

· 临床研究 ·

儿童急性淋巴细胞白血病临床分析及预后

王文鹏,高吉照,郭雷,李艳,卢立慧,常颖,周碧,周敏

徐州医科大学附属医院儿科,江苏 徐州 221002

[摘要] 目的:探讨影响儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)预后的临床因素。方法:2016年1月—2017年12月本院收治的ALL患儿,男33例,女17例,分存活组和死亡组,统计性别、年龄、初发时临床相关实验室指标。结果:50例中,存活41例,死亡9例;O型血18例,A型血12例,B型血16例,AB型血4例,Rh均为阳性;B亚型48例,T亚型2例;诱导化疗达完全缓解47例,未完全缓解3例。性别、血型(Rh不作统计)两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),免疫分型、诱导化疗完全缓解与否差异均有统计学意义($P < 0.05$);死亡组WBC、Plt、LDH、SF、CD19高于存活组,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD16+56低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);外周血涂片幼稚细胞、骨髓原始+幼稚细胞、Hb、CK、CK-MB、TnT、ALT、AST、GGT、IgG、IgA、IgM、PT、PT-ACT、PT-Ratio、APTT、ADP、FIB、D-Di及粒细胞缺乏持续时间两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对两组差异有统计学意义的指标进行Logistic回归分析,其中SF是儿童ALL死亡的影响因素。结论:初发时SF是儿童ALL死亡独立危险因素,WBC、Plt、LDH、SF、CD19升高,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD16+56降低可能与ALL死亡有关。

[关键词] 儿童;急性淋巴细胞白血病;预后

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)05-749-04

doi:10.7655/NYDXBNS20190526

儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤性疾病,发病机制尚不明确。细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学、基因测序的发展和应,化疗方案的不断改进,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)及嵌合受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)的合理应用,积极的支持治疗、血流感染的预防和控制,极大提高了病情评估的准确性,为儿童ALL的精准化、规范化和个体化治疗提供了极大帮助,目前国际上先进治疗中心儿童ALL 5年无病生存率已达90%以上^[1-2]。然而,仍有部分患儿存在首次诱导治疗不能完全缓解及复发现象,化疗过程中的骨髓抑制、感染,重要脏器损伤等导致患儿最终治疗失败而死亡。本研究回顾本院收治的ALL患儿,统计分析临床相关检验指标,探讨影响儿童ALL发病及预后的相关因素。

1 对象和方法

1.1 对象

2016年1月—2017年12月本院收治ALL患儿,入组条件:完成CCLG-ALL-2008 VDLP方案诱导

治疗(包括诱导治疗期间死亡及完成该方案后转外就诊仍定期随访)者。排除:未完成VDLP诱导治疗即放弃、转外就诊及失访者。符合入组条件者共50例,年龄0.5~13.0岁,平均年龄(5.43 ± 3.41)岁,分为存活组和死亡组,其中存活组41例,男28例,女13例,年龄0.5~13.0岁,平均年龄(5.09 ± 3.21);死亡组9例,男5例,女4例,年龄1.5~13.0岁,平均年龄(6.95 ± 3.99)岁。

本研究获得徐州医科大学附属医院伦理委员批准及研究对象监护人书面知情同意,ALL诊断、分型及疗效判断根据《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》(第4次修订)^[3],经骨髓细胞形态学、免疫学分型、细胞遗传学、分子生物学确诊。采用CCLG-2008方案诱导化疗,完全缓解标准:①临床无贫血、出血、感染及白血病细胞浸润表现;②血象:血红蛋白 > 90 g/L,白细胞正常或减低,分类无幼稚细胞,血小板 $> 100 \times 10^9$ /L;③骨髓象原始细胞加早幼阶段细胞(或幼稚细胞) $< 5\%$,红细胞系统及巨核细胞系统基本正常。

