

髓系抗原表达在成人急性淋巴细胞白血病中的临床意义

龙冰, 童秀珍*, 李娟, 王荷花, 苏畅, 郑冬, 周振海, 许多荣

(中山大学附属第一医院血液科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者髓系抗原表达与临床特征及疗效的相关性,比较不同诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的疗效。【方法】回顾性分析 2006 年 1 月至 2011 年 5 月我院收治的 159 例初治 ALL 患者资料,中位年龄 26 (14~76) 岁。根据流式细胞术免疫分型分为髓系抗原阳性表达 MyAg⁺ALL 73 例和阴性表达 MyAg⁻ALL 86 例。分析髓系抗原表达与临床特征、近期疗效及 5 年总生存率的关系。【结果】159 例 ALL 患者中,髓系抗原表达占 45.9%,以 CD13、CD33 为主,分别为 34.2%和 21.4%;CD34 在 MyAg⁺ALL 中表达阳性率高于 MyAg⁻ALL 组(75.3% vs 60.5%, $P=0.046$);T-ALL 髓系抗原表达阳性率高于 B-ALL(66.7% vs 42.8%, $P=0.04$);MyAg⁺ALL 患者形态学分型与免疫学分型不相符率(12.3%)明显高于 MyAg⁻ALL(0%)。VDLP、VDCP、MA 不同诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的完全缓解率(CR)分别为 84.2%、75%及 62.5%,三组间 CR 率无显著差别。MyAg⁺ALL 组 CR 率低于 MyAg⁻ALL 组(74.5% vs 88%, $P=0.047$),但两组 5 年总体生存率差异无统计学意义(32.8% vs 25.8%, $P=0.803$)。【结论】成人 ALL 髓系抗原表达与大多数临床特征及疗效无明显相关性。采用米托蒽醌联合阿糖胞苷(MA)诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的 CR 率并不高于 VDLP、VDCP 方案。

关键词: 成人; 急性淋巴细胞白血病; 髓系抗原; 预后

中图分类号: R733.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2013)01-0109-05

Significance of Myeloid Antigen Expression in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

LONG Bing, TONG Xiu-zhen*, LI Juan, WANG He-hua, SU Chang, ZHENG Dong, ZHOU Zhen-hai, XU Duo-rong

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】The objective of this study was to investigate the myeloid antigen expression features of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients and its correlation with clinical characteristics and prognostic significance, then compare the effects of various induction regimen for MyAg⁺ALL patients.【Methods】A total of 159 newly diagnosed ALL patients with a median age of 26 years were enrolled in this study from January 2006 to May 2011. These patients were divided into myeloid antigen-positive group (MyAg⁺ALL) and myeloid antigen-negative group (MyAg⁻ALL) based on the flow cytometric (FCM) analysis in bone marrow. Myeloid antigen expression and its correlation with the clinical features, short-term efficacy and 5-year overall survival were assessed in the two groups.【Results】Myeloid antigen expression was detected in 45.9% out of 159 cases and CD13, CD33 were the most commonly expressed MyAg (31.4% and 21.4%, respectively). The clinical and biological characteristics of ALL patients showed that higher percentage of incoincidence of classification between morphology and immunology and higher CD34 positivity were found to be correlated with MyAg⁺ALL. Significant difference was observed in the expression of MyAg between the groups of patients with T-ALL (66.7%) and B-ALL (42.8%). The complete remission (CR) rate was not significant in MyAg⁺ALL patients after receiving VDLP, VDCP or MA as induction therapy. MyAg expression was associated with lower CR rate but not with 5-year overall survival rate.【Conclusion】Induction treatment combining mitoxantrone and cytarabine would not improve the CR rate of MyAg⁺ALL. MyAg expression was not correlated with prognosis in adult ALL.

