

论著·临床研究

急性淋巴细胞白血病儿童治疗失败原因的分析

朱嘉蔚, 李 红, 邵静波, 张 娜, 杨静薇, 陈 凯, 王 真, 蒋 慧

上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院血液肿瘤科, 上海 200040

[摘要] **目的**·分析急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 儿童治疗失败的原因, 探讨减少治疗失败的策略。**方法**·回顾性研究 2006 年 1 月至 2017 年 6 月于上海市儿童医院初诊的 330 例 ALL 患儿中的治疗失败者, 分析其治疗失败的原因; 并按不同原因分别分析这些患儿的临床特征。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 COX 回归模型分析患儿的复发率、复发患儿的总生存 (overall survival, OS) 率及影响复发的危险因素; 采用 χ^2 检验分析不同危险度患儿感染出现阶段的差异。**结果**·330 例 ALL 患儿中治疗失败 84 例, 治疗失败原因包括疾病复发 (58 例)、因严重感染死亡 (19 例)、第二肿瘤发生 (2 例) 和其他原因导致死亡 (5 例)。58 例复发患儿的中位复发时间为 27 (2~95) 个月, 5 年累积复发率为 $(18.2 \pm 2.3)\%$, 10 年累积复发率为 $(22.4 \pm 2.9)\%$ 。多因素 COX 回归分析发现, 早期泼尼松治疗反应不佳 ($HR=5.43$, $P=0.000$)、疾病中高危险度 ($HR=2.26$, $P=0.017$) 是复发的独立危险因素。按复发时间分析, 很早期复发患儿的 5 年 OS 率为 $(16.7 \pm 10.2)\%$, 显著低于早期复发和晚期复发患儿 (均 $P=0.000$)。按复发部位分析, 单纯骨髓复发患儿的 5 年 OS 率为 $(42.0 \pm 10.2)\%$, 显著低于单纯髓外复发患儿 ($P=0.044$)。55 例并发严重感染的患儿中, 26 例为脓毒症, 20 例为呼吸道感染合并急性呼吸窘迫综合征, 9 例为严重肠道感染。不同危险度患儿感染出现阶段的分布差异有统计学意义 ($P=0.019$), 低危患儿在诱导巩固治疗阶段更易并发严重感染 ($P=0.022$), 中高危患儿在中期强化治疗阶段更易并发严重感染 ($P=0.044$)。**结论**·复发及因感染死亡是 ALL 患儿治疗失败的主要原因; 积极预防并治疗很早期复发及感染可降低治疗失败发生率, 提高患儿长期生存率。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 儿童; 治疗失败; 复发; 感染**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.010 **[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

A clinical study on treatment failure of childhood acute lymphoblastic leukemia

ZHU Jia-shi, LI Hong, SHAO Jing-bo, ZHANG Na, YANG Jing-wei, CHEN Kai, WANG Zhen, JIANG Hui

Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the reasons for the treatment failure of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), and explore the strategy in failure reduction. **Methods**·A retrospective study was conducted on the cases with treatment failure in 330 children who were initially diagnosed as having ALL in Shanghai Children's Hospital from January 2006 to June 2017 to analyze the reasons for failure. The clinical characteristics of the children with different reasons were analyzed respectively. Kaplan-Meier survival curve analysis and COX regression model were used to explore the recurrence rate, overall survival (OS) rate and risk factors of recurrence. The difference of the stages of infection occurrence in the children with different risk levels was explored by χ^2 test. **Results**·Among the 330 children with ALL, 84 cases failed in treatment. The reasons for treatment failure included disease recurrence (58 cases), death due to severe infection (19 cases), second tumor occurrence (2 cases), and death from other causes (5 cases). Totally 58 ALL children relapsed, whose median recurrence time was 27 (2~95) months. The 5-year cumulative recurrence rate was $(18.2 \pm 2.3)\%$, and the 10-year cumulative recurrence rate was $(22.4 \pm 2.9)\%$. Multivariate analysis showed that poor treatment response in the early stage ($HR=5.43$, $P=0.000$) and medium and high risk of disease ($HR=2.26$, $P=0.017$) were independent risk factors for recurrence. According to the recurrence time, the 5-year OS rate of children with very early recurrence was $(16.7 \pm 10.2)\%$, significantly lower than that of children with early and late recurrence ($P=0.000$). According to the location of recurrence, the 5-year OS rate of children with simple bone marrow recurrence was $(42.0 \pm 10.2)\%$, significantly lower than that of children with simple extramedullary recurrence ($P=0.044$). Of the 55 children with severe infection, 26 cases had sepsis, 20 cases had respiratory infection with acute respiratory distress syndrome, and 9 cases had severe intestinal infection. There were statistically significant differences in the stage distribution of infection occurrence in the children with different risk levels ($P=0.019$). Low-risk children were more likely to have serious infection during the induction and consolidation treatment phase ($P=0.022$), and medium-and-high-risk children were more likely to have serious infection in the mid-stage of intensive treatment ($P=0.044$). **Conclusion**·Recurrence and death from infection are the main causes for treatment failure in childhood ALL. Active prevention and treatment of very early recurrence and infection can reduce the incidence of treatment failure and improve the long-term survival rate of the children.

