

个案与短篇

DOI: 10.11699/cyxh20130426

雷替曲塞治疗难治复发白血病临床观察

孔德胜¹, 赵红丽¹, 于雪², 董敏¹, 张颖¹, 沈慧君¹, 洪珞珈¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院血液科, 哈尔滨 150001; 2. 黑龙江农垦总局医院儿科, 哈尔滨 150000)

【中国图书分类法分类号】R733.71

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-03-22

白血病是血液系统常见的恶性肿瘤。在我国 35 岁以下的恶性肿瘤患者中, 白血病是导致死亡的主要原因。目前, 白血病的治疗已经取得了很大进展, 通过化疗、造血干细胞移植、分子生物学治疗等先进手段, 已大大延长了白血病患者的生存期, 但仍存在复发、难治的问题。多年来, 关于难治及复发白血病的治疗问题一直是血液系统恶性肿瘤领域里研究的难点及热点。到目前为止, 难治及复发白血病尚无理想的治疗方案, 并且缓解率低。难治及复发白血病对多种化疗药物出现耐药现象, 其治疗是目前临床上的难题, 用普通化疗方案缓解率低, 生存期短, 近年来不断更新化疗方案, 但疗效亦欠佳。本研究应用雷替曲塞治疗难治复发白血病取得一定的疗效, 并且对其安全性进行了评估。

1 病例和方法

1.1 病例

2009 年 1 月至 2011 年 1 月, 我院血液科收治的 6 例难治复发的白血病患者 (已签署知情同意书, 并经伦理委员会批准), 难治复发白血病的诊断标准参照文献[1-2]。6 例患者中, 男 4 例, 女 2 例, 中位年龄 43 岁 (21~81 岁)。6 例患者中急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者 1 例, 急性粒细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者 5 例 (M_2 2 例, M_4 1 例, M_5 1 例, M_6 1 例)。

1.2 方法

所有患者给予雷替曲塞 (赛维健, 南京正大天晴制药) 单药治疗, 具体用法为雷替曲塞 1.3 mg/m^2 加入 50 ml 的 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠溶液中 15 min 内静脉滴注, 每周 1 次连用 3 次, 每 5 周 1 个疗程。同时检测血常规、肝功能、肾功能、骨髓象等。并给予支持对症治疗。

1.3 观察指标

试验前及开始后每周复查血常规、肝功能、肾功能、心电图等。治疗前及治疗 2、4 个疗程后复查骨髓象。

1.4 疗效评价

参照 1987 年全国白血病化学治疗讨论会提出的急性白血病疗效标准^[3]。

1.5 不良反应

根据美国国立癌症研究所/美国国立卫生研究院毒性标准分级。

2 结果

2.1 疗效

雷替曲塞治疗 4 个疗程后, 5 例有效, 2 例完全缓解, 获得完全缓解的病例中, AML- M_4 1 例, AML- M_2 1 例。2 例部分缓解, 1 例血液学改善, 1 例 2 疗程无效退出, 中位显效时间 10 周 (5~15) 周。5 例有效患者随访至 2011 年 9 月, 中位随访时间 12.5 个月 (9.0~16.0 个月), 应用雷替曲塞 6.5 个疗程 (3.0~10.0 个疗程), 2 例完全缓解患者 1 例持续缓解, 复发 1 例, 因经济原因放弃, 1 个月后死于严重感染。1 例第 3 疗程血液学改善, 2 例仍为部分缓解。

2.2 不良反应

治疗过程中的不良反应主要为中性粒细胞减少 2 例, 血小板减少 1 例, 呕吐 1 例, 转氨酶升高 1 例, 这些不良反应程度都较轻 (I、II 级), 未发现腹泻、便秘、过敏反应、脱发、黏膜损伤、疼痛、疲劳等不良反应, 无患者因不良反应停止治疗。

