

儿童急性淋巴细胞白血病复发的治疗策略及预后因素分析

吴优 沈树红 陈静 汤燕静 罗成娟 王卓 陈长城 胡文婷

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液科, 上海 200127)

【摘要】目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 复发的治疗策略及预后因素。**方法** 该回顾性队列研究纳入2015—2019年确诊并复发的86例ALL患儿, 采用Kaplan-Meier法及Cox回归模型进行分析。**结果** 复发后中位随访36个月, 4年生存率为59%。多因素分析 (基于接受诱导化疗的子样本) 显示, 复发高危和诱导治疗后微小残留病 (minimal residual disease, MRD) $\geq 0.01\%$ 为4年生存率的独立危险因素 ($P < 0.05$)。2017年进入嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) -T细胞治疗时代后, ALL复发患儿4年生存率得到显著改善 (61% vs 26%, $P = 0.030$)。根据复发危险度分层: 低危患儿接受单纯化疗或CAR-T均存活; 中危者诱导后MRD阴性者化疗存活率高 (12/13), 而MRD阳性者经CAR-T联合移植存活率高 (7/8); 高危患儿中, 接受移植 (化疗或CAR-T后) 组存活率为60%~62.5%, 显著优于单纯化疗组 (0%存活)。CAR-T后行造血干细胞移植组的4年生存率高于CAR-T未移植组 (75% vs 24%, $P = 0.067$)。**结论** 对于ALL复发患儿, 推荐基于危险度分层和MRD结合的个体化治疗策略。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (7): 839-847]

【关键词】 急性淋巴细胞白血病; 复发; 化疗; 儿童

Treatment strategies and prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia

WU You, SHEN Shu-Hong, CHEN Jing, TANG Yan-Jing, LUO Cheng-Juan, WANG Zhuo, CHEN Chang-Cheng, HU Wen-Ting. Department of Hematology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Hu W-T, Email: huwenting@scmc.com.cn)

Abstract: Objective To investigate treatment strategies and prognostic factors in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A retrospective cohort study enrolled 86 children diagnosed with and relapsed from ALL between 2015 and 2019. Kaplan-Meier method and Cox regression model were applied for analysis. **Results** The median follow-up after relapse was 36 months. The 4-year overall survival (OS) rate was 59%. Multivariate analysis (based on the subgroup receiving induction chemotherapy) identified high-risk relapse and minimal residual disease (MRD) $\geq 0.01\%$ after induction therapy as independent risk factors for 4-year OS ($P < 0.05$). The introduction of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in 2017 significantly improved the 4-year OS rate in children with relapsed ALL (61% vs 26%, $P = 0.030$). According to relapse risk stratification, all low-risk patients survived whether receiving chemotherapy alone or CAR-T therapy. Among intermediate-risk patients, those achieving MRD negativity after re-induction had a high survival rate with chemotherapy (12/13), whereas MRD-positive patients had a high survival rate with CAR-T combined with transplantation (7/8). In high-risk patients, the survival rate for those receiving transplantation (after chemotherapy or CAR-T) was 60% to 62.5%, significantly higher than that of the chemotherapy-alone group (0% survival). The 4-year OS rate for the CAR-T followed by hematopoietic stem cell transplantation group was higher than that of the CAR-T alone group (75% vs 24%, $P = 0.067$). **Conclusions** An individualized treatment strategy based on risk stratification combined with MRD status is recommended for children with relapsed ALL.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(7): 839-847]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Relapse; Chemotherapy; Child

[收稿日期] 2025-12-08; [接受日期] 2026-06-12

[作者简介] 吴优, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 胡文婷, 女, 主任医师。Email: huwenting@scmc.com.cn。

随着现代医学技术不断发展,儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的初始治疗总生存(overall survival, OS)率已超过90%,但仍有20%左右的患儿会出现疾病复发^[1-2]。一旦复发,其OS率远低于初诊时的水平。首次复发的ALL患儿OS率约50%,第2次或更多次复发的OS率明显降低^[3-4]。现回顾性分析86例ALL复发患儿的临床资料,评估其治疗结局,并总结分析患儿复发的预后因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2015年1月—2019年12月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心诊断为ALL,后续出现疾病复发的患儿为研究对象。纳入标准:(1)初诊年龄<18岁;(2)初诊后进入中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会ALL 2015研究(Chinese Children's Cancer Group study ALL-2015, CCCG-ALL-2015)方案^[5];(3)治疗中或完成治疗后随访期间出现ALL复发。排除标准:(1)ALL复发后未治疗或转院;(2)资料不完整。本研究通过上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会的伦理审批(批件号:SCMCIRB-J2018003),并已签署知情同意书。

