

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.028>

急性早幼粒细胞白血病的治疗演变

王丽娟, 付玉 综述 谭业辉 审校

(吉林大学第一医院血液科, 长春 130021)

[摘要] 急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓系白血病的一种特殊亚型, 早期病死率较高。APL治疗经历了蒽环类药物为主的联合化疗、全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)等阶段, 随着其治疗方案的优化, 该病已成为可以治愈的疾病之一。

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病; 治疗; 演变

Therapeutic evolution of acute promyelocytic leukemia

WANG Lijuan, FU Yu, TAN Yehui

(Department of Hematology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract Acute promyelocytic leukemia (APL) is a special subtype of acute myeloid leukemia with high early mortality. APL treatment has undergone anthracycline-based combination chemotherapy, all-trans retinoic acid, and arsenic trioxide. With the optimization of its treatment plan, the disease has become one of the curable diseases.

Keywords acute promyelocytic leukemia; treatment; evolution

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的特殊亚型, 以明显的凝血异常为主要临床表现。APL具有特殊细胞形态学及染色体异常, 常见异常染色体t(15;17)(q22;q12), 形成PML-RAR α 融合基因, 表达PML-RAR α 融合蛋白, 阻滞白细胞正常分化及凋亡, 是APL发病的主要分子机制。APL多发于中青年, 中位发病年龄为44岁, 占同期AML的10%~15%, 发病率为0.23/10万^[1]。自1957年APL被首次描述为AML特殊亚型至PML-RAR α 融合基因发现, 从化疗至全反

式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)治疗以来, APL从高病死率AML成为高治愈率疾病。

1 化学治疗

APL早期治疗方案完全缓解(complete remission, CR)率低, 患者生存时间短。在1967年前, 30例患者中仅有4例获得CR, CR率仅为13%, 且多在2个月内复发或死亡^[2]。蒽环类药物的使用是APL治疗史的第一个突破, 使CR率明显升高。

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-22

通信作者 (Corresponding author): 谭业辉, Email: 276769165@qq.com

基金项目 (Foundation item): 吉林省科技发展计划项目(20170623092-TC-N012)。This work was supported by the Science and Technology Development Plan Project of Jilin Province, China (20170623092-TC-N012).

Bernard等^[2]指出单药柔红霉素(daunorubicin, DNR)缓解率为58%(19/33),且出血概率较前明显减低。Drapkin等^[3]对24例APL进行回顾性分析,发现DNR和阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)联合化疗的CR率明显高于其他化疗药物(9/17 vs 1/7)。西南肿瘤协作组^[4]以DNR 180~210 mg/m²与40~135 mg/m²剂量化疗1个疗程后的CR率分别为57%和30%,高剂量DNR组无疾病生存期(disease free survival, DFS)及总生存期(overall survival, OS)明显延长,提出在诱导过程中DNR剂量的增加与CR率提高及生存期的延长相关,且随蒽环类剂量的增加早期病死率下降。

2 ATRA

20世纪80年代初发现ATRA能诱导早幼粒细胞分化成熟,其应用标志着APL靶向治疗的开始。

2.1 单药 ATRA 治疗

1988年上海血液病研究所^[5]发表了24例APL患者接受ATRA治疗的结果,其中23例获得了CR。APL91试验结果^[6]得出:单药ATRA诱导治疗组与DNR联合Ara-C化疗组的CR率分别是91%与81%,两组巩固治疗相同,ATRA组12个月无事件生存率(event-free survival, EFS)和累积复发率(cumulative incidence of relapse, CIR)分别为79%与19%,明显优于化疗组(50%与40%),且ATRA组凝血异常显著减低。北美研究组对单药ATRA及化疗进行比较,两组的CR率分别为73%与70%,5年DFS分别是69%与29%,5年OS分别为69%与45%。巩固治疗后,部分患者行ATRA维持治疗,其5年DFS高于化疗组(61% vs 36%),可见ATRA单药诱导治疗DFS及OS显著优于化疗,维持治疗可进一步提高疗效^[7]。应用ATRA需警惕出现分化综合征,其通常发生于初诊或复发患者,白细胞大于 $10 \times 10^9/L$ 并持续增长者,主要表现为不明原因发热、呼吸困难、胸腔/心包积液、肺部浸润、肾衰竭、低血压、体重增加5 kg等,可停用ATRA,使用糖皮质激素,并密切关注液体容量和肺功能状态^[1]。

