

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2208126

论著·临床研究

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

蔡春霞¹ 郑湧智¹ 李健¹ 温红² 翁开枝³ 庄树铨⁴ 吴兴国⁵ 乐少华¹

(1. 福建医科大学附属协和医院小儿血液科, 福建省血液病研究所, 福建省血液病学重点实验室, 福建福州 350001; 2. 厦门大学附属第一医院, 福建厦门 361000; 3. 福建医科大学附属漳州市医院, 福建漳州 363000; 4. 福建医科大学附属泉州第一医院, 福建泉州 362000; 5. 福建省南平市第一医院, 福建南平 353000)

[摘要] **目的** 探讨儿童高超二倍体 (high hyperdiploid, HHD) 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析2011年4月—2020年12月福建省5家医院收治的1 414例ALL初诊患儿的临床资料。根据染色体核型, 分为伴HHD组 (172例) 和不伴HHD组 (1 242例), 比较两组的临床特征及疗效, 并进一步探讨HHD ALL的预后影响因素。**结果** 在1 414例ALL初诊患儿中, 172例 (12.16%) 检出HHD。伴HHD组初诊有不良预后危险因素 (起病年龄 ≥ 10 岁或 < 1 岁、初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、T细胞表型)、常见融合基因 (*TEL-AML1*、*BCR-ABL1*、*E2A-PBX1*、*MLL*基因重排) 阳性的患儿比例均低于不伴HHD组 (均 $P < 0.05$), 而诱导化疗后微小残留病 (minimal residual disease, MRD) $< 0.01\%$ 的患儿比例高于不伴HHD组 ($P < 0.05$)。伴HHD组预期10年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率及总生存率均高于不伴HHD组 ($P < 0.05$)。单因素分析显示, 染色体数目58~66、10号染色体三体、17号染色体三体、诱导化疗第15天或第19天骨髓MRD $< 1\%$ 、诱导化疗第33天或第46天骨髓MRD $< 0.01\%$ 是高EFS率的影响因素 (均 $P < 0.05$); 10号染色体三体与高总生存率有关 ($P < 0.05$)。Cox比例风险回归模型分析显示, 17号染色体三体与高EFS率密切相关 ($P < 0.05$)。**结论** 儿童HHD ALL初诊时不良预后危险因素较少, 总体预后佳; 染色体数目及特定染色体三体与预后相关。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 38-45]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 超二倍体; 预后; 儿童

Clinical features and prognosis of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: a multicenter retrospective analysis in Fujian Province, China

CAI Chun-Xia, ZHENG Yong-Zhi, LI Jian, WEN Hong, WENG Kai-Zhi, ZHUANG Shu-Quan, WU Xing-Guo, LE Shao-Hua. Department of Pediatric Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory, Fuzhou 350001, China (Le S-H, Email: lele883@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and prognosis of high hyperdiploid (HHD) childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 1 414 children who were newly diagnosed with ALL and were admitted to five hospitals in Fujian Province of China from April 2011 to December 2020. According to karyotype, they were divided into two groups: HHD ($n=172$) and non-HHD ($n=1 242$). The clinical features and treatment outcome were compared between the two groups, and the factors influencing the prognosis were further explored. **Results** Among the 1 414 children with ALL, 172 (12.16%) had HHD. Compared with the non-HHD group, the HHD group had significantly lower proportions of children with risk factors for poor prognosis at diagnosis (age of onset ≥ 10 years or < 1 year, white blood cell count $\geq 50 \times 10^9/L$, and T-cell phenotype) or positive fusion genes (*TEL-AML1*, *BCR-ABL1*, *E2A-PBX1*, and *MLL* gene rearrangement) ($P < 0.05$). The HHD group had a significantly higher proportion of children with minimal residual disease (MRD) $< 0.01\%$ at the end of induction chemotherapy ($P < 0.05$). The 10-year event-free survival (EFS) rate and overall survival (OS) rate in the HHD group

[收稿日期] 2022-08-20; [接受日期] 2022-11-04

[作者简介] 蔡春霞, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 乐少华, 女, 副主任医师。Email: lele883@sina.com。

were significantly higher than those in the non-HHD group ($P<0.05$). The univariate analysis showed that the number of chromosomes of 58-66, trisomy of chromosome 10, trisomy of chromosome 17, bone marrow MRD $<1\%$ on day 15 or 19 of induction chemotherapy, and bone marrow MRD $<0.01\%$ on day 33 or 46 of induction chemotherapy were associated with a higher EFS rate ($P<0.05$), and trisomy of chromosome 10 was associated with a higher OS rate ($P<0.05$). The multivariate Cox analysis showed that trisomy of chromosome 17 was closely associated with a high EFS rate ($P<0.05$). **Conclusions** The ALL children with HHD have few risk factors for poor prognosis at diagnosis and often have good prognosis. The number of chromosomes and trisomy of specific chromosomes are associated with prognosis in these children. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 38-45]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; High hyperdiploid; Prognosis; Child

