

恶性肿瘤 最新化疗进展

EXING ZHONGLIU
ZUIXIN HUALIAO JINZHAN

主编 / 郑翠苹



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

EXING ZHONGLIU
ZUIXIN HUALIAO JINZHAN

恶性肿瘤 最新化疗进展

主 编 郑翠苹
副主编 潘 峰 周成槎

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤最新化疗进展/郑翠苹主编. —北京:人民军医出版社,2009.7
ISBN 978-7-5091-2748-3

I. 恶… II. 郑… III. 癌—药物治疗 IV. R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 082936 号

策划编辑:张怡泓 文字编辑:刘海芳 责任审读:黄树兵
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927285

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:16.5 字数:384千字

版、印次:2009年7月第1版第1次印刷

印数:0001~3000

定价:78.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

编者结合国内外临床和基础研究的最新进展,力求以临床实用为原则,系统地介绍了各种常见肿瘤的诊断要点、病因、临床表现、检查方法、病理分类、TNM 国际分期、临床分期、鉴别诊断、治疗要点、随访和预后等方面的内容。本书内容翔实,言简意赅,实用性强,可供从事肿瘤临床的各级医师和基础研究的相关人员参考阅读。

前 言

恶性肿瘤是严重危害人民健康和生命的常见病、多发病。我国每年恶性肿瘤发病人数达 160 余万,且有逐渐上升的趋势,恶性肿瘤已超过心、脑血管病,排在死亡原因的第一位。在恶性肿瘤的诸多治疗手段中,肿瘤内科学的发展是最迅速、最深入、最令人关注的一个领域。通过合理的内科治疗,有近 20 种肿瘤的治愈率可得到提高,有些肿瘤单独化疗的治愈率已达 30% 以上,有些肿瘤单独化疗的治愈率虽低于 30%,但化疗与局部治疗相结合,治愈率明显高于单独的局部治疗。

近年来,紫杉醇、多西他赛、奥沙利铂、吉西他滨、拓扑替康、伊立替康、卡培他滨、培美曲塞等新型抗癌药物相继用于临床;诱导分化药物,如全反式维 A 酸等;分子靶向药物,如曲妥珠单抗、西妥昔单抗等也相继用于临床;肿瘤基因治疗、抗肿瘤转移、抗血管生成、抗肿瘤疫苗等方面的研究也取得了一些可喜的进展。随着上述现代生物技术和一些全新机制抗癌药物的不断问世,原有化学治疗方案中又加入了生机勃勃的分子靶向生物治疗和基因治疗手段,使肿瘤内科学的发展更具可喜的未来。为此,编者结合近年来国内外临床和基础研究的进展,基本上以随机化对照临床研究结果为依据,以循证医学作为治疗方案的评判标准,并尽力介绍一些可能有较好前景的新的治疗方案和新的药物,力求以临床实用为主,系统地介绍了常见肿瘤的诊断要点、病因、临床表现、检查方法、病理分类、TNM 国际分期、临床分期、鉴别诊断、治疗要点、随访和预后。

本书适用于各级医师、护士、学生和从事肿瘤临床和基础研究者参考。

编 者

2009 年 3 月

目 录

第 1 章	急性白血病	(1)
第 2 章	慢性粒细胞白血病	(28)
第 3 章	慢性淋巴细胞白血病	(33)
第 4 章	多毛细胞白血病	(43)
第 5 章	霍奇金淋巴瘤	(47)
第 6 章	非霍奇金淋巴瘤	(56)
第 7 章	多发性骨髓瘤	(64)
第 8 章	颅内肿瘤	(77)
第 9 章	鼻咽癌	(89)
第 10 章	头颈部癌	(94)
第 11 章	甲状腺癌	(101)
第 12 章	乳腺癌	(108)
第 13 章	胸腺肿瘤	(119)
第 14 章	恶性间皮瘤	(124)
第 15 章	肺癌	(132)
第 16 章	食管癌	(147)
第 17 章	胃癌	(153)
第 18 章	大肠癌	(161)
第 19 章	原发性肝癌	(175)
第 20 章	胰腺癌	(182)
第 21 章	胆囊癌	(189)
第 22 章	肾癌	(194)
第 23 章	膀胱癌	(201)
第 24 章	骨肉瘤	(207)
第 25 章	软组织肉瘤	(213)

第 26 章	皮肤癌	(218)
第 27 章	黑色素瘤	(222)
第 28 章	前列腺癌	(227)
第 29 章	卵巢恶性肿瘤	(235)
第 30 章	妊娠滋养细胞肿瘤	(240)
第 31 章	子宫内膜癌	(244)
第 32 章	子宫颈癌	(247)
第 33 章	原发灶不明的恶性肿瘤	(252)

第 1 章 急性白血病

急性白血病(acute leukemia, AL)是以不成熟造血细胞的恶性克隆性增殖为特征的恶性血液病。其特征是异常的原始细胞及幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器,抑制正常造血。表现为贫血、出血、感染和浸润等征象。急性白血病病情凶险,病程短,预后不良,是国内 10 个高发恶性肿瘤之一,也是儿童和青壮年中最常见的一种恶性肿瘤。

白血病是常见肿瘤之一,排在肿瘤发病率的第六位,我国白血病患者为 3~4/10 万。小儿的恶性肿瘤中以白血病的发病率最高,据调查,我国小于 10 岁小儿白血病的发病率为 2.28/10 万。任何年龄均可发病,男性的发病率高于女性。一年四季均可发病,农村多于城市。近 10 余年来美国、日本、英国等国家白血病发生率和死亡率也有上升趋势,全世界约有 24 万急性白血病患者。

