

# 青少年和成人急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤126例临床分析及急性早期前体T淋巴细胞白血病/淋巴瘤分型预后意义的初步探讨

廖红艳<sup>1</sup> 孙卓怡<sup>2</sup> 王彦兮<sup>1</sup> 金咏梅<sup>1</sup> 朱焕玲<sup>3</sup> 蒋能刚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院实验医学科,成都 610041;<sup>2</sup>卫生部临床检验中心,北京 100730;

<sup>3</sup>四川大学华西医院血液内科,成都 610041

通信作者:蒋能刚,Email:j790114@163.com

**【摘要】** 目的 分析我国急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL)患者的临床特征,探究急性早期前体T淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL/LBL)分型的预后意义。方法 回顾性分析2008年1月至2014年12月间在四川大学华西医院就诊的126例T-ALL/LBL患者临床资料,基于白血病细胞的免疫表型将其分为三组:ETP-ALL/LBL(CD1a<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD5<sup>-dim</sup>以及一种或多种干细胞和髓系相关抗原表达)、近似ETP-ALL/LBL(除CD5<sup>+</sup>外其他同ETP-ALL表型特征)及非ETP-ALL/LBL(non-ETP-ALL/LBL)组,对患者的实验室指标及预后相关因素进行分析。结果 126例T-ALL/LBL患者中男女比例为2.5:1,中位年龄为25(14~77)岁,ETP-ALL/LBL亚型的比例高达47.6%。T-ALL患者首次化疗完全缓解(CR<sub>1</sub>)率显著高于T-LBL患者(64.4%对30.8%,  $P=0.032$ );初诊外周血WBC  $>50 \times 10^9/L$ 的患者CR<sub>1</sub>率显著高于WBC  $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者(78.4%对50.9%,  $P=0.010$ )。相较于non-ETP-ALL/LBL组,ETP-ALL/LBL组患者发病年龄更大( $P<0.001$ )、外周血WBC更低( $P<0.001$ )、病程中中枢神经系统浸润率更低(10.0%对30.2%,  $P=0.009$ )。ETP-ALL/LBL组患者CR<sub>1</sub>率显著低于non-ETP-ALL/LBL组(37.3%对84.6%,  $P<0.001$ );ETP-ALL/LBL组患者较non-ETP-ALL/LBL组患者总生存期短,但差异无统计学意义( $P=0.073$ )。T系抗原CD1a<sup>+</sup>组、CD8<sup>+</sup>组、CD4<sup>+</sup>组的CR<sub>1</sub>率均比相应的阴性组高( $P$ 值分别为0.002、0.000、0.001),而髓系抗原CD33<sup>+</sup>组、CD56<sup>+</sup>组CR<sub>1</sub>率均比相应的阴性组低( $P$ 值分别为0.035、0.035)。结论 中国青少年和成人T-ALL患者中ETP-ALL/LBL亚型比例高,ETP-ALL/LBL属于成人ALL的高危亚型,需要更精确的诊断及新的治疗策略来改善预后。

**【关键词】** 白血病,T淋巴细胞; 白血病,早期前体T淋巴细胞,急性; 免疫表型; 流式细胞术; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(61006403);四川省科技厅支撑项目(2017FZ0061、2018SZ0157、2019YFS0321);教育部博士后基金(2018M633376)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.005

## Outcome of 126 adolescent and adult T-cell acute leukemia/lymphoma patients and the prognostic significance of early T-cell precursor leukemia subtype

Liao Hongyan<sup>1</sup>, Sun Zhuoyi<sup>2</sup>, Wang Yanxi<sup>1</sup>, Jin Yongmei<sup>1</sup>, Zhu Huanling<sup>3</sup>, Jiang Nenggang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

<sup>2</sup>National Center for Clinical Laboratories, Beijing 100730, China; <sup>3</sup>Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Jiang Nenggang, Email: j790114@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical characteristics of T-cell acute leukemia/lymphoma (T-ALL) and explore the prognosis significance of early T-cell precursor leukemia/lymphoma. **Methods** A cohort of 126 patients diagnosed with T-ALL from 2008 to 2014 in West China Hospital, Sichuan University were enrolled in this study. They were further categorized by immunophenotype according to the

expression of T-cell lineage markers CD1a, CD8, CD5 and one or more stem cell or myeloid markers. The laboratory indicators and prognosis factors were also statistically analyzed. **Results** Of all patients, the ratio of male to female was 2.5:1, with the median age of 25 years old (range 14 to 77). The percentage of ETP-ALL was up to 47.6%. T-ALL patients showed higher ratio in first clinical remission rate (CR<sub>1</sub>) than T-LBL ones (64.4% vs 30.8%,  $P=0.032$ ). Group with WBC count higher than  $50 \times 10^9/L$  at presentation showed higher ration of achieving CR<sub>1</sub> than those lower than  $50 \times 10^9/L$  (78.4% vs 50.9%,  $P=0.010$ ). In comparison with the non-ETP-ALL, ETP-ALL patients had older age of onset ( $P<0.001$ ), lower WBC count ( $P<0.001$ ), lower risk of CNS involvement (10.0% vs 30.2%,  $P=0.009$ ) and slightly inferior overall survival ( $P=0.073$ ). T-cell lineage markers CD1a<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup> and CD4<sup>-</sup> positive patients had higher CR<sub>1</sub> than their corresponding negative ones ( $P=0.002$ ,  $P=0.000$ ,  $P=0.001$ ), while CD33<sup>-</sup> and CD56<sup>-</sup> positive patients had lower ratio of achieving CR<sub>1</sub> than their negative ones, respectively ( $P=0.035$ ,  $P=0.035$ ). **Conclusion** Flow cytometry and associated markers for immunophenotyping was of significance in the diagnosis and prognosis monitoring of T-ALL/LBL. The percentage of ETP-ALL/LBL subtype was high in Chinese adolescent and adult T-ALL patients. ETP-ALL/LBL was a high risk subtype, which needs more precise standard for diagnosis and advanced therapies for better outcome.

