

急性髓细胞白血病

Version 2.2013

四川省人民医院血液科

目录

急性髓细胞白血病专家组成员

指南更新总结

急性白血病评价和诊断检查 (AML-1)

APL, 诱导治疗 (AML-2)

APL, 巩固后治疗 (AML-5)

APL, 缓解后治疗 (AML-6)

AML, 诱导治疗 (年龄<60 岁) (AML-7)

AML, 标准剂量阿糖胞苷诱导后治疗 (年龄<60 岁) (AML-8)

AML, 高剂量阿糖胞苷诱导后治疗 (年龄<60 岁) (AML-9)

AML, 缓解后治疗 (AML-10)

AML, 诱导治疗 (年龄≥60 岁) (AML-11 和 AML-12)

AML, 诱导后治疗 (年龄≥60 岁) (AML-13)

AML, 缓解后治疗 (年龄≥60 岁) (AML-14)

AML, 监测 (完成巩固后) (AML-15)

AML, 挽救治疗 (AML-15)

基于已验证的细胞遗传学和分子学异常的危险度状态 (AML-A)

CNS 白血病的评价和治疗 (AML-B)

支持治疗 (AML-C)

急性髓细胞白血病疗效标准 (AML-D)

治疗期间监测 (AML-E)

挽救性化疗方案选择 (AML-F)

NCCN急性髓细胞白血病专家组成员

*Margaret R. O'Donnell, MD/Chair ‡ § City of Hope Comprehensive Cancer Center	Steven E. Coutre, MD ‡ Stanford Cancer Institute	Joseph O. Moore, MD † Duke Cancer Institute
Camille N. Abboud, MD ‡ ¶ § Siteman Cancer Center at Barnes- Jewish Hospital and Washington University School of Medicine	Lloyd E. Damon, MD ‡ § UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center	Farhad Ravandi, MD ‡ The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Jessica K. Altman, MD ‡ Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University	Jeffrey Lancet, MD ‡ † Moffitt Cancer Center	Paul J. Shami, MD ‡ Huntsman Cancer Institute at the University of Utah
Frederick R. Appelbaum, MD † ¶ § Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance	Lori J. Maness, MD ‡ UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center	B. Douglas Smith, MD † ¶ The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Daniel A. Arber, MD ≠ Stanford Cancer Institute	Guido Marcucci, MD † ¶ The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute	Richard M. Stone, MD ‡ † Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center
Eyal Attar, MD ‡ † Massachusetts General Hospital Cancer Center	Michael G. Martin † St. Jude Children's Research Hospital/ The University of Tennessee Health Science Center	Stephen A. Strickland, MD ‡ Vanderbilt-Ingram Cancer Center
Uma Borate, MD ‡ University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center	Michael M. Millenson, MD ‡ ¶ Fox Chase Cancer Center	Martin S. Tallman, MD ‡ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
		Eunice S. Wang, MD ‡ Roswell Park Cancer Institute

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN
Maoko Naganuma, MSc

‡ Hematology/Hematology oncology
§ Bone marrow transplantation
¶ Internal medicine
† Medical oncology
≠ Pathology
* Writing committee member

临床试验：NCCN认为，任何癌症病人都可以在临床试验中得到最好的治疗，因此特别鼓励参与临床试验。
网络查询NCCN成员机构的临床试验，请点击：nccn.org/clinical_trials/phsician.html。
NCCN证据共识分级：除非有其它特别说明，所有的推荐为2A级。见NCCN证据和共识分级。
NCCN指南作为一项共识声明，反映了作者们对当前被认可的治疗方法的观点。任何临床医生使用或参考本指南，应根据其所处临床环境进行独立的医学判断，以决定病人的治疗方案。国家综合癌症网络对该指南的内容及其使用不作任何建议或担保，并且不为此承担任何责任。本指南的版权为国家综合癌症网络所有。所有权保留。
因此本指南及其注释未经NCCN的书面同意，不能以任何形式被复制。

指南更新总结

总结急性髓细胞白血病指南 2013 年第 2 版较 2013 年第 1 版的改变包括：

MS-1—更新了讨论部分以反映流程图中的变化。

总结急性髓细胞白血病指南 2013 年第 1 版较 2012 年第 2 版的改变包括：

AML-1

急性白血病评价

- 去掉了以前的脚注“A”：“应在开始采样时获得两种技术的标本。这两种补充诊断程序的选择权在具体机构的病理科。M0 只能通过免疫表型来诊断。”
- 本页重新进行了组织，分子学标记的推荐从诊断部分移到评价部分。
- 修改了心脏评价：“评价心肌功能（超声心动图或 MUGA 扫描），用于有心脏病史或症状或心脏毒性药物接触史或胸部放疗史的病人。”

AML-2

- 治疗推荐为：1) 基于评价危险度状态；和 2) 只有高危病人根据耐受蒽环类药物的能力进行治疗。
- 增加了脚注“K”：“新的资料显示低危或中危病人的结果相似。”
- 修改了脚注“I”：“具有 APL 临床和病理学特征的病人，在怀疑 APL 时即开始 ATRA，不必等遗传学来证实诊断。早期使用 ATRA 可以防止致死性出血并发病。如果细胞遗传学及分子学检测未证实是 APL，则停用 ATRA 并按 AML 继续治疗。”
- 下面一句从脚注“N”去掉：“早幼粒白血病细胞分化通常需要更多时间。”（也适用于 AML-3 和 AML-4）
- 用 AML-3 中的脚注“U”代替了脚注“O”。
- 去掉了“从开始诱导到血细胞计数恢复时评价骨髓形态学”，换为“血细胞计数恢复时进行巩固治疗。”
- 去掉了完全缓解及联结到疗效标准的脚注。（也适用于 AML-3 和 AML-4）

AML-3

- 去掉了“从开始诱导到血细胞计数恢复时评价骨髓形态学并考虑 LP”，换为“血细胞计数恢复时考虑 LP 并进行巩固。”

AML-3

- 增加下列参考文献作为脚注“U”：“Breccia M, Carmosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. Br J Haematol 2003;120:266-270.”
- 修改了脚注“O”：“诱导失败早期死亡与出血、分化或感染有关。持续性疾病罕见。而不是疾病进展。见 AML-6 首次复发。”（也适用于 AML-4）

AML-4

- 增加了下列诱导治疗方案：“ATRA 45mg/m²/d，分为 2 次 + As203 0.15mg/kg qd 直到骨髓缓解”及下列巩固方案“As203 0.15mg/kg iv 5d/w，每 8 周用 4 周，共 4 个疗程，ATRA 45mg/m²/w，每 4 周用 2 周，共 7 个疗程”，以及参考文献“Y”：“Lo-Coco F, Avvisati G, Orlando SM, et al. ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for Newly Diagnosed, Non High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the Phase III, Prospective, Randomized, Intergroup APL0406 Study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AMLSG [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 6.”
- 去掉了“从开始诱导到血细胞计数恢复时评价骨髓形态学并考虑 LP”，换为“血细胞计数恢复时考虑 LP 并进行巩固。”
- 巩固治疗
 - 去掉了“低中危命名及相应的治疗推荐”，换为“ATRA 45 mg/m² ×15d + ida 5mg/m² ×4d ×1 疗程，然后 ATRA×15d + Mit 10mg/m² ×5d ×1 疗程，然后 ATRA×15d + ida 12mg/m²×1 次 ×1 疗程（1 级）”及脚注“AA”下列参考文献：“Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adult patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 2010;116:3171-3179.”

总结急性髓细胞白血病指南 2013 年第 1 版较 2012 年第 2 版的改变包括：**AML-5**

- 以前的脚注“BB”分为 2 个脚注，从新的脚注“BB”去掉了“治疗医生应慎重监测（见讨论）。”
- 去掉了以前的脚注“CC”，合并到新的脚注“CC”。修改了新脚注“CC”中下列句子：“如果第二次检测阳性证实为分子复发，~~应考虑强烈干预治疗（如 As203），按首次复发治疗（AML-6）。~~”

AML-6

- 首次复发：增加了“直到血细胞恢复及骨髓证实缓解”。
- 修改了脚注“GG”：“一项小型随机试验显示，加用 ATRA 并不比单用三氧化二砷有更多益处。”

AML-7

- 诱导治疗
 - 修改了标准剂量方案，去掉柔红霉素 60-90mg 的剂量范围，推荐为 90mg/m²：阿糖胞苷 100-200mg/m²持续输注×7 天及去甲氧柔红霉素 12mg/m²或柔红霉素 60-90mg/m²×3 天（1 级）
 - 增加了下列方案：“标准剂量阿糖胞苷 200mg/m²持续输注×7 天及柔红霉素 60mg/m²×3 天和克拉屈滨 5mg/m²×5 天（1 级）”和脚注“NN”中下列参考文献：“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 Clin Oncol 2012; 30: 2441-2448.”
 - 修改了高剂量方案，去掉柔红霉素 45-60mg 的范围，推荐为 60mg/m²：“高剂量阿糖胞苷（HiDAC）2g/m²q12h×6 天或 3g/m²q12h×4 天及去甲氧柔红霉素 12mg/m²或柔红霉素 45-60mg/m²×3 天（1 疗程）（2B 级）。”

AML-7

- 诱导治疗
 - 去掉下列治疗推荐：相合同胞或其他供者 HSCT（2B 级）及相应的脚注“PP”：“高危 MDS 及由 MDS 转换的低原始细胞 AML 病人，异基因 HSCT 前诱导化疗与直接 HSCT 比较，诱导化疗的好处尚不清楚。如有合适的供者，可选择直接行 HSCT 而不诱导治疗，特别是具有不利细胞遗传学的病人。如果以前未使用过低甲基化药如地西他滨或阿扎胞苷，也可在移植前使用这种比标准诱导毒性更低的治疗以降低骨髓原始细胞。”

AML-8

- 明显的原始细胞残留，增加了阿糖胞苷的剂量：“单用高剂量阿糖胞苷（HiDAC 2g/m² q12h×6 天）。”增加了脚注“VV”：“对于再诱导治疗，目前没有资料显示中或高剂量阿糖胞具有优势。”
- 增加了脚注“WW”：“标准剂量阿糖胞苷及柔红霉素和克拉屈滨诱导后有残留原始细胞的病人，可以使用第二疗程同样的诱导方案。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 Clin Oncol 2012;30:2441-2448.”
- 诱导失败：增加“见 [AML-F](#) 其它挽救方案”作为另外的治疗选择。

AML-9

- 明显的残留原始细胞：增加“见 [AML-F](#) 其它挽救方案”作为另外的治疗选择。
- 诱导失败：增加“见 [AML-F](#) 其它挽救方案”作为另外的治疗选择。

总结急性髓细胞白血病指南 2013 年第 1 版较 2012 年第 2 版的改变包括：

AML-10

- 中危细胞遗传学或分子学异常，高剂量阿糖胞苷增加了脚注“DDD”：“没有证据显示中危亚组病人 HiDAC 优于较低剂量阿糖胞苷。”
- “治疗相关疾病或高危细胞遗传学或分子学异常，”去掉了下列治疗推荐：“1-2 疗程 HiDAC 为基础的巩固治疗后自体 HSCT，如果无条件选择异基因移植”，因为这已在脚注“EEE”中注明。
- 去掉了既往的脚注“ZZ”：“在治疗有不利预后特征的病人时，强烈推荐进入临床试验。”

AML-11

- 有利细胞遗传学/分子学标记：修改了标准剂量方案，去掉柔红霉素 45-60mg 的范围，推荐为 45-90mg/m²：“标准剂量阿糖胞苷（100-200mg/m²持续输注×7 天）及去甲氧柔红霉素 12mg/m² 柔红霉素 45-60-90mg/m²×3 天或米托蒽醌 12mg/m²。”
- 脚注“HH”，去掉了下列句子：“立即制定有效的治疗方案很重要。”

AML-12

- 脚注“HH”，去掉了下列句子：“立即制定有效的治疗方案很重要。”

AML-13

- 残留原始细胞：“临床试验”前去掉“考虑”。

AML-A

- 修改了本页的题头“基于已验证的细胞遗传学和分子学异常的危险状态”及脚注“1”：“本表中包括的分子学异常反映了标准化商业实验室中已验证的分析。由于该领域进展迅速，危险度分层应基于对研究数据的持续评价进行修改。已发现可能具有预后意义的其它新的遗传学突变。”

AML-A

- 低危，分子学异常，修改了内容：“正常细胞遗传学：伴-NPM1 突变无 FLT-ITD 或单纯双等位基因 CEBPA 突变。”
- 中危，细胞遗传学：“单纯”加到“+8”。
- 高危，细胞遗传学：增加了“单倍体核型”。
- 修改了脚注“3”：“对 Ph+ AML t(9;22)病人，考虑按 CML 急性髓系变进行处理，加酪氨酸激酶抑制剂。见 NCCN 慢性髓细胞白血病指南。”
- 去掉了既往的脚注“3”：对 CEBPA，双突变看起来具有相对有利的预后。

AML-B

- 有肿瘤或颅内压增高：增加“高剂量阿糖胞苷为基础的治疗+地塞米松以降低颅内压”作为一种治疗选择。
- 修改了脚注“5”：“诊断时形态学为 M4 或 M5，或双表型混合表型白血病，或 WBC>100,000/mcL 的病人，应在第一次缓解时进行腰穿。”

AML-C 1/2

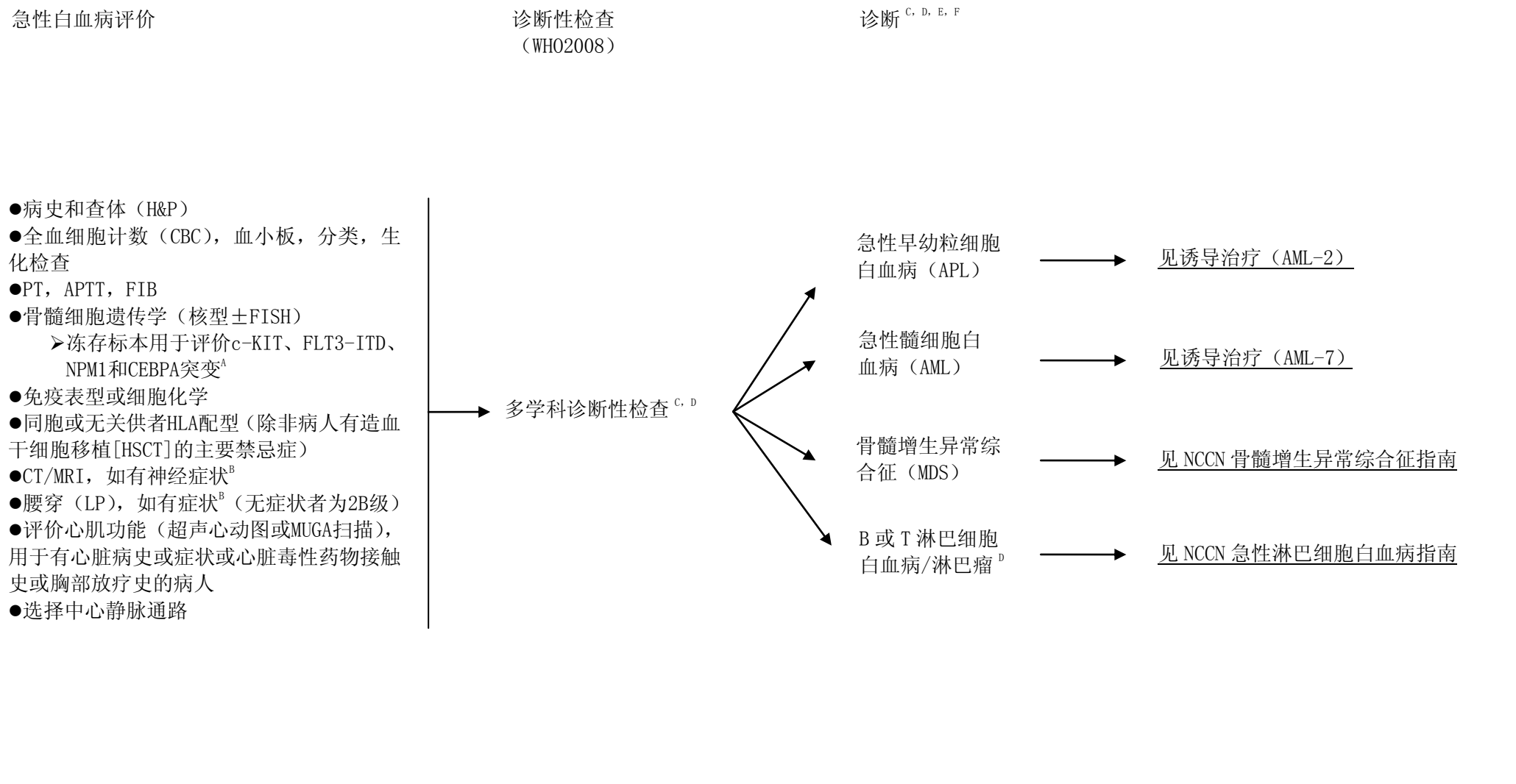
- 最后一条，去掉最后一句：“蒽环类药物化疗期间不应使用唑类药物，因为唑类影响药物代谢并增加毒性。”

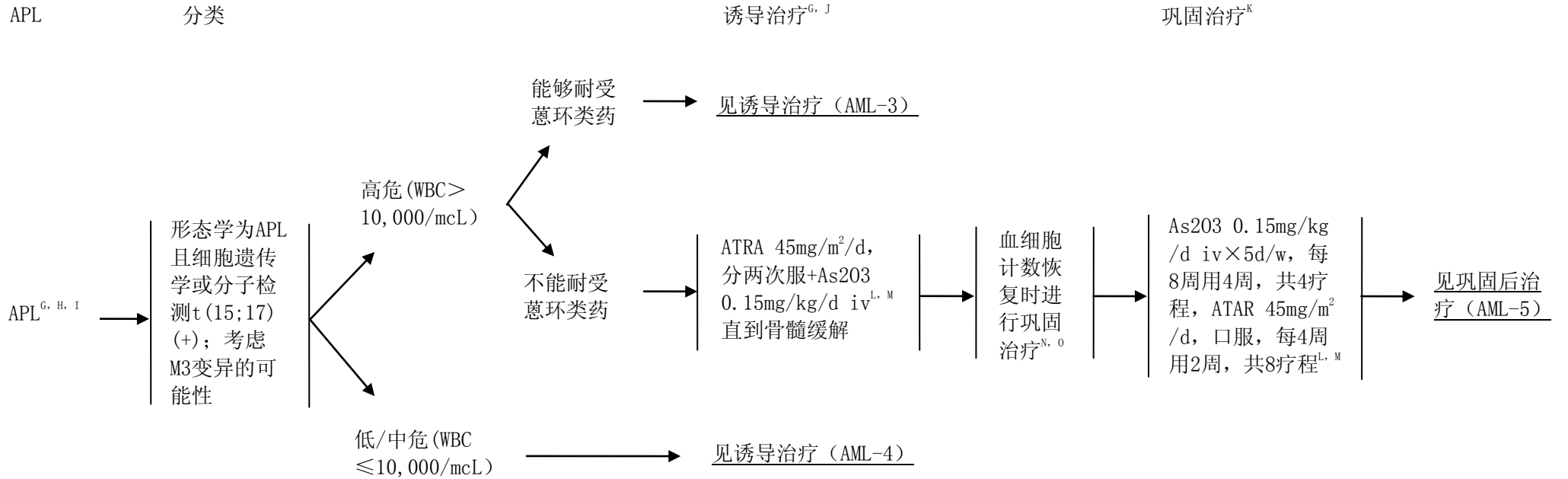
AML-D

- 第 4 条（完全缓解），修改了第 4 小节：“CRi—有一些临床试验，特别是老年或有 MDS 史者，报告了一种 CR 的变种即 CRp 或 CRi。粗略定义为骨髓原始细胞<5%，或者 ANC>1000/mcL 或血小板≥100,000/mcL，且不依赖输血但血细胞减少（常为血小板减少）持续存在。”

AML-E

- 诱导
 - 增加了第 3 条：“肝功能检测，1-2 次/周。”
 - 增加了第 4 条：“凝血全套，1-2 次/周。”





G. 很多研究小组发表了结果良好的大型试验。然而，为达到预期结果，需要完整使用方案中的所有方法，而不能将一种方案的诱导与另一种方案的巩固混合使用。

H. 治疗相关性APL按原发性APL治疗。

I. 具有APL临床和病理学特征的病人，在怀疑APL时即开始ATRA，不必等遗传学来证实诊断。早期使用ATRA可以防止致死性出血并发症。如果细胞遗传学及分子学检测未证实是APL，则停用ATRA并按AML继续治疗。

J. 监测APL分化综合征和凝血病；见支持治疗。(AML-C 2/2)

K. 新的资料显示低危或中危的结果相似。

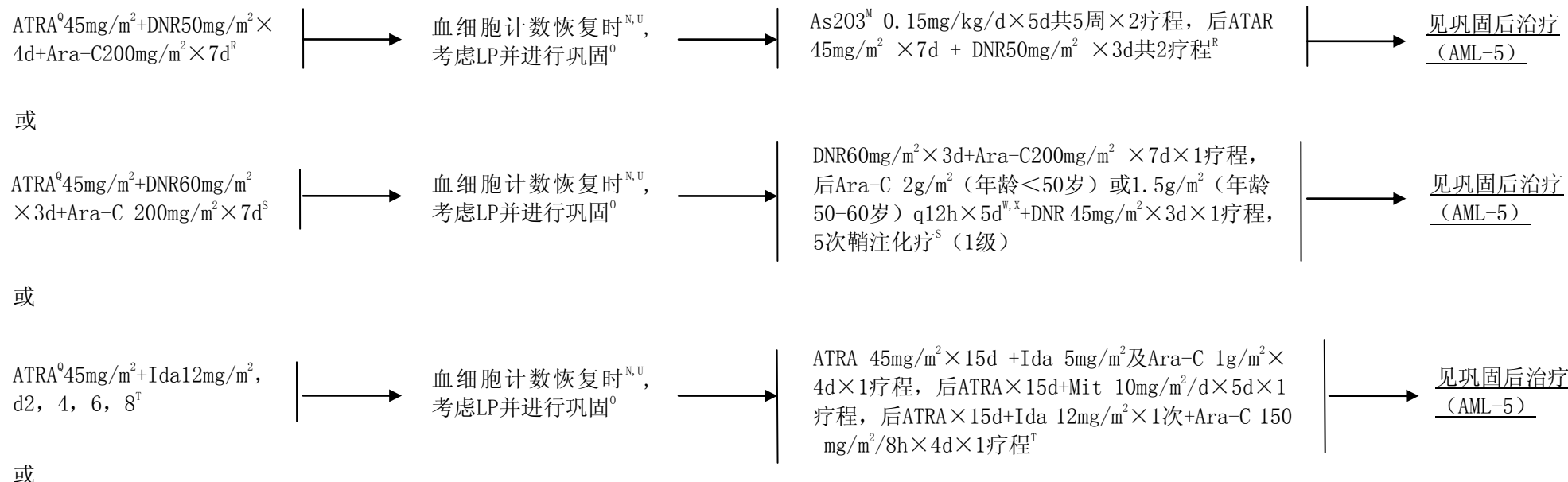
L. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As 0 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(15):5328-35.

M. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009;27:504-510.

N. 见三氧化二砷监测，支持治疗 (AML-C 2/2)。

O. 过早形态学及分子学评价（骨髓第10-14天）可产生误导，不推荐骨髓最低点检测。诱导化疗结束时，即使病人骨髓形态学达到缓解，但分子学通常为阳性。首次评价分子缓解应在巩固治疗后。

O. 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。见AML-6首次复发。

诱导治疗（高危）^{G, J, P}巩固治疗^W

临床试验

G. 很多研究小组发表了结果良好的大型试验。然而，为达到预期结果，需要完整使用方案中的所有方法，而不能将一种方案的诱导与另一种方案的巩固混合使用。

J. 监测APL分化综合征和凝血病，见支持治疗。（AML-C 2/2）

M. 见三氧化二砷监测，支持治疗（AML-C 2/2）。

N. 过早形态学及分子学评价（骨髓第10–14天）可产生误导，不推荐骨髓最低点检测。诱导化疗结束时，即使病人骨髓形态学达到缓解，但分子学通常为阳性。首次评价分子缓解应在巩固治疗后。

O. 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。见AML-6首次复发。

P. 高 WBC 计数（>10,000）（或进展为高 WBC）的病人，考虑预防性地塞米松以防分化综合征。

Q. 数据提示更低剂量 ATRA（25mg/m²）可用于儿童和青少年。

R. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010;116:3751–3757.

S. Ades LA, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008;111:1078–1086.

T. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients: further improvements in treatment outcomes. Blood 2010;115:5137–5146.