3 讨论

随着医学科学的发展, 急性白血病 (acute leukemia, AL) 的完全缓解率和生存期已经有了明显提高, 用蒽环类药物和阿糖胞苷可使 60%~80% 的成人急性髓系白血病达完全缓解; 用长春新碱和糖皮质激素 (泼尼松等) 辅助以蒽环类药物和环磷酰胺可使 80% 以上的 ALL 获得完全缓解。应用大剂量阿糖胞苷在内的巩固、强化的缓解后治疗可使成人 AL 患者 5 年无病生存率达 20%~60%, 儿童患者则更高。但仍有 20% 左右的患者不能诱导完全缓解, 50%~80% 的患者达完全缓解后 (多数在 1 年内) 复发, 甚至造血干细胞移植后仍可复发。提高难治性 AL 的完全缓解率, 维持完全缓解、减少复发才能从总体上改善预后, 使更多患者获得长期生存乃至治愈。难治复发 AL 的挽救治疗目前没有统一的化疗方案, 其疗效也不理想。Chawla 等^[4]应用氯法拉滨联合环磷酰胺治疗难治/复发的成人 AL 取得良好疗效, 5 例患者 2 例达到完全缓解, 1 例部分缓解, 2 例应用氯法拉滨联合环磷酰胺后行异基因造血干细胞移植达完全缓解。Blum 等^[5]应用雷利度胺治疗 31 例成人难治/复发 AL 5 例达完全缓解。Wei 等^[6]应用 CAG 方案 (小剂量阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子) 治疗难治/复发 AL 完全缓解率达 30.4%。Filicko-O'Hara 等^[7]应用硼替佐米、甲氨蝶呤和 VP16 治疗难治/复发 AL 的第 2 阶段研究结果表明, 治疗反应率为 35.3%。王谦等^[8]应用 CD33 单抗联合化疗治疗难治/复发急性髓系白血病取得良好

作者介绍: 孔德胜, Email: sheng190@163.com,

研究方向: 血液学。

通信作者: 洪珞珈, Email: hongluojia@sina.com。

基金项目: 黑龙江省留学人员归国基金资助项目 (编号: LC08C24)。

效果,达完全缓解 7 例,部分缓解 3 例,完全缓解率为 43.8%,部分缓解率为 18.8%,总有效率为 62.6%。

雷替曲塞是一种嘧啶核苷酸盐类似物,是一种新的特异性较高的胸苷酸合酶抑制剂,其特异性高表现在对其他的核苷酸盐依赖性靶酶无抑制作用。另外,雷替曲塞对胸苷酸合酶的抑制作用是二氢叶酸还原酶的 100 倍。雷替曲塞通过直接特异性地抑制胸苷酸合酶,使 DNA 修复与合成所需的三磷酸胸苷减少。雷替曲塞还能借助于还原型叶酸甲氨蝶呤细胞膜的载体被细胞主动摄取,进入细胞后快速完全地被代谢为一系列的多聚谷氨酸化合物,这些化合物对胸苷酸合酶具有更强的抑制作用,能在细胞内长时间滞留,发挥细胞毒性作用,抑制细胞 DNA 的合成。

几个前期临床研究表明雷替曲塞有抗 ALL 和抗 AML 活性^[9-12]。Longo 等^[13]的研究显示与甲氨蝶呤相比雷替曲塞对 ALL、AML 细胞株更有抗白血病潜力。当把药物处理的小鼠和接种人类 NALM-6 B-ALL 细胞的小鼠作比较时雷替曲塞也显著地提高生存期^[14]。原位研究应用新诊断的儿童前 B-ALL、T-ALL、AML 细胞和以前接受过甲氨蝶呤治疗的复发的前 B-ALL 细胞进行试验结果显示雷替曲塞是一个有潜力的胸苷酸合酶抑制剂,表明雷替曲塞可能是治疗白血病的一个有效药物^[11]。

由于雷替曲塞的体外和原位抗白血病效应,Horton 等^[15]进行了雷替曲塞治疗难治和复发白血病的 1 期临床研究。这一研究首次将雷替曲塞用于治疗成人和儿童白血病。评估了雷替曲塞的药代动力学,证实雷替曲塞的抗白血病效应。

本研究中因雷替曲塞中位反应时间较长,4 疗程评价疗效,1 例患者因 2 疗程无效退出,5 例有效,2 例完全缓解,获得完全缓解的病例中,AML-M₄ 1 例,AML-M₂ 1 例。2 例部分缓解,1 例血液学改善,中位显效时间 10 周(5.0~15.0 周),与文献报道一致^[15]。随访时间为 12.5 个月(9.0~16.0 个月),应用雷替曲塞 6.5 个疗程(3.0~10.0 个疗程),2 例完全缓解患者 1 例持续缓解,持续缓解的患者为 AML-M₂。文章有效率较高可能与观察例数少有关,其疗效有待于进一步观察和随访。

