

论著·临床研究

单中心 MAE 方案诱导治疗儿童急性髓系白血病的合并症及疗效分析

陈晓燕 阮敏 赵贝贝 王书春 陈晓娟 张丽 郭晔
杨文钰 邹尧 陈玉梅 竺晓凡

(中国医学科学院北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心,天津 300020)

[摘要] **目的** 回顾性分析米托蒽醌、阿糖胞苷联合依托泊苷(MAE)方案诱导治疗初诊儿童急性髓系白血病(AML)的合并症发生情况及疗效。**方法** 170例AML患儿采用MAE方案诱导治疗,分析诱导治疗后的合并症及缓解率。**结果** 170例中男女比例为1.33:1,年龄7.4(1~15)岁,诊断时WBC $29.52(0.77\sim 351)\times 10^9/L$,其中M0 2例、M2 24例、M4 2例、M5 48例、M6 3例、M7 7例,AML伴有t(8;21)(q22;q22) 69例,AML伴有inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22) 15例。最常见的合并症为感染,占92.9%,其中无明确感染灶的粒缺伴发热占13.9%(22/158),有明确感染病灶(包括血流感染)的占86.1%(136/158);其他合并症包括非感染性腹泻、出血、药物性肝炎等。治疗相关死亡10例,其中严重感染8例、多脏器功能衰竭1例、呼吸衰竭1例。156例进行了缓解率评估,完全缓解率85.3%、部分缓解率4.5%、未缓解率10.3%。**结论** MAE方案治疗儿童AML的1疗程诱导缓解率较好,合并症及治疗相关死亡原因以感染为主。

[中国当代儿科杂志,2019,21(1):24-28]

[关键词] 急性髓系白血病;诱导治疗;合并症;儿童

Mitoxantrone-cytarabine-etoposide induction therapy in children with acute myeloid leukemia: a single-center study of complications and clinical outcomes

CHEN Xiao-Yan, RUAN Min, ZHAO Bei-Bei, WANG Shu-Chun, CHEN Xiao-Juan, ZHANG Li, GUO Ye, YANG Wen-Yu, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, ZHU Xiao-Fan. Department of Pediatric Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To investigate the complications and clinical outcome of children with acute myeloid leukemia (AML) undergoing mitoxantrone-cytarabine-etoposide (MAE) induction therapy. **Methods** A total of 170 children with AML were given MAE induction therapy, and the complications and remission rate were analyzed after treatment. **Results** The male/female ratio was 1.33:1 and the mean age was 7.4 years (range 1-15 years). Leukocyte count at diagnosis was $29.52\times 10^9/L$ [range (0.77-351) $\times 10^9/L$]. Of all children, 2 had M0-AML, 24 had M2-AML, 2 had M4-AML, 48 had M5-AML, 3 had M6-AML, 7 had M7-AML, 69 had AML with t(8;21)(q22;q22), and 15 had AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22). The most common complication was infection (158/170, 92.9%). Among these 158 patients, 22 (13.9%) had agranulocytosis with pyrexia (with no definite focus of infection), and 136 (86.1%) had definite focus of infection (including bloodstream infection). Other complications included non-infectious diarrhea, bleeding, and drug-induced hepatitis. Treatment-related mortality was observed in 10 children, among whom 8 had severe infection, 1 had multiple organ failure, and 1 had respiratory failure. Remission rate was evaluated for 156 children and the results showed a complete remission rate of 85.3%, a partial remission rate of 4.5%, and a non-remission rate of 10.3%. **Conclusions** Induction therapy with the MAE regimen helps to achieve a good remission rate in children with AML after one course of treatment. Infection is the main complication and a major cause of treatment-related mortality.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(1): 24-28]

