

# ALL 儿童方案序贯造血干细胞移植治疗 T 淋巴母细胞淋巴瘤疗效及预后因素分析

王浩田<sup>1</sup> 董妍<sup>1</sup> 高晓彤<sup>1</sup> 万卓<sup>1</sup> 赵英欣<sup>1</sup> 刘亚梅<sup>2</sup> 刘利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>空军军医大学附属唐都医院血液科, 西安 710038; <sup>2</sup>西安交通大学营养与食品安全系, 西安 710049

通信作者: 刘利, Email: liulil@medmail.com.cn

**【摘要】** **目的** 探讨经急性淋巴细胞白血病(ALL)儿童方案治疗达到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的 T 淋巴母细胞淋巴瘤(T-LBL)患者应用造血干细胞移植巩固治疗的疗效及预后因素。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2017 年 1 月于唐都医院血液病中心接受治疗的 T-LBL 患者的临床资料, 将达到 CR 或 PR 的患者纳入研究, 进行回顾性分析。**结果** ① 48 例患者接受了 ALL 儿童方案治疗, 经 2 个疗程的诱导化疗后 39 例达 CR, 9 例达 PR。其中接受自体造血干细胞移植(auto-HSCT)者 14 例, 接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)者 7 例, 21 例患者移植后造血功能均顺利重建。② 中位随访时间 31 (9~16) 个月。3 年总生存(OS)率为 61.0% (95% CI 53.7%~68.3%), 3 年无进展生存(PFS)率为 54.8% (95% CI 47.1%~62.2%)。③ 移植组和未移植组 3 年 OS 率分别为 84.7% 和 42.8% ( $P=0.006$ ), 两组 3 年 PFS 率分别为 75.4% 和 38.9% ( $P=0.004$ )。④ auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组患者的 OS 率、PFS 率差异均无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.320、0.597)。⑤ 骨髓侵犯、未接受造血干细胞移植是影响患者长期预后的独立危险因素 [ $HR=5.804$  (95% CI 1.140~29.549),  $P=0.034$ ;  $HR=5.871$  (95% CI 1.711~20.140),  $P=0.005$ ]。**结论** ALL 儿童方案化疗序贯造血干细胞移植治疗 T-LBL 疗效确切, 安全性好。auto-HSCT 与 allo-HSCT 患者的 OS 率及 PFS 率差异均无统计学意义。骨髓侵犯、未接受造血干细胞移植是影响 T-LBL 患者长期预后的独立危险因素。

**【关键词】** T 淋巴母细胞淋巴瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 儿童; 造血干细胞移植; 预后

**基金项目:** 国家自然科学基金(31573244); 陕西省重点研发项目(2018ZDXM-SF-063)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.005

## Analysis of treatment response and prognostic factors of T-LBL patients treated with pediatric-like ALL therapy following HSCT

Wang Haotian<sup>1</sup>, Dong Yan<sup>1</sup>, Gao Xiaotong<sup>1</sup>, Wan Zhuo<sup>1</sup>, Zhao Yingxin<sup>1</sup>, Liu Yamei<sup>2</sup>, Liu Li<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China;

<sup>2</sup>Department of Nutrition and Food Safety, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

Corresponding author: Liu Li, Email: liulil@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To discuss the effect and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) who have achieved complete remission (CR) and partial response (PR) after pediatric-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy. **Methods** Basic information and clinical data of patients with T-LBL treated in the hematologic center of Tangdu Hospital from January 2013 to January 2017 were collected, and the patients who achieved CR/PR were included in this study and retrospectively analyzed. **Results** ① A total of 48 patients received pediatric-like ALL chemotherapy, among which 39 patients achieved CR and 9 patients achieved PR after 2 courses of induction chemotherapy. Auto-HSCT was performed in 14 cases and allo-HSCT in 7 cases, and the hematopoietic function of all 21 patients was successfully reconstructed after transplantation. ② The follow-up period was 9 - 61 months, with a median of 31 months. The 3-year overall survival (OS) rate was 61.0% (95% CI 53.7% - 68.3%), and the 3-year progression-free survival (PFS) rate was 54.8% (95% CI 47.1% - 62.2%). ③ The 3-year OS rate of transplantation group was 84.7%, and that of non-transplantation group was 42.8%. Significant difference of OS rate was observed between the 2 groups ( $P=0.006$ ). The 3-year PFS rate was 75.4% in transplantation group and 38.9% in non-transplantation group. Significant difference of the PFS rate between the two groups was observed

