

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.013

异基因造血干细胞移植治疗耳道复发的急性早幼粒细胞白血病一例 并文献复习*

周浩冬 彭翠翠[△] 刘 瑜 曾东风 曾 艳

(陆军军医大学大坪医院血液内科 重庆 400042)

摘要 目的:探讨急性早幼粒细胞白血病(APL)髓外复发的相关因素及治疗。**方法:**对1例APL缓解后耳道复发患者的临床资料进行回顾性分析,并复习相关文献。**结果:**患者2015年8月诊断为APL(低危型),经诱导后达完全缓解,随后进行巩固、维持治疗,并多次行腰椎穿刺术及椎管内注射化疗药物预防中枢神经系统白血病。2017年3月发现左外耳道新生物,活检确诊外耳道髓系肉瘤,示髓外复发。随后出现骨髓复发。经诱导巩固化疗后行异基因造血干细胞移植,存活至今。**结论:**对于髓外复发的急性早幼粒细胞白血病,其预后较差,异基因造血干细胞移植治疗有较好疗效。

关键词:急性早幼粒细胞白血病;造血干细胞移植;异基因;髓外复发

中图分类号:R733.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3066-03

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Promyelocytic Leukemia with Ear Canal Recurrence: A Case Report and Review of the Literature*

ZHOU Hao-dong, PENG Cui-cui[△], LIU Yu, ZENG Dong-feng, ZENG Yan

(Department of Hematology, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400042, China)

ABSTRACT Objectives: To investigate the related factors and treatment of extramedullary relapse of acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods:** One case with recurrence of myeloid sarcoma in the auditory meatus after remission of APL was retrospectively inspected, and related documents were carefully reviewed. **Results:** The patient was diagnosed of APL (low risk group) in August, 2015. She was totally relived after induction therapy and then persistently accepted maintenance therapy. Multiple times of lumbar puncture and Intraspinal injection of chemotherapy drugs were conducted to prevent central nervous system leukemia, and then she was detected of neoplasm in the auditory meatus and biopsy showed myeloid sarcoma in March, 2017. Then he had relapse acute leukemia in the bone marrow. After induction chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation he was alive till now. **Conclusions:** The patients with extramedullary recurrence of APL has poor prognosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment for those patients.

Key words: Acute promyelocytic leukemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Allogeneic; Extramedullary recurrence

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3066-03

前言

急性早幼粒细胞白血病(APL)是一种特殊类型的急性髓系白血病,绝大多数患者具有特异性染色体易位 t(15;17)(q22;q12),形成早幼粒细胞白血病-维甲酸受体 α(PML-RAR α)融合基因^[1-3]。随着维 A 酸和亚砷酸的应用,APL 的长期生存率很高^[4,5],但仍有 20%~30%的患者会出现复发^[6]。髓外复发占 3%左右,髓外复发以中枢神经系统和皮肤比较常见,以耳道复发的比较少见^[7,8]。在目前国内外已报道的耳道作为髓外复发的 APL 大约 10 例左右^[9,10]。我们报道 1 例耳道复发的 APL 患者,

并结合相关文献探讨此类患者的诊疗。

1 资料与方法

患者,女性,27岁,2015年7月27日因发热、咳嗽,乏力伴活动后气促2周入院。查体:贫血貌,全身皮肤可见散在瘀斑。余未见明显异常。血常规:白细胞 $1.48 \times 10^9/L$,血红蛋白 71 g/L、血小板计数 $5 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学示:骨髓增生极度活跃,其中粒系占 93.0%;粒系异常增生,以病态早幼粒细胞为主(占 91.5%);胞浆量丰富,布满密集细小的嗜天青颗粒,可见柴束状奥氏(Auer)小体。过氧化氢酶染色(POX) 100%。结论:确诊为

* 基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0266);

陆军军医大学临床医学学科人才培养计划课题(2018XLC3068)

