

论著·临床研究

伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性的儿童急性髓系白血病的临床特点及预后研究

吴珺 张乐萍 陆爱东 王彬 程翼飞 刘桂兰

(北京大学人民医院儿科,北京 100044)

[摘要] 目的 分析伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性的儿童急性髓系白血病(AML)的临床特点、生物学特征及预后。方法 对伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性的 55 例 AML 患儿的临床资料进行回顾性分析,采用 Kaplan-Meier 曲线评估患儿的无事件生存(EFS)率、无病生存(DFS)率和总生存(OS)率,COX 回归模型评估预后因素。结果 ①55 例伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性患儿中,4 例放弃治疗,4 例化疗 1 疗程后失访,47 例患儿进行了双诱导方案化疗,1 疗程、2 疗程完全缓解率分别为 71% 和 94%,复发 10 例(21%),47 例患儿的 5 年 EFS 率、DFS 率、OS 率分别为 (56.1 ± 7.9)%、(59.8 ± 8.1)%、(72.0 ± 8.1)%。②多因素分析显示年龄是影响患儿预后的独立危险因素,年龄越大出现事故或死亡的风险性越大 ($P < 0.05$)。③缓解后继续巩固强化规范化疗的患儿 ($n = 27$) 5 年 OS 率明显高于不规范化疗的患儿 ($n = 13$) [(47.5 ± 17.1)% vs (38.9 ± 17.3)% , $P < 0.01$]。结论 伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性儿童 AML 是一类具有高度异质性的疾病,其治疗完全缓解率高,远期疗效好,年龄是决定远期疗效的重要因素之一,完全缓解后进行巩固强化规范化疗疗效较好。

[中国当代儿科杂志,2011,13(12):931-935]

[关键词] 髓系白血病;预后;生存分析;儿童

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)12-0931-05

Clinical features and prognosis of t(8;21)/AML1-ETO-positive childhood acute myeloid leukemia

WU Jun, ZHANG Le-Ping, LU Ai-Dong, WANG Bin, CHENG Yi-Fei, LIU Gui-Lan. Department of Pediatrics, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhanglep@yahoo.com)

Abstract: Objective To study the clinical and biological characteristics and prognosis of t(8;21)/AML1-ETO-positive childhood acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The clinical data of 55 children who were diagnosed as t(8;21)/AML1-ETO-positive AML were retrospectively studied. Event-free survival (EFS), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) rates were estimated by the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were evaluated by COX regression analysis software. **Results** Of the 55 patients, 4 patients gave up treatment after the diagnosis was confirmed and 4 patients were lost to follow-up after the first chemotherapy course. The remaining 47 patients received a double-induction therapy. The total complete remission (CR) rate was 71% and 94% after the first and second chemotherapy course, respectively. The disease was relapsed in 10 patients (21%). The 5-year EFS, DFS and OS rates were (56.1 ± 7.9)%, (59.8 ± 8.1)%, and (72.0 ± 8.1)%, respectively. Multivariate analysis showed that age was an independent risk factor for the long-term prognosis. The older children had a greater risk of experiencing an accident or death ($P < 0.05$). The 5-year OS rate in 27 patients with regular consolidation chemotherapy was significantly higher than 13 patients with irregular chemotherapy after CR [(47.5 ± 17.1)% vs (38.9 ± 17.3)% ; $P < 0.01$]. **Conclusions** Childhood t(8;21)/AML1-ETO-positive AML is a highly heterogeneous disease, with a high CR rate and a good long-term prognosis. Age is one of the important factors affecting the long-term therapeutic effect. Regular consolidation chemotherapy applied after CR usually is helpful. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (12):931-935]