[Key words] acute lymphocytic leukemia (ALL); children; treatment failure; recurrence; infection**[基金项目]** 上海市科学技术委员会科研计划项目 (18ZR1431200)。**[作者简介]** 朱嘉蔚 (1987—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: zhujiashijoy@hotmail.com。**[通信作者]** 李 红, 电子信箱: lihonglily1978@sina.com。**[Funding Information]** Scientific Research Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (18ZR1431200)。**[Corresponding Author]** LI Hong, E-mail: lihonglily1978@sina.com。**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210528.1719.018.html> (2021-05-31 17:19:05)。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是我国最常见的儿童恶性血液病, 占儿童急性白血病的 65%~70%。目前儿童和青少年的 ALL 的无事件生存率 (event free survival, EFS) 为 70%~80%^[1], 但仍有 20%~30% 的患儿治疗失败; 降低治疗失败的比例, 可提高患者的长期生存率。治疗失败的主要原因包括疾病复发、严重感染导致的死亡和第二肿瘤发生等。儿童 ALL 疾病复发率约为 20%, ALL 复发是最常见的治疗失败原因^[2]; 而一旦出现疾病复发, 治疗难度大, 患儿长期生存率低^[3]。严重感染是治疗过程中威胁患儿生命的并发症。本研究回顾性分析 2006 年 1 月至 2017 年 6 月上海市儿童医院收治的初诊 ALL 且经正规化学治疗 (化疗) 后失败的病例, 探讨儿童 ALL 治疗失败的原因, 期望通过早期临床干预, 提高患儿总体生存率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入组标准: ①初诊年龄小于 18 岁。②符合儿童 ALL 诊断标准^[4]。③临床资料完整并接受标准化疗疗程。排除标准: ①成熟 B 细胞系列 ALL。②骨髓增生异常综合征转化白血病。③合并第二肿瘤。④患有免疫缺陷病。⑤非初治患儿。⑥确诊即放弃治疗者。2006 年 1 月至 2017 年 6 月上海市儿童医院收治的初诊 ALL 患儿 341 例, 其中符合标准的 330 例纳入统计。随访终点为 2020 年 6 月 30 日。

1.2 诊断

所有患儿诊断均通过细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学 (morphology, immunology, cytogenetics, molecular biology, MICM) 检查。形态学检查采用骨髓细胞学涂片及免疫组织化学染色。免疫分型采用直接免疫荧光标记法, 流式细胞仪进行标准化检测。染色体核型分析采用 G 显带技术, 核型描述按《人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN2009)》^[5]。基因检测采用原位荧光杂交法, 选用 *TEL-AML1* 融合基因探针、*MLL* 基因重排探针、*BCR-ABL* 融合基因探针。所有患儿根据初诊时临床及实验室资料和患儿对早期治疗的反应进行临床危险度评估^[6]。

1.3 治疗

所有入组 ALL 患儿参照 CCCG-ALL2005 方案^[7] (2009 年 1 月—2014 年 12 月患儿) 或 CCCG-ALL2015 方

案^[8] (2015 年 1 月—2017 年 6 月患儿) 进行化疗。复发后的治疗包括再诱导化疗, 化疗联合造血干细胞移植、颅脑放射治疗 (24~30 Gy) 等个体化治疗。

