

CLAG方案治疗33例难治复发急性髓系白血病的疗效及安全性

段明辉 张岩 张梅 韩潇 张炎 杨辰 冯俊
张路 张薇 李剑 田莉萍 张莹 周道斌

【摘要】 目的 分析CLAG方案(克拉屈滨+阿糖胞苷+ G-CSF)对难治复发急性髓系白血病(AML)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2014年4月1日至2015年12月9日采用1个疗程CLAG方案治疗的33例难治复发AML患者的临床资料。结果 33例难治复发AML患者中,男16例,女17例,中位年龄49(14~68)岁。按照WHO分类(第4版)诊断:伴有重现性遗传学异常AML 7例(21.2%),伴有多系病态造血AML 5例(15.2%),治疗相关AML 2例(6.1%),其他类型19例(57.5%)。NCCN危险分层低危、中危、高危组分别为6、18、9例,其中FLT3-ITD基因突变5例。复发16例,难治17例,既往化疗疗程中位数为2(1~36)个。经CLAG方案1个疗程化疗后,26例(78.8%)获得完全缓解(CR),难治组CR率低于复发组[64.7%(11/17)对93.8%(15/16), $P=0.041$]。5例FLT3-ITD基因突变患者均获CR。所有患者均出现4级白细胞减少和血小板减少和不同部位感染,3例因感染而早期死亡。5例患者CR后接受异基因造血干细胞移植。中位随访142(9~525)d,复发10例,死亡13例,中位无事件生存期为230(9~525)d,中位总生存期为419(9~525)d。获CR患者(26例)中位总生存期长于未缓解患者(7例)[447(165~525)d对52(9~162)d, $P<0.001$]。结论 CLAG方案对难治复发AML疗效肯定,复发患者CR率高于难治患者。控制感染是治疗成功的关键。

【关键词】 白血病,髓样,急性; CLAG方案; 治疗结果; 预后

Efficacy and safety analysis of the combination of cladribine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor (CLAG) regime in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia
Duan Minghui*, Zhang Yan, Zhang Mei, Han Xiao, Zhang Yan, Yang Chen, Feng Jun, Zhang Lu, Zhang Wei, Li Jian, Tian Liping, Zhang Ying, Zhou Daobin*. *Department of Hematology, PUMC Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Daobin, Email: zhoubd@pumch.cn

【Abstract】 Objective To analyze efficacy and safety of CLAG regimen in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Efficacy and adverse events of patients with refractory or relapsed AML who were treated with one course of CLAG from April 1st, 2014 through December 9th, 2015 in our hospital were retrospectively reviewed. **Results** Thirty-three patients (16 males and 17 females) with refractory or relapsed AML were treated with one course of CLAG with a median age of 49 (14–68) years. According to FAB subtype, there were 22 patients with M_3 , and 11 with other types. According to NCCN criteria, there were 6, 18 and 9 patients with favorable, intermediate and unfavorable risk respectively, including 5 with FLT3-ITD mutation. Of 16 refractory and 17 relapsed patients; the median previous chemotherapy courses were 2(1–36). After one course of CLAG, 78.8% (26/33) patients achieved hematological complete response (CR), with 93.8% (15/16) in relapsed and 64.7% (11/17) in refractory groups respectively. All five patients with FLT3-ITD mutation achieved CR. All patients had grade 4 neutropenia and thrombocytopenia and infection in different sites; three patients died early from infections. Five patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Ten patients relapsed and thirteen patients died after the median follow-up 142(9–525) days. The median EFS and OS were 230(9–525) and 419(9–525) days respectively, which in CR group ($n=26$)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.006

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科(段明辉、韩潇、张炎、杨辰、冯俊、张路、张薇、李剑、周道斌);北京隆福医院血液科(张岩、张梅、田莉萍、张莹)

通信作者:周道斌,Email:zhoubd@pumch.cn

were significantly longer than those in NR one ($n=7$) [447 (165–525) d vs 52 (9–162) d, $P<0.001$].