2.2 ATRA 联合化疗

ATRA单药诱导治疗或化疗后患者复发率仍较高^[5-7]。多项试验^[8-12]对ATRA联合化疗进行了研究,发现ATRA联合化疗能提高长期生存率、降低复发率。

在APL93试验^[8]中,ATRA联合化疗(蒽环类药

物联合阿糖胞苷)与ATRA单药治疗后序贯化疗相比,两者的CR率分别是96.5%与92.6%,ATRA联合化疗组10年EFS和OS分别是76.3%与85%,高于序贯治疗组(64.4% vs 81.8%),以小剂量化疗和间歇性ATRA维持治疗,能够进一步降低复发率,且早期应用化疗或地塞米松能减少分化综合征,降低分化综合征相关病死率。AIDA0493试验^[9]曾报道:应用ATRA联合伊达比星诱导治疗,其CR率为95%,分子学缓解(molecular remission, MR, 即PML-RAR α 融合基因阴性)率为60%,后接3个疗程巩固治疗,MR率达98%,2年EFS和OS分别是79%与87%,与APL93相比,诱导治疗中去除Ara-C,CR率未见差异。

LPA96试验^[10]在巩固治疗中去除Ara-C、依托泊苷、6-巯基嘌呤,结果提示巩固治疗后MR率为93%,2年EFS和OS分别是79%与82%,与AIDA0493相比,MR率及生存率无显著区别,但明显降低了化疗相关毒性。LPA99试验在中、高风险组巩固治疗中加用ATRA,与LPA96试验相比,中危组3年DFS分别是97%与82%,复发率分别为2.5%与14%,加用ATRA获益,高危组加用ATRA后未见显著区别^[11]。LPA2005试验^[12]在巩固治疗中加用Ara-C,结果与LPA99比较,3年DFS和OS提高,复发率下降(11% vs 21%)。提示在低中危组巩固治疗中可进一步降低化疗剂量,高危组中加入中大剂量Ara-C可提高生存率,降低复发率。

3 ATO

ATO能促进APL细胞分化和凋亡,对初治和复发APL患者有效。ATO的使用可进一步优化治疗方案。

3.1 ATRA 联合 ATO 治疗

上海血液病研究所^[13]分别使用ATRA, ATO, ATRA联合ATO诱导治疗,结果显示:3组CR率均在90%以上,但联合用药组获得CR时间及血象恢复时间缩短,融合基因较单一药物组下降明显,3组18个月的DFS分别为70%, 88%及100%,3组复发率为26.3%, 11.1%及0,且单药组复发患者联合用药后部分患者可再次达到缓解。证实联合用药对新发APL患者效果较好,能减轻骨髓造血抑制,对复发患者治疗有效。ATO主要不良反应有心脏QT间期延长、肝肾功损害、消化道反应等^[1]。ATRA联合ATO治疗,并未增加分化综合征发生率,ATO相关不良反应对症治疗后有所

好转^[13]。

APL0406试验^[14]报道了ATRA联合ATO与ATRA联合化疗在中低危APL中疗效比较, 两组CR率分别为100%与97%, 50个月的EFS分别为97.3%与80%, 2年OS分别为99.2%与92.6%, 复发率为1.9%与13.9%, ATRA联合ATO治疗各方面均优于ATRA联合化疗, 且在治疗过程血液学毒性发生率低, 感染较少。证实ATRA联合ATO与ATRA联合化疗相比, 在低中危组APL的治疗中更具优势, 具有更强更持久的抗白血病效果。

