

# 中危急淋方案治疗儿童母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 1 例及文献复习

丁丽丽<sup>1△</sup> 刘爱国<sup>1</sup> 胡群<sup>1</sup> 张柳清<sup>1</sup> 张艾<sup>1</sup> 王雅琴<sup>1</sup> 余文<sup>1</sup> 王松咪<sup>1</sup> 陈萍<sup>1</sup> 聂第敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:提高对儿童母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)的临床及病理特征、诊断和治疗的认知。方法:分析我院 1 例 4 岁男孩患 BPDCN 的临床资料,并进行文献复习。结果:儿童 BPDCN 罕见,该例 BPDCN 患儿以皮肤和睾丸受累为主,未累及骨髓。予以 ALL-CCLG-2008 中危方案治疗,维持期增加培门冬酰胺酶治疗,效果显著,随访至今已无病生存 5 年半。结论:儿童 BPDCN 的化疗预后明显好于成人。是否需要高危急性淋巴细胞白血病方案化疗或造血干细胞移植,还需进一步临床病例积累。

**[关键词]** 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤;儿童;治疗;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.012

**[中图分类号]** R733 **[文献标志码]** A

## Intermediate-risk ALL chemotherapy regimen for child with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report and literature review

DING Lili LIU Aiguo HU Qun ZHANG Liuqing ZHANG Ai  
WANG Yaqin YU Wen WANG Songmi CHEN Ping NIE Dimin

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: LIU Aiguo, E-mail: drliuaiguo@163.com

**Abstract Objective:** To improve the understanding of the clinical and pathological features, diagnosis and treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). **Method:** Clinical data of a 4-year-old boy with BPDCN in our hospital was analyzed and the related literatures were reviewed. **Result:** Pediatric BPDCN was very rare. Skin and testis were mainly involved in this case. The child was treated with ALL-CCLG-2008 intermediate-risk regimen and had been in complete remission for 5 year and a half. **Conclusion:** The prognosis of children with BPDCN is significantly better than that of adults. We should gather more clinical data of pediatric BPDCN to determine whether high-risk acute lymphoblastic leukemia regimen or hematopoietic stem cell transplantation is necessary.

**Key words** blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; children; diagnosis; prognosis

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN)是一种罕见的侵袭性淋巴造血系统肿瘤。Adachi 等(1994)首次报道其独特的免疫表型 CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>,但其细胞来源一直存在争议,文献上曾有多种名称,如母细胞性自然杀伤细胞淋巴瘤、无颗粒 CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> 血液皮肤肿瘤等。WHO(2008年)淋巴造血系统肿瘤分类将之命名为 BPDCN。BPDCN 多见于成人,儿童罕见,临床诊治及预后报道甚少。现报道我科 1 例以皮肤和睾丸受累为主要表现的 BPDCN 患儿,分析其临床特点并复习相

关文献,以提高对本病的认识。

### 1 病例资料

患儿,男,4岁3个月,因“皮肤多发无痛性包块伴睾丸肿大3个月”入院。起病前因撞伤出现右侧大腿多处淤青,渐形成暗红色包块,无明显疼痛,当地医院予以局部外敷,包块缓慢增大,未予以重视。1个月前后额碰撞后出现类似包块,进行性增大,同时伴双侧睾丸先后肿大,均无疼痛。病程中精神反应良好,无发热,无咳嗽胸闷,无骨及关节疼痛,无突眼尿崩,无皮肤黏膜出血及苍白乏力等不适。

入院体检:面色红润,浅表淋巴结无肿大,左侧前额眉弓上方有一 3 cm×3 cm 大小包块,质地硬,边界清楚,表面暗红色,可见血管显露;双下肢及右上臂多发包块,最大约 6 cm×6 cm,最小 1 cm×1 cm,边界模糊,质地中等;双侧睾丸肿大,质地中偏硬;心肺未闻及异常,肝脾肋下未及。

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童血液科(武汉,430030)

