

论著·临床研究

儿童 pro-B 急性淋巴细胞白血病的 临床特点及预后分析

薛玉娟 陆爱东 王毓 贾月萍 左英熹 张乐萍

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

[摘要] **目的** 探究儿童 pro-B 急性淋巴细胞白血病 (pro-B-ALL) 的临床特点及预后影响因素。**方法** 回顾性选择 64 例年龄 <18 岁的 pro-B-ALL 患儿为研究对象, 分析其临床特点、治疗和预后, 以及生存率的影响因素。**结果** pro-B-ALL 患儿占儿童急性淋巴细胞白血病的 6.23% (64/1 028)。64 例患儿中男 35 例, 女 29 例, 中位确诊年龄 7.0 (范围 0.4~16.0) 岁, 其中 ≥ 10 岁和 <1 岁者分别占 39% 和 6%, 中位初诊白细胞计数 25.5 (范围 $0.4\sim 831.9$) $\times 10^9/L$, 其中 $\geq 50 \times 10^9/L$ 者占 35.9%。*MLL-r* 阳性是最常见的分子遗传学异常 (34%, 22/64), 常伴 CD22、CD13 低表达和 CD7 高表达, 其中 *MLL-AF4* 阳性者常伴 CD33 低表达。64 例患儿中位随访时间 60.0 (范围 4.9~165.3) 个月, 5 年总生存 (OS) 率及无事件生存 (EFS) 率分别为 $(85 \pm 5)\%$ 和 $(78 \pm 5)\%$ 。多因素分析显示, 化疗 3 个月微小残留病 $\geq 0.1\%$ 是影响 pro-B-ALL 患儿 5 年 OS 率和 EFS 率的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 儿童 pro-B-ALL 具有独特的临床和生物学特征。初诊时的免疫抗原、分子遗传学异常及化疗 3 个月微小残留病水平是影响远期疗效的重要因素。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(12): 1286-1294]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; pro-B 细胞; 生物学特征; 预后; 儿童

Clinical characteristics and prognostic analysis of pediatric pro-B cell acute lymphoblastic leukemia

XUE Yu-Juan, LU Ai-Dong, WANG Yu, JIA Yue-Ping, ZUO Ying-Xi, ZHANG Le-Ping. Department of Pediatrics, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhangleping1964@126.com)

Abstract: Objective To explore the clinical-biological characteristics and prognosis of pediatric pro-B cell acute lymphoblastic leukemia (pro-B-ALL). **Methods** A total of 64 patients aged less than 18 years old with pro-B-ALL were enrolled. Clinical characteristics, therapeutic effect and prognostic factors were retrospectively analyzed. **Results** Pro-B-ALL occurred in 6.23% (64/1 028) of pediatric ALL. Among the 64 patients, 35 were male and 29 were female. The median age was 7.0 years (range 0.4-16.0 years) at diagnosis, of which 39% and 6% were ≥ 10 years old and <1 year old respectively. The median WBC count was $25.5 \times 10^9/L$ [range $(0.4\sim 831.9) \times 10^9/L$], of which 35.9% were $\geq 50 \times 10^9/L$. *MLL-r* positivity was the most frequent genetic alteration in pro-B ALL, occurring in 34% of patients, with lower frequency of CD22 and CD13 expression and higher frequency of CD7 expression, while lower frequency of CD33 expression was found in patients with *MLL-AF4* positivity. At a median follow-up of 60.0 months (range 4.9-165.3 months), the estimated 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) in the 64 patients were $(85 \pm 5)\%$ and $(78 \pm 5)\%$ respectively. Cox proportional hazards regression analysis identified MRD $\geq 0.1\%$ at 3 months after chemotherapy as an independent adverse prognostic factor for both 5-year OS and EFS. **Conclusions** Pediatric pro-B ALL is a heterogeneous disease with clinical and biological diversity. Biological characteristics, such as immunological markers, genetic alterations, and MRD at 3 months after chemotherapy may be important factors for the long-term prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12): 1286-1294]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; pro-B cell; Biological characteristics; Prognosis; Child

[收稿日期] 2020-08-14; [接受日期] 2020-10-26

[基金项目] 2018 年度北京市临床重点专科建设项目 - 儿科 (2199000726)。

[作者简介] 薛玉娟, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 张乐萍, 女, 主任医师。Email: zhangleping1964@126.com。

