

单中心儿童急性T淋巴细胞白血病的 临床特征及预后分析

陈晓燕 王嘉怡 江华 张伟娜

(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心血液肿瘤科, 广东广州 510000)

[摘要] **目的** 分析急性T淋巴细胞白血病(T-acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)的临床特征、疗效及预后因素。**方法** 对2015年4月—2022年12月广州医科大学附属妇女儿童医疗中心使用中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病方案治疗的T-ALL患儿进行回顾性分析。**结果** 共纳入80例患儿, 中位年龄为7岁3个月, 男:女为6:1, 纵隔占位占20% (16/80), 伴中枢神经系统白血病占4% (3/80), 睾丸白血病1% (1/69)。常见融合基因为 *SIL/TAL1* (22%, 18/80), 常见基因突变为 *NOTCH1* (69%, 37/54)。中位随访时间为52个月, 5年总生存(overall survival, OS)率为87.3%±4.0%, 5年无事件生存率为84.0%±4.3%。非中枢神经系统-1状态患儿5年OS率低于中枢神经系统-1组(66.7%±16.1% vs 90.3%±3.8%, $P<0.05$), 第46天微小残留病≥0.01%组5年OS率低于<0.01%组(68.6%±13.5% vs 94.8%±3.0%, $P<0.05$)。**结论** 采用中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病方案治疗儿童T-ALL疗效较好。非中枢神经系统-1状态、诱导治疗第46天微小残留病≥0.01%与患儿不良预后有关。
[关键词] 白血病; T淋巴细胞; 预后; 儿童

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1308-1314]

Clinical characteristics and prognosis of children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a single-center study

CHEN Xiao-Yan, WANG Jia-Yi, JIANG Hua, ZHANG Wei-Na. Department of Hematology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China (Zhang W-N, Email: zwn18@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics and prognosis of T-lineage acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and related prognostic factors. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the children with T-ALL who were treated with the Chinese Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia (CCCG-ALL) regimen in Guangzhou Women and Children's Medical Center between April 2015 and December 2022. **Results** A total of 80 children were included, with a median age of 7 years and 3 months and a male/female ratio of 6:1. Among these children, the children with mediastinal mass accounted for 20% (16/80), those with central nervous system leukemia accounted for 4% (3/80), and those with testicular leukemia accounted for 1% (1/69). *SIL/TAL1* was the most common fusion gene (22%, 18/80), and *NOTCH1* was the most common mutation gene (69%, 37/54). The median follow-up time was 52 months, with a 5-year overall survival (OS) rate of 87.3%±4.0% and a 5-year event-free survival rate of 84.0%±4.3%. The non-central nervous system-1 group had a significantly lower 5-year OS rate than the central nervous system-1 group (66.7%±16.1% vs 90.3%±3.8%; $P<0.05$), and the group with minimal residual disease (MRD) ≥0.01% on day 46 of induction therapy had a significantly lower 5-year OS rate than the group with MRD <0.01% (68.6%±13.5% vs 94.8%±3.0%; $P<0.05$). **Conclusions** Children treated with the CCCG-ALL regimen tend to have a good treatment outcome. Non-central nervous system-1 status and MRD ≥0.01% on day 46 of induction therapy are associated with the

[收稿日期] 2024-08-08; [接受日期] 2024-11-15

[基金项目] 广州市妇女儿童医疗中心临床博士启动科研基金项目(2021BS008); 广州市科技局一般项目(博士青年科技人员类)(2023A04J0606); 广州市科技局(登峰医院)基础研究项目(2023A03J0893)。

[作者简介] 陈晓燕, 女, 博士研究生, 住院医师。

[通信作者] 张伟娜, 女, 主治医师。Email: zwn18@126.com。

poor prognosis in these children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1308-1314]

