

论 著

(临床研究)

小儿 T 系急性淋巴细胞白血病的临床预后分析

祁海啸, 缪宏梅, 马 丽, 蒯文霞, 吴梦颖, 朱从龙

【摘要】 目的 T 系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)属于小儿少见且高度恶性的肿瘤性疾病,研究其预后因素及临床特点,为临床带来一定的参考价值。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属淮安第一医院收治的 54 例 T-ALL 患儿的临床资料,所有患儿均采用上海儿童医学中心 SCMC-ALL-2009 化疗方案。统计分析研究对象的病史、实验室检查报告、影像学资料、预后情况等。采用 Kaplan-Meier 方法分析。**结果** 54 例患儿的中位生存时间为 43.5 个月,2 个疗程后的完全缓解率为 90.74%,3 年总生存率和无病生存率分别为 81.48%和 77.78%,其中 24 例(44.44%)初诊时伴有纵隔占位。54 例中有 10 例(18.51%)死亡,其中 6 例(11.11%)死于复发。单因素分析结果显示:年龄、性别、初诊白细胞数、D19 是否缓解、D35 是否缓解、初诊乳酸脱氢酶、纵隔占位、脾浸润、门冬酰胺酶总量是否足量对 3 年 OS 均有统计学意义($P<0.001$);多因素分析显示年龄($P=0.004$)、D35 骨髓是否缓解($P<0.001$)、D35 MRD($P<0.001$)、LDH($P=0.019$)是影响患者 3 年总生存率的独立危险因素。**结论** SCMC-ALL-2009 方案对小儿 T 系急性淋巴细胞白血病的总体疗效较好,少数患儿死亡主要是疾病复发,初诊时乳酸脱氢酶、年龄及 D35 缓解情况是独立危险因素。

【关键词】 T 系急性淋巴细胞白血病;小儿;疾病特点;预后分析

【中图分类号】 R733.71 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0028-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.006

Clinical prognosis of T cell acute lymphoblastic leukemia in children

QI Haixiao¹, MIAO Hongmei², MA Li¹, KUAI Wenxia¹, WU Mengying¹, ZHU Conglong¹

(1. Department of Pediatrics, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu, China; 2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Lianshui County, Lianshui 223400, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is a rare and highly malignant neoplastic disease in children. The study of its prognostic factors and clinical characteristics will bring certain reference value to the clinic. **Methods** The clinical data of 54 children with T-ALL admitted to Huai'an First Hospital were retrospectively analyzed. All children were treated with Shanghai Children's Medical Center - Acute Lymphoblastic Leukemia -2009 (SCMC-ALL-2009) chemotherapy program. The medical history, laboratory examination report, imaging data and prognosis of the subjects were statistically analyzed. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results** The median survival time of the 54 children was 43.5 months. The complete remission rate after 2 courses of chemotherapy was 90.74%. And the 3-year overall survival and disease-free survival rates were 81.48% and 77.78%, respectively, of which 24 (44.44%) had mediastinal mass at the initial diagnosis. Of the 54 cases, 10 cases (18.51%) died, of which 6 cases (11.11%) died of recurrence. The results of univariate analysis showed that age, gender, white blood cell count at the first diagnosis, whether D19 remission, D35 remission, newly diagnosed level of lactate dehydrogenase, mediastinal mass, spleen infiltration, and the sufficient amount of asparaginase were statistically significant for 3-year OS ($P<0.001$). Multivariate analysis showed that age

($P=0.004$), whether D19 remission ($P<0.001$), D35 MRD ($P<0.001$) and LDH ($P=0.019$) were independent risk factors affecting the 3-year overall survival rate. **Conclusion** SCMC-ALL-2009 regimen has a good overall effect on T cell acute lymphoma, and recurrence is the main cause of death in a few children. Lactate dehy-

基金项目:南京医科大学科技发展基金项目(NMUB2018153)

作者单位:223300 淮安,南京医科大学附属淮安第一医院儿科
(祁海啸、马 丽、蒯文霞、吴梦颖、朱从龙);223400 涟水,淮安市涟水县人民医院儿科(缪宏梅)

通信作者:朱从龙, E-mail: zcc31045009@126.com

drogenase(at initial diagnosis), age and D35 remission were independent risk factors.

