



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN 指南）®

# 急性髓系白血病

版本 3.2020—2019 年 12 月 23 日

[NCCN.org](http://NCCN.org)

继续

## 急性白血病评价

- 病史和体格检查 (H&P)
- 全血细胞计数 (CBC)、血小板、分类计数、综合代谢检查、尿酸、乳酸脱氢酶 (LDH)
- 凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (PTT)、纤维蛋白原
- 骨髓组织活检和穿刺分析, 包括免疫表型和细胞化学
- 细胞遗传学分析 (核型 + FISH)
- 分子分析 (c-试剂盒, *FLT3*[ITD 和 TKD], *NPM1*, 头孢吡肟 (双等位基因), *IDH1*, *IDH2*, *TP53*和其他突变)<sup>a</sup> (参见 [AML-1A](#))
- 综合病理报告, 包括诊断为  
伴复发性细胞遗传学的 AML vs. AML NOS、原始细胞计数、细胞构成、形态学异型增生和突变状态 (如可用)。
- 未来可能接受造血细胞移植 (HCT) 患者的人类白细胞抗原 (HLA) 分型 (HCT 主要禁忌症患者除外) 和/或提前转诊至移植中心
- 如果怀疑 CNS 出血, 进行无造影剂的脑部 CT<sup>b</sup>
- 如果怀疑白血病脑膜炎, 使用造影剂进行脑部 MRI<sup>b</sup>
- PET/CT, 如果临床疑似髓外疾病
- 腰椎穿刺 (LP), 如有症状<sup>b</sup> (无症状为 2B 类)
- 评价有心脏病史或症状或既往/计划暴露于心脏毒性药物或胸部辐射的患者的心肌功能 (超声心动图或 MUGA 扫描)

参见 [EVAL-1A](#) 的脚注[BPDCN](#) 的评价见 [BPDCN-1](#)

## 诊断

研究 (WHO 2016)

多学科诊断研究<sup>c</sup>,

d

诊断<sup>c, d, e, f</sup>

急性早幼粒细胞白血病 (APL):  
在具有 APL 临床和病理学特征的患者中, 在首次怀疑 APL 时开始全反式维甲酸 (ATRA) 治疗。早期开始 ATRA 治疗可预防致死性出血并发症。如果细胞遗传学和分子学检查未证实 APL, 则中止 ATRA 治疗, 并继续接受 AML 治疗<sup>g</sup>

参见 [APL 分类和  
治疗  
建议  
\(APL-1\)](#)

急性髓系白血病 (AML):  
为对现有强化治疗选择进行适当分层, 加快检查结果  
的分子和细胞遗传学分析 (最多 3-5 天), 针对可立即采取行动的突变 (例如, *脑血流*, *FLT3*[ITD 和 TKD], *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*)

参见 [AML 风险  
分层和 治疗 建议  
\(AML-1\)](#)

- 对于高度增生性癌症患者, 在收到结果前可考虑给予一剂中等剂量阿糖胞苷 (1-2 g)
  - 在等待细胞遗传学和分子检测结果的同时, 建议对白细胞增多进行适当管理
- 怀疑母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN), 参见 [BPDCN-插入](#)

骨髓增生异常综合征 (MDS)

参见 [NCCN  
指导原则 骨髓增  
生异常 综合征](#)

B 或 T 成淋巴细胞

参见 [NCCN  
指导原则 急  
性  
淋巴母细胞性 白血  
病](#)白血病/淋巴瘤<sup>d</sup>

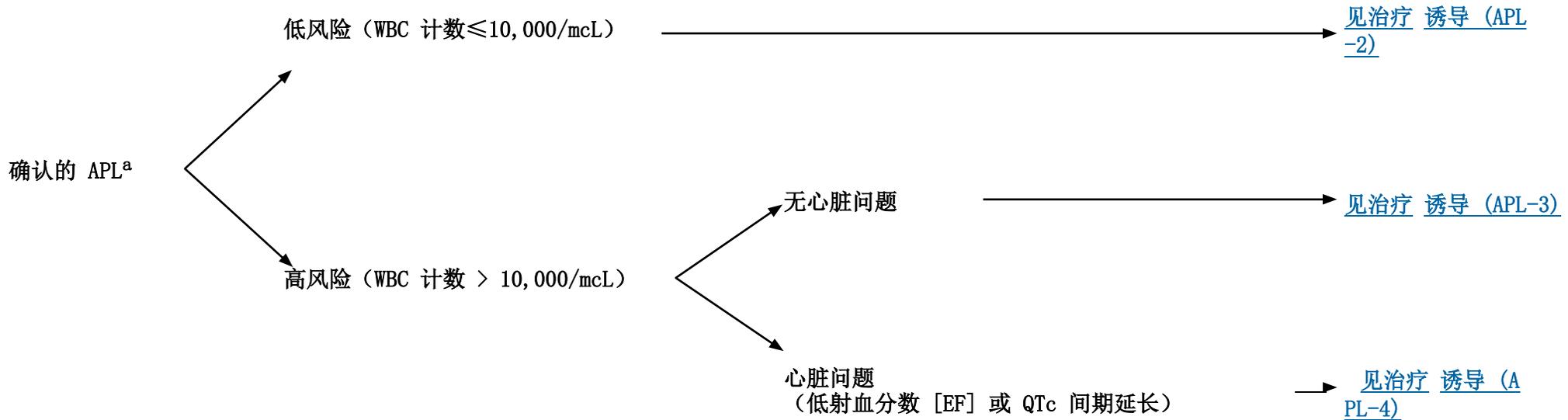
## 急性白血病评价脚注

- <sup>a</sup> 多种基因突变与特定的预后相关（2A 类），可能指导医疗决策（2B 类）（[参见 AML-A](#)）。其他突变，如 *ASXL1*、*BCR-ABL* 和 *PML-RAR $\alpha$* （[参见 AML-A](#)）可能具有治疗意义。髓系恶性肿瘤的基因组学领域，以及 AML 的相关意义，正在迅速发展。虽然应在所有患者中检测上述突变，但推荐使用多重基因检测板和新一代测序分析进行全面的预后评估（Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. 急性髓系白血病的基因组分类和预后。N Engl J Med 2016;374:2209-2221; Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E 等人急性髓系白血病个体发育由不同的体细胞突变定义。Blood 2015;125:1367-1376; Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. 成人 AML 的诊断和管理：来自国际专家小组的 2017 ELN 建议。Blood 2017;129:424-447.）（[见讨论](#)）。如果您所在机构没有可用的检测方法，请咨询病理学团队（在进行骨髓评价之前），从原始诊断样本中保存材料，以便将来在外部参考实验室进行检测。外周血也可用于检测具有形态学可检测的循环白血病原始细胞患者的分子异常。
- <sup>b</sup> 对于诊断时有主要神经系统体征或症状的患者，应进行适当的影像学检查以检测脑膜疾病、绿色瘤或 CNS 出血。如果影像学检查未发现占位病变，则应进行 LP。对于单核细胞分化、混合表型急性白血病、诊断时 WBC 计数  $> 40,000/\text{mcL}$ 、髓外疾病或高危 APL 的患者，应在首次巩固治疗前的首次缓解时考虑筛查 LP。在诊断性 LP 时，考虑给予一剂 IT 化疗（甲氨蝶呤或阿糖胞苷）。[见 CNS 白血病的评估和治疗 \(AML-B\)](#)。
- <sup>c</sup> WHO 2016 年分类将急性白血病定义为  $\geq$  骨髓或血液中 20% 的原始细胞。在适当的临床环境中，在具有以下细胞遗传学异常的患者中，AML 的诊断可能低于 20%：t (15; 17)、t (8; 21)、t (16; 16)、inv (16)。由 MDS 演变而来的 AML (AML-MDS) 通常比无前期血液系统疾病的 AML 对细胞毒性化疗更耐药，病程可能更惰性。一些针对高级别 MDS 设计的临床试验可能允许入组 AML-MDS 患者。
- <sup>d</sup> 当出现罕见病例时，如谱系不明确的急性白血病，包括混合表型急性白血病（根据 2016 年 WHO 分类），强烈建议咨询有经验的血液病理学家。
- <sup>e</sup> 年轻成人可能有资格参加更强化诱导方案和移植选择的儿科试验。AML 患者最好在有经验的白血病中心进行管理，那里的临床试验可能更可行。
- <sup>f</sup> 出现孤立性髓外疾病（髓系肉瘤）的患者应接受全身治疗。残留病灶可采用局部治疗（放射治疗 [RT] 或手术 [罕见病例]）。[见放射治疗原则 \(AML-C\)](#)。
- <sup>g</sup> ATRA 应在所有社区医院可用，因此可以立即开始适当的治疗。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

APL 分类和治疗建议



<sup>a</sup> 治疗相关 APL 的治疗与新发 APL 相同。

APL 治疗诱导 (低风险) <sup>b、c、d、e</sup>

巩固治疗<sup>m</sup>

首选方案

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 每日分次给药  
+ 三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg IV 每日一次<sup>h</sup>  
(1类) [参见支持原则 APL 护理 \(APL-A\)](#)  
or

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 每日分次给药 + 三氧化二砷<sup>g</sup>  
第 1 周第 1-5 天 0.3 mg/kg IV, 第 2-8  
周 0.25 mg/kg 每周两次<sup>i</sup> (1类) [见原则 A  
PL 的支持治疗 \(APL-A\)](#)

其他推荐方案 (如有砷禁忌症)  
ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 每日分次给药  
+ 伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> 第 2、4、6、8 天<sup>j</sup>  
(1类)

骨髓穿刺  
和活检第 28-35 天 (如果  
血细胞减少), 以记录形态学<sup>k, l</sup>  
进行合并前<sup>m</sup>

骨髓穿刺  
和活检第 28-35 天, 记录形态学  
结果  
1 之前  
继续合并

计数恢复时, 继续  
伴实变<sup>l, m</sup>

三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg/d IV 5d/wk,  
共 4 周, 每 8 周为 1 周期, 共 4 个  
周期, ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d, 2 周, 每 4 周 1  
次, 共 7 个周期<sup>h</sup> (1类)

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 巩固疗程 1-4 +, 每 4  
周 1 次, 共 2 周 (或停药 2 周, 共  
2 周)  
三氧化二砷<sup>g</sup> 巩固疗程 1-4 第 1 周第 1-5  
天 0.3 mg/kg IV, 巩固疗程 1-4 第 2-4  
周 0.25 mg/kg 每周 2 次<sup>i</sup> (1类)

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 15 天 + 伊达比星 5 m  
g/m<sup>2</sup> x 4 天 x 1 个周期, 然后 ATRA x  
15 天 + 米托蒽醌 10 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 天 x  
1 个周期, 然后 ATRA x 15 天 + 伊达比  
星 12 mg/m<sup>2</sup> x 1 天 x 1 个周期 (类别  
1) <sup>n</sup>

[参见后 合并 治  
疗 \(APL-5\)](#)

[参见 APL-2A 上的脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

## APL 治疗诱导和巩固治疗（低风险）的脚注

- <sup>b</sup> 几个小组发表了结局极佳的大型试验。但是，为了达到预期结果，需要在所有组分中一致使用治疗方案，而不是将一项试验的诱导治疗与另一项试验的巩固治疗混合。
- <sup>c</sup> 监测 APL 分化综合征和凝血功能障碍；见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- <sup>d</sup> 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。
- <sup>e</sup> 在 ATRA/砷诱导期间，应考虑使用羟基脲管理高 WBC 计数 ( $> 10,000/\text{mL}$ )。
- <sup>f</sup> 数据表明，较低剂量的 ATRA ( $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 分次服用，直至临床缓解可用于儿童和青少年。Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. 三氧化二砷巩固治疗允许蒽环类药物减少儿童急性早幼粒细胞白血病患者剂量：来自儿童肿瘤组 III 期历史对照试验 AAML0631 的报告。J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.
- <sup>g</sup> QTc 以及监测和优化电解质在三氧化二砷安全给药中具有重要意义。参见三氧化二砷监测 [支持性治疗原则 对于 APL \(APL-A\)](#)。
- <sup>h</sup> Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. 维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病。N Engl J Med 2013;369:111-121. 开始用泼尼松预防，直至诱导完成。若发展为辨症，改服地塞米松。见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- <sup>i</sup> Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. 三氧化二砷和全反式维甲酸治疗所有风险组的急性早幼粒细胞白血病 (AML17)：一项随机化、对照、3 期试验。Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.
- <sup>j</sup> Sanz MA, Montesinos P, ri6n C, et al. 基于全反式维甲酸和蒽环类药物联合阿糖胞苷巩固治疗高危患者的急性早幼粒细胞白血病的风险适应治疗：治疗结果的进一步改善。Blood 2010;115:5137-5146.
- <sup>k</sup> 若无形态学疾病证据（即无原始细胞和异常早幼粒细胞），则停用 ATRA 和三氧化二砷，以使外周血恢复，因为三氧化二砷可能与显著的骨髓抑制相关。如果有形态学疾病的证据，继续 ATRA 和三氧化二砷治疗，1 周后重复骨髓检查。
- <sup>l</sup> 可测量的细胞遗传学和分子标志物的存在不具有预后或治疗意义。
- <sup>m</sup> 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的治疗方案，考虑在每个含蒽环类/米托蒽醌的疗程前重新评估心脏功能。<sup>n</sup> Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. AIDA 诱导后风险调整巩固治疗 61 岁以下成人患者急性早幼粒细胞白血病的一线治疗：GIMEMA 组 AIDA-2000 试验的结果。Blood 2010;116:3171-3179.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

APL 治疗诱导 (高风险) <sup>b、c、d、o</sup>

(对于有心脏问题的患者, 见 [APL-4](#))