**【Key words】** Leukemia, T-cell; Leukemia, early T-cell precursor; Immunophenotype; Flow cytometry; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (61006403); China Science&Technology Department of Sichuan Province Funded Project (2017FZ0061, 2018SZ0157, 2019YFS0321); Postdoctoral Science Foundation Funded Project (2018M633376)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.005

急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ALL/LBL)是一组免疫表型高度异质性的淋巴系统恶性克隆性疾病。T细胞型ALL(T-ALL)占ALL的15%~25%<sup>[1-2]</sup>。T-ALL在其临床特征、疗效和预后等方面具有很强的异质性。近年来,一种高侵袭性、具有类似于早期T系祖细胞(ETP)的转录和表型谱的新T-ALL亚型——ETP-ALL<sup>[3]</sup>逐渐被认知。ETP-ALL的定义基于白血病细胞的免疫表型,通常为CD1a<sup>-</sup>、CD8<sup>-</sup>、CD5<sup>-dim</sup>,至少一个干细胞和髓系相关抗原表达<sup>[3]</sup>。在WHO的分类中,ETP-ALL/LBL占儿童T-ALL/LBL的11%~12%,约占成人T-ALL/LBL的7.4%<sup>[4]</sup>。早期的一些小样本研究表明ETP-ALL患者的预后极差<sup>[3,5]</sup>,而最近有较大样本分析显示,采用合理有效的治疗后,ETP-ALL分型没有预后意义<sup>[6]</sup>。本研究对既往诊断T-ALL/LBL的126例患者进行分析,对ETP-ALL/LBL分型的预后意义进行探讨。

## 病例与方法

1. 一般资料及分组:本研究纳入2008年1月至2014年12月在四川大学华西医院就诊的符合WHO分类的T-ALL/LBL患者126例。所有患者免疫分型检测所用抗体要求包括:CD1a、CD2、CD3(sCD3、cyCD3)、CD4、CD5、CD7、CD8、CD13、CD33、CD34、CD117、HLA-DR和过氧化物酶(胞质)(cMPO)。其中T-ALL患者98例,T-LBL患者28例(骨髓原始细胞 $<0.250$ )。收集患者的初诊外周血

WBC、骨髓原始细胞计数、乳酸脱氢酶(LDH)水平、是否中枢神经系统(CNS)浸润等临床资料。

126例T-ALL/LBL患者参照文献[4]分为3个亚型:早期(CD1a<sup>-</sup>、sCD3<sup>-</sup>)、胸腺期(CD1a<sup>+</sup>、sCD3<sup>-</sup>)和成熟期(CD1a<sup>-</sup>、sCD3<sup>+</sup>)。

ETP-ALL/LBL免疫表型定义如下:①CD1a和CD8表达缺如;②一种或多种髓系/干细胞标志(CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b、CD65)表达;③CD5不表达或弱阳性(阳性细胞 $<75\%$ )。近似ETP-ALL/LBL分组标准为CD5阳性细胞 $>75\%$ ,其他要求同ETP-ALL/LBL组,即ETP<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>。不符合上述标准的纳入非ETP-ALL/LBL(non-ETP-ALL/LBL)组。

2. 治疗及疗效评价:本研究的病例中,有98例接受以DVLP(柔红霉素+长春新碱+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)方案或Hyper-CVAD方案为基础的ALL样化疗方案诱导治疗,7例难治/复发患者接受奈拉滨治疗,12例患者接受移植。

T-ALL患者完全缓解(CR)评价标准为:①外周血无原始细胞,无髓外白血病;②骨髓三系造血恢复,原始细胞 $<0.050$ ;③外周血中性粒细胞绝对数(ANC) $>1.0 \times 10^9/L$ ;④外周血PLT $>100 \times 10^9/L$ ;⑤4周内无复发。T-LBL根据国际工作组标准(Cheson标准)评价是否CR。共100例患者有首次化疗疗效结果。

