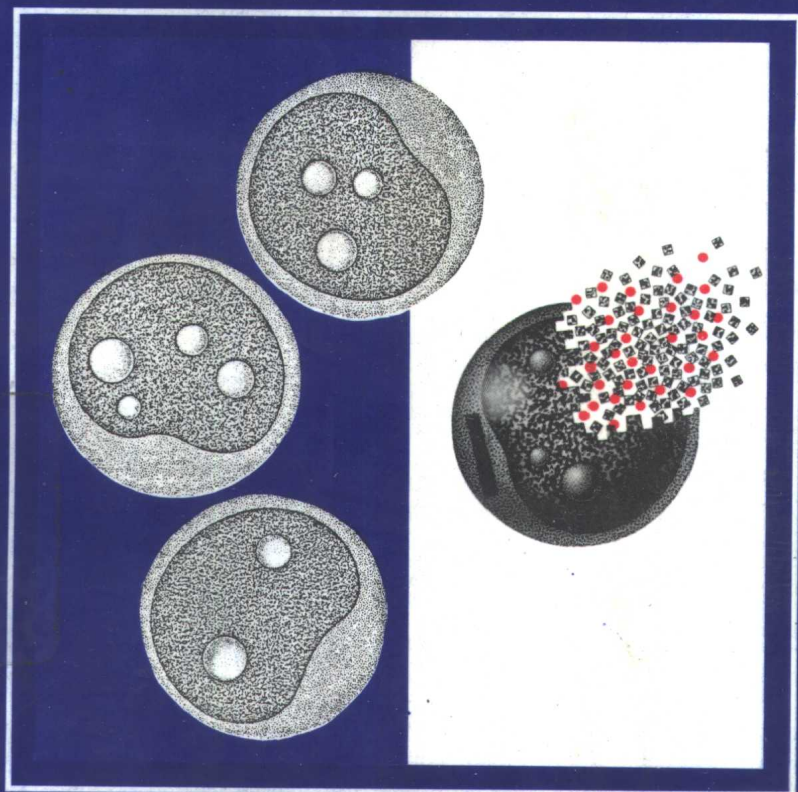


殷慧君 主编

小儿急性白血病 化学治疗



科学出版社

小儿急性白血病化学治疗

殷慧君 主 编

王志宏 副主编

科 学 出 版 社

1996

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

在小儿各科恶性肿瘤中,急性白血病居首位。治疗小儿急性白血病是儿科血液病工作者的工作重点和难点。本书以十四章的篇幅,介绍了白血病的基础理论、分型、临床表现、化学治疗方案和各种合并症的处理;书末附有详细的人类 CD 抗原研究一览表。书中重点介绍的小儿急性白血病的各种化学治疗方案,是本书编写者多年临床经验的总结,同时介绍了目前国内外的新进展。内容丰富、文字简练,既是临床医师理想的工具书,又可供各级医师及有关研究人员和医科大学师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

小儿急性白血病化学治疗/殷慧君主编. —北京:科学出版社,
1996.5

ISBN 7-03-005362-1

I. 小… II. 殷… III. 小儿疾病-急性病-白血病-药物疗法
N. R733.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 05718 号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

新世纪印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1996年5月第一版 开本:850×1168 1/32

1996年5月第一次印刷 印张:6 1/4 插页:1

印数:1—2500 字数:158 000

定价:15.50 元

本书作者介绍

- 殷慧君** 北京医科大学儿科学教授, 博士生导师, 北京医科大学第二临床医学院儿科主任
- 王志宏** 北京医科大学儿科学副教授, 硕士生导师
- 刘桂兰** 北京医科大学第二临床医学院儿科副主任医师
- 张乐萍** 北京医科大学第二临床医学院儿科副主任医师
- 陆爱东** 北京医科大学第二临床医学院儿科医师
- 商晓云** 北京医科大学第二临床医学院儿科医师
- 杨志敏** 北京医科大学第二临床医学院儿科医师

