

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0001-03

儿童急性白血病的化学治疗

【作者】 臧晏

首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

【中图分类号】 R733.71; R730.53

【文献标识码】 B

化学治疗简称化疗,是治疗肿瘤及免疫性疾病的一种手段。21世纪人类已征服了很多不治之症,使之成为可治并且可以治愈的疾病,儿童白血病就是其中之一。在20世纪60年代,白血病预示着死亡。随着科学技术的进步,抗癌药物不断产生,儿童白血病中急性淋巴细胞白血病5年缓解率已达70%~80%^[1,3],急性髓性白血病5年缓解率也达40%~50%^[2,9],比骨髓移植的成活率要高,所以儿童白血病应该首选化疗。

1 急性淋巴细胞白血病(ALL)

ALL占儿童白血病的60%~70%^[2,5],现代诊断和分型主要依靠形态(M)、免疫(I)、染色体(C)和分子生物学(M),称之为MICM分型^[5,6,7]。根据发病年龄、白细胞总数、肝脾和淋巴结大小、免疫分型、染色体变化、有无脑膜和睾丸受累等诸多因素,将ALL分为标危(SR)、高危(HR)、中危(MR)3类^[4],以采取不同的化疗方案。ALL化疗分下述几个阶段:

1.1 诱导缓解期(induction remission)

即在短期内联合几种化疗药物,将肿瘤细胞从不同的角度尽快消灭,称为“缓解”。当前国内外绝大多数医院采用VDLP方案^[5,6],即:长春新碱(Vincristine, VCR)1.5mg/m²,静脉注射每周一次,连续4周, d1、8、15、22;地塞米松(Dexamethasone, Dex)6mg/(m²·d),口服28d;柔红霉素(Daunorubicin, DNR)30mg/(m²·d),静脉滴入, d1、2;左旋门冬酰胺酶(L-Asparaginase, L-Asp)8000IU/m²,隔日肌肉注射一次,共8次,用前做皮肤过敏试验。用药前后5d及用药中低脂饮食,检查出凝血时间及肝肾功能、血尿酸粉酶。

1.2 巩固期

标危者用CAT方案^[6,8],即环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)800mg/m²,加入生理盐水400mL静脉点滴,注意碱化尿液,可用碳酸氢钠静滴或口服;阿糖胞苷(Cytarabine, Ara-C)100~150mg/(m²·d),肌肉注射5~7d;巯嘌呤(Mercaptopurine, 6-MP)75mg/(m²·d),口服7d。

高危者则用替尼泊苷(Teniposide, VM26)150mg/m²,加入生理盐水400mL中,缓慢静滴,每3d一次,共3次。同时用Ara-C 100mg/(m²·d),连续肌注7d,或300mg/m²静脉点滴,每3d一次,共3次。

1.3 庇护所治疗

在巩固治疗后进行庇护所治疗,目的是消灭脑膜、睾丸等隐蔽场所的白血病细胞。

大剂量甲氨喋呤(MTX)+四氢叶酸钙(CF)解救,标危病例MTX 3g/m²,首剂1/10,在30min内点滴,余量在6h或12h,也可在24h内均匀静滴,于36h后开始用四氢叶酸钙30mg/m²分别静滴、肌注和口服,每6h一次,共6~8次。

高危病例则用MTX 5g/m²+CF解救8~10次,每10d一轮,连续3轮,同时在MTX进入2h后行鞘内注射,一共3次。具体药量见1.7。

由于MTX损伤粘膜,在用药期间应注意口腔、肛周等部位的清洁,可涂抹甲氨叶酸钙。

1.4 强化治疗

用VM26+Ara-C和COPD交替轮回,每3个月1次,剂量见前述。

1.5 维持治疗

长春新碱+强的松,用1周,剂量见诱导方案

- MP + MTX(30mg/m²) ,连用 3 周。每 4 周一疗程 , 每 3 个月一轮回。

1.6 早期强化^[9,10]

在庇护所治疗后 ,重复诱导缓解方案 ,其中柔红霉素 30 ~ 40mg/m² 用 1 次 ,左旋门冬酰胺酶用 600IU/m² 隔日肌注一次 ,共 6 次。

1.7 鞘内注射

由于化疗药物多数不能透过血脑屏障 ,因此在化疗 d1、8、35 均做鞘内注射 ,剂量见表 1。

表 1 不同年龄患儿鞘内注射治疗 ALL 所需化疗药物的剂量(mg)