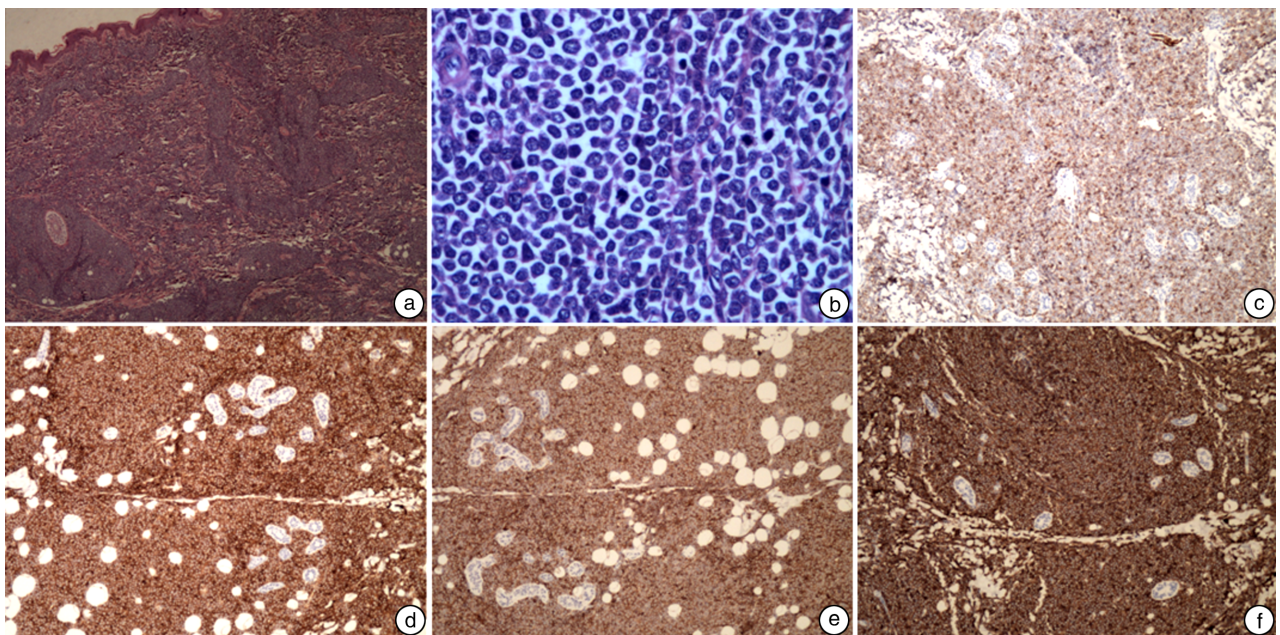
<sup>△</sup>现在地址为华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉,430016)

通信作者:刘爱国, E-mail: drliuaiguo@163.com

实验室检查:入院后查血常规细胞计数及形态均正常,肝肾功能正常,LDH 228 U/L,NSE 33.37  $\mu\text{g/L}$ ,尿 VMA(-),EBV-DNA(-),凝血酶原时间 15.1 s,活化部分凝血活酶时间 57 s,凝血因子Ⅱ活性 24%,余凝血因子正常。入院后取右侧大腿包块活检,病理报告描述为幼稚淋巴造血细胞恶性肿瘤侵及皮下脂肪(图 1a、b),免疫组织化学:肿瘤细胞 CD56 阳性(图 1c),CD4、CD123、CD43 和 Bcl-2 均弥漫强阳性(图 1d~f),CD10 和 TdT 散在少许阳性,CD3、CD5、CD7、CD8、CD20、CD34、MPO、CD68、PAX-5、FLI1 均为阴性,提示 BPDCN。骨髓细胞学及流式检测未见肿瘤细胞,IgH/TCR 受体重排阴性;白血病相关融合基因检查阴性;染色体核型为:46,XY,[14]/45,XY,-21[4]/47,XY,+15[1]/47,XY,+16,+16,-22[1];PET-CT 检查仅发现多处皮下结节软组织灶及睾丸肿大伴代谢