1.2 方法

统计性别、年龄、初发时白细胞(WBC)、血小板(Plt)、血红蛋白(Hb),血型,骨髓原始+幼稚淋巴细

胞,肝功能(ALT、AST、GGT),心肌酶谱(CK、CK-MB、LDH、TnT),血清铁蛋白(SF),淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、CD16⁺56),凝血功能(PT、PT-ACT、PT-Ratio、APTT、ADP、FIB D-Di),体液免疫(IgG、IgA、IgM),白血病免疫分型,粒细胞缺乏持续时间。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件进行统计学分析,计数资料采用卡方检验,由于样本量原因,采用Fisher精确概率法,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐性资料采用t检验,方差不齐资料采用秩和检验,逐步Logistic回归采用偏最大似然估计前进法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患儿血型中O型血18例(36%),A型血12例(24%),B型血16例(32%),AB型血4例(8%),Rh均为阳性;B亚型48例(96%),T亚型2例(4%);诱导化疗达完全缓解45例(94%),未完全缓解3例(6%);2例(4%)死于诱导化疗期间颅内出血,其中1例t(9;22)(q34;q11)/BCR/ABL阳性,7例(14%)死于粒细胞缺乏发热,包括VDLP方案诱导未完全缓解1例。存活组和死亡组中性别、血型(Rh不作统计)差异均无统计学意义($P > 0.05$),存活组和死亡组免疫分型、化疗过程中是否完全缓解,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1);死亡组WBC、Plt、LDH、SF、CD19高于存活组,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD16⁺56低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);外周血涂片幼稚细胞、骨髓原始+幼稚细胞、Hb、CK、CK-MB、TnT、ALT、AST、GGT、IgG、IgA、IgM、PT、PT-ACT、PT-Ratio、APTT、ADP、FIB、D-Di及粒细胞缺乏持续时间,两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。对在两组差异有统计学意义的WBC、Plt、LDH、SF、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、CD16⁺56共10项进行Logistic回归分析,10项中SF(95%CI:0.926~0.989 OR:0.934)是儿童ALL死亡的影响因素,其余均不是儿童ALL死亡的独立影响因素(表3)。以预测概率0.5为判别分类点,疾病预后的总判对率为82%。

3 讨论

有研究报道,WBC $>50 \times 10^9/L$,复发和病死率会增高,WBC $>200 \times 10^9/L$,常会早期复发,甚至诱导不能完全缓解^[4],WBC是儿童ALL预后的危险因素,

表1 性别、血型、免疫分型、是否缓解资料分析 (n)

组别	性别		血型				免疫分型		完全缓解	
	男	女	O	A	B	AB	B	T	是	否
存活组	25	16	14	10	13	4	41	0	41	0
死亡组	8	1	4	2	3	0	7	2	6	3
P值	0.140		0.950				0.029		0.004	

本文结果同既往研究一致;LDH、SF在死亡组异常增高,LDH、SF是重要的炎症因子,在感染、缺氧、炎症性疾病时会升高,近年来LDH、SF被认为是肿瘤负荷的指标,它们的异常增高一度程度上反映患者体内肿瘤负荷程度^[5-7],SF更是噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)的诊断指标之一^[8],本文统计结果显示,SF也是影响儿童ALL预后的独立危险因素。

大量文献报道,在恶性肿瘤中普遍存在淋巴细胞亚群异常,本文结果显示,死亡组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD16⁺56明显降低,CD19升高。CD8和CD4 T细胞增殖、活化与抗白血病活性有关,CD4、CD8降低、CD4/CD8比例失调,在ALL中明显降低,细胞免疫功能紊乱,导致抗白血病活性降低^[9]。CD19是B淋巴细胞主要表面抗原标记,在B-ALL中阳性表达率增高^[10]。临床采用CAR-T治疗B-ALL取得了突破性进展,应该与CD19异常高表达有关,一旦CD19表面抗原丢失,就会导致治疗失败^[11]。本研究结果显示,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8降低,CD19升高是导致儿童ALL死亡的危险因素。

统计结果显示存活率为82%,但大部分患儿仍在治疗中,随着治疗时间的推迟,存活率可能还会进一步降低,这与国内外报道的90%左右的无病生存率有不少差距。2例在VDLP诱导期间死于颅内出血,Plt最低的1例为 $23 \times 10^9/L$,凝血功能均正常,而许多小于 $10 \times 10^9/L$ 的并未发生颅内出血,这就需要认真思考,Plt低至多少需输注血小板。本研究中,初发时死亡组Plt高于存活组,对这种结果我们无法解释,死亡的主要是高危患儿,高危患儿病死率高是多因素的,这种结果可能只是由于样本量少造成的假象,大数据结果应该更能说明问题,通过Logistic回归分析,未发现Plt是ALL患儿死亡的危险因素。但这一结果,至少不能说明初发时Plt低是导致死亡的原因,有文献报道,Plt与ALL复发无关^[4]。7例死于粒细胞缺乏发热。在ALL患儿的相关死亡中,化疗后粒细胞缺乏发热是常见原因,粒

