

· 临床研究 ·

27 例 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤的病理及临床分析*

田小波¹, 符刚¹, 陈洁平^{1△}, 朱江²

(第三军医大学西南医院 1. 血液科; 2. 病理科, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-LBL)的病理及临床特征。方法 对 27 例确诊为 T-LBL 患者的瘤组织进行病理组织学、免疫组化分析,并对临床症状特点、诊断、治疗、疗效及生存情况进行分析。结果 首发症状以淋巴结肿大(81.5%)、乏力(63.0%)、咳嗽(48.1%)次之。70.4%有纵隔包块,29.6%存在多浆膜腔积液,70.4%骨髓浸润,3.7%出现皮肤、口腔黏膜广泛浸润。Ⅲ~Ⅳ期 25 例(92.6%),Ⅱ期 2 例(7.4%)。TdT、CD3 及 CD99 的阳性率分别为 100.0%、81.5%及 85.2%,CD43、CD2、CD4、CD7、CD8 有不同程度表达。平均治疗 5 个疗程,中位生存时间 11 个月,存在多浆膜腔积液的患者生存时间均小于 6 个月。3 例行造血干细胞移植及 1 例予大剂量化疗患者已获得 2 年以上生存。3 例出现中枢神经系统浸润及 1 例出现皮肤、口腔黏膜广泛浸润者仅生存 1.5 个月。结论 T-LBL 是高度恶性淋巴瘤,预后极差,造血干细胞移植是治疗本病、延长患者生存期的一种有效的方法。

关键词:淋巴瘤, T 细胞;病理状态, 体征和症状;免疫组织化学;造血干细胞移植;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)34-3447-03

Pathological and clinical analysis of 27 cases of T lymphoblastic leukemia/ lymphoma*

Tian Xiaobo¹, Fu Gang¹, Chen Jieping^{1△}, Zhu Jiang²

(1. Department of Hematology; 2. Department of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the pathological and clinical characteristic of T lymphoblastic leukemia(T-LBL) /lymphoma. **Methods** Tumor tissue from 27 patients with confirmed diagnosis of T-LBL were subjected to histopathological and immunohistochemical analysis, and their clinical symptom features, diagnosis, treatment, curative effects and survival conditions were analyzed. **Results** The most common very early signs and symptoms were lymphadenectasis(81.5%), followed by fatigue (63.0%) and cough (48.1%). There were 70.4% of patients with mediastinal mass, 29.6% with multiple serous cavity effusion, 70.4% with bone marrow invasion and 3.7% with extensive invasion of skin and oral mucosa. 25 cases(92.6%) were in phase Ⅲ-Ⅳ, and 2 cases(7.4%) in phase Ⅱ. Positive rate of terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT), CD3 and CD99 were 100.0%, 81.5% and 85.2%, respectively, and different degrees of CD43, CD2, CD4, CD7 and CD8 expression were demonstrated. After an average of 5 courses of treatment, the median survival time of patients was 11 months, and the survival time of patients with multiple serous cavity effusion was all less than 6 months. More than 2 years survival had been found in 3 cases of hematopoietic stem cell transplantation and one case of high-dose chemotherapy. 3 patients with tumor invasion in central nervous system and one patient with skin and oral mucosa extensive invasion survived only 1.5 months. **Conclusion** Hematopoietic stem cell transplantation is an effective approach to treat T-LBL, a highly malignant lymphoma with very poor prognosis, and prolong survival.

Key words: lymphoma, T-cell; pathological conditions, signs and symptoms; immunohistochemistry; hematopoietic stem cell transplantation; prognosis

T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-LBL)是起源于胸腺淋巴细胞来源的高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL),最新的 WHO 淋巴瘤分类将 T-LBL 归类于前驱淋巴性肿瘤^[1]。本研究对本院收治的 27 例 T-LBL 患者瘤组织进行病理组织学、免疫组化检测,并临床观察、随访,以进一步了解 T-LBL 的病理特点、临床表现、诊断及治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 6 月至 2010 年 10 月本科收治的 27 例 T-LBL 患者的资料;男 20 例,女 7 例;年龄 5~46 岁,中位 17 岁。

1.2 诊断标准 经行淋巴结、肝脾或骨髓活检及流式细胞仪检查以明确病理及免疫分型。分期采用 Ann Arbor 分期,并

采用国际预后指数(IPI)来判断患者的疾病程度。

1.3 治疗方法 确诊后采用 CHOP 方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)、VDLP 方案(长春新碱、柔红霉素、L-门冬酰胺酶、泼尼松)、Hyper-CVAD/MTX/HDAC 方案(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松/大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷)、异基因外周血干细胞移植等治疗,并采用甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联方案进行中枢神经系统预防和治疗。

