

儿童急性淋巴细胞白血病对预后的影响分析

徐忠金 谢淑佩 林媛媛 朱春晖 何 飞

(江西省儿童医院血液科 江西 南昌 330006)

摘要 目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病分型对预后的影响,为临床治疗提供依据。方法 回顾性分析 2007 年 1 月~2008 年 12 月我院收治的急性淋巴细胞白血病患者 32 例,比较不同分型的预后情况。结果 ALL-L1、ALL-L2 与 ALL-L3 的首次诱导 CR 率($X^2=1.087$, $P>0.05$)、完全 CR 率($X^2=0.607$, $P>0.05$),差异无统计学意义;CR 的治疗时间($t=6.001$, $P<0.05$)、3 年生存率($X^2=9.458$, $P<0.05$),差异有统计学意义。T-ALL、B-ALL 的首次诱导 CR 率($X^2=8.891$, $P<0.05$)、达到 CR 治疗时间($t=6.361$, $P<0.05$)、完全 CR 率($X^2=11.892$, $P<0.05$),差异有统计学意义。两型的 3 年生存率($X^2=1.536$, $P>0.05$),差异有统计学意义。B-ALL 中各型别首次诱导 CR 率($X^2=0.494$, $P>0.05$)和完全 CR 率($X^2=0.405$, $P>0.05$),差异无统计学意义。B-ALL 中各型别达到 CR 的治疗时间($t=7.007$, $P<0.05$)和 3 年生存率($X^2=6.609$, $P<0.05$),差异有统计学意义。结论 儿童急性白血病其预后与其分型有一定的相关性,因此临床治疗应结合患儿的分型进行个体化治疗。

关键词 急性白血病 分型 预后

中图分类号 R733.71 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)27-5339-03

The Prognostic of Acute Lymphoblastic leukemia Affecting by Somatotype

XU Zhong-jin, XIE Shu-pei, LIN Yuan-yuan, ZHU Chun-hui, HE Fei

(The Children's Hospital of Jiangxi Province Department of Hematology, Nanchang, Jiangxi, 330006, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the somatotype of acute lymphoblastic leukemia influenced the prognostic, in order to provide basis for clinical treatment. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data for 36 patients with acute lymphoblastic leukemia in our hospital Jan. 2007 to Dec. 2010, to compare the prognostic. **Results:** The rate of first guide CR ($X^2=1.087$, $P>0.05$) and the rate of CR ($X^2=0.607$, $P>0.05$) of ALL-L1, ALL-L2 and ALL-L3 weren't statistical different significantly. The time of reached CR ($t=6.001$, $P<0.05$) and the rate of 3-year-survied ($X^2=9.458$, $P<0.05$) of ALL-L1, ALL-L2 and ALL-L3 were statistical different significantly. The rate of first guide CR ($X^2=8.891$, $P<0.05$), The time of reached CR ($t=6.361$, $P<0.05$), the rate of CR ($X^2=11.892$, $P<0.05$) of T-ALL, B-ALL were statistical different significantly. The rate of 3-year-survied ($X^2=1.536$, $P>0.05$) wasn't statistical different significantly. The rate of first guide CR ($X^2=0.494$, $P>0.05$) and the rate of CR ($X^2=0.405$, $P>0.05$) of the three of B-ALL weren't statistical different significantly. The time of reached CR ($t=7.007$, $P<0.05$) and the rate of 3-year-survied ($X^2=6.609$, $P<0.05$) were statistical different significantly. **Conclusion:** The prognostic of ALL and the somatotype have relationship, so ALL were cruied with individual factors for children.

Key words: Acute leukemia; Somatotype; Prognosis

Chinese Library Classification: R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)27-5339-03

急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是小儿时期最常见的类型,发病高峰年龄为 3~4 岁,男孩发病率略高于女孩,二者的比例约为 1.1~1.6:1^[1,2]。但是患儿疗效不确定,因此近年来临床上根据细胞形态学、组织学、表面免疫特性、生物化学及细胞遗传学等特点^[3,4],对急性白血病分型,以期根据个体分型特点获得满意疗效,本文观察了根据 FAB 细胞形态和细胞表型进行的分型的患儿的预后情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2007 年 1 月~2008 年 12 月我院收治的急性

淋巴细胞白血病患者 32 例,所有患儿均符合《临床诊疗指南-小儿内科分册》^[5]与《血液疾病诊断及疗效标准(第三版)》^[6]的诊断标准。其中男性 18 例,女性 14 例,年龄为 1~4 岁,平均为 (2.65±0.47) 岁,所以 ALL 患儿均采用中华医学会儿科学分会血液学组 2006 年 ALL 标准方案化疗。

1.2 分型检查方法

FAB 形态分型时,所有患儿行骨髓穿刺,取 0.2 mL 进行涂片,采用瑞特染色,油镜下分类计数 200 个细胞,根据 FAB 分类方案进行形态学分型。免疫学分型,取患儿骨髓,采用流式细胞仪分析骨髓单个核细胞表面的标记抗原。

