

妊娠期急性早幼粒细胞白血病的治疗

杨瑞 钱申贤 陈灿

南京医科大学附属杭州医院 310006

通信作者:钱申贤, Email: sxqian@hotmail.com

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2018KY567)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.019

Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy

Yang Rui, Qian Shenxian, Chen Can

Hangzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: Qian Shenxian, Email: sxqian@hotmail.com

我们通过回顾性分析 6 例妊娠合并急性早幼粒细胞白血病 (APL) 患者的临床资料并结合既往报道,对妊娠合并 APL 的用药安全性及有效性进行探讨,旨在为妊娠合并 APL 的治疗提供更多的临床指导。

病例与方法

1. 一般资料:2010 年 1 月至 2018 年 9 月初诊于南京医科大学附属杭州医院的 6 例妊娠合并 APL 患者纳入研究。所有患者的诊断符合文献 [1] 标准。根据就诊时孕龄分为早期妊娠 (≤ 12 周)、中期妊娠 (13 ~ 27 周)、晚期妊娠 (≥ 28 周) 3 组。排除标准:妊娠前患有血液恶性肿瘤的患者。6 例患者就诊时平均年龄 26 岁,平均孕龄 26^{+3} (9 ~ 32) 周。4 例为初产妇,2 例为经产妇。

2. 研究方法:收集患者的基本信息、实验室结果、检查结果、治疗过程及随访结果,进行回顾性分析。

结 果

一、患者治疗及转归

1. 早期妊娠组:1 例,孕 9⁺ 周就诊,初诊时无弥散性血管内凝血 (DIC),危险度分层为低危,就诊第 6 天确诊后立即开始全反式维甲酸 (ATRA) + 亚砷酸 (ATO) (ATRA 40 mg 每日 1 次,ATO 10 mg 每日 1 次) 诱导治疗,化疗 20 d 时达完全缓解 (CR),化疗后第 23 天 (孕 13⁺ 周) 行钳刮术终止妊娠,妊娠终止后给予 4 个周期 IA 方案 (阿糖胞苷 + 柔红霉素) 巩固治疗,6 个周期 ATRA + ATO 维持治疗,随访 4 年,仍处于 CR 状态。

2. 中期妊娠组:1 例,孕 24⁺ 周就诊,初诊时合并 DIC,危险度分层中危,就诊当天开始 ATRA + ATO 诱导治疗,化疗 30 d 后达 CR,就诊后第 32 天 (孕 29 周) 行引产术终止妊娠,目前 ATRA 联合复方黄黛片巩固治疗中,随访 3 个月,仍处于 CR 状态。

3. 晚期妊娠组:4 例,就诊平均孕龄 31^{+4} (29⁺ ~ 32⁺) 周,

1 例危险度分层中危且合并 DIC,1 例低危,治疗过程中出现 DIC,2 例危险度分层为低危,就诊后均立即给予 ATRA (40 mg 每日 1 次) 单药诱导治疗。4 例患者均在病情控制后选择剖宫产提前终止妊娠,终止妊娠时平均孕龄 32^{+5} 周,终止妊娠后立即开始 ATRA + ATO 诱导治疗,3 例达 CR,1 例达部分缓解,改用 ATRA + 蒽环类药物诱导达 CR。随访 4 年,均处于 CR 状态 (表 1)。

二、胎儿情况

4 例胎儿暴露于 ATRA 平均时间为 4.75 d。产后胎儿 1 min、5 min Apgar 平均评分均为 8 分,平均体重 1 767.5 (1 500 ~ 2 310) g,目前为止,4 例胎儿均无生长畸形或发育迟缓。

讨 论

妊娠合并肿瘤临床上并不常见,其发生率约 1/1 000^[2]。因报道极少,妊娠合并 APL 的发病率目前尚不清楚。在 Verma 等^[3]关于 71 例妊娠 APL 的综述中指出妊娠合并 APL 发病中位年龄为 31 岁,就诊时中位孕龄为 25 周。在本研究中,妊娠合并 APL 中位年龄为 26.5 岁,就诊时中位孕龄为 30⁺ 周,与文献报道基本相符。

