

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.05.0581

• 病例报告 •

早期前体 T 细胞急性淋巴细胞白血病 1 例报告

朱士月¹, 陈志炉^{2*}

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053

2. 浙江省立同德医院血液科, 杭州 310012

[关键词] 早期前体 T 细胞急性淋巴细胞白血病; 临床特征; 基因检测; 治疗

[中图分类号] R 733.711

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2021)05-0581-04

Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case report

ZHU Shi-yue¹, CHEN Zhi-lu^{2*}

1. The 2nd Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Department of Hematology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

[Key words] early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; clinical features; genetic testing; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(5): 581-584]

1 病例资料 患者男, 39 岁, 因“反复发作 2 个月余”于 2018 年 9 月 10 日就诊于浙江省立同德医院。2018 年 7 月因低热 (37.8 °C) 伴疲倦嗜睡、右侧后背部疼痛, 影响睡眠曾就诊于当地医院, 查血常规示血小板计数降低 ($66 \times 10^9/L$), 其余无特殊; 超声检查示右侧颈部淋巴结肿大, 未治疗。后转至杭州市某三甲医院, 查血常规示: 白细胞计数 $7.8 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.03 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 128 g/L, 血小板计数 $137 \times 10^9/L$; 右侧颈部淋巴结活检病理结果提示 (右侧颈部淋巴结) 异型淋巴组织弥漫性增生; 免疫组织化学染色示: IgG、CD99 阳性, CD10、CD43、末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT) 80% 阳性, Ki-67 70% 阳性, CD23 小灶性阳性, CD3、CD45RO、CD5 部分阳性, IgM、CD38 散在阳性, 残存滤泡树突状细胞网 CD21 阳性, CD20、CD79a、细胞周期蛋白 D1、MUM1、Bcl-2、Bcl-6、PAX-5、CD138、EBER 阴性, CD2、CD19 阴性, CD7 强阳性。提示前体淋巴细胞肿瘤 (淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病, T 细胞来源可能)。经杭州市另一三甲医院病理会诊, 提示右侧颈部淋巴结淋巴造血系统肿瘤 (结合形态及免疫组织化学染色结果, 符合 T 淋巴母细胞性淋巴瘤诊断)。

于会诊医院就诊时, 查血常规示: 白细胞计数 $14.3 \times 10^9/L$, 淋巴细胞比例 0.546, 血红蛋白 131 g/L, 血小板计数 $147 \times 10^9/L$ 。颈部和肺部 CT 检查示: (1) 双侧颈部、腮腺内、颌下、颈后区、纵隔、肺门及腋窝多发淋巴结肿大, 考虑淋巴瘤可能; (2) 双侧上叶肺气肿; (3) 右下叶少许纤维灶。腹部超声检查无特殊表现。全身 PET-CT 扫描示: (1) 全身多发淋巴结肿大, ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 摄取增高, 符合淋巴瘤诊断, Deauville 评分 1~5 分; (2) 双侧颈部、左侧肩部、左上胸壁、左第 11 肋旁及双上臂皮下脂肪间隙或肌间隙多发高摄取结节, 考虑淋巴瘤浸润, Deauville 评分 5 分; (3) 鼻咽顶后壁及双侧壁增厚, 双侧扁桃体肿大, 均伴 FDG 摄取增高, 考虑淋巴瘤浸润, Deauville 评分 5 分; (4) 全身骨扫描示多处 FDG 摄取增高, 骨髓浸润不能除外。查骨髓细胞学检查示原始细胞比例约占 73%, 原始 T 淋巴细胞在有核细胞中占 43.6%, 诊断为 T 淋巴母细胞性淋巴瘤。于 2018 年 9 月 6 日始在外院行 Hyper-CVAD 方案 (环磷酰胺 450 mg 每 12 h 1 次, 第 1~3 天; 地塞米松 40 mg, 第 1~4 天; 多柔比星 60 mg, 第 4 天; 长春地辛 4 mg, 第 4 天) 化疗。

[收稿日期] 2019-08-04

[接受日期] 2019-11-21

[作者简介] 朱士月, 硕士生. E-mail: 2214757826@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0571-89972417, E-mail: CZL518@163.com