( $P=0.004$ ). ④No difference of OS rate between auto-HSCT and allo-HSCT groups was observed ( $P=0.320$ ), same as the PFS rate ( $P=0.597$ ). ⑤Among the prognostic factors, bone marrow invasion and no HSCT are independent risk factors affecting the long-term prognosis of patients. The mortality rate of patients with bone marrow invasion is about 5.804 times higher than that of patients without bone marrow invasion, and the mortality rate of patients with HSCT is about 5.871 times higher than that of patients without HSCT. **Conclusion** T-LBL received pediatric-like ALL chemotherapy and HSCT has definite curative effect with lower transplant-related mortality and more safety. In the transplantation group, there is no significant difference of OS and PFS rates between patients receiving auto-HSCT and patients receiving allo-HSCT. Moreover, bone marrow invasion and no HSCT are both independent risk factors for long-term prognosis of patients.

**【Key words】** T-lymphoblastic lymphoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (31573244); Key Projects of Shaanxi Province (2018ZDXM-SF-063)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.005

T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 起源于前体淋巴细胞, 属于非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的少见类型, 好发于儿童和青少年, 具有高度侵袭性, 临床上多侵犯纵隔、骨髓及中枢神经系统, 预后差<sup>[1-2]</sup>。由于发病机制不明, 目前此病的诊疗方案仍存在争议, 强度较大的急性淋巴细胞白血病 (ALL) 儿童化疗方案提高了患者的生存率, 但在此方案基础上结合造血干细胞移植是否能增加患者获益仍存争议。基于上述原因, 我们收集了2013年1月至2017年1月空军军医大学附属唐都医院血液科收治的 ALL 儿童方案治疗的 61 例 T-LBL 患者的临床资料, 其中 7 例在随访过程中失访, 6 例患者经初期诱导治疗未达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR), 均在 9 个月内死于疾病进展, 其余患者纳入此研究。纳入研究的 48 例患者中部分接受自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 或异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), 现将其临床资料进行回顾性分析, 探讨造血干细胞移植对于 T-LBL 患者巩固治疗的疗效及其预后因素。

### 病例与方法

1. 病例及移植前治疗方案: 纳入本研究的患者均接受 ALL 儿童方案诱导及巩固治疗, 如以 VDCLP 方案 (长春新碱 + 吡柔比星 + 环磷酰胺 + 培门冬酶 + 泼尼松)、VDLD 方案 (长春新碱 + 吡柔比星 + 培门冬酶 + 地塞米松)、VDLP 方案 (长春新碱 + 吡柔比星 + 培门冬酶 + 泼尼松)、大剂量甲氨蝶呤 (MTX)、中剂量阿糖胞苷 (Ara-C) 等为基础的巩固、强化治疗。诱导及巩固治疗结束后根据患者病情及意愿选择口服药物维持、auto-HSCT 或 allo-

HSCT。治疗过程中经腰椎穿刺收集脑脊液送检并鞘内注射化疗药物预防淋巴瘤细胞对中枢神经系统的侵犯。鞘内注射药物主要包括地塞米松、MTX、Ara-C。常用方案为 MTX 10~15 mg/次、Ara-C 30~50 mg/次、地塞米松 5 mg/次的三联疗法, 次数一般应达 6 次以上, 部分高危患者可达 12 次以上。

