·标准与讨论·

中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版)

中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (2014) *Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association & Chinese Society of Hematologist, Chinese Medical Doctor Association*
Corresponding author: Ma Jun, Email: mjun@csco.org.cn

急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocyte leukemia, APL)是一种有着特异基因与染色体核型改变的特殊类型急性白血病。临床表现凶险,起病及治疗过程中容易发生出血和栓塞而引起死亡。近二十年来,由于全反式维甲酸(ATRA)及砷剂的临床应用,APL已成为可以治愈的白血病之一。APL易见于中青年人,平均发病年龄为39岁,流行病学研究证实国外APL发病率占同期白血病的5.0%~23.8%,占急性髓系白血病(AML)的6.2%~40.2%。国内多位学者报道发病率占同期急性白血病的3.3%~21.2%。

第一部分 初诊患者入院检查、诊断

一、病史采集及重要体征

1. 年龄。

2. 此前有无血液病史(主要指骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤等)。

3. 是否为治疗相关性(包括放疗、化疗)。

4. 有无重要脏器功能不全(主要指心、肝、肾功能)。

二、实验室检查

实验室检查的目的是为明确诊断、治疗方案选择、疗效分析、预后分析和复发预测提供依据。

1. 血常规、血生化和出凝血检查:

(1)血常规:WBC、HGB、PLT和白细胞分类的检测对于诊断和预后分析具有重要意义。

(2)血生化:常规生化电解质、肝肾功能。

(3)出凝血检查:由于APL极易发生出血,因此需要检测出凝血指标,如纤维蛋白原定量(Fg)、凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、3P试验及D-二聚体。

(4)血液、指(趾)甲和(或)毛发砷含量测定(不是必须项目)。

2. 骨髓细胞形态学:

(1)细胞形态学:以异常的颗粒增多的早幼粒细胞增生为主(比例>0.300即可诊断APL),且细胞形态较一致,胞质中有大小不均的颗粒,常见呈柴捆状的Auer小体。FAB分类根据颗粒的大小将APL分为:①M_{3a}(粗颗粒型):颗粒粗大,密集或融合染深紫色,可掩盖核周围甚至整个胞核;②M_{3b}(细颗粒型):胞质中嗜苯胺蓝颗粒密集而细小,核扭曲、折叠或分叶,易与急性单核细胞白血病混淆;③M_{3c}(微颗粒型):少见,易与其他类型AML混淆。

(2)细胞化学:APL的细胞化学具有典型特征,表现为过氧化酶强阳性,非特异性酯酶强阳性,且不被氟化钠抑制,碱性磷酸酶和糖原染色(PAS)呈阴性或弱阳性。

(3)组织病理学:对于高凝状态下的APL患者可通过骨髓活检,在HE染色和组织化学染色下诊断。

3. 细胞遗传学:包括常规染色体和荧光原位杂交(FISH)检测。二种技术可检测约90%典型的t(15;17)和约5%不典型易位,如t(11;17)、t(5;17)、15q24异常和17q21等。5%的APL患者核型正常。常规染色体检测还可发现除t(15;17)以外的染色体异常。FISH可快速报告,利于尽早靶向治疗。

4. 免疫分型:多参数流式细胞仪(MPFC)检测,典型的APL表达CD13、CD33、CD117和MPO,不表达或弱表达CD3、CD7、CD14、CD64、HLA-DR、CD34、CD56。部分治疗后和复发的患者部分免疫表型发生改变,如CD2、CD34和CD56等。由于MPFC检测快速、特异、敏感,其可与实时定量PCR(RQ-PCR)检测结合用于APL患者的诊断和微小残留病(MRD)的检测。

5. 分子生物学:

(1)PML-RARα融合基因:RQ-PCR可检出99% APL患者的PML-RARα融合基因,APL患者99%存在着PML-RARα融合基因,检测PML-RARα融合基因是诊断APL的最特异、敏感的方法之一,也是APL治疗方案选择、疗效分析、预后分析和复发预测最可靠的指标。但仍有1%的APL患者可出现假阴性。

(2)基因突变:部分APL患者可伴有FLT3-ITD突变。

三、诊断

具有典型的APL细胞形态学表现,细胞遗传学检查t(15;17)阳性或分子生物学检查PML-RARα阳性者为典型APL(非典型APL显示为少见的PLZF-RARα、NuMA-RARα、NPM-RARα、Stat5b-RARα、F1P1L1-RARα、PRKAR1A-RARα、BCOR-RARα等分子改变)。

