

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.041

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250510.1643.008\(2025-05-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250510.1643.008(2025-05-12))

急性淋巴细胞白血病移植后髓外复发 2 例报道及文献复习^{*}

王莹¹, 周进茂², 石亚军², 吴涛¹, 葱瑞^{1,2△}, 白海²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050; 2. 南方医科大学
顺德医院血液科, 广东佛山 528000)

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 异基因造血干细胞移植; 髓外复发; 乳腺; 肝脏

[中图分类号] R733.7 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2025)09-2230-04

在目前的强化化疗方案下, 90% 的急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者可达到完全缓解(complete remission, CR), 但超过 50% 的患者会复发^[1]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗 ALL 的有效手段, CR 率为 78%~93%, 有助于实现长期缓解, 达到治愈目的^[2]。尽管 allo-HSCT 取得了进展, 但移植后复发仍然是移植失败的最重要原因^[3-4], 复发可分为骨髓复发和髓外复发, 骨髓复发是最常见的类型, 髓外复发(extramedullary relapse, EMR)发生率为 0.65%~20.00%^[5-6], 在急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)移植后已充分证实, 但针对 ALL 移植后髓外复发的报道仍较少。本研究总结 2 例 ALL 患者移植后 EMR 的诊疗经过, 现报道如下。

1 临床资料

患者 1, 女, 26 岁, 2018 年 10 月因头晕、头痛、乏力就诊于兰州某医院。查血常规: WBC $2.93 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $1.13 \times 10^9/L$, 血红蛋白 67 g/L, PLT $24 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学: ALL(原始淋巴细胞占 72%)。免疫分型: B 系 ALL(B-ALL), 约 33.0% 的恶性幼稚 B 淋巴细胞。融合基因: E2A-PBX1 阳性。染色体: 46, XX, +1, dic(1;7)(p13;p22), t(1;19)(q23;p13)/46, XX。给予化疗后疾病达第 1 次 CR, 中枢未侵犯。2019 年 10 月诊断中枢神经系统白血病。2021 年 7 月 17 日疾病复发, 重新诱导达第 2 次 CR。2021 年 11 月 10 日行兄供妹人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)全相合造血干细胞移植, 预处理方案为改良 BuCy 方案(白消安+环磷酰胺+免疫抗胸腺细胞球蛋白), 细胞按期植活。移植后 28 d 复查疾病达 CR, 呈完全嵌合。2022 年 1 月查乳

腺 B 超示: 右乳多发低回声肿块(BI-RADS 分级: 4A)。2022 年 1 月 24 日行右乳结节穿刺活检病理示: B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤乳腺累及。荧光原位杂交检测结果显示: 性染色体女性占 100%。2022 年 1 月 28 日行 R+VLP 方案化疗(利妥昔单抗+依托泊苷、异环磷酰胺和顺铂)。化疗后 2 周乳腺肿物进行性增大, 约 10 cm×5 cm, 自行口服中药治疗, 2 周后乳腺肿物进行性缩小(最大约 3 cm×3 cm), 后未继续缩小, 遂停中药治疗。2022 年 4 月 26 日、9 月 13 日复查骨髓、脑脊液均未见异常, 复查乳腺超声示乳腺肿物增大至 8.5 cm×4.8 cm。于放疗科行右侧乳腺病灶放射治疗, 共治疗 31 次, 照射剂量为 4 030 cGy, 超分割治疗。后右侧乳腺仍残余 4 cm×4 cm 大小病灶, 予以补量照射共 8 次, 照射剂量为 2 000 cGy。复查乳腺超声, 缩小至 2 cm×3 cm。12 月 16 日腹部彩超示: 腹膜后脊柱右侧所见低回声(2.9 cm×2.3 cm)。给予 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松), 治疗 2 个疗程。2023 年 3 月 23 日查头颅 CT: 左侧额叶占位(6.8 cm×4.3 cm), 考虑白血病浸润。给予 R+ICE 方案(利妥昔单抗+异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)化疗。2023 年 4 月 19 日复查全腹部 CT: (1) 双侧肾上腺区及盆腔左侧附件区多发软组织块(6.0 cm×5.5 cm)。头颅 MRI: 左额叶及颞叶局部团块状异常信号影, 考虑白血病浸润并脑疝形成; 给予 R+大剂量 MTX 方案(利妥昔单抗+甲氨蝶呤)化疗 2 个疗程。2023 年 6 月 6 日复查全腹部 CT: 双侧肾上腺及盆腔多发软组织肿块, 最大 6.0 cm×9.6 cm。2023 年 7 月 19 日行 PET-CT: 病变累及双侧额叶, 双侧颈部, 纵隔血管前、胸骨两侧、主动脉弓旁、气管隆突下、食管旁、心膈角、肋膈角, 右侧乳腺(2.0 cm×2.5 cm),

