

异基因造血干细胞移植治疗急性 早前T淋巴细胞白血病23例临床观察

朱原辛 朱明清 戴海萍 刘思宁 尹佳 李正 崔庆亚 朱霞明 吴德沛 唐晓文
苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,国家血液
病临床医学研究中心 215006

通信作者:唐晓文,Email:xwtang1020@163.com

【摘要】 目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗急性早前T淋巴细胞白血病(ETP-ALL)的疗效及预后。方法 回顾性分析2010-2018年在苏州大学附属第一医院接受allo-HSCT的23例ETP-ALL患者的疗效、相关并发症及预后。ETP-ALL根据流式细胞术免疫表型检测结果诊断。结果 23例患者男18例,女5例,中位年龄26(12~47)岁,7例接受同胞全相合移植,4例接受无关供者全相合移植,12例接受单倍型移植,移植前19例患者为完全缓解(CR)状态,4例处于未缓解(NR)状态。ETP-ALL的临床特征:23例患者中,5例初诊时WBC $>100\times 10^9/L$,14例合并脾大,19例合并外周淋巴结肿大,5例合并胸腺受累,11例伴髓系突变,7例具有预后不良核型。所有患者确诊后接受诱导化疗,其中14例在初次化疗后即获得CR,5例经多次化疗后获得CR,4例患者在多次化疗后仍未获得CR。移植结果:22例患者完全植入,其中中性粒细胞和血小板植入中位时间分别为12(9~14)d及19(10~85)d,1例患者于+14 d死于移植相关性感染。中位随访11(1~33)个月,移植后18个月总生存(OS)率为(55.0 \pm 14.4)%,无复发生存(RFS)率为(48.1 \pm 14.7)%,移植相关死亡率为4.3%。移植前处于CR状态的患者中位OS时间为20个月,NR状态下的患者中位OS时间仅为13个月。19例移植前获得CR的患者中,单倍型移植和同胞全相合移植的OS及RFS差异无统计学意义($P=0.460$, $P=0.420$)。结论 allo-HSCT可以改善部分ETP-ALL患者的预后,挽救性移植的ETP-ALL患者仍然预后不佳,单倍型移植以及同胞全相合移植治疗ETP-ALL的疗效相仿。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 急性早前T淋巴细胞白血病; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81270645);江苏省自然科学基金面上项目(BK20141202);江苏省卫生厅科研项目(H201125);江苏省社会发展临床前沿技术项目(BE2017655);苏州市科技计划应用基础研究(SYS201457)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.010

A clinical study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 23 patients with early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Zhu Yuanxin, Zhu Mingqing, Dai Haiping, Liu Sining, Yin Jia, Li Zheng, Cui Qingya, Zhu Xiaming, Wu Depei, Tang Xiaowen

Jiangsu Institute of Hematology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Haemostasis, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Tang Xiaowen, Email: xwtang1020@163.com

【Abstract】 Objective Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) is a recently recognized high-risk T lymphoblastic leukemia subgroup. The optimal therapeutic approaches to adult patients with ETP-ALL are poorly characterized. In this study, we explore the efficacy and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) for ETP-ALL. **Methods** The clinical data of 23 patients with ETP-ALL receiving allo-HSCT from 2010 to 2018 were retrospectively analyzed. Patients with ETP-ALL were diagnosed based on the characteristic immunophenotypes. Second-generation sequencing was done in all patients. As to the donors, 12 patients had haploidentical donors (Haplo-HSCT), 7 HLA-matched sibling donors (Sib-HSCT) and 4 HLA-matched unrelated donors (URD-HSCT). Before transplantation, 19 patients achieved complete remission (CR) and 4 patients without. **Results** The main clinical features of ETP-ALL included high white blood cell counts in 5 patients,

