

幼淋巴细胞白血病的治疗进展——2015年第57届美国血液学年会（ASH）

田园, 刘辉*

(北京医院血液科, 北京 100730)

【摘要】 B细胞和T细胞幼淋巴细胞白血病是一类罕见, 且预后不良的淋巴组织肿瘤, 二者有着相似的临床表现, 均以症状性脾脏肿大和淋巴细胞增多为特征。通过严谨评估其形态学特点, 免疫表型和分子遗传学特征, 可将二者加以区分, 并可与其他T或B细胞白血病相鉴别。尽管部分患者可能会有不同时期的惰性期, 但典型的临床表现仍是侵袭性过程。T细胞幼淋巴细胞白血病(T-PLL)的一线治疗为静脉注射阿仑单抗, 而B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)的一线治疗为以嘌呤类似物为基础的化学免疫治疗。新型B细胞受体抑制剂, 如依鲁替尼和艾代拉里斯, 可能将在B-PLL的治疗中占有一席之地, 尤其对于存在P53缺失的患者可能有效。异基因干细胞移植对符合移植条件的患者仍可考虑, 并且可能是此疾病目前唯一的治愈方法。在过去几年中, 许多疾病发病和进展背后的分子机制逐渐被揭示, 为新型靶向治疗方法的发展提供了机遇。

【关键词】 幼淋巴细胞白血病; 阿仑单抗; 依鲁替尼; 艾代拉里斯

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0012-007

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.003

Management of prolymphocytic leukemia—A tipsheet of 57th america hematology conference (ASH) in 2015

TIAN Yuan, LIU Hui*

(Department of Hematology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

【Abstract】 B-cell (B-PLL) and T-cell (T-PLL) prolymphocytic leukemias are rare, poor-prognosis lymphoid neoplasms with similar presentation, characterized by symptomatic splenomegaly and lymphocytosis. They can be distinguished from each other and from other T- and B-cell leukemias by careful evaluation of morphology, immunophenotyping, and molecular genetics. The clinical behavior is typically aggressive, although a subset of patients may have an indolent phase of variable lengths. First-line therapy for T-PLL is intravenously administration of alemtuzumab and for B-PLL is in combination purine analog-based chemo-immunotherapy. New B-cell receptor inhibitors, such as ibrutinib and idelalisib, may play a role in the management of B-PLL, especially for the patients harboring abnormalities of TP53. Allogeneic stem cell transplantation should still be considered for eligible patients and may be the only current therapy capable of delivering a cure. In the past few years, many molecular mechanisms underlying disease pathogenesis and progression have been revealed and are likely to lead to the development of novel targeted approaches.

【Keywords】 prolymphocytic leukemia; Alemtuzumab; Ibrutinib; Idelalisib

1973年, 一项具有里程碑意义的研究定义了幼淋巴细胞白血病的B细胞(B-PLL)亚型和T细胞(T-PLL)亚型^[1]。这种罕见的白血病亚型被认为与慢性淋巴细胞白血病不同, 其临床表现包括脾脏肿大和白细胞计数升高, 外周血淋巴细胞存在特征性的形态学表现, 并且临床结局不佳^[2]。尽管有上述相似点, B细胞亚型和T细胞亚型仍可通过各

自独特的免疫表型, 细胞遗传学和分子学特征加以区分。目前的治疗方法有赖于单克隆抗体的使用, 可单用或联合以嘌呤类似物为基础的化疗, 部分患者通过干细胞移植进行巩固治疗。然而此类疾病, 尤其是T-PLL, 预后仍然很差, 长期生存的患者极少。过去几年里, 随着新型分子生物学技术的发展, 人们对于幼淋巴细胞白血病(PLL)发病和进展相

【收稿日期】2016-01-11

【作者简介】田园, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 血液学; Tel:(010)85136772; E-mail: 13811655112@163.com

