

专家讲座

如何提高儿童急性髓系白血病的疗效

竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院血液学研究所, 天津 300020)

[摘要] 儿童急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 是儿童急性白血病的少见类型, 以往认为其疗效较儿童急性淋巴细胞白血病差。但近十年来发达国家 AML 的治疗疗效显著提高, 5 年无事件生存率接近 70%, 这归功于以危险度为基础的分层治疗、以疾病生物学特征为依据的针对性治疗和不断完善的支持治疗。精确诊断是危险度分层、评估预后、指导治疗的前提, 如何减低早期病死率以提高总体生存率、如何实施恰当支持治疗以减少治疗相关并发症和降低治疗相关病死率是提高儿童 AML 疗效的关键。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 108-110]

[关键词] 急性髓系白血病; 治疗; 疗效; 儿童

Strategies to improve therapeutic efficacy in childhood acute myeloid leukemia

ZHU Xiao-Fan. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China (Email: Zhu_xf1981@yahoo.cn)

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a rare type of childhood acute leukemia, which has a worse prognosis than childhood acute lymphoblastic leukemia. Over the past decade, significant progress has been made in the treatment of childhood AML and the 5-year event-free survival rate may be as high as 70% in developed countries. This survival improvement is largely attributable to risk-stratified treatments, therapies tailored to individual patients based on the biological characteristics of the disease, and continuously improving supportive care. An accurate diagnosis is the prerequisite for risk stratification, prognostic evaluation and therapeutic decision making. How to reduce early mortality and thus improve overall survival, how to implement appropriate supportive treatment to reduce treatment-associated complications, and how to reduce treatment-related mortality are the key to the improvement of therapies for childhood acute myeloid leukemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 108-110]

Key words: Acute myeloid leukemia; Therapy; Efficacy; Child

儿童急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 占儿童白血病的 15%~20%, 是一组临床表现及预后存在明显异质性的恶性血液病。随着细胞遗传学、分子生物学、免疫学技术的发展, 以危险度分组为基础的分层治疗、以疾病特性为依据的针对性治疗, 以及不断完善的支持治疗逐渐形成, 经济发达国家儿童 AML 的长期无病生存率接近 70%^[1]。由于儿童 AML 的发病率相对于儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 低, 国内尚无大样本、多中心的资料报告, 单中心报道长期无病生存率约 30%~50%^[2-3], 诊断、

治疗等还存在诸多问题, 在此, 就如何提高儿童 AML 的疗效谈几点看法。

1 精确诊断是危险度分层治疗、评估预后、指导治疗的前提

AML 的精确诊断是以形态学、免疫学、细胞遗传学和分子遗传学为基础的 MICM 分型诊断。WHO2008 髓系肿瘤分类包含了儿童和成人 AML, 但对于儿童 AML 与成人的区别和儿童的特殊细胞遗传学特性并未涉及。

[收稿日期] 2013-12-31

[作者简介] 竺晓凡, 女, 博士, 主任医师。

细胞形态学是 AML 诊断的基础,也是与骨髓增生异常综合征(MDS)等鉴别的最基本手段,在某些情况下若出现骨髓取材困难(如急性巨核细胞性白血病常合并骨髓纤维化)应进行骨髓活检检查;免疫学检查是鉴别 AML 和 ALL 的快速方法,对于急性巨核细胞性白血病和混合细胞白血病的诊断尤为重要;儿童 AML 细胞遗传学异常占有 AML 的 70%~80%,是预后评估的重要依据。常规的 G 显带技术只能检测出部分染色体易位,对于一些特殊染色体易位或缺失应依靠 FISH 检测,它不但可以弥补常规染色体检测的不足,还是鉴别 MDS 的重要手段之一,也是预后分层的重要方法之一。FISH 检测应至少包括 RUNX1-RUNX1T1、CBFB-MYH11、PML-RARA 和 MLL 4 种常见的异常基因;分子遗传学检测是染色体核型正常的 AML(CN-AML)的极为重要的检测手段,很多基因突变和异常表达与预后密切相关,如 FLT3-ITD、WT1、C-KIT、CEBPA、NPM1 和 MLL-(MLL-AF1Q)与预后良好相关,而 MLL-(AF6, AF10)与预后不良相关。