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, 随着危险度分层的日趋精准、支持治疗的不断增强及对特殊融合基因亚型的靶向治疗, 目前儿童 ALL 的长期生存率已达到 85% 以上^[1]。染色体核型获得性改变是白血病细胞的主要特征之一, 是危险度分层的主要依据之一, 其中高超二倍体 (high hyperdiploid, HHD) 是儿童 ALL 最常见的染色体核型改变, 也是其良好预后的标记^[2]。但是, ALL 异质性大, 即使同为 HHD 亚型, 不同的染色体增加或染色体增加数目不同, 其基因组图谱及预后也存在差异^[3-4]。目前国内对伴 HHD ALL 的大样本研究仍较少^[5-6], 而且仅作为儿童 ALL 一个亚型, 讨论其对预后的影响, 而未对该亚型的临床特征及预后因素进一步分析。本研究通过回顾性分析 HHD ALL 患儿的临床特征及预后影响因素, 探讨更为合理的治疗方案以进一步提高该亚型 ALL 患儿的生存率提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

福建省主要收治新诊断儿童 ALL 的医院有 5 家, 分别为福建医科大学附属协和医院、厦门大学附属第一医院、福建医科大学附属漳州市医院、福建医科大学附属泉州第一医院、福建省南平市第一医院, 选择上述 5 家医院在 2011 年 4 月—2020 年 12 月初诊的 1 414 例 ALL 作为研究对象。纳入标准: (1) 起病年龄 >1 个月且 ≤ 14 岁; (2) 临床表现符合 ALL, 并经骨髓细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学及分子生物学等检查明确诊断^[5]; (3) 初发患儿 (来院就诊前未经过任何 ALL 相关治疗)。该研究已通过福建医科大学附属协和医院伦理委员会批准并免除知情同意 (2022IY172)。

1.2 染色体核型及 HHD 的诊断标准

所有患儿均进行骨髓细胞形态学、免疫分型、

分子生物学 (白血病相关融合基因) 及细胞遗传学 (染色体核型) 等检查。免疫分型、分子生物学 (白血病相关融合基因) 及细胞遗传学 (染色体核型) 等检测均在北京海思特医学检验实验室进行, 方法如下: 取患儿治疗前新鲜骨髓 3~5 mL, 用 1640 培养基 +20% 胎牛血清培养细胞 24 h; 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 秋水仙酰胺处理 1 h; 离心去上清, 0.4% 氯化钾溶液低渗处理 40 min; 10% 体积固定液 (甲醇: 乙酸=3:1) 进行预固定, 混匀; 固定液清洗 3 次; 20 cm 高度滴片; 37 $^{\circ}\text{C}$ 老化过夜; 75 $^{\circ}\text{C}$ 烤片 3 h, 0.05% 胰酶处理 30 s, 清洗, 吉姆萨染色 4 min, 扫描。核型描述依据人类细胞遗传学国际命名体制 2005 (ISCN2005)^[7]。在至少 3 个中期分裂相细胞中发现染色体数目 >50 即诊断为 HHD。按是否伴 HHD, 分为伴 HHD 组 (172 例) 和不伴 HHD 组 (1 242 例)。

1.3 伴 HHD 组治疗方案及危险度分层

伴 HHD 组中, 108 例治疗方案、危险分层、疗效评价采用中国儿童白血病协作组 -ALL 2008 (Chinese Children Leukemia Group, CCLG-ALL 2008) 方案治疗^[2], 64 例治疗方案、危险分层、疗效评价采用中国儿童肿瘤协作组 -ALL 2015 (Chinese Children's Cancer Group, CCCG-ALL 2015) 方案^[8]。两种化疗方案的对比及对严重不良事件 (severe adverse event, SAE) 的定义参考文献 [9]。

1.4 微小残留病检测

本研究中患儿在诱导化疗期间使用流式细胞术监测微小残留病 (minimal residual disease, MRD), 其中接受 CCLG-ALL 2008 方案治疗的患儿在诱导化疗第 15 天及第 33 天评估骨髓 MRD; 而接受 CCCG-ALL 2015 方案的患儿在诱导化疗第 19 天及第 46 天评估骨髓 MRD。