3. 随访:通过电话方式随访,从诊断日开始随

访,随访截止时间为2018年5月24日。

4. 统计学处理:统计分析的变量包括患者发病时的一般临床特征(性别、年龄、外周血WBC、HGB、PLT、LDH水平)、抗原表达率、化疗方案(DVLP为基础的方案及Hyper-CVAD为基础的方案)。使用Fisher确切概率法评估分类变量, Mann-Whitney *U*检验评估连续变量, Kaplan-Meier方法用于评估总生存(OS)期。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 病例特征:患者一般资料见表1,男90例,女36例;中位年龄25(14~77)岁。根据CD1a和sCD3的表达情况进行免疫表型分类,其中最常见的是T-ALL/LBL亚型为早期型(54%)。早期T-ALL/LBL患者中位年龄30.5岁,显著高于胸腺期(中位年龄22.5,  $P = 0.025$ )和成熟期患者(中位年龄20岁,  $P = 0.000$ )。成熟期男性患者占96.0%,男女比例显著高于早期( $P = 0.001$ )及胸腺期患者( $P = 0.016$ )。三组患者中染色体核型分布差异无统计学意义。实验室指标方面,早期患者初诊时外周血WBC显著

低于胸腺期和成熟期患者,PLT则高于胸腺期和成熟期患者( $P$ 值均 $< 0.05$ );LDH水平则是成熟期患者最高,与另两期患者相比差异有统计学意义。随访到有CNS浸润的患者23例,其中早期T-ALL/LBL患者CNS浸润率显著低于胸腺期( $P = 0.009$ )和成熟期患者( $P = 0.037$ )。

100例T-ALL/LBL住院患者中有60例经过首次诱导治疗后达到CR。为研究影响化疗效果的相关因素,将表1中的临床及实验室指标对CR<sub>1</sub>率和2年OS率的影响进行了单变量分析。结果显示,T-ALL患者的CR<sub>1</sub>率相较于T-LBL更高(64.4%对30.8%,  $P = 0.032$ );T-ALL/LBL患者CR<sub>1</sub>率与初诊外周血WBC和PLT有关。而发病年龄、性别、外周血HGB水平及化疗方案对CR<sub>1</sub>率均无显著影响。而上述指标与患者2年OS率均无明显关系(表2)。

共74例患者随访到生存结果,三组生存曲线见图1,差异无统计学意义( $P = 0.398$ )。

2. ETP-ALL/LBL临床特征:在126例患者中,60例(47.6%)归为ETP-ALL/LBL组,13例患者免疫表型符合ETP<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>,归为近似ETP-ALL/LBL组,余下53例为non-ALL/LBL组(表3)。ETP-ALL/

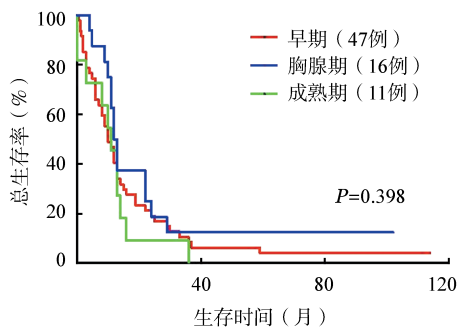
表1 基于WHO分型的急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL)病例特征分析

| 特征                                     | 患者总体(126例)             | 早期(68例)               | 胸腺期(33例)               | 成熟期(25例)               | <i>P</i> 值   |
|--|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|--|
| 诊断(例)                                  |                        |                       |                        |                        |  |
| ALL                                    | 111                    | 60                    | 29                     | 22                     |  |
| LBL                                    | 15                     | 8                     | 4                      | 3                      |  |
| 年龄[岁, <i>M</i> (范围)]                   | 25(10~77)              | 30.5(15~73)           | 22.5(11~77)            | 20(10~46)              | 0.025 <sup>a</sup> , 0.000 <sup>b</sup> , 0.220 <sup>c</sup>     |
| 性别(例)                                  |                        |                       |                        |                        |  |
| 女                                      | 36                     | 25                    | 10                     | 1                      | 0.660 <sup>a</sup> , 0.001 <sup>b</sup> , 0.016 <sup>c</sup>     |
| 男                                      | 90                     | 43                    | 23                     | 24                     |  |
| 细胞遗传学[例(%)]                            |                        |                       |                        |                        |  |
| 二倍体                                    | 25(71.4)               | 12(85.7)              | 6(66.7)                | 7(58.3)                | 0.285 <sup>d</sup>   |
| 超二倍体                                   | 5(14.3)                | 1(7.1)                | 2(22.2)                | 2(16.7)                |  |
| 亚二倍体                                   | 3(8.6)                 | 0(0)                  | 1(11.1)                | 2(16.7)                |  |
| 其他遗传学改变                                | 2(5.7)                 | 1(7.1)                | 0(0)                   | 1(8.3)                 |  |
| WBC [ $\times 10^9/L$ , <i>M</i> (范围)] | 15.90<br>(0.41~549.03) | 7.27<br>(0.41~322.62) | 88.46<br>(1.38~540.19) | 94.23<br>(6.82~549.03) | 0.013 <sup>a</sup> , 0.001 <sup>b</sup> , 0.810 <sup>c</sup>     |
| PLT [ $\times 10^9/L$ , <i>M</i> (范围)] | 65(2~351)              | 86(2~351)             | 81(13~211)             | 41.5(10~273)           | 0.049 <sup>a</sup> , 0.025 <sup>b</sup> , 0.680 <sup>c</sup>     |
| LDH [IU/L, <i>M</i> (范围)]              | 544.5<br>(115~9272)    | 367<br>(115~2855)     | 672.5<br>(119~5512)    | 2046<br>(346~9272)     | 0.017 <sup>a</sup> , $< 0.001$ <sup>b</sup> , 0.022 <sup>c</sup> |
| 骨髓原始细胞[ <i>M</i> (范围)]                 | 0.800(0~0.960)         | 0.800(0~0.960)        | 0.795(0.020~0.950)     | 0.775(0~0.935)         |  |
| CNS浸润(例)                               | 23                     | 6                     | 10                     | 7                      | 0.009 <sup>a</sup> , 0.037 <sup>b</sup> , 1.000 <sup>c</sup>     |
| 治疗方案有效率(%)                             |                        |                       |                        |                        |  |
| DVLP                                   | 59.7                   | 44.2                  | 92.9                   | 80.0                   | 0.015 <sup>a</sup> , 0.076 <sup>b</sup> , 0.550 <sup>c</sup>     |
| Hyper-CVAD                             | 47.2                   | 31.6                  | 55.6                   | 75.0                   | 0.410 <sup>a</sup> , 0.087 <sup>b</sup> , 0.620 <sup>c</sup>     |