1.3 方法

比较不同分型的 ALL 患儿的临床表现、强的松反应、首次诱导缓解率、达到完全缓解(CR)的治疗时间和预后情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料比较采用用方差分析,

作者简介 徐忠金(1969-)男,本科,副主任医师,研究方向:儿童血液肿瘤

(收稿日期 2012-04-06 接受日期 2012-04-30)

进一步进行两两比较 ,使用 SNK-q 检验 $P<0.05$,计数资料采用卡方检验 ,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分型情况

①细胞形态学分型：按 FAB 分型标准 ,ALL-L1 为 15 例 ,ALL-L2 为 17 例和 ALL-L3 为 4 例；②免疫学分型：按 WHO 标准 ,B-ALL 为 31 例 ,T-ALL 为 5 例。

表 1 ALL 患儿 FAB 形态学分型情况(例)
Table 1 FAB morphologic classification situation of ALL Children

Type	n	T-ALL	B-ALL		
			Pre-pre-B	Pre-B	Common type
ALL-L1	15	1	4	1	6
ALL-L2	17	4	6	3	9
ALL-L3	4		1		1

2.2 FAB 分型与患儿预后情况

ALL-L1、ALL-L2 与 ALL-L3 的首次诱导 CR 率、完全 CR

率比较无统计学差异。而三种分型达到 CR 的治疗时间、3 年生存率差异有统计学意义。

表 2 患儿预后与 FAB 分型之间的关系
Table 2 Relationship between Children Prognosis and FAB type

Type	CR ratio after first induction(%)	Treatment time of CR (d)	Complete CR ratio (%)	3 year survival rate(%)
ALL-L1	93.3	137.4± 41.5	80	33.3
ALL-L2	88.24	87.4± 51.5	88.24	82.35
ALL-L3	75	104.5± 57.3	75	25

2.3 免疫分型与患儿预后情况

经 X^2 检验 ,T-ALL、B-ALL 的首次诱导 CR 率进行比较有统计学意义。T-ALL、B-ALL 达到 CR 的治疗时间比较 ,两种分型达到 CR 的治疗时间差异有统计学意义。经 X^2 检验 ,T-ALL、B-ALL 的完全 CR 率进行比较 $X^2=11.892$ $P<0.05$,两种分型

对患儿的完全 CR 率差异有统计学意义。B-ALL 中各型别达到 CR 的治疗时间进行比较 $t=7.007$ $P<0.05$,B-ALL 中各型别达到 CR 的治疗时间差异有统计学意义。B-ALL 中各型别 3 年生存率进行比较 $X^2=6.609$ $P<0.05$,B-ALL 中各型别患儿的 3 年生存率差异有统计学意义。

表 3 患儿预后与免疫分型之间的关系
Table 3 Relationship between Children Prognosis and immunophenotyping

Type	CR ratio after first induction(%)	Treatment time of CR (d)	Complete CR ratio (%)	3 year survival rate(%)
T-ALL	20	237.3± 58.4	20	20
Pre-pre-B	66.63	125.7± 47.3	90.91	45.45
B-ALL	50	102.6± 38.7	100	25
Common type	68.75	114.5± 51.8	93.75	81.25

3 讨论

ALL 是儿童期常见的恶性肿瘤之一 ,近二十年来儿童 ALL 的治疗水平不断提高 ,总体无病存活率(DFS)可达 80%左右^[7-9] ,但仍有部分儿童 ALL 临床疗效很差 ,为了探寻影响患儿预后的因素 ,本文观察比较了不同分型的患儿的预后情况。

ALL 的 FAB 分型是根据细胞大小进行分型 ,而 ALL 的免疫分型是针对细胞内外的特异性分化抗原 ,更能够精确的检测到白血病细胞的来源及分化阶段^[10,11] ,因此能反映 FAB 分型无法显示的生物学特征。因此通过比较两种分型 ALL 患儿的预后更具有说服力^[12,13]。本资料中结果显示儿童 ALL 以 B 细胞型为主 ,且以前 B 型比例较高。

本文结果发现 ,按 FAB 分型 ,ALL-L1、ALL-L2 与 ALL-L3 的首次诱导 CR 率和完全 CR 率差异无统计学意义；而达到 CR 的治疗时间和 3 年生存率差异有统计学意义 ,其中 ALL-L1 首次诱导 CR 率较高 ,但是达到 CR 的治疗时间较其他两型长 ,ALL-L 2 的 3 年生存率最高。

T-ALL、B-ALL 的首次诱导 CR 率、达到 CR 治疗时间、完全 CR 率差异有统计学意义 ,其中 T-ALL 的达到 CR 治疗时间较 B-ALL ,其首次诱导 CR 率、达到 CR 治疗时间、完全 CR 率与 3 年生存率均较 B-ALL 低 ,这与文献报道相一致^[14-16]。但是此两型的 3 年生存率 ,差异无统计学意义。其中 B-ALL 中各型别中又以前 B 型的完全 CR 率 ,但普通型达 3 年生存率最高。近年来有学者提出采用高强度化疗方案进行治疗可提高