【病因】

白血病的病因尚未完全阐明。较为公认的因素有:

1. 病毒感染 近 10 年来的研究提示白血病很可能是病毒引起的,病毒引起禽类、小鼠、大鼠、豚鼠、猫、狗、牛、猪、猴的白血病。此外,目前认为 C 型反转录病毒——人类 T 淋巴细胞病毒-I,可引起成人 T 细胞白血病。

2. 辐射因素 日本广岛、长崎原子弹爆炸后的白血病发病率明显增高。离爆炸中心越近,发病率越高。此外,大剂量放射线局部

治疗类风湿强直性脊椎炎,白血病发病率在治疗组中比对照组高 10 倍,而其发病机会与照射剂量密切相关。某些国家报道,放射科医师患白血病的概率较普通人群大。

3. 化学因素 某些化学物质如苯和氯霉素等通过对骨髓损害,也可诱发白血病。急性白血病与口服氯(合)霉素可能有关。其他尚有磺胺药、保泰松、乐果等。

4. 遗传因素 文献报道,先天性痴呆样愚型者发生白血病的概率较正常儿童高 15~20 倍;其他伴有染色体异常的先天性疾病,如 Bloom 综合征、Fanconi 综合征、Klinefelter 综合征等患者中,白血病的发病率也均较高。有少数家族性和先天性的白血病。

【临床表现】

急性白血病具有 4 大特点:贫血、发热、出血和浸润。其发病可隐匿、缓慢,也可急骤。

1. 贫血 贫血是白血病常见而显著的症状,表现为皮肤、黏膜苍白,无力,心悸,气促。常呈进行性加重。

2. 发热 是本病常见症状。低热多为本病发热,高热常为感染所致。而造成感染的原因主要由于机体免疫功能低下。常见的感染是上呼吸道感染、肺炎、肠炎、肛周脓肿等。其发病初期的感染以细菌感染多见,尤其是革兰阴性感染,后期往往夹杂真菌或细菌的混合感染。

3. 出血 初诊时有半数患者有出血表

现,如皮肤和黏膜的出血;颅内出血可危及患者生命,是急性白血病早期死亡的主要原因。

4. 浸润 表现为骨、关节疼痛,胸骨压痛是本病有诊断意义的体征。疼痛的部位多发生在四肢骨及关节,呈游走性,局部无红、肿、热现象。此外,少数年轻急性粒细胞白血病患者,的扁骨可出现绿色瘤,其特点为质硬并与骨膜相连,肿块呈青色,皮薄处可呈绿色。肝脾大是本病较常见的体征,约占50%。淋巴结肿大可高达90%,以急性淋巴细胞白血病为多见,其次为急性单核细胞白血病,再次为急性粒细胞白血病。皮肤可见斑丘疹、结节、肿块、皮炎等;牙龈肿胀出血,口腔溃疡和咽痛,以急性单核细胞白血病为显著。眼眶为绿色瘤多发部位,以突眼症为

主要表现,重者可出现眼肌瘫痪失明。中枢神经系统由于浸润及出血等,可出现颅内压增高及脑神经损害,周围神经也可受累。心包膜、心肌及心内膜皆可被浸润,但有临床表现者较少见,可表现为心包积液、心律失常及心力衰竭等。支气管及肺亦可受到白血病细胞的浸润。

【实验室检查】

1. 外周血象 白细胞计数高低不一,外周血涂片多见白血病细胞,红细胞和血红蛋白减少。血小板明显减少。

2. 细胞化学 细胞化学主要用于协助形态学鉴别各类白血病。常见急性白血病的细胞化学鉴别见表1-1。

表 1-1 常见急性白血病的细胞化学鉴别

鉴别要点	急性淋巴细胞白血病	急性粒细胞白血病	急性单核细胞白血病
过氧化物酶(POX)	(-)	分化差的原始细胞(-)~(+)分化好的原始细胞(+)~(++)	(-)~(+)
糖原染色(PAS)	(+)加成块或颗粒状	(-)或(+),弥漫性淡红色	(-)或(+)
非特异性酯酶	(-)	(-)或(+),NaF抑制<50%	(+), NaF 抑制 ≥ 50%

注:NaF(氟化钠)

3. 骨髓象 多数病例增生明显活跃,并出现大量的白血病细胞,一般为70%~90%,至少大于30%;红系、巨核系细胞增生受抑。原始细胞有核浆发育不平衡,部分细胞胞质可见Auer小体,血小板少见。在M₃亚型可见大量颗粒增多的异常早幼粒细胞。

4. 白血病细胞单抗检测 根据白血病细胞表达的系列分化抗原,可将急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)进一步分型(表1-2)。

急性非淋巴细胞白血病的分型主要依靠细胞形态和细胞化学,而免疫分型对其特异性不高。然而M₇亚型和对常规形态学和细胞化学染色难以诊断的急性非淋巴细胞白血

病,单抗的检测就有一定价值。已知髓细胞的早期分化抗原有CD34、CD33、CD31、CD13、HLA-DR,髓细胞的晚期抗原有CD15、CD14、CD11b和CD11c。M₆亚型有血型糖蛋白A、CD13、CD33、CD34, M₇亚型有CD41、CD61。其中单抗检测是确诊M₇的主要手段。此外,对急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)-M₀只有依靠单抗的检测来确诊,常有CD11b、CD13或CD33表达。