1.2 ALL复发的定义

ALL诊断采用骨髓的形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学分型诊断模式,参照世界卫生组织标准^[6]。骨髓复发标准为完全缓解后任何时间点出现骨髓幼稚细胞>20%,同时根据流式细胞术、荧光原位杂交和细胞遗传学重新出现来确诊复发。中枢神经系统复发为脑脊液细胞形态学阳性和白细胞 ≥ 5 个/ μL ,或中枢神经系统白血病的临床体征和影像学改变。流式细胞术检测脑脊液出现阳性应按中枢神经系统复发对待^[7]。睾丸复发:如果不伴骨髓复发,则睾丸复发的诊断由睾丸活检来确诊。其他部位复发由组织活检确诊^[6]。

1.3 临床资料的收集

通过查阅医院电子病历系统获得复发患儿的临床资料,包括初诊年龄、分子生物学特征、复发时间、受累部位、治疗方案及骨髓微小残留病(minimal residual disease, MRD)等指标。

1.4 危险度分级依据

初诊时危险度分组标准参考CCCG-ALL-2015

方案^[5]。依据CCCG儿童复发ALL 2017研究方案^[8]进行复发危险度分组。标危组:B系ALL(B cell ALL, B-ALL)和T系ALL(T cell ALL, T-ALL)晚期髓外复发,距诊断时间>36个月。高危组:(1)任何形式的极早期复发(骨髓、髓外或二者联合),距诊断时间<18个月;或(2)B-ALL早期单纯骨髓复发,距诊断18~36个月;或(3)T-ALL早期骨髓或骨髓合并髓外复发,距诊断18~36个月。中危组:不符合标危组或高危组,包括B-ALL晚期骨髓复发,距诊断>36个月,以及早期骨髓联合髓外复发,距诊断18~36个月。

1.5 治疗

ALL复发后治疗包括联合化疗、异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)、嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞治疗、局部治疗(放疗或手术),根据患儿免疫分型、复发部位及当时的诊疗水平进行非随机选择。本中心复发患儿化疗首选CCCG复发ALL 2017方案,并根据分子分型加入靶向药。研究入组患儿中,仅有部分患儿在本院行CAR-T治疗。CAR-T后移植的适应证主要有:(1)早期复发或高危遗传学异常;(2)CAR-T治疗后未达到第2次完全缓解(complete remission 2, CR2);(3)B细胞早期重建;(4)CAR-T后骨髓MRD再次转阳或分子学复发;(5)既往接受过allo-HSCT后复发^[5, 9]。

1.6 随访

随访截至2024年8月3日。OS率的计算从ALL复发之日至死亡或末次随访。失访定义为ALL复发治疗后1年内无任何形式随访记录。

1.7 统计学分析

采用SPSS 27.0和R软件(版本4.6.0)对数据进行统计学处理与分析。非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,计数资料采用例数和百分率(%)表示。采用Kaplan-Meier方法计算患儿累积生存率,Log-rank检验进行单因素分析及Cox比例风险回归模型进行多因素分析。

2 结果

2.1 总体情况

共纳入ALL复发患儿86例,其中男性63例(73%),女性23例(27%)。B-ALL 74例(86%),

T-ALL 12例 (14%)。按初诊危险度分组：低危26例，中危56例，高危4例。其中4例高危患儿均为CR1后家属拒绝移植，要求继续化疗者。按复发危险度分组：低危5例，中危40例，高危41例，CR2率分别为100%、95%和87%。按复发时间分组：极早期复发28例，早期复发27例，晚期复发31例，CR2率分别为85%、96%和93%。

分子生物学方面，染色体核型包括正常37例，超二倍体23例，低二倍体2例，其他类型23例，无分裂象1例。分子学改变包括 *BCR::ABL1* 融合基因12例，*ETV6::RUNX1* 融合基因8例，*KMT2A* 重排8例，*TCF3::PBX1* 融合基因2例，*C-myc* 断裂阳性1例，*iAMP21* 阳性1例。12例 *BCR::ABL1* 阳性复发患儿初诊时均接受酪氨酸激酶抑制剂联合标准化疗，其中2例使用伊马替尼，10例使用达沙替尼。复发后其中8例接受靶向

药物联合化疗，CR2率为100%，基因转阴率为38% (3/8)，6例长期存活。另外4例未接受靶向药物治疗者均达到CR2，3例长期存活。

ALL中位复发年龄8.5 (5.0, 12.0) 岁。ALL诊断后中位复发时间31.3 (15.9, 41.4) 个月，复发后中位随访时间35.9 (17.1, 52.4) 个月，复发后2年及4年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率分别为 $60\% \pm 5\%$ 和 $51\% \pm 5\%$ ，2年及4年OS率分别为 $68\% \pm 5\%$ 和 $59\% \pm 5\%$ (图1A~B)。我院于2017年6月开始CD19-CAR-T治疗。以2017年为界，前后4年OS率对比差异有统计学意义 ($26\% \pm 5\%$ 比 $61\% \pm 5\%$, $P=0.030$)。后CAR-T技术趋于成熟，2020年起开展CD19-CD22-CAR-T双靶治疗，2020年前后4年EFS率对比差异无统计学意义 ($43\% \pm 5\%$ 比 $63\% \pm 8\%$, $P=0.073$)，4年OS率对比差异有统计学意义 ($49\% \pm 7\%$ 比 $72\% \pm 8\%$, $P=0.023$) (图1C~D)。

