

CLAG-M/I 方案治疗儿童复发/难治急性髓系白血病的临床疗效和安全性分析

李慧敏 王娅萍 黄婕 薛瑶 孙晓燕 方拥军

南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 南京 210003

通信作者: 方拥军, Email: fyj322@189.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.013

The efficacy and safety of CLAG-M/I regimen for relapsed or refractory acute myeloid leukemia in children

Li Huimin, Wang Yaping, Huang Jie, Xue Yao, Sun Xiaoyan, Fang Yongjun

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Medical University, Nanjing 210003, China

Corresponding author: Fang Yongjun, Email: fyj322@189.cn

儿童复发/难治急性髓系白血病(AML)往往对一线治疗药物耐药,最终预后极差。因此,寻找更为有效安全的化疗方案再次获得缓解并桥接移植,对于改善这部分儿童的预后至关重要。2002年,波兰成人白血病协作组(PALG)首次使用CLAG-M(克拉屈滨、大剂量阿糖胞苷、米托蒽醌及G-CSF)方案治疗成人复发/难治AML患者,取得了较高的缓解率^[1]。我国复发/难治AML指南亦推荐对一般情况及耐受性好的患者采用包括CLAG±M/I(克拉屈滨、阿糖胞苷、G-CSF,可加用米托蒽醌或去甲氧柔红霉素)方案在内的强烈化疗方案^[2]。然而,目前儿童复发/难治AML尚缺乏统一的化疗方案。因此我们基于以上的临床研究及指南,采用CLAG-M/I方案治疗儿童复发/难治AML,观察这部分患者的临床特征及治疗反应,以评估该方案在儿童患者中的疗效和安全性。

病例与方法

1. 病例: 2019年2月至2021年7月南京医科大学附属儿童医院9例确诊为复发/难治AML的儿童患者纳入研究。AML的诊断标准依据2016年WHO髓系肿瘤和急性白血病分类修订版^[3],根据骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(MICM)确诊。复发性AML诊断标准:完全缓解(CR)后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞≥5%(除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或髓外出现白血病细胞浸润。难治性AML诊断标准:经过标准方案治疗2个疗程无效的初治病例;CR后经过巩固强化治疗,12个月内复发者;12个月后复发但经过常规化疗无效者;2次或多次复发者;髓外白血病持续存在者。纳入标准如下:①符合复发/难治AML(除外M₃)诊断标准;②年龄<18岁;③预期生存期≥8周;④与监护人充分沟通并获得同意,同时签署知情

同意书;8岁以上儿童告知本人,并签署知情同意书。全部入组患儿均采用CLAG-M/I方案治疗。本研究得到南京医科大学附属儿童医院医学伦理委员会的批准(批件号:202004019-1)。

2. 治疗方案:所有患儿均接受1~2个疗程CLAG-M/I方案化疗。考虑到阿糖胞苷与克拉屈滨联用有严重的骨髓抑制作用,我们对成人CLAG方案进行了调整,选择了复发难治性AML中国诊疗指南^[2]推荐的最小阿糖胞苷剂量。CLAG-M/I方案具体包括:克拉屈滨5 mg/m²,静脉滴注(静滴)2 h,第1~5天;阿糖胞苷1 g/m²,静滴,第1~5天;G-CSF 5 μg/kg,皮下注射,第0~5天(以化疗前1天为第0天);米托蒽醌或伊达比星8 mg/m²,静滴,第1~3天。研究后期由于米托蒽醌无法供应,我们用伊达比星代替米托蒽醌治疗部分患者。

1个疗程获得CR的患者,尽快给予异基因造血干细胞移植(allo-HSCT);1个疗程未缓解(NR)或部分缓解(PR)的患者,进行第2个疗程化疗,CR后尽快进行allo-HSCT;仍未获得CR的患者,退出该方案,开展个体化治疗。

3. 疗效与安全性评估:CR:骨髓增生正常,幼稚细胞≤5%,流式细胞术(FCM)微小残留病(MRD)转阴;PR:骨髓增生正常,幼稚细胞6%~19%;NR:骨髓幼稚细胞≥20%。疗效评估在治疗的第21天或第28天进行。如第21天达CR,则不需要进行第28天评估。

