

儿童高白细胞性急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后分析

李海金¹⁾, 李慧园¹⁾, 刘新妙¹⁾, 田玥¹⁾, 李娜¹⁾, 段正铖²⁾, 田新¹⁾

(1) 昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 云南昆明 650228;

2) 昆明市妇幼保健院儿科, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 探讨儿童高白细胞性急性淋巴细胞白血病(HL-ALL)的临床特征及预后影响因素。**方法** 回顾性分析昆明市儿童医院血液肿瘤科2019年1月至2022年7月收治的427例初诊ALL患儿临床资料,以初诊白细胞计数(WBC) $100 \times 10^9/L$ 为界限,分为高白组92例与非高白组335例,比较2组间的临床特征、主要实验室检查指标、总生存时间(OS)、无事件生存时间(EFS)等。**结果** 427例ALL患儿中,男性250例,女性177例,男女比例1.41:1,高白组92例(21.5%),非高白组335例(78.5%)。与非高白组相比,高白组患儿年龄 <1 岁和 >10 岁、T淋巴细胞白血病(T-ALL)、中重度肝脾肿大、危险度为高危的比例更高($P < 0.05$),初诊幼稚细胞百分比、血尿酸(UA)水平、血乳酸脱氢酶(LDH)水平更高($P < 0.05$),初诊血小板计数(PLT)水平以及合并超二倍体的比例低($P < 0.05$)。高白组的3a EFS及OS均低于非高白组,多因素回归分析显示,初诊白细胞计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、年龄 >10 岁、年龄 <1 岁、T-ALL、高危、D15 MRD阳性、D33 MRD阳性、CN5L、MLL重排阳性、MEF2D重排阳性是影响ALL患儿EFS率及OS率的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** HL-ALL患儿初诊时普遍存在显著外周血幼稚百分比更高,血UA及血LDH升高,并且常伴有发病年龄 <1 岁或 >10 岁、T-ALL、肝脾肿大、高危,高白组患儿早期治疗反应欠佳,预后不良。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;高白细胞性;儿童

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)07-0105-08

Clinical Features and Prognosis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia with Hyperleukocytosis

LI Haijin¹⁾, LI Huiyuan¹⁾, LIU Xinmiao¹⁾, TIAN Yue¹⁾, LI Na¹⁾, DUAN Zhengcheng²⁾, TIAN Xin¹⁾

(1) Dept. of Hematology and Oncology, Kunming Children's Hospital/Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650228; 2) Dept. of Pediatric, Kunming Maternal and Child Health Hospital, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features and prognostic factors of pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis (HL-ALL). **Methods** The clinical data of 427 newly diagnosed ALL children admitted to the Department of Hematology and Oncology of Kunming Children's Hospital from January 2019 to July 2022 were retrospectively analyzed. According to the initial white blood cell count (WBC) of $100 \times 10^9/L$, the children were divided into the hyperleukocytosis group and the non-hyperleukocytosis group. The clinical characteristics, major laboratory tests, overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were compared between the two groups. **Results** There were 250 males and 177 females, with a male-to-female ratio of 1.41:1. There were 92 cases (21.5%) in the hyperleukocytosis group and 335 cases (78.5%) in the non-hyperleukocytosis group. Compared with the non-hyperleukocytosis group, the hyperleukocytosis group had significantly higher proportions of children aged < 1 year and > 10 years, T lymphoblastic leukemia (T-ALL), moderate to severe

[收稿日期] 2024-03-06

[基金项目] 云南省竺晓凡专家工作站资助项目(202105AF150070)