Key words: Leukemia; T lymphocyte; Prognosis; Child

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的肿瘤疾病, 急性T淋巴细胞白血病 (T-acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 占儿童 ALL 的 10%~15%, 是一类侵袭性恶性肿瘤, 具备高龄、高白细胞计数和易伴发中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL) 等高危特征。近年来, 采用基于风险分层的多药联合强化化疗方案, T-ALL 的总生存 (overall survival, OS) 率可达 80% 以上, 但与急性B淋巴细胞白血病 (B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 相比, T-ALL 生存仍较差。T-ALL 患儿初始治疗时常表现为较慢的白血病细胞清除动力学形式, 且约 20% 患儿在首诊 5 年内可能死于治疗相关并发症、复发或耐药。患儿复发常累及中枢神经系统 (central nervous system, CNS), 挽救治疗成功率低^[1-2]。中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 (Chinese Children's Cancer Group study ALL, CCCG-ALL) 2015/2020 方案采用精细化分型和微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 指导危险度分组及治疗, 其治疗 ALL 的整体 OS 率为 95% 以上^[3], T-ALL 的 OS 率可达 80% 以上^[4], 但 T-ALL 的疗效仍低于 B-ALL^[5]。我国已有多项不同协作组针对 T-ALL 的疗效研究^[5-6], 但关于 MRD 的检测时间或分组阈值对预后的影响仍有争议, 本研究拟探讨不同诱导治疗时间的 MRD 及其阈值对预后的影响, 为确定 MRD 的临床意义提供更多参考数据。二代测序技术的兴起, 为揭示 T-ALL 的分子学背景, 细化风险分层, 实现精准治疗提供了新方向^[7]。为进一步改善疗效, 亟需分析 T-ALL 患儿的分子生物学等临床特征, 以指导新的预后分层。CCCG-ALL 2015 方案的一项单中心研究显示, 不同 T-ALL 患儿之间的疾病特征异质性大, 结合性别、年龄、初诊 WBC 计数、肝脾肿大程度、基因突变等因素的危险度评分系统可划分出 T-ALL 独特的危险分层、预测预后^[4], 但 T-ALL 常伴随外表现, 该危险度评分系统未阐明 CNS 状态对预后的影响, 同时 CNS 状态尚未纳入所有协作组危险度分层的参考因素。故而, 本研究拟深入剖析我国 T-ALL 患儿包括 MRD、CNS 状态、基因突变等方面的临床特征, 有望为划分新的危险分层提供依据, 及早预测预后, 进而及时调整治疗方案。现对我中心接受 CCCG-ALL 方案治疗的 80 例 T-ALL 患儿的

临床资料、疗效、预后因素进行回顾性分析, 以期改善 T-ALL 疗效提供更多数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2015 年 4 月—2022 年 12 月广州医科大学附属妇女儿童医疗中心收治的纳入 CCCG-ALL 2015 方案 (注册号: ChiCTR-IPR-14005706) 或 CCCG-ALL 2020 方案 (注册号: ChiCTR2000035264)^[3] 治疗的 T-ALL 患儿的临床资料。纳入标准: (1) 年龄满 1 个月到不满 18 岁; (2) 经骨髓形态学诊断为 ALL, 免疫学分型为 T-ALL^[3]; (3) 接受 CCCG-ALL 2015/2020 方案规范治疗的初诊患儿。排除标准: (1) 非初治患儿; (2) 诊断明确即放弃治疗患儿; (3) 不规范治疗患儿。本研究经我中心伦理委员会审查批准, 批准文号: 第 2025020936 号、[2020] 第 47801 号, 患儿监护人均知情同意。

1.2 治疗方案及基因检测方法

明确诊断后, 2015 年 4 月—2020 年 11 月的患儿采用 CCCG-ALL 2015 方案治疗, 2020 年 12 月—2022 年 12 月的患儿采用 CCCG-ALL 2020 方案。80 例患儿均行实时荧光定量聚合酶链反应以检测 *SIL/TAL1*、*MLL* 重排等 43 种融合基因。54 例患儿行二代测序, 以检测全景融合基因及基因突变, 二代测序具体方法为靶向捕获高深度测序及转录组测序^[8]。

1.3 相关定义

确诊为 T-ALL 即纳入中危组化疗, 根据多参数流式细胞术检测 MRD 等情况调整危险度。若有以下情况之一则调整为高危组。2015 方案: (1) 诱导治疗第 46 天 MRD $\geq 1\%$ 或无 MRD 标记者原始细胞 $\geq 5\%$; (2) *MLL* 重排阳性, 年龄 < 6 个月, 且 WBC 计数 $\geq 300 \times 10^9/L$ 。2020 方案: (1) 早期强化后 MRD $\geq 0.1\%$, 无论后续疗程 MRD 是否转阴; (2) 间期治疗中出现任意一次 MRD $\geq 0.01\%$; (3) *MLL* 重排阳性, 年龄 < 6 个月, 且 WBC 计数 $\geq 300 \times 10^9/L$ 。

