

小兒急性前骨髓細胞性白血病 以BHAC-DMP獲緩解一成功例

陳蓓慧 鄧漢鑫 張國輝 林守田

摘 要

病童係一歲半發育正常之女嬰，於民國 74 年 7 月間，因臉色蒼白，發燒並有全身性皮膚紫斑而住院，經周邊血液抹片及骨髓抹片檢查，診斷為急性前骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia APL; M_3 by FAB classification)，隨即接受 BHAC-DMP protocol 誘導治療，另加上肝素 (heparin) 預防散布性血管內凝血 disseminated intravascular coagulation (DIC)，並輸濃縮紅血球，濃縮白血球以及血小板作支持性治療。誘導治療期間的合併症包括禿髮、腹瀉、感染及直腸周圍膿瘍。很幸運的在二個月後得到完全緩解。再以 VEMP 及 BHAC-DMP protocol 來維持和強化治療，繼續維持緩解約一年。於民國 75 年 7 月不幸再發，另以 adriamycin 加上 ara-C, 6-MP, MTX 作第二次誘導治療，目前得到緩解。急性前骨髓細胞性白血病係小兒骨髓性白血病中罕見而具特色之一種，能得到完全緩解者更為鳳毛麟爪。筆者特簡述其病程及參考文獻將本症異於一般骨髓性白血病的特點作一簡介。以供參考。

前 言

急性前骨髓細胞性白血病 (APL) 是小兒急性非淋巴性白血病 (ANLL) 中罕見卻又十分嚴重的一種，別於一般白血病的主要特點包括：因血小板缺乏加上血管內凝血引起的致死性失血，低纖維蛋白質原血症 hypofibrinogenemia，血中存在纖維蛋白裂解產物 fibrin degradation product (FDP)，以及周邊血液和骨髓抹片呈現的特殊細胞形態⁽¹⁾，和 15 對，17 對染色體之轉位 t(15; 17)(q26; q22)^(1, 2, 3)。由於比一般其他 ANLL 更具厲害的出血傾向，使得很多病人在未獲得正確診斷及治療前，或治療初期即死於此項合

併症。發展使用 daunorubicin (DNR) 合併 cytosine arabinoside (Ara-C) 來治療 APL 之後，若能早期辨認及迅速給予治療，約有一半的此症病人可獲得完全緩解，並持續完全緩解較一般 ANLL 更久一段時間^(4, 5)。

病例報告：

病人為一歲半女童，台灣人。於民國 74 年 7 月來本院求診。主訴：六個星期前開始臉色蒼白，最近一個星期中有間歇性發燒，腹瀉及全身性瘀斑出現。病兒為足月正常自然生產，第四胎，且出生時無任何併發症。無特殊家屬疾病史。理學檢查顯示中等營養及發育。體溫 37.4°C，呼吸 32 次/分，心跳 142 次/

台北醫學院附設醫院小兒科

民國七十五年十二月二十三日受理

分，意識清楚。除全身皮膚蒼白，並有紫斑外，沒有特殊發現。無淋巴腺腫大或肝脾腫大之現象。亦無牙齦出血或肥大之情形。

住院時的血液相：血紅素 3.8 gm / dl，Hct 10.9%，網狀紅血球 0.8%，血小板 1.3×10^4 / cmm，白血球 14,800 / cmm，分類示骨髓母細胞 7%，前骨髓細胞 43%，骨髓細胞 1%，分葉中性白血球 3%，淋巴球 46%。其中大部分的前骨髓細胞有很清楚的嗜青性顆粒 (azurophilic granule)，部分出現奧厄小體 (Auer's rod)。過氧化酵素染色 (peroxidase stain) 呈強陽性反應。尿尿檢查正常。血液生化檢查：肝功能，腎功能正常，凝血因子除纖維蛋白原 (fibrinogen) 170 mg / dl，稍低於正常值之外其他正常，PT = 12.8" / 12.1"，PTT : 25" / 34"，沒有任何散佈性血管內凝血 (DIC) 的現象。血液培養並無任何細菌。胸部 X 光片檢查呈兩側肺炎浸潤，長骨 X 光無異常。骨髓抹片檢查顯示 86.2% 的前骨髓細胞，具不規則形狀的核，細胞質中有嗜青性顆粒和奧厄氏小體 (圖 1)，以及成束濃染的結晶顆粒交織形成鐵絲網狀的鐵絲狀細胞 (faggot cell) (圖 2)，這是 APL 所特有，其過氧化酵素染色呈強陽性，Nonspecific esterase 呈陰性。因此被診斷為前骨髓細胞性白血病 (APL)，屬於 FAB 分類的 M₃。

