

成人急性白血病的治疗

不同治疗方法诱导缓解效果的比较

浙江医科大学附属第一医院肿瘤白血病学研究组

近年国外治疗急性白血病的疗效有显著提高。究其原因，最近几年疗效高的新抗白血病药物之发明和应用，虽有一定关系，但并非唯一的原因。即使不使用这些新药，但根据经验或根据白血病细胞和正常血细胞动力学的知识，来指导和改进治疗方法，对疗效的提高，实是极为重要的关键之一。我组于最近二年来，对成人急性白血病采用了不同的诱导缓解的治疗方法，使缓解率获得不断的提高。本文的目的是为了明确在目前的条件下，采用那一种治疗方式能获得较高的疗效。现将初步所得结果，加以分析，报告如下。

临床资料和方法

本报告中所治疗的急性白血病患者71人全部都是在1971~1972年间在我组直接观察下的住院病人，年龄在15~61岁间。根据不同的诱导缓解的治疗方法，所有病人可以分为3组：

第一组：26例，包括急粒21例，急淋、急单、红白血病各1例，淋巴肉瘤白血病2例。住院时间大多在1971年间。本组采用在同一时期内单独只用一种抗白血病药物复合强的松的持续疗法。如一种抗白血病药物经连续用药2~3周后无明显疗效，则改用另一种。最常用的药物为6-巯基嘌呤(6 MP)，其他有长春新碱(VCR)、氨甲喋呤(MTX)、丙脒腈和环磷酰胺。常用剂量如下：

6 MP 每日150毫克，口服

VCR 每周1~3毫克，静注

MTX 每日5毫克，口服或静注

丙脒腈 每日或间日200毫克，静注

环磷酰胺 每日或间日200毫克，静注

强的松 每日30~40毫克，口服

如用药过程中，骨髓抑制或其他毒性反应太强以致不能耐受或已经发生缓解，则将上述剂量减小或暂时停药。

第二组：25例，包括急粒12例，急淋7例，急单、淋巴肉瘤白血病各3例。治疗时

间大多在1972年上半年。本组采用2~3种抗白血病药物复合强的松同时给药的联合化疗、连续给药的方法。每种药物所用剂量与第一组基本相同。毒性反应太强或已经发生缓解时,则根据具体情况,将剂量减小或暂停用药。

第三组:20例,包括急粒17例,急淋2例,红白血病1例。治疗时间均在1972年下半年。本组一般采用同时给予4种抗白血病药物的联合化疗、间歇给药法。每一疗程一般为5天,间歇期10~14天。在治疗过程中,有14例同时给予卡介苗及麻疹疫苗的注射,作为对白血病的非特异性自动免疫疗法。每一疗程的基本治疗方案如下:

(一)化学疗法:

甲、急粒、急单、红白血病的诱导缓解方案

药 物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克,静注	第1天
6 MP	150~200毫克/日,口服	第1~5天
丙 胥 腺	100~200毫克/日,静注	第1~5天
野百合碱	100毫克/日,静注	第1~5天

乙、急淋的诱导缓解方案

药 物	剂量及用法	给药时间
VCR	1毫克,静注	第1天
强 的 松	60~100毫克/日,口服	第1~5天
6 MP	150~200毫克/日,口服	第1~5天
野百合碱	100毫克/日,静注	第1~5天

野百合碱的各疗程累积量不超过1500毫克

(二)免疫疗法:

卡介苗:0.5毫克,皮内注射,化疗开始时即应用,若无局部反应,以后再作同样注射,每周一次,共2~3次;有局部溃烂者以后不再注射。

麻疹疫苗:每日4毫升,肌注,连续2周,停用卡介苗后开始。(疫苗效价:3160 TCID₅₀/0.1毫升)

上述化疗方案在执行中并非一成不变,而是根据各个病人的具体情况,可以有所变动。如患者血液中白细胞计数本来就很低或治疗后降得较低,则酌情改小剂量,如白细胞在3000以下,6 MP及丙胥腺的剂量一般减少一半,1500以下,则完全停药。间歇期一般为10~14天,但届时如白细胞仍很少,则延长间歇期,直至白细胞升至3000以上时再开始下一疗程。相反,如治疗后白细胞计数仍很高,且无下降趋势,则疗程可延长至7天,间歇期缩短至7天左右,不过,这种情况较为少见。有时因治疗后血小板及白细胞过少,在急粒病例中,也有加用或持续应用小剂量强的松的(30~40毫克/日)。如经上述化疗3~4疗程后仍不缓解或无明显进步者,则改用其他联合化疗方案。仅有2例在治疗药物的组合中曾采用过小剂量的阿糖胞苷(50~100毫克/日)。在获得缓解后,定期重复上述治疗方案,并以MTX作鞘内注射,作为巩固治疗。

