

· 论 著 ·

两种不同方案治疗儿童急性淋巴细胞 白血病疗效分析

潘凯丽¹, 成胜权¹, 钱新宏¹, 尚磊²

(第四军医大学西京医院 1. 儿科; 2. 统计教研室, 陕西 西安 710032)

[摘 要] 目的 比较两种治疗方案对小儿急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗的近期完全缓解率(CR)与持续完全缓解(CCR), 探讨影响小儿 ALL 长期生存的有关因素。方法 根据化疗方案所用药物不同将 44 例患儿分为 2 组: 一般化疗组(A 组), 诱导治疗采用 VCP(长春新碱、环磷酰胺、强的松), 庇护所预防使用二联鞘注(甲氨喋呤、地塞米松), 维持治疗使用 6-巯嘌呤与甲氨喋呤, 加强强化用 VCP 及 COAP(长春新碱、环磷酰胺、阿糖胞苷、强的松)交替; 强烈化疗组(B 组), 按照 1993 年广西北海会议制定的小儿急性白血病诊疗建议进行序贯治疗, 其中大剂量甲氨喋呤(HD-MTX)采用每次 $1.5 \sim 2.0 \text{ g/m}^2$ 及三联鞘注(甲氨喋呤、阿糖胞苷、地塞米松)。结果 两种方案经过 4 周治疗 44 例患儿均获 CR, 但达到 CR 的时间 A 组为 (3.83 ± 0.41) 周, 长于 B 组 (3.00 ± 0.82) 周 ($P < 0.05$)。CCR A 组为 (20.31 ± 16.71) 月, 短于 B 组 (43.5 ± 25.6) 月 ($P < 0.05$)。二组复发率 A 组为 66.7%, 高于 B 组 32.5% ($P < 0.05$)。2 组化疗期间合并感染的发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 强烈化疗组不仅近期完全缓解所用时间短, 而且在 CCR 及预防疾病复发上明显优于一般化疗组, 虽然强烈化疗后合并各种感染的机会增多, 但只要积极采取相应的预防措施, 取得家长的密切配合可以使其发生率降低。

[关 键 词] 急性淋巴细胞白血病; 化疗; 疗效; 儿童

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2001)06-0630-03

Therapeutic Effects of 2 Different Treatment Regimes on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

PAN Kai-Li, CHENG Sheng-Quan, QIAN Xin-Hong, et al.

Department of Pediatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: **Objective** To compare the complete remission (CR) and continuous complete remission (CCR) resulting from two different treatment regimes for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to explore the factors that could affect the long-term survival of ALL patients. **Methods** Forty-four patients were divided into two groups according to the chemotherapeutic regimes. In the conventional chemotherapy group (Group A, $n=12$), VCP (VCR, CTX, Pred) was used in remission induction therapy; MTX and Ara-C were used in prophylactic therapy of extramedullary leukemia; 6-MP and MTX were used in maintenance therapy; and VCP and COAP (VCR, CTX, DXM and Pred) were used alternatively in consolidation and intensification. In the intensified chemotherapy group (Group B, $n=32$), the recommended regime for treating ALL laid down at the Buihai Convention in Guangxi, in 1983 was followed, though the dosage of HD-MTX was $(1.5 \sim 2.0) \text{ g/m}^2$ each time instead of the recommended dosage. **Results** After 4 weeks of treatment, CR was obtained in all of the 44 patients. But to obtain CR, it took (3.83 ± 0.41) weeks in Group A and (3.00 ± 0.82) weeks in Group B ($P < 0.05$). To obtain CCR, it took (20.31 ± 16.71) months in Group A and (43.5 ± 25.56) months in Group B ($P < 0.05$). There was significant difference in the incidence of recurrence between Group A and Group B (66.7% vs 32.5%, $P < 0.05$). No significant difference was found between the two

