

儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范 (2018年版)

一、概述

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是急性髓细胞白血病的一种特殊类型, 占儿童急性髓细胞白血病的 10%。APL 的临床表现与 AML 相同, 但出血倾向明显, 常以严重出血的弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 为首发表现, 起病可十分凶险, 导致早期死亡。以往 APL 预后很差, 主要是由于化疗后 APL 细胞促凝血颗粒释放、形成弥散性血管内凝血, 导致患儿严重出血而死亡。近年来采用全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 联合砷剂诱导分化治疗后, APL 的预后得到极大改善, 近年来 5 年无病生存率达 90% 以上。

二、本规范适用范围

本规范适用于 *PML-RAR α* 阳性的急性髓细胞白血病。

三、诊断

(一) 临床表现

1. 临床症状

(1) 骨髓造血衰竭的临床表现: 贫血、粒细胞和血小板减少。贫血为正细胞正色素性, 表现为面色苍白、乏力、

头晕和纳差；粒细胞减少表现为发热、感染；血小板减少可出现皮肤瘀点瘀斑、鼻衄和牙龈出血。

(2) 白血病细胞浸润脏器：常合并严重的出血和 DIC，早期死亡风险高。此外，可有骨痛、肝脾肿大、中枢神经系统等受累如表现为面神经瘫痪。

2. 体征：发热、皮肤粘膜苍白、皮肤粘膜出血点及瘀斑、淋巴结及肝脾肿大、胸骨压痛等。

(二) 实验室诊断基本标准

根据 WHO 2016 诊断标准，APL 常有典型的形态学特征以及特征性的融合基因 *PML-RAR α* 。偶有形态学不典型但同样具有 *PML-RAR α* 的病例同样可以诊断 APL。

(三) 实验室必需完善检查

1. 血常规

血红蛋白和红细胞呈不同程度降低。白细胞大多增高，也可正常或减低。外周血片可以找到异常早幼粒细胞。血小板常降低。外周血白细胞数高、血小板降低明显者更易发生 DIC，合并严重出血。

2. 凝血功能

APL 病人一般都存在凝血功能异常。确诊或疑诊 APL 时应及时检查凝血功能，以便及早预防治疗严重出血。凝血异常表现为：PT 延长，APTT 延长，FIB 降低；D-二聚体及 FDP 增高，结合血小板降低，提示存在 DIC。

3. 骨髓表现

(1) 形态学 (Morphology): 骨髓以异常早幼粒细胞增生为主, 细胞胞浆中含嗜天青颗粒。

(2) 免疫分型 (Immunology): 白血病免疫分型, 至少应该包括以下所有抗体, 并可根据实际情况增加必要抗体, 免疫表型分析明确为髓系白血病。

①B系: CD10、CD19、TdT、cy μ 、sIgM、CD20、cyCD22、CD22、cyCD79a

②T系: CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 、cyCD3

③髓系: CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD41、CD61、CD64、CD65、CD71、GPA、cyMPO

④其它: CD34、HLA-DR、CD117、CD45

(3) 细胞遗传学(Cytogenetics) 及分子生物学(Molecular biology)检查: APL 以特异的染色体易位 t(15;17)(q22;q21)为特征, 易位使 15q22 的 *PML* 基因和 17q21 的 *RAR α* 基因形成 *PML-RAR α* 融合基因, *PML-RAR α* 融合基因不但是 APL 的分子遗传学标志也是 APL 发病的分子基础。可同时采用①染色体 G 带或 R 带分析, 可检出特征性 t(15;17)易位; ②FISH 检查: 用分离探针做 *RAR α* 重排或多色探针 *PML-RAR α* 融合; ③PCR 方法 *PML-RAR α* 融合基因检出。各种方法特异性均较好, 但检出率 (敏感性) 略有差异, 任何一个方法检出均可

作为诊断依据。如骨髓细胞形态学符合，但以上方法未检出 *PML-RAR α* 融合基因或染色体 t(15;17) 易位，可考虑补充 RNA 或 DNA 测序检测。