[作者简介] 李海金(1996~),女,河南安阳人,在读硕士研究生,主要从事血液肿瘤研究工作。

[通信作者] 田新, E-mail: 876346865@qq.com; 段正铖, E-mail: 1304551303@qq.com

hepatosplenomegaly, and high-risk risk ($P < 0.05$), as well as significantly higher percentage of immature cells at initial diagnosis, serum uric acid (UA) level, and lactate dehydrogenase (LDH) level ($P < 0.05$). The platelet count (PLT) and the proportion of hyperdiploidy at diagnosis were lower ($P < 0.05$). The 3-year EFS and OS of the hyperleukocytosis group were lower than those of the non-hyperleukocytosis group. WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ at diagnosis, age > 10 years, age < 1 year, T-ALL, high-risk, D15 MRD positive, D33 MRD positive, CNSL, MLL rearrangement, and MEF2D rearrangement were independent risk factors for EFS and OS rates in children with ALL ($P < 0.05$). **Conclusion** The children with HL-ALL usually have a higher percentage of peripheral blood immature cells, elevated serum UA and LDH, and are often accompanied by age of onset < 1 or > 10 years old, T-ALL, hepatosplenomegaly, and high risk. The early treatment response and prognosis of the children with HL-ALL are poor.

[**Key words**] Acute lymphoblastic leukemia; Hyperleukocytosis; Children

白血病是儿童发病率最高的恶性肿瘤,以急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最常见,儿童发病年龄高峰在 1~4 岁之间^[1]。近年来相关研究表明我国儿童和青少年 ALL 年发病率约 2.20/10 万^[2]。伴随着儿童 ALL 联合化疗方案的不断改进、中枢神经系统白血病(central nervous system leukaemia, CNSL)防治模式的转变、基于危险度分层治疗策略的成功实践等,ALL 患儿存活率从 20 世纪 60 年代的 10% 左右提高至如今 90% 以上^[3]。高白细胞急性淋巴细胞白血病(hyperleukocytic acute lymphoblastic leukaemia, HL-ALL)是 1 种特殊类型的 ALL,定义为 ALL 患者初诊时外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,其发生率为 10%~30%^[4-5]。儿童 ALL 高白细胞血症可导致多种血液系统恶性肿瘤相关紧急情况,包括白细胞淤滞、肿瘤溶解综合征和弥散性血管内凝血等,以致患儿发生复发、死亡等不良结局^[6]。本研究旨在探讨儿童高白细胞 ALL 的临床特征及影响预后的危险因素,为未来儿童 ALL 的诊治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性收集 2019 年 1 月至 2022 年 7 月在昆明市儿童医院血液肿瘤科收治的初诊 ALL 患儿。纳入标准^[7]:(1)经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学等检查明确诊断为 ALL 且危险度分层为中、高危患儿;(2)年龄 < 18 周岁;(3)按照中国儿童医学中心血液肿瘤协作组-急性淋巴细胞白血病 2018(Chinese children's leukemia group, CCLG-ALL 2018)方案化疗^[7]。排除标准:(1)确诊后中途转入昆明市儿童医院继续化疗者;

(2)因患者拒绝或放弃治疗而无法进行危险度评估者;(3)诱导治疗结束危险度分层为低危者;(4)ALL 复发患儿。

研究期间共纳入 427 例患儿,男性 250 人,女性 177 人,男女比例人数 1.41:1,中位年龄 65 (39~110)月龄,随访日期截止至 2023 年 2 月 1 日,中位随访时间为 24(1~50)月龄。本研究通过昆明市儿童医院伦理委员会批准(2023-05-010-K01)。

1.2 危险度分层和治疗方案

所有患儿均依据 CCLG-ALL 2018 方案进行危险度分层及化疗。

1.3 观察指标

回顾性收集患儿的临床特征、实验室检查结果、分子生物学特征等资料,包括性别、发病年龄、初诊(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet, PLT)、初诊幼稚细胞百分比、肝脾肿大情况、初诊血尿酸值(uric acid, UA)、初诊血乳酸脱氢酶值(lactate dehydrogenase, LDH)、染色体核型、融合基因、基因突变情况及第 15 天骨髓微小残留病(day 15 minimal residual disease, D15MRD)、D33 MRD。肝脾肿大定义为肝或脾下界超过肋缘下 3 cm 至脐以上定义为中度肿大;超过脐水平定义为重度肿大。