增高,其余部位未见明显异常及代谢增高影。

治疗经过:确诊 BPDCN 后按照全国 ALL-CCLG-2008 中危方案(VDL D 诱导缓解+CAM 早期强化+大剂量甲氨蝶呤巩固治疗+延迟强化+维持治疗)予以化疗<sup>[1]</sup>,整个治疗周期 2 年半。疗效明显,诱导方案 VDL D 1 个疗程后即达到完全缓解,包块全部消退,睾丸缩至正常大小,化疗期间常规进行三联鞘注,脑脊液结果正常。整个治疗期间使用的门冬酰胺酶均采用培门冬酰胺酶注射液(2000 U/ $\text{m}^2$ ),并且在维持治疗期间额外增加培门冬酰胺酶治疗 6 次。治疗期间多次出现凝血功能紊乱和低蛋白血症,未出现血栓,未发生重症感染及胰腺炎。目前患儿已完成全部化疗并顺利结束化疗,处于持续完全缓解中,多次 PET-CT 及骨髓细胞学监测随访,无病生存已 5 年半。



a:皮肤幼稚淋巴造血细胞恶性肿瘤侵及皮下脂肪,未累及表皮(HE染色, $\times 40$ );b:高倍镜下瘤细胞形态较一致,弥漫分布(HE染色, $\times 600$ );c:免疫组织化学示 CD56 阳性表达( $\times 100$ );d:免疫组织化学示 CD123 弥漫强阳性表达( $\times 100$ );e:免疫组织化学示 CD4 弥漫强阳性表达( $\times 100$ );f:免疫组织化学示 CD43 弥漫强阳性表达( $\times 100$ )。

图 1 患儿右侧大腿皮肤包块组织病理学检查结果

## 2 讨论

BPDCN 任何年龄均可发病,多见于成年男性,中位发病年龄约 66 岁<sup>[2]</sup>。BPDCN 患者约 80% 可有皮肤受累<sup>[3-4]</sup>。受累皮肤组织的典型病理改变为:肿瘤与表皮之间可见明显的无细胞浸润带(Grens 带),一般不侵及表皮,可侵至皮下脂肪组织,肿瘤细胞均一,中等大小,分化不良,一般无凝固性坏死、血管侵犯和炎症细胞浸润<sup>[4-5]</sup>。但也有一部分患者表现为白血病样播散而无皮肤损害<sup>[6]</sup>。在骨髓和外周血涂片中,肿瘤细胞常类似原始单核

细胞<sup>[7]</sup>。

BPDCN 免疫表型独特,肿瘤细胞表达 CD4 和 CD56,此外 CD123 及 TCL1 等浆细胞样树突细胞标记阳性,CD3、CD5(T 细胞抗原标志)及 CD19、CD20、CD79a(B 细胞抗原标志)一般不表达。TdT 作为造血前体细胞标志之一,在约 40% 的患者中表达<sup>[8]</sup>,CD7 和 CD33 阳性表达也常见;过氧化物酶、CD117、溶菌酶、CD13、CD16、CD34 不表达<sup>[9]</sup>。BPDCN 没有特异的染色体异常,但 60%~70% 的患者可检测出复杂核型,目前主要表现为 5q(72%)、

12p(64%)、13q(64%)、6q(50%)、15q(43%)、9q(28%)的异常改变<sup>[10-11]</sup>,5q31上NR3C1等位基因的缺失与不良的临床结局相关<sup>[12]</sup>。