1.5 随访

所有患儿通过门诊复查或电话进行随访, 随访截至 2021 年 12 月 31 日。中位随访时间为 48.3 (范围: 0.7~126.0) 个月。总生存 (overall

survival, OS) 期为患儿开始治疗至死亡或最后随访的时间; 无事件生存 (event-free survival, EFS) 期为开始治疗到发生任何事件的时间, 包括任何原因所致死亡、疾病进展、复发或失访。7 例接受 CCLG-ALL 2008 方案的患儿, 因治疗中 (病情无恶化) 主动放弃治疗或转院, 未纳入预后分析。观察患儿一般情况、复发及干预措施、生存情况, 监测骨髓细胞形态学、骨髓 MRD 等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料用例数和率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。非正态分布计量资料用中位数 (范围) 表示。采用 Kaplan-Meier 法估计生存率, log-rank 检验分析各临床因素对 EFS 率及 OS 率的影响。多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征及早期治疗反应

1 414 例 ALL 患儿中, 172 例 (12.16%) 检出 HHD。伴 HHD 组中, 115 例 (66.9%) 染色体数目为 51~57, 46 例 (26.7%) 染色体数目为 58~67, 11 例 (6.4%) 染色体数目>67; 染色体数目增加以 +21 最为常见 (91.9%, 158/172), 其次为 +4 (65.1%, 112/172) 和 +14 (61.0%, 105/172); 57 例 (33.1%) 除了染色体数目增加, 还伴有其他核型异常。伴 HHD 组初诊有不良预后危险因素 (起病年龄 ≥ 10 岁或 <1 岁、初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、T 细胞表型)、常见融合基因阳性 (*TEL-AML1*、*BCR-ABL1*、*E2A-PBX1*、*MLL* 基因重排) 的患儿比例均低于不伴 HHD 组 (均 P<0.05), 而诱导化疗第 33 天或第 46 天骨髓 MRD<0.01% 的患儿比例高于不伴 HHD 组 (P<0.05)。见表 1。

表 1 伴 HHD 组和不伴 HHD 组的临床特征及早期治疗反应比较 [n (%)]

项目	不伴 HHD 组 (n=1 242)	伴 HHD 组 (n=172)	χ^2 值	P 值
性别				
男	739(59.50)	102(59.30)	0.002	0.960
女	503(40.50)	70(40.70)		
起病年龄				
≥ 10 岁或 <1 岁	182(14.65)	10(5.81)	10.060	0.002
1~<10 岁	1 060(85.35)	162(94.19)		

表 1 (续)

项目	不伴 HHD 组 (n=1 242)	伴 HHD 组 (n=172)	χ^2 值	P 值
初诊合并中枢神经系统白血病	27(2.17)	5(2.91)	0.367	0.545
初诊合并睾丸白血病	8(0.64)	2(1.16)	0.570	0.447
初诊白细胞计数				
$\geq 50 \times 10^9/L$	311(25.04)	20(11.63)	15.158	<0.001
< $50 \times 10^9/L$	931(74.96)	152(88.37)		
免疫表型				
B 细胞型	1 116(89.86)	171(99.42)	16.903	<0.001
T 细胞型	126(10.14)	1(0.58)		
<i>TEL-AML1</i> 融合基因				
阳性	247(19.89)	6(3.49)	27.655	<0.001
阴性	995(80.11)	166(96.51)		
<i>BCR-ABL</i> 融合基因				
阳性	60(4.83)	2(1.16)	4.849	0.028
阴性	1 182(95.17)	170(98.84)		
<i>E2A-PBX1</i> 融合基因				
阳性	83(6.68)	0(0)	12.211	<0.001
阴性	1 159(93.32)	172(100)		
<i>MLL</i> 基因重排				
阳性	47(3.78)	1(0.58)	4.726	0.030
阴性	1 195(96.22)	171(99.42)		
诱导化疗第 15 天或第 19 天骨髓 MRD ^a				
$\geq 1\%$	314(32.30)	53(35.10)	0.464	0.496
<1%	658(67.70)	98(64.90)		
诱导化疗第 33 天或第 46 天骨髓 MRD ^b				
$\geq 0.01\%$	190(16.92)	16(9.70)	5.585	0.018
<0.01%	933(83.08)	149(90.30)		