AML17试验^[15]结果显示: ATRA联合ATO组与ATRA联合化疗组, 4年EFS无复发生存率分别为98%与70%, CIR分别为1%与18%, 在低中危组患者中两者的4年EFS分别为92%与71% ($P=0.008$), OS分别为95%与90%, 高危组患者中ATO组和化疗组4年EFS分别为87%与64% ($P=0.070$), OS分别为87%与84%。可见在低中危组患者中ATRA联合ATO组的4年EFS优于化疗组, 该研究未行维持治疗, 但其预后和传统维持治疗的预后结果无明显区别, 证实ATRA联合ATO治疗可提高APL患者的生存率, 降低复发率, 低中危组可去除化疗, 且不需要维持治疗。

在MD Anderson中心的1项试验^[16]中, 患者使用ATRA联合ATO诱导治疗, 高危组加用吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin, GO)或去甲氧柔红霉素, ATRA与ATO交替巩固治疗, 低中危组和高危组两者CR率相同(96%), 5年EFS分别为87%与81% ($P=0.965$), OS为89%与86% ($P=0.742$), 在低危组患者中, 接受GO或去甲氧柔红霉素治疗患者的5年OS无差别(84% vs 100%, $P=0.453$)。可见高危组加用GO或去甲氧柔红霉素后可改善患者预后。

ATO的加入, 改变了APL的治疗模式, 低中危患者可选择去化疗治疗方案(ATRA联合ATO), 高危患者联合化疗可以进一步提高缓解率及生存率, 降低心脏毒性和分化综合征的严重性。对于复发患者使用ATO可以取得较高的二次缓解率, ATRA联合ATO和/或化疗, 已成为治疗APL患者的一线治疗方案。

3.2 口服砷剂治疗

APL07试验^[17]将口服复方黄黛片与静脉使用ATO进行比较, 7年CIR, EFS, OS分别为4.69%与5.25%, 93.7%与89.37%, 95.37%与90.92%, 未见明显差异; 使用复方黄黛片患者中, 高危组及低中危组患者的CIR, EFS, OS分别为2.44%与5.04%, 91.2%与91.49%, 93.48%与92.96%, 亦无明显差

异。另一项试验^[18]报道: 在低中危组患者使用口服砷剂和静脉砷剂2年EFS亦无明显差别(97% vs 94%)。提示口服砷剂与静脉砷剂可获得同样的疗效, 但可以减少患者的住院时间, 提高生活质量。

4 疗效评价及监测

骨髓形态学评价一般在第4~6周、血细胞计数恢复后进行, 此时细胞遗传学一般正常, PML-RAR α 融合基因多为阳性。治疗期间2~3个月进行1次分子学反应评估, 持续监测2年, 上述融合基因持续阴性者继续维持治疗, 阳性者4周内复查, 复查阴性者继续维持治疗, 确实阳性者按复发处理。

5 APL 预后相关因素

5.1 白细胞数

高白细胞数($WBC \geq 10 \times 10^9/L$)常与患者早期死亡相关, 死亡原因多为出血、分化综合征、感染等, 早期病死率可达10%~20%^[19]。高白细胞患者更易出现分化综合征, 若能获得缓解, 亦可长期生存。

5.2 免疫学标志

关于APL患者白血病细胞某些附加异常表型特征的表达与预后的关系, 目前有关研究较少。Breccia等^[20]报道了CD15和CD56在APL患者中的表达频率与预后的关系, 提示CD15和CD56的表达是APL患者独立不良预后因素。PETHEMA组^[21]也证明了CD56的表达与髓外复发率的增加有关, 阳性患者5年复发率较高。

5.3 基因表达水平

随着新的基因测序技术的快速发展, APL患者越来越多的分子学异常被发现。Hecht等^[22]发现BAALC高表达与低OS、无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)有关, EFR高表达与较低的RFS和较高的CIR有关, WT1的表达水平与患者OS相关。FLT3-ITD突变是APL患者的不良预后因素之一^[23], 但ATO似乎能消除FLT3-ITD的不良预后^[24-25]。2016年发表的初治及复发APL患者的基因突变图谱^[26]提示FLT3-ITD, WT1及NRAS突变比例较高。一项对535例APL患者基因突变的研究^[27]发现: 表观遗传学异常(DNMT3A, TET2,

