

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.06.012

论著·临床研究

氯法拉滨治疗儿童复发/难治性急性淋巴细胞性白血病的疗效分析

锁盼 张乐萍 吴珺 陆爱东 王彬 左英熹 程翼飞 刘桂兰

(北京大学人民医院儿科,北京 100044)

[摘要] 目的 探讨氯法拉滨应用于儿童复发/难治性急性淋巴细胞性白血病的疗效和不良反应。方法 26例复发/难治性急性淋巴细胞性白血病患者接受氯法拉滨单药治疗,男22例,女4例,中位年龄9.5岁(4~17岁)。患儿均接受连续5 d静脉滴注氯法拉滨(52 mg/m²,每次超过2 h),其中13例患儿接受连续2次氯法拉滨单药化疗,1例患儿接受连续3次氯法拉滨单药化疗。结果 26例患儿第1次氯法拉滨化疗后11例(42%)获完全缓解,7例(27%)获部分缓解,总有效率69%,8例(31%)未缓解。26例患儿中,13例继续给予第2次氯法拉滨化疗后11例(85%)获完全缓解,1例(8%)部分缓解,1例(8%)未缓解。其中1例患儿接受3次氯法拉滨化疗均获完全缓解。化疗的不良反应主要为中性粒细胞减少、感染、肝功能损害、胃肠道反应,无化疗相关死亡病例。结论 氯法拉滨治疗儿童复发/难治性急性淋巴细胞性白血病有一定疗效,不良反应可以耐受,是一种新的治疗选择。

[中国当代儿科杂志,2013,15(6):444-447]

[关键词] 氯法拉滨;急性淋巴细胞性白血病;复发/难治性;儿童

Therapeutic effect of clofarabine in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia

SUO Pan, ZHANG Le-Ping, WU Jun, LU Ai-Dong, WANG Bin, ZUO Ying-Xi, CHENG Yi-Fei, LIU Gui-Lan. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhanglep@yahoo.com)

Abstract: Objective To explore the efficacy and adverse effects of clofarabine for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children. **Methods** Twenty-six pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia were treated with clofarabine. There were 22 males and 4 females, with a mean age of 9.5 years (ranging from 4 to 17 years). They received clofarabine 52 mg/m² intravenously over 2 hours daily for 5 days. Thirteen patients received two cycles and one patient received three cycles. **Results** In the first cycle of clofarabine, complete remission was obtained in 11 children (42%) and partial remission was obtained in 7 children (27%). Eight children (31%) were considered unresponsive. In the second cycle, 11 (85%) of the 13 children obtained complete remission, 1 (8%) partial remission and 1 (8%) was unresponsive. One child received three cycles and obtained complete remission in each cycle. The common adverse events were myelosuppression, infection, liver dysfunction and gastrointestinal adverse reactions. There were no chemotherapy-related deaths. **Conclusions** Clofarabine is effective in the treatment of children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and its adverse effects can be tolerated. Clofarabine could be a promising new treatment for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(6):444-447]

Key words: Clofarabine; Acute lymphoblastic leukemia; Relapsed/refractory; Child

近年儿童急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的5年无病生存率达80%以上,然而复发或对一线化疗耐药的ALL患儿的预后仍然很差^[1]。复发/难治性ALL的治疗比较困难,主要障碍在于加大化疗剂量、缩短化疗间隔毒性大,但缓解率低^[2],主要与肿瘤细胞对多种一线化

疗药耐药相关^[3]。所以开发新型药物是当前解决这一难题的主要途径之一^[4]。

氯法拉滨是第二代嘌呤核苷类衍生物,用于治疗1~21岁儿童复发/难治性白血病,国外报道总体反应率高并且耐受性好,并没有不可预知的不良反应^[5],但国内相关报道较少。本研究收集2009年

