

小儿难治性白血病的化学治疗

临床用药

广州医学院第一附属医院儿科血液肿瘤研究室 (510120) 吴梓梁¹

【摘要】 一般来说, 难治性白血病不但难以取得长期的持续缓解, 也难以达到诱导缓解的目的。

该文就小儿难治性白血病的判断及化学治疗方案作一简介, 以供临床参考。

【关键词】 儿童 难治性白血病 急性淋巴细胞白血病 急性非淋巴细胞白血病
多药耐受性 耐药逆转剂

1 引言

在白血病的治疗中, 当出现以下情形之一时, 即可称为难治性白血病: ①初治患儿对常规诱导化学治疗无效; ②在首次缓解 6 个月内复发; ③在首次缓解 6 个月后复发, 以原方案再次诱导治疗失败; ④复发 2 次或以上^[1]。目前, 有 20%~30% 的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia ALL) 及 40%~80% 的急性非淋巴细胞白血病 (acute nonlymphocytic leukemia ANLL) 患儿对治疗反应不理想, 表现为化学治疗相关性死亡或骨髓复发, 这除了与经治医师的化学治疗水平有关外, 更多的是由于白血病本身的特殊性, 即用目前常用的化学治疗方法难以使这部分的白血病患者达到长期缓解, 这部分病例即属小儿难治性白血病。

2 小儿难治性白血病的判断

要解决小儿难治性白血病的治疗, 有很多工作要做, 在基础工作方面, 首先必须正确判断患儿是否为难治性白血病。具体来说, 小儿难治性白血病常见以下高危因素: ①超高白细胞性 ALL 诊断时外周血白细胞超过 $100 \times 10^9 / L$; ②有不利染色体核型或 HRX 基因重排的 ALL, 如出现 9 号及 22 号、4 号及 11 号基因易位形成的 BCL/ABL、MLL/AF4 融合基因型的小儿白血病; ③早期治疗反应不佳的 ALL 表现为 ALL 患儿对泼尼松 7 d 治疗无反应, 或治疗 19 d 时骨髓原始淋巴细胞加幼稚淋巴细胞超过 0.05 或微小残留病 PCR 定量大于 0.01, 诱导治疗 42 d 时微小残留病 PCR 定量大于 0.0001, 或用 VCDLP 方案 [长春新碱 (V)、环磷酰胺 (C)、柔红霉素 (D)、左旋门冬酰胺酶 (L)、泼尼松 (P)] 仍不能使 ALL 患儿获得完全缓解; ④骨髓复发的 ALL; ⑤肉瘤性白血病 (免疫分型为 T 细胞性或外周血白细胞大于 $50 \times 10^9 / L$ 并兼有其他危险因素 (X 线检查示纵隔宽度大于 $1/3$ 前后胸径, 单个淋巴结直径大于 3 cm 或一组淋巴结直径大于 5 cm、脾尖达脐下) 者; ⑥治疗过程中或治疗后很快复发的 ALL, 这部分病例多提示有多药耐药性; ⑦具有上述不利因素的 ANLL 病例。除根据上述的高危因素判断患儿是否为难治性白血病外, 临床医师还必须要注意到其难治性与易治性之间的相互转化, 若化学治疗方案应用得当, 本属难治的病例可以转化为易

治; 但若化学治疗方案应用不当, 即使是原属易治的病例也可转化为难治的病例。

3 小儿难治性白血病的化学治疗

对于小儿 ANLL 的治疗, 笔者已在另文中详述, 本文着重讨论小儿难治性 ALL 的治疗, 部分涉及另文中未谈及的难治性小儿 ANLL 的治疗^[2]。小儿难治性 ALL 也与普通 ALL 一样, 其化学治疗也按诱导治疗、缓解后治疗 (包括巩固治疗、预防髓外白血病、早期强化、维持及定期强化治疗) 依序进行。

3.1 诱导治疗

成功的诱导治疗是难治性白血病得到有效治疗的第一步, 一般来说, 难治性白血病不但难以取得长期的持续缓解, 也难以达到诱导缓解的目的, 其诱导治疗方案有以下数种可供选择。

