

年长儿童及青少年急性淋巴细胞白血病 多中心临床研究

张娜 沈树红 王宁玲 李红 杨静薇 邵静波 蒋慧 汤静燕

【摘要】 目的 分析10岁以上儿童和青少年急性淋巴细胞白血病(ALL)的临床特征,评价多中心协作组方案的远期疗效。方法 收集2005年5月1日至2015年4月30日初发的10~18岁ALL患儿的临床资料,采用ALL-2005/2009方案治疗,分析其临床特征、疗效及预后差异。结果 共入组237例ALL患儿,ALL-2005方案治疗76例,ALL-2009方案治疗161例。初治诱导治疗完全缓解率为94.5%;64例(28.6%)复发,中位复发时间为14.5(3~79)个月;70例(29.5%)死亡。中位随访65(25~130)个月,5年无事件生存(EFS)率与5年总生存(OS)率分别为(63.1±3.3)%和(68.4±3.2)%;7年EFS率与OS率分别为(61.0±3.5)%和(67.6±3.3)%。ALL-2005和ALL-2009方案中危组5年EFS率为(73.6±6.1)%和(71.7±4.3)%,差异无统计学意义($\chi^2=0.064, P=0.801$)。ALL-2005和ALL-2009方案高危组5年EFS率分别为(27.6±9.6)%和(33.9±9.3)%,差异无统计学意义($\chi^2=0.296, P=0.586$)。ALL-2005和ALL-2009方案组5年累积复发率分别为(33.8±5.7)%和(32.6±4.1)%,差异无统计学意义($\chi^2=0.055, P=0.815$)。两组病死率分别为36.8%和29.8%,差异无统计学意义($\chi^2=2.869, P=0.090$)。影响预后的单因素分析显示,年龄大、男性、危险度分组高危、BCR-ABL或Ph阳性、诱导治疗未缓解是影响预后的危险因素(χ^2 值分别为4.764、4.796、46.410、9.560、25.450;P值分别为0.029、0.029、<0.001、0.049、<0.001)。Cox回归多因素分析显示:男性、危险度分组高危、诱导治疗未缓解是影响预后的独立危险因素(*RR*值分别为1.790、2.727、2.719;P值分别为0.021、0.000、0.012)。结论 ALL-2009方案较ALL-2005方案增强了中危组的化疗强度,但未改善该组的预后。BCR-ABL阳性或t(9;22)染色体异常是影响患者预后的高危因素,ALL-2009方案中酪氨酸激酶抑制剂的应用提高了该类型患者的生存率。总体上,ALL-2009方案较ALL-2005方案生存率略有提升,病死率下降,复发率未见明显降低。

【关键词】 白血病,淋巴样; 儿童; 青少年; 无病生存率

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目课题(14411950600)

Multicenter clinical trial of acute lymphoblastic leukemia in elder children and adolescents Zhang Na*, Shen Shuhong, Wang Ningling, Li Hong, Yang Jingwei, Shao Jinbo, Jiang Hui*, Tang Jingyan**. *Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China; **Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University school of Medicine, Shanghai 200127, China
Corresponding author: Jiang Hui, Email: jhui0111@126.com; Tang Jingyan, Email: tangjingyan@scmc.com.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics and long-term outcomes with multicenter study for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children over 10 years old and adolescents. **Method** Newly diagnosed ALL patients aged from 10 to 18 years old in three hospitals were included in the study from May 1st 2005 to April 30th 2015. They were received ALL-2005/2009 protocol following up to December 31st 2016. The clinical characteristics, outcomes and the prognostic analysis were evaluated between the two protocols. **Results** Totally, 237 patients were involved in the study, 76 cases for ALL-2005 and 161 cases for ALL-2009 protocol. Complete remission (CR) after induction therapy was 94.5%. 64 (28.6%) patients relapsed with a median time of 14.5 months and 70 (29.5%) patients passed away

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.003

作者单位:200040 上海市儿童医院、上海交通大学附属儿童医院血液/肿瘤科(张娜、李红、杨静薇、邵静波、蒋慧);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液/肿瘤科(沈树红、汤静燕);安徽医科大学第二附属医院血液科(王宁玲)