CNS 状态诊断标准: (1) CNS-3 指脑脊液 WBC 计数 ≥ 5 个/ μL , 且标本离心发现幼稚淋巴细胞; 明确 CNS 受累症状和体征, 如不能用其他原因解释

的颅神经瘫痪；有 CNS 浸润影像学证据。以上 3 个条件符合其中 1 条即诊断为 CNSL。(2) CNS-2 指脑脊液 WBC 计数 <5 个/ μL ，且可见幼稚细胞。(3) CNS-1 指脑脊液中未发现幼稚细胞^[3]。

1.4 随访

随访方式为查阅住院病历、门诊病历或电话随访，随访内容包括复发、死亡、严重合并症情况。随访截至 2024 年 7 月 11 日，中位随访时间为 52（范围：1~110）个月。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据的统计学分析，使用 GraphPad Prism 10.0 软件绘图。非正态分布计量资料用中位数（范围）表示，计数资料以例数和率（%）表示。OS 期定义为从诊断至死亡或末次随访日期。无事件生存（event-free survival, EFS）期定义为从诊断到复发、死亡或末次随访日期。采用 Kaplan-Meier 法分析生存率，率的比较采用 log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入 80 例 T-ALL 患儿，中位年龄为 7 岁 3 个月（范围：1 岁 7 个月至 15 岁 9 个月），男性 69 例（86%），女性 11 例（14%），中位初诊 WBC 计数为 161.1（范围：1.0~926.2） $\times 10^9/\text{L}$ 。采用 CCCG-ALL 2015 方案治疗组 52 例（65%），CCCG-ALL 2020 方案组 28 例（35%）。最终危险度为高危组的患儿占 8%（6/80），其中 2 例行造血干细胞移植。共 54 例患儿进行二代测序，结果显示，*NOTCH1* 基因突变最常见，占 69%（37/54）。所有患儿临床特征见表 1。

表 1 80 例 T-ALL 患儿的临床特征分析

临床特点	结果 [例(%)]
纵隔占位	16(20)
睾丸浸润	1(1)
中枢神经系统状态	
CNS-1	70(88)
CNS-2	7(9)
CNS-3	3(4)
初诊危险度	
中危	80(100)
高危	0(0)

表 1 (续)

临床特点	结果 [例(%)]
最终危险度	
中危	74(92)
高危	6(8)
染色体核型*	
复杂核型	6(8)
非复杂或正常	67(84)
细胞增殖不佳	7(9)
基因重排	
<i>SIL/TAL1</i>	18(22)
<i>TRA/B/D</i> 相关重排*	11(20)
<i>MLL</i> 重排	4(5)
<i>TCF7-SPI1</i> *	3(6)
<i>ABL1</i> 重排*	2(4)
其他异常重排	8(10)
基因突变*	
<i>NOTCH1</i>	37(69)
<i>PTEN</i>	11(20)
<i>FBXW7</i>	7(13)
<i>PHF6</i>	6(11)
<i>KRAS/NRAS</i>	5(9)
<i>CCND3</i>	4(7)
<i>JAK1</i>	3(6)
<i>JAK3</i>	3(6)
<i>PI3KCD</i>	3(6)

注：[CNS] 中枢神经系统。*复杂核型组包括 3 种以上染色体异常；非复杂或正常组包括 64 例正常核型、2 例为 XY，t（11；19）（q23；p12）、1 例为 47，XY，+i（7）（q10）。*二代测序患儿 54 例，分母为 54。

2.2 诱导治疗疗效及不良预后事件

78 例患儿完成诱导治疗，诱导治疗第 19 天 MRD $\geq 1\%$ 组占 44%（34/78），0.1%~<1% 组占 12%（9/78），0.01%~<0.1% 组占 4%（3/78），<0.01% 组占 41%（32/78）；诱导治疗第 46 天 MRD $\geq 1\%$ 组占 9%（7/78），0.1%~<1% 组占 4%（3/78），0.01%~<0.1% 组占 8%（6/78），<0.01% 组占 79%（62/78）。

治疗相关死亡患儿共 5 例，其中 2 例诱导治疗期死于重症感染；后续化疗期死于重症感染 2 例，因肝功能衰竭死亡 1 例。疾病进展相关死亡 4 例。

复发患儿共 7 例，复发时间为诊断后 13（范围：6~43）个月。其中单纯中枢复发 5 例、单纯骨髓复发 1 例、混合复发（骨髓+中枢）1 例。3 例患儿复发后行异基因造血干细胞移植，包括单纯骨髓复发、混合复发、单纯中枢复发各 1 例，混合复发者因疾病进展死亡，骨髓复发者移植后出现二