1.4 疗效标准 参照张之南的 NHL 及急性白血病的疗效标准^[2]。治疗后肿瘤全部消失及骨髓中瘤细胞完全消失(影像学、骨髓检查)并持续 1 个月以上为完全缓解(CR);肿瘤缩小大于 50.0%但未完全消失或骨髓中瘤细胞数大于 5.0%为部分缓解(PR);肿瘤缩小小于 50.0%及骨髓中瘤细胞数大于

25.0%为未缓解(NR)。

2 结 果

2.1 27 例 T-LBL 的临床表现 在 27 例 T-LBL 患者中,11~20 岁发病率最高(55.6%),其次是 5~10 岁(19%)。其临床表现见表 1

表 1 27 例 T-LBL 的临床表现

症状及体征	n	发生率(%)
发热	8	29.6
盗汗、体质量减轻小于 10%	12	44.4
头晕、乏力	17	63.0
咳嗽	13	48.1
胸闷、呼吸困难	8	29.6
淋巴结肿大	22	81.5
纵隔包块	19	70.4
胸腔积液、心包积液	8	29.6
肝和/或脾大	10	37.0
骨髓浸润	19	70.4
中枢神经系统	3	11.1
皮肤、口腔黏膜广泛浸润	1	3.7

2.2 Ann Arbor 分期及 IPI 分组 27 例 T-LBL 患者中乳酸脱氢酶(LDH)高于正常 24 例(88.9%),按 Ann Arbor 分期:Ⅱ期 2 例(7.4%),Ⅲ~Ⅳ期 25 例(92.6%)。IPI 分组:低危组 2 例,低中危组 5 例,高中危组 11 例,高危组 9 例。

2.3 免疫表型 27 例(100.0%)肿瘤细胞均表达 TdT,22 例(81.5%)表达 CD3,23 例(85.2%)表达 CD99,10 例(37.0%)表达 CD43,CD7,Ki67 阳性率 40%~80%。

2.4 典型病理结果 见插 II 图 1。

2.5 治疗结果 27 例患者进行了诱导化疗,首次治疗其中 CR 14 例(51.8%),12 例予以 VDLP 方案,2 例予以 CHOP 方案;PR 5 例(18.5%);NR 8 例(29.6%),此 8 例发病时均存在胸腔积液、心包积液,而且其中 1 例合并皮肤、口腔黏膜广泛浸润。NR 中 2 例放弃进一步治疗,均在 2 个月内死亡。其余患者继续治疗,中位治疗 5 个疗程。

27 例患者均进行随访,随访时间 1~32 个月,中位生存期 11 个月,1 年以上生存率 47.8%,2 年以上生存率 14.8%。Ⅱ期与Ⅲ~Ⅳ的中位生存期分别为 16 个月(考虑与Ⅱ期患者例数少有关)、9 个月。诊断时存在多浆膜腔积液的患者生存时间均小于 6 个月。PR、NR 患者后续即使予以 Hyper-CVAD 等方案治疗,效果也差。6 例 CR 患者分别在 2~14 个月复发,再次诱导化疗未再缓解。8 例 CR 患者予以 Hyper-CVAD/MTX/HDAC 方案化疗,1 例Ⅱ期生存 2 年以上,4 例Ⅲ~Ⅳ期生存 18 个月以上;其中 4 例行造血干细胞移植,3 例均存活 2 年以上,1 例死于移植相关并发症。16 例予以中枢神经系统(CNS)预防,3 例出现 CNS 浸润后死亡,均为未进行预防者;死于疾病晚期多器官功能衰竭 10 例;治疗相关并发症以感染最多(48.1%),其中 4 例(14.8%)因严重感染死亡。

3 讨 论

T-LBL 是少见的高度恶性肿瘤,LBL 约占 NHL 的 2.0%^[3],其中 80.0%为 T 细胞性。既往以肿瘤细胞骨髓侵犯 25.0%作为 T-LBL 与 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)区分界限。新的 WHO 淋巴瘤分类将 T-LBL 归类于前驱淋巴瘤性肿瘤。而将成人 T-LBL 归类于成熟 T/NK 细胞淋巴瘤。