B前体急性淋巴细胞白血病(B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia, BCP-ALL)是儿童急性白血病中的最常见类型,约占儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的80%^[1]。根据B细胞的发育阶段,BCP-ALL可分为以下3个亚型:(1)早期前B-ALL(pro-B-ALL, CD19⁺CD10⁻cyμ⁻Igκ⁻Igλ⁻)型;(2)普通B-ALL(com-B-ALL, CD19⁺CD10⁺cyμ⁻Igκ⁻Igλ⁻)型;(3)前B-ALL(pre-B-ALL, CD19⁺CD10^{+/+}cyμ⁺Igκ⁻Igλ⁻)型^[2-3]。

pro-B-ALL约占儿童ALL的6%^[4],具有独特的临床和生物学特征,发病年龄<1岁者比例较高,初诊白细胞(WBC)计数高,常伴混合谱系白血病基因重排(mixed lineage leukemia rearrangements, *MLL-r*),尤其是*MLL-AF4*基因,预后欠佳^[1,5],但目前国内外专门针对儿童pro-B-ALL的文献报道较少,既往的研究主要聚焦于儿童pro-B-ALL的临床特征,且报道病例数较少,本研究通过分析本中心近10年的儿童pro-B-ALL的临床资料,旨在探究其临床特征及生物学特性间的联系。此外,多项临床研究均已证实了微小残留病(minimal residual disease, MRD)在儿童ALL中的重要意义^[6-7],但MRD在儿童pro-B-ALL中的意义尚未明确。既往曾有研究报道巩固化疗前的MRD是影响儿童pro-B-ALL长期生存的重要因素^[1],但关于儿童pro-B-ALL中MRD的评估时间点及阈值水平仍缺乏研究。现对我中心2006年9月至2017年8月收治的64例初诊pro-B-ALL患儿进行回顾性总结,探究其临床生物学特征及治疗反应,并对MRD等因素进行预后分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2006年9月至2017年8月北京大学人民医院儿科收治的初诊年龄小于18岁的ALL患儿1028例为研究对象。所有患儿的诊断及分型均参照形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)分型标准^[8],同时参照欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)诊断标准^[2]排除急性混合表型白血病。根据免疫表型进一步划分,符合pro-B-ALL入组的患儿共64例,具体免疫表型参照标准为CD19⁺CD10⁻cyμ⁻Igκ⁻Igλ⁻CD34⁺TDT⁺。本研究

已获得医院伦理委员会批准(2020PHB028-01),所有研究对象的法定监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

化疗方案及危险度分层参考儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议^[8]制定。诱导治疗采用CODPL(环磷酰胺、长春新碱、地塞米松或醋酸泼尼松、柔红霉素或去甲氧柔红霉素、左旋门冬酰胺酶或培门冬酶);巩固强化治疗采用大剂量甲氨蝶呤、大剂量阿糖胞苷等药物序贯、交替治疗;每半年左右应用1次CODPL再诱导治疗,再诱导治疗共2次;维持治疗采用口服巯嘌呤及肌肉注射甲氨蝶呤。治疗总疗程女孩3年,男孩3.5年。所有患儿均接受甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联鞘内注射预防中枢神经系统白血病(CNSL),对已确诊的CNSL患儿,给予较密集的三联鞘内注射治疗。17例患儿在获得首次完全缓解(complete remission, CR)后进行了异基因造血干细胞移植。

1.3 疗效评估及随访

疗效评估参照《血液病诊断及疗效标准》^[9]。CR定义为骨髓增生活跃或明显活跃,白血病细胞<5%;总生存(overall survival, OS)期定义为从确诊日期到死亡或随访截止时间;无事件生存(event-free survival, EFS)期定义为从确诊日期到第1次事件(复发、第二肿瘤、死亡或随访截止日期)。随访截止日期为2020年4月15日,中位随访时间60.0(范围4.9~165.3)个月。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0进行数据处理。计量资料以中位数(范围)表示,计数资料用率(%)表示。率的比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析,log-rank检验进行单因素分析,将单因素分析中 $P<0.1$ 的因素纳入Cox回归模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

pro-B-ALL在儿童ALL中的发生率为6.23%(64/1028)。64例pro-B-ALL患儿中男35例,女29例,中位确诊年龄7.0(范围0.4~16.0)岁,其中≥10岁和<1岁者分别占39%(25/64)和6%(4/64);中位初诊WBC计数为25.5(范围