[Key words] T cell acute lymphoblastic; children; disease characteristics; prognostic analysis

0 引言

T 系急性淋巴细胞白血病(T cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)由早期的 T 细胞祖细胞分化而来,属于高度增殖的恶性肿瘤^[1-2],其病因尚不明确,可能与遗传、基因突变、环境污染、物理放射、细小病毒 B19 感染等因素有关^[3]。T-ALL 占小儿急性淋巴细胞白血病的 10%~15%^[4],所占比例较低,此类患者存在 T 细胞浸润器官的风险,浸润转移是疾病复发的主要后果,并与不良预后密切相关,趋化因子、整合素、Notch 信号通路等均参与了 T 细胞的浸润过程^[5]。因小儿 T 系急性淋巴细胞白血病发病率低,国内报道很少,苏州儿童医院曾报道了 38 例 T 系急性淋巴细胞白血病患儿的临床预后,并与 B 系急性淋巴细胞白血病做了比较^[6]。本研究回顾性分析 54 例 T-ALL 的临床病历资料及预后信息,收集时间长达 5 年余,并总结出 T-ALL 的临床特点及预后不良因素,在临床上具有一定的指导意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2009 年 5 月-2014 年 11 月南京医科大学附属淮安第一医院儿科收治的 54 例 T-ALL 患儿临床资料。纳入标准:①0~14 周岁;②所有患者均经形态学、免疫学、遗传学、分子生物学(MICM)检查确诊为 T-ALL,诊断标准符合 2016 年版《造血和淋巴组织的世界卫生组织肿瘤分类》。③初发患儿,来本科室就诊前未接受过任何白血病相关的治疗。所有患者根据性别、年龄、初诊白细胞数、初诊乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、纵隔占位、脾浸润、肝浸润、肾浸润、D19 是否缓解、D35 是否缓解等因素进行单因素分组。本研究通过南京医科大学附属淮安第一医院儿科的伦理委员会批注(批准号:KY-2022-096-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 通过医院电子病历查询系统、血液肿瘤科患者资料登记专科袋、定期电话随访等方法,收集并整理研究对象的病史、实验室检查报告、影像学资料、预后情况等相关数据。所有

患儿初诊时均检查白血病免疫分型,T 系标记包括 CD7、cCD3、TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 、CD3、CD4、CD8、CD1a、CD2、CD5、TDT。

1.2.2 治疗方案 所有患儿均采用上海儿医中心 SCMC-ALL-2009 化疗方案^[7],具体化疗方案参考文献。54 例 T-ALL 患儿均归为高危组,按高危组化疗方案治疗。

1.2.3 疗效评估及随访 D19、D35、再诱导方案治疗前、维持治疗期间每隔半年等时间均行骨髓穿刺检查,检查内容包括细胞形态学判断原始、幼稚细胞比例、流式细胞术监测 MRD。MRD 的监测采用流式细胞术的方法,采用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)方法筛查突变基因,包括 BCR-ABL1、MLL、TEL-AML1、PDEGFRb、C-myc。原始、幼稚细胞比例<5%为 M1 骨髓象,5%~25%为 M2 骨髓象,>25%为 M3 骨髓象。MRD 监测以单克隆抗体组合群为标记,筛选肿瘤细胞上联合表达而正常细胞上没有表达的免疫表型,灵敏度为 10^{-4} ,MRD<0.01%定义为阴性,MRD>0.01%为阳性。完全缓解(complete remission, CR)定义为 M1 骨髓象;复发定义为 M2 或 M3 骨髓象或发生髓外复发。总生存期(overall survival, OS)指从初诊日期至死亡或随访截止的时间,无事件生存期(event-free survival, EFS)指从初诊时间至第一次事件(复发、死亡或随访截止日期)的时间,随访截止日期是 2017 年 3 月 30 日。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 进行分析,年龄等连续性变量采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 进行统计描述,生存函数的计算采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析的计算采用卡方检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 54 例患儿中男 43 例,女 11 例,男女比例为 3.9:1。其中年龄小于 10 岁的有 32 例,大于 10 岁的 22 例。患儿初诊时白细胞(WBC)数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的 28 例(51.85%), $> 50 \times 10^9/L$ 的 26 例(48.15%);LDH 初诊时 $\leq 2000 U/L$ 的 25 例(46.30%), $> 2000 U/L$ 的 29 例(53.70%);其中伴有

纵隔浸润的 24 例 (44.44%), 伴有肝浸润的 19 例 (35.19%), 伴有肾浸润的仅 5 例 (9.26%)。初发时出现肿瘤溶解的有 3 例 (5.56%), 3 例患儿的初诊 WBC 均 $\geq 180 \times 10^9/L$, LDH 均 $> 3300 U/L$, 肿瘤负荷较高, 其中有 2 例因肿瘤溶解转入儿科重症监护病房, 平稳后转出继续化疗。所有患儿的临床特征见表 1。

