

·技术研究·

儿童高危和超高危急性淋巴细胞白血病的预后因素分析

罗学群, 柯志勇, 黄礼彬, 官晓清, 张婷婷, 张映川, 林苑, 张晓莉, 朱佳, 刘全梁
(中山大学附属第一医院儿科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨影响我国儿童高危急性淋巴细胞白血病(HR-ALL)治疗和预后的因素。【方法】收集1999年5月-2007年3月在我院儿科初诊符合HR-ALL的患儿76例,其中VHR-ALL组41例。治疗上非VHR-ALL用蓉城98高危或ALLIC BFM2002MR方案化疗,VHR-ALL用中山大学附属第一医院高危方案化疗。【结果】总放弃治疗率25%,总预期6年无病生存率(EFS)49.3%,坚持治疗者EFS 64.7%,非VHR-ALL组坚持治疗者EFS 78.8%。Cox模型分析显示诱导33 d不缓解或BCR-ABL阳性是不良的独立预后因素,高强度化疗不能改变其预后差的特性,而泼尼松不敏感与其它任一项高危因素并存时复发的危险性明显增高。【结论】放弃治疗和复发是本组治疗失败的前2位原因,多数HR-ALL如能坚持合理治疗应有信心获得较好的预后,诱导33 d不缓解或BCR-ABL阳性患者应争取造血干细胞移植,2项或以上高危因素并存对预后的影响值得深入研究。

关键词: 白血病,淋巴细胞,急性;儿童;高危;治疗失败;预后因素

中图分类号:R725.52 文献标识码:A 文章编号:1672-3554(2008)06-0767-05

Analysis of Prognostic Factors of High-risk and Very High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

LUO Xue-qun, KE Zhi-yong, HUANG Li-bin, GUAN Xiao-qing, ZHANG Ting-ting, ZHANG Ying-chuan,
ZHANG Xiao-li, ZHU Jia, LIU Quan-liang
(Department of Pediatric, The First Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To analyze the treatment outcome and prognostic factors of childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL) in China.【Methods】During May 1999 to March 2007, 76 children were newly diagnosed with HR-ALL (41 with VHR-ALL). Treatment protocols were China-98 high-risk/ALLIC BFM2002MR and in-house high-risk protocol for non-VHR and VHR patients respectively.【Results】The rate of treatment abandonment was 25%. 6-year possibility event-free survival (EFS) of all cases was 49.3%. When the abandoned cases were excluded, the EFS was 64.7%, and for patients with non-VHR-ALL, 78.8%. Either NR on day 33 or BCR-ABL remained as an adverse independent risk factor although more intense chemotherapy was administrated. The risk of relapse was significantly increased when PPR and any another risk factor coexisted.【Conclusion】Abandonment and relapse were two major causes of treatment failure in this group. Confidence should be built up since most children with HR-ALL could have a good outcome if they received appropriate treatment. Those with NR on day 33 or BCR-ABL positive should receive stem cell transplantation. The influence of two or more risk factors coexisting on prognosis is to be further evaluated.

Key words: leukemia, lymphocytic, acute; childhood; high-risk; treatment failure; prognostic factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(6): 767-771, 776]

收稿日期: 2008-04-02

基金项目: 广东省自然科学基金(07001649)

作者简介: 罗学群(1961-),男,广东兴宁人,硕士,副教授,儿科血液肿瘤专业,E-mail:L-xuequn@126.com

在发达国家儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的整体治愈率达80%,标危ALL的治愈率可高达90%^[1-2],然而高危ALL(high-risk acute lymphoblastic leukemia, HR-ALL)的预后仍没有明显改善,其长期无病生存率只有49%~70%左右^[3-7]。目前国际上对儿童HR-ALL的划分仍未统一^[3,8],这是造成各家报道预后不同的主要原因之一。按National Cancer Institute(NCI)的划分,有下列因素之一如年龄<1岁或>10岁、外周血白细胞(white blood cell count, WBC)计数 $> 50 \times 10^9/L$ 、T-ALL、初诊有中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)、诱导治疗反应差、BCR-ABL或MLL-AF4阳性属高危^[9],主要按照该定义治疗的HR-ALL长期无病生存率(EFS)约60%~70%^[3-5],而Berlin-Frankfurt-Munster(BFM)协作组定义的HR-ALL为有下列至少一项:泼尼松不敏感,诱导治疗反应差,BCR-ABL或MLL-AF4阳性,其长期无病生存率49%~57%^[6-7],因此可以认为BFM定义的HR-ALL其危险程度更高,有作者将其列为极高危ALL(VHR-ALL)^[8]。儿童ALL的预后除上述危险因素外,还与种族有关^[10]。然而我国针对儿童HR-ALL的研究报道极少^[11-12],且无具体的预后因素分析。影响我国儿童HR-ALL的治疗和预后的因素是什么?目前还没有很好的答案。