3.1.1 难治性急性淋巴细胞白血病的诱导治疗

3.1.1.1 去甲氧柔红霉素为主的联合方案 去甲氧柔红霉素是新一代蒽环类抗白血病药, 与柔红霉素不同的是其在第 4 碳位 (C4) 上没有甲氧基。去甲氧柔红霉素的亲脂性强, 容易被肠黏膜吸收, 可口服给药, 且对心脏毒性低, 治疗作用强于柔红霉素及阿霉素, 疗效明显, 是较好的抗白血病药。采用去甲氧柔红霉素为主的 VILP 方案 [长春新碱 (V)、去甲氧柔红霉素 (I)、左旋门冬酰胺酶 (L)、泼尼松 (P)] 治疗难治性 ALL 病例, 其完全缓解率高于 VDLP 方案 [长春新碱 (V)、柔红霉素 (D)、左旋门冬酰胺酶 (L)、泼尼松 (P)]。VILP 方案的具体用法: 长春新碱, 每周 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉注射, 共 4 次, 去甲氧柔红霉素第 1 日 $12 \text{ mg}/\text{m}^2$, 第 2、3 日 $8 \sim 10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 左旋门冬酰胺酶 $6\ 000 \sim 10\ 000 \text{ U}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 共 10 次, 泼尼松 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服, 共 28 次。

3.1.1.2 VCDLP 方案 VCDLP 方案的特点是在 VDLP 方案的基础上, 增加了环磷酰胺 (C), 其化学治疗强度比 VDLP 方案明显增强, 但骨髓抑制的作用亦明显增加。具体用法: 环磷酰胺每周 1 次 $800 \sim 1\ 000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, 共 4 次, 长春新碱每周 $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉注射, 共 4 次, 柔红霉素第 1、2 日 $30 \sim 40 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 泼尼松 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分 3 次口服, 共 28 d 左旋门冬酰胺酶 $6\ 000 \sim 10\ 000 \text{ U}/\text{m}^2$, 静脉滴注, 每日或隔日 1 次, 共 10 次。

¹ 儿科教授、小儿白血病专家, 中国小儿非高危急性淋巴细胞白血病协作网中心主任

3.1.1.3 依托泊苷或替尼泊苷与阿糖胞苷方案 依托泊苷或替尼泊苷 $160 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 阿糖胞苷 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每日分 2 次静脉滴注, 每周 2 日, 共 4 周。此方案对难治性 ALL 的完全缓解率可达 60% 以上。亦有报道对 18 例难治性 ALL 以替尼泊苷每次 $100 \sim 200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 阿糖胞苷 $2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 分 2 次静脉滴注, 连用 5 d 完全缓解率达 56%。

3.1.1.4 安吡啶与阿糖胞苷方案 Arlin 等用安吡啶 $200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 共 3 d 阿糖胞苷 $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 共 5 d 治疗难治性 ALL 的完全缓解率为 75%。

3.1.1.5 米托蒽醌与阿糖胞苷方案 Raanani 等用米托蒽醌 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉注射 (第 1 日), 阿糖胞苷 $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 1~5 日), 治疗 66 例难治性 ALL 完全缓解率为 53%。

3.1.2 难治性急性非淋巴细胞白血病的诱导治疗 对难治性 ANLL 的诱导治疗可选用去甲氧柔红霉素加阿糖胞苷方案, 即去甲氧柔红霉素 $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ (共 3 d) 加阿糖胞苷 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ (共 7 d); 或米托蒽醌 $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ (共 3 d) 联合阿糖胞苷 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ (共 7 d)。若临床或实验室判断存在多药耐药性的高水平表达, 则可试用环孢素 $5 \sim 10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 共 7~10 d 可使部分耐药病儿获得完全缓解。Areci 推荐了 1 个针对多药耐药性引起难治性急性髓性白血病的治疗方案: 环孢素 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉滴注 2 h 紧接着使用环孢素 $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续静脉滴注 4 d 同时从第 1 日起予米托蒽醌 $6 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注 $0.5 \sim 1 \text{ h}$ 共 5 d 依托泊苷 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注 $0.5 \sim 1 \text{ h}$ 共 5 d 该方案可使诱导治疗失败的 18 例中 6 例获完全缓解, 治疗过程复发的 27 例中 4 例获完全缓解, 停药后复发的 21 例中 13 例获完全缓解。