第二部分 APL的治疗

一、诱导治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.024
通信作者:马军,Email:mjun@csco.org.cn

诱导治疗按危险度(WBC、PLT)分层。

1. 低/中危组:诱导治疗前外周血WBC≤10×10^9/L,低危组:PLT>40×10^9/L,中危组:PLT≤40×10^9/L。方案包括①ATRA+柔红霉素(DNR)或去甲氧柔红霉素(IDA);②ATRA+亚砷酸或口服砷剂+蒽环类药物;③ATRA+亚砷酸或口服砷剂双诱导治疗。

2. 高危组:诱导前外周血WBC>10×10^9/L。方案包括①ATRA+亚砷酸或口服砷剂+蒽环类药物;②ATRA+蒽环类药物;③ATRA+蒽环类药物±阿糖胞苷(Ara-C)。

3. 药物使用剂量(根据患者具体情况适当调整):ATRA:20 mg·m^{-2}·d^{-1}口服至完全缓解(CR);亚砷酸:0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}静脉滴注(静滴)至CR(28~35 d);口服砷剂:60 mg·kg^{-1}·d^{-1}口服至CR;IDA:8~12 mg·m^{-2}·d^{-1}静脉注射,第2、4、6或第8天;DNR:25~45 mg·m^{-2}·d^{-1}静脉注射,第2、4、6或第8天;Ara-C 150 mg·m^{-2}·d^{-1}静脉注射,第1~7天。化疗起始时间:低危组患者可于ATRA或双诱导治疗72 h后开始,高危组患者可考虑与ATRA或双诱导治疗同时进行。

4. 诱导阶段评估:ATRA的诱导分化作用可以维持较长时间,在诱导治疗后较早行骨髓评价可能不能反映实际情况。因此,骨髓评价一般在第4~6周、血细胞计数恢复后进行,此时,细胞遗传学一般正常。分子学反应一般在巩固2个疗程后判断。

二、APL初始诱导治疗失败患者的治疗

1. ATRA联合蒽环类药物失败者:①亚砷酸或口服砷剂再诱导;②临床研究;③异基因造血干细胞移植。

2. ATRA+亚砷酸或口服砷剂±蒽环类药物失败者:①临床研究;②异基因造血干细胞移植。

三、APL缓解后巩固治疗

建议根据危险分层进行治疗。

(一)ATRA联合蒽环类药物达到CR者

1. 低/中危组:ATRA+蒽环类药物×3 d,共2个疗程。

2. 高危组:

(1)ATRA+亚砷酸+蒽环类药物×3 d+Ara-C 150 mg·m^{-2}·d^{-1}×7 d,共2~4个疗程。

(2)ATRA+高三尖杉酯碱(HHT)2 mg·m^{-2}·d^{-1}×3 d+Ara-C 1 g/m^{2}每12 h 1次×3 d,1~2个疗程。

以上方案ATRA用法为20 mg·m^{-2}·d^{-1}×14 d。

(二)ATRA+亚砷酸或口服砷剂达到CR者

1. ATRA+亚砷酸×28 d,共巩固治疗6~8个疗程或ATRA+亚砷酸×14 d,共巩固治疗12~16个疗程。

2. 以蒽环类为主的化疗:蒽环类药物×3 d+Ara-C 100 mg·m^{-2}·d^{-1}×5 d,共3个疗程(备注:以ATRA+口服砷剂达到CR者的缓解后巩固治疗,依据J Clin Oncol 2013年发表的中国多中心临床研究)。

3. 亚砷酸0.15 mg·kg^{-1}·d^{-1},每周5 d,共4周,间隔4周,共4个循环周期,ATRA 45 mg·m^{-2}·d^{-1},共14 d,间隔14 d,共7个循环周期,结束治疗(备注:ATRA+亚砷酸达到CR者的缓解后巩固治疗,依据N Engl J Med 2013, Lo-Coco F, et al)。

巩固治疗结束后进行患者骨髓细胞融合基因的定性或定量PCR检测。融合基因阴性者进入维持治疗;融合基因阳性者4周内复查,复查阴性者进入维持治疗,复查阳性者按复发处理。