5. 染色体检查 染色体的异常往往是某一亚型的特点,因而具有分型诊断价值(表1-3)。

表 1-2 急性淋巴细胞白血病免疫分型(EGIL, 1995)

1. B 系 ALL[CD19 ⁺ 和(或)CD79a ⁺ 和(或)CD22 ⁺ , 至少两个阳性]	
早期前 B-ALL(B-I)	无其他 B 细胞分化抗原表达
普通型 ALL(B-II)	CD10 ⁺
前 B-ALL(B-III)	胞质 IgM ⁺
成熟 B-ALL(B-IV)	胞质或膜 κ 或 λ
2. T 系 ALL(胞质/膜 CD3 ⁺)	
早期前 T-ALL(T-I)	CD7 ⁺
前 T-ALL(T-II)	CD2 ⁺ 和(或)CD5 ⁺ 和(或)CD8 ⁺
皮质 ALL(T-III)	CD1a ⁺
成熟 T-ALL(T-IV)	膜 CD3 ⁺ , CD1a ⁻
α/β +T-ALL(a 组)	抗 TCR α/β ⁺
γ/δ +T-AAL(b 组)	抗 TCR γ/δ ⁺
(α/β +T-ALL、 γ/δ +T-AAL; 是 T-ALL 中根据膜表面 T 细胞受体, 即 TCR 的表达情况进行的分组)	
3. 伴髓系抗原表达的 ALL(My+ALL) 表达 1 或 2 个髓系标记, 但又不满足杂合性急性白血病的标准	

表 1-3 白血病常见的染色体异常和受累基因

染色体异常	受累基因	常见白血病类型
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M ₂
t(15;17)(q22;q21)	PML-RAR α	M ₃
t(11;17)(q23;q21)	PLZF-RAR α	M ₃
inv(16)(p13;q22)	CBF β -MYH11	M ₄ Eo
t(16;16)(p13;q22)	CBF β -MYH11	M ₄ Eo
t(variable;11q23)	MLL	M ₄ /M ₅ 或其他型
t(8;14)(q24;q32)	MYC-IgH	L ₃
t(9;22)(q23;q11)	BCR-ABL	CML, ALL, AML

染色体检查有时也有助于提示预后, 如 t(8;21)(q22;q22) 和 t(15;17)(q22;q21) 预后相对较好; t(9;22)(q34;q11)、+8 预后差, 此外有复合染色体异常的白血病预后差。染色体检查有时还可预测白血病的复发。

6. 分子生物学检查 目前已检测的基因有以下几种。

(1) 髓过氧化物酶(MPO)基因: MPO 基因处于髓细胞分化过程, 在 M₂、M₇ 中可检测到 MPO 基因表达最高, 在 M₅ 可不表达。

(2) PML-RAR α 融合基因: 此基因是 M₃ 患者 t(15;17)(q22;q21) 易位, 导致第 15 号染色体 PML 基因和第 17 号染色体 RAR α 基因融合, 成为诊断和鉴别 M₃ 的特异标志。

(3) AML1-ETO 融合基因: 现发现在 M_{2b} 患者 t(8;21)(q22;q22) 易位点, 即第 21 号染色体上 AML1 基因与第 8 号染色体上 ETO 基因组成的 AML1-ETO 融合基因。此基因的存在预示对此治疗反应较好, 持续缓解时间较长。

(4)BCR-ABL 融合基因:此基因是在 t(9;22)(q34;q11)易位断裂点所检测到的融合基因,为 CML 特异的标志,近年来在 30% ALL 和少数 ANLL 中也有此基因的存在。其存在提示持续缓解时间短,预后差。

【FAB 分型】

1. 急性淋巴细胞白血病(ALL)分为 L_1 、 L_2 、 L_3 3 型。

(1) L_1 型:原始和幼淋巴细胞以小细胞(直径 $\leq 12\mu\text{m}$)为主。

(2) L_2 型:原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径 $\geq 12\mu\text{m}$)为主。

(3) L_3 型:原始和幼淋巴细胞以大细胞为主,大小较一致,胞内有明显空泡,胞质嗜碱性。

2. 急性非淋巴细胞白血病(acute non-lymphocytic leukemia, ANLL)分为以下 8 型。

(1)急性髓细胞白血病微分化型(M_0):骨髓中原粒细胞 $>30\%$ (非红系细胞),无嗜天青颗粒及 Auer 小体,核仁明显,髓过氧化物酶(MPO)及苏丹黑阳性细胞 $<3\%$;电镜下 MPO 阳性;CD33 或 CD13 等髓系标志可为阳性,淋巴系抗原通常为阴性,血小板抗原阴性。

(2)急性粒细胞白血病未分化型(M_1):骨髓中原粒细胞 $\geq 90\%$ (非红系细胞),早幼粒细胞很少,中幼粒细胞以下阶段不见或罕见。

(3)急性粒细胞白血病部分分化型(M_2):骨髓中原粒细胞为 $30\%\sim 90\%$ (非红系细胞),单核细胞 $<20\%$,早幼粒细胞以下阶段 $>10\%$ 。

(4)急性早幼粒细胞白血病(M_3):骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主, $>30\%$ (非红系细胞),其胞核大小不一,胞质中有大小不等的颗粒。

