

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0075-08

化疗联合干扰素治疗成人 T 细胞 白血病 / 淋巴瘤 28 例分析 *

林莺, 张荣东, 陈仁利

(宁德市医院 血液科, 福建 宁德 352100)

摘要: 目的 评价化疗联合干扰素治疗成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 (ATLL) 的临床疗效, 探讨 ATLL 可行的治疗方法。**方法** 回顾分析 28 例 ATLL 患者的临床特征及不同诊治方案的疗效, 其中 4 例用重组人 α -2b 干扰素治疗, 8 例用重组人 α -2b 干扰素联合 CHOP 方案治疗, 6 例用 CHOP 方案化疗, 7 例用 EPOCH 方案化疗, 3 例患者拒绝化疗, 只接受对症处理。比较不同组患者治疗前后症状、血常规、血清乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、血沉、 β_2 微球蛋白、Ki-67 阳性率及生存时间等变化情况。能耐受化疗患者均行 2 个疗程及以上。**结果** 中位随访时间 13 个月, 接受重组人 α -2b 干扰素治疗有效的 3 例, 1 例进展; 接受重组人 α -2b 干扰素联合 CHOP 方案化疗有效的 7 例, 1 例进展; 使用 CHOP 方案化疗有效的 3 例, 进展 2 例, 死亡 1 例; 使用 EPOCH 方案有效的 4 例, 2 例进展, 死亡 1 例; 拒绝治疗患者死亡 2 例, 进展 1 例。化疗联合干扰素治疗组的有效率高于单用化疗组及单用干扰素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中位无进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS) 高于单纯化疗组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗联合干扰素治疗组的 PFS 高于单用干扰素组 ($P < 0.05$), 而 OS 无差异 ($P > 0.05$)。单用干扰素组的 OS 和 PFS 优于单纯化疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 化疗联合干扰素治疗可作为 ATLL 的治疗选择, 其可在一定程度上延缓疾病进展。

关键词: 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤; α -2b 干扰素; CHOP 方案; EPOCH 方案; 疗效

中图分类号: R551.2

文献标识码: A

Analysis of 28 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with various regimens*

Ying Lin, Rong-dong Zhang, Ren-li Chen

(Department of Hematology, Ningde Municipal Hospital, Ningde, Fujian 352100, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical outcome of chemotherapy and interferon in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients, and to discuss the feasible treatment in ATLL patients. **Methods** The clinical characteristics and the effect of different treatments in 28 ATLL patients were retrospectively analyzed. 4 patients were treated with reorganized alpha-2b interferon. 8 patients were treated with reorganized alpha-2b interferon and CHOP therapy. 6 patients were treated with CHOP therapy. 7 patients were treated with EPOCH therapy. The other 3 patients refused chemotherapy and accepted the supportive treatments. The changes of symptom, hematological parameters, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, β_2 -microglobulin, the positive rate of Ki-67 and survival times in different groups of patients before and after treatments were compared. Receiving chemotherapy patients were treated for 2 courses and more. **Results** The median follow up time was 13 months, 3 patients had good effect of treating with α -2b interferon, and 1 patient had disease progression. 7 patients responded well of

收稿日期: 2019-06-13

* 基金项目: 2015 年宁德市级临床重点专科建设项目 (No: 2120899)

[通信作者] 陈仁利, E-mail: linying806@126.com; Tel: 18396520586

treating with α -2b interferon and CHOP therapy, and 1 patient had disease progression. 3 patients had good effect of treating with CHOP therapy, 2 patients had disease progression and 1 patient died. 4 patients had good effect of treating with EPOCH therapy, 2 patients had disease progression and 1 patient died. 2 patients refused chemotherapy and died, and the other 1 patient refused treatment and had disease progression. The overall response rate in group with α -2b interferon and CHOP therapy was obviously higher in group with chemotherapy or α -2b interferon alone ($P < 0.05$). The median PFS and OS for patients treated with α -2b interferon and CHOP therapy were obviously higher than chemotherapy alone, and there were significant differences ($P < 0.05$). The PFS in group with α -2b interferon and CHOP therapy was higher than interferon alone ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the OS ($P > 0.05$). The OS and PFS in interferon alone were better than those treated with chemotherapy alone ($P < 0.05$). **Conclusions** Chemotherapy and interferon are suitable for ATLL to delay the disease progression in part.