Key words: Acute myeloid leukemia; Induction therapy; Complication; Child

[收稿日期] 2018-08-17; [接受日期] 2018-11-20

[作者简介] 陈晓燕,女,博士研究生,住院医师。

[通信作者] 竺晓凡,女,主任医师。Email: xfzhu@ihcams.ac.cn。

儿童急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种临床及生物学特征均具异质性的疾病, 是造血干细胞通过获得累积的遗传变异, 改变自我更新、增殖和分化机制, 进而造成骨髓造血前体细胞聚集的恶性克隆性疾病^[1]。AML 约占儿童期白血病的 20%, 在儿童中发病率远低于急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)^[2]。儿童 AML 的疗效在近几十年有了极大提高, 总体生存率约为 70%, 但仍低于 ALL, 常规化疗方案治疗过程中的合并症发生率和疾病死亡率较高^[3]。为了解我国儿童 AML 诱导化疗中的合并症及疗效, 本研究对 170 例采用米托蒽醌 (mitoxantrone)、阿糖胞苷 (cytarabine) 联合依托泊苷 (etoposide) 方案 (MAE) 诱导治疗的初诊非急性早幼粒细胞白血病的 AML 患儿的临床特征、合并症、诱导缓解率进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009 年 9 月至 2015 年 12 月中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心收治的初诊 AML 患儿 170 例, 均根据世界卫生组织 2008 标准^[4]经骨髓形态学、细胞组织化学染色、细胞免疫分型、分子生物学等方法确诊, 均采用 CAMS-2009 方案中的 MAE 方案诱导治疗。MAE 方案具体为: 依托泊苷 150 mg/m² (第 1~5 天)、阿糖胞苷 200 mg/m² (第 6~12 天)、米托蒽醌 5 mg/m² (第 6~10 天), 第 6 天地塞米松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷三联鞘注。诱导治疗第 28 天进行疗效评估, 疗效判断按照《血液病诊断和疗效标准》第 3 版^[5]标准进行评价。

本研究获患儿监护人知情同意及医院伦理委员会审批。

1.2 合并症判断标准

感染分类包括无明确感染灶的粒缺伴发热以及病灶 (包括血流) 明确的感染。所有合并症诊断及严重程度分级按照美国国家癌症研究所发布的《常见不良反应事件评价标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.0 版^[6]进行。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。非正态分

布的计量资料用中位数范围表示, 计数资料用率表示。

2 结果

2.1 临床特征

170 例 AML 患儿中男性 97 例、女性 73 例, 男女比例为 1.33:1, 中位年龄 7 岁 5 个月 (1~15 岁), 初诊白细胞中位数 29.52 (0.77~351) × 10⁹/L。170 例患儿中 M0 2 例、M2 24 例、M4 2 例、M5 48 例、M6 3 例、M7 7 例。AML 伴有 t(8; 21) (q22; q22)、RUNX1-RUNX1T1 69 例, AML 伴有 inv(16) (p13.1q22) 或 t(16; 16) (p13.1; q22)、CBFβ/MYH11 15 例。化疗中位时间 11 (6~12) d, 完成诱导化疗的占 65.9% (112/170), 未完成的占 34.1% (58/170), 其中感染是未完成化疗的主要原因, 占 89.7% (52/58)。见表 1。

表 1 170 例 AML 患儿的临床特征

临床特点	例数	比例 (%)
性别		
男	97	57.1
女	73	42.9
年龄		
1~9 岁	108	63.5
>9 岁	62	36.5
初诊白细胞计数 (× 10 ⁹ /L)		
<4	148	87.1
≥ 4	22	12.9
WHO 分型		
M0	2	1.2
M2	24	14.1
M4	2	1.2
M5	48	28.2
M6	3	1.8
M7	7	4.1
伴 RUNX1-RUNX1T1	69	40.6
伴 CBFβ-MYH11	15	8.8
未完成诱导化疗	58	34.1
中性粒细胞最低值 (× 10 ⁹ /L)		
0	86	50.6
>0	84	49.4
中性粒细胞缺乏出现时间		
诊断时伴粒缺	35	20.6
化疗 8 d 内出现粒缺	77	45.3
化疗 8 d 以上出现粒缺	58	34.1

2.2 合并症分析

合并症严重程度分级按照 CTCAE 分级标准分成 1~5 级。170 例患儿均出现 4 级血液学毒性，中性粒细胞缺乏的中位时长 23 (1~47) d，中性粒细胞为 $0.02 (0\sim 0.48) \times 10^9/L$ 。35 例患儿诊断时即伴粒缺；135 例化疗后出现粒缺，粒缺出现的中位时间为化疗 8.3 (1~24) d。