(5)急性粒-单核细胞白血病(M_4):骨髓中原粒细胞 $>30\%$ (非红系细胞),各阶段粒

细胞为 $30\%\sim 79\%$,各阶段单核细胞 $\geq 20\%$ (非红系细胞),至多不超过 80% 。

$M_4\text{Eo}$ 除具有这些特点外,还有粗大而圆的嗜酸颗粒及着色较深的嗜碱颗粒,占 $5\%\sim 30\%$ (非红系细胞)。

(6)急性单核细胞白血病(M_5): M_5 分为以下两种亚型。

①未分化型(M_{5a}):骨髓中原单核细胞(I 型+II 型)(非红系细胞) $\geq 80\%$ 。

②部分分化型(M_{5b}):骨髓中原始和幼稚单核细胞(非红系细胞) $>30\%$,原单核细胞(I 型+II 型) $<80\%$ 。

(7)红白血病(M_6):骨髓中红细胞系 $>50\%$,且带有形态学异常,骨髓非红细胞系原粒细胞(或原始+幼稚单核细胞)(I 型+II 型) $>30\%$;若血片中原粒细胞或原单核细胞 $>50\%$,骨髓非红系细胞中原粒细胞或原始+幼稚单核细胞 $>20\%$ 。

(8)急性巨核细胞白血病(M_7):外周血中有原巨核(小巨核)细胞;骨髓中原巨核细胞 $\geq 30\%$;原巨核细胞由电镜或单克隆抗体证实;骨髓细胞少,往往干抽、活检有原始和巨核细胞增多,网状纤维增加。

【鉴别诊断】

根据临床表现、血象和骨髓象特点,诊断白血病一般不难。但应注意排除下述疾病:骨髓增生异常综合征、类白血病反应、巨幼细胞贫血、急性粒细胞缺乏症恢复期等。

【治疗要点】

1. 支持治疗 支持治疗是 AL 现代化疗和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的基础和重要保证。

(1)血液制品的预防性输注:为了减少血液制品输注的不良反应和并发症,应采用成分输血。一般血红蛋白 $\leq 80\text{g/L}$ 或患者有明显贫血症状时应输注红细胞,预防性血小板

输注一般以血小板 $\leq 10 \times 10^9/L$,但急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)例外。APL患者在凝血异常纠正前,应维持血小板计数在 $50 \times 10^9/L$ 以上,一般不主张进行白细胞输注。对有可能进行SCT的患者,应将巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)筛查作为常规,接受氟达拉滨或SCT患者血液制品输注,应常规在输注前照射。

(2)高白细胞的处理:当白细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 时称高白细胞性AL。这些患者可采用白细胞单采术去除白细胞,但高白细胞性APL则不宜采用。

(3)肿瘤溶解综合征的预防:白细胞计数 $> 100 \times 10^9/L$ 的AL患者易出现以高尿酸血症、高钙血症、高磷血症和低钾血症为特征的急性肿瘤溶解综合征(acute tumor lysis syndrome, ATLS),其基本预防措施是水化和口服别嘌醇,密切监测血尿酸和电解质。应鼓励患者多饮水,最好24h持续静脉补液,使每小时尿量 $> 150ml$ 并保持碱性尿。在化疗的同时给予别嘌醇,每次100mg,每日3次,以抑制尿酸合成。或用苯溴马隆,每日100mg,每日1次。当患者出现少尿和无尿时,应按急性肾衰竭处理。

(4)感染的防治:患者个人卫生和病房的环境卫生非常重要,现并不推荐常规进行细菌、真菌和病毒的预防性给药。白血病患者常伴有粒细胞减少,特别是在化疗、放疗后,粒细胞缺乏将持续相当长时间。在此期间预防感染颇为重要。患者宜住层流病房或消毒隔离病房;加强患者的口腔、鼻腔、皮肤及肛周护理。如有发热,应考虑感染,积极寻找感染灶和做相应的病原菌培养,迅速进行经验性抗生素治疗,经验性抗生素治疗3~4d后若体温明显下降,再继续治疗,直至体温正常3~5d。相反,若仍发热不退,此时可参照病

原菌的阳性结果和药敏情况调整用药。若培养阴性仍持续发热,则应考虑是否合并真菌感染,可加用氟康唑治疗。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)可缩短粒细胞缺乏期,可用于ALL;对于老年、强化疗或伴感染的AML也可使用。

(5)支持营养:白血病是严重消耗性疾病,特别是化疗、放疗的不良反应可引起患者消化道黏膜炎及功能紊乱。故应注意补充营养,维持水、电解质平衡,给患者高蛋白、高热量、易消化食物,必要时经静脉补充营养。

抗白血病治疗分为诱导缓解治疗和缓解后治疗两个阶段。诱导缓解治疗的目的是使患者迅速获得完全缓解,化学治疗是此阶段白血病治疗的基础和主要方法。缓解后治疗的目的是争取患者长期无病生存和痊愈。初治时急性白血病患者体内白血病细胞的数量估计为 $10^{10} \sim 10^{12}$,经诱导缓解阶段治疗达到完全缓解时,体内白血病细胞仅降至 $10^8 \sim 10^9$,并且髓外某些隐蔽之处仍可有白血病细胞浸润,此为白血病复发的根源。因此必须进行完全缓解后治疗,其主要方法为现代化疗和造血干细胞移植(HSCT)及生物学治疗。