Keywords: leukemia-lymphoma, adult t-cell; interferon alpha-2; chop therapy; epoch therapy; treatment outcome

成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) 与人类 T 淋巴细胞白血病 1 型病毒 (human T lymphocytic leukemia virus type 1, HTLV-1) 的感染相关, 为 CD4⁺T 淋巴细胞高度侵袭性恶性肿瘤, 即使予以强化化疗, 其平均生存时间仍少于 1 年^[1-2]。ATLL 呈渐进式多步骤发展, 因缺乏有效的治疗手段, 预后差是临床面临的最棘手问题。鉴于 HTLV-1 为本病病因, 化疗的基础上加用抗病毒是否可提高疗效, 虽然缺乏系统的临床研究, 但国内散发病例报道 α -2b 干扰素或联合叠氮胸苷治疗 ATLL 使其病情改善^[3-4], 国外亦有学者将抗病毒治疗应用于 ATLL 患者, 取得可喜的疗效^[5-7], 提示抗病毒在 ATLL 治疗中有一定的积极意义。本研究回顾分析 ATLL 患者的资料, 探讨化疗联合干扰素治疗 ATLL 的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2017 年 11 月宁德市医院收治 ATLL 患者 34 例, 入选有完整相关临床检查资料和随访资料者 28 例, 相关临床特征见表 1。其中, 男性 16 例, 女性 12 例; 男:女为 1.33 : 1.00; 年龄 34 ~ 73 岁, 中位年龄 47 岁; <60 岁 19 例, ≥ 60 岁 9 例。所有患者符合国内及国际关于 ATLL 诊断标准^[8]: ①有病理和 / 或细胞学检查结果证实为 T 淋巴细胞肿瘤; ②除淋巴瘤 ATLL 外, 外周血有包括典型的“花瓣细胞”以及小的有切迹和成熟 T 淋巴细胞; ③骨髓和 / 或外周血 HTLV-1 抗体阳性; ④ Southern 印迹提示存在 HTLV-1 前病毒 DNA 的整合。ATLL 分型根据 SHIRONO 等^[9]提出的标准: 根据 Ki-67 抗原阳性率分为侵袭型和稳定型。

28 例 ATLL 患者中绝大部分患者血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、外周血 T 淋巴细胞 Ki-67 阳性率升高, 血常规提示白细胞升高, 有的可超过 $100 \times 10^9/L$, 以淋巴细胞 (L) 增多为主, 多表现为轻至中度贫血, 血小板减少较少见, 骨髓和 / 或外周血出现不同比例的花瓣状核淋巴细胞 (12% ~ 80%)。28 例中有 25 例 HTLV-1 抗体阳性, 3 例阴性, 但阴性患者行 Southern 印迹提示存在 HTLV-1 前病毒 DNA 的整合。28 例 ATLL 患者中 25 例患者行染色体核型分析及白血病免疫分型检测, 17 例患者行白血病融合基因筛查。25 例染色体核型分析 (G 显带) 提示 11 例核型正常, 14 例核型异常, 其中 7 例表现为复杂核型, 分别表现为 46, XX, inv(9)(p12;q13)[17]/48, idem, +3, +del(7)(q22;q34), i(7)(q10), del(9)(q13;q22)[3]; 45, X, -Y, inv(3)(p24;q29), dup(4)(p12;p14), add(5)(p15), add(6)(p24), der(6)t(5;6)(q13;q14), del(14)(q22;q32), del(16)(q11.2), add(17)(q25), i(18)(q10), add(22)(p12)[14]/46, XY[6]; 46, X, -Y, dup(1)(q21;q32), inv(2)(q35;q37), add(4)(p16), del(4)(q21;q25), add(5)(p15), der(5)t(5;14)(q10;q10), der(7)dic(Y;7)(q11.23;q35)t(Y;7)(q11.23;q11.2), +21[20]; 46, XX, inv(9)(p12;q13), t(13;14)(q22;p12), der(13)t(13;14), inv(13)(q12;q22)[20]; 46, XY, add(1)(q25), +7, t(4;16)(q2;p12)[20]; 46, XX, inv(3)(q21.3;q26.2), t(5;14)(q35;q32), del(5q)[20]; 46, XX, del(7q), +3, t(10;14)(q24;q11), 14ps+[20], 染色体核型提示存在 9 号染色体倒位, +3、+7 可见, 但未发现特征规律性畸变。而接受融