[收稿日期]2012-11-15;[修回日期]2012-12-18

[作者简介]锁盼,女,博士研究生。

[通信作者]张乐萍,教授。

6 月至 2011 年 12 月我科收治的 26 例复发/难治性 ALL 患儿应用氯法拉滨的临床资料,对其治疗方案、治疗疗效和不良反应进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2009 年 6 月至 2011 年 12 月我科收治的复发/难治性 ALL 患儿 26 例,其中男 22 例,女 4 例,中位年龄 9.5 岁(4~17 岁)。所有患儿均按细胞形态学-免疫学-细胞遗传学-分子遗传学分型诊断,符合复发或难治 ALL 的诊断标准^[6](难治是指经常规诱导方案 2 个疗程未达完全缓解,复发是指经常规诱导化疗达完全缓解后复发)。26 例患儿中,难治性 ALL 1 例,在外院按 CCLG-2008 中危方案给予长春新碱-柔红霉素-左旋门冬酰胺酶-强的松(VDLP)诱导化疗及环磷酰胺-阿糖胞苷-巯嘌呤(CAM)方案均未缓解。复发患儿 25 例,均为骨髓复发,其中 1 例合并睾丸复发。第 1 次完全缓解距首次复发的中位时间为 17 个月(1~105 个月)。2 次及 2 次以上复发者为 10 例。24 例 B 细胞型 ALL 中有 3 例融合基因 TEL-ABL 阳性患儿,均为晚期复发(复发时间距初诊时间>18 个月),1 例融合基因 E2A-PBX1 阳性患儿为早期复发(复发时间距初诊时间≤18 个月)。2 例 T 细胞型 ALL,其中 1 例融合基因 BCR-ABL(190)阳性为早期复发。所有患儿监护人均签署知情同意书。26 例患儿临床资料见表 1。

1.2 化疗方法

氯法拉滨(浙江贝达药业有限公司)单药具体方案:用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液将氯法拉滨注射液稀释,最终浓度小于 0.2 mg/mL。每次剂量为 52 mg/m²,每日 1 次,静脉滴注(注射时间不小于 2 h),连续给药 5 d。化疗过程中同时每日给予地塞米松 5 mg/m² 预防毛细血管渗漏综合征。常规应用止吐、护肝等药物治疗,并给予适当水化和碱化。1 名患儿因出现疑似毛细血管渗透综合征减量。化疗过程中根据患儿治疗情况给予三联腰穿鞘注预防中枢神经系统白血病。若患儿能耐受氯法拉滨化疗,无明显毒副作用,待血象回升至正常,可给予下一次氯法拉滨化疗,化疗方法同前。13 例患儿给予连续 2 次氯法拉滨化疗,1 例患儿给予连续 3 次氯法拉滨化疗。

1.3 支持治疗

常规采取各种预防感染措施,包括房间紫外消毒,复方氯己定漱口,坐浴,保持鼻腔湿润。常规给予口服复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫肺炎。白细胞

表 1 26 例复发/难治性 ALL 患儿的临床资料

[n=26,例(%)]

项目	例数	有效	无效	P 值
性别				
男	22	14(64)	8(36)	0.277
女	4	4(100)	0(0)	
年龄				
1 岁~	13	8(62)	5(38)	0.046
≥10 岁	13	10(77)	3(23)	
复发时间				
≤18 个月	14	9(64)	5(36)	0.683
>18 个月	11	9(82)	2(18)	
复发次数				
1 次	15	14(93)	1(7)	0.184
≥2 次	10	4(40)	6(60)	
免疫表型				
B	24	18(75)	6(25)	0.086
T	2	0(0)	2(100)	
染色体				
正常核型	7	5(71)	2(29)	-
异常核型	11	8(73)	3(27)	
未查	8	5(63)	3(38)	
阳性基因				
TEL-ABL	3	2(67)	1(33)	-
E2A-PBX1	1	0(0)	1(100)	
BCR-ABL	1	0(0)	1(100)	
WT1	11	8(73)	3(27)	
IgH	8	7(88)	1(13)	
TCRδ	5	4(80)	1(20)	