3.2 缓解后治疗

3.2.1 难治性急性淋巴细胞白血病的缓解后治疗

3.2.1.1 巩固治疗 根据全国小儿 ALL 诊疗建议 (第 3 次修改草案) 的意见, 高危 ALL 患儿的巩固治疗在诱导缓解治疗达完全缓解时, 应尽早诱导缓解治疗的第 29~36 日使用 CAM 方案 [环磷酰胺 (C)、阿糖胞苷 (A)、巯嘌呤 (M)]。具体用法: 环磷酰胺 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 快速静脉滴注 (第 1 日), 阿糖胞苷 $1 \text{ g}/\text{m}^2$ 每日 2 次静脉滴注, 共 3 d 或 $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每日 2 次静脉滴注, 共 2 d (分别于第 2~4 日或第 2~3 日给药); 巯嘌呤 $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 1~7 日夜间 1 次口服。根据笔者的经验, 治疗难治性 ALL 患儿时 CAM 方案中的阿糖胞苷可以加大剂量, 例如 $3 \text{ g}/\text{m}^2$ 每 12 h 1 次, 共 4 次, 或 $3 \text{ g}/\text{m}^2$ 每 12 h 1 次, 共 6 次, 静脉滴注 (分别于第 2~4 日或第 2~3 日给药), 这样可提高疗效, 但安全性尚待进一步证实。另外, 对于治疗中或停药后很快骨髓复发的病例, 可在化学治疗同时加用耐药逆转剂, 最常用的是环孢素。具体用法: 化学治疗前 1 日开始环孢素 $2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉滴注, 每 12 h 1 次, 连用 3 d 继之每次 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 每 12 h 1 次, 连用 2 d。

3.2.1.2 髓外白血病预防性治疗 由于颅脑放射治疗的不良反应大, 而大剂量甲氨蝶呤加亚叶酸钙, 配合甲氨蝶呤

加阿糖胞苷加地塞米松三联药物鞘内注射 (三联鞘注) 治疗能有效预防髓外白血病的发生, 故目前已用大剂量甲氨蝶呤化学治疗加三联鞘注的化学治疗来替代颅脑放射治疗。具体用法: 甲氨蝶呤剂量为 $2 \sim 5 \text{ g}/\text{m}^2$, 其中 $1/6$ 量 (小于 500 mg) 作为突击量, 在 30 min 内快速静脉滴注, 余量于 12~24 h 内匀速滴注; 突击量甲氨蝶呤滴注后 $0.5 \sim 2 \text{ h}$ 内行三联鞘注 1 次。开始滴注甲氨蝶呤 36 h 后开始加用亚叶酸钙, 剂量为每次 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$, 首剂静脉注射, 以后每 6 h 口服或肌内注射, 共 6~8 次。对于难治性 ALL 特别是难治性肉瘤性 ALL, 可以加大甲氨蝶呤的用量, 不限于每次 $5.0 \text{ g}/\text{m}^2$, 根据国外应用的经验, 甲氨蝶呤的用量可以加大到每次 $8.0 \text{ g}/\text{m}^2$, 甚至更高。难治性 ALL 患儿应用超大剂量甲氨蝶呤的注意事项同高危 ALL 要特别注意于用药前、后的水化及碱化尿液, 减慢滴注速度, 提前应用并加大亚叶酸钙的剂量, 最好同时监测甲氨蝶呤的血药浓度。在认真注意上述原则的基础上, 可以谨慎而积极地加大甲氨蝶呤的用量; 其次就是要积极地应用三联鞘注, 这与一般的高危 ALL 的处理相同。

3.2.1.3 早期强化治疗 早期强化治疗亦称再诱导治疗, 此期治疗的作用越来越受到重视, 有研究发现, 在其他治疗措施相同的情况下, 不予早期强化治疗的 110 例标危 ALL 患儿, 其 6 年的无病生存率仅为 $(58 \pm 5)\%$, 而另外给予早期强化治疗的 175 例的 6 年无病生存率则达 $(87 \pm 3)\%$, 可见再诱导治疗在小儿 ALL 治疗中的价值。早期强化治疗方案可使用原诱导方案。原诱导方案中无依托泊苷或替尼泊苷加阿糖胞苷方案者可加用此方案。