通信作者:蒋慧, Email: jhui0111@126.com; 汤静燕, Email: tangjingyan@scmc.com.cn

during the following time. In long-term follow-up, the 5-year event-free survival (EFS) and 5-year overall survival (OS) of ALL patients were (63.1±3.3)% and (68.4±3.2)%. The 7-year EFS and OS were (61.0±3.5)% and (67.6±3.3)%. The 5-year EFS of intermediate risk group in ALL-2005 and ALL-2009 protocol were (73.6±6.1)% and (71.7±4.3)% with no difference ($\chi^2 = 0.064$, $P = 0.801$). The 5-year EFS of high risk group in two protocols were (27.6±9.6)% and (33.9±9.3)%, showing no significant difference ($\chi^2 = 0.296$, $P = 0.586$). Five years relapsed rate of two protocols were (33.8±5.7)% and (32.6±4.1)% with no difference ($\chi^2 = 0.055$, $P = 0.815$). The mortalities were 36.8% and 29.8% separately ($\chi^2 = 2.869$, $P = 0.090$). Univariate analysis indicated that age, male, risk, BCR/ABL translocation/t(9;22) and resistant to induction were risk prognostic factors in long-term survival ($\chi^2 = 4.764$, 4.796, 46.410, 9.560, 25.450; $P = 0.029$, 0.029, <0.001, 0.049, <0.001). Cox multivariate analysis showed male, risk and resistant to induction were independent risk prognostic factors ($RR = 1.790$, 2.727, 2.719; $P = 0.021$, 0.000, 0.012). **Conclusion** Protocol ALL-2009 enhanced the chemotherapy intensity in intermediate risk group with no benefit of survival. BCR-ABL fusion or t(9;22) translocation was still the risk factor of prognosis. TKI inhibitor used in these patients could improve survival. EFS rate was increased a little and death rate was decreased in ALL-2009 protocol with no significant lower relapsed rate comparing with ALL-2005 protocol.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic; Children; Adolescent; Event-free survival

Fund program: Research project of Shanghai Science and Technology Commission (14411950600)

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童血液肿瘤性疾病中发病率最高的恶性疾病。随着白血病危险度分层治疗的不断改进和完善,它的长期生存率有了很大的提高,从而成为可“治愈”的恶性疾病。国外发达国家,儿童ALL的长期生存率可达90%以上^[1-4]。尽管大年龄儿童和青少年ALL患儿的生存率已显著提高^[5],但该组患儿的生存率明显低于低龄儿童。国内报道2005-2009年期间大年龄ALL患儿的生存率为60%~64%^[6-7]。因此探究大年龄儿童和青少年ALL的临床和分子学特征,寻找适合该年龄组患者的化疗方案,延长该年龄段患者的生存期对于提高儿童ALL总体预后具有重要价值。本研究集合上海市儿童医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、安徽医科大学第二附属医院三家白血病诊治中心,组成多中心研究协作组,总结大年龄儿童和青少年ALL的临床特征和远期预后,同时分析ALL-2005和ALL-2009化疗方案的疗效差异。

病例与方法

1. 病例:2005年5月1日至2015年4月30日10年间于本协作组成员单位诊断为新发ALL的患者纳入本研究。2009年4月30日之前收治的患者接受ALL-2005方案治疗,2009年5月1日至2015年4月30日收治的患者接受ALL-2009方案治疗。随访至2016年12月31日。排除标准:经外院短期治疗在本院已无法获得免疫学及分子生物学诊断所需的骨髓样本者;免疫分型为成熟B细胞型或双克隆型;诊断后放弃治疗的ALL患儿。共237例连续

病例纳入统计学分析。

2. 诊断:所有患儿治疗前均常规进行骨髓穿刺,经细胞形态学、免疫分型、染色体和融合基因(MICM)检查,按照文献[8]诊断标准确诊为ALL。采用流式细胞术进行免疫表型分析,G显带技术进行染色体核型分析,同时采用FISH/PCR方法检测MLL-AF4、TEL-AML1、E2A-PBX1和BCR-ABL 4种融合基因。

3. 临床危险度分组比较:采用本协作组制定的ALL-2005方案^[9]和ALL-2009方案进行危险度分组和治疗。微量残留病(MRD) <0.01%定义为阴性,≥0.01%定义为阳性。

