

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.020

APL2008 方案治疗 43 例儿童急性早幼粒细胞性白血病的临床分析

舒慧英¹,于 洁²,宓 莹²,苏庸春²,温贤浩²,管贤敏²,谭俊杰²,邹 琳²,陈园园²,李晓静¹,肖剑文^{2△}

(1. 重庆医科大学附属成都市妇女儿童中心医院血液科,成都 610091;

2. 重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心 400014)

[摘要] 目的 评价采用的 APL2008 方案治疗儿童急性早幼粒细胞白血病(APL)的治疗现状及预后。方法 对 2008~2014 年新诊 43 例 APL 患儿临床资料进行回顾性分析,对进入 APL2008 方案治疗的 28 例患儿进行疗效统计,总结治疗方案和现状。结果 本组患儿中位年龄 8 岁 4 个月,男 28 例,女 15 例,以感染、贫血、出血、发热伴肝脾淋巴结肿大为主要临床表现。标、中、高危组所占比例分别为 27.9%、48.8%和 23.3%。11 例诊断弥散性血管内凝血(DIC)。骨髓形态学检查以早幼粒细胞(PMC)异常升高为主。37 例患儿免疫分型共同特征表现为 CD33、CD117、MPO 高表达。43 例进行 PML/RAR α 融合基因检测,阳性率 100%,同时进行细胞遗传学分析 37 例阳性,其中 t(15;17)(q22;q11.2)经典遗传学异常 28 例,有 9 例少见核型。43 例患者中,早期死亡 4 例,都死于颅内出血,11 例早期放弃,28 例可进行疗效分析 APL 患儿中,死亡 2 例,复发 2 例,失访 1 例。血液学缓解(HCR)率为 96.4%,4 年总生存(OS)率和无事件生存(EFS)率分别为(85.9 \pm 7.6)%和(80.4 \pm 8.8)%,去除不规范治疗患儿,2 年 OS 和 EFS 率分别为(94.7 \pm 5.1)%和(88.9 \pm 7.4)%。结论 APL 的临床表现以贫血、出血、发热伴浸润为主要特征。APL 的 PML/RAR α 融合基因与形态学诊断、免疫分型及染色体符合率分别为 95.3%、90.2%和 86.5%。APL2008 方案治疗儿童 APL 预后较好。

[关键词] 儿童;急性白血病;早幼粒细胞;PML/RAR α **[中图分类号]** R725.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)19-2649-03

Clinical analysis of 43 childhood APL with APL2008

Shu Huiying¹, Yu Jie², Xi Yan², Su Yongchun², Wen Xianhao², Guan Xianmin²,
Tan Junjie², Zou Lin², Chen Yuanyuan², Li Xiaojing¹, Xiao Jianwen^{2△}

(1. Department of Hematology, the Affiliated Chengdu Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chengdu, Sichuan 610091, China; 2. Center of Hematology and Tumor, the Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the treatment of current status and prognosis in childhood APL with APL2008, which was administrated since 2008 in our center. **Methods** A total of 43 children with newly diagnosed APL between 2008 to 2014 were studied retrospectively. Treatment options and current status were summarized from 28 patients who received APL2008 therapy. **Results** Studied 43 patients were at median age of 8 years and 4 months, with 28 boys and 15 girls. The main clinical manifestations were infection, anemia, bleeding, fever, hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy. The proportions of low, intermediate and high risk groups were 27.9%, 48.8% and 23.3%, respectively. Eleven cases could be diagnosed as DIC. Bone marrow morphology showed abnormal elevation of promyelocyte. 37 patients had distinctive immunophenotype such as frequent expression of CD33, CD117 and MPO. PML/RAR α fusion gene positive rate was 100% in 43 children and cytogenetic analysis were positive in 37 cases, of which specific genetic lesion in APL cells with t(15;17)(q22;q12) was found in 28 cases, and karyotypes was found in 9 cases as infrequent chromosomal abnormalities. In 43 patients, 4 cases were early dead from intracranial hemorrhage at early stage, and 11 cases were given up early. There were only 2 cases dead, 2 cases relapsed and 1 case lost among 28 APL children, which enabled efficacy analysis possible. 96.4% of these 28 cases achieved HCR. The 2 year Kaplan Meier estimates of OS and EFS were 85.9% \pm 7.6% and 80.4% \pm 8.8%. But OS and EFS would be 94.7% \pm 5.1% and 88.9% \pm 7.4% if 3 patients who had non standard treatment were excluded. **Conclusion** Childhood APL were characterized by anemia, bleeding, fever and infiltration. APL's coincidence rate between PML/RAR α fusion gene and morphology, immunology and cytogenetics were 95.3%, 90.2% and 86.5%, respectively. APL2008 significantly improved the prognosis of APL.