目前 APL 治疗主要分为 3 个阶段:诱导治疗、巩固治疗及维持治疗。由于妊娠本身的特殊性,在此只讨论诱导治疗方案。目前 APL 诱导治疗方案主要有:ATRA 联合 ATO、ATRA 联合蒽环类药物 (以柔红霉素或去甲氧柔红霉素为主) 或 ATRA 联合 ATO 及蒽环类药物 3 种方案^[1]。ATRA 已被证实可以改善长期生存^[4]。国家综合癌症网络 (NCCN) 指南建议对临床高度怀疑的 APL,可立即开始 ATRA 口服治疗,而无需等待 FISH 确认。而关于妊娠合并 APL 的治疗方案,应在遵循指南及专家共识的前提下与患者及其家属充分沟通后实施。文献报道,在妊娠早期,ATRA 致畸率达 85%^[5],主要表现为胎儿畸形,特别是与骨骼畸形有关,神经管、胸腺、心脏和肾脏的缺陷和异常亦有报道^[6]。妊娠中晚

期 APL 患者,使用基于 ATRA 的治疗方案,很少引起先天性畸形^[7-9],但会增加流产、早产、低出生体重、新生儿中性粒细胞减少和败血症的风险^[10]。使用 ATRA 单药治疗,可增加 APL 分化综合征发生率^[11],与此同时 ATRA 对胎儿具有心脏毒性,包括可逆性心律失常^[7],因此在用药过程中应加强胎儿监测。

文献报道指出,妊娠合并 APL 患者的胎儿存活率与诊断时的孕龄和暴露于化学药物的时间相关^[1]。我们复习了 13 例晚期妊娠合并 APL 患者使用 ATRA 单药诱导治疗的产妇情况、治疗结果及胎儿情况^[8,12-23](表 2),13 例胎儿 ATRA 平均暴露时间为 20.690 d,其中 1 例胎儿发生 Potter 综合征,

在产后 30 min 内死亡,12 例胎儿发育正常。在本研究中,4 例晚期妊娠患者在终止妊娠前接受了 ATRA 诱导治疗,胎儿 ATRA 平均暴露时间为 4.750 d,4 例胎儿均存活且无生长畸形或发育迟缓。这提示妊娠晚期合并 APL 患者选择 ATRA 单药诱导治疗可能是比较合理的治疗方案。

ATO 是一种强烈的细胞毒药物,因其致畸作用极少应用于妊娠妇女,目前将其用于妊娠期 APL 的报道极少。国内牛俊杰等^[24]报道,ATRA 联合 ATO 治疗晚期妊娠 APL,用药 20 d 后行剖宫产终止妊娠,无妊娠并发症,随访 13 个月胎儿发育正常。提示 ATO 用于妊娠晚期可能是安全的,但需要更多的临床资料证明。

表 1 6 例妊娠合并急性早幼粒细胞白血病基本情况及胎儿出生情况

例号	年龄(岁)	既往史	生产史	孕龄(周)	是否合并 DIC	危险分层	终止孕龄(周)	终止方式	开始治疗时间	诱导治疗	巩固治疗	维持治疗	CR	生存时间(月)	胎儿体重(g)	Apgar 评分	随访结果	胎儿化疗药物暴露时间(d)
1	25	体健	1-0-1-1	9 ⁵	否	低危	13 ¹	钳刮术	就诊第 6 天	ATRA+ATO	IA 方案	ATRA+ATO+MTX	是	60	-	-	-	-
2	28	体健	1-0-0-1	24 ⁵	是	中危	29	引产	就诊当天	ATRA+ATO	ATRA+复方黄黛片	-	是	2	-	-	-	-
3	20	体健	0-0-0-0	29 ⁴	否	低危	30 ²	剖宫产	就诊第 2 天	ATRA+ATO	IDA	ATRA+ATO	是	59	1 500	8	正常	5
4	30	体健	0-0-1-0	34 ³	是	中危	35	剖宫产	就诊当天	ATRA+ATO	IA 方案	ATRA+ATO+MTX	是	65	2 310	7	正常	4
5	26	体健	0-0-0-0	32 ⁴	是	低危	34 ²	剖宫产	就诊第 3 天	ATRA+ATO, IDA+ATRA	IA 方案	ATRA+ATO	是	54	1 590	8	正常	7
6	27	体健	0-0-0-0	32	否	低危	32 ⁴	剖宫产	就诊第 2 天	ATRA+ATO	IA 方案	ATRA+ATO	是	60	1 670	9	正常	3

注:ATRA:全反式维甲酸;ATO:亚砷酸;IDA:去甲氧柔红霉素;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;MTX:甲氨蝶呤;CR:完全缓解;-:不适用