合基因筛查的患者, 发现融合基因异常有 6 例, 融合基因分别为: *HOX11*、*SET-CAN*、*TLS-ERG*、*SIL-TAL1*、*HOX11L2*、*MLL-AF1p*, 未发现特征性基因突变。25 例接受治疗患者免疫表型经细胞免疫分型和免疫组化确认, 均为 T 细胞型, 多表现为 CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD25⁺, CD1⁻, CD7⁻, CD5⁺, CD30⁷⁺, ATLL 细胞亚型分析提示大多数为 CD4⁺/CD8⁻, 极少数表达为 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁻, 提示白血病细胞来自表达 CD4 抗原的成熟 T 细胞亚群。见表 1、2。其中拒绝治疗组年龄构成比高于治疗组 ($P < 0.05$), 其他临床特征组间比较差异均无统计学意

义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 回顾分析资料完整的 28 例 ATLL 患者不同诊治方案的疗效。其中, 4 例用重组人 α -2b 干扰素治疗 (5×10^6 u/d, 皮下注射, 每周治疗 5 d); 8 例用重组人 α -2b 干扰素联合 CHOP 方案 (环磷酰胺 750 mg/m^2 , 静脉滴注 1 d; 长春新碱 1.4 mg/m^2 , 静脉推注 1 d; 多柔比星 50 mg/m^2 , 静脉滴注 1 d; 口服泼尼松 100 mg , $1 \sim 5 \text{ d}$); 6 例单用 CHOP 方案化疗; 7 例用 EPOCH 方案 (依托泊苷 50 mg/m^2 , 静脉滴注 $1 \sim 4 \text{ d}$; 长春新碱 0.4 mg/m^2 , 静脉推注 $1 \sim 4 \text{ d}$; 多柔比星

表 1 28 例 ATLL 患者临床特征

特征	例 (%)	特征	例 (%)	特征	例 (%)	特征	例 (%)
性别		实验室检查		疾病类型		免疫表型	
男性	16 (57.1)	血清 LDH 升高	25 (89.3)	侵袭型 (Ki-67 $\geq 18\%$)	24 (85.7)	CD2 ⁺	24 (96.0)
女性	12 (42.9)	CRP 升高	26 (92.9)	稳定型 (Ki-67 < 18%)	4 (14.3)	CD3 ⁺	23 (92.0)
首发症状		血沉升高	17 (60.7)	染色体核型 (G 显带)		CD4 ⁺	22 (88.0)
淋巴结肿大	22 (78.6)	β_2 微球蛋白升高	13 (46.4)	核型正常	11 (44.0)	CD8 ⁺	3 (12.0)
发热	15 (53.6)	白细胞 $> 10 \times 10^9/\text{L}$	27 (96.4)	核型异常	14 (56.0)	CD25 ⁺	24 (96.0)
肝脏肿大	20 (71.4)	L 绝对值 $> 4 \times 10^9/\text{L}$	25 (89.3)	ATLL 细胞亚型		CD1 ⁻	1 (4.0)
脾脏肿大	13 (46.4)	血红蛋白 $< 100 \text{ g/L}$	11 (39.3)	CD4 ⁺ /CD8 ⁻	20 (80.0)	CD7 ⁺	2 (8.0)
皮疹	12 (42.9)	血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$	8 (28.6)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2 (8.0)	CD5 ⁺	20 (80.0)
溶骨性损害	14 (50.0)	骨髓侵犯	26 (92.9)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1 (4.0)	CD30 ⁺	4 (16.0)
口腔溃疡	6 (21.4)	HTLV-1 抗体		CD4 ⁺ /CD8 ⁻	2 (8.0)	融合基因	
高钙血症	11 (39.3)	阳性	25 (89.3)			融合基因阴性	11 (64.7)
		阴性	3 (10.7)			融合基因阳性	6 (35.3)

表 2 不同治疗组患者的临床资料

组别	男 / 女 / 例	年龄 [岁, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	ECOG > 2 分例 (%)	B 组症状例 (%)	浅表淋巴结肿大例 (%)	肝脏肿大例 (%)	脾脏肿大例 (%)	骨髓侵犯例 (%)	类型例 (%)	合并基础疾病例 (%)
重组人 α -2b 干扰素组	2/2	45 (36, 52) [†]	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
α -2b 干扰素 + CHOP 方案组	5/3	48 (34, 61) [†]	0 (0.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
CHOP 方案组	4/2	47 (38, 62) [†]	0 (0.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	0 (0.0)
EPOCH 方案组	4/3	46 (35, 61) [†]	0 (0.0)	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (71.4)	3 (42.8)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
拒绝治疗组	1/2	67 (63, 73)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
χ^2/Z 值	8.128	3.269	0.000	1.921	2.649	1.090	3.372	9.311	8.868	7.670
P 值	0.076	0.011	1.000	0.750	0.617	0.885	0.529	0.053	0.061	0.189

