

急性早前 T 淋巴细胞白血病新方案诱导 缓解的疗效观察*

王买红¹ 饶军¹ 陈果¹ 谭栩¹ 马影影¹ 文钦¹ 高力¹ 高蕾¹ 孔佩艳¹ 张诚¹ 张曦¹

[摘要] 目的:成人急性淋巴细胞白血病尚无标准诱导治疗方案,急性早前 T 淋巴细胞白血病(ETP-ALL)对标准的强化化疗反应差,复发风险高,预后差。拟探讨合适的诱导方案来提高其缓解率,延长患者生存期。方法:回顾性分析 2017 年 1 月—2020 年 12 月接受不同方案诱导化疗的 21 例初诊 ETP-ALL 患者的疗效及主要不良反应。初诊 ETP-ALL 根据骨髓细胞学、流式细胞术免疫表型检测结果诊断。结果:21 例患者中男 14 例,女 7 例;中位年龄 27(16~57)岁;7 例接受 PCIOD 方案[培门冬酶注射液:2500 IU/m² 肌肉注射,第 1、14 天;环磷酰胺:800 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1 天;伊达比星:6~8 mg(总量 10 mg),第 1~3 天;长春地辛:4 mg,第 1 天;地塞米松:20 mg/d,第 1~7 天]治疗。14 例接受 VTLP 样方案(吡柔比星:40 mg/m² 分 3 d 或柔红霉素 30~45 mg·m⁻²·d⁻¹,第 8、15、22、29 天;长春地辛:3 mg/m² 或长春新碱 1.5 mg/m²,第 8、15、22、29 天;培门冬酶注射液:2500 IU/m²,第 14、28 天;或左旋门冬酰胺酶 5000 U/m²,第 8、11、14、17、20、23、26、29 天;土环磷酰胺:800 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1 天;泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 1~14 天,后改为口服逐渐减量到第 30 天停用,每 28 d 为一个周期,共 1 个周期)治疗。7 例接受 PCIOD 方案患者中,5 例(71.43%)达细胞学缓解,2 例(28.57%)微小残留病灶(MRD)阴性。14 例接受 VTLP 样方案患者中,7 例(50.00%)达细胞学缓解,1 例(7.14%)MRD 阴性。主要不良反应为化疗后骨髓抑制、粒细胞缺乏伴发热、败血症。7 例 PCIOD 方案治疗的患者中 3 例发生肺部感染,其中 1 例合并败血症(肺炎克雷伯菌),而 14 例 VTLP 样方案治疗的患者中 5 例发生肺部感染,3 例发生败血症,2 例发生急性胰腺炎。与传统方案相比,主要不良反应发生率并未增加。所有患者均无治疗相关死亡。结论:ETP-ALL 诱导缓解率低,恶性程度高,易早期复发,生存期短。PCIOD 方案可以提高 ETP-ALL 患者的完全缓解率及 MRD 转阴率,且不增加治疗相关死亡率,但因病例数较少,有待开展多中心、随机对照研究进一步明确。

[关键词] 急性早前 T 淋巴细胞白血病;完全缓解;微小残留病灶

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.013

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Efficacy of a new induction regimen in the treatment of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

WANG Maihong RAO Jun CHEN Guo TAN Xu MA Yingying WEN Qin

GAO Li GAO Lei KONG Peiyan ZHANG Cheng ZHANG Xi

(Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China)

Corresponding author: ZHANG Cheng, E-mail: chzhang2014@163.com

Abstract Objective: There is no standard induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia(ETP-ALL) has poor response to standard intensive chemotherapy, high risk of recurrence and poor prognosis. To explore the appropriate induction program and thus improve the remission rate and prolong the survival period. **Methods:** A total of 21 newly diagnosed patients with ETP-ALL who received induction chemotherapy with different regimens from January 2017 to December 2020 were retrospectively analyzed for efficacy and main adverse events. The initial diagnosis of ETP-ALL was based on the results of bone marrow cytology and flow cytometry immunophenotype. **Results:** The 21 patients included 14 males and 7 females, with a median age of 27(16-57) years. Seven patients received PCIOD regimen and 14 patients received VTLP like regimen. Among the 7 patients who received PCIOD regimen, 5 patients(71.43%) achieved cytological response, and 2 patients(28.57%) were minimal residual disease(MRD) negative. In 14 patients who received VTLP-like regimen, 7 patients(50.00%) achieved cytological remission, of which 1 patient (7.14%) was MRD negative. Bone marrow suppression, granulocytopenia with fever and septicemia after chemo-

