

儿童急性淋巴细胞白血病 45 例疗效及预后分析

陈 纯, 黄绍良, 方建培, 钟凤仪, 岑丹阳

(中山医科大学孙逸仙纪念医院儿科, 广东 广州 510120)

摘要: 【目的】回顾和探讨 45 例儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)强化疗的疗效和预后因素。【方法】回顾分析 1995 年 1 月~1998 年 3 月收治的 45 例 ALL, 其中坚持治疗者 39 例, 标危型 ALL(SR-ALL)32 例, 高危型 ALL(HR-ALL)7 例; 22 例按新华(XH)88 方案治疗, 5 例早期治疗按荷兰改良方案治疗, 12 例按中山医科大学 97 方案。【结果】45 例 4 周内完全缓解(CR)率 SR-ALL 组为 97.14%, HR-ALL 组为 80.00%; 6 周内 CR 率 SR-ALL 组为 100%, HR-ALL 组为 90.00%。HR-ALL 组 1 年持续完全缓解(CCR)率和 3 年 CCR 率分别为 85.71%(6/7)和 71.43%(5/7); SR-ALL 组 1 年和 3 年 CCR 率分别为 96.88%(31/32)和 85.00%(17/20)。两组之间无统计学差异($P > 0.05$)。按寿命表统计预期 5 年 CCR 率和生存百分率分别为 80.30%和 83.21%。【结论】早期联合强烈化疗缩小了 HR-ALL 与 SR-ALL CCR 无病生存(EFS)的差距; 白细胞数的高低不能完全决定其预后; 如何更准确地诊断中枢神经系统白血病值得认真探讨。

关键词: 白血病; 淋巴细胞, 急性/治疗; 预后

中图分类号: R733.71 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)02-0150-04

Analysis of the Efficacy and Predictions in 45 Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

CHEN Chun, HUANG Shao-liang, FANG Jian-pei, ZHONG Feng-yi, CEN Dan-yang

(Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To review and explore the efficacy and predictions of 45 children with acute lymphoblastic leukemia from 1995 to 1998. 【Methods】39 cases could insist on chemotherapy in 45 ALL (32 SR-ALL; 7 HR-ALL), 22 were treated according to XinHua 88 protocol, 5 Dutch improved protocol, and 12 SUMS 97 protocol. 【Results】The complete remission (CR) rate in 4 weeks of SR-ALL group ($n = 32$) and HR-ALL group ($n = 7$) were respectively 97.14% and 80.00%; the CR rate in 6 weeks of SR-ALL group and HR-ALL group were 100% and 90.00% respectively. One year continued complete remission (CCR) rate and three years CCR rate of SR-ALL group were 96.88% (31/32) and 85.00% (17/20) respectively, and those of HR-ALL group were 85.71% (6/7) and 71.43% (5/7). There were no differences statistically between HR-ALL group and SR-ALL group ($P > 0.05$). The expectant CCR over 5 years and the survival percentage were calculated 80.30% and 83.21% according to the life-span table. 【Conclusion】Early united strong chemotherapy decreased the gap of CCR and event free survival between two groups; the number of white blood cells couldn't determine completely the predictions of the patients; how to diagnosis central nervous system leukemia accurately would remain to be studied.

Key words: leukemia; lymphoblastic, acute/therapy; prognosis

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的血液系统恶性肿

收稿日期: 2000-05-08

作者简介: 陈 纯(1967-) 女, 江苏无锡人, 临床在职博士生, 主治医师, 专业儿科血液学, 导师黄绍良教授, 研究方向移植免疫。

瘤之一。随着化疗的不断改进和人们对白血病的认识,儿童 ALL 的完全缓解 (complete remission, CR) 率和 5 年以上无病生存 (event free survival, EFS) 已有很大提高。本文总结了本院自 1995 年 1 月至 1998 年 3 月接受治疗的 45 例儿童 ALL, 对其疗效和预后等因素作回顾和探讨。