注:复发时间为确诊复发距离初诊的时间。异常核型包括超二倍体 2 例,复杂核型 7 例,t(9; 22; 12)(q34; q11; p12)1 例,t(2; 16)(q23; q24)1 例。

小于 1.5 × 10⁹/L 时给予粒细胞集落刺激因子每日 3~5 μg/kg(最大量 300 μg)至白细胞大于 3 × 10⁹/L。及时输注浓缩红细胞以纠正贫血,输注血小板降低出血风险。出现感染时及时应用广谱抗生素,积极寻找感染源和致病菌调整敏感抗生素,同时给予经验性预防真菌治疗。监测重要脏器功能。

1.4 疗效评估

治疗过程中记录患儿临床症状、体征,定期监测心电图、肝肾功能、血糖及外周血细胞数目及形态学检查,检测用药前后的骨髓细胞形态学、微小残留病及染色体。1 个疗程完成后分析疗效,疗效标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[6]。根据患儿临床表现、外周血细胞形态、骨髓细胞形态学,分为完全缓解、部分缓解及未缓解 3 级,完全缓解和部分缓解被认为临床有效。每次疗程结束后,当外周血白细胞数目恢复接近正常时复查骨髓。不良反应分级采用世界卫生组织抗癌药物常见不良反

应分级进行判定^[7]。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,计数资料比较采用 Fisher 精确概率法计算 P 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

26 例患儿中第 1 次氯法拉滨化疗后 11 例(42%)骨髓形态学完全缓解,其中 8 例流式细胞微小残留病监测为阳性,比例在 0.03% ~ 13.85%。7 例(27%)部分缓解,8 例(31%)未缓解。能耐受化疗反应的患儿,待血象回升后继续给予氯法拉滨化疗。13 例患儿继续给予第 2 次氯法拉滨化疗,11 例(85%)获完全缓解,其中流式细胞微小残留病监测 4 例为阳性,比例为 0.25% ~ 18.89%。1 例(8%)部分缓解,1 例(8%)未缓解。1 例融合基因 TEL-ABL1 阳性患儿连续给予 3 次氯法拉滨化疗均获骨髓形态学完全缓解,融合基因 TEL-ABL1 定量由 571.7% 降至 23.7%。CCLG2008 中危方案化疗 2 疗程未缓解的患儿,给予 1 轮氯法拉滨化疗获得骨髓形态学完全缓解,骨髓微小残留病为 2.01%,继续给予第 2 次氯法拉滨化疗复查骨髓形态学完全缓解,骨髓微小残留病阴性,后行骨髓移植治疗。1 例 E2A-PBX1 阳性患儿在外院规律化疗共复发 3 次,给予氯法拉滨化疗仍未缓解。2 例 T 细胞型 ALL 均未缓解。

2.2 不良反应

所有患儿在化疗后均出现严重的骨髓抑制,血液学不良反应均达 4 级。中性粒细胞数降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下,平均持续时间为 15 d;血小板降低至 $20 \times 10^9/L$ 以下,持续平均时间为 12 d。11 例患儿出现发热,其中 3 例出现严重肺部感染,4 例出现口腔感染,3 例出现肛周感染,经积极抗感染治疗,感染均得到有效控制。恶心、呕吐为主要的胃肠道反应,3 例(12%) 1 级,9 例(36%) 2 级。20 例出现血清转氨酶及胆红素升高,3 例(12%) 1 级,8 例(32%) 2 级,2 例(8%) 3 级,7 例(28%) 4 级,均为暂时性,给予保肝治疗后可恢复正常。1 例(4%)出现血尿。其中有 1 例化疗第 2 天出现发热,呼吸急促,胸 CT 示局限性肺气肿,给予氯法拉滨减量,地塞米松及抗感染治疗,病原学检查示支原体抗体和 G 试验均阳性,给予美罗培南联合伏立康唑、两性霉素 B 抗感染治疗后好转。

