

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.007

论著·临床研究

CCLG-ALL 08 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用的临床研究

陈波 宪莹 苏庸春 温贤浩 管贤敏 郑启城 肖莉 邹琳 王世一 李欣 于洁

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 2008年中国小儿血液病协作组制定了儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)诊疗建议 CCLG-ALL 08 方案, 本研究旨在评估 08 方案治疗儿童 ALL 的相关毒副作用。**方法** 114 例新诊断的 ALL 患儿采用 CCLG-ALL 08 方案诊治, 分为诱导缓解(VDLD)、早期强化(CAM)、巩固治疗、延迟强化(DIa & DIb)和维持治疗 5 部分, 采用 CTCAE v4.0 评估药物相关毒副作用。**结果** 毒副作用主要见于 VDLD 方案, 以肝功能损害(87.7%)、口腔溃疡(20.2%)、高血糖(20.2%)、活化部分凝血酶时间延长(21.1%)、纤维蛋白原降低(34.2%)为主, 其重度损害的发生率分别为 7%、0、1.3%、0.8%、2.7%。L-ASP 过敏发生率在延迟强化 DIa 方案(28.0%)显著高于 VDLD 方案(7.9%), 其中 15 例换用培门冬酶后未再发生过敏反应。无严重心律失常、心肌缺血及左心功能降低; 无骨坏死和肌病发生; 无脏器功能衰竭发生; 无治疗相关死亡发生。**结论** CCLG-ALL 08 方案药物相关毒副作用常见于 VDLD 方案, 毒副作用轻微且可逆, 无治疗相关死亡发生, 提示此方案治疗儿童 ALL 是安全的。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 737-742]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; CCLG-ALL 08 方案; 药物相关毒副作用; 儿童

A clinical study of drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia

CHEN Bo, XIAN Ying, SU Yong-Chun, WEN Xian-Hao, GUAN Xian-Min, ZHENG Qi-Cheng, XIAO Li, ZOU Lin, WANG Shi-Yi, LI Xin, YU Jie. Department of Hematology/Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Yu J, Email: yujie167@yahoo.com)

Abstract: Objective The Chinese Children's Leukemia Group (CCLG)-acute lymphoblastic leukemia (ALL) 08 protocol for childhood ALL was established in 2008. This study aims to evaluate the drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol in the treatment of childhood ALL. **Methods** A total of 114 children with newly diagnosed ALL were treated with the CCLG-ALL 08 protocol. The protocol was divided into five phases: remission induction (VDLD), early reinforcement (CAM), consolidation therapy, delayed reinforcement (DIa & DIb) and maintenance treatment. Drug-related toxicities in each phase were evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. **Results** Toxicities were more frequent in phase VDLD than other treatment phases, including hepatotoxicity (87.7%), dental ulcer (20.2%), hyperglycemia (20.2%), prolonged activated partial thromboplastin time (21.1%) and decreased fibrinogen (34.2%), with the incidence rates of severe adverse events at 7%, 0, 1.3%, 0.8% and 2.7% respectively. The incidence of allergic reaction to L-ASP was significantly higher in phase DIa than in phase VDLD (28.0% vs 7.9%; $P < 0.01$), and there were no longer any allergic reactions in 15 patients who received continuing treatment with pegaspargase instead. There was no severe arrhythmia, myocardial ischemia, decreased left ventricular function, osteonecrosis, myopathy, organ failure or treatment-related mortality. **Conclusions** The drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol are common in phase VDLD, but they are mild and reversible. There is no treatment-related mortality. The CCLG-ALL 08 protocol for childhood ALL is safe.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9):737-742]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; CCLG-ALL 08 protocol; Drug-related toxicity; Child