BPDCN具有高度侵袭性,预后不良,患者中位生存期12~14个月<sup>[13-14]</sup>。目前尚无标准的治疗方案,多采用化疗、放疗、造血干细胞移植(HSCT)及靶向治疗等方法治疗。Martín-Martín等<sup>[15]</sup>对46例BPDCN研究分析发现,接受ALL方案治疗的患者其中位生存期优于AML方案<sup>[16]</sup>。而越来越多的研究也提示采用类似儿童高危ALL方案化疗,可取得较高的缓解率<sup>[17]</sup>。另外研究显示BPDCN的中枢神经系统受累发生率高,这样中枢神经系统可为BPDCN肿瘤细胞提供一个庇护所,致肿瘤复发率高<sup>[18-19]</sup>,因此可以考虑在BPDCN患者中预防性使用能渗透中枢神经系统的化学药物治疗。HSCT是目前治疗恶性血液病的有效方法<sup>[20]</sup>,可能使BPDCN持久缓解并延长生存期。BPDCN中,CD123(IL-3受体 $\alpha$ 链)广泛表达,可作为BPDCN治疗的一个有效靶点,Angelot-Delettre等<sup>[21]</sup>证实新型药物SL-401(IL-3与具有杀伤瘤细胞的白喉毒素偶联形成的蛋白复合物)可以抑制75%的BPDCN原发肿瘤细胞。

儿童BPDCN的治疗体会:总体来说儿童BPDCN预后明显好于成人,多数学者倾向于化疗后再行HSCT。化疗方案目前多以高危ALL方案化疗为主。关于儿童BPDCN是否需要HSCT,文章报道不一,Jegalian等<sup>[22]</sup>对29例儿童BPDCN的研究发现,是否进行HSCT对远期生存率影响不大。儿童BPDCN患者皮肤侵犯一般较成人少见<sup>[23]</sup>,Sakashita等<sup>[24]</sup>总结发现有皮肤受累的BPDCN患儿的3年生存率明显低于无皮肤受累患儿,为此建议有皮肤受累的儿童BPDCN第1次完全缓解后行HSCT。国内儿童病例仅见个案报道<sup>[25-28]</sup>,有接受HSCT治疗,也有单纯化疗持续缓解。如果儿童化疗效果满意,是否还需要进一步HSCT,需要进一步研究。

本例患儿以皮肤结节性包块伴睾丸受累首发,经活检明确诊断,经评估骨髓和中枢并未受累。虽然以往研究多建议采用高危ALL方案,但本例患儿诱导治疗显示早期反应良好,另外因经济原因家属拒绝高危方案治疗,我们采用CCLG-ALL-2008中危方案,整个化疗期间均使用培门冬酰胺酶,同时增加了维持期的培门冬酰胺酶使用,治疗非常顺利,并能维持持续缓解。

总体来说,以往儿童BPDCN的治疗都来自成人治疗经验或个案报道,但越来越多的文献报道儿童BPDCN的预后明显好于成人,既然如此,是否可以考虑降低化疗强度来减轻化疗相关的毒副作用及治疗相关死亡率?对于尚无骨髓受累的病例

是否需要HSCT治疗?还需更多的病例经验积累。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [2] 顾昕,戴珍珍,丛玲华,等. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤临床病理分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(8): 128-131, 封3.
- [3] Julia F, Petrella T, Beylot Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients[J]. Br J Dermatol, 2013, 169: 579-586.
- [4] 王晓雪,李艳,王柏勋,等. 33例中国地区母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者临床资料分析[J]. 癌症进展, 2016, 14(11): 1085-1089.
- [5] 牛桃香,白瑛,董驰. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(5): 306-308.
- [6] Rauh MJ, Rahman F, Good D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement; Case series and literature review[J]. Leuk Res, 2012, 36: 81-86.
- [7] Herling M, Jones D. CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> hematodermic tumor[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127: 687-700.
- [8] Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin; a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer[J]. J Clin Pathol, 2007, 60: 981-989.
- [9] Cronin DM, George TI, Reichard KK, et al. Immunophenotypic analysis of myeloperoxidase-negative leukemia cutis and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 137: 367-376.
- [10] 饶进,殷莉,林志美,等. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤41例临床分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(12): 25-28.
- [11] Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique [J]. Blood, 2002, 99: 4154-4159.
- [12] Emadali A, Hoghoughi N, Duley S, et al. Haploinsufficiency for NR3C1, the gene encoding the glucocorticoid receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms[J]. Blood, 2016, 127: 3040-3053.
- [13] 曹鹏,冯晓莉,孙耘田,等. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤的临床病理学特征分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(2): 108-111.
- [14] Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138: 564-569.
- [15] Martín-Martín L, López A, Vidriales B, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile[J]. Oncotarget,

