

· 论著 ·

儿童急性淋巴细胞白血病经CCLG-2008-ALL方案治疗的疗效及预后因素研究

夏玉彬* 孟君霞

濮阳市安阳地区医院血液科 (河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探究儿童急性淋巴细胞白血病经CCLG-2008-ALL方案治疗的疗效及预后因素。**方法** 回顾性分析2009年10月-2016年5月我院收治的900例ALL患儿的临床资料，患儿的治疗方案为CCLG-ALL-2008，随访5年。比较不同分子生物学特征诱导治疗CR率及复发情况；采用Logistic回归分析儿童ALL预后的影响因素。**结果** TEL-AML1阳性、TCF3-PBX1阳性、BCR-ABL阳性、MLL重排阳性、无以上分子生物学特征患儿一疗程CR率分别为97.33%(146/150)、96.30%(52/54)、84.44%(38/45)、100%(18/18)、97.74%(620/633)($\chi^2=31.012$, $P<0.001$)。不同分子生物学特征患儿复发率及复发时间之间具有差异($P<0.05$)。其中MLL患儿复发率最高44.44%，TEL-AML1患儿复发率较低15.33%；TEL-AML1患儿复发时间最晚35.50个月，MLL患儿复发时间最早5.50个月。经单因素分析显示：第12周MRD是影响EFS、OS的预后因素($P<0.05$)，而复发是影响OS的独立的预后因素($P<0.05$)，初诊年龄、初诊WBC计数是影响EFS的独立的预后因素($P<0.05$)。**结论** 儿童ALL分型中TEL-AML1采用CCLG-ALL-2008方案治疗的临床效果较好；第12周MRD是影响EFS、OS的预后因素，因此，ALL患儿第12周MRD水平可以作为判断患儿治疗效果及预后的重要指标，通过监测MRD水平的变化，适当调整治疗方案，以降低复发率，提高远期生存率。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病; CCLG-2008-ALL; 临床疗效; 影响因素

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.048

Efficacy and Prognostic Factors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with CCLG-2008-ALL Regimen

XIA Yu-bin*, MENG Jun-xia.

Department of Hematology, Anyang District Hospital, Puyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the efficacy and prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-2008-ALL regimen. **Methods** The clinical data of 900 children with ALL admitted to our hospital from October 2009 to May 2016 were retrospective reviewed, and the treatment plan was CCLG-ALL-2008 with follow-up for 5 years. The CR rate and recurrence of induction therapy with different molecular biological characteristics were compared; Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis of children with ALL. **Results** The CR rates of children with positive TEL-AML1, positive TCF3-PBX1, positive BCR-ABL, positive MLL rearrangement, and no above molecular biological characteristics were 97.33% (146/150), 96.30% (52/54), 84.44% (38/45), 100% (18/18), 97.74% (620/633) ($\chi^2=31.012$, $P<0.001$). The recurrence rate and time to recurrence varied between children with different molecular and biological characteristics ($P<0.05$). Among them, the recurrence rate of MLL children was the highest at 44.44%, and the recurrence rate of TEL-AML1 children was 15.33%. The latest recurrence time of TEL-AML1 children is 35.50 months, and the earliest recurrence time of MLL children is 5.50 months. Univariate analysis showed that MRD at week 12 was a prognostic factor affecting EFS and OS ($P<0.05$), while recurrence was an independent prognostic factor affecting OS ($P<0.05$). Age at first diagnosis and WBC count at first diagnosis were associated with EFS. Independent prognostic factors ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical effect of CCLG-ALL-2008 regimen for TEL-AML1 in children's ALL classification is better; MRD at week 12 is a prognostic factor affecting EFS and OS. Therefore, the level of MRD in children with ALL at week 12 can be used to judge children with ALL. It is an important indicator of treatment effect and prognosis. By monitoring the changes of MRD levels, the treatment plan can be adjusted appropriately to reduce the recurrence rate and improve the long-term survival rate.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; CCLG-2008-ALL; Clinical Efficacy; Influencing Factors

儿童常见血液恶性疾病以白血病较为多见，其中急性淋巴细胞白血病(ALL)发病率约占70%~85%，是发病率最高的白血病类型^[1]。近年以来，随着临床研究的深入，白血病分级标准、化疗方案、用药个体化在不断完善，为提高儿童ALL的治愈率发挥了重要临床价值，目前儿童ALL远期生存率为85%~90%，极大改善了患儿预后，然而我国儿童ALL生存率水平仍低于发达国家地区^[2]。CCLG-ALL-2008方案在临床工作中已取得较满意的治疗效果，同时该治疗方案将染色体异位及融合基因异常作为儿童ALL危险度及评估预后的重要指标。研究报道^[3]，在儿童ALL治疗过程中，较多因素可影响其临床治疗效果，其中融合基因、特定染色体易位等与其预后之间具有相关性。因此，本研究旨在探究儿童ALL经CCLG-2008-ALL方案治疗的疗效及预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院2009年10月至2016年5月收治的900例ALL患儿的临床资料，其中男550例，350例。