**首选方案**

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> (第 1-36 天, 分次给药) + 经年龄校正的伊达比星 6-12 mg/m<sup>2</sup> 第 2、4、6、8 天 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg (第 9-36 天, 2h IV 输注)<sup>p</sup>

or

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分次给药 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg/天 IV + 吉妥单抗 9 mg/m 单次给药<sup>2</sup> 可在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药<sup>q</sup>

or

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分次给药 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 第 1 周第 1-5 天 0.3 mg/kg IV 和第 2-8 周 0.25 mg/kg 每周两次 (第 1 类) + 吉妥单抗 6 mg/m 单次给药<sup>2</sup> 可在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药<sup>1</sup>

**其他推荐方案**

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分次给药 + 柔红霉素 50 mg/m<sup>2</sup> x 4 天 (IV 第 3-6 天) + 阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 天 (IV 第 3-9 天)<sup>r</sup>

or

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分次给药 + 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 天<sup>s</sup>

or

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分次给药 + 伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> 第 2、4、6、8 天<sup>j</sup>

参见 [APL-3A](#) 的脚注

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检以记录缓解, <sup>k, 1</sup>  
在进行合并之前考虑 LP<sup>t</sup>

第 28 天骨髓穿刺和活检至文件缓解, <sup>k, 1</sup>  
在进行合并之前考虑 LP<sup>t</sup>

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检以记录缓解, <sup>k, 1</sup>  
在进行合并之前考虑 LP<sup>t</sup>

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检以记录缓解, <sup>1</sup>  
在进行合并之前考虑 LP<sup>t</sup>

**巩固治疗<sup>m</sup>**

有关方案 (包括维持治疗) 的详细信息, 请参见参考文献。

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 28 天 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg/d x 28 第 x 1 天周期, 然后 ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 7 天, 每 2 周一次 x 3 + 三氧化二砷 0.15 mg/kg/d x 5 天, 5 周 x 1 个周期<sup>p, u</sup>

三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg IV 每日一次, 5 天/周, 持续 4 周, 每 8 周一次, 共 4 个周期 + ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 每 4 周治疗 2 周, 共 7 个周期。<sup>q, v</sup> 如果是 ATRA 或因毒性停用三氧化二砷, 吉妥单抗单次给药 9 mg/m<sup>2</sup> 可每 4-5 周给药一次, 直至完全缓解 (CR) 后 28 周

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 巩固疗程 1-4 + 三氧化二砷每 4 周 1 次 (或停药 2 周 1 次) 共 2 周<sup>g</sup>

巩固疗程 1-4 第 1 周第 1-5 天 0.3 mg/kg IV, 巩固疗程 1-4 第 2-4 周 0.25 mg/kg 每周 2 次 (第 1 类)。<sup>i, v</sup> 如果 ATRA 或三氧化二砷因毒性而停药, 吉妥单抗单次给药 9 mg/m<sup>2</sup> 可每 4-5 周给药一次, 直至 CR 后 28 周

三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg/d x 5 天, 持续 5 周, 每 7 周一次, 共 2 个周期, 然后给予 ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 7 天 + 柔红霉素 50 mg/m<sup>2</sup> x 3 天, 2 个周期<sup>r, v</sup>

柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 第 x 天 1 个周期, 然后阿糖胞苷 2 g/m<sup>2</sup> (年龄 < 50) 或 1.5 g/m<sup>2</sup> (年龄 50-60 岁) 每 12h 一次 x 5 天<sup>u, w</sup> + 柔红霉素 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 第 x 1 个周期 + 5 剂鞘内 (IT) 化疗<sup>s</sup>

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 15 天 + 伊达比星 5 mg/m<sup>2</sup> 和 cytar 阿宾 1 g/m<sup>2</sup> x 4 天 x 1 个周期, 然后 ATRA x 15 天 + 米托蒽醌 克隆 10 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 天 x 1 个周期, 然后 ATRA x 15 天 + 伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> x 1 天 + 阿糖胞苷 150 mg/m<sup>2</sup>/8h x 天 x 1 4 个周期<sup>j, v</sup>

参见后合并治疗  
([APL-5](#))

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

## APL 治疗诱导和巩固治疗（高风险）的脚注

- <sup>b</sup> 几个小组发表了结局极佳的大型试验。但是，为了达到预期结果，需要在所有组分中一致使用治疗方案，而不是将一项试验的诱导治疗与另一项试验的巩固治疗混合。
- <sup>c</sup> 监测 APL 分化综合征和凝血功能障碍；见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- <sup>d</sup> 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。
- <sup>f</sup> 数据表明，较低剂量的 ATRA (25 mg/m<sup>2</sup>) 分次服用，直至临床缓解可用于儿童和青少年。Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. 三氧化二砷巩固治疗允许蒽环类药物减少儿童急性早幼粒细胞白血病患者剂量：来自儿童肿瘤组 III 期历史对照试验 AAML0631 的报告。J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.
- <sup>g</sup> QTc 以及监测和优化电解质在三氧化二砷安全给药中具有重要意义。参见三氧化二砷监测 [支持性治疗原则 对于 APL \(APL-A\)](#)。
- <sup>i</sup> Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. 三氧化二砷和全反式维甲酸治疗所有风险组的急性早幼粒细胞白血病 (AML17)：一项随机化、对照、3 期试验。Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.
- <sup>j</sup> Sanz MA, Montesinos P, ri6n C, et al. 基于全反式维甲酸和蒽环类药物联合阿糖胞苷巩固治疗高危患者的急性早幼粒细胞白血病的风险适应治疗：治疗结果的进一步改善。Blood 2010;115:5137-5146.
- <sup>k</sup> 如果无形态学疾病证据（即无原始细胞和异常早幼粒细胞），则停用 ATRA 和三氧化二砷，以使外周血恢复，因为三氧化二砷可能与显著的骨髓抑制相关。如果有形态学疾病的证据，继续 ATRA 和三氧化二砷治疗，1 周后重复骨髓检查。
- <sup>l</sup> 可测量的细胞遗传学和分子标志物的存在不具有预后或治疗意义。
- <sup>m</sup> 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的治疗方案，考虑在每个含蒽环类/米托蒽醌的疗程前重新评估心脏功能。
- <sup>o</sup> 对于 WBC 计数较高 (> 10,000/mcL) 的患者，应开始预防性使用类固醇以预防分化综合征（见 [APL 支持治疗原则 \[APL-A\]](#)）。泼尼松与地塞米松的使用具有方案依赖性。
- <sup>p</sup> Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. 全反式维甲酸、伊达比星和 IV 三氧化二砷作为急性早幼粒细胞白血病 (APL4) 的初始治疗。血液 2012;120:1570-1580.
- <sup>q</sup> Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G 等人全反式维甲酸、三氧化二砷和吉妥单抗治疗急性早幼粒细胞白血病的长期结局。Blood 2017;129:1275-1283.
- <sup>r</sup> Powell BL, Moser B, Stock W 等人三氧化二砷改善急性早幼粒细胞白血病成人患者的无事件生存率和总生存率：北美白血病组间研究 C9710。Blood 2010;116:3751-3757.
- <sup>s</sup> Ad6s LSanz MA, Chevret s, et al. 新诊断的急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的治疗：法国-比利时-瑞士和 PETHEMA 结果的比较。Blood 2008;111:1078-1084.
- <sup>t</sup> Breccia M, Carmosino I, Diverio I 等人高白细胞计数的急性早幼粒细胞白血病患者脑膜定位的早期检测。Br J Haematol 2003;120:266-270.
- <sup>u</sup> 尽管最初的治疗方案包括高剂量阿糖胞苷作为第二次巩固治疗，但一些研究者建议早期使用高剂量阿糖胞苷进行 CNS 预防，尤其是对于未接受 IT 化疗的患者。
- <sup>v</sup> 考虑将 4-6 剂 IT 化疗（例如，每个巩固周期 2 剂）作为 CNS 预防的一种选择。
- <sup>w</sup> 老年患者或肾功能不全患者可能需要调整阿糖胞苷的剂量。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

APL 治疗诱导 (高风险) <sup>b、c、d、o</sup>存在心脏问题的患者

巩固治疗

射血分数低

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 每日 2 次 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg IV 每日一次 + 吉妥单抗 9 mg/m 单次给药<sup>2</sup> 第 1 天<sup>q</sup>  
or

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检, 以记录缓解情况<sup>k,1</sup>  
进行合并前

三氧化二砷<sup>g</sup> 0.15 mg/kg IV 每日一次, 5 天/周, 持续每 8 周 1 次, 共 4 个周期 + ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 每日分次给药, 每 2 周一次  
4 周, 共 7 个周期。<sup>q</sup> 如果 ATRA 或三氧化二砷因毒性而停药, 吉妥单抗单次给药 9 mg/m<sup>2</sup> 可每 4-5 周给药一次, 直至 CR 后 28 周

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 每日 2 次 + 三氧化二砷<sup>g</sup> 第 1 周第 1-5 天 0.3 mg/kg IV 和 0.25 mg/kg, 每周 2 次, 第 2-8 周<sup>i</sup> (1 类) + 吉妥单抗 6 mg/m 单次给药<sup>2</sup> 第 1 天<sup>i</sup>

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检, 以记录缓解情况<sup>k,1</sup>  
进行合并前

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 巩固疗程 1-4 + 三氧化二砷, 每日分次给药, 每 4 周 1 次 (或停药 2 周), 共 2 周<sup>g</sup> 第 1-5 天 0.3 mg/kg IV  
第 1 周巩固疗程 1-4 和 0.25 mg/kg  
巩固疗程 1-4 第 2-4 周每周 2 次 (第 1 类)。<sup>i</sup> 如果停用 ATRA 或三氧化二砷  
由于毒性, 吉妥单抗 9 mg/m 单次给药<sup>2</sup> 可每 4-5 周给药一次, 直至 CR 后 28 周

[参见后 合并治疗 \(APL-5\)](#)

QTc 间期延长<sup>x</sup>

ATRA<sup>f</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> 分成 2 份 每日给药 + 单次给药  
吉妥单抗 9 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天<sup>y</sup>

骨髓穿刺  
在第 28 天进行活检, 以记录缓解情况<sup>1</sup>  
进行合并前

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 数周内每日分次给药  
1-2、5-6、9-10、13-14、17-18、21-22 和 25-26。单个吉妥单抗剂量 9 mg/m<sup>2</sup> 可给予  
每月一次, 直至 CR 后 28 周<sup>y</sup>