- 2015,6:19204-19216.
- [16] Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016:16-23.
- [17] Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches[J]. Br J Haematol, 2016, 174:188-202.
- [18] Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study[J]. Haematologica, 2013, 98:239-246.
- [19] Martín-Martín L, Almeida J, Pomares H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy[J]. Oncotarget, 2016, 7:10174-10181.
- [20] 章忠明, 赖永榕. 急性移植抗宿主病防治进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(9):665-668.
- [21] Angelot-Delette F, Roggy A, Frankel AE, et al. In vivo and in vitro sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent[J]. Haematologica, 2015, 100:223-230.
- [22] Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications[J]. Haematologica, 2010, 95:1873-1879.
- [23] 高娜, 王学霞, 孙建荣, 等. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 2 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(11):962-965.
- [24] Sakashita K, Saito S, Yanagisawa R, et al. Usefulness of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission for pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with skin involvement: A case report and review of literature[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60:E140-E142.
- [25] Zhong X, Wang L, Wang X, et al. Diffuse lung metastases in a child with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and review[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173:1667-1670.
- [26] 谢冬, 秦先明, 孙立荣. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 1 例报告并文献复习[J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(4):366-369.
- [27] 熊竞舒, 陈浩, 张敏, 等. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤七例临床病理分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(8):599-602.
- [28] 刘恩彬, 陈辉树, 张培红, 等. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤病理学观察[J]. 诊断病理学杂志, 2011, 18(4):257-260.

(收稿日期:2018-01-06)

(上接第 43 页)

RUNX1T1 融合基因,对明确伴有变异易位 AML 性质是非常重要的;MICM 分型体系可使急性白血病的诊断更加精准和全面。

#### 参考文献

- [1] Camerding U, Teigler-Schlegel A, Pils S, et al. Cryptic chromosomal aberrations leading to an AML1/ETO rearrangement are frequently caused by small insertions[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2003, 36:261-272.
- [2] Peterson LF, Zhang DE. The 8;21 translocation in leukemogenesis[J]. Oncogene, 2004, 23:4255-4262.
- [3] Kuchenbauer F, Schnittger S, Look T, et al. Identification of additional cytogenetic and molecular genetic abnormalities in acute myeloid leukaemia with t(8;21)/AML1-ETO[J]. Br J Haematol, 2006, 134:616-619.
- [4] Vieira L, Oliveira V, Ambrósio AP, et al. Translocation (8;17;15;21)(q22;q23;q15;q22) in acute myeloid leukemia (M2): a four-way variant of t(8;21)[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2001, 128:104-107.
- [5] Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia-a Europe Against Cancer program[J]. Leukemia, 2003, 17:2318-2357.
- [6] Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR)-a Europe against cancer program[J]. Leukemia, 2003, 17:2474-2486.
- [7] Vundinti BR, Kerketta L, Madkaikar M, et al. Three way translocation in a new variant of t(8;21) acute myeloid leukemia involving Xp22[J]. Indian J Cancer, 2008, 45:30-32.
- [8] Ahmad F, Kokate P, Chheda P, et al. Molecular cytogenetic findings in a three-way novel variant of t(1;8;21)(p35;q22;q22): a unique relocation of the AML1/ETO fusion gene 1p35 in AML-M2[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 180:153-157.
- [9] Kim H, Moon HW, Hur M, et al. Acute myeloid leukemia with a RUNX1-RUNX1T1 t(1;21;8)(q21;q22;q22) novel variant: a case report and review of the literature[J]. Acta Haematol, 2011, 125:237-241.
- [10] 于力. 血液系统恶性肿瘤精准诊疗现状与进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5):335-338.
- [11] 冶秀鹏, 包慎, 魏玉萍, 等. 以慢性粒单核细胞白血病样表现的急性髓细胞白血病 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(11):915-917.

(收稿日期:2018-10-10)