4. 脑脊液检查

由于 APL 存在明显的出血倾向，诱导治疗早期不宜进行腰穿，一般在凝血功能恢复正常时进行腰穿及脑脊液常规、生化及离心涂片找瘤细胞检查。

5. 影像学检查

胸部 X 摄片、腹部 B 超，若有必要可以选择其他影像学检查。

6. 其他：血生化检查如肝肾功、乳酸脱氢酶（LDH）、心肌酶、电解质。

（四）治疗反应评估

1. 临床危险度分层

（1）低危组：WBC < $10 \times 10^9/L$ 。

（2）高危组：WBC $\geq 10 \times 10^9/L$ ；或 *FLT3-ITD* 突变者；或低危组维持治疗前未达到分子生物学缓解。

2. 缓解状态评估

（1）血液学缓解（HCR）：临床无白血病浸润的症状和体征，外周血常规中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、不存在白血病细胞，以及骨髓中原始细胞 $\leq 5\%$ 。

（2）分子生物学缓解（MCR）：初诊时阳性的 *PML-RAR α* 或其他融合基因转为阴性（即 MRD < 10^{-4} ）。

3. 治疗反应评估时间点

诱导治疗第 28-42 天为第一次评估，以后每个疗程一次直到 *PML-RAR α* 融合基因转为阴性。

四、治疗

(一) 治疗前须知

1. 一旦怀疑 APL 即使尚未完成所有实验室检查也应立即开始全反式维甲酸治疗，任何延迟可能增加出血风险。

2. 由于目前绝大多数临床研究显示 APL 的治愈率可以达到 90%以上。因此应选择可达到这一目标的方案。

3. 全反式维甲酸以及砷剂已经被广泛证实对 APL 的疗效最好。其中已经证明对于低危组 APL 可以不再使用细胞毒性化疗药。高危组病人是否可以取消化疗目前尚未定论。

4. 针对低危组 APL，有报道 5 个循环的反式维甲酸加砷剂治疗已经可以治愈 90%以上的病例。因此，这一组病人可以适当缩短治疗时间。

5. 已经证实全反式维甲酸和砷剂具有协同作用，对白血病干细胞的清除有积极意义。因此，应该强调这两个药物的联合应用，尽量避免单独使用或序贯使用。

(二) 诱导治疗

1. 低危组：全反式维甲酸 (ATRA) + 砷剂 (三氧化二砷 ATO 或复方黄黛片 RIF)

(1) ATRA: 15-25mg/m²/d d1-28, 口服; 骨髓形态学证实为 APL 时立即给药。

(2) ATO/RIF: ATO 0.15mg/kg/d (最大剂量 10mg/d) d1-28, 静滴; 或 RIF 50-60mg/kg/d d1-28, 口服。分子生物学证实 *PML-RAR α* 融合基因阳性时给药, 建议一周内给药。

2. 高危组: ATRA+砷剂+蒽环类药 (去甲氧柔红霉素 IDA, 或柔红霉素 DNR)

(1) ATRA+砷剂 (剂量和给药时间同上)。

(2) IDA/DNR: IDA 10mg/m²/d 静滴 qod \times 2-3 次;

或 DNR 40mg/m²/d 静滴 qod \times 2-3 次。

3. 减积治疗: 若初诊白细胞或诱导后白细胞 $>10\times 10^9/L$, 可选其中之一:

(1) 羟基脲: 10-40mg/kg/d, 分 2-3 次/日 (使用不超过 2 周);

(2) 阿糖胞苷: 40-100mg/m², iv, 6h, qd 或 q12h (使用不超过 7 天);

(3) 高三尖杉酯碱: 1mg/m², iv, qd (使用不超过 5 天);

(4) 高危组: 加用蒽环类。

(三) 缓解后巩固治疗

1. 低危组: ATRA+砷剂 (ATO/RIF)

(1) ATRA: 25mg/m²/d d1-14, 口服。

(2) ATO/RIF: ATO 0.15mg/kg/d d1-14, 静滴;