安全性评估基于化疗的不良反应,根据WHO急性和亚急性毒副反应分度标准分为0~4度^[4]。我们观察的不良反应包括骨髓抑制、感染、肝脏毒性以及胃肠道反应、皮肤黏膜损害等。

4. 随访:通过定期门诊就诊以及电话回访的方式进行随访。随访的内容包括治疗相关不良反应、疾病进展、复发或

者死亡。末次随访时间为2021年9月22日。中位随访时间为16.8(2.3~27.9)个月。

结 果

1. 患者的临床特征:9例患儿中,7例为难治性AML,2例为复发性AML(移植后);男6例,女3例。中位发病年龄为8.25(1.7~13.5)岁。所有患儿既往均接受至少两个疗程常规化疗(蒽环类药物联合标准剂量阿糖胞苷)。MICM检查结果等临床资料见表1。

2. 疗效:患儿的治疗反应如表2所示。使用CLAG-M/I方案1个疗程后,6例患儿CR;1例患儿PR,接受了第2个疗程治疗,并最终获得CR;7例CR患儿后续均进行了allo-HSCT。截至末次随访时间,7例患儿处于CR状态,例8复查骨髓细胞形态学及MRD均阴性,但出现RUNX1-RUNX1T1融合基因转阳,予以氟达拉滨及干扰素治疗过程中。

2例患儿(例3和例7)在使用1个疗程CLAG-M/I方案后骨髓幼稚细胞比例持续增高,后续改为其他方案治疗仍未缓解,行脐血造血干细胞移植。例3最终由于疾病进展于确诊10个月后死亡;例7在移植后达到短暂缓解(114 d),但之后出现髓外联合骨髓复发,在诊断AML 12个月后死亡。

3. 不良反应:我们分析了治疗过程中出现的所有不良反应,结果见表3。骨髓抑制是最常见的不良反应,表现为三系血细胞的减少。9例患儿均出现不同程度的骨髓抑制。3例患者表现为IV度贫血。IV度中性粒细胞和血小板减少的中位持续时间为22(18~44)d及26(18~44)d。

9例患儿均出现粒细胞缺乏伴感染症状,其中例6出现感染性休克,给予积极抗休克治疗后很快好转。使用抗生素的中位时间为12(9~41)d。2例患儿(例1和例7)出现明显的皮肤黏膜损伤。例1化疗后出现阴茎红肿,有触痛,龟头分泌物中培养出白色假丝酵母菌,予制霉菌素涂抹、苯扎氯

铵浸泡治疗后缓解。例7在化疗过程中出现肛周脓肿,予全身及局部抗感染治疗后好转。

胃肠道症状主要表现为呕吐、腹泻等症状,给予止吐、止泻等对症治疗后均好转。9例患儿转氨酶、胆红素等指标未见明显升高。

表2 CLAG-M/I方案用于儿童复发/难治急性髓系白血病的疗效

例号	诊断	治疗方案	疗效		allo-HSCT	转归 ^a	存活时间(月)
			1个疗程	2个疗程			
1	难治	CLAG-M	CR	/	是	存活	28.5
2	难治	CLAG-M	PR	CR	是	存活	31.0
3	难治	CLAG-M	NR	/	是	死亡	10.6
4	难治	CLAG-I	CR	/	是	存活	20.4
5	难治	CLAG-I	CR	/	是	存活	18.8
6	复发	CLAG-I	CR	/	是	存活	27.8
7	难治	CLAG-I	NR	/	是	死亡	12.0
8	难治	CLAG-I	CR	/	是	存活	10.3
9	复发	CLAG-I	CR	/	是	存活	12.6

注:CLAG-M:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF+米托蒽醌;CLAG-I:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF+伊达比星;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;/:不适用。^a截至2021年9月22日

讨 论

儿童AML患者异质性较大,预后往往较差,化疗耐药导致的复发和难治是其死亡的主要原因。尽管大多数指南建议此类患儿行allo-HSCT,但移植前骨髓达缓解是决定长期生存的关键^[5]。

