

CCCG-ALL-2015 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病复发的危险因素分析

陈霞 雷小英 管贤敏 窦颖 温贤浩 郭玉霞 高惠琴 于洁

(重庆医科大学附属儿童医院儿童血液肿瘤科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 分析儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 经中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2015 方案 (Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 protocol, CCCG-ALL-2015) 治疗后的累积复发率 (cumulative incidence of relapse, CIR), 并探讨影响复发的危险因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2019 年 12 月接受 CCCG-ALL-2015 方案治疗的 852 例患儿的临床资料, 计算 CIR 并分析影响儿童急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 复发的危险因素。**结果** 852 例 ALL 患儿中, 146 例 (17.1%) 发生复发, 8 年 CIR 为 $(19.8 \pm 1.6)\%$ 。B-ALL 与急性 T 淋巴细胞白血病患儿的 8 年 CIR 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。146 例复发患儿中, 复发时间主要集中于极早期 (62 例, 42.5%) 和早期 (46 例, 31.5%), 极早期单纯骨髓复发 42 例 (28.8%), 早期单纯骨髓复发 27 例 (18.5%)。Cox 比例风险回归模型分析显示, 融合基因 *MLLr* 阳性 ($HR=4.177$, 95%CI: 2.086~8.364, $P<0.001$) 和第 46 天微小残留病 $\geq 0.01\%$ ($HR=2.013$, 95%CI: 1.163~3.483, $P=0.012$) 是 B-ALL 患儿经 CCCG-ALL-2015 方案治疗后复发的危险因素。**结论** 儿童 ALL 经 CCCG-ALL-2015 方案治疗后仍有较高的复发率, 以极早期和早期单纯骨髓复发常见; 第 46 天微小残留病 $\geq 0.01\%$ 、融合基因 *MLLr* 阳性与 B-ALL 复发密切相关。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 701-707]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2015 方案; 复发; 危险因素; 儿童

Risk factors for recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with the Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 protocol

CHEN Xia, LEI Xiao-Ying, GUAN Xian-Min, DOU Ying, WEN Xian-Hao, GUO Yu-Xia, GAO Hui-Qin, YU Jie. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Yu J, Email: 1808106657@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the cumulative incidence of recurrence (CIR) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after treatment with the Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 (CCCG-ALL-2015) protocol and the risk factors for recurrence. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 852 children who were treated with the CCCG-ALL-2015 protocol from January 2015 to December 2019. CIR was calculated, and the risk factors for the recurrence of B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) were analyzed. **Results** Among the 852 children with ALL, 146 (17.1%) experienced recurrence, with an 8-year CIR of $19.8\% \pm 1.6\%$. There was no significant difference in 8-year CIR between the B-ALL group and the acute T lymphocyte leukemia group ($P>0.05$). For the 146 children with recurrence, recurrence was mainly observed in the very early stage ($n=62$, 42.5%) and the early stage ($n=46$, 31.5%), and there were 42 children with bone marrow recurrence alone (28.8%) in the very early stage and 27 children with bone marrow recurrence alone (18.5%) in the early stage. The Cox proportional-hazards regression model analysis showed that positive *MLLr* fusion gene ($HR=4.177$, 95%CI: 2.086-8.364, $P<0.001$) and

[收稿日期] 2024-01-03; [接受日期] 2024-05-27

[作者简介] 陈霞, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 于洁, 女, 主任医师, 教授。Email: 1808106657@qq.com。

minimal residual disease $\geq 0.01\%$ on day 46 ($HR=2.013$, $95\%CI$: 1.163-3.483, $P=0.012$) were independent risk factors for recurrence in children with B-ALL after treatment with the CCCG-ALL-2015 protocol. **Conclusions** There is still a relatively high recurrence rate in children with ALL after treatment with the CCCG-ALL-2015 protocol, mainly bone marrow recurrence alone in the very early stage and the early stage, and minimal residual disease $\geq 0.01\%$ on day 46 and positive *MLLr* fusion gene are closely associated with the recurrence of B-ALL.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 701-707]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 protocol; Recurrence; Risk factor; Child

