

论著 · 临床研究

688例儿童急性白血病群体生物学特征现况调查 ——单中心小样本研究

郭晔,陈玉梅,邹尧,陈晓娟,张丽,王书春,竺晓凡

(中国医学科学院血液学研究所血液病医院,天津 300020)

【摘要】目的 通过单中心小样本研究,探讨我国北方地区儿童急性白血病群体生物学特征。**方法** 对2003年10月至2006年6月于中国医学科学院血液病医院就诊的688例急性白血病患者发病情况进行回顾性分析。**结果** 400例急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿的发病高峰为1~4岁,其中B-ALL 218例,T-ALL 34例。154例ALL患儿中高超二倍体占13.0%,低超二倍体占3.9%,假二倍体占5.2%,亚二倍体占5.8%,E2A-PBX1阳性B-ALL占3.9%。222例急性髓系白血病(AML)患儿的发病高峰年龄为10~15岁,以AML-M2最多见。急性杂合性白血病(AHL)占4.2%,中位年龄9岁,74% AHL的患儿在髓系积分中主要以CD13、CD33阳性为主。**结论** 我国北方地区儿童急性白血病的生物学特性与其他地区及种族之间存在差异,提示在不同环境因素作用下的急性白血病的发生可能存在差别。
[中国当代儿科杂志,2009,11(10):793-796]

【关键词】 急性白血病;生物学特征;儿童

【中图分类号】 R733.71 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2009)10-0793-04

Biologic features of 688 cases of childhood acute leukemia—a single centre retrospective study

GUO Ye, CHEN Yu-Mei, ZOU Yao, CHEN Xiao-Juan, ZHANG Li, WANG Shu-Chun, ZHU Xiao-Fan. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email:zhuxiaof@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the biologic features of childhood acute leukemia in the northern region of China through a small cohort study in a single center. **Methods** The medical records of 688 children with acute leukemia (age ≤15 years) who were initially diagnosed at Blood Disease Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences from October 2003 to June 2006 were retrospectively studied. **Results** Four hundred children were diagnosed as acute lymphoblastic leukemia (ALL), with a peak incidence at ages of 1-4 years. Two hundred and eighteen children were classified into B-cell ALL, and 34 into T-cell ALL. In the 154 patients with cytogenetic data, high hyperdiploidy was presented in 13.0% of patients, low hyperdiploidy in 3.9%, pseudodiploidy in 5.2%, and hypodiploidy in 5.8%. E2A-PBX1 fusion gene was expressed in 3.9% of children with B-cell ALL. Two hundred and twenty-two children were diagnosed as acute myeloid leukemia (AML), with a peak incidence at ages of 10-15 years. AML-M2 was the most common subtype. Acute hybrid leukemia (AHL) was confirmed in 24 children (4.2%), with a median age of 9 years. Seventy-four percent of the children with (AHL) had mainly CD13 and CD33 expression in myeloid antigen integral. **Conclusions** There are differences in the biologic features of childhood acute leukemia between the northern region of China and other regions and races, which suggests that there might be differences in the pathogenesis of childhood acute leukemia in different environmental exposures.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (10):793-796]

Key words: Acute leukemia; Biologic feature; Child

急性白血病(acute leukemia)是小儿时期最常见的恶性肿瘤之一,也是近年来严重威胁儿童健康、导致儿童死亡的主要疾病之一^[1]。急性白血病根据细胞起源主要分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),其中 ALL 占儿童急性白血病的75%~80%。儿童急性白血病的发生存在国家、地区、种族、性别及亚型的差别,因此不

[收稿日期]2009-03-19;[修回日期]2009-05-04
[基金项目]天津市自然科学基金(合同编号:06YFJMJ09100)。
[作者简介]郭晔,女,硕士,主治医师。主攻方向:儿童血液系统疾病。
[通讯作者]竺晓凡,女,教授,中国医学科学院血液学研究所血液病医院,邮编:300020。