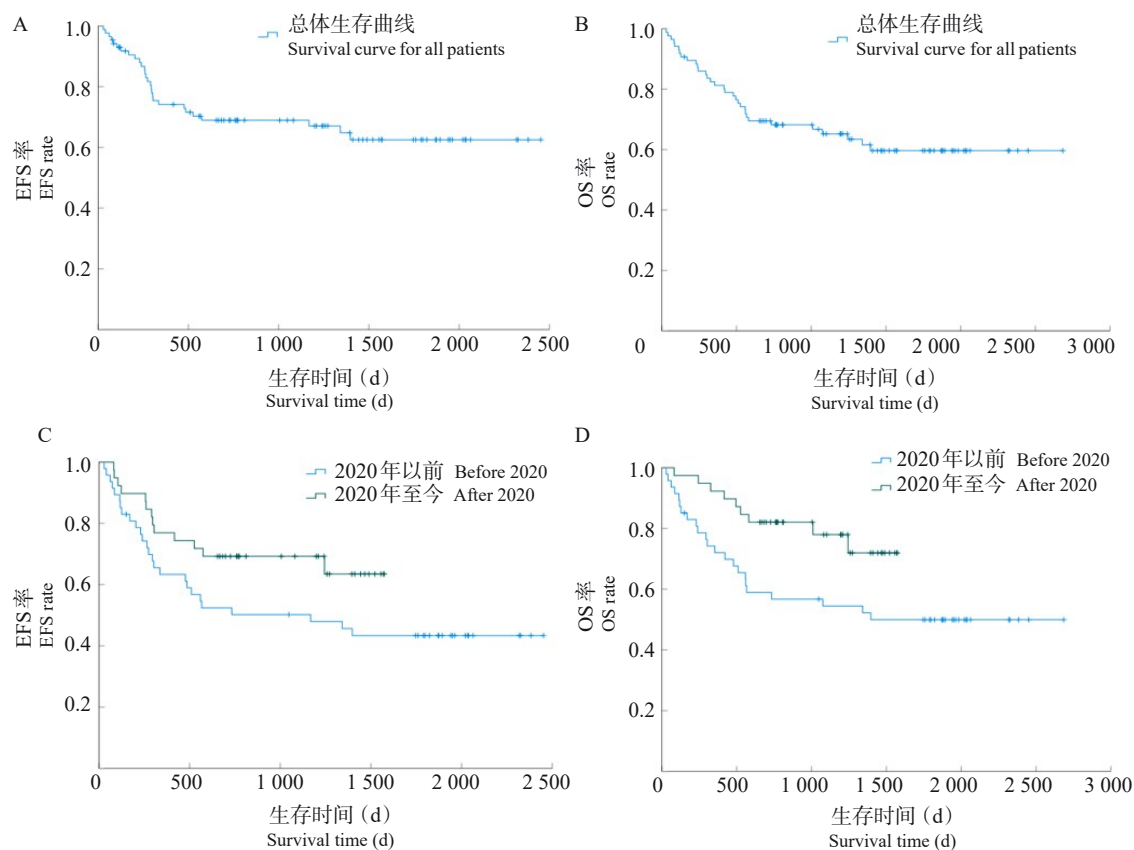


图1 复发ALL患儿总体生存曲线 A: 总体EFS率曲线; B: 总体OS率曲线; C: 2020年前后EFS率曲线; D: 2020年前后OS率曲线。

2.2 临床特征与预后分析

2.2.1 单因素预后分析 复发年龄5~18岁组的4年EFS率高于其他年龄组 ($57\% \pm 6\%$ 比 $34\% \pm 10\%$, $P=0.035$)，B-ALL复发的4年OS率高

于T-ALL ($64\% \pm 6\%$ 比 $33\% \pm 13\%$, $P<0.05$)。在初发危险度、复发危险度、第一次复发时间、诱导方案结束后MRD分层等方面比较，4年EFS率与OS率差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表1。

表 1 ALL 复发患儿基本情况及预后因素分析 ($\bar{x} \pm s, \%$)