$0.4 \sim 831.9 \times 10^9/L$ ，其中 $\geq 50 \times 10^9/L$ 者占 36% (23/64)。免疫表型中，B 系抗原 CD20 和 CD22 的阳性率分别为 12% (8/64) 和 70% (45/64)；T 系抗原 CD7 的阳性率为 12% (8/64)；髓系抗原 CD13 和 CD33 的阳性率分别为 23% (15/64) 和 30% (19/64)；干/祖细胞抗原 CD34 的阳性率为 73% (47/64)；CD15 和 CD58 的阳性率分别为 12% (8/64) 和 50% (32/64)。融合基因中，*MLL-r* 的阳性率为 34% (22/64)，其中 *MLL-AF4* 的阳性率为 50% (11/22)；*E2A-PBX1* 的阳性率为 3% (2/64)；*BCR-ABL1* 的阳性率为 2% (1/64)。

2.2 生物学特征与临床特征的关系

MLL-r 阳性组确诊年龄 <1 岁者比例高

于 *MLL-r* 阴性组，确诊年龄 ≥ 10 岁者比例低于 *MLL-r* 阴性组 ($P < 0.05$)；*MLL-r* 阳性组初诊 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 者比例高于 *MLL-r* 阴性组 ($P < 0.05$)；*MLL-r* 阳性组 CD22、CD13 阳性率低于 *MLL-r* 阴性组，CD7 阳性率高于 *MLL-r* 阴性组 ($P < 0.05$)。见表 1。

对 22 例 *MLL-r* 阳性患儿分析显示，*MLL-AF4* 阳性组确诊年龄 <1 岁者比例高于 *MLL-AF4* 阴性组，确诊年龄 $1 \sim 10$ 岁者比例低于 *MLL-AF4* 阴性组 ($P < 0.05$)；*MLL-AF4* 阳性组初诊 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 者比例高于 *MLL-AF4* 阴性组 ($P < 0.05$)；*MLL-AF4* 阳性组 CD33 阳性率低于 *MLL-AF4* 阴性组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 64 例 pro-B-ALL 中 *MLL* 基因与临床特征的关联 [例 (%)]

项目	<i>MLL-r</i>		χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>MLL-AF4</i>		χ^2 值	<i>P</i> 值
	阴性 (<i>n</i> =42)	阳性 (<i>n</i> =22)			阴性 (<i>n</i> =11)	阳性 (<i>n</i> =11)		
性别								
男	20(48)	15(68)	2.463	0.186	8(73)	7(64)	0.000	1.000
女	22(52)	7(32)			3(27)	4(36)		
确诊年龄 (岁)								
<1	1(2)	3(14)	8.081	0.018	0(0)	3(27)	6.904	0.032
$1 \sim$	20(48)	15(68)			10(91)	5(45)		
≥ 10	21(50)	4(18)			1(9)	3(27)		
初诊 WBC ($\times 10^9/L$)								
<50	31(74)	10(45)	5.042	0.031	8(73)	2(18)	4.583	0.032
≥ 50	11(26)	12(55)			3(27)	9(82)		
CD34								
阳性	32(76)	15(68)	0.475	0.557	6(55)	9(82)	1.886	0.361
阴性	10(24)	7(32)			5(45)	2(18)		
CD7								
阳性	1(2)	7(32)	8.905	0.003	6(55)	1(9)	5.238	0.063
阴性	41(98)	15(68)			5(45)	10(91)		
CD15								
阳性	4(10)	4(18)	0.356	0.551	1(9)	3(27)	1.222	0.586
阴性	38(90)	18(82)			10(91)	8(73)		
CD20								
阳性	6(14)	2(9)	0.040	0.842	2(18)	0(0)	2.200	0.476
阴性	36(86)	20(91)			9(82)	11(100)		
CD22								
阳性	34(81)	11(50)	6.626	0.020	4(36)	7(64)	1.636	0.395
阴性	8(19)	11(50)			7(64)	4(36)		
CD58								
阳性	20(48)	12(55)	0.277	0.793	5(46)	7(64)	0.733	0.670
阴性	22(52)	10(45)			6(54)	4(36)		