【通讯作者】*刘辉, 女, 主任医师; 研究方向: 血液学; Tel:13520618812; E-mail: liuhui8140@126.com

关的可重现性基因突变有了更为深刻的认识,为新型靶向治疗方法的发展提供了机遇。

在2015年第57届美国血液学年会上 Claire Dearden 教授关于 PLL 治疗的报告,引起了业界人士广泛关注。

1 幼淋巴细胞白血病临床表现

PLL 是一种罕见疾病,在淋巴细胞白血病中所占比例不足 2%。Claire Dearden 教授的专科诊断实验室,每年将会分析来自恶性血液病患者的 8 000 份样本。其中,2014 年新诊断的 T-PLL 和 B-PLL 病例分别仅有 11 例和 2 例。多见于老年人,中位年龄在 60~70 岁之间(T-PLL 为 61 岁, B-PLL 为 69 岁),男性多于女性^[3]。儿童患者仅有 2 例,为 T-PLL 患者,其中 1 例 6 岁的儿童患者典型诊断特征极少,这些儿童患者其在遗传学特征方面与成人患者的相似性有助于最终确诊^[4-5]。两种亚型临床表现相似。大约有 10%~15% 的患者在诊断时无明显症状,并可能持续处于惰性期长达几年。更多典型患者病史较短,伴有 B 症状,2/3 有脾脏肿大,且常为巨脾,并且有显著的淋巴细胞增多(75% 的 T-PLL 病例,淋巴细胞计数 $>100 \times 10^9/L$)。尽管超过半数患者存在淋巴结肿大,但巨大淋巴结少见。两种亚型的患者中,中枢神经系统受累者均罕见($<10\%$)。多达 25% 的 T-PLL 患者,会出现皮肤红斑或结节样皮疹,周围性水肿和胸腹腔积液。T-PLL 也可表现为遗传性疾病的一种并发症,如共济失调性毛细血管扩张症和 Nijmegen 断裂综合征。除此之外尚未发现明确的遗传或环境方面的发病诱因。

2 幼淋巴细胞白血病实验室诊断

2.1 形态学

幼稚淋巴细胞是一种中等大小的淋巴细胞,有嗜碱性的细胞质和明显的核仁。B 和 T 幼淋巴细胞在形态学上很难区分。B 幼淋巴细胞通常体积较大,而 T 幼淋巴细胞可能会出现特征性的胞质突起或空泡。T-PLL 亦可出现小细胞(核仁不明显)和脑状(胞核不规则和折叠)变异,比例分别是 20% 和 5%。其他标本的组织学可能对诊断有一定帮助,如骨髓,淋巴结,脾脏和皮肤,但关键信息仍来自于对患者外周血淋巴细胞的分析。

2.2 免疫分型

通过免疫分型较易于鉴别 PLL 的 B 和 T 细胞

亚型。而要区分 PLL 和其他 T 或 B 细胞淋巴增殖性疾病则更具挑战。对于 T-PLL,通过流式细胞术可确定一个后胸腺 T 细胞群(TdT⁻, CD₁A⁻, CD₅⁺, CD₂⁺, CD₇⁺)^[3]。大部分病例 CD₄ 阳性,25% 的病例 CD₄ 和 CD₈ 双表达,仅有少数病例单独表达 CD₈。胞浆 CD₃ 通常阳性,而胞膜弱表达或阴性。自然杀伤细胞和胞质颗粒标记总为阴性。典型病例 CD₇ 强表达,而 CD₂₅ 可能阴性,由此有助于区分 T-PLL 和成人 T 细胞白血病以及 Sezary 综合征。此外,T-PLL 患者人类 T 细胞白血病病毒 1 型也为阴性。

B 幼淋巴细胞表现为一群轻链限制性表达的克隆性成熟 B 细胞群。其免疫表型与其他以脾脏肿大和淋巴细胞增多为典型表现的 B 细胞淋巴瘤存在重叠,如套细胞淋巴瘤(MCL),脾边缘区淋巴瘤(SMZL),和毛细胞白血病变异型(HCL-v),但通常与 CLL 不同^[6]。虽然一部分 CLL 病例[CLL 伴幼淋巴细胞增多(CLL-PL)]可能出现外周幼淋巴细胞增多($<55\%$),但这些细胞仍保留有 CLL 的特征性免疫表型,而与 B-PLL 不同。