2018年9月10日收入浙江省立同德医院血液科。患者入院时有咳嗽、咳痰。体格检查:颈部可触及肿大淋巴结,较大者约5 cm,质地硬;余无阳性症状及体征。查血常规示:白细胞计数 $17.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例0.875,血红蛋白113 g/L,血小板计数 $36 \times 10^9/L$ 。超敏CRP 15.10 mg/L。2018年9月19日复查骨髓细胞学示:急性白血病,形态学似急性淋巴细胞性白血病,过氧化物酶3%阳性。细胞免疫学检查示:CD45低到高连续表达,SSC/FSC中等的细胞群占72.48%,CD33、CD56、CD7、CD34、CyCD3、CD11b、CD38、CD58阳性,CD5 74.6%阳性,CD4部分表达,CD3、DR低表达。流式细胞术CD45设门法检测到的T淋巴母细胞占72.48%,考虑前体T细胞急性淋巴细胞白血病。骨髓基因检测发现*NOTCH1*、*ETV6*、*JAK3*、*PHF*、*WT1*基因突变,*TCR γ* 、*TCR β* 、*TCR δ* 基因重排。染色体核型:44-46,X,-Y,?add(1)(p11.2),?del(5)(q13q14),+1-2mar,inc [cp4] /46,XY [5]。考虑早期前体T细胞急性淋巴细胞白血病(early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)。2018年9月26日行VDCLP方案(长春地辛4 mg,第1、8、17天;盐酸伊达比星12 mg,第1、8、13天及13 mg,第17天;环磷酰胺1.2 g,第1、17天;泼尼松25 mg每天2次,第1~14天及15 mg,第15~16天;L-门冬酰胺酶10 000 U,第11、14、17、20、23天)化疗,化疗第26天因纤维蛋白原下降,停用L-门冬酰胺酶1次。化疗第16天骨髓形态学见大量原始和幼稚淋巴细胞,约占71%;细胞免疫学检测示残留肿瘤细胞82.65%。化疗后1个月(2018年10月29日)复查骨髓细胞免疫学示残留肿瘤细胞38.98%,提示肿瘤部分缓解。2018年11月3日予MA方案(甲氨蝶呤1.6 g,第1天;阿糖胞苷2 g每天2次,第2~3天)化疗。化疗结束后出现重度骨髓抑制,并发严重肺部感染、败血症(屎肠球菌、热带念珠菌)、肺出血,经积极治疗未能改善,自动要求出院。2018年12月初于当地医院查骨髓细胞学提示原始和幼稚淋巴细胞约占30%,于浙江省立同德医院出院1个月后死亡。

2 讨论

成人ETP-ALL是T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)的一个亚型,2009年由Coustan-Smith等^[1]首次提出。ETP-ALL对化疗反应差,诱导失败率和血液学复发率高,预后不佳^[2]。

早期前体T细胞是从骨髓迁移至胸腺的一类胸

腺细胞,是胸腺中发现的最原始的T细胞祖细胞群,保留了部分干细胞特性,有向髓系分化的潜能,可能直接来源于造血干细胞^[3]。与造血干细胞不同的是,早期前体T细胞不具有强有力的自我更新能力,必须由骨髓中的胸腺祖细胞持续补充^[4]。ETP-ALL的诊断依据其特征性的免疫表型:(1)T细胞表面标志物CD1a、CD8表达缺乏;(2)CD5表达缺乏或弱表达(<75%);(3)至少表达1种髓系或干细胞标志物[如CD13、CD33、CD11b、CD117、CD34和单核细胞表面人类白细胞抗原DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)],且基因表达谱类似于小鼠早期前体T细胞^[5],但髓过氧化物酶阴性。诊断为ETP-ALL的患者通常年龄较大,诊断时白细胞计数较低^[6],髓外浸润发生率较高,较其他类型的T-ALL患者预后差。此外,一些致癌基因在ETP-ALL中高表达,包括参与T-ALL发病机制的基因(如*LOM1*、*Ly11*和*ERG*等)^[7]。