收稿日期: 2001-03-02; 修回日期: 2001-07-23

作者简介: 潘凯丽(1954-),女,硕士,副教授。

groups in the occurrence of complications during the chemotherapy. **Conclusions** Patients of the intensified chemotherapy group not only obtained CR within a shorter period of time but also proved that the intensified chemotherapy is much better than the conventional therapy in both obtaining CCR and preventing the recurrence of ALL. The occurrence of complications resulting from chemotherapy could be prevented or reduced so long as appropriate measures are taken and close cooperations are provided by the parents of the patients. It is suggested that the intensified chemotherapy is more effective than the conventional one in childhood ALL.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Therapeutic effect; Child

随着小儿急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗方案不断改进与完善,其长期无病生存率(EFS)也逐渐提高。自1994年采用全国统一治疗方案以来其完全缓解率(CR)及持续完全缓解率(CCR)有明显提高,现将其与既往使用的方案做疗效与预后比较,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

1990年12月至2000年11月我科收治的小儿ALL 89例,均符合全国小儿急性淋巴细胞白血病的诊断标准^[1]。其中坚持治疗的44例,男性28例,女性16例,年龄19个月~12岁,中位年龄5.8岁。按FAB分型,ALL-L1型30例,ALL-L2型12例,ALL-L3型2例;标危急淋38例,高危急淋6例^[2]。近年部分患儿进行了免疫学分型及染色体核型分析。初治时骨髓中原始、幼稚淋巴细胞为0.63~0.98。随访时间6~78个月。

1.2 治疗方案

A组诱导缓解+早期强化均采用VCP:长春新碱(VCR)1.4 mg/m²,每周1次×6次,环磷酰胺(CTX)600~800 mg/m²,每周1次×6次,强的松40 mg/m²×28 d(d1~d28)。维持治疗:6-巯嘌呤50 mg/m²×21 d,甲氨喋呤30~40 mg/m²,每周1次×3次。庇护所预防;二联鞘注,MTX每次8~12 mg/m²,地塞米松每日2~5 mg,诱导治疗期间用1次,早期强化阶段2次,维持治疗阶段每3个月1次。部分患儿复发后加用颅脑放疗。加强强化:采用VCP与COAP(CTX 600 mg/m² d1, VCR 1.4 mg/m² d1,阿糖胞苷50 mg/m² Q12 h d1~d7,强的松40 mg/m² d1~d7)方案交替进行,每3个月1次。B组治疗方案按1993年广西北海会议制定的小儿急性白血病诊疗建议草案^[2]进行序贯治疗,其中大剂量甲氨喋呤(HD-MTX)治疗采用1.5~2.0 g/m²。二组疗程均在3~4年。

1.3 统计方法

CR标准按全国统一标准,CCR时间从CR时

计算。统计学方法采用Spss统计软件进行t检验,χ²检验。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

A、B组患儿的年龄、性别、病情危险度之间差异无显著性(P>0.05)。见表1。

表1 两组患儿一般情况比较

Table 1 Comparison of conditions between A and B group

分组	例数	年龄(岁)	疾病危险度
A	12	6.17±1.84	1.88±0.63
B	32	5.44±3.05	2.12±0.42

2.2 两组疗效比较

两组患儿经过诱导期治疗4周后全部CR。B组达到CR时间短于A组,CCR时间长于A组(P<0.05)。见表2。

表2 两种治疗方案疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effects between A and B group

分组	例数	CR(周)	CCR(月)
A	12	3.83±0.41	20.31±16.71
B	32	3.00±0.82 ^a	43.5±25.56 ^a

注: a与A组比较P<0.05

2.3 复发

A组复发8/12例(66.7%),其中中枢神经系统(CNS)复发4/12例(33.3%),骨髓和睾丸复发各2/12例(16.7%);B组复发7/32例(21.9%),CNS复发4/32例(12.0%),骨髓复发3/32例(9.7%),两组复发率比较差异有显著性(χ²=5.93, P<0.05)。