1.4 疗效判断

疗效判断标准及 ALL 复发标准参照《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)^[4]。治疗失败定义为疾病出现复发、第二肿瘤以及各种原因导致的死亡。很早期复发定义为初诊 18 个月内复发, 早期复发定义为初诊 18~36 个月内复发, 晚期复发定义为初诊 36 个月后复发。无复发生存 (relapse free survival, RFS) 期定义为疾病缓解后至白血病复发的时间。总生存 (overall survival, OS) 期定义为自诊断起至死亡或末次随访时间。

1.5 统计学分析

所有数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析。非正态分布定量资料用中位数 (最小值~最大值) 表示, 复发率和生存率用 (样本率±标准误) 表示。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 RFS 率及 OS 率, 组间生存率的比较采用 Log-rank 检验; 多因素分析采用 COX 回归模型; 采用 χ^2 检验比较不同危险度患儿感染出现阶段的差异。P<0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 总体临床资料

330 例 ALL 患儿中, 84 例 (占 25.5%) 治疗失败, 其中 58 例疾病复发, 19 例因严重感染死亡, 2 例出现第二肿瘤, 余 5 例因其他原因死亡。

84 例治疗失败患儿中, 男 53 例, 女 31 例, 初诊时中位年龄 5 岁 (3 月龄~15 岁); B 细胞系列 ALL (B-ALL) 78 例, T 细胞系列 ALL (T-ALL) 6 例。共有 72 例患儿获得染色体核型分析结果, 其中 46 例为正常核型, 6 例为多倍体, 19 例为染色体结构或数目异常, 1 例为复杂核型。这 84 例患儿中, 6 例 t (12; 21) 和/或 *TEL-AML1* 阳性, 4 例 11q23 和/或 *MLL* 基因重排, 3 例 t (9; 22) 和/或 *BCR-ABL* 阳性。根据不同的临床危险度评估分组, 低危组患儿 18 例, 中高危组患儿 66 例。

2.2 复发患儿的临床分析

2.2.1 复发患儿的一般情况 至随访终点, 共有 58 例患儿出现复发, 其中男 34 例, 女 24 例, 初诊时中位年龄 5.5 岁 (10 月龄~14 岁); 初诊时外周血白细胞数为 7.1

($1.2\sim 483.9$) $\times 10^9/L$, 血红蛋白 78.5 ($42.0\sim 150.0$) g/L , 血小板 62 ($3\sim 461$) $\times 10^9/L$ 。35 例 (占 60.3%) 患儿初诊时存在外周血幼稚细胞。根据免疫分型, 58 例复发患儿中, B-ALL 54 例 (占 93.1%), T-ALL 4 例 (6.9%)。58 例复发患儿中 49 例获得染色体核型分析结果, 其中 33 例为正常核型, 3 例为多倍体, 12 例为染色体结构或数目异常, 1 例为复杂核型。58 例患儿中 4 例为 *TEL-AML1* 阳性, 2 例为 *BCR-ABL* 阳性, 4 例为 *MLL* 基因重排。初诊时, 2 例患儿出现中枢神经系统浸润, 无睾丸浸润病例。骨髓复发患儿的骨髓细胞学形态均未发生漂移。

2.2.2 复发患儿的远期转归 58 例复发患儿, 中位复发时间 27 (2~95) 个月, 5 年累积复发率为 (18.2 ± 2.3)%, 10 年累积复发率为 (22.4 ± 2.9)% (图 1)。58 例复发患儿中, 20 例长期存活, 29 例复发后死亡。长期存活患儿中 9 例行异基因造血干细胞移植, 10 例行化疗, 1 例行化疗及颅脑放射治疗; 复发后死亡患儿中, 22 例骨髓复发后放弃治疗死亡, 5 例行异基因造血干细胞移植后再复发死亡, 2 例因移植相关并发症死亡; 另有 9 例患儿转至外院治疗后失访。截至随访终点, 58 例复发患儿的中位生存时间为 38.5 (4~172) 个月, 复发后 3 年的 OS 率为 (50.0 ± 6.6)%, 5 年 OS 率为 (38.5 ± 6.5)%, 10 年 OS 率为 (30.0 ± 6.7)% (图 2)。