T-ALL中*NOTCH1*和*FBXW7*基因常发生突变,在ETP-ALL中两者突变率较低^[7],而*FLT3*表现出较高的突变率^[8]。*FLT3*突变是急性髓细胞性白血病最常见的遗传改变之一^[9],这在一定程度上提示ETP-ALL与早期髓系分化有关。*FLT3*突变的ETP-ALL具有特定的免疫表型(CD2阳性、CD5阴性、CD13阳性、CD33阴性)、独特的基因表达模式(*IGFBP7*、*WT1*、*GATA3*异常表达)和突变状态(无*NOTCH1*突变和低频率的克隆T细胞受体基因重排),提示白血病转化发生在多能前体胸腺细胞阶段^[8]。ETP-ALL的全基因组测序显示其突变谱类似于髓系白血病,包括调节细胞因子受体和RAS信号转导通路相关因子(*NRAS*、*KRAS*、*FLT3*、*IL7R*、*JAK3*、*JAK1*、*SH2B3*和*BRAF*)的激活突变,以及破坏造血系统的基因(*GATA3*、*ETV6*、*RUNX1*、*IKZF1*和*EP300*)和组蛋白修饰基因(*EZH2*、*EED*、*SUZ12*、*SETD2*和*EP300*)的失活突变,这从另一方面证明ETP-ALL是具有干细胞和髓系细胞特点的不成熟的白血病^[5,10]。相比儿童ETP-ALL常见的突变,成人ETP-ALL患者表现出较低的*PRC2*突变率和较高的*DNMT3A*突变率,且DNA甲基化(*DNMT3A*、*IDH1*、*IDH2*、*TET2*、*WT1*)的突变率较高^[3,6]。*PRC2*由*EZH2*、*EED*和*SUZ2*组成,*EZH2*是*PRC2*的一种酶组分,具有组蛋白甲基转移酶的活性,可介导组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3),发挥基因沉默

的生物学效应。在血液系统疾病中, EZH2 具有双重作用, 表现为功能获得性突变或功能缺失性突变^[11]。EZH2 不仅在髓细胞性恶性肿瘤中发挥肿瘤抑制作用, 在包括ETP-ALL在内的T细胞恶性肿瘤中也发挥着作用。EZH2 对维持造血干细胞的自我更新和分化有着重要意义^[12]。Wang等^[13]通过敲除小鼠p53无效造血细胞*PRC2*基因中的EZH2, 获得ETP-ALL小鼠模型。结果表明*PRC2*在ETP中起肿瘤抑制作用,*PRC2*突变导致EZH2缺失从而促进包括ETP-ALL在内的T细胞恶性血液病的发生。

目前ETP-ALL的治疗大多参照T-ALL的治疗方案, 但是与T-ALL相比, 其诱导缓解率更差、复发率更高^[14]。ETP-ALL的细胞起源及基因谱与髓细胞性白血病相似, 一些研究表明包含大剂量阿糖胞苷的急性髓系白血病治疗方案可取得满意疗效^[15-16]。*FLT3*基因突变(包括ITD和TKD突变)是急性髓细胞性白血病中最常见的改变之一且与预后不良有关, 存在*FLT3*突变的急性髓系白血病患者可使用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)进行靶向治疗。Neumann等^[8]发现转染了*FLT3-ITD*结构的T-ALL细胞株对TKI特别敏感, 提示TKI或可成为治疗ETP-ALL的一种新选择。*NUP214-ABL1*基因突变在T-ALL中的发生率约为6%, 而在ETP-ALL中罕见^[17]。Chen等^[17]采用达沙替尼联合化疗(VICP方案)治疗*NUP214-ABL1*突变的ETP-ALL患者并取得完全缓解, 进一步证实了TKI对ETP-ALL的疗效。Kawashima-Goto等^[18]研究发现Bcl-2抑制剂ABT-737可增加MEF2C高表达的T-ALL细胞系对泼尼松的敏感性, 提高治疗效果。GATA3是一种转录因子, 在T淋巴细胞生成的多个步骤中发挥关键作用, 包括早期前体T细胞的发育。有研究发现*GATA3*缺乏发生在约1/3的成人ETP-ALL患者中, 并与*GATA3* DNA甲基化有关^[19], 结合其他研究发现*GATA3*缺乏与造血干细胞中*DNMT3A*依赖的DNA甲基化有关^[20], 提示去甲基化药物如地西他滨可以提高ETP-ALL患者的治疗敏感性^[21]。Maude等^[22]报道了ETP-ALL中Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路的异常激活, 并证明了JAK2抑制剂鲁索利替尼的体内疗效。另有学者发现大多数ETP-ALL中PIM激酶过表达, 他们通过肿瘤异种移植采用PIM抑制剂治疗ETP-ALL, 但结果并不令人满意, 因为PIM抑制剂可以刺激ERK和STAT5磷酸化; 将TKI帕纳替