以 WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 为界限,将患儿分为高白组与非高白组。鉴于不同年龄及性别儿童血 UA、LDH 参考值存在差异,为保证数据的可比性,将患儿初诊血 UA、LDH 值与对应年龄段参考值上限(upper limit of normal, ULN)的比值即 UA/ULN, LDH/ULN 纳入分析。随访时间定义为从诊断日期至事件发生或末次随访日期。无事件生存时间(event-free survival, EFS):从诊断到第 1 次事件(包括任何形式的复发,各治疗阶段或完

全缓解期间的治疗相关死亡, 疾病进展相关死亡, 继发第二肿瘤)发生时间截止。总体生存时间(overall survival, OS): 从诊断到随访截止日期或患者死亡时间截止。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数(上四分位数, 下四分位数)描述, 计数资料用例数和率(%)表示, 组间比较采用 Pearson 卡方检验或 Mann-Whitney *U* 检验, 使用 Spearman 秩相关分析探讨初诊幼稚细胞百分比、UA、LDH 与初诊白细胞计数的关系。采用 Kaplan-Meier 进行生存分析, 组间比较采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿的临床特征及基本实验室检查

427 例 ALL 患儿中, 高白组患儿 92 例(21.5%, 92/427), 非高白组患儿 335 例(78.5%, 335/427)。与非高白组相比, 高白组患儿年龄 <1 岁和 >10 岁、肝脾中重度肿大以及 T-ALL 比例高, 超二倍体的比例低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但 2 组间性别、民族分布差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2 组间初诊 WBC、PLT、幼稚细胞百分比、初诊时 UA 和 LDH 差异均有统计学意义($P < 0.05$),

表 1 高白组与非高白组的临床特征比较 [n(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between the high leukocyte and non-high leukocyte groups [n(%)]

变量	高白组(n=92)	非高白组(n=335)	χ^2	P
性别				
男	56(60.9)	194(57.9)	0.260	0.610
女	36(39.1)	141(42.1)		
年龄分组(岁)				
<1	5(5.4)	6(1.8)	21.322	$<0.001^*$
1~10	52(56.5)	273(81.5)		
>10	35(38.1)	56(16.7)		
民族				
汉族	62(67.4)	217(64.8)	0.218	0.641
少数民族	30(32.6)	118(35.2)		
肝脏肿大				
无或轻度	35(38)	176(52.5)	6.066	0.014*
中重度	57(62)	159(47.5)		
脾脏肿大				
无或轻度	39(42.4)	232(69.3)	22.462	$<0.001^*$
中重度	53(57.6)	103(30.7)		
睾丸浸润				
无	55(98.2)	189(97.4)	-	1.000
有	1(1.8)	5(2.6)		
CNSL				
无	86(93.5)	328(97.9)	3.419	0.064
有	6(6.5)	7(2.1)		
免疫分型				
B-ALL	48(52.2)	299(89.3)	65.180	$<0.001^*$
T-ALL	44(47.8)	36(10.7)		
染色体核型				
正常	28(30.4)	80(23.9)	17.119	$<0.001^*$
超二倍体	1(1.1)	49(14.6)		
亚二倍体	1(1.1)	4(1.2)		
结构异常	62(67.4)	202(60.3)		

* $P < 0.05$ 。

其中高白组初诊外周血幼稚细胞百分比、WBC 计数、初诊时 UA 和 LDH 水平明显高于非高白组，但初诊时 PLT 水平明显低于非高白组，见表 2。

进一步采用 Spearman 相关分析各组初诊 WBC 计数与外周血幼稚细胞百分比、UA/ULN、LDH/ULN 的相关性，结果显示总体患儿初诊 WBC 计数与外周血幼稚细胞百分比、UA、LDH 均有正相关，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其中初诊 WBC 计数与外周血幼稚细胞百分比呈高度正相关 ($r = 0.814$)，与 UA/ULN、LDH/ULN 呈中度正相关 ($r = 0.504$, $r = 0.613$, $P < 0.05$)。而在高

