维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)09-0994-02

拓扑替康联合化疗治疗复发难治性急性髓系白血病的临床探讨

胡 宏,许 芳,冯贵平,吴华新,陈立芳

(绵阳市中心医院血液科,绵阳 621000)

【摘 要】目的:探讨以拓扑替康为主的联合化疗方案对复发难治性急性髓系白血病(AML)的疗效及不良反应。方法:采用以拓扑替康为主的联合化疗方案治疗复发难治性急性髓系白血病 12 例,8 例治疗 1 疗程,4 例治疗 2 疗程。结果:4 例完全缓解,3 例部分缓解,总有效率 58%。不良反应主要为骨髓抑制。结论:以拓扑替康为主的联合化疗方案对部分复发难治性急性髓系白血病患者具有确切疗效。

【关键词】白血病;拓扑替康;不良反应

【中国图书分类法分类号】R733.71;R730.53 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-03-30

Clinical study of the effect of topotecan in combination with chemotherapy on relapsed and refractory acute myelogenous leukemia

HU Hong, et al

(*Department of Hematology, Central Hospital of Mianyang*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the antileukemic activity and side effects of topotecan in patients with refractory and relapsed acute myelogenous leukemia (AML). *Method*: 12cases of refractory and relapsed AML were treated with topotecan combined with chemotherapy, 8 accepted 1 course, and the others accepted 2 courses. *Result*: 4 patients achieved complete remission. 3 had partial remission. The total response rate was 58%. The main side effect was myelosuppression. *Conclusion*: The topotecan-based induction therapy has antileukemic effect in some patients with refractory and relapsed AML.

【Key words】 Leukemia; Topotecan; Side effect

复发难治性急性髓系白血病(AML)是血液系统较为棘手的恶性疾病,予于标准化疗方案治疗,缓解率低,死亡率极高。开发新的化疗方案是解决问题的方法之一。我院采用以拓扑替康为主的联合化疗方案(TA)治疗复发难治性急性白血病共 12 例,现将结果报告如下。

1 病例和方法

1.1 研究对象

所有病例均按 FAB 分型,2005~2006 年在我院共入组患者 12 例,男 8 例,女 4 例;年龄 15~69 岁。其中难治患者 9 例,难治判断标准按 2004 年第 4 届全国难治性白血病学术研讨会提出的难治性白血病诊断标准。复发患者 2 例,标准参见文献[1],复发患者入组前平均治疗 6 疗程,第一次完全缓解至复发中位时间为 6 月。骨髓增生异常综合征转化而来的急性髓性白血病 1 例。所有患者在本方案治疗前从未使用过含拓扑替康的化疗方案。

1.2 治疗方法

治疗方案采用拓扑替康联合阿糖胞苷组成的化疗方案:拓扑替康 1.5mg/(m^2·d),第 1~4 天使用;阿糖胞苷 100~200mg/(m^2·d)。第 1~7 天使用。21 天为 1 疗程,如果第一个疗程骨髓原始细胞下降指数大于 60%,继续应用 1 疗程,否则视为治疗无效,更换治疗方案。

对症支持治疗:患者化疗期间常规病室消毒,漱口、坐浴,同时保护心、肝、肾功能;抑制尿酸生成,碱化尿液防止尿酸性肾病。骨髓抑制期根据病情给予成分输血,发生感染时,在经验治疗的基础上依细菌学检查结果调整敏感抗生素,中性粒细胞 0.5×10^9/L 的患者中 4 例予于粒细胞集落刺激因子。

1.3 观察指标

每周检查 2 次血常规,化疗前后进行骨髓穿刺、心电图、肝肾功能检查。

作者介绍:胡 宏(1963-),女,副主任医师,主要研究方向:血液系统肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.4 疗效标准

按照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》疗效分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR)。CR 及 PR 为有效,NR 为无效。

2 结 果

2.1 疗 效

12 例患者共完成 16 个疗程方案。4 例 CR,其中 M4 1 例,M5 2 例, 骨髓增生异常综合征转化而来的急性髓性白血病 1 例;3 例 PR,其中 M4 2 例,M5 1 例;总有效率 58%。白细胞最低(0.6±0.4)。下降到最低点的时间为化疗的第(11±4)天,血小板最低为(31±23),下降到最低的时间为化疗第(12±6)天。

