

论著·临床研究

两种不同方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病骨髓复发的临床观察

赵贝贝 陈晓娟 郭晔 杨文钰 邹尧 陈玉梅 张丽 阮敏
刘晓明 刘芳 刘天峰 戚本泉 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)/实验血液学国家重点实验室/
国家血液病临床医学研究中心,天津 300020)

[摘要] **目的** 回顾性分析两种不同再诱导方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)骨髓复发的短期疗效。**方法** 回顾性选择57例骨髓复发的ALL患儿为研究对象,根据治疗方案分为VMDP组(长春新碱+米托蒽醌+地塞米松+培门冬酰胺酶, $n=42$)和VIDP组(长春新碱+去甲氧柔红霉素+地塞米松+培门冬酰胺酶, $n=15$)。分析比较两组完全缓解率和不良反应发生率。**结果** VMDP组和VIDP组完全缓解率(74% vs 73%)差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患儿均发生3级或3级以上的血液学不良事件, VMDP组化疗相关病死率低于VIDP组($P<0.05$)。两组间感染发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 针对骨髓复发的儿童ALL, VMDP和VIDP再诱导方案均能获得较高的完全缓解率,且VMDP化疗方案引起的相关病死率更低,可作为儿童ALL骨髓复发再诱导方案的选择。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 346-349]**

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;骨髓复发;再诱导方案;儿童

Clinical effect of two different regimens in treatment of acute lymphoblastic leukemia children with bone marrow recurrence

ZHAO Bei-Bei, CHEN Xiao-Juan, GUO Ye, YANG Wen-Yu, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, ZHANG Li, RUAN Min, LIU Xiao-Ming, LIU Fang, LIU Tian-Feng, QI Ben-Quan, ZHU Xiao-Fan. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases 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 short-term effect of two different re-induction regimens in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) children with bone marrow recurrence. **Methods** A retrospective analysis was performed for 57 ALL children with bone marrow recurrence. According to their treatment regimen, they were divided into two groups: VMDP (vincristine+mitoxantrone+dexamethasone+PEG-asparaginase; $n=42$) and VIDP (vincristine+idarubicin+dexamethasone+PEG-asparaginase; $n=15$). The two groups were compared in terms of complete response rate and incidence rate of adverse reactions. **Results** There was no significant difference in complete response rate between the VMDP and VIDP groups (74% vs 73%, $P>0.05$). All children experienced grade ≥ 3 hematological adverse events. The VMDP group had a significantly lower chemotherapy-related mortality rate than the VIDP group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of infection between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** For ALL children with bone marrow recurrence, both re-induction regimens can achieve a relatively high complete response rate, and VMDP regimen has a lower chemotherapy-related mortality rate and can thus be used as an option for re-induction in ALL children with bone marrow recurrence.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(4): 346-349]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Marrow recurrence; Re-induction regimen; Child

[收稿日期] 2019-08-07; [接受日期] 2020-03-11

[作者简介] 赵贝贝,女,硕士,主治医师。

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

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤之一, 居儿童病死原因第二位^[1-3]。随着检测手段的提高和治疗方案的改进, 我国 ALL 患者 5 年或 5 年以上生存率接近 80%, 欧美国家可达 85%~90%^[4-6]。但仍有 15%~20% 的 ALL 患儿出现复发, 而复发患儿的总生存率只有 40%~70%^[7], 是影响长期生存的最主要原因。复发后的挽救治疗是进一步提高疗效的关键, 目前尚无公认的再诱导方案。本研究就 2008 年 4 月至 2015 年 4 月骨髓复发的 ALL 患儿应用不同再诱导方案治疗的近期疗效、不良反应等进行回顾性分析, 为 ALL 骨髓复发后的再诱导治疗提供经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 4 月至 2015 年 4 月在中国医学科学院血液病医院、按中国儿童白血病协作组 (Chinese Children Leukemia Group, CCLG) -ALL 2008 (CCLG-ALL 2008) 方案治疗后出现骨髓复发的 ALL 患儿 57 例为研究对象。根据治疗方案分为 VMDP 组 ($n=42$) 和 VIDP 组 ($n=15$)。儿童 ALL 的诊断、缓解及复发标准参照《血液病诊断和疗效标准》第 3 版^[8]。极早期复发指复发距初次诊断 <18 个月; 早期复发指复发距初次诊断 ≥ 18 个月, 且距治疗结束 ≤ 6 个月; 晚期复发指复发距治疗结束 >6 个月^[9]。临床危险度分层参照 CCLG-ALL 2008 方案^[10]。

1.2 用药方案

VMDP 组: 米托蒽醌, 4~6 mg/m², 第 1、8 天; 培门冬酰胺酶, 2500 IU/m² (最大量不超过 3750 IU), 第 1、15 天; 长春新碱 1.5 mg/m² (最大量不超过 2 mg), 第 1、8、15、22 天; 地塞米松 8 mg/m², 第 1~28 天, 后逐渐减停。