^{*} 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(24JRRA005); 甘肃省重点研发计划项目(22YF7FA106); 甘肃省创新基地和人才计划项目(21JR7RA015); 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液病医学研究中心项目(2021yxky078)。△ 通信作者, E-mail: xirui36@qq.com。

双侧肾上腺,右侧膈肌、多处腹膜、肝周、胰周、腹膜后、肠系膜处淋巴结,双侧髂血管。合并急性肾功能不全,行连续性肾脏替代治疗 2 次。给予 MCD 方案(甲氨蝶呤+环磷酰胺+多柔比星)化疗,化疗后重症感染(白色念珠菌、克柔念珠菌、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌复合菌),癫痫发作,放弃治疗。

患者 2,女,28 岁,2018 年 4 月因乏力、心悸、气短就诊,查血常规:WBC $1.96 \times 10^9/L$,血红蛋白 66 g/L,PLT $70 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学:原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞占 82.8%。免疫分型:约 48.8%的恶性原始幼稚 B 淋巴细胞,考虑为 B-ALL。诊断为 B-ALL BCR/ABL-中危组。给予化疗后患者达 CR1。2018 年 10 月 20—21 日行妹供姐 HLA 全相合异基因造血干细胞移植,预处理方案改良 BuCy,细胞按期植活。移植后疾病达 CR,呈完全嵌合。2019 年 5 月诊断皮肤慢性移植物抗宿主病(graft versus leukemia,GVL)Ⅱ度,予泼尼松联合芦可替尼治疗后好转。2019 年 11 月诊断肺脏慢性移植物抗宿主病,予舒利迭改善症状。2022 年 5 月查腹部彩超:肝内多发低回声结节($4.2 \text{ cm} \times 2.1 \text{ cm} \times 4.0 \text{ cm}$),考虑肝浸润。腹部增强 CT:(1)肝内多发明显强化影,考虑肝浸润;(2)肾浸润;(3)胸 12、腰 1、骶 1 椎体及右侧骶骨翼高密度影,考虑骨浸润。立即就诊本院完善骨髓细胞学:CR。微小残留病灶检测:阴性。嵌合体:完全嵌合。PET-CT:中轴骨及四肢带骨多发骨髓腔、双肺、肝脏、双肾、下腔静脉及肝静脉、颈部、腹腔及腹膜后多发淋巴结氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose,FDG)代谢异常增高,考虑 ALL 并髓外多器官浸润。肝脏穿刺免疫组化:肝细胞(-),细胞核相关抗原 Ki-67 占比 60%,CD3(-),CD5(-),CD20(+),CD79a(+),配对盒基因 5(+),CK8/18(肝细胞+),CD10(+),细胞周期蛋白 D1 散在+,CD21(-),CD23(-),末端脱氧核苷酸转移酶(+),CD117(-)。肝脏病理检查结果显示:符合 B 淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病,累及肝脏。给予 VDLP 方案(长春新碱+柔红霉素+门冬酰胺酶+泼尼松)化疗 2 个疗程。2022 年 8 月 2 日腹部彩超提示肝脏、肾脏浸润进展,予 RVELP 方案(利妥昔单抗+长春新碱+异环磷酰胺+顺铂)化疗。2022 年 8 月 13 日出现麻痹性肠梗阻。2022 年 9 月 8 日给予 R+GemOx 方案(利妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂)化疗。2022 年 10 月腹部 CT:肝实质多发等低密度影($2.5 \text{ cm} \times 1.9 \text{ cm}$),双肾肿胀并肾实质等低密度影。予 ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)+塞利尼索方案化疗。后因感染性休克及肠梗阻死亡。

2 讨 论

allo-HSCT 后 EMR 相对罕见,发生率 5%~20%,通常与不良预后相关,既往报告显示,在 ALL 患者中,allo-HSCT 后 EMR 的估计 10 年累积发生率为 12.9%^[7]。中枢神经系统和睾丸是 B-ALL 发生 EMR 最常见的部位。此外,EMR 还表现在皮肤、眼睛、乳房、骨骼、肌肉和腹部等器官,通常与无进展生存期和总生存期明显缩短相关^[8]。