IDH, ASXL1等)会降低患者生存率。在2017年EHA指南中指出NRAS和FLT3基因突变型可用于评估APL患者预后。

研究^[28]报道:有低于2%的APL患者存在非典型融合基因,存在NMP-RARA, NUMA-RARA, PRKAR1a-RARA, BCOR-RARA和FIP1L1-RARA等融合基因患者大多也可以用ATRA和ATO成功治疗,但预后可能不如典型APL患者,例如NPM-RARA患者对ATRA和ATO有反应,但可能复发风险较高。部分存在ZBTB16-RARA和STAT5B-RARA融合基因患者对ATRA或ATO或蒽环类药物具有抗性,预后可能更差。但目前关于APL非典型患者的相关信息很少,具体疗效及预后不明确。更多分子遗传学标志对预后的影响需进一步研究。

6 结语

ATRA联合ATO已成为低中危组APL患者的一线治疗方案,此类患者采用去化疗方案,且无维持治疗,即可取得较好的疗效。高危组APL的最佳治疗方案有待进一步研究,目前研究结果证明ATRA+ATO+GO/IDA能克服高白细胞的不良预后,取得较高的缓解率及长期生存率。口服神剂的疗效与安全性有待验证。如何进一步提高缓解患者的生活质量,仍需更多研究探索。在ATO时代,如何整合二代基因测序等APL预后因素以指导临床决策还有待探索。

参考文献

- 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 179-183.
Chinese Medical Association Hematology Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in China (2018 edition)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2018, 39(3): 179-183.
- Bernard J, Weil M, Boiron M, et al. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin[J]. Blood, 1973, 41(4): 489-496.
- Drapkin RL, Gee TS, Dowling MD, et al. Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia[J]. Cancer, 1978, 41(6): 2484-2490.
- Head D, Kopecky KJ, Weick J, et al. Effect of aggressive daunomycin therapy on survival in acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1995, 86(5): 1717-1728.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1988, 72(2): 567-572.
- Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group[J]. Blood, 1993, 82(11): 3241-3249.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol[J]. Blood, 2002, 100(13): 4298-302.
- Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience[J]. Blood, 2010, 115(9): 1690-1696.
- Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and Idarubicin (AIDA) therapy[J]. Blood, 1997, 90(3): 1014-1021.
- Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group[J]. Blood, 1999, 94(9): 3015-3021.
- Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group[J]. Blood, 2004, 103(4): 1237-1243.
- Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome[J]. Blood, 2010, 115(25): 5137-5146.
- Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(15): 5328-5335.
- Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(6): 605-612.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1295-1305.
- Abaza Y, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-

- retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1275-1283.
17. Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al. Long-term survival of acute promyelocytic leukaemia patients treated with arsenic and retinoic acid[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(5): 820-822.
18. Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 871-879.
19. Kelaidi C, Adès L, Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia with high white cell blood counts[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011, 3(1): e2011038.
20. Breccia M, De Propriis M S, Minotti C, et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(2): 194-197.
21. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens[J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1799-1805.
22. Hecht A, Nowak D, Nowak V, et al. A molecular risk score integrating BAALC, ERG and WT1 expression levels for risk stratification in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(11): 1172-1177.
23. Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(7): 831-836.
24. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4)[J]. *Blood*, 2012, 120(8): 1570-1580.
25. Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR α kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy[J]. *Leukemia*, 2016, 30(10): 1987-1992.
26. Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1672-1681.
27. Shen Y, Fu YK, Zhu YM, et al. Mutations of epigenetic modifier genes as a poor prognostic factor in acute promyelocytic leukemia under treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide[J]. *Ebiomedicine*, 2015, 2(6): 563-571.
28. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(10): 1308-1313.

本文引用：王丽娟, 付玉, 谭业辉. 急性早幼粒细胞白血病的
治疗演变[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1085-1089. doi: 10.3978/
j.issn.2095-6959.2019.05.028

Cite this article as: WANG Lijuan, FU Yu, TAN Yehui. Therapeutic
evolution of acute promyelocytic leukemia[J]. *Journal of Clinical
and Pathological Research*, 2019, 39(5): 1085-1089. doi: 10.3978/
j.issn.2095-6959.2019.05.028