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤。在全球以儿童肿瘤学协作组 (Children's Oncology Group, COG)、德国柏林-法兰克福-蒙斯特协作组 (Berlin-Frankfurt-Munster, BFM) 等为代表的多中心协作组的方案治疗下, 儿童 ALL 的治愈率达到了 90% 以上^[1-2]。然而, 复发仍是导致儿童 ALL 治疗失败的主要原因之一。在接受化疗的患儿中, 有 10%~20% 的患儿发生复发, 复发后的生存率仅为 50% 左右^[3]。因此, 减少复发是改善 ALL 预后的关键。中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2015 方案 (Chinese Children's Cancer Group ALL-2015 protocol, CCCG-ALL-2015) 是基于美国圣裘德儿童医院的 Total-XV 和 Total-XVI 方案, 结合中国的实际情况而制定的一种较为优化的化疗方案。我院于 2015 年启用该方案。本研究回顾性分析自 2015 年 1 月—2019 年 12 月 CCCG-ALL-2015 方案治疗的患儿的临床资料, 计算累积复发率 (cumulative incidence of relapse, CIR), 并探讨急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 复发的危险因素, 以期为临床进行危险因素分层治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过检索我中心儿童白血病专病数据库, 筛选 2015 年 1 月—2019 年 12 月 956 例 ALL 患儿的资料, 剔除 78 例因各种原因放弃治疗和 26 例失访的患儿, 最终纳入 852 例。纳入标准: (1) 年龄 <18 岁且经临床表现和实验室检查确诊为 ALL; (2) 确诊后在我中心按 CCCG-ALL-2015 方案化疗并规律随访。排除标准: (1) 初诊为非 ALL; (2) 未按 CCCG-ALL-2015 方案接受治疗或在治疗过程中因各种因素中断治疗或复发前失访者。对纳入研究的患儿于初诊后每隔半年进行电话随访或根据就诊记录随访, 随访内容包括患儿的生存情况及用药依从性, 若发生生存事件, 记录相应事件及时

间。本研究已通过我院医学伦理委员会批准 [(2022) 年伦审 (研) 第 (97) 号]。

1.2 治疗方案

采用 CCCG-ALL-2015 方案进行分层化疗^[4], 化疗的周期包括窗口期、诱导缓解期、巩固治疗期和继续治疗期。初诊时需对患儿进行危险度分层, 分层的依据包括初诊时年龄、WBC 计数、免疫分型、细胞遗传学及分子生物学。在治疗过程中, 定期应用流式细胞术监测微小残留病 (minimal residual disease, MRD), 并根据监测结果对患儿进行危险度分层调整。

1.3 相关定义

复发指在治疗获得完全缓解后, 外周血再次出现白血病细胞, 或骨髓中原始细胞比例 $\geq 20\%$, 或髓外部位出现白血病细胞浸润, 包括单纯骨髓复发、单纯髓外复发和联合复发。单纯骨髓复发指在治疗缓解后的任何时间点, 骨髓中原始细胞比例 $\geq 20\%$, 且不伴中枢神经系统、睾丸或其他髓外部位的浸润。单纯髓外复发包括中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 复发和睾丸复发。根据复发时间分为极早期复发 (自初诊后 18 个月内复发)、早期复发 (自初诊后 ≥ 18 个月但 <36 个月复发) 和晚期复发 (自初诊后 ≥ 36 个月复发)^[5]。

激素预处理结果分为阴性和阳性。阴性指给予 4 d 地塞米松治疗后, 第 5 天检测外周血无幼稚细胞, 即对激素反应良好。阳性指给予 4 d 地塞米松治疗后, 第 5 天检测外周血幼稚细胞阳性, 即对激素反应不佳^[6]。

中枢状态: (1) CNS1 指脑脊液中无白血病细胞且无 CNS 异常的临床表现和影像学证据。(2) CNS2 指脑脊液常规检测 WBC 计数 ≤ 5 个/ μL 和有幼稚细胞浸润。(3) CNS3 指脑脊液 WBC 计数 >5 个/ μL 和有幼稚细胞浸润。(4) 腰椎穿刺损伤指脑脊液为血性, 或脑脊液红细胞 >10 个/ μL 。由于腰椎穿刺术损伤的患儿在后期化疗中也会增加鞘注次数, 故将 CNS2、CNS3 及腰椎穿刺损伤一并纳入非 CNS1^[7]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理和分析。计数资料用例数和率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。CIR 采用竞争风险模型分析, 复发前死亡是竞争事件。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并绘制生存曲线, 组间生存情况比较采用 log-rank 检验。复发的危险因素采用 Cox 比例风险回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体复发情况