1 材料和方法

1.1 对象

1999年5月至2007年3月在我院儿科初诊的ALL中,有高危因素、且无接受移植治疗(无合适供体或经济原因)的ALL共76例。高危的诊断是参考Saarine-Pihkala等^[3]和IC BFM2002^[13]对高危的定义,即至少有下列一项:①<1岁;②WBC $> 50 \times 10^9/L$;③诊断时合并CNSL和(或)睾丸白血病(TL);④T-ALL;⑤BCR-ABL/MLL-AF4阳性;⑥泼尼松不敏感;⑦从泼尼松治疗起诱导第15天骨髓M3(骨髓原幼淋 $> 25\%$),且年龄 > 6 岁或WBC $> 20 \times 10^9/L$;⑧诱导33d未缓解。其中符合⑤~⑧者归入VHR-ALL。成熟B-ALL的患儿不在本研究范围。76例的年龄0.1~15岁(中位7岁),男54例,女22例,其中<1岁2例,WBC $> 50 \times 10^9/L$ 53例,CNSL 2例,T-ALL 23例,泼尼

松不敏感 27例,诱导早期反应差 13例,诱导不缓解 8例,BCR-ABL阳性 9例。

1.2 诊断

1.2.1 形态学诊断 骨髓涂片根据FAB分类诊断,包括过氧化酶细胞化学染色。

1.2.2 免疫学分型 流式细胞仪检测骨髓细胞HLA-DR、CD34、CD19、CD10、CD22、CD20、Cyu、SmIg、CD7、CD5、CD3、CD13和CD33单抗。

1.2.3 细胞遗传学或分子遗传学分型 2004年10月前用染色体显带分析检查t(9;21)/t(4;11),之后采用FISH技术检查BCR-ABL/MLL-AF4。

1.3 治疗

对于非VHR-ALL,1999年5月至2002年10月采用蓉城98高危方案化疗^[14],之后根据IC BFM2002的诊治标准采用其MR方案治疗^[13],该2套方案化疗强度十分接近。VHR-ALL则采用我院儿童高危ALL方案(中山大学附属第一医院高危方案)进行更高强度的化疗。各方案的组成见表1。诱导未缓解者给予中山一院高危方案中的巩固方案一疗程再次强烈诱导,获缓解者进入巩固治疗。所有患者均在专科肿瘤病房化疗,实行严格的护理和病房管理制度,只允许一位家长陪护,禁止探视,病房定期通风和紫外线消毒,每日定期清洁口腔,便后清洁肛周,中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时进入层流床,微波炉消毒食物。

1.4 统计学方法

长期无病生存率是指从诊断起到事故发生,事故包括最终不能缓解(再次诱导能缓解者不属此列)、放弃治疗、复发、死亡和失访,无病生存率(DFS)是指从完全缓解起到事故的发生,事故发生的定义同长期无病生存率。随访时间截至2007年10月31日。生存分析采用Kaplan-Meier方法,标准误用 s_e 表示。Cox比例风险模型用于预后因素分析(剔除变量标准:0.05进入,0.10剔除),如患者同时有一项以上的高危因素,各项高危因素并存对预后的影响用预后指数PI表示^[15]。数据分析由SPSS10完成。取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗失败及其原因

