

论著·临床研究

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

陈晓娟 邹尧 刘晓明 杨文钰 郭晔 阮敏 刘芳 陈玉梅 张丽 王书春 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] **目的** 探讨 CCLG-ALL2008 方案治疗具有不同分子生物学特征的初诊儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的长期疗效。**方法** 选取按照 CCLG-ALL2008 方案治疗的 940 例初诊 ALL 患儿为研究对象, 针对不同分子生物学特征 ALL 的长期疗效进行回顾性分析。**结果** 940 例 ALL 患儿中, 男 570 例, 女 370 例, 中位年龄 5 (1~15) 岁, 中位随访时间 65 (3~123) 个月。完全缓解 (CR) 率为 96.7%, 预期 10 年总体生存 (OS) 率为 $(76.5 \pm 1.5)\%$, 无事件生存 (EFS) 率为 $(62.6 \pm 3.0)\%$ 。患儿经治疗达 CR 后, 总复发率为 21.9%, 其中 ETV6-RUNX1 阳性患儿复发率最低, 且易于晚期复发; MLL 重排阳性患儿复发率最高, 且易于早期复发。ETV6-RUNX1 阳性患儿的预期 10 年 OS 率明显高于伴有 TCF3-PBX1 阳性、BCR-ABL 阳性、MLL 重排及无分子生物学特征患儿 ($P < 0.05$)。ETV6-RUNX1 阳性患儿的预期 10 年 EFS 率明显高于伴有 BCR-ABL 阳性和 MLL 重排患儿 ($P < 0.05$)。**结论** 分子生物学特征是影响 ALL 患儿长期预后的指标, MLL 重排、BCR-ABL 融合基因阳性是预后的不良指标, ETV6-RUNX1 融合基因阳性患儿长期生存率较高。[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 890-893]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 生存分析; 分子生物学特征; 儿童

Long-term clinical effect of the CCLG-ALL2008 regimen in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with different molecular biological features

CHEN Xiao-Juan, ZOU Yao, LIU Xiao-Ming, YANG Wen-Yu, GUO Ye, RUAN Min, LIU Fang, CHEN Yu-Mei, ZHANG Li, WANG Shu-Chun, ZHU Xiao-Fan. Institute of Hematology, Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu1981@126.com)

Abstract: Objective To study the long-term clinical effect of the CCLG-ALL2008 regimen in the treatment of children newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with different molecular biological features. **Methods** A total of 940 children who were newly diagnosed with ALL were enrolled in this study. The children were treated with the CCLG-ALL2008 regimen. A retrospective analysis was performed for the long-term outcome of ALL children with different molecular biological features. **Results** Among the 940 children with ALL, there were 570 boys and 370 girls, with a median age of onset of 5 years (range 1-15 years) and a median follow-up time of 65 months (range 3-123 months). The complete response (CR) rate was 96.7%, the predicted 10-year overall survival (OS) rate was $76.5\% \pm 1.5\%$, and the event-free survival (EFS) rate was $62.6\% \pm 3.0\%$. After CR was achieved after treatment, the overall recurrence rate was 21.9%. The children with positive ETV6-RUNX1 had the lowest recurrence rate and were prone to late recurrence, and those with positive MLL rearrangement had the highest recurrence rate and were prone to early recurrence. The children with positive ETV6-RUNX1 had a significantly higher predicted 10-year OS rate than those with positive TCF3-PBX1, BCR-ABL, or MLL rearrangement and those without molecular biological features ($P < 0.05$). The children with positive ETV6-RUNX1 had a significantly higher predicted 10-year EFS rate than those with positive BCR-ABL or MLL rearrangement ($P < 0.05$). **Conclusions** Molecular biological features may affect the long-term prognosis of children with ALL, and positive MLL rearrangement and BCR-ABL fusion gene are indicators of poor prognosis. Children with positive ETV6-RUNX1 fusion gene have the highest long-term survival rate. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 890-893]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Survival analysis; Molecular biological feature; Child

[收稿日期] 2019-04-02; [接受日期] 2019-07-26

[基金项目] 国家自然科学基金 (81470339)。

[作者简介] 陈晓娟, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师。Email: xfzhu1981@126.com。