Conclusions CLAG regimen was effective and well tolerable in patients with refractory or relapsed AML, with the CR rate in relapsed patients higher than in refractory counterparts. Control of infections was imperative for treatment.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; CLAG regime; Treatment outcome; Prognosis

难治复发急性髓系白血病(AML)患者预后不良,再次完全缓解(CR)率一般不超过30%^[1-2]。CLAG方案(克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF)被美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐为难治复发AML的一线挽救性治疗^[2-4]。在前期应用CLAG方案治疗12例难治复发AML患者并获得显著疗效^[5]的基础上,我们将病例数增加至33例,现将结果报告如下。

病例与方法

1. 病例:2014年4月1日至2015年12月9日间收治的33例难治复发AML患者纳入研究。参照文献[6-7]诊断标准,将1~2个足量标准诱导化疗未获得CR的患者诊断为难治AML,复发AML的诊断参照文献[8]。本研究经我院伦理委员会批准。所有患者均签署治疗相关知情同意书。

2. 治疗方案及支持治疗:均采用1个疗程CLAG方案:克拉屈滨 $5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天静脉滴注;阿糖胞苷 $2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天静脉滴注;G-CSF 300 $\mu\text{g}/\text{d}$,第0~5天皮下注射。化疗后监测血常规、肝肾功能。HGB $<60\text{ g}/\text{L}$ 或出现明显贫血症状时输注浓缩红细胞。PLT $<10\times 10^9/\text{L}$ 或出现出血倾向时输注单采血小板。中性粒细胞绝对计数(ANC) $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 时应用G-CSF。所有患者均在普通病房完成治疗。化疗开始后均预防性口服抗真菌药物(前期采用伊曲康唑,后期部分患者改用泊沙康唑)。所有患者服用复方磺胺异噁唑预防卡氏肺孢子菌感染。

3. 疗效评价:当血常规呈恢复趋势、停用G-CSF治疗5 d以上时复查骨髓象。按照文献[8]标准评估疗效,具有分子遗传学异常标志的患者同时评估分子学指标。预后分层采用NCCN指南标准,结合细胞遗传学和分子生物学分为低、中和高危三组。

4. 不良反应评价:根据美国卫生及公共服务部国立卫生研究院国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(CTCAE) v4.02对药物相关不良反应进行评价。

5. 随访:采用门诊、电话等方式进行随访。随访截止至2016年1月6日。中位随访时间为142(9~525)d。无事件生存(EFS)期:从CLAG方案治疗开始至治疗失败、复发各种原因所致死亡的时间;总生存(OS)期:从CLAG方案治疗开始至各种原因死亡或末次随访的时间。治疗相关死亡(TRM):CLAG方案治疗开始至第1次骨髓评估之前的死亡事件。

6. 统计学处理:采用SPSS16.0软件进行数据统计和分析。难治和复发组的疗效比较采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier方法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:全部33例患者中,男16例(48.5%),女17例(51.5%),中位年龄49(14~68)岁。WHO分类(第4版):伴有重现性遗传学异常AML 7例(21.2%),伴有多系病态造血AML 5例(15.2%),治疗相关AML 2例(6.1%),其他类型19例(57.5%)。NCCN危险分层:低危组6例(18.2%),中危组18例(54.5%),高危组9例(27.3%)。染色体正常伴FLT3-ITD基因突变5例(15.2%),其中1例(3.1%)为异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后复发。化疗前血常规(中位数):WBC 3.0(0.9~132.0) $\times 10^9/\text{L}$,HGB 76(49~170)g/L,PLT 40(8~264) $\times 10^9/\text{L}$,骨髓白血病细胞比例中位数为0.290(0.055~0.910)。复发患者16例(48.5%),既往化疗疗程中位数为1(1~2)个;难治患者17例(51.5%),既往化疗疗程中位数为6(5~36)个。5例(15.2%)伴髓外复发。

2. 疗效评价:2例患者(68岁高龄、骨髓增生不良各1例)阿糖胞苷剂量减为 $1\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 第1~5天,其他患者均按照标准剂量完成化疗。1例高白细胞患者的阿糖胞苷提前2 d使用,WBC出现降低趋势后继续完成CLAG化疗。1例患者获CR后继续以CLAG方案巩固1个疗程。1例患者CLAG方案化疗获CR后复发,用CLAG-M方案(CLAG+米托蒽醌)再次获得CR。所有患者均在完成1个疗程

