

单倍型造血干细胞移植治疗侵袭性 NK 细胞白血病五例临床观察

夏晶 陈苏宁 金正明 唐晓文 陈峰 马骁 苗瞄 吴德沛

苏州大学附属第一医院, 江苏省血液研究所, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 苏州 215006

通信作者: 陈苏宁, Email: chensuning@sina.com

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC0840604); 江苏省重点研发计划(BE2019798);

江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.010

Outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for aggressive natural killer cell leukemia

Xia Jing, Chen Suning, Jin Zhengming, Tang Xiaowen, Chen Feng, Ma Xiao, Miao Miao, Wu Depei

National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Chen Suning, Email: chensuning@sina.com

侵袭性 NK 细胞白血病(ANKL)是一种与 EB 病毒(EBV)感染密切相关的 NK 细胞淋巴增殖性疾病,以系统性 NK 细胞浸润和侵袭性临床过程为特征。ANKL 好发于中青年,男性稍多于女性,在亚洲和拉丁美洲多见^[1-2]。临床上具有起病急、进展快、预后差等特点。EBV 感染几乎存在于所有 ANKL 患者中,且被认为是 ANKL 的重要致病原因之一^[3]。ANKL 对多种化疗方案反应不佳,短期内出现多脏器功能衰竭,中位生存期约为 2 个月^[4]。我中心自 2015 年 1 月至 2018 年 11 月应用单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗 5 例 ANKL 患者,获得了较好疗效。

病例与方法

1. 病例:以 2015 年 1 月至 2018 年 11 月在我科行 haplo-HSCT 的 5 例 ANKL 患者为研究对象。所有患者均经骨髓形态学及病理学检查,同时行免疫组织化学染色、流式细胞术、染色体核型等检测确诊为 ANKL,诊断标准符合 2016 年造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类对 ANKL 的形态学描述、免疫标记特点和分子生物学指标。所有 5 例患者均无 HLA 全相合供者。

2. 移植前治疗:4 例患者采用甲氨蝶呤(MTX)+异环磷酰胺+培门冬酶+依托泊苷+糖皮质激素(改良 SMILE 方案)进行诱导治疗,其中 1 例加用芦可替尼控制细胞因子风暴。1 例患者采用培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂(P-Gemox 方案)诱导化疗。5 例患者选用原方案巩固化疗 1~5 个疗程。2 例患者移植前处于第 1 次完全缓解(CR₁)状态,2 例患者处于部分缓解(PR)状态,1 例未缓解(NR)患者以 haplo-HSCT

作为挽救治疗。

3. 移植方案:4 例患者采用改良全身照射(TBI)+环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白方案:司莫司汀 250 mg·m⁻²·d⁻¹+羟基脲 40 mg/kg 每 12 h 1 次, -10 d; TBI 总量 12 Gy, -9~ -7 d 分次照射;阿糖胞苷 2 g·m⁻²·d⁻¹, -9 d、-8 d;环磷酰胺 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4 d、-3 d;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d~ -2 d。1 例患者采用改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白预处理方案,以白消安(0.8 mg/kg 每 6 h 1 次静脉滴注, -7~ -5 d)取代 TBI,其余不变。

采用环孢素 A(CsA)+短程 MTX+霉酚酸酯(MMF)预防 GVHD。CsA 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9 d 开始静脉滴注,肠道功能恢复正常后改为口服,维持血药浓度 200~300 μg/L。MTX 15 mg/m², +1 d; 10 mg·m⁻²·d⁻¹, +3 d、+6 d、+11 d。MMF 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -9 d 开始口服,+30 d 开始减量,移植后 2~3 个月停用。应用肝素、前列腺素 E₁ 预防肝静脉闭塞病(HVOD),常规预防细菌、真菌、巨细胞病毒及卡氏肺孢菌感染。

4. 随访:随访截至 2020 年 10 月 1 日,移植后中位随访 23(2~69)个月,无失访病例。每 2 周检测血常规、每 1~3 个月检测骨髓象以及微小残留病(MRD)。总生存(OS)时间为造血干细胞回输到随访截止或患者死亡的时间。