随着分子生物学、细胞遗传学、药物代谢酶等研究的不断深入,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)这一威胁儿童生命的最常见的恶性肿瘤疗效不断提高。我国自2008年首次开展CCLG-ALL2008方案的多中心临床队列研究,协作组发表中位随访47.3个月的生存分析数据,5年无事件生存(EFS)率为79.9%^[1],接近国际先进水平。我中心参与CCLG-ALL2008方案的临床研究,中位随访时间超过5年,现对940例应用此方案治疗的ALL患儿进行回顾性队列研究,评估不同分子生物学特征ALL患儿的长期疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年1月至2015年4月于中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心初诊并按CCLG-ALL2008方案接受治疗的ALL患儿共940例为研究对象,其中男570例,女370例,男女比为1.54:1,中位年龄5(1~15)岁。所有病例的诊断和疗效标准按照《血液病诊断及疗效标准》第3版^[2]。

1.2 治疗方案

所有患儿按CCLG-ALL2008方案^[3-5]设定的危险度分级进行划分及治疗。CCLG-ALL2008方案是以BFM-95方案为蓝本,主要进行以下几点调整:

(1)柔红霉素用量减少为25 mg/m²。(2)大剂量甲氨喋呤用量在标危组减为2 g/m²。(3)取消了预防性颅脑放疗。

1.3 随访

总体生存(OS):从开始治疗至死亡或末次随访的时间。EFS:从开始治疗至第1次事件发生或末次随访时间;事件评估包括:诱导治疗未达完全缓解(CR)、失访、任何部位的复发、CR期间的死亡和发生第二肿瘤。失访:进入第2个疗程后放弃治疗或完成化疗后1年内无任何形式随访记录,失访患者OS期计算至末次随访日。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用中位数(范围)表示,多组间的比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料采用

百分率(%)表示,样本率的比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier法评估患儿的OS率和EFS率并绘制生存曲线,组间患儿OS率和EFS率的比较采用log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

940例ALL患儿中,ETV6-RUNX1阳性177例(18.8%),TCF3-PBX1阳性56例(6.0%),BCR-ABL阳性44例(4.7%),MLL重排阳性19例(2.0%),无以上分子生物学特征患儿644例(68.5%)。

2.2 诱导治疗CR率

940例初诊ALL患儿中,916例患儿经VDLD方案(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶+地塞米松)诱导化疗达CR,一疗程CR率为97.4%。ETV6-RUNX1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97.2%(172/177)、98.2%(55/56)、84.1%(37/44)、100%(19/19)、98.3%(633/644),经比较差异有统计学意义($\chi^2=34.078$, $P<0.001$)。

2.3 复发

916例经治疗后达CR患儿中,201例(21.9%)患儿复发。不同分子生物学特征患儿复发率及复发时间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中MLL重排阳性、TCF3-PBX1阳性及BCR-ABL阳性患儿复发率较高;且ETV6-RUNX1阳性患儿易于晚期复发,MLL重排阳性患儿易于早期复发。见表1。

表1 不同分子生物学特征患儿复发情况分析

分子生物学特征	例数	复发 [例(%)]	复发时间[中位数(范围),月]
ETV6-RUNX1	177	27(15.3)	36.5(6.0~82.0)
TCF3-PBX1	56	20(35.7)	17.0(3.0~47.0)
BCR-ABL	44	13(29.5)	13.5(6.0~58.0)
MLL重排	19	9(47.4)	6.0(4.0~34.0)
无分子生物学特征	644	132(20.5)	19.0(4.0~80.0)
χ^2/H 值		18.516	28.116
P 值		0.001	<0.001