注: [†] 与拒绝治疗组比较, $P < 0.05$ 。

10 mg/m², 静脉滴注 1 ~ 4 d; 泼尼松 60 mg/m², 2 次/d, 口服 1 ~ 5 d); 3 例患者拒绝积极治疗, 只以输血、抗感染等对症支持治疗为主。能耐受化疗患者均行 2 个疗程及以上化疗。所有患者治疗期间均予保护性隔离、水化、碱化尿液, 必要时输血支持, 有感染者给予抗感染治疗, 有高钙血症的予以加用鲑鱼降钙素处理。

1.2.2 疗效观察 比较不同组别患者治疗前后症状、血常规、LDH、CRP、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、外周血 T 淋巴细胞 Ki-67 阳性率等指标变化情况, 并进行近期疗效与生存分析以评估预后。

1.2.3 疗效评定 依据国内及 JCOG 评价标准判断疗效^[8, 10], 即完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progressive disease, PD), CR+PR 定义为显效, CR+PR+SD 定义为有效。

1.2.4 生存评价 该回顾分析中所有患者随访至 2018 年 1 月 31 日, 随访时间 2 ~ 23 个月, 中位随访时间 13 个月。其中总的生存 (overall survival, OS) 时间是从诊断之日起至任何原因致死亡或随访终点的间隔时间。而无进展生存 (progression free survival, PFS) 时间是从诊断之日起至第 1 次发现疾病进展、死亡或随访终点的间隔时间。所有患者都进行疗效和生存的评估。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料以中位数和四分位区间 [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 计数资料以百分比表示, 组间比较采用秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和

Log rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的近期疗效情况

接受治疗的 25 例患者中显效 9 例, 其中 CR 有 2 例, PR 有 7 例, 有效 17 例, 取得有效的中位时间为 35 d (13 ~ 78 d)。考虑到单用 CHOP 和 EPOCH 方案的总体疗效相近, 且各组病例数较少, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 故将单用化疗的 2 个组的数据进行合并 (见表 3)。 α -2b 干扰素 + CHOP 方案组的 CR 率高于重组人 α -2b 干扰素组和单用化疗组 ($P < 0.05$)。经联合化疗及干扰素治疗患者的白血病细胞数减少, LDH 下降 (见表 4)。

2.2 总的生存状况

至随访结束, 急性 ATLL 死亡 3 例, 淋巴瘤型 ATLL 死亡 1 例, 死亡原因多为化疗后骨髓抑制, 重症感染, 败血症, 多脏器衰竭及疾病进展。确诊后急性型生存期为 0.9 ~ 10.7 个月, 中位生存期 6.5 个月, 1 例淋巴瘤型患者自确诊至死亡时间为 9.3 个月。至随访截至日期, 中位随访时间 13 个月, 7 例进展; 生存期为 5.8 ~ 19.7 个月, 中位进展时间 10.6 个月。接受治疗患者 1 年 OS 和 PFS 分别为 92.0% 和 68.0%, 其中接受干扰素治疗者 1 年 OS 和 PFS 分别为 100% 和 83.3%, 而拒绝治疗者 1 年的 OS 为 33.3%。

2.3 抗病毒治疗的疗效及生存分析

在本回顾分析中, 重组人 α -2b 干扰素治疗者共 12 例, 治疗有效率 83.3%, 其中显效率为 50.0%; 单纯化疗者共 13 例, 治疗有效率 53.8%, 其中显效率为 23.1%; 死亡 2 例, 其治疗有效率 (83.3% VS 53.8%, $P = 0.021$) 及显效率 (50.0% VS 23.1%, $P = 0.026$) 比较, 差异有统计学意义; 单用干扰素组与单

表 3 各组疗效比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	死亡	CR+PR	CR+PR+SD
重组人 α -2b 干扰素组	4	0 (0.0) [†]	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0) [†]	3 (75.0) [†]
α -2b 干扰素 + CHOP 方案组	8	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (62.5)	7 (87.5)
单用化疗组 (CHOP/EPOCH)	13	0 (0.0) [†]	3 (23.1)	4 (30.7)	4 (30.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	7 (53.8) [†]
χ^2 值		6.594	3.216	4.793	7.215	6.019	2.912	9.646
<i>P</i> 值		0.036	0.191	0.085	0.027	0.048	0.223	0.009