上述三组病人中,其他的治疗措施如抗感染及止血所用的药物,输血,以及其他各种技术条件,基本上都是相同的。

三组病人中，每一组都只包括初次治疗的病人，以便作疗效的比较。凡复发后再治疗的病人和住院后治疗不足两星期即死亡或自动出院的病人，一概都不作统计分析。

缓解标准：

完全缓解：骨髓中原始白细胞 $< 5\%$ ，原始粒细胞 + 早幼粒细胞（或原淋 + 幼淋，原单 + 幼单） $< 10\%$ ，血液中幼稚白细胞找不到或偶有少数几个（ $< 5\%$ ）。

部分缓解：骨髓中原始白细胞 $< 10\%$ ，血液中幼稚细胞找不到或尚有少数，但最多不超过 8% 。

结 果

第一组的26个病例中，获得完全缓解者仅3人（ 12% ），部分缓解者1人（ 4% ）。从治疗开始到达缓解开始所需时间是32~90天，中位时间60天。

第二组的25个病例中，获得完全缓解者有8人（ 32% ），部分缓解者6人（ 24% ）。从治疗开始到达缓解开始所需时间是19~135天，中位时间78天。

第三组的20个病例中，获得缓解者有15人（ 75% ），都是完全缓解。到达缓解所需治疗为1~4个疗程，以3个疗程最多，所需时间为20~153天，中位时间45天。（表1）

表1 用不同治疗方法治疗急性白血病的缓解率比较

组 别	治 疗 方 法	例数	完 全 缓 解		部 分 缓 解		缓 解 开 始 所 需 时 间 (天数)	
			人 数	%	人 数	%	范 围	中位数
第一组	单独化疗+强的松	26	3	12	1	4	32~90	60
第二组	联合化疗，持续给药	25	8	32	6	24	19~135	78
第三组	短期联合化疗，间歇给药+免疫疗法	20	15	75			20~153	45

第三组中经化疗加免疫疗法的病例计14例，其中发生缓解者有12例（ 86% ），仅接受化疗而未合并免疫疗法者有6例，其中获得缓解者为3例（ 50% ）。

由于有些病人自治疗开始到目前为止，时间较短，尤其是第三组，现在尚难明确许多病人缓解的长短，且缓解期的长短与缓解开始后的维持或巩固治疗方法，关系极为密切，故各组缓解期的长短，这里暂且不作比较。

在第一组中，由于多数病人（ 85% ）没有获得缓解，感染和出血症状的出现均较多见，并常常成为死亡的直接原因。第二组与第三组在治疗过程中血液中白细胞和血小板显著下降者（白细胞 $< 1500/\text{毫米}^3$ ，血小板 $< 1\sim 2\text{万}/\text{毫米}^3$ ）均较多，但严重出血者尚不多见。在第三组中发生难以控制的感染者比第二组少，这可能与第三组在治疗过程中有不用抗白血病药物的间歇期和缓解率较高，因而血象进步较快有关。

在第三组中，约有半数病人在治疗过程中，血清谷丙转氨酶曾有暂时性的轻度升高或胆红素轻度增高，但不久均恢复正常。尿检查除2例短期出现少量蛋白、红细胞和管

型，1例并发败血症时亦有异常发现外，余均始终正常。

评 论

本文所报告采用三种不同诱导缓解疗法的结果，由于所有病人都是在最近连续二年的时间内治疗的，病人的情况大致相似，各组病例数也很接近，所采用的各种非特异性的治疗措施以及其他各种技术条件等，基本上都是差不多的，故各组的疗效可以加以对比，疗效的差别可以认为主要是抗白血病治疗方案之不同所造成。

根据所得结果，显然，同时只采用一种抗白血病药物合并强的松的持续用药方法（第一组），疗效最差（完全缓解率12%，部分缓解率4%）。联合化疗持续给药法（第二组）的缓解率（完全缓解率32%，部分缓解率24%）显然比前一方法要高（ $P < 0.01$ ），而短期联合化疗间歇给药加免疫疗法（第三组）的缓解率（完全缓解率70%）比第二组更高（ $P < 0.01$ ）。因此，以诱导缓解来说第三组的方法显然最为优越。国外近年在成人急性白血病中采用联合化疗的完全缓解率，最高大概不超过65%（表2）。以我们目前在第三组中所得结果与外国的疗效相比，并无逊色。