[收稿日期] 2013-04-11; [修回日期] 2013-05-08

[作者简介] 陈波, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 于洁, 主任医师。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是位于儿童恶性肿瘤首位的疾病, 严重威胁儿童的生命健康, 化疗是其治疗的主要措施, 近年来大剂量和多药联合化疗方案显著改善了儿童 ALL 的预后。而化疗药物不仅杀灭肿瘤细胞, 同时损害机体的正常细胞及组织, 产生化疗相关毒副作用, 大剂量和多药联合化疗时更明显, 严重时可危及生命, 因此好的化疗方案的设计需保障疗效的同时降低化疗相关毒副作用。2008年中国小儿血液病协作组在04方案的基础上, 结合国内外儿童 ALL 治疗的研究结果, 制定了 CCLG-ALL 08 化疗方案 (简称 08 方案)^[1], 对儿童 ALL 进行危险因素指导下的分层治疗, 对方案中化疗药物种类、剂量、给药时间等进行调整优化, 并进行了前瞻性的多中心研究, 以探讨 08 方案治疗儿童 ALL 的疗效。完整的疗效评估应包括化疗药物抗肿瘤疗效及化疗安全性两个方面。本研究采用 2009 年美国国立癌症研究所制定的不良反应通用术语标准 4.0 版本^[2] (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0, CTCAE v4.0) 首次对 08 方案化疗相关毒副作用进行了前瞻性的单中心研究, 拟从毒副作用方面探讨 08 方案治疗儿童 ALL 的安全性, 为儿童 ALL 个体化治疗提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 4 月至 2010 年 12 月我院血液肿瘤科初诊并采用 08 方案诊治的 ALL 患儿 114 人, 其中男 72 人, 女 42 人, 男女比例为 1.7:1。中位年龄 64 个月 (18 ~ 169 个月)。标危 66 人, 中危 31 人, 高危 17 人。

1.2 化疗方案

08 方案由诱导缓解治疗 (VDLD 方案)、早期强化治疗 (CAM 方案)、巩固治疗、延迟强化治疗 (先后予 DIa 方案和 DIb 方案) 和维持治疗 5 个阶段依次序贯组成。每个阶段完成后间隔 1~2 周左右, 经评估无明显脏器功能损害、血象达标后方可开始下一阶段疗程。

(1) VDLD: 强的松诱导试验 (每日 60 mg/m², 口服, tid, D1~7); 长春新碱 (每日 1.5 mg/m², 最大 2 mg, 静脉推注, qd, D8、15、22、29); 柔红霉素 (每日 25 mg/m², 静脉滴注 1 h, qd, D8、15); 左旋门冬酰胺酶 (L-ASP, 每日 5000 U/m²,

肌肉注射 / 静脉滴注, qd, D8、11、14、17、20、23、26、29); 地塞米松 (每日 6 mg/m², 口服, tid, D8~28)。中危组及高危组用药基本同上述标危组, 仅柔红霉素加用 2 次 (D22、29)。

(2) DIa: 长春新碱 (每日 1.5 mg/m², 最大 2 mg, 静脉推注, qd, D1、8、15); 多柔比星 (每日 25 mg/m², 静脉滴注 1 h, qd, D1、8、15); L-ASP (每日 10000 U/m², 肌肉注射 / 静脉滴注, qd, D1、4、8、11); 地塞米松 (每日 10 mg/m², 口服, tid, D1~7、D15~21)。高危组长春新碱和多柔比星用 4 次 (D8、15、22、29), L-ASP 用药时间为 D8、11、15、18, 肌肉注射。

(3) CAM 或 DIb: 环磷酰胺 (每日 1000 mg/m², 静脉滴注, qd, D1); 阿糖胞苷 (每日 75 mg/m², 静脉滴注, qd, D3~6、D10~13); 6- 巯基嘌呤 (每日 60 mg/m², 口服, qn, D1~14)。早期强化治疗时标危组及高危组行 1 次 CAM 化疗, 中危组先后行 2 次 CAM 化疗。

1.3 化疗副作用的预防措施

5% 洗必泰溶液含漱预防口腔感染, 雷夫努尔散溶液坐浴预防肛周感染; 口服维生素 C 及静脉滴注环磷腺苷保护心脏; 化疗前 1 ~ 2 h 口服格拉司琼预防消化道反应; 激素治疗过程中静脉滴注 H₂ 受体阻滞剂预防应激性溃疡病, 口服维生素 D 和钙剂预防骨质疏松; 化疗初期水化碱化和口服别嘌呤醇预防肿瘤溶解综合征, 使用环磷酰胺时加用美司钠预防出血性膀胱炎; 使用 L-ASP 时予以低脂饮食预防胰腺炎; 化疗及骨髓抑制期常规用复方磺胺预防肺孢子虫感染。

