

R552

CWJ
03

08072

血液学进展

陈文杰 陸道培 主編

科学出版社

1978

内 容 简 介

本书包括血液学在近年来的一些重要进展,分别由有关的专业人员撰写。本书的部分内容属基础学科,如红细胞的生成、血液凝固与纤维蛋白溶解的生理学、细胞遗传学、冷冻生物学等;另一部分内容属临床血液学,包括血液肿瘤(主要为白血病)、贫血、自身免疫病、高凝状态等疾病和症候,以及某些药理学、中医等内容。

本书供血液学与肿瘤学工作者,内、儿科医生学习参考之用,并可供基础医学与生物学工作者参考之用。

21438/21

血 液 学 进 展

陈文杰 陆道培 主编

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

西安新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1978年3月第一版 开本:787×1092 1/16

1978年3月第一次印刷 印张:12 1/4

印数:0001—331,000 字数:282,000

统一书号:13031·689

本社书号:997·13-10

定 价:1.30 元

目 录

前言

急性白血病的化学药物治疗.....	郭知非 (1)
细胞动力学与急性白血病化学治疗的进展.....	王祖武 (15)
中医对白血病的认识和治疗.....	中医研究院西苑医院内科血液病组 (27)
L-天门冬酰胺酶治疗急性白血病	林宝爵等 (35)
脑膜白血病(中枢神经系统白血病).....	洪宝源 (42)
恶性网状细胞病.....	王辨明 (68)
关于红细胞造血动力学的几个问题.....	田 丁 (80)
再生障碍性贫血的治疗.....	杨天楹 (91)
小儿贫血.....	秦振庭 (100)
自身免疫性溶血性贫血.....	韩敬淑 (114)
血液凝固生理与凝血因子.....	陆道培 (128)
纤维蛋白溶解系统的生理、病理生理与药理学.....	甄文莹等 (137)
抗凝疗法.....	陈二南 (151)
血液保存进展.....	范启修 (166)
人体细胞遗传学与血液学.....	北京医学院附属人民医院内科血液组 (184)

0378469-78/9/20 - 8#1.30元

急性白血病的化学药物治疗

郁 知 非

(浙江医科大学附属第一医院)

急性白血病的治疗近十多年来已取得较显著的成绩,但治疗方法仍在不断的发展 and 改变中,不同的研究单位又有不同的治疗方法、经验和体会,因此,目前还不能提出一种或几种标准的治疗方法。但几年来,临床治疗急性淋巴细胞白血病(急淋)的过程中,积累了一些比较成功的经验,总结出一些治疗原则,这些原则也可以应用于非淋巴型的急性白血病。

近年急性白血病疗效的提高起主要作用的是化学药物治疗(化疗)方法的改进。疗效较好的抗急性白血病药物目前已有十余种,各有不同的特点,可供临床选用。更重要的是治疗策略和方法的改进,其中最重要的几个关键是:(1)采用多种药物的联合化疗,这对提高缓解率,并在一定程度上防止白血病细胞的耐药性,因而延长缓解时间都起一定作用;(2)缓解开始后,继续进行长期强烈的巩固治疗和维持治疗,这对消灭体内残存的白血病细胞,从而防止复发,延长缓解时间,争取长期缓解或“治愈”,具有重要意义;(3)对脑膜或中枢神经系统白血病采取了有效的防治措施;(4)加强支持疗法,以减少或减轻疾病本身或化疗过程中均可发生的严重感染、出血等并发症,并使化疗得以继续贯彻,因而减少了并发症的威胁和提高了化疗的效果。

一、抗白血病新药

疗效肯定,经过多年的临床应用,现已被广泛采用于急性白血病治疗的药物有:

强的松(Pred)

氨甲喋呤(MTX)

6-巯基嘌呤(6-MP)

新长春碱(VCR)

6-硫鸟嘌呤(TG)

环磷酰胺(CP)

丙胂胺(M-GAG)

阿糖胞苷(Ara-G)

柔红霉素(DNR)

左旋门冬酰胺酶(Asp)

疗效也肯定,但应用较少一些的有:

阿特利亚霉素(Adr)

羟基脲(HU)

双氧乙基亚硝脲(亦名卡氮芥,BCNU)

有关以上各种药物的作用机理,细胞周期特异性,剂量,用法,以及毒性副作用等,过去已有介绍^[1],且为大家所熟知,这里不再重复。此外,有一些新的抗白血病药物经过临床试用,已证明有较好的效果者有:

柔红霉素苯胺

环胞苷

5 氮杂胞嘧啶

已经试用于临床,但还不够成熟,仍在研究阶段,但看来是有希望的药物有:

IGRF 159

三尖杉酯类生物碱

柔红霉素苯胺是柔红霉素的半合成衍化物,其作用与柔红霉素相似。Bernard 等报告以此药治疗经其他药物治疗已无效的急淋 24 例,中数总剂量为 20 毫克/公斤,结果有 11 例(46%)发生完全缓解;以此药治疗 32 例急性粒细胞白血病(急粒),中数总剂量为 23 毫克/公斤,结果 17 例(53%)完全缓解^[2]。Jacquillat 等以此药治疗 44 例急粒,20 例完全缓解(45.5%)^[3]。他们认为柔红霉素苯胺的作用比柔红霉素更加递增和持久,而骨髓抑制和心脏毒性的副作用似乎较轻。

环胞苷,化学名为 2,2' 脱水-1- β -D 呋喃型阿拉伯糖苷胞嘧啶,是阿糖胞苷的衍生物。它是细胞周期特异性药物,能干扰胞嘧啶核苷酸的代谢,从而抑制了细胞内 DNA 的合成。一般认为环胞苷在体内能逐渐转变成阿糖胞苷而起作用,使体内阿糖胞苷的浓度长时间保持一定水平。但阿糖胞苷在体内易被胞嘧啶核苷脱氨酶迅速脱氨而失效,而环胞苷对这种酶稳定,且对其他代谢酶也同样稳定,因此对阿糖胞苷治疗无效的急性白血病,用环胞苷治疗仍可有效。此药在体内的分布和排泄与阿糖胞苷也并不完全相同。

木村等以环胞苷治疗 17 例急粒白血病,其中 10 例曾用其他药物治疗过而无效者,结果有 5 例发生完全缓解,6 例部分缓解,总的有效率为 11/17,或 65%。其他一些研究者以环胞苷单独用药或与其他药物合用治疗急性白血病也取得了较好疗效。他们推荐的剂量为 10—20 毫克/公斤/日,静脉注射,可以连续用药 1—2 周。最近,我国各地以较小剂量(4—10 毫克/公斤/日)的国产环胞苷治疗急性白血病,在单独用药的 20 例急粒中,完全缓解率达 20%^[4]。毒性副作用有轻度骨髓抑制、胃肠道反应、腮腺肿痛,直立性低血压或晕眩和短暂的肝功能损害等。