表 1 54 例 T 系急性淋巴细胞白血病患儿的临床特征

临床特征	n	百分比 (%)	中位数 (范围)
性别			
男	43	79.63	-
女	11	20.37	-
年龄			
≤ 10 岁	32	59.26	7.01 (1.10~9.93)
> 10 岁	22	40.74	12.20 (10.03~15.59)
WBC			
$\leq 50 \times 10^9/L$	28	51.85	10.40 (1.10~45.00)
$> 50 \times 10^9/L$	26	48.15	154.85 (58.20~550.00)
LDH			
$\leq 2000 U/L$	25	46.30	1048 (324~1908)
$> 2000 U/L$	29	53.70	4696 (2059~22600)
纵隔浸润			
无	30	55.56	-
有	24	44.44	-
肝浸润			
无	19	35.19	-
有	35	64.81	-
脾浸润			
无	27	50.00	-
有	27	50.00	-
肾浸润			
无	49	90.74	-
有	5	9.26	-
初发时肿瘤溶解			
无	51	94.44	-
有	3	5.56	-
FISH 检测			
MLL (+)	2	3.70	-
C-myc (+)	1	1.85	-
D19 BM			
CR	30	56.60	-
No CR	23	43.40	-
D19 MRD			
$< 0.01\%$	14	31.82	-
$\geq 0.01\%$	30	68.18	-
D35 BM			
CR	49	90.74	-
No CR	5	9.26	-
D35 MRD			
$< 0.01\%$	27	62.79	-
$\geq 0.01\%$	16	37.21	-
门冬酰胺酶总量			
足量	11	20.37	-
未足量	43	79.63	-

2.2 骨髓检查 54 例患儿中有 2 例 MLL 基因阳性, 1 例 C-myc 阳性。

2.3 疗效评估及预后随访 54 例患儿诊断明确后均按序化疗, 2 个疗程后有 49 例 (90.74%) 患儿达到 CR 水平, 随访过程中有 6 例复发后均死亡, 复发率为 11.11%。有 2 例进行了异基因造血干细胞移植: 1 例 D35 骨髓未缓解且 D35 MRD 16.7%, D69 达 CR 后移植; 另 1 例 D35 缓解后按序化疗, 诊断治疗 21 个月后出现 MRD 跳阳, 行转阴方案后移植, 2 例患儿至随访日仍存活。54 例患儿的中位生存时间为 43.5 (1.27~86.60) 个月, OS 和 3 年 DFS 分别为 81.48% 和 77.78%, 失访 4 例, 44 例 (81.48%) 存活, 10 例 (18.52%) 死亡, 其中 6 例死于复发, 其余 4 例均为初始治疗未缓解后死亡。生存曲线见图 1。

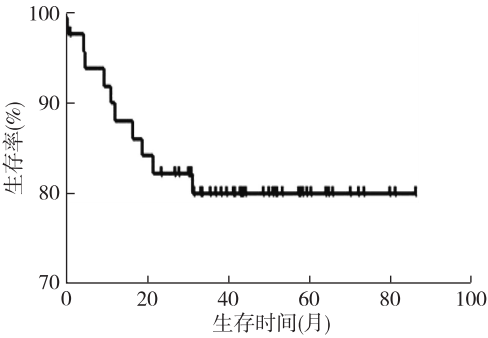


图 1 54 例 T 系急性淋巴细胞白血病患儿的生存曲线

2.4 预后因素分析 单因素分析后发现: 脾浸润和肾浸润对患儿 3 年 OS 无统计学意义 ($P > 0.05$); 年龄 (> 10 岁)、性别、初诊白细胞数 ($WBC > 50 \times 10^9/L$)、D19 骨髓是否缓解、D19MRD ($\geq 0.01\%$)、D35 骨髓是否缓解、D35MRD ($\geq 0.01\%$)、初诊 LDH ($> 2000 U/L$)、纵隔占位、脾浸润、门冬酰胺酶总量是否足量对 3 年 OS 均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。将 $P < 0.05$ 的因素纳入 COX 回归分析, 结果显示年龄 ($P = 0.004$)、D35 骨髓是否缓解 ($P < 0.01$)、D35 MRD ($P < 0.01$)、LDH ($P = 0.019$) 是影响患者 3 年总生存率的独立危险因素, 见表 3。