CLAG方案后复查骨髓象,26例(78.8%)患者获CR,骨髓白血病细胞比例中位数为0.002(0~0.005),外周血WBC和PLT恢复正常。难治组CR率低于复发组[64.7%(11/17)对93.8%(15/16), $P=0.041$],两组患者TRM、复发率和死亡率差异无统计学意义(表1)。低危组、中危组、高危组分别有6例(100%)、12例(66.7%)、8例(88.9%)患者获CR,三组间CR率差异无统计学意义($P=0.154$)。高危组中,染色体正常伴FLT3-ITD基因突变的5例患者均获得CR。合并髓外复发的5例患者均获得骨髓CR且髓外病变消失。复发组获得CR的患者中,5例为复发后接受至少1个疗程传统方案挽救化疗失败者。

表1 CLAG方案治疗33例难治复发急性髓系白血病患者
的疗效[例(%)]

组别	例数	CR	TRM	复发	死亡
复发组	16	15(93.8)	0	5(31.2)	5(31.2)
难治组	17	11(64.7)	3(17.6)	5(29.4)	8(47.1)
<i>P</i> 值		0.041	0.078	0.909	0.353

注:CR:完全缓解;TRM:治疗相关死亡;CLAG方案:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF

3. 不良反应:所有患者化疗后均出现4级白细胞减少和血小板减少。WBC最低值中位数为0.06(0.01~0.29) $\times 10^9/L$,粒细胞缺乏时间中位数为17(8~32)d。HGB最低值中位数为53(29~95)g/L,红细胞输注量中位数为10(0~30)U。PLT最低值中位数为5(1~21) $\times 10^9/L$,单采血小板输注量中位数为7(2~16)U。所有患者在粒细胞缺乏期均合并发热,其中22例患者感染部位明确:肺部感染13例(39.4%),肛周脓肿6例(18.2%),肠道感染1例(3.0%),急性阑尾炎1例(3.0%),口腔感染1例(3.0%)。血培养阳性11例次(33.3%)(其中1例患者2次阳性),其中大肠埃希菌5例次(15.2%),金黄色葡萄球菌3例次(9.1%),鲍曼不动杆菌1例次(3.0%),阴沟肠杆菌1例次(3.0%),屎肠球菌1例次(3.0%)。丙氨酸转氨酶异常12例(36.4%),胆红素升高15例(45.5%),血清肌酐升高2例(6.1%),治疗后均恢复正常。治疗相关早期死亡3例(9.1%),均死于肺部感染所致咯血。

4. 移植情况:获得CR后5例(15.2%)患者完成allo-HSCT,其中同胞全合、无关供者全相合、半相合供者分别为2、2、1例。移植后1例患者复发死亡,

2例死于急性移植物抗宿主病(aGVHD),2例存活至今。

5. 生存分析:全部33例患者中位随访时间为142(9~525)d,中位EFS期为230(9~525)d,中位OS期为419(9~525)d。复发10例(30.3%)。死亡13例(39.4%),3例(9.1%)死于治疗相关并发症,2例(6.1%)死于aGVHD,其余6例患者死于疾病复发进展。按照年龄(<60岁/ ≥ 60 岁)、性别(男/女)、预后分层(低危/中危/高危)、疾病状态(难治/复发)、治疗反应[CR/未缓解(NR)]以及是否行allo-HSCT进行分组比较,CR患者中位EFS、OS期均长于NR患者[250(36~525)d对25(9~162)d, $P < 0.001$;447(38~525)d对52(9~162)d, $P < 0.001$](表2)。

表2 CLAG方案治疗33例难治复发急性髓系白血病患者
无事件生存(EFS)期和总生存(OS)期的影响因素分析
[d,*M*(范围)]

因素	例数	EFS期		OS期	
		结果	<i>P</i> 值	结果	<i>P</i> 值
年龄			0.159		0.758
<60岁	25	250(13~525)		419(13~525)	
≥ 60 岁	8	141(9~317)		230(9~457)	
性别			0.106		0.386
男	16	165(9~480)		250(9~480)	
女	17	270(28~525)		419(28~525)	
疾病状态			0.516		0.216
难治	17	165(9~525)		165(9~525)	
复发	16	250(25~317)		419(27~457)	
危险分层			0.414		0.097
低危	6	250(74~270)		250(74~419)	
中危	18	165(9~404)		230(9~447)	
高危	9	162(55~525)		457(66~525)	
治疗反应			<0.001		<0.001
CR	26	250(36~525)		447(38~525)	
NR	7	25(9~162)		52(9~162)	
allo-HSCT			0.382		0.617
是	5	250(202~525)		250(202~525)	
否	28	165(9~480)		447(9~480)	