2.3 遗传学

克隆性 T 细胞受体(β 和 / 或 γ 链)和免疫球蛋白基因重排分别可见于两种疾病亚型。常规的染色体核型分析仍可提供信息,尤其对于 T-PLL,常常表现为复杂核型。

T-PLL 特征性的细胞遗传学异常为 14 号染色体倒位[inv(14)(q11q23)]和 t(14;14)(q11q23),可见于 70% 的患者,t(X;14)(q28q11)可见于 20% 的患者^[7]。这些发生于 14 号染色体上的 TCR 基因和原癌基因 TCL-1(和 TCL-1B)或 MTCP-1(位于 X 染色体)之间的重排,导致了相关癌基因蛋白的过表达,并且通过 AKT 的激活,使得细胞增生和存活^[7]。8 号染色体异常(8 号染色体 3 体,等臂染色体 8q)为仅次于前述的常见异常。其他传统技术可见的可重现性异常包括 q 11 q 23 缺失(ATM 失活)伴有附加丢失(22 q, 13 q, 6 q, 9 p, 12 p, 和 17 p)和获得(22 q 和 6 p)^[8]。染色体核型分析,荧光原位杂交,单核苷酸多态性和基因表达谱数据联合进行分析,能够识别出微小片段缺失,包括 12 号染色体上的 CDKN1B,该片段编码的是细胞周期调控中的一种必需蛋白。过去一年中,来自新一代测序技术的报告印证了常见的异常,包括 ATM(70%)和 8 号染色体异常(77%),并且发现了一些新的异常,尤

其是在 JAK-STAT 通路方面^[9-11]。包括功能获得性基因突变 IL2RG, JAK-1, JAK-3 和 STAT-5B, 这些突变均可导致 STAT-5B 的激活。30%~40% 的患者存在单独的 JAK-3 突变。共计有 3/4 的患者存在与 JAK-STAT 通路相关的遗传学异常。1 例 T-PLL 病例报告了一种新型融合基因 SEPT9-ABL1, 也可导致下游的 STAT-5 被激活^[12]。此外, 被发现的基因突变还包括 EZH2 (表观遗传学调节器), FBXW10, 和 CHEK2 (DNA 修复)。所有这些通路的失调均可提供强性致癌刺激, 并且可能在 T-PLL 的发病和/或演化过程中起到主要的促进作用。

B-PLL, 最具有一致性的遗传学变异是 TP53 异常 [缺失和 (或) 突变], 可见于 50% 的病例^[13], 且 >50% 的患者存在 MYC 异常^[14-15]。这些 MYC 异常不一定与临床表现的侵袭性相关, 如同在 Burkitt 淋巴瘤中所见, 并且 Ki-67 表达通常较低。MYC 重排的增加, 例如 t(8;14), 和 MYC 拷贝数的增加, 在被分析的少数病例中所占比例很高 (在一篇报告中, 6 例中有 5 例)。C-MYC 和 TP53 异常可同时存在。基因表达谱显示, B-PLL, CLL (包括 CLL-PL), 和 SMZL 有显著不同, 但与套细胞淋巴瘤存在可变重叠, 尤其是伴有白血病表现的病例^[16-17]。通常, 可依据 t(11;14) 的存在, cyclinD1 和 (或) SOX-11 表达将套细胞淋巴瘤和 B-PLL 鉴别开来, 但 van der Velden 等^[17]认为, 无论 t(11;14) 存在或缺失, B-PLL 应为 MCL 的一个子集。似乎存在着一系列的 B 细胞疾病, 他们表现为脾脏肿大和淋巴细胞增多, 有着重叠的形态学, 免疫表型以及遗传学特征。包括 B-PLL, MCL, SMZL 和 HCL-v, 目前对于这组疾病仍然不十分清楚, 并且通过新一代基因测序技术也未能完全解决相关问题。

3 幼淋巴细胞白血病治疗

PLL 的罕见性意味着关于此疾病的治疗方法, 已发表的数据极少。针对 T-PLL, 有几项 2 期无对照协作研究和回顾性分析。而 B-PLL 仅有几项个案报告和小系列研究。两种亚型都尚无随机临床试验发表。没有特别以此类疾病为适应证的治疗方法获得批准。治疗建议依据的是最佳的现有可用数据和个人经验。