次复发，截至随访时存活，单纯中枢复发者移植后无病存活。4 例单纯中枢复发而未移植的患儿，3 例因疾病进展死亡；1 例增加鞘内注射化疗次数治疗，截至随访时患儿无病存活。

2.3 疗效分析

80 例 T-ALL 患儿 5 年 OS 率为 $87.3\% \pm 4.0\%$ ，5 年 EFS 率为 $84.0\% \pm 4.3\%$ ，见图 1。初诊年龄、性别、初诊 WBC 计数、是否纵隔占位、是否睾丸浸润、是否为 *SIL/TAL1* 阳性、是否为 *NOTCH1* 突变、是否为 *PTEN* 突变、是否为 *FBXW7* 突变、是否为 *PHF6* 突变、治疗方案、最终危险度及第 19 天 MRD 水平对患儿的预后无显著影响 ($P>0.05$)。第 46 天 MRD $\geq 0.01\%$ 组患儿 5 年 OS 率低于 $<0.01\%$ 组 ($P<0.05$)，5 年 EFS 率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。非 CNS-1 组患儿的 5 年 OS 率低于 CNS-1

组 ($P<0.05$)，5 年 EFS 率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

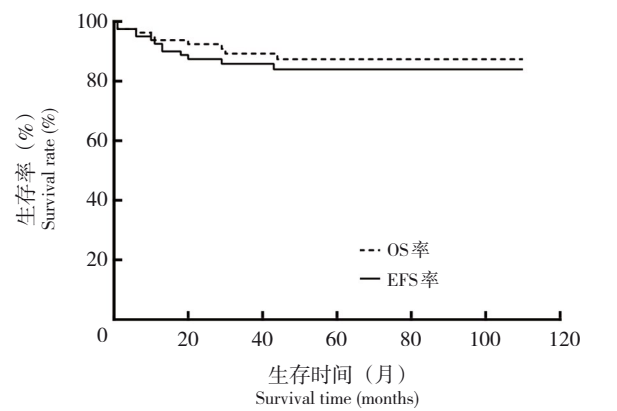


图 1 80 例 T-ALL 患儿的总体 OS 率及 EFS 率的生存曲线

表 2 儿童 T-ALL 预后的单因素分析

影响因素	例数	OS 率 ($\bar{x} \pm SE, \%$)	χ^2 值	P 值	EFS 率 ($\bar{x} \pm SE, \%$)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)							
≥10	23	90.0 ± 6.8	0.20	0.65	82.6 ± 7.9	0.17	0.68
<10	57	86.3 ± 4.9			84.6 ± 5.1		
性别							
男	69	89.6 ± 4.1	3.37	0.07	85.6 ± 4.5	1.65	0.20
女	11	71.6 ± 14.0			72.7 ± 13.4		
初诊 WBC 计数 ($\times 10^9/L$)							
≥100	47	88.4 ± 4.9	0.09	0.77	82.4 ± 5.7	0.28	0.59
<100	33	86.1 ± 6.6			86.1 ± 6.6		
纵隔占位							
有	16	78.8 ± 11.1	1.14	0.29	81.3 ± 9.8	0.23	0.64
无	64	89.5 ± 4.1			84.8 ± 4.7		
睾丸白血病							
有	1	100 ± 0	0.14	0.71	100 ± 0	0.18	0.67
无	79	87.1 ± 4.1			83.7 ± 4.4		
CNS 状态							
CNS-1	70	90.3 ± 3.8	4.78	0.03	86.4 ± 4.3	2.27	0.13
非 CNS-1	10	66.7 ± 16.1			66.7 ± 16.1		
<i>SIL/TAL1</i> 阳性							
是	18	100 ± 0	2.72	0.10	100 ± 0	3.75	0.05 [#]
否	62	83.8 ± 5.0			79.4 ± 5.4		
<i>NOTCH1</i> 突变							
是	37	83.9 ± 6.8	2.49	0.12	79.5 ± 7.0	1.45	0.23
否	17	100 ± 0			94.1 ± 5.7		
<i>PTEN</i> 突变							
是	11	90.9 ± 8.7	0.01	0.92	79.5 ± 13.1	0.14	0.71
否	43	89.0 ± 5.3			85.1 ± 5.7		
<i>FBXW7</i> 突变							
是	7	100 ± 0	0.96	0.33	100 ± 0	1.57	0.21
否	47	87.0 ± 5.6			81.2 ± 6.1		