[Key words] child; acute leukemia; promyelocytic; PML/RAR α

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓细胞白血病(AML)的一种特殊类型,其有严重的出血倾向,曾被认为是恶性程度最高的白血病^[1]。从最凶险到治愈率最高的白血病,APL 的治疗经历了几个不同阶段。全反式维甲酸(ATRA)治疗 APL 前,蒽环类化疗药物为基础的化疗方案的完全缓解(CR)率约 70%~80%,无病生存时间范围为 11~25 个月,而 5 年无病生存率仅有 35%~45%,且早期病死率高^[2]。ATRA 诱导分化治疗的发现,开启了 APL

治疗的新篇章,ATRA 联合蒽环类化疗药物的标准治疗方案 CR 率可达 90%~95%,治愈率达 80%^[3]。20 世纪 90 年代,三氧化二砷(ATO)的应用进一步提高了 APL 的预后^[4]。近期更有研显示 ATRA 联合 ATO 治疗标中危 APL 疗效显著,甚至优于标准治疗方案^[5]。重庆医科大学附属儿童医院血液中心自 2008 年根据文献和指南建立和规范应用了儿童 APL 诊治方案(APL2008)。比较 APL2008 方案和 2010 年 7 月卫生部推荐的 APL 临床诊治方案和路径,两者方案基本一致,区

别在于诱导期是否加用阿糖胞苷。因此,本文就近 6 年采用 APL2008 方案诊治儿童 APL 的情况进行总结分析和评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2014 年 1 月在重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心诊断为 APL 的患儿 43 例,年龄 2 岁 2 个月至 14 岁 2 个月,中位年龄 8 岁 4 个月,其中男 28 例,女 15 例。分子生物学检查 PML-RAR 阳性是本方案诊断 APL 的主要标准。弥散性血管内凝血(DIC)、维甲酸综合征等诊断标准参照文献[6]。

1.2 方法

1.2.1 APL2008 治疗方案

1.2.1.1 对症支持治疗 诊断初期积极对症支持治疗,注意防治肿瘤溶解综合征,发生维甲酸综合征时给予地塞米松(DXM)5~10 mg/m² 治疗。

1.2.1.2 诱导缓解治疗 (1) ATRA+D(DNR)方案: ATRA 剂量为 20 mg·m⁻²·d⁻¹,分口服,28~40 d; DNR 在 ATRA 治疗后第 4 天开始,40~45 mg·m⁻²·d⁻¹,连续 3 d,最大不超过 135 mg/m²。(2) ATRA+DA(Ara-C)方案: ATRA 和 DNR 用量用法同上; Ara-C 200 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d。

1.2.1.3 巩固治疗 缓解后巩固治疗行 3 个疗程化疗,可供选择的方案包括: DA 方案、HA(HHT)方案及 ATO 联合 ATRA 方案。(1) DA 方案: DNR 40~45 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d, Ara-C 100~200 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d; (2) HA 方案: HHT 2.0~4.0 mg·m⁻²·d⁻¹×7~9 d, Ara-C 100~200 mg·m⁻²·d⁻¹×5~7 d; (3) ATRA 联合 ATO: ATRA 20~30 mg·m⁻²·d⁻¹×28 d, ATO 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×28 d。

1.2.1.4 APL2008 维持治疗 序贯应用 ATO、ATRA、6-MP+MTX,共 5 个周期。ATO 0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×14~28 d; ATRA 20 mg·m⁻²·d⁻¹×14~28 d; 6-MP 50 mg/m², MTX 20 mg/m²,每周 1 次,持续 12 周。