1 资料和方法

1.1 对象

患者为 1995 年 1 月~1998 年 3 月诊治的儿童 ALL 58 例, 其中能依从治疗者 45 例: 男性 35 例, 女性 10 例。发病年龄 1 岁 2 个月~13 岁, 中位年龄 6.5 岁。高危型 ALL (high risk-ALL, HR-ALL) 10 例, 标危型 ALL (standard risk-ALL, SR-ALL) 35 例。

1.2 诊断及分型

1.2.1 分型 按 1993 年北海全国小儿血液病会议制定标准, 并进行 MIC 分型: ①细胞形态学检查: 专人操作, 按照 FAB 标准分型共 45 例, 其中 L1 型 34 例, L2 型 11 例; ②免疫学分型: 采用流式细胞仪技术, 专人操作。共检查 29 例, 其中普通型 18 例, 前 B 型 4 例, 成熟 B 型 3 例, T 细胞型 4 例; ③遗传学检查: 高分辨 G 分带技术, 专人检测。共检查 13 例, 其中亚二倍体 1 例, 超二倍体 3 例, 其余 9 例未见异常。

1.2.2 中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL) 的诊断标准 按 1993 年全国会议标准^[1]。

1.2.3 睾丸白血病 (testicle leukemia, TL) 的诊断 按 1993 年全国会议标准^[1]。

1.2.4 疗效标准 按全国统一标准^[2]。

1.3 治疗方法

1.3.1 新华 (XH) 88 方案^[3] 22 例, 其中 HR-ALL 3 例, SR-ALL 19 例。

1.3.2 荷兰改良方案^[4] 5 例, 其中 HR-ALL 2 例, SR-ALL 3 例。①诱导缓解采用 COLDex 方案: 环磷酰胺 (CTX) 800 mg/m²·d, 静脉点滴, 第 1 天; 长春新碱 (VCR) 1.5 mg/m²·d, 静推, 第 1, 8, 15, 22, 29 天; 左旋门冬酰胺酶 (L-ASP) 10 000 U/(m²·d), 静脉点滴, 隔天 1 次, 第 15~35 天; 地塞米松 (Dexamethasone) 6 mg/(m²·d), 口服, 第 1~42 天。

②庇护所预防: 采用鞘内注射甲氨喋呤 (MTX)、阿

糖胞苷 (Ara-C)、Dexamethasone 及大剂量甲氨喋呤 (HDMTX) (2~3 g/m²) 冲击疗法预防 CNSL; 诱导期每 2 周鞘注 1 次, 维持治疗期每 2~3 个月鞘注 1 次。鞘注 MTX 及 Ara-C 剂量按年龄计算^[5]。HDMTX (2~3 g/m²) 用法同 XH-88 方案。③早期强化方案同 XH-88 方案。

1.3.3 中山医科大学 (SUMS) 97 方案 共 12 例, 其中 HR-ALL 2 例, SR-ALL 10 例。①诱导阶段 VDLDex 方案: VCR 1.5 mg/(m²·d), 静脉推注, 第 1, 8, 15, 28 天; 柔红霉素 (DNR) 30 mg/m²·d, 静脉推注, 第 2, 3 天, 如第 2 周骨髓未 CR 者于第 15 天追加 1 次, 其中 3 例经济许可者改用去甲氧柔红霉素 (IDA) 10 mg/(m²·d), 静脉推注, 第 2, 3, 4 天; L-ASP 6 000~10 000 U/m², 静脉点滴, 隔天 1 次, 第 15~31 天; Dexamethasone 6 mg/(m²·d), 口服, 第 1~28 天。②巩固阶段 CAT 方案: CTX 600~800 mg/(m²·d), 静脉推注, 第 1 天; Ara-C 150 mg/(m²·d), 静脉推注, 第 1~7 天; 6-巯基嘌呤 (6-MP) 75 mg/m²·d, 口服, 第 1~7 天。③庇护所预防: HDMTX 2~3 g/m², 同时用 VP 方案一周, 每隔 7~10 d 一次, 共 3 个疗程, MTX 用法同 XH-88 方案。早期强化治疗采用 VM26+Ara-C: 均为 300 mg/m², 静脉点滴, 第 1, 4, 8, 11 天。维持治疗和定期加强治疗均同 XH-88 方案。其中 3 例合并 CNSL 者作颅脑放疗, SR-ALL 8GY, HR-ALL 20GY。维持治疗时间 SR-ALL 3~3.5 年, HR-ALL 3.5~4 年。