5 氮杂胞嘧啶是胞嘧啶的类似物,在 DNA 和 RNA 聚核苷酸的合成过程中,它取代了胞嘧啶的地位,因而干扰 DNA、RNA 和蛋白质的合成。在细胞周期中,它主要作用于 DNA 合成期(S期)。此药首先在捷克试用于急性白血病。近年, Karon 等报道以 5 氮杂胞嘧啶治疗经常用抗白血病药物治疗无效的急性白血病儿童,在 15 例急粒中,5 例完全缓解,1 例部分缓解,总的缓解率为 6/15 (40%),完全缓解时间为 2—8 个月,但在 22 例急淋中,完全缓解和部分缓解者仅各 1 人^[5]。他们所用剂量在治疗开始时是 2 毫克/米²/日,连续 5 天,每隔 14 天重复治疗,如毒性副作用不太明显,则逐渐增加剂量,最大剂量达 150—200 毫克/米²。给药方式为静注或在 15 分钟内静滴完毕。此药与阿糖胞苷无交叉耐药性,故如与阿糖胞苷同时合用,可能疗效更好。主要的毒性副作用为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制及皮疹等。

IGRF 159,国产品称 AT-173,是一种双内酰亚胺化合物[($\pm$)-2-双(3,5-二氧嘧啶基-yl)丙烷]。它的作用机理尚不完全清楚。根据动物实验,它主要作用于有丝分裂前期(G₂期),对有丝分裂早期及 DNA 的合成有抑制作用,且能影响肿瘤组织的血液供应,抑制肿瘤的血源转移,还能透过血脑屏障。1969 年, Hellmann 等首先将此药试用于临床,在 6 例急性白血病和淋巴肉瘤中获得了一定的疗效。最近河南医学院第一附属医院以国产 IGRF 159 治疗 16 例急性单核细胞白血病(急单),单独用药或与其他抗白血病药物联合用药,每次给药 100 或 200 毫克,肌注或口服,连用 5 天或更长时间作为一疗程。结果,

完全缓解者 6 例，一级及二级部分缓解者各 1 例，三级部分缓解者 6 例，总的有效率为 87.5%，如不包括三级部分缓解则有效率为 50.0%^[6]。

此药与其他抗癌药物合用有协同作用，与放射疗法合用治疗实体瘤，亦有协同作用。第一期研究推荐的剂量和用法为每次 3 克/米²（分 3 次给药，每 6 小时给 1 克/米²），口服，每周给药 1 次，共用药 6 周^[7]。唯一的毒性反应为中度至重度的白细胞减少，对血小板的抑制不严重。

三尖杉属植物是我国特产树种，已知有 9 个种，可分离到多种生物碱。我国的科学工作者在毛主席革命路线指引下，实行各地区、多学科的社会主义大协作，对三尖属植物中的三尖杉、中华粗榧、海南粗榧等几个种在植物化学、合成、药理等方面进行了深入的研究，并首先报道以三尖杉酯碱和高三尖酯碱的混合物治疗急性白血病有效，118 例急粒及急单获得完全缓解者有 21 例（17%）^[8]。此药与多种抗白血病药物未发现有交叉耐药性，故与其他抗白血病药物同时合用，可明显提高疗效。现正在作进一步的研究，看来此药是有较大希望的。

以上提到的各种药物，我国均已有产品或试制品。

二、急淋的治疗

（一）缓解诱导

诱导治疗的目的是要迅速恢复骨髓的正常造血功能，消除所有白血病的迹象（即完全缓解）。急淋的缓解诱导现在效果较高。单用新长春碱及强的松二种药物的联合化疗，在初次治疗的急淋儿童中，约 90% 或至少 85% 患儿在 4—6 周内可获得完全缓解，但在成人中，据某些报道，完全缓解率只有 50%。这一方案的优点是用药简单，药物的选择性高，对骨髓的抑制比较轻微，可以连续用药，缓解率较高，故已成为治疗急淋最常用的基本方案。在这一方案中，现在常再加用一种作用更强的药物如柔红霉素，左旋门冬酰胺酶或阿糖胞苷，如不用这些，亦可加用环磷酰胺或 6 巯基嘌呤。这样可以杀灭更多的白血病细胞，能进一步提高缓解率。在加用柔红霉素的急淋儿童中，据某些报道，完全缓解率可高达 98%，在成人中也达 74%，并使缓解出现更早。不过，这些药物对骨髓正常细胞的抑制作用也较强，故加用这些药物，必须以冒感染和出血更大的威胁为代价。因此，有人认为诱

表 1 急淋诱导治疗药物的剂量

药 物	剂 量*		
新长春碱	1.5毫克/米 ²	静注	每周 1 次
强的松	40—60毫克/米 ²	口服	每日，分 3—4 次
门冬酰胺酶	8,000单位/米 ²	静注或肌注	每周 3 次
柔红霉素	20毫克/米 ² 或 60毫克/米 ²	静注 静注	每周 2 次 于第 2 周中 2 次
阿糖胞苷	80毫克/米 ²	静注，皮下或肌注	每日 1 次，连续 5 天为一疗程

* 由于各种制剂可能有所不同，或病人个体的差异，在应用上列药物时，应根据具体情况，适当调整药物剂量。

导开始时,可以先用新长春碱及强的松二种药物治疗,待治疗开始后2—3周时,如进步尚不明显或在治疗开始后6周时,尚未完全缓解,此时可加用门冬酰胺酶或柔红霉素或其他药物。诱导急淋的几种药物国外常用或推荐的剂量见表1。

难治病例的诱导治疗——对常用治疗方法无效的急淋病人,须改用其他治疗方案。Bryan等用阿糖胞苷(100毫克/米²)+硫鸟嘌呤(75—100毫克/米²),每12小时1次,疗程自5—31天,在19个难治的急淋儿童中,9人获得了完全缓解(47%)^[9]。Ansari等对经新长春碱+强的松治疗无效的急淋儿童用阿糖胞苷(剂量未说明)+环磷酰胺(80毫克/米²/日),连续5天为1疗程,间隔5—7天,重复治疗,3个疗程后,加用门冬酰胺酶,8个病人中,5人很快发生缓解^[10]。Bernard等以柔红霉素苯胺(中数总剂量为20毫克/公斤)治疗24例急淋,其中大多对其他药物已经抗药并在复发中,结果11例得到完全缓解^[11]。Ortega等以阿糖胞苷(90毫克/米²/日×5)+门冬酰胺酶(10,000单位/米²,3次/周)治疗22例经多种药物治疗无效的急淋儿童,完全缓解者13例,部分缓解者2例^[12](表2)。