splenomegaly in 14, lymphadenopathy in 19, and thymus masses in 5. According to cytogenetic and molecular characteristics, 11 patients had gene mutations related to myeloid tumors, and 7 with high risk Karyotype. After first induction regimen, 14/23 patients achieved CR. 5 patients reached CR after more than 2 cycles of chemotherapy, while another 4 patients did not reach CR. After allo-HSCT, 22 patients were successfully implanted. The median time of granulocyte and platelet reconstitution was +12 and +19 days. One patient died of transplant-related infection at +14 days. The estimated 18-month overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) rates were $(55.0 \pm 14.4)\%$ and $(48.1 \pm 14.7)\%$ respectively. Transplant-related mortality was 4.3%. The median OS in patients achieving CR before transplantation was 20 months, however, that in patients without CR was only 13 months. OS and RFS between haplo-HSCT and sib-HSCT were comparable ($P=0.460$ and 0.420 respectively). **Conclusions** Allo-HSCT is an effective therapy in some patients with ETP-ALL. Salvage HSCT cannot overcome the poor outcome. Haplo-HSCT and sib-HSCT in ETP-ALL patients have the similar clinical outcome.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270645); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20141202); Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (H201125); Social Development and Clinical Frontier Technology Project of Jiangsu Province of China (BE2017655); Basic Research on the Application of Science and Technology Plan of Suzhou (SYS201457)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.010

急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)按免疫表型可分为早期型、胸腺型、成熟型。急性早前T淋巴细胞白血病(ETP-ALL)是T-ALL中极度高危的一种新亚型,占儿童T-ALL的12%~13%^[1]及成人T-ALL的17%~22%^[2]。与成熟T-ALL相比,ETP-ALL恶性程度高,治疗效果差,预后极其不良^[3-4]。ETP细胞的免疫表型更接近于骨髓干细胞,通常不表达CD1a、CD8,不表达或微表达CD5,同时表达至少1种干细胞或髓细胞抗原(CD13、CD33、CD34、CD117、HLA-DR等)^[1,5]。ETP-ALL患者的基因突变形式复杂,容易出现多重突变,甚至髓系白血病相关的基因突变(DNMT3A、FLT3、RUNX1等)^[6]。同时,ETP-ALL患者的染色体不稳定性明显增加^[1]。ETP-ALL患者接受经典化疗的10年总生存(OS)率低于20%^[1],而5年OS率低于40%^[7-9]。以往研究显示异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可能会改善ETP-ALL的预后^[2,9]。本研究中,我们回顾性分析在我中心接受allo-HSCT治疗的ETP-ALL患者,评价allo-HSCT治疗ETP-ALL的疗效并探讨移植方式对其预后的影响。

病例与方法

1. 病例:以2010年至2018年在我科接受allo-HSCT的23例ETP-ALL患者为研究对象。诊断符合WHO的诊断标准,其中22例发病时骨髓或外周血原始细胞>20%,1例发病时骨髓未见原始细胞,依靠淋巴结活检病理以及胸水中发现的ALL

细胞进行免疫表型分析诊断为急性早前T细胞性淋巴瘤(ETP-LBL),随后患者疾病进展,复查骨髓象示原始细胞>20%。ETP-ALL的诊段通过流式细胞术免疫表型确诊,标本来源于骨髓、外周血或髓外浸润组织,诊断标准为不表达CD1a、CD4、CD8, CD5微弱或阴性,伴1个或多个髓系或干细胞相关的抗原表达(CD13、CD33、CD34、CD117、HLA-DR等)^[1]。

2. 移植方案:均为外周血造血干细胞移植,同胞全相合移植7例,单倍型移植12例,无关供者全相合移植4例。14例患者移植前处于第1次完全缓解(CR₁)状态,5例处于CR₂状态;4例未获得CR患者接受挽救性allo-HSCT。预处理方案:4例患者采用改良全身照射+环磷酰胺(TBI+CY)方案:司莫司汀 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ +羟基脲 40 mg/kg 每12 h 1次, -8 d;TBI全身8 Gy、肺7 Gy, -7 d;阿糖胞苷 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -6~-5 d;环磷酰胺 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -4~-3 d。19例患者采用改良BU/CY方案:以白消安取代TBI(1 mg/kg 每6 h 1次口服或 0.8 mg/kg 每6 h 1次静脉滴注, -7~-5 d);其余不变。急性GVHD(aGVHD)预防:同胞全相合移植应用环孢素A($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)联合短程甲氨蝶呤(15 mg/m^2 , +1 d; $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +3、+6、+11 d),单倍型移植和无关供者全相合移植在此基础上加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -5~-2 d)联合霉酚酸酯(0.5 g 每12 h 1次)预防aGVHD。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(CMV)及卡氏肺孢子虫感染。