雷替曲塞常见的不良反应包括血液学不良反应(血细胞减少)和非血液学相关不良反应(乏力,胃肠道反应、黏膜炎、肝肾功能损伤等)。本研究发现 2 例患者出现轻度中性粒细胞减少,外周血中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9$ 个/L 的中位时间为 7 d(6~8 d),1 例出现血小板减少,呕吐 1 例,转氨酶升高 1 例,这些不良反应程度都较轻微(I、II 级),未发现腹泻、过敏反应、脱发、黏膜损伤、疼痛、疲劳等不良反应,大部分副作用是暂时的,无需特殊处理,不良反应轻耐受性良好。

总之,本项临床研究显示,应用雷替曲塞治疗难治复发白血病有效,不良反应轻微且易于耐受。所以值得在难治复发白血病的患者中推广。雷替曲塞可能为治疗难治复发白血病提供新的方法。但本研究病例数少,观察时间短,有关雷替曲塞的疗效、副作用、长期无病生存率有待于进一步观察。

参 考 文 献

- [1] 刘小莲,刘志朱,万寿,等. IEA 方案治疗难治性急性淋巴细胞白血病疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 11(6): 41-42.
- [2] 唐晓文,魏孝艾,孙爱宁,等. 地西他滨联合抗 CD33 单抗治疗难治性急性髓细胞性白血病(附 2 例报告)[J]. 苏州大学学报(医学版), 2011, 31(2): 272-275.
- [3] 孟凡义. 成人高危急性髓系白血病的诊治策略[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(12): 2017-2018.
- [4] Chawla B, Kanate A S, Osman S, et al. Clofarabine in combination with Cyclophosphamide for treatment of relapsed/refractory acute leukemia in adult patients[J]. Blood, 2010, 116(12): 4367-4372.
- [5] Blum W, Klisovic R B, Becker H, et al. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4919-4925.
- [6] Wei G Q, Ni W M, Chiao J W, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1 029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4(4): 46.
- [7] Filisko-O'Hara J, Mookerjee B, Alpdogan O, et al. Phase II study of Bortezomib, Mitoxantrone and Etoposide in relapsed/refractory acute leukemias[J]. Blood, 2010, 116(6): 2192.
- [8] 王谦,仇惠英,吴德沛,等. 抗 CD33 单抗联合化疗药物治疗复发或难治性急性髓系白血病的疗效观察[J]. 苏州大学学报(医学版), 2011, 31(2): 317-320.
- [9] Wang Q, Qiu H Y, Wu D P, et al. Therapeutic effect observation of treatment of refractory acute myeloid leukemia with chemotherapy combined with Gemtuzumab Ozogamicin[J]. Journal of Soo Chow University (Medical Science Edition), 2011, 31(2): 317-320.
- [10] Takemura Y, Gibson W, Kimbell R, et al. Cellular pharmacokinetics of ZD1694 in cultured human leukaemia cells sensitive, or made resistant, to this drug[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1996, 122(2): 109-117.
- [11] Takemura Y, Kobayashi H, Miyachi H. Raltitrexed, a novel folate-based thymidylate synthase inhibitor, for the treatment of acute leukemia: is this drug active, against, acute, myelogenous, leukemia[J]. Int J Hematol, 2000, 72(1): 112-114.
- [12] Mauritz R, Bekken M W, Rots M G, et al. Ex vivo activity of methotrexate versus novel antifolate inhibitors of dihydrofolate reductase and thymidylate synthase against childhood leukemia cells[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(10): 2399-2410.
- [13] Sakoff J A, Ackland S P. Thymidylate synthase inhibition induces S-phase arrest, biphasic mitochondrial alterations and caspase-dependent apoptosis in leukaemia cells[J]. Cancer, Chemother, Pharmacol, 2000, 46(6): 477-487.
- [14] Longo G S, Gorlick R, Tong W P, et al. Disparate affinities of antifolates for polyglutamate synthetase from human leukemia cells[J]. Blood, 1997, 190(3): 1241-1245.
- [15] Ek O, Reaman G H, Crankshaw D L, et al. Combined therapeutic efficacy of the thymidylate synthase inhibitor ZD1694 (TOMUDEX) and the immunotoxin B43 (anti-CD19)-PAP in a SCID mouse model of human B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia and Lymphoma, 1998, 28(5-6): 509-514.
- [16] Horton T M, Blaney S M, Langevin A M, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of raltitrexed in children with recurrent or refractory leukemia: a pediatric oncology group study[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 1884-1889.

(责任编辑:冉明会)