U. Breccia M, Carosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. Br J Haematol 2003;120:266–270.

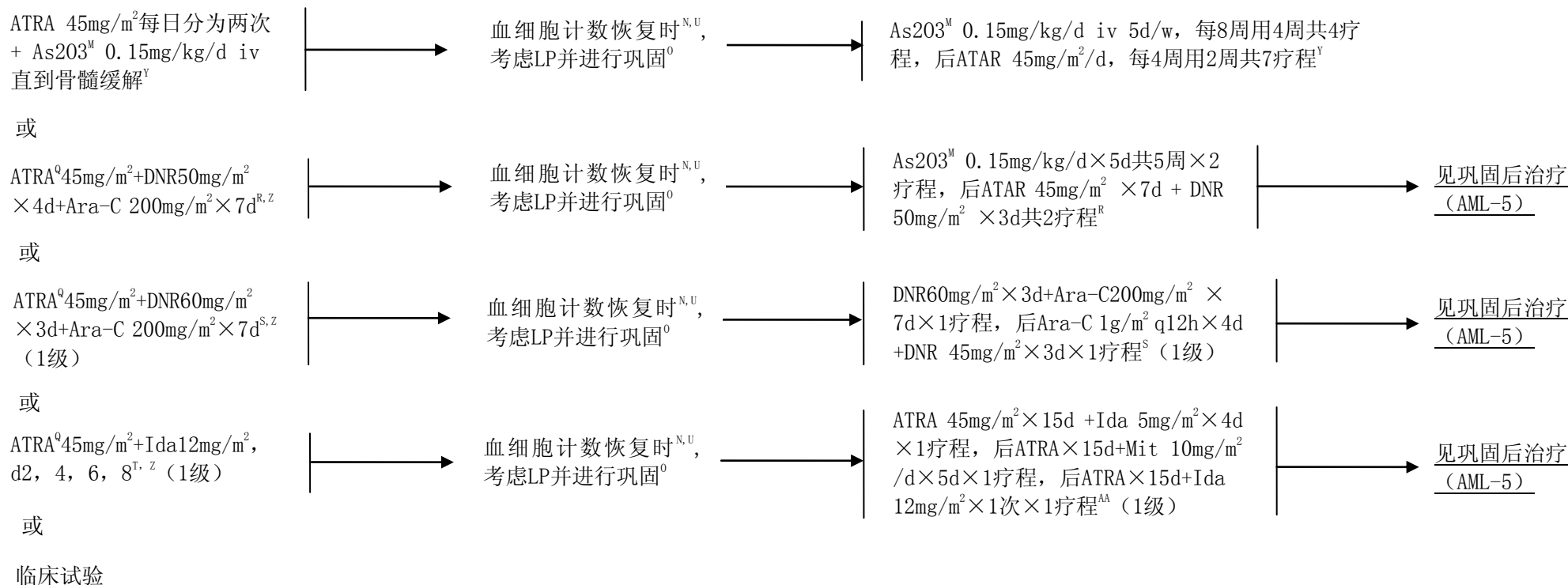
V. 所有方案包含高累积量的心脏毒性药。每次含蒽环类/米托蒽醌化疗前应评价心功能。

W. 虽然原方案在第二疗程巩固中包含了高剂量阿糖胞苷，但一些研究者推荐早期高剂量阿糖胞苷用于CNS预防，特别是未接受IT化疗的病人。

X. 老年或肾功能不全的病人可能需要调整阿糖胞苷的剂量。

诱导治疗（低/中危）^{G, J, P}

巩固治疗^W



G. 很多研究小组发表了结果良好的大型试验。然而，为达到预期结果，需要完整使用方案中的所有方法，而不能将一种方案的诱导与另一种方案的巩固混合使用。

J. 监测APL分化综合征和凝血病, 见支持治疗。(AML-C 2/2)

M. 见三氧化二砷监测，支持治疗（AML-C 2/2）。

N. 过早形态学及分子学评价（骨髓第10-14天）可产生误导，不推荐骨髓最低点检测。诱导化疗结束时，即使病人骨髓形态学达到缓解，但分子学通常为阳性。首次评价分子缓解应在巩固治疗后。

0. 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。见AML-6首次复发。

P. 高 WBC 计数 ($>10,000$) (或进展为高 WBC) 的病人, 考虑预防性地塞米松以防治分化综合征。

Q. 数据提示更低剂量 ATRA ($25\text{mg}/\text{m}^2$) 可用于儿童和青少年。

R. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010;116:3751-3757.

S. Ades LA, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*

2008:111:1078-1086.

T. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients: further improvements in treatment outcomes. *Blood* 2010;115:5137-5146.

V. 所有方案包含高累积量的心脏毒性药。每次含蒽环类/米托蒽醌化疗前应评价心功能。

Y. Lo-Coco F, Avvisati G, Orlando SM, et al. ATRA and arsenic trioxide (ATO) versus ATRA and idarubicin (AIDA) for newly diagnosed, non high-risk acute promyelocytic leukemia (APL): results of the phase III, prospective, randomized, intergroup APL0406 study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AMLSG [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 6.

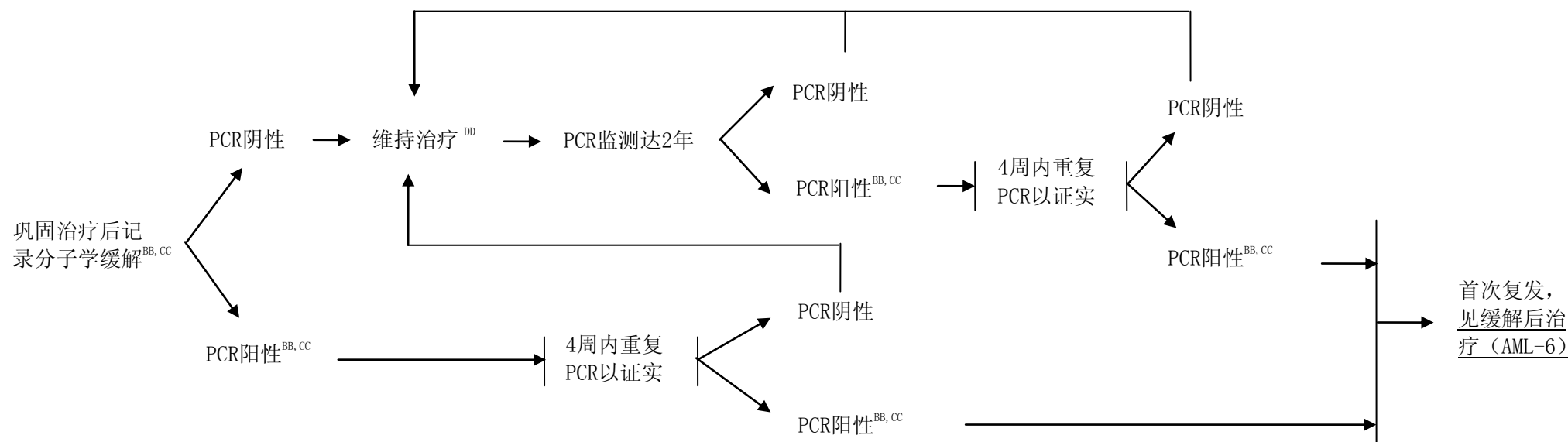
7. 对诱导治疗过程中WBC计数快速升高或有其它高危特征的病人, 见AML-3巩固治疗。

AA. Lo-Coco F, Avisaati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adult patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-3179.

APL

巩固后治疗

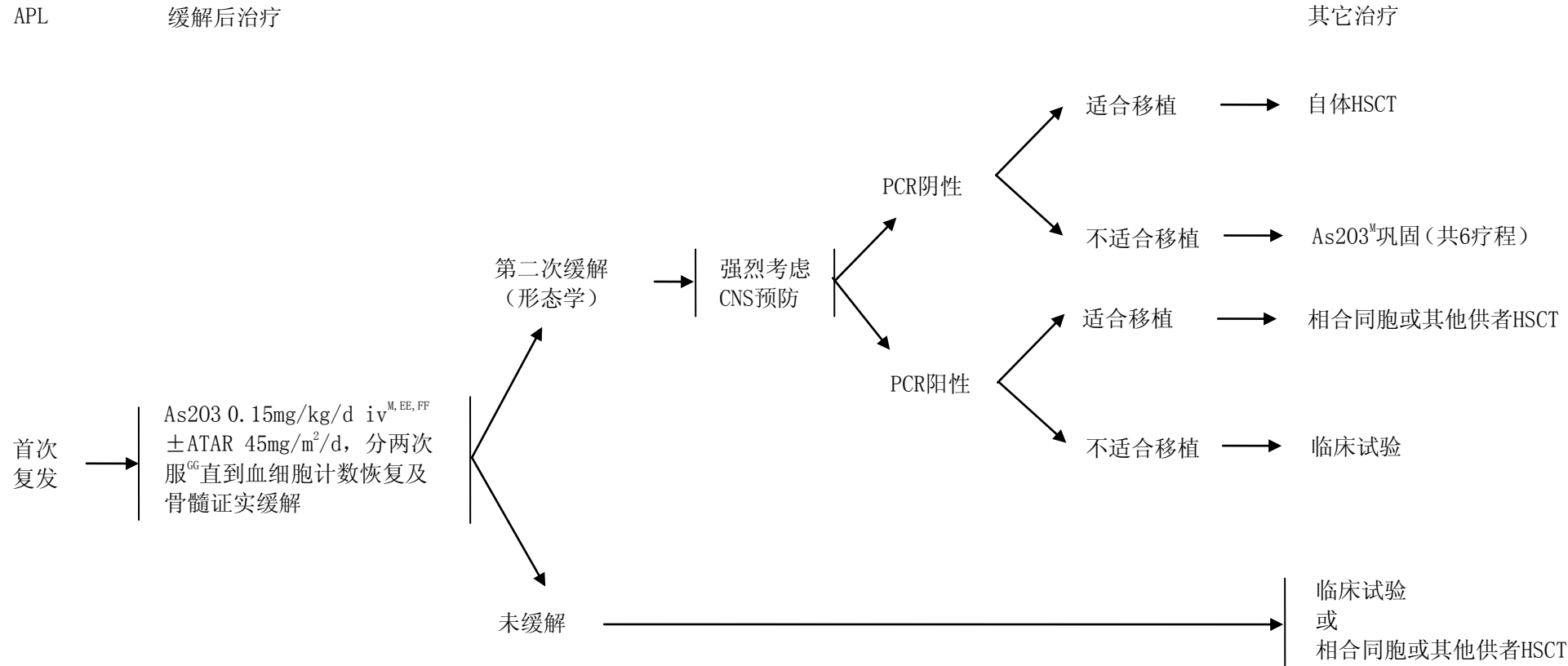
监测



BB. 完成巩固治疗后应进行骨髓标本PCR以记录分子缓解。以后可行外周血PCR监测，虽然使用骨髓标本更敏感并可更早发现复发的早期征象。以前的实践指南已推荐每3个月一次共2年骨髓PCR以监测分子复发。我们继续鼓励用于高危病人、大于60岁的病人或在巩固期间有长时间治疗中断的病人或不能耐受维持治疗的病人。临床经验表明，完成巩固治疗后分子缓解的低危病人，复发的风险很低，在临床试验范围之外可能不需要监测。

CC. 为了证实PCR阳性，应在2-4周内由可信赖的实验室检测骨髓标本。如果第二次检测阳性证实为分子复发，按首次复发治疗（[AML-6](#)）。如果第二次检测为阴性，强烈推荐密切监测（每3月一次共2年）以证实病人保持阴性。PCR检测实验室应标明阳性的敏感度水平（大多数临床实验室的敏感水平为 10^{-4} ），而且检测应在同一实验室进行以保持敏感性一致。如果结果可疑，考虑咨询有分子诊断经验的专家。

DD. 大多数研究显示维持的益处见于使用ATRA和/或三氧化二砷和/或阿糖胞苷巩固之前的病人。初始治疗后应维持治疗。维持化疗的作用尚不清楚，特别是巩固结束时达分子缓解的低危病人。Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood 2011;117:4716-4725。

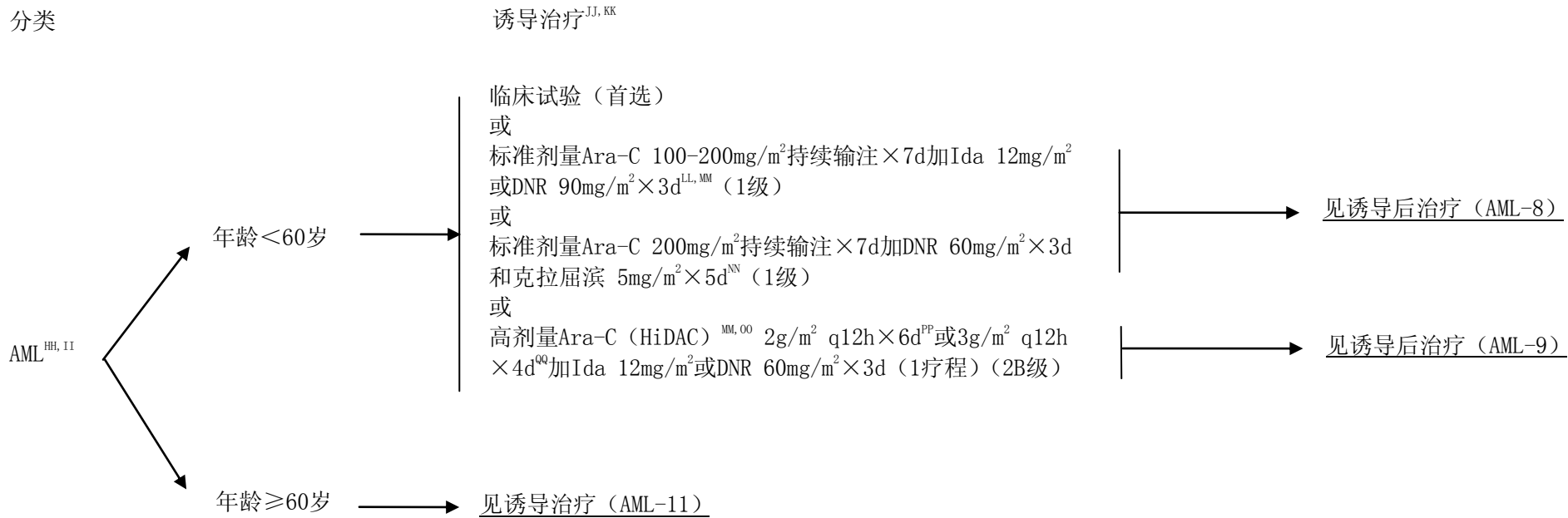


M. 见三氧化二砷监测，支持治疗（AML-C 2/2）。

EE. 两疗程结束后，如果病人未达分子缓解，考虑相合同胞或其他供者HSCT或临床试验。推荐完成三氧化二砷治疗后至少2-3周再检测，以避免假阳性。

FF. 初始诱导/巩固治疗期间接受三氧化二砷的病人的结果不肯定。

GG. 一项小样本随机试验显示，加用ATRA并不比单用三氧化二砷有更多益处。Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic-acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:2326-2334.



HH. 原始细胞>50,000/mcL的病人，因白细胞淤滞，有肿瘤溶解和器官功能不全的风险。快速降低WBC的方法包括白细胞去除术或羟基脲。立即制定有效的治疗方案很重要。

II. 体能状态差、存在医学合并症，以及年龄是影响对标准诱导治疗耐受性的因素。

JJ. 见支持治疗（AML-C 1/2）。

KK. 见治疗期间监测（AML-E）。

LL. ECOG报道，小于60岁的病人，与45mg/m²×3d比较，使用柔红霉素90mg/m²×3d的完全缓解率和总生存均明显提高。Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259。如果第12-14d有残留疾病，再加柔红霉素45mg/m²×3d。

MM. 心功能受损的病人，已有其它非蒽环类药物（如氟达拉滨或拓扑替康）与阿糖胞苷联合的报道。

NN. 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 Clin Oncol 2012;30:2441-2448。

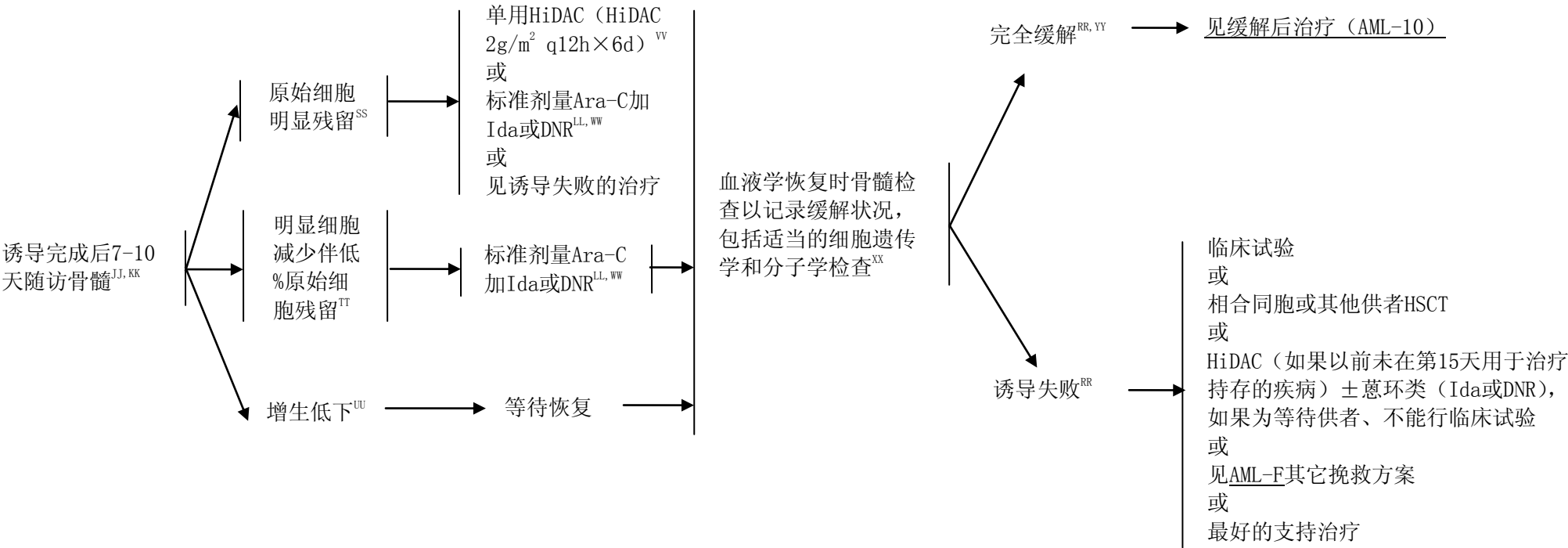
OO. 临床试验之外的HiDAC仍存在争议。虽然标准及高剂量Ara-C缓解率相同，但有2个研究显示，年龄≤50岁者高剂量治疗一个疗程的骨髓原始细胞清除率及无病生存率提高（2B级）。Kern W and Estey EH. High-dose cytarabine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. Cancer 2006;107:116-124。没有使用超过60mg柔红霉素或12mg去甲氧柔红霉素加高剂量阿糖胞苷的资料。

PP. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood 1996;88:2841-2851。

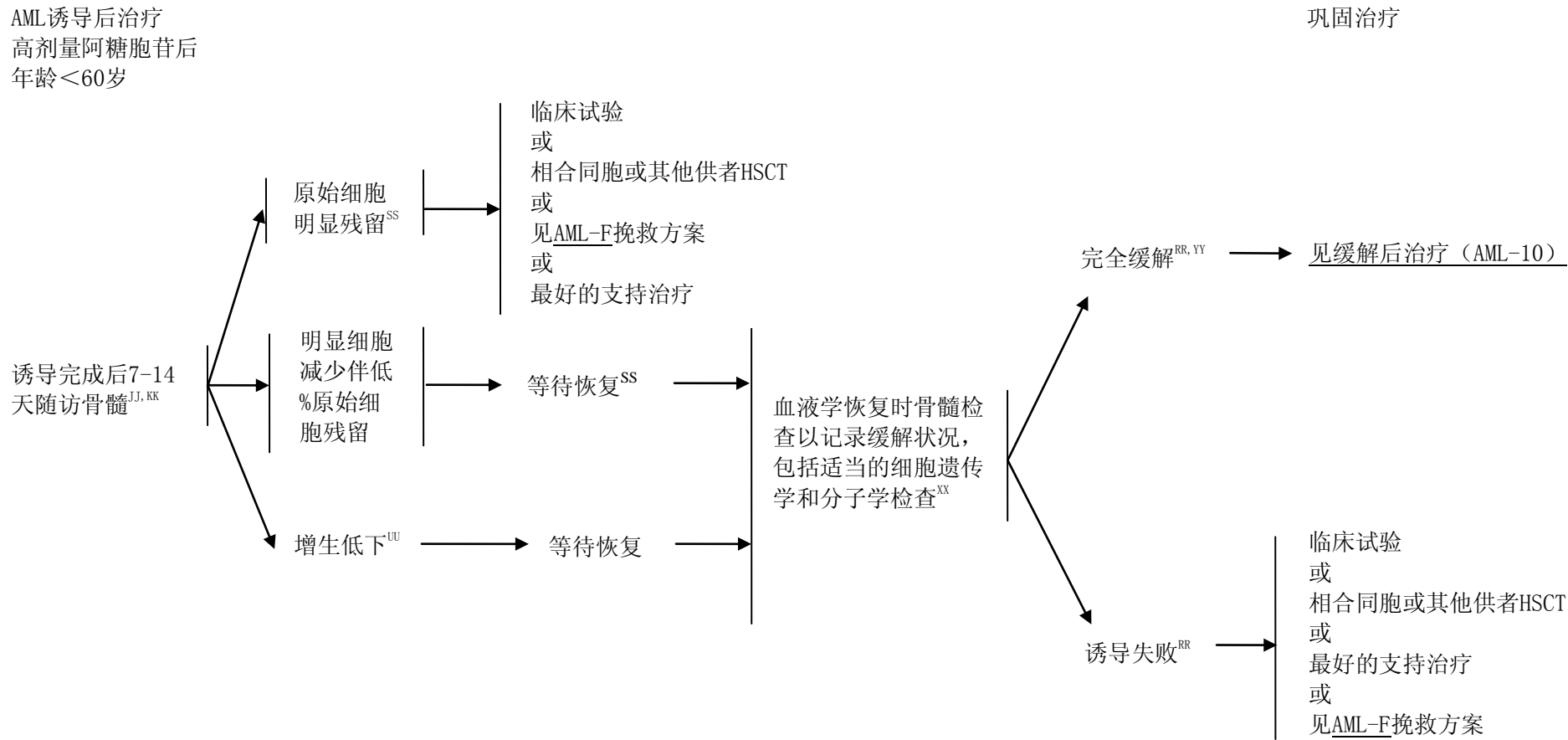
QQ. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996;87:1710-1717。

AML诱导后治疗
标准剂量阿糖胞苷后
年龄<60岁

巩固治疗



JJ. 见支持治疗 (AML-C 1/2)。
KK. 见治疗期间监测 (AML-E)。
LL. ECOG报道, 小于60岁的病人, 与45mg/m²×3d比较, 使用柔红霉素90mg/m²×3d的完全缓解率和总生存均明显提高。Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259。如果第12-14d有残留疾病, 再加柔红霉素45mg/m²×3d。
RR. 见急性髓细胞白血病疗效标准 (AML-D)。
SS. 如果无合适的同胞供者且适合异基因HSCT的病人, 开始寻找相合供者 (无关供者或脐血)。
TT. 如果结果可疑, 在开始治疗前5-7天考虑重复骨髓活检。
UU. 增生低下是指细胞增生<10-20%且残留原始细胞<5-10%。
VV. 对于再诱导治疗, 目前没有资料显示中或高剂量阿糖胞苷具有优势。
WW. 标准剂量阿糖胞苷及柔红霉素和克拉屈滨诱导后有残留原始细胞的病人, 可以使用第二疗程同样的诱导方案。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 Clin Oncol 2012;30:2441-2448。
XX. 正在评价免疫表型在检测微小残留病变中的作用。
YY. 脑膜受累风险大的病人 (初诊时WBC>10, 000/mcL或为单核细胞性), 应在完全缓解后腰穿进行CNS评价。见CNS白血病的治疗和评价 (AML-B)。



JJ. 见支持治疗（AML-C 1/2）。

KK. 见治疗期间监测（AML-E）。

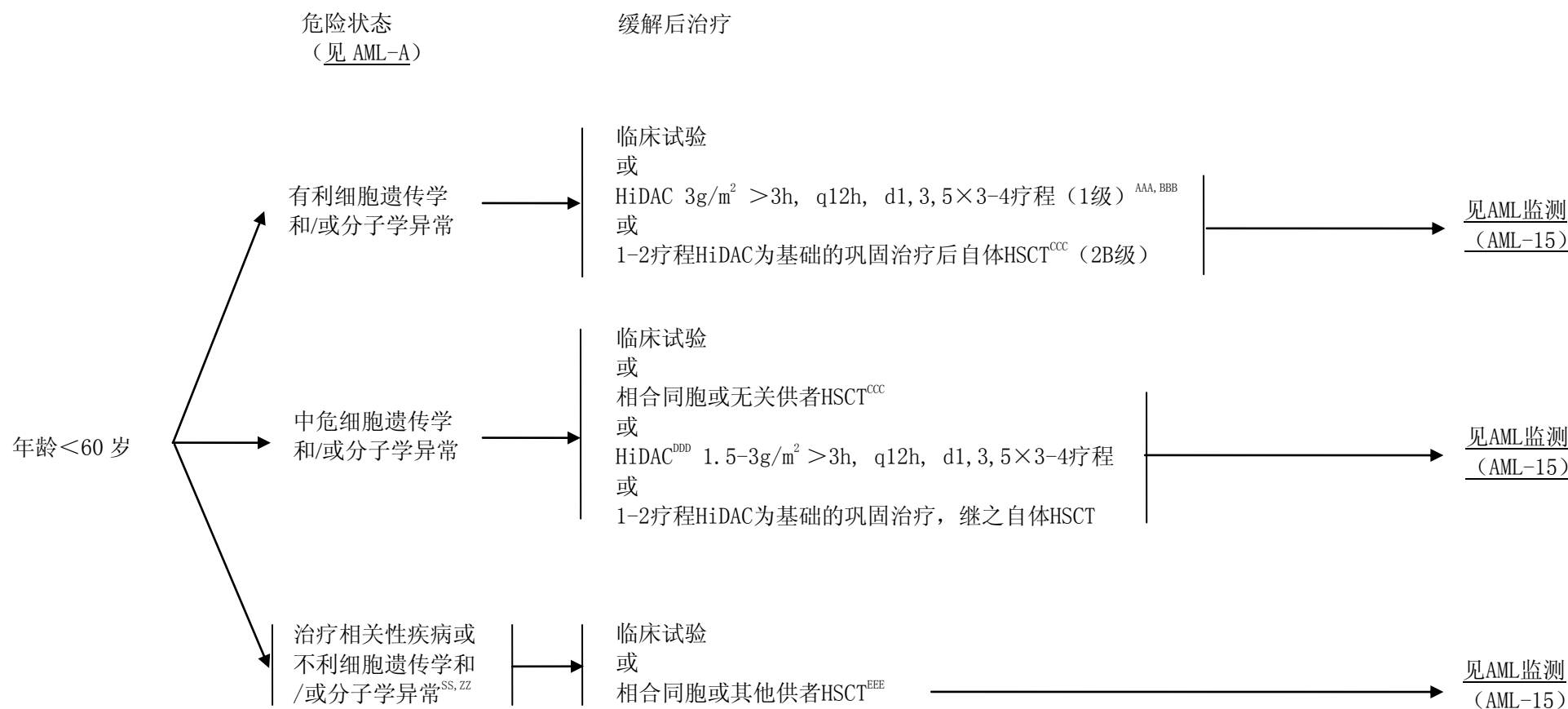
RR. 见急性髓细胞白血病疗效标准（AML-D）。

SS. 如果无合适的同胞供者且适合异基因HSCT的病人，开始寻找相合供者（无关供者或脐血）。

UU. 增生低下是指细胞增生<10-20%且残留原始细胞<5-10%。

XX. 正在评价免疫表型在检测微小残留病变中的作用。

YY. 脑膜受累风险大的病人（初诊时WBC>10,000/mcL或为单核细胞性），应在完全缓解后腰穿进行CNS评价。见CNS白血病的治疗和评价（AML-B）。



SS. 如果无合适的同胞供者且适合异基因 HSCT 的病人, 开始寻找相合供者 (无关供者或脐血)。

ZZ. 在其它核型正常情况下, FLT3-ITD 突变也为高危特征, 而且这些病人应考虑进入临床试验。只有 FLT3-ITD 突变而没有其它不利预后特征的病人, 异基因移植存在争议。