T-ALL 患者 CR 率以及无病生存期,而且其与 B-ALL 相仿,而且有研究指出 T-ALL 各亚型分期其预后无明显影响,有学者对成人的研究发现其五年生存时间可达到 60%^[17,18]。在本组研究中,我们对 T-ALL 患者其不同临床分期进行治疗,对于高白细胞数的患者采用白细胞单采术进行治疗,其首次诱导 CR 率为 20%,我们认为 T-ALL 不是影响患者预后的独立危险因素,目前对成熟 B-ALL 的研究发现,其遗传学改变主要为 t(8;14)(q24;q32),而且其有 75%-90%其具有成熟的 B-ALL,而两种变异的为 t(8;22)(q24;q11)、t(2;8)(p12;q24)其各出现 5%的病例^[19,20]。在本临床研究中,ALL-L1、ALL-L2 与 ALL-L3 的首次诱导 CR 率进行比较,三种分型对患儿的首次诱导 CR 率差异无统计学意义,三种分型对患儿的完全 CR 率差异无统计学意义,不同分型患儿的 3 年生存率差异有统计学意义。故我们认为免疫学分型对白血病的诊断、治疗以及预后的信息有限,但通过对分子生物学、白血病细胞遗传学、强的松反应等特征想结合,其才更具有临床指导意义。

综上所述,儿童 ALL 进行 FAB 与免疫分型时其诊断的必要手段,同时根据不同的分型,结合临床体征全面评价骨髓细胞的性质及抗原的表达,选择适应于患儿个体的治疗方案才能获得满意的临床效果。

参考文献(References)

- [1] Liu L, Yang L, Zhang Y, et al. Polymorphisms of RAD51 (G135C) and XRCC3 (C241T) genes and correlations thereof with prognosis and clinical outcomes of acute myeloid leukemia [J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(6): 378-382
- [2] Falini B, Sportoletti P, Martelli MP. Acute myeloid leukemia with mutated NPM1: diagnosis, prognosis and therapeutic perspectives[J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(6): 573-581
- [3] Iacobucci I, Ferrari A, Lonetti A, et al. CDKN2A/B alterations impair prognosis in adult BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(23): 7413-7423
- [4] Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20): 2758-2765
- [5] Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration [J]. Cancer, 2010, 116(24): 5568-5574
- [6] Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol [J]. Blood, 2010, 115(26): 5393-5397
- [7] Bacher U, Haferlach C. Molecular determinants of prognosis in acute myeloid leukemia (AML) with normal karyotype[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(9): 1403-1405
- [8] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 470-480
- [9] Martin-Palanco V, Rodriguez G, Martin C, et al. microRNA methylation profile has prognosis impact in acute lymphoblastic leukemia patients undergoing stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(5): 745-748
- [10] Vazquez I, Maicas M, Cervera J, et al. Down-regulation of EVI1 is associated with epigenetic alterations and good prognosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. Hematological, 2011, 96(10): 1448-1456
- [11] Fu J, Chen X, Zhang Y, et al. CD147 and VEGF co-expression predicts prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(11): 1046-1052
- [12] Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Cancer, 2010, 116(21): 5012-5021
- [13] Koh Y, Kim I, Bae JY, et al. Prognosis of secondary acute myeloid leukemia is affected by the type of the preceding hematologic disorders and the presence of trisomy 8 [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(11): 1037-1045
- [14] Biojone E, Queiroz Rde P, Valera ET, et al. Minimal residual disease in cerebrospinal fluid at diagnosis: a more intensive treatment protocol was able to eliminate the adverse prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(1): 89-95
- [15] Sun C, Zhang SJ, Li JY, et al. Molecular markers related to prognosis of acute myeloid leukemia-review [J]. Journal of Experimental Hematology, 2009, 17(4): 1083-1087
- [16] Advani AS, Lim K, Gibson S, et al. OCT-2 expression and OCT-2/B-OB.1 co-expression predict prognosis in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(4): 606-612
- [17] Ferra C, Sanz J, de la Camara R, et al. Unrelated transplantation for poor-prognosis adult acute lymphoblastic leukemia: long-term outcome analysis and study of the impact of hematopoietic graft source[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(7): 957-966
- [18] Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, et al. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study [J]. Int J Hematol, 2010, 92(3): 490-502
- [19] Schardt JA, Weber D, Eyholzer M, et al. Activation of the unfolded protein response is associated with favorable prognosis in acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(11): 3834-3841
- [20] Ichikawa M, Kobayashi R, Nakajima M, et al. Higher urinary excretion of inorganic phosphate during early induction chemotherapy predicts a good prognosis in childhood acute leukemia [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(4): e143-148