表 2 T 系急性淋巴细胞白血病患儿远期生存单因素分析

因素	n	存活时间 平均值(月)	χ^2 值	P 值
性别(男/女)	43/11	79.94/54.20	41.568	<0.01
年龄(≤ 10 岁/ >10 岁)	32/22	75.06/75.59	7.638	0.006
WBC			91.878	<0.01
$\leq 50 \times 10^9/L$	28	84.21		
$> 50 \times 10^9/L$	26	67.75		
LDH			51.545	<0.01
≤ 2000 U/L	25	77.53		
> 2000 U/L	29	73.16		
纵隔浸润(无/有)	30/24	78.70/72.51	67.579	<0.01
肝浸润(无/有)	19/35	77.82/73.53	0.000	0.988
脾浸润(无/有)	27/27	85.19/66.29	130.486	<0.01
肾浸润(无/有)	49/5	77.56/76.75	2.950	0.086
D19 BM(CR/无 CR)	30/23	85.40/64.94	156.391	<0.01
D19 MRD			41.275	<0.01
<0.01%	14	84.04		
$\geq 0.01\%$	30	63.70		
D35 BM(CR/无 CR)	49/5	81.10/11.92	558.196	<0.01
D35 MRD			140.401	<0.01
<0.01%	27	80.14		
$\geq 0.01\%$	16	59.04		
门冬酰胺酶总量			38.630	<0.01
足量	11	79.26		
未足量	43	75.62		

表 3 T 系急性淋巴细胞白血病患儿多因素生存分析结果

因素	SE	Wald	HR(95%CI)	P 值
年龄	0.354	42.859	10.144(5.069~20.298)	0.004
性别	0.740	0.276	1.475(0.346~6.289)	0.599
白细胞数	1.268	0.879	0.305(0.025~3.657)	0.349
D19 骨髓象	1.573	3.692	0.049(0.002~1.062)	0.055
D19 残留灶	0.437	3.959	0.165(0.070~0.389)	0.913
D35 骨髓象	0.293	218.157	75.726(42.645~134.466)	0.000
D35 残留灶	0.295	95.356	17.236(8.002~26.486)	0.000
LDH	1.253	5.508	18.929(1.624~220.630)	0.019
纵膈占位	0.251	0.014	0.971(0.594~1.588)	0.906
脾浸润	1.296	2.585	0.124(0.010~1.578)	0.108
门冬酰胺酶总量	1.510	3.618	0.057(0.003~1.091)	0.057

3 讨 论

T 细胞急性淋巴细胞白血病是一种侵袭性血液肿瘤,由 T 细胞祖细胞的恶性转化和扩增驱动引起。T-ALL 的当前治疗包括高强度联合化疗,可实现较高的总体生存率,在儿科患者中观察到很好的疗效^[8-9];尽管在一线治疗后反应率很高,但仍有少部分儿科患者会出现复发,复发性 T-ALL 的 10 年

OS 为 $21\% \pm 8\%$ ^[10],预后很差。有研究认为小儿 T-ALL 总体上比 B-ALL 的预后要差^[11],原因考虑如下:①T 细胞 ALL 患者通常比 B 细胞 ALL 患者年龄大,对化疗尤其是地塞米松和天冬酰胺酶的耐受性较差,并且髓外复发的风险增加;②大部分 B-ALL 患者具有利的遗传亚型(例如 ETV6-RUNX1 和高超二倍体),与 T-ALL 亚型相比,这具有更好的转归;③B-ALL 患者更容易接受可用的靶向治疗,例如费城染色体阳性和一些费城染色体样 ALL 可加用 ABL 类酪氨酸激酶抑制剂,以及 CD19 阳性和 CD22 阳性 B 细胞 ALL 病例可采用 car-T 等多种免疫疗法;然而 T-ALL 的新治疗选择则有限^[12]。本研究 54 例 T-ALL 患儿中大于 10 岁的有 22 例(占 40.74%),比例较高,年龄大会对化疗药物地米和天冬酰胺酶敏感性差些,进而影响预后,本研究单因素预后分析也证实了年龄是患儿 3 年 OS 的因素之一。本研究对所有患儿进行了常见的融合基因检测,只发现 2 例 MLL 基因阳性,1 例 C-myc 阳性,无相应的靶向药物治疗。靶向 T 细胞肿瘤的主要障碍之一是正常或肿瘤 T 细胞的激活或清除都可能引起明显的毒性,需要开发安全有效的新颖免疫疗法^[13]。