表2 急淋难治病例的诱导治疗

药 物	治 疗 例 数	完全缓解例数	参 考 资 料
Ara-C + TG	19	9 (47%)	[9]
Ara-C + CP + Asp	8	5 (63%)	[10]
DNR 苯胺	24	11 (46%)	[2]
Ara-C + Asp	22	13 (59%) 另有2例部分缓解	[11]

(二) 维持治疗

当急性白血病能作出诊断时,体内的白血病细胞数量约为10¹²,即使消灭3次方或99.9%的细胞,尚留有10⁹细胞未被消灭。故合理的治疗是在完全缓解已经开始后,必须继续采用强烈的化疗,以进一步消灭残存的白血病细胞,以图获得长期缓解或治愈。经过近几年的探索和经验,现认为氨甲喋呤和6-巯基嘌呤的联合化疗是急淋白血病较适宜的治疗方案之一。6-巯基嘌呤可以每日给药。氨甲喋呤以较大剂量间歇给药比小剂量每日给药对维持缓解更为有效。国外某些研究单位所用剂量及给药方式如下:

	剂 量 (毫克/米 ²)		
	美 国 ALGB	美 国 St. Jude医院*	英国医学研究会
6-MP每日口服	90	50	75
+ MTX 每周口服1次	15	20	15

* 另加 GP 200 毫克/米², 口服, 每周1次

* 另加CP 200毫克/米²,口服,每周1次

上列用药剂量可根据病人具体情况而适当调整,使白细胞计数保持在2,000—3,000/毫米³间,勿使中性粒细胞或淋巴细胞长期过低。如白细胞降至1000/毫米³以下,应暂停用药,待其上升至适当水平后再继续治疗。如发生口腔溃疡,氨甲喋呤宜暂时停用。如有发热或感染,“再诱导”治疗亦应暂停。所谓“再诱导”或加强化疗即在上述6-巯基嘌呤+氨甲喋呤的基本维持化疗的基础上,定期(1—3个月不等或间隔时间由短而长)再给以新

长春碱+强的松,有的再加柔红霉素或门冬酰胺酶作短期的联合化疗。这样长期缓解的病例更多。

上述这种维持疗法可以长期应用数年。采用这样的长期维持治疗再加上预防脑膜白血病的措施(详下),约50%急淋儿童患者可获5年以上无病生存,在成人患者中则生存时间明显短于此。但即使在儿童患者中,还有一部分病人在5年以内,仍不免复发。此时,再用过去有效的或其他新的化疗方案治疗,疗效往往很差。主要的原因,一般认为是此时的白血病细胞已具有耐药性,故对抗白血病药物不再敏感。针对这个问题,美国纽约纪念医院根据生化、细胞动力学和药理知识,设计了另一种形式的治疗方案(L-2方案,图1)^[12]。其特点是采用多种抗白血病药物,予以适当的配合,以较大剂量,进行长期、强烈的治疗,同时加用预防脑膜白血病的措施,以图杀灭体内最大量的残存白血病细胞并防止其产生耐药性,借以防止白血病的复发而达到长期缓解的目的。这一方案先以新长春碱+强的松+柔红霉素诱导,待到达完全缓解后,维持治疗可分巩固和维持两个阶段,其具体方法及理论设想如下。

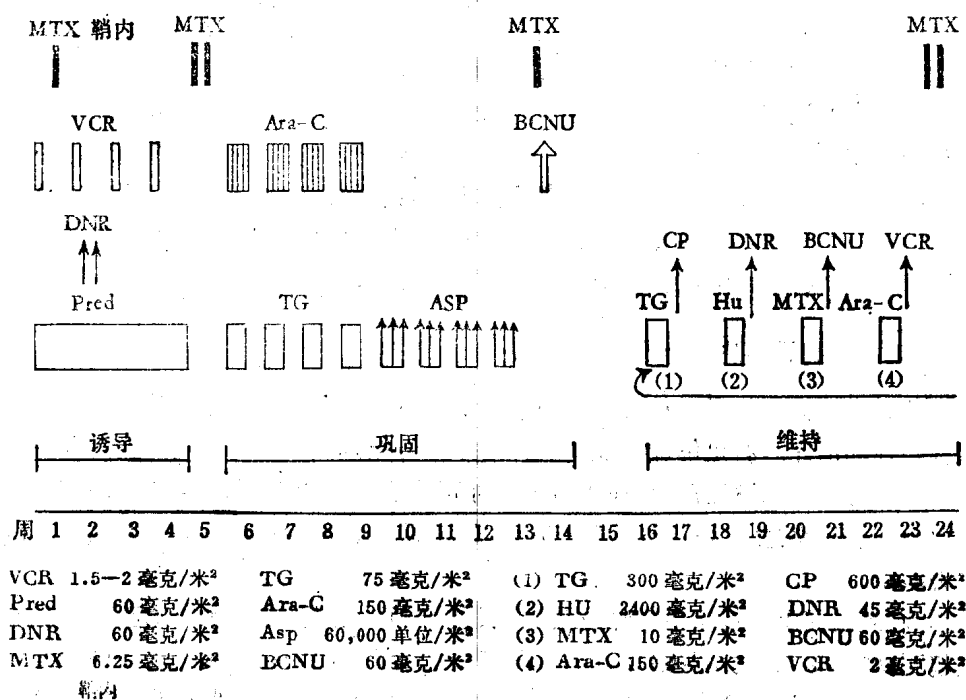


图 1 L-2 方案

巩固阶段: (1) 在缓解开始后约 1 周, 先给以阿糖胞苷 150 毫克/米², 静注+硫鸟嘌呤 75 毫克/米², 口服, 连续 5 天为 1 疗程, 在 4 周时间内, 共给药 4 疗程。用这两种药物的理由是在缓解期, 由于大量白血病细胞已被杀灭, 白血病细胞的密度减低, 假定此时有较大比例的白血病细胞进入分裂周期, 故利用 S 期特异性药物阿糖胞苷及硫鸟嘌呤, 以杀灭这种新投入分裂周期的细胞。(2) 在上述治疗结束后, 立即继以门冬酰胺酶 60,000 单位/米², 静注, 间日 1 次, 共 4 周, 目的在于杀灭对门冬酰胺酶敏感的残余白血病细胞。(3) 最后, 给卡氮芥 60 毫克/米², 静注 1 次, 以消灭尚未被杀灭的白血病细胞。