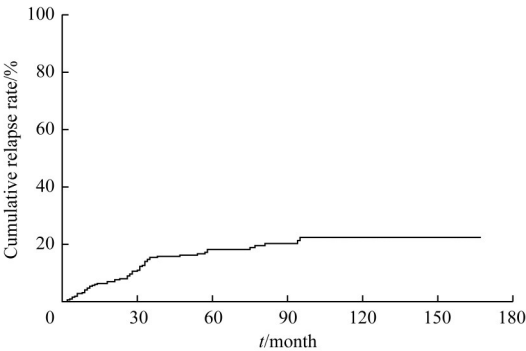


图 1 330 例 ALL 患儿的累积复发曲线
Fig 1 Cumulative recurrence curve of 330 children with ALL

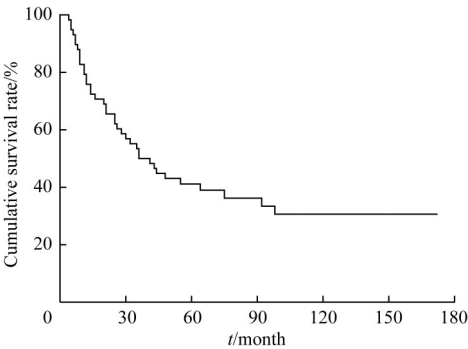


图 2 58 例复发患儿的生存曲线
Fig 2 Survival curve of 58 children with relapse

2.2.3 复发与初始临床特征的关系 分析患儿性别、年龄、初诊时外周血白细胞数、初诊时外周血是否存在幼稚细胞、发病时有无髓外浸润、免疫分型、早期泼尼松治疗反应、疾病危险度与疾病复发的关系。通过单因素分析发现, 年龄 ≥ 10 岁, 初诊时外周血存在幼稚细胞, 早期泼尼松治疗反应不佳, 中高风险度是 ALL 复发的危险因素 (均 $P<0.05$, 表 1)。

表 1 初始临床特征与疾病复发关系的单因素分析
Tab 1 Univariate analysis of the relationship between initial clinical features and disease recurrence

Factor	Recurrent patient/n	5-year RFS rate/%	χ^2 (P value)
Gender			0.015 (0.903)
Male (n=194)	34	83.5 \pm 2.8	
Female (n=136)	24	83.6 \pm 3.4	
Age			6.585 (0.037)
<10 years (n=286)	45	84.3 \pm 2.7	
≥ 10 years (n=44)	13	65.9 \pm 7.8	
Blast count of PB			7.413 (0.006)
Positive (n=143)	35	74.9 \pm 4.0	
Negative (n=187)	23	87.1 \pm 2.6	
Early response to prednisone treatment			58.287 (0.000)
Poor (n=41)	21	41.1 \pm 8.9	
Good (n=289)	37	87.1 \pm 2.1	
WBC			2.709 (0.100)
< $50\times 10^9/L^{-1}$ (n=282)	47	83.3 \pm 2.4	
$\geq 50\times 10^9/L^{-1}$ (n=48)	11	72.2 \pm 7.3	
Immunophenotyping			0.000 (0.985)
B-ALL (n=306)	54	81.8 \pm 2.4	
T-ALL (n=24)	4	81.8 \pm 8.2	
Extramedullary infiltration			0.045 (0.833)
Positive (n=13)	2	81.9 \pm 2.3	
Negative (n=317)	56	83.3 \pm 10.8	
Clinical risk group			13.906 (0.000)
Low (n=137)	12	91.0 \pm 2.8	
Medium-and-high (n=193)	46	74.9 \pm 3.4	

Note: PB—peripheral blood; WBC—white blood cell.

COX 多因素回归模型中, 纳入上述单因素分析中差异有统计学意义的因素, 结果显示, 早期泼尼松治疗反应不佳 ($HR=5.43$, 95%CI 2.76~10.72, $P=0.000$)、中高风险度 ($HR=2.26$, 95%CI 1.16~4.44, $P=0.017$) 是 ALL 复发的独立危险因素。

2.2.4 复发时间与长期生存的关系 复发患儿中, 很早期复发患儿 20 例 (占 34.5%), 截至随访终点, 复发后生存时间为 0~60 个月, 5 年 OS 率为 (16.7 ± 10.2)%; 早期复发患儿 27 例 (占 46.6%), 复发后生存时间为 0~116 个月, 5 年 OS 率为 (44.2 ± 11.1)%; 晚期复发患儿 11 例 (占 19.0%), 复发后生存时间为 0~125 个月, 患儿 5 年 OS 率