3.1 观察和等待

针对仍处于惰性前期的患者, 无论两种亚型中

的任何一种, 采取严密的观察监测是较为适宜的处理方法。这一时期可能会持续数年, 暂无任何明确证据显示早期治疗性干预可使患者获益。然而, 大多数情况下, 病情的进展无可避免, 并且可能速度很快, 因此应对患者进行严密监测。

3.2 一线治疗

对于 T-PLL 患者, 传统化疗方案的疗效非常有限且不持久 [例如, CHOP 方案 (环磷酰胺, 多柔比星, 长春新碱和强的松)], 历史数据系列中位总生存期 (OS) 为 7 个月^[3]。T 幼淋巴细胞表面 CD₅₂ 的强表达, 促使 20 年前关于抗 CD₅₂ 单克隆抗体阿仑单抗治疗本病的研究开始启动。至今, 已发表的研究显示, 该药在难治复发患者中的总有效率达到 3/4, 一线治疗组的总有效率超过 90%^[18]。虽然该药治疗有效的患者, 无进展生存期显著延长至 1 年以上, 但终将复发, 长期生存者几乎没有, 中位总生存期 (OS) 不到 2 年。因此, 符合条件的患者应接受巩固治疗, 如自体或异基因造血干细胞移植。在一线使用阿仑单抗治疗的 T-PLL 患者中, 完全缓解率为 81%, 2/3 的患者 1 年内疾病无进展, 超过 1/3 的患者生存期达到 4 年。一项小型研究评估了皮下注射阿仑单抗的疗效, 并对比了这组患者与一线静脉注射阿仑单抗的另一组患者^[19]。结果提示, 皮下注射阿仑单抗组总有效率为 33%, 静脉注射组为 91% (连续队列, 非随机)。因此静脉注射为此药的推荐使用途径, 见表 1。

表 1 总结了针对 T-PLL 入组病例数 10 例以上的治疗性研究。其他 T-PLL 的单药治疗包括喷司他丁, 奈拉滨和苯达莫司汀, 上述药物的有效率大约在 30%~50% 之间, 但缓解持续时间仅有几个月^[20-22]。Herbaux 等^[22]报告了 15 例使用苯达莫司汀治疗的 T-PLL 病例, 其中 7 例为一线使用阿仑单抗治疗失败的患者^[22]。ORR 为 53% (20% 达完全缓解), 中位 PFS 为 5 个月, 中位 OS 为 8.7 个月, 并且疗效与前期阿仑单抗的使用及其他特征均不相关。一项前瞻性多中心 2 期研究评估了使用联合化疗 [氟达拉滨, 米托蒽醌和环磷酰胺 (FMC)] 诱导, 随后以阿仑单抗巩固的治疗方案^[23]。这项研究纳入了 16 例初治患者及 9 例治疗后患者。FMC 方案的 ORR 为 68%, 加用阿仑单抗后 ORR 提高至 92%。中位 OS 和 PFS 分别为 17.1 和 11.9 个月。存在 TCL-1 基因突变的患者预后更差 (PFS 更短, 10.6

vs 24.8个月)。一项2期研究显示, 喷司他丁与阿仑单抗联用, ORR为66%, 并不优于单用阿仑单抗^[24]。然而, 对于抗体单药治疗缓慢缓解或不完全缓解的患者, 有时加用嘌呤类似物可能有效, 如喷司他丁或克拉屈滨与阿仑单抗联用。