2. 急性淋巴细胞白血病的治疗 对于初治ALL,应首先根据MICM检查的结果初步判断预后,进而设计、制订完整、系统的治疗方案。但目前仅细胞遗传学异常具有独立提示预后的意义。根据预后因素可将ALL分为低危、中危和高危3组(表1-4)。

儿童ALL的疗效在过去50年里取得了巨大的成功,主要是由于联合化疗的应用,支持治疗的改善、CNS庇护所的预防性治疗及根据危险因素进行的个体化治疗。目前ALL的治疗策略包括诱导缓解治疗、巩固强化治疗、维持治疗和庇护所治疗。

表 1-4 StJude 总体治疗 X、IV 危险分组标准

危险分组	特 征
低危	Pre-B 表型合并年龄 1~9 岁和 $WBC < 50 \times 10^9/L$ TEL/AML1 融合基因 超二倍体核型 > 50 个染色体 (DNA 指数 > 1.16) 无中枢神经系统白血病 (CNSL) (CNS-3 级状况, 无睾丸浸润) 无 $t(9;22), t(1;19), MLL$ 重排 无亚二倍体核型 无早期治疗反应不佳
中危(标危)	T 细胞免疫表型 所有 PreB-ALL 无低危或高危 ALL 特征 $t(9;22)$ 合并 $WBC > 25 \times 10^9/L$
高危	早期治疗反应(对泼尼松治疗反应)不佳 MLL 重排而年龄 > 1 岁 诱导治疗失败

(1) 诱导缓解治疗: ALL 诱导治疗的基本药物是长春新碱 (vincristine, VCR) 和泼尼松 (prednisone, Pred), 即 VP 方案。可使儿童 ALL 的完全缓解率达 80%~90%, 而成人 ALL, 用 VP 方案仅 36%~67% 达完全缓解。若于 VP 方案中再加用一种蒽环类药如柔红霉素 (daunorubicin, DNR), 组成 VDP 方案或 VP+门冬酰胺酶 (L-asparaginase, L-ASP) 士蒽环类药物组成 V(D)LP 方案, 则儿童 ALL 完全缓解率可提高到 95% 以上, 成人 ALL 完全缓解率可增至 75%~90%, 且并不明显增加治疗毒性。目前, ALL 诱导治疗通常采用 VCR (长春新碱)、泼尼松和蒽环类 (主要是 DNR) 为主的常规诱导缓解方案, 上述三药方案基础上还可加用门冬酰胺酶 (L-ASP) 和 (或) 环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) (T-ALL 亦可加用 Ara-C), 治疗周期一般为 4~6 周。蒽环类中以多柔比星 (adriamycin, Adr)、米托蒽醌 (mitoxantrone, MTZ)、去甲氧柔红霉素 (idarubicin, IDA) 替代 DNR 的完全缓解率是相同的。现在认为, 在 VP 方案的基础上加用环磷酰胺 (CTX) 和阿糖胞苷 (cytosine arabinoside, Ara-C), 即 COAP 方案, 或加用甲氨蝶呤

(methotrexate, MTX) 和 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP), 即 POMP 方案, 并不增加本病疗效。有些报道认为, 在 VP 方案的基础上加用 L-ASP 不影响完全缓解率, 但可以改善无病存活期 (disease-free survival, DFS), 在诱导缓解治疗中可用可不用, 但缓解后巩固治疗中最好通用。1984 年以后, 采用 VCR、DNR (或 Adr)、L-ASP 和 Pred 四药联合 (VDLP 或 VALP) 方案逐渐成为 ALL 广泛使用的诱导治疗方案。

① 中危组 (标危组) 诱导治疗常用方案。

VDP 方案 (4 周): 长春新碱 (VCR) $1.6 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静注, 第 1、8、15、22 天; 柔红霉素 (DNR), $45 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静注, 第 1~2 天、第 15~16 天 (根据治疗反应决定是否加用), 醋酸泼尼松 (Pred) $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 口服, 第 1~28 天。

VDLP 方案 (4 周): L-ASP $6000 \text{ U}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静滴, 第 3~17 天; 隔天 1 次, 共用 6~8 次。其余各天的治疗与 VDP 方案相同。L-ASP 的不良反应有肝功能损害、胰腺炎、凝血因子及白蛋白合成减少和过敏反应。所以用 L-ASP 时先要皮试、用药期间要避免高脂饮食并监测凝血功能和肝功能, 如血清

纤维蛋白原低于 150mg/dl 时应及时补充,严重降低时停用 L-ASP。

VDCP 方案(4周):环磷酰胺(CTX) 600~800mg/(m²·d),第1天,静注,其余各天治疗与 VDP 方案相同。CTX 所致的不良反应为出血性膀胱炎,美司钠(Mesna)常用在 CTX 剂量较大时,如 CTX 单次剂量大于 1g 时,骨髓移植预处理方案中 CTX 与美司钠的剂量比为 1:1.6,首剂与 CTX 一起用,4 小时和 8 小时后重复一次。

②高危组诱导治疗常用方案:高危组的治疗常在中危组治疗方案的基础上加用其他药物,如采取五药联合的诱导治疗。对高白细胞(WBC>100×10⁹/L)者,有条件时应进行白细胞单采。DNR 的给药一般应在 WBC<50×10⁹/L,以避免发生肿瘤细胞溶解综合征。同时应给予别嘌醇,预防高尿酸血症的发生。常用治疗方案为 CVDLP 方案(4周):CTX 800mg/(m²·d),第8天,静注;VCR 1.6mg/(m²·d),第8、15、22、29天,静注;DNR 30~45mg/(m²·d),第8、9、10天,静注;L-ASP 6 000U/(m²·d),静滴,第9天;隔天1次,共用8次;醋酸泼尼松(Pred)1~2mg/(kg·d),口服,第1~28天,第29天减量,于1周内停药。