维持阶段：在此阶段，继续进行强烈的化疗。以8种抗白血病药物，采用序贯给药的方式，每5天作为1疗程，第1疗程的第1—4天用一种S期特异性药物，以杀灭在细胞分裂周期中的白血病细胞，于第5天用1次细胞周期非特异性的药物，以消灭处于休止期中的白血病细胞。各种药物采用最大耐受量以防止耐药性的产生。疗程之间相隔1周，最长不超过2周。治疗间歇的目的是让正常的造血组织和病人的免疫机能在休息期得到恢复，但休止期应尽量缩短以减少白血病细胞得到再生的机会。具体给药方法如下：

第一疗程			
TG	300 毫克/米 ² /日	口服	第1—4天
CP	600 毫克/米 ²	静注	第5天
第二疗程			
HU	2400 毫克/米 ² /日	口服	第1—4天
DNR	45 毫克/米 ²	静注	第5天
第三疗程			
MTX	10 毫克/米 ² /日	口服	第1—4天
BCNU	60 毫克/米 ²	静注	第5天
第四疗程			
Ara-C	150 毫克/米 ² /日	静注	第1—4天
VCR	2 毫克/米 ²	静注	第5天

对上述剂量如不能耐受，可根据病人具体情况，将剂量减少1/3或1/2，或将两次疗程间的休息时间适当延长。上述8种药物都给完后作为一个循环，一循环结束后，周而复始。整个维持治疗延续3年。

此治疗方案中尚有预防脑膜白血病的措施，详见下节。

最近该医院报道用上述方法治疗75个急淋儿童，74人获得完全缓解，对延长缓解时间，初步看来是很有希望的，但由于观察时间还不够长，故目前尚未作出定论^[12]。

(三) 脑膜白血病的预防和治疗

对急淋疗效提高的另一重要贡献是，认识到在脑膜白血病明显症状出现之前即及早开始预防性的治疗。有足够证据说明这种治疗不但能减低脑膜白血病的发病数，而且也能延长缓解时间。急淋缓解后，如不给予这种预防治疗，据某些报道，在缓解病人中发生脑膜白血病者可多达1/2—2/3，甚至3/4。而在采用预防治疗的病人中发生脑膜白血病者显著减少。

鞘内多次、间歇注射氨甲喋呤或头颅（或脑脊轴）放射治疗对预防脑膜白血病的发生都能起到良好作用。这两种治疗方法对消灭脊髓蛛网膜中的白血病细胞是同样有效的，但用前一方法，氨甲喋呤进入蜘蛛膜脑皮质分枝的浓度不够高，而照射头颅能成功地消灭这些部位的白血病细胞。根据多年的经验总结，现在认为头颅放射治疗加鞘内注射氨甲喋呤是最优先考虑的预防性治疗方法^[13]。当这两种方法合併应用时，只需照射头颅，不必再放射脊髓。鞘内氨甲喋呤的剂量是每次12毫克/米²，每周2次，共5次。头颅照射总剂量是2400拉德，在2—3周内分14—15次给完。对2岁以下的婴儿，放射剂量不应超过2000拉德，1岁以下婴儿，不超过1,500拉德。治疗后，脱发不可避免，但以后能恢复。很多人认为所有急淋儿童在完全缓解开始后不久，都应接受上述治疗，以预防脑膜白血病的发生并延长缓解时间。放射治疗的缺点除秃头外，是不一定所有治疗白血病的医疗单位都有放射治疗的条件设备。

放射治疗对预防脑膜白血病的长期效果虽然一般认为很好,但为了防止放射作用可能发生的晚期副作用,在上述的 L-2 方案中,故意不用放射治疗,而单纯采用长期鞘内注射氨甲喋呤的方法,结果也获得了与放射治疗可以媲美的效果。在此方案中^[12],在诱导治疗刚开始的第 4 天即鞘内注射氨甲喋呤 6.25 毫克/米²,在诱导结束时,再注射 2 次,在巩固治疗结束时给第 4 次注射,在维持治疗(每循环约需 2 个月)结束时,又间日注射 2 次,以后在周而复始的维持治疗每一循环结束时都鞘内注射氨甲喋呤 2 次(图 1)。治疗总共持续 3 年。在 71 个这样治疗的病人中发生脑膜白血病者只有 3 人。他们认为这一方案之所以疗效高,不但与鞘内注射氨甲喋呤有关,而与全身持久的强烈化疗也有关。

脑膜白血病如已发生,最常用的疗法是鞘内注射氨甲喋呤,常用剂量为 10—12 毫克/米²,隔日 1 次,直至脑脊液正常。这一疗法的缓解率据报道为 52—100%,中数缓解时间 2.5—4.2 月。对这种治疗无效的病人,鞘内注射门冬酰胺酶,可使脑膜白血病明显进步。鞘内注射阿糖胞苷也有效,但不能完全消灭脑脊液中的白血病细胞,疗效的持续时间也不够长。

脑膜白血病经治疗而控制后,必须作长期的维持治疗以期延长缓解时间。最近 Sullivan 等比较了几种处理方法的疗效。他们发现脑膜白血病经强烈的鞘内氨甲喋呤治疗(氨甲喋呤 12 毫克/米²,每 5—7 天一次,共 8 次)和控制后,如不给维持治疗,中数缓解时间为 106 天;如给以脑脊轴 2,000—2,500 拉德的放射治疗,中数缓解时间为 216 天;如每 8 周鞘内注射氨甲喋呤 12 毫克/米²(一次量最多不超过 15 毫克)一次,长期维持,则中数缓解时间延长至 240 天^[14]。

缓解期间各种药物的联合化疗究竟应该维持多久最为恰当?目前多数的意见大致为 3 年。美国 St. Jude 医院的治疗结果是疗效最高者之一,根据该院治疗结果,经观察 5 年或 5 年以上的病人尚有 50% 以上仍在第一次完全缓解中,这些病人的化疗时间为 3 年^[15]。但停药后有 10% 病人仍会复发。此 10% 病人是否能依靠免疫疗法以降低化疗停止后的复发率,现在尚无足够资料以说明此问题。关于停止化疗最恰当的时间现尚在研究中。

三、急粒的治疗

急粒(包括急粒单及急单)的化疗效果目前尚不能与急淋的疗效相比。即使采用疗效最高的治疗方法,完全缓解率还远远低于急淋,尤其在老年病人中,其次,在完全缓解开始后,即使给以强烈的维持治疗,生存时间仍较短,5 年存活者更少。急粒疗效差的原因,主要是因当前还缺少选择性较高的化疗药物。有几种抗癌药物对急粒细胞的杀伤作用虽较强,但对正常骨髓细胞的杀伤力也相强。化疗如果强烈得足以消灭大多数白血病细胞,则骨髓中正常细胞也受到严重抑制,因此可以招致难以控制的严重感染和出血。温和的化疗对骨髓的抑制较轻,严重感染和出血的威胁减少了,但白血病细胞被消灭的也少,以致不能发生缓解或缓解率很低。总之,强烈的化疗可引起骨髓过分抑制,温和的化疗不能控制白血病,这两种情况都将导致死亡而不是缓解。可见对急粒的治疗,更加迫切需要解决和研究。