共纳入 852 例 ALL 患儿, 中位随访时间为 56 (44, 75) 个月, 其中 146 例 (17.1%) 复发, 5 年 CIR 为 $(18.6 \pm 1.4)\%$, 8 年 CIR 为 $(19.8 \pm 1.6)\%$ 。单纯 CNS 复发患儿的 5 年、8 年 CIR 均为 $(2.8 \pm 0.6)\%$, 累及 CNS 复发患儿的 5 年、8 年 CIR 均为 $(4.6 \pm 0.8)\%$ 。759 例 B-ALL 患儿中 128 例 (16.9%) 复发, 5 年 CIR 为 $(18.3 \pm 1.5)\%$, 8 年 CIR 为 $(19.7 \pm 1.7)\%$; 93 例急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 患儿中 18 例 (19.4%) 复发, 5 年和 8 年 CIR 均为 $(21.4 \pm 4.5)\%$ 。B-ALL 与 T-ALL 患儿的 5 年 CIR ($\chi^2 = 1.36$, $P = 0.243$) 和 8 年 CIR ($\chi^2 = 1.21$, $P = 0.271$) 比较差异均无统计学意义, 见图 1。B-ALL 中位复发时间为 20.5 (10.0, 37.0) 个月, T-ALL 中位复发时间为 9.5 (7.5, 19.5) 个月, 差异有统计学意义 ($Z = 2.77$, $P = 0.006$)。71 例低危患儿的中位复发时间为 30 (14, 41) 个月, 75 例中高危患儿的中位复发时间为 13 (7, 24) 个月, 差异有统计学意义 ($Z = 5.24$, $P < 0.001$)。146 例复

发患儿中, 以单纯骨髓复发最常见 (92/146, 63.0%), 复发时间主要集中于极早期和早期, 极早期复发 62 例 (42.5%), 早期复发 46 例 (31.5%)。极早期单纯骨髓复发 42 例 (28.8%), 早期单纯骨髓复发 27 例 (18.5%)。

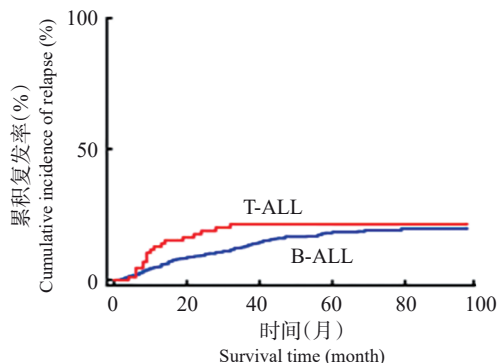


图 1 852 例 B-ALL 与 T-ALL 患儿的累积复发率曲线图

2.2 B-ALL 复发的单因素分析

由于 T-ALL 遗传背景复杂, 一些在 B-ALL 中被认为具有预后价值的遗传学改变和临床特征在 T-ALL 中可能并不适用^[8]。因此本研究主要讨论 B-ALL 复发的危险因素。

初诊时 WBC 计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、初诊时中高危、激素预处理结果为阳性、第 19 天 MRD $\geq 0.01\%$ 、第 46 天 MRD $\geq 0.01\%$ 以及 $MLLr$ 阳性的患儿 8 年 CIR 明显升高 ($P < 0.05$); $ETV6-RUNX1$ 阳性患儿的 8 年 CIR 低于 $ETV6-RUNX1$ 阴性患儿 ($P < 0.05$), 且大部分患儿 (11/14, 79%) 为晚期骨髓复发, 见表 1。单因素分析显示, 初诊时 WBC 计数、危险度分层、激素预处理结果、第 19 天 MRD、第 46 天 MRD、融合基因 $ETV6-RUNX1$ 、融合基因 $MLLr$ 与 B-ALL 患儿经 CCCG-ALL-2015 方案治疗后复发有关 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 759 例 B-ALL 患儿 5 年和 8 年累积复发率比较

项目	合计 [例(%)]	复发 [#] [例(%)]	5 年 CIR ($\bar{x} \pm s$, %)	8 年 CIR ($\bar{x} \pm s$, %)	χ^2 值*	P值*
初诊时 WBC 计数						
<100 × 10 ⁹ /L	694(91.4)	110(85.9)	17.0 ± 1.5	18.4 ± 1.7	13.38	<0.001
≥100 × 10 ⁹ /L	65(8.6)	18(14.1)	34.4 ± 6.7	34.4 ± 6.7		
危险分层						
低危	500(65.9)	57(44.5)	15.3 ± 1.8	17.2 ± 2.1	9.13	0.010
中高危	259(34.1)	71(55.5)	24.4 ± 2.8	24.4 ± 2.8		