临床特征	例数	EFS			OS		
		4 年 EFS 率	χ^2 值	P 值	4 年 OS 率	χ^2 值	P 值
性别							
男	63	49 ± 8	0.481	0.488	55 ± 6	1.398	0.237
女	23	57 ± 11			70 ± 10		
初发危险度							
低危	26	72 ± 8	11.205	0.004	71 ± 9	13.358	0.001
中危	56	46 ± 7			59 ± 7		
高危	4	0			0		
复发时年龄 (岁)							
5~18	62	57 ± 6	4.462	0.035	64 ± 6	2.531	0.112
<5 及 >18	24	34 ± 10			46 ± 10		
免疫分型							
T 型	12	33 ± 13	2.105	0.147	33 ± 13	5.725	0.017
B 型	74	55 ± 6			64 ± 6		
复发部位							
孤立性髓外复发	11	71 ± 14	1.782	0.182	90 ± 8	3.787	0.052
非孤立性髓外复发	75	48 ± 6			54 ± 6		
复发部位再分组							
孤立性骨髓复发	62	47 ± 6	1.787	0.409	53 ± 7	3.795	0.150
孤立性髓外复发	11	71 ± 14			90 ± 8		
联合复发	13	53 ± 13			61 ± 13		
复发危险度							
低危	5	100 ± 0	17.070	<0.001	100 ± 0	16.710	<0.001
中危	40	66 ± 8			77 ± 7		
高危	41	30 ± 7			37 ± 8		
染色体							
正常	37	49 ± 9	9.686	0.046	48 ± 9	5.900	0.207
超二倍体	23	59 ± 10			73 ± 9		
低二倍体	2	50 ± 35			50 ± 35		
其他	23	50 ± 10			68 ± 9		
无分裂像	1	— [*]			— [*]		
主要融合基因							
<i>ETV6</i> : : <i>RUNX1</i>	8	75 ± 15	5.043	0.411	75 ± 15	1.492	0.684
<i>TCF3</i> : : <i>PBX1</i>	2	50 ± 35			50 ± 35		
<i>BCR</i> : : <i>ABL</i>	12	25 ± 19			75 ± 12		
<i>KMT2A</i> 重排	8	18 ± 15			41 ± 20		
第 1 次复发时间							
<18 个月	28	23 ± 8	21.675	<0.001	27 ± 8	21.897	<0.001
18~36 个月	27	49 ± 9			73 ± 8		
>36 个月	31	80 ± 8			80 ± 8		
是否获得 CR2							
是	80	65 ± 5	3.247	0.072	65 ± 5	11.880	<0.001
否	6	0			0		
治疗方案 1							
化疗和/或靶向药	30	58 ± 9	0.203	0.652	62 ± 9	0.574	0.449
化疗+移植	17	64 ± 10			64 ± 11		
治疗方案 2							
CAR-T 未移植	23	22 ± 12	1.448	0.229	24 ± 13	3.792	0.052
CAR-T+移植	16	56 ± 12			75 ± 10		

表 1 (续)

临床特征	例数	EFS			OS		
		4 年 EFS 率	χ^2 值	<i>P</i> 值	4 年 OS 率	χ^2 值	<i>P</i> 值
诱导方案结束后 MRD 分层							
<0.01%	35	75 ± 7	15.240	0.002	82 ± 6	16.670	<0.001
<0.1% 及 ≥0.01%	2	0			0		
<1% 及 ≥0.1%	7	14 ± 13			28 ± 17		
≥1%	22	22 ± 16			33 ± 15		
诱导结束后治疗							
MRD<0.01% 组							
化疗和/或靶向药	22	75 ± 09	0.197	0.657	81 ± 8	0.012	0.914
化疗+移植	11	81 ± 11			81 ± 11		
MRD≥0.01% 组							
化疗和/或靶向药	6	0	2.007	0.157	0	3.573	0.059
化疗+移植	5	30 ± 23			30 ± 23		

注：[CR2] 达到第 2 次完全缓解；[MRD] 微小残留病；[CAR-T] 嵌合抗原受体 T 细胞治疗；[治疗方案 1] 指复发后选择化疗；[治疗方案 2] 指复发后选择 CAR-T 治疗；*示单一样本无法计算标准差和绘制生存曲线。

2.2.2 ALL 复发患儿 OS 率影响因素分析 单因素及多因素 Cox 回归分析显示（表 2），模型整体有统计学意义（似然比检验， $\chi^2=19.89$ ， $df=4$ ， $P<0.001$ ），但各协变量单独均无统计学意义，这可能与样本量有限及变量间的相关性有关。进一步似

然比检验表明，从模型中剔除复发时间后，模型拟合优度显著下降（ $\chi^2=8.51$ ， $df=2$ ， $P=0.014$ ），提示复发时间的三分类在生存上存在整体差异。因此，复发时间可视为一个独立的预后预测因子。