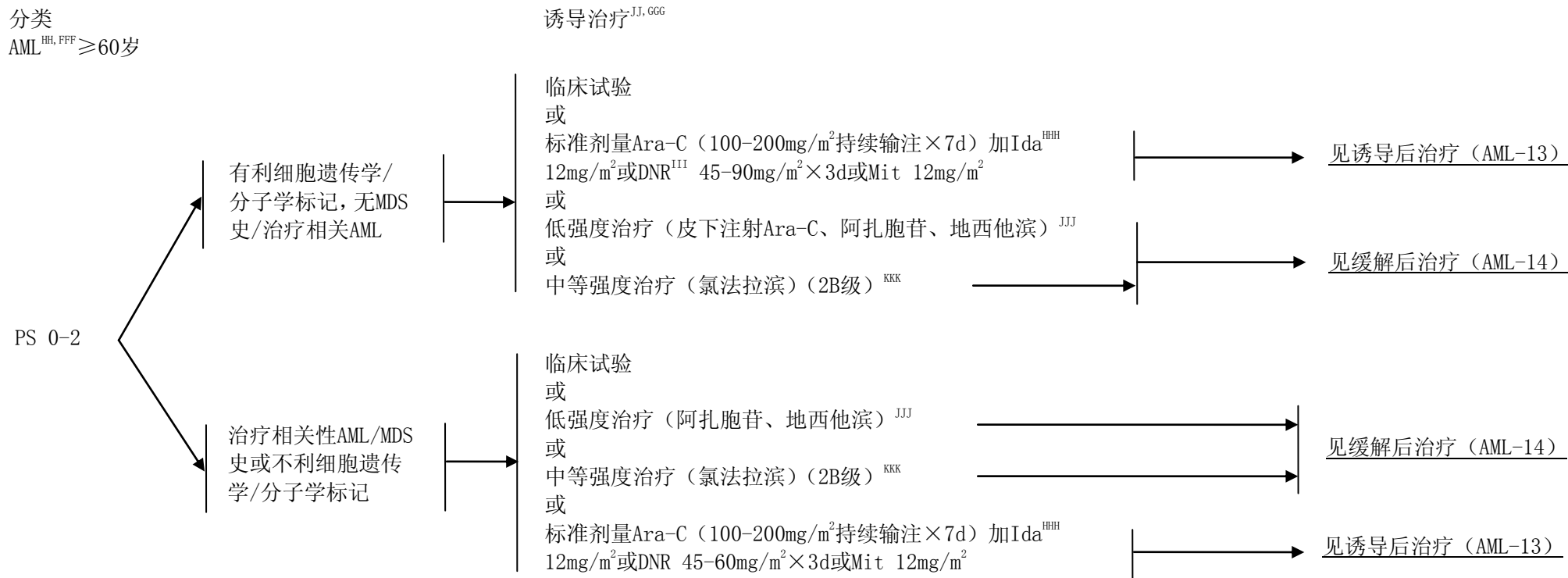
AAA. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331:896-903.

BBB. 已有缓解后使用其它剂量阿糖胞苷治疗的报道 (见讨论)。Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2011;364:1027-1036.

CCC. 虽然对有利细胞遗传学的病人选择多疗程高剂量巩固及一疗程高剂量巩固后自体 HSCT 都有很好的生存率, 但它们的毒性明显不同。选择巩固治疗时, 病人年龄、合并症, 以及生育、挽救选择等问题都应考虑。

DDD. 没有证据显示中危病人 HiDAC 优于较低剂量阿糖胞苷。

EEE. 在寻找供者时, 病人可能需要至少一疗程高剂量 Ara-C 巩固以维持缓解。如果有供者 (同胞或其他), 达到缓解后可直接进行移植。



PS>2或PS 0-3伴明显合并症——见AML-12

HH. 原始细胞>50,000/mcL的病人, 因白细胞淤滞, 有肿瘤溶解和器官功能不全的风险。快速降低WBC的方法包括白细胞去除术或羟基脲。立即制定有效的治疗方案很重要。

JJ. 见支持治疗 (AML-C 1/2)。

FFF. 以web为基础的积分工具用于评价老年AML病人强烈诱导治疗完全缓解后早期死亡的可能性: <http://www.aml-score.org/>. Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet 2010;376:2000-2008.

GGG. 年龄>75岁伴明显合并症的病人通常不能从传统的化疗中受益。然而, 极少数伴有或正常核型且无明显合并症的病人可从化疗中受益。

HHH. 与高剂量柔红霉素80mg/m²比较, 去甲氧柔红霉素的完全缓解率及一疗程完全缓解率更高。(Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline

doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814).

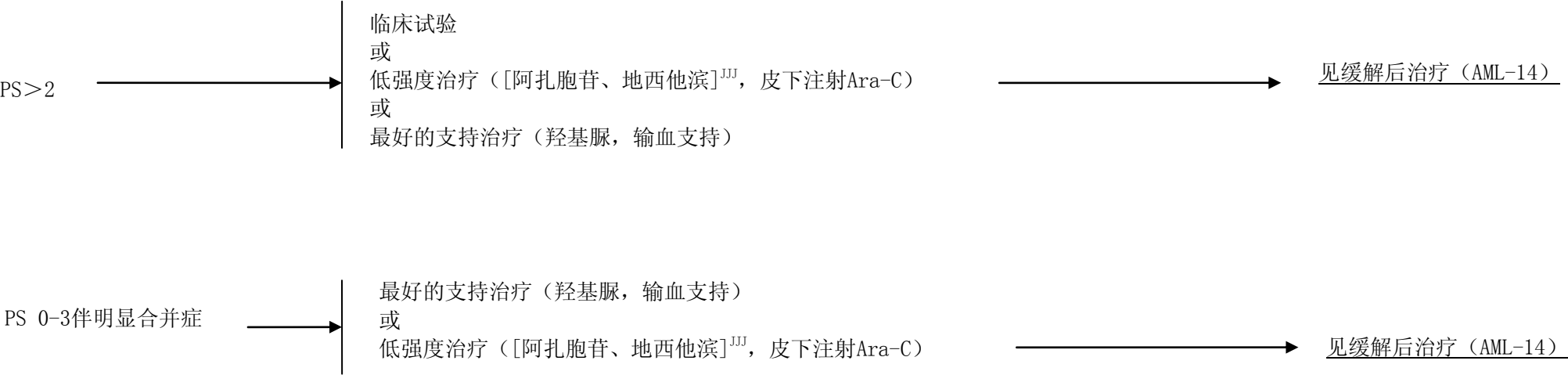
III. 用柔红霉素90mg/m²治疗60-65岁之间的病人的CR率和2年总生存率也与Ida 12mg/m²的结果相似; 更大剂量柔红霉素对超过65岁的病人无益。(Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248).

JJJ. 3-4疗程去甲基化药 (阿扎胞苷、地西他滨) 完成前, 疗效可能不明显。临床试验中新药的疗效可能延迟, 但应在协议中确定治疗终点。

KKK. 氯法拉滨通过肾脏排泄。年龄60-70岁、肌酐清除率正常 (≥60mL/min) 的病人, 推荐治疗剂量为30mg/m²。其为免疫抑制剂, 出现发热性中性粒细胞减少时, 应考虑与干细胞移植后出现的少见感染相似的感染。

分类
AML^{HH, FFF} ≥60岁

诱导治疗^{JJ}



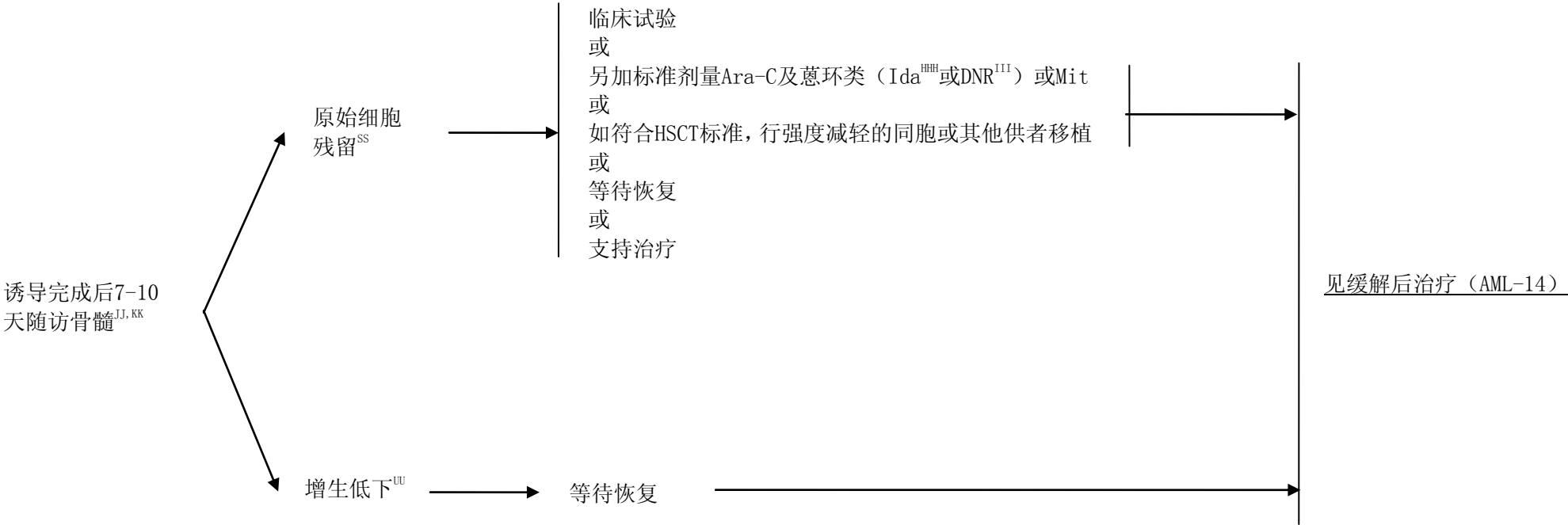
HH. 原始细胞>50,000/mcL的病人，因白细胞淤滞，有肿瘤溶解和器官功能不全的风险。快速降低WBC的方法包括白细胞去除术或羟基脲。立即制定有效的治疗方案很重要。

JJ. 见支持治疗 AML-C 1/2。

FFF. 以web为基础的积分工具用于评价老年AML病人强烈诱导治疗完全缓解后早期死亡的可能性：<http://www.aml-score.org/>。Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet 2010;376:2000-2008.

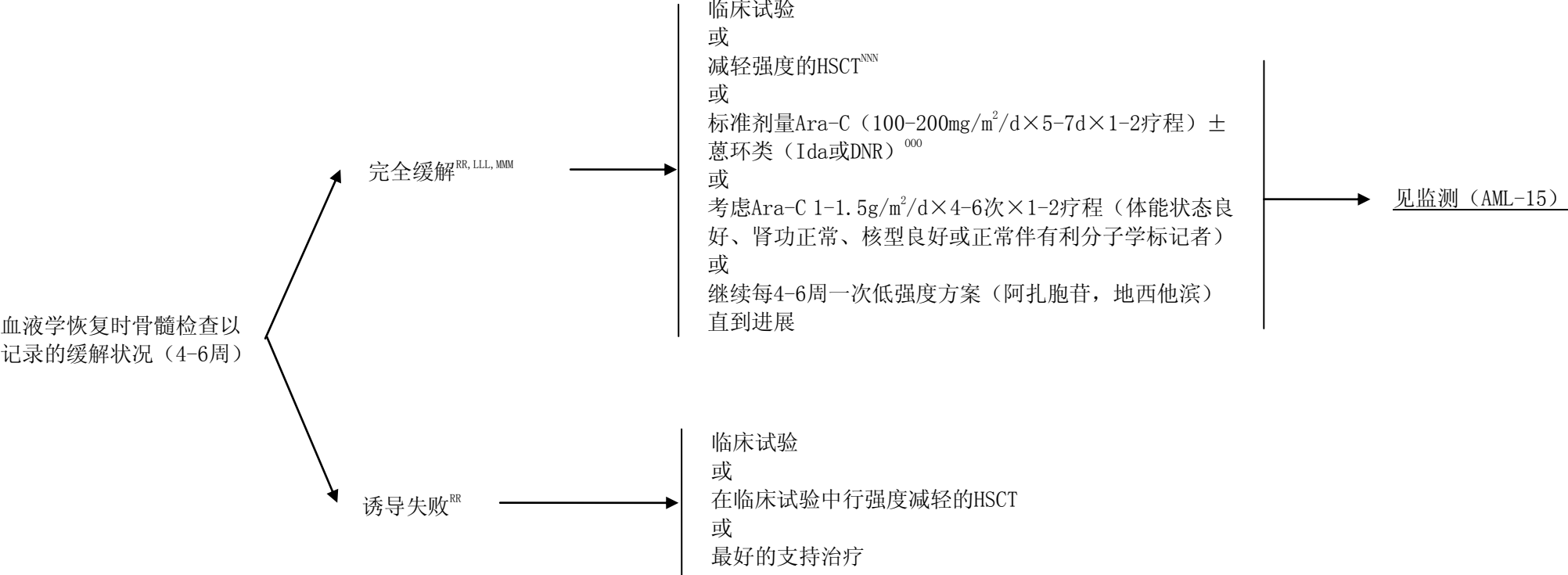
JJJ. 3-4疗程低甲基化药物（阿扎胞苷、地西他滨）完成前，疗效可能不明显。临床试验中新药的疗效可能延迟，但应在协议中确定治疗终点。

AML 诱导后治疗
年龄≥60 岁



JJ. 见支持治疗 (AML-C 1/2)。
KK. 见治疗期间监测 (AML-E)。
SS. 如果无合适的同胞供者且适合异基因HSCT的病人, 开始寻找相合供者 (无关供者或脐血)。
UU. 增生低下是指细胞增生<10-20%且残留原始细胞<5-10%。
HHH. 与高剂量柔红霉素80mg/m²比较, 去甲氧柔红霉素的完全缓解率及一疗程完全缓解率更高。(Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814)。
III. 用柔红霉素90mg/m²治疗60-65岁之间的病人的CR率和2年总生存率也与Ida 12mg/m²的结果相似; 更大剂量柔红霉素对超过65岁的病人无益。(Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248)。

AML 诱导后治疗
年龄≥60 岁



RR. 见急性髓细胞白血病疗效标准（AML-D）。

LLL. 如果初诊时WBC>10,000/mcL或为单核细胞性，应在完全缓解后腰穿。见CNS白血病的评价和治疗（AML-B）。

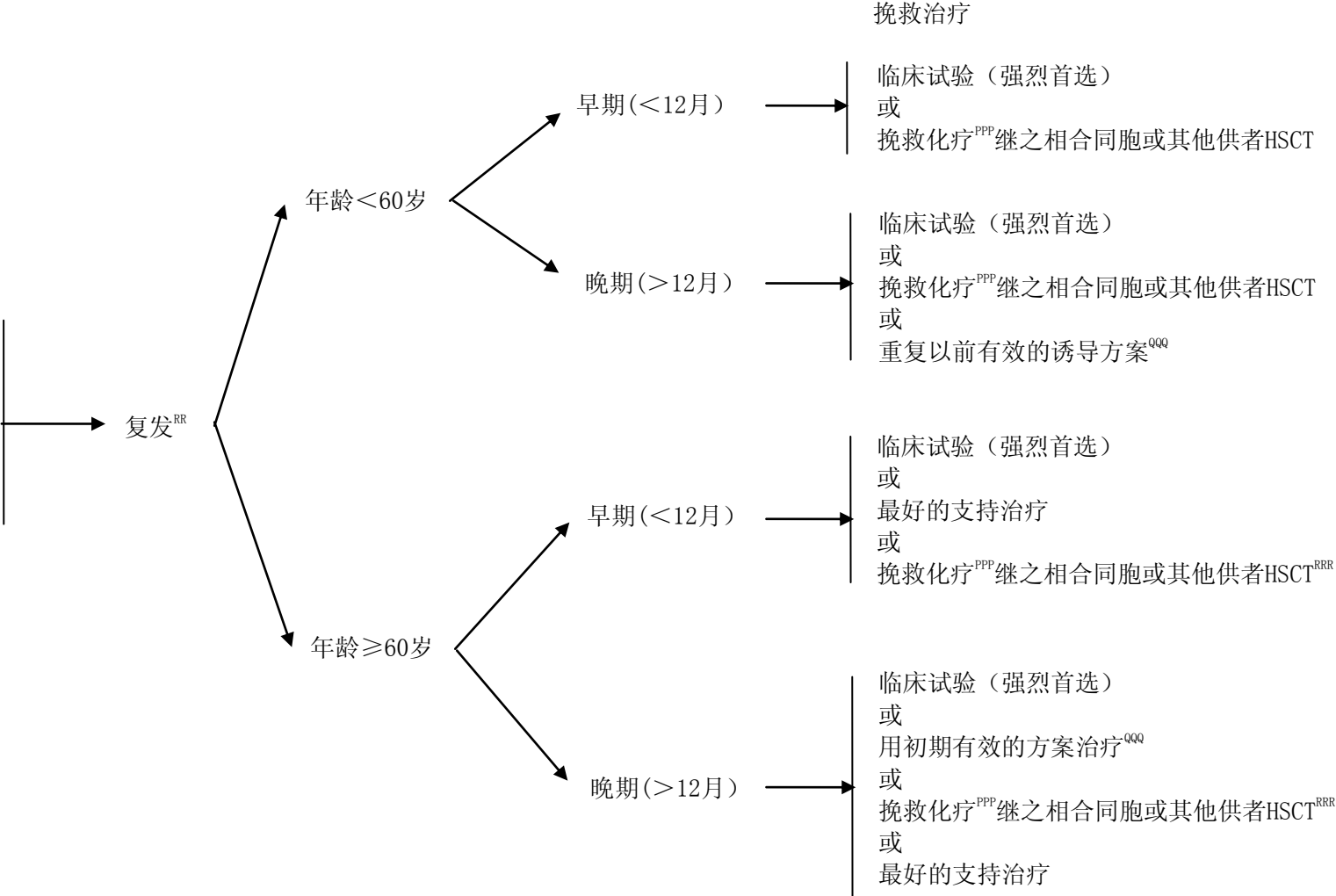
MMM. 有异基因移植强烈指征的病人行HLA配型。

NNN. 有干细胞移植指征且有供者的病人应在第一次缓解期进行移植。

000. 有报道门诊巩固取得良好效果，这为老年病人提供了另一种选择。Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 2007; 109(12):5129-5135.

监测
(完成巩固后)

- CBC, PLT每1-3月一次共2年, 然后每3-6月一次达5年
- 仅当外周血涂片异常或血细胞减少时才行骨髓穿刺检查
- 第一次复发时, 如果无同胞供者, 应在进行其它治疗的同时寻找其他来源供者 (包括脐血)



RR. 见急性髓细胞白血病疗效标准 (AML-D)。

PPP. 见挽救性化疗方案选择 (AML-F)。

QQQ. 在某些情况下, 比如病人第一次缓解时间长, 可采取再诱导治疗。如果第二次达缓解, 应考虑异基因HSCT巩固治疗。

RRR. 移植只能在临床试验范围内或达缓解后进行。

基于已验证的细胞遗传学和分子异常的危险状态¹

<u>危险状态</u>	<u>细胞遗传学</u>	<u>分子学异常</u>
低危	inv (16) ^{2,3} 或 t(16;16) ² t(8;21) ² t(15;17)	正常细胞遗传学: NPM1 突变无 FLT3-ITD 或单纯双等位基因 CEBPA 突变
中危	正常细胞遗传学 单纯+8 t(9;11) 其它未确定的异常	t(8;21), inv(16), t(16;16): 伴 c-KIT ⁵ 突变
高危	复杂 (≥3 个克隆性染色体异常) 单倍体核型 -5, 5q-, -7, 7q- 11q23-无 t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ⁴	正常细胞遗传学: 伴 FLT3-ITD 突变 ⁶

1. 本表中包括的分子学异常反映了已在标准化商业实验室中验证的分析。由于该领域进展迅速，危险度分层应基于对研究数据的持续评价进行修改。已发现可能具有预后意义的其它新的遗传学突变。

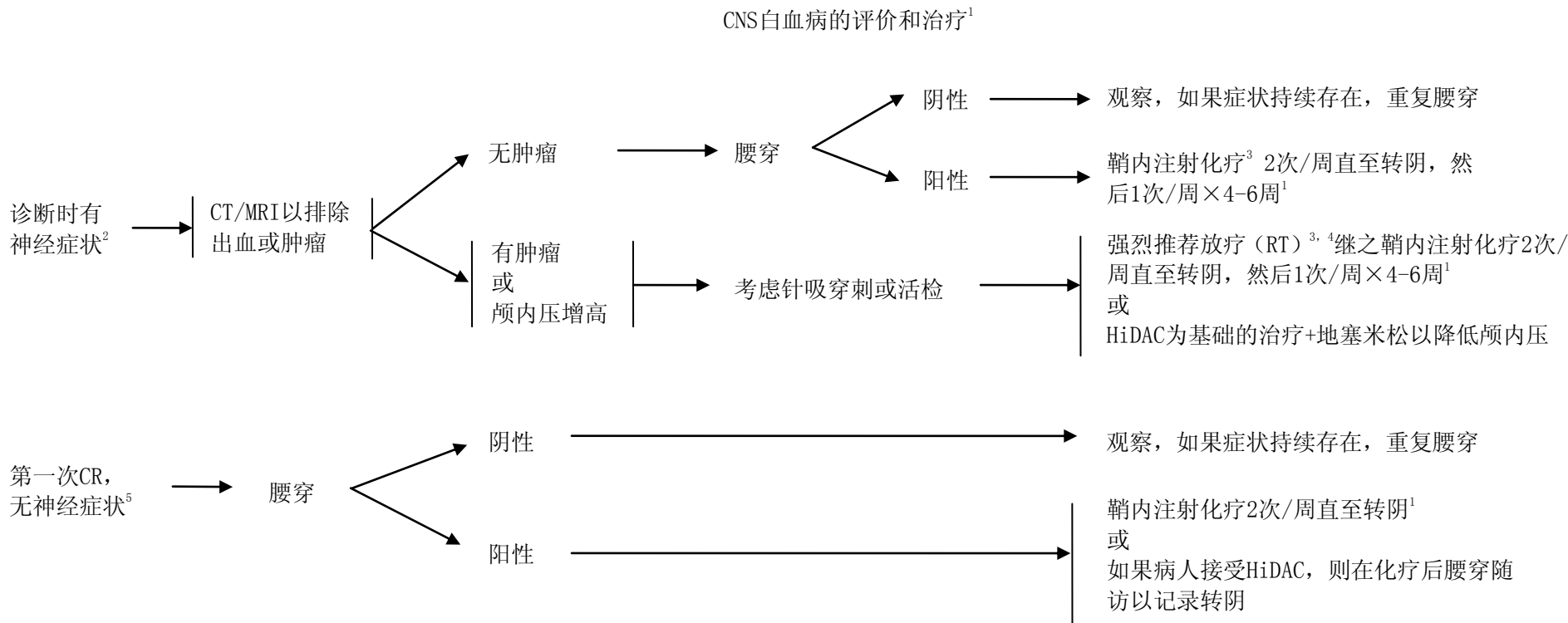
2. 除了这些发现外的其它细胞遗传学异常不改变低危状态。

3. Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML study group (AMLSG). Blood 2013;121:170-177.