ALL-2005方案危险度分组标准:低危组:①发病年龄1~10岁,同时起病时WBC≤50×10⁹/L,或染色体数≥50并具有TEL-AML1融合基因;②无中枢神经系统白血病和睾丸白血病,无t(9;22)、t(4;11)或染色体数<45,早期治疗反应良好、第19天幼稚细胞比例<0.05;③诱导治疗第33天MRD<0.01%。中危组:①T-ALL;②非低、高危B-ALL;③低危组诱导第35天MRD≥0.1%。高危组:必须满足以下条件之一:①Ph⁺/BCR-ABL融合基因阳性和治疗反应不良;②诱导缓解治疗失败;③3个月后MRD≥1%。

ALL-2009方案危险度分组标准:低危组:同ALL-2005低危组标准;中危组:将原2005方案中危组分为中危组-1和中危组-2。中危组-1:①非低危、中危组-2/高危B-ALL;②低危组早期治疗反应不良;③低危组诱导治疗第35天MRD≥0.01%;④低、中危组无任何可跟踪的MRD标志。中危组-2:

①T-ALL;②中危组-1 早期治疗反应不良;③低危组诱导治疗第 35 天 MRD \geq 0.1%;④中危组-1 诱导治疗第 35 天 MRD \geq 0.01%;⑤年龄 \leq 12 个月的婴儿白血病;相当于将符合以上标准的 ALL-2005 中危组患者分离出来,作为中危组-2;余仍为中危组-1。高危组:分组同 ALL-2005 高危组。本组患儿无低危组。

4. 化疗方案:ALL-2005 化疗方案见文献[7]。ALL-2009 方案与 ALL-2005 方案差异比较:①在诱导治疗期的第 8~29 天泼尼松由原来的 40 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹加量至 45 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹。②ALL-2009 方案中危组-1 与 ALL-2005 方案中危组化疗标准相同,ALL-2009 方案中危组-2 化疗强度增强:在诱导治疗期柔红霉素从 2 次增加为 3 次,门冬酰胺酶给药次数从 8 次增加到 10 次;巩固和再诱导治疗 CAT(环磷酰胺、阿糖胞苷、巯嘌呤)方案中第 1、2 天使用大剂量阿糖胞苷(2 g/m²)共 4 次;间期治疗和维持治疗加用了门冬酰胺酶 10 000 U \cdot m⁻² \cdot 周⁻¹,两个循环共 16 次。③ALL-2009 方案中 Ph⁺/BCR-ABL 融合基因阳性患者应用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。ALL-2005/2009 高危组均有骨髓移植指征,有合适供者的患者,移植宜在完全缓解(CR)后 3 个月左右进行。

5. 疗效评估:按照《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)^[10]评估疗效。

6. 随访:采用电话及查阅病例的方式进行随访,随访截止时间为 2016 年 12 月 31 日。无事件生存(EFS)期定义为自诊断之日起,至白血病复发、发生第二肿瘤、任何原因死亡日止,未缓解、治疗中放弃治疗亦为统计终点。总生存(OS)期定义为自诊断之日起至死亡或未次随访的时间。治疗结束后超过 6 个月未随访者定义为失访,按失访时实际时间计算 EFS 期。

7. 统计学处理:通过 SPSS19.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 方法评估患儿的 EFS 和 OS,组间患儿 EFS 和 OS 的比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归多因素分析模型。两组率的比较采用卡方检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:共入组 237 例新发 ALL 患者。其中男 150 例(63.3%),女 87 例(36.7%)。中位年龄 12.2(10.0~16.7)岁,10~13 岁 161 例,14~18 岁 76 例。所有患者获免疫分型,B-ALL 188 例(79.3%),T-ALL 49 例(20.7%)。诊断时伴有中枢神经系统白