*基金项目:重庆市科卫联合医疗科研项目(No:2020MSXM102,2019ZDXM001)

¹陆军军医大学第二附属医院新桥医院血液病医学中心(重庆,400037)

通信作者:张诚,E-mail:chzhang2014@163.com

therapy. Among the 7 patients with PCIOD regimen, 3 patients developed pulmonary infection, including 1 patient with sepsis(*klebsiella pneumoniae*), while 5 patients with VTLP-like regimen developed pulmonary infection, 3 patients with sepsis, and 2 patients with acute pancreatitis. The incidence of major adverse events was not increased comparing with conventional regimens. There was no treatment-related mortality in any of the patients.

Conclusion: ETP-ALL has low remission rate of induction therapy and highly malignant character, patients are prone to early recurrence and have short survival. PCIOD regimen can improve the complete response rate and MRD conversion rate of ETP-ALL patients, and does not increase the treatment-related mortality. However, due to the small number of cases, our result needs to be further confirmed by multi-center, randomized controlled studies.

Key words early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; complete remission; minimal residual disease

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是血液系统恶性肿瘤,儿童 ALL 通过规范化治疗治愈率可达 85%以上,联合化疗可使近 90%的成人 ALL 患者获得完全缓解(complete remission, CR),但不足 50%能获得长期生存,而难治复发 ALL 长期总生存(overall survival, OS)率不到 10%。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(early T-cell precursor lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)是 T-ALL 的一种独特亚型,占儿童 T-ALL 的 12%~13%^[1],占成人 T-ALL 的 15%~20%^[2],对标准的强化化疗反应差,复发风险非常高,整体预后差。ETP-ALL 具有干细胞以及髓系细胞的相关特性,其独特的免疫表型包括 CD1a 和 CD8 的表达,CD5 弱表达或不表达,至少一个髓系的表达或干细胞相关的抗原表达(如 CD13、CD33、CD34、CD117、HLA-DR、CD11b 或 CD65),导致其诱导缓解率低,恶性程度高,易早期复发,生存期短,预后极差^[2-3]。

国内外一些研究中心对 ETP-ALL 的治疗及预后均进行了报道。通常认为,ETP-ALL 是儿童 ALL 的不良预后因素^[1],而在成人的预后认知尚存在争议,ETP-ALL 与其他非 ETP-ALL 相比,其 OS、无复发生存(relapse free survival, RFS)不同研究中心有不同的研究结果。与其他 T-ALL 患者比较,ETP-ALL 早期反应率低,中位年龄、血小板计数更高,而白细胞计数(WBC)显著更低,遗传学异常的可能性更高,出现时中枢神经系统受累的风险更高^[1-3]。Coustan-Smith 等^[1]研究发现与其他类型 T-ALL 10 年 OS 率 84%相比,ETP-ALL 患儿的 10 年 OS 率仅 19%,2 年 OS 率及无病生存率明显下降,累积复发率明显增加。Bond 等^[4]发现 ETP 与非 ETP 组 5 年 OS 率差异无统计学意义(59.6% vs 66.5%, $P=0.33$),可能与 ETP-ALL 患者中异基因造血干细胞移植占比较大,以及相应危险度分层所用的强化治疗有关。2021 年 4 月, Ribera 等^[5]研究发现,来自西班牙 51 个临床研究中心的 348 例 15~60 岁的 Ph 阴性 ALL,经标准

方案诱导化疗后 CR 率为 83%,所有患者 5 年整体 OS 率为 49%,其中 ETP-ALL 的 5 年整体 OS 率为 31%。此外,2012 年东京儿童癌症研究小组一项对儿童 ALL 的研究显示,ETP-ALL 占儿童 T-ALL 的 5.5%,对早期诱导治疗反应较差,其 4 年无事件生存(EFS)率为 40%,较其他非 ETP-ALL 明显下降(70%, $P=0.014$)^[6]。

本研究回顾性分析接受不同方案诱导化疗的 21 例初诊 ETP-ALL 患者的疗效及诱导治疗过程中主要不良反应,拟探讨合适的诱导方案来提高其缓解率,延长患者生存期。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2017 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 30 日我院血液病中心 21 例接受不同诱导化疗的初诊 ETP-ALL 患者的病例资料。所有患者治疗前均取得本人或其监护人的知情同意,签署知情同意书。ALL 诊断参照 WHO 关于前体 B 和 T 细胞肿瘤分类标准。骨髓细胞形态学分析根据 WHO 分类标准。通过流式细胞学确定 T-ALL 的免疫表型。ETP-ALL 的诊断标准为不表达 CD1a、CD4、CD8、CD5 弱阳性或阴性,至少 1 个髓系和(或)干细胞标记表达,如 CD13、CD33、CD34、HLA-DR、CD11b、CD65、CD117^[1]。应用 PCR 或 FISH 检测相关融合基因,微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测采用多色流式细胞术分析。