4. 对Ph+ AML t(9;22)，按CML急性髓系变处理，加酪氨酸激酶抑制剂。见NCCN慢性髓细胞白血病指南。

5. 资料表明，t(8;21)及少部分inv(16)病人，存在c-KIT突变表明复发的风险更高。这些病人应尽可能进入临床试验。

6. 正常核型的病人出现FLT3-ITD突变，其预后明显不佳，这些病人应尽可能进入临床试验。对于FLT3-TKD突变是否等同于不良预后存在争议。



1. 进一步CNS监测按照不同研究中心的实践进行。

2. 诊断时有主要神经症状或体征的病人，应完成适当的影像学检查以检测有无脑膜疾病、绿色瘤或CNS出血。如果影像学检查未发现肿瘤/病变，应完成腰穿。

3. 应同时进行诱导化疗。然而，对于接受高剂量阿糖胞苷的病人，由于该药可透过血脑屏障，鞘注可推迟至完成诱导化疗后。

4. 高剂量Ara-C、鞘内注射MTX或脂质体Ara-C与CNS放疗同时进行可增加神经毒性的风险。

5. 诊断时形态学为M4或M5，或混合表型白血病，或WBC>100,000/mcL的病人，应在第一次缓解时进行腰穿。

支持治疗 (1/2)

治疗AML病人时，不同的研究中心有变化，但以下问题很重要。

总体原则

- 血液制品：
 - 输注去白细胞血液制品。
 - 接受免疫抑制治疗（如氟达拉滨，HSCT）的病人输注辐照血液制品。
 - 输注阈值——RBC：HB \leq 8g/dL或根据具体机构指南或有贫血症状；PLT：PLT $<$ 10,000/mcL或有任何出血的征象¹。
 - 准备HSCT的病人应考虑监测CMV。
- 预防肿瘤溶解：利尿水化，碱化尿液（可能禁止用于磷酸盐升高的病人），别嘌醇或拉布立酶。拉布立酶应考虑作为原始细胞快速增高、高尿酸或有肾功能受损的病人的起始治疗。
- 接受HiDAC（特别是有肾功能受损）的病人，出现脑毒性的风险大。每个疗程前应进行神经功能评价，包括眼球震颤、口齿不清、定向力障碍等测试。
 - 由于肿瘤溶解使肌酐快速升高时，应停用大剂量阿糖胞苷直到肌酐恢复正常。
 - 出现脑毒性的病人，应停用HiDAC。在以后的治疗周期中不应再使用HiDAC。(Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15(2):833-839.)
- 高剂量Ara-C化疗时，用生理盐水或类固醇眼液每天滴双眼4次，直到用完Ara-C后24h。
- 应考虑生长因子作为缓解后治疗中支持治疗一部分。需注意这样可能干扰对骨髓评价的解释。需停用GM-CSF或G-CSF后至少7天才能做骨髓检查以证实是否缓解。
- 抗生素的使用和选择，应由具体的机构根据病原菌的流行病学及耐药方式来决定。与氟康唑比较，泊沙康唑明显降低真菌感染²。其它唑类如伏立康唑、棘白菌素或两性霉素B可达到同样效果。

1. 出现同种免疫的病人应接受交叉配血相合和/或HLA特异性血液制品。

2. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-359.

支持治疗 (2/2)

APL

- 临床凝血病和显性出血：
 - 临床凝血病和显性出血的处理：积极PLT输注支持以维持 $PLT \geq 50,000/\mu\text{L}$ ，用冷沉淀和新鲜冰冻血浆补充纤维蛋白原以维持大于 150mg/dL 及PT和PTT接近正常值。每日监测直到凝血病纠正。
 - 直到出血控制前不应安置中心静脉导管。
- 高白细胞的APL病人，不推荐白细胞去除术作为常规治疗，因为APL的生物学不同；然而，当出现威胁生命的白细胞淤滞而其它方法无效时，可谨慎使用白细胞去除术。
- APL分化综合征：
 - 高度警惕可疑的APL分化综合征（如发热，常与 $WBC > 10,000/\mu\text{L}$ 有关，通常在初诊或复发时出现；气紧；缺氧；胸腔或心包积液）。需密切监测液体负荷过重和肺功能状态。病人出现呼吸窘迫（低氧血症、肺浸润、胸腔或心包积液）的第一个症状或体征时，使用地塞米松（ 10mg bid 3-5天，以后逐渐减量共2周以上）。考虑停用ATRA直到低氧血症纠正。
- 三氧化二砷监测¹
 - 治疗前
 - ◆ ECG评价QT间期延长
 - ◆ 血清电解质（Ca、K、Mg）和肌酐
 - 治疗期间
 - ◆ 维持K浓度至大于 4mEq/dL
 - ◆ 维持Mg浓度至大于 1.8mEq/dL
 - ◆ QT间期绝对值 > 500 毫秒时，重新评价病人（诱导期间每周及缓解后治疗的每个疗程前）
- 不应使用粒细胞生长因子。

1. 见三氧化二砷包装说明书 (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22624>)。

急性髓细胞白血病疗效标准¹

- 形态学无白血病状态
 - 有骨髓小粒的骨髓穿刺原始细胞 $<5\%$
 - 无伴有Auer小体的原始细胞或持续存在的髓外病变
- 如有残留白血病的疑问，应在1周内重新骨穿或活检
- 如果骨髓标本中无骨髓小粒，应行骨髓活检
- 完全缓解
 - 形态学CR—病人不依赖输血
 - ◆ 中性粒细胞绝对计数 $>1000/\text{mcL}$
 - ◆ $\text{PLT} \geq 100,000/\text{mcL}$
 - ◆ 无髓外疾病残留的证据
 - 细胞遗传学完全缓解—细胞遗传学正常（以前有异常细胞遗传学的病人）
 - 分子完全缓解—分子检测阴性²
 - CRi—有一些临床试验，特别是针对老年或有MDS史者，包括了一种CR的变种即CRi。定义为骨髓原始细胞 $<5\%$ ，或者 $\text{ANC} > 1000/\text{mcL}$ 或血小板 $\geq 100,000/\text{mcL}$ ，且不依赖输血但血细胞减少（常为血小板减少）持续存在。
- 部分缓解³
 - 骨髓穿刺原始细胞至少降低50%，达到5–25%，且血细胞计数正常。
- 不能达到完全缓解的病人要考虑治疗失败。
- 完全缓解后复发是指外周血再次出现白血病原始细胞或骨髓中原始细胞超过5%而无其它原因（如巩固治疗后骨髓再生），或髓外复发。

1. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642–4649.

2. 目前只有APL和Ph+白血病与此有关。

3. 部分缓解（PR）只用于评价对新药的反应，通常用于I期试验，在标准治疗中不应使用。

治疗期间监测

诱导治疗:

- 每天查血常规（化疗期间每天查分类计数，WBC恢复到 $>500/\text{mcL}$ 后隔天查直到分类正常或证实白血病持续存在）；住院期间每天查PLT直至不依赖血小板输注。
- 生化检查，包括电解质、BUN、Cr、尿酸、P04，治疗期间至少每天一次直到肿瘤溶解的风险消失。如果病人接受肾毒性药物，整个住院期间都需严密监测。
- 肝功能检测，1—2次/周。
- 凝血全套，1—2次/周。
- 完成以阿糖胞苷为基础化疗后7–10天骨穿/活检以记录增生低下。如果无增生低下或不能肯定，7–14天内重新活检以证实白血病持续存在。如果为增生低下，待造血恢复后重新活检以证实缓解。如果初始细胞遗传学异常，需包括细胞遗传学作为记录缓解的一部分。

缓解后治疗:

- 化疗期间每周2次血常规，血小板。
- 化疗期间每天查生化及电解质。
- 化疗后门诊监测：每周2–3次血常规，血小板，分类和电解质直到恢复正常。
- 只有当外周血计数异常或5周内计数不能恢复时才做骨髓检查。
- 具有高危特征的病人，包括不利细胞遗传学、治疗相关性AML、MDS既往史、或需两个或以上疗程诱导才能CR者，复发风险高，应考虑早期寻找无关供者，指征见AML-10。

挽救性化疗方案选择¹

- 克拉屈滨+阿糖胞苷+GCSF±米托蒽醌或去甲氧柔红霉素^{1,2}
- 高剂量阿糖胞苷（如果既往未用过）±蒽环类药
- 氟达拉滨+阿糖胞苷+GCSF±去甲氧柔红霉素^{3,4}
- 足叶乙甙+阿糖胞苷±米托蒽醌⁵
- 氯法拉滨+阿糖胞苷+GCSF⁶

这些是能够耐受这种治疗的合适病人的积极方案；对于其他病人，非积极治疗方案包括低剂量阿糖胞苷或去甲基化药（阿扎胞苷或地西他滨）。

1. Martin MG, Welch JS, Augustin K, et al. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(4):298-301.
2. 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. Eur J Haematol 2008;80(2):115-126.
3. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 58:105-109.
4. 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. Br J Haematol 1997 Dec;99(4):939-944.
5. 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 Clin Oncol 1991 Jul;9(7):1210-1214.
6. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2011;155:182-189.

讨 论

目录

概述

初始评价

检查

诊断

细胞遗传学和危险度分层

分子学标记和危险度分层

AML 的治疗原则

急性早幼粒细胞白血病（APL）的治疗

APL 病人的诱导治疗

APL 病人的巩固治疗

APL 病人巩固后或维持治疗

复发性 APL 的治疗

APL 病人的支持治疗

AML 的治疗

年龄<60 岁 AML 病人的治疗

年龄>60 岁 AML 病人的治疗

AML 缓解后监测和挽救治疗

AML 病人的支持治疗

CNS 白血病的评价和治疗

参考文献

概述

急性髓细胞白血病（AML）是一种异质性血液肿瘤，其特征为外周血、骨髓和/或其它组织髓系原始细胞克隆性扩增。在美国，AML 是成人最常见的急性白血病，占每年因白血病致死的数量最大。估计 2012 年将有 13,780 人诊断为 AML，并有 10,200 例病人死亡¹。诊断 AML 的平均年龄为 66 岁，其中 54% 的病人诊断时年龄 ≥ 65 岁（并且大约三分之一的病人诊断时年龄 ≥ 75 岁）²。因此，随着人口老龄化，AML 和骨髓增生异常的发病率将上升。很早就确立的增加骨髓增生异常综合征（MDS）和 AML 风险的环境因素包括长期暴露于石化产品、有机溶剂如苯、杀虫剂和离子辐射³。同时令人担忧的是，儿童和年轻成人肿瘤幸存者中，治疗相关性 MDS 和急性白血病的发病率不断增加。已充分认识到，治疗相关性髓细胞白血病（继发性 MDS/AML）是一部分接受细胞毒性治疗的实体肿瘤或血液肿瘤病人将出现的后果。虽然治疗相关性 MDS/AML 的准确发病率尚不清楚，但是随着针对原发肿瘤的治疗方案不同而不同；最近的报道显示，治疗相关性 MDS/AML 占 MDS/AML 病人的 5-20%⁴⁻⁶。某些原发肿瘤包括乳腺癌、妇科癌症和淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤）的治疗相关性 MDS/AML 发生率更高，很大程度上是由于这些肿瘤中通常使用更多的致白血病细胞毒性剂⁶⁻⁹。与发生治疗相关性 MDS/AML 有关的两种细胞毒性剂包括烷化剂（如环磷酰胺、马法兰）和与拓扑异构酶相互作用的拓扑异构酶抑制剂（如足叶乙甙、阿霉素、米托蒽醌）^{4, 7, 8}。淋巴增殖性疾病病人使用抗代谢药如嘌呤类似物氟达拉滨治疗也与治疗相关性 MDS/AML 有关，特别是与烷化剂联合使用时^{10, 11}。放射治疗，特别是自体干细胞移植前清髓性治疗（如全身照射或放射免疫治疗），也增加治疗相关性 MDS/AML 的风险^{12, 13}。与原发性 MDS/AML 相比，治疗相关性 MDS/AML 的疾病过程通常进展较快，并且对传统的细胞毒性治疗更耐药⁸。重要的是，除治疗相关性急性早幼粒细胞白血病（APL）^{6, 15}或具有有利核结合因子（CBF）易位的病例外，治疗相关性 AML 的临床结果（无复发生存和总生存率）明显差于原发病例^{7, 14}。治疗相关性 AML 病人中发生不利细胞遗传学的比例更大。即使是具有有利核型的亚组病人中，那些治疗相关性

AML 的预后也差。

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN Guidelines®）AML 专家组每年开会更新成人 AML 的诊断和治疗推荐。这些推荐以最近发表的临床试验为基础，这些临床试验已使治疗明显改进或发现了具有预后意义的新的生物因素信息。最近几年的主要进步在 APL 病人的治疗方面，这成了理解疾病的生物学如何影响治疗的范例。

初始评价

AML 的初始评价包含两个目的。第一是根据既往毒物接触史、骨髓增生异常史和核型或分子学异常等因素明确疾病过程的特性，这些可以提供能影响化疗疗效及复发风险的预后信息。第二个目的是明确病人的特殊因素包括评价可影响化疗耐受性的伴随疾病。治疗决策应同时考虑特殊疾病及病人的个体因素。

检查

怀疑急性白血病的评价和初始检查包括整个病史和体格检查。实验室评价包括血液生化和全血细胞计数包括血小板和分类。确诊 AML 必须做骨髓分析及细胞遗传学（核型、加或不加 FISH）检查。诊断时也应获得骨髓标本并进行冻存，便于以后评价具有预后意义的分子学标记（如 *FLI3-ITD*、*NPM1*、*CEBPA*、*c-KIT* 突变）（见下讨论部分“分子学标记和危险度分层”）。

髓外表现包括中枢神经系统（CNS）疾病在 AML 中不常见。有明显 CNS 症状和体征的病人应行适当的影像学检查如 X 线、CT 或 MRI 以检测有无颅内出血、软脑膜病或脑脊髓肿瘤性病变。然而，如果症状持续存在且排除了出血和肿瘤性病变，一旦凝血纠正及输注足够血小板后，应行腰穿（LP）以便诊断并进行可能的治疗。AML 诊断时不应常规腰穿。然而，有 CNS 疾病的高危病人如单核细胞性（M4 或 M5）或高 WBC（ $> 100,000/\text{mcL}$ ）者，诊断性腰穿应作为证实缓解的一部分。单纯髓外病变（通常指髓样肉瘤、粒细胞肉瘤或绿色瘤）而无显性骨髓疾病的病人，开始的治疗方法也为全

身诱导化疗。紧急情况下放疗或手术治疗可与全身化疗同时进行。但如果确实需要这些方法,最好应推迟至血细胞计数恢复以避免过多毒性。

目前,凝血病在很多白血病中相当多见;因此,通过评价凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(PTT)和纤维蛋白原来监测凝血病,作为初始评价/检查及任何侵袭性操作前的一部分,已成为标准的临床实践。心脏评价(如超声心动图或MUGA)应基于个体化的危险因素比如心脏病史或症状或心脏毒性药物接触史或胸部放疗史。所有考虑异基因造血干细胞移植(HSCT)的初诊AML病人,应完成人类白细胞抗原(HLA)配型。年龄小于60岁、无有利细胞遗传学的病人,应考虑家庭成员HLA配型。年龄小于60岁、具有高危核型或分子学异常的病人,组织配型应扩大到无关供者。高危组病人应在诱导化疗恢复期间即开始寻找供者,而不应等到缓解后。很多研究中心也对异基因移植患者采用HLA配型来选择血小板供者。

诊断

过去三十年里,AML的分类系统从法美英(FAB)系统进展到世界卫生组织(WHO)分类系统。FAB分类系统依靠细胞化学染色和形态学来区分AML和急性淋巴细胞白血病(ALL),同时根据髓系和单核系分化程度来进一步分类。

1999年,WHO发展了一个更新的分类系统,将细胞遗传学和增生异常的证据相结合,以细分出可影响治疗策略的不同预后亚组¹⁶。从FAB系统向WHO分类转变中,降低了定义高危MDS和AML的原始细胞百分数阈值。FAB分类法(1976)设置高危MDS和AML的阈值为30%原始细胞,而WHO分类法降低原始细胞阈值到 $\geq 20\%$ 即诊断AML;这是根据FAB MDS中原始细胞20-30%的“难治性贫血伴原始细胞增多转化型(RAEB-T)”亚型的生物学行为与原始细胞 $> 30\%$ 的AML病人相似。此外,对有异常造血及特征性细胞遗传学克隆性结构异常包括t(15;17)、t(8;21)和inv(16)或t(16;16)的病人,不管其骨髓原始细胞比例高低,WHO均诊断为AML。

2003年,国际诊断和疗效标准标准化工作组接受WHO关于AML细胞化学和免疫

表型的标准作为AML诊断标准,包括报告形态学增生异常¹⁷。然而,尚无证据证明增生异常代表一个独立的危险因素,因为它常与不利细胞遗传学相关。

2008年,WHO修订了AML诊断及疗效标准,以包括相互易位/倒转所致的附加重现性遗传学异常,以及一些影响预后的分子学标记的暂定分类¹⁸。2008年WHO分类中,扩展了具有重现性遗传学异常的AML分类,除了以前认识的t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22)或t(16;16)(p13.1;q22)和t(15;17)(q22;q12)[APL亚型]外,还包括t(9;11)(p22;q23)、t(6;9)(p23;q34)(暂定条目)、inv(3)(q21;q26.2)或inv(3;3)(q21;q26.2)(暂定条目)和t(1;22)(p13;q13)(暂定条目)。此外,伴有分子病变如NPM1或CEBPA基因突变的AML考虑为暂定条目(这些遗传学病变的更多信息见后)¹⁸。

AML的精确分类需要与2008年WHO分类相一致的多学科诊断检查(除分子遗传学分析外,通过免疫组化、细胞化学、或两者同时进行)。NCCN指南专家组建议,具体机构的病理科可以谨慎使用补充诊断技术。一些病例的白血病细胞上仍可显示出髓系和淋系抗原表达的证据。表现为罕见病例如谱系模糊的急性白血病时(包括混合表型急性白血病,按2008年WHO分类的定义),应咨询有经验的血液病理学专家。在诊断时表达异常的分化抗原可用于在随访时以流式细胞术跟踪残留的原始细胞,而在传统的形态学上这些细胞看起来正常。除APL外,利用免疫表型和分子学标记来监测成人AML微小残留病(MRD)仍未整合到缓解后监测策略中。

细胞遗传学和危险度分层

虽然在开始治疗原发性AML时,病人的细胞遗传学信息通常并不知道,但是核型在预测缓解率、复发风险和总生存(OS)结果等方面是一个独立而且最重要的预后因素。NCCN指南所采用的细胞遗传学危险度分类,主要根据来自大型合作组试验的大样本数据(见AML-A“基于已验证的细胞遗传学和分子学异常的危险状态”)¹⁹⁻²¹。在一项由UK MRC AML10试验招募的儿童和成年AML病人(N=1612)的数据分析中,

有利细胞遗传学、中危和不利细胞遗传学组病人的 5 年生存率分别为 65%、41%和 14%²⁰。来自 SWOG/ECOG 联合组 III 期研究治疗的成年病人 (N=609) 的回顾性数据显示, 有利细胞遗传学、中危和不利细胞遗传学组病人的 5 年生存率分别为 55%、38%和 11%²¹。同样, 在一篇 CALGB 试验治疗成年 AML 病人 (N=1213) 的回顾性文献中, 有利细胞遗传学、中危和不利细胞遗传学组病人的 5 年生存率分别为 55%、24%和 5%¹⁹。

在诊断时获得足够骨髓或外周血标本用于全部核型以及原位荧光杂交 (FISH) 细胞遗传学分析最常见异常具有极其重要的意义。虽然 FISH 检测常见的细胞遗传学异常提供了鉴别有利或不利危险组快速的检测方法, 但是它不能提供影响危险度的全部遗传学信息 (见下讨论部分 “分子学标记和危险度分层”)。

最近 5 年里, 发现 AML 中常染色体单体是一个重要的预后因子, 与预后极差有关²²⁻²⁴。来自三个大型研究的数据发现, 单倍体核型 (定义为 ≥ 2 种常染色单体, 或一种单倍体伴其它结构异常) 是一个不利的细胞遗传学预后因子。虽然复杂核型 (≥ 3 种克隆性细胞遗传学异常) 和 -5 或 -7 单倍体被分入高危/不利细胞遗传学组, 但是发现高危组存在单倍体核型的预后更差。鉴别出这种高危亚组的第一个研究是 HOVON。由荷兰-比利时-瑞士合作组 (HOVON/SAKK) 发起的联合研究评价了年龄 ≤ 60 岁 AML 病人 (N=1975) 细胞遗传学和总生存 (OS) 结果的相关性, 具有单倍体核型的病人的 4 年 OS 为 4%, 与之相比, 具有复杂核型 (但没有单倍体核型) 者为 26%²²。

后来, 来自其它大型合作组研究的分析证实了这些发现。在一项 SWOG 试验治疗的病人 (N=1344; 年龄 16-88 岁) 数据分析中, 13% 的病人发现有单倍体核型; 几乎所有病例 (98%) 发生于不利细胞遗传学类型中²³。单倍体核型的发生率随着年龄的增长而增加, 从年龄 ≤ 30 岁的 4% 到年龄 > 60 岁的 20%。不利细胞遗传学病人中, 具有单倍体核型的亚组的 4 年 OS 率为 3%, 与之相比, 没有单倍体核型的亚组为 13%。7 号单倍体的病人中, 单倍体核型看起来并不影响结果 (4 年 OS 为 0-3%); inv(3)/t(3;3) 和 t(6;9) 以及没有单倍体核型的病人的 4 年 OS 分别为 0% 和 9%²³。最近, 一项 GOELAMS 试验的回顾性研究评价了单倍体核型在具有不利细胞遗传学的老

年病人 (年龄 > 60 岁; N=186) 中的预后意义, 单倍体核型病人的 2 年 OS 率显著低于没有这种异常的病人 (7% vs. 22%; $P < 0.0001$); 相似的结果见于具有复杂核型的亚组病人²⁴。

这些研究显示, 单倍体核型独立于其它不利细胞遗传学因子, 在年轻及老年 AML 病人中的预后都非常差。NCCN 指南中, 将单倍体核型包括到基于细胞遗传学的高危 AML 分类中 (见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子学异常的危险状态”)。

分子学标记和危险度分层

中危细胞遗传学组在 AML 中的异质性最大, 因为它包括了不伴整体结构异常的正常核型组和那些既非不利也非有利的结构改变组。根据来自大型合作组研究的回顾性数据分析, 大约 40-50% 的原发性 AML 病人为正常核型, 按照生存结果为中危组^{19, 20}。然而, 即使是正常核型的 AML (NK-AML) 病人的临床结果也具有异质性。

分子学资料提高了在分子水平鉴别对预后影响的突变的能力。因此, 除了基本的细胞遗传学, 新的分子学标记有助于细化预后分组, 特别是那些核型正常的病人。这些标记包括 FMS-样酪氨酸激酶 3 (*FLT3*)、c-KIT、核磷蛋白膜 1 (*NPM1*) 和 *CEBPA* 基因突变²⁵⁻³⁶。这些分子学标记的检测在商业化的参比实验室以及参比中心日益常见。因此, 作为医生, 重要的是在诊断时获取足够的标本按等份冷冻保存骨髓, 以便核型正常的病人作分子诊断检测。

AML 病人中具有预后影响的两个最常见的分子突变是编码与造血有关的一种受体酪氨酸激酶的 *FLT3* 基因突变 (37%-46% 的病例)^{29, 37, 38}, 和编码核仁内一种穿梭蛋白的 *NPM1* 基因突变 (28%-35%)^{35, 37, 39}。*NPM1* 突变与正常核型 AML (NK-AML) 有关, 报道的频率为 48%-53%^{27, 33, 38}。与伴有野生型 *NPM1* 的 NK-AML 病人比较, 位于胞浆的单独 *NPM1* 突变具有更高的 CR 率, 提高了无事件生存 (EFS) 及总生存 (OS), 类似于有利细胞遗传学 (如核结合因子 [CBF] AML) 的病人^{27, 28, 33, 35, 36}。AML 病人中发现了两种重要的 *FLT3* 激活突变, 包括内部串联重复 (ITD) 和酪氨酸激酶结构域 (TKD) 点

突变⁴⁰⁻⁴⁵。*FLT3*-ITD 见于大约 30%的病例，比 *FLT3*-TKD 更常见，后者见于大约 10%的病人^{25, 29, 38, 44-48}。很多试验显示，与野生型 *FLT3* 比较，AML 病人中 *FLT3*-ITD 的预后不佳，其缓解持续时间更短（比如，CR 病人的无病生存率[DFS]更低），生存结果更差^{25, 29, 41, 42, 44, 46, 47, 49}。伴 *FLT3*-ITD 的 NK-AML 病人中，从诊断起的平均 OS 范围大约为 6-12 个月^{25, 29, 44, 47}。

有趣的是，一项 NK-AML 病人的研究显示，与伴 *FLT3*-ITD 但第二等位基因中有野生型 *FLT3* 的病人比较，伴 *FLT3*-ITD 但没有野生型 *FLT3* 的病病人的预后更差。伴 *FLT3*-ITD、缺乏野生型 *FLT3* 的病病人的平均 OS 只有 7 个月，而野生型 *FLT3* 伴或不伴 *FLT3*-ITD 的亚组病人为 46 个月⁴⁴。*FLT3*-TKD 突变的发生独立于 *FLT3*-ITD，最常累及酪氨酸激酶结构域 D835 残基突变。虽然在一些研究中，存在 *FLT3*-TKD 突变的缓解持续时间更短（如 DFS 降低），并降低了 OS 结果^{29, 41, 45, 48}，但是其它研究报道 *FLT3*-TKD 对预后没有影响^{38, 49, 50}或者 *FLT3*-TKD 突变对 OS 的结果有利⁵¹。后来来自 UK MRC 的研究中，伴或不伴 *FLT3*-TKD 突变的病人的 5 年 OS 率分别为 53% vs. 37%。伴有较高水平 *FLT3*-TKD 突变（>25%）的病病人的 5 年 OS 率高于低水平突变者，后者的 OS 率与不伴 *FLT3*-TKD 突变的病人相似（71% vs. 37%；校正的 P=0.004）⁵¹。