3. 随访及统计学处理:随访至 2018 年 10 月,移植后中位随访 11(1~33)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)等。主要随访指标为疗效及生存情况。应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。OS 时间为移植后到随访截止日期或患者死亡的时间,移植后无复发生存(RFS)时间为患者移植后至疾病复发、随访截止或死亡的时间。

结 果

1. 临床特征:23 例 ETP-ALL 患者中,男 18 例,女 5 例,中位年龄 26(12~47)岁。初诊时中位 WBC 为 $65.2(2.6\sim 263.0)\times 10^9/L$ 、中位 PLT 为 $115(31\sim 314)\times 10^9/L$ 、中位 HGB 为 $112(41\sim 172)g/L$,5 例患者初诊时 $WBC > 100\times 10^9/L$ 。20 例患者有 LDH 检测资料,中位 LDH $829(173\sim 5\ 899)U/L$;中位骨髓原始细胞比例为 72%(25%~97%)。23 例患者中,14 例(60.9%)合并脾大,19 例(82.6%)合并外周淋巴结肿大,5 例(21.7%)合并胸腺受累。染色体核型:正常核型 16 例、复杂核型 5 例、t(11;14)与 Inv(9)各 1 例。诊断至移植的中位时间为 4(2~9)个月,所有患者确诊后均接受诱导化疗,包括 Hyper-CVAD(A 方案:环磷酰胺+长春新碱/长春地辛+表柔比星+地塞米松;B 方案:甲氨蝶呤+阿糖胞苷)、IVP 或 IVP 联合环磷酰胺/阿糖胞苷(柔红霉素+长春新碱/长春地辛+泼尼松+环磷酰胺+阿糖胞苷)、CAG 预激方案(阿糖胞苷+G-CSF+阿克拉霉素)等,19 例患者化疗后获得 CR,其中 1 个疗程达 CR 者 14 例, ≥ 2 个疗程后获得 CR 者 5 例;4 例患者未获得 CR。获得 CR 的患者中 6 例复发,其中 5 例骨髓复发,1 例髓外(淋巴结)复发。20 例患者行二代测序检测 54 种白血病相关基因突变情况,结果见图 1,

突变比例最高的基因是 NOTCH1(65%,13 例),其次是 JAK3(30%,6 例)。不伴基因突变者 4 例,伴 1 个基因突变者 7 例(5 例为 NOTCH1 基因突变),伴 2 个及以上基因突变者 9 例,其中 1 例伴 6 个基因突变。11 例(55%)患者伴髓系突变。

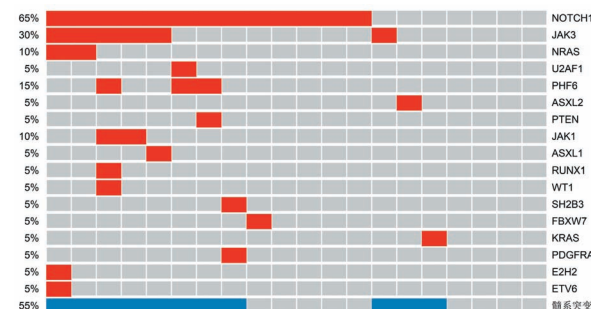


图 1 20 例急性早幼 T 淋巴细胞白血病患者白血病相关基因突变情况(红色为对应基因突变阳性,蓝色为伴有髓系突变)