注: [†] 与 α -2b 干扰素 + CHOP 方案组比较, $P < 0.05$ 。

纯化疗比较, 有效率有差异 ($P=0.031$), 但显效率无差异 ($P=0.835$), 可能与样本量太小有关。生存方面, 两两比较结果提示干扰素联合化疗组和单用干扰素组的 OS 及 PFS 均高于单用化疗组, 干扰素联合化疗组

的 PFS 优于单用干扰素组, 但其 OS 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。加用干扰素与未加用干扰素者比较, 1 年 OS 分别为 100.0% VS 84.6%, 两者差异有统计学意义 ($P=0.041$); 1 年的 PFS 分别为 83.3% VS 53.8%,

表 4 各组患者各项指标的变化情况

组别	血常规			LDH/[IU/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	CRP/[mg/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	ESR/[mm/h, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	β ₂ -MG/[mg/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	Ki-67 阳性率 / [%, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
	WBC/[× 10 ⁹ /L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT/[× 10 ⁹ /L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]					
重组人 α-2b 干扰素组 (n=4)								
治疗前	46.7 (19.6, 221.5)	115 ± 20.3	95 (81, 452)	758 (184, 2284)	82.5 (5.8, 149.7)	28 (6, 52)	5.63 (2.12, 7.41)	68 (13, 87)
治疗后	9.52 (5.76, 23.83)	117 ± 14.1	102 (92, 423)	243 (176, 399)	18.2 (3.7, 78.3)	13 (5, 29)	2.36 (1.38, 3.79)	22 (11, 42)
Z/t 值	3.265	0.578	0.219	3.715	4.417	2.136	2.173	3.027
P 值	0.012	0.821	0.814	0.008	0.002	0.049	0.047	0.019
α-2b 干扰素 + CHOP 方案组 (n=8)								
治疗前	56.8 (13.5, 201.7)	109 ± 18.5	105 (91, 329)	681 (295, 1939)	79.6 (17.3, 152.5)	32 (10, 61)	4.37 (2.84, 6.52)	75 (15, 79)
治疗后	7.62 (4.56, 18.37)	116 ± 19.2	103 (98, 353)	193 (153, 312)	15.9 (6.2, 68.5)	8 (6, 19)	2.09 (1.21, 3.08)	19 (12, 39)
Z/t 值	3.297	0.502	0.103	3.764	4.475	2.753	2.206	3.761
P 值	0.011	0.875	0.988	0.007	0.001	0.037	0.045	0.009
CHOP 方案组 (n=6)								
治疗前	39.4 (15.4, 98.4)	106 ± 16.4	97 (89, 152)	573 (171, 942)	73.5 (18.2, 120.4)	27 (21, 32)	3.81 (2.07, 5.26)	58 (29, 91)
治疗后	8.17 (5.72, 21.03)	109 ± 18.5	105 (94, 291)	213 (139, 413)	16.1 (9.5, 52.8)	19 (14, 23)	3.05 (1.97, 2.94)	39 (18, 51)
Z/t 值	2.981	0.453	0.198	3.092	3.064	1.972	0.817	1.813
P 值	0.026	0.906	0.875	0.017	0.018	0.057	0.358	0.059
EPOCH 方案组 (n=7)								
治疗前	59.4 (21.3, 179.4)	99 ± 23.1	101 (91, 325)	647 (376, 1425)	69.3 (23.7, 175.2)	31 (23, 41)	4.52 (3.07, 6.59)	61 (21, 82)
治疗后	7.19 (4.32, 19.27)	111 ± 22.9	109 (98, 376)	213 (157, 406)	14.2 (8.21, 49.6)	24 (9, 27)	2.91 (1.76, 3.67)	37 (19, 53)
Z/t 值	3.761	0.513	0.154	3.218	3.151	1.725	0.913	1.972
P 值	0.009	0.871	0.915	0.013	0.015	0.063	0.216	0.057
拒绝治疗组 (n=3)								
治疗前	49.7 (23.7, 175.8)	101 ± 22.8	109 (99, 474)	781 (190, 1514)	83.5 (28.7, 197.3)	37 (14, 48)	4.83 (2.73, 6.91)	71 (39, 88)
治疗后	41.6 (33.5, 183.1)	88 ± 19.7	89 (78, 120)	932 (321, 1954)	73.9 (38.7, 201.5)	31 (19, 53)	5.34 (3.59, 7.09)	83 (58, 91)
Z/t 值	0.234	0.546	0.216	0.273	0.317	0.114	0.251	0.135
P 值	0.785	0.863	0.817	0.724	0.625	0.967	0.769	0.921