1.2.2 中枢神经白血病(CNSL)的防治 依据不同年龄组进行三联鞘内注射预防 CNSL 发生,每组至少 4 次。

1.2.3 疗效标准 该组 28 例患儿有骨髓评估结果,归入疗效统计范围,进行疗效评估和生存分析。早期死亡(ED)定义为诊断到第 1 次骨髓评估之内的死亡,共 4 例。未参与治疗或诱导治疗不足 1 个疗程出院者,视为放弃治疗,只统计临床特点,共 11 例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,小样本率的比较采用 Fisher 确切概率法,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料采用秩和检验,同时进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

2.1.1 临床表现 初诊有发热者占 79.1%(34/43),临床判断有感染患儿占 95.3%(41/43),其中结核感染 2 例,诊断败血症 8 例,呼吸道感染占 72.1%(31/43),有出血表现者占 90.7%(39/43),其中有 5 例患儿表现为颅内出血,1 例同时伴肺出血;肝脏、脾脏、淋巴结肿大者分别占 69.8%、32.6%及 62.8%;有骨痛者占 23.3%(10/43);X 射线影像学检查有骨质改变、骨皮质吸收或长骨干骺端骨化破坏者占 32.6%(14/43);2 例诊断有腮腺白血病。

2.1.2 外周血象特征 43 例 APL 患儿的血红蛋白中位数 69.0(40.0~144.0)g/L,其轻、中、重度贫血分别占 14.0%、55.8%和 30.2%。血小板(PLT)中位数 23.0(5.0~117.0)×10⁹/L,PLT<40×10⁹/L 者占 62.8%,PLT≥40×10⁹/L 者占 37.2%。白细胞(WBC)中位数 3.93(0.90~134.31)×10⁹/L,

WBC>10×10⁹/L 者占 23.3%,WBC>50×10⁹/L 者 2 例。依据白细胞、血小板数进行危险度分组,标、中、高危组所占比例分别为 27.9%、48.8%和 23.3%。

2.1.3 凝血象和肝功能指标 41 例患儿进行凝血功能检测,其中 PT、APTT 及 Fig 异常比例分别为 14.6%、6.8%和 51.2%。18 例进行 D-二聚体检测,中位数为 869.0(4.0~8 090.0)ng/mL,异常比例占 55.6%。26.8%(11/41)的患儿可诊断为 DIC。肝功能主要指标中乳酸脱氢酶(LDH)中位数为 283.9(158.2~2 796.0)IU,ALT、AST 异常的比例分别占 4.8%、4.8%。

2.2 骨髓检查特点和诊断

2.2.1 骨髓细胞形态学 PMC 比例的中位数是 86.0(0~96.0)%。Auer 小体见于 88.4%的 APL 骨髓早幼粒细胞,中粗颗粒型(M3a)占 60.5%(26/43),细颗粒型(M3b)占 34.9%(15/43)。另外 2 例患儿骨髓形态学判断分别为 M5b 和 M2a,但二者均检测到 t(15;17)和 PML/RAR α ,诊断为 APL。

2.2.2 骨髓细胞免疫分型 37 例患儿 FCM 直接诊断提示为 AML-M3 者 32 例,AML 者 4 例,AML-M4/M5 者 1 例。AML-M3 共同细胞抗原表达特征为 CD33、CD117 和 MPO 高表达,CD13、cyIgu、CD217、CD64、HLA-DR、CD2 和 cyCD13 部分表达。

2.2.3 骨髓染色体及融合基因 41 例患儿中核型异常比例占 90.2%(37/41),其中 t(15;17)(q22;q12)经典核型占 68.3%(28/41),非经典核型 9 例,结果详见表 1,另外 4 例患儿未检测到异常染色体,为正常核型。有 43 例患者进行了骨髓 PML/RAR α 融合基因检测,阳性率 100.0%(43/43),其中 bcr1、bcr2 和 bcr3 分别占 48.8%(21/43)、30.2%(13/43)和 16.3%(7/43),另外发现有 2 例患儿测序结果显示,PML 基因(15q22)断裂点与已知的 PML/RAR α 阳性中 PML 基因断裂位点都不一致,属于罕见型 PML/RAR α 阳性。