结 果

1. 一般资料及临床表现:5 例 ANKL 患者中男 3 例,女 2 例,中位年龄 36(28~44)岁。发热(4 例)为 ANKL 患者最

常见的就诊原因,脾大(5例)是最常见的体征。初诊中位白细胞计数为 $3.8(2.9 \sim 33.4) \times 10^9/L$,发病时多数表现为轻中度贫血,血小板计数为 $(6 \sim 78) \times 10^9/L$ 。所有患者的乳酸脱氢酶均升高且存在肝功能异常。所有患者血清EBV-DNA均为阳性。详见表1。

2. 预处理相关不良反应及并发症:5例患者在预处理期间和之后发生1~3级呕吐伴腹泻,对症处理后症状消失。粒细胞植入前3例患者发生感染(血流感染、肺部感染、肠道感染各1例)。2例患者在血小板植入前偶有皮肤黏膜出血点。2例患者发生一过性癫痫,经对症治疗后痊愈。未发生HVD。移植后2例患者发生CMV血症,经积极治疗后病毒拷贝数转阴,2例移植后复发时EBV-DNA再次转阳。

3. 造血重建:输注供者单个核细胞(MNC)中位数为 $15.20(11.92 \sim 20.21) \times 10^8/kg$,CD34⁺细胞中位数为 $5.31(3.97 \sim 6.11) \times 10^6/kg$ 。所有患者均获得造血重建,中位粒细胞植入时间为移植后12(11~14)d,中位血小板植入时间为移植后13(12~25)d。所有患者在移植后30d经STR、性染色体荧光原位杂交及血型检测证实获得完全供者植入。详见表2。

4. GVHD发生情况:2例患者发生II度急性GVHD(皮肤、肝脏各1例),经甲泼尼龙、普乐可复、MTX及抗CD25单抗治疗后好转。2例患者发生慢性GVHD(局限型、广泛型各1例),给予甲泼尼龙、芦可替尼等治疗后好转(表2)。

5. 移植疗效:随访至2020年10月1日,中位随访23(2~69)个月,5例患者中3例存活,2例死于疾病复发。

讨 论

ANKL最早由Imamura等于1990年发现,是一种与EBV感染密切相关的高度侵袭性的疾病。ANKL归为成熟的NK/T细胞肿瘤,见于亚洲和拉丁美洲,多在中青年发病,中位发病年龄30岁,男女发病率无差异。突出特点为外周血或骨髓中NK细胞来源的大颗粒淋巴细胞增生,进展迅速,病情凶险,短期内出现多脏器功能衰竭、噬血细胞综合征,对化疗反应不佳,中位生存期小于2个月^[5-6]。本组患者以持续发热伴肝脾肿大、肝功能异常、血清EBV-DNA阳性为主要特征,病程进展迅速。

因为发病率低、大多数患者病情进展快速,ANKL目前仍缺乏标准治疗方案。CHOP或CHOP样传统化疗方案对少数患者有效,但短期内易复发^[4]。这一化疗耐药性目前认为是由P-glycoprotein(一种由MDR1基因编码的在NK细胞中表达的跨膜外输泵)所介导^[7-8]。而左旋天冬酰胺酶(L-asparaginase)不受糖蛋白P的影响,从而对NK/T细胞淋巴瘤有效。有多个研究证实含L-asparaginase的联合化疗方案可明显提高疾病的缓解率^[9-11]。培门冬酶作为聚乙二醇包裹的天冬酰胺酶,不仅具有与L-asparaginase相同的抗肿瘤作用,还有半衰期长、用药方便、不良反应少等优点。本组病例均采用含培门冬酶的方案,2例患者达到CR,2例达到PR。

ANKL患者病程中常出现噬血细胞综合征(HPS),属于获得性HPS。Ishida等^[12]报道34例ANKL患者,其中19例(56%)病程中发生HPS。免疫系统的异常激活及炎性细胞因子的大量分泌在HPS发病机制中具有关键作用。HPS有

表1 5例侵袭性NK细胞白血病(ANKL)患者诊断时一般资料

例号	性别	年龄(岁)	HGB(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	骨髓原始细胞比例(%)	发热	脾大	EBV	乳酸脱氢酶(U/L)	肝功能异常
1	男	44	95	3.8	6	84.0	是	是	阳性	2247	是
2	男	34	101	9.5	78	19.5	是	是	阳性	540	是
3	男	37	147	33.4	67	38.5	否	是	阳性	1796	是
4	女	36	119	2.9	64	41.0	是	是	阳性	550	是
5	女	28	69	2.4	36	20.5	是	是	阳性	2095	是