续表 1

项目	合计 [例(%)]	复发 [#] [例(%)]	5 年 CIR ($\bar{x} \pm s$, %)	8 年 CIR ($\bar{x} \pm s$, %)	χ^2 值 [*]	P值 [*]
激素预处理结果						
阴性	361(47.6)	50(39.1)	14.6 ± 1.6	15.3 ± 2.0	5.04	0.025
阳性	398(52.4)	78(60.9)	21.8 ± 2.3	24.0 ± 2.7		
第 19 天 MRD						
<0.01%	460(60.6)	67(52.3)	15.9 ± 1.8	16.4 ± 1.9	4.57	0.033
≥0.01%	299(39.4)	61(47.7)	22.1 ± 2.6	24.5 ± 3.0		
第 46 天 MRD						
<0.01%	676(89.1)	101(78.9)	16.1 ± 1.5	16.9 ± 1.6	18.95	<0.001
≥0.01%	83(10.9)	27(21.1)	36.7 ± 6.0	44.6 ± 9.1		
融合基因 <i>ETV6-RUNX1</i>						
阳性	137(18.1)	14(10.9)	12.5 ± 3.3	12.5 ± 3.3	6.48	0.011
阴性	622(81.9)	114(89.1)	19.6 ± 1.7	21.3 ± 2.0		
融合基因 <i>E2A-PBX1</i>						
阳性	48(6.3)	12(9.4)	26.1 ± 6.5	26.1 ± 6.5	3.04	0.081
阴性	711(93.7)	116(90.6)	17.8 ± 1.6	19.2 ± 1.8		
融合基因 <i>MLLr</i>						
阳性	21(2.8)	10(7.8)	53.2 ± 11.6	53.2 ± 11.6	29.26	<0.001
阴性	738(97.2)	118(92.2)	17.4 ± 1.5	18.8 ± 1.7		
融合基因 <i>BCR-ABL1</i>						
阳性	37(4.9)	8(6.2)	26.9 ± 8.4	26.9 ± 8.4	1.39	0.238
阴性	722(95.1)	120(93.8)	17.9 ± 1.5	19.3 ± 1.7		

注：[WBC] 白细胞；[MRD] 微小残留病。[#]复发例数为 128 例；^{*}统计值为 8 年 CIR 的比较结果。

表 2 B-ALL 患儿复发的单因素分析 [例 (%)]

项目	未复发 (n=631)	复发 (n=128)	χ^2 值	P值	项目	未复发 (n=631)	复发 (n=128)	χ^2 值	P值
年龄					第 19 天 MRD				
1~<10 岁	529(83.8)	105(82.0)	0.25	0.616	<0.01%	393(62.3)	67(52.3)	4.40	0.033
<1 或 ≥10 岁	102(16.2)	23(18.0)			≥0.01%	238(37.7)	61(47.7)		
性别					第 46 天 MRD				
女性	283(44.8)	53(41.4)	0.51	0.475	<0.01%	575(91.1)	101(78.9)	16.31	<0.001
男性	348(55.2)	75(58.6)			≥0.01%	56(8.9)	27(21.1)		
初诊时 WBC 计数					融合基因 <i>ETV6-RUNX1</i>				
<100 × 10 ⁹ /L	584(92.6)	110(85.9)	5.94	0.015	阳性	123(19.5)	14(10.9)	5.33	0.021
≥100 × 10 ⁹ /L	47(7.4)	18(14.1)			阴性	508(80.5)	114(89.1)		
初诊时危险度分层					融合基因 <i>E2A-PBX1</i>				
低危	429(68.0)	71(55.5)	7.76	0.021	阳性	36(5.7)	12(9.4)	2.39	0.122
中高危	202(32.0)	57(44.5)			阴性	595(94.3)	116(90.6)		
第 19 天危险度分层					融合基因 <i>MLLr</i>				
低危	395(62.6)	57(44.5)	14.80	0.001	阳性	11(1.7)	10(7.8)	14.50	<0.001
中高危	236(37.4)	71(55.5)			阴性	620(98.3)	118(92.2)		
中枢状态					融合基因 <i>BCR-ABL1</i>				
CNS1*	541(85.7)	110(85.9)	0.01	0.953	阳性	29(4.6)	8(6.2)	0.61	0.435
非 CNS1	90(14.3)	18(14.1)			阴性	602(95.4)	120(93.8)		
激素预处理结果					核型				
阴性	311(49.3)	50(39.1)	4.46	0.035	高二倍体	115(18.2)	19(14.8)	2.20	0.272
阳性	320(50.7)	78(60.9)			亚二倍体	4(0.6)	2(1.6)		
					其他核型	512(81.1)	107(83.6)		