同儿童白血病的临床特征及疗效也存在一定差异。本研究对近年来在本院就诊的 688 例儿童急性白血病生物学特性进行回顾性分析,了解我国北方地区儿童急性白血病的亚型分布和生物学特征,以提高对该病的认识,为个体化治疗的实施提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2003 年10 月至2006 年6 月于本院就诊的儿童急性白血病患者共 688 例,年龄 0~15 岁,中位年龄 7 岁(7.75±4.40 岁),男性 428 例,女性 260 例,男:女为 1.65:1。其中 ALL 400 例,AML 222 例,不能分型或其他类型共 66 例。

1.2 主要方法

1.2.1 诊断方法

所有 ALL 和 AML 患儿诊断标准均参照 FAB 分型或 MIC 分型^[2],急性混合性白血病(AHL)诊断标准符合 EGIL1998 年修订的诊断积分系统^[2],部分患儿登记性别、年龄、出生年月、发病年月、喂养方式、居住环境、出生时生产方式、疾病类型、免疫分型、染色体核型等。

1.2.2 免疫表型、分子生物学及细胞遗传学检测

选取初治白血病患者肝素抗凝的骨髓或外周血,通过流式细胞仪常规四色直标免疫荧光标记,测定患儿白血病细胞的免疫表型;同时应用染色体 R 显带、染色体荧光原位杂交技术(FISH)进行细胞遗传学检测,LeicaQ500 染色体自动分析仪进行核型分析,细胞核型异常依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》描述。

2 结果

688 例儿童急性白血病患者,其中疑诊或外院诊断急性白血病(未分型)39 例,ALL 400 例,AML 222 例,AHL 27 例,各占比例分别为 61.6%,34.2%,4.2%。

2.1 ALL 的生物学特征

2.1.1 一般资料

400 例 ALL 患儿的中位年龄为 6 岁(6.87±4.12 岁),发病高峰为 1~4 岁,其中以 4 岁最多发,占 13.5%(54/400);男童占 63.8%(255/400),女童占 36.2%(145/400),男:女=1.8:1,各年龄阶段的男性发病人数均较女性多(表 1)。

表 1 ALL 和 AML 患儿各年龄段男女发病情况 例(%)

		ALL		AML	
<1 岁	男	5(62.5)	男	3(42.9)	
	女	3(37.5)	女	4(57.1)	
1 岁~	男	87(60.0)	男	19(57.6)	
	女	58(40.0)	女	14(42.4)	
5 岁~	男	81(59.6)	男	44(62.9)	
	女	55(40.4)	女	26(37.1)	
10~15 岁	男	82(73.9)	男	66(58.9)	
	女	29(26.1)	女	46(41.1)	

2.1.2 免疫学特征

400 例 ALL 患儿中可进行免疫学分型者 252 例,B-ALL 占 86.5%(218/252),T-ALL 占 13.5%(34/252);B-ALL:T-ALL=6.4:1。B-ALL 患儿的中位年龄 5.5 岁(6.65±4.03 岁),发病高峰为 1~4 岁,男性多于女性;T-ALL 患儿的中位年龄 8 岁(8.53±4.50 岁),发病高峰为 10~14 岁,男:女=4.7:1,在 0~1 岁之间未见。

2.1.3 细胞遗传学特征

ALL 患儿中有 154 例可进行染色体核型分析:正常核型 91 例(59.1%),复杂核型 63 例(40.9%)。154 例 ALL 患儿中高超二倍体(>50)占 13.0%(20/154),低超二倍体(47~50)占 3.9%(6/154),假二倍体占 5.2%(8/154),亚二倍体占 5.8%(9/154),t(1;19)(q23;p13)染色体易位占 3.9%(6/154)。