表 2 (续)

影响因素	例数	OS 率 ($\bar{x} \pm SE, \%$)	χ^2 值	P 值	EFS 率 ($\bar{x} \pm SE, \%$)	χ^2 值	P 值
PHF6 突变							
是	6	100 $\pm$ 0	0.80	0.37	100 $\pm$ 0	1.33	0.25
否	48	87.4 $\pm$ 5.4			81.7 $\pm$ 6.0		
KRAS/NRAS 突变							
是	5	60.0 $\pm$ 21.9	5.57	0.02	60.0 $\pm$ 21.9	2.39	0.12
否	49	92.8 $\pm$ 4.1			87.5 $\pm$ 4.5		
治疗方案							
2015 方案	52	88.5 $\pm$ 4.4	0.24	0.63	86.5 $\pm$ 4.7	0.87	0.35
2020 方案	28	83.6 $\pm$ 9.8			81.2 $\pm$ 7.7		
最终危险度							
中危	74	88.4 $\pm$ 3.9	0.68	0.17	84.7 $\pm$ 4.3	0.01	0.95
高危	6	66.7 $\pm$ 27.2			66.7 $\pm$ 27.2		
第 19 天 MRD (%)							
≥ 1	34	85.4 $\pm$ 6.9	1.60	0.66	83.6 $\pm$ 6.9	2.10	0.55
0.1~<1	9	100 $\pm$ 0			100 $\pm$ 0		
0.01~<0.1	3	100 $\pm$ 0			100 $\pm$ 0		
<0.01	32	89.8 $\pm$ 5.6			83.4 $\pm$ 6.8		
第 46 天 MRD (%)							
≥ 1	7	75.1 $\pm$ 21.7	9.11	0.03	75.0 $\pm$ 21.7	4.53	0.21
0.1~<1	3	50.0 $\pm$ 35.4			66.7 $\pm$ 27.2		
0.01~<0.1	6	66.7 $\pm$ 19.2			66.7 $\pm$ 19.2		
<0.01	62	94.8 $\pm$ 3.0			89.8 $\pm$ 4.0		
第 46 天 MRD (%)							
≥ 0.01	16	68.6 $\pm$ 13.5	6.64	0.01	71.1 $\pm$ 12.8	2.73	0.10
<0.01	62	94.8 $\pm$ 3.0			89.8 $\pm$ 4.0		

注: [CNS] 中枢神经系统; [MRD] 微小残留病。* $P=0.053>0.05$ 。

3 讨论

儿童 T-ALL 遗传背景复杂, 且缺乏特征分子靶标, 其治疗效果相比较 B-ALL 而言较差。尽管近年来通过强化化疗、预防 CNSL、造血干细胞移植等措施改进, T-ALL 的治疗效果有所提升, 但关于影响患儿预后的因素仍存在争议。本研究系统地概述了儿童 T-ALL 的临床特征, 并评估了在 CCCG-ALL 方案治疗下的整体疗效, 明确指出诱导治疗后高 MRD 水平、CNSL 状态与儿童 T-ALL 的不良预后之间存在显著关联。

在我国, T-ALL 的总体治疗效果已有所改善, CCCG-ALL 2015 方案疗效相关研究显示患儿的 5 年 OS 率为 81.4%、EFS 率为 74.1%^[5], 我院单中心的研究结果与协作组的结果^[5] 相近, 均较 10 年前的 OS 率 (60%~70%) 有显著提升^[9]。CCCG-ALL 方案在 T-ALL 治疗中取得较好疗效的原因是: (1) 该方案是目前中国正在运行的最大多中心协作组项