VDLP 方案:完全缓解增加主要归功于蒽环类药物,但此类药物有心脏毒性作用。当 DNR、多柔比星、去甲氧柔红霉素(IDA)、表柔比星的累积量分别达 1 000mg/m²、500mg/m²、300mg/m² 和 900mg/m² 时,心脏毒性的风险为 1%~10%。此外,有人在上述四药诱导方案中再加用或换用 CTX、Ara-C、替尼泊苷(teniposide, VM-26)、大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)等。其目的一是诱导缓解治疗中加 CTX 可以提高 T-ALL 的疗效;二是大剂量 Ara-C(HD-Ara-C, 1~3g/m²×12次)主要在于提高缓解质量(降低肿瘤负荷、提高 DFS)、有效预防中枢神经系统复发;三是提高蒽环类药物剂量,如 DNR

45~60mg/(m²·d)×(2~3)d,而不采用每周用药一次的做法;四是地塞米松替代泼尼松,地塞米松有更强的抗白血病作用,在脑脊液中浓度较高,维持半衰期长,但易导致严重的败血症和真菌感染。

伯基特 ALL 治疗上有其特殊之处。由于伯基特淋巴细胞的高增殖性,细胞倍增时间较短(25h 左右),对化疗相对敏感,常在化疗后的 24~48h 内发生“肿瘤溶解综合征”。伯基特 ALL 的现代治疗新策略为:先期给予低剂量的化疗,以避免“肿瘤溶解综合征”的发生;早期多药联合大剂量化疗,如 HD-CTX、HD-MTX、HD-Ara-C,以及蒽环类药物、依托泊苷(VP-16)等,短期强化治疗(6~8个月)后无需维持治疗;早期强烈的中枢系统白血病(CNSL)的防治:多采用三药联合鞘内注射(MTX+Ara-C+地塞米松)联合大剂量化疗(如 HD-MTX、HD-Ara-C 等)及颅脑照射(仍强调照射剂量为 24Gy);首次达完全缓解(complete remission, CR)患者一般不采用造血干细胞移植。依据这一新的治疗策略,最近几个大的临床系列 CR 约 70%,5 年无病生存率约 50%。

ALL 诱导缓解阶段为判断疗效,常在中危组开始用药后第 15 天(高危组开始用药后第 22 天)复查骨髓,若骨髓抑制,原始+幼稚淋巴细胞<5%,提示预后良好,继续上述治疗。若原始+幼稚淋巴细胞为 5%~25%,提示预后不良,需加用 L-ASP 2 次,于第 15 天加用 DNR 30mg/m²×1 次(高危组于第 22 天加用 DNR,每次 30mg/m²×2 次)。若原始+幼稚淋巴细胞>25%,则为诱导治疗失败,需更换治疗方案。成人 ALL 诱导治疗相关死亡率为 5%~10%,老年患者死亡率明显增加。

(2)巩固强化治疗:ALL 缓解后巩固强化和维持治疗十分必要。现多主张缓解后早期强化,多药联合序贯化疗,以保持患者长期缓解,防止复发。如未行异基因 HSCT,

ALL 治疗的总疗程一般需 3 年。UCSF 在患者缓解后用 A(VDLP)、B(VM-26 + Ara-C) 方案交替治疗, 每方案各用 4 个疗程, 剂量为 L-ASP $12\,000\text{U}/\text{m}^2$ 、VM-26 $165\text{mg}/\text{m}^2$ 、Ara-C $300\text{mg}/\text{m}^2$ 。两方案治疗结束后再给一次 HD-MTX $690\text{mg}/\text{m}^2$, 5 年无病生存率 (disease free survival, DFS) 42%。GMALL 用 VDLP 方案加 CTX、Ara-C、6-MP 做连续 8 周的诱导治疗, 缓解后继续给予 VCR、Adr、地塞米松、CTX、Ara-C 和 6-TG 再诱导并强化, 中位缓解时间 24 个月, 5 和 10 年生存率分别为 49% 和 35%。也有学者采用 6 个疗程强化, 第 1、4 个疗程用原诱导方案; 第 2、5 个疗程用 VP-16 (每日 $75\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, 第 1~7 天) 及阿糖胞苷 (每日 $100\sim150\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, 第 1~7 天); 第 3、6 个疗程大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX), $1\sim1.5/\text{m}^2$, 第 1 天静脉滴注, 停药后 12h 以亚叶酸钙 (calcium folinate, CF) 解救 ($6\sim9\text{mg}/\text{m}^2$, 肌注, 每 6h 1 次, 共 8 次), 中大剂量 Ara-C 或与其他化疗药物联合等, 治疗效果与上述方案相仿。