MAE 诱导治疗最常见的合并症为感染，占 92.9% (158/170)，其中 3 级 150 例、5 级 8 例。无明确感染灶的粒缺伴发热占 13.9% (22/158)；明确感染病灶 (包括血流感染) 的占 86.1% (136/158)，其中肺部感染占 51.5% (70/136)，肠道感染 37.5% (51/136)，口腔炎 27.2% (37/136)，血流感染 14.0% (19/136)：革兰阳性菌 12 例，革兰阴性菌 6 例，真菌 1 例，细菌、真菌混合感染 1 例)；上呼吸道感染 17.6% (24/136)；皮肤软组织感染 8.1% (11/136)；肛周感染 7.4% (10/136)；导管相关感染 4.4% (6/136)；鼻窦炎 4.4% (6/136)；腹腔脏器感染 2.9% (4/136)；泌尿系感染 2.2% (3/136)；中耳炎 1.5% (2/136)。见图 1。158 例感染患儿中真菌感染 27 例 (17.1%)，其中临床诊断的肺部真菌感染 19 例、口腔真菌感染 4 例、肠道真菌感染 2 例、肝脏真菌感染 2 例、血流真菌感染 2 例、口腔及肺部合并真菌感染 1 例、肠道及肺部合并真菌感染 1 例；11 例混合细菌感染。

感染以外的其余并发症包括非感染性腹泻 28.8% (49/170)：1 级 12 例、2 级 19 例、3 级 17 例、4 级 1 例；药物性肝炎 15.3% (26/170)，其中肝酶升高 14 例：1 级 10 例、2 级 3 例、3 级 1 例，高胆红素血症 22 例：1 级 10 例、2 级 5 例、3 级 2 例、4 级 5 例；出血 12.9% (22/170)，其中鼻衄 12 例：2 级 8 例、3 级 4 例，消化道出血 10 例：2 级 4 例、3 级 4 例、4 级 1 例、5 级 1 例，泌尿系出血 3 例 (均为 2 级)，肺出血 2 例 (均为 3 级)，口腔溃疡出血 1 例 (2 级)，颅内出血 1 例 (5 级)，多部位出血 5 例。肠梗阻 4.7% (8/170)，其中 2 级 7 例、

4 级 1 例。心功能不全 4.1% (7/170)，其中 2 级 4 例、3 级 1 例、4 级 2 例。呼吸衰竭 2.4% (4/170)，均为 4 级。肾功能不全 1.2% (2/170)，1、2 级各 1 例。化疗药物过敏 1.2% (2/170)，表现为依托泊苷引起的过敏性皮炎，均为 1 级。心律失常 0.6% (1/170)，具体类型为房性早搏，为 3 级。急性胰腺炎 0.6% (1/170)，为 3 级。多脏器功能衰竭 0.6% (1/170)，为 5 级。弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 0.6% (1/160)，为 5 级。中毒性肠病 0.6% (1/170)，为 4 级。见图 2。治疗相关死亡率 (treatment-related mortality, TRM) 6.0% (10/166)，其中严重感染 8 例 (50% 在化疗 8 天内出现粒缺)，多脏器功能衰竭 1 例，呼吸衰竭 1 例。

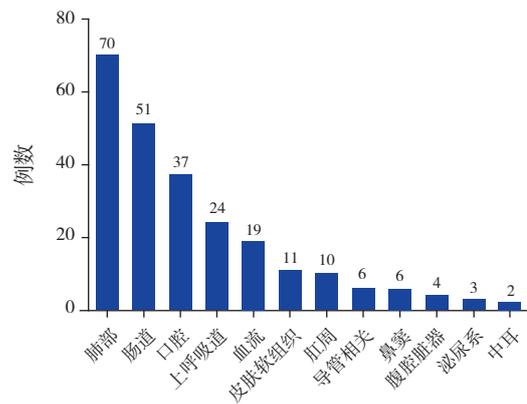


图 1 136 例明确感染病灶患儿的感染分布情况

2.3 疗效分析

截至 2017 年 6 月，170 例患儿中诱导化疗后失访 4 例；诱导期间或化疗后死亡 12 人，其中 10 人未评估诱导后疗效 (包括未完成诱导化疗的 5 例)。故 156 例进行疗效评估 (未完成诱导化疗者 53 例，完成者 103 例)，完全缓解率 (complete response, CR) 为 85.3% (133/156)，部分缓解率 (partial response, PR) 4.5% (7/156)，未缓解率 (no response, NR) 10.3% (16/156)。