1.4 数据收集

前瞻性统计各治疗阶段的毒副作用, 应用 CTCAE v4.0^[2] 进行等级评估, 定义 I、II 级为轻度, III 级及以上为重度。数据收集时间段为本阶段化疗第 1 天至下一阶段开始前, 放弃患儿以放弃当天为止, DIb 以化疗最后 1 天为止。定义诱导缓解第 15 天后出现的尿酸升高为化疗药物相关毒副作用。大剂量甲氨蝶呤相关毒副作用另行专题研究。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料用百分率表示, 多组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 组间两两比较采用 χ^2 分割法, 调整检验水准 $P < 0.008$ 为差异有统计学意义。

2 结果

完成诱导缓解治疗(VDL D方案)114例次,早期强化治疗(CAM方案)147例次,DIa方案延迟强化治疗107例次,DIb方案延迟强化治疗105例次,共473例次,其治疗相关副作用如下。

表1 08方案中各阶段化疗方案所致消化道副作用发生率的比较 [例次(%)]

组别	n	肝功能损害	ALT升高	TB升高	GGT降低	ALB降低	恶心	呕吐	腹痛	腹泻	腹胀
VDL D	114	100(87.7) ^a	66(57.9) ^a	35(30.7) ^a	60(52.6) ^a	47(41.2) ^a	93(81.6)	55(48.2)	48(42.1) ^b	14(12.3) ^c	24(21.1) ^a
CAM	147	37(25.2)	29(19.7)	11(7.5)	23(15.6)	4(2.7)	104(70.7)	73(49.7)	25(17.0)	16(10.9) ^c	6(4.1)
DIa	107	19(17.8)	12(11.2)	5(4.7)	10(9.3)	3(2.8)	82(76.6)	54(50.5)	33(30.8)	2(1.9)	3(2.8)
DIb	105	20(19.0)	10(9.5)	10(9.5)	5(4.8)	0(0)	75(71.4)	44(41.9)	7(6.7) ^c	4(3.8)	1(1.0)
χ^2 值		165.76	92.87	43.51	97.69	132.55	4.89	1.98	44.61	12.95	44.18
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.180	0.570	<0.001	0.005	<0.001

注:ALT:谷丙转氨酶;TB:总胆红素;GGT:谷酰转氨酶;ALB:白蛋白。a:与CAM、DIa、DIb方案比较, $P<0.008$;b:与CAM、DIb方案比较, $P<0.008$;c:与DIa方案比较, $P<0.008$

VDL D方案谷丙转氨酶(ALT)升高、总胆红素(TB)升高、谷酰转氨酶(GGT)升高、白蛋白(ALB)降低的发生率都高于其余方案($P<0.008$),其发生时间分别为治疗后 21 ± 11 、 19 ± 6 、 22 ± 11 、 22 ± 7 d。ALT升高117例次,其总体发生率为24.7%(117/473),其中重度升高23例次,占19.7%,发生率为4.9%(23/473)。重度ALT升高发生率在VDL D、CAM、DIb治疗期间分别为12.3%(14/114)、4.8%(7/147)、1.9%(2/105),VDL D方案显著高于DIb方案($\chi^2=8.69$, $P=0.003$)。

TB升高总体发生率为12.9%(61/473),重度占4.9%,发生率为0.6%(3/473),都发生于VDL D方案。

GGT升高总体发生率为20.7%(98/473),重度占15.3%,发生率为3.2%(15/473)。重度GGT升高发生率在VDL D、CAM期间分别为9.6%(11/114)、2.7%(4/147),VDL D方案显著高于CAM方案($\chi^2=5.69$, $P=0.017$)。

ALB降低总体发生率为11.4%(54/473),其中重度ALB降低发生率为0.6%(3/473),1例发生于VDL D期间,2例发生于CAM期间。

恶心总体发生率为74.8%(354/473)。呕吐的总体发生率为47.8%(226/473),其中重度的发生率为2.1%(10/473)。重度呕吐发生率在VDL D、CAM和DIa期间分别为1.8%(2/114)、4.8%(7/147)、0.9%(1/107),差异无统计学意义($\chi^2=4.01$, $P=0.135$)。恶心、腹痛、腹泻、腹胀都为轻度不良反应。