上述检测方法是 AML 精确分型诊断的基本方法,也是危险度分层的基础,因此,AML 联合化疗的选择除根据患儿的体能状况、血细胞指标和脏器功能评价外,应尽可能完善 MICM 分型。

2 疾病生物学特征为依据的针对性治疗是减低早期病死率的基础

儿童 AML 临床表现和预后具有明显的异质性。如急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)无论临床表现、生物学特征、治疗方案^[4-6]与预后都不同于非 APL 的 AML,治疗有其独特性;婴儿 AML 约半数具有 MLL 基因重排,应采用高强度化疗;Down 综合征并发 AML(DS-AML)治疗强度有别于未合并 Down 综合征的 AML。因此,儿童 AML 应针对疾病特点进行联合化疗方案的选择。

2.1 非 APL 儿童 AML 的治疗选择

非 APL 的 AML 患儿根据诱导治疗反应及遗传学特征进行危险度评估,分为低危、中危和高危组。根据危险度分组实施强化疗是获得早期缓解和长期生存的重要前提^[1]。

不同预后组的遗传学特征不同。(1)预后良好组: $t(8; 21)(q22; q22)$ /RUNX1-RUNX1T1、 $inv(16)(p13.1q22)$ $t(16; 16)(p13.1; q22)$ /CBFB-MYH11、(CN-AML) NPM1- 突变 AML、CEBPA 双突变、 $t(1; 11)(q21; q23)$ /MLL-MLLT1(AF1Q)、GATA1;(2)预后不良组: $-7, -5$ 或 $del(5q)$ 、 $inv(3)(q21q26.2)$ 或 $t(3; 3)(q21; q26.2)$ /RPN1-MECOM(EVI1-MDS1-EAP)、 $t(6; 9)(p23; q34)$ /DEK-NUP214 $t(7; 12)(q36; p13)$ /ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)、 $t(4; 11)(q21; q23)$ /MLL-MLLT2(AF4)、 $t(6; 11)(q27; q23)$ /MLL-MLLT4(AF6)、 $t(5; 11)(q35; p15.5)$ /NUP98-NSD1、 $t(10; 11)(p12; q23)$ /MLL-MLLT10(AF10);(3)预后中等组:无预后良好、也无预后不良的因素,包括正常核型的 AML。

诱导治疗后应根据骨髓幼稚细胞比例进行治疗反应评估,诱导治疗后 2 周幼稚细胞 $<15\%$ 或 4 周幼稚细胞 $<5\%$ 认为反应良好,若同时具有预后良好遗传性特征可选择低危方案治疗;若早期反应不良(诱导治疗后 2 周幼稚细胞 $\geq 15\%$ 或 4 周幼稚细胞 $\geq 5\%$)同时伴有预后不良的遗传特征者应采用高危方案治疗;其他患儿则采用中危方案治疗。

低危 AML 的治疗原则为联合化疗;中、高危 AML 的治疗原则为高强度联合化疗,造血干细胞移植治疗根据患者意愿进行选择。但复发后二次缓解的 AML 推荐造血干细胞移植治疗。

非 APL 儿童 AML 的联合化疗方案是以蒽环类联合中、大剂量阿糖胞苷。当蒽环类药物累积剂量 $>300 \text{ mg/m}^2$ 时,心脏毒性明显增加,应尽量限制其用量。中、大剂量阿糖胞苷对提高患儿长期生存起到至关重要的作用。

2.2 儿童 APL 治疗成功的关键

APL 约占儿童 AML 的 10%,是 AML 的一种特殊类型,具有特异的 $(15; 17)(q22; q21)$ 染色体易位,分子水平上为 17 号染色体的 RAR α 基因融合到 15 号染色体的 PML 基因,形成特异的 PML-RAR α 融合基因,有约 5% 病例的 RAR α 基因与其他染色体基因融合^[4]。由于化疗后 APL 细胞促凝血颗粒释放、极易发生凝血异常导致弥散性血管内凝血(DIC),甚至引起患儿死亡。因此,确诊后诱导分化治疗期 DIC 的防治是 APL 治疗成