纳入标准：患儿均符合治疗指南中^[4]诊断标准；初诊患儿；

所有患儿均接受CCLG-ALL-2008治疗方案。排除标准：中途退出治疗者；患儿一般临床资料不完善者；非初次确诊者。

1.2 方法 患儿的分级及治疗，按照CCLG-ALL2008方案设定的危险度进行分类。在原有BFM-95治疗方案基础上调整CCLG-ALL2008方案，(1)调整柔红霉素剂量为25mg/m²。(2)标危组甲氨喋呤剂量调整为2g/m²。(3)不进行预防性颅脑放射治疗。

1.3 随访 采取门诊、电话的方式对所有患儿进行随访，截止随访日期为2021年6月10日。事件包括：复发、感染、死亡、二次发生肿瘤或失访。无事件生存(EFS)：初次诊断开始，至第一次事件发生或随访最终时间。

1.4 评价标准 完全缓解(CR)^[5]：(1)无白血病临床症状，生活状态接近正常或正常；(2)血常规检查提示：中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 100g/L$ ，外周血液涂片无白血病细胞；(3)病理骨髓涂片显示：原始淋巴细胞+幼稚细胞 $<5\%$ ，髓外无浸润。

总生存(OS)：初次诊断开始，到死亡或随访终止时间。

复发部位：髓内复发以骨髓为主，髓外复发包括中枢和睾丸，骨髓及髓外联合复发。

【第一作者】 夏玉彬，男，主治医师，主要研究方向：血液病学。E-mail: ningzhai1992@163.com

【通讯作者】 夏玉彬

1.5 观察指标 (1)比较不同分子生物学特征诱导治疗CR率。(2)不同分子生物学特征患儿复发情况的比较。(3)儿童ALL预后因素采用Logistic回归分析。

1.6 统计学方法 数据采用SPSS 17.0统计软件进行处理, 计量资料使用($\bar{x} \pm s$)来表示, 组间比较使用独立样本t检验。计数资料采用 χ^2 检验进行比较; 影响儿童ALL预后因素的筛选使用Logistic回归分析, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分子生物学特征诱导治疗CR率 TEL-AML1阳性、TCF3-PBX1阳性、BCR-ABL阳性、MLL重排阳性、无以上分子生物学特征患儿一疗程CR率分别为97.33%(146/150)、96.30%(52/54)、84.44%(38/45)、100%(18/18)、97.74%(620/633)($\chi^2=31.012, P=0.001$)。

2.2 不同分子生物学特征患儿复发情况的比较 不同分子生物学特征患儿复发率及复发时间之间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中MLL患儿复发率最高44.44%, TEL-AML1患儿复发率较低15.33%; TEL-AML1患儿复发时间最晚35.50个月, MLL患儿复发时间最早5.50个月, 见表1。

2.3 儿童ALL预后的影响因素 经单因素分析显示: 第12周MRD是影响EFS、OS的预后因素($P < 0.05$), 而复发是影响OS的独立的预后因素($P < 0.05$), 初诊年龄、初诊WBC计数是影响EFS的独立危险因素($P < 0.05$), 见表2。

表1 不同分子生物学特征患儿复发情况的比较

分子生物学特征	例数	复发率	复发时间(月)
TEL-AML1	150	23(15.33)	35.50(6.00-81.00)
TCF3-PBX1	54	19(35.19)	16.00(3.00-45.00)
BCR-ABL	45	13(28.89)	12.50(5.00-56.00)
MLL	18	8(44.44)	5.50(4.00-33.00)
无生物特征	633	127(20.06)	18.50(4.00-78.00)
χ^2/H		17.034	28.107
P		0.001	0.001

3 讨论

CCLG-ALL2008方案是我国儿童白血病协会2008年在国内开展的一项多中心治疗研究, 此次治疗方案的制定中以细胞遗传学、分子生物学、生物分型为诊断基础, 依据患儿年龄、初诊时白细胞计数及病理免疫分型等, 对患儿危险度进行分型, 改善标危组患者的化疗强度, 增加高危组的治疗敏感性, 避免了颅脑放射治疗, 以三联鞘注预防中枢神经系统的复发。