上述研究中这种矛盾的结果可能是由于这些研究中某些因素存在重大差别所致，这些因素包括基线特征、同时存在的遗传学异常（如 *NPM1*、*CEBPA* 突变），或包含了 APL 亚型。研究显示，*FLT3*-TKD 突变可发生于伴有有利预后的 *NPM1* 或 *CEBPA* 突变亚组病人^{38, 50}。而且，*FLT3*-TKD 突变作为独立的遗传学异常，与 t(15;17) /PML-RARA（APL 亚型的基本病变）同时发生，或伴 *FLT3*-ITD，其结果更差^{38, 50}。

CEBPA 基因编码 CCAAT/增强子结合蛋白 a (C/EBPa)，是粒细胞分化中起关键作用的转录因子³¹。*CEBPA* 突变见于 7%-11%的 AML 病人（或 13%-15%的 NK-AML 病人），与野生型 *CEBPA* 比较，*CEBPA* 突变与有利结果有关（与 CBF 易位病人相似），改善缓解持续时间和 OS 结果^{30, 37, 38, 52-54}。然而，需提醒的是，一项最近的研究表明，受益于 *CEBPA* 的 OS 见于 *CEBPA* 双突变，但不见于基因单一突变的病人；该研究中报道的

CEBPA 双突变、*CEBPA* 单突变和野生型基因的 8 年 OS 率分别为 54%、31%和 34%⁵³。

最近，鉴别出了对 AML 病人的预后影响的其它常见分子病变。最常见的包括 *IDH1* 和 *IDH2* 基因突变——分别编码异柠檬酸盐脱氢酶 1 和 2，以及 *DNMT3A* 突变——编码 DNA 甲基转移酶 3A。*IDH1* 突变见于 6%-9%的病例，NK-AML 病人的频率更高（8%-16%）^{37, 55-60}。发现 *IDH1* 突变与 NK-AML 和 *NPM1* 突变同时发生^{55-58, 60}。也发现这种突变与野生型 *CEBPA* 和缺乏 *FLT3* 异常（*FLT3*-ITD 或 *FLT3*-TKD 突变）有关⁵⁸。

已发表的有关 *IDH1* 突变对预后的影响也不一致。虽然一些研究显示，当考虑了所有 *IDH* 突变（*IDH1* 和 *IDH2* 结合）或所有病人群体时，*IDH1* 突变对 OS 没有预后影响⁵⁵⁻⁵⁸，但是在 NK-AML 伴有利或中危组病人中，*IDH1* 突变看起来与结果更差显著相关^{55, 58, 60}。一项 NK-AML 病人的研究中，年龄<60 岁伴有利 AML 亚组病人的 *IDH1* 突变型与野生型 *IDH* 比较，与 5 年 DFS 率明显降低（42% vs. 59%；P=0.046）及 OS 率下降（50% vs. 63%）有关⁵⁸。另一项研究中，*IDH* 突变（*IDH1* 和 *IDH2* 突变）与低危 AML 病人（正常核型伴 *NPM1* 突变不伴 *FLT3*-ITD）的 5 年无复发生存（37% vs. 67%；P=0.02）及 OS 率（41% vs. 65%；P=0.03）显著下降有关⁶⁰。这种预后意义见于 *IDH1* 和 *IDH2* 突变分开分析时，虽然每个亚组病例有限，且只有无复发生存分析具有统计学意义⁶⁰。*IDH1* 突变也与中危 NK-AML 病人（野生型 *NPM1* 不伴 *FLT3*-ITD）DFS 和 OS 结果更差有关⁵⁵。*IDH2* 突变见于 8%-12%的 AML 病人^{37, 55, 56, 60, 61}，正常核型的病人中报道的频率为 19%⁵⁸。几乎所有病人存在 *IDH2* 突变与 *IDH1* 突变相互排斥^{55, 56, 58}。已鉴别出 *IDH2* 基因中的 R172 和 R140 突变，且 R140 突变更常见^{58, 60, 61}。有趣的是，*IDH2*-R172 突变看起来与 *NPM1* 突变和 *FLT3*-ITD 相互排斥^{58, 60, 61}。

与 *IDH1* 突变的发现相似，所报道的 *IDH2* 突变对预后的影响也不一致。一些研究报道，*IDH2* 突变没有预后意义^{55, 56, 60}，但是其它研究报道了 *IDH2* 突变有利的结果^{37, 61}。一项研究中，发现 NK-AML 伴其它有利预后（*NPM1* 突变不伴 *FLT3*-ITD）的亚组病人中，*IDH2* 突变与预后更差有关⁶⁰。然而，在另一项最近的研究中，*IDH2* 突变（限于 *IDH2*-R140）与整个研究群体以及预后良好的病人（中危 AML 伴 *NPM1* 突变不伴

FLT3-ITD) 的生存提高有关³⁷。后一个亚组中, 存在 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的病人, 与 *NPM1* 突变不伴 *FLT3*-ITD 和不伴 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的病人比较, 其 3 年 OS 率显著降低 (89% vs. 31%; $P < 0.0001$)。这些结果提示, NK-AML 不伴 *FLT3*-ITD 的病人中, *NPM1* 突变具有生存优势只见于同时存在 *IDH* 突变的情况下³⁷。上述研究中存在冲突的发现需要更进一步的研究。

DNMT3A 突变见于 18%-22% 的 AML 病人^{37, 62, 63}, NK-AML 病人中的频率为 29%-34%⁶⁴⁻⁶⁶。R882 是最常见的突变残基。也发现该突变与 *NPM1* 突变和 *FLT3* 突变有联系^{63, 65, 66}。迄今为止, 有关 *DNMT3A* 突变预后意义的数据存在争议。一些关于整个 AML 群体和中危组病人的研究报道, *DNMT3A* 突变对生存结果没有显著影响^{37, 65}, 而其它研究已显示出对整个群体或特殊亚组的预后具有不利影响^{62-64, 66}。研究显示, *DNMT3A* 突变的病人与野生型基因比较, 其 OS 结果显著降低 (平均 OS 为 12-21 个月 vs. 40-41 个月)^{62, 63}。有报道, 野生型 *NPM1* 伴或不伴 *FLT3*-ITD、或 *NPM1* 突变伴 *FLT3*-ITD 的 NK-AML 亚组病人, 出现 *DNMT3A* 突变显著降低 OS, 但这种情况不见于 *NPM1* 突变不伴 *FLT3*-ITD 的有利亚组病人⁶³。最近一项研究报道, 在年轻 (年龄 < 60 岁) NK-AML 病人中, 出现 *DNMT3A* 突变, 与野生型基因比较, 显著降低 OS 率 (5 年 OS 率: 23% vs. 45%; $p = 0.02$)⁶⁶。另一项研究也显示, 年轻 (年龄 < 60 岁) NK-AML 病人出现 *DNMT3A* 突变, 明显降低 DFS (3 年率: 20% vs. 49%; $p = 0.007$) 和有 OS 降低的趋势⁶⁴。有趣的是, 后一项研究中, < 60 岁的病人出现非 R8802 *DNMT3A* 突变的结果更差 (但不是 R882 突变); 相反, ≥ 60 岁的老年病人出现 *DNMT3A*-R882 突变 (但不是非 R882 突变) 明显降低 DFS (3 年率: 3% vs. 21%; $p = 0.006$) 和 OS (3 年率: 4% vs. 24%; $p = 0.01$)⁶⁴。作者得出结论, *DNMT3A* 突变的预后相关性取决于年龄和突变类型。目前, *IDH1* 或 *IDH2* 和 *DNMT3A* 突变与其它分子改变的相互作用需要进一步的研究, 以确定其在 NK-AML 病人中的预后价值。在研究范围外都不能检测这些遗传突变。现在正在评价的具有预后意义的其它备选基因包括 *TET2* 和 *RUNX1*^{67, 68}。

正如在上述讨论中见到的一样, NK-AML 病人可表现为多种分子病变。*NPM1* 突变

可与 *FLT3*-ITD 同时出现, 并且具有两种遗传病变的病入的结果更相似于单纯 *FLT3*-ITD 突变的病人^{27, 33}。因此, *NPM1* 突变只在没有 *FLT3*-ITD 的情况下具有有利预后意义³⁸。同样, 同时存在 *FLT3*-ITD 时, 看起来抵消了 *CEBPA* 突变对 OS 结果的好处⁵³。如前所述, *FLT3*-TKD 伴 *FLT3*-ITD 或与 $t(15;17)/PML-RARA$ 同时存在时, 看起来与预后更差有关。相反, *FLT3*-TKD 与 *NPM1* 或 *CEBPA* 突变同时存在时, 可能与进一步的有利预后有关⁵⁰。

NCCN 和欧洲白血病网络 (ELN) 都将 NK-AML 和突变型 *NPM1* 或 *CEBPA* (不伴 *FLT3*-ITD) 作为低危组^{67, 70}。特别是, NCCN 指南中, NK-AML 伴 *NPM1* 突变 (不伴 *FLT3*-ITD) 或伴单纯双等位基因 *CEBPA* 突变的病人, 被归入低危组 (见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子学异常的危险状态”)。ELN 指南中, 同时伴突变型 *NPM1* 和 *FLT3* 的 NK-AML 病人, 以及伴野生型 *NPM1* 和突变型 *FLT3* 或野生型 *NPM1* 和 *FLT3* 的病人被划入中危 AML (“中危 I” 组)^{67, 70}。ELN 将 $t(9;11)(p22;q23)$ 、*MLL3-MLL* 和其它既非有利型也非不利型的细胞遗传学异常划入 “中危 II” 组。最近, 一项评价 ELN 危险度分类预后价值的分析 (根据德国 AML96 研究的数据) 显示, 年龄 ≤ 60 岁的病人中, 中危 I 组与中危 II 组比较, 其平均无复发生存期更短 (7.9 个月 vs. 39.1 个月)。 > 60 岁的病人中, 未观察到明显差别 (分别为 9.6 个月 vs. 11.6 个月)⁷⁰。该分析中, ≤ 60 岁的中危 I 组与中危 II 组之间的平均 OS 率没有明显区别 (分别为 13.6 个月 vs. 18.7 个月); > 60 岁的病人中, 两个中危组的平均 OS 相似 (分别为 9.5 个月 vs. 9.2 个月)⁷⁰。然而, 基于按 ELN 定义为中危 I 与中危 II 组之间的无复发生存具有相当的差别, NCCN 继续将伴 *FLT3*-ITD 突变的 NK-AML 归入高危组而不是中危组 (见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子异常的危险度状态”)。虽然 *IDH* 和 *DNMT3A* 基因突变与预后相关, 但是这些分子病变在 AML 病人的危险度分层方面的作用尚不清楚。正因为如此, 没有将这些分子标记整合到目前的 NCCN 指南危险度分类方案中。

伴有利 CBF 的 AML 病人 [如 $t(8;21)$ 或 $inv(16)$], 出现 *c-KIT* 突变明显增加复

发风险^{26, 32, 34}。*c-KIT*突变见于大约 20%的 CBF AML 病人^{32, 71}。有研究显示，*c-KIT*突变与 t(8;21)或 inv(16)病人的缓解持续时间（如 EFS 和无复发生存）缩短和 OS 下降有关^{26, 32, 34, 71}。最近，一项来自德国—奥地利 AML 研究组的分析中，评价了在前瞻性试验中治疗的 CBF AML 病人第二遗传病变的频率和预后影响（N=176）⁷²。第二染色体异常见于 39%的病人，最常见的异常为三体 22（18%）、三体 8（16%）和 7q-（5%）。第二遗传学病变见于 84%的病人，包括 *RAS*（53%；*NRAS* 45%；*KRAS* 13%）、*KIT*（37%）和 *FLT3*（17%；*FLT3*-TKD 14%；*FLT3*-ITD 5%；双突变见于 2%）突变。此外，25%的病人具有上述一种以上突变。*KIT*和 *RAS*突变较少同时发生，而 *KIT*和 *FLT3*突变同时发生于 6%的病人⁷²。这些第二遗传学病变中的 *KIT*突变和三体 22 是多变量分析中预测无复发生存的重要独立因子；*FLT3*突变、三体 22 和三体 8 是 OS 的重要独立预测因子⁷²。这些研究显示了第二遗传学突变在低危 CBF AML 病人预后分类中的重要性。伴 t(8;21)或 inv(16)/t(16;16)的病人伴 *c-KIT*突变被划入中危 AML（见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子异常的危险度状态”）。

虽然上面讨论的细胞遗传异常中没有一个影响到 AML 的初始治疗，但是它们提供了可能影响后来的治疗决策的预后信息。使用来自临床试验的库存样本进行基础白血病生物学研究，可以提供改变细胞途径的钥匙，这可能导致新的治疗选择。整合分子数据和细胞遗传学的新的危险度分层归纳于指南中（见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子异常的危险度状态”）。NCCN AML 专家组认识到 AML 的分子遗传学进展迅速，因此，危险度分层应根据对所涉及的研究数据的持续评价进行修改。并且，重要的是，在诊断时获得足够的骨髓标本并等分冻存，便于以后对 NK-AML 病人进行分子学诊断或用于分子学分析以细分预后分级。

AML 的治疗原则

急性白血病的治疗分为诱导化疗和缓解后（或巩固）治疗。虽然控制该病的第一步是获得缓解，但是，病人从诱导期解脱出来，在巩固期耐受更强烈的治疗而达

到持续缓解也很重要。未接受缓解后治疗的病人通常在 6-9 个月内复发。诱导策略受具体病人特征影响，如年龄、存在影响体能状态的合并症、既往骨髓增生异常。这在老年 AML 病人尤其明显。因体能状态而不适合标准抗肿瘤方案的病人仍可以参与专门针对这部分病人的药物临床试验。如果不能选择临床试验，那么低强度治疗或支持治疗应是合适的选择。对于年轻病人，巩固治疗应基于可能复发的风险，危险度愈高的病人愈应接受更积极的治疗。细胞遗传学和分子突变，是最明显的预后指标，1 个疗程不能达完全缓解以及肿瘤负荷大（WBC≥100,000/mcL）是长期缓解的不利因素。在治疗疗程的很多环节，疗效的评价基于骨髓形态学以及细胞遗传学和分子学反应（见 AML-D 和 AML-E “治疗期间监测”及“急性髓细胞白血病疗效标准”关于完全缓解、部分缓解及疾病复发的定义）。

最后，所有病人都需要针对白血病本身（如肿瘤溶解综合征）及化疗副作用的良好支持治疗（见 AML-C “支持治疗”）。

急性早幼粒细胞白血病（APL）的治疗

APL 是一种侵袭性特别强的 AML 亚型，具有不同的形态学及临床表现，可导致致命性凝血病。在 APL 的治疗中使用全反式维甲酸（ATRA）以及采取危险度分层（根据 WBC 计数）极大地改善了这种侵袭性亚型病人的结果。15 号染色体上的早幼粒细胞白血病（PML）基因易位至临近的 17 号染色体上的维甲酸受体（RARA）基因[如 t(15;17)(q22;q12)]，产生一种 *PML-RARA* 融合基因，可通过 PCR 定量检测以记录疾病负荷及最后证实“分子学缓解”。ATRA 诱导 APL 细胞分化的独特能力，能逆转凝血病，而后者是诱导期间主要的死亡原因。为减少由于凝血病所致的早期诱导死亡率，对通过形态学、免疫表型和/或 DIC 监测有凝血病而可能为 APL 的病人，应立即开始 ATRA 和蒽环类药物，而不等待分子学证实。如果初始临床诊断的 APL 未被 FISH 或 PCR 证实，应停用 ATRA 并继续标准 AML 诱导治疗。

APL 病人的诱导治疗

APL 治疗策略的进步是现代血液学最值得称道的传奇，其基于临床观察及构思良好的临床试验。1988 年，来自上海的研究组报道了单用 ATRA 可达 85% 的 CR 率⁷³。北美第一联合小组试验证实单用 ATRA 的 CR 率为 70%，与传统剂量的 Ara-C 加柔红霉素的缓解率相等^{74,75}。

法国 APL 93 试验比较 ATRA 序贯化疗（Ara-C 和 DNR）与 ATRA + 化疗的疗效。两组的 CR 率均达 92%，但化疗+ATRA 组的 2 年复发率为 6%，而序贯治疗组为 16%^{76,77}。

意大利 GIMEMA 93 试验和西班牙 PETHEMA LPA 94 试验都将方案简化为 ATRA 和 Ida(AIDA 计划)，CR 率为 89–95%，这使得在 APL 诱导中对 Ara-C 的需要产生疑问^{78,79}。这些试验中，51–61% 的可评价病人在诱导治疗后 PCR 查 *PLM-RARA* 为阴性；93–98% 在巩固后达 PCR 阴性。两个试验的估计 2 年 EFS 率为 79%^{77,79}。PETHEMA 试验的 2 年 OS 率为 82%⁷⁹。通常观察到，高 WBC 的病人为高危疾病，基于这部分病人在诱导期间的死亡率及复发率都更高。作为 PETHEMA LPA 94 试验的产物，Sanz 等单纯依据诊断时的 WBC 和血小板，设计了一种危险度分层。该研究中，诱导方案不变（ATRA 和 Ida），但除了低危病人（如 WBC ≤ 10,000/mcL 和血小板 > 40,000/mcL 的病人），所有病人 1–3 个疗程的巩固中均加入 ATRA。该试验的 CR 率为 90%，几乎所有的失败均归因于出血、感染或分化综合征。诱导期间预测死亡的因素是 WBC > 10,000/mcL、年龄 > 60 岁、肌酐 ≥ 1.4 及男性^{80,81}。2006 年，Ades 等报道了法国 APL 2000 试验（N=340）的结果，年龄小于 60 岁、WBC < 10,000/mcL 的病人随机接受 ATRA（45mg/m²）和 DNR（60mg/m² × 3d）诱导，加或不加 Ara-C（200mg/m² × 7d）。诱导治疗中随机到 Ara-C 的病人在巩固治疗中也接受 Ara-C⁸²。WBC > 10,000/mcL 或年龄超过 60 岁的病人都接受 Ara-C。虽然两个随机组的完全缓解率相似（Ara-C 组为 99%，非 Ara-C 组为 94%），但接受 Ara-C 的病人 2 年累计复发率更低（Ara-C 组为 5%，非 Ara-C 组为 16%），这转化为 EFS 率提高（2 年时，Ara-C 组为 93%，非 Ara-C 组为 79%）。2 年 OS 率，在 Ara-C 组为 98%，非 Ara-C 组为 90%。WBC > 10,000/mcL 的病人，CR 率为 97%，2 年

EFS 率在小于 60 岁的病人为 89%、大于 60 岁者为 79%⁸²。一篇报道联合分析了 PETHEMA 99 和法国 APL 2000 试验中年龄小于 65 岁病人的结果，显示 WBC < 10,000/mcL 的病病人的 CR 率相似，但是诱导期间使用 ATRA 和 Ida 而不用 Ara-C（巩固期间含有 ATRA）的 PETHEMA 试验的 3 年复发率，低于包含了 Ara-C 方案的 APL 2000 试验（4% vs. 14.3%；P=0.03）⁸³。然而，WBC > 10,000/mcL 的病人，包含 Ara-C 方案组具有更高的 CR 率（95% vs. 84%；P=0.018）和 3 年 OS 率（91.5% vs. 81%；P=0.026）⁸³。北美第二联合组试验也使用 ATRA（45mg/m²）、DNR（50mg/m²/d × 4d）和 Ara-C（200mg/m²/d × 7d），其初始 CR 率相似（90%）⁸⁴。该试验的巩固方案不同，因为诱导后以及最后两疗程蒽环类药物之前给予了两疗程的新药三氧化二砷（ATO）。

三氧化二砷（ATO）也被发现在 APL 细胞中是一个强力的凋亡促进剂^{85,86}。2004 年，Shen 等首先发表了单用 ATRA、单用 ATO 或两药联合的结果⁸⁷。虽然所有三个治疗组的 CR 率均超过 90%，但是联合组 PML/RARA 融合转录本的数量（通过定量 PCR 检测）下降更明显。联合组比单药方案组达血液学缓解的时间更快，并提高无复发生存（平均随访 18 个月后）⁸⁷。后来，Estey 等使用相似的 ATRA 和 ATO 联合治疗 25 例低/中危 APL 病人⁸⁸。在同一研究中，高危病人使用 ATRA 和 ATO，在诱导治疗第 1 天联合吉姆单抗奥佐米星 9mg/m²。该研究的最后报道中（N=82），所有病人的 CR 率达 92%（低危组为 95%，高危组为 81%），估计的 3 年 OS 率为 85%⁸⁹。作者建议 ATRA 联合 ATO、加或不加吉姆单抗奥佐米星可替代初治 APL 病人的传统治疗方案。由于 FDA 撤销了以前批准的吉姆单抗奥佐米星用于治疗老年复发性急性髓细胞白血病，从 2010 年 10 月起，美国已不再销售该药。

一项来自澳大利亚/新西兰的 II 期研究（APML4）评价了初治 APL 病人 ATO 加入 ATRA 和去甲氧柔红霉素骨架的诱导方案的疗效（N=124；平均年龄 44 岁）⁹⁰。病人接受 1 疗程 ATRA（45mg/m² d1–36，分次服）、年龄调整的去甲氧柔红霉素（6–12mg/m² d2, 4, 6, 8）和 ATO（0.15mg/kg d9–36，2 小时静脉输注）诱导治疗。诱导达 CR 的病人接受 2 疗程 ATRA 和 ATO 巩固治疗。维持治疗 2 年，包括 8 次 3 个月循环的 ATRA、

口服甲氨喋呤和 6-巯基嘌呤。诱导后的血液学 CR 率为 95%。2 年 OS 率为 93%⁹⁰。

最近，一项意大利—德国合作组 III 期随机试验中，比较了 ATRA 联合 ATO 与 AIDA 方案在初诊的低或中危 APL 病人中的疗效 (N=162; APL0406 研究)⁹¹。A 组病人每天接受 ATRA (45mg/m²) 加 ATO (0.15mg/kg) 直到 CR，然后 ATO 每周用 5 天，每 8 周用 4 周，共 7 个疗程。B 组病人接受标准的 AIDA 诱导继之 3 个疗程以蒽环类为基础的巩固联合 ATRA，然后低剂量化疗和 ATRA 维持⁹²。该研究的主要终点为 2 年 EFS 率。可评价的病人中 (N=154)，A 组和 B 组的 CR 率没有差别 (100% vs. 95%)。平均随访 31 个月后，A 组的 2 年 EFS 率明显高于 B 组 (97% vs. 87%; P=0.03)。该随机研究显示，ATRA/ATO 方案与 AIDA 比较具有非劣效性，可能允许非高危 APL 病人的初始治疗中去除化疗药物。

上面讨论的所有 4 种诱导方案都取得了良好的结果。这些方案是 ATRA + ATO、ATRA + DNR[50mg/m²×4d]+Ara-C、ATRA + DNR[60mg/m²×3d]+Ara-C、或 ATRA + Ida (AIDA)。方案的选择受到危险度分组、年龄和心血管病风险的影响。NCCN 指南 AML 专家组推荐 APL 病人应按临床试验中确定的方案之一进行治疗；重要的是，应完整应用方案而不能将一个试验的诱导方案与另一个试验的巩固方案混合使用。本指南根据下列情况进行分类治疗：1) 使用诊断时 WBC 计数 (截值为 10,000/mcL) 的危险度分类，2) 耐受蒽环类药的能力。对于低危或中危组病人 (WBC 计数≤10,000/mcL)，专家组推荐的诱导方案为 ATRA 加 ATO⁹¹、ATRA 加单用 Ida⁹³ (1 级)、ATRA 加 DNR 和 Ara-C^{75,83,84} (法国 APL2000 方案为 1 级⁸³) 或进入临床试验。对于高危病人 (WBC>10,000/mcL)，AML 专家组优先选择包含 Ara-C 及 ATRA 加 DNA 的方案而不是 ATRA 加 Ida，因为包含 Ara-C 的方案 CR 和 3 年 OS 率更高^{83,93}。此外，专家组推荐 WBC>10,000/mcL 的病人预防性使用类固醇 (如地塞米松) 以防止分化综合征 (也见指南 AML-C 2/2 “支持治疗” 部分)。对于不能耐受蒽环类药物的高危 APL 病人，指南列出 ATRA 加 ATO 作为诱导和巩固方案的一种选择 (见指南 AML-2 “诱导治疗和巩固治疗” 部分)。

APL 病人的巩固治疗

由于 ATRA 促分化作用比传统的减细胞性化疗时间更长，诱导后 7-14 天早期骨髓评价可能出现误导并导致过度治疗。直至血细胞计数恢复前 (通常为诱导后 4-6 周)，不推荐骨髓评价。这时细胞遗传学分析通常正常，但是分子学缓解常常需要至少两个疗程的巩固治疗。因此，首次评价分子缓解应在完成巩固治疗后进行。诱导治疗后血细胞计数恢复时，病人应进入巩固治疗；高危病人在诱导治疗后血细胞计数恢复、进入巩固治疗之前，应考虑腰穿⁹⁴。所有巩固治疗方案都有高累积剂量的心脏毒性药。因此，每次使用包含蒽环类药或米托蒽醌的巩固化疗前评价心功能很重要。