危险度分层:高危组参考德国成人 T-ALL 多中心小组研究标准,即符合下列条件之一或以上:①WBC $\geq 100 \times 10^9/L$;②年龄 > 35 岁;③达 CR 时间 ≥ 4 周。无上述高危因素者均定义为标危组。

1.2 治疗方案

7 例接受 PCIOD 方案治疗[培门冬酶注射液:2500 IU/m² 肌肉注射,第 1、14 天;环磷酰胺:800 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹,第 1 天;伊达比星:6~8 mg(总量 10 mg),第 1~3 天;长春地辛:4 mg,第 1 天;地塞米松:20 mg/d,第 1~7 天]。14 例接受 VTLP \pm CTX 方案治疗(吡柔比星:40 mg/m² 分 3 d 或柔红霉素 30~45 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹,第 8、15、22、29 天;长春地辛:3 mg/m² 或长春新碱

1.5 mg/m², 第 8、15、22、29 天; 培门冬酶注射液: 2500 IU/m², 第 14、28 天; 或左旋门冬酰胺酶 5000 U/m², 第 8、11、14、17、20、23、26、29 天; 环磷酰胺: 800 mg · m⁻² · d⁻¹, 第 1 天; 泼尼松 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 第 1~14 天, 后改为口服逐渐减量到第 30 天停用, 每 28 d 为一个周期, 共 1 个周期)。

1.3 疗效评价标准

CR 按照美国国立癌症网指南定义: 临床无白血病浸润表现; 外周血分类无幼稚细胞; 中性粒细胞绝对数 > 1 × 10⁹/L; 血小板计数 > 100 × 10⁹/L; 骨髓系三系恢复造血且原始及幼稚淋巴细胞 < 5%; 4 周内无复发。OS 时间定义为初诊时间至患者死亡或随访结束, RFS 时间为缓解时间至复发或死亡或随访结束。随访截止日期为 2021 年 10 月 31 日。

MRD 检测: 采用流式细胞术进行骨髓 MRD 检测, 实验仪器为 FAC-Sort 型流式细胞仪。诱导缓解治疗第 26~35 天(中位天数 33 d) MRD ≥ 0.01% 表示 MRD 阳性, < 0.01% 表示 MRD 阴性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。病例特征及缓解率的比较采用 Fisher 精确概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存率的比较采用 log-rank 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

21 例患者中, 男 14 例, 女 7 例, 中位年龄 27 (16~57) 岁, 中位 WBC 7.84 × 10⁹/L (0.72 × 10⁹/L~249.88 × 10⁹/L), 3 例合并复杂染色体核型, 均为男性, 分别为 46, Y[7], 45, XYY, add(1)(p34), +7, add(7)(p15), -12, -15, -17, +18[3]; 47, XY+X(7)46, XY(11); 46, XY, t(10;11)(p13;q21) c[20]。其中 2 例伴 TP53 突变阳性, 5 例 NOTCH1 突变阳性, 2 例 FBXW7 突变阳性, 2 例 NRAS 突变阳性, 2 例 KRAS 突变阳性, 1 例 SH2B3 突变阳性, 1 例 MTHFR-677C 突变 T 阳性, 1 例 TCRAD 突变阳性, 1 例 CRLF2 突变阳性。21 例患者的临床特征见表 1。

2.2 疗效

首次诱导治疗过程中 7 例接受 PCIOD 方案治疗, 14 例接受 VTLP 样方案治疗。7 例接受 PCIOD 患者中, 5 例(71.43%) 达细胞学缓解, 2 例(28.57%) MRD 阴性。VTLP 样方案中 7 例(50.00%) 细胞学缓解, 1 例(7.14%) MRD 阴性, 2 组 CR 率比较差异无统计学意义(P = 0.640), MRD 转阴率在 PCIOD 组增高, 但差异无统计学意义(P = 0.508), 见表 2。