年龄	MTX	Ara - C	Dex
<1 岁	5	15	2
1 ~ 3 岁	10	20	2
>3 岁	12.5	20 ~ 30	4

2 脑膜白血病

脑脊液中白细胞 > 10/mm³ 或找到白血病细胞即可诊断。当患儿脑脊液压力增高、蛋白增高时应密切观察 ,连续做鞘注。对脑膜白血病患者应全身化疗重新诱导 ,同时第一周隔日鞘注一次 ,共 3 次 ;当后两次脑脊液正常时 ,第二周每 3d 鞘注一次 ,共 2 次 ;随后每周一次 ,共 2 次 ;其后每 2 周一次 ,共 2 次 ;每 4 周一次 ,共 2 次 ;最后每 8 周一次直到停药。

3 急性髓性白血病(AML)

根据 MICM 分型^[3,5,6,8] ,其中包括 M₁、M₂、M₃、M₄、M₅、M₆ 和 M₇。此外还有少见类型的白血病 ,其化疗有各种方案 ,各家公认的方案是 :

3.1 IA 方案

即去氧柔红霉素(Idarubicin ,Zavedos)8 ~ 10mg/m² 连用 2 ~ 3d。此药作用强 ,价格贵 ,疗效好 ,但副作用也大 ,主要是抑制骨髓。不但可治疗 AML ,对 ALL 也有效 ,为二线药。Ara - C 100mg/(m² · d) ,肌肉注射 ,连用 5d。

3.2 DAE

即柔红霉素(D) 30 ~ 40mg/(m² · d) × 3d ,Ara - C 100mg/(m² · d) 连用 7d 称为 DA3 - 7 方案 ,加依托泊

苷(Etoposide ,VP16)100mg/(m² · d) ,加入生理盐水静脉点滴 ,连用 3d ,总称 DAE 方案。它对 AML M₁、M₂、M₄、M₅ 均为首选 ,一般重复 2 ~ 3 次 ,80% 以上病人可获完全缓解(CR)或部分缓解(PR)。

3.3 大剂量或中剂量 Ara - C

2 ~ 4g/ m² 每 12h 一次 ,连用 3d。此方案作用强 ,骨髓抑制也严重 ,最好注意消毒隔离或在层流室中应用。

3.4 HA 或 HAE

即高三尖杉脂碱(Homoharringtonine ,H)5mg/(m² · d) ,静滴 ,连续 5d ,Ara - C 100mg/(m² · d) × 7d 和依托泊苷 100mg/(m² · d) × 3d。

3.5 VM26 + Ara - C

具体见 ALL 部分 ,VM26 150mg/(m² · d) + Ara - C 100mg/(m² · d) 连用 3 ~ 5d。

3.6 TA

6 - MP + Ara - C 多用在病情缓解后 ,6 - MP 75mg/(m² · d) × 5d ,Ara - C 100mg/(m² · d) × 7d。

3.7 MA

米托蒽醌(Mitoxantrone) + Ara - C。米托蒽醌 8mg/(m² · d) × 3d + Ara - C 100mg/(m² · d) × 5d。

3.8 维甲酸(ATRA)^[8]

用于治疗 AML M₃ 早幼粒细胞白血病 ,剂量 20 ~ 40mg/(m² · d) 口服 ,一般用 4 周可达 CR。但有些病人不适应 ,用药后出现颅压升高 ,白细胞急剧上升至 > 100 × 10⁹/L ,此时应用 DAE 化疗。ATRA 的问世大大降低了 APL 发生弥漫性血管内凝血(DIC)的问题 ,提高了缓解率 ,目前公认 M₃ 为 AML 中疗效最好的白血病。

3.9 三氧化二砷和雄黄制剂^[8]

此疗法是由中国专家发明的 ,在成人 APL 中取得非常好的疗效。由于两种制剂均为毒物 ,在儿童中应用未广泛开展。

3.10 AML 合并中枢神经系统白血病

此病较少见 ,一般每 3 个月鞘注一次 ,主要用 Ara - C 与 Dex。剂量见 ALL。

4 儿童白血病化疗中的并发症^[4,5,8]