表 2 晚期妊娠患者选择全反式维甲酸(ATRA)单药诱导治疗情况及胎儿情况文献复习总结

例号	文献来源	年龄(岁)	诊断时孕龄(周)	治疗	孕妇情况	胎儿情况
1	Tsuda 等 ^[12]	34	28	ATRA	CR	29 周时剖宫产,发育正常
2	Aragona 等 ^[13]	22	36	ATRA	PR,产后死于维甲酸分化综合征	37 周时剖宫产,发育正常
3	Nakamura 等 ^[14]	30	30	ATRA	CR	32 周时剖宫产,发育正常
4	Lipovsky 等 ^[15]	34	34	ATRA	CR	38 周时经阴道分娩,发育正常
5	Sham ^[16]	29	29	ATRA	CR	31 周时经阴道分娩,产后诊断为 Potter 综合征,30 min 后死亡
6	Terada 等 ^[17]	37	29	ATRA	CR	33 周时剖宫产,发育正常
7	Maeda 等 ^[18]	29	29	ATRA	CR	32 周时剖宫产,发育正常
8	Siu 等 ^[19]	19	32	ATRA	CR,产后死于维甲酸分化综合征	34 周时剖宫产,发育正常
9	宋飞等 ^[20]	30	27	ATRA	CR	36 周时剖宫产,发育正常
10	Watanabe 等 ^[21]	28	28	ATRA	CR	32 周时剖宫产,发育正常
11	Consoli ^[8]	19	32	ATRA	CR	34 周时剖宫产,发育正常
12	Celo 等 ^[22]	29	31	ATRA	PR	31 周时剖宫产,发育正常
13	Leong 等 ^[23]	21	33	ATRA	CR	37 周时剖宫产,发育正常

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解

蒽环类药物是拓扑异构酶 II 抑制剂,基于药物安全性,目前治疗首选柔红霉素(DNR),在使用 ATRA 联合 ATO 治疗 APL 前,蒽环类药物是 APL 最基础的治疗方案,CR 率约 67% (不同文献报道略有差异)^[25]。在 Verma 等^[3]关于妊娠 APL 的报道中,10 例拒绝终止妊娠的早期患者,接受 DNR 联合阿糖胞苷的诱导化疗方案,8 例(80%)患者达 CR,其中 1 例患者发生自然流产,1 例发生治疗性流产,1 例发生产后出血。因此我们认为,以蒽环类药物为基础的诱导治疗方案在妊娠早期,其致畸率低于 ATRA 组,但孕妇 CR 率较 ATRA 低。我们建议,妊娠早期合并 APL 患者,首选终止妊娠,如患者拒绝终止妊娠,可选择以蒽环类药物为基础的诱导治疗方案^[5]。

目前关于妊娠合并 APL 终止妊娠的时机以及终止妊娠方式尚未达成共识。这需要产科医师以及血液科医师的充分讨论以及综合家属意见得出。2015 年英国血液标准委员会建议:在妊娠早期诊断 AML 时,建议应及时终止妊娠(2C);在妊娠中期诊断 AML 时,建议在告知患者胎儿化学药物暴露风险与选择性分娩早产风险的基础上得出(2C);妊娠晚期诊断 AML 时,如孕周在 32~36 周,推荐终止妊娠后开始化学药物治疗(2C),36 周以后,推荐终止妊娠后开始化学药物治疗(1C)^[26]。而鉴于 APL 本身易出血特性,专家建议妊娠首选经阴道分娩,以免增加出血风险,但在血小板条件允许的情况下,亦可以选择剖宫产终止妊娠^[27]。在 Sanz 等^[28]的报道中,9 例晚期妊娠合并 APL 患者中有 8 例产出健康胎儿(6 例剖宫产,2 例经阴道分娩),1 例因产后中性粒细胞减少合并感染死亡。在本文的 6 例患者中,2 例中早期妊娠患者选择治疗性终止妊娠,4 例晚期妊娠患者均在疾病控制后,选择剖宫产术终止妊娠,胎儿健康、无产科并发症。