[参见 APL-4A 的脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

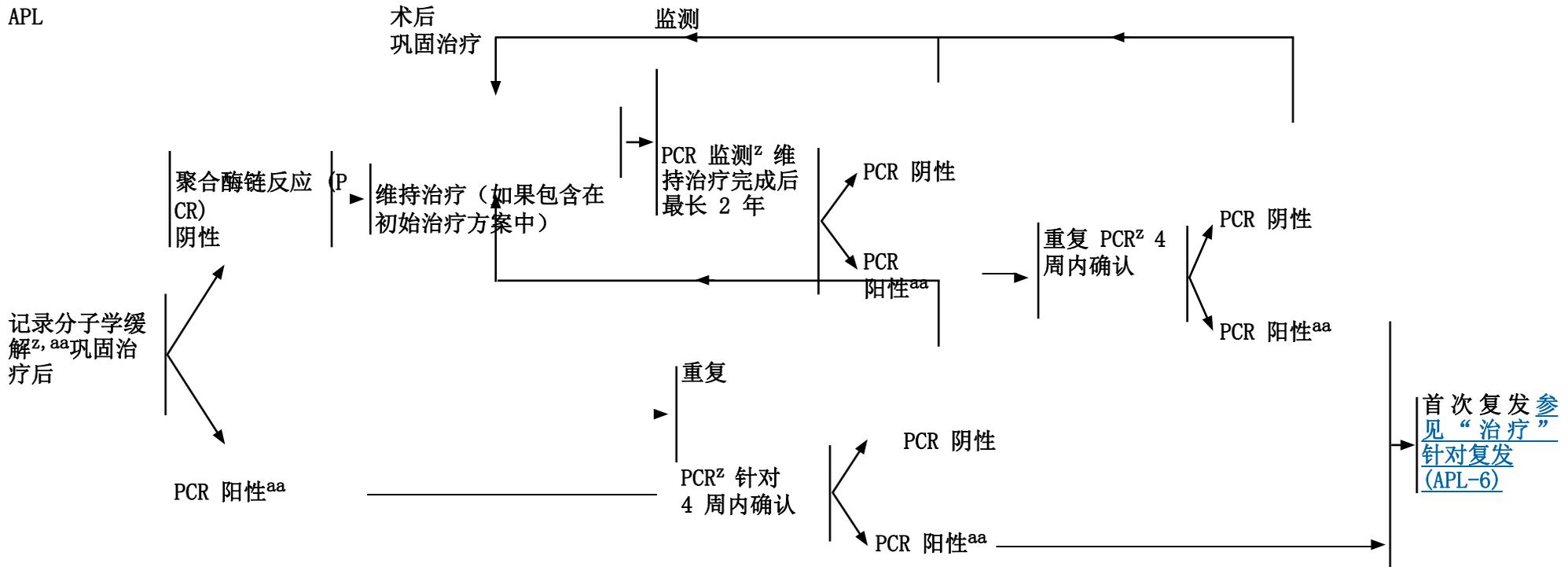
## APL 治疗诱导和巩固治疗（高风险）的脚注

- <sup>b</sup> 几个小组发表了结局极佳的大型试验。但是，为了达到预期结果，需要在所有组分中一致使用治疗方案，而不是将一项试验的诱导治疗与另一项试验的巩固治疗混合。
- <sup>c</sup> 监测 APL 分化综合征和凝血功能障碍；见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- <sup>d</sup> 早期死亡与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病罕见。
- <sup>f</sup> 数据表明，较低剂量的 ATRA (25 mg/m<sup>2</sup>) 分次服用，直至临床缓解可用于儿童和青少年。Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. 三氧化二砷巩固治疗允许蒽环类药物减少儿童急性早幼粒细胞白血病患者剂量：来自儿童肿瘤组 III 期历史对照试验 AAML0631 的报告。J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.
- <sup>g</sup> QTc 以及监测和优化电解质在三氧化二砷安全给药中具有重要意义。参见三氧化二砷监测 [支持性治疗原则 对于 APL \(APL-A\)](#)。
- <sup>i</sup> Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. 三氧化二砷和全反式维甲酸治疗所有风险组的急性早幼粒细胞白血病 (AML17)：一项随机化、对照、3 期试验。Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.
- <sup>k</sup> 如果无形态学疾病证据（即无原始细胞和异常早幼粒细胞），则停用 ATRA 和三氧化二砷，以使外周血恢复，因为三氧化二砷可能与显著的骨髓抑制相关。如果有形态学疾病的证据，继续 ATRA 和三氧化二砷治疗，1 周后重复骨髓检查。
- <sup>l</sup> 可测量的细胞遗传学和分子标志物的存在不具有预后或治疗意义。
- <sup>o</sup> 对于 WBC 计数较高 (> 10,000/mcL) 的患者，应开始预防性使用类固醇以预防分化综合征（见 [APL 支持治疗原则 \[APL-A\]](#)）。泼尼松与地塞米松的使用具有方案依赖性。
- <sup>q</sup> Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G 等人全反式维甲酸、三氧化二砷联合治疗急性早幼粒细胞白血病的远期疗效吉妥单抗。Blood 2017;129:1275-1283.
- <sup>x</sup> 对于 QTc 间期延长作为其唯一合并症的患者，吉妥单抗可替代蒽环类药物。
- <sup>y</sup> Estey E, Giles FJ, Beran M, et al. 吉妥单抗 (“mylotarg”) 和全反式维甲酸治疗未经治疗的急性早幼粒细胞白血病的经验。血液 2002;99:4222-4224.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

APL



<sup>z</sup> 巩固治疗结束时，应进行血液样本 PCR，以记录分子学缓解。在接受 ATRA/砷剂治疗方案的患者中，考虑在巩固治疗期间 3-4 个月时提前采样。之前的实践指南建议每 3 个月通过 PCR 监测血液，持续 2 年，以检测分子学复发。对于高危患者、年龄 > 60 岁或在巩固治疗期间长期中断治疗的患者，或接受维持治疗且无法耐受维持治疗方案的患者，我们继续支持这一点。临床经验表明，在完成巩固治疗时处于分子学缓解期的低风险疾病患者的复发风险较低，在临床试验背景之外可能没有必要进行监测。虽然长期监测是标准的，但使用更新、更有效的方案，价值不太确定。

<sup>aa</sup> 为确认 PCR 阳性，应在可靠的实验室 2-4 周内进行第二次血样采集。如果第二次阳性检测证实分子学复发，作为首次复发治疗 ([APL-6](#))。如果第二次检测结果为阴性，强烈建议频繁监测（每 3 个月一次，持续 2 年），以确认患者仍为阴性。PCR 检测实验室应指明阳性检测的灵敏度水平（大多数临床实验室的灵敏度水平为  $10^{-4}$ ），检测应在同一实验室完成，以保持相同的灵敏度水平。如果结果不明确，考虑咨询有分子诊断经验的医生。

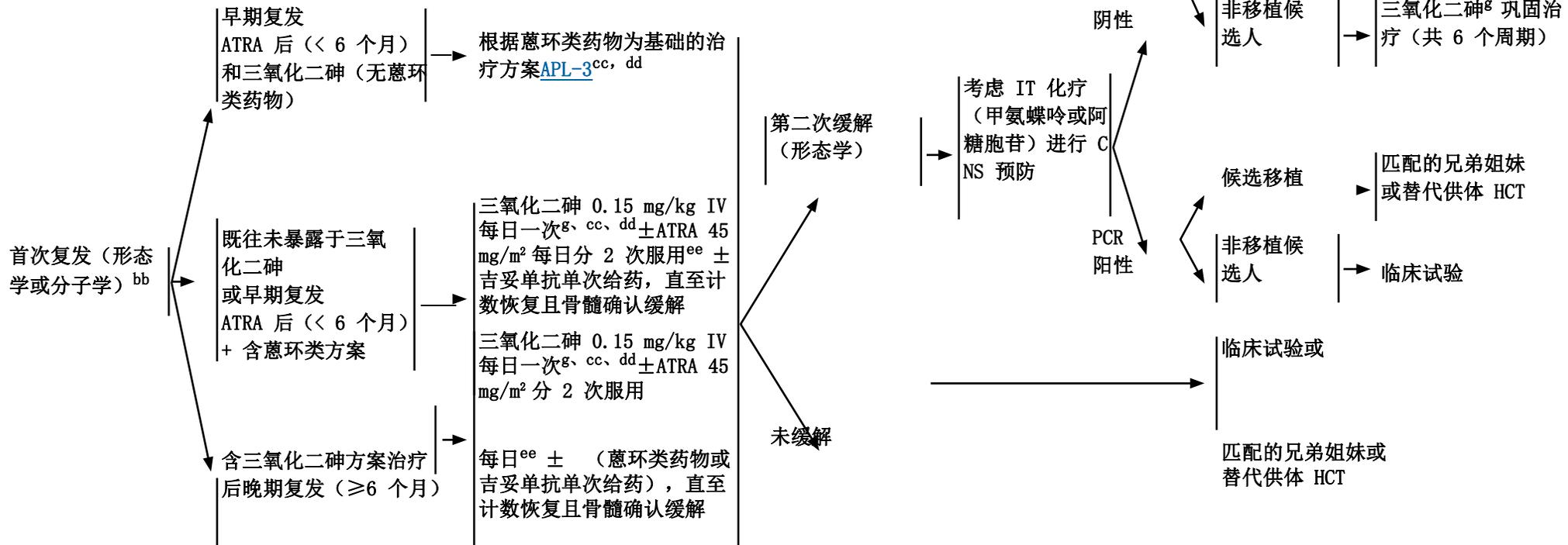
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

APL

复发的治疗

其他治疗



<sup>g</sup> QTc 以及监测和优化电解质在三氧化二砷安全给药中具有重要意义。参见三氧化二砷监测 [APL 的支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。

<sup>bb</sup> 记录分子面板，以验证复发性 APL 与治疗相关 AML。

<sup>cc</sup> 在第一个巩固治疗周期后，如果患者未达到分子学缓解（通过骨髓样本定量 PCR），考虑匹配的同胞或替代供体（半相合、无关供体或脐带血）HCT 或临床试验。建议在砷剂完成后至少 2-3 周进行检测，以避免假阳性。

<sup>dd</sup> 在初始诱导/巩固治疗期间接受三氧化二砷治疗的患者的结局尚不确定。

<sup>ee</sup> 有一项小型随机试验表明，加用 ATRA 并不能比单用砷带来任何益处。Raffoux E, Rousselot P, Poupon J 等人合著。三氧化二砷和全反式维甲酸治疗复发性急性早幼粒细胞白血病。J Clin Oncol 2003;21:2326-2334。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

## APL 支持治疗原则

不同机构之间存在差异，但在 APL 患者管理中需要考虑以下问题。

- 临床凝血病：
  - ☞ 临床凝血病的管理：积极的小血小板输注支持，以维持血小板  $\geq 50,000/\text{mcL}$ ；用冷沉淀和新鲜冷冻血浆替代纤维蛋白原，以维持  $> 150 \text{ mg/dL}$  的水平，PT 和 PTT 接近正常值。每天监测一次，直至凝血病消退。
  - ☞ 避免使用隧道式导管或导管入口。
- 由于白血病生物学的差异，不建议在 APL 高 WBC 计数患者的常规管理中进行白细胞分离术；然而，在对其他方式无反应的白细胞抑制危及生命的病例中，可以谨慎考虑进行白细胞分离术。
- APL 分化综合征：
  - ☞ 如果在 ATRA 和砷治疗时未开始类固醇治疗，则保持高度怀疑 APL 分化综合征的指数（即发热，通常与 WBC 计数增加  $> 10,000/\text{mcL}$  相关，通常在初次诊断或复发时）；呼吸急促；低氧血症；胸膜或心包积液。<sup>1</sup> 应密切监测容量超负荷和肺部状态。在首次出现呼吸受损体征或症状（即低氧血症、肺浸润、心包或胸腔积液）时开始地塞米松治疗（10 mg B ID，持续 3-5 天，在 2 周内逐渐减量）。考虑中断 ATRA 治疗，直至缺氧消退。
  - ☞ 对于分化综合征高危患者（WBC 计数  $> 10,000/\text{mcL}$ ），开始使用皮质类固醇进行预防，泼尼松 0.5 mg/kg 第 1 天或地塞米松 10 mg q 12 h。在数天内逐渐减少类固醇剂量。如果患者出现分化综合征，将泼尼松改为地塞米松 10 mg，每 12h 一次，直至计数恢复或分化风险降低。<sup>1,2</sup>
  - ☞ 以下可用于治疗困难的辨证分型：减瘤术、羟基脲、葱环类药物。
- 三氧化二砷监测：
  - ☞ 开始治疗前
    - ◇ 心电图 (ECG) 用于评估 QTc 间期延长
    - ◇ 血清电解质 (Ca、K、Mg) 和肌酐
  - ☞ 治疗期间（诱导治疗期间每周一次和每个缓解后治疗疗程前）
    - ◇ 尽量减少使用可能延长 QT 间期的药物。
    - ◇ 将钾和镁浓度维持在正常范围的中间或上限内。
    - ◇ 对于 QTc 间期延长  $> 500$  毫秒的患者，纠正电解质并谨慎进行。建议进行 QTcf；但是，在设置中当无法获得 QTcf 校正时，心脏病学咨询可能适用于 QTc 间期延长的患者。
- 诱导期不宜使用髓系生长因子。在选定病例的巩固治疗期间可考虑这些药物（即危及生命感染、败血症体征/症状）；然而，尚无关于在巩固治疗中预防性使用生长因子的结局数据。

<sup>1</sup>Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. 维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病。N Engl J Med 2013;369:111-121.

<sup>2</sup>Sanz MA, Montesinos P, ri6n C, et al. 基于全反式维甲酸和葱环类药物联合阿糖胞苷巩固治疗高危患者的急性早幼粒细胞白血病的风险适应治疗：治疗结果的进一步改善。Blood 2010;115:5137-5146.

年龄 < 60 岁的  
AML

治疗策略

治疗诱导<sup>d, e</sup>

有利风险细胞遗传学

中等风险细胞遗传学和  
*FLT3*-突变 (ITD 或 TKD)

- 治疗相关 AML  
CBF/APL 除外
- 前期 MDS/CMML
- 与 MDS 一致的细胞遗传学变化 (AML-MRC)

年龄<sup>a, b, c</sup>  
<60 y

中危或低危疾病的其他推荐治疗方案

标准剂量阿糖胞苷 100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 伊达比星 12 mg/m 连续输注 7 天<sup>2</sup> 或柔红霉素 60-90 mg/m<sup>2</sup> x 3 天<sup>f, g</sup> (1 类) 或  
标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和吉妥单抗单次给药  
奥佐米星 3 mg/m<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶) 在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药; 或者, 可在第 1、4 和 7 天给药, 共 3 次<sup>h</sup> (CD33 阳性)<sup>i</sup>

标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和口服米哚妥林 50 mg, 每 12 小时一次, 第 8-21 天<sup>j</sup> (*FLT3*-突变的 AML)

标准剂量阿糖胞苷 100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 伊达比星 12 mg/m 连续输注 7 天<sup>2</sup> 或柔红霉素 60-90 mg/m<sup>2</sup> x 3 天<sup>f, g</sup> (1 类)  
or  
柔红霉素 44 mg/m 双药脂质体包封<sup>2</sup> 和阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 x 1 周期 IV 输注 90 min<sup>k</sup> (2B 类)

[参见 随访 \(AML-2\)](#)

标准剂量阿糖胞苷 100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 伊达比星 12 mg/m 连续输注 7 天<sup>2</sup> 或柔红霉素 60-90 mg/m<sup>2</sup> x 3 天<sup>f, g</sup> (1 类) 或  
标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和克拉屈滨 5 mg/m<sup>2</sup> x 5 天<sup>l</sup>

or  
标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和吉妥单抗 3 mg/m 单次给药<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶) 在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药; 或者, 可在第 1、4 和 7 天给药, 共 3 次<sup>h</sup> (CD33 阳性)<sup>i</sup> (中危 AML)

or  
高剂量阿糖胞苷 (HiDAC)<sup>g, m</sup> 2 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时一次 x 6 天<sup>n</sup> 或 3 g/m<sup>2</sup> 每 12h 一次 x 4 天<sup>o</sup> 与伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> 或柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天 (1 个周期) (≤45 岁患者为 1 类, 其他年龄组为 2B 类) 或  
氟达拉滨 30 mg/m<sup>2</sup> IV 第 2-6 天, HiDAC 2g/m<sup>2</sup> 第 2-6 天氟达拉滨给药后 4 小时开始给药, 持续 4 小时, 伊达比星 8 mg/m<sup>2</sup> IV, 第 4-6 天和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 皮下注射 (SC), 每日一次, 第 1-7 天 (2B 类)<sup>p</sup>

[参见 随访 \(AML-3\)](#)