2.3 疗效评估和生存分析 28 例 APL 患儿可进行疗效分析,其中死亡 2 例,复发 2 例,失访 1 例。

2.3.1 短期 HCR 疗效评估 所有患儿在开始诱导缓解治疗后 30~50 d 进行第 1 次骨髓评估,其中 96.4%(27/28)患儿达 HCR。

2.3.2 长期生存分析 随访中位时间 19.2 个月(1.1~52.6 个月),4 年累积总生存(OS)率为(85.9±7.6)%,1、2、3 年累计 OS 分别为(90.9±6.1)%、(85.9±7.6)%和(85.9±7.6)%。1、2、3、4 年累积无病生存(EFS)率分别为(85.7±7.6)%、(80.4±8.8)%、(73.1±10.6)和(64.9±12.2)%,见图 1。

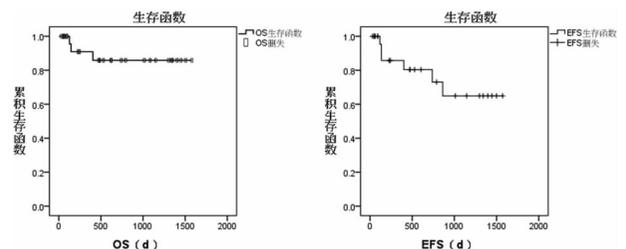


图 1 中位随访时间为 19.2 个月的累计 OS 和 EFS

2.3.3 事件分析 涉及事件的有 6 例患儿。其中 2 例患儿死亡,1 例出现严重骨髓抑制,死于严重感染,另外 1 例患儿未正规治疗复发死亡。2 例患儿复发,诱导缓解后均达 HCR,出院后未继续化疗和正规随访。1 例患儿未达 HCR。1 例未达分子生物学缓解。另外,1 例患儿失访。本组病例无中枢神经系统白血病发生。

2.3.4 影响生存的单因素分析 分别采集性别、年龄、血红蛋白、血小板、白细胞、危险度分组、骨髓分型、核型、PML/RAR α 亚型分类、肝 LDH、是否存在 DIC 及不同诱导方案进行对数秩检验单因素分析。结果发现肝脏 LDH >500 IU/L 是 EFS 率的不良因素($P<0.05$)。比较诱导缓解方案是否加用阿糖胞苷对患儿预后的影响, ATRA+DA 诱导治疗方案 CR 率为 100.0%(9/9), ATRA+DNR 诱导治疗方案 CR 率为 94.7%(18/19); 两组累计 OS 率分别为(88.9 \pm 10.5)% vs. (83.1 \pm 11.0)%, 差异无统计学意义($P>0.05$); EFS 率分别为(76.2 \pm 14.8)% vs. (54.7 \pm 18.8)%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.5 早期死亡病例分析 早期死亡患儿 4 例, 都死于颅内出血。入院初期 4 例患儿都有较严重的出血倾向, 1 例患儿有肺出血。

3 讨论

本组患儿中位年龄 8 岁 4 个月, 以出血、贫血、感染和发热为主要临床表现, 部分伴髓外浸润, 血红蛋白以轻到中度贫血为主, 血小板计数中重度减少, WBC 减少较常见, 骨髓细胞学检查以 PMC 异常增生为主, 与文献报道基本一致。WBC $>10\times 10^9$ /L 被认为是预后不良因素^[7], 但本组患儿中 WBC 计数对 OS、EFS 差异无统计学意义($P>0.05$), 考虑与病例数不多等因素相关。

本组患儿免疫分型与报道不完全一致, 考虑与样本量多少、不同研究中心及实验方法等因素相关, 其与临床表现、预后的相关性, 更有待于更多数据的积累分析。本组存在 t(15;17) 经典核型患儿占 83.7%, 其中 18.9% 表现为伴有其他异常的复杂核型, 1 例核型为 46,XY,add(4)(q21)。表现为复杂核型患儿病死率占 25%(2/8), 在死亡病例中 33.3%(2/6) 患儿表现为复杂核型, 但经典核型与复杂核型 EFS 率差异无统计学意义($P>0.05$), 提示除经典核型外, 其他变异核型事件发生率相同, 且维甲酸治疗也是有效的。

PML/RAR α 融合基因是确诊 APL 指标之一, 是 APL 分子治疗的靶点, 可作为微小残留白血病监测的敏感指标。本组患儿 PML/RAR α 不同亚型对 EFS 率差异无统计学意义($P>0.05$), 2 例罕见型 PML/RAR α , 提示有更多 PML/RAR α 融合基因亚型有待发现。本组患儿主要诊断标准是 PML/RAR α 融合基因阳性, 参与检测患儿检出率为 100.0%, 其与形态学诊断、免疫分型及染色体符合率分别为 95.3%、90.2% 和 86.5%, 提示 APL 有明确的诊断指标。