2. auto-HSCT 方案: 自体造血干细胞动员采用骨髓抑制性化疗联合 G-CSF。所有患者均成功采集足够数量的造血干细胞。预处理方案均为 BEAM 方案: 卡莫司汀 (BCNU) 300 mg/m<sup>2</sup>, -6 d; 依托泊苷 (Vp16) 100~200 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-2 d, Ara-C 200~400 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-2 d, 美法仑 (Mel) 140 mg/m<sup>2</sup>, -1 d。预处理结束 24 h 后回输冻存的外周血干细胞, 外周血 ANC > 0.5×10<sup>9</sup>/L 持续 3 d, 未输注血小板情况下 PLT > 20×10<sup>9</sup>/L 持续 7 d 为造血功能重建。

3. allo-HSCT 方案: allo-HSCT 患者中单倍型移植 5 例, 同胞全相合移植 2 例, 回输单个核细胞 (MNC) 中位数为 5.6 (3.5~14.3) × 10<sup>8</sup>/kg, 回输 CD34<sup>+</sup> 细胞中位数为 6.3 (1.9~15.3) × 10<sup>6</sup>/kg, 其中 4 例接受全身照射 (TBI) + 环磷酰胺 + 抗人 T 细胞兔免疫球蛋白 (ATG) 预处理方案: TBI 总剂量 8 Gy, -7~-6 d; 环磷酰胺 1.8 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-4 d; ATG 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -4~-1 d; 司莫司汀 250 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -3 d。3 例接受 TBI + 氟达拉滨 + ATG 预处理方案: TBI 总剂量 8 Gy, -7~-6 d; 氟达拉滨 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-2 d; ATG 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-2 d; 司莫司汀 250 mg/m<sup>2</sup>, -5 d。预防 GVHD 采用环孢素 A (CsA) 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 静脉滴注, -10 d 至肠道功能恢复正

常改为口服。MTX 为短程应用, 15 mg/m<sup>2</sup> 分别于 +3 d、+6 d、+11 d 静脉滴注。在此基础上加用霉酚酸酯 (MMF) 0.5 g 每日 2 次预防 GVHD, -10 d 至 +30 d 减量, 无 GVHD 表现则 +90 d 停用。

4. 疗效判定: 按照 WHO 疗效评价标准判断 CR、PR、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。CR 定义为疾病临床证据消失, 淋巴瘤相关实验室检查正常, 治疗前异常的影像学检查和病理恢复正常; PR 定义为肿瘤最长径及其垂直线最长径之和 (SPD) 减少 ≥50%; PD 定义为出现新病灶或旧病灶 SPD 增加 ≥50%; SD 定义为除 CR、PR、PD 以外的疾病状态。

5. 统计学处理: 主要终点为总生存 (OS) 期: 自诊断至因任何原因死亡的时间。次要终点为无进展生存 (PFS) 期: 自诊断至疾病复发、进展或因任何原因死亡的时间。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 分类变量的组间比较采用卡方检验或校正的卡方检验, 当分类变量理论数 <1 或总样本量 <40 时采用 Fisher 确切概率法。连续变量采用 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析, 组间生存曲线的比较采用 Log-rank 检验, 采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床特征: 达到 CR 或 PR 的 48 例患者中, 男 40 例, 女 8 例, 中位年龄为 24.5 (6~67) 岁, >40 岁患者 8 例, ≤40 岁患者 40 例。32 例患者合并纵隔肿物, 30 例骨髓受累 (骨髓受累程度均 <20%, 未达到 T-ALL 的诊断标准), 9 例中枢神经系统受累。23 例伴 B 症状, 21 例患者 LDH 升高。Ann Arbor 分期: I 期 2 例, II 期 12 例, III 期 4 例, IV 期 30 例。国际预后指数 (IPI) 评分: 0 分 2 例, 1 分 5 例, 2 分 20 例, 3 分 15 例, 4 分 5 例, 5 分 1 例。

2. 偏倚分析: 对移植组与未移植组、auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组患者的年龄、性别、是否合并纵隔肿块、是否合并骨髓受累、是否合并中枢神经系统受累、初诊时 ECOG 评分、Ann Arbor 分期、IPI 评分、是否有 B 症状、LDH 是否升高、初期疗效是否达到 CR 等 11 项因素进行偏倚分析。结果显示, 移植组与未移植组间上述 11 项因素无明显偏倚 (*P* ≥ 0.05), auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组间上述 11 项因素无明显偏倚 (*P* ≥ 0.05) (表 1)。