[参见 AML-1A 的脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

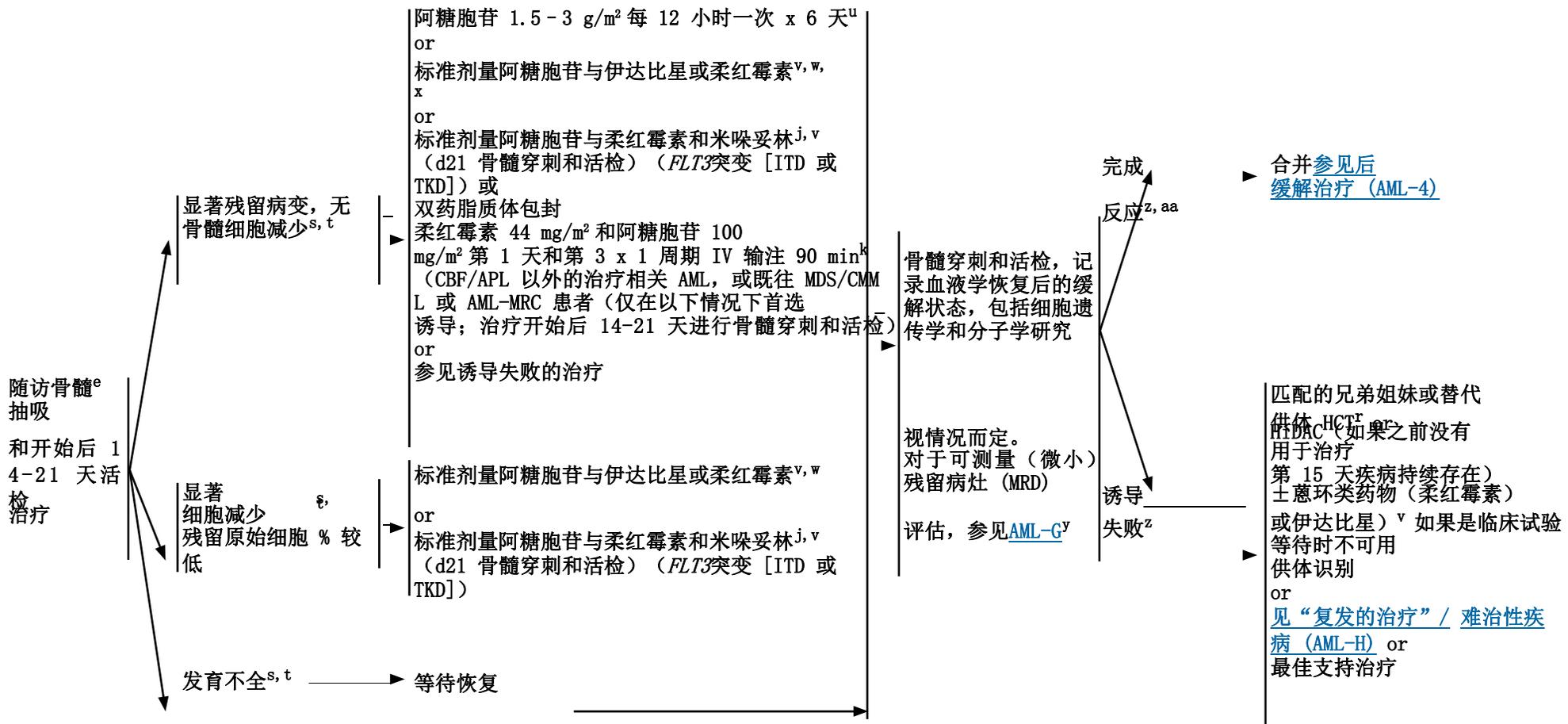
治疗诱导的脚注（年龄 < 60 岁）

- <sup>a</sup> 原始细胞计数升高的患者存在继发于白细胞抑制的肿瘤溶解和器官功能障碍的风险。快速降低 WBC 计数的措施包括单采、羟基脲和/或单剂量阿糖胞苷（1-2 g）。迅速建立确定性治疗至关重要。
- <sup>b</sup> 除年龄外，体能状态差和共病是影响耐受标准诱导治疗能力的因素。
- <sup>c</sup> 伴有核心结合因子（CBF）异常的 AML 患者可能从加用吉妥单抗中获益。考虑使用 FISH 进行筛查以确定 CBF 异常。
- <sup>d</sup> 见 [AML 支持性治疗原则（AML-D）](#)。
- <sup>e</sup> 参见 [治疗期间监测（AML-F）](#)。
- <sup>f</sup> ECOG 报告使用柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 后完全缓解率和总生存期显著延长<sup>2</sup> x 3 天 vs 45 mg/m<sup>2</sup> x < 60 岁患者 3 天。Fernandez HF, Sun Z, Yao X 等人急性髓性白血病的蒽环类药物剂量强化。N Engl J Med 2009;361:1249-1259. 如果在第 12-14 天有残留病灶，则额外的柔红霉素剂量为 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 天。Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. 柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 随机比较<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> AML 诱导：来自英国 NCRI AML17 试验 1206 例患者的结果。Blood 2015;125:3878-3885.
- <sup>g</sup> 对于心脏功能受损的患者，可考虑其他以阿糖胞苷为基础的方案单用或与其他药物联用。[参见讨论](#)。
- <sup>h</sup> Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. 从加用吉妥单抗中获益的急性髓母细胞白血病患者患者的鉴定：MRC AML15 试验的结果。J Clin Oncol 2011;29:369-377. 显示吉妥单抗优势的荟萃分析包括其他给药方案；Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. 在成人急性髓性白血病患者患者的诱导化疗中添加吉妥单抗：来自随机对照试验的个体患者数据的荟萃分析。Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- <sup>i</sup> CD33 的阈值未明确定义，可能 ≥1%。
- <sup>j</sup> 该方案用于 *FLT3* 突变阳性 AML（ITD 和 TKD 突变）。虽然米哚妥林未被 FDA 批准用于维持治疗，但该研究设计用于巩固和维持米哚妥林共 12 个月。Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哚妥林联合化疗治疗 *FLT3* 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.
- <sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351（阿糖胞苷和柔红霉素）脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- <sup>l</sup> Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S 等人在诱导期将克拉屈滨而非氟达拉滨加入柔红霉素和阿糖胞苷可延长急性髓系白血病：一项多中心、随机 III 期研究。J Clin Oncol 2012;30:2441-2448. 尽管这项试验显示了在标准的 7 + 3 基础上加用克拉屈滨的优势，但在第一个诱导周期后直到计数恢复或外周血中原始细胞再次出现才进行骨髓穿刺，与美国的标准实践相比，这将延迟第二个诱导周期的给药。
- <sup>m</sup> 在临床试验背景之外使用高剂量阿糖胞苷进行诱导治疗仍存在争议。而标准和  
大剂量阿糖胞苷，两项研究显示大剂量治疗 1 个周期后骨髓原始细胞清除更快。Kern W 和 Estey EH. 大剂量阿糖胞苷治疗急性髓性白血病：3 项随机试验综述。Cancer 2006;107:116-124. 然而，一项研究显示，高剂量阿糖胞苷可能改善年轻患者的结局。Willemze R, Suciu S, Meloni G 等人大剂量阿糖胞苷诱导治疗可改善 46 岁以下成人急性髓性白血病患者的预后：EORTC-GIMEMA AML-12 试验的结果。J Clin Oncol 2014;32:219-228.
- <sup>n</sup> Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. 高剂量与标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素治疗初治急性髓系白血病患者的随机研究：西南肿瘤协作组研究。Blood 1996;88:2841-2851.
- <sup>o</sup> Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. 大剂量阿糖胞苷诱导急性髓系白血病的随机研究。Blood 1996;87:1710-1717.
- <sup>p</sup> Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. 年轻急性髓性白血病患者化疗的优化：医学研究委员会 AML15 试验的结果。J Clin Oncol 2013;31:3360-3368.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

年龄 < 60 岁的 AML  
标准剂量阿糖胞苷诱导/再诱导后<sup>q, r</sup>



见 [AML-2A 脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

## 标准剂量阿糖胞苷诱导/再诱导后的治疗脚注（年龄 &lt; 60 岁）

<sup>e</sup> 见[治疗期间监测 \(AML-F\)](#)。

<sup>j</sup> 该方案用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未被 FDA 批准用于维持治疗，但该研究设计用于巩固和维持米哌妥林共 12 个月。Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哌妥林联合化疗治疗 *FLT3* 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.

<sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351 (阿糖胞苷和柔红霉素) 脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

<sup>q</sup> 考虑对靶向分子异常患者进行临床试验。

<sup>r</sup> 如果没有合适的匹配同胞供体可用，并且患者是同种异体 HCT 的候选者，则开始寻找替代供体（半相合、无关供体或脐带血）。对于诱导失败，在 HCT 前鼓励使用替代治疗达到缓解。

<sup>s</sup> 如果不明确，考虑在继续治疗前 5-7 天内重复骨髓活检。

<sup>t</sup> 发育不全定义为细胞结构小于 20%，其中残留原始细胞小于 5%（即残留细胞的原始细胞百分比）。

<sup>u</sup> 对于再诱导，尚无数据显示中剂量或高剂量阿糖胞苷的优效性。

<sup>v</sup> 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的治疗方案，考虑在每个含蒽环类/米托蒽醌的疗程前重新评估心脏功能。Karanes C, Kopecky KJ、头部 DR 等人高剂量 ARA-C (HIDAC) 与 HIDAC 联合米托蒽醌治疗首次复发或难治性急性髓性白血病的 III 期比较：西南肿瘤协作组研究 Leuk Res 1999;23:787-794.

<sup>w</sup> 对于标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素和克拉屈滨诱导后原始细胞残留的患者，如果细胞减少 > 50%，可给予第二周期相同的诱导方案。

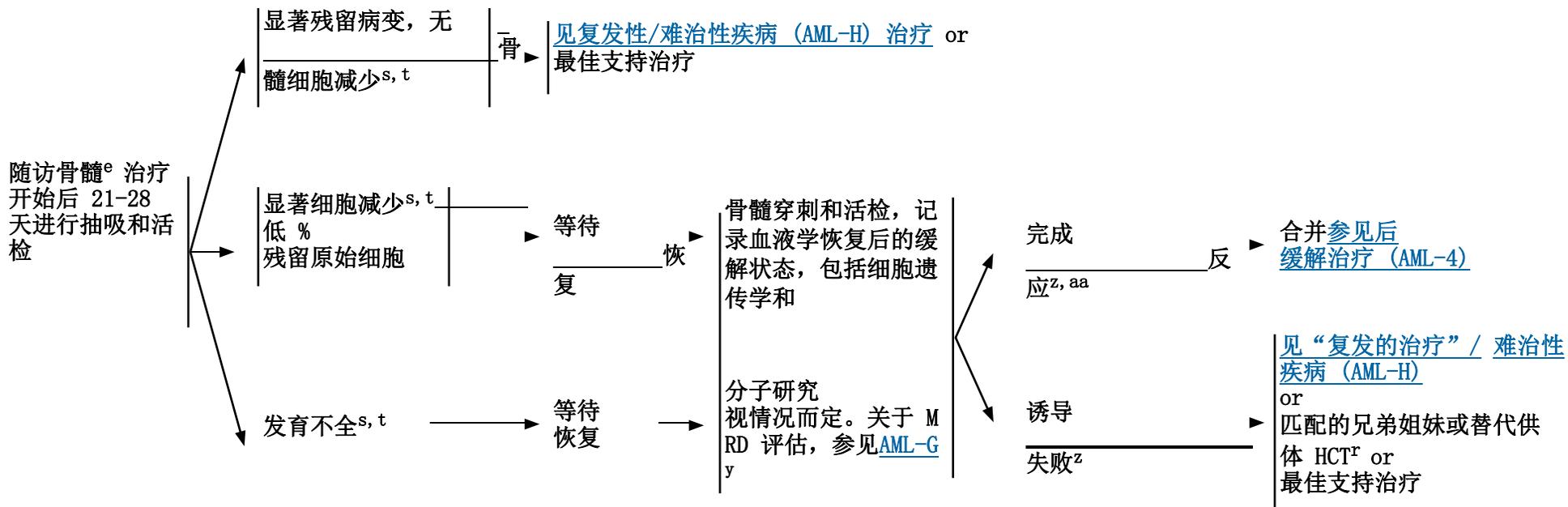
<sup>x</sup> 如果柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 用于诱导，计数恢复前柔红霉素再诱导的推荐剂量为 45 mg/m<sup>2</sup> 不超过 2 次给药。类似地，如果伊达比星为 12 mg/m<sup>2</sup> 用于诱导，早期再诱导剂量应限制在 10 mg/m<sup>2</sup> 1~2 剂。

<sup>y</sup> MRD 检测正在研究中，可能具有预后意义。参见 MRD 评估 ([AML-G](#)) 和[讨论](#) 更多详细信息。

<sup>z</sup> 见[急性髓系白血病 \(AML-E\) 缓解标准](#)。

<sup>aa</sup> 对于单核细胞分化、混合表型急性白血病、诊断时 WBC 计数 > 40,000/mcL、髓外疾病或 *FLT3*。见[CNS 白血病的评估和治疗 \(AML-B\)](#)。

年龄 < 60 岁的 AML  
高剂量阿糖胞苷诱导后<sup>q, r</sup>



<sup>e</sup> 参见治疗期间监测 (AML-F)。

<sup>q</sup> 考虑对靶向分子异常患者进行临床试验。

<sup>r</sup> 如果没有合适的匹配同胞供体可用，并且患者是同种异体 HCT 的候选者，则开始寻找替代供体（半相合、无关供体或脐带血）。对于诱导失败，在 HCT 前鼓励使用替代治疗达到缓解。