VIDP 组: 去甲氧柔红霉素, 4~6 mg/m², 第 1、8 天; 培门冬酰胺酶, 2500 IU/m² (最大量不超过 3750 IU), 第 1、15 天; 长春新碱 1.5 mg/m² (最大量不超过 2 mg), 第 1、8、15、22 天; 地塞米松 8 mg/m², 第 1~28 天, 后逐渐减停。

1.3 不良反应的评估

不良反应参照常见不良反应事件评价标准

(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v 4.03^[11]。

1.4 随访时间

采用门诊和 / 或电话联系方式随访。随访时间均从入组之日起至末次失访或死亡日期, 随访时间截至 2018 年 7 月, 中位随访时间 18 个月 (范围: 1~81 个月)。共 4 例失访, 均为 VMDP 组患儿。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数 (范围) 表示。计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

VMDP 组和 VIDP 组复发年龄、性别、复发时 WBC、免疫分型、危险分层、复发时间、复发部位比较差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [例 (%)]

项目	VMDP 组 (n=42)	VIDP 组 (n=15)	χ^2 值	P 值
复发年龄 (岁)				
≤ 5	9(21)	4(27)	2.063	0.356
5~	16(38)	8(53)		
≥ 10	17(40)	3(20)		
性别				
男	24(57)	10(67)	0.417	0.519
女	18(43)	5(33)		
复发时 WBC($\times 10^9/L$)				
≤ 50	39(93)	14(93)	-	0.717
50~	2(5)	0(0)		
≥ 100	1(2)	1(7)		
免疫分型				
B 细胞型	41(98)	14(93)	-	0.461
T 细胞型	1(2)	1(7)		
危险度分层				
标危	13(31)	4(27)	-	0.785
中危	9(21)	2(13)		
高危	20(48)	9(60)		
复发时间				
极早期	15(36)	4(27)	-	0.452
早期	14(33)	8(53)		
晚期	13(31)	3(20)		
复发部位				
单纯骨髓复发	34(81)	9(60)	-	0.104
合并髓外复发	8(19)	6(40)		

2.2 完全缓解率

VMDP组完全缓解 (complete response, CR) 率31例 (74%)，VIDP组CR率11例 (73%)，两组间CR率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.001, P=1.000$)。

2.3 不良反应

57例患儿化疗后均出现严重的骨髓抑制，VMDP组中性粒细胞计数 (ANC) 中位值为0 (范围: $0\sim 0.46 \times 10^9/L$)，中位出现时间为14 d (范围: 1~27 d)，中位持续时间为24 d (范围: 3~60 d)。VIDP组ANC中位值为0 (范围: $0\sim 0.27 \times 10^9/L$)，中位出现时间为13 d (范围: 2~40 d)，中位持续

时间为30 d (范围: 9~45 d)。所有患儿均发生3级或3级以上不良反应事件，见表2。

VMDP组中感染发生率为81% (34/42)，感染中位出现时间为化疗开始后15 d (范围: 1~64 d)，仅1例因严重感染死亡。VIDP组中感染发生率为87% (13/15)，感染中位出现时间为化疗开始后15 d (范围: 1~24 d)，1例因呼吸循环衰竭死亡，1例因颅内感染死亡，1例因脓毒症死亡。VMDP组化疗相关病死率低于VIDP组 ($\chi^2=4.259, P=0.039$)。两组间感染发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.024, P=0.878$)。

表2 57例患儿的总体及两方案的不良反应 [例 (%)]

项目	3级		4级		5级	
	VMDP组 (n=42)	VIDP组 (n=15)	VMDP组 (n=42)	VIDP组 (n=15)	VMDP组 (n=42)	VIDP组 (n=15)
贫血	33(79)	5(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ANC减少	0(0)	0(0)	42(100)	15(100)	0(0)	0(0)
PLT减少	9(21)	0(0)	29(69)	15(100)	0(0)	0(0)
ALT	3(7)	1(7)	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)
AST	3(7)	3(20)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
口腔炎	13(31)	5(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
恶心、呕吐	42(100)	15(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
上呼吸道感染	4(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺部感染	12(29)	6(40)	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)
脓毒症	0(0)	0(0)	10(24)	1(7)	1(2)	1(7)
鼻窦炎	1(2)	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肠梗阻	3(7)	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
下消化道出血	2(5)	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
发热伴粒缺	10(24)	2(13)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
心脏衰竭	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	1(7)
呼吸衰竭	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	1(7)
惊厥	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7)

注: [ANC] 中性粒细胞计数; [PLT] 血小板; [ALT] 丙氨酸氨基转移酶; [AST] 天冬氨酸氨基转移酶。

3 讨论

造血干细胞移植是治疗复发儿童 ALL 的有效方案，然而移植前骨髓是否获得缓解，直接关系到移植的成败。近年来，嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CART) 治疗对一些复发 ALL 患儿的缓解提供了新的手段^[12]，目前该技术仍然存在技术、经费、靶点等局限性，因而在临床实践中受限。也有相关研究提示博纳吐单抗在治疗复发 ALL 患儿中也有一定的疗效^[13]，然而高额的费用也不能作为常规治疗方案。目前国内外尚无统