髓外组织是肿瘤细胞的避风港,常规化疗效果弱。GVL 作用在骨髓中明显,但在髓外较弱^[9]。此外,同种异体 T 细胞几乎无法到达髓外部位^[10]。因此导致造血干细胞移植后 EMR 发生概率增加。EMR 发生风险增加的影响因素包括肝细胞移植时的疾病状态和 T 细胞耗竭情况。髓外部位表达特异性黏附分子或受体,使祖细胞对其具有高亲和力,因此侵犯率增加,导致髓外部位成为造血干细胞移植后休眠白血病细胞克隆的避难所。这些保护部位免受化疗或免疫反应的影响,给白血病细胞过度生长提供机会。同时 CD8⁺T 细胞是 GVL 效应的主要介质,与外周组织相比,CD8⁺T 细胞在骨髓中的水平更高。归巢的 T 细胞受一系列细胞表面分子(如选择素)的调控,因此,髓外部位复发的另一部分原因可能是 CD8⁺T 细胞没有很好的保护这些部位^[11]。

GE 等^[6]对 2001 年 1 月至 2012 年 3 月接受 allo-HSCT 的 362 例 ALL 患者进行了回顾性分析,结果显示,与 AML 患者相比,ALL 患者的 EMR 发生率更高(12.9% vs. 4.6%, $P < 0.05$)。最常见的部位是中枢神经系统,尤其是 ALL 患者。多变量分析确定 ALL 患者 EMR 的主要危险因素为诊断时白细胞增多症、不良细胞遗传学和外周血干细胞输注。AML 与 ALL 患者同种 allo-HSCT 后 EMR 特征不同,可能提示同种 allo-HSCT 后 AML 的 EMR 与 ALL 的 EMR 发病机制不同。另一种可能的解释是,输注外周血干细胞可能与 GVL 效应有关。EMR 患者 GVHD 发病率的增加表明 GVL 监测优先维持骨髓缓解,同时允许外周组织中的白血病细胞逃避免疫监测。这一发现表明 EMR 的发病机制与骨髓移植后复发不同,因白细胞抗原次要组织相容性抗原和黏附分子的表达减少,将骨髓外位点确定为白血病细胞的潜在庇护位点。此外,有研究者还发现输注外周血干细胞是 ALL 患者发生 EMR 的独立危险因素,这可能与 ALL 细胞诱导 T 细胞能量、抵抗自然杀伤细胞、减少共刺激分子的表达相关^[6,12-13]。

ALL 患者在 allo-HSCT 后发生乳腺单独 EMR 是非常罕见的。根据 BÉKÁSSY 等^[5]研究结果显示,

造血干细胞移植后乳腺复发率为 0.09%。乳腺单独发生 EMR 通常表现为双侧多发性结节,无特异性放射学检查^[14]。在本研究患者 1 中,仅累及右乳的确非常罕见。

造血干细胞移植后单独发生 EMR 相对罕见且特征不明确,SHEM-TOV 等^[15]对 566 例造血干细胞移植后 AML($n=446$)和 ALL($n=120$)患者进行回顾性分析,共记录了 56 个部位发生了 EMR,包括软组织($n=15$)、中枢神经系统($n=11$)、皮肤/皮下组织($n=9$)、内脏($n=7$)、胸膜/心包($n=6$)、睾丸/卵巢($n=4$)、骨骼($n=2$)和乳房($n=2$)。可见内脏及乳腺侵犯仍少见,表明 EMR 抗白血病效应确实比 BMR 低。

HOUGHTELIN 等^[16]的另一项综述报告了 133 例女性急性白血病患者,其中 35 例为 ALL。中位年龄 33 岁。大多数乳腺受累病例发生在造血干细胞移植后,生存率仅为 28%,与其他报道一致。

YU 等^[17]团队回顾性分析了 2008 年 3 月至 2017 年 12 月接受同种异体移植的 268 例成年 ALL 患者,分析了移植后的 EMR。90 例(33.58%)复发,其中 51 例(19.03%)出现骨髓移植后复发,39 例(14.55%)出现 EMR,部位不一,生存率明显降低。

MO 等^[18]研究了 2002—2013 年 961 例接受 allo-HSCT 的急性白血病患者 EMR 的发生率,研究者从同一队列中随机选择多名受试者,并将其与 EMR 病例的诊断、造血干细胞移植时的疾病状态、移植时的年龄和移植年份相匹配,结果发现,40 例患者出现 EMR,发生 EMR 的中位时间为 207 d。3 年时 EMR 的累积发生率为 4.0%,为目前 EMR 发生率最高的研究。

对于该类患者,可选择方案有限,且基础化疗反应差,如何选择治疗方法较困难。贝林妥欧单抗是一种 CD3/CD19 双特异性抗体,用于移植前桥接及移植后维持治疗。MAKOTO 等^[19]报道了 1 例 B-ALL allo-HSCT 后 13 个月,出现单独 EMR,经贝林妥欧单抗治疗后疾病持续缓解。