3. 疗效: 48 例初期疗效达 CR 或 PR 患者随访 9~61 个月, 中位随访时间 31 个月。39 例达 CR,

表 1 48 例达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者临床资料偏倚分析 [例 (%)]

临床特征	是否移植		<i>P</i> 值	移植方式		<i>P</i> 值
	未移植组 (27 例)	移植组 (21 例)		自体 (14 例)	异基因 (7 例)	
性别			0.704			0.204
女	5(18.5)	3(14.3)		3(21.4)	0(0)	
男	22(81.5)	18(85.7)		11(78.6)	7(100.0)	
年龄			0.704			0.204
≤40 岁	22(81.5)	18(85.7)		11(78.6)	7(100.0)	
>40 岁	5(18.5)	3(14.3)		3(21.4)	0(0)	
ECOG 评分			0.399			0.108
0~2 分	15(55.6)	10(47.6)		7(50.0)	2(28.6)	
3~4 分	12(44.4)	11(52.4)		7(50.0)	5(71.4)	
Ann Arbor 分期			0.239			0.224
I~II 期	6(22.2)	8(38.1)		4(28.6)	4(57.1)	
III~IV 期	21(77.8)	13(61.9)		10(71.4)	3(42.9)	
IPI 评分			0.208			0.758
0~2 分	13(48.1)	14(66.7)		9(64.3)	5(71.4)	
3~4 分	14(51.9)	7(33.3)		5(35.7)	2(28.6)	
纵隔肿物			0.547			0.224
无	8(33.3)	8(38.1)		4(28.6)	4(57.1)	
有	19(66.7)	13(61.9)		10(71.4)	3(42.9)	
骨髓受累			0.942			0.549
无	10(37.0)	8(38.1)		6(42.9)	2(28.6)	
有	17(63.0)	13(61.9)		8(57.1)	5(71.4)	
CNS 受累			0.265			0.441
无	22(81.5)	17(19.0)		12(80.0)	6(85.7)	
有	5(18.5)	4(91.0)		3(20.0)	1(14.3)	
B 症状			0.642			0.135
无	16(59.3)	11(52.4)		9(64.3)	2(28.6)	
有	11(40.7)	10(47.6)		5(35.7)	5(71.4)	
LDH			0.915			0.375
≤245 U/L	12(44.4)	9(42.9)		6(42.9)	3(42.9)	
>245 U/L	15(55.6)	12(57.1)		8(57.1)	4(57.1)	
初期疗效			0.126			0.134
CR	23(85.2)	17(81.0)		10(71.4)	6(85.7)	
PR	4(14.8)	4(19.0)		4(28.6)	1(14.3)	

注: Ann Arbor 分期: 国际标准淋巴瘤分期; CNS: 中枢神经系统

9 例达 PR。截至随访结束 (2018 年 11 月 10 日), 29 例存活, 19 例死亡, 3 年预期 OS 率为 61.0% (95% CI 53.7%~68.3%)。截至随访结束, 27 例 PFS, 21 例 PD, 3 年预期 PFS 率为 54.8% (95% CI 47.1%~62.2%)。

4. 移植组与未移植组比较: 达到 CR 或 PR 的 48 例患者中移植组和未移植组患者分别为 21 例和 27 例。截至随访结束, 移植组存活 17 例, 死亡 4 例, 3 年预期 OS 率为 84.7% (95% CI 76.5%~92.9%)。未移植组存活 12 例, 死亡 15 例, 3 年预期 OS 率为 42.8% (95% CI 32.9%~52.7%), 两组 OS 率的差异

有统计学意义( $P=0.006$ )(图1)。移植组患者5例PD,3年PFS率75.4%(95% CI 65.8%~85.0%);未移植组患者16例PD,3年PFS率38.9%(95% CI 29.1%~49.7%),两组PFS率的差异有统计学意义( $P=0.004$ )(图2)。