作者简介:周浩冬(1995-),男,本科,医师,研究方向:白血病、淋巴瘤,E-mail: zh2661289000@163.com

△ 通讯作者:彭翠翠(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:白血病、淋巴瘤、造血干细胞移植,E-mail: pengcui023@163.com

(收稿日期:2020-03-23 接受日期:2020-04-18)

APL。骨髓免疫分型示:在 CD45/SSC 点图上设门分析,原始区域细胞占有核细胞 93.5%,主要表达 CD13、CD33、CD38、CD64,部分表达 CD117、cMPO,考虑 AML。骨髓 FISH(荧光原位杂交法)结果:PML/RARA 融合基因阳性。诊断急性早幼粒细胞(低危型)。先后给予维 A 酸+柔红霉素+亚砷酸诱导化疗后复查骨髓细胞学提示完全缓解,给予柔红霉素+维 A 酸巩固治疗 2 疗程,给予亚砷酸+维 A 酸维持化疗 5 个循环。多次行腰椎穿刺术及椎管内注射化疗药物预防中枢神经系统白血病,治疗期间及治疗结束多次复查骨髓完全缓解,PML/RARA 融合基因阴性。化疗结束时间为 2017 年 1 月,2017 年 3 月患者发现左外耳道新生物,CT 检查提示左侧中耳、乳突及外耳道多发软组织密度影,当时复查血常规正常。骨髓细胞学正常。骨髓荧光原位杂交(FISH):PML/RARA 融合基因阴性。患者给予抗感染、对症治疗。于 2017 年 6 月行左耳新生物切除并送病理活检,提示:外耳道鼓室小细胞恶性肿瘤,结合免疫组化,符合髓系肉瘤;特殊检查:白细胞共同抗原[LCA(+)]、CD34(+)、末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)(个别细胞+)、CD99(+)、CD117(局灶+)、Ki67(60%)、CD20(-)、CD38(-)、CK(-)。耳道新生物组织 FISH 检查:PML/RARA 融合基因阳性。2017 年 06 月 16 日骨髓细胞学检查:粒系异常早幼粒细胞占 91%,提示复发。FISH:PML/RARA 融合基因阳性。骨髓免疫:在 CD45/SSC 点图上设门分析,原始区域细胞占有核细胞 91%,表达 CD64,部分表达 CD17,不表达 CD34、HLA-DR,考虑复发。骨髓染色体核型分析:46,XX,t(15;17)(q22;q21)^[4]/46,idem,del(16)(q12)^[11]/46,XX^[4]。AML 预后 15 种基因突变检测结果:该标本检测到 FLT3-ITD、TET2、WT1、TP53 和 ASXL1 基因突变。血常规:白细胞 18.07×10⁹/L、血小板 22×10⁹/L。于 2017 年 6 月开始再诱导后复查骨髓细胞学提示完全缓解。于 2018 年 1 月 11 日入院,排除移植禁忌后于同年 2 月 2 日行同胞全相合异基因造血干细胞移植。患者移植至今,多次复查提示血常规、骨髓、内耳镜等检查提示完全缓解,PML/RARA 融合基因阴性,现患者一般情况可。

2 讨论并文献复习

APL 在生物学和临床上是 AML 的一种独特亚型,95%的患者具有特异性染色体易位 t(15;17)(q22;q12),形成 PML-RARα 融合基因^[11-13]。PML/RARA 融合基因的蛋白产物导致细胞分化阻滞和凋亡不足,是 APL 发生的主要分子机制^[14]。随着靶向药物维 A 酸和亚砷酸的应用,90%以上的患者可以获得完全缓解^[15,16]。但有 20~30%的患者会出现疾病的复发^[17]。APL 复发以骨髓常见^[18]。髓外复发大约有 3%~5%^[19]。APL 髓外复发最常见的部分是中枢神经系统,其次为皮肤^[20,21]。耳道以及其他部位少见^[22]。目前认为 APL 患者髓外复发的发病率比 20 年前增高,增高的原因可能与维 A 酸的应用有关^[23]。但 APL 髓外复发的危险因素尚不清楚。有研究表明,APL 髓外复发可能白细胞>10×10⁹/L、PML/RARα 基因的 bcr3 亚型有关^[24,25]。但多数研究并未发现 APL 髓外复发的相关高危因素。