3.2.1.4 维持及加强治疗 维持治疗使用巯嘌呤加甲氨蝶呤方案。具体用法: 巯嘌呤 $75 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 夜间睡前顿服; 甲氨蝶呤 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2)$ 肌内注射, 每周 1 次, 连用 3 周。接着行长春新碱加地塞米松方案 (VDex 方案) 1 周, 如此反复序贯用药, 遇强化治疗时暂停。在巯嘌呤加甲氨蝶呤用药 3 周时, 白细胞控制在 $3 \times 10^9/\text{L}$ 左右, 中性粒细胞控制在 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/\text{L}$ 左右, 根据白细胞和中性粒细胞和肝功能情况, 调整巯嘌呤和甲氨蝶呤的剂量。

加强治疗自维持治疗第 2 个月开始, 每年第 3、第 9 个月各用环磷酰胺 $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ (第 1 日) 加长春新碱 $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ (第 1 日) 加阿糖胞苷 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 分 2 次皮下或肌内注射 (第 1~5 日) 加地塞米松 $6 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ (第 1~5 日) (COADex 方案) 行 1 个疗程治疗。维持治疗期每年第 6 个月用长春新碱 $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉注射 (第 1、8 日), 柔红霉素 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 (第 1、8 日), 左旋门冬酰胺酶 $5000 \text{ U}/\text{m}^2$ 静脉滴注 (第 2、4、6、8 日), 地塞米松 $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ 口服 (第 1~14 日) (VDLDex 方案)。每年第 12 个月用依托泊苷 (或替尼泊苷) 加阿糖胞苷行 1 个疗程治疗。在连续 3 个疗程大剂量甲氨蝶呤加亚叶酸钙方案后, 每 8 周行三联鞘注 1 次, 共 22 次。作颅脑放射治疗者, 不能再行大剂量甲氨蝶呤加亚叶酸钙方案治疗, 只能采用三联鞘注, 每 8 周 1 次。总疗程为女孩 3 年, 男孩 4 年。

3.2.2 难治性急性非淋巴细胞白血病的缓解后治疗 超大剂量阿糖胞苷的单药治疗已能大大提高小儿 ANLL 的治疗效果, 对于小儿 ANLL 的缓解后治疗, 即是否需要维持治疗, 现已取得共识, 即在取得缓解并经过以大剂量阿糖胞苷为主的巩固治疗后, 不必再进行维持治疗^[1]。但目前临床对于小儿 ANLL 是否进行后期的强化治疗则没有统一的意见, 而根据笔者的经验, 后期的加强治疗是必要的, 笔者曾以超大剂量阿糖胞苷 (1.8 mg/m^2) 对 8 例小儿 ANLL 进行缓解后的巩固治疗, 其中 7 例同时进行后期的加强治疗, 均取得长期无病存活 (其中 3 例已停药观察), 而另 1 例没有进行后期的加强治疗, 很快发生骨髓复发。虽然例数不多, 但已能说明问题。本文不再赘述。

3.3 其他方案

另外再介绍美国癌症研究所推荐的 1 种多中心协作方案作为治疗小儿难治性 ALL 的参考, 此方案国内谢晓恬等曾有应用报道。笔者应用本方案亦取得满意疗效。

该方案共需 9 个疗程, 具有两大特点: 一是化学治疗的强度以缓解后的巩固治疗为最强, 这是当前治疗的一种新趋势; 二是左旋门冬酰胺酶及柔红霉素应用较多。此方案的第 1 个疗程以 VDLP 方案 (具体用法见上文所述) 进行诱导, 第 2~4 个疗程使用大剂量阿糖胞苷为主的 CAM 方案 (具体用法见上文所述), 第 5 个疗程同第 1 个疗程,