T-LBL 多发生于青少年及青年,中位发病年龄在 20 岁左

右,以男性多见。病变广泛,进展迅速,肿瘤细胞浸润淋巴和淋巴结外组织器官,表现多发淋巴结肿大,50.0%~80.0%表现为纵隔肿大而引起局部压迫症状(这与肿瘤细胞起源于胸腺有关),能侵犯胸膜、心包引起多浆膜腔积液^[4-5]。淋巴结外组织器官中可累及骨髓、肝脾、中枢神经系统和性腺。大部分患者有明显的 B 组症状^[6]。本组病例中以青少年为主,中位发病年龄在 17 岁,以男性多见。92.6%的病例为Ⅲ~Ⅳ期,首发症状以颈部等处淋巴结肿大和纵隔包块所致压迫症状多见。70.4%有骨髓侵犯,70.4%出现纵隔包块,37.0%侵犯肝脏和(或)脾脏,29.6%出现多浆膜腔积液,11.1%的患者 CNS 受累,3.7%皮肤、口腔黏膜广泛浸润。有 B 组症状者发热 29.6%,盗汗、体质量减轻大于 10%占 44.4%,病变广泛,表现多发淋巴结肿大,易出现纵隔包块,多脏器浸润的特点。

该病主要是根据组织病理及免疫表型、细胞遗传学来明确诊断。病理形态方面瘤细胞中等偏小,核质比高,核圆形、卵圆形或曲核,多数肿瘤细胞几乎无细胞质,少数瘤细胞体积稍大,细胞质丰富,核形不规则,核染色质散在分布,可有相对明显的核仁,核分裂象多见^[7]。免疫组织化学示前 T 细胞表达 TdT、CD7、CD5 等,TdT 是较为特异和敏感的标志物,但也有 20%的肿瘤不表达 TdT^[8-9]。大多数 T-LBL 表达 CD99,但 CD99 并非为特异性指标^[10]。大部分表达 T 细胞特异性标志物 CD43、CD3。本组病例中 27 例均表达 TdT,CD3 阳性率 81.5%,CD99 阳性率 85.2%,10 例(37.0%)表达 CD43、CD7、Ki67 阳性率 40%~80%。

治疗方面采用 BFM,CALGB ALL 方案,也可予以 Hyper-CVAD/MTX/HDAC 方案^[11],有条件的尽快行造血干细胞移植^[12-13]。本组病例中,12 例予以 VDLP 方案达 CR,后续予以 Hyper-CVAD/MTX/HDAC,其中 4 例行异基因造血干细胞移植。1 年以上生存率 47.8%,2 年以上生存率 14.8%。治疗相关并发症感染多见(48.1%),其中 4 例(14.8%)因严重感染死亡。T-LBL 患者易出现 CNS 浸润,随着大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷强化,甲氨蝶呤加阿糖胞苷加地塞米松三联方案鞘内注射,可有效预防 CNS 浸润发生。本组病例中,有 3 例发生 CNS 浸润,但经予以 CNS 预防 16 例无 1 例出现 CNS 浸润。本病进展迅速,常于短期内转为 ALL,若不治疗患者很快死亡。目前认为预后差的因素包括:Ⅲ期、Ⅳ期,LDH>300 IU/L,骨髓、CNS 侵犯,白细胞升高,年龄大于 30 岁、B 组症状等^[14]。本组病例中Ⅱ期(中位生存期 16 个月)较Ⅲ~Ⅳ期(中位生存期 9 个月)的预后好,也可能与Ⅱ期患者例数少有关。异基因造血干细胞移植是延长生存期的有效方法,尤其是有不良预后因素的高危患者。目前尚无大样本评价化疗和造血干细胞移植疗效,因为移植患者大都是有选择性的,排除一般情况差、治疗未达到 CR 等情况。本组病例中 4 例行异基因造血干细胞移植,其中 3 例均已存活 2 年以上,尚未出现复发,1 例Ⅱ期的患者经予以联合化疗已存活 2 年,4 例Ⅲ期的患者经予以大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷等强化,已存活 18 个月以上。通过对本组病例的分析,本文认为首次予以 VDLP 方案化疗处于完全缓解期后应尽快考虑行造血干细胞移植,对于无 HLA 相合的供者,也可考虑行单倍体造血干细胞移植^[15],但移植相关并发症严重。无移植条件的患者,分期较早的也可予以大剂量化疗(大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷),仍有机会延长生存期。

参考文献:

[1] 李向红. WHO 淋巴瘤分类简介[J]. 中国肿瘤影像学,

2009,2(3):77-79.

- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 214-358.
- [3] Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series non-Hodgkin, s lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(15): 1240-1251.
- [4] Chang MH, Kim SJ, Kim K, et al. Clinical features and treatment outcomes of adult B- and T-lymphoblastic lymphoma; results of multicentre analysis in Korea[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(7): 1119-1125.
- [5] Han X, Bueso-Ramos CE. Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma and acute biphenotypic leukemias [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 528-544.
- [6] Niino D, Ohsaki K, Arakawa F, et al. Composite T lymphoblastic leukemia/lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma; Case report[J]. *Pathol Int*, 2011, 61(6): 363-368.
- [7] Suzumiya J, Ohshima K, Kikuchi M, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase staining of malignant lymphomas in paraffin sections: a useful method for the diagnosis of lymphoblastic lymphoma [J]. *J Pathol*, 1997, 182(1): 86-91.
- [8] Richard DM. The art & science of cytopathology [M].

Chicago: ASCP Press, 1995(2): 263-264.

- [9] Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM, et al. The immunophenotype of pre-TALL/LBL revisited[J]. *Exp Mol Pathol*, 2006, 81(2): 162-165.
- [10] 汪春年, 张正祥, 石群立, 等. LAT 和 CD99 在 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(4): 447-449.
- [11] Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 104(6): 1624-1630.
- [12] Hoelzer D, Gokbuget N. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2002, 15(4): 713-728.
- [13] 胡晓慧, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(3): 107-108.
- [14] Fortune A, O'Leary H, Gilmore R, et al. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma: a single center retrospective study of outcome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(6): 1035-1039.
- [15] Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, et al. Precursor-T lymphoblastic lymphoma after unrelated bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(1): 22-24.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-07-12)

(上接第 3446 页)

参考文献:

- [1] Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma; global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH [J]. *J Am Coll Surg*, 1996, 183(2): 145-154.
- [2] Zakaria el R, Hurt RT, Matheson PJ, et al. A novel method of peritoneal resuscitation improves organ perfusion after hemorrhagic shock [J]. *Am J Surg*, 2003, 186(5): 443-448.
- [3] Frey L, Kesel K. Significance of perfusion of the gastrointestinal tract in shock [J]. *Anaesthetist*, 2000, 49(5): 446-450.
- [4] Zakaria el R, Spain DA, Harris PD, et al. Resuscitation regimens for hemorrhagic shock must contain blood [J]. *Shock*, 2002, 18(6): 567-573.
- [5] Fruchterman TM, Spain DA, Wilson MA, et al. Selective microvascular endothelial cell dysfunction in the small intestine following resuscitated hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 1998, 10(6): 417-422.
- [6] 黎群友. 小肠屏障功能监测的实验研究 [J]. *创伤外科杂志*, 2001, 3(2): 109-111.
- [7] Chang JX, Chen S, Ma LP, et al. Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(35): 5485-5491.
- [8] 吴锦鸿, 许国根, 陈雯. 外周血监测失血性休克患者肠道

黏膜屏障功能的研究 [J]. *中国急救医学*, 2006, 26(12): 893-895.

- [9] Zakaria el R, Li N, Matheson PJ, et al. Cellular edema regulates tissue capillary perfusion after hemorrhage resuscitation [J]. *Surgery*, 2007, 142(4): 487-496.
- [10] Day B, Friedman SM. Intracellular sodium and potassium changes in vascular smooth muscle during hemorrhagic shock [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1978, 147(1): 25-26.
- [11] Holliday RL, Illner HP, Shires GT. Liver cell membrane alterations during hemorrhagic shock in the rat [J]. *J Surg Res*, 1981, 31(6): 506-515.
- [12] Deitch EA, Xu D, Franko L, et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 1994, 1(2): 141-145.
- [13] Zakaria el R, Li N, Garrison RN. Mechanisms of direct peritoneal resuscitation-mediated splanchnic hyperperfusion following hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2007, 27(4): 436-442.
- [14] Garrison RN, Conn AA, Harris PD, et al. Direct peritoneal resuscitation as adjunct to conventional resuscitation from hemorrhagic shock; a better outcome [J]. *Surgery*, 2004, 136(4): 900-908.
- [15] Matheson PJ, Mays CJ, Hurt RT, et al. Modulation of mesenteric lymph flow and composition by direct peritoneal resuscitation from hemorrhagic shock [J]. *Arch Surg*, 2009, 144(7): 625-634.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-07-12)