序 言

急性白血病占儿童肿瘤的首位,是5岁以上儿童死亡的主要原因,因而受到广大儿科医师,尤其是血液病专科医师们普遍的重视。我从1955年从事儿科医疗、教学、科研工作,1958年以后致力于小儿白血病诊疗研究工作已逾38年。在本世纪50年代时,小儿白血病缓解率极低,更不能长期生存。60年代至70年代初,随着科学技术的发展,国际上小儿白血病的缓解率已可达90%,但复发率亦达90%。我国在这一段时期,由于“文化大革命”的干扰,这方面的科研几呈停顿状态。在此之前,不论国内还是国外,由于白血病患者死亡率很高,故长期以来把白血病称为“不治之症”。到了70年代后期,由于联合化疗和骨髓移植等项技术的发展,白血病的治疗取得了很大进步。我国也一样,由于党和国家十分重视科学技术研究,白血病的诊疗技术亦获得很大的发展。1980年,在陆道培教授领导下,完成了我国第一例小儿急性髓性白血病的骨髓移植。该患者至今仍存活。此后我又到美国 Johns Hopkins 大学骨髓移植中心随 George Sandos 从事骨髓移植工作,重点研究去除骨髓中的T细胞以减轻骨髓移植后的移植物抗宿主反应。1984年以后致力于化学疗法、生物导弹、生物调节剂方面的研究。近几年来,我们应用超常规剂量氨甲蝶呤、门冬酰胺酶、阿糖胞苷等治疗白血病,取得了无脑白、辜白发生的优良效果。1989年起,我们采用PCR技术监测残留白血病,研究TCR γ 、TCR δ 、IgH作为指导化疗及“分子复发”的信号,取得了急性淋巴细胞性白血病三年以上生存率达80%、急性髓性白血病达70%的成绩,使大多数白血病患者儿获得长期无病生存。可以说,白血病现已不是“不治之症”了,只要早诊断、早期坚持合理治疗,大多数白血病患者儿是有望达到长期无病生存的。

本书是总结我们近 10 年的治疗经验,并结合国际研究进展而写成的,供同道们参考,并祈望大家提出宝贵意见。让我们共同努力,使更多的儿童患者早日康复,活跃在青春花季中,成为 21 世纪的祖国建设者。

本书在编写和出版过程中,得到了北京医科大学人民医院儿科血液组全体同仁的通力合作和支持,尤其是商晓云医师对全书进行了精细的核校,此外日本中外制药株式会社也给了重要的支持,在此一并致谢。

殷慧君

1996 年 1 月 10 日

目 录

第一章 总论	(1)
一、引言	(1)
二、发病学	(2)
第二章 细胞动力学与化学治疗	(6)
一、细胞动力学研究历史	(6)
二、细胞周期	(7)
三、肿瘤的形成	(10)
四、肿瘤治疗的概念	(11)
五、化学治疗的战略	(13)
六、细胞动力学与化学治疗	(14)
第三章 急性白血病的 MIC 分型	(18)
一、形态学分型	(18)
二、免疫分型	(20)
三、细胞遗传学分型	(24)
第四章 细胞遗传学与急性白血病预后的关系	(28)
一、染色体的研究历史	(28)
二、染色体的显带和异常	(29)
三、白血病发病与染色体的关系	(30)
四、染色体异常与急性淋巴细胞白血病预后的关系	(31)
五、染色体异常与急性髓性白血病预后的关系	(33)
六、其他类型白血病染色体异常的发现和预后的关系	(33)
第五章 微量残留白血病	(36)
一、微量残留白血病的定义	(36)
二、微量残留白血病的检测方法	(37)
三、残留白血病细胞动力学	(42)
四、残留白血病细胞与白血病复发	(43)
五、残留白血病检测的临床意义	(44)