隨即在 7 月 9 日開始接受 BHAC-DMP

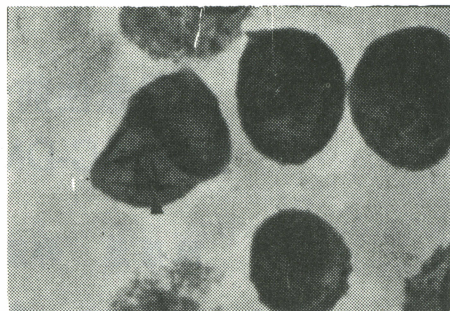


圖 1：病例第一次的骨髓抹片檢查。箭頭所指為所謂的「奧厄氏小體」(Auer's rod)。右側為佈滿嗜青性顆粒的前骨髓細胞。

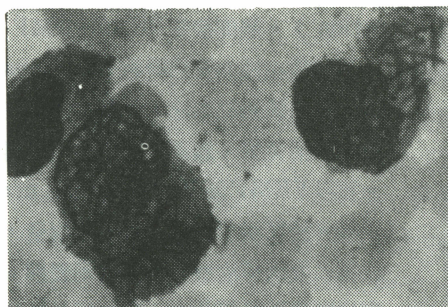


圖 2：亦為第一次骨髓抹片檢查所見的典型鐵絲網狀細胞 (faggot cell)。

protocol 誘導治療 (Table-1)。另外加上肝素 (heparin) 100 u / kg / Day，連續滴注預防散佈性血管內凝血，及 Baktar (Sul famethoxazole, Trime thoprim) 預防感染。

病重在強烈的抗癌藥物治療下，前骨髓細

Table 1. BHAC-DMP Protocol

| REMISSION INDUCTION | | Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|---------------------|-------------------------------------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| DNR (v) | 25mg/M ² /D (11.6mg) | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | | | | | | |
| BHAC (v) | 170mg/M ² /D (78.2mg) | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| 6-TG (po) | 70mg/M ² /D (30mg) | | [] | | | | | | | | | | | | | | |
| PRED (po) | 20mg/M ² /D (10mg) | | [] | | | | | | | | | | | | | | |

Table 2.

| CONSOLIDATION | | Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | q2-3ws X III° |
|---------------|-------------------------------------|-----|-------|---|---|---|---|---|---------------|
| DNR (v) | 25mg/M ² /D (11.6mg) | | ↑ | | | ↑ | | | |
| BHAC (v) | 170mg/M ² /D (78.2mg) | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | |
| 6-TG (po) | 70mg/M ² /D (30mg) | | [Bar] | | | | | | |
| PRED (po) | 20mg/M ² /D (10mg) | | [Bar] | | | | | | |

Table 3. Time Sequential Therapy

| | | Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-----------|----------------------|-----|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| ADRIA (v) | 0.5mg/Kg/D (6mg) | | ↑ | ↑ | ↑ | | | | | | | | | |
| ARA-C (v) | 3-7mg/Kg/D (60mg) | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | | | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | |
| 6-MP (po) | 20mg/Kg/D (12mg) | | [Bar] | | | | | | | | | | | |
| MTX (po) | 20mg/Kg/D (12mg) | | ↑ | | | | | | | ↑ | | | | |

