

初诊白细胞计数与儿童高白细胞急性淋巴细胞白血病预后的关系*

杨小燕¹, 金 皎¹, 黄 璟¹, 许键炜², 吴西军², 吴昌学^{3,4}, 吴莎莎¹, 马健娟¹,
李 燕¹, 庑媛媛¹, 杨红兰¹, 潘海新¹, 何志旭^{1,2**}, 胡绍燕^{5**}

(1. 贵州医科大学附院 儿科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 干细胞与组织工程实验中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 4. 贵州医科大学 地方病与少数民族性疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 5. 苏州大学附属 儿童医院, 江苏 苏州 215000)

[摘 要] 目的: 研究初诊外周血白细胞(WBC)计数与儿童高白细胞急性淋巴细胞白血病(HALL)预后的关系。方法: HALL 患儿 121 例,按照 WBC 计数分为 $WBC \geq 300 \times 10^9/L$ 组和 $< 300 \times 10^9/L$ 组,比较两组患儿的总生存率、无事件生存率及复发率。结果: 初诊时 $WBC \geq 300 \times 10^9/L$ 组 HALL 患儿无事件生存率低于 $WBC < 300 \times 10^9/L$ 组($P = 0.034$),复发率高于 $WBC < 300 \times 10^9/L$ 组($P = 0.026$),但两组总生存率比较,差异无统计学意义($P = 0.147$)。结论: 初诊时外周血 $WBC \geq 300 \times 10^9/L$ 的 HALL 患儿无事件生存率低、复发率高。

[关键词] 儿童; 白血病,淋巴样; 高白细胞; 白细胞计数; 无事件生存率; 复发率

[中图分类号] R446 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)11-1311-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.11.014

The Relationship between Initial Leukocyte Count and Prognosis of Pediatric with Hyperleukocytic Acute lymphoblastic Leukemia

YANG Xiaoyan¹, JIN Jiao¹, HUANG Jing¹, XU Jianwei², WU Xijun², WU Changxue^{3,4}, WU Shasha¹,
MA Jianjuan¹, LI Yan¹, TUO Yuanyuan¹, YANG Honglan¹, PAN Haixin¹, HE Zhixu^{1,2}, HU Shaoyan⁵
(1. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Tissue Engineering and Stem Cell Research Center, Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. The Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 4. The Key Laboratory of Endemic and Ethnic Disease, Guizhou Medcial University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 5. Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To study the relationship between initial white blood cell (WBC) count and the prognosis of pediatric with hyperleukocytic acute lymphocytic leukemia (HALL). Methods: 121 children with HALL were divided into two groups: the group with $WBC \geq 300 \times 10^9/L$ and the group with $WBC < 300 \times 10^9/L$ according to the initial diagnosis. The data of the patients were retrospectively analyzed. SPSS 18.0 was employed to detect the overall survival rate (OS), events free survival (EFS) and relapse rates. Results: The estimated 5-year EFS was lower and the elapse rate was higher in the group with $WBC \geq 300 \times 10^9/L$ than those in the group with $WBC < 300 \times 10^9/L$ ($P = 0.034$ and $P = 0.026$ retrospectively). But no difference was found in OS between the two groups. Conclusions: The initial WBC count over $300 \times 10^9/L$ is significantly associated with lower EFS rates and higher relapse rates.

*[基金项目] 贵州省科技厅联合基金[黔科合 LH(2016) 7240 号]; 贵州省科技计划项目[黔科合 LG 字(2012)009 号]; 贵州医科大学附院博士基金
** 通信作者 E-mail:597079309@qq.com; hzx@gmc.edu.cn
网络出版时间:2018-11-15 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181115.2126.012.html>

[**Key words**] children; leukemia, lymphocytic; high leukocyte; white blood cell count; event free survival; relapse rate

