

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.007

论著 · 临床研究

ALL-BFM 95 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病高危患儿的预后分析

阮永胜 吴学东 冯晓勤 何岳林 张玉明 裴夫瑜 李春富

(南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的** 研究 ALL-BFM 95 方案在治疗中国儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 高危患儿的疗效及可行性。**方法** 回顾性分析 2003 年 7 月至 2013 年 8 月按 ALL-BFM 95 方案进行化疗的 47 例初治 ALL 高危患儿的临床资料, 其中单纯化疗患儿 27 例, 化疗联合造血干细胞移植 (HSCT) 患儿 20 例, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果** 47 例患儿中, 复发后死亡 12 例 (26%), 治疗相关死亡 5 例 (11%), 5 年预计无事件生存率 (pEFS) 为 62%。单纯化疗患儿 5 年 pEFS 为 52%, 化疗联合 HSCT 患儿 5 年 pEFS 为 77%, 差异有统计学意义 ($P=0.035$); 单纯强的松反应差的高危 ALL 患儿 5 年 pEFS (80%) 显著高于化疗后第 15 天 (60%) 及第 33 天 (0) 骨髓 M3 状态的高危 ALL 患儿 ($P<0.05$)。**结论** ALL-BFM 95 方案在治疗高危儿童 ALL 中有良好的临床疗效, 但复发仍是 ALL 高危患儿死亡的主要原因; 化疗联合 HSCT 对高危 ALL 患儿的疗效优于行单纯化疗; 化疗后第 15 天及第 33 天骨髓 M3 状态的高危 ALL 患儿预后较差。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 327-331]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 高危; 儿童

Outcome of childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with the ALL-BFM 95 protocol

RUAN Yong-Sheng, WU Xue-Dong, FENG Xiao-Qin, HE Yue-Lin, ZHANG Yu-Ming, PEI Fu-Yu, LI Chun-Fu.
Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China (Feng X-Q,
Email: fxq126126@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and the practicability of the Acute Lymphoblastic Leukemia Berlin-Frankfurt-Münster 95 (ALL-BFM 95) protocol in treating childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL). **Methods** A retrospective analysis of 47 children with newly diagnosed HR-ALL between July 2003 and August 2013 was performed. These children were treated by the ALL-BFM 95 protocol. Survival was evaluated by Kaplan Meier analysis and Log-Rank test. **Results** Relapse-related death occurred in 12 of 47 patients (26%), and 5 of 47 patients (11%) were treatment-related mortality. Five-year probability of event-free-survival (pEFS) was 62%. Children with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after chemotherapy achieved significantly better pEFS than those with chemotherapy alone (77% vs 52%; $P=0.035$). The patients who were only poor responders to prednisone had a better outcome (5-year pEFS 80%) than the Days 15 and 33 bone marrow M3 subgroups (5-year pEFS 60% and 0 respectively). **Conclusions** ALL-BFM 95 protocol can improve the outcome of children with high-risk ALL. The major cause of death is attributed to relapse. Chemotherapy plus HSCT can produce a better outcome than chemotherapy alone. The Days 15 and 33 bone marrow M3 subgroups have a poor prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 327-331]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; High risk; Child

[收稿日期] 2014-08-04; [接受日期] 2014-10-26

[作者简介] 阮永胜, 男, 本科, 医师。

[通信作者] 冯晓勤, 女, 副主任医师, 副教授。

近年来儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的总体治愈率已达 80% 左右, 但非高危组与高危组的预后有明显的差异^[1-2]。BFM 协作组总结儿童 ALL 总体 6 年预计无事件生存率 (probability of event free survival, pEFS) 为 79.6%, 其中标危患儿 pEFS 为 89.5%、中危患儿 pEFS 为 79.7%、高危 (high risk, HR) 患儿 pEFS 为 49.2%^[3]。我中心从 2003 年 7 月起启用 ALL-BFM 95 方案治疗 HR-ALL, 现对临床治疗效果进行回顾性分析, 探索该方案在治疗国内儿童 HR-ALL 的可行性及疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2003 年 7 月至 2013 年 8 月初次诊断为 ALL 并达到 HR 入组标准的患儿共 47 例的临床资料, 其中男 27 例, 女 20 例, 年龄范围 2~15 岁, 中位年龄 7 岁, 随访时间 16~127 个月, 中位随访时间 39 个月。