2.4 并发症

化疗期间最常见的合并症是感染,占52.27%,其中以呼吸道感染最多,其次为骨髓抑制期的出血

(鼻、皮肤、消化道、颅内等部位)及大剂量甲氨喋呤治疗期间的皮肤粘膜损伤。A、B 两组化疗期间合

并感染的发生率差异无显著性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 化疗期间合并感染情况分析

Table 3 Infections in chemotherapy

例(%)

组别	例数	呼吸道感染	消化道感染	口腔炎	甲沟炎	肛周脓肿	皮肤感染	合计
A	12	2(16.6)	2(16.6)	1(8.3)	0	0	1(8.13)	6(50.0)
B	32	6(18.8)	3(9.4)	3(9.4)	1(3.9)	2(6.3)	2(6.3)	17(53.1)

3 讨论

小儿急性淋巴细胞白血病治疗的目的不仅是获得近期缓解,而且要争取提高长期无病生存率。近年来,国外报道小儿 ALL 5 年 EFS 已达 80%^[3],我国上海新华医院、北京儿童医院等单位也取得了相近似的疗效^[4,5]。国内外的治疗经验都提示在小儿 ALL 化疗各个阶段中,诱导缓解期的治疗尤为重要,有研究显示化疗 2 周后骨髓中幼稚细胞降至 5% 以下的患儿预后好^[6],并且 CR 时间还直接影响其 5 年 EFS。本文中 A 组治疗使用我国 80 年代的治疗方案,虽然绝大部分患儿经过诱导期治疗获得了近期 CR,但其复发率达 66.7%,明显高于 B 组的 21.9%;二组 CCR 也有显著差异,说明强烈诱导治疗是获得长期无病生存的关键,早期使用多药联合化疗可迅速地、最大强度地杀灭白血病细胞,为以后的治疗奠定良好的基础。

骨髓 CR 后,在 3~4 年中仍然要定期进行庇护所的预防及加强强化治疗。A 组在整个治疗过程中缺少 HD-MTX 对庇护所进行预防性治疗,同时加强治疗中使用药物单一、药物缓和,这些都可能使残留在脑膜、骨髓或睾丸中的白血病细胞继续生长或产生耐药而最终导致疾病复发。

强化疗后由于药物毒性引起骨髓抑制、继发感染、出血等合并症增加了疾病的危险性,其中最常见的合并症是感染,又以呼吸道、消化道、皮肤粘膜感染发生率高。我们在综合儿科病房进行化疗时,尽量将患儿安排在单人间,最多三人间,病房每日紫外线消毒 1~2 次,医护人员进行各种诊疗操作要先洗

手,戴口罩,患儿住院期间在病房内也应戴口罩,同时严格饮食管理,注意患儿口腔、肛门的清洁,在骨髓抑制期及时使用 G-CSF、丙种球蛋白等药物,尤其是将化疗合并感染的严重性向家长讲清,取得家长的积极配合,所以感染的发生率在强烈化疗组并无显著增加。

规范化系统化的化疗方案是提高白血病长期无病生存率的重要因素,任何治疗中断或疏漏都会导致疾病的复发。本研究中患儿大多来自西北地区农村,因经济的原因导致不能坚持系统规范的治疗或不能按时进行化疗而引起复发者占 7/16 例,这也是我国的 EFS 与国外有一定差距的原因之一。

【参 考 文 献】

- [1] 小儿急性白血病诊疗建议(草案)[J]. 中华儿科杂志, 1983, (2): 103.
- [2] 孙桂香,李齐岳整理. 小儿急性白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(5): 285-287.
- [3] Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and relational combination chemotherapy [J]. Lancet, 1991, 337(8733): 61-66.
- [4] 顾龙君,姚惠玉,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(1): 76-79.
- [5] 段渊,胡亚美,赵新民,等. 753 例急性淋巴细胞白血病临床疗效的回顾性分析[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(7): 442-443.
- [6] Gaynor PS, Desai AA, Bostron BC, et al. Early Response to Therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 1997, 80(9): 1717-1726.

(本文编辑:俞燕)