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性血液肿瘤,随着化疗方案的不断优化、造血干细胞移植以及分子靶向治疗的开展,儿童 ALL 的治愈率得到显著提高,可达 85% 左右。然而,约有 15% 的 ALL 患儿治疗后不能缓解或缓解后再次复发。研究证明,初诊时白细胞(WBC)计数与复发相关^[1-2],高白细胞 ALL(HALL)患儿无事件生存率低,死亡率及复发率高^[3-4]。本研究对初诊高白细胞 ALL 患儿的临床资料进行分析,总结 HALL 患儿的临床特征,探讨初诊 WBC 计数与 ALL 患儿预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2009 年 3 月~2014 年 6 月初诊时白细胞 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的 HALL 患儿 121 例,其中女 45 例、男 76 例,中位年龄 4.1 岁(3 月~15.4 岁),初诊时 WBC 中位数 $107.5 \times 10^9/L$ ($50.74 \sim 932 \times 10^9/L$)。按照初诊时 WBC 计数,将 HALL 患儿分为 WBC $\geq 300 \times 10^9/L$ 组和 WBC $< 300 \times 10^9/L$ 组。

1.2 化疗方案

HALL 治疗要点在于有效降低白细胞负荷,分别给予泼尼松/甲泼尼松龙进行预处理,对激素诱导效果不佳的采用白细胞分离术或加用长春新碱(每周 1 次)以降低白血病细胞负荷,待 WBC 降至 $50 \times 10^9/L$ 以下后按照 CCLG-2008 方案进行联合化疗,按照不同危险程度采取不同强度的化疗方案。具体治疗方案:(1)诱导缓解治疗,长春新碱、地塞米松、培门冬酶或左旋门冬酰胺酶、柔红霉素(VDLD);(2)早期强化治疗,环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤或巯鸟嘌呤方案(CAM 方案),标危 1 轮,中、高危 2 轮;(3)巩固治疗,标、中危按 HD-甲氨喋呤(MTX)+6-MP 方案(标危组 MTX 2.0 g/m^2 ,中危组 5.0 g/m^2),高危按 HR-1, HR-2, HR-3 方案(共 2 轮);(4)延迟强化,VDLD、CAM 方案同前(中危两轮延迟强化,两者之间加一轮维持化疗);(5)维持治疗,6-MP+MTX 等。定期鞘内注射单联或三联化疗药物预防中枢神经系统白血病。

1.3 观察指标

分析 HALL 患儿临床基本特征,比较两组患儿

总生存率、无事件生存率和复发率。

1.4 统计学处理

数据用 SPSS 18.0 软件,用 Kaplan-Meier 和 log-rank 方法对患儿 5 年总生存时间、无事件生存率及复发率进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本特征

HALL 儿童男性占 62.8% (76 例)明显高于女性的 37.2% (45 例),患儿年龄分布以 1~10 岁为主,占 81.8% (99 例)。免疫学分型显示 B 细胞型最多,占 75.2% (91 例),其次是 T 细胞型,占 23.1% (28 例),T+B 混合型占 1.7% (2 例)。33 例患儿融合基因检测显示 9 例为 BCR/ABL 阳性,9 例为 SIL/TAL1 阳性,19 例为 MLL 相关基因阳性,见表 1。

表 1 HALL 患儿临床基本特征
Tab.1 Clinical characteristics of children with HALL

项目	初诊外周血 WBC 计数(<i>n</i> ,%)		合计
	$< 300 \times 10^9/L$	$\geq 300 \times 10^9/L$	
性别			
男	62(60.8)	14(73.7)	76(62.8)
女	40(39.2)	5(26.3)	45(37.2)
年龄(年)			
<1	3(2.9)	3(15.8)	6(5.0)
1~10	87(85.3)	12(63.1)	99(81.8)
>10	12(11.8)	4(21.1)	16(13.2)
免疫表型			
T	17(16.7)	11(57.9)	28(23.1)
B	83(81.4)	8(42.1)	91(75.2)
T+B	2(2.0)	0(0.0)	2(1.7)
染色体			
正常	44(43.1)	9(47.4)	53(43.8)
异常	14(13.7)	1(5.3)	15(12.4)
超二倍体	8(7.8)	0(0.0)	8(6.6)
融合基因			
BCR/ABL	8(7.8)	1(5.3)	9(7.4)
SIL/TAL1	4(3.9)	5(26.3)	9(7.4)
MLL 相关	11(10.8)	4(21.1)	15(12.4)