表 1 (续)

项目	<i>MLL-r</i>		χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>MLL-AF4</i>		χ^2 值	<i>P</i> 值
	阴性 (<i>n</i> =42)	阳性 (<i>n</i> =22)			阴性 (<i>n</i> =11)	阳性 (<i>n</i> =11)		
CD13								
阳性	14(33)	1(5)	6.668	0.012	1(9)	0(0)	1.048	1.000
阴性	28(67)	21(95)			10(91)	11(100)		
CD33								
阳性	13(31)	6(27)	0.094	0.784	6(55)	0(0)	8.250	0.012
阴性	29(69)	16(73)			5(45)	11(100)		
诱导化疗末 MRD								
<1%	33(79)	21(95)	1.972	0.160	11(100)	10(91)	0.000	1.000
≥ 1%	9(21)	1(5)			0(0)	1(9)		
化疗 3 个月 MRD								
<0.1%	35(83)	21(95)	0.989	0.320	11(100)	10(91)	0.000	1.000
≥ 0.1%	7(17)	1(5)			0(0)	1(9)		

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病。

不同免疫抗原的临床特征分析显示, CD15、CD33、CD34、CD58 阳性和阴性患儿间性别、年龄、WBC 计数、化疗 15 d MRD、诱导化疗末 MRD、化疗 3 个月 MRD 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2~3。

表 2 64 例 pro-B-ALL 患儿 CD15、CD33 免疫抗原与临床特征的关联 [例 (%)]

项目	CD15				CD33			
	阴性 (<i>n</i> =56)	阳性 (<i>n</i> =8)	χ^2 值	<i>P</i> 值	阴性 (<i>n</i> =45)	阳性 (<i>n</i> =19)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别								
男	30(54)	5(62)	0.009	0.924	25(56)	10(53)	0.046	0.830
女	26(46)	3(38)			20(44)	9(47)		
年龄 (岁)								
<1	4(7)	0(0)	4.023	0.134	3(7)	1(5)	0.128	0.938
1~	28(50)	7(68)			25(56)	10(53)		
≥ 10	24(43)	1(12)			17(38)	8(42)		
初诊 WBC ($\times 10^9/L$)								
<50	36(64)	5(62)	0.000	1.000	26(58)	15(79)	2.601	0.107
≥ 50	20(36)	3(38)			19(42)	4(21)		
化疗 15 d MRD*								
<10%	27(79)	5(100)	0.246	0.563	22(79)	10(91)	0.193	0.660
≥ 10%	7(21)	0(0)			6(21)	1(9)		
诱导化疗末 MRD								
<1%	47(84)	7(68)	0.000	1.000	37(82)	17(89)	0.125	0.724
≥ 1%	9(16)	1(12)			8(18)	2(11)		
化疗 3 个月 MRD								
<0.1%	48(86)	8(100)	0.327	0.568	40(89)	16(84)	0.011	0.918
≥ 0.1%	8(14)	0(0)			5(11)	3(16)		

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病。* 部分患儿未做化疗 15 d MRD。

表 3 64 例 pro-B-ALL 患儿 CD34、CD58 免疫抗原与临床特征的关联 [例(%)]

临床特征	CD34				CD58			
	阴性 (n=17)	阳性 (n=47)	χ^2 值	P 值	阴性 (n=32)	阳性 (n=32)	χ^2 值	P 值
性别								
男	10(59)	25(53)	0.160	0.689	16(50)	19(59)	0.567	0.451
女	7(41)	22(47)			16(50)	13(41)		
年龄(岁)								
<1	0(0)	4(9)	0.689	0.052	1(3)	3(9)	1.115	0.573
1~	13(76)	22(47)			18(56)	17(53)		
≥10	4(24)	21(45)			13(41)	12(38)		
初诊 WBC ($\times 10^9/L$)								
<50	9(53)	32(68)	1.244	0.265	19(59)	22(69)	0.611	0.434
≥50	8(47)	15(32)			13(41)	10(31)		
化疗 15 d MRD*								
<10%	11(79)	21(84)	0.000	1.000	14(78)	18(86)	0.051	0.822
≥10%	3(21)	4(16)			4(22)	3(14)		
诱导化疗末 MRD								
<1%	14(82)	40(85)	0.000	1.000	26(81)	28(88)	0.474	0.491
≥1%	3(18)	7(15)			6(19)	4(12)		
化疗 3 个月 MRD								
<0.1%	15(88)	41(87)	0.000	1.000	27(84)	29(91)	0.143	0.705
≥0.1%	2(12)	6(13)			5(16)	3(9)		