第六章 急性白血病的临床表现	(48)
一、临床表现	(48)
二、急性白血病诊断标准	(52)
三、急性白血病疗效标准	(53)
第七章 急性淋巴细胞白血病的化学治疗	(55)
一、概述	(55)
二、诱导缓解治疗	(58)
三、巩固强化治疗	(61)
四、髓外白血病的预防性治疗	(63)
五、维持治疗	(65)
六、国外协作组治疗经验	(66)
七、复发 ALL 的治疗	(69)
第八章 急性髓性白血病的化学治疗	(72)
一、概述	(72)
二、诱导缓解治疗	(74)
三、巩固强化治疗	(78)
四、髓外白血病的预防性治疗	(79)
五、维持治疗	(79)
六、急性早幼粒细胞白血病的治疗	(80)
七、国外协作组治疗经验	(82)
八、复发与难治 AML 的治疗	(84)
九、骨髓移植的现状与进展	(85)
第九章 中枢神经系统白血病	(91)
一、发病概况	(91)
二、病理表现	(92)
三、病理生理改变	(93)
四、临床表现	(94)
五、诊断标准	(94)
六、CNSL 的预防	(96)
七、CNSL 的治疗	(103)
八、CNSL 各种防治方案的毒副作用	(105)
第十章 恶性淋巴瘤	(108)

一、病因和发病机理	(108)
二、何杰金病	(108)
三、非何杰金病(NHL)	(111)
第十一章 常用化疗药物的作用与毒副反应	(118)
一、环磷酰胺	(118)
二、长春新碱	(119)
三、阿糖胞苷	(121)
四、氨甲蝶呤	(124)
五、6 巯基嘌呤	(129)
六、6 巯鸟嘌呤	(130)
七、柔红霉素	(130)
八、4-去甲氧基柔红霉素	(132)
九、米托蒽醌	(133)
十、鬼臼乙叉甙、鬼臼噻吩甙	(133)
十一、左旋门冬酰胺酶	(134)
十二、肾上腺皮质激素	(136)
第十二章 造血调节因子	(139)
一、概述	(139)
二、集落刺激因子(CSFs)	(142)
三、白细胞介素(ILs)	(147)
四、造血负调节因子	(149)
第十三章 输血、成分输血及输血反应	(151)
一、血液制品应用的指征	(151)
二、输血反应	(154)
三、移植物抗宿主病(GVHD)的预防	(156)
四、输血后肝炎及其预防	(157)
五、输血与艾滋病(AIDS)	(159)
第十四章 白血病感染的防治及护理	(160)
一、概述	(160)
二、感染的预防及护理	(160)
三、感染的治疗	(162)
本书缩略语表	(165)

参考文献	(170)
附表 人类 CD 抗原研究进展一览表	(176)
附图 人类造血细胞发育示意图	

第一章 总 论

一、引 言

小儿白血病占小儿各种恶性肿瘤的首位。好发年龄波及整个小儿年龄时期,即从生后到14岁,但以2—5岁多见。白血病发病率约2—4/10万人口,而14岁以下的小儿急性白血病的发病率约占急性白血病总数35%。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)占70%—85%,急性髓性白血病(AML)约占15%—30%。小儿慢性白血病(CML)发病率约占3%,即97%均为急性白血病。所以,这是危害青少年造血系统的恶性肿瘤。目前我国尚无具体全国调查资料,以美国而论,每年约有25 000人发病(Gale,1984),而其中2 100个新患者为急性淋巴细胞白血病儿童(Miller, 1980)。