2.1 消化系统损害

肝功能损害总体发生率为37.2%(176/473),重度占18.8%,发生率为7.0%(33/473)。各阶段治疗方案所致肝功能损害发生率差异有统计学意义($\chi^2=165.76$, $P<0.001$),其中VDL D方案所致肝功能损害发生率显著高于其余方案($P<0.008$),见表1。

2.2 心血管系统毒性

心肌损害为肌酸激酶同工酶(CK-MB)或肌钙蛋白I(TnI)升高,总体发生率为8.9%(42/473),其发生率在VDL D、CAM、DIa、DIb期间依次为8.8%、10.2%、11.2%、4.8%,差异无统计学意义($\chi^2=3.24$, $P=0.356$),均为轻度损害。

心电图异常共170例次,总体发生率为46.2%(170/368),其发生率在VDL D、CAM、DIa期间依次为52.6%、39.5%、48.6%(DIb方案治疗未纳入统计),差异无统计学意义($\chi^2=4.84$, $P=0.089$)。其中窦性心动过速发生率22.6%(83/368);窦性心律不齐11.4%(42/368);QT延长5.2%(19/368);QT高值9.8%(36/368);ST-T改变3.5%(13/368);低电压倾向3.3%(12/368);不典型不完全右束支传导阻滞3.3%(12/368);I°房室传导阻滞2.4%(9/368);P-R高值1.1%(4/368);窦性心动过缓0.5%(2/368);电轴左偏0.5%(2/368)。电轴右偏、窦房结游走心率、左室高电压、完全性右束支传导阻滞各1例,发生率为0.3%。无严重心律失常表现。

心脏彩超异常主要表现为左室增大及少量心包积液,总体发生率为14.1%(52/368),其发生率在VDL D、CAM、DIa期间分别为14.9%、13.6%、14.0%(DIb方案治疗未纳入统计),差异无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P=0.955$)。化疗过程中无射血分数(EF)降低表现。

高血压发生率为1.1%(5/473),均为轻度高血压。其中1例发生于VDL D期间,2例发生于CAM期间,2例发生于DIa期间。

2.3 口腔黏膜损害

口腔黏膜损害表现为口腔溃疡、黏膜发白、疼痛及口唇皸裂,发生率分别为9.1% (43/473)、2.3% (11/473)、3.2% (15/473)、0.2% (1/473)。口腔溃疡的发生率在VDLD、CAM、DIa、DIb期间依次为20.2%、4.1%、8.4%、4.8%,差异有统计学意义($\chi^2=23.85$, $P<0.001$),其中VDLD方案显著高于CAM和DIb方案($P<0.008$)。VDLD期间口腔溃疡发生时间为 18 ± 9 d。

2.4 高血糖

高血糖总体发生率为7.6% (36/473),其中重度占16.7%,发生率为1.3% (6/473),4例发生于VDLD期间,2例发生于DIa期间。高血糖发生率在VDLD、CAM、DIa、DIb期间依次为20.2%、0.7%、9.3%、1.9%,差异有统计学意义($\chi^2=40.96$, $P<0.001$),其中VDLD方案显著高于CAM和DIb方案($P<0.008$)。VDLD期间高血糖发生时间为 11 ± 9 d。

2.5 凝血功能异常

活化部分凝血酶时间(APTT)延长总体发生率为8.9% (42/473),其中重度占9.5%,发生率为0.8% (4/473),均发生于VDLD期间。APTT延长发生率在VDLD、CAM、DIa、DIb期间依次为21.1%、6.8%、4.7%、2.9%,差异有统计学意义($\chi^2=28.71$, $P<0.001$),其中VDLD方案显著高于其他方案($P<0.008$)。73.8% (31/42)的APTT延长患儿伴有肝功能损害。VDLD期间APTT延长发生时间为治疗后 18 ± 7 d。