APL 巩固治疗的目的是持续的分子缓解。两个产生了现代危险度模型的序贯 PETHEMA 试验的数据⁷⁹⁻⁸¹，用于构建后面的高危病人的强化治疗试验。第二 PETHEMA 试验 (LPA99) 中，3 个疗程以蒽环类为基础的巩固治疗中，每个疗程都加了 15 天的 ATRA (45mg/m²)。总体而言，在巩固阶段加用 ATRA 使复发率从 20%降至 9%⁸¹。对低危组而言，ATRA 组与巩固方案相似但无 ATRA 的 LPA94 试验比较，复发率 (3-6%) 或 3 年 DFS (93-97%) 没有区别⁸¹。中危组病人的复发率从 14%降到加用 ATRA 后的 2.5%；ATRA 巩固的 3 年 DFS 率为 97%，历史对照组为 82%⁸¹。虽然高危组加用 ATRA 确实改善了复发及 DFS，但复发率为 21%，3 年 DFS 为 77%，仍有改善的空间。更近的 PETHEMA LPA2005 研究中，高危病人包含蒽环类的巩固方案中都加入了 ATRA 和阿糖胞苷⁹³。该高危组中，3 年复发率降至 11% (与之相比，LPL 99 研究中为 26%；更新了上述最初发表的数据)，3 年 DFS 和 OS 率分别为 82%和 79%。LPA 2005 试验也通过减少米托蒽醌的剂量 (从 10mg/m²/d 共 5 天到 10mg/m²/d 共 3 天) 和轻微减少低危和中危组的 Ida 剂量 (第 1 疗程中从 7mg/m²/d 共 4 天到 5mg/m²/d 共 4 天；第 3 疗程从两次 12mg/m²/d 到一次 12mg/m²/d)，来降低低危和中危病人巩固治疗期间的毒性。根据低危和中危组的结果，减低米托蒽醌剂量，可使毒性降低、住院时间缩短，但达到同样的抗白

血病效果（与 LPA99 研究中低危和中危组的结果相比较）。使用 LPA2005 研究中评价的巩固方案，低危和中危组之间具有相似的 3 年累积复发率（6% vs. 6%）、3 年 DFS（93% vs. 94%）和 3 年 OS 率（96% vs. 93%）⁹³。最近，意大利 GIMEMA 组的 AIDA-2000 试验证实，巩固中包含 ATRA 明显改善结果，最明显的是高危病人；高危组接受了包含 ATRA 和 Ara-C 及蒽环类药物的巩固方案⁹²。该研究中，高危组的 6 年累积复发率为 9%；6 年 DFS 和 OS 率分别为 84.5% 和 83%。AIDA-2000 研究中，低危和中危组归为一个单独的类别，并接受相同的巩固方案即 ATRA、米托蒽醌和去甲氧柔红霉素（第 1 疗程为 ATRA 45mg/m² 共 15 天 + 去甲氧柔红霉素 5mg/m² 共 4 天；第 2 疗程为 ATRA 共 15 天和米托蒽醌 10mg/m² 共 5 天；第 3 疗程 ATRA 共 15 天和去甲氧柔红霉素 12mg/m² 共 1 次）。低中危组病人的 6 年累积复发率为 11%；这组的 6 年 DFS 和 OS 率分别为 86% 和 89%⁹²。

法国 APL 2000 试验中，低危和中危病人（如标危组）在巩固阶段随机接受 DNR 加或不加 Ara-C（巩固期间不加 ATRA），加 Ara-C 组的 2 年 EFS 率更高⁸²。该研究的长期随访显示，标危病人加入 Ara-C，与不加 Ara-C 方案比较，明显降低累积复发率（5 年复发率 13% vs. 29%；p=0.013），增加 5 年 EFS 率（82% vs. 65%；p=0.01）⁹⁵。因此，非高危 APL 病人使用蒽环类加 ATRA 或蒽环类加 Ara-C 的巩固方案，其结果看起来相似。法国 APL 2000 研究中所有高危病人在诱导和巩固期间都接受 Ara-C，5 年复发率、EFS 率和 OS 率分别为 7.5%、82.5% 和 90%⁹⁵。

北美联合组试验通过在缓解后的巩固方案中联合 ATO，也达到巩固治疗期间毒性降低的效果^{84, 96}。该试验中，病人达 CR 后立即随机接受 2 疗程 25 天的 ATO（每周 5 天共 5 周），继之再用 2 疗程 ATRA 加柔红霉素作为缓解后的标准治疗方案，与只接受 2 疗程 ATRA 加化疗的病人比较，明显提高 3 年 EFS 率（80% vs. 63%；P<0.0001）和 OS 结果（86% vs. 81%；P=0.06）。加用 ATO 也明显提高了 3 年 DFS 率（90% vs. 70%；P<0.0001）。低/中危和高危疾病亚组加用 ATO 都观察到良好的结果^{84, 96}。需注意的是，高危组中加用 ATO 的 DFS 结果与低/中危组的 DFS 率相似，提示 ATO 有助于克服

高危疾病的不利预后影响。对于低中危组病人，总体结果看起来并不优于两项最近的欧洲试验中所用的较简单的方案，但是确实提高了高危疾病病人的生存率。然而，北美联合组方案中的巩固期更长，对某些病人可能难以完成。正在进行的法国 APL 2006 随机试验正在评价 ATO 在初治 APL 巩固治疗中的作用，包括标危病人（WBC 计数<10,000/mcL；ATO vs. Ara-C vs. ATRA，巩固期间都联合 Ida）和高危病人（WBC >10,000/mcL；Ara-C vs. ATO + Ara-C，巩固期间都联合 Ida）⁹⁷。根据中期分析结果（平均随访 22-24 个月），所用方案的 CR 率都超过 95%，且复发率很低。然而，巩固阶段使用 ATO 的骨髓抑制期更长，使得必须修改方案以进一步减少接受 ATO 的病病人的化疗剂量⁹⁷。巩固中使用 ATO 的潜在好处可能在于长期心血管并发症的风险更低，并可能降低继发性骨髓增生异常的风险。最近，来自澳大利亚/新西兰的 II 期 APLM4 研究中，ATRA、去甲氧柔红霉素和 ATO 三药诱导后达 CR 的病人，使用 2 疗程 ATO 和 ATRA 巩固治疗⁹⁰。进入巩固治疗的病人（n=112），都达到分子学缓解，2 年 DFS 率为 97.5%。该研究中所有可评价病人（n=124）的 2 年 OS 率为 93%⁹⁰。如前讨论，低或中危初诊 APL 病人（N=162）ATRA 联合 ATO vs. AIDA 方案的 III 期随机试验中（APL0406 研究），ATRA 加 ATO 组病人 ATO 的用法为每周 5 天，每 8 周用 4 周，总共 4 疗程，ATRA 的用法为每 4 周用 2 周总共 7 疗程（A 组）⁹¹。AIDA 组病人接受 3 疗程蒽环类为基础的巩固联合 ATRA，然后用低剂量化疗和 ATRA 维持⁹²。平均随访 31 个月，A 组的 2 年 EFS 率明显长于 B 组（97% vs. 87%；P=0.03）。此外，A 组的 2 年 OS 也 longer（99% vs. 91%；P=0.03），两组的 2 年 DFS（97% vs. 92%）或累积复发率（2% vs. 4%）没有区别⁹¹。

对于高危组疾病，NCCN AML 专家组建议采用法国 APL 2000 试验⁸² 包含的 Ara-C 加 DNR 或 PETHEMA LPA 2005 试验⁹³ 和 GIMEMA AIDA-2000 试验⁹² 使用的阿糖胞苷加 ATRA 和 Ida 或美国联合组试验所用的 2 疗程 ATO，继之再加 2 疗程标准巩固化疗^{84, 96}。老年或肾功能不全的病人使用含有阿糖胞苷的方案时，可能需调整阿糖胞苷的剂量^{83, 84}。不能耐受蒽环类药物、接受 ATRA 和 ATO 作为诱导治疗的病人，所报道的试

验在诱导治疗后继续重复使用这两种药物^{88, 89}。不能接受包含蒽环类治疗的高危病人, NCCN 指南专家组推荐 ATO (0.15mg/kg/d iv×5d/w, 每 8 周用 2 周, 共 4 疗程) 加 ATRA (45 mg/m²/d po, 每 4 周用 2 周, 共 7 疗程) 作为巩固治疗。

对于低危和中危组病人, 基于来自 APL0406 III 期随机试验与 AIDA 方案比较的结果, NCCN 指南专家组首选 ATRA 加 ATO 方案⁹¹。GIMEMA AIDA-2000 方案的地位略高于法国 APL 2000 或美国联合组方案, 因为其易于管理, 且毒性更低。然而, 所有四种方案都产生了良好的疗效。而且, 重要的是, 临床医生应完整使用一个治疗方案, 不能将一个试验的诱导方案与另一个试验的巩固方案混合使用。

APL 病人巩固后或维持治疗

巩固治疗后, 通过骨髓标本 RT-PCR 技术来评价病人的分子学缓解。PCR 阴性的病人, ATRA 维持治疗 1-2 年, 可联合 6-巯基嘌呤 (6-MP) 和甲氨喋呤, 是一种合理的办法。用 ATRA 维持的推荐来自于几个早期试验, 其显示出接受 ATRA 单用或联合作为维持治疗的病人具有优越的无复发生存。法国 APL 93 试验将合适的病人 (N=289) 随机分为 4 个不同的维持方案组: 不维持、继续用 6-巯基嘌呤和甲氨喋呤化疗、间断使用 ATRA, 以及联合 ATRA 及 6-巯基嘌呤和甲氨喋呤⁷⁶。结果显示, 2 年复发率降低见于继续化疗组 (11.5% vs. 不化疗组的 27%) 和 ATRA 组 (13.5% vs. 非 ATRA 组的 25%)。接受 ATRA 与化疗联合维持的病病人的估计 2 年复发率为 7.4%, 提示联合使用这些方案具有额外的好处。2 年 EFS 率提高也见于继续化疗组 (92% vs. 非化疗组的 77%) 和 ATRA 组 (87% vs. 非 ATRA 组的 82%); 接受 ATRA 联合化疗组的病人的 2 年 EFS 率为 93%⁷⁶。APL 93 试验的长期随访结果显示, 间断性 ATRA 及继续化疗具有良好效果, 二者联合疗效更佳; 不维持组、单纯 ATRA 组、继续化疗组和 ATRA 联合化疗组的 10 年累积复发率分别为 43%、33%、23%和 13% (P<0.001)⁹⁸。高危病人 (WBC 计数>5000/mcL) 看起来从维持治疗中受益最大; 高危病人中不维持组、单纯 ATRA 组、继续化疗组和 ATRA 联合化疗组的 10 年累积复发率分别为 68%、53%、33%和 21%

(P<0.001)。低危疾病病人的 10 年复发率没有显著的统计学差别, 虽然复发率从未维持治疗的 29%降至 ATRA 联合化疗的 11.5%。总体来看, 不维持组、单纯 ATRA 组、继续化疗组和 ATRA 联合化疗组的 10 年 OS 率分别为 74%、88%、93%和 94% (P<0.001)⁹⁸。

美国第一联合组试验显示, 接受 ATRA 维持与不维持比较具有良好的 DFS 结果⁷⁵。该试验中, 病人随机进入 DNR 加 Ara-C 或 ATRA 诱导治疗, 后来进行第二次随机进入 ATRA 维持或不维持 (只观察)。巩固治疗包括初始诱导治疗方案作为第一疗程, 然后 DNR 和高剂量 Ara-C 作为第二疗程。4 个随机组即化疗诱导加观察组、化疗诱导加 ATRA 维持组、ATRA 诱导加观察组和 ATRA 诱导加 ATRA 维持组的 5 年 DFS 率分别为 16%、47%、55%和 74%⁷⁵。因此, 诱导和维持期间加用 ATRA 看起来改善了长期缓解持续时间。然而, 由于巩固方案中联合了 ATRA 或 ATO 作为治疗策略, 维持化疗的作用不明, 特别是在巩固结束时达分子缓解的低危组病人。应注意的是, 上述美国联合组试验中, 随机进入维持治疗前没有评价分子缓解状态。来自 AIDA 0493 试验的数据提示, 巩固治疗结束时为分子缓解 (PCR 阴性) 的病人, 维持治疗 (6-巯基嘌呤和甲氨喋呤联合化疗、单纯 ATRA 或 ATRA 与化疗联合) 没有长期好处^{99, 100}。该试验中, 巩固期间没有使用 ATRA。一项 III 期合作组试验 (SWOG 0521) 被设计用于检验低/中危 APL 病人维持治疗 (使用 ATRA、6-巯基嘌呤和甲氨喋呤联合) 的必要性。该试验中, 病人接受 ATRA、DNR 和 Ara-C 诱导治疗, 继之 ATO、ATRA 和 DNR 巩固治疗。然后病人随机接受维持治疗或不再治疗 (只观察)。维持治疗的好处看来依赖于诱导和巩固治疗期间所用的方案。因此, 在已显示出维持治疗有好处的联合治疗方案中使用维持治疗是合适的。

巩固治疗完成时, 应行骨髓样本 RT-PCR 以证实分子缓解。对于具体病人, 治疗医生应谨慎确定适当的监测频率。以后 PCR 监测病人可通过外周血完成, 虽然使用骨髓标本是一种更敏感的监测技术并可更早发现复发的征象。中危及高危组病人, 推荐维持治疗期间周期性监测达 2 年, 以检测分子复发。临床经验表明完成巩固治

疗时达分子缓解的低危组病人复发的风险很低，在临床试验之外没有必要进行监测。按目前的敏感性/特异性检测水平，PCR 从阴性变为阳性，应当在 4 周内由可信赖的实验室通过骨髓来证实。如果第二次阳性检测证实为分子复发，应按复发性疾病进行治疗（见指南 AML-6 “缓解后治疗：首次复发” 部分）。如果第二次检测为阴性，强烈推荐维持治疗和定期（如每 2-3 个月一次）再监测 2 年以证实病人仍为阴性。应在同一实验室检测以保证敏感性水平一致。出现血细胞减少而 RT-PCR 为阴性的病人，推荐骨髓检查以寻找新的细胞遗传学异常，因为已出现了 APL 治疗后继发性 MDS 和 AML。

复发性 APL 的治疗

完成巩固治疗时未达分子缓解，或后来显示分子复发的病人，推荐三氧化二砷（ATO）。ATO 单药治疗血液学复发的病人的 CR 率达 80-90%，其中 70-80% 的病人达分子缓解^{86, 101, 102}。ATRA 和 ATO 具有协同作用，巩固期间未接受 ATRA 的病人可考虑二者联合使用⁸⁵⁻⁸⁷。然而，一项接受过包含 ATRA 化疗的复发性 APL 病人（N=20）的小样本研究显示，与单用 ATO 比较，ATRA 加 ATO 未提高复发病人的疗效¹⁰³。初始诱导和/或巩固治疗期间接受过包含 ATO 方案治疗的病人，再次使用 ATO 治疗的作用尚不清楚。一个小样本病人的回顾性分析报道，包含 ATO 方案的一线治疗后复发的病人（N=14），ATO 联合 ATRA（加或不加蒽环类药）再次治疗的第二次 CR 率为 93%¹⁰⁴。

少部分复发性 APL 病人有 CNS 受累^{105, 106}。因此，对于第二次形态学缓解的病人，NCCN 指南专家组强烈推荐鞘内注射 CNS 预防。

二线治疗后达分子缓解的病人，如果没有高剂量治疗的禁忌，应考虑自体 HSCT。欧洲 APL 研究组发表的回顾性分析显示，第二次血液学缓解（主要为包含 ATRA 的方案）后接受 HSCT 的病人，自体 HSCT（N=50）比异基因 HSCT（N=23）的结果更好；接受自体 HSCT 和异基因 HSCT 的病人在 7 年无复发生存率（79% vs. 92%）和 EFS 率（61% vs. 52%）没有显著性统计学差别，然而，自体与异基因 HSCT 比较的 7 年 OS

率显著提高（60% vs. 52%；P=0.04）¹⁰⁷。接受 PCR 阴性自体移植的病人，7 年无复发生存和 OS 率分别为 87% 和 75%。虽然异基因 HSCT 的复发率低，但是异基因 HSCT 组的治疗相关死亡率比自体 HSCT 组更高（39% vs. 6%），这解释了 OS 降低的原因¹⁰⁷。根据来自该研究的数据，NCCN 指南包括了达第二次分子缓解的病人进行自体 HSCT 的推荐，而将异基因移植留给那些虽经挽救治疗但疾病仍然存在的病人。

应注意的是，在 ATO 治疗的年代，关于复发性 APL 行自体 and 异基因 HSCT 的作用的有限证据仅见于回顾性研究。包含 ATO 方案的挽救性治疗后的合适巩固策略仍不清楚¹⁰⁸。包含 ATO 的诱导和巩固治疗后复发的 APL 病人的小样本回顾性研究，比较了自体 HSCT 巩固与 ATO 加或不加 ATRA 维持（没有自体 HSCT）的结果¹⁰⁴。该分析中，包含 ATO 方案诱导和巩固治疗的所有病人达第二次分子缓解；后来，14 例病人进行自体 HSCT，19 例病人选择包含 ATO 的维持方案。自体 HSCT 巩固与包含 ATO 的维持治疗比较，具有更高的 5 年 EFS 率（83% vs. 34.5%；P=0.001）和 OS 率（100% vs. 38.5%；P=0.001）¹⁰⁴。作者得出结论，复发后达分子缓解的病人，自体 HSCT 巩固优于单纯包含 ATO 的维持治疗。

有 HSCT 禁忌的第二次 CR 病人，在缺乏合适临床试验情况下，推荐继续使用 6 个疗程 ATO。

APL 病人的支持治疗

治疗 APL 时应考虑特殊的支持治疗问题。治疗 APL 通常出现一系列异常症状和体征，包括体液潴留、呼吸困难、发作性低血压、肺部浸润，以及肺或心包积液，现称为“分化综合征”。接受包含 ATRA 的治疗的初治病人中大约 15-25% 出现该综合征^{108, 110}。在 ATRA 或砷剂单药或联合治疗的早期，病人可出现“分化综合征”的表现。这些病人出现发热，通常伴 WBC 快速增高（>10,000/mcL）。这些病人应密切监测低氧血症、发生肺浸润或胸腔积液等。分化综合征和出血，是诱导期间的主要死亡原因。早期识别和及时使用类固醇激素是处理这种并发症的关键。一些研究对表现为

高 WBC 计数的病人预防性使用糖皮质激素，从而降低了发病率及病死率^{81,111}。在 APL 93 和 APL 2000 试验中，Kelaidi 等评价了高 WBC 计数 ($>10,000/\text{mcL}$) 病人的结果¹¹²。APL 2000 试验的支持治疗中，对早期诱导死亡有影响的因素是使用地塞米松（第一天开始使用 10mg/12h）。分化综合征所致的早期死亡率从 APL 93 试验的 8/139 (6%) 降至 APL 2000 试验的 2/133 (1.5%)。病人 WBC 计数 $>10,000/\text{mcL}$ 或出现分化综合征的第一个症状或体征时，专家组推荐地塞米松 10mg 每日两次共 3-5 天，然后逐渐减量维持 2 周以上（见指南 AML-C 2/2 “支持治疗” 部分）。在开始的急性症状期需停用 ATRA，症状改善后可重新使用。已报道增加分化综合征风险的其它因素包括高体重指数和年龄大于 40 岁。

不推荐常规使用白细胞去除术来治疗高白细胞 APL，因其具有不同的生物学特性。然而，如果对其它方法无效、出现威胁生命的白细胞淤滞时，可谨慎使用白细胞去除术。

由于凝血病在 APL 病人很常见，将凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (PTT) 和纤维蛋白原评价作为初始检查以及任何侵袭性操作前的一部分尤其重要。临床凝血病的处理包括积极的输血支持以维持血小板 $\geq 50,000/\text{mcL}$ 、输注冷沉淀或冰冻血浆以维持纤维蛋白原水平达 150mg/dL 及 PT、PTT 接近正常。有临床凝血病的病人需每天监测直至恢复正常。

ATO 治疗可使 QT 间期延长，病人易于发生室性心律失常。因此，开始治疗前推荐心电图 (ECG 或 EKG) 检查以评价 QT 间期。对于老年病人治疗期间也建议常规监测（比如每周一次）。治疗前及治疗期间也应监测电解质并维持在正常范围上限 ($\text{Ca} \geq 9.0$, $\text{K} \geq 4.0$, $\text{Mg} \geq 1.8$)。ATO 治疗期间应避免使用其它可延长 QT 间期的药物，以减少心律失常的风险。QT 间期绝对值大于 500 毫秒的病人，应在诱导治疗期间的每个星期以及缓解后的每个疗程前重新评价。

法国 APL 93 试验中，WBC 计数 $>10,000/\text{mcL}$ 的病人有 4% 出现 CNS 复发。APL 2000 试验中，高危组病人在诱导后计数恢复时接受 5 次鞘内注射 MTX、Ara-C 和类固醇。

这些病人在巩固期间（第 2 疗程）也接受更高剂量的 Ara-C ($2\text{g}/\text{m}^2$)，而 APL 93 试验中为 $1\text{g}/\text{m}^2$ 。APL 2000 中没有 CNS 复发病例，而 APL 93 中有 5 例复发。虽然 APL 2000 最初的治疗协议中在第二疗程巩固中使用了高剂量阿糖胞苷，但是一些研究者建议更早使用高剂量阿糖胞苷，特别是那些未接受 CNS 预防性鞘内注射的病人。

急性髓细胞白血病的治疗

AML 的大多数初始治疗选择是基于病人年龄、既往 MDS 或细胞毒性治疗史和体能状态。虽然核型和分子标记是 DFS 强有力的预测指标，但大多数情况下诱导治疗是在该信息获得之前开始的。传统诱导化疗的目的是大大降低白血病负荷并恢复正常造血。

AML 的诱导治疗推荐将年龄 60 岁作为治疗的分界点。这是因为大于 60 岁的病人，其不利细胞遗传学和既往 MDS 发生率更高，以及更多的多药耐药，且具有影响耐受强烈治疗的合并症更多¹¹³。由于完全缓解率在年轻病人很少超过 70%，老年人很少超过 50%，这两组人群有更多的机会进入新的临床试验。NCCN 指南将大于或小于 60 岁的病人分别进行治疗推荐。

年龄 <60 岁 AML 病人的治疗

诱导治疗

标准诱导治疗适用于小于 60 岁的病人。这些方案以阿糖胞苷和一种蒽环类药物为基本框架，最近 25 年里基本没有改变。从历史上看，大多数大型合作组试验中，柔红霉素 (DNR) 是最常用的蒽环类药物，剂量为 $45\text{--}60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$ 。去甲氧柔红霉素 (Ida) 在细胞内停留时间更久，用法为 $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$ ，具有相似的缓解率，更少的病人需要在第 15 天再次用药以达完全缓解。大多数输注阿糖胞苷和蒽环类药物的大型试验中， ≤ 50 岁病人的 CR 率均为 60-70%。一项大型随机 III 期 ECOG 研究报告，年龄小于 60 岁的初治 AML 病人，柔红霉素 $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$ (N=327) 与 $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$ (N=330)

比较,明显提高 CR 率(71% vs. 57%; $P<0.001$)及 OS(24 个月 vs. 16 个月; $P=0.003$)¹¹⁴。然而,根据亚组分析,高剂量柔红霉素的生存优势局限于低危和中危细胞遗传学病人(平均 OS: 34 个月 vs. 21 个月; $p=0.004$)以及年龄小于 50 岁的病人(平均 OS: 34 个月 vs. 19 个月; $p=0.004$)。不利细胞遗传学病人的生存结果很差,两个治疗组的平均 OS 都只有 10 个月¹¹⁴。一项欧洲试验比较了年龄 50-70 岁的病人去甲氧柔红霉素 $12\text{mg}/\text{m}^2\times 3$ 或 4d 与柔红霉素 $80\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{d}$ 的疗效,CR 率在去甲氧柔红霉素组为 83%,柔红霉素组为 70% ($p=0.024$)¹¹⁵。两组的复发率、EFS 或 OS 无差别。根据 NCCN AML 专家组的意见,输注标准剂量阿糖胞苷($100\text{--}200\text{mg}/\text{m}^2$) $\times 7\text{d}$ 联合去甲氧柔红霉素($12\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{d}$)或加量的柔红霉素($90\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{d}$)都作为 1 级推荐。

最近,一项来自波兰成年白血病组的 III 期随机试验评价了年龄 60 岁或以下的初诊 AML 病人在柔红霉素和阿糖胞苷诱导方案中加入一种嘌呤类似物的疗效和安全性($N=652$)¹¹⁶。该研究中,病人随机进入下列治疗组:柔红霉素和阿糖胞苷(DNR $60\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{d}$ 和 Ara-C 200 持续输注 $\times 7\text{d}$; DA 组);DA 加克拉屈滨($5\text{mg}/\text{m}^2\times 5\text{d}$; DAC 组);DA 加氟达拉滨($25\text{mg}/\text{m}^2\times 5\text{d}$; DAF 组)。诱导治疗后达 PR 的病人可接受第二疗程指定的诱导方案。诱导治疗后达 CR 的病人接受一疗程中剂量阿糖胞苷($1.5\text{g}/\text{m}^2\text{d}1\text{--}3$)和米托蒽醌($10\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{--}5\text{d}$),继之一疗程高剂量阿糖胞苷($2\text{g}/\text{m}^2\text{q}12\text{h}\text{d}1,3,5$)巩固治疗¹¹⁶。3 组病人进入异基因 HSCT 的比例相似。DAC 方案与 DA 组比较,具有更高的诱导 CR 率(67.5% vs. 56%; $P=0.01$),并提高了 OS 结果(平均 24 个月 vs. 14 个月; 3 年 OS 45% vs. 33%; $P=0.02$)。根据亚组分析,DAC 与 DA 比较显著提高 OS 率见于年龄 50 岁及以上、初诊 WBC 计数 $50\times 10^9/\text{L}$ 或以上,和高危核型的病人¹¹⁶。整个 DAF 组的 CR 率(59%)或 OS(平均 16 个月; 3 年 OS 率 35%)无明显提高;然而,亚组分析中,DAF 与 DA 比较明显提高了高危核型病人的结果。各治疗组之间的血液学毒性和其它不良事件的发生率相似¹¹⁶。该随机试验显示,标准诱导方案中加入克拉屈滨提高了 60 岁或以下 AML 病人的 CR 率和 OS。NCCN AML 专家组将该方案作为 1 级治疗选择。