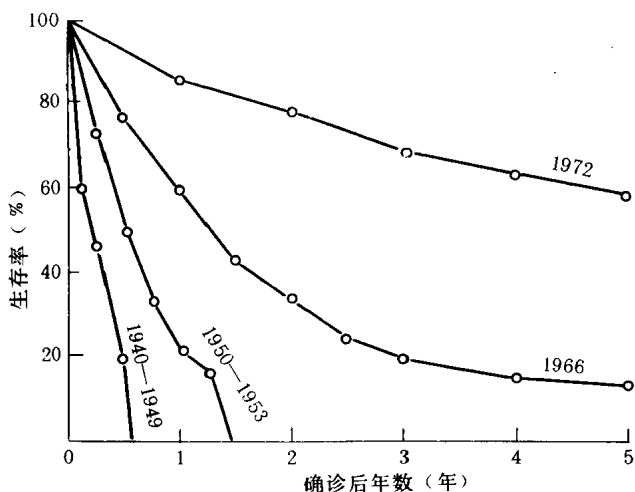


图 1-1 小儿 ALL 的生存率

小儿白血病的治疗主要是化学治疗。在 1940—1949 年,无明显效果;1950—1953 年,采用单个药物治疗,生存率仅达 10%;1966 年以后采用联合化疗,使 5 年生存率达到 20%;1972 年以后采用强化疗加髓外白血病防治,5 年生存率已达 60%—70%。所以目前小儿白血病已不是不治之症,小儿 ALL 95% 以上可达到完全缓解(complete remission, CR)。德国 BFM 协作组(1972)5 年持续完全缓解率(CCR)为 76.6%(图 1-1)。国内外的先进单位 CCR 或根治率亦达 70%—80%。欲达到此目标,需要靠医务人员高度的责任心及艰苦的努力。因为这是一门高、精、尖的科学,是系统工程,须有一整套科学的战略战术,以及定期随访追踪,加强营养,心理治疗及因人而异的方案。

二、发 病 学

白血病是任何系的血细胞在骨髓和其他造血组织中呈肿瘤性异常增生的结果,属恶性肿瘤范畴。能引起肿瘤的一些因素亦能引起白血病,治疗肿瘤的药物均可用于治疗白血病。但是儿童处在生长发育中,很多治疗对儿童有潜在影响。如头颅放疗可能影响小儿生长发育及智力发展,环磷酰胺影响男孩生殖功能,中度以上 GVHD 影响小儿健康发育成长。如西雅图资料报道 200 余例 BMT 者治疗结果,很多出现生长发育、智力发展障碍及继发肿瘤。很多抗肿瘤药物均有细胞毒性,要求儿科医生在治疗上更加精益求精,权衡每个药物、每个方案可能带来的不良影响。不仅要治好患者今天的疾病,更要考虑到患者今后的生存质量。白血病可以伴有局部肿瘤,如绿色瘤常可发生于急性粒细胞白血病患者;淋巴瘤常可发生淋巴细胞白血病患者。约 1/3 小儿恶性淋巴系统肿瘤并发急性白血病。

正常造血干细胞(pluripotent stem cell)在造血组织中数量很少,目前形态学上不能辨认。它具有自我更新、增殖、分化能力,进一步分化成为多向造血祖细胞(CFU-GEMM)和淋巴系干细胞

(lymphoid stem cell)两大系统。前者又分化成髓系祖细胞(CFU-GM)、红系祖细胞(BFU-E)及巨核系祖细胞(CFU-Meg),后者分化成T细胞(Pre-T)和B细胞(Pre-B)系统。这些祖细胞进一步增殖、分化、成熟为红、髓或巨核系细胞及淋巴细胞。每天正常成人约有 10^{11} 个血细胞衰老死亡而消逝,同时造血组织又不断新生血细胞(见书末附图)。

白血病是克隆增殖性疾病,即白血病细胞有自己的干细胞、祖细胞、前体细胞,呈无限增殖和分化阻滞,失去细胞原有的正常功能。不同型的白血病发生于骨髓任何一个系、任何一个阶段的细胞,其染色体发生畸变,细胞不能分化、成熟,而呈指数增殖,即肿瘤生长,生长大于丢失,直至宿主死亡。

白血病的研究已有50年历史,至今病因尚未明了,一般认为可能与下列因素有关:

遗传因素 染色体是遗传物质——基因的载体。现有技术已发现急性白血病患者大多数(50%—93%的AML和90%以上的ALL)有染色体异常,即细胞遗传学异常。慢性粒细胞白血病患者90%以上可有Ph¹染色体。急性淋巴细胞白血病染色体的变化主要是超二倍体和假二倍体。小儿21三体综合征(又称Down综合征或先天愚型),有47个染色体,其白血病发生危险性比正常人群大15—20倍,而且愈后较差。同卵双生子中一个有白血病,则另一个有25%危险概率发病,比双卵双生子高12倍。有学者调查209名患者家系中有17人患病,而另200名健康者家系中只有1人患病,故家族危险因素为8:0.5。存在严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)、性联无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia)和异常染色体综合征(如Fanconi's anemia、Bloom's syndrome)的小儿白血病有高发生率。电离辐射诱发白血病早在1911年即被肯定。1945年日本广岛、长崎爆炸原子弹,18个月后白血病发生率开始增加,其后30年内白血病发生率明显增高;1948年发生大量患者,1951年至1952年达到发病高峰;以后逐渐减少,目前已与一般地区发病率