HD-Ara-C 已越来越多地应用于成人 ALL 的治疗, 常用剂量为 Ara-C $1\sim3\text{g}/\text{m}^2$, 每 12h 1 次, 持续静脉滴注, 3~6d 为一疗程。在诱导治疗中采用较高剂量的 DNR, 巩固治疗、维持治疗中再给予 HD-Ara-C 治疗 3 年, DFS 可达 55%。对于一些特殊类型成人 ALL, 如成熟 B-ALL、pre-B-ALL、Ph+ ALL、前 T'-ALL 以及高危组患者 (如诱导治疗 4 周以上不缓解者), 含 HD-Ara-C 的治疗方案可能是有益的。另外 HD-Ara-C 对中枢神经系统白血病的疗效有效。但 HD-Ara-C 在诱导缓解治疗中应用并没有进一步提高完全缓解率, 而治疗相关死亡率增加 (可达 16%~20%)。异基因干细胞移植的 ALL 患者, 前期治疗中应用 HD-Ara-C 也并未改善移植效果。

(3) 维持治疗: ALL 患者强化巩固治疗

后, 继续进行维持治疗是 ALL 整体治疗策略的重要组成部分, 继续彻底清除体内的残留白血病细胞, 对于延长患者缓解期及无病生存期, 使患者最终得到根治是十分重要的。维持治疗是在定期强化治疗的间歇期进行的。6-巯基嘌呤 (6-MP) 和 MTX 联合, 是普遍采用的有效维持治疗方案。6-MP 可以每日口服 $75\text{mg}/\text{m}^2$, MTX 每周 1 次口服。或 VP→MM 方案序贯治疗。VP 方案 1 周, MM 方案 3 周。MTX 每次 $20\sim30\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1、8、15 天, 口服或静脉推注。6-MP $65\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 1~21 天, 口服。用药期间应监测血象, 若 $\text{WBC} < 3 \times 10^9/\text{L}$, $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{L}$, 则应停药, 待血象恢复时继续治疗。

其次也可用 CTX、Ara-C、VCR 和 Pred 等, 维持治疗必须持续 3~5 年或更长时间。或根据微小残留灶检测, 由于个体对药物的生物利用度存在很大差异, 对药物的耐受性不同, 有条件应根据血药浓度来监测用药。中危组及高危组的维持治疗相同。

(4) 庇护所白血病防治: 白血病“庇护所”是指常规化疗时间药物难以渗入并达到有效杀伤浓度的体内盲区部位, 包括 CNS、睾丸、卵巢、眼眶等。如不给患者做中枢神经系统白血病预防, CNSL 的发生率可高达 33%~50%。如早期施行高剂量全身化疗联合鞘内化疗, CNSL 的发病率仅为 2%。预防方法主要有①鞘内化疗, 应在白血病缓解后尽早开始。常用 MTX $10\sim12\text{mg}/\text{m}^2$ 或 MTX + Ara-C $30\sim50\text{mg}/\text{m}^2$ + 地塞米松三联用药, 每周鞘注 1 次, 共 4~6 次, 以后每 2 个月 1 次, 连续治疗 2 年。②放射治疗, 一般在缓解后巩固化疗期进行 (考虑到放疗的不良反应, 现多不主张预防 CNSL 用全脑全脊髓照射)。放射部位为单纯头颅或头颅加脊髓。总剂量: 中危组 $1\,800\text{cGy}$, 高危组 $2\,400\text{cGy}$ (已发生 CNSL 者治疗剂量亦为 $2\,400\text{cGy}$), 分 12~15 次完成; 放疗一般与鞘内注射联合

应用。③大剂量全身化疗,大剂量化疗可使药物透过血-脑屏障,提高脑脊液中的药物浓度,发挥防治 CNSL 的作用。常用的有 HD-MTX($2\sim 3\text{g}/\text{m}^2$)或 HD-Ara-C($1\sim 9\text{g}/\text{m}^2$)。HD-MTX 的主要不良反应为黏膜炎,肝、肾功能损害,故在治疗时需要充分水化、碱化和亚叶酸钙(CF)拯救。但单用大剂量化疗对 CNSL 的防治尚不够,仍有 $10\%\sim 16\%$ 的患者发生 CNSL。现提倡鞘注化疗加全身大剂量化疗或加放疗。需要注意的是,颅脑放疗可导致患者(尤其是儿童)生长停滞,智力低下和继发脑肿瘤。一般不在颅脑放疗后再用 HD-MTX,以免引起脑损害。CNSL 复发有一些相关的高危因素,如 T-ALL、B-ALL、高白细胞计数、高白细胞增殖率、高乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和髓外浸润明显等,这些患者需特别注意 CNSL 的预防。

$5\%\sim 10\%$ 长期生存的男性患者可发生睾丸浸润,生存愈久发生率愈高,且多累及双侧睾丸,可据临床表现和睾丸穿刺活检确诊。治疗以放疗为主,总剂量应在 $2\ 000\text{cGy}$ 以上。对于睾丸白血病患者,即使仅有单侧睾丸白血病,也要进行双侧照射和全身化疗。糖皮质激素对睾丸白血病也有防治作用。

(5)造血干细胞移植(HSCT):尽管部分 ALL 单靠化疗即可治愈,造血干细胞移植在化疗失败或有化疗失败可能(高危组)的患者治疗中起着极其重要的作用。标准化疗可治愈 $35\%\sim 45\%$ 的成人 ALL,而 IBMTR 采用干细胞移植治疗 CRI 的成人 ALL,治愈率可达 50% (但应注意到进行移植的多为年轻患者)。法国 LALA 协作组的前瞻性研究中对于 $15\sim 40$ 岁的患者,根据有无供体分配到 allo-SCT 或随机进行 auto-SCT、化疗。allo-SCT 组 DFS 46% , auto-SCT、化疗组 DFS 31% 。allo-SCT 对高危组患者(Ph^+ 、年龄 > 35 岁、诊断时白细胞计数 $30\times 10^9/\text{L}$ 以上或达 CR 时间超过 4 周)价值更大(DFS allo-