表 1 患者临床特征

| 临床特征 | 例数 |
|--|----|
| 性别 | |
| 男 | 14 |
| 女 | 7 |
| 年龄/岁 | |
| 16~34 | 13 |
| ≥35 | 8 |
| 初诊时外周血 WBC/(×10 ⁹ · L ⁻¹) | |
| >100 | 2 |
| ≤100 | 19 |
| 初诊时合并中枢神经系统白血病和(或)睾丸白血病 | |
| 有 | 1 |
| 无 | 20 |
| 纵隔包块 | |
| 有 | 3 |
| 无 | 18 |
| 细胞遗传学 | |
| 正常染色体 | 14 |
| 复杂染色体 | 3 |
| 未测 | 4 |
| 初始诱导治疗效果 | |
| 1 个疗程诱导后 CR | 12 |
| 1 个疗程诱导后未缓解 | 9 |
| 2 个疗程后 CR | 19 |
| 2 个疗程后未缓解 | 1 |
| 失访 | 1 |
| 移植 | |
| 是 | 14 |
| 否 | 7 |

表 2 首次诱导及 2 个疗程后 CR 率及 MRD 转阴率

例(%)

| 组别 | 例数 | 诱导后 CR | MRD 阴性 | 第 2 个疗程后 CR | 第 2 个疗程后 MRD 阴性 |
|----------|----|----------|----------|-------------|-----------------|
| PCIOD | 7 | 5(71.43) | 2(28.57) | 6(85.71) | 5(71.43) |
| VTLP±CTX | 14 | 7(50.00) | 1(7.14) | 12(85.71) | 7(50.00) |

2.3 主要不良反应

化疗后骨髓抑制、粒细胞缺乏伴发热、败血症为治疗过程中主要不良反应。7 例 PCIOD 方案患者中 3 例发生肺部感染, 1 例合并败血症(肺炎克雷伯菌), WBC 最低降至 0.36 × 10⁹/L (0.05 ×

10⁹/L~0.85 × 10⁹/L), 中性粒细胞绝对值 0.01 × 10⁹/L (0~0.03 × 10⁹/L), 血小板计数最低 15.6 × 10⁹/L (1 × 10⁹/L~72 × 10⁹/L), 血红蛋白最低 61.7(46~108) g/L, 中性粒细胞 < 0.5 × 10⁹/L 的中位时间 13(6~26) d, 发热持续天数 8(4~18) d。

所有患者均无治疗相关死亡。14 例 VTLP 样方案患者中 5 例 (35.71%) 发生肺部感染, 3 例 (21.43%) 合并败血症, WBC 最低降至 $0.57 \times 10^9/L$ ($0.16 \times 10^9/L \sim 0.46 \times 10^9/L$), 中性粒细胞绝对值 $0.07 \times 10^9/L$ ($0 \sim 0.5 \times 10^9/L$), 血小板计数最低 $37.8 \times 10^9/L$ ($3 \times 10^9/L \sim 136 \times 10^9/L$), 血红蛋白最低 53.1 (48~115) g/L, 中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间 10 (6~26)d, 发热持续中位天数为 6.6 (0~19)d。见表 3。

2.4 移植及 MRD 状态对 OS 率的影响

随访至 2021 年 10 月, 21 例患者中 14 例行异基因造血干细胞移植, 7 例行单纯化疗。行移植的 14 例患者中 2 例死亡, 其中 1 例因移植后重症感染, 感染性休克死亡, 另 1 例为移植前 MRD 持续阳性的患者, 移植后 13 个月因复发死亡。未行移植的 7 例患者中 1 例失访, 其余患者均死亡。14 例行移植患者中 3 例患者移植前 MRD 阳性, 其中 1

例患者移植后复发死亡, 2 例存活, 11 例 MRD 阴性患者除合并中枢神经系统白血病患者外全部存活, 但两者比较差异无统计学意义 ($P=0.35$), 可能与病例数较少有关, 见表 4, 图 1a, b。而首疗程 CR, 移植前 MRD 阴性患者的 OS 均优于未缓解, MRD 阳性患者, 但因病例数较少, 2 组比较差异无统计学意义, 见图 1c, d。

表 3 主要不良反应发生率 例 (%)

| 主要不良反应 | PCIOD 方案 (7 例) | VTLP 样方案 (14 例) |
|----------|----------------|-----------------|
| 败血症 | 1 (14.29) | 3 (21.43) |
| 粒细胞缺乏伴发热 | 3 (42.86) | 9 (64.29) |
| 肺部感染 | 3 (42.86) | 5 (35.71) |
| 急性胰腺炎 | 0 | 2 (14.29) |
| 肝功能损害 | 3 (42.86) | 3 (21.43) |
| 尿酸增高 | 0 | 3 (21.43) |