四、APL化疗方案CR患者的维持治疗

建议根据危险分层进行治疗。

1. 低/中危组:①ATRA:20 mg·m^{-2}·d^{-1}×14 d,间歇14 d(第1个月);亚砷酸0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}×14 d,间歇14 d后同等剂量再用14 d(第2~3个月)或亚砷酸0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}×28 d(第2个月);完成5个循环周期。② ATRA:20 mg·m^{-2}·d^{-1}×14 d,间歇14 d(第1个月);口服砷剂60 mg·kg^{-1}·d^{-1}×14 d,间歇14 d后同等剂量再用14 d(第2~3个月);完成8个循环周期(2年)(备注:以口服砷剂达到CR的APL患者,需用3个疗程的蒽环类药物进行巩固维持治疗。请参照J Clin Oncol 2013年发表的中国多中心临床研究)。

2. 高危组:①ATRA:20 mg·m^{-2}·d^{-1}×14 d,间歇14 d(第1个月);亚砷酸0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}×14 d,间歇14 d后同等剂量再用14 d(第2~3个月)或亚砷酸0.16 mg·kg^{-1}·d^{-1}×28 d(第2个月);甲氨蝶呤(MTX)15 mg/m^2,每周1次,共4次或6-巯基嘌呤(6-MP)50 mg·m^{-2}·d^{-1}共2~4周(第3个月);完成5个循环周期。②ATRA:20 mg·m^{-2}·d^{-1}×14 d,间歇14 d(第1个月);口服砷剂60 mg·kg^{-1}·d^{-1}×14 d,间歇14 d后同等剂量再用14 d(第2~3个月);完成8个循环周期(2年)(备注:以口服砷剂达到CR的APL患者,需用3个疗程的蒽环类药物进行巩固维持治疗。请参照J Clin Oncol 2013年发表的中国多中心临床研究)。

2年内每3个月应用PCR检测融合基因,融合基因持续阴性者继续维持治疗,融合基因阳性者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。

五、治疗后患者随访

完成维持治疗后患者第1年建议每3~6个月进行1次融合基因检测,第2年以后间隔6~12个月检测。融合基因持续阴性者,继续观察;融合基因阳性者,4周内复查阴性者进入维持治疗阶段,复查阳性者按复发处理。

对于长期生存患者随访中应关注治疗药物(包括蒽环类和砷剂)的长期毒性,包括心脏毒性和继发性第二肿瘤等。

六、首次复发APL患者的治疗

一般采用亚砷酸±ATRA进行再次诱导治疗。诱导缓解后必须进行鞘内注射,预防中枢神经系统白血病(CNSL)。

1. 达二次缓解(细胞形态学)者进行融合基因检测,融合基因阴性者行自体造血干细胞移植或亚砷酸巩固治疗(不适合移植者)6个疗程,融合基因阳性者行异基因造血干细胞移植或进入临床研究。

2. 再诱导未缓解者可加入临床研究或行异基因造血干细胞移植。

七、支持治疗

1. 临床凝血功能障碍和明显出血:首选为原发病的治

疗。支持治疗如下:输注单采血小板以维持PLT≥30×10⁹/L;输注冷沉淀、纤维蛋白原、凝血酶原复合物和冰冻血浆维持Fg > 1 500 mg/L,PT和APTT值接近正常。每日监测DIC直至凝血功能正常。如有凝血纤溶异常应快速给予ATRA。如有器官大出血,可应用重组人凝血因子Ⅶ。

2. 高白细胞APL患者的治疗:一般不推荐白细胞分离术。可给予水化及化疗药物。

3. APL分化综合征:警惕分化综合征的发生(通常初诊或复发时,与WBC>10×10⁹/L并持续增长有关。表现为发热、气促、低氧血症、胸膜或心包周围渗出),应考虑停用ATRA或亚砷酸或者减量,并密切关注容量负荷和肺功能状态,尽早使用地塞米松(10 mg,每日2次,应用2周以上)直至低氧血症解除。

4. 砷剂不良反应监测:治疗前进行心电图(评估有无QTc间期延长)检查,血电解质(钙、钾、镁离子)和肌酐的检查;治疗期间维持血钾离子浓度>4 mmol/L,维持血镁离子浓度>18 mg/L;同时要注意口服砷剂患者的消化道反应。

