘀点及瘀斑;上腹壁残留深褐色硬性斑块,浅表淋巴结未触及,心、肺未见异常,肝脾未触及,双下肢不肿。辅助检查:WBC 5.08×10⁹/L, HGB 94 g/L, PLT 212×10⁹/L; LDH 574 U/L, α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)485 U/L(参考值72~182 U/L),余未见异常。复查骨髓穿刺涂片及骨髓活检“未见异常细胞”。骨髓流式细胞术“未见BPDCN细胞残留”。腹部CT示“脾大,肝胆、胰腺、双肾CT平扫未见明确异常”。临床诊断:BPDCN白血病期完全缓解(CR)。入院后给予Hyper-CVAD/MA方案巩固化疗1个疗程,鞘内注射3次(阿糖胞苷+甲氨蝶呤+地塞米松),PET-CT检查“未见异常高代谢

灶”。于2017年2月25日行allo-HSCT(妹供兄HLA 10/10相合外周血干细胞移植)。预处理方案:全身照射(TBI)5 Gy×2(肺总剂量6 Gy),环磷酰胺 $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 。GVHD预防方案:环孢素A(CsA)+甲氨蝶呤+霉酚酸酯(MMF)。回输供者单个核细胞 $12.22\times 10^6/\text{kg}$, CD34⁺细胞 $3.53\times 10^6/\text{kg}$ 。+4 d患者出现口腔溃疡、口周疱疹;+9 d患者出现腹泻,每天约250 ml,给予抗生素,糖皮质激素及止泻药治疗后症状均好转。+10 d血小板植活,+11 d粒细胞植活。+13 d查肺CT示“肺部真菌感染”,给予伏立康唑+米卡芬净钠治疗后好转。+24 d患者发生Ⅲ度出血性膀胱炎,尿BK病毒DNA阳性,给予膦甲酸钠+静脉丙种球蛋白及水化、碱化等综合治疗,+45 d好转。移植后1、3、6、9、12、18个月供受者细胞DNA嵌合率均为完全供者嵌合(>95%)。流式细胞术微小残留病(MRD)检测均为阴性。移植后10个月停用免疫抑制剂,未行供者淋巴细胞输注(DLI)。随访至移植后22个月,持续处于CR状态,未发生慢性GVHD。

例2,男,55岁,主因“右臀部皮肤硬结1年,诊断BPDCN 3个月”于2017年10月第1次入我院血液科。患者于1年前无诱因出现右臀部蚕豆大小无痛肿物,未予重视,入院前3个月肿物迅速增大,突出皮肤表面,呈浅褐色。就诊于当地医院,双侧腹股沟可触及多个淋巴结(最大1 cm×2 cm),心肺无异常,肝未触及,肋缘下可触及脾边缘;右臀部可触及直径约5 cm肿块(表面光滑呈紫褐色,皮温高,质硬,可推动,无压痛)。血常规:WBC $5.77\times 10^9/\text{L}$, HGB 159 g/L, PLT $69\times 10^9/\text{L}$ 。肝肾功能及LDH正常;骨髓象:骨髓增生活跃,原始细胞0.125(细胞中等大小,核圆形或不规则,染色质丝网状,可见核仁;胞质灰蓝色,无颗粒,部分细胞胞质有伪足样或泡状突起);骨髓流式细胞术:异常细胞占有核细胞4.43%(表达HLA-DR、CD38、CD123、CD56、CD33、CD304、CD4,不表达CD117、CD19、CD7、CD11b、CD10、CD20、MPO、CD303、CD13、CD34、ckappa、clambda、CD64);臀部皮肤肿块活检病理:皮肤组织结构破坏,真皮层可见大量单一成片的异型淋巴样细胞浸润(细胞大或中等,胞质中等,核卵圆形或不规则形,核仁可见,核分裂象易见),未见表皮浸润。免疫组化:CD4、CD123、CD56、CD43、CD33阳性,Ki67约50%+,CD20、CD3、PAX5、CD7少量阳性,TDT、CD34、CD117、CD30、CD117、GrB、ALK、EMA均阴性。临床诊断:①BPDCN骨髓侵犯;②2型糖尿病。在当地医院给予CHOP-E方案(长春地辛+环磷酰胺+阿霉素+泼尼松+依托泊苷)诱导化疗3个周期,臀部肿块逐渐消失,为行造血干细胞移植入我院。入院后查体:右臀部可见4 cm×5 cm圆形色素沉着,浅表淋巴结不大,心肺未见异常,肝脾未触及。辅助检查:WBC $1.35\times 10^9/\text{L}$, HGB 124 g/L, PLT $58\times 10^9/\text{L}$;空腹血糖12.61 mmol/L,血生化未见异常;骨髓象:有核细胞增生明显活跃。涂片内可见约占2%异常细胞(细胞体积较大,形态不规则,核呈圆形或椭圆形,部分细胞可见凹陷、扭曲,核染色质细致,可见核仁1~2个,胞质丰富,染蓝色,部分细胞可见拖尾);骨髓流式细胞术:BPDCN残留细胞 $<10^{-4}$ 。入院后