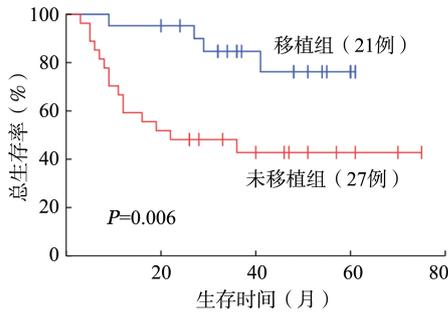


图1 移植组与未移植组T淋巴瘤细胞淋巴瘤患者的总生存曲线

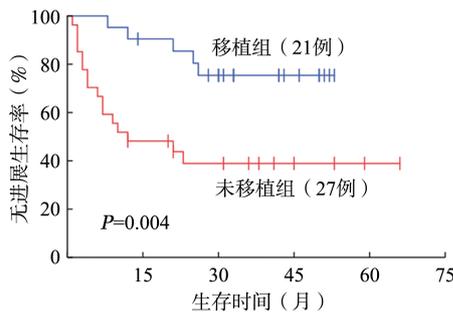


图2 移植组与未移植组T淋巴瘤细胞淋巴瘤患者的无进展生存曲线

5. auto-HSCT组与allo-HSCT组比较:接受allo-HSCT的患者7例,接受auto-HSCT的患者14例,所有患者的造血功能均顺利重建。auto-HSCT后ANC恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为12(9~21) d,PLT恢复至 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间为13(9~28) d。allo-HSCT后ANC恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为15(10~21) d,PLT恢复至 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间为19(10~22) d。接受auto-HSCT的患者中发生巨细胞病毒血症者2例,肺部感染2例。接受allo-HSCT的患者中发生巨细胞病毒血症者1例,1度GVHD 3例(2例胃肠道,1例皮肤),肺部感染2例,出血性膀胱炎1例,口腔真菌感染1例。上述并发症经治疗后均好转,未出现移植相关死亡。

截至随访结束,auto-HSCT组12例存活,2例死亡,3年预期OS率92.9%(95% CI 86.0%~99.8%);allo-HSCT组5例存活,2例死亡,3年预期OS率为71.4%(95% CI 54.5%~89.5%),两组OS率的差异无统计学意义( $P=0.320$ )(图3)。auto-HSCT组11例PFS,3例PD,3年预期PFS率为77.9%(95% CI 66.6%~89.2%);allo-HSCT组5例PFS,2例PD,3年预期PFS率71.4%(95% CI

54.5%~89.5%)。两组PFS率的差异无统计学意义( $P=0.597$ )(图4)。

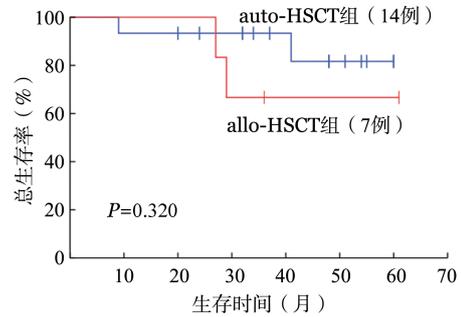


图3 自体造血干细胞移植(auto-HSCT)与异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者的总生存曲线

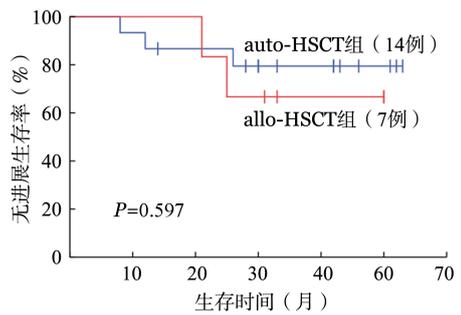


图4 自体造血干细胞移植(auto-HSCT)与异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者的无进展生存曲线

