

· 临床研究 ·

AML-XH-99-M₃ 方案治疗 33 例儿童急性 早幼粒细胞白血病临床总结

陈静, 顾龙君, 汤静燕, 薛惠良, 潘慈, 叶启东, 江华, 董璐, 周敏, 王耀平

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 血液/肿瘤科, 上海 2000127)

[摘要] 目的 评价 AML-XH-99-M₃ 方案治疗儿童急性早幼粒细胞白血病(M₃)疗效。方法 33 例 M₃ 患儿接受 AML-XH-99-M₃ 方案治疗,应用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析,评估患儿的无病生存期(EFS)、无疾病生存期(DFS)及总生存期(OS),所有数据采用 SPSS13.0 软件统计。结果 33 例患儿 30 例(90.9%)一个疗程达完全缓解(CR),余 3 例二个疗程 CR,总 CR 率为 100%,复发 6 例(18.2%),平均复发时间为 29(16~38)个月,死亡 2 例(6.1%),7 年 EFS 和 DFS 均为(73.4±9.4)%,总 OS 为(91.2±6.0)%,维持治疗中间歇加用全反式维甲酸(ATRA)和无 ATRA 两组 EFS 差异有统计学意义,分别为(88.9±10.5)%和(62.5±13.6%)(*P*<0.05)。结论 AML-XH-99-M₃ 方案治疗儿童 M₃ 获得了很好的 CR 率,具有较高的 EFS、DFS 和 OS,维持治疗中加用 ATRA 可明显降低复发率、提高 EFS。

[中国当代儿科杂志,2008,10(3):329-332]

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;治疗方案;疗效;儿童

[中图分类号] R733.71 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0329-04

Effectiveness of the AML-XH-99-M₃ protocol for treatment of acute promyelocytic leukemia in children

CHEN Jing, GU Long-Jun, TANG Jing-Yan, XUE Hui-Liang, PAN Ci, YE Qi-Dong, JIANG Hua, DONG Lu, ZHOU Min, WANG Yao-Ping. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Email: jiangwm8@yahoo.com)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness of AML-XH-99-M₃ protocol for treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) in children. **Methods** Thirty-three children with APL received AML-XH-99-M₃ protocol treatment. The event-free survival (EFS), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) were evaluated by the Kaplan-Meier method with SPSS13.0 software. **Results** Thirty patients (90.9%) achieved a complete remission (CR) after one course of treatment. The total CR rate was 100%. Six patients (18.2%) relapsed in an average of 29.17 months (16-38 months). Two patients (6.1%) died. The 7-year EFS and DFS in the 30 patients were 73.4±9.4%. The overall survival rate was 91.2±6.0%. The difference of EFS was observed in patients receiving intermittent all-trans-retinoic acid (ATRA) administration or not in the maintenance therapy (88.9±10.5% vs 62.5±13.6%) (*P*<0.05). **Conclusions** The AML-XH-99-M₃ protocol for the treatment of APL produced a higher CR rate and higher EFS, DFS and OS rates in children. Intermittent administration of ATRA in the maintenance therapy can improve EFS rate.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(3):329-332]

Key words: Acute promyelocytic leukemia; Treatment protocol; Effectiveness; Child

急性早幼粒细胞白血病(APL)按 FAB 分型属于 AML-M₃,其细胞形态上具有典型的早幼粒阶段的髓系细胞表现,可伴有威胁生命的弥漫性血管内凝血(DIC)。M₃ 在 AML 中约占 10%,而在所有 M₃ 患者中约 5% 左右为儿童^[1],由于全反式维甲酸

(ATRA)、三氧化二砷(As₂O₃)以及以蒽环类为主的化疗药物的联合应用,目前该疾病已成为最具有治愈可能的白血病。现对我院在 1998 年 7 月至 2006 年 5 月接受 AML-XH-99-M₃ 方案治疗的 33 例 M₃ 患儿作临床总结。

[收稿日期]2007-09-28;[修回日期]2007-11-10

[作者简介]陈静,女,大学,副主任医师。主攻方向:儿童白血病/实体瘤的诊治。

1 病例和方法

1.1 病例

1998年7月至2006年5月收入我科初治M₃患儿35例,男21例,女14例,平均年龄9.33岁(4个月至15岁),其中2例在接受治疗前因DIC死亡,不列入统计范围。

1.2 诊断

33例患儿均按FAB标准诊断分型,流式细胞仪分析均为髓系标志表达。33例患儿均做了染色体核型分析,其中21例发现t(15;17),PCR证实融合基因PML-RAR α 阳性,余12例未发现染色体结构和融合基因异常。