Key words: adult; acute lymphoblastic leukemia; myeloid antigen; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 109-113]

收稿日期: 2012-04-24

基金项目: 广东省科技计划项目(2012B031800388)

作者简介: 龙冰, 博士研究生; * 通信作者, 童秀珍, 主任医师, 博士生导师, E-mail: tongxz05@163.com

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种常见的以原幼淋巴细胞恶性增殖、蓄积、浸润为特点的恶性血液肿瘤, ALL 主要表达淋巴系统抗原, 不少病例也会出现交叉系列表达如合并髓系抗原表达^[1]。ALL 患者白血病细胞髓系抗原的表达与疾病临床特点及预后的关系仍存在争议^[1-3], 另外对于 MyAg⁺ALL 使用急性髓系白血病的诱导化疗方案是否可以获得更高的完全缓解率报道较少。本文研究成人 ALL 患者髓系抗原表达特点及其与临床生物学、预后的关系, 比较不同诱导化疗方案治疗 MyAg⁺ALL 的疗效。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2006 年 1 月至 2011 年 5 月期间在中山大学附属第一医院血液科诊断的初治 ALL 患者共 159 例, 其中男性 85 例, 女性 74 例, 年龄 14 ~ 76 岁, 中位年龄 26 岁, 所有病例根据急性淋巴细胞白血病的形态学、免疫学、细胞遗传学及基因分型 (MICM 分型) 诊断。诊断标准参见 WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2001/2008)^[4]。

1.2 免疫表型检测

治疗前采集患者骨髓 2 mL, EDTA 抗凝, 采用三色免疫荧光法标记, 流式细胞仪 (型号为 BD FACSCanto) 检测, 通过二维散点图分析抗原表达情况。所用单克隆抗体均购自美国 BD 公司, 包括 B 系抗原: CD10、CD19、CD20、CD79a、CD22; T 系抗原: CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8; 髓系抗原: CD13、CD14、CD15、CD33、CD117; 造血干/祖细胞抗原: CD34、HLA-DR。BD Diva 分析软件获取并分析 30 000 个细胞。通过 CD45/SSC 设门识别幼稚细胞, 分析并计算该幼稚细胞群中各白血病相关抗原的阳性率。幼稚细胞群中抗原阳性率 ≥ 20% 为阳性。凡白血病细胞以淋系抗原表达为主, 又有 1 种或 1 种以上髓系抗原表达但积分低于 2 分者为 MyAg⁺ALL, 不伴有任何髓系抗原表达的 ALL 为 MyAg⁻ALL^[5]。

1.3 治疗方法

全组 159 例患者中, 137 例进行诱导化疗, 诱导缓解方案以 VDLP (长春新碱、柔红霉素、左旋

门冬酰胺酶、泼尼松) 为主, 部分采用 VDCP (长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松) 方案, MA (米托蒽醌、阿糖胞苷) 方案。诱导化疗后, 75 例患者继续于我院治疗, 56 例行不少于 4 个疗程巩固化疗, 19 例行异基因造血干细胞移植, 巩固化疗采用 VDLP, HyperCAVD, 蒽环类联合阿糖胞苷等方案, 并进行鞘内注射预防中枢神经系统白血病。

1.4 统计学处理

收集到的数据录入 SPSS 13.0 软件, 进行统一的数据分析与处理, 计量资料采用 *t* 检验或方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 髓系抗原在急性淋巴细胞白血病中的表达

159 例成人 ALL 中至少有 1 个髓系抗原表达的有 73 例 (45.9%), 在 73 例 MyAg⁺ALL 中, 髓系抗原表达以 CD13、CD33 表达为主, 分别占 35.2% 和 21.4%, 其次为 CD15 (5.0%)、CD117 (4.4%)。髓系抗原共表达, 其中 CD13⁺CD33⁺ 21 例 (13.2%), CD13⁺CD117⁺ 2 例 (1.3%), CD33⁺CD117⁺ 4 例 (2.5%), CD13⁺CD15⁺ 3 例 (1.9%)。CD14 在所有 ALL 中均未见表达; CD15 在所有 T-ALL 中均为阴性, 仅在 5.8% B-ALL 中表达 (表 1)。

表 1 159 例成人 ALL 患者髓系抗原表达情况
Table 1 The myeloid antigen expression in 159 adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases

	<i>n</i>	%
Sole expression	73	45.9
CD13	56	35.2
CD33	34	21.4
CD15	8	5.0
CD117	7	4.4
Concomitant presence		
CD13 ⁺ CD33 ⁺	21	13.2
CD33 ⁺ CD117 ⁺	4	2.5
CD13 ⁺ CD117 ⁺	2	1.3
CD13 ⁺ CD15 ⁺	3	1.9