注: ^a接受 CCLG-ALL 2008 方案的患儿在诱导化疗第 15 天检查骨髓 MRD; 接受 CCCG-ALL 2015 方案的患儿在诱导化疗第 19 天检查骨髓 MRD; 291 例患儿该检查点的骨髓 MRD 结果缺失。^b接受 CCLG-ALL 2008 方案的患儿在诱导化疗第 33 天检查骨髓 MRD; 接受 CCCG-ALL 2015 方案的患儿在诱导化疗第 46 天检查骨髓 MRD; 126 例患儿因未到该检查点或已死亡, 导致缺失该检查点骨髓 MRD 结果。[MRD] 微小残留病。

2.2 随访结局及远期疗效

172 例伴 HHD 组中, 6 例 (3.5%) 在病情恶化前主动放弃, 1 例 (0.6%) 在治疗中转院治疗; 余 165 例 (95.9%) (均为 B-ALL) 规范治疗。153 例 (89.0%) 截至最后随访时间仍 EFS, 3 例 (1.7%)

发生化疗相关死亡（死因均为重症感染），9 例（5.2%）复发，中位复发时间 17.3（范围：4.1~58.0）个月。伴 HHD 组预期 10 年 EFS 率（87.5% ± 2.8% vs 74.8% ± 1.5%， $P=0.002$ ）及 OS 率（91.6% ± 2.6% vs 80.8% ± 1.4%， $P=0.002$ ）均高于

不伴 HHD 组。剔除病情恶化前主动放弃或转院的 89 例 ALL 患儿，伴 HHD 组的预期 10 年 EFS 率（91.3% ± 2.6% vs 80.7% ± 1.3%， $P=0.003$ ）及 OS 率（94.9% ± 2.3% vs 83.9% ± 1.3%， $P=0.001$ ）亦均高于不伴 HHD 组。见图 1。

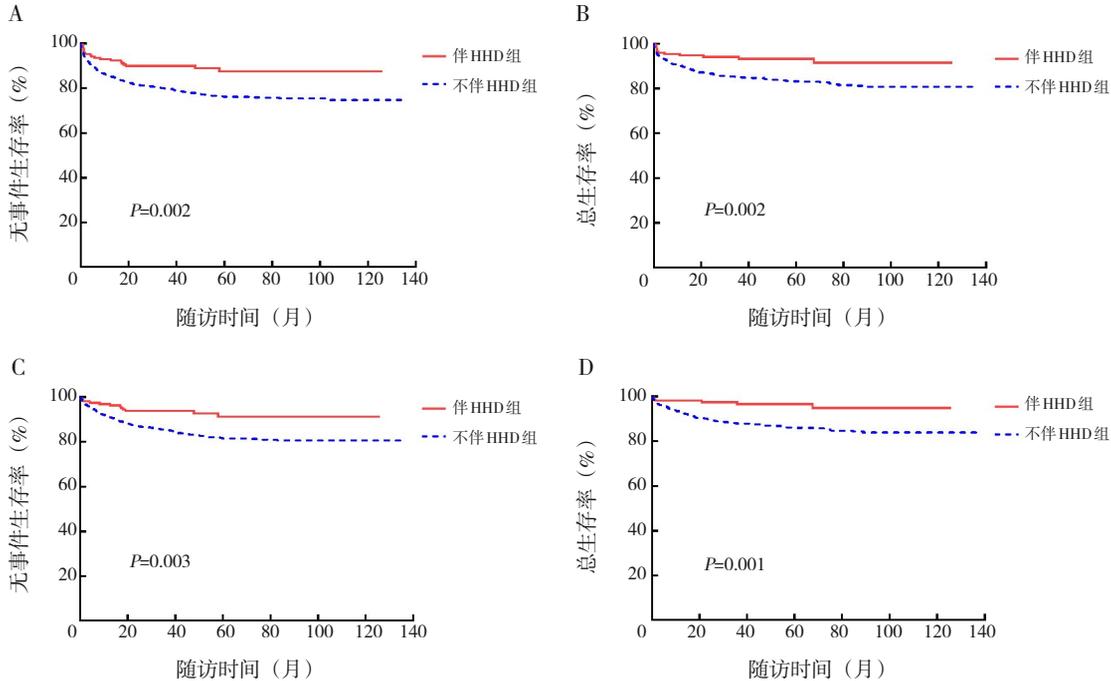


图 1 伴或不伴 HHD ALL 患儿的生存曲线 图 A 为伴 HHD 组和不伴 HHD 组预期 10 年 EFS 率比较图；图 B 为伴 HHD 组和不伴 HHD 组预期 10 年 OS 率比较图；图 C 为剔除主动放弃或转院 89 例 ALL 患儿，伴 HHD 组和不伴 HHD 组预期 10 年 EFS 率比较图；图 D 为剔除主动放弃或转院 89 例 ALL 患儿，伴 HHD 组和不伴 HHD 组预期 10 年 OS 率比较图。