Key words: Myeloid leukemia; Prognosis; Survival analysis; Child

伴 t(8;21)/AML1-ETO 阳性的急性髓系白血病(AML)主要见于 AML-M2^[1], 尤其见于 M2b 亚

型,骨髓中异常中幼粒细胞增多,有特殊的免疫表型以及常伴有髓外浸润,对化疗敏感性好,完全缓解

[收稿日期]2011-09-09;[修回日期]2011-09-28

[作者简介]吴珺,女,博士,主治医师。

[通信作者]张乐萍,主任医师。

(CR)率高^[2-3]。t(8;21)/AML1-ETO阳性是儿童AML常见的细胞遗传学及分子生物学异常,其临床特征及预后分析的研究对儿童AML的诊断及治疗具有重要意义,目前国内此方面的研究报道尚少。本研究对我院55例伴t(8;21)/AML1-ETO阳性的AML患儿的临床特征、实验室检查及治疗疗效等进行回顾、总结,并分析其预后因素,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1999年7月至2009年7月我院收治的伴t(8;21)/AML1-ETO阳性的初诊儿童AML 55例,其中男27例,女28例,中位年龄11(2~17)岁。诊断和分型采取MICM分型诊断标准,即形态学分型、免疫分型、细胞遗传学分型和分子生物学分型。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导缓解治疗 使用AML常规治疗方案^[4],诱导化疗采用双诱导方案:阿糖胞苷(Ara-C)[100~150 mg/(m²·d)×7 d];柔红霉素(DNR)[40~60 mg/(m²·d)×2 d]或去甲氧柔红霉素(IDR)[10 mg/(m²·d)×2 d];依托泊苷(VP16)[100~150 mg/(m²·d)×3 d],共2次。

1.2.2 巩固强化治疗 序贯使用下述3个方案12~18个月:Ara-C[2 g/(m²·d)×4 d]加DNR[40~60 mg/(m²·d)×2 d];三尖杉酯碱[4~6 mg/(m²·d)×7 d]加Ara-C[100~150 mg/(m²·d)×7 d];Ara-C[100~150 mg/(m²·d)×7 d]加DNR[40~60 mg/(m²·d)×2 d]加VP16[100~150 mg/(m²·d)×3 d],患儿家庭经济条件较好者上述方案中DNR可替换为IDR[10 mg/(m²·d)×2 d],完成巩固化疗后停药随访。蒽环类药物累计总量约相当于柔红霉素350 mg/m²。总疗程达1年及以上者为规范治疗,未达1年者为不规范治疗。

1.2.3 中枢神经系统白血病的防治 对于起病时有脑膜浸润者行三联鞘注,鞘注在每次巩固化疗使用小剂量Ara-C[100~150 mg/(m²·d)]时进行。

1.2.4 造血干细胞移植 3例患儿进行了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),1例进行了非血缘脐血移植。

1.3 诊断和疗效标准

AML的诊断和疗效判断标准参见文献^[5]。

1.4 疗效观察

诱导缓解化疗4周以上的患儿,统计以下指标:

(1)CR率;(2)总生存期(overall survival, OS):从确诊日期到死亡或最后随访的时间;(3)无事件生存期(event-free survival, EFS):从确诊日期到第一次事故或最后随访日期;(4)无病生存期(disease-free survival, DFS):CR至白血病复发或在CR期间死亡的时间;(5)事故评估包括:未达缓解(早期死亡或白血病耐药)、复发、在第一次CR期内死亡、发生第二肿瘤。如果患儿诱导治疗未达CR,其EFS为0。随访时间截至2011年4月8日,中位随访时间为21.4个月(1.5~75.3个月)。

1.5 统计学分析

应用SPSS 16.0进行数据处理,数据以中位数、百分率表示,率的比较采用卡方检验,采用Kaplan-Meier方法进行生存分析,各组生存率的比较采用log-rank检验,多因素分析采用COX模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及血常规、生化检查

55例患儿中,首诊表现为贫血51例(93%),发热36例(65%),出血12例(22%);肝肿大27例(49%),脾肿大15例(27%),淋巴结肿大18例(33%);初诊时WBC 15.9(3.1~99.8)×10⁹/L,其中WBC < 10×10⁹/L者18例(33%),10×10⁹/L ≤ WBC < 50×10⁹/L者33例(60%),WBC ≥ 50×10⁹/L者4例(7%);Hb 75(34~114)g/L;PLT 30(6.4~205.7)×10⁹/L;血清乳酸脱氢酶升高者41例(75%)。

2.2 骨髓细胞形态学检查及细胞免疫表型分析

按FAB标准形态学分型,50例为急性粒细胞白血病部分分化型(M2),占91%,骨髓增生异常综合征-转化中的原始细胞增多的难治性贫血(MDS-RAEB-T)后转为M2型2例,3例为急性粒-单细胞白血病(M4)。50例患儿进行了白血病细胞免疫表型分析,阳性标志(阳性病例所占比例):HLA-DR(98%)、CD34(98%)、CD117(90%)、CD13(82%)、CD33(78%)、CD38(72%)、CD19(66%)、CD123(50%)、CD56(50%)、CD15(44%),很少表达CD64、CD7和CD9。

2.3 染色体及融合基因检测结果

46例患儿进行了染色体核型分析,其中36例(78%)为t(8;21)(q22;q22);2例(4%)为非t(8;21),但有其他染色体异常:21q+和多倍体各1例;5例为复杂核型(3种及以上染色体异常):其中4例