尼与PIM抑制剂联合使用后, ETP-ALL小鼠的肿瘤负荷降低^[23]。奈拉滨是脱氧鸟苷类似物9-β-D-阿糖呋喃糖鸟嘌呤(ara-G)的前体药, 对T-ALL有一定疗效, 美国安德森癌症中心应用Hyper-CVAD方案结合奈拉滨治疗T-ALL, 结果显示患者获得长期的完全缓解并具有较高的安全性^[24]。Knoechel等^[25]报道, 1例复发难治的成人ETP-ALL患者使用γ分泌酶抑制剂(gamma-secretase inhibitor, GSI) BMS-906024的治疗反应良好, 获得血液学完全缓解, 提示GSI可能成为ETP-ALL的治疗策略。目前, 对是否在第1次获得完全缓解后行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-ASCT)存在不同观点, 有研究发现其可以延长患者生存期, 提高生活质量^[8]。而另有学者认为其并没有增加患者的长期生存率, 不建议将allo-ASCT作为第1次获得完全缓解后的常规治疗^[6]。因此, 对于是否将allo-ASCT作为患者获得第1次完全缓解后的治疗方法需要更多的前瞻性研究证明。

本例患者在化疗后出现了严重的骨髓抑制、难以控制的肺部感染、大咯血及败血症, 未行靶向治疗及allo-ASCT。ETP-ALL的预后差、进展快, 需要更多前瞻性的研究评估目前的治疗方法, 亟需针对性的靶向治疗改善患者预后。

[参考文献]

- [1] COUSTAN-SMITH E, MULLIGHAN C G, ONCIU M, BEHM F G, RAIMONDI S C, PEI D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 147-156.
- [2] IQBAL N, SHARMA A, RAINA V, KUMAR L, BAKHSHI S, KUMAR R, et al. Poor response to standard chemotherapy in early T-precursor (ETP)-ALL: a subtype of T-ALL associated with unfavourable outcome: a brief report[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2014, 30: 215-218.
- [3] NEUMANN M, HEESCH S, SCHLEE C, SCHWARTZ S, GÖKBUGET N, HOELZER D, et al. Whole-exome sequencing in adult ETP-ALL reveals a high rate of *DNMT3A* mutations[J]. *Blood*, 2013, 121: 4749-4752.
- [4] BOOTH C A G, JACOBSEN S E W, MEAD A J. Origins of ETP leukemia[J]. *Oncoscience*, 2018, 5: 271-272.
- [5] ZHANG J, DING L, HOLMFELDT L, WU G, HEATLEY S L, PAYNE-TURNER D, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nature*, 2012, 481: 157-163.