或 RIF 50-60mg/kg/d d1-14, 口服。

2. 高危组: ATRA+砷剂 (ATO/RIF)+蒽环类药物 (IDA/DNR) (注: 如果高危组在诱导后分子生物学已转阴,

可以不用蒽环类药物。)

(1) ATRA: $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ d1-14, 口服。

(2) ATO/RIF: ATO $0.15\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ d1-14, 静滴; 或 RIF $50\text{-}60\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ d1-14, 口服。

(3) IDA/DNR: IDA $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 静滴 qod \times 1-2 次; 或 DNR $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 静滴 qod \times 1-2 次。

3. 巩固后评估:

(1) 评估时间: 低危组和高危组的巩固治疗疗程均为 28 天, 即从用药开始计算, 第 28 天行骨穿及融合基因评估, 然后进入下一个疗程。

(2) 若分子生物学 (*PML-RAR α*) 缓解, 进入维持治疗。

(3) 若分子生物学 (*PML-RAR α*) 不缓解, 按原巩固方案重复 1 次, 第 28 天再做评估。如分子生物学转阴, 进入维持治疗; 如分子生物学仍阳性, 进入强化方案:

① 原低危组患者: IDA $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 静滴 qod \times 2-3 次; 或 DNR $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 静滴 qod \times 2-3 次。

② 原高危组患者: IDA+Ara-C (IDA $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$, qod \times 3 天, Ara-C $100\text{mg}/\text{m}^2$, q12h \times 7 天)。

若分子生物学缓解, 进入维持治疗。若分子生物学仍阳性, 原低危组可重复一次高危组强化方案 (IDA+Ara-C), 原高危组患儿建议血干细胞移植或更强化疗 (HD Ara-C 为主的方案)。

(四) 缓解后维持治疗 (ATRA+ATO/RIF)

1. ATRA: 15-25mg/m²/d 口服 1 周，停 1 周，依次循环。
2. ATO/RIF: ATO 0.15mg/kg/d 静滴 2 周，停 2 周，依次循环；或 RIF 50-60mg/kg/d 口服 2 周，停 2 周，依次循环。
3. 每 8 周为一个疗程。低、高危组均为四个疗程。
4. 维持阶段 *PML-RARα* 融合基因出现阴转阳情况处理：
 - ① IDA (IDA 10mg/m² /d, qod ×3 天) 与 ATO+ATRA (维持方案) 交替，循环 2~3 次。
 - ② 根据融合基因监测结果调整，总 ATO 不超过 6 疗程 (包括诱导治疗)。
 - ③ 如监测持续阳性，建议异基因造血干细胞移植。
5. 停药后出现阴转阳 (持续 2 次以上结果) 情况处理：建议行异基因造血干细胞移植。

(五) 中枢神经白血病 (CNSL) 的防治

诱导期务必待 DIC 控制后，再行鞘注。诱导期 0-1 次，巩固治疗 1 次，维持期每 3-6 个月 1 次，共 1-2 次。确诊 CNSL 退出该方案。鞘注方案如下：

	阿糖胞苷 (Ara-C)	地塞米松 (Dex)
<12 月	15mg	2.5mg
12~36 月	25mg	2.5mg
>36 月	35mg	5mg

五、并发症防治

(一) DIC 的预防及治疗

1. 尽早给予 ATRA 治疗是防治凝血功能异常最重要的因

素，因此一旦怀疑 APL，不必等细胞遗传学和分子遗传学的确诊，就应该立即给予 ATRA 治疗。

2. 输注新鲜血浆、冷沉淀和凝血因子(凝血酶原复合物，纤维蛋白原等)，维持纤维蛋白原在 1.5g/L 以上。

3. 输注血小板悬液，保持血小板 $>30\times 10^9/L$ 。

4. 密切观察凝血功能改变，早期每天检查 PT、APTT、FIB 等。

5. 颅内出血是 APL 最主要的致死原因，因此一旦出现头痛及其它可疑颅内出血的表现应立即做影像学检查以排除颅内出血。

6. APL 病人诊断时发生脑膜白血病非常罕见，诱导缓解治疗一周内应避免腰椎内穿刺。

(二) 分化综合征 (differentiation syndrome, DS)