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病。* 部分患儿未做化疗 15 d MRD。

2.3 治疗效果和预后影响因素分析

诱导缓解治疗 4 周后 62 例达 CR, 诱导缓解率为 97% (62/64), 64 例患儿最终全部获得 CR。截至末次随访日期, 共有 14 例患儿发生复发 (13 例单纯骨髓复发, 1 例单纯中枢神经系统复发), 中位复发时间为 14.4 (范围 2.8~49.1) 个月; 共有 9 例患儿死亡, 均死于复发; 本组患儿的 5 年 OS 率及 EFS 率分别为 (85±5)% 和 (78±5)%。

化疗 3 个月后的 MRD<0.1% 组 5 年 OS 率、EFS 率均高于 MRD≥0.1% 组 ($P<0.05$); 确诊年龄≥1 岁组的 5 年 OS 率高于<1 岁组, 初诊 WBC<50×10⁹/L 组 5 年 OS 率高于≥50×10⁹/L 组,

CD33 阳性组 5 年 OS 率高于 CD33 阴性组, *MLL-AF4* 阴性组 5 年 OS 率高于 *MLL-AF4* 阳性组, 非高危组 5 年 OS 率高于高危组 (均 $P<0.05$); CD58 阳性组 5 年 EFS 率高于 CD58 阴性组, 诱导化疗末 MRD<1% 组 5 年 EFS 率高于 MRD≥1% 组 ($P<0.05$)。见表 4。

多因素分析显示, 化疗 3 个月 MRD≥0.1%、危险度分层 (高危) 是影响 5 年 OS 率的独立危险因素 (分别 $HR=325.344$ 、 10.101 , $P<0.05$); 化疗 3 个月 MRD≥0.1%、CD58 阴性是影响 5 年 EFS 率的独立危险因素 (分别 $HR=40.000$ 、 40.000 , $P<0.05$)。见表 5~6。

表 4 影响 Pro-B-ALL 患儿远期生存疗效的单因素分析 (n=64)