纤维蛋白原(Fib)降低总体发生率为9.7% (46/473),其中重度占28.3%,发生率为2.7% (13/473),12例发生于VDLD期间,1例发生于DIa期间。Fib降低发生率在VDLD、CAM、DIa、DIb期间分别为34.2%、0.7%、5.6%、0,差异有统计学意义($\chi^2=104.93$, $P<0.001$),其中VDLD方案显著高于其他方案($P<0.008$)。84.8% (39/46) Fib降低患儿伴有肝功能损害。无重要脏器出血。VDLD期间Fib降低的发生时间为治疗后 18 ± 7 d。

2.6 门冬酰胺酶特异的副作用

L-ASP过敏定义为皮试阳性或者出现临床过敏反应。L-ASP过敏发生率在VDLD期间为7.9% (9/114),DIa期间为28.0% (30/107),差异有统计学意义($\chi^2=15.4$, $P<0.001$)。其中15例换用培门冬酶,未再发生过敏反应。VDLD期间发生胰腺炎1例,表现为腹痛、呕吐、脱水、血尿酸酶明显升高、电解质紊乱及凝血功能障碍,影像

学无胰腺炎征象,予停用L-ASP、禁食、纠正电解质紊乱、冷沉淀输注及补液对症支持治疗后好转。单纯血淀粉酶升高8例次(1.7%);尿淀粉酶升高9例次(1.9%)。

2.7 泌尿系统损害

尿酸升高发生率4.2% (20/473),为轻度损害,其发生率在VDLD、CAM、DIa期间分别为8.8%、4.8%、2.8%,差异无统计学意义($\chi^2=4.0$, $P=0.133$)。血肌酐升高发生率1.1% (5/473),均发生于VDLD期间,为轻度损害。1例患儿临床诊断肾损害,表现为尿素氮、白细胞、红细胞、24 h尿蛋白升高及尿四蛋白异常、低蛋白血症。

3 讨论

对于一个治疗方案的评价需要观察其疗效和毒副作用两个方面。本研究采用CTCAE v4.0对08方案化疗相关毒副作用进行评估,从毒副作用方面探讨08方案治疗儿童ALL的安全性。由于不同个体间抗肿瘤药物的药代动力学及药效学存在广泛变异,相同的药物可能产生多种毒副反应,相同的毒副反应可能与不同的化疗药物相关。因此本研究设08方案各个化疗方案的阶段为观察期间对毒副作用进行评价,而大剂量MTX治疗阶段不在本研究范围中。

消化道反应及黏膜损害是常见的ALL化疗相关毒副作用,可能与化疗药物抑制肿瘤细胞增殖的同时对增生旺盛的黏膜细胞产生抑制有关。严重的消化道反应和黏膜损伤影响食物摄入,造成营养物质摄取障碍而降低机体免疫力,同时消化道黏膜的局部破损成为细菌、真菌等病原体侵入机体的门户,增加继发感染的风险。本研究显示08方案化疗相关的消化道反应及黏膜损害发生率高,以恶心(74.8%)、呕吐(47.8%)及口腔溃疡(9.1%)为主。口腔溃疡常见于VDLD期间(20.2%),与04方案相近(27.3%)^[3]。未发现继发于口腔黏膜损害的严重感染,5%洗必泰溶液含漱在一定程度上降低了感染的发生率,化疗中需重视口腔局部感染的预防和护理。消化道反应发生率虽高,但以轻度为主;化疗前口服格拉司琼的预防性应用在一定程度上降低了消化道反应的严重程度,少数重度呕吐患儿经静脉推注恩丹西酮止吐后亦能得到缓解。因此,在有消化道毒副作用预防的基础上08方案的上述消化道毒副作用是可以克服的。

肝脏是药物代谢的重要器官^[4],除地塞米松

及L-ASP, 08方案的其他药物都通过肝脏代谢。08方案包含大剂量和多药联合的化疗药物, 无疑会造成肝细胞代谢负荷过重和肝功能损害。本研究显示08方案肝功能损害发生率为37.2%, 其中18.8%为重度损害, 常发生于VDLD期间, 可能是化疗初期肝脏广泛肿瘤细胞浸润、肝脏储备能力降低叠加多药联合化疗的共同结果。虽然L-ASP不通过肝脏代谢, 但其影响肝脏蛋白质合成, ALB降低被认为是ASP活性的生物标志。08方案VDLD期间ALB降低的发生率(41.2%)较04方案低(62.5%)^[3], 可能与08方案VDLD期间L-ASP的剂量(5000 U/m²)较04方案(6000~10000 U/m²)低有关。本研究无肝功能衰竭发生, 经保肝治疗后肝功能可恢复正常。VDLD治疗期间, 应加强肝功能检测, 早发现、早治疗, 以避免重度肝功能损害, 甚至肝功能衰竭发生。