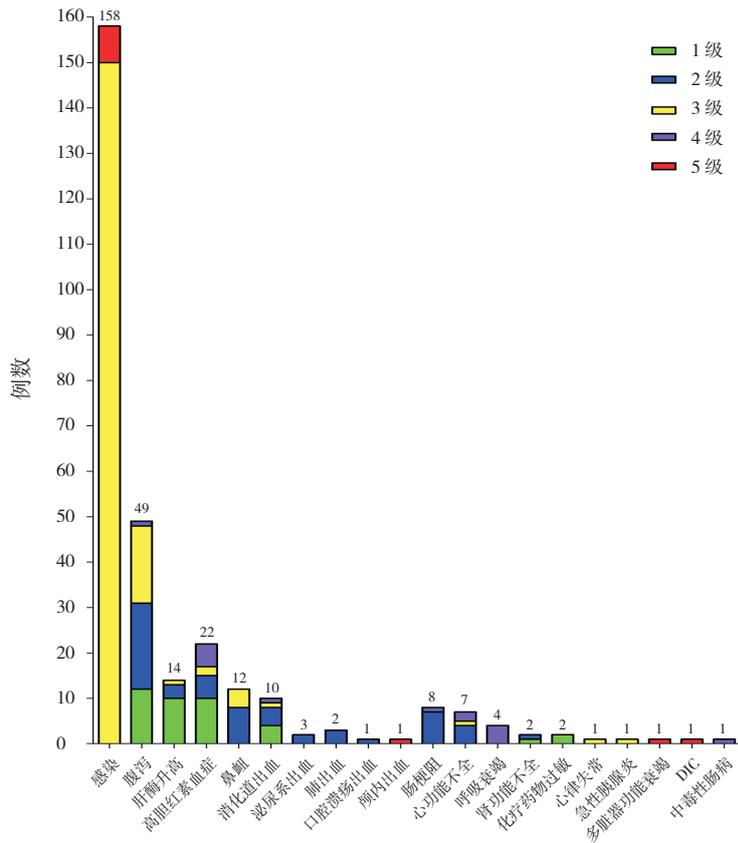


图2 170例AML患儿并发症发生情况及其严重程度分级

3 讨论

儿童急性髓系白血病是一种异质性血液肿瘤，国际上多个协作组包括AIEOP、BFM-AML SG、MRC AML12、EORTC CLG、NOPHO、PPLLSG等使用的诱导化疗均以阿糖胞苷、蒽环类药物为基础，辅以鬼臼类药物如依托泊苷等，诱导化疗方案调整主要涉及蒽环类药物的类型（包括柔红霉素、脂质体柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌等）及剂量，以及阿糖胞苷剂量。BFM-AML SG协作组比较了包含脂质体柔红霉素或伊达比星的诱导治疗方案，观察到使用脂质体柔红霉素组的TRM较低，但两者5年总生存率（overall survival, OS）无明显差别^[7]。MRC AML12协作组比较了米托蒽醌与柔红霉素的疗效差异，发现米托蒽醌改善了无病生存期（disease-free survival, DFS），但两者的5年OS和无事件生存率（event-free survival, EFS）没有差别^[7]。EORTC协作组研究^[7]表明米托蒽醌及伊达比星方案组较柔红霉素组的DFS高。多中心研究^[8]显示，AML诱导治疗1疗程的CR率已达77%~94%，其相关死亡率为1.7%~7%。本中