2. 治疗结果:23 例患者中,22 例获得完全植入,中性粒细胞植入($ANC > 0.5\times 10^9/L$ 连续 3 d)和血小板植入($PLT > 20\times 10^9/L$ 连续 7 d 且未输注血小板)的中位时间分别为 12(9~14)d 和 19(10~85)d。1 例+13 d 死于肺部感染,移植相关死亡率为 4.3%。3 例患者出现 II~IV 级 aGVHD,4 例合并慢性 GVHD(cGVHD),为口干、眼干、皮肤粗糙等局限型 cGVHD 表现。10 例患者在移植期间出现中重度黏膜炎,1 例出现 HVOD 合并肝肾功能不全,1 例发生药物性癫痫。移植后 8 例患者发生感染,7 例为细菌感染,1 例为细菌合并真菌(阿萨希毛孢子菌)感染。

移植前处于 CR 状态的 19 例患者,移植后中位随访 11(1~33)个月,18 个月 OS 率为 $(55.0\pm 14.4)\%$,18 个月 RFS 率为 $(48.1\pm 14.7)\%$ 。其中 14 例移植前处于 CR₁ 状态的患者 18 个月 OS 率为 $(69.6\pm 15.6)\%$,18 个月 RFS 率为 $(56.7\pm 17.6)\%$,而 5 例移植前处于 CR₂ 状态患者 18 个月 OS 率为 $(26.7\pm 22.6)\%$,18 个月 RFS 率为 $(30.0\pm 23.9)\%$ (图 2)。

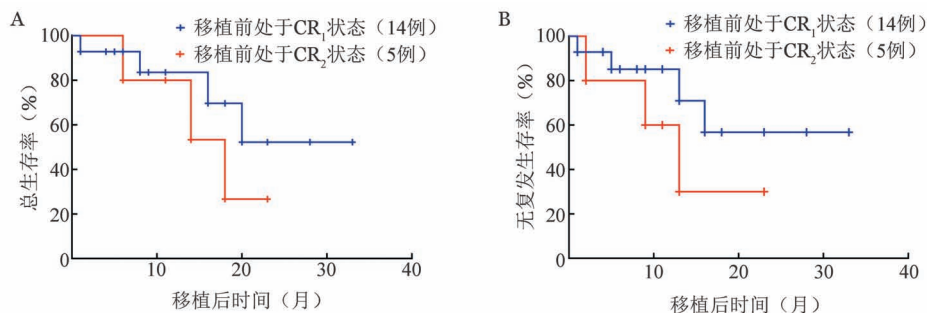


图 2 移植前处于第 1 次完全缓解(CR₁)及 CR₂ 状态的急性早幼 T 淋巴细胞白血病患者移植后总生存(A)及无复发生存(B)曲线

3. ETP-ALL 患者挽救性移植的预后:4 例未获 CR 患者接受了挽救性移植,移植后全部获得 CR,3 例患者再次复发,移植至复发时间分别为 6、11 及 6 个月,OS 时间分别为 17、19 及 16 个月。1 例患者移植后随访 7 个月,目前仍处于无复发生存状态。移植前获 CR 患者与移植前未获 CR 患者生存曲线见图 3,中位 OS 时间分别为 20(95% CI 14~26)个月、13(95% CI 10~16)个月($P=0.054$)。

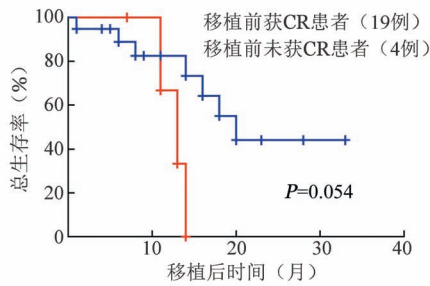


图3 移植前获与未获完全缓解(CR)的急性早幼T淋巴细胞白血病患者移植后总生存曲线比较

4. 单倍型移植与同胞全相合移植结果比较:在所有 19 例移植前获得 CR 的患者中,12 例患者进行单倍型移植,5 例进行同胞全相合移植。在 12 例单倍型移植中,2 例发生 II~IV 度 aGVHD,5 例伴中重度黏膜炎,5 例合并感染;5 例同胞全相合移植患者移植后未发生 II~IV 度 aGVHD,2 例伴中重度黏膜炎,2 例合并感染(其中 1 例于+13 d 死于肺部感染),1 例发生 HVD 合并肝肾肾功能不全。两组生存曲线见图 4,单倍型移植与同胞全相合移植中位 OS 时间分别为 14(95% CI 0~33)个月、未达到($P=0.460$),中位 RFS 时间均未达到($P=0.420$)。