表2 国外治疗成人急粒白血病的完全缓解率

药 物	完全缓解率 %	报 告 者
6MP + VCR + MTX + 强的松 (POMP方案)	23~67 (平均41)	Karon, Henderson, Henderson, Mc Cradie等 ⁽¹⁻⁴⁾
丙咪胍 + ARA-C + 6MP + 强的松	43	Bernard ⁽⁵⁾
Cyt + VCR + ARA-C + 强的松 (COAP方案)	47~54 (平均49)	Whitecar, Bodey, Mc Cradie 等 ⁽⁶⁻⁷⁻⁴⁾
Cyt + VCR + ARA-C (CVC方案)	53	Burke等 ⁽⁸⁾
ARA-C + DNR	60	Crowther等 ⁽⁹⁾
ARA-C + TG (L-6方案)	65	纽约纪念医院 ⁽¹⁰⁾
DNR + ARA-C + 6MP 核苷 + 强的松龙	64.7	平野正美等 ⁽¹¹⁾

ARA-C = 阿糖胞苷

Cyt = 环磷酰胺

DNR = 柔毛霉素

TG = 6 巯基鸟嘌呤

在第三组病人中我们所用的治疗方法，与国外近年采用联合化疗方法有相同之处。

(1)多种抗白血病药物的同时联合应用；(2)疗程短；(3)反复的治疗；(4)疗程之间有一段停用抗白血病药物的间歇期，使正常血细胞受损后有恢复更新的机会。但也有不同之处：(1)药物的组成不同；(2)每一种药物的剂量都比较小，与国外应用巨大剂量，迥然不同；(3)我们在多数病例中，应用化疗的同时，合并卡介苗及麻疹疫苗注射作为抗白血病的非特异性自动免疫疗法；(4)在治疗过程中，当血液中白细胞和血小板显著减少时，我们仅采用一般的新鲜全血的输血，并未采用国外用浓缩的白细胞和血小板输血，也没有采取特殊的隔离措施。

野百合碱是一种源自植物的生物碱，其作用同烷化剂，我们在单独用此药于急性白血病诱导缓解时，其完全缓解率并不很高，且其有效时间很短促，但对血象进步的有效率尚较高，且有效作用出现很快⁽¹²⁾。在第三组的化疗方案中采用此药，就是为了利用

其后面两个特点及其烷化剂的作用，使与其他作用较慢、作用机制不同的抗白血病药物，互相配合，或许能起协同作用，更有利于缓解的诱导。

近年国外采用的联合化疗方案中很强调应用巨大的药物剂量，借以杀伤最大量的白血病细胞，以期获得最好的疗效。这种方法常引起严重的骨髓抑制，因此在治疗过程中常需采用浓缩的血小板和白细胞的输血，否则治疗很难持续下去。但即使采用了这些特殊的支持疗法，仍有相当一部分病人死于出血或感染。因此有些工作者不主张采用巨大剂量的联合化疗⁽¹³⁾。在我们第三组病人中，所用剂量都是每一种药物的常用剂量或比此更小的剂量，而所得缓解率并不低于国外以巨大剂量所得的缓解率。这说明巨大剂量的联合化疗比小剂量的联合化疗对诱导缓解的效果，未必见得更加优越，而所冒骨髓抑制的危险却要大得多。我们认为较小剂量的联合化疗疗效既高，而又比较安全。

免疫疗法对急性白血病的疗效如何，目前尚未十分肯定，临床上也没有广泛被采用。法国的工作者曾以卡介苗试用于缓解开始后，看来缓解期有相当的延长⁽¹⁴⁾。通常认为免疫疗法与化学疗法是有矛盾的，故不宜同时应用。其理由是前者刺激免疫机制，而后者抑制免疫机制，在应用抗白血病药物治疗时，免疫机制受到抑制，故免疫疗法不能起作用。但近年动物实验显示，免疫疗法与化学疗法同时合并应用，对小鼠白血病的疗效比单独应用化疗更好，表现在生存期的明显延长⁽¹⁵⁾；对大鼠肿瘤，两种疗法的同时应用亦能起抑制肿瘤生长的协同作用⁽¹⁶⁾。在本文报告的第三组病人中，在化疗的同时，卡介苗的注射在部分病人中仍能引起局部皮肤溃烂，说明免疫机制不一定因化疗而都受到抑制。本报告中第三组如再分成免疫疗法与未作免疫疗法两小组，则每小组中病例数过少，难以作统计学比较。故免疫疗法合并化疗在上述情况下是否确实起到作用，尚待以后积累更多资料，方能得出结论。