一的再诱导方案。含有氯法拉滨或硼替佐米等新药的再诱导方案，再次 CR 率分别达到了 52%、67%^[14-15]。而 Cooper 等^[16]报道联合应用氯法拉滨和阿糖胞苷治疗复发的儿童 ALL，CR 率仅为 14%。近年来国外有协作组尝试应用含米托蒽醌的 VDMP (长春地辛 + 地塞米松 + 米托蒽醌 + 培门冬酰胺酶) 方案治疗复发儿童 ALL，取得了较好的疗效。Parker 等^[9]报道 VDMP 方案治疗复发儿童 ALL CR 率达到 61%。Sun 等^[17]应用类似的 VDMP 方案，CR 率为 84.7%。尽管国内此类报道较少，但江苏小儿血液协作组关于 VDMP 方案治疗复发儿童 ALL 的多中心研究，其 CR 率为 89.5%^[18]。

本中心邹尧等^[19]曾尝试用大剂量甲泼尼龙联合方案(大剂量甲泼尼龙+长春新碱+柔红霉素+依托泊苷+环磷酰胺+甲氨蝶呤+阿糖胞苷), CR率为94%。本研究结果显示含有米托蒽醌的VMDP组,其CR率为74%,与国内外报道结果相似,舍去甲氧柔红霉素的VIDP组,其CR率为73%。本研究中两个方案CR率差异无统计学意义,都可以取得比较高的疗效。

目前针对复发儿童ALL的挽救治疗,大多为传统药物的不同组合及剂量变化,随之增加了化疗药物的不良反应,使得部分患儿因感染而失去治疗机会。因此,合适的化疗方案对复发ALL患儿是非常重要的。据ALL-R3协作组的报道^[9],米托蒽醌组($n=103$)有5例、去甲氧柔红霉素组($n=109$)有5例因诱导化疗导致死亡,化疗相关病死率分别为4.9%及4.6%,差异无统计学意义。Sun等^[17]报道VDMP化疗后出现3级及3级以上感染占90%,非血液不良反应占97%。范俊杰等^[18]报道的VMDP方案感染率达到97.6%,并有1例因严重肺部感染死亡。本研究方案中,VMDP方案感染发生率为81%,仅1例(2%)患儿发生严重感染死亡,VIDP方案感染发生率为87%,仅3例(20%)患儿发生严重感染死亡。总之,与国内外文献报道比较,针对骨髓复发的儿童ALL,两种再诱导方案均能获得较高的CR率,且VMDP化疗方案引起的相关病死率更低,可作为儿童ALL骨髓复发再诱导方案的选择。

由于本研究样本量较小,仍需多中心临床研究进一步评估VMDP的疗效。

[参 考 文 献]

- [1] Zheng R, Peng X, Zeng H, et al. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000-2010 period: a population-based study[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(2): 176-180.
- [2] 陈晓平, 吕娜, 李永辉, 等. 44例青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病治疗的回顾性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 14-18.
- [3] Singh N, Frey NV, Grupp SA, et al. CAR T cell therapy in acute lymphoblastic leukemia and potential for chronic lymphocytic leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(6): 28.
- [4] Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1663-1669.
- [5] Pui CH. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25(4): 341, 346-347.
- [6] Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, et al. Long-term results of NOPHO ALI-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 345-354.
- [7] Tallen G, Rätei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14): 2339-2347.
- [8] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [9] Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9757): 2009-2017.
- [10] 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.
- [11] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0[DB/OL]. (2010-06-14) [2019-08-01]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.
- [12] Ghorashian S, Kramer AM, Onuoha S, et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR[J]. *Nat Med*, 2019, 25(9): 1408-1414.
- [13] Camuset M, Grain A, Lorton F, et al. Use of blinatumomab in children acute lymphoblastic leukemia in the Grand Ouest interregion: a chance for all[J]. *Bull Cancer*, 2019, 106(3): 206-215.
- [14] Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(3): 371-378.
- [15] Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(2): 254-259.
- [16] Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(7): 1141-1147.
- [17] Sun W, Orgel E, Malvar J, et al. Treatment-related adverse events associated with a modified UK ALLR3 induction chemotherapy backbone for childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(11): 1943-1948.
- [18] 范俊杰, 何海龙, 卢俊, 等. 中国儿童复发急性淋巴细胞白血病应用VDMP方案再诱导的安全性和有效性的评估—江苏小儿血液协作组报告[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(4): 1033-1037.
- [19] 邹尧, 张丽, 陈晓娟, 等. 大剂量甲泼尼龙联合方案治疗复发或高危儿童急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2007, 16(3): 195-198.

(本文编辑: 王颖)