表 2 影响 ALL 复发患儿 OS 率的单因素和多因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析*		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
诱导治疗前资料						
第 1 次复发时间						
<18 个月	1.000			1.000		
18~36 个月	0.292	0.123~0.693	0.005	0.431	0.149~1.242	0.119
>36 个月	0.156	0.058~0.418	<0.001	0.288	0.050~1.661	0.164
免疫分型						
T 型	1.000			1.000		
B 型	0.388	0.174~0.876	0.021	0.869	0.367~2.058	0.750
复发危险度						
非高危组	1.000			1.000		
高危组	2.120	1.420~3.170	<0.001	1.294	0.623~2.685	0.489
复发部位						
非孤立性髓外复发	1.000			—	—	—
孤立性髓外复发	0.174	0.023~1.280	0.085	—	—	—
诱导方案结束后 [#]						
MRD 分层						
<0.01%	1.000			1.000		
≥0.01%	2.248	1.412~3.578	<0.001	2.065	1.288~3.311	0.002
复发危险度						
非高危组	1.000			1.000		
高危组	4.469	1.776~11.250	0.001	3.684	1.446~9.385	0.006

注：*模型整体似然比检验 $\chi^2=19.89$ ， $df=4$ ， $P<0.001$ ；[#]子样本复发后选择诱导方案，赤池信息准则比较显示，简化模型优于完整模型，因此采用简化模型。

2.3 复发后治疗与预后分析

2.3.1 化疗与 MRD 的预后分析 86 例复发 ALL 患儿中, 72 例首选化疗, 其中 69 例按 CCGG 复发 ALL 2017 方案治疗, 3 例接受个体化方案调整。化疗组诱导治疗结束后, 完全缓解 48 例 (70%), 部分缓解 7 例 (10%), 未缓解 14 例 (20%); B 系缓解率为 72% (41/57), T 系缓解率为 58% (7/12)。单纯化疗组 (30 例) 4 年 OS 率为 62%; 66 例患儿可检测诱导治疗结束 (end of induction, EOI) 时骨髓 MRD。其中 44 例分别接受化疗和/或靶向药物组和化疗+移植组, 22 例接受 CAR-T 治疗并部分桥接移植。EOI MRD<0.01% 组中, 化疗和/或靶向药物组与化疗+移植组的 4 年 OS 率均为 81%。然而 EOI MRD≥0.01% 组中, 化疗和/或靶向药物组全部因疾病进展死亡, 化疗+移植组 4 年 OS 率为 30%。基于接受诱导化疗的子样本的多因素分析显示: 复发高危和 EOI MRD≥0.01% 是 4 年 OS 率的独立危险因素 ($P<0.05$) (表 2)。

2.3.2 CAR-T 治疗及造血干细胞移植 CAR-T 治疗组共 39 例, 其中 38 例为 B-ALL。首选 CAR-T 14 例和化疗后 CAR-T 25 例。39 例患儿中, 髓外复发 2 例, 联合复发 8 例。CAR-T 前骨髓幼稚细胞涂片比例的中位数为 7.0% (0, 26.0%), 患儿接受 CAR-T 治疗后均达到短期的完全缓解。CAR-T 治疗的 39 例患儿 4 年 OS 率为 53%。其中 CAR-T 未移植组 (23 例) 4 年 OS 率为 24%, CAR-T+移植组 (16 例) 为 75%。见表 3。

复发后开始化疗至移植中位时间为 4.4 个月。化疗+移植组 (17 例) 中, 除 1 例移植前 MRD 为 33% 外, 其余移植前均达完全缓解。该组 4 年 OS 率为 64%。CAR-T 输注到移植的中位时间为 3.5 个月。CAR-T+移植组 (16 例) 中, 除 1 例 MRD 为 0.19%, 其余移植前 MRD<0.01%。

2.3.3 按复发危险度分层的治疗结局 复发低危组 5 例, 所有患儿接受单纯化疗或 CAR-T 治疗均存活。

复发中危组 40 例, 化疗和/或靶向药物组存活率为 92% (12/13), 仅 1 例因白血病进展死亡。化疗+移植组存活率为 62% (5/8)。CAR-T+移植组的存活率为 88% (7/8), 1 例非复发死亡。CAR-T 未接受移植组的存活率为 72% (8/11)。

复发高危组 41 例, 化疗和/或靶向药物组全部死亡 (0/12)。化疗+移植组存活率为 60% (6/10)。CAR-T+移植组 5 例存活 (5/8)。CAR-T 未接受移植 4 例存活 (4/11)。中高危治疗结局见表 4。

表 3 含 CAR-T 组患儿的临床特征 [例 (%)]