2.3 预后影响因素分析

对 165 例规范治疗的伴 HHD ALL 患儿进行单因素预后分析（表 2），结果显示，染色体数目 58~66、10 号染色体三体、17 号染色体三体、诱导化疗第 15 天或第 19 天骨髓 MRD<1%、诱导化疗第 33 天或第 46 天骨髓 MRD<0.01% 是高 EFS 率的影响因素（均 $P<0.05$ ），而性别、起病年龄、初诊白细胞计数、4 号染色体三体、11 号染色体三体、18 号染色体三体对 EFS 率无显著性影响（均 $P>0.05$ ）；10 号染色体三体是高 OS 率的影响因素（ $P<0.05$ ），而其他因素对 OS 率均无显著性影响（均 $P>0.05$ ）。

对 EFS 率单因素分析中差异有统计学意义的影响因素进一步行 Cox 比例风险回归模型分析，结果显示，17 号染色体三体是高 EFS 率的独立影响因素（ $HR=0.090$ ，95%CI: 0.011~0.736， $P=0.025$ ），见表 3。

2.4 不同治疗方案治疗的疗效及 SAE 发生率

101 例接受 CCLG-ALL 2008 规范治疗的患儿中，46 例（45.5%）按低危方案，38 例（37.6%）

按中危方案，17 例（16.8%）按高危方案；28 例（27.7%）发生 SAE，其中 20 例发生感染相关 SAE（12 例血流感染，4 例重症肺炎，2 例深部真菌感染，1 例肠道感染相关肠梗阻，1 例阑尾炎），8 例非感染相关 SAE（6 例门冬酰胺酶相关胰腺炎，2 例培门冬酶严重过敏反应），3 例发生化疗相关死亡。64 例接受 CCCG-ALL 2015 方案规范治疗的患儿中，43 例（67.2%）按低危方案，21 例（32.8%）按中危方案；9 例（14.1%）发生 SAE，其中 5 例发生感染相关 SAE（4 例血流感染，1 例深部真菌感染），4 例发生非感染相关 SAE（门冬酰胺酶相关胰腺炎），无化疗相关死亡病例。与接受 CCLG-ALL 2008 方案的患儿相比，接受 CCCG-ALL 2015 方案的患儿 SAE（14.1% vs 27.7%， $\chi^2=4.202$ ， $P=0.040$ ）及感染相关 SAE（19.8% vs 7.8%， $\chi^2=4.380$ ， $P=0.036$ ）发生率均更低，而预期 5 年 EFS 率（100% ± 0% vs 87.5% ± 3.4%， $\chi^2=6.624$ ， $P=0.010$ ）、OS 率（100% ± 0% vs 93.3% ± 2.7%， $\chi^2=2.581$ ， $P=0.108$ ）均更高，见图 2。

表 2 165 例规范治疗的伴 HHD ALL 患儿预后的单因素分析

项目	EFS 率				OS 率			
	例数	估算值 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P 值	例数	估算值 ± 标准误 (%)	χ^2 值	P 值
性别								
男	100	92.7 ± 3.1	0.788	0.375	100	96.1 ± 3.0	2.128	0.380
女	65	89.1 ± 4.5			65	92.8 ± 3.6		
起病年龄								
<1 岁或 ≥10 岁	9	100 ± 0	0.633	0.426	9	100 ± 0	0.306	0.580
1~<10 岁	156	90.8 ± 2.7			156	94.6 ± 2.4		
初诊白细胞计数								
≥50 × 10 ⁹ /L	19	90.7 ± 2.9	0.168	0.682	19	90.9 ± 8.7	0.195	0.659
<50 × 10 ⁹ /L	146	94.7 ± 5.1			146	95.3 ± 2.3		
染色体数目								
58~66	46	100 ± 0	5.126	0.024	46	100 ± 0	2.540	0.111
51~57 或 >66	119	87.6 ± 3.7			119	92.6 ± 3.3		
4 号染色体三体								
是	98	92.4 ± 3.2	0.271	0.603	98	96.8 ± 1.8	0.042	0.838
否	67	89.9 ± 4.0			67	93.8 ± 3.6		
10 号染色体三体								
是	84	95.8 ± 3.2	5.260	0.022	84	100 ± 0	5.110	0.024
否	81	86.7 ± 4.0			81	91.2 ± 3.6		
11 号染色体三体								
是	24	100 ± 0	2.062	0.151	24	100 ± 0	0.898	0.343
否	141	89.9 ± 3.0			141	94.2 ± 2.5		
17 号染色体三体								
是	84	98.8 ± 1.2	8.694	0.003	84	98.8 ± 1.2	2.257	0.133
否	81	84.1 ± 4.7			81	91.9 ± 3.7		
18 号染色体三体								
是	75	92.4 ± 3.4	0.086	0.769	75	95.9 ± 2.3	0.072	0.789
否	90	90.5 ± 3.7			90	94.2 ± 3.5		
伴其他结构异常核型								
是	57	96.4 ± 2.5	1.416	0.234	57	98.2 ± 1.7	0.569	0.451
否	108	89.2 ± 3.4			108	93.8 ± 2.9		
诱导化疗第 15 天或第 19 天骨髓 MRD ^a								
≥1%	49	84.5 ± 5.5	4.547	0.033	49	93.0 ± 3.9	0.997	0.318
<1%	116	94.3 ± 2.8			116	95.5 ± 2.9		
诱导化疗第 33 天或第 46 天骨髓 MRD ^a								
≥0.01%	14	73.5 ± 13.9	4.348	0.037	14	100 ± 0	0.590	0.443
<0.01%	151	93.0 ± 2.4			151	94.3 ± 2.5		