第 6~7 个疗程用 COAM 方案 (第 1 日应用环磷酰胺 750 mg/m^2 静脉滴注, 长春新碱 1.4 mg/m^2 静脉注射; 第 1~5 日用阿糖胞苷 150 mg/m^2 静脉滴注; 第 1~7 日用巯嘌呤 75 mg/m^2 口服), 第 8 个疗程用 VLDLEx 方案 (具体用法见上文所述), 第 9 个疗程用大剂量甲氨蝶呤加亚叶酸钙方案。维持及加强治疗方案与上述国内方案基本相同, 维持用巯嘌呤加甲氨蝶呤及泼尼松加长春新碱交替; 加强用 VLDLEx 方案、COADex (具体用法见上文所述)、依托泊苷加阿糖胞苷交替应用。每次强化治疗结束, 用大剂量甲氨蝶呤方案 1 次, 累计 5~7 次后不再应用大剂量甲氨蝶呤。三联鞘注第 1 个月诱导治疗时每周 1 次, 共 4 次; 第 2 个月起在强化治疗的 9 个疗程期间, 每月 1 次; 维持治疗期间, 每半年 1 次; 总疗程 3~5 年。

[参考文献]

- [1] 吕善根. 儿童难治性急性白血病的诊断和治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17 (6): 325-326.
- [2] 吴梓梁. 应用超大剂量阿糖胞苷化疗方案治疗小儿急性非淋巴细胞白血病的初步体会 [J]. 新医学, 2007, 38 (10): 637-638.

(收稿日期: 2008-04-01)

(编辑: 林薇薇)

(责任编辑: 朱佩玲)

医生手记 食管、胃多发性原发癌 1 例

青海刚察县人民医院内科 (812300) 王伟山 李赛措

患者女, 41 岁。因左上腹阵发性疼痛、呕吐 1 月余于 2007-08-09 入院。患者于 1 个月前无明显诱因出现左上腹饱胀、疼痛, 疼痛无规律性, 伴反酸、纳差、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 无发热、黄疸等症状及黑便史。既往无高血压、糖尿病、腹部外科手术史。体格检查: 体温 36.8°C , 脉搏 72 次/分, 呼吸 21 次/分, 血压 $100/70 \text{ mmHg}$ ($10 \text{ mmHg}=1.33 \text{ kPa}$)。皮肤、黏膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 心、肺检查无异常, 腹平软, 左上腹部轻压痛, 全腹未触及包块。实验室及辅助检查: 血红蛋白 100 g/L , 白细胞 $5 \times 10^9/\text{L}$, 粪潜血试验 (+)。X 线胸片未见异常。腹部 B 超示肝、胆、胰、脾、双肾均未见异常。胃镜检查: ①食管中、下段距中切牙 30 cm 处黏膜广泛隆起样改变, 表面糜烂, 糜烂面相互融合, 局部溃疡形成, 溃疡边缘不整齐, 基底污秽, 质脆, 触之易出血; ②胃窦部近幽门口处黏膜广泛水肿, 并有一大小约 $3 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 的不规则样隆起, 表面充血, 与周围边界清楚; ③贲门、胃底、胃体黏膜形态良好。胃镜下诊断: 进展期食管

癌 (溃疡型), 胃窦癌 (Bormann I 型)。取 2 处病变组织送病理学检查。病理诊断: 食管组织重度非典型增生、癌变, 胃窦腺癌。最后诊断: 食管、胃多发性原发癌。患者于 2007-08-12 转上级医院手术治疗 (具体不详)。

消化道邻近器官的多发性原发肿瘤报道少见, 多发性原发肿瘤的 W aren 诊断标准为: ①每个肿瘤必须是恶性; ②每个肿瘤具有特殊的病理形态; ③必须排除其为转移性。多发性原发肿瘤的治疗以手术为主, 早期发现、早期治疗可延长患者生命。本例胃镜下食管、胃窦同时发现病变, 并独立存在, 胃镜下贲门、胃底、胃体黏膜形态良好。B 超、X 线检查示周围其它器官正常, 符合多发性原发癌的诊断。笔者体会, 胃镜对本病的发现很重要, 内镜医师在胃镜检查时应特别注意各部位黏膜的异常变化, 一旦发现黏膜有异常, 应及时取活组织送病理检查, 提高肿瘤的早期发现率, 对经病理确诊的患者进行早期治疗, 以改善肿瘤患者的预后^[1]。

[参考文献]

- [1] 朱兆华. 消化内镜技术的新进展 [J]. 新医学, 1997, 28 (6): 325-326.

(收稿日期: 2008-03-28)

(编辑: 杨江瑜)