注:CR:完全缓解;NR:未缓解;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;CLAG方案:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF

讨 论

难治AML患者的1年OS率低于20%,复发AML同样预后不良,AML1-ETO阳性复发AML患者的3年OS率也低于25%^[1]。allo-HSCT是难治复发AML的重要挽救手段,CR阶段移植的效果优于

NR状态下强行移植^[9],因此,选择合适的再诱导化疗方案达到CR以获得allo-HSCT机会至关重要。

MAE方案(米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷)是难治复发AML的挽救性化疗的传统方案,其CR率为23.8%~66.0%^[2,10-11]。在一项回顾性研究中,CLAG与MAE方案的CR率分别为37.9%、23.8%,但中位OS期仅分别为7.3、4.5个月^[2],提示CLAG方案并不能改善长期生存,CR后获得allo-HSCT机会才是其价值所在。FLAG方案(氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF)是另外一个常用方案,其CR率为30%~45%^[12-14]。国内采用半量阿糖胞苷的改良FLAG方案治疗难治复发AML的CR率达43%,优于CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF)的21%^[15]。用克拉屈滨替代氟达拉滨而组成的CLAG方案除了具有相似的预激和与阿糖胞苷相互作用等机制外,还存在显著的差别:氟达拉滨单药对AML无明显作用,而克拉屈滨单药对AML有效,尤其对M₃型效果显著^[16]。目前并没有对FLAG与CLAG方案疗效进行比较的研究结果,但前瞻性随机对照研究证实,在标准DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷)基础上加用氟达拉滨并不能改善疗效,克拉屈滨则可以显著改善CR率和OS率^[17],提示CLAG方案可能优于FLAG方案。

本组病例中,尽管复发组既往化疗疗程数多于难治组,但1个疗程CLAG方案的CR率高达93.8%,其中5例复发后接受至少1个疗程传统方案挽救性化疗失败者更换CLAG方案后获得CR。对这些复发后二线使用CLAG方案的患者而言,复发后首选的传统挽救方案可以作为自身对照,为CLAG方案优于传统挽救性治疗方案提供证据。与复发组相比,原发难治AML治疗更为困难。Hänel等^[18]的研究中,难治、复发患者的CR率分别为41.6%、70.6%。本组患者中,难治组CR率低于复发组,提示AML的原发与继发耐药机制可能有所不同。

CLAG方案虽然具有较高CR率,但不能使患者长期维持CR状态^[2]。除allo-HSCT外,在CLAG方案基础上加用米托蒽醌(CLAG-M方案)有可能延长CR期。Wrzesień-Kuś等^[4]应用CLAG方案治疗难治复发AML,1年无病生存(DFS)率仅为29%,与我们的研究结果相似。Wrzesień-Kuś等^[19]在此后的研究中改用CLAG-M方案,1年DFS率为68.6%。本组病例中,有1例CLAG方案化疗获得CR后复发的深度治疗患者,更换CLAG-M方案后再次获得CR。

Wierzbowska等^[20]采用CLAG-M方案治疗114例难治复发AML患者,细胞遗传学低危、中危、高危三组患者的CR率分别为100%、54%和44%。除了CR率外,多数文献证实,细胞遗传学高危难治、复发AML患者DFS率和OS率较低^[20-22]。在我们的研究中,低危患者CR率高于中高危患者,但与EFS和OS不相关,不排除样本量小的缘故。此外,对于某些特殊类型AML患者,CLAG方案可能具有特别优势。染色体正常伴FLT3-ITD突变AML患者预后极差,目前常用化疗方案的CR率约50%,复发率高达75%,中位OS期仅为6~12个月^[23]。本组5例染色体正常伴FLT3-ITD突变患者(1例为allo-HSCT后复发)均获得CR。