2.2 髓系抗原与急性淋巴细胞白血病临床特点的关系

MyAg⁺ALL 和 MyAg⁻ALL 两组间在性别、年龄、白细胞数、血红蛋白水平、血小板数、中枢神经系统白血病、肝脾淋巴结肿大、外周血、骨髓幼稚细胞、BCR/ABL 融合基因、细胞遗传学方面无显著差异。MyAg⁺ALL 患者形态学分型与免疫学分型不相符率(12.3%)明显高于 MyAg⁻ALL(0%)。此外,CD34 在 MyAg⁺ALL 中表达阳性率(75.3%)高于 MyAg⁻ALL 组(60.5%)($P = 0.046$),T-ALL 髓系抗原表达总阳性率为 66.7%,与 B-ALL(42.8%)比较,差异有统计学意义($P = 0.04$,表 2)。

表 2 159 例成人 ALL 患者髓系抗原表达与临床特征相关分析

Table 2 Relationship between myeloid antigen expression and clinical characteristics of 159 adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases

Factors	MyAg+ALL	MyAg-ALL	P value
Median age (range)/years	31 ± 15	28 ± 11	0.093
Male/Female	40/33	45/41	0.756
WBC count/(10 ⁹ L ⁻¹)	52 ± 73	61 ± 98	0.496
Hemoglobin level/(g/L)	84 ± 25	84 ± 25	0.945
Platelet count/(10 ⁹ L ⁻¹)	62 ± 56	65 ± 67	0.828
Peripheral blasts/%	59 ± 13	58 ± 15	0.785
Bone marrow blasts/%	75 ± 17	80 ± 13	0.053
FAB L1/L2/L3	17/42/14	11/60/15	0.178
Misdiagnose M5	9	0	0.001 ¹⁾
CNS(+/-)	3/70	2/84	0.662
Lymphadenomegaly(+/-)	55/18	69/17	0.458
Hepatomegaly(+/-)	31/42	39/47	0.715
Splenomegaly(+/-)	38/35	42/44	0.686
B-lineage ALL/T-lineage	59/14	79/7	0.040 ¹⁾
CD34(+/-)	55/18	52/34	0.046 ¹⁾
BCR/ABL(+/-)	11/36	10/76	0.075
Cytogenetics(normal/abnormal)	15/21	24/19	0.210

1) $P < 0.05$

2.3 髓系抗原表达对急性淋巴细胞白血病缓解率的影响

159 例 ALL 患者中 137 例进行了诱导化疗,其中 7 例因化疗后相关并发症死亡或放弃治疗,无法判定疗效,其余 130 例中,获得完全缓解 107 例,总 CR 率 82.3%。55 例 MyAg⁺ALL 患者中有 41 例获得 CR,CR 率为 74.5%,75 例 MyAg⁻ALL 患者中有 66 例获得 CR,CR 率为 88%,MyAg⁺ALL 患者 CR 率明显低于 MyAg⁻ALL 组,差异有统计学意义

($P = 0.047$,表 3)。

表 3 MyAg⁺ALL 与 MyAg⁻ALL 诱导缓解率比较
Table 3 Complete remission rate between MyAg⁺ALL and MyAg⁻ALL cases

Groups	n	CR	PR	NR
MyAg ⁺ ALL	55	41(74.5)	6(10.9)	8(14.5)
MyAg ⁻ ALL	75	66(88)	4(5.3)	5(6.7)

CR: complete remission; PR: partial remission; NR: no remission

2.4 不同诱导化疗方案治疗 MyAg⁺ALL 完全缓解率的比较

73 例 MyAg⁺ALL 患者中 55 例进行了诱导化疗,比较 VDLP、VDCP、MA 不同诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的疗效,CR 率分别为 84.2%、75%及 62.5%。MA 的 CR 率略低于 VDLP、VDCP,但三组间 CR 率无显著差别($P = 0.43$,表 4)。

表 4 不同诱导化疗方案治疗 MyAg⁺ALL CR 率比较
Table 4 Effects of different treatment protocols for MyAg⁺ALL

Groups	n	CR	PR	NR
VDLP	19	16(84.2)	2(10.5)	1(5.3)
VDCP	20	15(75)	1(5)	4(20)
MA	16	10(62.5)	3(18.8)	3(18.8)

