

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.028

T-LBL/ALL 1 例并文献复习

周洪静, 王 利, 王建渝, 张红宾
(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R551.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2011-12-14

T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 是主要来源于胸腺组织的恶性肿瘤, 呈高度侵袭性, 病情进展快, 70% 病例在诊断时已是 IV 期, 疗效及预后差。当本病侵犯骨髓, 致骨髓中瘤细胞 >20% 时则诊断为 T 淋巴母细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)。因此, 探索有效的治疗手段显得格外重要。现将本院 2011 年收治的 1 例 T-LBL/ALL 分析如下。

1 病历摘要

男, 15 岁。因发现全身浅表淋巴结肿大 2 周入院。查体: 精神状态佳, 皮肤黏膜无苍白、黄染及瘀点。颈部、腋窝及腹股沟均可扪及数个大小不等的淋巴结, 最大约 20 mm × 50 mm, 质韧, 无压痛、破溃, 多数可推动, 少数固定。腹软, 脾脏肋下 3 cm, 肝肋下未及。心肺神经系统无阳性体征。血常规: 白细胞 5.23×10^9 个/L, 血红蛋白 147 g/L, 血小板 226×10^9 个/L, 未见幼稚细胞。骨髓穿刺涂片示: 粒系、红系增生轻度受抑, 淋巴瘤细胞占 79%, 示淋巴瘤白血病。化学染色示: POX (-)、PAS (+)、NAE (-)、NAE-NaF (-)。左颈部淋巴结病理检查示: 非霍奇金淋巴瘤, 免疫组化: CD45RO (+)、TDT (+)、CD99 (+)、CD7 (+)、Bcl-6 散在 (+)、CD3 (+)、CD10 (-)、CD79a (-)、CD21 (-)、PAX-5 (-)、Ki67 40% (+)、CD20 (-), 考虑 T 淋巴母细胞淋巴瘤。胸部 CT 示: ①双侧腋窝及左侧颈根部多发肿大淋巴结, 纵膈内未见肿大淋巴结。②扫描层面肝脏未见异常, 脾脏增大。全身浅表淋巴结彩超示: 双侧颈部 (最大 19 mm × 14 mm)、腋窝 (最大 34 mm × 16 mm)、腹股沟区 (最大 30 mm × 14 mm) 异常低回声 (考虑肿大淋巴结), 加彩后其内及周边均可探及丰富的血流信号。腹部 B 超示: ①脾大; ②腹主动脉旁异常低回声 (考虑肿大淋巴结); ③左肾结石。根据 2008 年《造血与淋巴组织肿瘤》WHO 分类法诊断为 T-ALL。

治疗经过: 确诊后立即予环磷酰胺 1 g d1、d15, 去甲氧基柔红霉素 10 mg d1~3, 长春地辛 4 mg d1、d8、d15、d22, 地塞米松 20 mg d1~28 (逐渐减量至 10 mg 维持), 培门冬酶 4 000