项目	CAR-T 未移植组 (n=23)	CAR-T+移植组 (n=16)
第 1 次复发时间		
<18 个月	9(39)	7(44)
18~36 个月	5(22)	4(25)
>36 月	9(39)	5(31)
诱导方案结束后 MRD 分层*		
<0.01%	1(4)	1(6)
≥0.01%	10(43)	10(62)
白血病分型		
T-ALL	1(4)	0(0)
B-ALL	22(96)	16(100)
复发危险度		
低危	1(4)	0(0)
中危	11(48)	8(50)
高危	11(48)	8(50)
复发部位再分组		
单纯骨髓	17(74)	12(75)
单纯髓外	2(9)	0(0)
联合复发	4(17)	4(25)
CAR-T 具体方案		
CD19 单靶	8(35)	3(19)
共输注 CD19 和 CD22	3(13)	5(31)
CD19-CD22 双靶	8(35)	5(31)
其他	4(17)	3(19)
CAR-T 治疗 1 次	21(91)	16(100)
CAR-T 治疗 2 次	2(9)	0(0)

注: [MRD] 微小残留病; [CAR-T] 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; *22 例患儿可检测诱导治疗结束后骨髓 MRD。

表 4 ALL 患儿复发危险度分组结局分析 (例)

危险度	总数	存活	白血病 相关死亡	非复发性 死亡	χ^2 值	P 值
中危	40	32	5	3	15.746	<0.001
高危	41	15	18	8		

3 讨论

ALL 年发病率为 1~5/10 万, 其中 60% 以上为儿童或年轻人^[10-11]。近年来儿童 ALL 的总 OS 率已超过 90%^[12]。但一旦复发, 生存率显著降低。本研究显示, 儿童 ALL 复发后 4 年 OS 率为 59%, 与 Sidhu 等^[13]报道的 50% 相近。因此, 改善复发 ALL 患儿的预后仍是亟待解决的临床问题。

本研究发现, 首次复发时间是影响预后的独立危险因素, 与 Eckert 等^[14]的结果一致。在复发

部位方面，孤立性髓外复发患儿的预后最佳，4 年 OS 率优于骨髓或联合复发患儿（90% 比 54%， $P=0.052$ ）。因样本量限制，本组数据未能证实孤立性髓外复发的显著生存优势，但这一趋势与多项大样本研究^[15]一致，临床中应重视局部治疗的价值。Rheingold 等^[15]基于大样本研究（2 053 例）证实，无论是 B-ALL 还是 T-ALL，孤立性髓外复发预后均优于骨髓及联合复发。

随着精准医疗的发展，分子生物学特征已广泛应用于 ALL 机制探索、疗效评估及预后分层。本研究中，*ETV6::RUNX1* 融合基因阳性复发患儿的 4 年 OS 率为 75%，与 Hu 等^[16]报道的 3 年 OS 率 75.0% 相似。对于 *BCR::ABL* 融合基因阳性复发患儿，Hunger 等^[17]报道达沙替尼联合化疗 3 年 EFS 率与伊马替尼无显著差异。本研究纳入 12 例 *BCR::ABL* 阳性复发患儿，靶向药物联合化疗 CR2 率达 100%，但基因转阴率仅 37.5%，提示缓解深度有限。本组小样本数据未能证实复发后加用靶向药的生存获益，需更大样本研究验证。目前针对儿童群体的大规模队列研究仍有限。Wen 等^[18]报道的 40 例成人复发/难治性 Ph⁺ALL 患者接受奥雷巴替尼单药或联合化疗后，28 d CR/CRi 率达 92%，1 年 EFS 率和 OS 率分别为 80% 和 93%。

既往研究表明，EOI MRD 水平是 ALL 患者预后的重要预测指标^[14]。本研究同样证实，EOI MRD<0.01% 患儿的 4 年 OS 率显著优于 MRD≥0.01% 的患儿。具体而言，中危组中 EOI MRD 阴性者接受单纯化疗即可获得良好生存（12/13），移植并未带来额外获益。高危患儿无论 EOI MRD 阴性或阳性，单纯化疗均无生存；接受移植（化疗后或 CAR-T 后）可使约 60% 的患儿获得长期生存。Eckert 等^[14]和 Parker 等^[19]的研究显示，对于晚期骨髓复发且达到骨髓 MRD 阴性（<0.01%）的 B-ALL 患者，无需 allo-HSCT 即可获得治愈（EFS 率约 72%），本研究结果与之类似。但与部分研究存在异议^[20]。值得注意的是，本研究中 EOI MRD 阴性（<0.01%）但仍选择移植的患儿均为复发中危（后期 MRD 升高）或高危患者，提示这部分基线预后不良的患儿可能仍能 from allo-HSCT 中获益。其中复发高危组预后改善最显著。综上所述，EOI MRD 水平是预测 ALL 患儿预后的关键指标。对于 MRD≥0.01% 的患儿，allo-HSCT 可显著改善生存；而对于 MRD<0.01% 的患儿，复发低危组无需移植，复发中危组建议单纯化疗并监测 MRD，若后