B-PLL病例极其罕见, 治疗信息大部分来源于个案报告或小系列研究(10例以下)。考虑到此病特征与其他成熟B细胞白血病/淋巴瘤存在重叠, 如CLL, MCL和SMZL, 因此治疗方法主要是由这些常见疾病的方案衍生而来。然而, B-PLL的预后可能较CLL更差。与T-PLL相同, 符合条件的患者被认为可早期接受异基因干细胞移植。TP53的缺失和/或突变在此病患者中较为常见, 由此, 可从某种程度上解释传统化疗的不良结局。然而, 对于50%的TP53正常的患者, 传统的化学免疫治疗方案, FCR或苯达莫司汀和利妥昔单抗仍然是适用的^[25-27]。一些研究中, 加入了蒽环类药物, 但其对预后的改善程度仍不明了。在之前的CLL随机对照研究中, 加用蒽环类药物未能被证实可使有效率或PFS提高, 但确定将增加药物毒性。对于TP53缺失的患者, 阿仑单抗已成为其主要的治疗方法, 并可通过一项患者药品取得计划治疗该类病例, 尽管此药已不被许可用于CLL的治疗^[28]。最近发现, B细胞受体(BCR)抑制剂(依鲁替尼和艾达拉里斯)对存在17p-的CLL患者有效, 并可

达到与不伴此缺失的患者相似的预后水平^[29-30]。这使得上述两种药物获批用于17p-CLL患者的一线治疗。在针对B-PLL没有任何前瞻性临床研究数据的情况下, BCR抑制剂可能会是一种有效的治疗方法, 尤其对于存在17p-的患者, 这类药物和其他新药的相关临床经验将会在未来几年中总结得出。

3.3 造血干细胞移植

PLL患者复发似乎是不可避免的, 并且缓解持续时间通常较短。此外, B-PLL患者常伴有高危的TP53遗传学异常。因此, 对于符合条件的患者, 应在第一次缓解期考虑接受治愈性疗法, 即异基因造血干细胞移植。不幸的是, 尽管近年来减低强度的预处理方案拓宽了移植的适应证, 但患者的年龄和耐受性仍然常常对移植造成障碍。一些关于T-PLL患者造血干细胞移植的文献提示, 此疗法可改善OS, 且有可能使少数患者痊愈(表2)^[31-33]。但较高的移植相关死亡率(TRM)和复发率, 使得仅有不到半数患者能够获得持续缓解。Guillaume等^[33]报告了27例T-PLL患者, 病例来自于异基因干细胞移植患者的回顾性登记数据。在接受异基因干细胞移植时, 14例患者为完全缓解(CR)状态, 10例为部分缓解(PR)状态, 仅有3例为难治性患者。中位随访时间为33个月, 10例患者仍处于CR状态。3年OS为36%, PFS为26%, TRM为31%。复发率为47%, 中位复发时间为11.7个月, 并且所有的复发均发生于最初2年内。上述结果好于欧洲骨髓移植协会的回顾性数据, 但与krishnan等^[31-32]的研究结果相似, 提示了获得较好结局的关键因素在于移植时处于疾病缓解状态。复发发生较早, 通常在最初2年内, 但出人意料的是, 最近在我们的研究中, 出现了2例晚期复发病例, 分别发生于异基因移植后的7年和12年。Szuszies等^[34]报告了3例T-PLL患者, 这些患者在阿仑单抗诱导治疗达到CR后, 接受了减低强度预处理的异基因干细胞移植, 植入率较高, 但随后在第28至290天中, 供者细胞嵌合率逐渐递减。这种现象与疾病的复发无相关性, 并且在进行供者淋巴细胞输注(DLI)后, 仍可重新获得足够的供者细胞嵌合率。

关于B-PLL, 已有多项个案报告报道了成功的移植病例, 但个案报告由于未能突出不成功的病例, 使其不可避免地存在误导性^[35-37]。Kalaycio等^[36]

表1 幼淋巴细胞白血病T细胞(T-PLL)亚型治疗相关研究(>10例)

方案	阿仑单抗 (iv)	阿仑单抗 (iv)	苯达莫司 汀	FMC后使用 阿仑单抗	喷司他丁+ 阿仑单抗(iv)
例数	39例经治	32例初治	9例经治; 6例初治	9例经治; 16例初治	13例 (经治+初始)
CR	60%	81%	20%	24%(FMC) 48%(阿仑单抗)	62%
ORR	76%	91%	53.3%	全部25例 92%; FMC后 68%; 21例 用阿仑单抗者 95%	69%
中位 PFS	7个月	1年 PFS 67%	5个月	11.5个月	7.8个月
中位 OS	10个月	4年 OS 37%	8.7个月	17.1个月	10.2个月
参考文献	Dearden ^[18]	Dearden 等 ^[19]	Herbaux 等 ^[22]	Hopfinger等 ^[23]	Ravandi等 ^[24]