给予MA方案(甲氨蝶呤+阿糖胞苷)化疗2个疗程,骨髓象达CR,流式细胞术MRD检测阴性。于2018年3月23日行单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)(子供父HLA 5/10相合骨髓+外周血造血干细胞移植)。预处理方案:TBI(4 Gy×2,肺总剂量6 Gy)+环磷酰胺 $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$;氟达拉滨(Flu) $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)10 mg/kg。GVHD预防方案:CsA+MMF+甲氨蝶呤。回输单个核细胞 $6.45\times 10^6/\text{kg}$, CD34⁺细胞 $7.40\times 10^6/\text{kg}$ 。+12 d粒细胞植活,+14 d血小板植活。+17 d出现口腔黏膜溃疡伴口周疱疹,溃疡拭子HSV-DNA(+),抗病毒治疗后好转。+42 d检查β₂微球蛋白4.20 mg/L(参考值0.97~2.64 mg/L),尿酸548 mmol/L(参考值208~428 mmol/L),肌酐158 mmol/L(参考值57~97 mmol/L),给予甲泼尼龙等治疗后好转。+65 d患者出现发热(体温38.2℃)、腹水及双下肢凹陷性水肿,天冬氨酸转氨酶54.0 U/L,丙氨酸转氨酶50.8 U/L,白蛋白27.2 g/L,LDH 288 U/L,血清巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)DNA均阳性;CT:心包少量积液,右侧胸腔少量积液,腹腔积液,腹、盆腔多发渗出,脾大。给予环孢素A、MMF及甲泼尼龙抗GVHD,更昔洛韦、膦甲酸钠抗病毒,间断给予血浆、静脉丙种球蛋白、白蛋白输注及利尿治疗,+90 d症状好转,复查病毒阴性。随访至移植后10个月,患者脏器功能正常,供受者DNA嵌合检测均为完全嵌合,流式细胞术MRD检测均为阴性,免疫抑制剂逐渐减量,未发生广泛型慢性GVHD。

讨论及文献复习

BPDCN起源于浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, PDC)的前体细胞,以CD4(+)、CD56(+)、CD123(+)、TCL1A(+)、CD303(+)、CD3(-)、CD20(-)、MPO(-)为主要免疫标志^[1],属于较罕见的血液系统肿瘤,多发生于老年人,但各年龄阶段的病例均有报道,男女比为3.3:1^[2]。BPDCN患者临床常以皮肤红斑、斑块、结节或挫伤样皮损为首表现,可同时累及外周血、骨髓和淋巴结,呈高度侵袭性,预后不良。