讨论

相较于更成熟的 T-ALL 而言,ETP-ALL 更容易伴随高肿瘤增生状态以及不良的遗传学改变^[1,6,11],本组资料也提示 ETP-ALL 患者容易合并高 WBC、

髓外病变、髓系基因突变以及不良预后核型,导致 ETP-ALL 预后恶劣。二代测序显示本组 ETP-ALL 患者中出现了调节细胞因子受体以及 RAS 信号的基因突变(NRAS、KRAS、JAK3、JAK1、SH2B3)和抑制造血功能的基因突变(ETV6、RUNX1)等,这些基因突变常见于髓系肿瘤。Zhang 等^[6]发现 ETP-ALL 患者 DNMT2、ECT2L 及 RELN 基因突变发生率明显高于其他 T-ALL 患者,这可能也是 ETP-ALL 容易复发的原因之一。

T-ALL 作为 T 淋巴细胞的恶性增殖性肿瘤,在所有急性白血病中预后较差,而 ETP-ALL 作为 T-ALL 的一种不成熟的亚型,具有干细胞以及髓系细胞的相关特性,导致其诱导缓解率低,易早期复发,生存期短,预后极差。Coustan-Smith 等^[1]研究显示 ETP-ALL 患者具有较低的缓解率及较高的复发率,MRD 检测示诱导治疗后 ETP-ALL 患者白血病细胞的清除效果不如非 ETP-ALL 患者,同时在该研究中,ETP-ALL 患者 10 年 OS 率为 19%(非 ETP-ALL 患者为 84%),预后极差。Inukai 等^[10]研究了 91 例 T-ALL 患者(ETP-ALL 5 例),发现 ETP-ALL 患者 4 年 RFS 率为 40%,明显低于 T-ALL 患者的 70% ($P=0.014$)。Jain 等^[11]报道了 19 例 ETP-ALL/LBL 患者对比 92 例非 ETP-ALL/LBL 的预后分析,化疗后 ETP-ALL/LBL 患者的缓解率明显低于非 ETP-ALL/LBL 患者(73%对 91%, $P=0.03$),同时 ETP-ALL/LBL 患者的中位 OS 时间亦明显低于非 ETP-ALL/LBL 患者(20 个月对未达到, $P=0.008$)。Bond 等^[9]发现在初次缓解后进行移植治疗,ETP-ALL 患者 5 年 OS 率为 49.2%,仍低于非 ETP-ALL 患者的 67.4% ($P=0.02$);此外,经过 HSCT 治疗的 ETP-ALL 患者的预后明显好转。本研究中,大部分 ETP-ALL 患者在 CR 状态下进行 allo-HSCT,目前多数患者仍处于无病生存状态,这提示 allo-HSCT 仍应作为 ETP-ALL 在获得 CR 后的首选治疗。本研究我