本例患者初诊时白细胞小于 10×10⁹/L,为低危型。经诱导后达完全缓解,随后进行巩固、维持治疗,并多次行腰椎穿刺术及椎管内注射化疗药物预防中枢神经系统白血病。但患者仍出

现耳道复发及骨髓复发。因技术原因,该例患者初诊时并未完善染色体核型检查,复发时检查发现了在 t(15;17)之外出现了 del(16)(q12)这样额外的染色体异常。20%~40%的患者在 t(15;17)(q22;q12)的基础上伴有额外的染色体核型异常(ACA)。目前 ACA 对 APL 的预后意义仍有争议,有部分研究表明,ACA 可能与更高的复发风险相关^[26,27]。根据国内外相关学者的研究,APL 一旦出现髓外复发则预后很差^[28-30]。APL 出现髓外复发目前尚无标准治疗方案。在这个病例中我们给患者重新诱导化疗,并且行巩固化疗,最后行异基因造血干细胞移植。患者移植至今 2 年余,病情稳定,异基因造血干细胞移植效果好。

参考文献(References)

- [1] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. Blood, 2019, 133(15): 1630-1643
- [2] Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients [J]. Ann Hematol, 2016, 95(5): 673-680
- [3] Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(11): 649-657
- [4] Ravandi F, Stone R. Acute Promyelocytic Leukemia: A Perspective[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(9): 543-544
- [5] Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2017, 31(9): 1855-1868
- [6] 于迎迎,李晓霞,王树叶,等.急性早幼粒细胞白血病巩固治疗现状及进展[J].现代生物医学进展,2017,17(22):4394-4396,4400
- [7] 武慧敏,吴涛,毛军峰,等.以脊髓髓系肉瘤为首发表现的急性早幼粒细胞白血病 1 例报告并文献复习 [J]. 广西医学,2017,39(3): 412-414
- [8] Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia [J]. Leukemia, 2016, 30(8): 1672-1681
- [9] 钟永根,封蔚莹,周煊,等.急性早幼粒细胞白血病髓外耳部复发一例[J].中国全科医学,2010,13(20):2292
- [10] Helbig G, Koclega A, Liwoch R, et al. Ear involvement in acute promyelocytic leukemia [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127 (6): 448-449
- [11] de Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure [J]. Cancer Cell, 2017, 32 (5): 552-560
- [12] Fasan A, Haferlach C, Perglerová K, et al. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse[J]. Haematologica, 2017, 102(6): e222-e224
- [13] Abou Dalle I, Nassif S, Bazarbachi A. Acute promyelocytic leukemia with increased bone marrow reticulin fibrosis: Description of three cases and review of the literature [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2018, 11(2): 99-104
- [14] Hattori H, Ishikawa Y, Kawashima N, et al. Identification of the novel deletion-type PML-RARA mutation associated with the retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia [J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0204850
- [15] 刘冯,贾海鹏,段衍超.含砷剂方案治疗急性早幼粒细胞白血病的分析[J].中国医药导报,2020,17(11):61-64,75