- [6] BOND J, GRAUX C, LHERMITTE L, LARA D, CLUZEAU T, LEGUAY T, 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: 2683-2691.
- [7] NEUMANN M, HEESCH S, GÖKBUGET N, SCHWARTZ S, SCHLEE C, BENLASFER O, 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/OL]. *Blood Cancer J*, 2012, 2: e55. DOI: 10.1038/bcj.2011.49.
- [8] NEUMANN M, COSKUN E, FRANSECKY L, MOCHMANN L H, BARTRAM I, SARTANGI N F, et al. *FLT3* mutations in early T-cell precursor ALL characterize a stem cell like leukemia and imply the clinical use of tyrosine kinase inhibitors[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e53190. DOI: 10.1371/journal.pone.0053190.
- [9] MCCORMACK M P, SHIELDS B J, JACKSON J T, NASA C, SHI W, SLATER N J, et al. Requirement for *Lyl1* in a model of *Lmo2*-driven early T-cell precursor ALL[J]. *Blood*, 2013, 122: 2093-2103.
- [10] VAN VLIERBERGHE P, AMBESI-IMPIOMBATO A, PEREZ-GARCIA A, HAYDU J E, RIGO I, HADLER M, et al. *ETV6* mutations in early immature human T cell leukemias[J]. *J Exp Med*, 2011, 208: 2571-2579.
- [11] SAFAEI S, BARADARAN B, HAGH M F, ALIVAND M R, TALEBI M, GHARIBI T, et al. Double sword role of *EZH2* in leukemia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 626-635.
- [12] NAKAGAWA M, KITABAYASHI I. Oncogenic roles of enhancer of zeste homolog 1/2 in hematological malignancies[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109: 2342-2348.
- [13] WANG C, OSHIMA M, SATO D, MATSUI H, KUBOTA S, AOYAMA K, et al. *Ezh2* loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128: 3872-3886.
- [14] YOU M J, MEDEIROS L J, HSI E D. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144: 411-422.
- [15] PATRICK K, WADE R, GOULDEN N, MITCHELL C, MOORMAN A V, ROWNTREE C, et al. Outcome for children and young people with early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003 [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166: 421-424.
- [16] CONTER V, VALSECCHI M G, BULDINI B, PARASOLE R, LOCATELLI F, COLOMBINI A, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e80-e86. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00254-9.
- [17] CHEN Y, ZHANG L, HUANG J, HONG X, ZHAO J, WANG Z, et al. Dasatinib and chemotherapy in a patient with early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and *NUP214-ABL1* fusion: a case report[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14: 3979-3984.
- [18] KAWASHIMA-GOTO S, IMAMURA T, TOMOYASU C, YANO M, YOSHIDA H, FUJILI A, et al. BCL2 inhibitor (ABT-737): a restorer of prednisolone sensitivity in early T-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia with high *MEF2C* expression?[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0132926. DOI: 10.1371/journal.pone.0132926.
- [19] FRANSECKY L, NEUMANN M, HEESCH S, SCHLEE C, ORTIZ-TANCHEZ J, HELLER S, et al. Silencing of *GATA3* defines a novel stem cell-like subgroup of ETP-ALL[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 95. DOI: 10.1186/s13045-016-0324-8.
- [20] CHALLEN G A, SUN D, JEONG M, LUO M, JELINEK J, BERG J S, et al. *Dnmt3a* is essential for hematopoietic stem cell differentiation[J]. *Nat Genet*, 2011, 44: 23-31.
- [21] LU B Y, THANAWALA S U, ZOCHOWSKI K C, BURKE M J, CARROLL W L, BHATLA T. Decitabine enhances chemosensitivity of early T-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia cell lines and patient-derived samples[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 1938-1941.
- [22] MAUDE S L, DOLAI S, DELGADO-MARTIN C, VINCENT T, ROBBINS A, SELVANATHAN A, 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: 1759-1767.
- [23] PADI S K R, LUEVANO L A, AN N, PANDEY R, SINGH N, SONG J H, et al. Targeting the PIM protein kinases for the treatment of a T-cell acute lymphoblastic leukemia subset[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 30199-30216.
- [24] JAIN P, KANTARJIAN H, RAVANDI F, THOMAS D, O'BRIEN S, KADIA T, 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: 973-975.
- [25] KNOECHEL B, BHATT A, PAN L, PEDAMALLU C S, SEVERSON E, GUTIERREZ A, et al. Complete hematologic response of early T-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia to the γ -secretase inhibitor BMS-906024: genetic and epigenetic findings in an outlier case[J/OL]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2015, 1: a000539. DOI: 10.1101/mcs.a000539.