2.4 生存分析

随访时间截止至2018年12月，随访中位时间为65（1~128）个月。940例ALL患儿中，失访45例，占4.8%；5年OS率为（77.6±1.5）%，EFS率为（67.0±1.6）%；预期10年OS率为（76.5±1.5）%，EFS率为（65.1±1.7）%。ETV6-RUNX1阳性177例患儿中，预期10年OS率为（85.6±2.9）%，EFS率为（73.1±3.7）%；TCF3-PBX1阳性56例患儿中，预期10年OS率为（69.1±7.2）%，EFS率为（63.1±6.6）%；BCR-ABL阳性44例患儿中，预期10年OS率为（49.6±10.5）%，EFS率为（28.5±8.3）%；MLL重排阳性19例患儿中，预期10年OS率为（46.6±13.4）%，EFS率为（35.5±11.2）%；无以上分子生物学特征的644例患儿中，预期10年OS率为（77.0±1.8）%，EFS率为（67.2±2.0）%（图1~2）。log-rank分析显示，伴有ETV6-RUNX1阳性ALL患儿的预期10年OS率明显高于伴有BCR-ABL阳性（ $\chi^2=27.476$ ， $P<0.001$ ）、MLL重排（ $\chi^2=29.046$ ， $P<0.001$ ）、TCF3-PBX1阳性（ $\chi^2=6.782$ ， $P=0.009$ ）及无分子生物学特征（ $\chi^2=6.640$ ， $P=0.010$ ）ALL患儿；伴有ETV6-RUNX1阳性ALL患儿的预期10年EFS率明显高于伴有BCR-ABL阳性（ $\chi^2=44.454$ ， $P<0.001$ ）及MLL重排（ $\chi^2=30.946$ ， $P<0.001$ ）ALL患儿，而与伴有TCF3-PBX1阳性（ $\chi^2=3.547$ ， $P=0.461$ ）及无分子生物学特征（ $\chi^2=3.402$ ， $P=0.065$ ）患儿的预期10年EFS率比较差异无统计学意义。

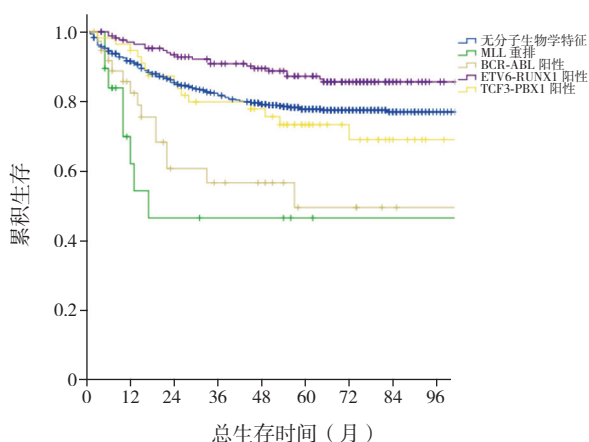


图1 不同分子生物学特征ALL患儿总生存曲线

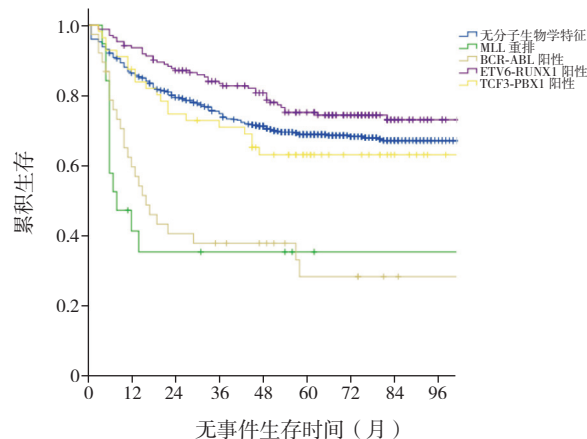


图2 不同分子生物学特征ALL患儿无事件生存曲线

3 讨论

中国儿童白血病协作组自2008年开展了国内多中心儿童ALL治疗协作方案即CCLG-ALL2008方案，此方案是在德国柏林-法兰克福-蒙斯特（BFM）协作组和美国儿童肿瘤协作组的治疗方案基础上制定的，以形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学分型为诊断基础，以年龄、初诊白细胞数、免疫分型、泼尼松预处理敏感性、分子生物学特征等进行危险性分组，总体上降低了标危组的化疗强度，增加了高危组的化疗强度，并取消了颅脑放疗，以三联鞘注代替来预防中枢神经系统白血病。