分化综合征是使用诱导分化剂(维甲酸、砷剂)后出现的常见并发症，一般在用药后 2-3 天发生，严重可危及生命，故需密切观察，及时处理。同时存在以下 3 项或 3 项以上临床表现可诊断分化综合征：外周血白细胞增高、呼吸困难、呼吸窘迫、发热、肺水肿、肺部浸润、胸腔积液或心包积液、周围性水肿、短期内体重增加(较同时段基础体重增加 10%)、骨痛、头痛、低血压、充血性心力衰竭、急性肾功能不全、肝功能异常。应与肺部感染、白细胞粘滞综合征和其他原因所致心力衰竭相鉴别。

1. 一旦出现分化综合征，应立即使用类固醇激素：常用

地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ (最大量 $10\text{mg}/\text{d}$)，分 1-2 次使用，症状好转后应减停，一般不超过 2 周。

2. 根据患儿病情判断是否需要减量或暂停诱导剂，或只单独使用砷剂。

3. 积极对症治疗：如甘露醇降低颅内高压、疼痛控制、保持大便通畅等，症状改善后逐渐恢复治疗剂量。

六、药物毒副作用

(一) 心脏毒性

1. 蒽环类药物：每一个有蒽环类药物的疗程前检查心电图。一旦发现 2 度以上传导阻滞、明显的 ST-T 改变、QT 间期延长、及其它经心内科确认有引发严重心律失常或心功能不全的异常心电图，可考虑合用右丙亚胺。一旦心功能不全（心脏射血分数 $< 55\%$ 或轴缩短分数 $< 28\%$ ）应该禁用蒽环类药物，并邀请心内科会诊协助治疗。除右丙亚胺有报告可以减轻蒽环类化疗药的心脏毒性外，没有证据证明其它药物对化疗相关的心脏毒性有益，因此不建议使用。

2. 砷剂：可引起 QT 间期延长，因此每一个砷剂疗程前也应该检查心电图，每 1-2 周复查心电图，一旦发现 QT_c 超过 460ms 或在基线水平上增加 10% 以上者应该密切观察，纠正电解质紊乱，停用可能引起 QT 间期延长的可疑药物（大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药以及抗心律失常药等），并且至少每周复查一次心电图； QT_c 超过 500ms 或在基线水平上增加 20% 以上应该减少 50% 剂量，并在 1-2 天后复查心电

图；QT_c超过 550ms 者应该暂时停止给药。一旦发生扭转性心动过速，应该永久禁用砷剂。

（二）肝脏毒性

1. 转氨酶升高：治疗前单纯 ALT 升高不超过正常高限的 10 倍者治疗可不作任何调整。ALT 升高超过正常高限的 10 倍者应延迟化疗 1 周复查肝功能，ALT 持续超过 10 倍者应积极寻找和治疗肝功能损伤原因，同时可以在严密观察下继续治疗。治疗期间的单纯 ALT 升高，除非明确为非治疗相关性的升高，仅需观察不调整治疗。

2. 胆红素升高：每一个疗程前的直接胆红素 $\geq 17\mu\text{mol/L}$ 者应延迟疗程化疗 1 周，若胆红素仍不能下降到理想水平也可按下表调整化剂量开始化疗。疗程期间直接胆红素升高若能排除 DS 所致可按下表调整药物剂量，若怀疑 DS 应按 DS 治疗。由于肝功能异常时蒽环类半衰期明显延长因此一旦直接胆红素 $\geq 17\mu\text{mol/L}$ 者应作相应调整，直接胆红素恢复到 $< 17\mu\text{mol/L}$ 后应恢复全剂量。

直接胆红素	剂量
$< 34 \mu\text{mol/L}$	减量 25%
$\geq 34 \mu\text{mol/L}$	减量 50%
$\geq 51 \mu\text{mol/L}$	减量 75%
$\geq 85 \mu\text{mol/L}$	停药