治疗失败的原因按发生率的高低分别是:治疗前或完成诱导治疗前放弃治疗 12例,复发 12

表1 具体化疗方案

Table 1 Chemotherapy details of the protocols

	China-98 ¹⁾	Modified BFM ¹⁾	In-house VHR-ALL protocol ²⁾
Induction	prednisone 60 mg/m ² PO d1-28 VCR 1.5 mg/m ² IV d8, 15, 22, 28 DNR 30 mg/m ² IV d8-10 L-Asp 5000 U/m ² IV d9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23	prednisone 60 mg/m ² PO d1-7 dexamethasone 6 mg/m ² PO d8-29 VCR 1.5 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 DNR 30 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 L-Asp 5 000 U/m ² IV d12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	prednisone 60 mg/m ² PO d1-7 dexamethasone 6 mg/m ² PO d8-29 VCR 1.5 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 DNR 30 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 L-Asp 5 000 U/m ² IV d12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Consolidation	CTX 1 g/m ² IV d1 Ara-C 1 g/m ² IV q12h d2-4 6MP 50 mg/m ² PO d1-7	CTX 1 g/m ² IV d1,28 Ara-C 75 mg/m ² SC d3-6, 10-13, 17-20, 24-27 6MP 60 mg/m ² PO d1-28	Ara-C 1.5 g/m ² IV q12h d1-3 MA 10 mg/m ² IV d2-3 L-ASP 10 000 U/m ² IV d5,8,11,14 Repeat one course when hemogram recovers
CNSL/TL prophylaxis	MTX 5 g/m ² IV d1, 11, 22 6MP 75 mg/m ² PO d1-7 11-17 22-28	MTX 5 g/m ² IV d8, 22, 36, 50 6MP 25 mg/m ² PO d1-56	MTX 5 g/m ² IV d2, 12, 23 6MP 75 mg/m ² PO d1-7, 11-17, 22-28
Reinduction 1	prednisone 60 mg/m ² PO d1-14 VCR 1.5 mg/m ² IV d1, 14 DNR 30 mg/m ² IV d1, 8 L-Asp 5 000 U/m ² IV d2, 4, 6, 8	dexamethasone PO 10 mg/m ² d1-21 VCR 1.5 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 ADM 30 mg/m ² IV d8, 15, 22, 29 L-Asp 10 000 U/m ² IV d8, 11, 14, 17	CTX 1 g/m ² IV d1 Ara-C 1 g/m ² IV q12h d2-4 6MP 50 mg/m ² PO d1-7
Reinduction 2	eptoposide 200 mg/m ² IV d1, 4, 7 Ara-C 300 mg/m ² IV d1, 4, 7	CTX 1 g/m ² IV d1 Ara-C 75 mg/m ² SC d3-6, 10-13 6MP 60 mg/m ² PO d1-15	eptoposide 200 mg/m ² IV d1, 4, 7 Ara-C 300 mg/m ² IV d1, 4, 7
Maintenance ³⁾	MTX 25 mg/m ² PO d1, 8, 15 and 6MP 75 mg/m ² PO d1-21 every 4 weeks VCR 1.5 mg/m ² IV d22 and prednisone 60 mg/m ² PO d22-28 every 4 weeks	MTX 20 mg/m ² PO weekly 6MP 50 mg/m ² PO daily	MTX 20 mg/m ² PO weekly 6MP 50 mg/m ² PO daily
Intensification	1. dexamethasone 15 mg/m ² PO d1-7 CTX 1 g/m ² IV d1 VCR 1.5 mg/m ² IV d1 Ara-C 75 mg/m ² SC q12h d1-7 Administered at the end of 1st year from diagnosis 2. Reinduction 1, at the end of 2nd year. 3. Reinduction 2, at the end of 3rd year 4. CNSL/TL prophylaxis, administered in 9th month from diagnosis, every 3 months for 8 courses		dexamethasone 15 mg/m ² PO d1-7 CTX 1 g/m ² IV d1 VCR 1.5 mg/m ² IV d1 Ara-C 75 mg/m ² SC q12h d1-7 Administered at the end of 3 rd month From the beginning of maintenance

1) For patients with HR-ALL. 2) For patients with VHR-ALL. 3) The duration of maintenance therapy was 3 years for patients treated on China-98, 1.5 years on modified BFM and 2 years on in-house Protocol. During the entire therapy each patient received 18 intrathecal injections (MTX and dexamethasone) on China-98, 15 on modified BFM and 16 on in-house Protocol. Patients on modified BFM and in-house Protocol received cranial radiotherapy at the beginning of maintenance, on dosage of 18Gy when they had initial CNSL and were aged more than 2 years, 12 Gy when they had initial CNSL and were aged 1~2 years or were T-ALL without CNSL and aged more than 2 years.