功的重要环节,一旦度过诱导分化治疗凝血异常期并进行缓解后规范治疗,约85%以上的患儿可获得长期无病生存^[5]。

外周血或骨髓形态学检查高度怀疑APL时,应立即给予全反式维甲酸(ATRA)治疗。延迟治疗(如等待FISH或分子生物学诊断后再使用)将增加患儿的早期病死率。糖皮质激素可有效预防ATRA治疗后并发的“分化综合征”。积极的血液制品支持治疗是纠正APL患儿DIC的重要手段,应给予血小板输注以维持其数量在 $30 \times 10^9/L$ 以上。

ATRA诱导分化治疗持续使用4~6周,巩固治疗药物为蒽环类单药/联合阿糖胞苷,期间予以ATRA与6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤交替维持治疗,总疗程12个月。停药后应进行PML/RAR α 融合基因监测,发生分子生物学复发时应予以化疗,并根据监测结果调整治疗。

三氧化二砷具有诱导白血病细胞分化和促进白血病细胞凋亡的作用,已用于复发APL的治疗并取得良好疗效。初治儿童APL也获得了较好的疗效,但远期毒性有待观察^[6]。

2.3 DS-AML 治疗选择

现有资料显示DS-AML给予减低强度的联合化疗长期无事件生存可以达85%以上。强化疗和造血干细胞移植不作为该类型AML的治疗推荐^[7]。

2.4 婴儿AML治疗的现状和特殊性

两岁以下婴儿AML具有不同于大龄儿童的生物学特征,约50%的患儿存在MLL基因重排,其他少见的与预后不良相关的遗传学异常还有t(7;12)(q36;p13)、(7;12)(q32;p13)、t(7;12)(q36;p12)和t(1;22)(p13;q13)/RBM15(OTT)-MKL1(MAL)。大于1岁的患儿与大龄儿童治疗上无区别,但小于1岁的婴儿因器官功能尚不完善,药代动力学也有别于大龄儿童,治疗上应该充分考虑与年龄相适应的药物剂量和不良反应^[8]。

3 支持治疗是减少儿童AML治疗相关并发症和治疗成功的重要保障

3.1 真菌感染预防

AML化疗侵袭性真菌感染率可达20%,当广谱抗生素使用3~5d无效时,应经验性使用抗真菌药。必要时预防性应用抗真菌药物^[9]。

3.2 血制品输注

积极的血制品输注可有效预防出血、贫血等导致的相关并发症。

3.3 生长因子的应用

G-CSF不能减少中性粒细胞缺乏性发热,也不能降低感染相关病死率,因此不推荐在AML治疗中常规使用G-CSF。对分化缺陷G-CSF受体亚型IV表达增高的患儿,应用G-CSF反而会增加疾病复发风险。但合并严重感染时,可使用G-CSF以缩短中性粒细胞缺乏时间,减少感染相关严重事件^[9]。

4 结语

精确的分型诊断、依据危险度的分层治疗、根据疾病特性的针对性治疗及有效的支持治疗使儿童AML的5年无事件生存率明显提高,国际上各协作组的结果虽不尽相同,但均达60%左右,部分高达75%。尽管如此,仍有约30%的AML患儿复发,一旦复发再次缓解率较低、预后较差,推荐进行异基因造血干细胞移植。

[参考文献]

- [1] Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2012, 120(16): 3187-3205.
- [2] 邹尧,王华,陈晓娟,等. 141例儿童急性髓系白血病的疗效及预后相关因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(9): 621-625.
- [3] 李娟,顾龙君,薛惠良,等. AML-XH-99方案治疗儿童急性髓系白血病82例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(6): 351-354.
- [4] Zhang L, Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in China[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012, 4(1): e2012012.
- [5] Zhang L, Zhu X, Zou Y, et al. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China[J]. Int J Hematol, 2011, 93(2): 199-205.
- [6] Zhou J, Zhang Y, Li J, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2010, 115(9): 1697-702.
- [7] Khan I, Malinger S, Crispino J. Myeloid leukemia in Down syndrome[J]. Crit Rev Oncog, 2011, 16(1-2): 25-36.
- [8] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report[J]. Leukemia, 2012, 26(4): 654-661.
- [9] Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group[J]. Blood, 2013, 121(18): 3573-3577.

(本文编辑: 邓芳明)