综上所述,妊娠合并 APL 是罕见疾病,出血、感染风险均较大,因涉及伦理问题,在选择治疗方式前应与患者及家属做好充分的沟通工作。妊娠早期合并 APL 者,治疗方案首选终止妊娠,并立即开始 ATRA 联合 ATO 方案的诱导治疗;中期妊娠合并 APL 者,因暴露于 ATRA 时间较长,胎儿流产率及产妇并发症均较晚期妊娠者增高,因此不推荐继续妊娠;晚期妊娠合并 APL 患者,选择 ATRA 单药诱导治疗控制病情后进行选择性终止妊娠,对胎儿及孕妇均是较为安全的治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3):179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002.
- [2] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy [J]. *Oncologist*, 2002, 7(4):279-287.
- [3] Verma V, Giri S, Manandhar S, et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic analysis of outcome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 616-622. DOI: 10.3109/10428194.2015.1065977.
- [4] Adès L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French- Belgian- Swiss and PETHEMA results [J]. *Blood*, 2008, 111(3):1078-1084. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099978.
- [5] Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy [J]. *Blood Rev*, 2008, 22(5):247-259. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.006.
- [6] Yang D, Hladnik L. Treatment of acute promyelocytic leukemia during pregnancy [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(6):709-724. DOI: 10.1592/phco.29.6.709.
- [7] Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2002, 12(4): 399-402.
- [8] Consoli U, Figuera A, Milone G, et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: report of 3 cases [J]. *Int J Hematol*, 2004, 79(1):31-36.
- [9] Simone MD, Stasi R, Venditti A, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) administration during pregnancy in relapsed acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 1995, 9(8):1412-1413.
- [10] Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al. The management of acute promyelocytic leukaemia presenting during pregnancy [J]. *Clin Leukemia*, 2007, 1(3):183-191.
- [11] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group [J]. *Blood*, 1999, 94(4):1192-1200.
- [12] Tsuda H, Doi H, Inada T, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman by using all-trans retinoic acid [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1994, 35(7):717-719.
- [13] Aragona M, Asmundo A. 2 fatal cases of acute myeloid leukemia (M3, M4) during pregnancy [J]. *Pathologica*, 1995, 87(2): 125-134.
- [14] Nakamura K, Dan K, Iwakiri R, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in pregnancy with all-trans retinoic acid [J]. *Ann Hematol*, 1995, 71(5):263-264.
- [15] Lipovsky MM, Biesma DH, Christiaens GC, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans-retinoic-acid during late pregnancy [J]. *Br J Haematol*, 1996, 94(4): 699-701.
- [16] Sham RL. All-trans retinoic acid-induced labor in a pregnant patient with acute promyelocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 1996, 53(2):145. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199610)53:2<145::AID-AJH19>3.0.CO;2-E.
- [17] Terada Y, Shindo T, Endoh A, et al. Fetal arrhythmia during treatment of pregnancy-associated acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and favorable outcome [J]. *Leukemia*, 1997, 11(3):454-455.
- [18] Maeda M, Tyugu H, Okubo T, et al. A neonate born to a mother with acute promyelocytic leukemia treated by all-trans retinoic

acid[J]. Rinsho Ketsueki, 1997, 38(9):770-775.

[19] Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2002, 12(4):399-402.

[20] 宋飞, 高素君, 刘晓亮, 等. 妊娠合并急性早幼粒细胞白血病分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, (9):1426-1427.

[21] Watanabe R, Okamoto S, Moriki T, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid during the third trimester of pregnancy[J]. Am J Hematol, 1995, 48(3): 210-211.

[22] Celo JS, Kim HC, Houlihan C, et al. Acute promyelocytic leukemia in pregnancy: all-trans retinoic acid as a newer therapeutic option[J]. Obstet Gynecol, 1994, 83(5 Pt 2):808-811.

[23] Leong KW, Teh A, Bosco JJ. Tretinoin in pregnancy complicated with acute promyelocytic leukaemia [J]. Med J Malaysia, 2000, 55(2):277-279.

[24] 牛俊杰, 段文义, 崔晓萍, 等. 三氧化二砷全反式维A酸化学治疗治疗妊娠合并急性早幼粒细胞白血病分析[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(2): 197- 198. DOI: 10.3969/j.issn.1671- 5098. 2013.02.055.

[25] Petti MC, Avvisati G, Amadori S, et al. Acute promyelocytic leukemia: clinical aspects and results of treatment in 62 patients [J]. Haematologica, 1987, 72(2):151-155.

[26] Ali S, Jones GL, Culligan DJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy [J]. Br J Haematol, 2015, 170(4):487-495. DOI: 10.1111/bjh.13554.

[27] Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy [J]. Blood, 2014, 123(7):974- 984. DOI: 10.1182/ blood-2013-08-283580.

[28] Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia [J]. Ann Hematol, 2015, 94(8):1357- 1361. DOI: 10.1007/ s00277-015-2372-5.

(收稿日期:2018-10-18)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部