血病 13 例,睾丸白血病 1 例。诊断时外周血中位 WBC 10.3(0.7~783.8) $\times 10^9$ /L;高白细胞血症(WBC $\geq 50 \times 10^9$ /L)61 例(25.7%);223 例患儿接受融合基因检查,其中 BCR-ABL 阳性 22 例,MLL-AF4 阳性 2 例、PBX-E2A 阳性 10 例、TEL-AML1 阳性 9 例。有染色体资料共 216 例,获得分裂象 157 例,占 72.7%,无分裂象 59 例,占 27.3%。染色体正常 93 例(59.2%),高二倍体 27 例(17.2%),假二倍体 25 例(15.9%),低二倍体 12 例(7.6%)。接受 ALL-2005 方案治疗的患儿 76 例,接受 ALL-2009 方案治疗的患儿 161 例。ALL-2005 方案中进入中危组 53 例(69.7%),进入高危组 23 例(30.3%)。ALL-2009 方案中进入中危组-1 64 例(39.8%),中危组-2 64 例(39.8%)、高危组 33 例(20.5%)。ALL-2005 方案和 ALL-2009 方案组患儿的临床特征见表 1。两组患儿在性别、年龄、免疫分型、初诊 WBC、染色体数量方面差异均无统计学意义,但四种融合基因中

表 1 ALL-2005 和 ALL-2009 方案组患儿临床特征比较 [例(%)]

特征	例数	ALL-2005	ALL-2009	χ^2 值	P值
		方案组 (76例)	方案组 (161例)		
年龄(岁)				0.035	0.851
10~13	161	51(67.1)	110(68.3)		
14~18	76	25(32.9)	51(31.7)		
性别				0.101	0.751
男	150	47(61.8)	103(64.0)		
女	87	29(38.2)	58(36.0)		
免疫分型				1.628	0.202
B系	188	64(84.2)	124(77.0)		
T系	49	12(15.8)	37(23.0)		
初诊 WBC				0.020	0.889
$\geq 50 \times 10^9$ /L	61	20(26.3)	41(25.5)		
$< 50 \times 10^9$ /L	176	56(73.7)	120(74.5)		
融合基因	223	64	159	9.855	0.043
BCR-ABL	22	10(15.6)	12(7.5)		
TEL-AML1	9	0(0)	9(5.7)		
E2A-PBX1	10	5(7.8)	5(3.1)		
MLL	2	0(0)	2(1.3)		
以上阴性	180	49(76.6)	131(82.4)		
染色体	216	75	141	4.170	0.244
正常	93	25(33.3)	68(48.2)		
高二倍体	27	5(6.7)	22(15.6)		
假二倍体	25	7(9.3)	18(12.8)		
低二倍体	12	6(8.0)	6(4.3)		
无分裂象	59	32(42.7)	27(19.1)		

BCR-ABL 融合基因阳性在 ALL-2005 方案组中比例更高, TEL-AML1 融合基因阳性在 ALL-2009 方案组中比例更高。

2. 诱导治疗缓解率: 总体患儿经诱导治疗后第 35 天 224 例获得 CR, CR 率为 94.5%, 9 例未获缓解, 4 例在诱导治疗期罹患重症感染放弃治疗死亡。未获缓解患儿中, 2 例因未缓解死亡, 3 例诱导治疗 3 个疗程仍未缓解后放弃治疗, 余 4 例诱导治疗第 55 天获得 CR。未缓解者 6 例初诊时存在高白细胞血症, 3 例为 BCR-ABL 融合基因阳性, 1 例 MLL-AF4 阳性, 2 例合并脑膜白血病, 1 例合并睾丸白血病。ALL-2005 和 ALL-2009 方案组的第 35 天诱导 CR 率分别为 93.4% 和 95.0%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.258, P = 0.611$)。