1.3 治疗

1.3.1 全身化疗 33例患儿均按AML-XH-99-M₃方案治疗,在诱导治疗得到完全缓解(CR)后接受巩固治疗、根治性缓解后治疗,总疗程为14个月。AML-XH-99-M₃方案:诱导治疗 ATRA 每日25~30 mg/m²,第1~60天口服,柔红霉素(DNR)每日20 mg/m²,第8~10天静脉点滴,阿糖胞苷(Ara-c)每日75 mg/m²,第8~14天每12h一次,分2次皮下注射。巩固治疗每日DNR 40 mg/m²,第1~3天静脉点滴,Ara-c 每日200 mg/m²,第1~7天每12h一次,分2次皮下注射,VP16 每日100 mg/m²,第5~7天静脉点滴,根治性缓解后治疗①大剂量阿糖胞苷治疗:HD-Ara-c + DNR 或 VP16, Ara-c 2 g/m² 每12h一次,共2次,第1~3天静脉点滴,DNR 每日40 mg/m² 第1~2天静脉点滴,VP16 每日150 mg/m²,第1~2天静脉点滴,间歇4~6周接连做3个疗程。②HA方案:HRT 每日3~4 mg/m² 第1~9天肌肉注射,Ara-c 每日200 mg/m² 第1~7天每12h一次,分2次皮下注射,HA \times 2 疗程 \rightarrow HD-Ara-c + DNR 或 VP16 \times 1 疗程,重复用HA(2疗程) \rightarrow HD-Ara-c(1疗程)共3轮,终止治疗。

1.3.2 预防中枢神经系统白血病 33例患儿在CR后接受三联(甲氨碟呤、阿糖胞苷、地塞米松)鞘注为1次/每周 \times 2次,以后每6个月三联鞘注1次,至终止化疗。

1.4 疗效判断

按国内急性白血病疗效标准^[2]。

1.5 统计方法

随访时间截至2007年2月,中位随访时间为49(4~103)个月,应用SPSS13.0软件,Kaplan-Meier方法进行生存分析。无病生存期(DFS)指CR至白

血病复发或至CR期间死亡的时间,无事件生存期(EFS)指自诊断至第一次事故或末次随访日期,事故评估包括:未达缓解、复发、在CR期间死亡、发生第二肿瘤,总生存期(OS)指自诊断至死亡或末次随访时间。

2 结果

2.1 临床特征

本组患儿年龄:<10岁为18例, \geq 10岁为15例;初发时WBC:<10 \times 10⁹/L为22例, \geq 10 \times 10⁹/L为11例,中位WBC 10.59 \times 10⁹/L(0.9~47.8 \times 10⁹/L);细胞遗传学改变:21例患儿具有t(15;17)/PML-RAR α (+),余12例为(-);初发时9例患儿有弥漫性血管内凝血(DIC阳性)(25.71%),24例无弥漫性血管内凝血(DIC阴性)(74.29%)

2.2 诱导缓解

33例患儿全部接受ATRA+化疗治疗,平均接受ATRA 48.21(19~90)天,在第5~14天加用化疗,一疗程达CR者为30例,CR率为90.91%,余3例两个疗程达CR,总CR率为100%,平均CR时间为39.48(29~70)d,(表1)。

表1 33例临床特征与缓解情况

临床特征	例数	CR例数	CR率(%)
年龄(岁)			
<10	18	16	88.9
\geq 10	15	14	93.3
WBC(\times 10 ⁹ /L)			
<10	22	20	90.9
\geq 10	11	10	90.9
细胞遗传学			
t(15;17)/PML-RAR α (+)	21	19	90.5
t(15;17)/PML-RAR α (-)	12	11	91.7
DIC			
DIC(+)	9	9	100
DIC(-)	24	21	87.5

2.3 长期疗效、复发、与死亡

33例患儿中2例失访,1例在CR后4个月失访,另1例在停药23个月后又复发失访,33例患儿中6例复发,占18.2%,其中5例为停药复发,另1例在治疗16个月时复发,复发时间为CCR后16~38个月,平均29.17个月,死亡2例,占6.1%,均为复发患者。4例(1例未治,1例失访)复发患者,接受As₂O₃+ATRA化疗后均再次获得CR,诱导期间感染率为100%,无1例治疗相关死亡,7年EFS为(73.4 \pm 9.4)%,7年DFS为(73.4 \pm 9.4)%,总OS