两者差异有统计学意义 ($P=0.021$)。

2.4 预后因素分析

单因素生存分析发现疾病类型 ($Ki-67 \geq 18\%$)、LDH、CRP、 β_2 -MG、治疗方法为预后相关因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 并发症情况

毒副作用方面：接受化疗患者出现Ⅳ度骨髓抑制 5 例，Ⅲ度骨髓抑制 12 例，Ⅱ度骨髓抑制的 4 例，大部分患者予以升白细胞、EPO 促造血、TPO 促血小板生成等治疗后血象有所恢复，7 例患者接受输悬浮红细胞支持治疗；发热 10 例，合并细菌及机会感染 6 例，其中 2 例死于曲霉菌败血症；胃肠道反应明显 9 例，出现肝功能损害 7 例，经对症治疗后改善。

2.6 随访结果

随访的 28 例 ATLL 患者，死亡 4 例，疾病进展 7 例，治疗有效的患者中出现疾病进展 2 例，复发 3 例，其余患者各项指标大致同前，其中 2 例患者随访 6 个月仍为完全缓解状态。

表 5 ATLL 患者预后因素的单因素 Kaplan-Meier 分析

因素	n	1 年 OS/ %	P 值	1 年 PFS/ %	P 值
疾病类型					
侵袭型 ($Ki-67 \geq 18\%$)	24	83.3	0.038	54.2	0.003
稳定型 ($Ki-67 < 18\%$)	4	100.0		100.0	
LDH					
升高	25	84.0	0.039	56.0	0.005
正常	3	100.0		100.0	
CRP					
升高	26	84.6	0.041	57.7	0.006
正常	2	100.0		100.0	
β_2-MG					
≥ 3.5 mg/L	13	76.9	0.039	30.8	0.001
< 3.5 mg/L	15	93.3		86.7	
治疗方法					
单用干扰素组	4	100.0	1.000	75.0	0.048 ^①
干扰素 +CHOP 组	8	100.0	0.041 ^②	87.5	0.019 ^②
单纯化疗组	13	84.6	0.041 ^③	53.8	0.031 ^③

注：①与干扰素 +CHOP 组比较， $P < 0.05$ ；②与单用化疗组比较， $P < 0.05$ ；③与单用干扰素组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

ATLL 是由日本学者于 1976 年首次提出，为 HTLV-1 感染引起的恶性 T 细胞单克隆增殖性疾病，表现为肝、脾及淋巴结肿大，高钙血症并常有皮肤损害^[11]。本病呈区域性流行，主要分布在日本南部、美国东南部及加勒比海地区^[9, 11]。我国 ATLL 及 HTLV-1 感染者绝大多数居住在沿海地区，尤其是福建东部沿海市县，而福建宁德市为该病的小流行区，其中霞浦地区 HTLV-1 的感染率为 0.95%^[12]。目前尚无有效的预防及治疗 ATLL 的手段，多数患者一般按照恶性淋巴瘤方案进行化疗，但总体缓解率低，预后差，死亡率高。即使化疗后达到缓解，但复发率高，且一旦复发，肿瘤细胞对绝大多数药物均产生耐药性。研究表明，HTLV-1 编码的病毒蛋白在促进病毒感染复制、进而诱发 ATLL 的过程中扮演重要的角色^[13-14]。因此，探索抗病毒的疗法成为攻克该疾病的关键。目前普遍认为 HTLV-1 导致的肿瘤发生主要包括 Tax 依赖阶段和 Tax 非依赖阶段，HTLV-1 的发病与前病毒的高负载直接相关^[15-17]。探索降低游离病毒滴度以抑制 HTLV-1 的复制增殖进而抑制 HTLV-1 致癌病变的方法，成为近年来 ATLL 治疗的热点。

已知 HTLV-1 除引起 ATLL 外，还可导致慢性进行性神经系统疾病即 HTLV-1 相关脊髓炎 / 热带痉挛性瘫痪 (HAM/TSP)、HTLV-1 相关葡萄膜炎 (HAU)、HTLV-1 相关性关节炎 (HAA) 等^[18]，HAM/TSP 治疗主要为抗痉挛药物联合泼尼松等免疫抑制疗法，而 HAU 多使用皮质类固醇激素，一般不用全身免疫抑制剂^[19]，而抗病毒药物在 HAU 及 HAA 治疗方面未见报道。目前动物实验表明在 HTLV-1 感染的同时注射逆转录酶抑制剂泰诺福韦 (TDF) 或齐多夫定 (AZT) 能有效阻断 HTLV-1 的感染^[20]，但目前尚未研究行之有效的抗病毒药物和疫苗，抗病毒药物对 HTLV-1 感染相关性疾病的作用机制尚未完全阐明。一般认为 α -干扰素具有广谱抗病毒特异性，通过与细胞表面受体结合而释放抗病毒蛋白从而抑制病毒繁殖，增强巨噬细胞的吞噬功能，并可提高机体免疫力^[21]。近年来有散发病例报道 α -2b 干扰素治疗 ATLL 而维持病情平稳，中日友好医院曾报道^[3]1 例 ATLL 合并骨髓坏死的患者使用长春新碱、阿霉素、左旋门冬酰胺酶及强的松 (VALP) 方案化疗并加用 α -干扰素抗病毒，2 周后患者体温正常，骨痛显著缓解，全身淋巴结明显缩小，近期疗效明显。也有报道^[4]使用 α -干扰