CR: complete remission; PR: partial remission; NR: no remission

2.5 髓系抗原表达对急性淋巴细胞白血病 5 年生存率的影响

130 例患者行诱导化疗后,有 75 例继续于我院行巩固化疗或异基因造血干细胞移植,末次随访时间 2012 年 3 月 16 日,中位随访时间 32 个月(10 ~ 72 个月)。全组 33 例患者死亡,36 例仍在随访中,6 例失访。全组患者 5 年总生存率 27.7%。MyAg⁺ALL 组与 MyAg⁻ALL 组 5 年总生存率分别为 32.8%及 25.8%,差异无统计学意义($P = 0.803$,图 1)。

3 讨 论

3.1 急性淋巴细胞白血病中髓系抗原表达常见

急性淋巴细胞白血病是起源于淋巴前体细胞的恶性克隆性疾病,淋巴系统抗原表达是 ALL 主

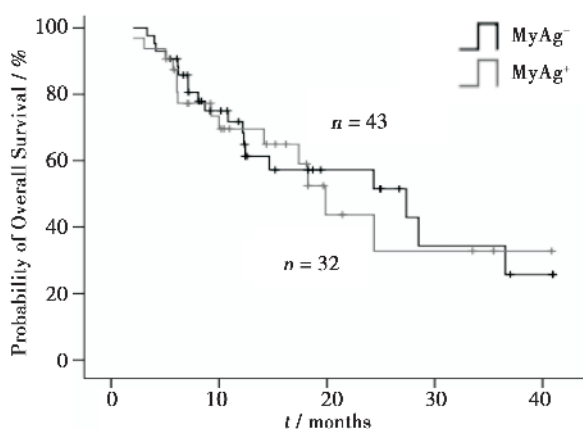


图 1 MyAg⁺ALL 与 MyAg⁻ALL 总体生存率曲线

Fig.1 Survival curves of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with or without myeloid antigen expression

要的免疫表型,不少病例也会出现交叉系列表达如合并髓系抗原表达。髓系抗原阳性 ALL(MyAg⁺ALL)是指髓系抗原中至少 1 个达阳性标准,同时又未达到急性混合细胞白血病诊断标准的 ALL。据报道,约 50% 的 ALL 患者伴有髓系抗原表达,以 CD13、CD33 表达阳性最为常见,我们的结果显示 45.9% 的 ALL 患者伴有髓系抗原表达,各髓系抗原中 CD13 表达最为常见,其次为 CD33,少数见 CD33、CD13 共表达,与文献报道基本相符^[1-2]。

3.2 髓系抗原表达与急性淋巴细胞白血病临床特征的相关性

目前,大部分研究认为髓系抗原表达与 ALL 的临床特征无明显相关性^[6-7]。但也有报道认为,髓系抗原表达与高白细胞及高 CD34 阳性率有关。Vitale 等报道 MyAg⁺ALL 女性比男性更常见,白细胞计数、外周血原始幼稚细胞百分数较 MyAg⁻ALL 低,血小板计数较高^[1]。也有研究发现髓系抗原在 Ph 染色体阳性的 ALL 患者中表达率高于 Ph 阴性患者^[8]。本组 159 例 ALL 患者,其性别、年龄、白细胞数、血红蛋白水平、血小板数、中枢神经系统白血病、肝脾淋巴结肿大、外周血及骨髓幼稚细胞百分数在 MyAg⁺ALL 和 MyAg⁻ALL 两组间均无显著差异,然而髓系抗原表达率在 T-ALL 及 Ph⁺ALL 中偏高,MyAg⁺ALL 患者 CD34 表达阳性率亦明显高于 MyAg⁻ALL 组,与多数文献报道相似^[1,9],提示伴髓系抗原表达的 ALL 可能起源于比淋巴定向干祖细胞更原始的干细胞。此外,本研究发现 MyAg⁺

ALL 患者形态学分型与免疫学分型不相符合的病例数明显高于 MyAg⁻ALL。该类白血病细胞异形性明显,胞质较多,部分细胞胞质中有颗粒,核形不规则,部分形态学易误为诊为 AML(M5),我们的结果与文献报道相似^[10]。因此 ALL 诊断需结合免疫表型检测以避免误诊。