2.2 不良反应

本方案的主要不良作用为骨髓抑制、粒缺期感染,非血液不良反应主要为消化道反应。如恶心、呕吐、口腔炎、腹泻,无明显肝、肾功能损害,经对症处理均可耐受。

3 讨 论

难治性白血病是由于原发或继发性耐药使化疗药物不能有效的杀灭白血病细胞, 导致化疗失败,探索具有新的作用机制的无交叉耐药的新药是克服难治性白血病耐药的有效手段。拓扑替康是一种半合成的水溶性喜树碱衍生物,是一种具有抑制拓扑替康酶活性作用的抗肿瘤药物,主要作用于细胞 S 期,体外试验可诱导细胞凋亡[2],与足叶乙甙、阿霉素、卡氮芥等无交叉耐药,P-糖蛋白在阿糖胞苷耐药形成中的作用非常有限,其耐药程度仅为其他已知 MDR 药物的 1/60, 拓扑替康与环磷酰胺(CTX)、阿糖胞苷(Ara-c)、足叶乙甙(VP16)具有协同作用,可穿透血脑屏障。美国 Anderson 癌症中心早在 1992 年即开始采用拓扑替康治疗难治、复发急性髓系白血病的 2 期临床试验。27 例采用单药治疗,6 例达完全缓解,最长缓解时间为 5 个月[3]。随后多位研究者将拓扑替康与阿糖胞苷等联合用于治疗难治、复发 AML、MDS、CML 加速、急变期等,均取得了较好疗效[4,5]。国外 Ester[6]应用 TA 方案(拓扑替康 1.5mg/(m^2·d)第 1~5 天,阿糖胞苷 1~2g/(m^2·d)第 1~5 天)治疗新诊断的 357 例 AML 及 MDS,1 个疗程的完全缓解率达 59%。Lee 等[7]应用 TA 加 IDA 治疗难治、复发 AML 及 MDS, 完全缓解率达 51.9%。我们所用的拓扑替康剂量与文献报道相同,阿糖胞苷剂量远小于国外文献报道,亦取得较好疗效。

拓扑替康的不良反应为骨髓抑制、粒缺期感染,12 例患者中 9 例发生粒缺,出现感染 8 例;非血液系统不良反应主要为消化道反应,如恶心、呕吐、口腔炎、腹泻,无明显肝、肾功能损害,经对症处理均可耐受。

研究初步表明,TA 治疗复发难治性急性髓系白血病近期疗效较好,毒副作用轻,是一种可选择的方案。由于样本数量少,观察时间短,用药剂量、联合方案的组合及远期疗效等,需进一步临床观察研究。

参 考 文 献

[1] 张之南主编.血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版,北京:科学出版社,1998.171-218.

[2] 陈万群,万幼峰,白庆咸,等.拓扑替康抑制剂 I 对 K562 细胞的杀伤与诱导凋亡作用[J]. 癌症,2002;21:356.

[3] Kantarjian H M,Beran M,Ellis A,et al. Phase I study of Topotecan,a new topoisomerase I inhibitor,in patients with refractory or relapsed acute leukemia[J]. Blood,1993;81:1146~1151.

[4] Beran M,Kantarjian H,O Brien S,et al. topotecan,a topoisomerase I inhibitor,is active in the treat ment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. Blood,1996;88:2473-2479.

[5] Cortes J,Estey E,Beran M,et al. Cyclophosphamide,ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2000;36:479-484.

[6] Estey E H,Thall P F,Cortes J E,et al. Comparison of idarubicin +ara-C-,fludarabine +ara-C-,and topotecan +ara-C-,based regimens in treat ment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation,or refractory anemia with excess blasts[J]. Blood,2001;98:3575-3583.

[7] Lee S T, Jang J H,Suh H C,et al. I darubicin,cytarabine, and topotecan in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Am J Hematol,2001;68:237-4511.