2.2 WBC 计数与总生存率、无事件生存率和复发率

WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 组与 WBC $<300\times 10^9/L$ 组 HALL 患儿总生存率比较,差异无统计学意义($P=0.147$);WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 组 HALL 患儿 5

年无事件生存率比 WBC $<300\times 10^9/L$ 组明显降低($P=0.034$);WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 组 HALL 患儿 5 年复发率比 WBC $<300\times 10^9/L$ 组明显增高,差异有统计学意义($P=0.026$)。见图 2。

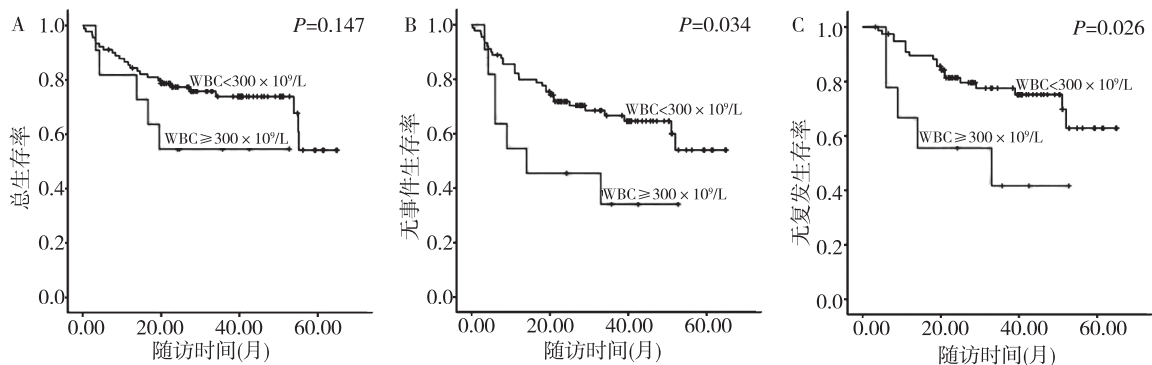


图 1 初诊 WBC 计数与 HALL 生存分析

Fig. 1 Prognosis between initial WBC count and peaviatric with HALL

3 讨论

研究报道,成人 HALL 发病率为 10% ~ 30%^[5-7]。在儿童 ALL 中,WBC $>100\times 10^9/L$ 的发病率为 6.1% ~ 18%,WBC $>200\times 10^9/L$ 发病率为 5% ~ 8.4%^[8-10]。本研究显示,儿童 HALL WBC $>100\times 10^9/L$ 、 $200\times 10^9/L$ 和 $300\times 10^9/L$ 的发病率各为 17.6%、7.3%和 5.1%,与国外报道的发病率大致相同。

一直以来,HALL 是儿童血液肿瘤治疗的难点。研究表明,儿童 HALL 无事件生存率低、复发率高。Eguiguren 等^[11]研究报道,WBC $>100\times 10^9/L$ 的 ALL 患儿 4 年无事件生存率明显低于 WBC $<100\times 10^9/L$ 的患儿(52% vs 79%, $P<0.001$);其次,对 WBC $100\sim 200\times 10^9/L$ 组与 $>200\times 10^9/L$ 组患儿相比较发现,WBC $100\sim 200\times 10^9/L$ 的患儿 4 年无事件生存率高于 WBC $>200\times 10^9/L$ 组的患儿(64% vs 34%, $P=0.04$)。Maurer 等^[12]研究报道,WBC $>200\times 10^9/L$ 的 ALL 患儿 3 年无事件生存率为 55%。本研究结果显示,WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 的 ALL 患儿 5 年无事件生存率明显低于 WBC <300 的患儿($P=0.034$)。