(一) 缓解诱导

对急粒白血病诱导缓解作用较强的药物有阿糖胞苷(或环胞苷),柔红霉素(或柔红霉素苯胺)及硫鸟嘌呤等。阿糖胞苷是治疗急粒白血病的最基本药物之一。此药与硫鸟嘌呤,或环磷酰胺,或柔红霉素合併用药时,缓解率可以明显提高。可是这几种药物的毒性副作用尤其对骨髓的抑制都比较强,很少病人能耐受连续治疗,因此,治疗必须是间歇的。在间歇期,白血病细胞和正常细胞都繁殖;只要正常细胞的恢复速度比白血病细胞快,则利用化疗引起白血病缓解仍是可能的。但间歇时间不宜过长。一般将联合化疗集中于5天或8—10天,采用较大剂量的“冲击”疗法,每治疗一次,必须间歇2—3周,以待骨髓中正常细胞和免疫机能的适当恢复,为下一疗程作好准备。在治疗过程中,必须重视支持疗法,以便尽可能使病人安全渡过缓解前不可避免发生的全血细胞减少时期。

阿糖胞苷与硫鸟嘌呤同时合用似有协同作用,缓解率较高,已成为诱导急粒缓解的主要化疗方案之一。由于阿糖胞苷的血浓度下降很快,为了提高疗效,此药应每12小时给药1次,或连续静脉滴注数天为宜,这样可以防止在一天给药一次的情况下,可能有一些白血病细胞未接触到足够浓度的药物而完成了S期。L-6方案的给药法如下:

Ara-C	3毫克/公斤	静注	每12小时1次
TG	2.5毫克/公斤	口服	每12小时1次

以上治疗,连续10天(第2疗程起改为8天)为一疗程,休息20天后,重复治疗,共3—4疗程。Clarkson等用此方案治疗42名初治急粒病人,完全缓解率为65%^[16],但Vogler等以同样方案治疗43例急粒,到达完全缓解者仅14例(33%)^[17]。

阿糖胞苷、环磷酰胺、新长春碱和强的松龙4种药物(COAP方案)是疗效较高的常用方案之一,其组成如下:

VCR	2毫克	静注	第1天
CP	100毫克/米 ² /日	口服	第1—5天
Ara-C	100毫克/米 ² /日	静注或肌注	第1—5天
强的松龙	200毫克/日	口服	第1—5天

这一方案对急粒白血病的完全缓解率据Whitcar等的报道是44%^[18],后来一些报告完全缓解率自36%至59%不等^[19,20]。

阿糖胞苷与柔红霉素两种药物的合用是最近几年诱导急粒白血病缓解推荐的方案之一。多数报告这种方案治疗急粒的完全缓解率可达50%以上^[21,22]。但也有不到40%者^[23,24]。这两种药物的复合对骨髓的抑制作用强烈,加以急粒在缓解之前,必须清扫骨髓中的白血病细胞,此时正常骨髓细胞不可避免地要发生再生障碍。此时即使采用浓缩的白细胞和血小板和严密的隔离和灭菌措施,但因治疗而带来的危险还是很大的。鉴于这种治疗通常需要几个疗程方能达到完全缓解,这样,病人冒骨髓再生不良的危险也有几次Brun及Gluckman等设想如将化疗药物的剂量进一步加大,使一次治疗即将骨髓清扫得更彻底而达到完全缓解,这样可使病人蒙受骨髓再生不良的危险也减少到一次。他们所用的治疗方案如下:

Ara-C	100毫克/米 ² /日	连续静滴	第1—5天
DNR	100毫克/米 ² /日	快速静滴	第6—8天 或第1—3天

经这样治疗的 79 例急粒(包括急性早幼粒及急粒单),完全缓解率为 54%,治疗后骨髓再生障碍持续 18 天,大多数病人经过一个疗程即获缓解^[25]。最近, Yates 等也有类似报告,但所用柔红霉素剂量较小,方案如下:

Ara-C	100 毫克/米 ² /日	连续静滴	第 1—7 天
DNR	45 毫克/米 ² /日	静注	第 1—3 天

结果, 60 个年龄在 15—60 岁间的急粒病人的完全缓解率是 87%, 8 个 60 岁以上的病人的完全缓解率是 25%^[26]。他们指出,此方案也能迅速产生骨髓再生障碍,而毒性较低。

与上述概念略有不同,英国 Hammersmith 医院提出又一种诱导急粒的方案,合用 3 种治疗急粒最有效的药物(DNR + Ara-C + TG),而所用剂量较小,疗程较多。意大利 Pao-lino 等据此方案,将剂量稍加改变治疗急性白血病,同样得到了较高的缓解率^[28]。此方案(“TRAP”方案)诱导治疗部分的组成如下:

DNR	40 毫克	静注	第 1 天
TG	120 毫克/日	口服	第 1—5 天
Ara-C	150 毫克/日	静注	第 1—5 天
强的松龙	50 毫克/日	口服	第 1—5 天

疗程间间歇时间为 9 天,连续用 6 个疗程。

在 17 例急粒和急粒单中,完全缓解者 12 例(71%),部分缓解者 4 例(24%),总的有效率为 16/17(94%)。他们认为此治疗方案的优点是缓解率较高,而由于所用剂量较小故毒性副作用较轻。

以卡介苗(BCG)或处理过的白血病细胞作自动免疫疗法与化疗同时进行治疗急性白血病,通常只用于经化疗后已处于完全缓解中的病人,而不作诱导缓解用。通常认为白血病未缓解时体内白血病细胞过多,且强烈的化疗对机体的免疫机能有抑制作用,故此时免疫疗法不能起作用。但近年我们在治疗 82 例初治的急性白血病(60 例急粒,22 例急淋)成人时,所有病人都采用较温和的联合化疗,其中 61 例同时给以卡介苗皮内注射及/或麻疹疫苗皮下注射,有效率(包括完全缓解及一级、二级部分缓解率,不包括三级部分缓解率)为 74%,而 21 例只用同样的联合化疗而不加免疫疗法的有效率仅 38%($p < 0.01$)^[29]。最近国外 McGrady 等在第十一届国际肿瘤会议上报告对 47 例成人急性白血病(急粒 34 例,急淋或未分化型 13 例)在诱导缓解的化疗过程中也加用免疫疗法,方法如下:

VCR	2 毫克	静注	第 1 天
Pred	100 毫克/日	口服	第 1—5 天
Adr	40 毫克/米 ²	静注	第 1 天
Ara-C	100 毫克/米 ² /日	静注	第 6—10 天
BCG		划痕	第 12、17 天

结果,34 例急粒中,25 例(74%)完全缓解,13 例急淋和未分化型白血病中,8 例(62%)完全缓解^[30]。从上述这些结果看来,在急粒白血病的诱导治疗中,联合化疗加自动免疫疗法似能提高缓解率,值得注意。

诱导急粒白血病疗效较高的几种化疗方案的缓解率见表 3。

表 3 诱导急性粒缓解的几种化疗方案及其缓解率

药 物	治疗例数	完全缓解例数	参考资料
Ara-C+TG(L-6方案)	43	28(65%)	[16]
Ara-C+TG(L-6方案)	43	14(33%)	[17]
CP+VCR+Ara-C+强的松龙(COAP 方案)	39	17(44%)	[18]
CP+VCR+Ara-C+强的松龙(COAP 方案)	80	29(36%)	[19]
CP+VCR+Ara-C+强的松龙(COAP 方案)	22	13(59%)	[20]
Ara-C+DNR	19	10(53%)	[21]
Ara-C+DNR	72	39(54%)	[22]
Ara-C+DNR	71	28(39%)	[23]
Ara-C+DNR	46	17(37%)	[24]
Ara-C+DNR	79	43(54%)	[25]
Ara-C+DNR	60岁以下15	13(87%)	[26]
	60岁以上8	2(25%)	
Ara-C+TG+DNR	44	17(39%)	[17]
VCR+Ara-C+DNR	23	11(48%)	[27]
Ara-C+DNR+TG+强的松龙(TRAP 方案)	17	12(71%)	[28]
VCR+Pred+Adr+Ara-C+BCG 免疫疗法	34	25(74%)	[26]

(二) 维持治疗

急性粒白血病缓解后如不继续治疗,其中数缓解时间只有 12 周,中数生存时间 31 周。故缓解后必须继续强烈的化疗。在巩固治疗期可以仍用缓解诱导有效的化疗方案,也可用其他未曾用过的化疗方案。但有些药物如柔红霉素有累积性的毒性副作用,使用时间不宜过长。药物剂量不应减少,事实上增加剂量可能更合理,因在缓解期正常血细胞已增多,全身情况也良好,且骨髓对抗白血病药物的耐受性可能比缓解前强。经过几个疗程的巩固治疗之后,可以再用其他药物维持治疗 2—3 年。维持治疗中所用药物应经常更换以防白血病细胞产生耐药性。L-6 方案^[16]即是根据这种概念而设计制订的。

L-6 方案是在用阿糖胞苷+硫鸟嘌呤诱导缓解后,先以原方案再给 3 疗程作为巩固治疗,使骨髓达到增生过低情况,然后开始维持治疗,方法如下:

VCR	0.03~0.04 毫克/公斤	静注	1 次
接着,采用下列治疗			
MTX	10 毫克/公斤/日	口服	第 1—4 天
BCNU	1—2 毫克/公斤	静注	第 5 天
	休息 9 天后		
TG	10 毫克/公斤/日	口服	第 1—4 天
CP	10—20 毫克/公斤	静注	第 5 天
	休息 9 天后		
HU	60—80 毫克/公斤/日	口服	第 1—4 天
DNR	1 毫克/公斤	静注	第 5 天

以上治疗一循环结束后,周而复始,长期维持。这一维持疗法的特点是先以一种 S 期特异性药物(MTX、TG、HU)连续用 4 天,以尽量杀灭处于细胞分裂周期中的白血病细胞,至第 5 天用一种细胞周期非特异性的药物(BCNU、CP、DNR)借以杀灭前 4 天未被杀灭而完成

了S期的白血病细胞。在43名初治急粒病人中,根据生命统计表曲线指示,50%病人于2年时尚存活,如只考虑曾获完全缓解的28个病人,则70%于2年时尚存活。这一疗法所产生的疗效比在此之前所发表的结果是最好的。

在急性白血病缓解期,采用长期化疗同时加用免疫疗法,不但对急淋白血病有效,对急粒白血病同样能延长缓解时间和生存时间。英国 St. Bartholomew 医院和 Royal Marsden 医院在45个经阿糖胞苷+柔红霉素诱导已经缓解的急粒病人中,每月用联合化疗一次,其中部分病人每周再加用BCG及放射过的异基因原始白血病细胞。19个单纯以化疗维持的病病人的中数生存时间为7个月,当时还剩7人存活,而23个化疗加免疫疗法作为维持治疗的病人的中数生存时间为18个月,当时还有16人存活^[30]。Vogler等报告206例急粒经化疗缓解后,一组用免疫疗法+化疗(卡介苗划痕法,通过288个刺点接种 $2-8 \times 10^8$ 活菌苗,每周2次,共4周,2周后用MTX 30毫克/米²,每周2次),另一组只用化疗(MTX 30毫克/米²)维持。结果,化疗+免疫组的平均缓解时间为394周,而单纯化疗组的平均缓解时间为260周,两组结果有明显的差异($p < 0.04$)^[26]。其他一些地方也有类似的报道。

(三) 支持疗法

很多急性白血病病人在诊断成立时,中性粒细胞和血小板常常已经明显减少,有些病人可有明显的感染和出血症状。联合化疗使骨髓和血液中正常细胞和机体的免疫机能进一步受到抑制,故化疗本身常带有一定的危险性。感染是使化疗失败和致死的主要原因。为使化疗成功,采取某些防治感染和出血有效的措施,使病人渡过此危险时期,极为重要。对急粒病人,因所用化疗药物对骨髓抑制更加严重,故这种支持疗法更加迫切需要。

防治感染:很多时候,感染的表现仅是发热,机体那一部位发生感染或是那一种微生物引起的感染,一时可能不清楚。如感染严重,治疗不宜等待。可以一方面进行血或其他标本的培养,同时先给以几种广谱抗菌素。国外推荐联合应用庆大霉素,头孢霉素,羧基苄青霉素,再加口服Clindamycin,这样,几乎能控制所有的细菌感染^[31]。如引起感染的细菌已经培养出,则可根据培养结果,选用适当的抗菌素。长期应用类固醇,抗肿瘤药物和广谱抗菌素常使体内本来不致病的霉菌变成致病菌,故这些药物连续应用的时间不宜过长。

在有条件的治疗中心,利用血细胞分离器,给有严重感染的病人输入浓缩的中性粒细胞,作为抗感染的另一种治疗方法,获得了良好效果。有报告多次输入粒细胞终于使固紫染色阴性细菌所致的败血症患者获救。供血者可用慢粒白血病患者,当然也可用健康的正常人,最好是近亲。除ABO血型必须相合外,HLA符合越近,效果越好。输入的粒细胞事先应以1,500拉德照射,以减少移植物抗宿主反应的危险。