3. 长期疗效: 本组生存者中位随访 65 (25~130) 个月, 总体的 5 年 EFS 和 OS 率为 (63.1±3.3)% 和 (68.4±3.2)%; 7 年 EFS 和 OS 率为 (61.0±3.5)% 和 (67.6±3.3)% (图 1)。ALL-2005 方案组的 5 年 EFS 和 OS 率为 (60.1±5.7)% 和 (63.9±5.6)%; 7 年 EFS 和 OS 率为 (58.6±5.7)% 和 (62.4±5.6)%。ALL-2009 方案组的 5 年 EFS 和 OS 率为 (64.3±4.0)% 和 (70.8±3.9)%; 7 年 EFS 和 OS 率为 (60.0±5.6)% 和 (70.9±3.9)%。两方案组 EFS 和 OS 率比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.515, 1.597, P = 0.473, 0.206$)。单因素分析显示, 免疫分型、初诊 WBC、染色体数量异常对预后无明显影响, 年龄、性别、危险度分组、BCR-ABL 融合基因、诱导治疗疗效为影响预后的因素 (表 2)。将发病年龄、性别、危险度分组、诱导治疗疗效纳入 Cox 回归模型进行多因素分析, 结果显示男性、危险度分组高危、诱导治疗未缓解与不良预后相关 (*RR* 值分别为 1.790、2.727、2.719, *P* 值分别为 0.021、0.000、0.012) (表 2)。但在 ALL-2005 方案组中女性 5 年 EFS 率为 (71.5±8.5)%, 男性为 (53.2±7.3)%, ALL-2009 方案组中女性 5 年 EFS 率为 (71.2±6.5)%, 男性为 (60.4±5.1)%, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 2.538, 2.524, P = 0.111, 0.112$)。ALL-2005 方案组 10 例 BCR-ABL 融合基因阳性患儿仅 1 例存活, 存活率为 10.0%; 而 ALL-2009 方案组中存活率为 66.7%, 5 年 EFS 率为 (58.3±17.0)%, 与 ALL-2005 方案比较存活率明显提高 ($P = 0.012$)。总体 BCR-ABL 阳性患儿的 5 年 EFS 率为 (36.4±11.3)%, BCR-ABL 阴性患儿为 (66.7±3.4)% ($\chi^2 = 7.230, P = 0.007$)。治疗中因非治疗因素放弃治疗 7 例, 若剔除放弃治疗病例, 总体的 5 年 EFS 和 OS 率为 (65.1±

3.3)% 和 (70.2±3.2)%; 7 年 EFS 和 OS 率为 (62.8±3.5)% 和 (70.2±3.2)%。

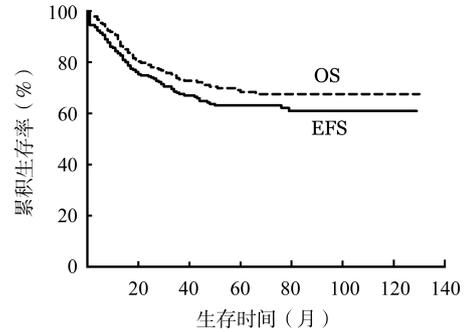


图1 237例10岁以上儿童和青少年急性淋巴细胞白血病患儿的无事件生存(EFS)和总生存(OS)曲线

ALL-2005 方案中危组的 5 年 EFS 率为 (73.6±6.1)%, ALL-2009 方案中危组-1、中危组-2 的 5 年 EFS 率分别为 (76.7±5.5)% 和 (67.6±6.2)%, 三组中危组之间的 EFS 率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.894, P = 0.640$)。ALL-2009 方案中危组的 5 年 EFS 率为 (71.7±4.3)%, 与 ALL-2005 方案中危组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.064, P = 0.801$) (图 2), 提示 ALL-2009 方案较 ALL-2005 方案并未显著提高中危组生存率。ALL-2005 方案高危组和 ALL-2009 方案高危组的 EFS 率分别为 (27.6±9.6)% 和 (33.9±9.3)%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.296, P = 0.586$) (图 2)。但 ALL-2005、ALL-2009 方案中危和高危组之间差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 19.590, 25.640, P$ 值均 < 0.001)。ALL-2005 方案 B 系 ALL 和 T 系 ALL 的 5 年 EFS 率分别为 (57.2±6.2)% 和 (75.0±12.5)%, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.111, P = 0.292$)。ALL-2009 方案 B 系和 T 系 ALL 的 5 年 EFS 率分别为 (69.4±4.5)% 和 (47.4±8.4)%, B 系 ALL 预后优于 T 系 ALL ($\chi^2 = 8.890, P = 0.003$) (图 3)。ALL-2009 方案较 ALL-2005 方案在 B 系 ALL 的治疗上有一定的优势 ($\chi^2 = 3.238, P = 0.072$)。