为(91.2 ± 6.0)%。(2例失访病人均统计至末次随访时间)见图1。

2.4 维持治疗中加用 ATRA 和不用 ATRA 预后

11例患儿加用 ATRA,1例(9.1%)复发,7年 EFS 为(88.9 ± 10.5)%,22例患儿未加用 ATRA,5例(22.7%)复发,7年 EFS 为(62.5 ± 13.6)%,两组的 EFS 差异有统计学意义($P < 0.05$),(图2)。

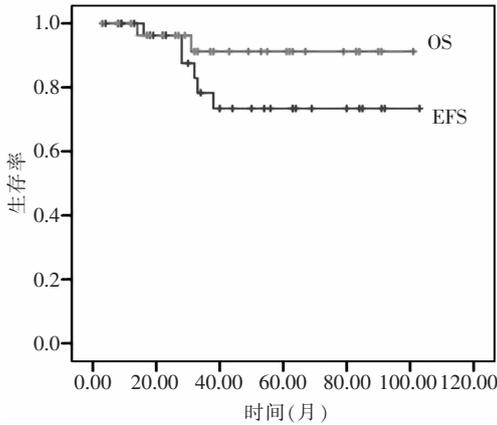


图1 33例 M₃ 患儿7年 EFS、总 OS 情况

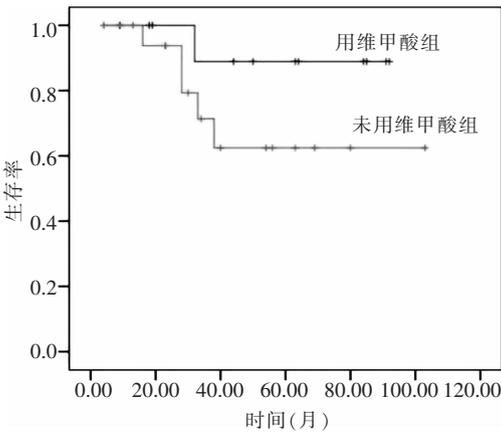


图2 维持治疗中加用 ATRA/不用 ATRA 两组的无事件生存情况

2.5 治疗相关不良反应

2.5.1 维甲酸综合征(ATRA syndrome) 33例患儿中5例发生维甲酸综合征,发生率为15.2%,具体症状包括:发热、皮疹、不明原因的体重增加、白细胞增高、浆膜性渗出等。这5例患儿停维甲酸后再次应用,无1例再出现维甲酸综合征,无1例相关死亡。

2.5.2 第二肿瘤 本组33例病人中无1例发生第二肿瘤。

3 讨论

近20年来,APL的治疗获得显著进展,尤其是 ATRA 及 As₂O₃ 的应用,DIC 造成的致死风险明显降低,大多数患者以 ATRA、蒽环类药物为基础诱导、巩固和维持治疗的联合化疗方案能获得长期 CR,生存率不断提高。结合本组的临床资料,讨论儿童 M₃ 的疗效及预后影响,以及寻求治疗儿童 M₃ 的最佳治疗途径。关于 APL 的临床特征与预后的相关性,根据多个协作组的综合经验,目前认为 WBC、PLT 计数以及微小残留病与疾病不良预后相关,WBC ≥ 10 × 10⁹/L,PLT < 40 × 10⁹/L,患者存在高度复发风险,CR 时 RT-PCR 检测融合基因(-),可获得较好的 EFS 和 OS^[7],诊断时 DIC(+),CD34+、多药耐药基因的表达可能是不良预后因素。本组统计年龄、WBC 计数、DIC、染色体/融合基因在 CR 上未显示出差异,可能与样本小有关。另外本组在治疗期间未作染色体/融合基因跟踪检测,故无法统计其转阴速度与预后的相关性。

现国内外针对 M₃ 的诱导治疗均采用 ATRA、ATRA + 化疗(DNR + Ara-c),ATRA + As₂O₃,CR 率在 50% ~ 99% 不等^[3],本组患儿接受 ATRA + DA(DNR + Ara-c)诱导治疗,1或2个疗程后全部达到 CR,7年 EFS 和 DFS 均达(73.4 ± 9.4)%,总 OS 为(91.2 ± 6.0)%,与国外报道(89%)基本相仿^[4]。众多资料显示诱导治疗仅用 ATRA 与 ATRA 联合化疗均能获得较好的 CR 率(96%)、EFS(76%)及 OS CR 率,但单用 ATRA CR 时间往往很短,在治疗平均8个月时复发,而接受 ATRA + 化疗,平均20个月复发,DFS 明显延长^[5],欧洲的两大随机临床实验组报告(APL91, APL93)已显示,ATRA 和化疗联合应用可以显著提高初诊 APL 患者的 EFS、OS,并降低复发率^[3],本组患儿因全部接受联合治疗,故显示出较好的 CR 率、EFS 及 OS。