白组中，初诊 WBC 计数与 UA/ULN、LDH/ULN 正相关程度明显降低 ($r = 0.228$, $r = 0.395$)，与外周血幼稚细胞百分比相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

2.2 B-ALL、T-ALL 患儿中主要融合基因比较

研究纳入的 ALL 患儿中共有 347 例 B-ALL 患儿，80 例 T-ALL 患儿。在 B-ALL 患儿中，高白组患儿的 MLL 重排以及 BCR-ABL 融合基因阳性率的比例明显高于非高白组 ($P < 0.05$)；在 T-ALL 患儿中，高白组患儿的 SIL-TAL1 融合基因阳性率明显高于非高白组 ($P < 0.05$)，见表 4、表 5。

表 2 高白组与非高白组的初诊血常规比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 2 Comparison of initial blood routine between the high leukocyte and non-high leukocyte groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	高白组($n=92$)	非高白组($n=335$)	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	232.11(134.31, 406.26)	8.04(3.62, 26.92)	-14.698	<0.001*
Hb(g/L)	79.5(60, 103.25)	78(66, 94)	-0.158	0.875
PLT($\times 10^9/L$)	36.5(20.25, 54)	55(24, 102)	-3.701	<0.001*
初诊幼稚细胞百分比(%)	80.5(72, 86)	24(4, 52)	-11.980	<0.001*
UA/ULN	1.21(0.97, 1, 56)	0.81(0.65, 0.99)	-9.177	<0.001*
LDH/ULN	3.25(1.63, 5.91)	0.85(0.52, 1.52)	-9.913	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 3 外周血幼稚细胞百分比、UA/ULN、LDH/ULN 与初诊 WBC 计数相关性比较

Tab. 3 Comparison of correlation of peripheral blood immature cells, UA / ULN, LDH / ULN and WBC count

变量	总体($n=427$)		高白组($n=92$)		非高白组($n=335$)	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
幼稚细胞百分比	0.814	<0.001*	0.121	0.252	0.74	<0.001*
初诊UA/ULN	0.504	<0.001*	0.228	0.029*	0.318	<0.001*
初诊LDH/ULN	0.613	<0.001*	0.395	<0.001*	0.451	<0.001*

r_s : 相关系数(>0.7表示高度正相关, >0.4表示中度正相关, 0~0.4表示低度正相关); * $P < 0.05$ 。

表 4 B-ALL 患儿主要融合基因比较 [$n(\%)$]

Tab. 4 Comparison of the major fusion genes in B-ALL children [$n(\%)$]

融合基因	高白组($n=48$)	非高白组($n=299$)	χ^2	P
TEL-AML1+	3(6.3)	38(12.7)	1.656	0.237
E2A-PBX1+	6(12.5)	28(9.4)	0.174	0.677
MLL重排	11(22.9)	12(4.0)	20.924	<0.001*
BCR-ABL1+	13(27.1)	18(6.0)	20.040	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 5 T-ALL 患儿主要融合基因比较 [$n(\%)$]

Tab. 5 Comparison of the major fusion genes in T-ALL children [$n(\%)$]

融合基因	高白组($n=44$)	非高白组($n=36$)	χ^2	P
SIL-TAL1+	18(40.9)	3(8.3)	10.853	0.001*
NOTCH1+	22(81.5)	10(76.9)	0.000	1.000
FBXW7+	11(40.7)	1(7.7)	3.126	0.077