HR 入组标准: (1) 强的松反应差 (prednisone poor responders, PPR), 即化疗后 8 d 外周血幼稚细胞 $>1.0 \times 10^9/L$; (2) 中危患儿诱导化疗后 15 d 骨髓原始幼稚淋巴细胞 $>25\%$ (M3 型); (3) 诱导化疗后 33 d 骨髓原始幼稚淋巴细胞为 $5\% \sim 25\%$ (M2 或 M3 型); (4) 合并 t(9;22) (BCR/ABL) 或 t(4;11) (MLL/AF4)。(5) 诊断时有髓外白血病 (睾丸白血病、中枢神经系统白血病)^[3]。

1.2 治疗方法

47 例患儿按 ALL-BFM 95 方案进行化疗^[3], 化疗方案由诱导阶段、巩固阶段、再诱导阶段和维持阶段构成。27 例患儿采用单纯化疗; 7 例有相合亲缘供者及 6 例有相合非血缘供者的 HR-ALL 患儿, 在完全缓解后经至少 1 个巩固阶段化疗后行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT); 7 例因无相合供者, 行亲缘半相合 HSCT。BCR/ABL 阳性患者加用格列卫至移植后半半年。

亲缘全相合移植的预处理方案采用环磷酰胺 (Cy) + 白消安 (BU) + 氟达拉滨 (FLU) + 塞替派 (TT), 非血缘全相合及亲缘半相合 HSCT 加用抗淋巴细胞球蛋白 (ATG)。亲缘和非血缘全相

合 HSCT 采用输注供者外周血干细胞 (PBSC), 输注单个核细胞 (MNC) 数为 $5.0 \sim 8.0 \times 10^8/kg$, 中位数为 $7.0 \times 10^8/kg$; 亲缘半相合 HSCT 采用输注供者骨髓, 输注 MNC 数为 $1.5 \sim 3.0 \times 10^8/kg$, 中位数为 $2.0 \times 10^8/kg$ 。亲缘及非血缘全相合 HSCT 均采用环孢素 A (CsA) + 骁悉 (MMF) + 短程小剂量甲氨蝶呤 (MTX) 预防移植物抗宿主病, 亲缘半相合 HSCT 采用他克莫司 (FK506) 代替 CsA。

1.3 疗效分析

经治疗后骨髓中原始及幼稚细胞百分比 $<5\%$ 为完全缓解。pEFS 是指从临床观察开始至疾病复发或死亡的预计时间。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 生存率采用百分率 (%) 表示, Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 组间生存率比较采用 log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡情况分析

在 47 例患儿中, 共有 17 例死亡, 其中复发相关死亡 12 例 (71%), 治疗相关死亡 5 例 (29%)。治疗相关死亡中, 1 例为巩固化疗过程中出现高浓度 MTX, 经亚叶酸钙解救无效后继发急性肾功能衰竭死亡, 2 例死于诱导化疗后继发严重腹腔感染, 2 例为移植相关死亡 (其中因急性移植物抗宿主病 IV 度死亡 1 例, 因慢性肺部移植物抗宿主病合并重症肺炎死亡 1 例), 移植相关病死率为 10% (2/20)。总体 5 年 pEFS 为 62%, 见图 1。

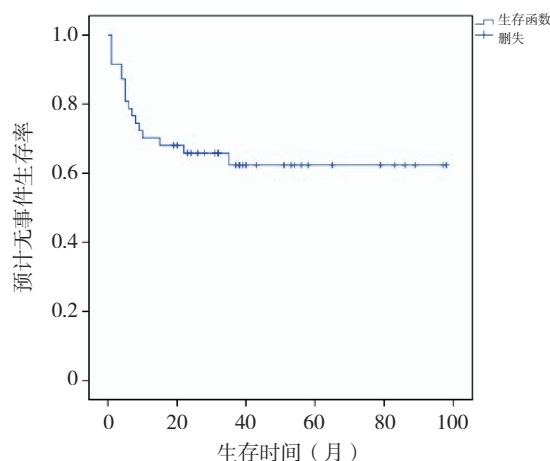


图1 47例HR-ALL患儿总体5年pEFS

2.2 分层情况分析

在47例患儿中,单纯PPR的HR-ALL患儿5年pEFS显著高于化疗后第15天及第33天骨髓M3状态的HR-ALL患儿($P=0.029$)。HR-ALL患儿中有27例采用单纯化疗治疗,20例采用化疗联合HSCT方式治疗,两者5年pEFS分别是52%和77%,差异有统计学意义($P=0.035$) (图2)。见表1。