既往研究表明,克拉屈滨不仅具有直接的抗白血病作用,而且能够增加细胞内阿糖胞苷胞苷三磷酸(CTP)浓度,

表1 9例CLAG-M/I方案治疗复发/难治急性髓系白血病(AML)患儿的临床资料

例号	性别	初诊年龄(岁)	FAB分型	初诊WBC($\times 10^9/L$)	染色体核型	融合基因	AML相关突变
1	男	8.25	M ₂	103.80	46,XY[4]	阴性	WT,KRAS
2	男	11.9	M ₄	4.02	45,XY,-7[20]	阴性	CSF3R,KRAS,PTPN11,SETBP1,ASXL1,EVI1
3	女	5.0	M ₃	27.33	47,XX[13]	阴性	KRAS,EVI1
4	男	6.8	M ₂	81.49	46,XY,?del(9)(q22)[6]/46,XY[14]	阴性	FLT3-ITD
5	男	12	M ₄	128.23	46,XY[15]	阴性	FLT3-ITD,WT1
6	女	13.5	M ₁	41.42	46-48,XX,?t(2;17)(q31q25),t(16;21)(p11;q22)[cp20]	TLS-ERG	BCORL1
7	男	1.6	M ₁	7.39	46,XY[20]	CBF2AT3-GLIS2	NOTCH1
8	女	9.9	M ₂	4.89	46,XX[20]	RUNX1-RUNX1T1	KIT
9	男	1.7	M ₃	23.68	47,XY,t(8:22)(p11.2;q13),+der(8)t(8:22)[14]/46,XY[6]	阴性	KMT2CNM-170606.2

注:CLAG-M/I:克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF+米托蒽醌/伊达比星

表 3 9 例 CLAG-M/I 方案治疗复发/难治急性髓系白血病患儿的不良反应

例号	中性粒细胞 恢复时间(d)	血小板恢复 时间(d)	HGB 下降	感染情况	抗生素使用 时间(d)	肝脏损伤	胃肠道症状
1	20	18	IV 度	龟头炎	9	I 度	III 度
2	20	26	IV 度	脓毒血症	36	I 度	II 度
3	30	30	III 度	脓毒血症	25	II 度	无
4	18	19	III 度	脓毒血症	11	II 度	无
5	22	23	III 度	脓毒血症	12	无	无
6	30	31	III 度	脓毒血症	20	无	II 度
7	44	44	IV 度	肛周脓肿	41	无	无
8	24	26	III 度	脓毒血症	23	无	I 度
9	22	22	III 度	脓毒血症	23	无	III 度

注:CLAG-M/I: 克拉屈滨 + 阿糖胞苷 + G-CSF + 米托蒽醌/伊达比星

与阿糖胞苷协同抑制白血病细胞生长,最大程度地减少残留病^[6-7]。2017年,Fridle等^[8]采用CLA-Ida(克拉屈滨、阿糖胞苷、伊达比星)方案治疗成人复发AML患者,治疗相关死亡率为5.9%,CR率达52.9%。多项研究表明,CLAG-M/I方案在成人复发/难治AML中有显著的抗肿瘤活性和安全性,已被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南列为成人复发/难治AML一线治疗方案^[1,8-10]。我国诊疗指南也建议对一般情况及耐受性好的复发/难治AML患者采用包括CLAG±M/I在内的强烈化疗方案^[2]。

CLAG±M/I方案在儿童复发/难治AML中的临床使用经验相对较少。Ruan等^[11]分别在20例和35例复发/难治AML患儿中比较了CLAG-M方案(克拉屈滨5 mg·m⁻²·d⁻¹,阿糖胞苷2 g·m⁻²·d⁻¹,G-CSF以及米托蒽醌)和MEC/IEC方案(米托蒽醌/伊达比星、依托泊苷、阿糖胞苷)的疗效和不良反应,结果提示CLAG-M组(80%)的总体反应率(ORR)显著高于MEC/IEC组(51%)。Zhang等^[12]采用改良CLAG(克拉屈滨9 mg·m⁻²·d⁻¹,阿糖胞苷400 mg·m⁻²·d⁻¹,G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹)方案治疗12例儿童复发/难治AML患者,1个及2个疗程后CR患儿分别为8例和9例;1例患儿死于严重感染。

考虑到化疗药物的不良反应,我们对成人CLAG方案^[2]进行了减少剂量的调整:阿糖胞苷为1 g·m⁻²·d⁻¹、米托蒽醌/伊达比星为8 mg·m⁻²·d⁻¹。在使用1或2个疗程后,9例患儿中有7例获得CR,5例为难治性AML,2例为移植后复发AML。我们的缓解率与既往使用CLAG方案治疗儿童复发/难治AML的缓解率相近^[11-12],且未出现严重不良反应。最主要的不良反应为骨髓抑制和感染,但通过积极控制感染及支持治疗均恢复良好。