报告了11例B-PLL患者，中位随访时间13个月。1年PFS为33%，TRM为28%，此结果与上述T-PLL的相关数据类似。该研究还提示，减低强度预处理与骨髓性预处理患者的数据并无差异。

3.4 复发或难治病例

化疗和（或）抗体治疗不能治愈PLL，复发无可避免，在部分患者中，缓解持续时间很短。对于该疾病的两种亚型，任何研究过的维持治疗方案均无效。在T-PLL患者中，约有半数患者接受阿仑单抗治疗能够获得二次缓解，但通常持续时间较短。并且复发时可能会发生CD₅₂表达的丢失，从而导致阿仑单抗失效。有证据表明，表观遗传学治疗（如组蛋白去乙酰酶抑制剂）单用或联合去甲基化药物，如克拉屈滨，可能通过修饰CD₅₂和其他分子标志克服耐药现象^[38]。其他挽救治疗包括奈拉滨和苯达莫司汀，但这些治疗很少能延长患者的缓解期^[21-22]。强化治疗后立即行异基因造血干细胞移植可能有效，但仅适用于少数患者。未来，靶向失调的信号传导通路，如JAK-STAT的新型靶向疗法，将可能成为主要方向。

对于B-PLL，复发后可以使用与一线治疗相同或相似的化学免疫治疗方案，具体选择取决于一线治疗后的缓解时间。早期复发或伴有高危遗传学异常（TP53异常）的患者被认为应接受新型BCR抑制剂治疗，如依鲁替尼或艾代拉里斯，或其他实验

性治疗，最好入组临床试验。

异基因干细胞移植后复发者预后极差。复发通常发生于最初3年内，第1年发生率最高。对于部分患者DLI有效，严密监测和早期干预可能有助于在全面复发前抢占先机。

Claire Dearden教授的PLL治疗方案总结于表3和图1。

表3 PLL的治疗原则^[39]

项目	B-PLL	T-PLL
稳定慢性期	观察和等待直至进展	观察和等待直至进展
一线治疗	TP53 正常: FCR, BR ¹⁾ ; TP53 缺失/突变: 阿仑单抗, 依鲁替尼, 艾代拉里斯	阿仑单抗静脉注射 +/- PA
巩固治疗	对 TP53 异常患者 考虑异基因干细胞移植	对所有符合条件的患者考虑 自体或异基因干细胞移植
复发/难治	重复化学免疫治疗 BCR 抑制剂 试验/实验 建议干细胞移植	重复阿仑单抗 (如 CD ₅₂ 阳性) PA ²⁾ 为基础的化疗 苯达莫司汀 临床试验 实验性药物 (如 JAK5/ STAT5b 抑制剂) 考虑干细胞 移植

注: ¹⁾BR- 指苯达莫司汀和利妥昔单抗; ²⁾PA- 指嘌呤类似物

表2 幼淋巴细胞白血病 (PLL) 患者的异基因造血干细胞移植

研究	Krishnan 等 ^[31]	Wiktor-Jedzejczak 等 ^[32]	Guillaume 等 ^[33]	Kalaycio 等 ^[36]
患者 (例)	13 例 T-PLL	41 例 T-PLL	27 例 T-PLL	47 例 PLL, 21 例 T-PLL, 11 例 B-PLL, 15 例 NK ¹⁾
中位年龄 (范围)	51(39-61)	51(24-71)	54(36-65)	54(30-75)
移植时状态	10 例 CR, 1 例 PR	11 例 CR, 12 例 PR	14 例 CR	16 例 CR, 8 例 PR, 21 例难治
3 年 TRM/%	31	41	31	1 年 TRM 28
3 年缓解率/%	33	41	47	1 年缓解率 39
中位 OS (月)	33 个月			中位 PFS <6 个月
3 年 OS/%	62	21	36	1 年 OS 48