表2 临床相关实验室指标与儿童ALL预后关系

指标	存活组	死亡组	t值	P值
年龄(岁)	5.09 ± 3.21	6.95 ± 3.99	-0.82	0.42
WBC(×10 ⁹ /L)	48.45 ± 92.87	141.18 ± 179.00	-2.27	0.03
Hb(g/L)	74.66 ± 28.63	89.75 ± 29.25	-1.36	0.18
Plt(×10 ⁹ /L)	69.98 ± 71.38	110.75 ± 122.76	-2.10	0.04
外周血涂片幼稚细胞(%)	2.63 ± 15.11	0.38 ± 0.38	0.39	0.70
骨髓原始+幼稚细胞(%)	0.80 ± 0.18	0.81 ± 0.23	-0.18	0.86
CK(U/L)	53.73 ± 39.68	45.67 ± 20.54	0.59	0.56
CK-MB(ng/mL)	3.90 ± 7.34	3.38 ± 4.48	0.20	0.84
TnT(ng/L)	3.98 ± 2.03	3.80 ± 2.51	0.84	0.85
LDH(U/L)	1 120.54 ± 766.77	2 884.0 ± 2.71	-3.66	0.001
ALT(U/L)	29.51 ± 41.41	37.33 ± 31.93	-0.53	0.60
AST(U/L)	46.49 ± 39.70	42.00 ± 20.87	0.33	0.75
GGT(U/L)	13.90 ± 5.47	15.33 ± 8.85	-0.63	0.53
IgG(g/L)	10.85 ± 4.82	9.72 ± 2.50	0.68	0.50
IgA(g/L)	0.71 ± 0.46	0.94 ± 0.27	-1.44	0.16
IgM(g/L)	0.98 ± 0.61	1.09 ± 0.22	-0.54	0.59
SF(ng/mL)	389.28 ± 219.04	1 202 ± 1 534.09	-3.36	0.002
PT(s)	13.24 ± 2.69	13.00 ± 1.48	0.25	0.80
PT-ACT(%)	74.44 ± 24.55	76.39 ± 18.87	-0.22	0.82
PT-Ratio	2.94 ± 11.28	1.10 ± 0.13	0.49	0.63
APTT(s)	36.14 ± 8.64	33.04 ± 8.59	0.98	0.33
FDP(mg/L)	6.25 ± 8.09	7.14 ± 4.48	-0.32	0.75
FIB(g/L)	3.34 ± 1.25	2.90 ± 1.06	0.98	0.33
D-Di(μg/mL)	1.46 ± 2.04	1.66 ± 1.00	-0.28	0.78
CD3(%)	47.92 ± 29.31	17.89 ± 15.50	2.97	0.005
CD4(%)	23.85 ± 15.88	7.44 ± 5.46	3.04	0.004
CD8(%)	20.39 ± 12.56	9.00 ± 10.59	2.53	0.02
CD4/CD8	1.20 ± 0.45	0.87 ± 0.31	2.07	0.04
CD19(%)	44.22 ± 31.17	67.33 ± 15.19	-3.29	0.003
CD16 ⁺ CD56(%)	6.29 ± 4.80	3.44 ± 1.88	2.92	0.01
粒缺持续时间(d)	9.63 ± 8.05	10.00 ± 12.69	-0.08	0.94

表3 生存率的多因素Logistic回归分析

统计量	WBC	PLT	SF	LDH	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	CD19	CD16 ⁺ 56
OR	0.997	0.994	0.934	0.999	1.007	1.331	0.861	0.569	0.973	1.294
95%CI	0.989~1.004	0.985~1.003	0.926~0.989	0.997~1.00	0.928~1.093	1.00~1.77	0.682~1.088	0.017~19.096	0.938~1.011	0.949~1.765
P值	0.440	0.806	0.012	0.848	0.868	0.051	0.192	0.753	0.159	0.103

细胞缺乏发生越早,持续时间越长,感染机会就越大,导致感染相关死亡的几率就越高,因此,有业内人士主张,粒细胞缺乏发热时,要求在2 h内使用有效的广谱抗生素,而对抗生素治疗5~7 d体温得不到有效控制者,予经验性抗真菌治疗^[12]。本文没有得出粒细胞缺乏持续时间越长病死率越高的结果,可能统计的是VDLP诱导后粒细胞缺乏的持续时