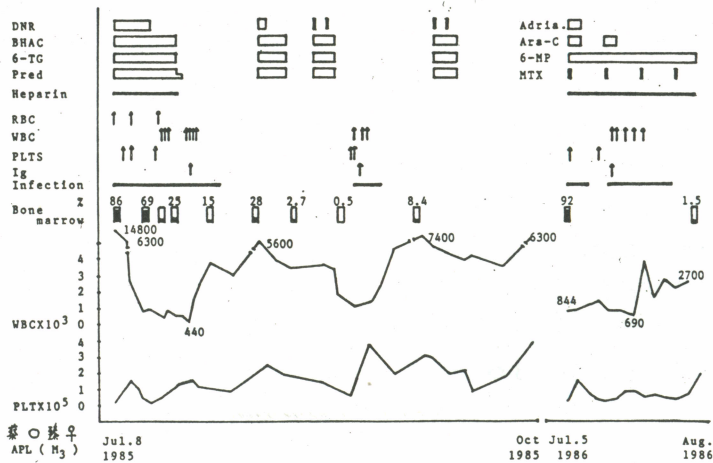


圖 3：病例於二次誘導期間的骨髓中前骨髓細胞變化和周邊白血球，血小板的變化，以及所給予的各種支持性治療。

胞很快從周邊血液中消失，骨髓中的不正常的和正常的細胞亦迅速的達到發育不全（*aplasia*）的程度，有周邊白血球會僅剩下 $440 / \text{cmm}$ ，而且全部是淋巴球，血小板降至二萬以下的記錄（圖一 3）。經過七次的濃縮白血球輸入，三次血小板濃縮液輸入以及一次靜脈免疫球蛋白的注射，和三種抗生素（*cefamezine*，*piperacillin*，*amikin*）的涵蓋下，很幸運的得到完全緩解。其間的併發症包括禿髮，嘔吐，感染，腸炎，肛門周圍膿瘍。8月13日開始連續三個過程的鞏固療法（看 Table-2），每個過程相差二至三個星期，於 10月2日結束。另外施以 $1,800 \text{ rads}$ 的顱部放射線治療預防腦部白血病。

於九月底獲得完全緩解之後，病童出院，繼續在門診追蹤及接受強化和維持治療，大約持續緩解一年。不料於 75年7月將給予第四次強化治療時，病童再次出現貧血，當時血紅素降至 $5.7 \text{ gm} / \text{dl}$ ，血小板則只有 $4.3 \times 10^4 / \text{cmm}$ ，白血球剩 $800 / \text{cmm}$ 。骨髓抹片檢查證實再發。第二次的誘導治療包括 *adriamycin*，*Ara-C*，*MTX*，*6-MP*（Table-3）。此次誘導治療期間，血小板數目雖曾降到三萬以下，在輸過血小板濃縮液後，尚能維持在五萬以上，而白血球數目卻一直持續在 $1000 / \text{cmm}$ 以下有二星期之久，再次輸入五次的白血球濃縮液及一次靜脈免疫球蛋白，以控制雙手伸面的皮下膿瘍。經過一個月的治療，病童再次得到完全緩解。於整個患病期間，病人總共作過三次染色體檢查，一次在得到完全緩解中期，另一次在再發之前一個星期抽周邊血液，最後一次則在第二次誘導治療之前抽骨髓液所作，三次檢查結果均為 46 xx 正常核型。

討 論

急性前骨髓細胞性白血病是小兒急性骨髓性白血病中特殊的一種，其特點包括由於 DIC 引起的嚴重出血傾向常常導致病程急遽變化而

死亡，周邊血液及骨髓中不正常的前骨髓細胞具有其特別的形態，以及第 15，17 對染色體的錯位轉接（*translocation*）^(1,2,3)。

1949年 Croizat 第一次提到急性白血病合併有低纖維蛋白原血症（*hypofibrinogenemia*）⁽⁶⁾。八年後，Hillestad 正式介紹急性前骨髓細胞性白血病 *Acute promyelocytic Leukemia* 這個名詞⁽⁷⁾。代表著 ANLL 中十分特殊的一群，具獨特外形的前骨髓細胞，伴有低纖維蛋白原血症和很厲害的出血傾向。後來又發現此種低纖維蛋白原血症是因纖維蛋白溶解（*fibrinolysis*）和血管內消耗增加之故^(1,8,9)。在 FAB 分類中被歸類於 M_3 ⁽¹⁰⁾。根據統計，15歲以下的兒童，急性白血病的發病率約 $40 / 1,000,000$ ，其中急性非淋巴性白血病（ANLL）佔 25%，而 M_3 只是 ANLL 的 4%⁽¹¹⁾。臨床上的特徵包括比一般 ANLL 更厲害的出血傾向，而只輸血小板並不能遏止其嚴重出血，甚至會進行到死亡。無淋巴腺病變及肝脾等器官腫大現象⁽⁴⁾。異常的前骨髓細胞有一個不規則的核，有時呈分葉狀，不明顯的核仁，細胞質上散布著密密麻麻嗜青性濃染的顆粒，或是長形棒狀的濃染結晶體，即所謂的奧厄氏體⁽¹²⁾。含有此種結晶交錯酷似鐵絲狀特殊形態的細胞又稱 *Faggot cell*⁽¹⁾。在 1985 年新 FAB 分類中，另有一種 M_3 亞型，其前骨髓細胞只含少數顆粒和奧厄氏體，稱為 $M_3 \text{ m}$ （*Microgranular promyelocytic leukemia*）^(1,13)。這些特殊的顆粒本身具有凝血前素（*procoagulant*）的特性，一般認為它是引起一連串凝血機轉而造成 DIC 和纖維蛋白溶解的罪魁禍首^(9,11,14)。除此之外，最有趣的應該是 APL 與染色體異常的關係。APL 發生染色體異常的比例約有 53-90%^(1,3)，其中以第 15 對和 17 對染色體的錯位轉接 $t(15;17)(q26;q22)$ 為最具特異性^(1,2,3)。但病人患病時之染色體異常現象，常常在得到完全緩解時消失，而臨床上尚未出現再發症狀之前，其染色體異常又先表現出