（三）肾脏毒性

怀疑 DS 所致的肾功能异常按 DS 治疗：血清肌酐短期内进行性升高或肌酐升高伴有血钾上升者应暂停维甲酸或/和砷剂，或行透析治疗；单纯肾功能异常的 DS 在透析同时可以继续维甲酸或/和砷剂。砷剂主要由肾脏排泄而且排泄缓慢，每天排泄量不足 10%，因此诱导缓解治疗时不必根据肾功能调整砷剂用量；后续治疗应该根据肾功能缩短砷剂疗程，但不降低每日剂量：CCR20-40mL/min/1.73m²者缩短疗程 1/3，CCR 小于 20mL/min/1.73m²者缩短疗程 1/2。

（四）血液学毒性

1. 蒽环类化疗前血象应该达到以下标准：
WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ ，ANC $\geq 0.8 \times 10^9/L$ ，PLT $\geq 80 \times 10^9/L$ 。
2. 维甲酸和砷剂治疗前无需根据血常规延迟或停止用药。

（五）其他

化疗过程中可根据病情使用止吐药物；血制品的输注；有感染时治疗可使用各种抗生素。

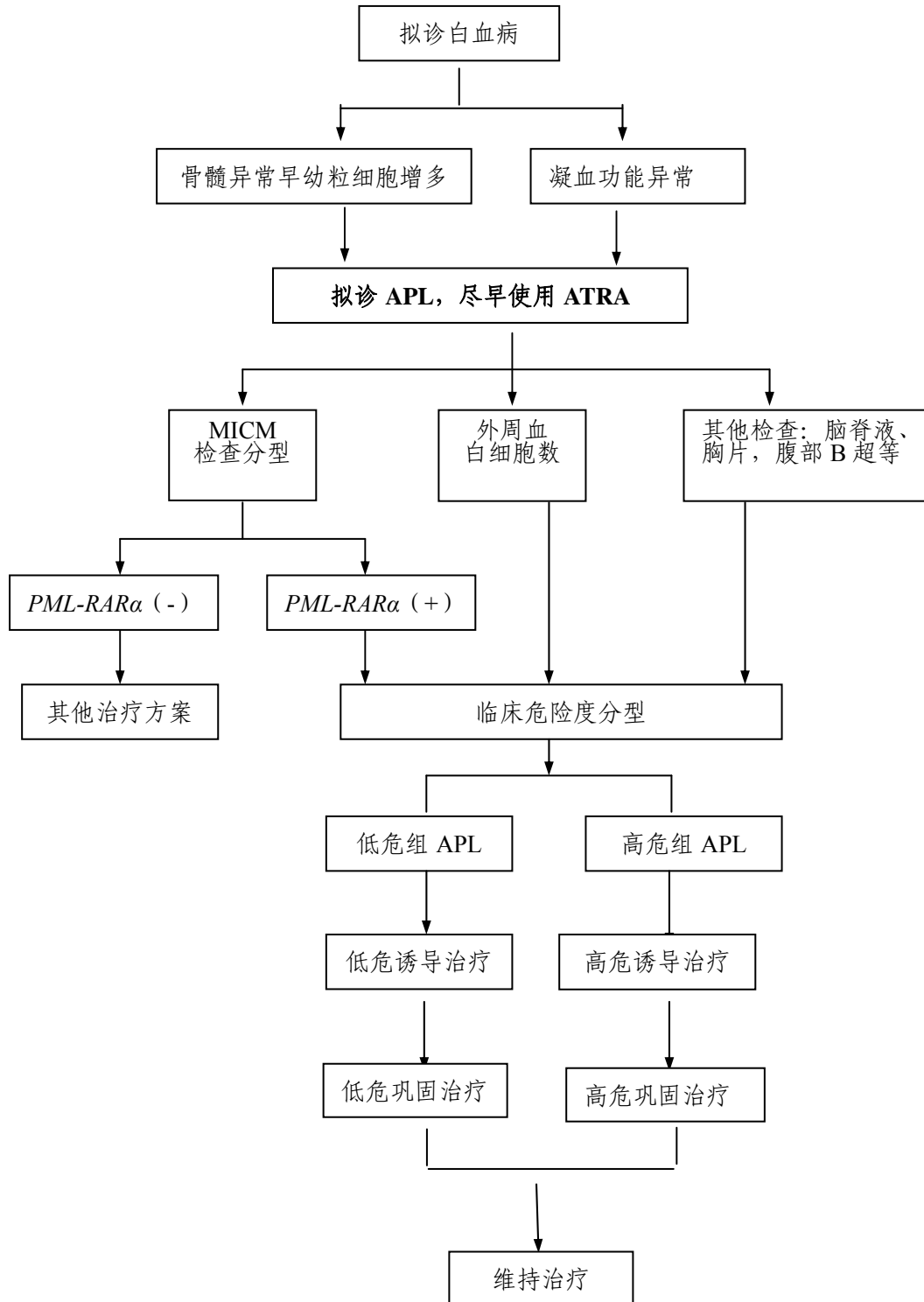
七、随访

1. 停药后两年内：每 6 个月行 1 次血常规检查及全面体格检查，重点检查淋巴结、肝脾及睾丸。
2. 停药第三年以后：每年行正常儿童体格检查。出现复发症状随时复诊。

- 附件： 1. 儿童 APL 诊断流程
2. 儿童 APL 治疗流程

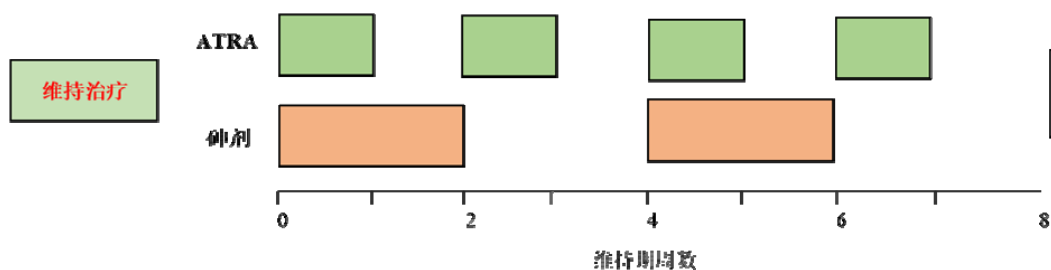
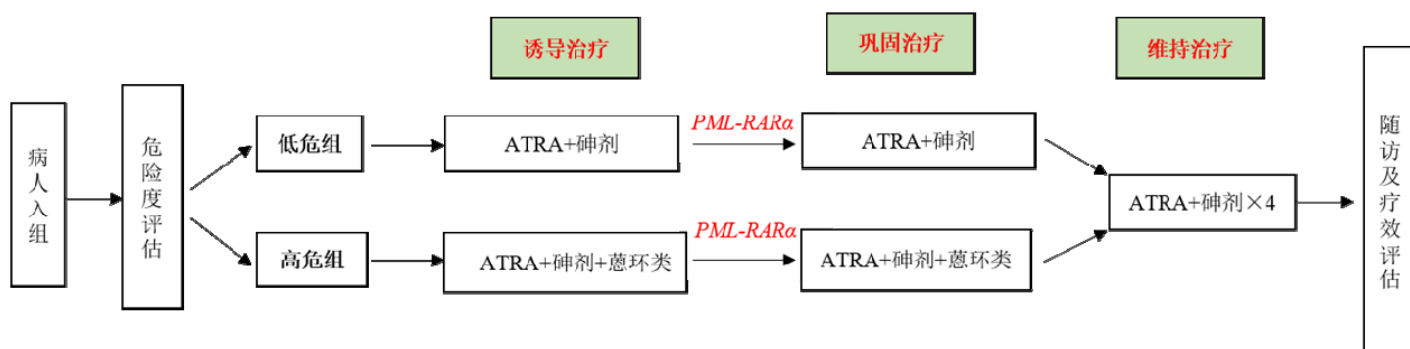
附件 1

儿童 APL 诊断流程



附件 2

儿童 APL 治疗流程



此为一个疗程示意图。
低危、高危均为4个疗程。