* $P < 0.05$ 。

2.3 预后分析

有 406 例患儿进行 MRD 检测, 其中高白组 83 例, 非高白组 323 例, 结果显示, 高白组 D15 MRD 阳性率明显高于非高白组 ($P < 0.05$), 而 D33 MRD 阳性率 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高白组中高危患儿的比例明显高于非高白组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

研究期间共有 32 例患儿复发, 51 例患儿死亡。其中高白组复发 13 例 (15.3%, 13/85), 死亡 20 例 (23.5%, 20/85), 非高白组复发 19 例 (5.8%, 19/325), 死亡 31 例 (9.5%, 31/325)。高白组患儿复发率及死亡率均明显高于非高白组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.358$, $P = 0.004$; $\chi^2 = 12.109$, $P = 0.001$)。

表 6 高白组与非高白组治疗反应与危险度分层 [n(%)]

Tab. 6 Treatment response and risk stratification between the high leukocyte and non-high leukocyte groups [n(%)]

诱导治疗反应	高白组(n=83)	非高白组(n=323)	χ^2	P
MRD				
D15 MRD阳性	21(25.3)	44(13.6)	6.698	0.01*
D33 MRD阳性	10(12.0)	32(9.9)	0.326	0.568
危险度				
中危	42(50.6)	244(75.5)	19.726	<0.001*
高危	41(49.4)	79(24.5)		

* $P < 0.05$ 。

总体患儿 3 a OS 率为 (85.7 ± 1.9)%, 3 a EFS 率为 (80.3 ± 2.3)%, 高白组 3 a OS 率为 (71.5 ± 5.9)%, 3 a EFS 率为 (62.7 ± 6.8)%, 非高白组 3 a OS 率 (89.2 ± 1.9)%, 3 a EFS 率 (84.6 ± 2.2)%, 高白组患儿 3 a EFS 率明显低于非高白组 ($\chi^2 = 11.721$, $P = 0.001$)。

采用 Kaplan-Meier 生存分析法对 410 例 ALL 患儿的 EFS 及 OS 进行单因素分析, 将 P 值 < 0.1 的变量纳入多因素 COX 比例风险回归模型。最终多因素回归分析结果显示, 初诊白细胞计数 > 100 × 10⁹/L、年龄 > 10 岁、年龄 < 1 岁、T-ALL、高危、D15 MRD 阳性、D33 MRD 阳性、CNLS、MLL 重排、MEF2D 重排是影响 ALL 患儿 EFS 及 OS 率的独立危险因素, 见表 7、表 8。

3 讨论

3.1 HL-ALL 与初诊血常规的关系

HL-ALL 是急性淋巴细胞白血病的一种特殊类型, 近年来国内外研究报道儿童 ALL 中高白细胞血症发生率在 10% ~ 30% 之间 [8-9]。本研究 427 例 ALL 患儿 HL-ALL 发生率 21.5%, 与此前报道一致。笔者的研究中显示 HL-ALL 在 < 1 岁和 > 10 岁患儿中更常见, 这与国内外文献报道一致 [10-11]。HL-ALL 的年龄分布特点可能是受到不同年龄段 ALL 免疫分型和融合基因差异的影响,

比如婴儿白血病中 MLL 重排常见, 青少年白血病中 T-ALL 和 BCR-ABL1 融合基因比例较高 [12-14]。同时笔者的研究结果显示, HL-ALL 患儿多伴有初诊幼稚细胞百分比高和明显的血小板减少, 中重度肝脾肿大, 这与 Park 等及 Ablu 等 [8-9] 对于 HL-ALL 患儿的研究结果相似, 提示高白组患儿有更大的肿瘤负荷以及出血风险。虽然笔者的研究结果显示高白组与非高白组的 Hb 水平并没有差异, 2 组患儿均存在不同程度的贫血, 但有研究表明 HL-ALL 患儿的严重贫血可能对于高白细胞血症导致的白细胞瘀滞有潜在保护作用, 而输血可能导致白细胞淤滞症状恶化 [15-16]。因此如何更好地管理同时存在严重贫血和 WBC 显著升高的白血病患者是临床需要关注的问题。本研究结果也表明高白组患儿的初诊血 UA、血 LDH 明显高于非高白组, 且 2 者与初诊 WBC 计数存在正相关性, 而血 UA、血 LDH 为肿瘤溶解综合征的预测指标, 这更加提示高白组患儿更易发生肿瘤溶解综合征 [17-18]。