來。因此可供作預估再發的指針⁽⁵⁾。本病例分別在完全緩解，再發之前和再發時共作了三次染色體檢查，均無異常。似乎年幼病人的染色體與本症之關係尚待研究。

以往在 Bernard 開始使用 daunorubicin (DNR) 治療 APL 之前，APL 能得到完全緩解者僅有 13%。在使用 DNR 之後，緩解率提高到 50%。合併使用 Ara-C 和 DNR 則效果更快而徹底，可以有效的將白血病細胞從血中及骨髓中掃除，使骨髓迅速地達到 *aplasia* 的程度，減少殘留白血病細胞再發之可能性和縮短發生 DIC 的時間和減低其危險性⁽⁵⁾。本病例使用的 BHAC，其全名為 *behenoylara-C* 是 Ara-C 的一種衍生物，同樣作用在 S-phase，抑制 DNA 的合成，可維持血中濃度的時間較長，不必像 Ara-C 必須持續滴注，而且副作用較少。根據日本名古屋大學所作的臨床成績報告，效果很理想，成人 APL 的完全緩解率可達 71.4%⁽¹⁵⁾。最近法國的 Cordonnier 重新檢討 DNR 加上 Ara-C 的效果，發現由於支持性療法的進步，像使用 *heparin* 治療 DIC，及嚴格保持血小板在六萬 / cmm 以上，使得因 DIC 早期死亡的數目減少許多，相對的因強烈化學療法所併發的器官衰竭反而是主要誘導期最常見的死因⁽¹⁶⁾。

另一個提高 APL 生存率的大功臣是 DIC 的遏止。臨床表現有 DIC 的病人除了將血小板維持在六萬 / cmm 以上之外，並加上 *heparin* 10-20 u / kg / hr 中止 DIC 和 *fibrinolysis* 的發生⁽¹⁴⁾，看 PTT 的結果酌量加減 *heparin* 的劑量，一般而言維持 PTT 值在正常的一倍半至二倍之間，直到血中不再檢查到不正常的血液凝血試驗結果。沒有 DIC 的病人可以在誘導期同樣給予低劑量 *heparin* 5-10 u / kg / hr 或 100 u / kg / day 預防 DIC 之發生，直到骨髓檢查開始有恢復的傾向始可停止。此項觀念在 1978 年由 *Drapkin* 提出而已經廣泛的被接受了^(15,17)。

誘導期百分之五十的死亡率中，有一半發

生於頭五天(早期)，主要因大量出血無法控制，另一半發生在第二至第三個星期，主因為器官衰竭引起的併發症，其中以敗血症為最主要死因。比起一般的 ANLL 初緩解率可達 59-78% 的成績，APL 的 50% 初緩解率並不是很理想，然而一旦得到完全緩解，它的平均維持緩解時間——完全緩解到再發的時間——較長，可達 26 個月，而 ANLL 僅有 11 個月^(4,5)。依據 Bernard' 統計，甚至有 15% 的病人可活到八年以上⁽⁵⁾。但據 Cordonnier 的統計，其平均維持緩解的時間為 11 個月，與一般 ANLL 並無差異⁽¹⁶⁾。而且年齡是一個很重要的影響因素，少於 30 歲者約 79% 可得到完全緩解，大於 30 歲者僅 39% 得到完全緩解。診斷時是否有 DIC 並不影響緩解率⁽¹⁶⁾。

由本病例，我們獲得一個以 BHAC-DMP protocol 治療得到完全緩解的經驗。但很遺憾地，即使我們已經給予很強的鞏固，維持和強化治療，並不能預防再發的發生，顯示應努力於開發更有效的治療法。

參考文獻

1. GUNZ FW, HENDERSON ES: Leukemia. 4th ed. New York: Grune & Stratton Inc. p. 258-259, 638, 175, 180, 468, 418, 946; 1983.
2. NATHAN DG, OSKI FA: Hematology of Infancy and Childhood. 2nd ed. Philadelphia, London and Toronto: W.B. Saunders Co. p. 1401, 1981.
3. VAN DEN BERGHE H, LOUWAGIE A, BROECKAERT-VAN ORSHOVIN A, et al.: Chromosome Abnormalities in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). Cancer 43; 558-562, 1979.
4. LANZKOWSKY P: Pediatric Hematology-Oncology. 1st ed. U.S.A.: McGraw-Hill Inc. p. 334, 1980.