注:共35例患者有细胞遗传学检测资料。Miscellaneous cytogenetics: del(5q)、del(6q)、del(9p)等核型。<sup>a</sup>早期与胸腺期比较;<sup>b</sup>早期与成熟期比较;<sup>c</sup>胸腺期与成熟期比较;<sup>d</sup>二倍体与其他细胞遗传学组比较。CNS:中枢神经系统

**表2** 影响青少年和成人急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL)初次化疗完全缓解(CR<sub>1</sub>)率及2年总生存(OS)率的单因素分析

| 因素                      | CR <sub>1</sub> |                       | OS    |    |           |       |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|-------|----|-----------|-------|
|                         | 例数              | CR <sub>1</sub> 率 (%) | P值    | 例数 | 2年OS率 (%) | P值    |
| 年龄                      |                 |                       | 0.294 |    |           | 0.377 |
| ≤30岁                    | 64              | 64.1                  |       | 45 | 24.4      |       |
| >30岁                    | 36              | 52.8                  |       | 29 | 13.8      |       |
| 性别                      |                 |                       | 0.824 |    |           | 0.365 |
| 男                       | 70              | 58.6                  |       | 51 | 23.5      |       |
| 女                       | 30              | 63.3                  |       | 23 | 13.0      |       |
| 诊断                      |                 |                       | 0.032 |    |           | 0.375 |
| ALL                     | 87              | 64.4                  |       | 65 | 18.5      |       |
| LBL                     | 13              | 30.8                  |       | 9  | 33.3      |       |
| WBC                     |                 |                       | 0.009 |    |           | 1.000 |
| ≤50×10 <sup>9</sup> /L  | 59              | 50.9                  |       | 46 | 19.6      |       |
| >50×10 <sup>9</sup> /L  | 37              | 78.4                  |       | 26 | 19.2      |       |
| HGB                     |                 |                       | 0.328 |    |           | 0.771 |
| ≤100 g/L                | 44              | 67.4                  |       | 35 | 22.7      |       |
| >100 g/L                | 52              | 56.5                  |       | 35 | 18.5      |       |
| PLT                     |                 |                       | 0.029 |    |           | 0.027 |
| ≤100×10 <sup>9</sup> /L | 61              | 70.5                  |       | 46 | 26.1      |       |
| >100×10 <sup>9</sup> /L | 35              | 45.7                  |       | 24 | 4.2       |       |
| LDH水平                   |                 |                       | 0.054 |    |           | 0.333 |
| ≤600 IU/L               | 49              | 51.0                  |       | 39 | 23.1      |       |
| >600 IU/L               | 43              | 72.1                  |       | 28 | 10.7      |       |
| 治疗方案                    |                 |                       | 0.299 |    |           | 0.762 |
| DVLP                    | 67              | 59.7                  |       | 50 | 18.0      |       |
| Hyper-CVAD              | 36              | 47.2                  |       | 26 | 13.1      |       |



**图1** 74例青少年和成人T淋巴细胞白血病/淋巴瘤患者根据WHO分型各组生存曲线

LBL患者发病年龄显著高于non-ETP-ALL/LBL组 ( $P < 0.001$ )；近似ETP-ALL/LBL组与前两组差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。三组患者中染色体核型分布差异无统计学意义。ETP-ALL/LBL组和近似ETP-ALL/LBL组初诊外周血WBC和LDH值均明显低于non-ETP-ALL/LBL组；病程中ETP-ALL/LBL患者的CNS浸润率也低于non-ETP-ALL/LBL