出血是 APL 患者早期死亡最主要原因^[8]。本组患儿 DIC 诊断率为 26.8%, 4 例早期死亡患儿中均诊断为 DIC, 但在参与治疗患儿中发生 DIC 与否与 EFS 和 OS 差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明早期动态监测凝血功能, 积极予以对症支持干预是预防早期死亡的重要途径。

本研究采用 APL2008 方案以标准治疗方案为基础诱导缓解治疗, 沿用 Ara-C 为中坚的巩固治疗, 探索 ATRA 联合 ATO 用于维持治疗。标准诱导治疗 APL 能有效地降低病死率, 改善了预后, 成人 HCR 可达 95%, 治愈率超过 80%^[4]。巩固治疗阶段, 对于高危群体 APL 患者, 巩固治疗阶段 Ara-C 可以有效地延长 EFS 和 OS 时间^[9]。ATO 联合 ATRA 治疗 APL, 儿童 CR 率达 95.4%, 6 年 EFS 率为(92.5 \pm 4.2)%^[10]。单独 ATO 治疗 APL 有效, HCR 达 86% 左右, 2 年 OS 率为 86.1%, 且骨髓细胞毒性较小, 同时对复发的患者再次诱导治疗, 可达到有效的分子遗传学缓解。

在 APL2008 方案下治疗儿童 APL, HCR 达 96.4%, 与文献报道一致。2 年预计长期生存分析, OS 和 EFS 率分别为

(85.9 \pm 7.6)% 和 (80.4 \pm 8.8)%, 较文献报道偏低, 分析主要原因是经济承担力低下, 本组患儿中 25.6%(11/43) 患儿因经济因素早期放弃了治疗, 大病医保后患儿的救治比例有所提高, 如果去除不规范治疗导致复发和诱导缓解后放弃治疗患儿, 2 年 OS 和 EFS 率分别为(94.7 \pm 5.1)% 和 (88.9 \pm 7.4)%, 此外诊断的及时性、对疾病认识的程度、治疗的积极性、家属的配合度及患儿的依从性等因素也影响预后, 因此, 只要进入规范治疗方案的患儿的预后是比较乐观的, 说明 APL2008 方案治疗儿童 APL 是有效的。

对预后影响因素进行单因素分析发现肝脏 LDH >500 IU/L 是 EFS 率的不良因素($P<0.05$), 考虑与 LDH 水平升高可增加 APL 的出血风险和病死率相关。此外, 在诱导治疗方案中, 以加不加用 Ara-C 分组, 两组的 HCR 率、OS 及 EFS 率无差异, 说明诱导期不加用 Ara-C, 降低化疗强度的条件下, 以 ATRA 联合蒽环类化疗方案可达到满意 CR 率和长期生存。

参考文献

- [1] Avvisati G. Coagulopathy in APL: a step forward[J]. Blood, 2012, 120(1): 4-6.
- [2] Fenaux P, Wang ZZ, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2007(313): 101-128.
- [3] Grimwade D, Mistry AR, Solomon E, et al. Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy[J]. Cancer Treat Res, 2010(145): 219-235.
- [4] Breccia M, Lo-Coco F. Arsenic trioxide for management of acute promyelocytic leukemia: current evidence on its role in front-line therapy and recurrent disease[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(7): 1031-1043.
- [5] Park JH. ATRA plus arsenic gets another "A" in APL[J]. Blood, 2012, 120(8): 1535-1536.
- [6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学技术出版社, 1998: 58-61.
- [7] Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group[J]. Blood, 2004, 103(4): 1237-1243.
- [8] Jacomo RH, Santana-Lemos BA, Lima AS, et al. Methionine-induced hyperhomocysteinemia reverts fibrinolytic pathway activation in a murine model of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2012, 120(1): 207-213.
- [9] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group[J]. Blood, 2010, 116(17): 3171-3179.
- [10] Cheng Y, Zhang L, Wu J, et al. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: a single-centre experience[J]. Eur J Haematol, 2013, 91(6): 483-489.