5. BERNARD J, WEIL M, BOIRON M, *et al.*: Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin. *Blood* 41; 489-496, 1973.
6. CROIZAT P; FAVRE-GILLY J: *Sang* 20; 417, 1948. (cited from reference 12).
7. HILLESTAD LK: *Acta Med Scand* 69; 189, 1957. (cited from reference 2).
8. JACOBO GHITIS: Acute Promyelocytic Leukemia? *Blood* 21(2); 237-240, 1963.
9. GRALNICK HR: Acute Promyelocytic Leukemia: Haemorrhagic Manifestation and Morphologic Criteria. *Br J Haematol* 29; 373-376, 1975.
10. LAMPKIN BC, WOODS W, STRUASS R, *et al.*: Current Status of the Biology and Treatment of Acute Non-Lymphocytic Leukemia in Children (Report from the ANLL Strategy Group of the Children's Cancer Study Group) *Blood* 61(2); 215-228, 1983.
11. MILLER DR, BAEHNER RL, MCMILLAN CW, eds. *Blood Disease of Infancy and Childhood*. St. Louis, Toronto and Princeton: C.V. Mosby Co. p. 656, 1984.
12. GOLDMAN JM: Acute Promyelocytic Leukemia. *Br Med J* 1; 380-382, 1974.
13. HEAD DR, SAVAGE RA, CEREZO L: Reproducibility of the FAB Classification of Acute Leukemia: the Southwest Oncology Group Experience. *Am J Hematol* 18; 47-57, 1985.
14. GRALNICK HR, BEGLEY J, ABRELL E: Heparin Treatment for the Hemorrhagic Diathesis of Acute Promyelocytic Leukemia. *Am J Med* 52; 167-173, 1972.
15. KATO Y, KAWASHIMA K, *et al.*: BHAC-DMP Protocol in Treatment of Acute Non-Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematol Japonica* 46(5); 55-64, 1983.
16. CORDONNIER C, *et al.*: Acute Promyelocytic Leukemia in 57 Previously Untreated Patients. *Cancer* 55; 18-25, 1985.
17. DRAPKIN RL, GEE TS, DOWLING MD, *et al.*: Prophylactic Heparin Therapy in Acute Promyelocytic Leukemia. *Cancer* 41; 2484-2490, 1978.
18. YAMAWAKI Y, *et al.*: A Successful Case of Remission Induction of Acute Promyelocytic Leukemia by Means of the Timed Sequential Therapy. *J Pediat Pract* 46(9); 45-49, 1983.

A Young Child with Acute Promyelocytic Leukemia Treated Successfully to Obtain Complete Remission by BHAC-DMP Protocol

PEI-HUAI CHEN, HAN-HSIN TEN, KUO-HUAI CHUNG and
SOU-TIEN LIN

ABSTRACT

A case of acute promyelocytic leukemia with successful induction of complete remission is reported. The patient was a 18 month-old girl, with pallor, fever and disseminated skin purpur. There was no visceromegaly. A diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M₃ by FAB classification) was made by peripheral blood and bone marrow smear examination. She received induction therapy immediately with BHAC-DMP protocol. Heparin prophylaxis for disseminated intravascular coagulation was also given. Supportive care with transfusion of packed RBC, leukocyte concentrate and platelets concentrate had been given. During the induction course, complications including alopesia, diarrhea and infection with perianal abscess developed. Complete remission was achieved 2 months later. Consolidation therapy was followed. Although she had been kept remission under VEMP and BHAC-DMP for maintenance and intensification therapy, unfortunately relapse developed one year later. She soon achieved the second remission under the reinduction by adriamycin, ara-C, MTX, 6-MP protocol. Acute promyelocytic leukemia is a rare and high risk group of acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) in childhood. It is more difficult to reach and keep the complete remission.

Department of Pediatrics, Taipei Medical College Hospital, R.O.C.

Received for Publication: December 23, 1986.