因素	例数	5 年 OS 率 (累积生存率 ± 标准误, %)	χ^2 值	P 值	5 年 EFS 率 (累积生存率 ± 标准误, %)	χ^2 值	P 值
性别							
男	35	84.2 ± 6.6	0.003	0.957	79.8 ± 6.8	0.103	0.748
女	29	85.8 ± 6.6			74.8 ± 8.3		
确诊年龄 (岁)							
<1	4	50.0 ± 25.0	7.463	0.024	50.0 ± 25.0	2.824	0.244
1~	35	86.8 ± 6.2			79.7 ± 6.9		
≥ 10	25	87.8 ± 6.6			79.1 ± 8.4		
确诊年龄 (岁)							
<1	4	50.0 ± 25.0	7.462	0.006	50.0 ± 25.0	2.824	0.093
≥ 1	60	87.4 ± 4.5			79.3 ± 5.4		
初诊 WBC ($\times 10^9/L$)							
<50	41	91.1 ± 5.0	4.358	0.037	85.2 ± 5.6	3.762	0.052
≥ 50	23	73.4 ± 9.4			64.6 ± 10.1		
CD34							
阳性	47	86.7 ± 5.1	0.164	0.686	82.2 ± 5.8	2.364	0.124
阴性	17	80.5 ± 10.2			64.7 ± 11.6		
CD15							
阳性	8	87.5 ± 11.7	0.002	0.968	87.5 ± 11.7	0.308	0.579
阴性	56	84.8 ± 5.0			76.3 ± 5.8		
CD20							
阳性	8	100.0 ± 0.0	1.514	0.219	87.5 ± 11.7	0.466	0.495
阴性	56	82.6 ± 5.4			75.9 ± 5.9		
CD22							
阳性	45	85.7 ± 5.5	0.102	0.750	77.0 ± 6.4	0.000	0.992
阴性	19	82.6 ± 9.3			78.6 ± 9.5		
CD58							
阳性	32	88.6 ± 6.3	1.091	0.296	90.2 ± 5.4	5.676	0.017
阴性	32	81.1 ± 6.9			64.9 ± 8.6		
CD13							
阳性	15	91.7 ± 8.0	1.003	0.317	80.0 ± 10.3	0.081	0.776
阴性	49	82.9 ± 5.5			76.6 ± 6.2		
CD33							
阳性	19	100.0 ± 0.0	4.360	0.037	88.0 ± 8.1	2.118	0.146
阴性	45	78.3 ± 6.5			72.9 ± 6.7		
MLL-r							
阳性	22	73.9 ± 10.3	2.434	0.119	72.1 ± 9.7	0.864	0.353
阴性	42	89.9 ± 4.8			80.5 ± 6.2		
MLL-AF4							
阳性	11	54.5 ± 18.7	8.006	0.005	63.6 ± 14.5	2.784	0.095
阴性	53	89.9 ± 4.3			80.7 ± 5.5		
化疗 15 d MRD*							
<10%	32	87.2 ± 7.1	1.749	0.186	83.7 ± 6.7	3.537	0.060
≥ 10%	7	71.4 ± 17.1			57.1 ± 18.7		
诱导化疗末 MRD							
<0.01%	38	85.6 ± 6.0	3.348	0.067	81.2 ± 6.4	14.921	0.002
0.01%~	10	100.0 ± 0.0			100.0 ± 0.0		
0.1%~	6	80.0 ± 17.9			83.3 ± 15.2		
≥ 1%	10	70.0 ± 14.5			40.0 ± 15.5		

表 4 (续)

因素	例数	5 年 OS 率 (累积生存率 ± 标准误, %)	χ^2 值	P 值	5 年 EFS 率 (累积生存率 ± 标准误, %)	χ^2 值	P 值
诱导化疗未 MRD							
<1%	54	87.7 ± 4.8	3.348	0.067	84.9 ± 4.9	13.618	<0.001
≥ 1%	10	70.0 ± 14.5			40.0 ± 15.5		
化疗 3 个月 MRD							
<0.01%	52	89.8 ± 4.3	13.447	<0.001	84.4 ± 5.1	21.601	<0.001
0.01%~	4	100.0 ± 0.0			100.0 ± 0.0		
≥ 0.1%	8	46.9 ± 18.7			25.0 ± 15.3		
化疗 3 个月 MRD							
<0.1%	56	90.6 ± 4.0	13.181	<0.001	85.6 ± 4.7	21.167	<0.001
≥ 0.1%	8	46.9 ± 18.7			25.0 ± 15.3		
危险度分层							
标危	11	88.9 ± 10.5	11.841	0.003	81.8 ± 11.6	3.509	0.173
中危	32	96.6 ± 3.4			83.3 ± 6.9		
高危	21	64.9 ± 10.9			66.7 ± 10.3		
危险度分层							
非高危	43	94.3 ± 3.9	11.637	0.001	83.1 ± 5.9	3.487	0.062
高危	21	64.9 ± 10.9			66.7 ± 10.3		
移植							
是	17	86.9 ± 8.7	0.071	0.790	88.2 ± 7.8	1.064	0.302
否	47	84.1 ± 5.6			73.9 ± 6.5		

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病; [OS] 总生存; [EFS] 无事件生存。* 部分患儿未做化疗 15 d MRD。

表 5 影响 pro-B-ALL 患儿 5 年总生存率的多因素分析

影响因素	HR (95%CI)	P	B	SE	Wald χ^2
确诊年龄 <1 岁	3.193(0.277~36.766)	0.518	-0.314	0.607	0.268
初诊 WBC<50 × 10 ⁹ /L	0.991(0.124~7.906)	0.993	0.268	0.996	0.072
CD33 阳性	0.000(0.000~13 810.000)	0.960	14.543	326.992	0.002
MLL-AF4 阳性	2.192(0.270~17.780)	0.462	-1.166	0.969	1.448
诱导化疗后 MRD<1%	0.863(0.018~42.099)	0.941	-0.321	2.004	0.026
化疗 3 个月 MRD ≥ 0.1%	325.344(5.150~20 551.728)	0.006	5.908	2.127	7.720
危险度分层 (高危)	10.101(1.033~100.000)	0.047	2.233	1.178	3.597