总 结

本文报告以三种不同治疗方法对71例初次治疗的急性白血病成人诱导缓解的效果。第一组26例采用同一时期内单独用一种抗白血病药物加强的松的持续给药法，所用药物有6MP、MTX、VCR、丙脒脞、环磷酰胺等，待一种无效时则改用另一种，所用剂量为一般常用的较小剂量。获得完全缓解者仅3人（12%），部分缓解者1人（4%）。第二组25例采用同时以2~3种抗白血病药物加强的松的联合化疗持续给药法。所用药物种类及剂量与第一组大致相同。获得完全缓解者有8人（32%），部分缓解者6人（24%），其缓解率显然比第一组为高（ $P < 0.01$ ）。第三组20例采用同时4种药物小剂量的联合化疗，短程间歇给药法，复合卡介苗及麻疹疫苗的非特异性自动免疫疗法，完全缓解者有15人（75%），此组的完全缓解率比第二组更高（ $P < 0.01$ ），与国外近年治疗成人急性白血病的缓解率相比，也是较高的。因治疗开始至今，时间较短，多数病人均仍在缓解中，故缓解期的长短目前还不能知道。我们认为这一治疗方法比较优越，因比近年国外强调强烈的大剂量联合化疗的缓解率为高，而所冒的因骨髓抑制而引起严重后果的危险要小。在诱导缓解的治疗阶段，加用卡介苗及麻疹疫苗的非特异性自动免疫疗法，看来似乎能使缓解率提高，值得进一步探讨。

参 考 文 献

1. Karon, M., et al., Effective combination therapy of adult acute leukemia, *proc.Amer.Ass.Cancer Res.*6:34, 1965.
2. Henderson, E. S. and Serpick, A., The effect of combination drug therapy and prophylactic oral antibiotic treatment in adult acute leukemia, *Clin.Res.*15:336, 1967.
3. Henderson, E. S., Treatment of acute leukemia, *Ann.Int.Med.* 69: 628, 1968.
4. Mc Cradie, K. B., et al, Comparative study of Pomp versus Coap (PVC) in remission induction and maintenance of acute adult leukemia (AAL), *Proc.Amer.Ass.Cancer.Res.*13:101, 1972.
5. Bernard, J., Acute leukemia treatment, *Cancer Res.*27:2565, 1967.
6. Whitecar, J. P. Jr., et al. Combination chemotherapy (COAP) of adult acute leukemia, *Proc.Amer.Ass.Cancer Res.*11:83, 1970.
7. Bodey, G. S., et al., Arabinosylcytosine (ARA—C) vs. combination chemotherapy (COAP) for adult acute leukemia, *Proc.Amer.Ass. Cancer Res.*13:107, 1972.
8. Burke, P. J., and Owens, A. H. Jr., Attempted recruitment of leukemic myeloblasts to proliferative activity by sequential drug treatment, *Cancer* 28:830, 1971.
9. Crowther, D., et al., Combination chemotherapy using L—asparaginase, daunomycin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukemia, *Brit. Med.J.*4:513, 1970.
10. 引自韩锐, 国外白血病研究概况, 1973年白血病座谈会资料。
11. 平野正美等, 急性白血病的寛解导入疗法; *临床血液*13:951, 1972.
12. 浙江医科大学附属一院肿瘤白血病研究组, 野百合碱对25例成人白血病的疗效观察, 浙江医科大学附属第一医院1972年年报, P.1.
13. Guyer, R. J., et al., Combination therapy in acute myeloblastic leukaemia, *Brit.Med.J.*1:231, 1971.
14. Mathé, G., Approaches to the immunological treatment of cancer in man, *Brit.Med.J.*4:7, 1969.
15. Holland, J. F., et al., Combined chemo-and immunotherapy of transplantable and spontaneous murine leukemia, *proc.Amer Ass. Cancer Res.*13:83, 1972.
16. Hosokawa, M., et al., Combination of immunotherapy and chemotherapy to experimental tumors in rats, *Gann* 62:57, 1971.