1.3.4 失访 5 例失访。另 1 例放弃治疗

1.4 统计学方法

化疗满 2 周者列入统计 CR 率, 完成整个早期化疗并进入正规维持治疗和定期强化治疗者, 以及在早期治疗中与治疗相关的死亡率均统计其持续完全缓解率 (continued complete remission, CCR)。随访日期统计至 2000 年 3 月, 随访时间 24~63 个月, 中位时间 32 个月。SR-ALL 组和 HR-ALL 组 1 年和 3 年 CCR 率比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 诱导缓解

45 例 (HR10, SR35) 患儿诱导缓解 2 周内 CR 者 22 例, 4 周内者 20 例, 总 CR 率 93.33%, 平均时间 (22.7±9.7) d。4 周内 CR 率 SR-ALL 组 34/35

为 97.14%, HR-ALL 组 8/10 为 80.00% (2 例成熟 B 型未缓解)。6 周内 CR 率 SR-ALL 组为 100%, HR-ALL 组为 90.00%。

2.2 远期疗效

45 例患儿中 CR 者 1 例自动放弃治疗, 5 例因经济原因失访, 失去治疗机会者占 13.33%。坚持治疗者 39 例, 其中 SR-ALL 32 例, HR-ALL 7 例。HR-ALL 组 1 年 CCR 率和 3 年 CCR 率分别为 85.71% (6/7) 和 71.43% (5/7); SR-ALL 组 1 年和 3 年 CCR 率分别为 96.88% (31/32) 和 85.00% (17/20)。两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。本组 39 例患儿按寿命表统计预期 5 年 CCR 率和生存百分率分别为 80.30% 和 83.21%。1995 年的 8 例患儿至今 CCR 5 年者 5 例 (62.50%), 1996~1997 年的 19 例患儿至今 CCR 3 年者 14 例 (73.68%), 现完全停药者 8 例。1998 年的 12 例患儿至今 CCR 2 年者 12 例 (100%)。目前 SR-ALL 仍 CCR 者 12 例 (100%), HR-ALL 仍 CCR 者 5 例。中位 CCR 和存活时间是 34 个月 (12~63 个月)。

2.3 复发

39 例中初次骨髓复发者 2 例 (HR 均为成熟 B 型), 1 例为 6 周内后 11 个月骨髓复发, 另 1 例于 TL 后 18 个月发生 CNSL 与骨髓复发, 初次骨髓复发 (2/39 例) 率为 5.12%。

2.4 髓外白血病

CNSL 者 7 例, 1 例在骨髓浸润时期 (开始诱导治疗时) 合并 CNSL, 余 6 例在 CR 后发生 CNSL, 其中 6 例均脑脊液 (cerebral spinal fluid, CSF) 沉渣涂片见幼稚细胞, 2 例 WBC 数 > 5 个/ μl , 头颅磁共振成像呈现白血病改变者 1 例。CNSL 发生率是 17.95% (7/39)。2 例合并 TL, 时间为 CR 后 37 个月和 46 个月, 均为 SR-ALL。

2.5 死亡原因

本组患儿死亡 6 例, 占 15.38% (6/39), 其中 SR-ALL 4 例, HR-ALL 12 例。1 例死于骨髓抑制后颅内出血、败血症, 1 例死于 CNSL、TL、骨髓复发, 1 例死于 HDMTX 引起的大疱性皮炎合并败血症, 3 例死于骨髓复发。死亡时间在 CR 后 12~39 个月, 中位时间 23 个月。