SCT 组 44% 、auto-SCT 和化疗组 11%)。常用的预处理方案有含 TBI 的方案(经典方案为 CTX+TBI,加或不加 VP-16、Ara-C)、不含 TBI 的方案(如 Bu+CTX)。IBMTR 在回顾总结中比较了两种预处理方案的效果,认为 CTX+TBI 方案优于 Bu+CTX 方案,两者 3 年生存率为 $55\%:40\%$ 。

异基因 HSCT 可使 $40\%\sim 65\%$ 的 ALL 患者长期存活。主要适应证为:①复发难治性 ALL;②第二次缓解期(CR2)ALL;③第一次缓解期(CR1)高危 ALL:指伴有染色体畸变如 $t(9;22)$ 、 $t(4;11)$ 、 $+8$ 、 $\text{WBC}>30\times 10^9/\text{L}$ 的前 B-ALL 和 $>100\times 10^9/\text{L}$ 的 T-ALL;达 CR 时期多于 $4\sim 6$ 周;诱导 CR 后白血病残留仍较多,在巩固维持期持续存在或仍不断增加的患者。微量残留白血病(MRD)的检测可以提前预测复发,指导下一步治疗,明显提高了疗效。对治愈 ALL 至关重要。

(6)成人 ALL 的预后分组(不含成熟 B-ALL):成人 ALL 的治疗结果与治疗前的特点明显相关,因此成人 ALL 应根据其生物学特点分组治疗。对成人前体 B-(包括早期前 B、前 B,但不包括成熟 B)ALL 和 T-ALL,目前倾向于按患者年龄、初诊时白细胞数、达 CR 时间和细胞遗传学异常的特征划分为 3 个不同的预后组(表 1-5),然后按不同预后分组选择不同的缓解后治疗对策。

(7)ALL 的缓解后治疗策略:成熟 B-ALL 形态学属 L_3 型,过去预后很差,常规化疗完全缓解率仅 35% ($0\sim 67\%$),无白血病生存率(LFS)为 $0\sim 33\%$,中位缓解期仅 11 个月。现推荐强烈短程化疗的完全缓解率 $> 70\%$,长期 LFS $\geq 40\%$,疗效甚至优于 ALL 其他亚型。推荐使用以 HD-MTX($0.5\sim 8\text{g}/\text{m}^2$)、HD-CTX(应分次给药,剂量 $1.8\text{g}/\text{m}^2$),或用异环磷酰胺(ifosfamide, IFO) $0.8\sim 1.2/\text{m}^2$,均需与 HD-MTX 联合使用,或再加 HD-Ara-C($3\sim 12\text{g}/\text{m}^2$),结合 VCR、

蒽环类、VM-26、地塞米松等做短周期治疗，治疗方案举例见表 1-6。
全部疗程完成后即停药，不做维持治疗。治

表 1-5 成人 ALL 的预后分组(不含成熟 B-ALL)

预后良好组:显示所有如下 4 项特征
1. 无不良的细胞遗传学异常
2. 年龄<30 岁
3. 初诊时白细胞 $<30 \times 10^9/L$
4. 达 CR 时间 $<4 \sim 6$ 周
预后中间组:预后特征既不符合预后良好组,亦不符合预后不良组
预后不良组:显示下列特征 1 项或以上
1. 有不良的细胞遗传学异常: $t(9;22), t(4;11), +8$
2. 年龄 >60 岁
3. 早期前 B-或前 B-ALL,白细胞 $>100 \times 10^9/L$
4. 达 CR 时间 $>4 \sim 6$ 周

表 1-6 ALL-L₃ 治疗方案(GMALL)

前期治疗	CTX	200mg/m ²	第 1~5 天
	Pred	60mg/m ²	第 1~5 天
方案 A: MTX、Ara-C、地塞米松 L. T.		第 1,5 天	
	VCR	2mg	第 1 天
	MTX	1 500mg/m ²	第 1 天
	IFO	800mg/m ²	第 1~5 天
	VM26	100mg/m ²	第 4,5 天
	Ara-C	150mg/(m ² · 12h)	第 4,5 天
	地塞米松	10mg/m ²	第 1~5 天
方案 B: MTX、Ara-C、地塞米松 L. T.		第 1 天	
	VCR	2mg	第 1 天
	MTX	1 500mg/m ²	第 1 天
	CTX	200mg/m ²	第 1~5 天
	Adr	25mg/m ²	第 4,5 天
	DXM	10mg/m ²	第 1~5 天
颅照射	预防	2 400cGy(目前多数报告中省去了预防性的颅脑照射)	
	治疗		
		3 000cGy	

注:方案 A、B 交替使用,各 3 个疗程,间歇约两周;鞘注剂量:MTX 15mg、Ara-C 40mg、地塞米松 4mg;
IFO;ifosfamide(异环磷酰胺)

①预后良好组:T-ALL 的诱导和缓解后治疗主张使用常规方案加 CTX 和 Ara-C。CAL-GB 的方法是单次 CTX 1 200mg/m²

加 VCR、Pred、DNR 和 L-ASP 诱导治疗(完全缓解率达 97%),缓解后继予 CTX 和 Ara-C 巩固、维持。本组患者化疗的 DFS 率高,