同时,近年来研究显示,供者 CD19 CAR-T 细胞在移植后复发 ALL 患者中有较高的缓解率(85.7%~93.8%)^[20-22],FILIPPO 等^[23]报道 1 例 Ph⁺ B-ALL 患者复发后经嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor t-cell immunotherapy,CAR-T)治疗达到长期缓解。ZHANG 等^[24]研究显示,82.9%(34/41)接受供者 CD19 CAR-T 细胞治疗的患者获得 CR。CAO 等^[25]研究报道 95 例患者 CAR-T 细胞治疗后均获得缓解(100.0%)。

LIU 等^[26]同样先后联合使用 CD19 和 CD22 CAR-T 细胞治疗 27 例成人和儿童患者移植后复发 B-ALL 患者,取得良好疗效。其中 11 例 EMR 患者接受了第 1 次 CD19 CAR-T 治疗,23 例患者实现了 CR。随后,27 例患者中有 21 例接受了第 2 次 CD22 CAR-T 治疗,12 个月和 18 个月的总生存率和无事件生存率分别为 88.5%和 67.5%,明显提高了移植后复发的 B-ALL 的长期生存,为更多患者争取了机会。

综上所述,ALL 患者 allo-HSCT 后的乳房复发是非常罕见的,肝脏复发亦不多见,应定期监测乳腺超声、腹部超声及肝功能等,一旦复发,立即启动细胞免疫治疗,提高疗效,延长生存时间。

参考文献

- [1] DEMOSTHENOUS C, LALAYANNIC C, ISKAS M, et al. Extramedullary relapse and discordant CD19 expression between bone marrow and extramedullary sites in relapsed acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab treatment[J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(3): 222-227.
- [2] FIELDING A K, RICHARDS S M, CHOPRA R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG2993 study[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 944-950.
- [3] NAGLER A, LABOPIN M, HOUHOU M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hema-topoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 53.
- [4] 姜尔烈, 郑亚伟. 靶向治疗及免疫治疗时代造血干细胞移植在急性白血病中的应用[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(9): 615-621.
- [5] BÉKÁSSY A N, HERMANS J, GORIN N C, et al. Acute and chronic leukemia working parties of the european group for blood and marrow transplantation. granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17: 801-808.

- [6] GE L, YE F, MAO X, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(7): 1040-1047.
- [7] IKEUCHI K, DOKI N, TAKAO A, et al. Extramedullary gastric relapse at the time of bone marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Intern Med*, 2017, 56(23): 3215-3217.
- [8] GAO R W, DUSENBERY K E, CAO Q, et al. Augmenting total body irradiation with a cranial boost before stem cell transplantation protects against post-transplant central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3): 501-506.
- [9] AU W Y, WONG K Y, LEUNG R Y Y, et al. Isolated gingival relapse of acute lymphoblastic leukemia after transplantation [J]. *J Oral Pathol Med*, 2008, 37(4): 249-251.
- [10] LIU B, LIU B, WANG X, et al. Complete response of extramedullary relapse in breast of acute T lymphoblastic leukemia after bone marrow transplantation to chemoradiotherapy: a case report and literature review [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 875.
- [11] SOLH M, DEFOR T E, WEISDORF D J, et al. Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: better prognosis than systemic relapse [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 18(1): 106-122.
- [12] MYERS R M, TARASEVICIUTE A, STEINBERG S M, et al. Blinatumomab nonresponse and high-disease burden are associated with inferior outcomes after CD19-CAR for B-ALL [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9): 932-944.
- [13] GABELLI M, ZECCA M, MESSINA C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(2): 275-283.
- [14] SAGER O, DINCOGLAN F, DEMIRAL S, et al. Breathing adapted radiation therapy for leukemia relapse in the breast: a case report [J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 10(11): 369-374.
- [15] SHEM-TOV N, SARACENI F, DANYLESKO I, et al. Isolated extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: different kinetics and better prognosis than systemic relapse [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(7): 1087-1094.
- [16] HOUGHTELIN A B, KOPP L M, PELAYO-KATSANIS L, et al. Extramedullary breast relapse of acute lymphoblastic leukemia controlled with a second allogeneic/autologous hematopoietic cell transplant [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2015, 4(1): 50-53.
- [17] YU J, GE X Y, LUO Y, et al. Incidence, risk factors and outcome of extramedullary relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11): 2639-2648.
- [18] MO X D, KONG J, ZHAO T, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 2023-2028.
- [19] MAKOTO N, KENTARO I, YUSUKE O, et al. A case of posttransplant isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia achieving durable treatment-free remission with blinatumomab and donor lymphocyte infusion [J]. *Int J Hematol*, 2024, 120(5): 645-650.
- [20] ZHANG X, LU X A, YANG J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CART-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(10): 2325-2338.
- [21] CHEN Y H, ZHANG X, CHENG Y F, et al. Long-term follow up of CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cy-*