素联合叠氮胸苷治疗 ATLL, 患者外周血白细胞减少, LDH 下降, 血钙趋向正常, 同时耐受性好, 使其病情稳定。国外亦有学者将抗病毒治疗应用于 ATLL 患者, 亦取得可喜的疗效^[5-7], 提示抗病毒在治疗 ATLL 中有一定的积极意义。近年来, 国外通过联合应用抗病毒、化疗、骨髓移植和分子靶向治疗等一定程度上改善 ATLL 的治疗效果^[22], 而国内 ATLL 的治疗相对滞后, 一般使用联合化疗为主, 抗病毒治疗多为个案报道, 因此抗病毒在 ATLL 治疗方面的价值有待进一步证实。

在本回顾分析中, 接受化疗联合重组人 α -2b 干扰素治疗患者的有效率最高, 其中有 2 例患者达到完全缓解, 相对单纯化疗者, 两者的治疗有效率及显效率有差异, 加用干扰素治疗可减少患者白血病细胞数, LDH 下降, CRP、ESR、 β_2 -MG 较前减少, 同时 Ki-67 阳性率较前亦有下降。在降低 ESR、 β_2 -MG 及 Ki-67 阳性率等肿瘤负荷方面有差异, 提示化疗基础上加用重组人 α -2b 干扰素抗病毒的治疗可改善患者的疗效。此外, 通过对 28 例患者进行单因素分析, 结果提示疾病类型 (Ki-67 阳性率)、LDH、CRP、 β_2 -MG、治疗方法影响总的生存与无进展生存时间, 从单因素分析中可以看出, 加用干扰素可改善患者 OS 和 PFS, 但单用干扰素组和干扰素 + 化疗组比较, PFS 存在差异而 OS 无差异, 一方面, 与 4 例单用干扰素组中有 2 例稳定型患者, 预后相对较好有关; 另一方面, 由于样本量太小, 也可能出现无差异情况。TAKASAKI 等^[23]对 78 例侵袭型与慢性型 ATLL 患者治疗表明干扰素联合齐多夫定治疗惰性型 ATLL 相对临床观察组获得了更好的疗效。本研究中, 也观察到稳定型患者 2 例单用干扰素, 1 例达到部分缓解, 1 例疾病稳定, 而 1 例单用 CHOP 方案的稳定型患者也达到部分缓解, 但拒绝治疗的 1 例稳定型患者只采用临床观察对症处理方案, 出现疾病进展, 提示稳定型患者使用干扰素治疗获益更大。HODSON 等^[24]研究也指出, 侵袭型 ATLL 患者, 化疗同时加用抗病毒相对单用化疗, 患者的生存期明显延长。

另外, 在本研究中观察到部分患者干扰素治疗效果欠佳, 稳定型患者单用干扰素均有效, 而侵袭型患者单用干扰素仅 1 例患者达到疾病稳定, 提示疗效可能与 ATLL 类型有关, 且长期使用药物后, 肿瘤细胞易产生耐药性影响疗效。同时, 由于 HTLV-1 感染患者多数呈现免疫缺陷状态, 易受机会性感染, 同时治疗中抗感染的力度比较大, 一般都使用最好的抗生素

从而易导致菌群失调, 二重感染, 尤其是真菌感染突出, 可表现为呼吸道、消化道甚至中枢神经系统等致命性的真菌感染, 部分患者表现为不同程度发热, 多脏器炎症甚至败血症, 增加患者死亡率, 故部分患者效果不佳。在本研究中干扰素联合化疗组均为侵袭型患者, 而化疗联合 α -2b 干扰素的治疗能延长患者的 OS 及 PFS, 且对大部分患者是有效的, 提示干扰素在 ATLL 治疗方面有积极作用, 值得临床参考, 而其最佳剂量和治疗持续时间还有待于更多的研究探讨, 同时需要更多的病例证实疗效, 远期疗效还有待进一步观察。目前对病毒引发肿瘤发生机制的研究尚少, 需要更多对 HTLV-1 的基础性及开创性的研究, 新的抗病毒药物有待进一步探索。