在 134 例可进行染色体核型分析的 B-ALL 患儿中,染色体正常核型占 53.0%(71/134),染色体数目异常为 27.6%(37/134)。50 例患儿进行染色体 FISH 检测,发现 TEL-AML1(+) ALL 患儿共占 32%(16/50),中位年龄为 4 岁(4.75±1.48 岁),男:女=1.3:1;在 TEL-AML1(+)的 ALL 患儿中免疫表型结果显示,大约 62.5% 的患儿同时表达 CD13、CD33,37.5% 表达 CD117 等髓系抗原,CD10,CD19,HLA-DR 阳性率 100%,大部分不表达 CD20;60% 患儿染色体核型正常。BCR-ABL 阳性 ALL 患儿共 7 例,占 ALL 患儿的 4.5%(7/154),男:女=6:1,中位年龄 12 岁(9.43±4.58 岁)。

2.2 AML 群体的生物学特征

2.2.1 一般资料

222 例 AML 患儿的发病高峰年龄为 10~15 岁;男性 132 例(59.5%),女性 90 例(40.5%),男:女=1.5:1;各年龄段的男女发病比例见表 1。通过 FAB 或 MIC 分型诊断的 AML 共 209 例,各型所占比例见表 2,以 AML-M2 最多,占 28.7%(60/209),其中 AML-M2b 38 例(18.2%);AML-M5 次之,占

25.4% (53/209); AML-M3 居第 3 位, 占 24.4% (51/209)。

表 2 AML 分型

分型名称	病例数	比例 (%)
急性粒细胞白血病未分化型 (M0)	1	0.5
急性粒细胞白血病未成熟型 (M1)	7	3.3
急性粒细胞白血病部分成熟型 (M2a、M2b)	60	28.7
急性颗粒增多的早幼粒细胞白血病 (M3)	51	24.4
急性粒-单核细胞白血病 (M4a、M4b、M4c、M4EO)	20	9.6
急性单核细胞白血病 (M5)	53	25.4
急性红白血病 (M6)	13	6.2
急性巨核细胞白血病 (M7)	4	1.9
合计	209	100

2.2.2 细胞遗传学特征

222 例 AML 患儿中有 87 例可进行染色体核型分析, 其中正常核型占 35.6% (31/87); 通过 MIC 分型诊断 AML-M2b 38 例, 22 例可进行染色体核型分析, 6 例为正常核型 (其中 3 例 FISH 检测 AML1-ETO 阳性), 16 例具有 t(8;21) 染色体易位。16 例染色体异位型患儿中 68.8% (11/16) 的患儿在 t(8;21) 染色体易位的同时伴有其他染色体的异常, 多为染色体缺失 (以 Y、21、22、X、9 多见), 其中以 Y 染色体缺失最多见, 占 54.5% (6/11)。

2.3 AHL 和婴儿白血病的特征

AHL 共 27 例, 占 4.2% (649 例可进行 EGIL 诊断积分系统评价); 患儿中位年龄 9 岁 (9.22 ± 3.76 岁), 其中男性 17 例 (63%), 女性 10 例 (37%), 男:女 = 1.7:1; 1~4 岁者占 11% (3/27), 5~9 岁和 10~15 岁患儿各占 44% (12/27), 74% 的患儿在髓系积分中主要以 CD13、CD33 阳性为主。婴儿白血病是指发生于 12 个月以内的急性白血病, 688 例中共有 23 例, 占 3.3%, 其中男 12 例, 女 11 例。诊断为 ALL 8 例, AML 7 例。7 例 AML 中形态学分型诊断 6 例, 均为 AML-M5, 仅 1 例进行了染色体核型分析, 为 11q23。

3 讨论

急性白血病是一种克隆性起源, 多能干细胞或早期祖细胞突变而引起的造血系统恶性肿瘤, 根据白血病细胞受累的系列分为 AML、ALL 和 AHL。AHL 又称急性混合细胞白血病, 是指急性白血病中两系/两系以上共同受累的一组疾病, 常为淋巴系和髓系, 少见 T、B 淋巴细胞系共同受累, 诊断主要依