组 ( $P = 0.009$ )；而在初诊PLT水平上，ETP-ALL/LBL组显著高于non-ETP-ALL/LBL组 ( $P = 0.005$ )。

51例住院资料较完整的ETP-ALL/LBL患者中有19例经过诱导化疗达CR<sub>1</sub>，CR<sub>1</sub>率为37.3%，明显低于non-ETP-ALL/LBL患者(84.6%， $P < 0.001$ )。ETP-ALL/LBL组中应用基于DVLP方案的有效率稍高于应用基于Hyper-CVAD方案的患者，但两组差异无统计学意义 ( $P = 0.530$ )。无论是基于DVLP方案或是基于Hyper-CVAD方案，ETP-ALL/LBL组患者的有效率均显著低于non-ETP-ALL/LBL组 ( $P = 0.0001$ 、 $P = 0.005$ )。在近似ETP-ALL/LBL患者中，CR<sub>1</sub>率达80.0%；基于DVLP方案有效率高达100.0%，基于Hyper-CVAD方案有效率仅为33.3% ( $P = 0.067$ )。

对74例随访到生存时间的患者进行ETP-ALL/LBL分组，三组生存曲线见图2，差异无统计学意义 ( $P = 0.091$ )。其中有12例接受造血干细胞移植，我们将移植作为删失节点，分析了ETP-ALL/LBL组与其他组之间的生存预后情况，三组生存曲线见图3，差异仍无统计学意义 ( $P = 0.217$ )。

**3. 抗原表达与临床预后关系：**T系抗原CyCD3、CD7、CD5在本组T-ALL中的阳性率依次达100.0%、98.3%、88.1%，所有患者至少检测这3个抗原中的2个且均据其表达作出T-ALL的FCM诊断，其中CD5<sup>+</sup>组患者CR<sub>1</sub>率显著高于CD5<sup>-</sup>组(64.4%对30.8%， $P = 0.032$ )。其他T系抗原按照表达率由高到低依次为TdT(75.0%)、CD2(64.0%)、CD4(33.9%)、CD8(29.9%)、CD1a(28.6%)、CD3(19.4%)，其中CD8、CD4及CD1a的表达与CR<sub>1</sub>率有关。CD8<sup>+</sup>患者CR<sub>1</sub>率为91.3%，CD8<sup>-</sup>患者为48.4%，差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ )；109例检测了CD4表达的患者中37例阳性，CD4<sup>+</sup>患者CR<sub>1</sub>率高于CD4<sup>-</sup>组(85.7%对49.2%， $P = 0.001$ )；CD1a<sup>+</sup>患者CR<sub>1</sub>率达88.0%，显著高于其阴性组(52.2%) ( $P = 0.002$ )。

髓系抗原对CR<sub>1</sub>率的影响则与T系抗原恰恰相反。CD13和CD33在本组T-ALL患者中的表达率分别为51.1%和26.8%，CD13<sup>+</sup>患者CR<sub>1</sub>率为50.0%，CD13<sup>-</sup>患者为63.9%，但两者差异无统计学意义 ( $P = 0.330$ )；35.0%的CD33<sup>+</sup>患者和64.1%的CD33<sup>-</sup>患者分别达到CR<sub>1</sub>，差异有统计学意义 ( $P = 0.035$ )。CD117表达阳性率为32.6%，与CR<sub>1</sub>率无明显关系；56例检测CD56的患者中有19例阳性，阳性率33.9%，其阳性患者CR<sub>1</sub>率显著低于阴性组

表 3 急性早期前体 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL/LBL)分型的临床特点分析

| 例数                             | ETP-ALL/LBL<br>(60 例) | 近似 ETP-ALL/LBL<br>(13 例) | non-ETP-ALL/LBL<br>(53 例) | P 值  |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| 诊断(例)                          |                       |                          |                           | 0.250 <sup>a</sup> 、0.337 <sup>b</sup> 、1.000 <sup>c</sup>   |
| ALL                            | 51                    | 11                       | 49                        |  |
| LBL                            | 9                     | 2                        | 4                         |  |
| 年龄[岁, M(范围)]                   | 32.5(15~73)           | 28(14~77)                | 20(10~76)                 | < 0.001 <sup>a</sup> 、0.089 <sup>b</sup> 、0.598 <sup>c</sup> |
| 性别(例)                          |                       |                          |                           | 0.092 <sup>a</sup> 、0.067 <sup>b</sup> 、0.521 <sup>c</sup>   |
| 女                              | 20                    | 6                        | 10                        |  |
| 男                              | 40                    | 7                        | 43                        |  |
| 细胞遗传学                          |                       |                          |                           | 0.240 <sup>d</sup>   |
| 二倍体                            | 15(83)                | 4(67)                    | 6(55)                     |  |
| 超二倍体                           | 1(6)                  | 1(17)                    | 3(27)                     |  |
| 亚二倍体                           | 1(6)                  | 1(17)                    | 1(9)                      |  |
| 其他遗传学改变                        | 1(6)                  |                          | 1(9)                      |  |
| WBC [ $\times 10^9/L$ , M(范围)] | 7.21<br>(0.41~322.62) | 2.89<br>(0.99~418.48)    | 98.48<br>(2.28~549.03)    | < 0.001 <sup>a</sup> 、0.007 <sup>b</sup> 、0.218 <sup>c</sup> |
| PLT [ $\times 10^9/L$ , M(范围)] | 99(2~351)             | 69(15~261)               | 41.5(10~273)              | 0.005 <sup>a</sup> 、0.051 <sup>b</sup> 、1.000 <sup>c</sup>   |
| LDH [IU/L, M(范围)]              | 367<br>(119~2855)     | 532.5<br>(115~838)       | 1539<br>(128~9272)        | < 0.001 <sup>a</sup> 、0.004 <sup>b</sup> 、0.880 <sup>c</sup> |
| 骨髓原始细胞[M(范围)]                  | 0.800(0~0.960)        | 0.785(0.300~0.945)       | 0.775(0~0.935)            | 0.479 <sup>a</sup> 、0.458 <sup>b</sup> 、0.808 <sup>c</sup>   |
| CNS 浸润(例)                      | 6                     | 1                        | 16                        | 0.009 <sup>a</sup> 、0.157 <sup>b</sup> 、1.000 <sup>c</sup>   |
| 治疗方案有效率(%)                     |                       |                          |                           |  |
| DVLP                           | 35.1                  | 100.0                    | 87.0                      | < 0.001 <sup>a</sup> 、1.000 <sup>b</sup> 、0.002 <sup>c</sup> |
| Hyper-CVAD                     | 23.5                  | 33.3                     | 75.0                      | 0.005 <sup>a</sup> 、0.222 <sup>b</sup> 、1.000 <sup>c</sup>   |
| P 值                            | 0.530                 | 0.067                    | 0.415                     |  |
| CR <sub>1</sub> 率(%)           | 37.3                  | 80.0                     | 84.6                      | < 0.001 <sup>a</sup> 、0.660 <sup>b</sup> 、0.017 <sup>c</sup> |
| 总生存时间[月, M(范围)]                | 9.5(0.7~82.0)         | 20.5(4.0~59.0)           | 13.0(0.03~114.0)          | 0.073 <sup>a</sup> 、0.770 <sup>b</sup> 、0.060 <sup>c</sup>   |