T-ALL 常表现出非常活跃的增值率和高肿瘤负荷,伴有高白细胞计数以及频繁的胸部肿块和胸腔积液^[14]。本研究 54 例中有 26 例(48.15%)初诊伴有高白细胞数($> 50 \times 10^9/L$),其中伴有胸部浸润的 24 例(44.44%),LDH(提示肿瘤负荷)初诊时 > 2000 U/L 的 29 例(53.70%),与文献报道的相一致^[15]。目前,微小残留灶仍是预测预后和推动临床决策的最佳因素^[16],本研究表明 D19 和 D35 的 MRD 结果与预后密切相关,MRD 偏高的患儿往往容易复发,预后相对较差。已有大样本研究门冬酰胺酶使用强度与生存率密切相关,其中有显示使用门冬酰胺酶大于 26 周者较小于 26 周者生存率提高近 20%^[17-18],此外门冬酰胺酶用量的增加可能对髓外白血病的复发有积极的控制作用^[19],本研究也提示门冬酰胺酶总量对预后有影响。多因素生存分析显示 LDH、年龄、D35 骨髓是否缓解、D35 MRD 是影响患者 3 年总生存率的独立危险因素,提示初诊时患儿的肿瘤负荷、年龄是否大于 10 岁及 D35(即诱导缓解 2 个疗程后)的缓解情况对预后影响较大。小于 10 岁的患儿预后较大年龄组患儿好些,原因

可能是该年龄段常伴有较好的融合基因,大年龄组患儿常存在 Ph 染色体^[20]。

综上所述,T 系急性淋巴细胞白血病是小儿少见且高度恶性的肿瘤性疾病,化疗是目前的主要治疗方法,SCMC-ALL-2009 方案对 T 系急性淋巴细胞白血病的早期反应及远期预后疗效较好,本研究还发现初诊时 LDH、年龄及 D35 缓解情况是影响预后的独立危险因素。由于本病发病率低,临床样本量有限,部分结论可能存在偏差,有待多中心的大样本临床研究进一步加深对小儿 T-ALL 的认识。

【参考文献】

- [1] 高举,陈晓曦. 儿童急性 T 淋巴细胞白血病诊治进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(4): 148-152.
- [2] Hefazi M, Litzow MR. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(4): 265-274.
- [3] 常林,陈红兵,朱纯亮,等. 细小病毒 B19 和儿童急性白血病关系的探讨[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 171-173.
- [4] Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Gene Chromosome Canc*, 2017, 56(2): 89-116.
- [5] Vadillo E, Dorantes-Acosta E, Pelayo R, *et al.* T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): New insights into the cellular origins and infiltration mechanisms common and unique among hematologic malignancies[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(1): 36-51.
- [6] 张艳兰,赵文理,聂述山,等. 儿童 T 系急性淋巴细胞白血病的临床特点及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(6): 1496-1500.
- [7] Liu K, Chu J, Dai Y, *et al.* Long-term follow-up of acute lymphoblastic leukemia in young children treated by the SCMC-ALL-2009 protocol[J]. *Leuk Lymph*, 2020, 61(12): 2850-2858.
- [8] Hunger SP, Lu X, Devidas M, *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1663-1669.
- [9] 于亚平. 儿童急性白血病的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2000, 13(z1): 50-54.
- [10] Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, *et al.* Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria-a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(4): 559-570.
- [11] Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): e142-e154.
- [12] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2): 166-178.
- [13] Ghione P, Moskowitz AJ, De Paola N, *et al.* Novel immunotherapies for t cell lymphoma and leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(6): 494-506.
- [14] Sanchez-Martin M, Ferrando A. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1124-1133.
- [15] Burns MA, Place AE, Stevenson KE, *et al.* Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(1): e28719.
- [16] Petit A, Trinquand A, Chevret S, *et al.* Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(3): 289-300.
- [17] Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, *et al.* Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymph*, 2018, 59(8): 1797-1806.
- [18] Gupta S, Wang C, Raetz EA, *et al.* Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1897-1905.
- [19] Schore RJ, Devidas M, Bleyer A, *et al.* Plasma asparaginase activity and asparagine depletion in acute lymphoblastic leukemia patients treated with pegaspargase on Children's Oncology Group AALL07P4[J]. *Leuk Lymph*, 2019, 60(7): 1740-1748.
- [20] 郭晓红,翟晓文,钱晓文,等. 163 例儿童急性淋巴细胞白血病细胞遗传学特征[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 312-317.

(收稿日期:2022-06-02; 修回日期:2022-09-14)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)