相同。此外,接受放射治疗者,其白血病的发生率高于正常人。小儿对电离辐射更为敏感,胸腺肥大症患儿经放射线治疗后,白血病发生率为正常儿童 10 倍。推测电离辐射致白血病的机理为:染色体直接损害致遗传信息突变;破坏机体免疫系统,使免疫监视功能受损,不能清除恶变细胞;激活体内潜伏的白血病病毒,使之活化、致癌。

逆转录病毒 1903 年 Borrel 提出癌症由病毒引起,1908 年 Ellemann 及 Bang 报道鸡白血病由病毒引起。实验研究表明,禽类、小白鼠、猪和猫等白血病是由致癌 RNA 病毒 (oncornaviruses) 引起的。人类 Burkitt 淋巴瘤的发生与 EB 病毒有关,成人 T 细胞白血病分离出人类 T 淋巴细胞白血病病毒 (HTLV) (Poiesz, 1980) 即逆转录病毒。95% 白血病患者白血病细胞含有能将 RNA 合成 DNA 的逆转录酶 (reverse transcriptase), 依赖 RNA 为模板逆转录合成前病毒 DNA, 整合到宿主的细胞基因中引起癌变。白血病发病时间、地点的聚集现象为白血病病毒感染学说提供了线索。

免疫因素 有人认为白血病的发病与免疫功能异常有关,其机理推测与免疫监视机构功能异常,不能区别、捕获、消灭不正常细胞有关。有学者报道免疫缺陷者约有 10% 并发肿瘤。

化学物质 多种化学物质均可致骨髓损伤,如苯及其衍生物。其致病机理推测为: DNA 损害导致基因突变。众所周知,化学药物治疗非白血病肿瘤时,晚期可并发继发性急性髓性白血病。化学物质影响淋巴细胞,破坏免疫系统,使免疫监视失调。

总之,白血病的发病机理仍不清楚,可能是多种复杂因素相互影响致不平衡的基因表达的结果。这些因素中既有外界的,也有内在的,如免疫监视系统失控,不能清除突变细胞。如作者曾见到孪生兄弟均患白血病,其一尸检证实有胸腺发育不全。又如免疫球蛋白 IgA 水平低者,发生肿瘤或白血病的概率较高。人们已经注意到癌基因在生理情况下参与细胞生长和发育的调节,而在人类白血病致病中可能也起到一定的作用。在病理情况下,这些基因

及其相关基因异常表达,导致无节制的细胞生长和恶性转化。在人类白血病中,癌基因的异常是常见的,其中某些是白血病特异性的,如 Burkitt 淋巴瘤、CML、Ph¹(+)ALL 都证明有癌基因的异常。癌基因的激活以点突变、易位及 DNA 损伤为主要机理。但激活后的癌基因通过何种机理引起人类白血病尚不清楚。最近提到非孟德尔遗传方式致病,即所谓“染色体印迹”(genomic imprinting)与肿瘤发生的关系。“印迹”是一种现象,是凭来自双亲基因所决定的基因表达(或不表达),使肿瘤抑制基因丧失功能。从淋巴、造血系统肿瘤特定基因的重排和染色体相互易位说明恶性肿瘤有“染色体印迹”,如 CML 中 bcr/abl 基因“印迹”,正常状态下由原癌基因 abl 翻译酪氨酸激酶,是调节信号,借此途径以维持细胞增殖和分化间平衡。而 CML 有 bcr/abl 嵌合蛋白,功能类似一种酪氨酸激酶的作用,但或许来自父系 abl 融合蛋白的转录部位具有显著表达,或许替代 abl 基因的来自母系 bcr 等位基因不能转录成足够“强度”的酪氨酸激酶,使 CML 细胞成为一种不正规或失控的生长。