续监测中 MRD 转为阳性，仍推荐行 CAR-T 治疗，并后续桥接 allo-HSCT。（图 2）。

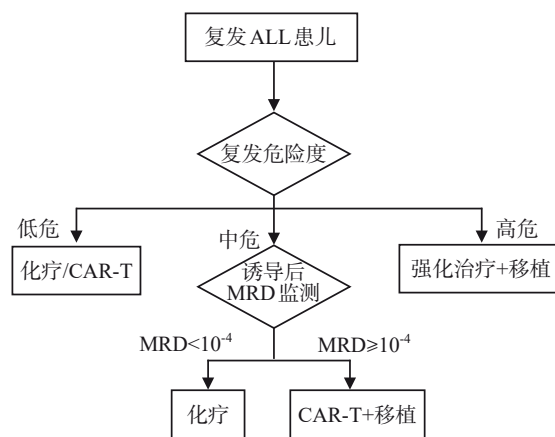


图 2 治疗决策图

进入免疫治疗时代后，复发 ALL 患者的最佳治疗策略尚无统一标准，可选方案包括化疗、免疫治疗、细胞治疗、allo-HSCT 或其联合应用。具体策略的选择取决于医院的诊疗条件（如是否具备 CAR-T 治疗能力）及权衡不同治疗方式的疗效与风险。本研究中 CAR-T 疗法的应用使得 ALL 患儿的 4 年 OS 率显著提高，从 26% 上升至 61%（ $P=0.030$ ），且在清除髓外病灶方面具有优势。然而，CAR-T 治疗前肿瘤负荷越高，细胞因子释放综合征等不良反应的风险也越高。因此，本中心建议，单独髓外复发或骨髓联合复发但骨髓肿瘤负荷不高的患者，首选 CAR-T 治疗。骨髓肿瘤负荷高的患者，建议尝试减低剂量的再诱导化疗。本研究仅纳入 1 例使用贝林妥欧单抗的患儿，该例为复发低危组且贝林妥治疗前 MRD 已转阴，故无法评价该药物的应用前景。本研究中 39 例复发 ALL 患儿接受含 CAR-T 方案治疗后的 CR2 达到 100%。文献报道，CAR-T 治疗复发/难治性 ALL 的缓解率为 80%~90%^[21-23]，1 年无病生存率约为 50%^[24-26]。本研究中，CAR-T 组总体（仅一半为我院 CAR-T）的 4 年 OS 率为 53%。我院既往报道显示，2019—2021 年接受 CD19 和 CD22 双特异性 CAR-T 输注的 194 例难治/复发白血病患者缓解率为 99%，1 年 EFS 率为 73.5%^[27]。Laetsch 等^[28]报道复发/难治性 B-ALL 患者 CAR-T 总缓解率为 82%，3 年 EFS 率和 OS 率分别为 44% 和 63%。Danylesko 等^[29]报道复发/难治性 B-ALL 的 1 年 EFS 率和 OS 率分别为 50% 和 76%。各研究报道的 CAR-T 疗效存在差异，其

原因需进一步分析。

CAR-T 后是否进行移植需综合考量多种因素^[9, 30]，如 B 细胞早期重建提示复发风险高，CAR-T 细胞体内持久性不足或无法扩增等。本研究中，CAR-T+移植组和 CAR-T 未移植组的差异虽未达统计学意义 ($P=0.052$)，但提示移植可能改善生存。我院既往报道显示，CAR-T+移植组 (78 例) 1 年 EFS 率为 85%，CAR-T 未移植组 (116 例) 1 年 EFS 率为 68.6%^[27]。多项研究亦表明，CAR-T 治疗后移植组较未移植组具有更高的 EFS 率和 OS 率^[31-32]。

本研究显示，基于复发危险度分层和 EOI MRD 水平的风险分层管理至关重要。allo-HSCT 是复发高危患儿生存获益的核心因素。复发中危组诱导治疗反应不佳者，推荐采用 CAR-T 后 allo-HSCT 策略。本研究为复发后治疗方案的选择提供了重要参考价值，但免疫治疗的具体应用场景仍有待进一步研究。本研究为单中心回顾性分析，样本量有限，部分结论仍需大样本前瞻性研究验证。