- [16] 朱亭郡, 金奕, 张春宏, 等. 急性早幼粒细胞白血病完全缓解 21 年后复发 1 例[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 123-124
- [17] Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab [J]. Blood, 2017, 129 (10): 1275-1283
- [18] Miller KP, Venkataraman G, Gocke CD, et al. Bone Marrow Findings in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With Arsenic Trioxide[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 152(5): 675-685
- [19] Yamashita T, Nishijima A, Noguchi Y, et al. Acute promyelocytic leukemia presenting as recurrent spinal myeloid sarcomas 3 years before developing leukemia: A case report with review of literature[J]. Clin Case Rep, 2019, 7(2): 316-321
- [20] Furuya A, Kawahara M, Kumode M, et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports [J]. Clin Case Rep, 2017, 5(5): 645-653
- [21] 孙娜, 高陆, 袁钟. 急性早幼粒细胞白血病持续完全缓解 18 年复发一例[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4): 291
- [22] Gajendra S, Das RR, Sharma R. Isolated Central Nervous System (CNS) Relapse in Paediatric Acute Promyelocytic Leukaemia: A Systematic Review[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): XE05-XE08
- [23] Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared with Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(6): 605-612
- [24] Zhang X, Yang C, Peng X, et al. Acute WT1-positive promyelocytic leukemia with hypogranular variant morphology, bcr-3 isoform of PML-RAR α and Flt3-ITD mutation: a rare case report [J]. Sao Paulo Med J, 2017, 135(2): 179-184
- [25] 韩兰秀, 林江, 钱军. 50 例初诊急性早幼粒细胞白血病患者 6 种 PML/RAR α 异构体定量分析[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28 (6): 537-539, 542
- [26] Labrador J, Luño E, Vellenga E, et al. Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(5): 1146-1155
- [27] Zhang YL, Jiang M, Luan SQ, et al. The novel three-way variant t(6; 17;15) (p21;q21;q22) in acute promyelocytic leukemia with an FLT3-ITD mutation: A case report [J]. Oncol Lett, 2018, 16 (5): 6121-6125
- [28] 武梦晗, 刘晨, 张伟华. 急性早幼粒细胞白血病缓解后多次髓外复发一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(6): 368-369, 384
- [29] Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study [J]. Leukemia, 2019, 33(2): 358-370
- [30] Testi AM, Moleti ML, Canichella M, et al. Very late relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia (APL) rescued with a chemotherapy-free protocol [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58 (4): 999-1001

(上接第 3099 页)

- [20] 李喆雯, 胡乐乐. 快速康复外科在腹腔镜疝合并前列腺增生患者腹腔镜疝修补手术中的应用[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2018, 12(4): 311-314
- [21] 郭智星, 郑晖. 术中保温对胃肠道手术患者顺式阿曲库铵肌肉松弛恢复的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2777-2780
- [22] 刘量新, 冷希圣, 韦军民, 等. 普通外科围手术期疼痛处理专家共识[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(2): 166-173
- [23] Hou J, Li W, Chen Y, et al. Early preoperative versus postoperative administration of meloxicam in pain control, patient global status improvement, knee function recovery of arthroscopic knee surgery[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(40): e17133
- [24] 吴顺娣, 黄雅思. 快速康复外科理念对胃肠道手术患者的效果分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(10): 1409-1410
- [25] 陈港心, 杜嘉原. 快速康复外科理念应用于胃肠肿瘤患者术后恢复的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(6): 995-997
- [26] Chen B, You X, Lin Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of early mobilization therapy in patients after cardiac surgery: A protocol for systematic review [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(4): e18843
- [27] Ni CY, Wang ZH, Huang ZP, et al. Early enforced mobilization after liver resection: A prospective randomized controlled trial [J]. Int J Surg, 2018, 54(Pt A): 254-258
- [28] 袁迎霞, 张大虎, 程袁园. 激光前列腺切除术后尿路感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3522-3524
- [29] 王仕钦, 黄卫, 黄辉虎, 等. 良性前列腺增生患者行经尿道手术后发生尿道狭窄的危险因素分析 [J]. 微创泌尿外科杂志, 2019, 8(4): 271-275
- [30] 宋文, 王涛, 凌青, 等. 钬激光前列腺汽化切除术与传统经尿道前列腺电切术疗效比较及术后尿道狭窄相关因素分析[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(12): 1085-1088