第二章 细胞动力学与化学治疗

一、细胞动力学研究历史

细胞动力学是生物学中一个新兴的分支。其研究内容是细胞群体增生、分化、成熟及死亡的动态过程以及物理因素、化学药物因素对细胞群体增殖分化的干扰反应。掌握细胞动力学知识,不仅有助于了解正常细胞与肿瘤细胞生物合成的动态变化的特性,同时利用这些特性及药物干扰反应达到提高化学药物对肿瘤的治疗效果。

细胞动力学的研究最早可以上溯到 1925 年, Minot 用将慢性淋巴细胞白血病患者的淋巴细胞输给淋巴肉瘤患者的方法研究淋巴细胞的寿命。1948 年 Qttner 引进 ^{32}P 同位素标记法研究动物的白细胞动力学。1952 年 Viline 的细胞动力学研究了解到白细胞在骨髓中停留 4 天,在循环系统中存活 9 天。1955 年引进氚胸腺嘧啶核苷($^3\text{HTdR}$),为细胞动力学的发展开辟了新纪元,因为 $^3\text{HTdR}$ 是不能变换的物质,在体内形成三磷酸衍生物,掺入细胞内合成 DNA, TdR 是合成 DNA 的特异前体,而未被利用的 $^3\text{HTdR}$ 于 1 小时内在肝脏破坏至可以忽略的程度。目前还可以用双标记 $^3\text{HTdR}$ 及 $^{14}\text{CTdR}$ 直接测 Ts。1961 年 Till 以脾集落法(即以 800—850rad 照射小白鼠,使骨髓干细胞受损,再静脉注射正常骨髓细胞,10 天摘除脾,肉眼观察形成的集落数, 10^4 为 1 个集落单位,白血病细胞 10^2 为 1 个集落单位)观察药物对白血病细胞抑制情况及正常骨髓细胞受损情况。还可以用软琼脂集落法(即 RPMI-1640+20%小牛血清+Eagle mem 溶解 2.6%琼脂,在 5% CO_2 中培养 11 天)检测正常人和白血病患者的骨髓细胞,了解造血状态及集落刺激因子的影响。另一种研究干细胞的方法

是腹腔扩散室技术,用于研究抗白血病药物对骨髓干细胞的杀伤、增殖和分化。最新的技术是流式细胞仪,通过检测每个细胞 DNA 含量分布来研究细胞动力学,得到不少有关参数,为化疗提供依据,提高疗效。

二、细胞周期

细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束称为细胞增殖周期。细胞周期(图 2-1,图 2-2)可分为两部分,即分裂期(M 期)和分裂间期(静止期)。分裂期短,但在显微镜下能观察到一系列显著的形态学变化,分为早期(prophase)、中期(metaphase)、后期(anaphase)、末期(telophase),按顺序进行细胞一分为二。细胞分裂的时间正常哺乳动物为 0.5—1.5 小时,正常人骨髓细胞小于 1 小时,而白血病细胞为 1 小时。

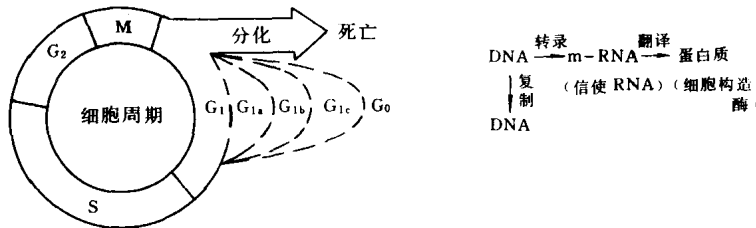


图 2-1 细胞增殖周期

间期细胞处于新陈代谢高度活跃状态。应用细胞动力学和分子生物学方法,用³HTdR 证明细胞在间期并没有处于休止状态,而是进行 DNA 的复制,将遗传物质 DNA 上的遗传信息转录到 RNA 上,再翻译成蛋白质。故从生化角度而言,间期是最活跃的,从化疗角度来看,间期比分裂期更为重要。

间期又可分为 G₁ 期、S 期和 G₂ 期(图 2-2)。整个细胞周期的