例, 诱导 33 d 未缓解 8 例(其中 2 例放弃继续治疗, 6 例接受再次强烈诱导, 5 例获缓解), 诱导 33 d 结束后放弃继续治疗 7 例(其中已缓解 5 例, 未

缓解 2 例), 诱导治疗期间和缓解后治疗相关死亡各一例(分别是感染性休克和间质性肺炎)。本组总放弃治疗率 25.0%(19/76), 根据与病人家属的

谈话记录,以经济原因为理由放弃的占 84.2% (16/19),以治疗信心不足为理由放弃的占 9% (2/19),自行找“中医”治疗而自动出院的占 5.3% (1/19)。在复发的 12 例中,首先复发的部位按发生率的高低分别是骨髓 66.7% (8/12), 中枢神经系统 18.2% (2/11), 骨髓、中枢神经和睾丸同时复发 9.1% (1/11), 骨髓和睾丸同时复发 9.1% (1/11)。

在已获缓解并坚持治疗的患者中,单独中枢神经系统复发的发生率 3.7% (2/54)。

2.2 缓解率和远期疗效

本组 76 例中除去诱导结束前放弃治疗和死亡的病例,能完成 33 d 诱导治疗的患者缓解率 87.3% (55/63), 8 例未缓解的病例中有 6 例接受更强烈的再次诱导, 5 例获得缓解。远期预后见表 2。

表 2 预期 6 年长期无病生存率和无病生存率
Table 2 Probability of EFS and DFS at 6-year

	VHR-ALL (n = 41)		Non-VHR-ALL (n = 35)		VHR + Non-VHR ALL (n = 76)	
	All patients	No abandonment ¹⁾	All patients	No abandonment ¹⁾	All patients	No abandonment ¹⁾
EFS(SE)	50.5%(0.087)	57.2%(0.093)	54.0%(0.094)	78.8%(0.103)	49.3%(0.070)	64.7%(0.081)
DFS(SE)	56.6%(0.098)	64.5%(0.098)	72.7%(0.104)	78.8%(0.103)	63.5%(0.081)	69.4%(0.098)

1) Patients who did not abandon treatment, of whom the number was 57 in VHR + Non-HR group, 32 in VHR group and 25 in Non-VHR group (10 treated on China-98 protocol and 15 on Modified BFM).

2.3 复发的危险因素

Cox 比例风险模型分析各种高危因素对预后的影响,包括外周血 WBC、T-ALL、BCR-ABL 融合基因、对泼尼松的反应、诱导 15 d 和 33 d 的反应等,而初诊合并 CNSL 者由于例数少(2 例)、小于 1 岁的患儿放弃治疗,均未纳入分析。表 3 显示诱导 33 d 不缓解或 BCR-ABL 阳性的患儿即使纳入 VHR-ALL 组并接受类似急非淋方案的高强度化疗,仍然分别是复发的高危因素,具有独立预后意义,表示比诱导 33 d 缓解或 BCR-ABL 阴性的患儿复发危险性分别高 6 倍或 8 倍以上。其余各单项高危因素未显示出独立预后意义,但如果患者有这些因素中的 1 项或同时 2 项以上,对预后的影响用预后指数 PI 表示,PI 大于 0 表示复发的危险性高于本组总体的平均水平,数值越大危险性越高,小于 0 则相反。PI 值:高 WBC -0.926,泼尼松不敏感 -0.301,诱导 15 d 骨髓 M3 -0.796, T-ALL -0.790, 诱导 33 d 不缓解 0.504, BCR-ABL 阳性 0.823, 高 WBC + 泼尼松不敏感 0.051, 高 WBC + 诱导 15 d 骨髓 M3 -0.444, 高 WBC + T-ALL -0.438, 泼尼松不敏感 + 诱导 15 d 骨髓 M3 0.181, 泼尼松不敏感 + T-ALL 0.187, 诱导 15 d 骨髓 M3 + T-ALL -0.308, 高 WBC + 诱导 15 d 骨髓 M3 + T-ALL 0.044。可看出如果患者同时存在 2 项高危因素,泼尼松不敏感合并其它任何一项高危因素复发的危险性高于本组的平均水平,而其它因素只有在 3 项同时存在时其复发的危险性才

超出平均水平。

表 3 Cox 比例风险模型分析复发的危险因素

Table 3 Relapse-risk factors in Cox regression model

Variable	Relative risk (95% CI)	P value
WBC > 50 × 10 ⁹ /L	1.422(0.384 ~ 5.262)	0.598
T-ALL	1.630(0.526 ~ 5.059)	0.398
BCR-ABL	8.174(2.009 ~ 33.276)	0.003
Prednisone response	2.658(0.815 ~ 8.662)	0.105
Slow induction response	1.620(0.426 ~ 6.164)	0.480
NR after induction	6.160(1.844 ~ 20.583)	0.003