4.1 感染

由于联合化疗使病人骨髓抑制,机体抵抗力下降,可以发生各种感染,此时应针对不同病原菌选用高效广谱抗生素。尤其应该注意,一些非致病菌如卡氏肺囊虫会造成卡氏肺囊虫肺炎,临床出现呼吸窘迫(ARDS),只有复方新诺明(SMZco)才可治疗,为此化疗期间每周都必须服SMZco 25~50mg/(kg·d),用3d停4d,加以预防。

4.2 出血

化疗药物可引起血小板减少,当血小板 $<20 \times 10^9/L$ 会自发出血,所以应输入新鲜血或血小板。

4.3 肿瘤溶解综合征

当病初白细胞 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时,化疗药物急剧破坏瘤细胞,使细胞碎片堵塞了微循环,发生微血栓,引起高尿酸血症等。因此对高白细胞的病人应先用强的松 $40\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,口服一周,同时水化碱化。

4.4 粒细胞减少或缺乏

联合化疗严重抑制骨髓,使白细胞(WBC)下降,当 $\text{WBC} < 3 \times 10^9/L$ 时,中性粒细胞绝对值 $< 1 \times 10^9/L$ 为减少, $< 0.5 \times 10^9/L$ 为缺乏。此情况下最容易发生感染,应选用升白药物,如升白能(GM-CSF) $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,皮下注射,连用5d左右;惠尔血(G-CSF) $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,皮下注射或静滴;国产升白药有吉拉芬、瑞白、特尔立等。

儿童白血病患者经过化疗很大一部分可以获救,但在应用中应注意化疗个体化,绝不要一味沿用方案而不顾病人的反应,机体不是机器,个体间都有些差异,对化疗敏感性不同。我们的经验是:①对于化疗敏感的儿童,要注意寻求合适的药量,使之既能维持

骨髓缓解,又能保持机体平衡状态。②对于化疗效果不理想的患儿,应及时更改方案或调整剂量。③对体质差的患儿,化疗选择弱方案,加强支持;对体质强者,则应选择强有力的治疗方案。④要密切观察每个患儿微小的变化,及时处理。

总之,治疗白血病首要的目的是让每个患儿都能生存。虽然经济是化疗进程中的一个难题,但不能认为没钱就不能治疗。经济方案不断在国内产生,它同样治疗了不少贫困儿童。可以说立足于治,就有希望。

【参考文献】

- [1] 吴敏媛,胡亚美,赵舍,等. 205例儿童急性淋巴细胞白血病疗效分析. 中华血液学杂志,1994,15:248
- [2] Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr. Clin North Am, 1997,44:831
- [3] 赵新民,张永红,胡亚美,等. 儿童髓系白血病临床研究. 中华血液学杂志,1998,19(1):6~9
- [4] 黄绍良主编. 小儿血液病临床手册. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2000:9
- [5] 胡亚美,江载芳主编. 实用儿科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2003:2199~2213
- [6] 孙桂香. 小儿急性白血病诊疗建议(修订草案). 中华儿科杂志,1993,31:285
- [7] 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 第2版. 北京:科学出版社,1998:171~193
- [8] 陆道培. 血液病治疗学. 北京:科技出版社,1992:152
- [9] Pui CH. Childhood Leukemias. N Engl J Med, 1995,332:1618
- [10] Evans LiE, Relling MV, Rodmon JH, et al. conventional with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med, 1998,338:499m

机械通气学习班通知

为满足临床医生学习掌握呼吸机的基础理论和临床应用知识的需要,进一步提高我国机械通气临床应用水平,北京解放军总医院将继续举办全国“机械通气临床应用学习班”,由俞森洋教授主讲,邀请国内著名呼吸界专家罗慰慈、刘又宁、王辰、蔡柏蔷、林江涛教授等讲课。记继续教育学分8分[国家级继续医学教育项目编号2004-03-02-033(国)]。时间暂定为2004年10月10日至15日,欢迎报名参加。

报名截止时间 2004年9月25日

联系人 北京复兴路28号 解放军总医院南楼呼吸科 100853

刘庆辉 李文兵

电话:010-66939623,66937674 BP:010-66939115

呼李文兵或高德伟

E-mail: qinghuiliu@msn.com 或 wenbingli7@sohu.com 或 gaodw301@sina.com