注：^aCCLG-ALL 2008 方案组在诱导化疗第 15 天或第 19 天检测骨髓 MRD，而 CCG-ALL 2015 方案组在诱导化疗第 33 天或第 46 天检测骨髓 MRD。[OS] 总生存；[EFS] 无事件生存；[MRD] 微小残留病。

表 3 165 例规范治疗的伴 HHD ALL 患儿 EFS 率的 Cox 比例风险回归模型分析

项目	赋值	偏回归系数	标准误	Wald χ^2	HR	95%CI	P
染色体数目 58~66	否=0, 是=1	-3.567	2.659	1.800	0.028	0.000~5.178	0.180
10 号染色体三体	否=0, 是=1	-0.870	0.794	1.202	0.391	0.081~1.882	0.841
17 号染色体三体	否=0, 是=1	-2.411	1.073	5.044	0.090	0.011~0.736	0.025
诱导化疗第 15 天或第 19 天骨髓 MRD ≥ 1%	否=0, 是=1	0.395	0.661	3.357	1.484	0.406~5.423	0.550
诱导化疗第 33 天或第 46 天骨髓 MRD ≥ 0.01% ^a	否=0, 是=1	1.025	0.760	1.821	2.788	0.629~12.357	0.177

注：^aCCLG-ALL 2008 方案组在诱导化疗第 15 天或第 19 天检测骨髓 MRD，而 CCG-ALL 2015 方案组在诱导化疗第 33 天或第 46 天检测骨髓 MRD。[MRD] 微小残留病。

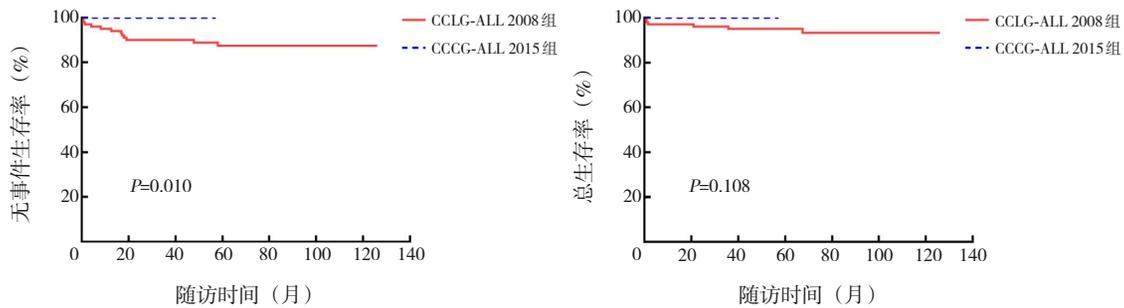


图2 165例HHD ALL患儿中接受CCLG-ALL 2008方案(101例)和CCCG-ALL 2015方案(64例)的EFS率和OS率比较

3 讨论

关于HHD的定义,不同研究定义略有不同,较多国外研究定义为染色体数目为51~67^[10-11],也有定义为51~65或51~66或51~68^[12-14];日本一项大样本研究^[4]及国内较多研究^[5-6]及中国《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》^[2]均将HHD定义为染色体数目>50,这也是本研究对HHD定义的依据。