2例患儿使用CLAG-M/I方案后骨髓仍然未缓解,考虑到患儿存在原发耐药,可能与特殊的基因类型有关。例3EVII高表达,同时存在KRAS突变;例7存在CBF2AT3-GLIS2融合基因以及NOTCH1:NM-017617突变。已有研究报道上述基因异常极易导致原发耐药,预后极差。此类患者

对多种化疗方案均不敏感,采用免疫治疗或靶向治疗,是今后研究的方向。Sadeghian等^[13]揭示EVII高表达与儿童AML预后无明显相关性;而KRAS基因和NOTCH基因过表达可降低AML患者的CR率以及总生存率^[14-15]。对于原发耐药的患儿,也可以通过人源肿瘤异种移植模型体内药效学检测(PDXTX)等手段选择更为有效的化疗药物,为他们再次获得缓解提供机会。

对于儿童复发/难治AML,通过再诱导化疗获得CR后再行造血干细胞移植非常重要,而基于克拉屈滨的CLAG-M/I方案对于这些患儿来说是一个安全有效的化疗选择。

本研究的局限性在于样本量较小且随访时间较短。我们会对符合条件的复发/难治AML患儿继续采用CLAG-M/I方案诱导化疗,并对他们进行长期持续随访。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李慧敏:起草文章、采集数据、分析/解释数据;王娅萍:酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导;黄婕、薛瑶:实施研究、统计分析、技术或材料支持、支持性贡献;孙晓燕:采集数据、分析数据;方拥军:酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (3): 183- 184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2017.03.002.

[3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms

- and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391- 2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [4] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67 (5): 1025- 1039. DOI:10.1016/j.jaad.2012.02.010.
- [5] Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, et al. The differential effect of disease status at allogeneic hematopoietic cell transplantation on outcomes in acute myeloid and lymphoblastic leukemia [J]. Ann Hematol, 2021, 100(12):3017-3027. DOI: 10.1007/s00277-021-04661-2.
- [6] Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias [J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44 (3):391- 409. DOI: 10.1080/1042819021000035608.
- [7] Pan Q, Li J. Efficacy and safety of cladribine addition to induction treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. Hematology, 2021, 26 (1):577-587. DOI: 10.1080/16078454.2021.1962047.
- [8] Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA- Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58 (5):1068-1075. DOI: 10.1080/10428194.2016.1235274.
- [9] Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17 (6):721- 749. DOI: 10.6004/jncn.2019.0028.
- [10] Jaglal MV, Duong VH, Bello CM, et al. Cladribine, cytarabine, filgrastim, and mitoxantrone (CLAG-M) compared to standard induction in acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome after azanucleoside failure [J]. Leuk Res, 2014, 38 (4): 443-446. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.010.
- [11] Ruan M, Liu LP, Zhang AL, et al. Improved outcome of children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia by addition of cladribine to re-induction chemotherapy [J]. Cancer Med, 2021, 10(3):956-964. DOI: 10.1002/cam4.3681.
- [12] Zhang N, Shao JB, Li H, et al. Re-induction with modified CLAG regimen in relapsed or refractory acute myeloid leukemia in children bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. World J Pediatr, 2020, 16 (2):152- 158. DOI: 10.1007/s12519-019-00321-8.
- [13] Sadeghian MH, Rezaei DZ. Prognostic Value of EVI1 Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review [J]. Iran J Pathol, 2018, 13(3):294-300.
- [14] Takam KP, Dal Collo G, Resci F, et al. Notch Signaling Molecules as Prognostic Biomarkers for Acute Myeloid Leukemia [J]. Cancers (Basel), 2019, 11 (12): 1958. DOI: 10.3390/cancers11121958.
- [15] Matsuo H, Yoshida K, Nakatani K, et al. Fusion partner-specific mutation profiles and KRAS mutations as adverse prognostic factors in MLL-rearranged AML [J]. Blood Adv, 2020, 4 (19): 4623-4631. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002457.

(收稿日期:2021-10-09)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部