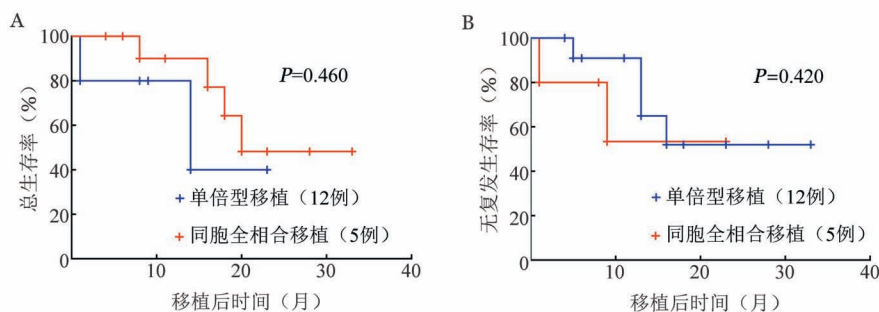


图4 单倍型移植与同胞全相合移植治疗急性早幼T淋巴细胞白血病患者移植后总生存(A)与无复发生存(B)曲线比较

们发现allo-HSCT可能可以延长部分ETP-ALL患者OS时间,且移植前处于CR₁状态患者18个月的OS及RFS率明显高于移植前处于CR₂状态患者。所以我们建议患者在初次获得缓解后可以考虑尽早进行allo-HSCT,而不是等待复发后再考虑allo-HSCT治疗。同时,我们发现单倍型移植在疗效方面与同胞全相合移植相近,同时安全性也较好,这提示对于一些无同胞供者的患者,单倍型移植也可作为治疗选择之一。

本研究中,4例移植前未获CR的患者经过allo-HSCT治疗后3例出现复发并死亡,移植至复发时间最长仅为11个月,最长OS时间仅为19个月;而1例存活患者随访时间较短,仅为7个月,提示挽救性移植治疗可能无法获得长期生存。Lu等^[12]体外实验证实地西他滨可以提高ETP-ALL患者的化疗敏感性。另一项研究提示EZH2的甲基转移酶增强剂可以控制早期造血和ETP-ALL的生长和生存信号,同时可以沉默干细胞以及祖细胞相关基因,提示EZH2的失活可能与ETP-ALL发生相关^[13],也有研究显示GATA3的沉默导致了ETP-ALL的发生^[14]。这些研究均提示了新的治疗方向或靶点,但是目前缺乏相应的临床研究。

总之,ETP-ALL是T-ALL中的一个极高危的亚型,本组资料提示allo-HSCT可能延长患者的生存时间,部分难治复发的患者仍不能从中获益。由于本研究样本量较小,研究结论可能有一定偏差。

参考文献

- [1] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2):147-156. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0.
- [2] Bond J, Graux C, Lhermitte L, et al. Early Response-based therapy stratification improves survival in adult early thymic precursor acute lymphoblastic leukemia: a group for research on adult acute lymphoblastic leukemia study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23):2683-2691. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8585.
- [3] Ma M, Wang X, Tang J, et al. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Front Med*, 2012, 6(4):416-420. DOI: 10.1007/s11684-012-0224-4.
- [4] Allen A, Sireci A, Colovai A, et al. Early T-cell precursor leukemia/lymphoma in adults and children[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9):1027-1034. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.010.
- [5] Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15 [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(3):358-365. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x.
- [6] Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nature*, 2012, 481(7380):157-163. DOI: 10.1038/nature10725.
- [7] Neumann M, Heesch S, Gökbuğet N, et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutations [J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(1):e55. DOI: 10.1038/bcj.2011.49.
- [8] Van Vlierberghe P, Ambesi-Impimbatto A, De Keersmaecker K, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 122(1):74-82. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491092.
- [9] Bond J, Marchand T, Touzart A, et al. An early thymic precursor phenotype predicts outcome exclusively in HOXA-overexpressing adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study [J]. *Haematologica*, 2016, 101(6): 732-740. DOI: 10.3324/haematol.2015.141218.
- [10] Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15 [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(3):358-365. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x.
- [11] Jain N, Lamb AV, O'Brien S, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype [J]. *Blood*, 2016, 127(15): 1863-1869. DOI: 10.1182/blood-2015-08-661702.
- [12] Lu BY, Thanawala SU, Zochowski KC, et al. Decitabine enhances chemosensitivity of early T-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia cell lines and patient-derived samples [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(8): 1938-1941. DOI: 10.3109/10428194.2015.1110747.
- [13] Danis E, Yamauchi T, Echanique K, et al. Ezh2 Controls an Early Hematopoietic Program and Growth and Survival Signaling in Early T Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(8):1953-1965. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.01.064.
- [14] Fransecky L, Neumann M, Heesch S, et al. Silencing of GATA3 defines a novel stem cell-like subgroup of ETP-ALL [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):95. DOI: 10.1186/s13045-016-0324-8.

(收稿日期:2019-02-27)

(本文编辑:刘爽)