5. CNSL的预防和治疗:诊断时为低中危组患者,应进行2~4次预防性鞘内治疗;诊断为高危组或复发患者,因发生CNSL的风险增加,对这些患者应进行6次预防性鞘内治疗。对于已诊断CNSL患者可连续鞘内给药及予以大剂量MTX和Ara-C治疗。

6. APL诱导治疗期间一般不主张应用G-CSF,但出现严重粒细胞缺乏伴发感染患者也可酌情应用。

7. 对于有高凝及血栓的患者可应用抗凝药物进行治疗。

8. 肺功能损害:治疗中应注意肺功能情况。

9. 肾功能损害:间断复查肾功能,防止肾功能损害的出现。

八、蒽环类药物化疗毒性

注意监测蒽环类药物累积毒性,尤其是高危和老年患者更应注意心脏毒性,可在应用蒽环类药物前应用右丙亚胺预防性治疗。

参加指南讨论的专家:北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨、江浩、主鸿鹄);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、肖志坚、秘营昌);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民、赵维莅);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、展昭民、张伯龙、邱林);苏州大学附属第一医院(吴德沛);浙江大学附属第一医院(金洁);福建医科大学附属协和医院(胡建达)

(收稿日期:2014-02-10)

(本文编辑:王叶青)

2014年天津国际干细胞论坛征文及会议通知

为推动我国的干细胞研究工作,加强我国干细胞研究科学家与国际同行间的了解、学术交流与合作,由中国医学科学院、国家自然科学基金委医学部、天津市科委主办,中国医学科学院血液学研究所、中国医学科学院干细胞医学中心、实验血液学国家重点实验室承办的2014年天津国际干细胞论坛(2014 IFSC)拟定于2014年11月1—3日在天津召开。

2014年会议拟由中国医学科学院血液学研究所程涛教授与哈佛大学David Scadden教授担任大会共同主席,脐带血移植创始人、美国印第安纳大学医学院Hal Broxmeyer教授和干细胞治疗先驱、哈佛大学David Scadden教授被邀请为重点报告专家。参会报告的专家包括上任国际实验血液学学会主席英国爱丁堡大学Elaine Dzierzak教授,美国艾伯特爱因斯坦医学院间充质干细胞专家Paul Frenette教授,德国乌尔姆大学兼美国辛辛那提儿童医院医学中心Hartmut Geiger教授,日本千葉大学岩間厚志教授,美国明尼苏达大学干细胞生物学主席Dan Kaufman教授,德国Leibniz干细胞衰老研究所主任K. Lenhard Rudolph教授,美国国立卫生研究院心、肺和血液研究所资深研究员、血液学科主任Neal Young教授等造血干细胞领域著名学者。

征文内容:有关造血干细胞发育、维持、衰老、微环境、信号通路、癌变、移植、重编程等内容均可投稿。

征文要求:300 words以内英文摘要(不接受中文投稿)1份,文章须包括题目、全部作者姓名(请在通讯作者名字的右上角用*标注)、作者单位、联系方式(地址、邮编、电话、传真、Email等)。投稿邮箱:skleh@ihcams.ac.cn,请注明2014 IFSC征稿。截稿日期为2014年9月30日。被大会接受的稿件将以会议发言或海报形式在会议期间交流并收录在大会论文集中。

注册费:9月30日前注册,代表2 000元,在校(不含在职)学生1 200元;现场注册,代表2 400元,在校(不含在职)学生1400元。

联系人:王晓琛;电话:022-23909058;Email:skleh@ihcams.ac.cn。

参加会议的代表请于2014年9月30日前填写会议回执后Email至会议主办单位。本次会议授予国家级Ⅰ类医学继续教育学分10分。

友情支持:参会人员大多为国内外从事造血干细胞基础研究、应用基础研究和产业发展的科技骨干和专家,为办好这次会议,在此诚挚欢迎国内外医药公司、仪器设备和试剂耗材厂商赞助本次大会。大会备有展台,欢迎厂家和公司在会议期间展示和介绍有关产品(包括药品、试剂、仪器)。请有意参加的厂家、公司在会议前提前与会务组联系。

联系人:曾柯;电话:022-23909032;Email:xyskeyanchu@126.com。

具体信息请参考会议网站:http://www.chinablood.com.cn/gxblt/index.shtml。

实验血液学国家重点实验室

中国医学科学院血液学研究所