U d14、d28 方案诱导缓解治疗。化疗第 14 天复查骨髓示淋巴瘤细胞 36%, 达到 PR, 第 25 天复查骨髓提示完全缓解。后给予 2 次环磷酰胺 1 g d1, 去甲氧基柔红霉素 10 mg d1~3, 长春地辛 4 mg d1, 地塞米松 20 mg d1~7+大剂量 MTX (4 g d8) 方案巩固强化治疗。复查彩色 B 超提示腹部淋巴结消失, 浅表淋巴结较前缩小 70% 以上。复检骨髓一直处于完全缓解状态。因患者诊断为 T 淋巴母细胞白血病, 故首选为异基因造血干细胞移植, 但由于缺乏合适的异基因移植供者, 后采用依托泊苷 100 mg d1~3+MTX 4 g d8+环磷酰胺 1 g d1, 去甲氧基柔红霉素 10 mg d1~3, 长春地辛 4 mg d1, 地塞米松 20 mg d1~7 方案行造血干细胞采集前的动员化疗, 并采集外周血 MNC 备用。每次化疗后均行腰穿检查及鞘内注射甲氨喋呤+阿糖胞苷+地塞米松预防中枢神经系统白血病, 脑脊液检查均无异常。2 周后行自体造血干细胞移植, 预处理方案为 CEAC, 移植过程顺利。移植后第 8 天白细胞上升 $>0.5 \times 10^9$ 个/L, 第 12 天血小板持续 3 d $>20 \times 10^9$ 个/L, 提示造血重建。现移植后已随访 6 月, 复查骨髓仍示完全缓解。复查腹部 B 超示脾脏正常大小, 腹主动脉旁及双侧髂血管旁未见异常回声; 浅表淋巴结 B 超示: 仅见左侧腹股沟、左侧髂窝各一枚肿大淋巴结, 大小均约 10 mm × 5 mm 左右, 加彩后其内及周边均未探及血流信号。目前仍在做中华骨髓库配型。

2 讨论

既往认为, T-LBL 与 T-ALL 有着极其相似的生物学特征, 不仅具有相同的形态学特征及免疫表型, 而且治疗方法也极其相似。故有学者认为 T-LBL 和 T-ALL 是一种疾病的两种名称, 称之为 T-淋巴母细胞淋巴瘤/白血病, 一般认为 T-LBL 是 T-ALL 的前体。然而, 最近研究者通过分析 T-LBL 与 T-ALL 患者基因表达谱, 发现二者在与药物反应、血管生成及信号通路等相关的重要基因表达上有较大差异^[1], 免疫表型出现频率也有不同^[2], 因此认为 T-LBL 与 T-ALL 是两个完全不同的疾病。

采用目前的治疗方法, T-LBL/ALL 总体预后不良, 现有治疗方法仍以化疗为主, 复习国内外文献后, 将治疗上存在的问题综合为两个方面。一是化疗方案的选择, 是 NHL 的方案还是 ALL 的方案更有效? 对这个问题, 目前的意见相对统一,

作者介绍: 周洪静 (1987-), 女, 硕士,

研究方向: 血液内科。

通信作者: 王 利, 女, 副教授, Email: liwangls@yahoo.com。

认为 2 种方案均有效,但应用中有区别。对于 T-LBL 的初诊者,如果还没有出现骨髓或其它器官侵犯,可以用 NHL 的标准方案。而治疗期间一旦出现肿块或是累及骨髓和其它器官时,则应换用 T-ALL 的治疗方案。在诱导缓解阶段,长春新碱、地塞米松加 L-门冬酰胺酶治疗 T-ALL 完全缓解率达到 90%,具有更高风险的患者可加用蒽环类(如:柔红霉素)药物。如果诱导治疗 4 周末缓解,提示预后差。在巩固强化阶段,当患者达到 CR 后,加用大剂量的阿糖胞苷、甲氨蝶呤是最常用的方案。维持治疗阶段:巩固强化治疗后,口服 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤,持续 18 个月到 24 个月,必要时加用长春新碱和皮质类固醇^[2]。我科病人首诊为 T-LBL 伴有骨髓浸润,给予 T-ALL 类型方案大剂量化疗后达到完全缓解,与文献报道相符。

从本例患者可见,蒽环类药物的选择对缓解及其持续时间有着不容忽视的作用。以去甲氧基柔红霉素(善唯达 IDA)代替柔红霉素,可能明显提高了缓解率并延长缓解时间。有报道,在 1 项 23 例成人复发难治性急性淋巴细胞白血病的观察中,均给予 FCIG 方案(IDA10 mgd1~3),结果第 1 疗程获 CR9 例,PR13 例。获得 CR 病人粒缺平均持续时间为 20 d,PLT $<20\times 10^9$ 个/L 的平均持续时间为 23 d,78.2%病人发生口腔黏膜炎,43.3%的患者发生肝功能损害,但均经过对症处理后好转。在获得 CR 的 9 例病人中 7 例行了异基因造血干细胞移植,其平均无病生存期为 10 个月^[3]。我科患者在诱导缓解及巩固维持治疗方案中均使用善唯达,推测较长的缓解期与此有关,提示 IDA 对 T-ALL 治疗有较好疗效。但还需增加病例数,延长观察时间,并设计对照组来客观评价。