BPDCN发病率较低,尚无标准治疗方案。目前文献报道的治疗方法包括放疗、放疗+化疗,化疗方案包括急性淋巴细胞白血病样(长春新碱+环磷酰胺+柔红霉素+泼尼松及类似方案)、急性髓系白血病样(如柔红霉素+阿糖胞苷及类似方案)、淋巴瘤样(长春新碱+环磷酰胺+阿霉素+泼尼松+门冬酰胺酶及类似方案)等,可获得较高的缓解率,但复发率也较高,中位总生存(OS)期约为1年^[3-6]。高强度治疗可有效延长缓解时间,多数研究者主张在疾病缓解早期进行造血干细胞移植,可延长缓解时间^[4]。Reimer等^[6]对97例BPDCN患者进行回顾性分析,结果表明各种强度化疗方案的初次治疗反应率相近,但减低强度化疗患者很快出现疾病复发;采用急性白血病样方案治疗及造血干细胞移植的患者,CR持续时间及OS时间均有明显优势。Roos-Weil等^[7]报道了34例接受移植的BPDCN患者,3年无复发生存(RFS)率、OS

率、无病生存(DFS)率分别为32%、41%、33%;CR₁期接受清髓性预处理患者的3年DFS、OS率分别为45%、60%。Pagano等^[8]研究结果显示仅接受化疗、化疗联合allo-HSCT患者的OS时间分别为7.1、22.7个月。

auto-HSCT对BPDCN的疗效报道不一,尚无allo-HSCT与auto-HSCT疗效的随机对照研究。许多报道显示allo-HSCT在延长BPDCN患者生存上有优势。Kharfan-Dabaja等^[9]对来自美国和加拿大8个移植中心的45例BPDCN患者进行了回顾性研究(allo-HSCT组37例,auto-HSCT组8例,预处理均为BEAM方案),allo-HSCT组1、3年OS率分别为68%、58%,CR₁期行allo-HSCT患者(占75.7%)1、3年OS率分别为88%、74%,auto-HSCT组(CR₁患者占62.5%)1年OS率仅为11%;单因素及多因素分析均显示移植前疾病状态是影响患者预后的主要因素,与预处理是否清髓无关。少数病例报道显示auto-HSCT效果优于allo-HSCT。Aoki等^[10]报道了25例BPDCN患者,allo-HSCT组(14例)、auto-HSCT组(11例)的4年OS率分别为53%、82%,但auto-HSCT组11例患者都处于CR₁期,而allo-HSCT组14例患者中10例移植时处于CR₁期。故对于无合适供者的患者,获得CR₁后也可尝试行auto-HSCT。本组例1有同胞全相合供者,在CR₁期选择allo-HSCT,例2多个疗程化疗才达到CR₁,没有HLA全相合供者,为防止疾病复发选择了haplo-HSCT。

含TBI的预处理方案对急性淋巴细胞白血病疗效优于急性髓系白血病,但对BPDCN疗效尚无定论,关于清髓预处理方案(MAC)与降低强度预处理方案(RIC)对BPDCN的疗效也报道不一。Roos-Weil等^[7]报道25例BPDCN患者,17例清髓预处理方案为TBI+环磷酰胺(TBI≥10 Gy),DFS和OS明显优于含TBI的RIC方案(TBI≤2 Gy)。Deotare等^[11]报道接受allo-HSCT的6例患者(HLA全相合同胞供者2例,无关供者4例),<60岁患者采用TBI(2 Gy×6)+环磷酰胺清髓预处理方案,≥60岁患者用TBI(2 Gy×1)+Flu+白消安的RIC预处理方案;1年DFS和OS率均为80%,CR₁患者预后好。提示年龄较大的患者或许可以从RIC方案中获益,而含TBI的预处理方案疗效肯定。

国外有少数haplo-HSCT、非血缘HLA不全相合供者移植及脐血干细胞移植报道^[12-13]。部分脐血干细胞移植患者发生EBV相关移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD);亦有报导以分次TBI+Cy清髓方案治疗的部分缓解(PR)患者,移植后复发行DLI后延长17个月OS时间。Kharfan-Dabaja等^[10]的病例系列中有3例haplo-HSCT、4例脐血干细胞移植,Roos-Weil等^[7]报道中脐血干细胞移植6例,均没有单独分析疗效。国内曹红刚等^[14]报道了1例BPDCN患者CR₁期行母供女haplo-HSCT,预处理方案为克拉屈滨+白消安+阿糖胞苷+ATG,报道时已生存15月,未发生移植相关并发症。周红升等^[15]报道1例26岁患者CR₁期接受haplo-HSCT(HLA 7/10相合),使用含TBI的超强预处理方案,移植后6个月行DLI,病情缓解至8个月,死于血栓性微血管病及弥漫性肺泡内出血;另1例移植前疾病状态为未缓解(NR)的患者接