在白血病开始治疗时即使没有明显的感染,预防感染的措施仍非常重要,因在化疗过程中粒细胞可以极度贫乏。为了避免交叉感染或自我感染,要注意隔离措施和灭菌措施。让病人服用肠道不吸收的抗菌药物如庆大霉素,万古霉素和制霉菌素以尽量减少肠道内固有的细菌和霉菌群,食用灭菌食物,将病人隔离于特殊的隔离装置如薄板空气流动式隔离装置内,采用特殊的护理技术等,这些措施近年已在逐渐推广。有些研究表明,在普通

的医院病房条件下,不采取上述特殊灭菌和隔离措施者,本来无感染的病人得到感染需时 18 天(中数),但如采取上述措施者,则得感染的时间延长至 34 天(中数)^[32]。

防治出血:对血小板过少而引起出血,最有效的治疗措施是输入浓缩的血小板。最好采用近亲 HL-A 型相合的血液。据国外某些介绍,凡血小板在 $20,000/\text{毫米}^3$ 以下者,宜输入血小板 4 单位/ 米^2 (每 1 单位为从 500 毫升血液中分离出的血小板)。与血小板有接触的器具事先均应涂过硅胶,或用塑料静脉插管输入。采用这种方法,出血能很快停止,除非同时有脓毒血症或弥散性血管内凝血。对后一种情况应及早采用肝素治疗。

其他:对贫血严重者需予输血。每 6 毫升全血/公斤体重能提升循环血液中血红蛋白约 1 克%。病人需输血量可按此推算。

在化疗过程中,须注意核酸代谢过高者可能引起高尿酸血症而导致酸中毒或肾结石和急性肾功能衰竭。在化疗开始前,应测定血清尿酸,治疗开始后,定期复查。有人主张在抗白血病化疗开始前即可给予别嘌呤醇 10 毫克/公斤,分次口服。对末梢血液中白细胞计数高者(超过 $50,000$ 原始细胞/ 毫米^3),须增加饮水($2-3$ 升/ 米^2 /日),并口服氢碳酸钠(3 克/ 米^2 /日),以保持尿碱性或中性。在诱导治疗时,有可能发生血钙过低,血钾过高及乳酸酸中毒等情况,亦应注意及之。

国内近年采用中西医结合治疗急性白血病已取得一定疗效。很多医疗单位都有经验,在联合化疗时加用中药扶正,对病人全身情况的改善和缓解率的提高,均能起到良好作用,疗效比单纯用西医西药者佳。有关中医中药治疗白血病的治疗原则和具体方法,本编中另有专文详述。

四、影响治疗结果的因素

急性白血病的治疗结果不但决定于治疗所用的方法,病人本身某些内在的因素和白血病细胞的某些生物学特点对缓解率的高低,缓解时间的长短都有很大关系。每个病人的治疗结果是这三种因素交织的总结果。这样就不难理解为什么同样的治疗在不同病人的身上得出不同的结果,甚至同一病人用同一治疗方法,在不同时候,也可得出不同结果。能影响治疗效果的某些内在因素已知者主要有下列一些。

年龄:无论急淋或急粒患者,年龄在 20 岁以下者,缓解率均较高,40 岁以上者,缓解率均较低,60 岁以上者更差。

白细胞计数:急淋患者治疗前血液中白细胞计数较高者(超过 $25,000$ 或 $50,000/\text{毫米}^3$),脾脏和纵隔淋巴结明显肿大者,缓解时间均较短。

血小板计数:有些人观察到急粒白血病患者治疗前血小板计数低者(低于 $20,000/\text{毫米}^3$),缓解率显然低于血小板高者。

糖原染色反应:近年有人发现急淋白血病细胞 PAS 染色反应强阳性者的第一次缓解时间比反应弱阳性者长^[33]。

染色体组型:近来发现急粒白血病细胞的染色体组型不正常者,生存时间较短,而组型正常者,生存时间较长^[34]。在有染色体畸变的病人中,亚二倍体病人的缓解率短于整二倍体或超二倍体的病人^[35]。

HL-A 型: 有些发现表示某些 HL-A 型的病人生存时间特别长^[36]。

属于病人本身或白血病细胞生物学差异的因素, 目前非人力所能改变, 但通过不断深入了解白血病的性质和不断改进治疗方法, 可以提高疗效。

五、结 语

从上面的叙述可以看出, 急性白血病的化疗最近几年来正在不断改进。与过去相比和与其他恶性肿瘤的非外科手术疗法的疗效相比, 进步都是较为突出的。在治疗条件较好的情况下, 急淋儿童初次治疗的完全缓解率现达95%以上, 约50%病人可生存5年以上, 约25%病人有希望可获“痊愈”。急粒白血病的疗效不及急淋, 但这几年的缓解率正在赶上前几年急淋的缓解率, 据某些报道, 获得缓解的病人有70%可生存到2年以上。急性白血病的治疗原则和战术对其他恶性肿瘤的治疗也有一定的启发和可资借鉴之处。

但是, 另一方面, 急性白血病治疗中存在的问题也复不少, 例如: 上述的疗效是当前国际水平中之最高者, 多数医疗单位未必都能达到这样的水平; 治愈的病人毕竟还是很少, 特别是急粒病人疗效还较差, 甚至完全无效; 关于耐药问题现在虽有一些延迟耐药性发生的尝试, 但基本上尚未解决; 缓解开始后仍要复发, 即使长期缓解的病人, 停药后也还有部分病人要复发, 复发后再诱导的疗效很差; 抗癌化疗药物大多毒性很高, 特别是治疗急粒的化疗药物, 随化疗而来的骨髓抑制随时威胁着生命, 现代的支持疗法虽有一定效果, 但实施这种疗法需特殊的设备, 多量的血液, 其代价昂贵, 目前尚难普遍推广应用, 因此, 实用的价值, 还很有限。这些问题都有待解决。中医中药和免疫疗法治疗急性白血病, 对增强体质、促进免疫机能、从而消灭白血病细胞看来都有一定作用, 但这方面的工作进展尚不够快, 需要更深入的研究。总之, 展开更广泛深入的研究以解决白血病的治疗问题, 是极为迫切的。

本文介绍急性白血病的化疗情况, 取材国外较多, 目的是为了洋为中用, 因此, 上面所述仅供参考之用。在我们制订自己的治疗方案时, 应根据各单位自己的各种具体条件, 根据自己的经验, 走自己的道路, 既不墨守成规, 也不生搬硬套。在工作中要经常牢记毛主席的教导: 有所发现, 有所发明, 有所创造, 有所前进。