3.3 髓系抗原表达对急性淋巴细胞白血病疗效的影响

有研究认为髓系抗原表达的 ALL 患者体内白血病细胞可能处于更早期的分化阶段,从而导致疾病进展快,预后差。蔡月报道 45 例成人 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤髓系抗原阳性表达较阴性表达者近期 CR 率及 2 年总生存率较低^[9]。Sobol 等^[11]分析 76 例成人 ALL,发现 MyAg⁺ALL 的 CR 率及中位生存时间低于 MyAg⁻ALL。目前,大部分研究认为髓系抗原表达与 ALL 的预后无明显相关性,特别是采用高剂量化疗方案的病例。Larson 等^[12]报道 197 例成年 ALL 采用 Hyper-CVAD 方案治疗,MyAg⁺ALL、MyAg⁻ALL 的 CR 率及 3 年总生存率无明显差别。Plensa 等^[13]研究 222 例成人 ALL,MyAg⁺ALL 较 MyAg⁻ALL CR 率稍低,但总 CR 率、10 年 OS、DFS 无差别。我们的结果显示 MyAg⁺ALL 组完全缓解率低于 MyAg⁻ALL 组,但两组 5 年总生存率无显著差异,与报道相似^[14]。尽管急性淋巴细胞白血病 MyAg 表达与预后无明显相关性,但研究认为髓系抗原表达可以用于检测微小残留(MRD),同时为潜在的靶向治疗提供理论基础^[15]。

3.4 不同诱导化疗方案对 MyAg⁺ALL 缓解率的影响

对于髓系抗原表达阳性 ALL,使用急性髓系白血病诱导方案是否能提高完全缓解率报道较少。本研究发现,VDLP、VDCP、MA 不同诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的 CR 率分别为 84.2%、75% 及 62.5%,三组间 CR 率无显著差别,提示使用髓系诱导化疗方案并不能提高 MyAg⁺ALL 的 CR 率。

综上所述,通过本研究我们发现,成人 ALL 髓系抗原表达与大多数临床特征及预后无明显相关性。采用米托蒽醌联合阿糖胞苷诱导方案治疗 MyAg⁺ALL 的 CR 率并不高于 VDLP、VDCP 方案。

参考文献:

- [1] Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Absence of

- prognostic impact of CD13 and/or CD33 antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA ALL 0496 trial [J]. *Haematologica*, 2007, 92(3): 342–348.
- [2] Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(12): 3768–3773.
- [3] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 1030–1043.
- [4] WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. 4th ed. France Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008: 167–178.
- [5] Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1535–1548.
- [6] Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993) [J]. *Blood*, 2009, 114(25): 5136–5145.
- [7] Jacob M, Rowe. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia [J]. *British J Haemat*, 2010, 150(4): 389–405.
- [8] Jesse Jaso, Deborah AT, Krista C, et al. Prognostic Significance of Immunophenotypic and Karyotypic Features of Philadelphia Positive B-Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *Cancer*, 2011, 117(17): 4009–4017.
- [9] 蔡月, 孙晓菲, 严苏丽, 等. 髓系抗原在 T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤中表达的临床意义 [J]. *癌症*, 2010, 29(3): 337–342.
- Cai Y, Sun XF, Yan SL, et al. Significance of myeloid antigen expression in precursor T lymphoblastic lymphoma [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(3): 337–342.
- [10] 吴伟林, 梁建英, 朱明清, 等. 伴髓系抗原表达的急性淋巴细胞白血病 MIC 分型特征分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(11): 754–755.
- Wu WL, Liang JY, Zhu MQ, et al. MIC categorization of acute lymphoblastic leukemia with myeloid surface antigen expression [J]. *Chin J Hematol*, 2007, 28(1): 754–755.
- [11] Sobol RE, Mick R, Royston I, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(18): 1111–1117.
- [12] Larson RA, Dodge RK, Burns C P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811 [J]. *Blood*, 1995, 85(8): 2025–2037.
- [13] Plensa E, Ribera JM, Oriol A, et al. Prevalence and prognostic significance of myeloid markers in adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. *Med Clin*, 2005, 125(7): 241–246.
- [14] Al khabori M, Samiee S, Fung S, et al. Adult precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma with myeloid-associated antigen expression is associated with a lower complete remission rate following induction chemotherapy [J]. *Acta haematol*, 2008, 120(1): 5–10.
- [15] Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1): 100–106.
- (编辑 孙慧兰)