表 4 HSCT 可提高 ETP-ALL 患者长期 OS 率

| 诱导化疗 | 例数 (21 例) | 移植 (14 例) | 未移植 (7 例) |
|----------|-----------|------------------------------|--------------------|
| PCIOD 方案 | 7 | 5 例, 1 例死亡 (因严重感染、呼吸衰竭死亡) | 2 例均死亡 |
| VTLP 样方案 | 14 | 9 例, 1 例死亡 (MRD 持续阳性, 因复发死亡) | 5 例 (4 例死亡, 1 例失访) |

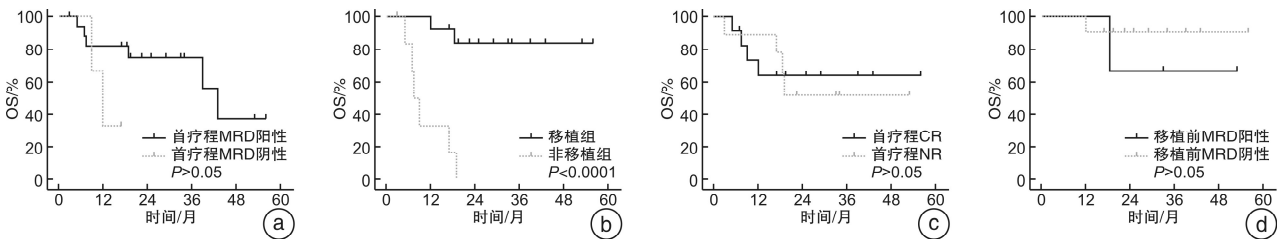


图 1 移植及 MRD 阴性对 ETP-ALL 预后影响

3 讨论

ALL 是一种 B 系或 T 系淋巴细胞在骨髓内异常增生的血液系统恶性肿瘤。儿童 T-ALL 5 年 OS 率为 75%~85%, 而成人 T-ALL 患者 5 年 OS 率不到 50%^[7], 国内普遍较之更低。WHO 根据 T 细胞在胸腺内分化阶段将 T-LBL/ALL 按免疫表型可分为祖 T、前体 T、皮质 T 和髓质 T-ALL 4 个亚型, 不同表型的临床特点及预后异质性较大。ETP-ALL 是一种特殊的 T-ALL 亚型, 具有干细胞以及髓系细胞的相关特性, 对标准的强化化疗反应差, 诱导缓解率低, 复发风险高。2016 年 Jain 等^[2] 比较了不同类型 T-ALL 预后, 其中胸腺 (43%) 是最常见的 T-ALL/LBL 亚型, 其次是早期 (40%) 和成熟 (17%), ETP-ALL 与成熟 T、胸腺 T 相比, 其 OS 明显下降。

近年来, 在 ETP-ALL 的遗传学异常及分子机制取得了较大进展, 但 ETP-ALL 的诊断及治疗仍极具挑战性。ETP-ALL 具有独特的免疫表型和遗

传特征, 其基因表达谱与髓系造血干细胞相似, 伴有多种基因突变, 包括激酶信号传导通路相关基因 (FLT3、JAK1、JAK3、IL-7R、NRAS、KRAS 等)、编码发育和分化相关转录因子 (ETV6、GATA3、HOXA、LMX2、RUNX1、WT1 等)、表观遗传学调控基因异常 (DNMT3A、EED、EZH2、SUZ12、PHF6 等) 以及基因重排异常 (STIL-TAL1、MEF2A、KMT2A、NUP98), 典型 T-ALL 中常见的基因突变, 如 NOTCH1 活化性突变和 CDKN2A/B 缺失发生率^[8-9]。在本研究中, 由于早期检测条件受限制, 共有 15 例患者行二代测序, 其中 2 例伴 TP53 突变阳性, 5 例 NOTCH1 突变阳性, 2 例 FBXW7 突变阳性, 2 例 NRAS 突变阳性, 2 例 KRAS 突变阳性, 1 例 SH2B3 突变阳性, 1 例 MTHFR-677CT 突变阳性, 1 例 TCRAD 突变阳性, 1 例 CRLF2 突变阳性, 因病例数较少, 未进一步统计分析。