存在BCR/ABL、MLL/AF4基因阳性或髓外白血病的HR患儿,其早期治疗反应常有不同。在BCR/ABL基因阳性的11例患儿中,PPR 1例,诱导化疗后15 d M3型4例,诱导缓解失败1例;采用单纯化疗3例(复发2例,治疗相关死亡1例),化疗联合HSCT 8例(除移植相关死亡2例外,6例无病生存),5年pEFS为55%。MLL/AF4基因阳性的5例患儿中,PPR 1例,诱导化疗后15 d M3型2例;采用单纯化疗3例,化疗联合HSCT 2例,5年pEFS为80%。髓外白血病的6例患儿中,PPR 1例,诱导化疗后15 d M3型1例;全部采用单纯化疗,5年pEFS为67%。见表1。

表1 47例ALL患儿不同分层情况下5年pEFS比较

分层情况	例数	5 年 pEFS(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
治疗反应				
PPR	10	80	7.092	0.029
D15 M3	24	60		
D33 M3	2	0		
BCR/ABL				
有	11	55	0.276	0.600
无	36	66		
MLL/AF4				
有	5	80	0.422	0.516
无	42	60		
髓外白血病				
有	6	67	0.014	0.907
无	41	62		
细胞来源				
T 细胞	12	57	0.228	0.633
B 细胞	35	65		
治疗方式				
化疗 +HSCT	20	77	4.462	0.035
单纯化疗	27	52		

注:PPR为强的松反应差;D15 M3为诱导化疗后第15天骨髓原始幼稚淋巴细胞 $>25\%$;D33 M3为诱导化疗后第33天骨髓原始幼稚淋巴细胞 $>25\%$;HSCT为造血干细胞移植。

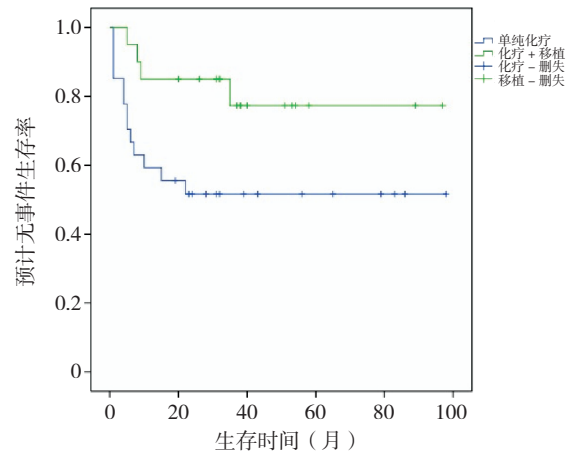


图2 单纯化疗组与HSCT组5年pEFS

3 讨论

目前儿童ALL治疗的瓶颈主要在HR患儿,因为HR患儿存在较高的复发风险和较低的生存率^[4]。而现在普遍公认的HR因素主要有:Ph染色体或MLL基因阳性、早期治疗反应差、婴儿白血病等,本组病例中不含婴儿白血病。

Ph染色体阳性ALL与其他ALL亚型不同点在于即使超过95%的Ph染色体阳性ALL患者对初始诱导化疗敏感,但缓解是暂时的,存在诊断后3~4年内高复发率^[5]。Arico等^[6]报道了一项多中心回顾性研究,在267例Ph染色体阳性的ALL患儿中,单纯化疗和接受HSCT的5年无病生存率(DFS)分别是25%和72%。在Schultz等^[7]的研究中报道了采用强烈化疗联合伊马替尼对Ph染色体阳性ALL病人进行治疗的5年DFS为70%,但长期疗效仍有待于观察。本研究的11例BCR/ABL阳性患儿选择移植治疗的8例,除2例出现移植相关死亡外,余6例无病存活(75%);单纯化疗的3例,其中2例由于经济原因,未能规律服用伊马替尼,在维持阶段前复发,1例在诱导期因败血症死亡,提示在中国国情下HSCT加短期格列卫治疗仍是Ph染色体阳性ALL的值得选择的方案,可获得较好的长期无病存活。

由于T-ALL免疫表型存在一定的异质性,不同的免疫表型决定其预后^[8]。本研究显示T细胞HR-ALL患儿的4年pEFS为57%,低于B细胞HR-ALL患儿的65%,但差异无统计学意义。Coustan-Smith等^[9]报道显示,T-ALL中的早期前

体T细胞ALL(ETP-ALL)预后极差,10年存活率仅为19%,建议行HSCT。本组T-ALL未能分辨出ETP-ALL病例,可能导致T细胞HR-ALL患儿无病存活率降低。