注:共 35 例患者有细胞遗传学检测资料。CNS: 中枢神经系统; CR<sub>1</sub>: 第 1 次完全缓解。<sup>a</sup> ETP-ALL/LBL 组与 non-ETP-ALL/LBL 组比较;

<sup>b</sup> 近似 ETP-ALL/LBL 组与 non-ETP-ALL/LBL 组比较; <sup>c</sup> ETP-ALL/LBL 组与近似 ETP-ALL/LBL 组比较; <sup>d</sup> 二倍体与其他细胞遗传学组比较

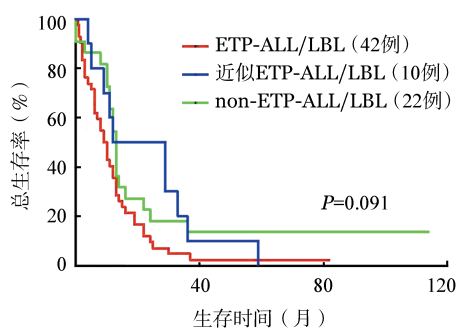


图 2 急性早期前体 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL/LBL)患者生存曲线

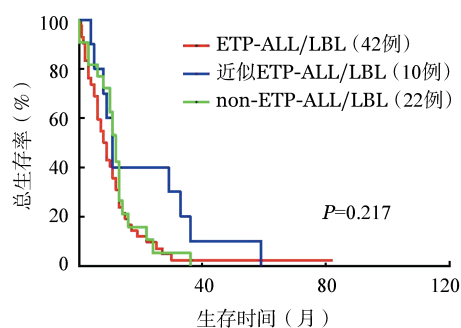


图 3 移植删失后急性早期前体 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL/LBL)患者生存曲线

(35.3% 对 69.4%,  $P=0.035$ )。干/祖抗原 CD34 和 HLA-DR 阳性率分别为 71.8% 和 57.3%, 对 CR<sub>1</sub> 率无影响。上述抗原表达作为单因素分析, 均与 2 年 OS 率无明显关系。

由表 4 可明显看出, 髓系抗原和干/祖抗原表达阳性者主要分布在 ETP-ALL/LBL 和近似 ETP-ALL/LBL 组中。干/祖细胞抗原 CD34、HLA-DR 在 non-

ETP-ALL/LBL 组也有一定数量的表达(阳性率 48.1%、37.3%), 而髓系抗原主要是 CD33(阳性率 2.8%), CD56(阳性率 14.3%) 和 CD117(阳性率 7.1%) 则极少在 non-ETP-ALL/LBL 中表达。

## 讨 论

T-ALL/LBL 在临床和生物学特征方面有很大

异质性。按照 WHO 分类,本研究纳入的病例中最常见的是早期(54.0%),其次为胸腺期(26.2%)及成熟期(19.8%),这与 Vitale 等<sup>[7]</sup>报道一致。我们的结果显示 T-ALL/LBL 患者 CR<sub>1</sub> 率与初诊外周血 WBC 有关,WBC > 50×10<sup>9</sup>/L 组其 CR<sub>1</sub> 率更高,与意大利 GIMEMA 研究组的报道相同<sup>[7]</sup>;而与此不同的是,我们发现患者发病年龄(≤30 岁)与 CR<sub>1</sub> 率无明显关系,而 PLT 较低的组 CR<sub>1</sub> 率更高。