对于心功能受损的病人,已有其它联合非蒽环类药物(如氟达拉滨¹¹⁷或托泊替康¹¹⁸)及阿糖胞苷的文献发表。

以前的两个大型合作组试验报道过在诱导期间使用高剂量阿糖胞苷。澳大利亚白血病研究组试验中^{119,120},年龄 60 岁以下的病人($N=301$)随机接受高剂量阿糖胞苷($3\text{g}/\text{m}^2\text{q}12\text{h},\text{d}1,3,5,7$,总量 $24\text{g}/\text{m}^2$)或标准阿糖胞苷($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}\times 7\text{d}$ 持续静滴);两组均加柔红霉素($50\text{mg}/\text{m}^2\text{d}1\text{--}3$)和足叶乙甙($75\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}\times 7\text{d}$)。两组的 CR 率相似(分别为 71%和 74%),高剂量阿糖胞苷组的 5 年无复发生存率明显提高(48% vs. 25%; $p=0.007$)¹²⁰。两组病人均只接受 2 疗程标准剂量阿糖胞苷、柔红霉素和足叶乙甙作为巩固治疗。高剂量组平均缓解持续时间为 45 个月,而标准治疗组为 12 个月¹¹⁹。然而,高剂量阿糖胞苷组的治疗相关发病率和死亡率更高;高剂量组的 5 年 OS 率为 33%,标准剂量组为 25%¹²⁰。

一项大型 SWOG 研究中¹²¹,年龄小于 65 岁的病人($N=665$)随机接受高剂量阿糖胞苷($2\text{g}/\text{m}^2\text{q}12\text{h}\times 6\text{d}$,总量 $24\text{g}/\text{m}^2$;上述计划中,年龄 <50 岁的高剂量组病人由于毒性原因减到 $2\text{g}/\text{m}^2$ 前,随机接受 $3\text{g}/\text{m}^2$)或标准剂量阿糖胞苷($200\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}\times 7\text{d}$);两组也接受柔红霉素($45\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}\times 3\text{d}$)。高剂量阿糖胞苷治疗组接受第二次高剂量阿糖胞苷作为巩固治疗,而标准剂量组随机接受 2 疗程标准剂量阿糖胞苷巩固或 1 疗程高剂量阿糖胞苷加柔红霉素巩固。两组的 CR 率相似,小于 50 岁的高剂量组为 55%,标准剂量组为 58%;50-65 岁的高剂阿糖胞苷组为 45%,标准剂量治疗组为 53%。两个治疗组的 4 年 DFS 率(达 CR 的病人)和 OS 率(所有病人)没有显著差别。高剂量阿糖胞苷诱导治疗组具有更高的治疗相关死亡率(<50 岁病人为 14% vs. 5%;50-64 岁病人为 20% vs. 12%; $p=0.003$)和 ≥ 3 级神经毒性(<50 岁病人为 8% vs. 2%;50-64 岁病人为 5% vs. 0.5%; $p<0.0001$)¹²¹。年龄 <50 岁的病人,高剂量阿糖胞苷巩固与标准剂量比较,具有相似的治疗相关死亡率(2% vs. 0%)和 ≥ 3 级神经毒性(2% vs. 0%)。年龄 <50 岁、诱导计划中接受 $3\text{g}/\text{m}^2$ 高剂量阿糖胞苷的病人,其治疗相关死亡率(10% vs. 5%)和 ≥ 3 级神经毒性(16% vs. 2%)都高于标准剂量组。

同样, 年龄 <50 岁、巩固中接受 $3\text{g}/\text{m}^2$ 高剂量阿糖胞苷的病人, 其治疗相关死亡(4% vs. 0%)和 ≥ 3 级神经毒性(16% vs. 0%)都高于标准剂量组¹²¹。

SWOG 试验中, 同时接受高剂量阿糖胞苷诱导和巩固的年轻病人(<50 岁), 与标准诱导和巩固(分别为34% OS和24% DFS)或标准诱导加高剂量巩固(23% OS和14% DFS率)比较, 有最好的4年OS率(52%)和DFS率(34%)¹²¹。然而, 达CR而未进行巩固的病人在高剂量阿糖胞苷组高出两倍¹²¹。高剂量阿糖胞苷治疗组神经毒性和肾功不全发生率高; 因此, 接受该治疗的病人应密切监测肾脏及神经功能。CALGB 试验中¹²², 年龄60岁或以下的亚组病人($n=156$)接受标准剂量阿糖胞苷-柔红霉素诱导治疗和4疗程高剂量阿糖胞苷巩固($3\text{g}/\text{m}^2$, q12h, 每疗程d1、3、5), 其4年DFS率达44%。接受高剂量阿糖胞苷巩固的所有病人中, 治疗相关死亡和严重神经毒性分别为5%和12%¹²²。

由于SWOG 试验中高剂量组(高剂量阿糖胞苷诱导和2疗程高剂量阿糖胞苷巩固; 年龄 <50 岁组的4年OS率为52%)与CALGB 试验中标准剂量阿糖胞苷输注诱导及4疗程高剂量阿糖胞苷巩固(年龄 ≤ 60 岁的4年OS率52%)的OS结果相似, 在临床试验之外使用高剂量阿糖胞苷诱导存在争议。诱导中使用高剂量或标准剂量阿糖胞苷的决定受巩固方案的影响; 高剂量阿糖胞苷诱导的病人或不行早期自体HSCT的病人, 可能所需高剂量巩固治疗的疗程更少。虽然高剂量阿糖胞苷和标准剂量阿糖胞苷的缓解率相似, 但是有两项研究显示, 年龄 ≤ 50 岁、接受高剂量阿糖胞苷治疗的病人, 一疗程高剂量治疗后骨髓原始细胞的清除更快, DFS更高¹²³。没有使用超过 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 柔红霉素或 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 去甲氧柔红霉素加高剂量阿糖胞苷的资料。高剂量阿糖胞苷加一种蒽环类药物作为诱导治疗可考虑作为小于60岁病人的2B级推荐。

采用高剂量或标准剂量阿糖胞苷为基础诱导治疗的年轻病人中, 20-45%不能达缓解。一篇最近的报道中, 122例病人用高剂量阿糖胞苷和柔红霉素治疗, 其缓解率明显受细胞遗传学影响, 有利、中间及不利组的CR率分别为87%、79%和62%¹²⁴。

有血液病既往史或治疗相关性继发性白血病的病人为高危病人, 除非具有有利

细胞遗传学如t(8;21)、inv(16)、t(16;16)或t(15;17)。此外, 具有不利核型如-7、-5、11q23异常或复杂细胞遗传学异常的病人也视为高危。虽然所有AML病人最好在合适的临床试验中进行治疗, 但是如有可能, 这种不利预后病人特别应进入临床试验(联合化疗或低强度治疗), 因为这些病人按标准诱导治疗的CR率只有40-50%。此外, 适合清髓性或减轻强度异基因同胞或无关供者HSCT的病人, 应立即行HLA配型, 这是长期控制疾病最好的选择¹²⁵。

诱导后治疗

为评价诱导治疗的效果, 应在诱导治疗完成后7-10天骨髓穿刺及活检。接受标准剂量阿糖胞苷诱导、有明显原始细胞残留而无增生低下的病人, 应考虑再予标准剂量阿糖胞苷和蒽环类药物。标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素诱导后有残留原始细胞的病人, 可行第二疗程同样的诱导方案¹¹⁶。那些有明显原始细胞残留的病人, 可考虑升级至高剂量阿糖胞苷($2\text{g}/\text{m}^2$ q12h $\times 6\text{d}$)或标准剂量阿糖胞苷加蒽环类; 对于再诱导, 没有关于中或高剂量阿糖胞苷优越性的资料。诱导治疗失败的病人, 高剂量阿糖胞苷(如果既往未在第15天用于治疗持存性疾病)加或不加蒽环类是一种挽救策略。其它选择包括异基因HSCT(如有相合同胞或其它供者)、参与临床试验或挽救性方案(见下AML挽救性治疗讨论部分)。由于临床情况恶化而不适合积极治疗的病人, 应继续最好的支持治疗。如果骨髓为低增生(指增生 $<10-20\%$ 且残留原始细胞 $<5-10\%$), 可推迟其它的治疗选择直到骨髓恢复且能够评价缓解状态时。

用高剂量阿糖胞苷作为初始治疗、完成化疗后7-10天有明显残留原始细胞的病人, 考虑为诱导失败。这些病人应考虑临床试验、相合同胞或相合无关供者异基因HSC、挽救性方案(见下AML挽救性治疗讨论部分)或最好的支持治疗。这些病例再用高剂量阿糖胞苷不可能诱导缓解。如果有HLA相合同胞或相合无关供者, 异基因HSCT可挽救25-30%的诱导失败病人。如果不能立即获得供者, 病人应考虑进入临床试验。如果病人的临床情况恶化而不能行积极治疗, 最好的支持治疗可能是最合适

的选择。

诊断时有髓系和淋系标记物（双表型白血病）的病人，如果对 AML 诱导方案无效，偶尔对急性淋巴细胞白血病（ALL）治疗有反应³。细胞明显减少而无增生低下的病人，或有增生低下的病人，其治疗应推迟直到血细胞计数恢复，并复查骨髓以记录缓解状态。然后将疗效分为完全缓解或诱导失败。

缓解后或巩固治疗

虽然成功的诱导治疗清除了原发性 AML 骨髓中可见的征象并恢复了正常造血，但是有必要进一步治疗（比如巩固），以降低残留的异常细胞至免疫监视能容纳的水平。

从 1994 年起，对 60 岁以下、具有有利或中危细胞遗传学的病人，多（3-4）个疗程高剂量阿糖胞苷治疗成为标准的巩固治疗方案。该巩固治疗是基于比较了 100mg/m²、400mg/m² 和 3g/m² 剂量的 CALGB 试验¹²²。接受 3g/m² 高剂量阿糖胞苷巩固治疗的病人的 4 年 DFS 率为 44%，治疗相关死亡率为 5%，严重神经毒性发生率为 12%。虽然最初的报道没有用细胞遗传学亚组来细分缓解持续时间，但后来的分析显示，5 年无复发生存（从随机时计算持续 CR）率，在 CBF AML 为 50%、正常核型组为 32%、其它所有细胞遗传学组为 15%（ $p < 0.001$ ）。用高剂量阿糖胞苷巩固的病人的 5 年无复发生存率，在 CBF AML 组为 78%、正常核型组为 40%、其它细胞遗传学组为 21%¹²⁴。然而，应注意的是，缓解后用高剂量阿糖胞苷治疗的 CBF AML 病人中，出现 *c-KIT* 突变的结果更差³²。分析 CALGB 试验中治疗的 CBF AML 病人（N=110），伴 inv(16) 的病人出现 *c-KIT* 突变与野生型 *c-KIT* 比较，具有更高的 5 年累积复发率（56% vs. 29%； $P=0.05$ ）和较低的 5 年 OS 率（48% vs. 68%）；多变量分析中，inv(16) 亚组出现 *c-KIT* 突变仍是 OS 降低的重要预测因子。t(8;21) 病人中，*c-KIT* 突变的 5 年复发率也更高（70% vs. 36%； $P=0.017$ ），但 5 年 OS 没有差别（42% vs. 48%）³²。CALGB 试验也包括了巩固后维持化疗，然而，高剂量阿糖胞苷巩固后并非所有病人都接受维持（占

CR 病人的 55%）¹²²。后来的临床试验的缓解后治疗未包含维持。

一些化疗药物的近期缺点揭示了如何最好地利用阿糖胞苷。HOVON/SAKK 研究在一项 III 期随机研究中比较了使用中或高剂量阿糖胞苷作为诱导/巩固方案一部分的双诱导概念在初诊 AML 病人（年龄 18-60 岁）中的疗效（N=860）¹²⁶。病人随机进入“中剂量”阿糖胞苷方案（第 1 疗程：阿糖胞苷 200mg/m²×7d + 去甲氧柔红霉素 12mg/m²×3d；第 2 疗程：阿糖胞苷 1g/m²，q12h×6d + 安吡啶 120mg/m²×3d）[12g/m² 阿糖胞苷]或“高剂量”阿糖胞苷方案（阿糖胞苷 1g/m²，q12h×5d + 去甲氧柔红霉素 12mg/m²×3d；第 2 疗程：阿糖胞苷 2g/m²，q12h×4d + 安吡啶 120mg/m²×3d）[26g/m² 阿糖胞苷]。两个治疗疗程后达 CR 的病人接受第 3 疗程化疗巩固或自体或异基因 HSCT¹²⁶。每个治疗组中接受第 3 疗程化疗巩固（26-27%）、自体 HSCT（10-11%）和异基因 HSCT（27-29%）的比例相似。“中剂量”组和“高剂量”组的 CR 率（80% vs. 82%）、5 年 EFS 率（34% vs. 35%）或 5 年 OS 率（40% vs. 42%）没有显著差异¹²⁶，看起来与 CALGB 研究中高剂量阿糖胞苷的结果相似¹²²。接受第 2 疗程时，每组中超过 50% 的病人已经达 CR。两个治疗组的 5 年累积复发风险比率也相似（分别为 39% vs. 27%）¹²⁶。基线为单倍体核型的病人（N=83）的结果较差，虽然该亚组中“高剂量”方案比“中剂量”方案显著提高了 5 年 EFS 率（13% vs. 0%； $P=0.02$ ）和 OS 率（16% vs. 0%； $P=0.02$ ）。“高剂量”组比“中剂量”组第 1 疗程后 3 或 4 级毒性的比例更高（61% vs. 51%； $P=0.005$ ）；两个治疗组的 30 天死亡率相似（10%）¹²⁶。该研究显示，每个巩固周期用 2 疗程中剂量阿糖胞苷（1g/m²，q12h×6d；每疗程总剂量 12g/m²）可以代替目前 NCCN 推荐的 3 疗程高剂量阿糖胞苷（3g/m² 共 6 次；每疗程总剂量 18g/m²）。然而，目前我们不知道安吡啶在 HOVON/SAKK 研究的结果中起什么重要作用。

其它巩固治疗策略包括一个或多个疗程高剂量阿糖胞苷，继之自体 HSCT 或相合同胞或无关供者异基因 HSCT。作出这些选择的决定受以下因素影响：（1）高剂量阿糖胞苷巩固化疗的预期复发率（这反过来受细胞遗传学和分子异常强烈影响）；（2）由于移植引起的死亡率和病死率，其反过来明显受特定病人的合并症影响；（3）挽

救治选择。一些因素比如病人年龄、合并症及诊断时的疾病特性包括高白细胞($\geq 50,000/\text{mcL}$)或达到诱导缓解的疗程数等,都会影响巩固治疗策略的选择,比如应考虑生育及挽救方案。需两疗程化疗才能达缓解的病人可能更耐药,在可能情况下,应考虑更强烈的方案作为初始巩固方案。

以前的指南采用细胞遗传学作为复发风险的主要判断标准。NCCN 指南的最新版中,专家组尽量将亚组病人特定的基因突变如 *c-KIT*、*FLT3*、*CEBPA* 及 *NPM-1* 等的影响的新数据整合到细胞遗传学分类中(见 AML-A “基于已验证的细胞遗传学和分子异常的危险状态”)。

EORTC/GIMEMA 试验根据治疗目的比较了年轻病人(年龄 ≤ 45 岁)无供者组(CR 病人计划自体 HSCT)与有供者组(有相合同胞供者的 CR 病人行异基因 HSCT)的结果,伴有利细胞遗传学(如 *t*(8;21)或 *inv*(16))的亚组病人的 4 年 DFS 率,在无供者组为 66% (N=73; 63%进行 HSCT),有供者组为 62% (N=50; 72%行 HSCT)¹²⁷。治疗相关死亡率分别为 6%和 17%。

来自年轻病人(年龄 ≤ 55 岁)更早期的 III 期 SWOG/ECOG 研究结果,也显示出有利细胞遗传学病人进行 HSCT 具有相似的结果;根据治疗目的分析的 5 年生存率(从 CR 时起),在自体 HSCT 组为 71% (N=26; 65%行 HSCT),异基因 HSCT 组为 63% (N=19; 84%进行 HSCT)²¹。UK MRC 研究(AML 10)也报道,有利细胞遗传学病人(年龄 ≤ 55 岁)进行异基因 HSCT 没有 DFS 和 OS 优势¹²⁸。这些数据提示,有利亚组 AML 病人中,异基因 HSCT 在防止复发方面的潜在优势被高移植相关死亡率所抵消。多疗程高剂量阿糖胞苷巩固的结果与自体 HSCT 的结果相似。因此,对于该亚组病人,高剂量阿糖胞苷继之自体 HSCT 应该是首选的 HSCT 选择,异基因 HSCT 用于挽救治疗或有 *c-KIT* 突变的病人更好。

专家组对有利细胞遗传学病人(没有 *c-KIT* 突变的 CBF 白血病病人)提供了下列巩固治疗选择:(1) 参与临床试验;(2) 3-4 疗程高剂量阿糖胞苷(1 级);或(3) 1-2 疗程高剂量阿糖胞苷继之自体 HSCT (2B 级)。然而,具有 *c-KIT* 突变的有利病人

的结果与中危核型组更接近,这些病人应考虑进入针对异常分子靶向治疗的临床试验或采用与中危组相似的巩固治疗策略。经过精心计划的同胞或无关供者 HSCT 挽救治疗应作为这些病人治疗选择的重要组成部分。

专家组成员一致认为,对大多数中危细胞遗传学病人而言,以移植为基础的选择(相合同胞或其他供者异基因 HSCT 或 1-2 个疗程高剂量阿糖胞苷继之自体 HSCT),复发风险更小,DFS 率更高。也鼓励参与临床试验。在以前讨论过的 SWOG/ECOG 试验中,中危细胞遗传学病人的 5 年生存率(从 CR 时起),在自体 HSCT 组为 36% (N=37; 59%进行 HSCT),异基因 HSCT 组为 52% (N=47; 66%进行 HSCT)²¹。UK MRC AML 10 试验中,观察到中危细胞遗传学亚组(而不是有利或不利细胞遗传学亚组)病人明显受益于异基因 HSCT;该亚组中,有供者组比无供者组的 DFS 率(50% vs. 39%; $P=0.004$)和 OS 率(55% vs. 44%; $P=0.02$)都显著提高¹²⁸。在前面提到的 EORTC/GIMEMA 试验中,中危 AML 病人的 4 年 DFS 率,在无供者组为 48.5% (N=104; 62.5%进行 HSCT),有供者组为 45% (N=61; 75%进行 HSCT)¹²⁷。复发率分别为 47%和 35%,CR 病人的死亡率分别为 5%和 20%。中危细胞遗传学病人的 4 年 OS 率,在无供者组为 54%,有供者组为 53%¹²⁷。这组病人的其它选择包括临床试验或多(3-4)疗程高剂量阿糖胞苷巩固¹²⁹。其它联合中剂量阿糖胞苷($1.5-2\text{g}/\text{m}^2$)的方案也可用于这组病人。年龄 < 60 岁、核型正常的 AML 病人,报道的 5 年 DFS,在 4 疗程中或高剂量阿糖胞苷组(41%)或自体 HSCT 组(45%)中相似¹²⁹。目前,没有证据表明中危 AML 病人高剂量阿糖胞苷优于较低剂量阿糖胞苷。

最近 3-5 年中,我们知道“正常”细胞遗传学包含了一些不同危险度的分子突变。一个大型的德国试验揭示 NK AML 病人具有其它分子预后标记²⁷。存在单纯 *MMP1* 突变或 *CEBPA* 突变的预后较好,只稍低于 CBF 易位的病人(见 AML-1 “初始评价”)。对于这种病人,多疗程高剂量阿糖胞苷作为 1 级选择,异基因 HSCT 应保留至复发。这组病人的其它选择包括 1-2 疗程高剂量阿糖胞苷为基础的巩固,继之自体 HSCT (2B 级)。相反,具有单纯 *FLT3*-ITD 突变和正常核型的病人的结果与不利细胞遗传学病

人相似³⁴，应考虑进入临床试验或早期异基因 HSCT。最近，在一项评价 ELN 危险度分类的大宗病例报道中，进行异基因 HSCT 的“中危 I”组病人（包括伴 *FLT3* 异常的 NK AML 病人和那些既无 *FLT3* 突变也无 *NPM1* 突变的病人），具有更有利的无复发生存（94 个月 vs. 未进行异基因 HSCT 的 7.9 个月）⁷⁰。联合 FLT3 抑制剂作为诱导或缓解后治疗（包括 HSCT 后）一部分的初步试验继续进行；然而，现在正在研究的药物只显示出轻微的疗效。专家组强烈推荐，将临床试验作为标准治疗用于具有不利预后特征的病人，包括其它核型正常情况下的 *FLT3* 异常、诊断时高 WBC ($>50,000/\text{mcL}$) 或需 2 疗程诱导治疗才能达 CR 者。

前面提到的 EORTC/GIMEMA 试验中，具有不利细胞遗传学的有供者组的 4 年 DFS 率为 43% (N=64; 73% 进行 HSCT)；显著高于无供者组 (N=94; 46% 进行 HSCT) 的 4 年 DFS 率 (18%; $p=0.008$)，虽然应注意的是，无供者组中只有大约一半的病人能够进行计划的 HSCT¹²⁷。SWOG/ECOG 试验报道，具有不利细胞遗传学的亚组病人的 5 年生存率（从 CR 时起），在异基因 HSCT 组为 44% (N=18; 61% 进行 HSCT)，自体 HSCT 组为 13% (N=20; 50% 进行 HSCT)；而且，那些分入自体 HSCT 组的 5 年生存率与那些打算单纯巩固化疗的病人相似（分别为 13% 和 15%）²¹。

专家组一致鼓励参与临床试验或异基因相合同胞或相合无关供者（包括脐血）HSCT，作为不利细胞遗传学或分子异常病人的巩固治疗。在寻找相合供者时，可能需要用高剂量阿糖胞苷为基础的巩固治疗。

年龄 >60 岁 AML 病人的治疗

诱导治疗

对超过 60 岁的病人分开设立指南，是认识到这组病人用标准阿糖胞苷和蒽环类药物的预后很差。>60 岁的病人中，具有有利 CBF 易位以及单纯 *NPM1* 突变的病人比例下降，而那些不利核型和突变的比例增加。与既往骨髓增生异常或既往化疗相关的继发性 AML，也随着多药耐药蛋白表达比例的增加而增加。虽然瑞典白血病登记处

的研究显示，最近三十年来 <60 岁病人的结果得到了改善，但是未观察到老年病人获得同样的改善^{113,118}。这组病人的治疗相关死亡率常常超过任何预期的短暂反应，特别是年龄 >75 岁的病人或具有明显合并症或 ECOG 体能状态 >2 分的病人。

对于老年（年龄 >60 岁）AML 病人，专家组推荐根据病人的体能状态、不良特征（如不利细胞遗传学和治疗相关性 AML 或既往 MDS）和合并症来选择治疗方案，而不是单纯依据实际年龄。德国 AML 合作组最近发展了一种治疗决策的规则系统，用于初治的、医学上适合的老年（≥60 岁）AML 病人。以一项来自老年病人的大型研究的数据 (N=1406) 为基础，鉴别出与 CR 和/或早期死亡显著有关的病人和疾病因素，并根据多变量回归分析形成了危险度积分¹³⁰。后来，在一项独立的老年病人 (N=801) 队列研究中证实了该预测模型的有效性，该研究采用 2 疗程阿糖胞苷和柔红霉素诱导治疗。该规则系统，结合或不结合细胞遗传学或分子危险因子，来预测老年初治 AML 病人达 CR 和早期死亡的可能性，这些病人在医学上适合，因此认为适合强烈治疗¹³⁰。该规则系统包括的因子如下：体温 (≤ 38 , $>38^\circ\text{C}$)、血红蛋白水平 (≤ 10.3 , $>10.3\text{g/dL}$)、血小板计数 ($\leq 28\text{K}$, $>28\text{K}-\leq 53\text{K}$, $>53\text{K}-\leq 10\text{K}$, $>10\text{K}$ 计数/ mcL)、纤维蛋白原水平 (≤ 150 , $>150\text{mg/dL}$)、诊断时年龄 (60-64, $>64-67$, $>67-72$, >72) 和白血病类型 (原发性, 继发性)。该规则系统可通过网络进入：<http://www.aml-score.org/>。

体能状态良好 (ECOG 评分 0-2)、合并症少、具有有利细胞遗传学或分子突变的老年病人，可能从标准治疗中受益，而不考虑其实际年龄。这些病人的合理治疗方案是标准剂量阿糖胞苷 ($100-200\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 持续输注 $\times 7\text{d}$) 以及蒽环类药物 3 天。虽然年龄大于 75 岁伴明显合并症的病人通常不能从传统的化疗方案中受益，但是，极少数具有有利或正常核型且无明显合并症的病人可能例外。对于 NK AML 病人，阿糖胞苷联合去甲氧柔红霉素、柔红霉素或米托蒽醌的缓解率达 40-50%。法国 ALFA-9801 随机研究 (N=468) 显示，年龄 50-70 岁的病人中，去甲氧柔红霉素 (标准的 $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$ 或强化的 $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 4\text{d}$) 与高剂量柔红霉素 (高达 $80\text{mg}/\text{m}^2$) 比较，其 CR 率显著提高