根据《2021 年中国成人急性淋巴细胞病诊断

与治疗指南》^[10], 针对 Ph⁻ ALL 推荐长春新碱或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物(如柔红霉素、去甲氧柔红霉素: 6~10 mg/m², 2~3 d, 米托蒽醌 6~10 mg/m², 2~3 d 等)、糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松)为基础的 VDP 方案联合 CTX 和门冬酰胺酶组成 VDCLP、VTLP 方案化疗。而根据国内外不同中心报道, 使用 Hyper CVAD±奈达滨、改良 BFM 方案、VDCLP 治疗 ETP-ALL 首疗程缓解率 33.3%~70.0%, 而 MRD 阴性率为 10%~30%, 10 年 OS 率为 19%~31%^[1-3,5,11], 提示 ETP-ALL 患者常规诱导治疗效果欠佳, 预后不良, 需要积极探索新的治疗方法。而传统的 CVTLP/VTLP 方案激素使用时间长, 增加感染发生率及激素耐药性。CVTLP 方案较 VTLP 方案 CR 率高, 能提高细胞学 CR 率及 MRD 转阴率, 但因化疗周期较长, 部分患者因凝血功能异常或重症感染等并发症不能顺利完成完整化疗方案。目前柔红霉素是公认最强的抗白血病的蒽环类药物。国外相关文献报道, 其在难治复发 ALL 中具有很好的诱导缓解作用^[12-13], 但尚无大宗使用柔红霉素诱导治疗成人 Ph⁻ ALL 的报道。有 40 mg·m⁻²·d⁻¹ 使用, 亦有 10 mg/m² 或 12.5 mg/m² 每周方案的应用, 并且 10 mg/m² 认为是目前最佳的剂量^[12-14]。激素通过激素受体发挥杀肿瘤的作用, 但激素受体在不同的淋巴原始细胞的表达不一, 针对所有 ALL 采用相同的激素治疗, 可能患者并不获益, 并且可能增加感染和死亡。而新近的研究发现, 地塞米松较其他的激素具有更强的杀肿瘤细胞和透过中枢神经系统的作用, 目前在 ALL 的诱导治疗中更多推荐使用地塞米松替代泼尼松。有研究比较了泼尼松 40 mg·m⁻²·d⁻¹、地塞米松(6、18、150 mg·m⁻²·d⁻¹)3 d 在杀伤儿童 ALL 肿瘤负荷中的作用, 研究发现, 大剂量的地塞米松(18、150 mg·m⁻²·d⁻¹)具有更强的杀肿瘤作用, 并且可减少激素的耐药和提高低激素受体的激素敏感性^[15]。因此基于既往研究报道, 提出在调整 CVTLP 方案中的蒽环类药物为柔红霉素, 总量不超过 30 mg, 且泼尼松调整为地塞米松 20 mg 的 PCIOD 的短疗程方案治疗 ETP-ALL, 拟通过探讨新的合适的诱导方案来提高其缓解率, 降低复发率, 延长患者生存期。

国内外一些研究中心对 ETP-ALL 的治疗及预后均进行了研究报道。通常认为, ETP-ALL 是儿童 ALL 的不良预后因素^[1], 而在成人的预后认知尚存在争议, ETP-ALL 与其他非 ETP-ALL 相比, 其 EFS、OS 不同研究中心有不同的研究结果^[1,4-5], 可能与基因危险度分层所使用的强化化疗及异基因造血干细胞移植改善其预后有关。

本研究中我科使用 PCIOD 方案化疗的 7 例 ETP-ALL 中, 5 例(71.43%)达细胞学缓解, MRD

阴性患者 2 例(28.57%), 与国内相关中心报道相比提高了 CR 率及 MRD 转阴率^[1,12,16], 而使用 VTLP±CTX 方案化疗的 14 例 ETP-ALL 中 CR 率 50.00%(7/14), 而 92.86%(13/14)患者 MRD 阳性。因此可认为 PCIOD 方案较 CVTLP、VTLP 相比可提高 ETP-ALL 的 CR 率、MRD 转阴率, 为患者后续拟行造血干细胞移植提供更多机会, 但因病例数较少, 未进行统计分析, 后续有待大样本、多中心研究证实。