Marks 等<sup>[8]</sup>报道 CD1a 的表达对 T-ALL 患者 5 年 OS 率更有利,髓系标志物如 CD13 的表达和较低的 5 年 OS 率相关。Sayed 等<sup>[9]</sup>发现 CD5 阳性对无病生存率和无事件生存(EFS)率均有显著的正效应,CD5 表达可能是预后良好的潜在指标;此外,在诊断中表达 CD8 的患者与其阴性患者相比,预后较差;CD13 的表达可能是不良预后的一个潜在指标,CD33 的表达也影响该组 OS。在 ETP-ALL 亚型被报道后,回顾分析这些早期研究结果似乎从免疫表型方面印证了 ETP-ALL/LBL 患者预后不良。我们的研究也显示,单因素分析中,T 系抗原(CD5、CD8、CD4、CD1a)阳性表达、髓系抗原(CD33、CD56)不表达的 T-ALL/LBL 患者 CR<sub>1</sub> 率更高。

值得注意的是,我们的研究显示 CD13 和 CD33 的表达及临床意义存在明显差别。提示相较于 CD13,CD33 和 T-ALL 生物学特点及临床治疗相关性方面的研究更具潜在应用价值。Golay 等<sup>[10]</sup>研究表明,靶向药物 Mylotarg 对于表达 CD33 的 ALL 细胞在体内外均有效果。鉴于本研究中 CD33 与 CR<sub>1</sub> 率的显著相关性,CD33 可作为 CD33<sup>+</sup>T-ALL 患者的治疗靶位。

Jain 等<sup>[4]</sup>的研究结果表明,成人 ETP-ALL/LBL 患者除了具有更高的克隆细胞遗传学异常的可能性、更高的骨髓原始细胞比例和更高的 CNS 浸润风险<sup>[4]</sup>,其他临床资料与 non-ETP-ALL/LBL 患者相比

没有显著差异。我们发现 ETP-ALL 组病程中 CNS 浸润率更低,可能与其病程短有关,而骨髓原始细胞比例三组均较高,无明显差异,这与国外研究报道的儿童中 ETP-ALL/LBL 患者与 non-ETP-ALL/LBL 患者相比,发病年龄较大、WBC 较低的结果相符<sup>[4,11]</sup>。

国外研究揭示了 ETP-ALL 免疫表型与不良的疾病预后之间的关联。2012 年东京儿童癌症研究小组 L99-15 方案研究报道,ETP-ALL 患者占有儿童 T-ALL 患者的 5.5%,对早期诱导治疗反应较差,预后较差(ETP-ALL 患者 4 年 EFS 率为 40%,non-ETP-ALL 约 70%)<sup>[5]</sup>。基于以上研究推荐的由 CD2、CD3、CD4、CD10 和 CD56 或 CD5、CD8、CD13、CD33、CD34 和 HLA-DR 组成的诊断 ETP-ALL 的评分系统<sup>[3,5]</sup>(其特异性和敏感性分别为 100%和 94%),上海儿童医学中心进行的 XH-ALL-99 和 SCMC-ALL-2005 方案治疗 ETP-ALL 的研究中的 EFS 率显著较差,复发和缓解失败率较高,OS 率较差<sup>[12]</sup>。2016 年 MD Anderson 癌症中心 Jain 等<sup>[4]</sup>进行的一项大型研究中,ETP-ALL 总体缓解率显著低于 non-ETP-ALL 患者。

然而,近来对较大数据分析研究显示,在采用合理有效的治疗后,ETP-ALL 分型没有预后意义。2014 年 Patrick 等<sup>[11]</sup>研究发现,由 UKALL 2003 方案治疗的 ETP-ALL 和 non-ETP-ALL 患者的临床结果差异无统计学意义。值得注意的是,这个小组建立了一个新的分组:当 CD5 阳性或未知时,划分为“probable ETP-ALL”病例组<sup>[11]</sup>。儿童患者的研究显示,根据早期疗效采取高危标准强化治疗策略,可以抵消化疗耐药性的不利影响<sup>[9]</sup>。2017 年法国研究者 Bond 等<sup>[6]</sup>报告,在 ETP-ALL 成人患者中,采用基于疗效的风险分层法和强化治疗策略可消除此类患者的不良预后。该项大型队列研究入组 213 例经