3 讨论

3.1 关于早期联合强化疗

目前儿童 ALL CR 已达 95% 以上, 70% 以上的儿童 SR-ALL 可获 5 年以上无病生存, 相当一部分患儿可长期存活甚至治愈。而强烈的诱导治疗是获得长期 EFS 的关键。本组病例早期治疗诱导缓解阶段采取 VDLDex (37 例), COLDex (5 例), IDA+VLDex (3 例), 4 周内 CR 达 93.33%, 取得了与报道^[3] 一致的效果。强化疗使 HR-ALL 的 CCR 率与 5 年 EFS 提高, 从而缩小了与 SR-ALL CCR 和 EFS 的差距, 本组患儿 HR-ALL 与 SR-ALL 3 年的 CCR 率分别为 71.43% (5/7) 和 85.00% (17/20)。强联合化疗使长期生存的病例日益增多, 但由此引起的生存质量问题也日益受到重视。如何实施个体化治疗, 既达到 CCR 和 EFS 的最佳疗效, 又可降低药物的毒副作用, 提高生存质量, 节省医疗费用, 是目前医务工作者面临的问题。荷兰全国协作组报告^[4] 206 例非高危 ALL 的治疗, 诱导缓解用 VLP, CR 后用大剂量 MTX 每周 1 次, 共 3 次后用 6MP 及 MTX 5 周与 VP 2 周序贯维持治疗, 期间三联鞘注预防 CNSL, 8 年 EFS 达 81% \pm 3%。本组患儿中 5 例用荷兰改良方案, 除 1 例死于 HDMTX 引起的大疱性皮炎合并败血症外, 余 4 例均 CCR 达 3 年。此种化疗策略值得更大宗病例的观察。

3.2 关于高白细胞性白血病

急性白血病外周血白细胞 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 者称高白细胞性急性白血病, 其预后不良, 死亡率高, 死因主要为颅内出血^[5]。早期合理治疗对降低死亡率、合并症发生率具有重要意义。HR-ALL 组 7 例中 5 例为高白细胞性 ALL。7 例均达 CR, CR 率为 100%, 1 例于 11 个月时骨髓复发而放弃治疗后 1 个月死亡, 其余 6 例均 CCR (24~63 个月)。我们的做法是: ① 尽早应用血细胞分离机或以换血疗法降低其体内白细胞负荷; ② 或以 VP 方案初治 1 周, 使 WBC 数降至 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 或小于原来的 1/3 时再化疗; ③ 给以充分的液体, 碱化尿液; 避免过多输注红细胞; 输注低分子右旋糖酐、小剂量肝素及复方丹参注射液以疏通微循环和降低血液粘稠度; ④ 口服别嘌呤醇以防止尿酸性肾病。吴敏媛等^[6] 认为 5 年 EFS 与患儿 WBC 数高低、ALL 的临床分型、性别无明显关系, 而与治疗方案、缓解时间和年龄有明显关系。本组高危患儿 1 年 CCR 率和 3 年 CCR 率分别为 85.71% 和 71.43%, 除 1 例确诊时

已合并 CNSL 外,未发现合并 CNSL。1例13岁女孩, WBC $98.7 \times 10^9/L$, 肝肋缘下 8 cm, 脾肋缘下 6 cm, 免疫分型普通型, VP 诱导 1 周后用 VDLDEX, 治疗第 4 天 WBC 降为 $3.0 \times 10^9/L$, 1 周内 CR, 患儿在第 1 年治疗后因经济困难放弃治疗, 现 CCR 3 年。可见外周血白细胞数的高低不能完全确定其预后, 而患者对化疗的敏感性、早期 CR 时间等因素与预后关系更为密切。