<sup>s</sup> 如果不明确，考虑在继续治疗前 5-7 天内重复骨髓活检。

<sup>t</sup> 发育不全定义为细胞结构小于 20%，其中残留原始细胞小于 5%（即残留细胞的原始细胞百分比）。

<sup>y</sup> MRD 检测正在研究中，可能具有预后意义。参见 MRD 评估 (AML-G) 和讨论 更多详细信息。

<sup>z</sup> 见急性髓系白血病 (AML-E) 缓解标准。

<sup>aa</sup> 对于单核细胞分化、混合表型急性白血病、诊断时 WBC 计数 > 40,000/mcL、髓外疾病或 FLT3。见 CNS 白血病的评估和治疗 (AML-B)。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

急性髓系白  
血病  
年龄 < 60  
岁

风险状态 (参见 [AM L-A](#))

出院后治疗

核心结合因子 (CBF) 细  
胞遗传学  
易位  
无试剂盒突变

HiDAC 3g/m<sup>2</sup> 在第 1、3、5 天 (1 类) 或第 1、2、3 x 3-4 周期, 每 12h 一次, 持续 3h<sup>cc, dd</sup>  
士吉妥单抗 3 mg/m<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶), 第 1 天 x 2 个周期<sup>h</sup>  
(CD33 阳性)  
或  
阿糖胞苷 1000 mg/m<sup>2</sup> 第 1-4 天每 12 小时一次 + 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天  
(第 1 周期) 或第 1-2 天 (第 2 周期) + 吉妥单抗 3 mg/m<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶), 第 1 天 x  
2 个周期<sup>h, ee</sup> (CD33 阳性)

年龄  
<60 y

中等风险细胞遗传学  
和/  
或分子异常

匹配的兄弟姐妹或替代供体 HCT<sup>r, ff</sup> or  
HiDAC<sup>gg</sup> 1.5 - 3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3、5 天或第 1、2、3 x 3-4 周期, 每 12h 一次, 持续 3h<sup>cc, dd</sup>  
or  
HiDAC<sup>gg</sup> 1.5 - 3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3、5 天或第 1、2、3 天每 12h 一次, 持续 3h, 口服米哚妥林  
50 mg, 每 12 小时一次, 第 8-21 天 x 4 个周期<sup>j, cc, dd</sup> (*FLT3*-突变的 AML) 或  
阿糖胞苷 1000 mg/m<sup>2</sup> 第 1-4 天每 12 小时一次 + 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天 (第 1 周期) 或第  
1-2 天 (第 2 周期) + 吉妥单抗 3 mg/m<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶), 第 1 天 x 2 个周期<sup>h, hh</sup>  
(CD33 阳性)

参见 [监督 \(AML-10\)](#)

除 CBF 和/或不良  
细胞遗传学和/或分  
子学异常以外的治  
疗相关疾病<sup>r, bb</sup>

匹配的兄弟姐妹或替代供体 HCT<sup>r, ff</sup> (首选) 或  
HiDAC 1.5 - 3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3、5 天或第 1、2、3 x 3-4 周期, 每 12h 一次, 持续 3h<sup>cc, dd</sup>  
or  
HiDAC 1.5 - 3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3、5 天或第 1、2、3 天每 12h 一次, 持续 3h, 口服米哚妥林  
50 mg, 每 12 小时一次, 第 8-21 天 x 4 个周期<sup>j, cc, dd</sup> (*FLT3*-突变的 AML) 或  
柔红霉素 29 mg/m<sup>2</sup> 双药脂质体包封<sup>2</sup> 和阿糖胞苷 65 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天和第 3 天 IV 输注 90 min x 1-  
2 个周期<sup>k</sup> (治疗相关 AML 或既往 MDS/CMML 或 AML-MRC 患者) (仅在诱导治疗时首选)

参见 [AML-4A](#) 的脚注

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

出院后再治疗脚注（年龄 < 60 岁）

- <sup>h</sup> Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. 从加用吉妥单抗中获益的急性髓母细胞白血病患者患者的鉴定：MRC AML15 试验的结果。J Clin Oncol 2011;29:369-377. 显示吉妥单抗优势的荟萃分析包括其他给药方案；Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. 在成人急性髓性白血病患者患者的诱导化疗中添加吉妥单抗：来自随机对照试验的个体患者数据的荟萃分析。Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- <sup>j</sup> 该方案用于 FLT3 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哚妥林未被 FDA 批准用于维持治疗，但该研究设计用于巩固和维持米哚妥林共 12 个月。Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哚妥林联合化疗治疗 FLT3 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.
- <sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351 (阿糖胞苷和柔红霉素) 脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- <sup>r</sup> 如果没有合适的匹配同胞供体可用，并且患者是同种异体 HCT 的候选者，则开始寻找替代供体（半相合、无关供体或脐带血）。对于诱导失败，在 HCT 前鼓励使用替代治疗达到缓解。
- <sup>bb</sup> FLT3- 在其他核型正常的情况下，ITD 突变是一种低风险特征，在有条件的情况下，应考虑对这些患者进行临床试验。
- <sup>cc</sup> Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. 成人急性髓性白血病的强化缓解后化疗。癌症和白血病组 B. N Engl J Med 1994;331:896-903; Jaramillo S, Benner A, Krauter J, et al. 浓缩与标准方案大剂量阿糖胞苷巩固治疗联合培非格司亭生长因子支持治疗急性髓性白血病的比较。Blood Cancer J 2017;7:e564
- <sup>dd</sup> 已报告阿糖胞苷替代给药用于缓解后治疗 ([见讨论](#))。Jaramillo S, Benner A, Krauter J 等人精简标准品大剂量阿糖胞苷巩固治疗联合培非格司亭生长因子支持治疗急性髓性白血病的方案。Blood Cancer J 2017;7:e564
- <sup>ee</sup> 该方案也可用于以下患者 **试剂盒突变**，因为在无 **试剂盒突变**。
- <sup>ff</sup> 患者可能需要至少一个周期的大剂量阿糖胞苷巩固治疗，而供体寻找正在进行中，以维持缓解。如果供体（兄弟姐妹或替代）可用，患者可在获得缓解后直接进行移植。
- <sup>gg</sup> 无证据表明 HiDAC 优于中等剂量 (1.5 g/m<sup>2</sup> 每日 x 5 天) 阿糖胞苷治疗中危细胞遗传学患者。
- <sup>hh</sup> 在吉妥单抗给药后不久接受移植的中等风险患者可能存在发生肝窦阻塞综合征 (SOS) 的风险。Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D 等人既往吉妥单抗暴露显著增加了接受清髓性同种异体干细胞移植患者的静脉闭塞性疾病风险。Blood 2003;102:1578-1582. 如果计划进行移植，请注意，既往研究在吉妥单抗末次给药和干细胞移植之间使用了 60 至 90 天的间隔。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

急性髓系白血病<sup>a, i</sup>

治疗策略

治疗诱导<sup>d</sup>

<sup>i</sup>年龄 ≥60 岁

(参见 [NCCN 指导原则 老年人肿瘤学](#))

强化缓解诱导治疗的候选患者<sup>jj</sup>

有利风险细胞遗传学

*FLT3*-突变 (ITD 或 TKD)

- 治疗相关 AML
- 前期 MDS/CMM1
- AML-MRC

不良风险细胞遗传学 (AML-MRC 除外)

其他推荐中位治疗方案或低风险疾病

标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和吉妥单抗 3 mg/m 单次给药<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶) 在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药; 或者, 可在第 1、4 和 7 天给药, 共 3 次<sup>h</sup> (CD33 阳性)<sup>i</sup>

or

标准剂量阿糖胞苷 (100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 伊达比星连续输注 x 7 天)<sup>kk</sup> 12 mg/m<sup>2</sup> 或柔红霉素<sup>ll</sup> 60 - 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 天或米托蒽醌 12 mg/m<sup>2</sup> x 3 天

标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和口服米哚妥林 50 mg, 每 12 小时一次, 第 8-21 天<sup>j, mm</sup>

柔红霉素 44 mg/m 双药脂质体包封<sup>2</sup> 和阿糖胞苷 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 x 1 周期 IV 输注 90 min<sup>k</sup> (1 类)

Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2 和 400 mg d3 及以上) PO 和地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup> IV (每个 28 天周期的第 1-5 天)<sup>nn, oo</sup>

or

Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2 和 400 mg d3 及以上) PO 和阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> S C 或 IV (每个 28 天周期的第 1-7 天)<sup>nn, oo</sup>

or

Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3 和 600 mg d4 及以上) PO 和低剂量阿糖胞苷 20 mg/m<sup>2</sup>/d SC (每个 28 天周期的第 1-10 天)<sup>nn</sup>

or

低强度治疗 (阿扎胞苷 [2B 类]、地西他滨)<sup>oo, pp</sup>

标准剂量阿糖胞苷 (100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 伊达比星连续输注 x 7 天)<sup>kk</sup> 12 mg/m<sup>2</sup> 或柔红霉素<sup>ll</sup> 60 - 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 天或米托蒽醌 12 mg/m<sup>2</sup> x 3 天

or

标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天, 柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 天和吉妥单抗 3 mg/m 单次给药<sup>2</sup> (最多 1 个 4.5 mg 小瓶) 在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药; 或者, 可在第 1、4 和 7 天给药, 共 3 次<sup>h</sup> (CD33 阳性)<sup>i</sup> (中危 AML)

参见后诱导治疗 (AML-7)

参见后诱导治疗 (AML-9)

参见后

诱导治疗 (AML-7)

参见 [AML-5A 的脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

治疗诱导的脚注（年龄 $\geq 60$ 岁）

- <sup>a</sup> 原始细胞计数升高的患者存在继发于白细胞抑制的肿瘤溶解和器官功能障碍的风险。快速降低 WBC 计数的措施包括单采、羟基脲和/或单剂量阿糖胞苷（1-2 g）。迅速建立确定性治疗至关重要。
- <sup>d</sup> [参见 AML 支持性治疗原则 \(AML-D\)](#)。
- <sup>h</sup> Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. 从加用吉妥单抗中获益的急性髓母细胞白血病患者患者的鉴定：MRC AML15 试验的结果。J Clin Oncol 2011;29:369-377. 显示吉妥单抗优势的荟萃分析包括其他给药方案；Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. 在成人急性髓性白血病患者患者的诱导化疗中添加吉妥单抗：来自随机对照试验的个体患者数据的荟萃分析。Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- <sup>i</sup> CD33 的阈值未明确定义，可能 $\geq 1\%$ 。
- <sup>j</sup> 该方案用于 *FLT3* 突变阳性 AML（ITD 和 TKD 突变）。虽然米哌妥林未被 FDA 批准用于维持治疗，但该研究设计用于巩固和维持米哌妥林共 12 个月。Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哌妥林联合化疗治疗 *FLT3* 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.
- <sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351（阿糖胞苷和柔红霉素）脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- <sup>ii</sup> 有一种基于网络的评分工具可用于评价老年 AML 患者接受标准诱导治疗后的完全缓解和早期死亡的概率：<http://www.aml-score.org/>。Krug U, Röllig C, Koschmieder A 等人 60 岁或 60 岁以上急性髓性白血病患者强化化疗后的完全缓解和早期死亡：基于网络的结局预测应用。Lancet 2010;376:2000-2008.
- <sup>jj</sup> 决定是否适合诱导化疗的因素包括年龄、体能状态、功能状态和合并症。（[参见 NCCN 指南 老年人肿瘤](#)）
- <sup>kk</sup> 对于超过蒽环类药物剂量或有心脏问题但仍能够接受积极治疗的患者，可考虑替代不含蒽环类药物的治疗方案（例如 FLAG、基于氯法拉滨的治疗方案 [3 类]）。
- <sup>ll</sup> 60~65 岁患者接受柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 治疗的完全缓解率和 2 年总生存率<sup>2</sup> 也与伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> 的结局相当<sup>2</sup> 高剂量柔红霉素对 65 岁以上患者无获益（Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. 大剂量柔红霉素治疗老年急性髓性白血病。N Engl J Med 2009;361:1235-1248）。
- <sup>mmm</sup> RATIFY 试验研究了 18-60 岁的患者。数据的外推表明，适合接受 7 + 3 治疗的老年患者应给予米哌妥林，因为它似乎提供了生存获益，而没有不应有的毒性。Schlenk RF, Weber D, Fiedler W 等人米哌妥林联合化疗和持续单药维持治疗急性髓性白血病 *FLT3*-ITD。Blood 2019;133:840-851.
- <sup>nn</sup> 对于显示临床改善（CR/CRi）的患者，可继续该方案，并在适当时考虑后续移植。DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗既往未经治疗的老年急性髓性白血病患者患者的安全性和初步疗效：一项非随机、开放标签、1b 期研究。Lancet Oncol 2018;19:216-228. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ 等人 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗初治、不适合强化化疗的老年急性髓系白血病患者患者的 1/2 期研究：1 年结局。Blood 2017;130:890. 卫 A, Strickland SA, Roboz GJ 等人更新 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗年龄 $\geq 65$  岁且不适合标准诱导治疗的初治急性髓系白血病患者患者的 1/2 期研究的安全性和疗效结果。Haematologica 2017; 摘要 S473 DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V 等人 Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗初治、老年急性髓性白血病患者。Blood 2019;133:7-17.
- <sup>oo</sup> 与 HMA 初治患者相比，显著暴露于低甲基化药物/HMA（即阿扎胞苷、地西他滨）后从 MDS 进展为 AML 的患者可能不太可能从 HMA 持续治疗中获益。应考虑替代治疗策略。
- <sup>pp</sup> AML 患者中 *TP53* 突变，可考虑地西他滨 10 天疗程。（Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 和地西他滨治疗急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征。N Engl J Med 2016;375:2023-2036）。在 3-4 个周期的 HMA（即阿扎胞苷、地西他滨）治疗前，缓解可能不明显。如果患者能够耐受治疗，则继续 HMA 治疗直至疾病进展。在临床试验中，新型药物可能会导致相似的应答延迟，但终点将由方案定义。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