异基因造血干细胞移植能提高 ETP-ALL 患者的 EFS 及 OS, 但其复发率仍较高(25%~35%)。本研究中, 21 例患者中 14 例行异基因造血干细胞移植, 7 例行单纯化疗。行移植的 14 患者中共死亡 2 例, 其中 1 例因移植后重症感染、感染性休克死亡, 另 1 例移植前 MRD 持续阳性, 移植 13 个月后因复发死亡, 其余 12 例随访至 2021 年 11 月全部存活, 随访中位时间 19(3~56)个月, 未行移植的 7 例患者, 1 例失访, 其余患者均死亡($P<0.05$)。因此, 异基因造血干细胞移植可提高 ETP-ALL 长期 OS 率, 与国内外相关研究报道一致^[16]。MRD 对 ETP-ALL 预后目前尚有争议, 有研究报道 MRD 阴性患者 EFS、OS 更高, 但有相关中心认为 MRD 阳性并不影响 ETP-ALL 整体预后, 可能与后续强化疗、移植相关。本研究中, 14 例行移植患者中有 3 例患者移植前 MRD 阳性, 其中 1 例患者移植后复发死亡, 2 例存活, 11 例 MRD 阴性患者除合并中枢神经系统白血病患者外全部存活, 但两者比较差异无统计学意义($P=0.35$), 可能与病例数较少有关。3 例 MRD 阳性未行移植患者, 全部死亡。可认为 MRD 阳性患者预后差, 死亡率高, 但因病例数较少, 有待积累更多病例行统计学分析。

本研究进一步分析了诱导治疗过程中的主要不良反应, 化疗后骨髓抑制、粒细胞缺乏伴发热、败血症、肝功能损害为治疗过程中主要不良反应。7 例接受 PCIOD 方案患者中 3 例发生肺部感染, 其中 1 例合并败血症(肺炎克雷伯菌), 3 例粒细胞缺乏性发热, WBC 最低降至 $0.36 \times 10^9/L$ ($0.05 \times 10^9/L \sim 0.85 \times 10^9/L$), 中性粒细胞绝对值最低 $0.01 \times 10^9/L$ ($0 \sim 0.03 \times 10^9/L$), 血小板计数最低 $15.6 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L \sim 72 \times 10^9/L$), 血红蛋白最低 61.7(46~108) g/L, 中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$, 中位时间 13(6~26) d, 平均发热持续天数 8(4~18) d。所有患者均无治疗相关死亡。而 14 例 VTLP/CVTLP 方案患者中 5 例发生肺部感染, 3 例发生败血症, 9 例为粒细胞缺乏性发热, 2 例发生急性胰腺炎。与传统方案相比, 主要不良反应发生率并未增加。

近年来, 随着对 ETP-ALL 各种遗传变异的分子发病机制的深入了解, 分子靶向药物、免疫治疗

药物、新型抗体药物及细胞治疗等新疗法的出现,为成人 ETP-ALL 的治疗带来了新的选择。奈达滨、CD38 单抗、芦可替尼^[17-18]、组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[19-20]、bcl-2 抑制剂^[21-22]、ruxolitinib 在小规模临床报道中取得了一定的治疗疗效,但缺乏大规模临床研究数据支持。表观遗传学异常和 FLT3 突变在 ETP-ALL 中很常见,可能从低甲基化剂、BET 抑制剂和 FLT3 抑制剂获益。单克隆抗体和 CAR-T 疗法在内的细胞免疫治疗在难治复发 B-ALL 中发挥了重要作用。目前国际临床试验把靶点集中在 CD2、CD5、CD7 三个靶点上,并与针对 CD33、CD38、CD123 的单克隆抗体一起引入临床试验。CAR-T 治疗因 T 细胞特殊靶点问题限制其在 T-ALL 中的广泛开展。风险适应治疗及异基因造血干细胞移植能提高 ETP-ALL 患者的 EFS 及 OS,但复发率仍较高(25%~35%)^[23-26]。