分别有 del(9q)、+4、+15、add(15p)c 等染色体异常,1 例为 t(6;8;21) 伴 4q+ 的复杂变异核型;3 例(7%) 为正常核型。36 例伴 t(8;21) 的患儿中,单独为 t(8;21) 异常 20 例(56%),16 例(44%) 还伴有其他的核型异常:1 例伴有 +8 染色体异常,其余 15 例均为性染色体丢失(Y 染色体丢失 9 例,X 染色体丢失 6 例)。55 例患儿均应用 RT-PCR 方法进行了 AML1-ETO 融合基因的检测,检出结果均为阳性。

2.4 治疗效果

2.4.1 近期疗效 55 例患儿中,诊断后放弃治疗 4 例(7%),化疗 1 疗程后未复查骨髓自动出院 2

例,其余 49 例患儿给予诱导方案化疗,1 疗程 CR 率为 71%(35/49),1 疗程后 2 例放弃治疗,共 47 例患儿进行了双诱导方案化疗,2 疗程 CR 率为 94%(44/47)。

2.4.2 远期疗效 经双诱导方案化疗的 47 例患儿中位随访时间为 21.4 个月(1.5~75.3 个月)。复发 10 例(21%),复发时间 3.5~21.2 个月(中位数 9.4 个月),10 例复发患儿的临床特点见表 1;死亡 9 例(19%)。采用 Kaplan-Meier 方法分析表明,47 例患儿中位 EFS 期、DFS 期、OS 期分别为 19.0、20.7、21.4 个月,5 年的 EFS 率、DFS 率、OS 率分别为 (56.1±7.9)%、(59.8±8.1)%、(72.0±8.1)%。

表 1 10 例复发 AML 患儿的临床特点

编号	性别	年龄(岁)	WBC($\times 10^9/L$)	肝脾大	乳酸脱氢酶(U/L)	染色体	1 疗程缓解
1	男	8	3.9	无	401	未做	是
2	男	9	21.9	有	177	45,X,-Y,t(8;21)	是
3	女	12	23.5	无	2178	未做	是
4	男	13	19.8	无	616	46,XY,t(8;21)	是
5	女	13	5.6	无	1557	45,X,-X,t(8;21)/47,X,-X,+4,+14,t(8;21)	否
6	女	16	5.0	有	487	46,XX,t(8;21)	否
7	男	15	15.6	有	467	45,X,-Y,t(8;21)	是
8	女	14	18.4	无	569	45,X,-X,t(8;21)	否
9	女	6	11.7	有	435	46,XX,t(8;21)	是
10	女	13	21.6	无	660	46,XX,4q+,t(6;8;21)	否

2.5 影响 t(8;21)/AML1-ETO 阳性患儿预后因素分析

2.5.1 单因素分析 在单因素分析中,年龄作为连续变量对 DFS 期、OS 期的影响均有统计学意义(P 值分别为 0.021、0.024),患儿年龄越大出现事故或死亡的风险性越大。年龄对 EFS 期的影响无统计学意义($P=0.054$),性别、起病时 WBC 计数、骨髓中幼稚细胞比例、染色体核型是否有附加染色体异常、达第一次缓解的时间对 EFS 期、DFS 期、OS 期的影响均无统计学意义。

2.5.2 多因素分析 根据单因素分析的结果,对影响 t(8;21)/AML1-ETO 阳性患儿的预后因素进行了多因素分析。与单因素分析的结果相同,年龄作为连续变量对 DFS 期、OS 期的影响均有统计学意义,而性别、起病时 WBC 计数、骨髓中幼稚细胞比例、染色体核型是否有附加染色体异常、达第一次缓解的时间对 DFS 期、OS 期的影响均无统计学意义,见表 2。

表 2 影响生存时间的多因素分析

影响因素	P 值	RR	95% CI
年龄	0.030	1.204	1.018~1.423
性别	0.661	1.735	0.186~2.913
起病时 WBC 计数	0.488	0.991	0.965~1.017
骨髓中幼稚细胞比例	0.518	1.013	0.975~1.052
染色体核型是否有附加染色体异常	0.285	1.748	0.628~4.862
达第一次缓解时间	0.727	1.006	0.973~1.040