为(77.8±13.9)%。两两比较不同复发时间患儿的长期生存情况(图3),发现很早期复发患儿的长期生存率显著低于早期复发($\chi^2=15.788$, $P=0.000$)和晚期复发患儿($\chi^2=18.524$, $P=0.000$),早期复发与晚期复发患儿之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

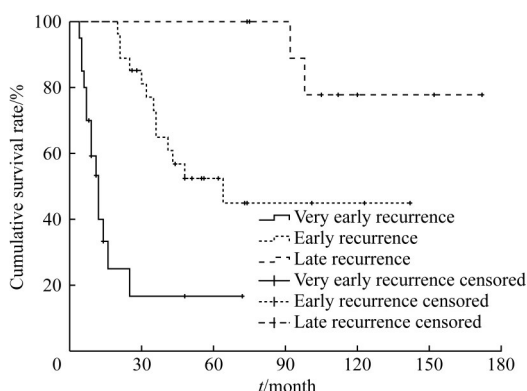


图3 不同复发时间患儿的生存曲线

Fig 3 Survival curves of the children with different recurrence time

2.2.5 复发部位与长期生存的关系 单纯骨髓复发患儿44例(占75.9%),截至随访终点,复发后生存时间为0~116个月,5年OS率为(42.0±10.2)%。单纯髓外复发患儿11例(占19.0%),其中4例中枢神经系统复发,6例睾丸复发,1例中枢神经系统合并睾丸复发;其中4例流式细胞术检测到的骨髓微小残留病灶(minimal residual disease, MRD) <0.01%,余7例骨髓MRD为0.03%~1.20%;截至随访终点,复发后生存时间为1~125个月,5年OS率为(68.0±15.8)%。骨髓合并髓外复发患儿3例(占5.2%),其中合并睾丸复发2例,合并中枢神经系统复发1例;截至随访终点,复发后生存时间为8~88个月,5年OS率为(66.7±27.2)%。两两比较不同复发部位患儿的长期生存情况(图4),单纯骨髓复发患儿的长期生存率低于单纯髓外复发患儿($\chi^2=4.059$, $P=0.044$);其他各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

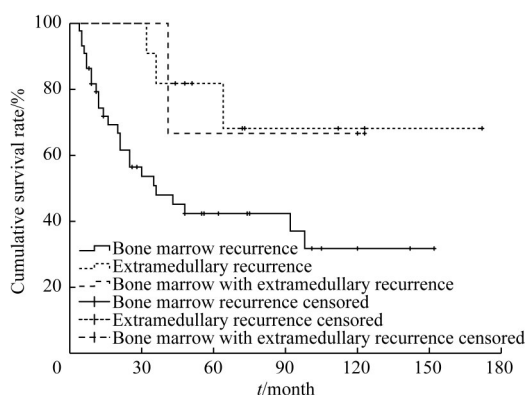


图4 不同复发部位患儿的生存曲线

Fig 4 Survival curves of the children with different recurrence sites

2.3 感染死亡

330例患儿中共有55例(占16.7%)并发严重感染,其中26例为脓毒症,20例为呼吸道感染合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),9例为严重肠道感染。低危组患儿中并发严重感染20例(占14.6%),其中发生于诱导巩固治疗阶段9例、中期强化治疗阶段8例、维持治疗阶段3例;中高危组并发严重感染35例(占17.8%),其中发生于诱导巩固治疗阶段5例、中期强化治疗阶段25例、维持治疗阶段5例。2组感染发生的阶段分布差异有统计学意义($\chi^2=6.331$, $P=0.019$);进一步比较2组感染发生的阶段,低危组患儿在诱导巩固治疗阶段更易并发严重感染($\chi^2=6.331$, $P=0.022$),中高危组患儿在中期强化治疗阶段更易并发严重感染($\chi^2=5.242$, $P=0.044$)。

55例并发严重感染患儿中,19例(占34.5%)死亡,其中2例并发脓毒症(1例为铜绿假单胞菌感染,1例为肺炎克雷伯菌感染),14例并发ARDS,3例并发严重肠道感染。感染事件发生时间分布上,4例发生于诱导巩固治疗阶段(1例脓毒症、2例ARDS、1例严重肠道感染),12例发生于中期强化治疗阶段(1例脓毒症、10例ARDS、1例严重肠道感染),3例发生于维持治疗阶段(2例ARDS、1例严重肠道感染)。