急性髓系白血病<sup>a, i</sup> 治疗策略

<sup>i</sup>年龄≥60岁(参

见[NCCN](#)

[指导原则 老年人](#)

[肿瘤学](#))

不适合接受  
强化缓解诱  
导治疗或下  
降<sup>j, j</sup>

AML 不伴  
可操作突变

IDH1突变

IDH2突变

FLT3突变

参见 [AML-6A](#) 的脚注

治疗诱导<sup>d</sup>

Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3 及以上) PO 和地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup> IV (每个 28 天周期的第 1-5 天)<sup>nn, oo</sup> (首选) 或  
Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3 及以上) PO 和阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup> S C 或 IV (每个 28 天周期的第 1-7 天)<sup>nn, oo</sup> (首选)  
or  
Venetoclax 每日一次 (100 mg d1、200 mg d2、400 mg d3 和 600 mg d4 及以上) PO 和低剂量阿糖胞苷 20 mg/m<sup>2</sup>/d SC (每个 28 天周期的第 1-10 天)<sup>nn</sup> (首选) 或  
低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)<sup>oo, pp</sup> or  
Glasdegib (100 mg PO 每日一次, 第 1-28 天) + 低剂量阿糖胞苷 (LDAC) 20 mg SC, 每 12 小时一次 (每个 28 天周期的第 1-10 天)<sup>qq</sup>  
or  
低剂量阿糖胞苷 (3 类) 或  
吉妥单抗 6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天和 3 mg/m<sup>2</sup> 第 8 天<sup>rr</sup> (CD33 阳性)<sup>i</sup> (2B 类)  
or  
最佳支持治疗 (羟基脲、输血支持)  
Ivosidenib<sup>ss, t</sup>  
<sup>t</sup> or  
低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)<sup>pp</sup> or  
基于 Venetoclax 的治疗 (与上述联合阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷相同)  
Enasidenib<sup>tt, uu</sup>  
or  
低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)<sup>oo, pp</sup> or  
基于 Venetoclax 的治疗 (与上述联合阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷相同)  
低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨) + 索拉非尼<sup>oo, vv</sup> (FLT3-ITD 阳性)  
or  
基于 Venetoclax 的治疗 (与上述联合阿扎胞苷、地西他滨或

低剂量阿糖胞苷)

参见  
诱导后  
治疗 ([AML-9](#))

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

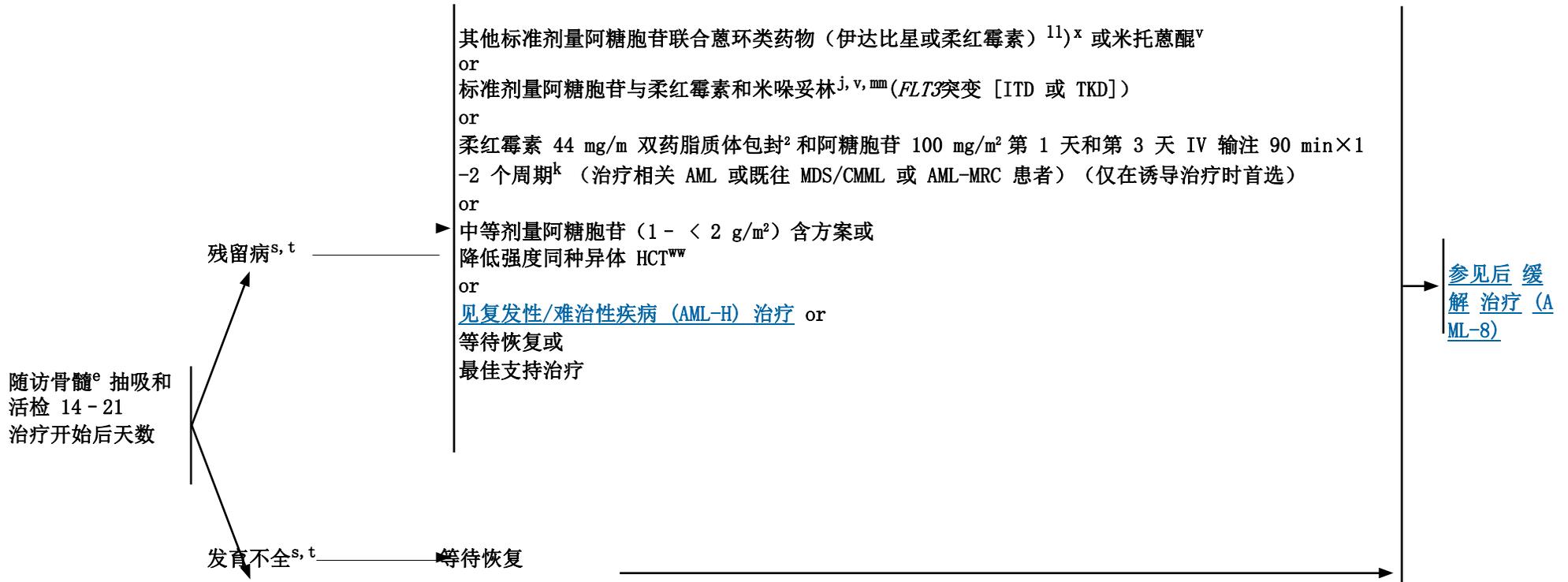
治疗诱导的脚注（年龄 $\geq 60$ 岁）

- <sup>a</sup> 原始细胞计数升高的患者存在继发于白细胞抑制的肿瘤溶解和器官功能障碍的风险。快速降低 WBC 计数的措施包括单采、羟基脲和/或单剂量阿糖胞苷（1-2 g）。迅速建立确定性治疗至关重要。
- <sup>d</sup> 参见 [AML 支持性治疗原则 \(AML-D\)](#)。
- <sup>i</sup> CD33 的阈值未明确定义，可能 $\geq 1\%$ 。
- <sup>ii</sup> 有一种基于网络的评分工具可用于评价老年 AML 患者接受标准诱导治疗后的完全缓解和早期死亡的概率：<http://www.aml-score.org/>。Krug U, Röllig C, Koschmieder A 等人60岁或60岁以上急性髓性白血病患者强化化疗后的完全缓解和早期死亡：基于网络的结局预测应用。Lancet 2010;376:2000-2008。
- <sup>jj</sup> 决定是否适合诱导化疗的因素包括年龄、体能状态、功能状态和合并症。（参见 [NCCN 指南 老年人肿瘤](#)）
- <sup>mn</sup> 对于显示临床改善（CR/CRi）的患者，可继续该方案，并在适当时考虑后续移植。DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗既往未经治疗的老年急性髓性白血病患者安全性和初步疗效：一项非随机、开放标签、1b 期研究。Lancet Oncol 2018;19:216-228. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ 等人 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗初治、不适合强化化疗的老年急性髓系白血病患者的 1/2 期研究：1 年结局。Blood 2017;130:890. 卫 A, Strickland SA, Roboz GJ 等人更新 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗年龄 $\geq 65$ 岁且不适合标准诱导治疗的初治急性髓系白血病患者的 1/2 期研究的安全性和疗效结果。Haematologica 2017; 摘要 S473 DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V 等人 Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗初治、老年急性髓性白血病患者。Blood 2019;133:7-17。
- <sup>oo</sup> 与 HMA 初治患者相比，显著暴露于低甲基化药物/HMA（即阿扎胞苷、地西他滨）后从 MDS 进展为 AML 的患者可能不太可能从 HMA 持续治疗中获益。应考虑替代治疗策略。DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V 等人 Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗初治、老年急性髓性白血病患者。Blood 2019;133:7-17。
- <sup>pp</sup> AML 患者中 TP53 突变，可考虑地西他滨 10 天疗程。（Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 和地西他滨治疗急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征。N Engl J Med 2016;375:2023-2036）。在 3-4 个周期的 HMA（即阿扎胞苷、地西他滨）治疗前，缓解可能不明显。如果患者能够耐受治疗，则继续 HMA 治疗直至疾病进展。在临床试验中，新型药物可能会导致相似的应答延迟，但终点将由方案定义。
- <sup>qq</sup> 该方案用于治疗年龄 $\geq 75$ 岁或有显著合并症（即，重度心脏疾病、ECOG 体能状态 $\geq 2$ 、基线肌酐  $> 1.3$  mg/dL）的新诊断 AML 患者。Cortes JE, Heidel FH, Heuser M, et al. 一项在未经治疗的急性髓性白血病或高风险骨髓增生异常综合征患者中评价低剂量 Ara-C 联合或不联合 glasdegib (PF-04449913) 治疗的 ii 期随机研究。Blood 2016;128:99。
- <sup>rr</sup> Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. 吉妥单抗与最佳支持治疗不适合强化化疗的新诊断急性髓系白血病老年患者的比较：随机 III 期 EORTC-GIMEMA AM L-19 试验的结果。J Clin Oncol 2016;34:972-979。
- <sup>ss</sup> DiNardo CD, De Botton S, Stein EM 等人 Ivosidenib (AG-120) 治疗突变型 IDH1 AML 和晚期血液恶性肿瘤：i 期剂量递增和扩展研究的结果。Blood 2017;130:725; DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT, et al. 突变型异柠檬酸脱氢酶 (mIDH) 抑制剂 enasidenib 或 ivosidenib 联合阿扎胞苷 (AZA)：在新诊断的急性髓系白血病 (AML) 患者中进行的 1b/2 期研究的初步结果。Blood 2017;130:639。
- <sup>tt</sup> 当使用该药物时，密切监测分化综合征，并根据适应症开始治疗以缓解症状。注意分化综合征可发生较晚（可达诱导后数月）。
- <sup>uu</sup> Stein EM, DiNardo CD, Altman JK 等人 AG-221 的安全性和有效性，一种促进晚期血液恶性肿瘤患者骨髓细胞分化的突变 IDH2 的强效抑制剂：一项 1/2 期试验的结果。Blood 2015;126 (23) :323; DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT, et al. 突变型异柠檬酸脱氢酶 (mIDH) 抑制剂 enasidenib 或 ivosidenib 联合阿扎胞苷 (AZA)：在新诊断的急性髓系白血病 (AML) 患者中进行的 1b/2 期研究的初步结果。Blood 2017;130:639。
- <sup>vv</sup> Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR 等人阿扎胞苷联合索拉非尼治疗 FLT-3 内部串联重复的急性髓性白血病患者 2 期研究突变。Blood 2013;121:4655-4662。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

年龄  $\geq 60$  岁的 AML<sup>r</sup>  
标准剂量阿糖胞苷诱导后



见 AML-7A 脚注

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

年龄 $\geq 60$  岁的标准剂量阿糖胞苷诱导 AML 后的脚注

<sup>e</sup> 参见治疗期间监测 (AML-F)。

<sup>j</sup> 该方案用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未被 FDA 批准用于维持治疗, 但该研究设计用于巩固和维持米哌妥林共 12 个月。Stone RM, M andrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哌妥林联合化疗治疗 *FLT3* 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.

<sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351 (阿糖胞苷和柔红霉素) 脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

<sup>r</sup> 如果没有合适的匹配同胞供体可用, 并且患者是同种异体 HCT 的候选者, 则开始寻找替代供体 (半相合、无关供体或脐带血)。对于诱导失败, 在 HCT 前鼓励使用替代治疗达到缓解。

<sup>s</sup> 如果不明确, 考虑在继续治疗前 5-7 天内重复骨髓活检。

<sup>t</sup> 发育不全定义为细胞结构小于 20%, 其中残留原始细胞小于 5% (即残留细胞的原始细胞百分比)。

<sup>v</sup> 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的治疗方案, 考虑在每个含蒽环类/米托蒽醌的疗程前重新评估心脏功能。Karanes C, Kopecky KJ、头部 DR 等人高剂量 ARA-C (HIDAC) 与 HIDAC 联合米托蒽醌治疗首次复发或难治性急性髓性白血病的 III 期比较: 西南肿瘤协作组研究 Leuk Res 1999;23:787-794.