表 4 跨系抗原及干/祖细胞抗原表达

| 抗原     | ETP-ALL/LBL |        | 近似 ETP-ALL/LBL |        | non-ETP-ALL/LBL |        | P 值  |
|--------|-------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|--|
|        | 例数          | 阳性率(%) | 例数             | 阳性率(%) | 例数              | 阳性率(%) |  |
| CD34   | 59          | 91.5   | 13             | 76.9   | 52              | 48.1   | < 0.001 <sup>a</sup> , 0.072 <sup>b</sup> , 0.151 <sup>c</sup>   |
| HLA-DR | 60          | 76.7   | 13             | 46.2   | 51              | 37.6   | < 0.001 <sup>a</sup> , 0.751 <sup>b</sup> , 0.042 <sup>c</sup>   |
| TdT    | 4           | 100.0  | 0              | 0      | 4               | 50.0   | 1.000 <sup>a</sup>   |
| CD13   | 47          | 66.0   | 11             | 81.8   | 36              | 22.2   | 0.001 <sup>a</sup> , 0.001 <sup>b</sup> , 0.474 <sup>c</sup>     |
| CD33   | 50          | 38.0   | 11             | 54.6   | 36              | 2.8    | < 0.001 <sup>a</sup> , < 0.001 <sup>b</sup> , 0.333 <sup>c</sup> |
| CD56   | 30          | 43.3   | 5              | 60.0   | 21              | 14.3   | 0.035 <sup>a</sup> , 0.062 <sup>b</sup> , 0.642 <sup>c</sup>     |
| CD117  | 48          | 45.8   | 10             | 40.0   | 28              | 7.1    | < 0.001 <sup>a</sup> , 0.031 <sup>b</sup> , 1.000 <sup>c</sup>   |

注: <sup>a</sup> ETP-ALL/LBL 组与 non-ETP-ALL/LBL 组比较; <sup>b</sup> 近似 ETP-ALL/LBL 组与 non-ETP-ALL/LBL 组比较; <sup>c</sup> ETP-ALL/LBL 组与近似 ETP-ALL/LBL 组比较

GRAALL-2003 方案和 GRAALL-2005 方案治疗的成人 T-ALL 患者,包括 47 例 ETP-ALL 患者,尽管 ETP-ALL 组意料之中地出现高水平的早期骨髓化疗耐药事件(87%),但是经 GRAALL 方案治疗后,成人 ETP-ALL 患者的总预后不劣于非 ETP-ALL 组患者,5 年 OS 率分别为 59.6% 和 66.5%;而且 ETP-ALL 患者在异基因造血干细胞移植中也有较大获益。

本研究中 ETP-ALL/LBL 及近似 ETP-ALL/LBL 患者与 non-ETP-ALL/LBL 患者的 OS 时间差异不显著,可能是因为患者总体预后差,生存期均较短。另外,对微小残留病(MRD)阳性患者的强化治疗,可能已经覆盖了 ETP-ALL 组患者,并且抵消了 ETP-ALL 某些不良预后结果。我们推测,对中、高 MRD 阳性患者的早期识别和强化治疗,可能是消除 ETP-ALL 高风险的方法。使用流式细胞术对 T-ALL 亚型定义的不同也可以解释其临床结果的差异。本研究根据 WHO2016 版分类标准,使用 CD5 阳性细胞 < 75% 作为分组标准来划分 ETP-ALL 组与近似 ETP-ALL 组<sup>[3]</sup>,ETP-ALL 比例明显高于国外研究报道。上述暂定的具体分型标准尚存在争议。我们使用 CD5 阳性细胞率 75% 作为界限的分型方式,其预后分层的临床意义不明显。对 CD5 表达的争议也可见于国外文献,如在 UKALL 2003 研究中 ETP-ALL 队列中有 69% 的患者被归类为“probable ETP-ALL”(CD5 阳性或未知),显示出较为良好的预后,只有 31% 的患者被归类为“definitive ETP-ALL”,这体现出对 ETP 患者准确定义的困难<sup>[13]</sup>。虽然某些标志物在 ETP-ALL 的诊断中的作用已经被认可,但仍没有研究明确给出一组诊断必需的、不可或缺的标志物。

综上,我国青少年和成人 T-ALL 患者 OS 期短,ETP-ALL 比例较高,是一种高危的 ALL 亚型,对基础化疗反应差、预后不佳。ETP-ALL 在生物学特征、临床表现和疾病预后方面异质性很大。目前,ETP-ALL 的定义基于白血病细胞免疫表型,未来可能要求结合细胞遗传学和分子生物学的更精准的诊断来促进针对 ETP 的新型靶向治疗策略,达到消除其不良预后的目的。

#### 参考文献

[1] Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (9):1134-1142. DOI: 10.1182/blood-2017-03-772350.

[2] Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic

leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56 (2):89-116. DOI: 10.1002/gcc.22416.

[3] 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.

[4] 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.

[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] 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.

[7] Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol [J]. *Blood*, 2006, 107 (2):473-479. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1754.

[8] Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993) [J]. *Blood*, 2009, 114(25):5136-5145. DOI: 10.1182/blood-2009-08-231217.

[9] Sayed DM, HAR S, Raslan HN, et al. Outcome and Clinical Significance of Immunophenotypic Markers Expressed in Different Treatment Protocols of Pediatric Patients With T-ALL in Developing Countries [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(7):443-449. DOI: 10.1016/j.clml.2017.05.012.

[10] Golay J, Di GN, Amico D, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) has therapeutic activity against CD33 acute lymphoblastic leukaemias in vitro and in vivo [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128 (3):310-317. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05322.x.

[11] Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003 [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166 (3):421-424. DOI: 10.1111/bjh.12882.

[12] 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.

[13] Bernt KM, Hunger SP, Neff T. The Functional Role of PRC2 in Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP-ALL) - Mechanisms and Opportunities [J]. *Front Pediatr*, 2016, 4:49. DOI: 10.3389/fped.2016.00049.

(收稿日期:2018-12-10)

(本文编辑:王叶青)