4. 复发: 共 64 例 (28.6%) 患儿复发, 其中 2 例初次诱导治疗未缓解。单纯骨髓复发 53 例, 骨髓和中枢神经系统复发 2 例, 骨髓和睾丸复发 1 例, 单纯中枢神经系统复发 6 例, 单纯睾丸复发 2 例。ALL-2005 方案和 ALL-2009 方案组 5 年累积复发率分别为 (33.8±5.7)% 和 (32.6±4.1)%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.055, P = 0.815$)。缓解至复发的中位时间为 14.5 (3~79) 个月, 治疗期间复发 49 例, 12 例在停药后 5 年内复发, 3 例在停药后 5~7 年内复发。复发

表 2 10 岁以上儿童及青少年急性淋巴细胞白血病的预后单因素和多因素分析

因素	例数	单因素分析			多因素分析	
		5 年 EFS 率(%)	7 年 EFS 率(%)	P 值 ^a	RR(95%CI)	P 值
年龄(岁)				0.029		
10~13	161	66.9±3.9	63.7±7.3		1	
14~18	76	55.2±5.9	55.2±5.9		1.333(0.837~2.122)	0.226
性别				0.029		
男	150	58.1±4.2	54.5±4.7		1.790(1.092~2.935)	0.021
女	87	71.8±5.0	71.8±5.0		1	
免疫分型				0.084		
B 系	188	65.4±3.6	62.6±4.0			
T 系	49	54.5±7.2	54.5±7.2			
初诊 WBC				0.195		
≥50×10 ⁹ /L	61	57.3±6.5	62.1±4.1			
<50×10 ⁹ /L	176	65.1±3.8	57.3±6.5			
诱导治疗疗效				<0.001		
未缓解	13	17.6±14.2	17.6±14.2		2.719(1.250~5.914)	0.012
缓解	224	66.8±3.3	64.5±3.6		1	
危险度				<0.001		
中危	181	72.5±3.5	69.7±3.9		1	
高危	56	31.6±6.6	31.6±6.6		2.727(1.658~4.484)	0.000
融合基因	223			0.049		
BCR-ABL	22	36.4±11.3	36.4±11.3			
TEL-AML1	9	62.2±17.8	62.2±17.8			
E2A-PBX1	10	70.0±14.5	70.0±14.5			
MLL-AF4	2	50.0±35.4	50.0±35.4			
以上阴性	180	66.1±3.5	63.6±3.8			
染色体	216			0.149		
正常	93	70.6±5.1	63.5±6.6			
高二倍体	27	57.4±9.9	57.4±9.9			
假二倍体	25	40.1±10.2	40.1±10.2			
低二倍体	12	66.7±13.6	66.7±13.6			

注:^a7 年 EFS 率组间比较

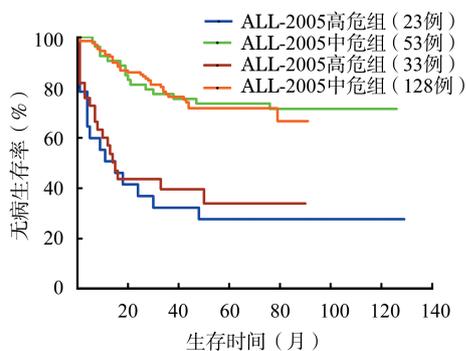


图 2 10 岁以上儿童及青少年急性淋巴细胞白血病(ALL)不同危险度患儿的生存率比较

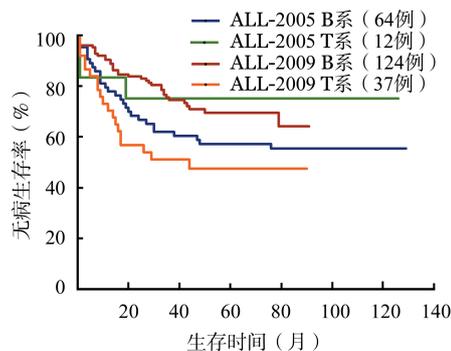


图 3 急性淋巴细胞白血病(ALL)-2005 和 ALL-2009 方案治疗 B 系和 T 系 ALL 患儿的生存率比较

后放弃治疗死亡 42 例,22 例接受再诱导治疗,其中 11 例接受移植。存活 12 例,存活率 54.5%。两组在总复发率、髓外复发率、复发时间及复发患者预后上差异无统计学意义(P 值均 > 0.05) (表 3)。髓外复发组和晚期复发组分别较骨髓复发组和早期复发组存活率更高(45.4%对 13.2%, $P = 0.025$;46.2%