3.2 HL-ALL 与融合基因的关系

同 HL-AML 一样, HL-ALL 患儿同样存在一些特殊的遗传学和分子生物学特征 [19]。本研究结果显示, HL-ALL 患儿中的 B-ALL 患儿更常合并 BCR-ABL1 和 MLL 重排, 这与既往报道一致 [12-13]; T-ALL 患儿的 SIL-TAL1 融合基因阳性在 HL-ALL 患儿中也更常见, 与国内外研究结果一致,

表 7 ALL 患儿 EFS 和 OS 的单因素分析

Tab. 7 Univariate analysis of EFS and OS in children with ALL

影响因素	EFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
初诊WBC计数 ($<100 \times 10^9/L$ vs $>100 \times 10^9/L$)	2.32(1.41 ~ 3.82)	0.001*	2.68(1.53 ~ 4.70)	0.001*
年龄分组				
1 ~ 10岁 vs >10岁	3.09(1.89 ~ 5.09)	<0.001*	4.45(2.52 ~ 7.84)	<0.001*
1 ~ 10岁 vs <1岁	6.08(2.38 ~ 15.51)	<0.001*	4.90(1.47 ~ 16.35)	0.010*
性别(女vs男)	1.07(0.66 ~ 1.74)	0.783	1.27(0.72 ~ 2.23)	0.417
免疫分型(B-ALL vs T-ALL)	2.54(1.54 ~ 4.21)	<0.001*	3.75(2.15 ~ 6.54)	<0.001*
危险度(中位vs 高危)	4.57(2.75 ~ 7.59)	<0.001*	4.76(2.63 ~ 8.64)	<0.001*
D15 MRD	3.10(1.85 ~ 5.20)	<0.001*	3.71(2.06 ~ 6.69)	<0.001*
D33 MRD	3.54(2.03 ~ 6.17)	<0.001*	4.23(2.26 ~ 7.91)	<0.001*
初诊CNSL	3.65(1.47 ~ 9.10)	0.005*	4.72(1.87 ~ 11.91)	0.001*
BCR-ABL1	1.73(0.83 ~ 3.63)	0.144	1.74(0.74 ~ 4.07)	0.205
E2A-PBX1	0.16(0.02 ~ 1.18)	0.073	0.04(0.00 ~ 3.50)	0.162
TEL-AML1	0.04(0.00 ~ 1.35)	0.073	0.04(0.00 ~ 2.40)	0.125
MLL重排	2.42(1.20 ~ 4.88)	0.014*	2.48(1.12 ~ 5.50)	0.026*
SIL-TAL1	1.27(0.46 ~ 3.48)	0.647	1.72(0.62 ~ 4.77)	0.300
MEF2D重排	4.98(1.81 ~ 13.72)	0.002*	6.57(2.36 ~ 18.28)	<0.001*
CRLF2重排或过表达	0.98(0.39 ~ 2.43)	0.960	1.05(0.38 ~ 2.92)	0.921