注：[WBC] 白细胞；[MRD] 微小残留病。^{*}CNS1 指脑脊液中无白血病细胞且无中枢神经系统异常的临床表现和影像学证据。

2.3 B-ALL复发的多因素分析

将表2中差异有统计学意义的因素纳入Cox比例风险模型进行分析,结果显示,融合基因 $MLLr$ 阳性($HR=4.177$, $95\%CI$: 2.086~8.364, $P<0.001$)

和第46天 $MRD\geq 0.01\%$ ($HR=2.013$, $95\%CI$: 1.163~3.483, $P=0.012$)是B-ALL患儿经CCCG-ALL-2015方案治疗后复发的独立危险因素,见表3。

表3 B-ALL复发的多因素分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
初诊时中高危(以低危为参照)	0.220	0.213	1.058	0.304	1.246	0.820~1.898
第19天中高危(以低危为参照)	0.286	0.540	0.281	0.596	1.331	0.462~3.840
初诊时WBC计数 $\geq 100\times 10^9/L$ (以 $<100\times 10^9/L$ 为参照)	0.029	0.160	0.032	0.858	1.029	0.752~1.409
激素预处理结果阳性(以阴性为参照)	0.253	0.191	1.752	0.186	1.288	0.886~1.873
第19天 $MRD\geq 0.01\%$ (以 $<0.01\%$ 为参照)	0.023	0.209	0.012	0.914	1.023	0.678~1.542
第46天 $MRD\geq 0.01\%$ (以 $<0.01\%$ 为参照)	0.700	0.280	6.252	0.012	2.013	1.163~3.483
融合基因 $ETV6-RUNX1$ 阳性(以阴性为参照)	0.388	0.302	1.646	0.199	0.678	0.375~1.227
融合基因 $MLLr$ 阳性(以阴性为参照)	1.430	0.354	16.284	<0.001	4.177	2.086~8.364

注:[WBC]白细胞;[MRD]微小残留病。

3 讨论

本中心采用CCCG-ALL-2015方案治疗儿童ALL后,5年CIR为 $(18.6\pm 1.4)\%$,较CCCG-ALL-2015方案多中心协作组报告的15.3%($95\%CI$: 14.3%~16.3%)略高^[4],这种差异可能与本中心数据收集更完善、患儿管理和经济水平等因素有关。本中心T-ALL患儿的8年CIR为 $(21.4\pm 4.5)\%$,并未显著高于B-ALL患儿,这与COG、BFM协作组报道的结果^[9-10]一致。本研究结果表明,在采用CCCG-ALL-2015治疗方案后,B-ALL复发的危险因素包括危险度分层、初诊时WBC计数、激素预处理结果、第19天MRD、第46天MRD、融合基因 $ETV6-RUNX1$ 和 $MLLr$ 。尽管既往研究多指出,初诊年龄较大的患儿复发风险较高^[11-12]。但本研究发现,年龄并非影响B-ALL复发的因素,这与Conter等^[13]的研究结论一致。此外,本中心中高危组B-ALL患儿的CIR显著高于低危组,进一步证实了基于危险度分层治疗的必要性^[14]。

已有研究表明,初诊时WBC计数是影响儿童ALL复发的重要因素,并将初诊时WBC计数作为危险度分层的重要依据^[15-16]。本研究发现初诊时WBC计数 $\geq 100\times 10^9/L$ 的B-ALL患儿CIR显著升高。这可能与高WBC引起的血液流变学改变有关,这种改变可能会干扰化疗药物的有效分布及作用,从而影响治疗效果。因此,针对初诊时WBC计数高的B-ALL患儿,建议密切监测和及时调整治疗