2.3 影响疗效的相关因素

26 例患儿以发病年龄分为 1 岁 ~ ($n = 13$) 和 ≥ 10 岁($n = 13$)两组行 Fisher 精确概率法检验,两组患儿的疗效差异有统计学意义($P = 0.046$)。以复发距初次诊断的时间分成 ≤ 18 个月和 > 18 个月,两组疗效差异无统计学意义。2 次及 2 次以上复发患儿的疗效与初次复发患儿比较差异无统计学意义。免疫表型不同的两组患儿(ALL-B 和 ALL-T)疗效比较差异无统计学意义。见表 1。

2.4 随访结果

26 例患儿予氯法拉滨化疗结束后,7 例患儿放弃进一步治疗,19 例患儿继续给予其他化疗,持续缓解时间 1 ~ 13 个月(中位缓解时间为 7 个月)。其中 8 例行异体骨髓移植治疗,随访患儿均能耐受骨髓移植,并未增加移植相关器官损害或毒性。

3 讨论

氯法拉滨是细胞毒素类抗肿瘤药,在细胞内经过磷酸化作用后,通过抑制核糖核苷酸还原酶和 DNA 聚合酶,抑制 DNA 的合成,此外还通过线粒体中细胞色素 C 及其他凋亡因子的释放诱导细胞凋亡^[8]。相比于克拉曲滨和氟达拉滨,氯法拉滨能更有效地被脱氧核苷激酶磷酸化,具有更好的细胞毒作用^[9]。国外关于氯法拉滨的 II 期临床研究证明了氯法拉滨对复发/难治性白血病的有效性^[10-11]。Jeha 等^[10]对 61 例复发/难治性 ALL 患儿给予连续 5 d 静脉滴注氯法拉滨 $52 \text{ mg}/\text{m}^2$ 治疗,总有效率为 30%,其中 7 例获完全缓解,5 例获完全缓解但血小板未恢复正常,6 例获部分缓解。Locatelli 等^[12]报道,每日氯法拉滨($40 \text{ mg}/\text{m}^2$)、环磷酰胺($400 \text{ mg}/\text{m}^2$)联合依托泊苷($150 \text{ mg}/\text{m}^2$)静脉输注治疗 25 名复发/难治性 ALL 患儿,连续用药 5 d,总的缓解率为 56%。本研究氯法拉滨治疗复发/难治性 ALL 患儿总有效率为 69%,比国外报道的缓解率高。分析原因如下:本研究的所有患儿氯法拉滨化疗后以骨髓形态学的缓解情况作为评估标准,有一些患儿虽然骨髓细胞学形态缓解,但微小残留病监测仍为阳性,需要进一步给予化疗或及时给予造血干细胞移植,否则会再次复发。本研究随访患儿持续缓解时间为 1 ~ 13 个月(中位缓解时间为 7 个月),缓解持续时间较长,为部分患儿接受骨髓移植创造了条件。氯法拉滨的疗效并未局限于具体的白血病类型,国外研究报道难治复发急性髓细胞白血病和 ALL 患者均可以有一部分获得再次缓解,但是不同类型的白血病

运用氯法拉滨的反应仍有不同。Hijiya 等^[13]的研究中前 B 细胞型 ALL 的有效率为 69% , 9 例完全缓解, 5 例 T 细胞型 ALL 患者中只有 1 例部分缓解。Locatelli 等^[12] 研究中氯法拉滨治疗前 B 细胞型 ALL 的有效率为 76% , 而 T 细胞型 ALL 有效率只有 12%。本研究 2 例 T 细胞型 ALL 给予氯法拉滨化疗也均未获得缓解。这些研究提示 T 细胞肿瘤细胞对氯法拉滨可能存在一定的耐药机制; 氯法拉滨对难治/复发 B 细胞型 ALL 的疗效优于 T 细胞型 ALL。Nguyen 等^[14] 研究表明复发时间是复发 ALL 的重要预后因素, 复发距初次诊断≤18 个月的 5 年生存率仅为 (21.0 ± 1.8) % ; 其中年龄大于 10 岁、男性及 T 细胞表型是复发 ALL 预后较差的危险因素。本研究根据患儿复发年龄分组, 10 岁以上及以下的两组疗效差异有统计学意义, 而不同的复发时间、复发次数及免疫表型的两组组间疗效差异无统计学意义, 考虑与病例数少有关。