<sup>x</sup> 如果柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 用于诱导, 计数恢复前柔红霉素再诱导的推荐剂量为 45 mg/m<sup>2</sup> 不超过 2 次给药。类似地, 如果伊达比星为 12 mg/m<sup>2</sup> 用于诱导, 早期再诱导剂量应限制在 10 mg/m<sup>2</sup> 1~2 剂。

<sup>ll</sup> 60~65 岁患者接受柔红霉素 90 mg/m 治疗的完全缓解率和 2 年总生存率<sup>2</sup> 也与伊达比星 12 mg/m 的结局相当<sup>2</sup> 高剂量柔红霉素对 65 岁以上患者无获益 (Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. 大剂量柔红霉素治疗老年急性髓性白血病。N Engl J Med 2009;361:1235-1248)。

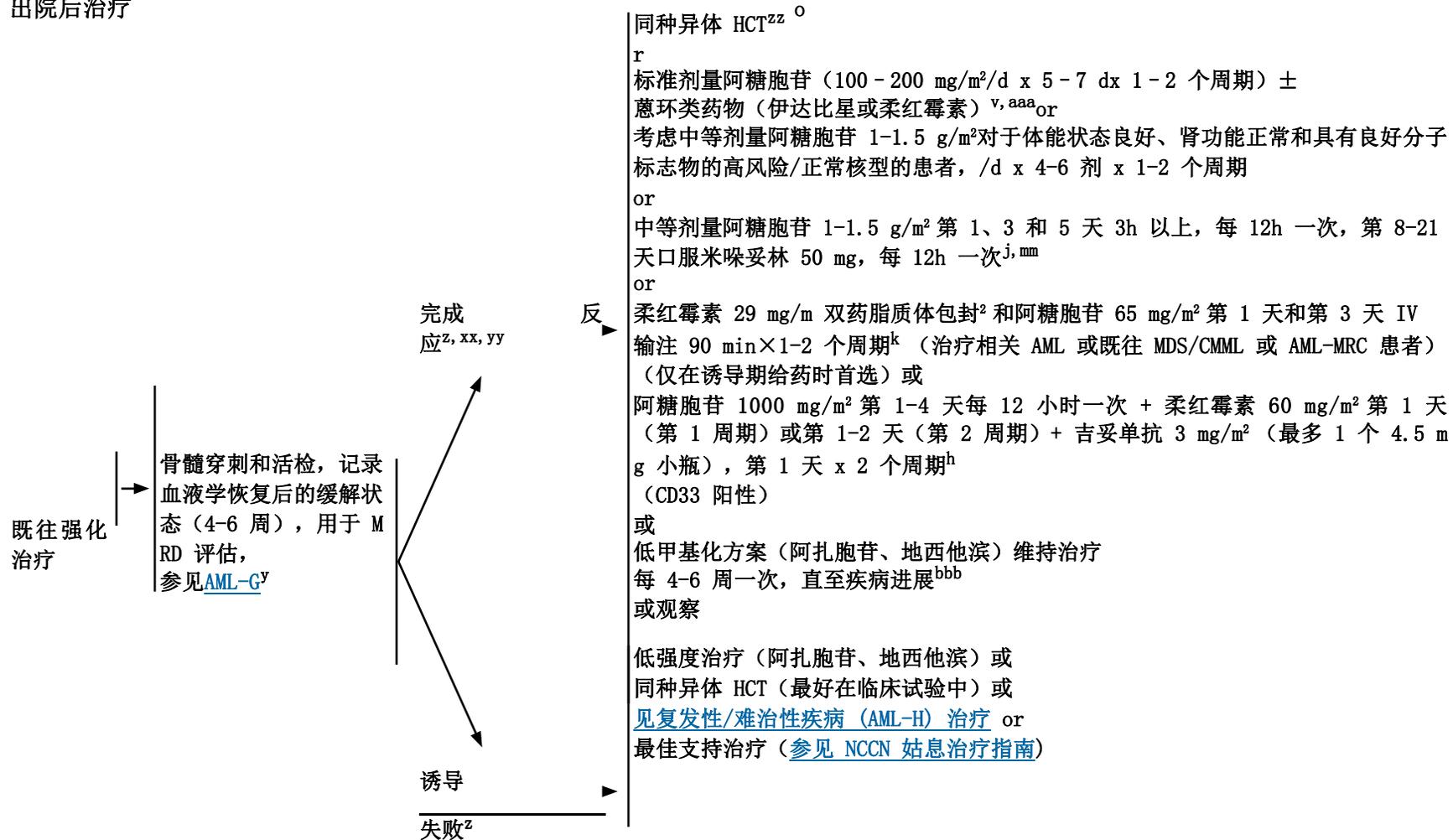
<sup>mm</sup> RATIFY 试验研究了 18-60 岁的患者。数据的外推表明, 适合接受 7 + 3 治疗的老年患者应给予米哌妥林, 因为它似乎提供了生存获益, 而没有不应有的毒性。Schlenk RF, Weber D, Fiedler W 等人米哌妥林联合化疗, 并继续单药维持治疗 *FLT3*-ITD 急性髓性白血病。Blood 2019;133:840-851.

<sup>ww</sup> 对于确定供体可在诱导治疗开始后 4-6 周内开始预处理的患者, 降低强度移植是一种合理的选择。没有确定供体的患者很可能需要一些额外的治疗作为移植的桥梁。降低强度的 HCT 可能适用于诱导后残留病变水平较低的患者 (例如, 既往 MDS 患者恢复至 MDS 且原始细胞 < 10%)。首选在临床试验背景下给予这种方法。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

年龄 ≥60 岁的 AML  
出院后治疗



参见 [监督 \(AML-10\)](#)

见 [AML-8A 脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

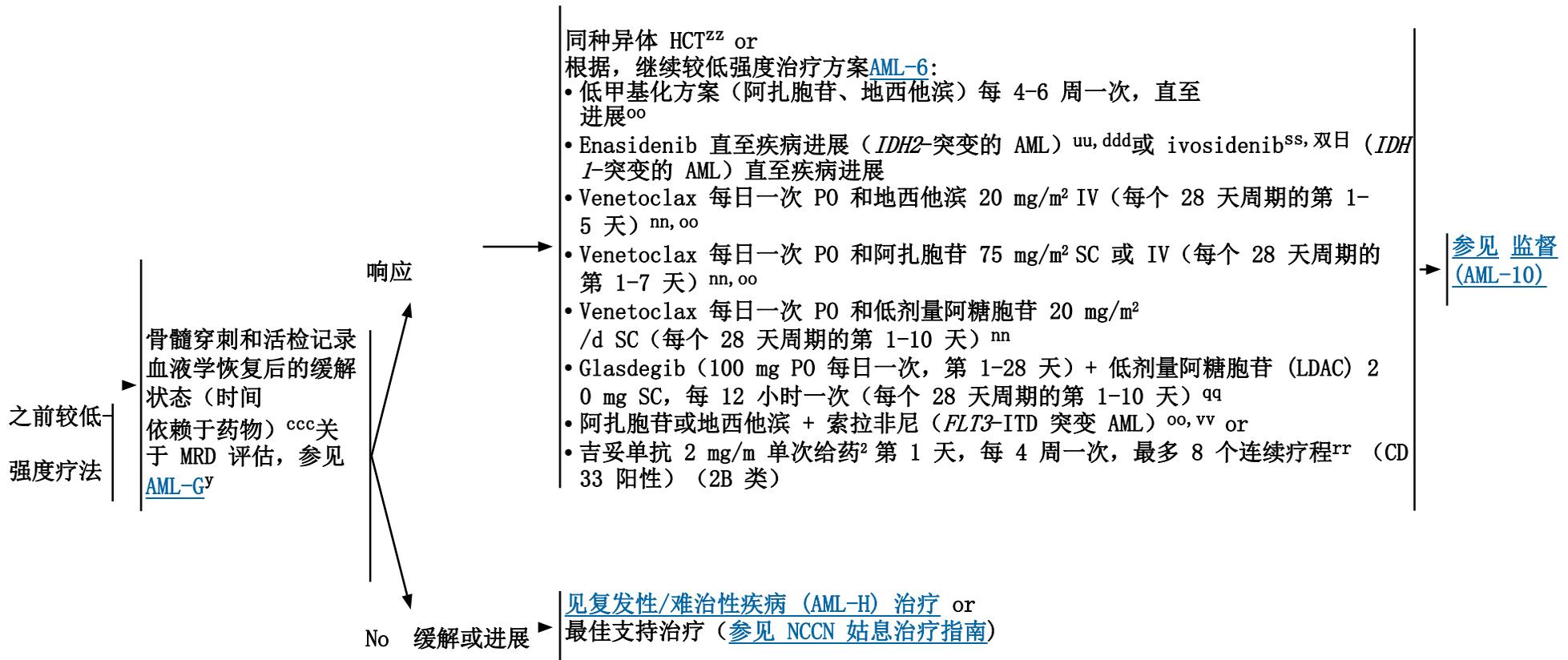
出院后再治疗脚注（年龄 $\geq 60$ 岁）

- <sup>h</sup> Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. 从加用吉妥单抗中获益的急性髓母细胞白血病患者患者的鉴定：MRC AML15 试验的结果。J Clin Oncol 2011;29:369-377. 显示吉妥单抗优势的荟萃分析包括其他给药方案；Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. 在成人急性髓性白血病患者患者的诱导化疗中添加吉妥单抗：来自随机对照试验的个体患者数据的荟萃分析。Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- <sup>j</sup> 该方案用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未被 FDA 批准用于维持治疗，但该研究设计用于巩固和维持米哌妥林共 12 个月。Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. 米哌妥林联合化疗治疗 *FLT3* 突变的急性髓性白血病。N Engl J Med 2017;377:454-464.
- <sup>k</sup> Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 注射用 CPX-351 (阿糖胞苷和柔红霉素) 脂质体与常规阿糖胞苷加柔红霉素治疗新诊断的继发性急性髓性白血病老年患者的比较。J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- <sup>v</sup> 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的治疗方案，考虑在每个含蒽环类/米托蒽醌的疗程前重新评估心脏功能。Karanes C, Kopecky KJ、头部 DR 等人高剂量 ARA-C (HIDAC) 与 HIDAC 联合米托蒽醌治疗首次复发或难治性急性髓性白血病的 III 期比较：西南肿瘤协作组研究 Leuk Res 1999;23:787-794.
- <sup>y</sup> MRD 检测正在研究中，可能具有预后意义。参见 MRD 评估 ([AML-G](#)) 和 [讨论](#) 更多详细信息。
- <sup>z</sup> [见急性髓系白血病 \(AML-E\) 缓解标准。](#)
- <sup>mmm</sup> RATIFY 试验研究了 18-60 岁的患者。数据的外推表明，适合接受 7 + 3 治疗的老年患者应给予米哌妥林，因为它似乎提供了生存获益，而没有不应有的毒性。Schlenk RF、Weber D、Fiedler W 等人米哌妥林联合化疗和持续单药维持治疗急性髓性白血病 *FLT3*-ITD。Blood 2019;133:840-851.
- <sup>xx</sup> 如果初始 WBC 计数  $> 40,000/\text{mcL}$  或单核细胞组织学，则缓解期患者可接受 LP 筛查。 [见 CNS 白血病的评估和治疗 \(AML-B\)](#)。
- <sup>yy</sup> HLA 分型应用于被认为是同种异体移植强候选者的患者。
- <sup>zz</sup> 被认为是 HCT 候选者且有可用供体的患者应在首次缓解时接受移植。
- <sup>aaa</sup> 据报告，门诊巩固治疗的结局极佳，为老年患者提供了另一种选择。Gardin C、Turlure P、Fagot T 等人强化诱导化疗后首次完全缓解的老年急性髓性白血病患者患者的缓解后治疗：多中心随机急性白血病法国协会 (ALFA) 9803 试验的结果。Blood 2007;109:5129-5135.
- <sup>bbb</sup> 对于通过更强化治疗方案获得缓解但方案相关毒性使其无法接受更常规巩固治疗的患者，可选择一种治疗方案。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

年龄 ≥60 岁的 AML  
诱导治疗后



见 [AML-9A 脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

AML 诱导治疗后的脚注（年龄≥60 岁）

<sup>y</sup> MRD 检测正在研究中，可能具有预后意义。参见 MRD 评估 ([AML-G](#)) 和 [讨论](#) 更多详细信息。

<sup>nn</sup> 对于显示临床改善 (CR/CRi) 的患者，可继续该方案，并在适当时考虑后续移植。DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗既往未经治疗的老年急性髓性白血病患者安全性和初步疗效：一项非随机、开放标签、1b 期研究。Lancet Oncol 2018;19:216-228. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ 等人 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗初治、不适合强化化疗的老年急性髓系白血病患者 1/2 期研究：1 年结局。Blood 2017;130:890. 卫

A, Strickland SA, Roboz GJ 等人更新 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗年龄≥65 岁且不适合标准诱导治疗的初治急性髓系白血病患者 1/2 期研究的安全性和疗效结果。Haematologica 2017; 摘要 S473 DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V 等人 Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗初治、老年急性髓性白血病患者。Blood 2019;133:7-17.

<sup>oo</sup> 与 HMA 初治患者相比，显著暴露于低甲基化药物/HMA (即阿扎胞苷、地西他滨) 后从 MDS 进展为 AML 的患者可能不太可能从 HMA 持续治疗中获益。应考虑替代治疗策略。DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V 等人 Venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷治疗初治、老年急性髓性白血病患者。Blood 2019;133:7-17.

<sup>qq</sup> 该方案用于治疗年龄≥75 岁或有显著合并症 (即，重度心脏疾病、ECOG 体能状态≥2、基线肌酐 > 1.3 mg/dL) 的新诊断 AML 患者。Cortes JE, Heidel FH, Heuser M, et al. 一项在未经治疗的急性髓性白血病或高风险骨髓增生异常综合征患者中评价低剂量 Ara-C 联合或不联合 glasdegib (PF-04449913) 治疗的 ii 期随机研究。Blood 2016;128:99-99.

<sup>rr</sup> Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. 吉妥单抗与最佳支持治疗不适合强化化疗的新诊断急性髓系白血病老年患者的比较：随机 III 期 EORTC-GIMEMA AML-19 试验的结果。J Clin Oncol 2016;34:972-979.

<sup>ss</sup> DiNardo CD, De Botton S, Stein EM 等人 Ivosidenib (AG-120) 治疗突变型 IDH1 AML 和晚期血液恶性肿瘤：i 期剂量递增和扩展研究的结果。Blood 2017;130:725; DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT, et al. 突变型异柠檬酸脱氢酶 (mIDH) 抑制剂 enasidenib 或 ivosidenib 联合阿扎胞苷 (AZA)：在新诊断的急性髓系白血病 (AML) 患者中进行的 1b/2 期研究的初步结果。Blood 2017;130:639.