协作组在2018年发表了多中心总结数据，结果显示5年OS率及EFS率分别为85.3%和79.9%^[1]，国内亦有各中心的疗效总结，5年OS率和EFS率分别为80.6%和79.1%，中低危组2.5年OS率和EFS率分别为89.5%~96.1%和85.5%~93.0%^[4-5]。本研究的中位随访时间为65个月，失访率低，预期10年OS率及EFS率分别为（76.5±1.5）%和（65.1±1.7）%，与其他中心报道相似，但较St.Jude儿童医院报道的5年OS率（93.5%）仍存在差异^[6]。同时数据分析显示，伴有TCF3-PBX1融合基因阳性者预后相对较差，比文献报道的生存率低^[7-8]，可能与本组患儿起病时白细胞较高存在病例偏倚有关。而ETV6-RUNX1融合基因阳性者生存率与文献报道相似^[9]。

复发仍是导致儿童ALL治疗失败的最主要原

因, 本研究中患儿总复发率为 21.9%, 伴有 BCR-ABL 或 TCF3-PBX1 及合并 MLL 重排者更容易复发。合并 MLL 重排及 BCR-ABL 阳性患儿多早期复发, 而 ETV6-RUNX1 融合基因阳性者复发相对较晚, 与文献报道一致^[10-12]。国内外报道儿童 ALL 采用微小残留病 (MRD) 作为治疗指导可明显提高生存率^[13-14], 且如能辨别 Ph-like 这一类基因表达谱与 BCR-ABL 阳性 ALL 患儿相似, 却不伴有 BCR-ABL 融合基因突变的患者, 加入靶向治疗可进一步提高疗效^[15-16], 但由于早期检测条件所限, 本研究方案没有将 MRD 监测作为分型和调整危险度的依据, 也未进行 Ph-like 等的检测, 为本研究缺陷。

总之, 回顾性分析本中心应用 CCLG-ALL2008 方案治疗初诊儿童 ALL, 结果显示第二肿瘤发生率低, 与文献报道一致^[17], 并取得较好的长期疗效, 接近国际先进协作组的疗效^[18-19]。MLL 重排、BCR-ABL 阳性仍是 ALL 高复发的风险因素, 规律、足量应用酪氨酸激酶抑制剂联合化疗治疗 BCR-ABL 阳性 ALL, 并定期检测 MRD, 通过先进的基因检测等手段, 辨别出隐藏的高危因素, 个体化加入靶向药物, 免疫治疗等的应用, 合理选择造血干细胞移植, 可进一步提高儿童 ALL 的长期生存率。

[参 考 文 献]

- [1] Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 913-920.
- [2] 秘营昌, 卞寿庚. 急性淋巴细胞白血病 [M]// 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 116-121.
- [3] 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.
- [4] 刘晓明, 邹尧, 王慧君, 等. CCLG-2008 方案治疗标危中危儿童急性淋巴细胞白血病中期随访结果 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 449-454.
- [5] 陈晓娟, 邹尧, 杨文钰, 等. CCLG-ALL2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病复发患儿的特征分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 7(4): 321-326.
- [6] Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948.
- [7] Asai D, Imamura T, Yamashita Y, et al. Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG)[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 623-631.
- [8] Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?[J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1165-1174.
- [9] 王邢玮, 李本尚, 沈树红, 等. ETV6/RUNX1 阳性儿童急性 B 系淋巴细胞白血病临床预后研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(5): 321-325.
- [10] 王振华, 戢莉, 王莉红, 等. 伴 MLL 基因异常白血病的检测及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(15): 2533-2536.
- [11] 郭晔, 刘天峰, 阮敏, 等. 伊马替尼治疗儿童 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的疗效和安全性 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(8): 819-824.
- [12] Sun C, Chang L, Zhu X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35445-35459.
- [13] 蔡骄阳, 王宁玲, 蒋慧, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病 2005 方案多中心远期临床报告 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(7): 511-517.
- [14] Pui CH, Campana D. Minimal residual disease in pediatric ALL[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78251-78252.
- [15] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 470-480.
- [16] Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 125-134.
- [17] Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2469-2476.
- [18] Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948.
- [19] Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(12): 2336-2343.

(本文编辑: 万静)