靠免疫分型^[2]。

调查显示欧美等发达国家儿童白血病的发病率为 3.5/10 万 ~ 4.9/10 万, 每年新发病例数约为 3 250 人, 其中儿童 ALL 的发病率占全球第 3 位, 亚洲地区儿童 ALL 的发病率低于欧美国家^[3]。目前关于儿童急性白血病的发病率是否有不同程度的上升趋势说法不一, 在英格兰北部 1954 ~ 1988 年期间 15 岁以下儿童白血病发病率的流行病学调查中显示大约每 5 年增加 4.0%^[4]; 而来自北欧 NOPHO 的报道, 总结 1982 ~ 2001 年近 5 百万 0 ~ 14 岁儿童中急性白血病的发病趋势, 发现在 20 年间 ALL 的总体发病率无明显变化, 前体 B-ALL 和 T-ALL 的发生率亦保持不变; 且儿童 AML 的总体发生率同样维持稳定, 结合其前期相关报道, 显示该地区 40 年间儿童急性白血病的发病保持稳定不变^[5]。本组报道中由于统计的病例数不足以及病源分散等客观原因, 无法作出我国儿童 ALL 的发病趋势的比较。

儿童白血病发病存在着性别差异、年龄差异, 美国 ALL 的发生在年龄上存在两个小高峰: 一是小于 5 岁的儿童 (3.8/10 万), 二是大于 70 岁的老年人; 欧洲有同样的特点, 但在非洲黑人中却存在种族差异, 5 岁以下的儿童 ALL 并不多发。资料显示发达国家儿童 ALL 的发病高峰年龄在 1 ~ 4 岁, 约占儿童 ALL 的 80%^[1], 我国 20 世纪 80 年代流行病学资料显示 ALL 的高发年龄组为 0 ~ 9 岁^[2]。在本组研究中 688 例儿 ALL 患儿的发病高峰年龄为 1 ~ 4 岁, 占全部 ALL 患儿的 36.3% (145/400), 其中以 4 岁最多发, 占 13.5% (共 54 例); 而 AML 患儿的发病高峰年龄 10 ~ 15 岁, 与国外报道一致。Linnet 等^[6]综合美国 20 世纪 50 年代与 80 年代的报告, 发现男女发病率比值: ALL 为 1.2 ~ 1.6:1, AML 为 1.3 ~ 2.4:1。本组报道中 ALL 以及 AML 患儿的男女比例分别为 1.8:1 和 1.5:1, 基本和国外报道类似。

在 20 世纪 70 年代以前, 人们多把白血病作为一个整体; 而 70 年代之后随着免疫学和分子生物学诊断技术的不断进步, 发现儿童白血病免疫分型及亚型分布上也存在差异。在 MA-SPORE 白血病研究组进行的亚洲儿童随机多种族研究中显示, 种族不同儿童 ALL 亚型的发生率不同, 中国儿童 ALL 中 TEL-AML1 阳性发生率 (13.3%) 明显低于马来西亚 (22.2%) 和印度 (21.7%) ($P < 0.05$); 马来西亚儿童 T-ALL 的发生率 (6.2%) 低于中国和印度 (9.8%); 中国和马来西亚儿童 BCR-ABL 阳性 ALL 的发生率则远高于印度^[7]; 而欧美等国家报道 T-ALL 约占儿童 ALL 的 10% ~ 15%, 儿童 BCR-ABL

阳性 ALL 的发生率为 3% ~ 4%。而本组报道中 ALL 患儿 B-ALL 占总 ALL 的 86.5%, T-ALL 占总 ALL 的 13.5%, 基本和欧美等报道相符; TEL-AML1 阳性 ALL 的发生率高于其他报道, BCR-ABL 阳性 ALL 的发生率略高于欧美。

Chang 等^[8]分析中国台湾地区儿童 ALL 的染色体核型变化, 正常核型占 20.5%, 假二倍体占 35.9%, 低超二倍体(47~50)占 7.7%, 高超二倍体(>50)占 24.4%, 亚二倍体占 9.4%, 未发现近单倍体; 美国等报道儿童 ALL 染色体核型分析显示: 假二倍体占 40%, 低超二倍体(47~50)占 15%, 高超二倍体(>50)占 25%~30%, 亚二倍体占 5%^[9]; 在北欧 NOPHO 的报道中临床预后较好的高超二倍体(>50) ALL 儿童的发生率亦高出其他地区^[10]; 而本组报道中 ALL 患儿正常核型占 59.1%, 高超二倍体(>50)占可进行染色体核型分析的 ALL 患儿的 13.0%, 低超二倍体(47~50)占 3.9%, 假二倍体占 5.2%, 亚二倍体占 5.8%, BCR-ABL 阳性 ALL 患儿的发生率为 4.5%, 可能提示我国儿童 ALL 的总体疗效会低于其他地区。