2.4 第二肿瘤

330例患儿中共有2例(占0.6%)出现第二肿瘤。1例低危组患儿,骨髓持续缓解,于白血病治疗11个月时发现盆腔占位,手术活检提示横纹肌肉瘤,1个月后因疾病进展死亡;1例中高危组患儿,停药后3年出现胃腺癌,至本研究随访结束患儿仍存活(>36个月)。

2.5 其他原因死亡

其他原因死亡的5例患儿中,1例因肿瘤溶解死亡;1例因药物不良反应死亡(培门冬酶相关的急性出血性坏死性胰腺炎);2例因诱导治疗未缓解,遂放弃治疗后死亡;1例于外院行造血干细胞移植过程中因并发症死亡。

3 讨论

近20年来,随着儿童ALL的诊断与治疗技术的飞速发展,发达国家儿童ALL的长期OS率可接近甚至超过90%^[9],10年EFS率也可达70%~80%^[1],其改善的原因归结于基于危险度分层的针对性治疗以及支持治疗的改善^[10],但仍有20%~30%患儿因各种原因治疗失败。

复发是导致治疗失败的主要原因。本中心的5年累积复发率为 $(18.2\pm 2.3)\%$, 10年累积复发率为 $(22.4\pm 2.9)\%$, 复发后患儿的3年OS率约为50%, 均与发达国家相近^[11-13]。本研究的单因素分析发现, 年龄 ≥ 10 岁的ALL患儿较年龄 < 10 岁患儿更易复发。已有的研究^[14-15]显示, 大龄儿童、青少年ALL患者与低龄儿童ALL患者相比, 表现出的生物学特征有所不同, 疗效较差, 复发率更高。此外, 经多因素分析发现, 早期泼尼松治疗反应不佳及危险度分组为中高危组患儿是复发的独立危险因素。本研究还发现复发患儿中, 复发时间上以早期复发为主, 复发部位上以纯骨髓复发为主, 很早期复发患儿以及单纯骨髓复发患儿长期生存率极低。一项来自美国儿童肿瘤学组(Children's Oncology Group, COG)的临床研究^[16]也发现了类似的现象, 早期复发患儿的长期生存率仅为30%, 而晚期复发患儿的长期生存率可达50%, 单纯髓外复发患儿的长期生存率优于单纯骨髓复发患儿。

此外近年来的研究也发现, 儿童ALL的复发及药物耐药与基因突变有关: ALL复发时调节B细胞分化的基因(*IKZF1*、*EBF1*、*CDKN2A/2B*)的表达增加, 而*IKZF1*及*EBF1*的缺失通常发生在费城染色体样ALL(Philadelphia chromosome-like ALL, Ph-like ALL)中^[17]; 50% ALL复发患儿的抑癌基因*TP53*存在突变或缺失^[18]; 18%复发患儿存在*CREBBP*突变, 而*CREBBP*编码CREB结合蛋白, *CREBBP*突变患儿易出现对糖皮质激素的耐药^[19]。

复发ALL儿童的治疗一直是近年来的难点和热点。来自德国的柏林-法兰克福-蒙斯特协作组(Berlin-Frankfurt-Münster, BFM)、COG以及St. Jude儿童医院分别根据复发时间、复发部位以及免疫表型制定了不同的治疗方案。BFM将患儿分为4个危险组S1、S2、S3和S4, 5年OS率分别为60%~70%、60%、30%和25%, 其中S3、S4组以及MRD水平较高的S2组部分患儿进行了异基因造血干细胞移植^[20]。此外, 随着对复发及耐药生物学机制的不断探索及认识, 近年来出现了分子靶向治

疗及新型免疫疗法, 如酪氨酸激酶抑制剂用于治疗Ph-like ALL、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂用于治疗*CREBBP*突变并对糖皮质激素耐药的ALL, 其他还包括CD19/CD3双特异性抗体、CD22单克隆抗体、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, Car-T)等^[21]。目前这些治疗方法中部分已经在国内多个临床中心开展试验, 期待这些治疗可改善复发ALL患儿的治疗结局及长期生存。