参 考 资 料

- [1] 郁知非: 急性白血病的化学治疗进展, 白血病的进展, 浙江省科技局情报研究所, 1-14页, 1974。
- [2] Bernard, J. *et al.*: Fifty-seven cases of acute leukemia treated with a semisynthetic derivative of daunorubicin (22050 R. P.), *Blood*, 41:609, 1973 (Abstract).
- [3] Jacquillat, C. *et al.*: A new agent active in the treatment of acute myeloblastic leukemia 22050RP, *RRCR*, 43:155, 1973.
- [4] 环胞苷鉴定会资料, 1975年12月。
- [5] Karon, M. *et al.*: 5-azacytidine, a new active agent for the treatment of acute leukemia, *Blood*, 42:359, 1973.
- [6] 河南医学院第一附属医院血液病小组: ICRF 159 治疗成人急性单核细胞性白血病 16 例初步观察, 河南医学院学报 1:36, 1975。
- [7] Creaven, P. J. *et al.*: Phase I clinical trial of a single-dose and two weekly schedules of ICRF-159 (NSC-129943), *Cancer Chemother Rep*, 58:393, 1974.
- [8] ①三尖杉研究协作组: 三尖杉酯类生物碱治疗急性白血病的初步临床评价, 中华医学杂志 55:712, 1975。②全国三尖杉研究协作组第四次会议简报, 1975年9月。

- [9] Bryan, J. H. *et al.*: Cytosine arabinoside and 6-thioguanine in refractory acute lymphocytic leukemia, *Cancer* 33:539, 1974.
- [10] Ansari, B. M. and Thompson, E. N.: Refractory leukemia treated with cytosine arabinoside and cyclophosphamide, *Cancer* 32:294, 1973.
- [11] Ortega, J. A. *et al.*: Effective combination treatment of advanced acute lymphocytic leukemia with cytosine arabinoside (NSC-63878) and L-asparaginase (NSC-109229), *Cancer Chemother. Rep.* 56:363, 1972.
- [12] Haghbin, M. *et al.*: Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukaemia (L-2 Protocol), *Cancer* 33:1491, 1974.
- [13] Huster, H. O. *et al.*: Prevention of centralnervous system leukemia by irradiation, *Cancer* 32:583, 1973.
- [14] Sullivan, M. P. *et al.*: Superiority of conventional intrathecal methotrexate therapy with maintenance over intensive intrathecal methotrexate therapy unmaintained, or radiotherapy(2000—2500 rads tumor dose) in treatment for meningeal leukemia, *Cancer* 35:1066, 1975.
- [15] Simone, J. V.: Preventive central-nervous system therapy in acute leukemia, *New Engl. J. Med.* 289:1248, 1973.
- [16] Clarkson, B. D.: Acute myelocytic leukemia in adults, *Cancer* 30:1572, 1972.
- [17] Vogler, W. R. *et al.*: Comparison of cytosine arabinoside (CA) 6-thioguanine (TG) to Ca+T₀+daunorubicin (D) for remission induction in leukemia, *Cancer Chemother. Rep.* 57:100, 1973.
- [18] Whitecar, J. P. *et al.*: Cyclophosphamide (NSC-26271), vincristine (NSC-67574), cytosine arabinoside (NSC-10023) (COAP) combination chemotherapy for acute leukemia in adults, *Cancer Chemother. Rep.* 56:543, 1972.
- [19] Bodey, G. P. *et al.*: Combination chemotherapy with arabinosyl cytosine (ARA-C) in adult acute leukemia, *Cancer Chemother. Rep.* 57:112, 1973.
- [20] Bernard, J. *et al.*: Treatment of acute leukemias, *Semin. Hemat.* 9:181, 1972.
- [21] Brincker, H.: Treatment of acute myeloid leukemia with cytosine arabinoside and daunomycin in combination, *Scand. J. Haemat.* 9:657, 1972.
- [22] Crowther, D. *et al.*: Management of acute myelogenous leukemia, *Brit. Med. J.* 1:131, 1973.
- [23] Report of the Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Treatment of acute myeloid leukemia with daunorubicin, cytosine arabinoside, mercaptopurine L-asparaginase prednisone and thioguanine: Results of treatment with five multiple-drug schedule, *Brit. J. Haemat.* 27:373, 1974.
- [24] Thorling, K. *et al.*: Treatment of acute myeloblastic leukemia with daunorubicin and cytosine arabinoside, *Excerpta Medica*, Section 25, 2:185, 1975 (abstract).
- [25] Brun, B. *et al.*: Treatment of acute myeloblastic leukemia, 79 cases treated by cytosine rubidomycin combination, *Cancer Therapy Abstr.* 15:842, 1975 (abstract).
- [26] 第十一届国际肿瘤会议资料综述之一——白血病, 广东肿瘤防治 2:40, 1975.
- [27] Rosenthal, D. S. and Moloney, W. C.: The treatment of acute granulocytic leukemia in adults, *New Engl. J. Med.* 286:1176, 1972.
- [28] Paolino, W. *et al.*: Treatment of acute myeloid leukemia according to the Hammersmith Protocol: Preliminary report, *Brit. Med. J.* 3:567, 1973.
- [29] 浙江医科大学附属第一医院肿瘤白血病研究组及浙江省中医研究所肿瘤白血病研究组: 中西医结合综合疗法对急性白血病的疗效观察, 新医学 6:67, 1975.
- [30] Willoughby, M. L. N.: Blood and neoplastic diseases: Acute myeloblastic leukaemia, *Brit. Med. J.* 4:337, 1974.
- [31] Bloomfield, C. D. and Kennedy, B. J.: Cephalothin, carbenicillin, gentamycin combination therapy for febrile patients with acute nonlymphocytic leukemia, *Cancer* 34:431, 1974.
- [32] Holland, J. F.: Therapy of acute leukemia, *Cancer Chemotherapy edited by F. Elkerhout, et al.*, Leiden University Press, 1971, pp. 279—291.
- [33] Feldges, A. J. *et al.*: Periodic acid-Schiff reaction, a useful index of duration of complete remission in acute childhood lymphocytic leukemia, *Acta. Haemat.* 52:8, 1974.
- [34] Sakurai, M. and Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia, IX. Prognostic and therapeutic value of chromosomal findings in acute myeloblastic leukemia, *Cancer* 33:1548, 1974.
- [35] Trujillo, J. M. *et al.*: Clinical implications of aneuploid cytogenetic profiles in adult acute leukemia, *Cancer* 33:824, 1974.
- [36] Lawler, S. D. *et al.*: Survival and the HL²A system in acute lymphoblastic leukaemia, *Brit. Med. J.* 1:547, 1974.