Eguiguren 等^[11]研究显示,HALL 患儿总复发率为 37.5%,WBC 为 $100\sim 200\times 10^9/L$ 的复发率(30%)低于 WBC $>200\times 10^9/L$ 的患儿(48%);其次,WBC $>200\times 10^9/L$ 的患儿容易发生骨髓和中

枢性复发。相反,Kong 等^[13]研究显示,HALL 与非 HALL 相比复发率无统计学意义。本研究显示,WBC 为 $100\sim 199\times 10^9/L$ 、 $200\sim 299\times 10^9/L$ 和 $\geq 300\times 10^9/L$ 的不同组别其复发率分别为 19.0%、37.9%、50%。结果表明,随着 WBC 计数的升高,复发率也逐渐升高,特别是 WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 组患儿复发率最高,骨髓是其主要复发部位。

综上所述,HALL 患儿随着初诊 WBC 计数的升高,其无事件生存率越低,复发率越高,尤其是 WBC $\geq 300\times 10^9/L$ 是 HALL 患儿预后不良的一个重要因素,临床中需要给予这部分病人更加积极的治疗和并发症的防治,如有条件,进行白细胞分离术等综合治疗,是降低早期死亡率的关键。

4 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] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(2):83 - 103.
- [3] HAASE R, MERKEL N, DIWAN O, et al. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis: A single center experience [J]. Klin Padiatr, 2009,221(6):374 - 378.
- [4] ABLA O, ANGELINI P, DI GIUSEPPE G, et al. Early

- complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias[J]. J Pwdiatr Hematol Oncol, 2016,38(2):111-117.
- [5] NGUYEN R, JEHA S, ZHOU Y, et al. The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016,63 (9):1546-1551.
- [6] TERWILLIGER T, ABDUL-HAY M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update[J]. Blood Cancer Journal, 2017,7(6):1-12.
- [7] PORCU P, FARAG S, MARCUCCI G, et al. Leukocytoreduction for acute leukemia[J]. Ther Apher, 2002,6(1):15-23.
- [8] HAROUSSEAU J L, TOBELEM G, SCHAISON G, et al. High risk acute lymphocytic leukemia: A study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100,000/cumm[J]. Cancer,1980,46(9):1996-2003.
- [9] VAITKEVIČIENĖ G, FORESTIER E, HELLEBOSTAD M, et al. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies [J]. Eur J Haematol, 2011,86(1):38-46.
- [10] GANZEL C, BECKER J, MINTZ P D, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management[J]. Blood Rev, 2012,26(3):117-122.
- [11] EGUIGUREN J M, SCHELL M J, CRIST W M, et al. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis [J]. Blood, 1992,79(4):871-875.
- [12] MAURER H S, STEINHERZ P G, GAYNON P S, et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 1988,6(9):1425-1432.
- [13] KONG S G, SEO J H, JUN S E, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation[J]. Blood Res,2014,49(1):29-35.
- (2018-09-01 收稿,2018-11-05 修回)
中文编辑:周 凌;英文编辑:丁廷森

(上接第 1300 页)

- [22] BOER F, ROS P, BOVILL J G, et al. Effect of propofol on peripheral vascular resistance during cardiopulmonary bypass[J]. British Journal of Anaesthesia, 1990, 65(2):184-189.
- [23] CULLEN P M, TURTLE M, PRYS-ROBERTS C, et al. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans[J]. Anesthesia & Analgesia, 1987, 66(11):1115.
- [24] 刘坤彬,王东浩,马赞,等. 瑞芬太尼在重症监护病房机械通气患者镇痛镇静中的应用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(3):167-170.
- [25] 高尚兰,付云,郭世勋. 异丙酚和咪唑安定对机械通气患者镇静效果的对比观察[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(1):67-69.
- [26] 曾军,钟维农,何卫国,等. 丙泊酚和咪唑安定用于 ICU 机械通气镇静效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2004, 20(11):684-685.
- (2018-08-20 收稿,2018-11-03 修回)
中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森