6. 预后分析:单因素预后分析显示,经ALL儿童方案治疗且在初期(2个疗程)治疗后达到CR或PR的T-LBL患者中,骨髓侵犯、IPI评分高、Ann Arbor分期高、未接受造血干细胞移植、初期仅达PR为影响患者OS的独立危险因素( $P<0.1$ )。将上述拟定因素纳入Cox回归模型进行多因素预后分析显示,骨髓受累、初期诱导治疗未达CR、未接受造血干细胞移植是影响T-LBL患者OS的独立危险因素( $P<0.05$ )。骨髓受累患者的死亡风险为无骨髓受累患者的5.804倍;初期诱导治疗后达到PR患者的死亡风险为达到CR患者的3.605倍;未进行移植患者的死亡风险为移植患者的5.871倍(表2)。

基于PFS的单因素预后分析显示,骨髓侵犯、IPI评分高、Ann Arbor分期高、未接受造血干细胞移植、ECOG评分高为影响患者PFS的独立危险因素( $P<0.1$ )。将上述预后因素纳入Cox回归模型进行多因素预后分析,排除预后因素间的互相干扰后结果显示:骨髓侵犯、未接受造血干细胞移植是影响T-LBL患者PFS的独立危险因素( $P<0.05$ )(表3)。未进行移植患者疾病进展风险是移植患者的4.554倍;骨髓侵犯患者的疾病进展风险是无骨髓侵犯患者的8.640倍(表3)。

表2 48例达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)T淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者总生存(OS)的影响因素分析

因素	中位OS时间 (月)	单因素分析		多因素分析		
		$\chi^2$ 值	P值	回归系数 $\beta$	HR(95% CI)	P值
年龄		0.653	0.419			
>40岁	30.0					
≤40岁	32.5					
性别		0.430	0.837			
女	36.5					
男	32.0					
纵隔肿块		0.012	0.911			
有	30.5					
无	44.0					
LDH		1.859	0.173			
升高	26.0					
正常	46.0					
ECOG评分		2.711	0.100			
3~4分	27.0					
0~2分	34.0					
B症状		1.103	0.294			
有	28.0					
无	36.0					
Ann Arbor分期		6.526	0.011	1.511	4.531(0.510~40.240)	0.175
III、IV期	32.0					
I、II期	34.0					
IPI评分		18.267	0.001	0.879	2.408(0.668~8.677)	0.179
3~4分	12.0					
1~2分	37.0					
有无骨髓受累		10.164	0.001	1.759	5.804(1.140~29.549)	0.034
有	22.0					
无	46.5					
中枢神经系统受累		3.690	0.055	-0.041	0.960(0.359~2.565)	0.935
有	24.0					
无	34.0					
初期疗效		3.643	0.056	1.282	3.605(1.157~11.232)	0.027
完全缓解	34.0					
部分缓解	26.0					
是否移植		7.700	0.006	1.770	5.871(1.711~20.140)	0.005
是	37.0					
否	22.0					

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; Ann Arbor分期: 国际标准淋巴瘤分期

## 讨 论

淋巴瘤母细胞淋巴瘤(LBL)为高度侵袭性淋巴瘤,起源于前体淋巴细胞,发病率低,在NHL中约占2%,其中约90%为T-LBL<sup>[3]</sup>。T-LBL与T-ALL的临床表现、形态学及免疫表型相似。基因表达谱分析显示,与ALL相比,T-LBL细胞起源于较成熟的胸腺细胞<sup>[4]</sup>。T-LBL诊断通常依赖于淋巴结、纵隔包块穿刺活检,不宜取活检的病例亦可通过骨髓或胸水细胞的免疫分型检查协助诊断。

T-LBL自然病程短,预后差,目前尚无标准治疗方案<sup>[5]</sup>。治疗NHL的经典CHOP方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)对T-LBL的治疗效果差且易复发,患者长期生存率仅30%~50%。Hyper-