对 11.8%, $P = 0.011$)。

ALL-2005 方案组共 4 例行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。1 例因 BCR-ABL 融合基因阳性接受 allo-HSCT,移植后 6 个月骨髓复发死亡;2 例分别于缓解后 48、76 个月出现骨髓复发,进行 allo-HSCT 后获持续缓解,至今无病生存。另有

表3 两组患者复发情况分析

因素	ALL-2005 (71例)	ALL-2009 (153例)	χ^2 值	P值
复发类型			0.297	0.586
单纯骨髓复发	19	34	0.553	0.457
髓外复发	3	8		
复发时间			0.121	0.728
<36个月	17	34		
>36个月	5	8		
转归			0.575	0.448
存活	3	9		
死亡(含放弃)	19	33		

1例因MRD持续未转阴行allo-HSCT,生存至今。ALL-2009方案组中10例患儿接受allo-HSCT。其中1例因BCR-ABL融合基因阳性接受allo-HSCT,移植后3个月因感染死亡;2例分别于缓解后7、8个月出现骨髓复发,进行allo-HSCT后2~3个月因感染或GVHD死亡;2例移植后1、2个月复发者放弃治疗。5例复发后行骨髓移植,至今无病生存。

5. 死亡: ALL-2005方案组共死亡28例(36.8%),因感染死亡4例(5.3%),因复发死亡20例,未缓解后死亡1例,治疗过程中因个人原因放弃治疗3例。ALL-2009方案共死亡42例(29.8%),因感染死亡5例(3.1%),因复发死亡32例,未缓解死亡1例,治疗过程中因个人原因放弃治疗4例。ALL-2009方案组的死亡率较ALL-2005方案组下降,但差异无统计学意义($\chi^2=2.869, P=0.090$)。

讨 论

儿童ALL远期复发并不少见,我国大部分临床报道随访期较短,中位随访期常不足3年,远期实际预后差于预估报告,随着时间延长EFS、OS率常有明显下降,因此本研究着重探讨了ALL患儿的远期预后。大年龄儿童和青少年ALL较低龄儿童ALL显示出不同的生物学特征,决定了其疗效要差于低龄儿童。其预后良好的细胞遗传学标志如染色体超二倍体、TEL-AML1融合基因阳性等占比显著下降,而BCR-ABL或Ph阳性等不良预后因素发生率却逐渐升高。本组TEL-AML1融合基因阳性患者占4.0%,BCR-ABL阳性患者占9.9%,与文献报道相仿^[11]。本组伴ALL常见的融合基因的患者中,BCR-ABL或Ph阳性患者生存率最低,仅36%,MLL-AF4次之;伴E2A-PBX1融合基因者最优,为70%,伴TEL-AML1融合基因者与总体持平。BCR-

ABL或Ph阳性患者无论在ALL-2005方案或ALL-2009方案中,均EFS率较低,为影响预后的因素之一。ALL-2009方案对于BCR-ABL或Ph阳性的患者更多地应用TKI,使得该类型患者的预后较ALL-2005方案组大大提高,12例中1例复发,8例长期生存;ALL-2005方案组10例患者中仅1例无病生存,4例复发,包括1例行移植后复发,余均未缓解或因感染放弃治疗死亡。由于经济和供者限制,该类患儿并未能全部行移植,但联合应用TKI后仍能获得较高的生存率,TKI如伊马替尼能明显改善该融合基因患儿的预后^[12-14]。

随着年龄的增长,ALL在生物学特性上亦有变化,大部分文献提示,青少年较大年龄儿童的生存率低^[4]。本组10~13岁和14~18岁患者的5年EFS率分别为66.9%和55.2%,在单因素分析中年龄大为预后危险因素,但在多因素分析中并不是预后的高危因素,提示随着危险度分层治疗的发展,治疗更加精准,年龄作为预后的独立危险因素在逐渐弱化。总体上本组女性预后优于男性,在ALL-2005方案和2009方案中女性在EFS上均优于男性,但差异无统计学意义。ALL-2005方案中T系ALL 5年EFS率高于B系ALL,但差异无统计学意义。ALL-2009方案中B系和T系ALL的5年EFS率分别为69.4%和47.4%,差异有统计学意义。总体来讲,T系ALL的疗效劣于B系ALL。