L-ASP是儿童ALL治疗的重要药物, 能显著提高ALL患儿的无病生存率。但L-ASP有许多毒副作用, 除上述的ALB降低外, 还可引起过敏反应、凝血功能异常、胰腺炎、高血糖等。L-ASP过敏表现为风团样皮疹、瘙痒、声嘶、呕吐、腹痛等, 严重时出现呼吸道梗阻和休克, 威胁生命。本研究显示L-ASP过敏率在DIa期间(28.0%)显著高于VDLD方案, 与Bowman等^[5]报道相符, 提示L-ASP过敏的风险随用药次数增加而增加。培门冬酶是与聚乙烯乙二醇耦合的ASP, 保持ASP活性的同时降低外源性细菌蛋白质的免疫源性, 从而降低ASP过敏风险。本研究中15例患儿换用培门冬酶治疗未再发生过敏, 提示培门冬酶可能降低ASP过敏的风险, 可作为L-ASP过敏时的替代药物。L-ASP有凝血功能异常的副作用, 其中深静脉血栓及脏器出血是最严重的并发症, 且常见于诱导缓解治疗期间。Albayrak等^[6]认为ALL患者诊断初期即已存在凝血途径的活化和纤溶抑制, 而诱导缓解治疗进一步加重了这种凝血活化及纤溶抑制, 造成凝血功能异常。本研究显示, APTT延长及Fib降低亦主要见于诱导缓解VDLD期间, 与报道相符^[6]。Fib降低发生率在VDLD期间为34.2%, 低于Hunault-Berger等^[7]报道的73%(L-ASP剂量为7500 U/m²), 可能与08方案中L-ASP剂量较低有关。本研究未发现深静脉血栓及重要脏器出血, 经冷沉淀及新鲜冰冻血浆输注对症及停药后凝血功能恢复正常。高血糖总体发生率为7.6%, 重度占16.7%, 主要见于VDLD和DIa期间, 可能为L-ASP和地塞米松共同作用的结果。经饮食调节或胰岛素治疗后血糖可恢复正常。

蒽环类抗生素对心脏的毒性损伤明确, 且与累积剂量相关。Meta分析显示, 累积剂量大于300 mg/m²是蒽环类抗生素产生心脏毒性的独立危险因素^[8]。本研究显示心肌损害、心电图及心脏彩超异常在各化疗方案期间的发生率无显著差异, 心脏毒性程度轻微且经过保心治疗后易于恢复, 无严重心律失常、心肌缺血及左心功能降低表现, 提示08方案化疗相关心脏毒性小, 考虑与08方案中蒽环类抗生素的累积剂量较小有关(125~260 mg/m²)。研究报道保持蒽环类抗生素总剂量不变的前提下, 延长单次给药时间、增加用药次数可能达到降低毒性且不影响治疗效果的目的^[9-10]。08方案中, 柔红霉素的总剂量在VDLD期间与04方案相近, 增加了单次用药时间、用药次数及用药间隔, 而心肌损害的发生率(8.8%)较04方案(15.6%)低, 与报道相符^[9-10]。