HHD在不同儿童ALL研究中的检出率有所不同。欧美国家报道:HHD在儿童ALL中的发生率为20%~38%^[12-13, 15]。但日本的一项研究显示,HHD在儿童ALL中的检出率仅为12.8%^[4]。国内报道HHD在儿童ALL的检出率差异较大:一项来自武汉某医院的研究检出率为23.8%^[16];一项天津某医院研究的检出率为8.9%^[6];另有一项上海某医院的检出率为10.89%^[17]。一项荟萃分析^[18]显示,东亚儿童ALL中HHD的检出率显著低于欧美国家(14.3% vs 25.2%, $P<0.001$)。本研究中,HHD的检出率为12.2%,与日本^[4]及我国研究结果^[17]相似。

本研究中HHD以+4、+6、+10、+14、+17、+18、+21、+X染色体最为常见,染色体数目以51~57最为常见,初诊时伴有不良预后危险因素(起病年龄 ≥ 10 岁或 < 1 岁、初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、T细胞表型)患儿比例较低,早期治疗反应好,长期生存率高于90%,这与文献报道^[3-4, 10, 12, 14]相一致。

关于HHD的预后影响因素,不同研究报道结果不尽相同。美国儿童癌症协作组研究^[14]显示,染色体数目54~58、+10、+17、+18是预后良好的指标,而+5是预后不良的指标。美国儿童癌症协作组和儿童肿瘤协作组的共同研究^[19]显示,特定染色体三体(4、10、17)是HHD预后的独立危险

因素,而染色体数目 ≥ 53 并非HHD预后的独立危险因素。英国的一项研究显示,年龄1~9岁、女性、+4、+18是预后良好独立影响因素,尤其是在年龄 ≥ 10 岁组,同时伴+4和+18者EFS率显著提高^[12]。英国另外一项研究显示,+5、+17、+18、+20是影响HHD预后的危险因素,其中+17或+18且不伴有+5和+20是预后良好的影响因素^[20]。德国的一项研究显示,白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 和诱导化疗第29天未达完全缓解是低EFS率及OS率的危险因素,而+4、+17、+18、+22染色体是高EFS率的影响因素^[10]。日本的一项研究显示,+11、+17是预后良好的影响因素^[4]。欧洲的多中心研究显示,染色体数目58~66、特定染色体三体(+4、+10、+17、+18)均与良好预后相关,其中染色体数目58~66是最相关的预后影响因素^[3]。从以上研究可以看出,特定染色体三体及染色体数目是HHD预后最重要的影响因素。本研究显示,+10、+17、染色体数目58~66、诱导化疗中及结束时低MRD水平与高EFS率及OS率显著相关,这与上述报道结果相符;但+11、+18对预后无显著影响,与上述研究结果不一致,可能与样本量大小、治疗方案或种族不同有关。

化疗强度高及粒细胞缺乏时间长是发生感染相关SAE最重要的危险因素,而感染正是儿童ALL化疗相关死亡最常见的原因^[21]。HHD复发率低,因此通过减低化疗强度,在不影响生存率情况下,降低SAE及治疗相关死亡,是进一步提高该亚型的主要思路^[22]。许凤玲等^[8]报道了CCCG-ALL 2015方案SAE的单中心研究,SAE发生率为7.6%。潘丽丽等^[9]报道,相比于CCLG-ALL 2008方案,CCCG-ALL 2015方案能显著降低感染相关SAE发生率(10.6% vs 22.4%, $P=0.001$)。本研究中,与CCLG-ALL 2008方案相比,CCCG-ALL 2015方案在不提高复发率情况下,显著降低了SAE发生率,

尤其是感染相关 SAE 的发生率，并且未出现化疗相关死亡病例，分析其原因与其减低总体化疗强度有关。如初诊危险度分层，在 CCLG-ALL 2008 方案中，需要同时满足 HHD、起病年龄 1~10 岁、初诊白细胞计数 $<50 \times 10^9/L$ 才划分为低危型，而在 CCCG-ALL 2015 方案中，只要是 HHD，不论起病年龄及初诊白细胞计数，均划分为低危型；另外，对于中危型，在诱导缓解阶段，CCLG-ALL 2008 方案的 3~4 次柔红霉素减量为 2 次，缩短了诱导期间中性粒细胞缺乏的持续时间，这样就避免了发生重症感染最常见的诱导第 3 周柔红霉素的使用。