本组共有6例(18.2%)患者复发,除1例失访、1例未治死亡外,余4例接受 As₂O₃ 治疗均达 CR2,其中1例在20个月后再次复发死亡,余3例目前仍存活,最长存活期为98个月。在维持治疗中,部分患儿随机加用 ATRA 治疗,结果显示未加用 ATRA 组复发率增加(22.7% vs 9.1%),EFS 显示有差异(88.9 ± 10.5)% vs (62.5 ± 13.6)%,欧洲 APL 协作组资料显示维持治疗中化疗 + 间歇 ATRA 的患者仅8%复发^[6],提示维持治疗中应在化疗的基础上间歇加用 ATRA,可明显降低复发率,获得较高的 EFS。

关于维甲酸综合征(ATRAS),国外报道约有13%~15%患者出现ATRAS,相关死亡约占1.2%^[1,6,9],本组统计15.15%患儿出现ATRAS,ATRA被暂时停用或激素治疗后,未再发生ATRAS,无1例相关死亡。目前尚未见报道ATRAS与预后有相关性。

关于第二肿瘤,本组病人无1例出现第二肿瘤,也未见有关资料显示第二肿瘤的发生率,可能与化疗中不用或少用VP16有关。

目前对APL治疗中应用Ara-c存在争议,许多研究中心都证实APL对蒽环类化疗药物敏感,在对APL治疗中分别采用柔红霉素有或不含Ara-c的诱导方案,CR率不存在差异,而累计复发率、EFS、OS有显著差异^[10],Pethema协作组认为在诱导治疗中不含Ara-c是安全的并且可以获得理想的CR、DFS、OS^[3],而在巩固中应用Ara-c,可提高疗效,并建议采用低剂量($< 500 \text{ mg/m}^2$)^[3],本组患儿均接受柔红霉素加上Ara-c的方案,无法显示Ara-c的作用,但诱导期出现了100%化疗相关感染,虽无1例死亡,可仍存在较高的威胁生命的风险。这有待以后进一步研究探讨Ara-c在APL治疗中的地位和适宜的剂量。

关于APL的维持治疗,被认为对APL的治疗有益,近年来大多采用ATRA与MTX、6-MP联合治疗,预后比较理想,本组患儿在维持治疗中接受了较强烈的化疗,虽能获得良好的DFS及OS,但可能因过度的治疗强度带来感染风险、输血增加以及影响患儿以后的生存质量,因此关于合适的方案、剂量以及目标人群仍然值得进一步探讨。

关于异基因造血干细胞移植,由于APL有较好的治疗结果,因此异基因造血干细胞移植在CR1期通常不被采用,往往在CR2巩固治疗后才被考虑,而大部分复发者采用As₂O₃治疗后即可获得CR和分子生物学的缓解,因此异体移植可能成为CR2的PCR阳性APL患者的合适选择。

近年来关于FLT3基因突变、PML断裂点位于bcrl、异常的P15启动子高甲基化、HLA-B13是否为不良预后因素还在进一步研究中,Gemtuzumab Ozogamicin(Go)作为抗CD33单克隆抗体与抗肿瘤药

物相结合的靶向药物,已被证实对ATRA和As₂O₃耐药细胞以及分子生物学复发的APL高度有效,有待进一步随机临床研究证实。

[参 考 文 献]

[1] de Botton S, Coiteux V, Chevret S, Ravon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(8):1404-1412.

[2] 孙桂香,顾龙君,整理. 小儿急性白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 1993,31(5):285-287.

[3] Frankfurt O, Tallman MS. Strategies for the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 4(1):37-50.

[4] Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPIAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children[J]. Blood, 2005, 106(2):447-453.

[5] Bapna A, Nair R, Tapan KS, Nair CN, Kadam P, Gladstone B, et al. All-trans-retinoic acid (ATRA): pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. Pediatr Hematol Oncol, 1998, 15(3):243-248.

[6] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimband E, et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1999, 94(4):1192-1200.

[7] Hu J, Shen ZX, Sun GL, Chen SJ, Wang ZY, Chen Z, et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As₂O₃: an experience of 120 patients at a single institution[J]. Int J Hematol, 1999, 70(4):248-260.

[8] Albano F, Mestice A, Pannunzio A, Lanza F, Mantino B, Pastore D, et al. The biological characteristics of CD34⁺CD2⁺ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes[J]. Haematologica, 2006, 91(3):311-316.

[9] De Botton S, Dombret H, Sanz M, Mignel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1998, 92(8):2712-2718.

[10] Ades L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36):5703-5710.

(本文编辑:吉耕中)