受同胞全相合供者移植,以TBI+环磷酰胺+依托泊苷进行预处理,移植后获得CR, +60 d复发,DLI+IL-2治疗后未缓解。DLI对复发的预防和治疗作用仅有少量报道,结果差异较大^[15-16]。

本文报道的2例患者均有皮肤累及和骨髓侵犯,分别以HyperCVAD/MA方案和CHOP-E/MA方案治疗获得临床缓解,在CR₁期行allo-HSCT,诊断距离移植时间分别为9、15个月,目前分别移植后无病生存22、10个月。使用含TBI的预处理方案获得满意疗效,含TBI方案的haplo-HSCT报道少见,治疗效果不一。本组2例患者使用中等剂量TBI(8~10 Gy)方案,均获得稳定完全供者嵌合,生存时间与文献报道大致持平,2例患者均未发生急性GVHD。例2年龄较大,移植过程中出现较严重的黏膜炎症和感染,移植后并发症也较多。

综上所述,本组2例患者治疗结果表明,化疗获得CR₁后桥接allo-HSCT治疗BPDCN可获得较好疗效,值得推广应用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states [J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6): 392-404. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6bc2.
- [3] Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2): 188-202. DOI: 10.1111/bjh.14146.
- [4] Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1): 74-79. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09373.x.
- [5] 韩潇, 欧阳明祈, 裴强, 等. 六例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者的临床特征 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(8): 700-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.010.
- [6] Reimer P, Rüdiger T, Kraemer D, et al. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (7): 637-646. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704215.
- [7] Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Blood*, 2013, 121 (3): 440-446. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448613.
- [8] Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (2): 239-246.

- DOI: 10.3324/haematol.2012.072645.
- [9] Kharfan- Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study[J]. Br J Haematol, 2017, 179(5): 781-789. DOI: 10.1111/bjh.14954.
- [10] Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. Blood, 2015, 125(23): 3559- 3562. DOI: 10.1182/blood- 2015- 01- 621268.
- [11] Deotare U, Kim DD, Michelis FV, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in first complete remission: an effective therapy for a rare disease [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(8): 1942-1944. DOI: 10.3109/10428194.2015.1115032.
- [12] Dietrich S, Andrulelis M, Hegenbart U, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell transplantation with moderately reduced conditioning intensity [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(8): 1250-1254. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.12.706.
- [13] Unteregger M, Valentin A, Zinke-Cerwenka W, et al. Unrelated SCT induces long-term remission in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(6): 799-802. DOI: 10.1038/bmt.2012.242.
- [14] 曹红刚, 吴涛, 郭敏, 等. 单倍型造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(8): 674- 675. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.012.
- [15] 周红升, 许娜, 孙竞, 等. 异基因造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤[J]. 白血病·淋巴瘤, 2012, 21(11): 659-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2012.11.005.
- [16] Steinberg A, Kansal R, Wong M, et al. Good clinical response in a rare aggressive hematopoietic neoplasm: plasmacytoid dendritic cell leukemia with no cutaneous lesions responding to 4 donor lymphocyte infusions following transplant [J]. Case Rep Transplant, 2011, 2011: 651906. DOI: 10.1155/2011/651906.

(收稿日期:2019-01-31)

(本文编辑:徐茂强)

中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡 豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛

宋永平 张 曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌

侯 明 侯 健 胡 豫 胡建达 黄 河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委 员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王建祥 王健民 王景文

付 蓉 白 海 卢英豪 任汉云 江 明 纪春岩 刘 竞 刘 利 刘 林

刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛

宋永平 张 梅 张 曦 张连生 张晓辉 李 娟 李 艳 李 薇 李 骥

李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿

陈 虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 姚红霞 郑 波 侯 明

侯 健 胡 豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄 河

黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 获