2.6 生存分析

2.6.1 染色体核型对 t(8;21)/AML1-ETO 阳性患儿的生存影响 在完成诱导缓解治疗的患儿中,根据染色体核型,将其分为单纯 t(8;21) 组($n=20$) 与有附加染色体异常组($n=16$),观察染色体核型对患儿生存的影响,发现两组 EFS 率差异无统计学意义($P=0.794$)。

2.6.2 缓解时间对 t(8;21)/AML1-ETO 阳性患儿的生存影响 在 47 例完成了双诱导化疗的患儿中,除 3 例患儿分别在给予 3 个疗程、5 个疗程、6 个疗程后都未缓解外,其余 44 例患儿均在第 1 个或第 2 个疗程后达到缓解。按缓解时间将 44 例患儿分

为1疗程缓解($n=34$)与2疗程缓解($n=10$)两组,两组EFS率差异无统计学意义($P=0.695$)。

2.6.3 缓解后治疗方式对t(8;21)/AML1-ETO阳性患儿的生存影响 将44例完成了双诱导方案化疗后达CR的患儿分为3组:缓解后继续巩固强化规范化疗($n=27$),不规范化疗($n=13$),进行造血干细胞移植(HSCT)($n=4$)。3组5年OS率分别为:(47.5 ± 17.1)%、(38.9 ± 17.3)%、(33.3 ± 27.2)%,缓解后继续巩固强化规范化疗组患儿5年OS率明显高于不规范化疗组($P=0.001$),而规范化疗组与HSCT组之间、HSCT组与不规范化疗组之间OS率差异无统计学意义(P 值分别为0.073、0.327)。3组Kaplan-Meier曲线见图1。

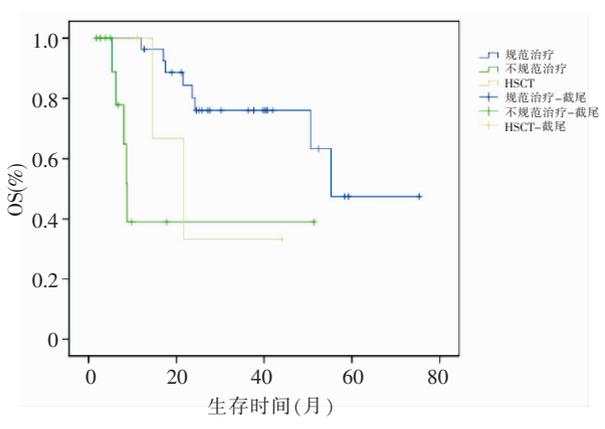


图1 缓解后治疗方式对患儿OS率的影响

3 讨论

t(8;21)(q22;q22)染色体易位由Rowley等^[6]于1973年首次鉴定,该易位可产生特异性的AML1-ETO融合基因。2001年,世界卫生组织(WHO)提出了恶性血液肿瘤诊断分型的新建议,将伴有t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO的AML定义为独立亚型,更加突出特异分子生物学标志与白血病诊断及预后的关系。

在本研究中,伴t(8;21)/AML1-ETO阳性多发生于年长儿,男女发病率近似,90%以上是FAB分型的AML-M2型。临床以贫血、发热、出血为主要表现,尤以贫血表现更为突出;近50%的患儿可有肝肿大;初诊时大部分患儿WBC计数、血清乳酸脱氢酶增高。这些临床特征与陈玉梅等^[7]的报道类似。

骨髓细胞免疫分型CD19与CD56双表达是

t(8;21)/AML1-ETO阳性患者的特征,本研究中,CD19与CD56阳性率分别为66%和50%,低于Hurwitz等^[8]报道的结果,推测与不同实验室检测的敏感度不同有关。细胞遗传学检测显示,t(8;21)检出率为79%,其中半数以上患儿为单独t(8;21)异常,小部分患儿还伴有其他的染色体异常,最常见的是性染色体丢失,与文献报道基本一致^[9]。

本研究中诱导缓解治疗1疗程、2疗程CR率分别为71%和94%,5年的EFS率、OS率分别为(56.1 ± 7.9)%、(72.0 ± 8.1)%。欧洲癌症治疗研究组(EORTC)^[3]、柏林-法兰克福-蒙斯特(Berlin-Frankfurt-Münster, BFM) 98方案^[10]均报道伴t(8;21)/AML1-ETO阳性的患儿CR率高达100%,前者研究报道5年EFS率、OS率分别达57%和89%,后者则分别高达84%和91%,较本研究疗效好,可能与他们的化疗方案在早期巩固强化阶段应用了更大剂量的阿糖胞苷[$6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$]有关。