儿童ALL早期治疗反应与预后直接相关^[10]。BFM协作组通常采用7d强的松反应、第15天及第33天骨髓缓解情况来定义早期治疗反应^[11]。意大利AIEOP-BFM ALL 2000协作组最近报道了312例高危ALL患儿的5年EFS为58.9%,17例33d不缓解的EFS为41.2%,152例单纯PPR患儿的EFS为74%^[12]。一项多中心大样本回顾性研究指出,诱导缓解失败的总体10年OS率仅32%^[13]。本研究同样显示,第33天反应差的HR-ALL患儿预后最差,第15天反应差的次之,而单纯PPR的HR-ALL患儿经过强化治疗同样能获得良好的预后。近年来BFM协作组采用PCR方法或流式细胞术监测微小残留病(MRD)水平,并因此重新调整ALL危险度分组(分为MRD-标危、MRD-中危、MRD-高危),10年EFS分别是93%、74%、16%^[14],因此根据MRD水平的危险度分组能进一步指导治疗,改善预后。

对于HR-ALL的治疗方法,国际上通常采用的手段主要包括强化的化疗或化疗联合HSCT治疗。欧洲有一项多中心前瞻性研究结果发现HSCT治疗儿童极高危ALL的DFS为56.7%,优于单纯化疗的40.6%,且差异有统计学意义^[15]。BFM协作组对儿童ALL首次缓解进行移植治疗有相应的指引^[16]:诱导缓解失败(诱导化疗第33天骨髓幼稚细胞 $\geq 5\%$);低二倍体;t(4;11)或t(9;22)加上诱导第33天或第78天MRD阳性;T细胞ALL合并PPR;诱导第78天MRD $\geq 10^{-3}$ 。本研究显示行HSCT治疗的患儿所具有的HR因素(如BCR/ABL及MLL阳性)多于单纯化疗组,而相对危险度较低的PPR及髓外白血病病例则显著少于单纯化疗组。在美国St Jude儿童医院报道了针对极高危ALL患儿,不管采用全相合或半相合的HSCT方法均可提高存活率,5年OS率达65%^[17]。本研究采用与St Jude儿童医院相似的HSCT方法,对不同供者来源采用相应的预处理方案对HR-ALL患者进行HSCT,较单纯化疗组提高了长期无病存活率,然而本研究移植组EFS较国外报道要略高一些,原因可能在于国外入组移植病人为极高危

组,而本研究入组的仅为HR患儿,且不含婴儿白血病亚型。

本中心采用BFM协作组方案治疗儿童HR-ALL,亦取得了62%的5年pEFS,较2008年BFM协作组报道的49.2%要高^[3],与2014年AIEOP-BFM协作组报道的58.9%相仿^[12]。本组研究发现HR-ALL患儿的复发相关病死率达71%,提示复发是HR-ALL患儿最常见的死亡原因。在有条件的单位(移植相关病死率低的单位),选用HSCT可改善HR-ALL患儿预后。总体来说,HR病例的高危因素重叠存在,治疗反应各不相同,无论化疗或移植,治疗强度都很大,并发症及治疗相关死亡均较多,有待更多临床经验的总结和完善,就本中心而言,引进ALL-BFM 95方案后大幅度改善了儿童HR-ALL的预后。

今后的治疗策略趋向于应用MRD水平监测对HR-ALL患儿进一步行分层治疗,采用基因靶向药物、去甲基化新药以及免疫疗法联合HSCT,有望进一步改善儿童HR-ALL的预后。

[参 考 文 献]

- [1] Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 285-297.
- [2] Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981-2000[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 265-284.
- [3] Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95[J]. *Blood*, 2008, 111(9): 4477-4489.
- [4] Bhojwani D, Howard SC, Pui CH. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(Suppl 3): S222-S230.
- [5] Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group[J]. *Cancer*, 1998, 83(9): 2030-2039.
- [6] Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(14): 998-1006.
- [7] Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute

- lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1467-1471.
- [8] 熊昊, 张耀, 胡群, 等. 23 例儿童 T 系急性淋巴细胞白血病的生物学特征分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(8): 605-608.
- [9] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of high-risk acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 147-156.
- [10] Lauten M, Moricke 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.
- [11] Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radio-therapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group[J]. *Blood*, 2000, 95(11): 3310-3322.
- [12] 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.
- [13] Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1371-1381.
- [14] Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 22(4): 771-782.
- [15] Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9486): 635-642.
- [16] Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant?[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl): S137-S148.
- [17] Leung W, Campana D, Yang J, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(2): 223-230.

(本文编辑: 万静)