方案,以降低复发风险。早期研究已指出,早期的激素治疗反应对儿童ALL的复发有着重要影响^[17]。本研究进一步证实了窗口期激素治疗反应对儿童B-ALL复发的影响。相较于对地塞米松有良好反应的患儿,对地塞米松反应不佳的患儿复发率更高,原因可能是窗口期使用地塞米松治疗可减少血液和CNS中的白血病细胞。

本研究分析儿童B-ALL中4种常见融合基因对复发的影响,发现 $MLLr$ 阳性患儿的复发风险显著增加,这一发现与既往的研究结果^[18]一致。这可能与初诊时携带该融合基因的患儿常合并高WBC计数和对化疗的耐药性相关^[19]。针对 $MLLr$ 阳性患儿,迫切需要引入新型靶向药物,并进一步研究造血干细胞移植是否对这部分患儿有益。本研究发现 $ETV6-RUNX1$ 阳性患儿的8年CIR低于 $ETV6-RUNX1$ 阴性患儿,可能与 $ETV6-RUNX1$ 阳性患儿在初诊时合并其他预后不良的危险因素较少,且对早期治疗反应良好有关^[20]。然而,仍有部分 $ETV6-RUNX1$ 阳性的B-ALL患儿发生复发,可能与 $ETV6-RUNX1$ 基因亚克隆变异有关。在化疗期间,携带 $ETV6-RUNX1$ 基因的亚克隆可能发生逃逸或隐匿,治疗后该亚克隆重新出现导致白血病复发^[20-21]。随着化疗方案的不断改进, $E2A-PBX1$ 阳性ALL患儿的总体预后有所改善^[22]。本研究结果也显示 $E2A-PBX1$ 阳性并不是B-ALL复发的危险因素。此外,本研究未发现 $BCR-ABL1$ 阳性患儿的CIR显著升高,这可能得益于二代酪氨酸激酶抑制剂的使用。与伊马替尼相比,达沙替尼联合强化

化疗在费城染色体阳性 ALL 的治疗中表现出更好的疗效。一项研究结果显示,在达沙替尼治疗组中,ALL 的复发率远低于伊马替尼治疗组(19.8% vs 34.4%),差异具有统计学意义($P=0.01$)^[23]。

MRD 对儿童 ALL 的预后具有重要影响。多项研究发现,初治过程中 MRD 阳性与复发风险增加有关,而复发患者移植前 MRD 阳性与移植后再复发的风险增加有关^[24-25]。来自美国 St.Jude 的研究结果显示,即使 ALL 患儿在接受诱导化疗第 19 天或第 46 天时临床症状表现良好,若 MRD 检测结果呈阳性,ALL 患儿的复发风险仍然较高^[26]。本研究发现,第 19 天 MRD、第 46 天 MRD $\geq 0.01\%$ 的患儿 CIR 显著升高,其中第 46 天 MRD $\geq 0.01\%$ 是 B-ALL 复发的独立危险因素,这与文献报道^[27]一致。针对这部分患儿,传统的化疗方案已达极限,应积极寻找新的治疗方案来清除 MRD。

综上所述,在应用 CCCG-ALL-2015 方案治疗 ALL 后,我中心 ALL 患儿的 8 年 CIR 接近 20%。随着化疗方案的不断改进,免疫分型已不再是复发的危险因素。第 46 天 MRD $\geq 0.01\%$ 、*MLLr* 阳性是 B-ALL 患儿复发的独立危险因素。在治疗过程中,早期识别这些复发高危患儿至关重要,并及早采取新型治疗手段的干预,如分子靶向治疗、细胞免疫治疗等,以降低这部分患儿的复发率。