(分别为 80% vs. 70%; $P=0.03$)¹¹⁵。所有病人的平均 OS 为 17 个月。估计的 2 年 EFS 率和 OS 率分别为 23.5% 和 38%，估计的 4 年 EFS 和 OS 率分别为 18% 和 26.5%；未观察到两个治疗组的 EFS、OS 和累积复发率有差别¹¹⁵。HOVON 试验将 ≥ 60 岁的病人随机分入标准剂量阿糖胞苷联合标准剂量柔红霉素 ($45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$; $N=411$) 或剂量增加的柔红霉素 ($90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$; $N=402$) 诱导治疗, CR 率分别为 54% 和 64% ($P=0.002$)¹³¹。两个治疗组的 EFS、DFS 或 OS 结果没有显著差别。年龄 60–65 岁的亚组病人中 ($N=299$), 增加剂量与标准剂量柔红霉素比较, 具有提高 CR 率 (73% vs. 51%)、2 年 EFS 率 (29% vs. 14%) 和 2 年 OS 率 (38% vs. 23%) 的优势。增加剂量柔红霉素的结果看起来与 ALFA-9801 研究中去甲氧柔红霉素 ($12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$) 的结果相似; 后者的 3 年 EFS 和 OS 率分别为 30% 和 40%¹³²。HOVON 试验中, 增加柔红霉素剂量组 OS 结果的益处只见于年龄 65 岁或以下的病人或具有 CBF 易位的病人¹³¹。

最近, 两项 III 期随机试验评价了老年初治 AML 病人柔红霉素和阿糖胞苷诱导治疗中加入抗 CD33 抗体-药物结合物吉姆单抗奥佐米星的疗效和安全性^{133, 134}。来自法国急性白血病协会的 III 期试验中 (ALFA-0701 试验), 年龄 50–70 岁的原发性 AML 病人 ($N=280$) 随机接受柔红霉素 ($60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\text{d}$) 和阿糖胞苷 ($200\text{mg}/\text{m}^2$ 持续输注 $\times 7\text{d}$) 诱导治疗, 第 1、4 和 7 天不加 (对照组) 或加分装的吉姆单抗奥佐米星 $3\text{mg}/\text{m}^2$ 。^{134, 135} 第 15 天骨髓持续原始细胞的病人再加柔红霉素和阿糖胞苷。诱导治疗后达 CR/CRp 的病人接受两疗程柔红霉素和阿糖胞苷巩固治疗, 加或不加吉姆单抗奥佐米星 ($3\text{mg}/\text{m}^2 \text{d1}$)。吉姆单抗奥佐米星和对照组诱导后的 CR/CRp 相似 (81% vs. 75%)。吉姆单抗奥佐米星组与对照组比较, 具有更高的估计 2 年 EFS (41% vs. 17%; $P=0.0003$)、RFS (50% vs. 23%; $P=0.0003$) 和 OS (53% vs. 42%; $P=0.0368$)¹³⁵。吉姆单抗奥佐米星组发生血液学毒性的比例更高 (16% vs. 3%; $P<0.0001$); 这不增加毒性所致的死亡风险¹³⁵。另一项来自 UK 和丹麦的多中心 III 期随机试验中 (AML-16 试验), 年龄大于 50 岁的初治 AML 或高危 MDS 病人 ($N=1115$) 随机接受柔红霉素为基础的诱导 (柔红霉素联合阿糖胞苷或氯法拉滨), 不加 (对照组) 或加吉

姆单抗奥佐米星 (第 1 疗程诱导中 $3\text{mg}/\text{m}^2 \text{d1}$)¹³³。平均年龄为 67 岁 (范围 51–84 岁), 98% 病人在 60 岁或以上; 31% 为 70 岁或以上。吉姆单抗奥佐米星组和对照组诱导后的 CR/CRp 率相似 (70% vs. 68%)。吉姆单抗奥佐米星组与对照组比较, 具有明显低的 3 年累积复发率 (68% vs. 76%; $P=0.007$) 和更高的 3 年 RFS (21% vs. 16%; $P=0.04$) 和 OS 率 (25% vs. 20%; $P=0.05$)。两组的早期死亡率没有差别 (30 天死亡率: 9% vs. 8%); 此外, 吉姆单抗奥佐米星组未观察到不良事件增加¹³³。

这些研究显示, 老年初治 AML 病人在标准诱导方案中加入吉姆单抗奥佐米星, 可降低复发风险, 提高 OS 结果。如前所述, 由于吉姆单抗奥佐米星在年轻病人的临床试验中增加早期无复发死亡率, FDA 撤销了以前用于治疗老年复发 AML 的批复, 目前美国没有该药销售。

有医疗指征的病病人的另一种选择是嘌呤核苷类似物氯法拉滨 (目前 FDA 只批准用于治疗复发或难治性儿童 ALL)。一项来自 M. D. Anderson 癌症中心的大型 II 期研究中, 112 例病人 (年龄 >60 岁; 平均年龄 71 岁), 大多数有其它危险因素, 接受氯法拉滨 $30\text{mg}/\text{m}^2 \text{iv}$ 共 5 天¹³⁶。46% 病人达 CR/完全缓解伴血小板未完全恢复 (CRp), 30 天死亡率为 10%。缓解的病人每 4–6 周治疗一次, 再用 6 个治疗周期以维持缓解。整个病例组的平均 DFS 和 OS 分别为 37 周和 41 周; 达 CR 的病病人的平均 OS 为 72 周¹³⁶。目前, ECOG 牵头的 III 期试验正在进行, 其比较氯法拉滨单药与阿糖胞苷/柔红霉素诱导治疗在年龄 >60 岁病人中的疗效。该试验的巩固治疗为继续氯法拉滨或中剂量阿糖胞苷。

对于认为不适合标准诱导或中等强度治疗如氯法拉滨的病人, 低强度治疗选择包括表观遗传药物如去甲基化药阿扎胞苷和地西他滨 (单用或与组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合), 或低剂量阿糖胞苷。

Fenaux 等¹³⁷ 进行的一项国际随机 III 期研究比较了去甲基化药阿扎胞苷与传统治疗 (最好的支持治疗、低剂量阿糖胞苷或强烈化疗) 在 MDS 病人中的疗效 ($N=358$)。虽然该研究设计用于评价高危 MDS 病人的治疗选择 (按 FAB 标准), 然而按 2008 年

WHO 分类标准, 113 例病人 (32%) 达到 20–30%骨髓原始细胞的 AML 诊断标准^{137,138}。这些 AML 亚组病人中, 阿扎胞苷与传统的支持治疗方案比较, 具有明显的生存优势, 平均 OS 为 24.5 个月 vs. 16 个月 (HR=0.47, 95% CI, 0.28–0.79; P=0.005)¹³⁸。2 年 OS 率分别为 50%和 16% (p=0.001)。

也评价了另一种去甲基化药地西他滨用于老年 AML 病人诱导缓解治疗的疗效¹³⁹。一项年龄≥60 岁的 II 期研究中 (N=55; 平均年龄 74 岁), 该药 (20mg/m²/d 每 28 天用 5 天) 的 CR 率为 24% (包括 6/24 病人[24%]为不利细胞遗传学), 平均 EFS 和 OS 分别为 6 和 8 个月¹³⁹。一项较早期的 I 期研究评价了不同剂量地西他滨在复发/难治性白血病病人中的疗效 (N=50; AML 诊断 n=37)¹⁴⁰。该研究中, 地西他滨的用法为 5、10、15 或 20mg/m², 每周用 5 天, 持续 2–4 周 (如 10、15 或 20 天)。地西他滨 15mg/m²×10 天 (n=17) 的缓解率最高, ORR 为 65%, CR 率为 35%。复发/难治性 AML 病人中 (n=37), 所有剂量水平的 ORR 为 22%, CR 为 14%¹⁴⁰。一项开放随机 III 期研究中, 比较地西他滨 (20mg/m², 每 28 天用 5 天) 与医生选择的药物 (低剂量阿糖胞苷或支持治疗) 用于治疗老年 (年龄≥65 岁) 初诊 AML 病人的疗效^{141,142}。根据特殊协议最后分析主要终点 (OS), 地西他滨与医生的选择比较, 统计学上没有显著增加平均 OS (7.7 个 vs. 5 个月; 危害比[HR]=0.85; 95% CI, 0.69–1.04; P=0.108)。通过增加随访时间对 OS 进行事后的调查分析, 显示地西他滨的平均 OS 具有显著统计学优势 (HR=0.82; 95% CI, 0.68–0.99; P=0.037)。地西他滨的 CR (包括 CRp) 率显著增加 (18% vs. 8%; P=0.001)^{141,142}。地西他滨与阿糖胞苷相比, 最常见的治疗相关不良事件包括血小板减少 (27% vs. 26%)、中性粒细胞减少 (24% vs. 15%)、发热性中性粒细胞减少 (21% vs. 15%) 和贫血 (21% vs. 20%)。地西他滨与阿糖胞苷组的 30 天死亡率相似 (9% vs. 8%)¹⁴²。阿扎胞苷和地西他滨都被 FDA 批准用于治疗 MDS 病人。

UK NCRI AML14 试验将 217 例不适合化疗的老年病人 (初始年龄>60 岁; 原发性 AML, N=129; 继发性 AML, N=58; 高危 MDS, N=30) 随机接受低剂量阿糖胞苷皮下

注射 (20mg bid, 每 4–6 周连续 10 天) 或羟基脲 (以维持目标 WBC 计数<10,000/mcL)¹⁴³。病人也随机接受全反式维甲酸 (ATRA) 或非 ATRA。低剂量阿糖胞苷的 CR 率为 18% (vs. 羟基脲 1%), 并且在有利或正常核型病人中具有生存优势。加用 ATRA 未观察到好处。低剂量阿糖胞苷达 CR 的病病人的平均 DFS 为 8 个月¹⁴³。即使是这种“低强度”的治疗方法也出现了 26%的诱导死亡率, 不能耐受强烈化疗方案的老年病人的总体预后仍然较差。最近, 一项 II 期研究评价了低剂量阿糖胞苷 (20mg bid×10d) 联合氯法拉滨 (20mg/m² qd×5d) 治疗年龄 60 岁或以上的初治 AML 病人 (N=60; 平均年龄 70 岁, 范围 60–81 岁) 的疗效¹⁴⁴。有效的病人接受氯法拉滨加低剂量阿糖胞苷与地西他滨交替巩固治疗 (达 17 疗程)。可评价的病人中 (n=59), CR 率为 58%, 平均无复发生存期为 14 个月。所有病人的平均 OS 为 12.7 个月。8 周的诱导死亡率为 7%¹⁴⁴。虽然该方案看起来对老年 AML 病人有效, 但是作者强调, 尚不清楚长期巩固的益处。

对于年龄 60 岁或以上的 AML 病人, 专家组将皮下注射阿糖胞苷、阿扎胞苷和地西他滨作为低强度的治疗选择, 将氯法拉滨作为中等强度的治疗选择。最好的支持治疗包括红细胞和血小板输注以减轻贫血和血小板减少的症状; 预防性使用抗生素和抗真菌剂以减少感染的风险; 同时使用羟基脲治疗白细胞增多症。

ECOG 0–2 分、伴或不伴不良特征 (如治疗相关性 AML/既往 MDS 或不利细胞遗传学或分子标记) 的初诊老年 AML 病人, 可选择下列方法: 临床试验, 输注标准剂量阿糖胞苷和蒽环类药; 低强度治疗 (如皮下注射阿糖胞苷、阿扎胞苷或地西他滨); 或氯法拉滨中等强度治疗 (2B 级)。

ECOG 体能状态>2 分, 或具有明显合并症 (不考虑体能状态积分) 的病人, 标准诱导化疗可能毒性更大而益处更少。对于这些病人, 专家组认为, 低强度治疗或最好的支持治疗是合理的。体能状态>2 分、没有明显合并症的病人, 也适合参与新药临床试验。

诱导后治疗

与年轻病人相似，接受标准剂量阿糖胞苷/蒽环类药物诱导的老年病人，完成化疗后 7-10 天评价骨髓，并根据原始细胞或增生低下进行分类。有残留原始细胞而无增生低下的病人，可接受进一步的标准剂量阿糖胞苷及一种蒽环类或米托蒽醌。这些病人以及那些诱导后增生低下的病人，需复查骨髓以记录缓解状态。由于很多老年病人具有既往增生异常的证据，治疗即使清除了骨髓原始细胞，外周血细胞计数也很少完全正常。因此，很多 I/II 期老年 AML 试验包括了不完全 CR (CRi) 分类，即骨髓原始细胞 < 5% 但残留轻度的细胞减少。

已为更多逐渐应用的药物设计了很多新的治疗策略，这些药物表达肿瘤抑制基因（例如甲基转移酶抑制剂如地西他滨或阿扎胞苷）或增加凋亡（如组蛋白去乙酰化酶抑制剂）。因此，这些试验可通过间接指标如血液学改善或减少输血需求以及未达 CR 的生存来评估。通常，这些试验中直到完成 1-2 疗程治疗前，不必骨髓检测。

缓解后治疗

标准诱导化疗达完全缓解（包括 CRi）的病人可接受这些药物进一步巩固治疗。法国 ALFA 98 试验将年龄 ≥ 65 岁、达缓解的病人（缓解后治疗随机的 N=164）随机分组，再行 1 疗程标准剂量阿糖胞苷（200mg/m² × 7d）加随机到诱导中使用的蒽环类药物（去甲氧柔红霉素 9mg/m² × 4d 或柔红霉素 45mg/m² × 4d），或者使用如上剂量的蒽环类药物（只用 1 天）及家中行阿糖胞苷 60mg/m²/12h 皮下注射共 5 天，每月一次，共 6 个疗程¹⁴⁵。根据治疗目的分析，随机到走动治疗组比单疗程强化化疗巩固组具有更高的 2 年 DFS (28% vs. 17%; p=0.04) 和 OS 率 (从 CR 时起; 56% vs. 37%; P=0.04)。此外，走动治疗组中达 CR 的病病人的 2 年死亡率显著降低 (5% vs. 0%; P=0.04)，未观察到两组的累积复发率有差别¹⁴⁵。虽然 CALGB 试验未显示出老年病人更高剂量阿糖胞苷巩固的总体益处，但是体能状态良好、肾功能正常及正常或低危核型的亚组病人可考虑一个疗程没有蒽环类药物的阿糖胞苷 (1-1.5g/m²/d × 4-6 次)。

由于明显的合并症，清髓性异基因 HSCT 在老年病人中的作用受到限制，但是对

减轻强度预处理 (RIC) 的异基因 HSCT 作为巩固治疗很有兴趣^{146,147}。登记处的病例资料分析报告了令人鼓舞的结果，缓解期移植的病病人的 2 年 OS 为 40-60%，无复发死亡率为 20%^{146,147}。一项根据大型登记处数据、比较 RIC 异基因 HSCT 和自体 HSCT 在年龄 ≥ 50 岁病人中的结果的回顾性分析中，相对于自体 HSCT，异基因 HSCT 的复发风险更低、DFS 和 OS 更高¹⁴⁶。作者也注意到，第一次 CR 期内行异基因 HSCT 的亚组病人未观察到生存益处，因为增加了非复发死亡率。

Estey 等¹⁴⁸前瞻性地评价了年龄 ≥ 50 岁、具有不利细胞遗传学的病人行 RCI 异基因 HSCT 的结果¹⁴⁸。259 例初始病人中，99 例达 CR 并因此适合行 HSCT 评价；这些病人中，由于疾病、缺乏供者、拒绝或无特殊原因等，只有 14 例病人最终进行了移植。作者将 RIC 异基因 HSCT 的结果与接受传统剂量化疗的匹配病例进行比较。分析提示，RIC 异基因 HSCT 提高了无复发生存，作者得出值得关注这种方法的结论¹⁴⁸。一项将两种不同策略用于匹配同胞异基因 HSCT 的结果分析中，接受传统清髓性异基因 HSCT 的年轻病人（年龄 ≤ 50 岁；N=35）的结果与接受 RIC 异基因 HSCT 的老年病人（年龄 > 50 岁；N=39）进行比较¹⁴⁹。该研究显示，4 年无复发死亡率相似（分别为 19% 和 20%），且两组的复发和 OS 率没有区别¹⁴⁹。

一项老年 AML 病人（年龄 50-70 岁）的回顾性研究中，比较了首次 CR 期内进行异基因 HSCT（清髓性预处理或 RIC；N=152）和未接受 HSCT（只化疗；N=884）的病病人的结果¹⁵⁰。首次 CR 期内异基因 HSCT 组与非 HSCT 组比较，其 3 年累积复发率显著降低 (22% vs. 62%; P<0.001)，3 年无复发生存率显著提高 (56% vs. 29%; P<0.001)。虽然 HSCT 明显提高了无复发死亡率 (21% vs. 3%; P<0.001)，但是 HSCT 组的 3 年 OS 率显示出生存优势 (62% vs. 51%; P=0.012)¹⁵⁰。进行异基因 HSCT 的病人中，37% 的病人采用清髓性预处理，而 61% 的病人采用 RIC。两组病人的生存结果相似，3 年 OS 率分别为 63% 和 61%¹⁵⁰。

最近，另一项评价老年病人（年龄 60-70 岁）治疗的研究比较了 RIC 异基因 HSCT（IBMTR 报道；N=94）与来自 CALGB 研究中标准化疗诱导及缓解后治疗的结果（N=96）

¹⁵¹。第一次 CR 期内异基因 HSCT 与单纯化疗组比较,其 3 年复发率显著降低 (32% vs. 81%; $P < 0.001$), 3 年无白血病生存率显著提高 (32% vs. 15%; $P < 0.001$)。如所预计, 异基因 HSCT 显著提高了 3 年时的无复发死亡率 (36% vs. 4%; $P < 0.001$); 两组的 3 年 OS 率没有显著差别 (37% vs. 25%; $P = 0.08$), 虽然异基因 HSCT 组具有有利的趋势¹⁵¹。

总之, 这些研究提示, RIC 异基因 HSCT 是年龄 ≥ 60 岁病人一种可行的治疗选择, 特别是那些在第一次 CR 期内伴有轻微合并症且有合适供者的病人。为了更好地利用这种策略, 在诱导治疗期间应考虑可能的移植选择, 并且在疾病的管理中尽早行无关供者选择/寻找。

指南指出, RIC 异基因 HSCT 可作为下列情况下年龄 60 岁及以上病人的另一种选择: (1) 经诱导治疗达 CR 的病人, 作为缓解后治疗; 或 (2) 仅用于低肿瘤负荷病人诱导失败时的治疗 (在临床试验范围内)。

AML 缓解后监测和挽救治疗

指南推荐, 病人完成巩固后的前 2 年, 应每 1-3 个月监测一次全血细胞计数包括血小板, 以后每 3-6 个月一次共 5 年。骨髓评价只推荐用于血常规不正常的病人, 而不是在固定的间隔期常规监测, 除非是作为研究协议的一部分。

有条件行 HSCT 的高危病人, 应在 CR1 期开始寻找相合同胞或无关供者, 或对适宜的病人在第一次复发时, 再诱导治疗的同时寻找供者。

复发的治疗策略按照病人年龄来分类。年龄 < 60 岁的复发病病人, 适宜进入临床试验, 而且是专家组强烈首选的方法。如果是相对“长”时期 (> 12 个月) 缓解后复发, 可选择以前有效的诱导方案。如果复发时肿瘤负荷低且已有合适的同胞或无关供者, 可考虑挽救化疗后行异基因 HSCT。移植应仅用于达到缓解的病人或在临床试验中进行。

同样, 年龄 60 岁或以上、身体良好、复发后愿意继续治疗的病人可选择: 1)

临床试验 (为专家组强烈首选的方案); 或 2) 挽救化疗后行相合同胞或其他供者 HSCT (移植应仅用于达到缓解的病人或在临床试验中进行); 或 3) 最初缓解期长 (比如 > 12 个月复发) 的病人, 重复原来有效的诱导治疗。不能耐受或不愿意进一步强烈治疗的病人, 最好的支持治疗总是一种选择。

指南提供了一些常用的挽救治疗方案 (见 AML-F “挽救性化疗方案选择”)。这些方案以包含嘌呤类似物 (如氟达拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨) 的方案 (其在很多临床试验中的缓解率达 30-45%), 以及过去十年中美国合作组试验使用过的对照组方案为代表。代表性方案包括: (1) 克拉屈滨、阿糖胞苷、G-CSF, 加或不加米托蒽醌或去甲氧柔红霉素^{152, 153}; (2) 氟达拉滨、阿糖胞苷、G-CSF (FLAG 方案) 加或不加去甲氧柔红霉素^{154, 155}; (3) 足叶乙甙和阿糖胞苷, 加或不加米托蒽醌¹⁵⁶; 或 (4) 氯法拉滨 ($25\text{mg}/\text{m}^2$ qd $\times 5\text{d}$)、阿糖胞苷 ($2\text{g}/\text{m}^2$ qd $\times 5\text{d}$) 和 G-CSF¹⁵⁷。最近, 一项随机安慰剂—对照 III 期试验 (CLASSIC I 试验) 评价了复发/难治性 AML 病人氯法拉滨 ($40\text{mg}/\text{m}^2$) 联合阿糖胞苷 ($2\text{g}/\text{m}^2$) 方案的疗效, 其 ORR 为 47%, 平均 OS 为 6.6 个月¹⁵⁸。此外, 高剂量阿糖胞苷——如果以前在第 15 天未用于治疗持续性疾病——加或不加蒽环类药, 也可考虑作为挽救性方案。应注意的是, 上述挽救性治疗方案作为侵袭性方案, 用于能够耐受这些治疗的合适病人; 对于其他病人, 非侵袭性治疗方案包括低剂量阿糖胞苷^{143, 159}或去甲基化药^{138-141, 160, 161}。

AML 病人的支持治疗

虽然不同机构的标准和实际操作之间存在差异, 但是在考虑 AML 病人的处理时一些支持治疗问题很重要。总体来看, 支持治疗措施包括使用血液制品或输血支持、预防肿瘤溶解、神经系统评价、抗感染预防, 以及使用生长因子。制定这些支持措施以满足每个具体病人的特殊需要。

需要输血支持时, 应输注去除白细胞的血制品。所有接受免疫抑制治疗特别是接受以氟达拉滨为基础方案的病人以及行 HSCT 的病人, 建议辐照所有血液制品。准

备行 HSCT 的病人巨细胞病毒 (CMV) 的监测按不同研究中心的规定执行, 诊断时 CMV 阴性的病人, 考虑输注 CMV 阴性的血液制品。

肿瘤溶解的标准预防包括水化、碱化尿液、使用别嘌呤醇或拉布立酶 (rasburicase)。拉布立酶是尿酸氧化酶的基因工程重组产品。原始细胞计数迅速增加、高尿酸血症、或有肾功能损害证据的病人, 应在初始治疗中使用拉布立酶。

接受高剂量阿糖胞苷的病人应密切监测肾功能改变, 因为肾功不全与脑毒性风险增加紧密相关。每次高剂量阿糖胞苷前, 应监测眼球震颤、辨距障碍和共济失调; 有任何神经系统表现的病人应停用高剂量阿糖胞苷, 并且在以后的治疗中应采用标准剂量阿糖胞苷。出现脑毒性的病人, 在以后的治疗周期中不应再用高剂量阿糖胞苷¹⁶²。因肿瘤溶解所致肌酐快速升高的病人, 也应停用高剂量阿糖胞苷。

使用抗生素以预防和治疗感染的决定, 由具体机构根据病原体流行病学及其耐药形式来选择。一项 III 期随机研究显示, AML 或 MDS 诱导化疗后中性粒细胞减少的病人, 与氟康唑或伊曲康唑比较, 泊沙康唑对侵袭性真菌感染的疗效更好, 并提高了病人的 OS 结果¹⁶³。

初始诱导治疗中使用生长因子的作用不清楚; 然而, 生长因子可考虑作为缓解后治疗中支持治疗的一部分。使用生长因子可能影响骨髓评价中对病理结果的解释。因此, 在记录缓解状态时, 评价骨髓标本前应停用 G-CSF 或 GM-CSF 至少 7 天。

CNS 白血病的评价和治疗

与 ALL 比较, AML 软脑膜受累更少见 (<3%); 因此, 专家组不推荐腰穿 (LP) 作为常规诊断检查。然而, 如果诊断时有神经症状 (如头痛、意识错乱或感觉异常), 应完成 CT/MRI 以排除颅内出血或肿瘤的可能性。如果未发现肿瘤, 应行 LP 取脑脊液 (CSF) 细胞学检查。如果 LP 阴性, 病人症状持续存在, 可再次 LP。如果 LP 阳性, 推荐在全身诱导化疗的同时, 鞘注阿糖胞苷或甲氨喋呤。初始鞘注治疗为每周 2 次, 直到细胞学检查无白血病细胞, 然后每周一次共 4-6 周。高剂量阿糖胞苷诱导治疗

可代替鞘注化疗, 因其可透过血脑屏障; 诱导后必须重新评价 CSF, 如有必要则进一步治疗。使用半衰期更长的脂质体阿糖胞苷鞘内注射, 其频率可降低 (如每周一次)。

如果初始 CT/MRI 发现有肿瘤或颅内压增高, 应考虑针吸穿刺或活检。如为阳性, 强烈考虑放疗继之鞘注治疗, 具体见上。然而, 鞘注治疗或高剂量阿糖胞苷不能与头颅放疗同进使用, 因为可增加神经毒性风险。这些病人的另一种选择包括高剂量包含阿糖胞苷的治疗及地塞米松以帮助降低颅内压。

专家组不推荐对缓解的大多数 AML 病人常规搜寻隐匿性 CNS 疾病。例外的是, 形态学为 M4 或 M5、双表型白血病、或诊断时 WBC>100,000/mcL 的病人。细胞学阳性的病人, 专家组推荐如前所述的鞘内注射治疗, 或在第一疗程高剂量阿糖胞苷化疗后记录 CNS 疾病的清除情况。除了推荐的 CNS 白血病评价和治疗外, 进一步的 CNS 监测按照不同研究中心的实践进行。

甘茂周 译

2013-04-02 定稿