* $P < 0.05$ 。

表 8 ALL 患儿 EFS 及 OS 的多因素分析

Tab. 8 Multivariate analysis of EFS and OS in children with ALL

影响因素	EFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
初诊WBC计数 ($<100 \times 10^9/L$ vs $>100 \times 10^9/L$)	2.32(1.41 ~ 3.82)	0.001*	2.68(1.53 ~ 4.70)	0.001*
年龄分组				
1 ~ 10岁 vs >10岁	3.09(1.89 ~ 5.09)	<0.001*	4.45(2.52 ~ 7.84)	<0.001*
1 ~ 10岁 vs <1岁	6.08(2.38 ~ 15.51)	<0.001*	4.90(1.47 ~ 16.35)	0.010*
免疫分型(B-ALL vs T-ALL)	2.54(1.54 ~ 4.21)	<0.001*	3.75(2.15 ~ 6.54)	<0.001*
危险度(中危 vs 高危)	4.57(2.75 ~ 7.59)	<0.001*	4.76(2.63 ~ 8.64)	<0.001*
D15 MRD	3.10(1.85 ~ 5.20)	<0.001*	3.71(2.06 ~ 6.69)	<0.001*
D33 MRD	3.54(2.03 ~ 6.17)	<0.001*	4.23(2.26 ~ 7.91)	<0.001*
初诊CNSL	3.65(1.47 ~ 9.10)	0.005*	4.72(1.87 ~ 11.91)	0.001*
MLL重排	2.42(1.20 ~ 4.88)	0.014*	2.48(1.12 ~ 5.50)	0.026*
MEF2D重排	4.98(1.81 ~ 13.72)	0.002*	6.57(2.36 ~ 18.28)	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

提示 SIL-TAL1 融合基因与 T-ALL 患儿初诊 WBC 水平较高有关^[20-21]。蔡春霞等^[22]的研究结果显示高二倍体患儿初诊 WBC 计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的比例明显低于不伴高二倍体的患儿, 与本研究结果一致, 且其研究表明高二倍体患儿初诊时不

良预后危险因素较少, 总体预后佳。

3.3 HL-ALL 的生存预后分析

初诊外周血 WBC 计数水平向来是 1 项重要的风险分层依据, 国内多数儿童 ALL 诊疗方案包括 CCLG-ALL 2018 方案在内普遍将初诊 WBC 计数 \geq

50 × 10⁹/L 作为中危组依据之一^[23-24]。本研究中 92 例 HL-ALL 患儿根据 2018 方案均被定义为中危及以上风险, 组间比较发现 HL-ALL 患儿诱导治疗结束后危险度评定为高危的比例明显更高, 并且生存分析显示其预后更差, 3 a OS 为(71.5 ± 5.9)%, 3 a EFS 为(62.7 ± 6.8)%, 而非高白组尽管不包括低危组患儿, 但 3 a OS 为(89.2 ± 1.9)%, 3 a EFS 为(84.6 ± 2.2)%, 明显高于高白组。近年来上海儿童医学中心基于 SCMC-ALL-2005 方案报道的 ALL 患儿 5 a EFS 率为 68%, 从长期趋势来看, 本研究 HL-ALL 患儿的 3 a EFS 明显低于该水平, 提示不同研究中心治疗方案的差异可能影响了 HL-ALL 患儿生存情况^[25]。笔者的研究结果显示高白组患儿 D15 MRD 阳性率显著高于非高白组, 但 D33 MRD 阳性率 2 组没有显著差异, 可能是由于患儿根据初诊 WBC 计数进行了危险度分层, 使用了不同的治疗方案, 但总体而言尽管目前总体上儿童 ALL 预后显著改善的背景之下, HL-ALL 患儿的生存情况仍然十分令人沮丧。

此外, 本研究多因素回归分析显示初诊白细胞计数 >100 × 10⁹/L、年龄 >10 岁、年龄 <1 岁、T-ALL、高危、D15 MRD 阳性、D33 MRD 阳性、CNSL、MLL 重排、MEF2D 重排是影响 ALL 患儿 EFS 及 OS 率的独立危险因素, 这与 CCLG-ALL-2018 方案进行危险度分层时对应的中高危条件相符。