TEL/AML1融合基因是儿童ALL中最常见的异常基因, 多数研究报道, 与其他分享相比, TEL/AML1基因患儿的远期临床治疗效果及临床预后均显著, 其中OS、EFS均高于其它分型^[6-7]。在本次研究中, TEL/AML1在儿童ALL中被检出的基因率为16.67%(150/900), TEL-AML1阳性治疗一疗程CR为97.33%(146/150); TEL-AML1患儿复发率较低15.33%; TEL-AML1患儿复发时间最晚35.50个月。研究报道^[8], TCF3-PBX1阳性患儿预后较差。本次研究中TCF3-PBX1阳性CR率为96.30%(52/54), 与相关研究不相符, 可能与TCF3-PBX1阳性患儿初诊时白细胞计数较高有关, 存在病例偏倚。BCR/ABL在儿童ALL中发病率约占2%~6%, 同时该亚型患儿具有独特的临床特征, 初诊时患儿年龄大及WBC计数水平较高, 治疗效果及预后随着年龄增长而变差。本次研究中, BCR/ABL患儿复发率为13%, 可能与化疗早期临床效果不显著, 多数患儿家属放弃治疗, 或因家庭经济原因, 患儿未能规律按时服用酪氨酸激酶抑制剂等因素存在关系。MLL重排阳性具有化疗反应不明显及预后差的特点, 其中在1岁以下患儿中的诊断率最高, 且患儿预后较差。本研究中MLL患儿复发率最高44.44%, MLL患儿复发时间最早5.50个月均低于其它其他亚型组。复发是儿童ALL生存时间的独立危险因素, 再复发被治愈的患儿仅有30%~40%。目前, 国内外学者均认为MRD水平可评估ALL患儿体内的肿瘤负荷水平的高低, 同时另一方面可以对治疗效果进行评价, 作为调整治疗强度、危险度及预后的重要指标; 多数研究报道^[9-11], ALL患儿MRD水平升高时, 其治疗失败及复发风

表2 儿童ALL预后的影响因素

因素	例数	5年EFS率	5年OS率
初诊年龄(岁)	男	550	69.00±4.00
	女	350	63.00±6.00
	t		0.865
	P		0.234
	0.561		
<120月	750	70.40±2.40	81.30±2.10
	≥120月	150	51.60±7.50
	t		2.097
	P		0.001
	0.134		
初诊时WBC计数	<50×10 ⁹ /L	745	72.60±2.00
	≥50×10 ⁹ /L	155	48.50±5.60
	t		2.128
	P		0.001
	0.428		
危险度	标危	380	79.30±3.30
	中危	390	77.20±3.40
	高危	130	42.20±3.60
	t		5.206
	P		0.431
泼尼松反应	敏感	760	71.10±2.20
	不敏感	140	40.30±7.90
	t		6.118
	P		0.221
	0.540		
第15天骨穿	M1、M2	772	73.30±2.30
	M3	128	51.70±5.20
	t		5.238
	P		0.201
	0.521		
第33天MRD	<1×10 ⁻³	650	75.30±2.60
	1×10 ⁻³ ~1×10 ⁻²	210	66.50±5.50
	≥1×10 ⁻²	40	31.50±7.20
	t		5.108
	P		0.131
第12周MRD	<1×10 ⁻³	587	75.40±2.50
	1×10 ⁻³ ~1×10 ⁻²	277	66.50±5.50
	≥1×10 ⁻²	36	31.50±7.20
	t		4.098
	P		0.001
有无复发	有	26	83.60±1.00
	无	874	28.40±6.40
	t		2.098
	P		0.234
	0.001		

险随之升高。本次研究中, 经单因素分析显示: 第12周MRD是影响EFS、OS的预后因素, 而复发是影响OS的独立的预后因素, 初诊年龄、初诊WBC计数是影响EFS的因素。

综上所述, 儿童ALL分型中TEL-AML1采用CCLG-ALL-2008方案治疗的临床效果较好; 第12周MRD是影响EFS、OS的预后因素, 因此, ALL患儿第12周MRD水平可以作为判断患儿治疗效果及预后的重要指标, 通过监测MRD水平的变化, 适当调整治疗方案, 以降低复发率, 提高远期生存率。

参考文献

- [1] 刘青, 蒋慧, 李红, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病单中心分子细胞遗传学与临床特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(15): 1152-1156.
- [2] 周平, 熊昊, 李建新, 等. 初诊儿童急性淋巴细胞白血病治疗相关死亡的危险因素的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, v. 28; No. 148(06): 59-63.
- [3] 黄晓焯, 刘四喜. 代谢组学在儿童急性淋巴细胞白血病治疗中的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, v. 25(05): 63-66.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [5] 王向文, 边艳伟, 赵淑玲, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病治疗中甲氨蝶呤血药浓度和脑脊液浓度的相关性[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(2): 39-44+49.
- [6] 杨春会, 田新, 段绍琴, 等. NUDT15基因多态性与云南省彝族儿童急性淋巴细胞白血病相关性研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 492-496.
- [7] 黄玲玲, 王宁玲, 吴正玉, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中SOCS3通过STAT3信号通路调节Treg细胞表达[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 126-129.
- [8] 郑湧智, 李健, 乐少华, 等. 提高化疗强度对伴IKZF1基因缺失儿童急性淋巴细胞白血病预后的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, v. 21(7): 77-82.
- [9] 丁丽丽, 刘爱国, 胡群, 等. 中危急淋方案治疗儿童母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤1例及文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(1): 49-52.
- [10] 李静, 王翔, 沈树红. 儿童急性淋巴细胞白血病中微小残留病检测的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(2): 93-98.
- [11] 陈晓娟, 邹尧, 刘晓明, 等. CCLG-ALL2008方案治疗不同分子生物学特征儿童急性淋巴细胞白血病的长期疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, v. 21(9): 51-54

(收稿日期: 2022-04-05)