注: ¹⁾NK- 指未知

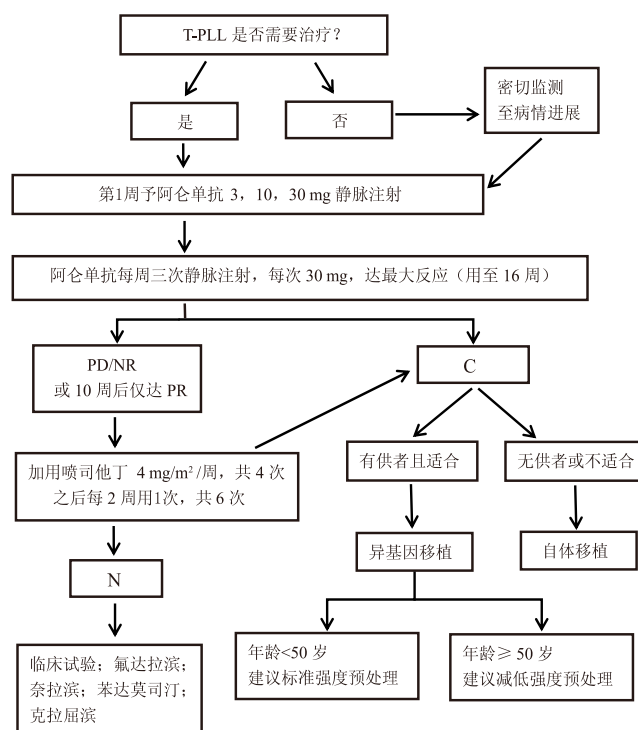


图1 T-PLL 治疗流程^[39]

PD/NR- 疾病进展 / 无缓解; FIC- 标准强度预处理异基因 SCT; RIC- 减低强度预处理异基因 SCT

4 小结

PLL 的治疗并非是治愈性的, 但可获得较高的有效率和相当长的缓解期, 对于达到 CR 的患者, 缓解期以年计算。T-PLL 的一线治疗是静脉注射阿仑单抗, 而 B-PLL 的一线治疗, 对于 TP53 正常的患者是联合化学免疫治疗, 对于 TP53 缺失或突变的患者是阿仑单抗或 BCR 抑制剂。异基因干细胞移植被建议用于符合移植条件的患者。针对关键通路的新靶向治疗, 如 JAK-STAT 通路之于 T-PLL, BCR 信号通路之于 B-PLL, 在未来将可能带来新的治疗方法。