参 考 文 献:

- [1] POIESZ B J, RUSCETTI F W, GAZDAR A F, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77(12): 7415-7419.
- [2] TAROKHIAN H, RAHIMI H, MOSAVAT A, et al. HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1287-1288.
- [3] 陈艳荣, 王银平. 成人 T 细胞淋巴瘤 / 白血病合并骨髓坏死 1 例 [J]. 中日友好医院学报, 2013, 12(8): 86-87.
- [4] 楼金星, 杨科. 联用 α -干扰素和叠氮胸苷治疗成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 [J]. 国外医学输血及血液学分册, 2014, 19(2): 121-122.
- [5] BENEDETTI S, CATALANI S, PALMA F, et al. Acyclovir induces cell cycle perturbation and apoptosis in Jurkat leukemia cells, and enhances chemotherapeutic drug cytotoxicity[J]. Life Sci, 2018, 215(15): 80-85.
- [6] MEHTA-SHAH N, RATNER L, HORWITZ S M, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(8): 487-492.
- [7] COOK L B, ROWAN A G, DEMONTIS M A, et al. Long-term clinical remission maintained after cessation of zidovudine and interferon- α therapy in chronic adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. Int J Hematol, 2018, 107(3): 378-382.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [9] SHIRONO K, HATTORI T, TAKATSUKI K. A new classification of clinical stages of adult T-cell leukemia based on prognosis of the disease[J]. Leukemia, 1994, 8(11): 1834-1837.
- [10] TSUKASAKI K, HERMINE O, BAZARBACHI A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(3): 453-459.
- [11] UCHIYAMA T, YODOI J, SAGAWA K, et al. Adult T-cell

- leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases[J]. *Blood*, 1977, 50(3): 481-492.
- [12] 徐冬峰, 李海华, 汤纯柳. 宁德市无偿献血人群 HTLV- I / II 感染情况调查 [J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(1): 63-64.
- [13] NAGASAKI A, TAIRA N, TOMOYOSE T, et al. Development of acute type, CD8 positive adult T-cell leukemia in a carrier of hepatitis B virus-possible therapeutic effect of lamivudine combined with chemotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33(5): 683-686.
- [14] SATO H, OKA T, SHINNOU Y, et al. Multistep aberrant CpG island hypermethylation is associated with the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(1): 402-415.
- [15] VATTER S, SCHMID M, GEBHARD C, et al. In-vitro blockade of the CD4 receptor co-signal in antigen-specific T-cell stimulation cultures induces the outgrowth of potent CD4 independent T-cell effectors[J]. *J Immunol Methods*, 2018, 454(3): 80-85.
- [16] LE Y, LI H, WAN C, et al. Rhabdomyolysis during myelosuppression in a patient with central nervous system leukemia: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(45): e13091.
- [17] VALLIYAMMAI N, NANCY N K, SAGAR T G, et al. Study of NOTCH1 and FBXW7 mutations and its prognostic significance in South Indian T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): e1-e8.
- [18] GESSAIN A, CASSAR O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection[J]. *Front Microbiol*, 2012, 3: 388. DOI:10.3389/fmicb.2012.00388.
- [19] MUNK MR, KISS CG, STEINER I, et al. Systematic correlation of morphologic alterations and retinal function in eyes with uveitis associated cystoid macular oedema during development, resolution and relapse[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2013, 97(10): 1289-1296.
- [20] MIYAZATO P, YASUNAGA J, TANIGUCHI Y, et al. De novo human T-cell leukemia virus type 1 infection of human lymphocytes in NOD-SCID, common gamma-chain knockout mice[J]. *J Virol*, 2006, 80(21): 10683-10691.
- [21] KULLING P M, OLSON K C, HAMELE C E, et al. Dysregulation of the IFN- γ -STAT1 signaling pathway in a cell line model of large granular lymphocyte leukemia[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193429.
- [22] KATO K, AKASHI K. Recent advances in therapeutic approaches for adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Viruses*, 2015, 7(12): 6604-6612.
- [23] TAKASAKI Y, IWANAGA M, IMAIZUMI Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 115(22): 4337-4343.
- [24] HODSON A, CRICHTON S, MONTOTO S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 29(35): 4696-4701.

(王荣兵 编辑)