本组的诱导治疗CR率为94.5%,与国外文献报道相仿^[15]。本组10~18岁ALL患者的5年EFS和OS率分别为63.1%和68.4%,与国内报道相仿^[16]。发达国家报道同期该年龄组ALL患儿的5年EFS率为72%~88%,在小样本个体化治疗中可达90%^[17-18],国内水平与发达国家的水平存在一定差距。除经济原因外,复发后放弃治疗亦是发展中国家影响OS的因素之一。ALL-2009方案组在EFS和OS上较2005方案均有轻度提升,5年EFS和OS率达64.3%和70.8%。危险度仍是影响预后的关键因素之一,ALL-2005方案和2009方案中,高危组均显示较低的OS率(27.6%和33.9%)。Ahlke等^[19]研究显示累计使用门冬酰胺酶26周以上者较不足26周者OS率提高近20%,并且门冬酰胺酶用量的增加可能减少髓外白血病复发。但本研究中ALL-2009方案组出现8例髓外复发,不低于ALL-2005方案,本组大年龄儿童和青少年ALL患者并未体现该优势。

ALL-2009方案中将T-ALL、中危组早期治疗反

应不良、诱导治疗第35天MRD \geq 0.01%这一部分患儿从ALL-2005方案的中危组分离出来,作为ALL-2009的中危组-2,加强了这部分患儿的化疗强度,但未显著提升中危组的预后。ALL-2009方案中BCR-ABL阳性患者应用TKI长期生存率显著提升,对于这部分患者具有关键意义。ALL-2009方案OS率和EFS率较ALL-2005方案略有提高,虽未明显降低复发率,但总体病死率一定程度上降低,特别是没有增加重症感染引发的死亡。诱导治疗未缓解患者,远期预后非常差,早期识别这部分患者,能够进一步提高大年龄儿童和青少年ALL的预后。

参考文献

- [1] Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
- [2] Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy [J]. *Cancer*, 2015, 121(20):3577-3590. DOI: 10.1002/cncr.29573.
- [3] Kahn JM, Keegan TH, Tao L, et al. Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer*, 2016, 122(17): 2723-2730. DOI: 10.1002/cncr.30089.
- [4] Gatta G, Rossi S, Foschi R, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002 [J]. *Haematologica*, 2013, 98(5): 744-752. DOI: 10.3324/haematol.2012.071597.
- [5] Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14):1663-1669. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018.
- [6] 叶启东, 汤静燕, 潘燕, 等. 10岁以上儿童、青少年急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(12): 840-843. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.008.
- [7] 蒋慧, 汤静燕, 张娜, 等. 年长儿童急性淋巴细胞白血病多中心疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(7):581-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.005.
- [8] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- [9] 汤静燕, 顾龙君, 薛惠良, 等. ALL-2005方案治疗158例儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解期疗效评价及中期随访报告[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(5):289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.05.001.
- [10] 张之南, 沈悌. *血液病诊断和疗效标准* [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 116-121.
- [11] Tricoli JV, Blair DG, Anders CK, et al. Biologic and clinical characteristics of adolescent and young adult cancers: acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, and sarcoma [J]. *Cancer*, 2016, 122(7):1017-1028. DOI: 10.1002/cncr.29871.
- [12] Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3702-3710. DOI: 10.1182/blood-2014-11-551481.
- [13] Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR- ABL positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(3):295-299. DOI: 10.3324/haematol.2015.124016.
- [14] Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2014, 120(10):1514-1519. DOI: 10.1002/cncr.28598.
- [15] Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Cancer*, 2014, 120(23):3660-3668. DOI: 10.1002/cncr.28930.
- [16] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍. 10岁以上儿童青少年急性淋巴细胞白血病的临床特点及预后分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(6):614-619. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.06.002.
- [17] Kato M, Manabe A, Koh K, et al. Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials [J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(2):180-187. DOI: 10.1007/s12185-014-1622-y.
- [18] Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L- asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1202-1210. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2070.
- [19] Ahlke E, Nowak-Göttl U, Schulze-Westhoff P, et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1997, 96(4):675-681.

(收稿日期:2018-02-08)

(本文编辑:王叶青)