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病。

表 6 影响 pro-B-ALL 患儿 5 年无事件生存率的多因素分析

影响因素	HR (95%CI)	P	B	SE	Wald χ^2
初诊 WBC<50 × 10 ⁹ /L	0.629(0.099~4.005)	0.624	0.463	0.944	0.241
MLL-AF4 阳性	18.846(0.733~484.469)	0.076	-2.936	1.657	3.142
诱导化疗后 MRD<1%	0.001(0.001~1 196.000)	0.946	10.143	149.768	0.005
化疗 3 个月 MRD ≥ 0.1%	40.000(1.153~1 000.000)	0.041	3.670	1.799	4.158
化疗 15 d MRD>10%	7 770.124(0.000~2 333.0)	0.952	-8.958	149.762	0.004
CD58 阴性	40.000(2.016~1 000.000)	0.016	3.690	1.525	5.855

注: [WBC] 白细胞; [MRD] 微小残留病。

3 讨论

本研究详述了我中心近10年来64例儿童pro-B-ALL的临床资料,探究其免疫表型、融合基因等生物学特征与临床表现、治疗疗效间的相互关联。儿童pro-B-ALL展现出了独特的临床和生物学异质性。*E2A-PBX1*、*BCR-ABL1*和*MLL-r*均在pro-B-ALL中有所表达,其中*MLL-r*阳性率最高,占34%,介于Gao等^[1]报道的26%和Attarbaschi等^[10]报道的50%之间。本研究中确诊年龄<1岁的pro-B-ALL患儿中有75%伴*MLL-r*基因阳性,再次验证了*MLL*基因异常在婴儿白血病发病机制中的主导作用^[11-12]。此外,在pro-B-ALL中,*MLL-r*阳性组患儿初诊WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 者超过1/2,比例高于*MLL-r*阴性组,这与既往文献报道一致^[14-5]。*MLL-r*阳性,尤其是*MLL-AF4*阳性在儿童ALL中常提示预后不佳^[12-16]。本研究显示,在儿童pro-B-ALL中,即使*MLL-AF4*阳性组患儿在发病初期已接受相对高强度化疗及必要的移植治疗,其整体生存仍明显劣于*MLL-AF4*阴性组,首次证明了*MLL-AF4*在儿童pro-B-ALL中的预后不良提示意义。

对pro-B-ALL中不同免疫抗原标志物的详细分析表明,它们与初诊时临床特征、分子遗传学异常和预后都有密切关联。CD34是起源于干祖细胞的重要标志物,据报道,其对儿童ALL的早期治疗反应和预后评估具有重要意义^[11,17]。本研究中CD34阳性患儿展现出了年龄分布两极化的趋势,但早期治疗反应及长期预后并无明显优势,考虑与病例数较少有关。伴*MLL-r*阳性的pro-B-ALL患儿具有典型的免疫学特征,CD13和CD22表达比例低,CD7表达比例高。此外,本研究显示,尽管在*MLL-r*阳性的pro-B-ALL中,CD33阳性率能达到27.3%,但*MLL-AF4*阳性患儿均不表达CD33。上述结论与Gao等^[1]、Raponi等^[18]研究结果相似,对儿童pro-B-ALL中*MLL-r*阳性者的早期识别具有重要提示作用。本研究还发现,CD58阴性表达是影响儿童pro-B-ALL远期预后的独立危险因素,与Li等^[19]报道一致,可能与肿瘤细胞免疫逃逸、化疗耐药等机制相关^[20]。