CVAD作为初始治疗方案的CR率可高达73%。Hyper-CVAD联合奈拉滨方案已被美国MD安德森癌症中心推荐为LBL的一线治疗方案<sup>[6]</sup>。北意大利白血病组织的一项研究显示,24例接受ALL儿童方案化疗的T-LBL患者的CR率高达92%,5年OS率高达69%<sup>[7]</sup>。2004-2012年在法国和比利时的58个中心开展的一项前瞻性II期临床研究中,131例未接受放疗的初治T-LBL患者接受ALL儿童方案化疗的CR率或不确定CR率为90.8%,CR/PR率为88.9%,3年无事件生存率为63.3%,PFS率为72.4%,OS率为69.2%<sup>[8]</sup>。本研究中,T-LBL患者经ALL儿童方案治疗后3年OS率为61.0%,高于早期NHL治疗方案<sup>[9-11]</sup>,略低于上述法国和比利时的研究,推测可能与患者体检率低,诊断时疾病分期较

表3 48例达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)T淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者无进展生存(PFS)的影响因素分析

因素	中位PFS时间(月)	单因素分析		多因素分析		
		$\chi^2$ 值	P值	回归系数 $\beta$	HR(95% CI)	P值
年龄						
>40岁	19.0	1.497	0.221			
≤40岁	26.5					
性别		0.056	0.813			
女	27.0					
男	25.5					
纵膈肿块		0.013	0.908			
有	23.0					
无	31.0					
LDH		1.657	0.198			
升高	14.0					
正常	36.0					
ECOG评分		2.723	0.099	0.018	1.018(0.330~3.138)	0.975
3~4分	21.0					
0~2分	30.0					
B症状		1.000	0.317			
有	23.0					
无	30.0					
Ann Arbor分期		3.295	0.069	0.674	1.962(0.429~8.963)	0.385
III、IV期	23.0					
I、II期	29.5					
IPI评分		14.545	0.000	0.483	1.621(0.374~7.016)	0.518
3~4分	8					
1~2分	33					
骨髓受累		11.812	0.001	2.156	8.640(1.730~43.147)	0.009
有	13					
无	37					
中枢神经系统受累		3.139	0.076	-0.024	0.976(0.373~2.557)	0.961
有	14					
无	30					
初期疗效		2.636	0.104			
完全缓解	30					
部分缓解	20					
是否移植		8.328	0.004	1.516	4.554(1.575~13.172)	0.005
是	33					
否	12					

注:PFS:无进展生存;IPI评分:非霍奇金淋巴瘤国际预后指数;Ann Arbor分期:国际标准淋巴瘤分期

晚相关。

初期造血干细胞移植仅应用于高危或复发T-LBL患者<sup>[12]</sup>,近年的一些研究推荐将造血干细胞移植作为初治达到CR患者的巩固治疗<sup>[13]</sup>。造血干细胞移植能否改善既往接受ALL儿童方案治疗的T-LBL患者的长期预后仍未明确。部分研究对ALL儿童方案治疗的T-LBL患者是否有必要行造血干细胞移植提出质疑<sup>[14-16]</sup>。本研究中的T-LBL患者均接受了ALL儿童方案,在达到CR的48例患者中,21例接受造血干细胞移植,27例未接受。随访结果显示,移植组的OS率及PFS率均优于未移植组(P值分别为0.006及0.004)。提示ALL儿童方案治疗后达到CR的T-LBL患者接受造血干细胞移植巩固治疗可改善长期预后。

研究表明,与auto-HSCT相比,allo-HSCT可使患

者获得更低的复发率,但治疗相关死亡率较高<sup>[17-19]</sup>。本研究中所有接受auto-HSCT或allo-HSCT的患者造血功能均顺利重建,其中接受allo-HSCT的患者血象恢复时间较长,且伴随更多的治疗相关并发症(巨细胞病毒血症、肺部感染、GVHD、出血性膀胱炎、口腔真菌感染等)。两组患者的OS率及PFS率的差异均无统计学意义(P值分别为0.320及0.597)。考虑到auto-HSCT的并发症及限制条件少,可作为大多数T-LBL患者巩固治疗的首选。对于有合适骨髓供者且预期预后差的患者,在初期达到CR或PR并给予合理的预处理后行allo-HSCT也可改善长期预后,但需重视并发症的预防及治疗。