08方案中, 诱导缓解VDLD方案采用地塞米松替代强的松, DIa方案中地塞米松给药方式由连续2周给药(D1~14)改为交替1周给药(D1~D7和D15~D21)。研究报道, 地塞米松治疗儿童ALL无病生存率高于强的松, 但是相应的毒副作用亦较高^[11-13]。地塞米松相关的毒副作用包括骨坏死、感染、肌病、腹痛、高血压、体重增加和Cushing综合征等^[14]。感染的发生与化疗后骨髓抑制相关, 本课题组将另题研究。本研究显示, 腹痛发生率在VDLD(42.1%)和DIa方案(30.8%)中较高, 可能与应用地塞米松有关; 腹痛均为轻度不良反应, 化疗前静脉滴注H₂受体阻滞剂在一定程度上起到了黏膜保护作用。骨坏死是地塞米松相关的严重影响患儿生活质量的后遗症之一, 为缺血引起的干骺端无菌性坏死, 以膝关节和髌关节等负重关节常见。地塞米松作用消退以后, 若能恢复血供, 死骨是可以修复和重建的。Teuffel等^[11]的Meta分析显示, 诱导缓解方案采用地塞米松和强的松治疗儿童ALL, 骨坏死及感染的发生率无差异。Mattano等^[15]的随机对照试验结果表明, 地塞米松交替使用(10 mg/m²; D0~6, D14~20)对比连续使用(10 mg/m²; D1~15), 5年累积骨坏死发生率明显降低(8.7% vs 17%)。本研究无骨坏死和肌病发生, 提示08方案使用地塞米松替代强的松以及改变地塞米松的给药方式是安全的。

总之, 08方案治疗儿童ALL化疗相关重度毒副作用发生率低且是可逆的, 无脏器功能衰竭发生; 没有患儿因药物相关毒副作用而放弃治疗; 无治疗相关死亡发生。08方案治疗儿童ALL毒副作用常见于VDLD方案, 以肝功能损害、消化道

反应、黏膜损害及高血糖明显,应注意肝功能、血糖监测及恶心、呕吐、口腔溃疡的预防和治疗。08方案中,L-ASP的剂量在VDLD期间降低至 5000 U/m^2 ,ALB降低的发生率降低(41.2%)。L-ASP过敏发生率随用药次数增加而增加,VDLD和DIa期间应注意L-ASP过敏的监测;培门冬酶可降低ASP过敏风险,可作为L-ASP过敏时的替用药物。无深静脉血栓及重要脏器出血发生。08方案调整了蒽环类抗生素用药时间、次数和间隔,DIa方案使用多柔比星替代柔红霉素,无严重心律失常、心肌缺血及左心功能降低表现,尚需长期随访以了解蒽环类抗生素相关的迟发型心脏毒性。08方案中,VDLD治疗阶段采用地塞米松替代强的松,腹痛发生率较高(42.1%),但化疗前静脉滴注 H_2 受体阻滞剂可在一定程度上起到黏膜保护作用。DIa方案中地塞米松交替1周使用,无骨坏死和肌病发生。

[参 考 文 献]

- [1] 孙伊娜,柴忆欢,何海龙,赵文理,胡绍燕,王易,等. CCLG-ALL 2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病的临床疗效[J]. 江苏医药, 2011, 24(37): 2922-2925.
- [2] National Institutes of Health; National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0[S]. 2009.
- [3] 金晟娴. 04 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用临床研究[D]. 重庆医科大学, 2010.
- [4] Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQ, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(39): 4865-4876.
- [5] Bowman WP, Larsen EL, Devidas M, Linda SB, Blach L, Carroll AJ, et al. Augmented Therapy improves Outcome for Pediatric High Risk Acute Lymphocytic leukemia: Results Of Children's Oncology Group Trial P9906[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(4): 569-577.
- [6] Albayrak M, Gürsel T, Kaya Z, Kocak U. Alterations in procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems before and after start of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. Clin Appl Thromb Hemost (http://cat.sagepub.com/content/early/2012/06/27/1076029612450771). 2012.
- [7] Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study[J]. Haematologica, 2008, 93(10): 1488-1494.
- [8] Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Haematol, 2009, 145(3): 376-388.
- [9] Fulbright JM, Huh W, Anderson P, Chandra J. Can anthracycline therapy for pediatric malignancies be less cardiotoxic[J]. Curr Oncol Rep, 2010, 12(6): 411-419.
- [10] 汪江汇. 阿霉素心脏毒性的防治与药物防护[J]. 中外医学研究, 2011, 29(9): 144-145.
- [11] Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Leukemia, 2011, 25(8): 1232-1238.
- [12] Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Liu H, et al. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2009, 114(9): 1746-1752.
- [13] Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council ALL 97 randomised trial[J]. Br J Haematol, 2005, 129(6): 734-745.
- [14] McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukemia: no easy answers [J]. British J Haematol, 2010, 149(5): 638-652.
- [15] Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(9): 906-915.

(本文编辑: 邓芳明)