作者贡献声明:陈霞参与研究设计、采集数据、统计分析数据、撰写文章;雷小英参与采集和分析数据、修改文章;管贤敏、窦颖、温贤浩、郭玉霞参与采集数据;高惠琴参与采集数据、分析数据;于洁参与研究设计、修改和审阅文章内容、指导文章写作。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Tang JY, Yang JJ, et al. International collaboration to save children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1-2. PMID: 31045474. PMCID: PMC6550034. DOI: 10.1200/JGO.19.00010.
- [2] Sunamak EÇ, Özdemir N, Koka A, et al. Comparison of outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia treated with BMF protocol across 2 decades[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 38(2): 134-146. PMID: 33170046. DOI: 10.1080/08880018.2020.1825573.
- [3] Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome[J]. *Haematologica*, 2016, 101(1): 68-76. PMID: 26494838. PMCID: PMC4697893. DOI: 10.3324/haematol.2015.131680.
- [4] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病 2015 多中心研究协作组. CCCG-ALL-2015 方案多中心临床报告[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10): 1002-1010. PMID: 36207846. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220719-00895.
- [5] Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population[J]. *Blood*, 2020, 136(16): 1803-1812. PMID: 32589723. DOI: 10.1182/blood.2019004043.
- [6] Lauten M, Möricke A, Beier R, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia[J]. *Haematologica*, 2012, 97(7): 1048-1056. PMID: 22271901. PMCID: PMC3396677. DOI: 10.3324/haematol.2011.047613.
- [7] Tang J, Yu J, Cai J, et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation[J]. *Blood*, 2021, 138(4): 331-343. PMID: 33684941. PMCID: PMC8323972. DOI: 10.1182/blood.2020010438.
- [8] Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): e142-e154. PMID: 30842058. PMCID: PMC9233195. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30031-2.
- [9] Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 244-253. PMID: 29148893. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4946.
- [10] Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2591-2601. PMID: 27269950. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.6364.
- [11] Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention[J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8(1): 57-70. PMID: 25367188. DOI: 10.1586/17474086.2015.978281.
- [12] Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1702-1710. PMID: 23716539. PMCID: PMC3815170. DOI: 10.3324/haematol.2012.080432.
- [13] Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia:

- results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study[J]. Blood, 2010, 115(16): 3206-3214. PMID: 20154213. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146.
- [14] Marjerrison S, Antillon F, Fu L, et al. Outcome of children treated for relapsed acute lymphoblastic leukemia in Central America[J]. Cancer, 2013, 119(6): 1277-1283. PMID: 23165914. DOI: 10.1002/cncr.27846.
- [15] Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, et al. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor[J]. Hematology, 2018, 23(1): 1-9. PMID: 28580844. DOI: 10.1080/10245332.2017.1333294.
- [16] Zhang R, Zhu H, Yuan Y, et al. Risk factors for relapse of childhood B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923271. PMID: 32619211. PMCID: PMC7353297. DOI: 10.12659/MSM.923271.
- [17] Chu J, Cai H, Cai J, et al. Prognostic significance of steroid response in pediatric acute lymphoblastic leukemia: the CCCG-ALL-2015 study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1062065. PMID: 36624786. PMCID: PMC9824631. DOI: 10.3389/fonc.2022.1062065.
- [18] El Chaer F, Keng M, Ballen KK. *MLL*-rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2): 83-89. PMID: 32350732. DOI: 10.1007/s11899-020-00582-5.
- [19] Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, et al. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study[J]. Blood, 2014, 123(10): 1470-1478. PMID: 24415536. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532598.
- [20] Ampatzidou M, Papadimitriou SI, Paterakis G, et al. *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): the spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis[J]. Cancer Genet, 2018, 224-225: 1-11. PMID: 29778230. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.03.001.
- [21] Ford AM, Fasching K, Panzer-Grümayer ER, et al. Origins of "late" relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with *TEL-AML1* fusion genes[J]. Blood, 2001, 98(3): 558-564. PMID: 11468150. DOI: 10.1182/blood.v98.3.558.
- [22] Núñez-Enríquez JC, Mejía-Arangur JM. Molecular biology and childhood leukemia: *E2A-PBX1* and central nervous system relapse[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015, 53 Suppl 3: S236-S239. PMID: 26509298.
- [23] Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 358-366. PMID: 31944221. PMCID: PMC6990720. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.
- [24] Li SQ, Fan QZ, Xu LP, et al. Different effects of pre-transplantation measurable residual disease on outcomes according to transplant modality in patients with Philadelphia chromosome positive ALL[J]. Front Oncol, 2020, 10: 320. PMID: 32257948. PMCID: PMC7089930. DOI: 10.3389/fonc.2020.00320.
- [25] Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001[J]. Blood Adv, 2018, 2(12): 1449-1458. PMID: 29941458. PMCID: PMC6020806. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016584.
- [26] Pui CH, Pei D, Raimondi SC, et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with response-adapted therapy [J]. Leukemia, 2017, 31(2): 333-339. PMID: 27560110. PMCID: PMC528.8281. DOI: 10.1038/leu.2016.234.
- [27] Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2013, 162(5): 606-620. PMID: 23808872. DOI: 10.1111/bjh.12442.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)