虽然在不同的研究中,LDH升高、IPI评分高和骨髓受累等潜在危险因素的影响各不相同,但尚未证实T-LBL成年患者存在确切的危险因素或预后

因素<sup>[20-21]</sup>。本研究中的多因素预后分析显示,骨髓受累、初期治疗仅达 PR 及未移植是影响患者长期生存的独立危险因素( $P < 0.05$ ),骨髓受累、未移植是患者疾病进展的独立危险因素。

ALL 儿童方案化疗序贯造血干细胞移植巩固治疗对于 T-ABL 患者疗效确切、移植相关死亡率低、安全性好。auto-HSCT 与 allo-HSCT 对预后影响差异无统计学意义,考虑到费用及移植后生活质量,auto-HSCT 似乎是更优选择。骨髓受累、初期治疗仅达 PR、未移植是影响患者长期预后的独立危险因素。由于本研究病例数有限,结果具有局限性,未来需扩大病例数以进一步证实造血干细胞移植对 T-LBL 的疗效。

#### 参考文献

- [1] Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment [J]. Eur J Haematol, 2016, 96(5):447-460. DOI: 10.1111/ejh.12722.
- [2] Portell CA, Sweetenham JW. Adult lymphoblastic lymphoma [J]. Cancer J, 2012, 18(5): 432-438. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826b1232.
- [3] Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Lymphoblastic lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 79(3):330-343. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.12.003.
- [4] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [5] Burkhardt B, Mueller S, Khanam T, et al. Current status and future directions of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents [J]. Br J Haematol, 2016, 173(4):545-559. DOI: 10.1111/bjh.14017.
- [6] Jain P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. The combination of hyper-CVAD plus nelarabine as frontline therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma: MD Anderson Cancer Center experience [J]. Leukemia, 2014, 28(4): 973-975. DOI: 10.1038/leu.2013.312.
- [7] Cortelazzo S, Intermesoli T, Oldani E, et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma [J]. Ann Hematol, 2012, 91(1):73-82. DOI: 10.1007/s00277-011-1252-x.
- [8] Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report [J]. Blood, 2000, 95(2):416-421.
- [9] Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients [J]. J Clin Oncol, 1992, 10(7): 1078-1085. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1078.
- [10] Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K. Non-Hodgkin's lymphoma protocols in the treatment of patients with Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma: a report on 58 patients [J]. Leuk Lymphoma, 1999, 36(1-2):101-108. DOI: 10.3109/10428199909145953.
- [11] Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C, et al. Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitt's lymphomas in adult patients [J]. Ann Oncol, 1995, 6(5):445-451. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059214.
- [12] Sweetenham JW. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults [J]. Oncology (Williston Park), 2009, 23(12):1015-1020.
- [13] Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Lymphoblastic lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 79(3):330-343. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.12.003.
- [14] Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, et al. Pediatric-like therapy for adults with ALL [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2014, 9(2):158-164. DOI: 10.1007/s11899-014-0210-9.
- [15] Cortelazzo S, Intermesoli T, Oldani E, et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma [J]. Ann Hematol, 2012, 91(1):73-82. DOI: 10.1007/s00277-011-1252-x.
- [16] Aljurf M, Zaidi SZ. Chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell lymphoblastic lymphoma: current status and controversies [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(10):739-754. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.07.001.
- [17] Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma [J]. Blood, 2003, 101(7):2476-2482. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1483.
- [18] Lazarevic VLj, Remberger M, Hägglund H, et al. Myeloablative allogeneic stem cell transplantation for lymphoblastic lymphoma in Sweden: a retrospective study [J]. Am J Hematol, 2011, 86(8):709-710. DOI: 10.1002/ajh.22071.
- [19] Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma [J]. Blood, 2003, 101(7):2476-2482. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1483.
- [20] Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma [J]. Blood, 2004, 104(6):1624-1630. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4428.
- [21] Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients [J]. J Clin Oncol, 1992, 10(7): 1078-1085. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1078.

(收稿日期:2019-09-24)

(本文编辑:律琦)