间,在这阶段,尤其到CAM结束后,大部分患儿都有粒细胞缺乏乃至发热发生,此时患儿仍在住院期间,能得到及时处理,死亡者少,而死于粒细胞缺乏发热的往往是在家休整或维持治疗期间的患儿,粒细胞缺乏发现的不及时,出现发热后家长未予足够重视,错过了最佳治疗时间。高病死率还与地域和经济状况等密切相关^[13]。本中心地处淮海经济区,

经济比较落后,对于高危患儿在诱导达完全缓解后应实施更积极的治疗措施,比如CAR-T或allo-HSCT,但许多家庭由于经济原因,不能实施。2年内有2例高危B亚型ALL实施CAR-T治疗,达一过性缓解,但最终复发死亡,6例高危患儿实施allo-HSCT(1例ALL骨髓复发伴CNSL,1例MDS,4例AML,其中在北京移植1例,苏州移植1例),除MDS患儿移植后转成AML死亡外,其余5例至目前为止均无病生存。患儿在家休整及维持治疗期间,我们要求定期查血象、肝功能,一旦出现粒细胞缺乏或粒细胞缺乏发热立即返院,但总有粒细胞缺乏发热者,在当地治疗2~3 d无效再来院,错过了最佳控制感染的机会,本文死亡患儿中大部分是这种情况,因此,尚需对家长进行大力宣传和沟通,提高他们对粒细胞缺乏发热危险性的认识。

性别、年龄作为儿童ALL预后的危险因素被广泛认同,男孩差于女孩,在总疗程上男孩2.5年,而女孩为2年,小于1岁或大于10岁是不良因素^[3],但也有文献报道性别和年龄在儿童ALL的复发和预后无明确关系^[4]。我们的统计结果显示,在发病率上,男孩66%,女孩34%。T亚型是中危指标之一,预后差于B亚型^[3],本文统计结果为B亚型96%,T亚型4%,统计结果显示免疫分型对于预后具有统计学意义,B亚型预后好于T亚型;在发病率上,AB型血型少于其他3个血型,是否能说明AB型血的儿童ALL发病率低,由于不同血型在人群中分布不均,且统计样本量过少,尚不能充分说明问题。

关于性别、年龄、血型和血小板对儿童ALL发病及预后影响的问题,尚有待大样本统计分析进一步明确。

[参考文献]

- [1] Hunger A P, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1900 and 2005: a report from the children's oncology group[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(4): 1663-1669
- [2] Stary JI, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3): 174-184
- [3] 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, 9(52): 641-644
- [4] Dujua AC. Survival outcome of filipino children with acute lymphoblastic leukemia treated with modified Berlin - Frankfurt - Muenster/Hong Kong acute lymphoblastic leukemia (BFM95/HKALL97) Protocol in a Tertiary General Hospital From January 2005 to December 2009: A retrospective cohort study[J]. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2017, 39(3): e116-e123
- [5] Granchi C, Fortunato S, Meini S, et al. Characterization of the saffron derivative crocetin as an inhibitor of human lactate dehydrogenase 5 in the antiglycolytic approach against cancer [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(28): 5639-5649
- [6] Tachibana T, Andou T, Tanaka M, et al. Clinical significance of serum ferritin at diagnosis in patients with acute myeloid leukemia: A YACHT multicenter retrospective study [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018, 18(6): 415-421
- [7] Kim IH, Moon JH, Lim SN, et al. Efficacy and safety of deferasirox estimated by serum ferritin and labile plasma iron levels in patients with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia with transfusional iron overload[J]. *Transfusion*, 2015, 55(7): 1613-1620
- [8] 噬血细胞综合征. 中国专家联盟. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95
- [9] Ramadan A, Griesenauer B, Adom D, et al. Specifically differentiated T cell subset promotes tumor immunity over fatal immunity [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(12): 3577-3596
- [10] Wang K, Wei G. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2012, 1: 36
- [11] B-ALL Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biologic correlates of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy in Patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) [J]. *Cancer Discovery*, 2018, . DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319
- [12] Inaba H, Pei D, Wolf J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2017, 28(2): 386-392
- [14] Jakab Z, Juhasz A, Nagy C, et al. Trends and territorial inequalities of incidence and survival of childhood leukemia and their relations to socioeconomic status in Hungary, 1971-2015 [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26: S183-S190

[收稿日期] 2018-07-13