CLAG方案骨髓抑制较重。本组所有患者均出现4级白细胞减少和血小板减少,粒细胞缺乏期均出现发热,血流感染的发生率高达33.3%。通过密切监测病情、积极调整抗感染治疗、及时输注血液制品等手段,在不进入层流病房的条件下,不良反应得到良好的控制。通过对阿糖胞苷剂量的调整,1例68岁高龄患者也顺利完成化疗。但是,阿糖胞苷剂量下调对CR率和长期生存的影响,需要进行更多的临床研究。此外,重视真菌感染预防也是治疗成功的重要保障。AML诱导治疗中,泊沙康唑预防可以显著降低真菌感染率^[24],本组后期病例也多用泊沙康唑进行预防。

本组病例资料显示,CLAG方案对难治复发AML疗效明确,复发和FLT3-ITD突变患者具有较高的CR率,但不能长期维持CR。CLAG方案骨髓抑制程度较重,良好的感染管理是治疗成功的重要保障。本研究样本量较小,且属于单中心结果,结论具有较大的局限性。

参考文献

- [1] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1766-1771. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [2] Price SL, Lancet JE, George TJ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(3):301-304. doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.002.
- [3] Martin MG, Welch JS, Augustin K, et al. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(4):298-301.

- doi: 10.3816/CLM.2009.n.058.
- [4] Wrzesień- Kuś A, Robak T, Lech- Marańda E, et al. A multicenter, open, non- comparative, phase II study of the combination of cladribine (2- chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia- a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) [J]. *Eur J Haematol*, 2003, 71 (3):155- 162. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x.
- [5] 张岩, 张薇, 张梅, 等. CLAG方案治疗难治复发急性髓系白血病的初步研究[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(11): 654-657. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.11.004.
- [6] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2010, 115(3):453-474. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [7] Thol F, Schlenk RF, Heuser M, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(3): 319-327. doi: 10.1182/blood-2014-10-551911.
- [8] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-134.
- [9] Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, et al. Comparison of reduced- intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(21):2535-2552. doi: 10.1089/scd.2014.0123.
- [10] Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate- dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(7):1210-1214.
- [11] Greenberg PL, Lee SJ, Advani R, et al. Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valsopodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high- risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995) [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6):1078-1086. doi: 10.1200/JCO.2004.07.048.
- [12] Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G- CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 1998, 58(2):105-109.
- [13] Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1997, 99(4):939-944. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.4763281.x.
- [14] 王彪, 杨斌, 董伟民, 等. FLAG方案诱导FLT3突变急性髓系白血病缓解后IBu方案预处理的自体造血干细胞移植疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(7): 653-655. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.07.019.
- [15] 王涛, 马梁明, 朱秋娟, 等. 改良FLAG与CAG方案对复发难治性急性髓系白血病的疗效对比研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (11): 966- 969. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2014.11.003.
- [16] Krance RA, Hurwitz CA, Head DR, et al. Experience with 2- chlorodeoxyadenosine in previously untreated children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic diseases [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11):2804-2811.
- [17] Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (20):2441- 2448. doi: 10.1200/JCO.2011. 37.1286.
- [18] Hänel M, Friedrichsen K, Hänel A, et al. Mito- flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Onkologie*, 2001, 24(4):356-360. doi: 10.1159/000055107.
- [19] Wrzesień- Kuś A, Robak T, Wierzbowska A, et al. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2- chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony- stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84 (9):557- 564. doi: 10.1007/s00277-005-1046-0.
- [20] Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G- CSF (CLAG- M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(2):115-126. doi: 10.1111/j.1600- 0609.2007.00988.x.
- [21] Kern W, Schoch C, Haferlach T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high- dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S- HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities [J]. *Leukemia*, 2000, 14 (2):226-231.
- [22] Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse [J]. *Leukemia*, 2004, 18 (2):293- 302. doi: 10.1038/sj.leu. 2403243.
- [23] Kainz B, Heintel D, Marculescu R, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv (16) [J]. *Hematol J*, 2002, 3(6):283-289.
- [24] Ananda- Rajah MR, Grigg A, Downey MT, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12- year period [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3):459-463. doi: 10.3324/haematol.2011.051995.

(收稿日期:2016-02-12)

(本文编辑:徐茂强)