3.3 关于 CNSL

本组 39 例按国内 93 年 CNSL 诊断标准发生率达 17.95% (7/39), 比文献报道高。CNSL 出现时间为 3~43 个月, 中位时间 8 个月。7 例中 5 例予 HDMTX+三联鞘注 1~3 次后 CSF 检查恢复正常, 2 例予 HDMTX+三联鞘注+颅脑放疗(20GY)。7 例中 3 例 CSF 仅有少量白血病细胞而细胞数正常, 予 HDMTX 和三联鞘注, 1 例至今无病生存 1 年余, 2 例已停化疗, 现无病生存分别达 3 年和 4 年。而 1 例颅脑放疗(20GY)后 CSF 细胞数正常, 但沉渣涂片可见“白血病细胞”, 未予三联鞘注, 分别于放疗后 1 周、2 周动态观察 CSF, 发现沉渣涂片“白血病细胞”逐渐减少, 1 个月后自行消失。Bernd 等^[7]报道在多种原因的刺激下, 如病毒感染、鞘内注射等, CSF 中淋巴细胞可向淋巴母细胞转化, 形态学上很难与白血病细胞鉴别。强化疗后肿瘤细胞形态可发生改变, 造成两者辨认困难。本组上述 4 例的“CNSL”分别于停止治疗后 3~16 个月出现“CNSL”, 无任何临床症状, 故可能属于这种情况。若按德国 BFM 的诊断标准, CSF 中 WBC 数 > 5 个/ μL , 伴有白血病细胞才确诊为 CNSL, 故

本文中 4 例仅为可疑 CNSL, 修正后的发生率为 7.69%。因此对目前 CNSL 诊断标准值得认真探讨后加以修改, 从而更准确地诊断 CNSL, 减少由此引起的治疗相关毒副作用和提高患儿生活质量。

参考文献:

- [1] 孙桂香, 顾龙君整理. 小儿急性白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(5): 285.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第2版. 天津: 科技出版社, 1996. 190~193.
- [3] 顾龙君, 姚慧玉, 薛惠良, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病早期连续强烈化疗新华(XH)-88 方案 57 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 1994, 15(2): 76.
- [4] Veerman A J P, Hallen K, Kamps W A, *et al.* High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in Non-High Risk childhood acute lymphoblastic leukemia results of protocol All VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(3): 911.
- [5] 张克俭. 高白细胞性急性白血病与早期死亡、颅内出血的关系[J]. 临床血液学杂志, 1995, 8(1): 35.
- [6] 吴敏媛, 赵全, 胡亚美, 等. 205 例儿童急性淋巴细胞白血病疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 1994, 15(5): 248.
- [7] Bernd R, Kran Z, Eckhard R, *et al.* Immunocytochemical identification of meningeal leukemia and lymphoma with minute-coated slides permit multimarker analysis even with minute cerebrospinal fluid cell specimens[J]. Blood, 1989, 13(7): 1942.

(编辑 关淡庄)

·简讯·

《现代感染性疾病与传染病学》正式出版

由全国著名的传染病学专家彭文伟教授主编、科学出版社出版的《现代感染性疾病与传染病学》, 现已正式面世。该书是由国内 27 所著名医学院校、科学研究和医疗机构的 164 名从事基础学科与临床医学专家联合编写的, 其中有院士 4 名。该书是建国以来出版的第一部从不同角度来阐述感染性疾病和传染病的大型专著。融合感染性疾病和传染病学一起编写, 内容包括分子生物学、微生物学、免疫学、寄生虫学、药理学、病理学; 呼吸系统、消化系统、心血管系统、泌尿生殖系统、血液系统、神经内科学; 传染病学; 流行病学; 泌尿、烧伤、神经、骨关节外科学; 妇产科学、眼科学、耳鼻喉及头颈外科学、皮肤性病学、肿瘤学、影像学、临床检验学等 25 个学科, 在国内尚属首次。

该书共分 4 篇: 第 1 篇阐述感染性疾病的基础理论和防治原则; 第 2 篇为各病原体感染的病原学、流行病学、发病机制与病理改变; 第 3 篇主要介绍全身各器官系统感染的临床表现、诊断、治疗与预防的最新理论和实践知识; 第 4 篇阐述我国法定传染病的防治原则和方法。可为临床医师提供最现代化的知识和最先进的诊断和治疗方法, 为基础学科的研究人员提供与各临床学科相关的最先进的理论与实践相结合的知识, 对今后研究的方向有指导作用。

(冯世容)