非疾病进展导致的死亡是另一个导致治疗失败的重要原因, 其中最主要的为感染。本研究55例ALL患儿在治疗各阶段并发严重感染, 最终19例死亡, 低危患儿及中高危患儿分别在治疗早期(诱导巩固治疗阶段)及治疗中期(中期强化治疗阶段)更易出现严重感染。分析其原因可能如下: 在治疗早期, 低危组与中高危组化疗方案差异不大, 但低危组患儿对化疗方案更加敏感, 故出现骨髓抑制、中性粒细胞缺乏概率更高, 感染风险更大; 而中高危组患儿在治疗中期化疗强度和频度较低危组明显加强, 故出现骨髓抑制、中性粒细胞缺乏概率更高, 感染风险更大。因此, 在治疗早期应根据临床表现、分子遗传学等及早识别低危ALL患儿, 避免过度化疗, 有助于减少感染的发生^[22]。

本组病例中, 共有2例患儿出现第二肿瘤, 发生率为0.6%, 与文献^[23]报道的未经放射治疗ALL患者的第二肿瘤发生率不超过1%相近。ALL患者合并第二肿瘤可能与疾病、药物相关免疫缺陷、病毒感染及基因异常等因素相关^[23]。

综上所述, 复发及感染死亡是ALL患儿治疗失败的主要构成因素, 复发部位以单纯骨髓复发为主。早期泼尼松治疗反应不佳、中高危危险度是复发的危险因素。很早期复发患儿的长期生存率低, 减少此类复发有助于提高长期生存率。低危患儿及中高危患儿分别在治疗早期及治疗中期更易出现严重感染, 积极防治感染可降低治疗失败发生率, 延长患儿生存期。

参·考·文·献

- [1] Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000)[J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 320-334.
- [2] Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(4): 595-610.
- [3] Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic factors and clinical advances[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(5): 385-394.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2008.
- [5] Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. ISCN 2009: an international system for human cytogenetic nomenclature[M]. Basel: Karger, 2009: 6-128.
- [6] 李红, 蒋慧, 朱嘉蔚, 等. CCCG-ALL 2005方案单中心10年随访研究[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(2): 60-64.
- [7] 蔡娇阳, 王宁玲, 蒋慧, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病2005方案多中心远期临床报告[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(7): 511-517.
- [8] 林嘉乐, 刘亢亢, 储金华, 等. 急性淋巴细胞白血病儿童营养状况与医院



- 感染相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 767-774.
- [9] Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 809-818.
- [10] Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948.
- [11] Sutton R, Venn NC, Law T, et al. A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(4): 550-562.
- [12] Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, 96(1): 108-116.
- [13] Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome[J]. *Haematologica*, 2016, 101(1): 68-76.
- [14] 张娜, 沈树红, 王宁玲, 等. 年长儿童及青少年急性淋巴细胞白血病多中心临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9): 717-723.
- [15] 蒋慧, 汤静燕, 张娜, 等. 年长儿童急性淋巴细胞白血病多中心疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(7): 581-586.
- [16] Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study[J]. *Leukemia*, 2008, 22(12): 2142-2150.
- [17] Hogan LE, Meyer JA, Yang J, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies[J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5218-5226.
- [18] Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al. Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3185-3193.
- [19] Inthal A, Zeithofer P, Zeginigg M, et al. *CREBBP* HAT domain mutations prevail in relapse cases of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1797-1803.
- [20] Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2807-2816.
- [21] Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, et al. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(8): 725-736.
- [22] 王真, 刘青, 蒋慧, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中性粒细胞缺乏伴发热单中心血流感染病原菌分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(3): 186-190.
- [23] Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(7): 640-649.

[收稿日期] 2020-10-13

[本文编辑] 瞿麟平

学术快讯

上海交通大学附属第六人民医院傅强团队 荣获2020年度上海医学科技奖一等奖

2021年5月18日, 2020年度上海市医学科技奖颁奖大会召开。上海交通大学附属第六人民医院领衔完成的项目——“复杂性尿道狭窄诊疗技术的创新与推广”荣获一等奖。

近年来, 尿道狭窄的发病率在发达国家或发展中国家均不断上升。复杂性尿道狭窄的诊断和治疗难度大, 复发率高, 现有技术无法满足精准诊断评估和复杂尿道重建的需求。上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科主任傅强教授领衔的研究团队在该疾病诊断和治疗领域完成了一系列基础与临床研究, 创新了诊疗技术, 提高了疗效。

项目成果包括: ①尿道狭窄患者诊断创新和相关因素的研究。②复杂性尿道狭窄手术方法的创新和改良。③尿道修复材料的研发和转化。