综上所述,ETP-ALL 恶性程度高,治疗效果差,整体预后差。PCIOD 方案可提高 ETP-ALL 患者的 CR 率及 MRD 转阴率,且不增加治疗相关死亡率,但因病例数较少,有待积累更多病例进行统计学分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] 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.
- [3] 黄走方,王婷玉,傅明伟,等.成人早期前体 T 急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(11): 833-837.
- [4] 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.
- [5] Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2021, 137(14): 1879-1894.
- [6] 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.
- [7] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 1030-1043.
- [8] Sin CF, Man PM. Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 750789.
- [9] Liu Y, Easton J, Shao Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(8): 1211-1218.
- [10] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 705-716.
- [11] 林娜,刘正华,夏雪娇,等.成人早期前体 T 急性淋巴细胞白血病(ETP-ALL)与非 ETP-ALL 的临床特点对比[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(21): 3875-3877.
- [12] Koh KN, Im HJ, Kim H, et al. Outcome of Reinduction Chemotherapy with a Modified Dose of Idarubicin for Children with Marrow-Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (CALL)-0603 Study[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(4): 642-649.
- [13] Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2002, 95(3): 581-587.
- [14] Zhou L, Liu X, Liu H, et al. A comparative study of idarubicin 12 mg/m² and 8 mg/m² combined with cytarabine as the first induction regimen for adult acute myeloid leukemia patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 985-991.
- [15] Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, et al. Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4): 1040-1046.
- [16] Zhang Y, Qian JJ, Zhou YL, et al. Comparison of Early T-Cell Precursor and Non-ETP Subtypes Among 122 Chinese Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1423.
- [17] Neumann M, Heesch S, Gökbuget 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.
- [18] Maude SL, Dolai S, Delgado-Martin C, et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(11): 1759-1767.
- [19] Bernt KM, Neff T. The role of polycomb repressive complex 2 in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(5): e1166309.
- [20] 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.

- [14] Coon WW. Splenectomy in the treatment of hemolytic anemia[J]. Arch Surg, 1985, 120(5): 625-628.
- [15] Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, et al. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders[J]. Am J Surg, 2012, 204(6): 1019-1020.
- [16] Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia[J]. Blood, 2021, 137(10): 1283-1294.
- [17] Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 647-654.
- [18] Chen M, Zhuang J, Yang C, et al. Rapid response to a single-dose rituximab combined with bortezomib in refractory and relapsed warm autoimmune hemolytic anemia[J]. Ann Hematol, 2020, 99(5): 1141-1143.
- [19] Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and health care resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers[J]. Am J Hematol, 2018, 93(9): E243-E246.
- [20] Rattarittamrong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia[J]. Hematology, 2016, 21(6): 368-374.
- [21] Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, et al. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias[J]. Am J Hematol, 2015, 90(8): E149-E151.
- [22] Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(10): 857-872.
- [23] Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö CM, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): Function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain[J]. Immunol Rev, 2009, 228(4): 58-73.
- [24] Takata M, Kurosaki T. A role for Bruton's tyrosine kinase in B cell antigen receptor-mediated activation of phospholipase C- γ 2[J]. J Exp Med, 1996, 184(1): 31-40.
- [25] Mohamed AJ, Nore BF, Christensson B, et al. Signaling of Bruton's tyrosine kinase, Btk[J]. Scand J Immunol, 1999, 49(2): 113-118.
- [26] Wen TY, Wang JS, Shi YK, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: Drug development advances[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 312-332.
- [27] Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(7): 763-773.
- [28] Feng YF, Duan WM, Cu XC, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors in treating cancer: A patent review (2010-2018)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(4): 217-241.
- [29] Liang CY, Tian DN, Ren XD, et al. The development of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitors from 2012 to 2017: A mini-review[J]. Eur J Med Chem, 2018, 151(1): 315-326.
- [30] Brullo C, Villa C, Tasso B, et al. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7641.
- [31] Liu J, Chen C, Wang D, et al. Emerging small-molecule inhibitors of the Bruton's tyrosine kinase (BTK): Current development[J]. Eur J Med Chem, 2021, 217(2): 113329.
- [32] Lorenzo-Vizcaya A, Fasano S, Isenberg DA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: A new therapeutic target for the treatment of SLE? [J]. Immunotargets Ther, 2020, 9(3): 105-110.

(收稿日期: 2022-04-03)

(上接第 66 页)

- [21] Chonghaile TN, Roderick JE, Glenfield C, et al. Maturation stage of T-cell acute lymphoblastic leukemia determines BCL-2 versus BCL-XL dependence and sensitivity to ABT-199 [J]. Cancer Discov, 2014, 4(9): 1074-1087.
- [22] Peirs S, Matthijssens F, Goossens S, et al. ABT-199 mediated inhibition of BCL-2 as a novel therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2014, 124(25): 3738-3747.
- [23] Hoelzer D, Thiel E, Arnold R, et al. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-ALL: results of 744 patients treated in three consecutive GMALL studies[J]. Blood, 2009, 114: 324-324.
- [24] 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.
- [25] 赵艳丽, 陆佩华. CAR-T 细胞治疗在急性 B 细胞淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(9): 603-607.
- [26] 张宜婧, 沈利, 向春丽, 等. 成人急性淋巴细胞白血病免疫治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1): 82-86.

(收稿日期: 2022-05-30)