目, 方案设计科学性强, 入组病例数多、随访时间长, 定时飞行检查方案执行过程, 全程规范管理数据收集, 定期分析临床数据调整治疗, 保证同质化管理, 数据真实可靠; (2) 该方案根据 MRD 精细调整危险度分层进行治疗, 先进性强, 以尽可能合理降低化疗强度同时保证患者高生存率为目标, 相关研究已发表多篇高水平论文, 获得国际同行高度认可。然而, 与国际先进水平相比, 我国 T-ALL 的疗效仍存在一定差距。近年来, 为改善 T-ALL 疗效, 国外各协作组已在化疗基础上寻求新突破。Dana-Farber 癌症研究所的一项研究显示, T-ALL 患儿按高危组方案进行化疗, 并接受颅脑放疗以预防 CNSL, 其 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 81% 和 90%^[10]。儿童肿瘤学小组 (Children's Oncology Group, COG) AALL0434 研究结果显示, T-ALL 采用增强化疗联合剂量递增甲氨蝶呤治疗方案, 其 4 年 EFS 率和 OS 率分别为 84.7% $\pm$ 2.3%、89.0% $\pm$ 2.0%, 且高危组添加奈拉滨可进一步提高

EFS率^[11]。COG AALL1231方案中T-ALL患儿的4年EFS率和OS率分别为 $82.2\% \pm 1.7\%$ 和 $88.1\% \pm 1.5\%$ ，然而添加硼替佐米组疗效无明显差异^[12]。这些研究揭示，与B-ALL可达95%以上的OS率相比，T-ALL的化疗药物疗效已达瓶颈，亟需新方法突破目前的治疗困顿。2023年，化疗联合免疫疗法（如嵌合抗原受体T细胞）或小分子靶向药物（如BCL2抑制剂）等临床试验显示出令人欣喜的疗效^[13]。随着化疗方案的持续优化及新型药物的引入，T-ALL患儿的预后有望得到更大改善。

在儿童T-ALL的治疗中，复发患儿的预后普遍较差，因此优化风险分层及治疗方案以降低复发率显得尤为重要。多项研究表明，诱导治疗结束时的MRD水平与预后显著相关，但MRD分组阈值仍存在争议^[14-15]。COG的研究显示，诱导治疗结束时的MRD是与EFS率显著相关的独立因素，MRD $\geq 0.1\%$ 的患儿EFS率较差^[16]；而北欧儿童血液与肿瘤学协会ALL 2008方案及法国ALL研究组的相关研究则显示，诱导治疗结束后MRD $\geq 0.01\%$ 具有临床意义^[17]，与本研究阈值结论一致。但本研究数据显示，第46天MRD $> 1\%$ 组（7例）疗效却优于预期，原因可能是其中3例后续进行了造血干细胞移植。因此，MRD阈值与预后之间的关系可能受治疗策略调整的影响，仍需进一步扩大队列深入研究。CNS状态亦是预后相关标志。T-ALL患儿易发生中枢复发，部分协作组采用颅脑放疗预防，但这一措施可能增加继发肿瘤、内分泌疾病等风险，因此，多个协作组通过改善化疗方案来预防中枢复发。COG的一项研究表明，CNS-3患儿的预后较差，但CNS-2和CNS-1间无明显差异^[18]。本中心的研究结果显示，CNS-1状态患儿的OS率较好，非CNS-1状态组的OS率较差，但CNS-2与CNS-3组间无差异。因此，T-ALL中CNS-2状态患儿的生存特点仍需更多研究来阐明。

二代测序技术在T-ALL中的应用揭示了该病的遗传异质性，结合二代测序的MRD危险分层，更有利于风险评估。一项研究根据二代测序数据结果细化了成人和儿童T-ALL的危险分层，发现携带*NOTCH1/FBXW7*、*PHF6*或*EP300*突变，同时无*KRAS/NRAS*或*PI3K*通路相关基因（*PTEN*、*PIK3CA*、*PIK3R1*）、*TP53*、*DNMT3A*、*IDH1/2*、*IKZF1*突变是T-ALL患者预后良好的独立影响因素^[7]。而本中心研究结果显示，*NOTCH1*等基因突变对OS率影响无统计学意义，仅表明携带*KRAS/*

*NRAS*突变的5例患儿的OS率较差（2例死亡），但其死亡原因均为治疗相关死亡，与原发病无关，故而*RAS*突变对预后的影响有待进一步研究。针对遗传学背景复杂的T-ALL患儿开展研究，需明确不同基因突变组合模式及转录表达谱情况，以揭示T-ALL患儿独特的分子遗传学特征和基因组学模式，这将有助于在未来进一步细化危险分层，指导治疗策略的制定。