除上述的免疫抗原、分子遗传学异常等因素外,我们还在本研究中详细分析了不同时间点的

不同MRD水平在儿童pro-B-ALL中的预后意义。MRD在儿童ALL中的临床意义已被多项研究所证实,并逐渐成为指导危险度分层、治疗调整和提示长期预后的重要指标^[21-23]。Berry等^[22]汇总了39个研究中心的13637例ALL患儿资料,发现无论在诱导化疗后还是巩固化疗前,MRD阴性组的长期生存均明显优于MRD阳性组,MRD阴性组的10年EFS率为77%,而MRD阳性组仅为32%。Gao等^[1]曾对121例pro-B-ALL患儿进行临床分析,结果显示这组患儿的5年EFS率为75.1%,而巩固化疗前的MRD $\geq 0.1\%$ 是影响长期生存的独立危险因素。但目前国内尚无研究详细分析儿童pro-B-ALL中,不同检测时间点的不同MRD阈值的预后意义。本研究中,64例患儿的5年EFS率为77.5%,诱导化疗后及化疗3个月的MRD水平均是影响远期预后的重要因素,但最终多因素分析显示化疗3个月MRD $\geq 0.1\%$ 是影响长期生存的独立危险因素。再次展示了MRD水平在儿童pro-B-ALL中的预后提示作用。

本研究是一项单中心的回顾性研究,时间跨度较大,病例数有限,分子遗传学检查并不全面,对儿童pro-B-ALL中的分子遗传学异常分析主要集中于*MLL-r*基因,部分研究结论仍亟待未来多中心前瞻性的大样本数据佐证。

综上所述,儿童pro-B-ALL具有临床生物学异质性。初诊时的生物学特征及化疗3个月MRD水平是影响远期疗效的重要因素。进一步细化预后分层,优化治疗方案对提高疗效具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Gao C, Liu SG, Yue ZX, et al. Clinical-biological characteristics and treatment outcomes of pediatric pro-B ALL patients enrolled in BCH-2003 and CCLG-2008 protocol: a study of 121 Chinese children[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 293.
- [2] Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)[J]. Leukemia, 1995, 9(10): 1783-1786.
- [3] Chen D, Gerasimčik N, Camponeschi A, et al. CD27 expression and its association with clinical outcome in children and adults with pro-B acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(6): e575.
- [4] Pui CH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 1993, 7(1): 35-40.

- [5] Winters AC, Bernt KM. MLL-rearranged leukemias - an update on science and clinical approaches[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 4.
- [6] Campana D, Pui CH. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2017, 129(14): 1913-1918.
- [7] 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.
- [8] 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(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.
- [9] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998: 119-120.
- [10] Attarbaschi A, Mann G, König M, et al. Mixed lineage leukemia-rearranged childhood pro-B and CD10-negative pre-B acute lymphoblastic leukemia constitute a distinct clinical entity[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10): 2988-2994.
- [11] Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(3): 419-426.
- [12] Meyer C, Burmeister T, Gröger D, et al. The *MLL* recombinome of acute leukemias in 2017[J]. Leukemia, 2018, 32(2): 273-284.
- [13] Sun YN, Hu YX, Gao L, et al. The therapeutic efficacy of pediatric ALL patients with *MLL* gene rearrangement treated with CCLG-ALL2008 protocol[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18): 6020-6029.
- [14] Kato M, Hasegawa D, Koh K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with *KMT2A (MLL)* rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation[J]. Br J Haematol, 2015, 168(4): 564-570.
- [15] Bai L, Cheng YF, Lu AD, et al. Prognosis of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in non-infant children with t(v;11q23)/*MLL*-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2020, 91: 106333.
- [16] 陈晓娟, 邹尧, 刘晓明, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 890-893.
- [17] Jiang Z, Wu D, Lin S, et al. CD34 and CD38 are prognostic biomarkers for acute B lymphoblastic leukemia[J]. Biomark Res, 2016, 4: 23.
- [18] Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(6): 1098-1107.
- [19] Li XM, Zhang LP, Wang YZ, et al. CD38⁺ CD58⁻ is an independent adverse prognostic factor in paediatric Philadelphia chromosome negative B cell acute lymphoblastic leukaemia patients[J]. Leuk Res, 2016, 43: 33-38.
- [20] 卢业健, 邱兰兰, 王莉莉. CD58 分子与急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤相关性的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 592-595.
- [21] van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies[J]. Blood, 2015, 125(26): 3996-4009.
- [22] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(7): e170580.
- [23] Pui CH, Campana D. Minimal residual disease in pediatric ALL[J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 78251-78252.

(本文编辑: 王颖)