鞘内注射对防治 CNS 白血病也至关重要,常用药物为甲氨蝶呤或阿糖胞苷和地塞米松。研究认为三联药物鞘内注射的效果优于两联药物。而对某些伴有高白细胞的患者,可同时鞘内注射和颅脑照射治疗,但颅脑照射的优越性尚不明确^[4]。我科病人共行 3 次腰穿检查并鞘内注射甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松预防中枢神经系统白血病,3 次脑脊液检查均无异常。且患者长期随访无中枢系统白血病的临床表现。

另一方面,是否需要行造血干细胞移植,回答是肯定的。化疗后进行造血干细胞移植能够提高患者的长期生存率,减少耐药的发生,包括异体造血干细胞移植和自体造血干细胞移植。首选异体还是自体?对于骨髓受累者,首选为异基因造血干细胞移植,没有 HLA 配型相合供体的患者,可选用大剂量的 VP-16 加 TBI 作为预处理方案的自体造血干细胞移植。自体移植复发者可再行异体移植^[5]。我科病人因诊断为 T-ALL,故首选异基因造血干细胞移植,但因找不到合适供者,选用了自体移植,移植后随访 6 月一直处于 CR 状态,故对于 T-LBL 合并了骨髓浸润的患者,选用含去甲氧基柔红霉

素的 T-ALL 类型化疗方案加自体外周血干细胞移植是可行的,患者预后也较好,但因病例数少,观察时间短,还需要进一步大量临床试验证实。

除了常规大剂量化疗加干细胞移植的治疗方法外,一些新药也逐渐被研发。2005 年由美国 FDA 批准快速通道上市的新药奈拉滨(Nelarabine),对复发难治性 T-LBL/ALL 治疗有显著疗效。该药是脱氧鸟苷的衍生物。临床观察主要毒副作用是骨髓抑制和神经系统毒性如引起格林-巴利综合征。目前 FDA 批准的适应症是两疗程化疗无效的 T-LBL/ALL 患者,对初诊患者的疗效尚需进一步的临床研究^[6]。

复习国内外文献后了解到该病的靶向治疗尚处于研究阶段,其中 NOTCH-1 基因是最大研究热点。该基因在 50% 以上的 T-ALL 患者中表达,可能是该病的主要致病基因,因而成为潜在的治疗靶标^[6]。另外,肝素连接表皮生长因子也认为是该病的致病基因之一,其抑制剂 cross-reacting material 197(CRM197)的抗肿瘤作用也处于体外实验阶段^[7]。相信在不久的将来,该病的治疗会取得突破性进展。

参 考 文 献

- [1] Basso K, Mussolin L, Lettieri A, et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(12):1063-1075.
- [2] Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia; a separate entity[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(3):214-221.
- [3] Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(12):792-795.
- [4] Stark B, Avrahami G, Nirel R, et al. Extended triple intrathecal therapy in children with T-cell acute lymphoblastic leukaemia; a report from the Israeli National all-studies[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1):113-124.
- [5] DeAngelo D J. Nelarabine for the treatment of patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(5):1121-1135.
- [6] Paganin M, Ferrando A. Molecular pathogenesis and targeted therapies for NOTCH1-induced T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Rev*, 2011, 25(2):83-90.
- [7] Kunami N, Yotsumoto F, Ishitsuka K, et al. Antitumor effects of CRM197, a specific inhibitor of HB-EGF, in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(7):2483-2488.

(责任编辑:冉明会)