综上所述，本中心采用CCCG-ALL方案治疗T-ALL的疗效与其他协作组结果接近，非CNS-1状态或诱导治疗后第46天MRD水平 $\geq 0.01\%$ 的患儿预后较差。然而本研究为单中心回顾性病例研究，仍需扩大样本进行前瞻性研究以明确其临床意义。T-ALL缺乏特异性分子靶标及靶向药物，亟需开展更多针对T-ALL的分子遗传学研究，以期发现新的分子学预后标志，阐明其难治复发的机制，挖掘新型药物以进一步改善患儿预后。

作者贡献声明：陈晓燕负责病历资料收集整理、数据统计分析、作图、文章撰写；王嘉怡、江华负责研究设计、研究指导、数据分析；张伟娜负责研究指导、论文修改、论文审核。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(29): 2926-2934. PMID: 30138085. PMCID: PMC6366301. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7250.
- [2] Cordo' V, van der Zwet JCG, Canté-Barrett K, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia: a roadmap to targeted therapies[J]. Blood Cancer Discov, 2020, 2(1): 19-31. PMID: 34661151. PMCID: PMC8447273. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0093.
- [3] Yang W, Cai J, Shen S, et al. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1322-1332. PMID: 34329606. PMCID: PMC8416799. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00328-4.
- [4] Liu X, Zou Y, Zhang L, et al. A novel risk defining system for pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia from CCCG-ALL-2015 group[J]. Front Oncol, 2022, 12: 841179. PMID: 35296004. PMCID: PMC8920043. DOI: 10.3389/fonc.2022.841179.

- [5] 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. CCG-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.
- [6] 中国儿童白血病协作组. 中国儿童白血病协作组 2018 方案治疗儿童急性 T 淋巴细胞白血病的多中心中期结果总结[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(10): 874-880. PMID: 37803853. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230719-00014.
- [7] Simonin M, Vasseur L, Lengliné E, et al. NGS-based stratification refines the risk stratification in T-ALL and identifies a very-high-risk subgroup of patients[J]. Blood, 2024, 144(15): 1570-1580. PMID: 38848537. DOI: 10.1182/blood.2023023754.
- [8] 张伟娜, 王鹏飞, 甘文婷, 等. 靶向捕获高深度测序及转录组测序在儿童急性 B 淋巴细胞白血病中的应用[J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(3): 147-152. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20220413-00108.
- [9] 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. PMID: 29675840. DOI: 10.1002/ajh.25124.
- [10] Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(1): e28719. PMID: 33026184. PMCID: PMC8369809. DOI: 10.1002/pbc.28719.
- [11] Hayashi RJ, Winter SS, Dunsmore KP, et al. Successful outcomes of newly diagnosed T lymphoblastic lymphoma: results from Children's Oncology Group AALL0434[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 3062-3070. PMID: 32552472. PMCID: PMC7479761. DOI: 10.1200/JCO.20.00531.
- [12] Teachey DT, Devidas M, Wood BL, et al. Children's Oncology Group trial AALL1231: a phase III clinical trial testing bortezomib in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(19): 2106-2118. PMID: 35271306. PMCID: PMC9242409. DOI: 10.1200/JCO.21.02678.
- [13] Xu J, Zhu HH. Targeted treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia: latest updates from the 2022 ASH Annual Meeting[J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1): 30. PMID: 36906578. PMCID: PMC10007722. DOI: 10.1186/s40164-023-00384-4.
- [14] Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 465-474. PMID: 25800893. PMCID: PMC4612585. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70082-3.
- [15] Tembhare PR, Narula G, Khanka T, et al. Post-induction measurable residual disease using multicolor flow cytometry is strongly predictive of inferior clinical outcome in the real-life management of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a study of 256 patients[J]. Front Oncol, 2020, 10: 577. PMID: 32391267. PMCID: PMC7193086. DOI: 10.3389/fonc.2020.00577.
- [16] Hayashi RJ, Hermiston ML, Wood BL, et al. MRD at the end of induction and EFS in T-cell lymphoblastic lymphoma: Children's Oncology Group trial AALL1231[J]. Blood, 2024, 143(20): 2053-2058. PMID: 38457359. PMCID: PMC11143515. DOI: 10.1182/blood.2023021184.
- [17] Petit A, Trinquand A, Chevret S, et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2018, 131(3): 289-300. PMID: 29051182. DOI: 10.1182/blood-2017-04-778829.
- [18] Gossai NP, Devidas M, Chen Z, et al. Central nervous system status is prognostic in T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report[J]. Blood, 2023, 141(15): 1802-1811. PMID: 36603187. PMCID: PMC10122105. DOI: 10.1182/blood.2022018653.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)