综上所述, HL-ALL 患儿初诊时普遍存在显著的 PLT 减少, 血 UA 及血 LDH 升高, 外周血幼稚细胞比例更高, 并且常伴有发病年龄 <1 岁或 >10 岁、T-ALL、肝脾肿大、危险度为高危, HL-ALL 患儿早期治疗反应欠佳, 预后不良。在 HL-ALL 患儿中 B-ALL 患儿更易合并 BCR-ABL 阳性或 MLL 重排, T-ALL 更易合并 SIL-TAL 阳性。随着近年来新型靶向药物、免疫治疗、造血干细胞移植的应用, 给高危、复发、难治 ALL 患儿的治疗前景带来了希望, 但是在这个“精准医疗”时代, 依旧需要对“精准”的风险分层和阶梯治疗策略进行深入的研究和完善。

[参考文献]

- [1] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [2] Ni X, Li Z, Li X, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: A cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 1020-1032.
- [3] Hunger S P, Mullighan C G. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1541-1552.
- [4] Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis?[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(1): 4-7.
- [5] Zhang D, Zhu Y, Jin Y, et al. Leukapheresis and hyperleukocytosis, past and future[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 3457-3467.
- [6] Dai Q, Zhang G, Yang H, et al. Clinical features and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with low peripheral blood blast cell count at diagnosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): e24518.
- [7] 李晨, 刘炜, 王亚峰, 等. 单中心 CCLG-ALL 2018 方案治疗 MLL 基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病的临床研究 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(6): 637-643.
- [8] Abila O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(2): 111-117.
- [9] Park K M, Yang E J, Lee J M, et al. Treatment outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis in the yeungnam region of korea: A multicenter retrospective study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(4): 275-280.
- [10] Wang Y, Xue Y J, Jia Y P, et al. Outcomes of adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up of 335 patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(8): e658-e665.
- [11] Burke M J, Devidas M, Chen Z, et al. Outcomes in adolescent and young adult patients (16 to 30 years) compared to younger patients treated for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Report from Children's Oncology Group Study AALL0232.[J]. *LEUKEMIA*, 2022, 36: 648-655.
- [12] 兰洋, 陈晓娟, 邹尧, 等. CCLG-ALL2008 方案治疗 10 岁以上儿童及青少年急性淋巴细胞白血病的疗效分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(5): 405-410.

- [13] El C F, Keng M, Ballen K K. MLL-Rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(2): 83-89.
- [14] Agrwal S, Sahi P K. National comprehensive cancer network guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(6): 561-564.
- [15] Oakley J, Williams E K, Zhang D Y, et al. Redefining hyperviscosity in acute leukemia: Implications for red cell transfusions[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 3253.
- [16] Jum Ah H, Chitsaz M, Kundrapu S. Leukostasis aggravated by red blood cell transfusion in a chronic lymphocytic leukemia patient[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2021, 156(Supplement_1): S162-S163.
- [17] Durfee E M. Tumor lysis syndrome[J]. *Crit Care Nurse*, 2022, 42(3): 19-25.
- [18] 黄礼彬. 儿童肿瘤溶解综合征诊疗指南 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(12): 890-896.
- [19] 孟广强, 李星, 王立茹. 高白细胞急性白血病白细胞淤滞研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2): 152-154.
- [20] D'Angio M, Valsecchi M G, Testi A M, et al. Clinical features and outcome of SIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: A 10-year experience of the AIEOP group[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1): e10-e13.
- [21] 刘潇, 李伟京, 赵晓曦, 等. SIL-TAL1 融合基因阳性的儿童急性 T 淋巴细胞白血病的临床特征及其治疗研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3): 681-686.
- [22] 蔡春霞, 郑湧智, 李健, 等. 高超二倍体核型儿童急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后——福建省多中心回顾性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(1): 38-45.
- [23] 多中心研究协作组中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病. CCG-ALL-2015 方案多中心临床报告 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10): 1002-1010.
- [24] Cui L, Li Z G, Chai Y H, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93: 913-920.
- [25] 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, S6(7): 511-517.