作者贡献声明：吴优负责研究设计、统计分析、文章撰写；沈树红负责研究设计和论文审阅；陈静和汤燕静负责论文审阅与修改指导；罗成娟、王卓、陈长城负责资料收集及论文指导；胡文婷负责研究指导和论文审阅。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in children with standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group trial AALL0331[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6): 602-612. PMID: 31825704. PMCID: PMC7030893. DOI: 10.1200/JCO.19.01086.
- [2] Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(29): 2926-2934. PMID: 30138085. PMCID: PMC6366301. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7250.
- [3] 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. PMID: 26494838. PMCID: PMC4697893. DOI: 10.3324/haematol.2015.131680.
- [4] Rheingold SR, Ji L, Xu X, et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): a Children's Oncology Group (COG) study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 10008. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10008.
- [5] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病 2015 多中心研究协作组. CCG-ALL-2015 方案多中心临床报告[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10): 1002-1010. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220719-00895.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Vol.2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [7] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719. PMID: 35732831. PMCID: PMC9252913. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- [8] Chinese University of Hong Kong. CCG relapsed acute lymphoblastic leukemia 2017 study in children[EB/OL]. (2023-08-30) [2026-04-28]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04224571>.
- [9] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259-275. PMID: 34923107. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [10] Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2005, 14(1): 53-62. PMID: 15698386. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x.
- [11] Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 34-43. PMID: 22086414. PMCID: PMC3251235. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872.
- [12] Pieters R, Mullighan CG, Hunger SP. Advancing diagnostics and therapy to reach universal cure in childhood ALL[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36): 5579-5591. PMID: 37820294. PMCID: PMC10730082. DOI: 10.1200/JCO.23.01286.
- [13] Sidhu J, Gogoi MP, Krishnan S, et al. Relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Indian J Pediatr*, 2024, 91(2): 158-167. PMID: 37341952. PMCID: PMC10791726. DOI: 10.1007/s12098-023-04635-4.
- [14] Eckert C, Parker C, Moorman AV, et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 151: 175-189. PMID: 34010787. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.034.
- [15] Rheingold SR, Bhojwani D, Ji L, et al. Determinants of survival after first relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Children's

- Oncology Group study[J]. *Leukemia*, 2024, 38(11): 2382-2394. PMID: 39261601. PMCID: PMC11518984. DOI: 10.1038/s41375-024-02395-4.
- [16] Hu GH, Zhang XH, Liu KY, et al. Outcome and prognostic factors of haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric relapsed or refractory ETV6/RUNX1-Positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Acta Haematol*, 2024, 147(5): 534-542. PMID: 38246140. DOI: 10.1159/000536396.
- [17] Hunger SP, Tran TH, Saha V, et al. Dasatinib with intensive chemotherapy in *de novo* paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(7): e510-e520. PMID: 37407142. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00088-1.
- [18] Wen Z, Liu Z, Ye X, et al. Olverembatinib (HQP1351)-based therapy in adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia or chronic myeloid leukemia in blast phase: results from a real-world study [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1546371. PMID: 40438114. PMCID: PMC12116509. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1546371.
- [19] Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(4): e204-e216. PMID: 30826273. PMCID: PMC6445853. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30003-1.
- [20] Lew G, Chen Y, Lu X, et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433[J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 46-55. PMID: 32001530. PMCID: PMC7776266. DOI: 10.3324/haematol.2019.237230.
- [21] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. PMID: 25317870. PMCID: PMC4267531. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [22] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528. PMID: 25319501. PMCID: PMC7065359. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [23] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459. PMID: 29385376. PMCID: PMC6637939. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [24] Young RM, Engel NW, Uslu U, et al. Next-generation CAR T-cell therapies[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1625-1633. PMID: 35417527. PMCID: PMC9262817. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1683.
- [25] Ruella M, Korell F, Porazzi P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 976-995. PMID: 37907724. PMCID: PMC10965011. DOI: 10.1038/s41573-023-00807-1.
- [26] Doan AE, Mueller KP, Chen AY, et al. *FOXO1* is a master regulator of memory programming in CAR T cells[J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 211-218. PMID: 38600391. PMCID: PMC11062920. DOI: 10.1038/s41586-024-07300-8.
- [27] Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single-arm, multicenter, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9): 1670-1683. PMID: 36346962. PMCID: PMC10419349. DOI: 10.1200/JCO.22.01214.
- [28] Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9): 1664-1669. PMID: 36399695. PMCID: PMC10022844. DOI: 10.1200/JCO.22.00642.
- [29] Danylesko I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, et al. Point of care CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) with aberrant CD19 antigen expression[J]. *Curr Res Transl Med*, 2024, 72(4): 103471. PMID: 39305562. DOI: 10.1016/j.retram.2024.103471.
- [30] Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-371. PMID: 37055515. PMCID: PMC10100620. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1.
- [31] Zhao H, Wei J, Wei G, et al. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 42. PMID: 32366260. PMCID: PMC7199358. DOI: 10.1186/s13045-020-00873-7.
- [32] Kato I, Tomizawa D, Kato M, et al. Real-world outcomes of commercial tisagenlecleucel for children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Japan[J]. *Transplant Cell Ther*, 2025, 31(2): 86-96. PMID: 39617098. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.11.016.

(本文编辑: 张辉)

©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议
© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license