心的CAMS-2009方案据AML-99方案进行改良，采用MAE方案诱导治疗AML，1疗程CR率为85.3%，NR率为10.3%，TRM为6.0%，与文献相近。

AML-BFM 93、AML-BFM 98两方案的多中心回顾性研究^[9]显示，诊断后不久发生死亡或因并发症死亡的AML患儿占11.5%，其中3.5%的患儿在化疗14天内死亡，主要原因为出血或白细胞淤滞；8%的患儿于化疗第15天后死亡，主要原因为细菌或真菌感染。AML-BFM 93方案另一个回顾性研究^[10]显示，AML合并的感染患儿中原因不明者占61.2%，经临床和微生物证据确诊的感染占38.8%，202例革兰氏阳性菌感染和42例革兰氏阴性菌感染患儿中有228例为血流感染，15例患儿可能或证实存在侵袭性真菌感染；5.4%的患儿死于感染相关并发症，其中大多数在早期诱导治疗阶段死亡。本研究MAE诱导治疗中感染发生率为92.9%，无明确感染灶的粒缺伴发热占13.9%、明确感染病灶（包括血流感染）的占86.1%，10例死亡病例中存在严重感染的8例。以上说明感染是儿童AML治疗相关死亡的主要原因，但我中心无明确感染灶的粒缺伴发热较文献更多，可能是

由于本研究作为单中心研究, 样本量相对较少, 感染并发症的诊断水平也存在差异。

本中心因严重感染死亡的8例中有50%在化疗8天内出现粒缺, 应重视AML患儿感染的预防, 尤其是化疗8天内发生粒缺者。粒缺是AML患儿诱导化疗感染甚至死亡的重要危险因素之一, 对于是否使用抗菌药物及重组人粒细胞生长因子(G-CSF)预防仍有争议。St. Jude儿童医院^[11]回顾采用AML02方案治疗的资料, 发现预防性使用抗生素降低了感染发生率。AAML0531的一项研究^[12]同样显示, AML化疗中预防性使用抗生素和G-CSF可减少感染发生。但AML-BFM 98的研究^[13]表明G-CSF可缩短粒缺持续时间, 但对严重感染的发生率或总体疗效没有影响。AML-BFM 98方案一项针对50例标危AML患儿的研究^[14]显示, 患儿如果过表达分化缺陷的G-CSF同工型受体IV, 他们对G-CSF仍有治疗反应, 但其复发率较没有过表达的人群高, 故而是否使用G-CSF预防感染可能需要根据不同人群进行量体裁衣。一篇Meta分析^[15]同样显示G-CSF可减少20%的粒缺伴发热, 缩短住院时长, 但并不能减少感染相关死亡率。欧洲白血病网(European Leukemia Net, ELN)^[16]建议成人AML治疗过程中如果在预期粒缺恢复前发生严重感染, 可酌情使用G-CSF, 并建议使用抗生素(优先使用喹诺酮类)预防细菌感染, 以及诱导缓解治疗期间使用泊沙康唑预防侵袭性真菌感染。但喹诺酮类药物不适用于儿童AML感染预防。

总之, MAE方案诱导治疗儿童AML的1疗程缓解率较高, 并发症及治疗相关死亡的原因以感染为主, 应加强口腔、肛周等易感部位的护理, 积极预防感染, 以减少治疗相关合并症。

[参 考 文 献]

- [1] Papaemmanui E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.
- [2] Gami AS, Alonzo TA, Perentesis JP, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(6): 964-971.
- [3] Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012[J]. *Leukemia*, 2018, 32(10): 2167-2177.
- [4] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 1999: 131-134.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health/National Cancer Institute. Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.3[EB/OL]. (May 28, 2009). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [7] Zwaan CM, Kolb EA, Reinhard D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2949-2962.
- [8] Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(24): 4007-4013.
- [9] Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(21): 4384-4393.
- [10] Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93[J]. *Leukemia*, 2004, 18(1): 72-77.
- [11] Inaba H, Gaur AH, Cao X, et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2014, 120(13): 1985-1992.
- [12] 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.
- [13] Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4499-4506.
- [14] Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 2591-2597.
- [15] Sung L, Nathan PC, Lange B, et al. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3350-3356.
- [16] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.

(本文编辑: 俞燕)