综上所述，本研究发现伴 HHD 组初诊时不良预后危险因素较少，早期治疗反应较好，复发率低，总体预后良好；10 号染色体三体、17 号染色体三体、诱导化疗中及结束时低 MRD 水平与高 EFS 率及 OS 率相关；而通过适当减低化疗强度的 CCCG-ALL 2015，比 CCLG-ALL 2008 方案有更低的感染相关 SAE 及治疗相关病死率，可能进一步提高该亚型 ALL 患儿的长期生存率。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Med*, 2020, 14(6): 689-700. PMID: 33074527. DOI: 10.1007/s11684-020-0759-8.
- [2] 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, 52(9): 641-644. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001.
- [3] Dastugue N, Suci S, Plat G, et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results[J]. *Blood*, 2013, 121(13): 2415-2423. PMID: 23321258. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437681.
- [4] Kato M, Imamura T, Manabe A, et al. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(2): 295-298. PMID: 24628674. DOI: 10.1111/bjh.12836.
- [5] Cui L, Li ZG, Chai YH, 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(7): 913-920. PMID: 29675840. DOI: 10.1002/ajh.25124.
- [6] 刘旭平, 竺晓凡, 王建祥, 等. 成人与儿童急性淋巴细胞白血病细胞遗传学大样本对比分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(6): 1399-1404. PMID: 20030914.
- [7] Brothman AR, Persons DL, Shaffer LG. Nomenclature evolution: changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2009, 127(1): 1-4. PMID: 20110655. DOI: 10.1159/000279442.
- [8] 许凤玲, 管贤敏, 温贤浩, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(8): 828-833. PMID: 32800028. PMCID: PMC7441514. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003253.
- [9] 潘丽丽, 郑湧智, 乐少华, 等. CCCG-ALL 2015 方案与 CCLG-ALL 2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病的早期疗效及严重不良事件对比[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 726-731. PMID: 35680796. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.03.010.
- [10] Paulsson K, Forestier E, Andersen MK, et al. High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursor high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols[J]. *Haematologica*, 2013, 98(9): 1424-1432. PMID: 23645689. PMCID: PMC3762100. DOI: 10.3324/haematol.2013.085852.
- [11] Paulsson K. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: chromosomal gains as the main driver event[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(1): e1064555. PMID: 27308574. PMCID: PMC4845247. DOI: 10.1080/23723556.2015.1064555.
- [12] Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2003, 102(8): 2756-2762. PMID: 12829593. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1128.
- [13] Szczepański T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 880-889. PMID: 20435517. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70369-9.
- [14] Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes)[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(9): 1876-1887. PMID: 10784628. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.9.1876.
- [15] Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5): 429-438. PMID: 20409752. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.
- [16] Li X, Li J, Hu Y, et al. A comprehensive cytogenetic classification of 1466 Chinese patients with *de novo* acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(6): 720-726. PMID: 22264634. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.12.016.
- [17] Chen B, Wang YY, Shen Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (I): abnormal genetic patterns in 1 346 childhood and adult cases and their comparison with the reports from western countries[J]. *Leukemia*, 2012, 26(7): 1608-

1616. PMID: 22382891. DOI: 10.1038/leu.2012.26.
- [18] Liang DC, Shih LY, Yang CP, et al. Frequencies of *ETV6-RUNX1* fusion and hyperdiploidy in pediatric acute lymphoblastic leukemia are lower in far east than west[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(3): 430-433. PMID: 20658612. DOI: 10.1002/pbc.22628.
- [19] Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI standard-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative[J]. *Leukemia*, 2005, 19(5): 734-740. PMID: 15789069. DOI: 10.1038/sj.leu.2403673.
- [20] Enshaie A, Vora A, Harrison CJ, et al. Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(11): e828-e839. PMID: 34715050. PMCID: PMC8567211. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00304-5.
- [21] Inaba H, Pei D, Wolf J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 386-392. PMID: 28426102. PMCID: PMC5834143. DOI: 10.1093/annonc/mdw557.
- [22] Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 199-209. PMID: 23395119. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9.
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

本刊 7 篇论文入选 2022 年度“F5000”中国精品科技期刊顶尖学术论文

近日, 中国科学技术信息研究所发布了 2022 年度“领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文”(简称 F5000) 入选名单。F5000 论文是经定量分析遴选和专家评议, 从中国精品科技期刊中遴选的优秀学术论文。遴选出的论文将通过 F5000 平台, 集中在国际上进行展示和交流, 以进一步促进我国科技成果的国际传播与推广。

《中国当代儿科杂志》共有 7 篇论文入选, 祝贺入选的徐凤丹、许姜姜、刘树俊、巴瑞华、闫俊梅、王军、任康轶等作者及其团队! 中国科学技术信息研究所将给入选作者颁发入选证书。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2023 年 1 月 3 日