【参考文献】

- [1] Catovsky D, Galletto J, Okos A, et al. Polymorphocytic leukaemia of B and T cell type t[J]. *Lancet*, 1973, 2(7823):232-234.
- [2] Swerdlow S H, Campo E, Harris N, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues[C]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [3] Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 1991, 78(12):3269-3274.
- [4] Mitton B, Coutre S, Willert J, et al. A pediatric case of T-cell polymorphocytic leukemia. [J] *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(6):1061-1062.
- [5] Moser A M, Quider A A, Groen J A, et al. A γ/δ T-cell receptor Polymorphocytic leukemia and CD4/CD8-double-negative immunophenotype in a pediatric patient[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(4):e218-e219.
- [6] Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL[J]. *Leukemia*, 1994, 8(10):1640-1645.
- [7] Hashimoto M, Suizu F, Tokuyama W, et al. Proto-oncogene TCL1b functions as an Akt kinase co-activator that exhibits oncogenic potency in vivo[J]. *Oncogenesis*, 2013(2 e): 70.
- [8] Soulier J, Pierron G, Vecchione D, et al. A complex pattern of recurrent chromosomal losses and gains in T-cell polymorphocytic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 31(3):248-254.
- [9] Bellanger D, Jacquemin V, Chopin M, et al. Recurrent JAK1 and JAK3 somatic mutations in T-cell polymorphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):417-419.
- [10] Kiel M J, Velusamy T, Rolland D, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell polymorphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 124(9):1460-1472.
- [11] Bergmann A K, Schneppenheim S, Seifert M, et al. Recurrent mutation of JAK3 in T-cell polymorphocytic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(4): 309-316.
- [12] Kawai H, Matsushita H, Suzuki R, et al. Functional analysis of the SEPT9-ABL1 chimeric fusion gene derived from T-prolymphocytic leukemia[J]. *Leukemia Res*, 2014, 38(12):1451-1459.
- [13] Lens D, De Schouwer P J J, Hamoudi R A, et al. p53 abnormalities in B-cell polymorphocytic leukaemia[J]. *Blood*, 1997, 89(6):2015-2023.
- [14] Flatley E, Chen A I, Zhao X, et al. Aberrations of MYC are a common event in B-cell polymorphocytic leukemia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(3):347-354.
- [15] Iioka F, Akasaka T, Hayashida M, et al. B-cell polymorphocytic leukemia carrying t(8;14)(q24;q32), associated with both autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2014, 54(3):219-224.
- [16] Del Giudice I, Osuji N, Dexter T, et al. B-cell polymorphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia have distinctive gene expression signatures[J]. *Leukemia*, 2009, 23(11):2160-2167.
- [17] Van der Velden V H, Hoogeveen P G, de Ridder D, et al. B-cell polymorphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 124(3):412-419.
- [18] Dearden C E. How I treat polymorphocytic leukemia. *Blood*[J]. 2012; 120(3): 538-551.
- [19] Dearden C E, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell polymorphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route[J]. *Blood*, 2011, 118(22):5799-5802.
- [20] Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of Pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(12):2588-2593.
- [21] Ghandi V, Tam C, O' Brien S, et al. Phase I trial of nelarabine in indolent leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(7):1098-1105.
- [22] Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell polymorphocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(6):916-919.
- [23] Hopfinger G, Busch R, Eichorst B, et al. Sequential therapy of fludarabine, mitoxantrone and cyclophosphamide (FMC) induction followed by alemtuzumab consolidation is effective and safe in patients with T-cell polymorphocytic leukemia (T-PLL)—results

- from a multicenter phase II trial of the German CLL study group (GCLLSG) [J]. *Cancer*, 2013, 119(12):2258-2267.
- [24] Ravandi F, Aribi A, O' Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5425-5430.
- [25] Tempescul A, Feuerbach J, Ianotto J C, et al. A combination therapy with fludarabine, mitoxantrone and rituximab induces complete immunophenotypical remission in B-cell prolymphocytic leukaemia[J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(1):85-88.
- [26] Chow K U, Kim S Z, von Neuhoff N, et al. Clinical efficacy of immunochemotherapy with fludarabine, epirubicin and rituximab in the treatment for chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87(5):426-433.
- [27] Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/mitoxantrone/rituximab (BMR): a very effective, well tolerated Outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(12):2445-2449.
- [28] Chaar B T, Petruska P J. Complete response to Alemtuzumab in a patient with B prolymphocytic leukaemia[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(5):417.
- [29] Byrd J C, Brown J R, O' Brien S, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):213-223.
- [30] Furman R R, Sharman J P, Coutre S E, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11):997-1007.
- [31] Krishnan B, Else M, Tjonnfjord G E, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(6):907-910.
- [32] Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL): a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Royal Marsden Consortium[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5):972-976.
- [33] Guillaume T, Beguin Y, Tabrizi R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-prolymphocytic leukemia: a report from the French society for stem cell transplantation (SFGM-TC) [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(3):265-269.
- [34] Szuszcies C J, Hasenkamp J, Jung W, et al. Loss of donor chimerism in remission after allogeneic stem cell transplantation of T-prolymphocytic leukemia patients following alemtuzumab induction therapy[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(5):425-428.
- [35] Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: long term follow-up[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(12):1225.
- [36] Kalaycio M E, Kukreja M, Woolfrey A E, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. [J] *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (4):1-5.
- [37] Arima H, Ono Y, Tabata S, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for B-cell prolymphocytic leukemia in partial remission[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4):519-522.
- [38] Hasanali Z S, Saroya B S, Stuart A, et al. Epigenetic therapy overcomes treatment resistance in T cell prolymphocytic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(293):1-11.
- [39] Clair D. Management of Prolymphocytic leukemia. *Hematology* 2015. 2015, 361-367.