表2 5例侵袭性NK细胞白血病(ANKL)患者造血干细胞移植情况及转归

例号	移植前状态	预处理方案	GVHD预防	回输单个核细胞($\times 10^8/kg$)	回输CD34 ⁺ 细胞($\times 10^6/kg$)	粒细胞植活(d)	血小板植活(d)	急性GVHD	慢性GVHD	病毒感染	转归	移植后存活时间(月)
1	CR ₁	TBI/Cy	CsA+MMF+MTX	11.92	5.32	14	25	II度肝脏	广泛型	CMV-DNA阳性	存活	23
2	PR	TBI/Cy	CsA+MMF+MTX	12.82	4.24	11	14	无	无	EBV-DNA阳性	死亡	13
3	NR	Bu/Cy	CsA+MMF+MTX	17.80	6.11	11	12	无	局限型	CMV-DNA阳性	存活	69
4	PR	TBI/Cy	CsA+MMF+MTX	20.21	5.31	12	13	无	无	EBV-DNA阳性	死亡	2
5	CR ₁	TBI/Cy	CSA+MMF+MTX	15.20	3.97	12	14	II度皮肤	无	无	存活	28

注:CR₁:第1次完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;GVHD:移植抗宿主病;TBI:全身照射;Cy:环磷酰胺;Bu:白消安;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB病毒

关细胞因子大都通过激活JAK/STAT信号通路而活化。在小鼠HPS模型中,国外部分研究证实Janus激酶抑制剂芦可替尼抑制信号传感器和激活转录单基因表达,限制CD8⁺T细胞的活化,从而减少促炎细胞因子的产生以改善病情^[13-14]。早期使用芦可替尼可缩短细胞因子风暴持续时间,其安全性良好且可能使患者长期生存获益^[15-16]。例1在病程中出现HPS,我们采用芦可替尼联合SMILE方案,病情得到快速改善。

鉴于ANKL高度恶性、易复发的特点,我们对本组5例ANKL患者给予haplo-HSCT治疗。中位随访23(2~69)个月,3例存活,2例死于复发,未发生移植相关死亡,提示haplo-HSCT针对这类患者是有效、安全的,但还需要大样本、多中心数据进一步证实。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Aggressive natural killer cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells[J]. Leukemia, 2004, 18(4): 763-770. DOI: 10.1038/sj.leu.2403262.
- [3] Kwong YL, Anderson BO, Advani R, et al. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11): 1093-1101. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70265-7.
- [4] Suzuki R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type and aggressive NK-cell leukemia[J]. Int J Hematol, 2010, 92(5): 697-701. DOI: 10.1007/s12185-010-0726-2.
- [5] Imamura N, Kusunoki Y, Kawa-Ha K, et al. Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma: report of four cases and review of the literature. Possible existence of a new clinical entity originating from the third lineage of lymphoid cells[J]. Br J Haematol, 1990, 75(1): 49-59. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02615.x.
- [6] Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies[J]. Br J Haematol, 2007, 139(4): 532-544. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06835.x.
- [7] Kwong YL. The diagnosis and management of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia[J]. J Clin Exp Hematop, 2011, 51(1): 21-28. DOI: 10.3960/jslrt.51.21.
- [8] Greer JP, Mosse CA. Natural killer-cell neoplasms[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2009, 4(4): 245-252. DOI: 10.1007/s11899-009-0032-3.
- [9] Jung KS, Cho SH, Kim SJ, et al. L-asparaginase-based regimens followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improve outcomes in aggressive natural killer cell leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9: 41. DOI: 10.1186/s13045-016-0271-4.
- [10] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4410-4416. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [11] Tang Y, Wang D, Luo H, et al. Aggressive NK-cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(12): 660. DOI: 10.1038/s41408-017-0021-z.
- [12] 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.
- [13] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2016, 127(13): 1666-1675. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.
- [14] Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice[J]. Blood, 2016, 128(1): 60-71. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700013.
- [15] Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience[J]. Am J Hematol, 2018, 93(5): e123-e125. DOI: 10.1002/ajh.25063.
- [16] Broglie L, Pommert L, Rao S, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood Adv, 2017, 1(19): 1533-1536. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007526.

(收稿日期:2020-12-17)

(本文编辑:徐茂强)