本研究中经双诱导方案化疗的47例患儿复发率为21%,与荷兰儿童肿瘤组(Dutch Childhood Oncology Group, DCOG) AML-92/94方案^[11]报告的26%的复发率近似。本研究中复发患儿以10岁以上的年长儿多见,且存在复杂染色体核型、白细胞计数及乳酸脱氢酶增高、化疗1疗程不缓解等不利因素。

在初诊AML患者中,年龄和染色体核型是决定预后的两大主要因素。Lie等^[12]研究发现,相对于10岁以下的患儿,10岁以上的患儿具有更差的EFS率及更高的诱导失败率。本研究单因素及多因素分析均发现年龄作为连续变量对DFS期、OS期的影响有统计学意义,年龄越大,患儿出现事故或死亡的风险性越大。本研究中,t(8;21)染色体核型是否有附加染色体异常对预后的影响无统计学意义,与国外学者的报道一致^[10,13]。

本研究发现,缓解后继续巩固强化规范化疗5年OS率明显高于不规范化疗的患儿[(47.5 ± 17.1)% vs (38.9 ± 17.3)%, $P=0.001$],本研究中因经济原因或患儿家属依从性差有13例患儿未能规范化疗,总疗程未达1年,而BFM98方案^[10]中在诱导缓解、巩固强化化疗之后规定维持治疗疗程为1年,这可能是他们的患者具有高OS率的另一重要原因,提示在今后治疗过程中,应尽量保证合适的化疗疗程以确保疗效。近些年来国外陆续有大宗病案研究报道,与强化化疗相比,HSCT对儿童AML的远期预后无明显优势^[14-15],本研究亦发现患儿规范化疗与HSCT的5年OS率差异无统计学意义,但本研究

中行 HSCT 的患儿病例数偏少,有待以后进一步扩大病例数进行证实。

总之,t(8;21)/AML1-ETO 阳性 AML 是一类具有高度异质性的疾病,其治疗 CR 率高,远期疗效好,年龄是决定远期疗效的重要因素之一,CR 后进行巩固强化规范化化疗疗效较好。

志谢:衷心感谢我院血研所秦亚臻、纪宇及临床流行病学室张春芳等同志对本研究的支持!

[参 考 文 献]

[1] Kwong YL, Ching LM, Liu HW, Lee CP, Pollock A, Chan LC. 8;21 translocation and multilineage involvement[J]. *Am J Hematol*, 1993, 43(3): 212-216.

[2] Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, Becton D, Dahl G, Civin C, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): A review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000 [J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2101-2116.

[3] Entz-Werle N, Suci S, van der Werff ten Bosch J, Vilmer E, Bertrand Y, Benoit Y, et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission; the EORTC Children Leukemia Group report [J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2072-2081.

[4] 殷慧君. 小儿急性白血病化疗治疗[M]. 北京:科学出版社, 1996: 72-90.

[5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第2版. 北京:科学出版社,1999:214-218.

[6] Rowley JD. Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia[J]. *Ann Genet*, 1973, 16(2):109-112.

[7] 陈玉梅,赵要顺,邹尧,陈晓娟,张乃红,刘天峰,等. 伴 t(8;21)/AML1-ETO 的儿童急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国

小儿血液,2005,10(3):99-102.

[8] Hurwitz CA, Raimondi SC, Head D, Krance R, Mirro J Jr, Kalwinsky DK, et al. Distinctive immunophenotypic features of t(8;21) (q22;q22) acute myeloblastic leukemia in children [J]. *Blood*, 1992, 80(12): 3182-3188.

[9] 何军,薛永权,何海龙,李建琴,宋晓翔,黄益萍,等. t(8;21) 儿童急性髓系白血病临床和生物学特征[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 10(21): 512-514.

[10] von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (16): 2682-2689.

[11] Abdel Rahman H, Farrag SA, El-Attar IA. AML1/ETO fusion gene in de novo pediatric acute myeloid leukemia; clinical significance and prognostic implications [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2007, 19(1): 39-47.

[12] Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group; report of three consecutive trials [J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2090-2100.

[13] Betts DR, Ammann RA, Hirt A, Hengartner H, Beck-Popovic M, Kuhne T, et al. The prognostic significance of cytogenetic aberrations in childhood acute myeloid leukaemia. A study of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(6): 468-476.

[14] Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission; a report from the Children Cancer Group [J]. *Blood*, 2001, 97(1): 56-62.

[15] Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era [J]. *Leukemia*, 2005, 19(6): 965-970.

(本文编辑:邓芳明)