国外报道 AML 占儿童急性白血病的 15% ~ 20%, 发病高峰在出生第 1 年, 4 岁之前为降低趋势, 性别差异不大^[11]; 而在 FAB 分型中儿童以 AML-M1/M2 多见, M4 和 M5 次之, 其次为 AML-M3^[12]。在本研究中, AML 患儿的发病高峰年龄为 10~15 岁, 男:女=1.5:1。FAB 分型中发病以 AML-M2 最多见, 占 28.7%; AML-M5 次之, AML-M3 居第 3 位, 在疾病亚型上与国外有类似之处。在 AML-M2b 患儿的细胞遗传学分析中 68.8% 为 t(8;21) 染色体易位的同时伴有其他染色体的异常, 其中 Y 染色体缺失多见, 占 54.5%。对于不同地区、不同种族之间的各亚型之间的差异, 可能提示不同环境因素作用下的急性白血病的发生及起源可能存在差别, 同时提示由于亚型的区别可能在临床疗效上也有差别。

目前儿童 AHL 的诊断主要依靠免疫表型, 在本研究中 74% 的 AHL 患儿在髓系积分中主要以 CD13、CD33 阳性为主, 其次分别为 CD117、MPO 阳性; 而在儿童 ALL 中 10% ~ 20% 伴有髓系抗原表达, 主要表达 CD13、CD33, 本组报道中的儿童 TEL-AML1(+) ALL 大约 62.5% 表达髓系抗原 CD13、CD33, 由于两者的治疗及预后均存在明显的区别,

因此, 对于骨髓系表达的儿童 ALL 和儿童 AHL 在诊断标准方面可能需要进一步的完善, 以利于进行更恰当的治疗。

通过对我院 688 例儿童急性白血病临床特征、免疫分型、染色体以及亚型分布的分析, 初步了解了我国北方地区儿童急性白血病的现状, 为研究儿童急性白血病的疾病特征、实施个体化治疗奠定基础。由于目前我国尚缺乏关于儿童急性白血病的大规模的流行病学等方面的研究, 无法显示我国儿童急性白血病的种族特异性, 该领域研究尚待完善。

[参 考 文 献]

[1] Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer[J]. *Int J Cancer*, 1988, 42(4): 511-520.

[2] 竺晓凡. 小儿血液学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005, 424-443.

[3] Gurney JG, Severson PK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type[J]. *Cancer*, 1995, 75(8): 2186-2195.

[4] Blair V, Birch JM. Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: Leukaemia and lymphoma[J]. *Eur J Cancer*, 1994, 30A(10): 1490-1498.

[5] Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Söderhöl S, Kolmannskog S, Vetteranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(20): 1539-1544.

[6] Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukaemia[J]. *Br J Cancer*, 1991, 63(3): 424-429.

[7] Ariffin H, Chen SP, Kwok CS, Quah TC, Lin HP, Yeoh AE. Ethnic differences in the frequency of subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia; results of the Malaysia-Singapore Leukemia Study Group[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(1): 27-31.

[8] Chang HH, Lu MY, Jou ST, Lin KH, Tien HF, Lin DT. Cytogenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: a single-institutional experience[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 23(6): 495-506.

[9] Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: a pediatric perspective[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(6): 437-445.

[10] Forestier E, Johansson B, Borgstrom G, Kerndrup G, Johansson J, Heim S; The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group. Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries[J]. *Eur J Haematol*, 2000, 64(3): 194-200.

[11] Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(1): 138-145.

(本文编辑: 吉耕中)