3 讨论

放弃治疗是治疗失败的第一位原因,本组总放弃治疗 19 例,比复发(12 例)、最终不缓解(1 例)、治疗相关死亡(2 例)的总和还要多,家庭经济和对治疗的信心是放弃治疗的主要原因。本组总的预期 EFS 为 49.3%,明显低于国外先进国家具有类似高危因素 ALL 的治疗结果^[3-5],但当剔除放弃治疗病例后 EFS 达到 64.7%,与国外的报道接近,说明放弃治疗是重要的影响因素。另外,在坚持治疗的患者中(除去放弃治疗病例)预期 DFS 接近 70%,提示儿童 HR-ALL 如获诱导缓解、并坚持合理的治疗仍有较好的长远预后。

关于高危 ALL 的划分,尽管国际上仍存有差异^[3,8],但现在趋向于认为由于化疗方案的改进, WBC > 50 × 10⁹/L (> 200 × 10⁹/L 除外)、年龄大

于10岁或T-ALL等因素不再显示出高危的特征^[3,16],没有必要用过强的化疗或干细胞移植去治疗,BFM协作组将具有上述因素的患儿归入中危组,用中危方案治疗。IC BFM2002(MR,中危)方案与蓉城98高危方案的化疗强度相近,本组显示用该2方案治疗具有上述因素的非VHR-ALL预后良好,坚持治疗者EFS78.8%,与BFM协作组用ALL-BFM95治疗的结果接近(EFS82%)^[7]。泼尼松不敏感、年长或初诊高白细胞血症的患儿诱导15d骨髓M3、诱导33d不缓解或BCR-ABL阳性属预后更差的高危因素^[6,17],具有这些高危因素的本组VHR-ALL即使采用强度更高、类似急非淋方案的巩固化疗其预后仍不理想,Cox比例风险模型分析显示高强度化疗使前2项高危因素未显出复发的高风险,但后2项(诱导33d不缓解和BCR-ABL阳性)依然保持是复发的高危因素,是VHR-ALL组预后差的主要原因。另外本组其它高危因素虽未显示出独立预后意义,但泼尼松不敏感值得注意,只要有任一项其它高危因素与其同时存在复发的危险性明显增高。关于多项高危因素并存对预后的影响、影响的程度以及治疗方式的选择,仍有待日后更多的研究去回答。本组初诊有CNSL或TL的高危ALL由于例数少未能进行单独预后分析,有报道认为现代治疗方案已使其不再是独立的预后危险因素^[3,18-19]。而1岁以下的ALL除了WBC > 100 × 10⁹/L、6个月以下、泼尼松不敏感或MLL-AF4外通过强化疗仍能取得较好的预后,其中MLL-AF4是最主要的预后不良因素^[20]。

综上所述我们认为,只要合理地治疗,多数HR-ALL应有信心获得较好的预后,遗憾的是放弃治疗是目前影响我国儿童HR-ALL治疗和总体预后的主要原因之一。复发率较高是治疗失败的另一重要原因,诱导不缓解和BCR-ABL阳性是两大危险因素,加强化疗也未能改变其预后不良的特性。多项高危因素协同对预后影响的研究值得重视,这为治疗方案进行有针对性的改进和是否需接受干细胞移植提供更多的依据,而这通过多中心协作、收集足够的病例进行分析会得到更好的答案。

(中山大学公共卫生学院统计学教研室骆福添教授为本文的统计学分析提供宝贵的指导意见,特此鸣谢)

参考文献:

- [1] Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2007,109(3):896-904.
- [2] Tzortzou-Stathopoulou F, Moshovi MA, Papadopoulou AL, et al. Could intensified treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia improve outcome independently of risk factors? [J]. *Eur J Haematol*, 2005,75(5):361-369.
- [3] Saarine-Pihkala UM, Gustafsson G, Carlsen N, et al. Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): Nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004,42(1):8-23.
- [4] Li CK, Chik KW, Chan GC, et al. Treatment of lymphoblastic leukemia in Hong Kong children: HKALL 93 study[J]. *Hematol Oncol*, 2003,21(1):1-9.
- [5] Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82,85,89 and 92[J]. *Leukemia*, 2000,14(12):2234-2239.
- [6] Arico M, Valsecchi MG, Conter V, et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II [J]. *Blood*, 2002,100(2):420-426.
- [7] Mörücke 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.
- [8] Uderzo C, Balduzzi A. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in childhood very high risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a controversial issue [J]. *Haematologica*, 2002,87(8 suppl):47-50.
- [9] Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 1996,14(1):18-24.
- [10] Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute (下转第776页 to page 776)