国外研究氯法拉滨化疗常见的不良反应主要为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状, 转氨酶及胆红素升高, 贫血、白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少伴发热等血液学反应及感染。较为严重的不良反应为毛细血管渗透综合征或全身炎症反应综合征, 表现为呼吸窘迫、低血压、毛细血管渗漏(胸腔和心包积液)、多脏器功能衰竭的急性发作^[15]。本研究中 26 例患儿均出现骨髓抑制, 血液学不良反应均达 4 级, 部分患儿会出现重度中性粒细胞和血小板减低, 尤其是未缓解的患儿, 骨髓抑制持续时间长, 都发生了感染。通过积极抗感染治疗, 感染均得到有效控制。26 例患儿中 20 例出现肝功能损害, 给予护肝治疗均恢复正常。其中 1 例患儿在化疗第 2 天出现疑似毛细血管渗透综合征, 主要症状为发热、呼吸急促, 胸 CT 示局限性肺气肿, 给予地塞米松治疗, 氯法拉滨减量治疗好转。本研究无化疗相关死亡病例。随访 8 例行异体骨髓移植的患儿均能耐受骨髓移植, 并未增加移植相关器官损害或毒性。

综上所述, 氯法拉滨是复发/难治性 ALL 患儿的一种有效、耐受良好的新治疗选择。未来关于氯法拉滨的临床研究将会集中联合其他化疗药物, 进一步提高缓解率, 减少化疗副作用, 改善复发/难治性急性白血病患儿的预后。

[参 考 文 献]

[1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia

[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2) : 166-178.

[2] Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(5) : 579-587.

[3] Klumper E, Pieters R, Veerman AJ, Huismans DR, Loonen AH, Hählen K, et al. In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 1995, 86(10) : 3861-3868.

[4] Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(2) : 149-165.

[5] Jeha S. Recent progress in the treatment of acute lymphoblastic leukemia; clofarabine [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(5) : 1137-1144.

[6] 张之南, 沈悦. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007; 116-121.

[7] World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1979; 15-22.

[8] Zhenchuk A, Lotfi K, Juliusson G, Albertioni F. Mechanisms of anti-cancer action and pharmacology of clofarabine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(11) : 1351-1359.

[9] King KM, Damaraju VL, Vickers MF, Yao SY, Lang T, Tackaberry TE, et al. A comparison of the transportability, and its role in cytotoxicity, of clofarabine, cladribine, and fludarabine by recombinant human nucleoside transporters produced in three model expression systems [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(1) : 346-353.

[10] Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12) : 1917-1923.

[11] Jeha S, Razzouk B, Rytting M, Rheingold S, Albano E, Kadota R, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26) : 4392-4397.

[12] Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(3) : 371-378.

[13] Hijiya N, Gaynon P, Barry E, Silverman L, Thomson B, Chu R, et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia [J]. *Leukaemia*, 2009, 23(12) : 2259-2264.

[14] Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia; a children's oncology group study [J]. *Leukaemia*, 2008, 22(12) : 2142-2150.

[15] Lech-Maranda E, Korycka A, Robak T. Clofarabine as a novel nucleoside analogue approved to treat patients with haematological malignancies; Mechanism of action and clinical activity [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(7) : 805-812.

(本文编辑: 钟乐)