<sup>uu</sup> Stein EM, DiNardo CD, Altman JK 等人 AG-221 的安全性和有效性，一种促进晚期血液恶性肿瘤患者骨髓细胞分化的突变 IDH2 的强效抑制剂：一项 1/2 期试验的结果。Blood 2015;126 (23) :323; DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT, et al. 突变型异柠檬酸脱氢酶 (mIDH) 抑制剂 enasidenib 或 ivosidenib 联合阿扎胞苷 (AZA)：在新诊断的急性髓系白血病 (AML) 患者中进行的 1b/2 期研究的初步结果。Blood 2017;130:639.

<sup>vv</sup> Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR 等人阿扎胞苷联合索拉非尼治疗 FLT-3 内部串联重复的急性髓性白血病患者 2 期研究突变。Blood 2013;121:4655-4662.

<sup>zz</sup> 被认为是 HCT 候选者且有可用供体的患者应在首次缓解时接受移植。

<sup>ccc</sup> enasidenib 或 ivosidenib 治疗应答可能需要 3-5 个月。

<sup>ddd</sup> Enasidenib 或 ivosidenib 增加了可能需要羟基脲和类固醇治疗的分化综合征和高白细胞血症的风险。

AML 监测<sup>eee</sup>以及复发/难治性疾病的治疗（完成整合后）

- CBC, 血小板, 每 1-3 个月一次, 持续 2 年, 然后每 3-6 个月一次, 直至 5 年
- 骨髓穿刺和活检  
仅当外周涂片异常时  
或发生血细胞减少
- 应在以下地点启动献血者检索  
适当患者的首次复发  
与其他机构合并  
无同胞供体的治疗  
已鉴别

→ 复发<sup>z, fff</sup> →

确定突变状态  
的可作用基因:  
*FLT3* (ITD 或 TKD)  
*IDH1*  
*IDH2*

选项:  
临床试验 (首选) 或  
靶向治疗 ([参见 AML-H](#)) 随后为匹配的兄弟姐妹或替代供体  
HCT  
或化疗 卵 ([参见 AML-H](#)) 随后匹配  
同胞或替代供体 HCT 或  
重复初始成功诱导方案  
如果距离诱导治疗方案 ≥12 个月  
or  
最佳支持治疗 ([参见 NCCN 指南 姑息治疗](#))

<sup>z</sup> 见急性髓系白血病 (AML-E) 缓解标准。

<sup>eee</sup> 目前正在进行研究, 以评价分子监测在 AML 患者早期复发监测中的作用 ([见讨论](#))。

游离脂肪酸分子特征 (包括 *IDH1/IDH2*, *FLT3* 突变) 被建议, 因为它可能有助于选择治疗和适当的临床试验 ([见讨论](#))。每次复发或进展时应重复分子学检测。

卵 [参见复发性/难治性疾病 \(AML-H\) 治疗](#)。

人在某些情况下, 如首次缓解时间较长的患者 (阿糖胞苷和柔红霉素的双药脂质体封装除外), 可能适合进行再诱导治疗。该策略主要适用于细胞毒性化疗, 由于可能发生耐药, 排除了靶向药物的重复使用。如果药物未连续给药且未因发生临床耐药而停止给药, 则可重新进行靶向治疗。如果获得第二次完全缓解, 则应考虑使用同种异体 HCT 巩固治疗。

非 APL AML 中按遗传学的风险分层<sup>1,2</sup>

风险类别 *	基因异常
有利	t (8; 21) (q22; q22.1); 运行 1-运行 1 inv (16) (p13.1q22) 或 t (16;16) (p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> 双等位基因突变 <i>头孢吡肟</i> 突变 <i>NPM1</i> 无 <i>FLT3</i> -ITD 或伴 <i>FLT3</i> -ITD <sup>低†</sup>
中间体	突变 <i>NPM1</i> 和 <i>FLT3</i> -ITD <sup>高†</sup> 野生型 <i>NPM1</i> 无 <i>FLT3</i> -ITD 或伴 <i>FLT3</i> -ITD <sup>低†</sup> (无不良风险基因病变) t (9; 11) (p21.3; q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ‡ 未分类为有利或不良的细胞遗传学异常
差/不良	t (6; 9) (p23; q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t (v;11q23.3); <i>KMT2A</i> 重排 t (9; 22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv (3) (q21.3q26.2) 或 t (3; 3) (q21.3; q26.2); <i>GATA2</i> 、 <i>MECOM (EVI1)</i> -5 或 del (5q); -7; -17/abn (17p) 复杂核型, § 单体核型    野生型 <i>NPM1</i> 和 <i>FLT3</i> -ITD <sup>高†</sup> 突变 <i>RUNX1</i> ¶ 突变 <i>ASXL1</i> ¶ 突变 <i>TP53</i> ‡

<sup>1</sup> Dohner H, Estey E, Grimwade D 等人成人 AML 的诊断和管理: 来自国际专家小组的 2017 ELN 建议。Blood 2017;129:424-447.

<sup>2</sup> 应按风险类别报告频率、缓解率和结局指标, 如果数量充足, 应按指定的特定基因病变报告。

\* 标志物的预后影响具有治疗依赖性, 可能随着新疗法而改变。

† 低, 低等位基因比率 (< 0.5); 高, 高等位基因比率 ( $\geq 0.5$ ); 半定量评估*FLT3*-ITD 等位基因比率 (使用 DNA 片段分析) 确定为曲线下面积的比率”*FLT3*-ITD “除以曲线下面积”*FLT3*-野生型”; 不考虑*FLT3*等位基因部分, 患者应考虑进行造血干细胞移植, 尽管

最近的研究表明, AML 与*NPM1*突变和*FLT3*-ITD 低等位基因比率也可能具有更有利的预后, 患者不应常规分配接受同种异体 HCT。*FLT3*等位基因比率还没有被普遍使用, 如果没有, 存在一个*FLT3*突变应视为高风险, 除非与*NPM1*突变, 在这种情况下为中度风险。随着数据的出现, 这一措施将得到发展。

‡ t (9; 11) (p21.3; q23.3) 的存在优先于罕见的、并发的不良风险基因突变。

§ 在没有 WHO 指定的复发性易位或倒位之一的情况下, 3 个或 3 个以上不相关的染色体异常, 即 t (8; 21)、inv (16) 或 t (16; 16)、t (9; 11)、t (v; 11) (v; q23.3), t (6; 9), inv (3) 或 t (3; 3); AML 伴*BCR-ABL1*。

|| 定义为存在 1 个单一单体 (不包括 X 或 Y 丢失) 伴至少 1 个额外单体或染色体结构异常 (不包括核心-结合因子 AML)。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

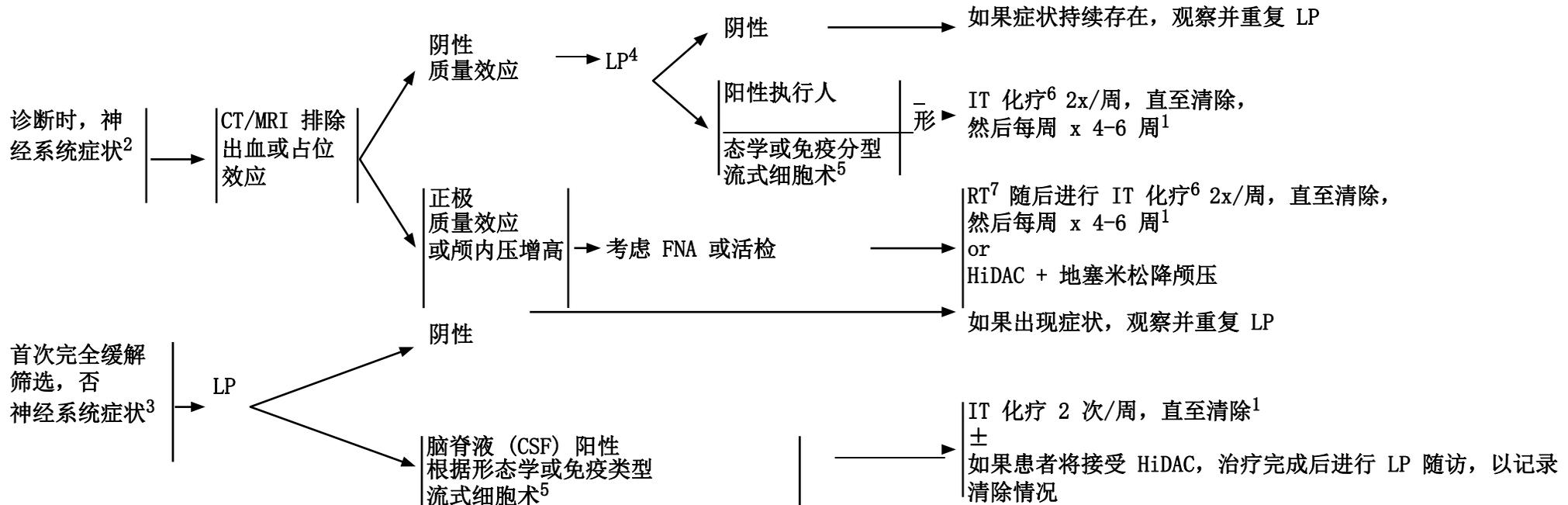
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec



¶ 如果这些标志物与有利风险的 AML 亚型同时发生，则不应将其用作不良预后标志物。# *TP53* 突变与具有复杂和单染色体核型的 AML 显著相关。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

CNS 白血病的评价和治疗<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 根据机构实践, 进一步进行 CNS 预防。

<sup>2</sup> 对于诊断时有重大神经系统体征或症状的患者, 应进行适当的影像学检查以检测脑膜疾病、绿色瘤或 CNS 出血。如果影像学检查未发现肿块、病变或出血, 则应进行 LP。

<sup>3</sup> 对于单核细胞分化、混合表型急性白血病、WBC 计数  
诊断时  $> 40,000/\text{mcL}$ , 髓外疾病, 高危 APL, 或 *FLT3* 突变。

<sup>4</sup> 存在循环原始细胞时, 采用诊断性 LP 进行 IT 化疗。

<sup>5</sup> 如果不明确, 考虑通过流式细胞术重复具有形态学或免疫型的 LP 以描述受累情况。

<sup>6</sup> 诱导化疗应同时开始。然而, 对于接受高剂量阿糖胞苷的患者, 由于该药物可穿过血脑屏障, IT 治疗可推迟至诱导完成。IT 化疗可能包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷或这些药物的组合。

<sup>7</sup> 同时使用 CNS RT 与高剂量阿糖胞苷或 IT 甲氨蝶呤可能增加神经毒性的风险。 [参见放射治疗原则 \(AML-C\)](#)。

## 辐射治疗原理

## I. 一般原则

- A. 出现孤立性髓外疾病（髓系肉瘤）的患者应接受全身治疗。局部治疗（残留病灶可采用放射治疗 [RT] 或手术 [罕见病例]）。
- B. 在一小部分髓外疾病导致神经压迫的患者中，可考虑小剂量 RT 以降低疾病负荷。

## II. 一般治疗信息

## A. 给药处方方案

- A. CNS 白血病：RT<sup>1</sup> 随后进行 IT 化疗<sup>2</sup> 2x/周直至清除，然后每周 x 4-6 周<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 同时使用 CNS RT 与高剂量阿糖胞苷或 IT 甲氨蝶呤可能增加神经毒性的风险。

<sup>2</sup> 诱导化疗应同时开始。然而，对于接受高剂量阿糖胞苷的患者，由于该药物可穿过血脑屏障，IT 治疗可推迟至诱导完成。IT 化疗可能包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷或这些药物的组合。

<sup>3</sup> 根据机构实践，进一步进行 CNS 预防。

## AML 的支持治疗原则

各机构之间存在差异，但在 AML 患者管理中，以下问题需要考虑。

## 概述

## • 血液制品：

- 用于输血的去白细胞产品。
- 用于接受免疫抑制治疗（即氟达拉滨、HCT）患者的辐照血液制品。
- 输血阈值：血红蛋白的红细胞（RBC）计数 $\leq 7-8$  g/dL 或根据机构指南或贫血症状；血小板  $< 10,000/\text{mcL}$  或有任何出血体征的患者的血小板。<sup>1</sup>
- 可考虑对潜在 HCT 候选者进行巨细胞病毒（CMV）筛查。
- 肿瘤溶解预防：利尿水化，别嘌呤醇或拉布立海。对于原始细胞计数迅速增加、尿酸较高或有肾功能受损证据的患者，应考虑将拉布立海作为初始治疗。
- 接受 HiDAC 治疗的患者（尤其是肾功能受损的患者），或  $> 60$  岁患者接受中等剂量阿糖胞苷的患者，存在小脑毒性的风险。每次阿糖胞苷给药前应进行神经系统评估，包括眼球震颤、言语不清和辨距不良的检查。
- 对于因肿瘤溶解而表现出肌酐快速升高的患者，应停用 HiDAC，直至肌酐恢复正常。
- 发生小脑毒性的患者，应停用阿糖胞苷。在未来的治疗周期中，不应使用 HiDAC 对患者进行再激发。<sup>2</sup>
- 对于接受 HiDAC 治疗的所有患者，应给予双眼类固醇（或等效药物）滴眼液，每日 4 次，直至 24 小时阿糖胞苷治疗完成后。
- 生长因子可考虑作为缓解后治疗支持治疗的一部分。请注意，这种使用可能混淆对骨髓评价的解释。在获取骨髓以记录缓解前，患者应停用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）或 G-CSF 至少 7 天。
- 关于抗生素的使用和选择，应由各个机构根据流行的微生物及其耐药模式做出决定。与氟康唑和伊曲康唑相比，泊沙康唑可显著减少真菌感染。<sup>3</sup> 其他唑类药物，如伏立康唑、棘白菌素类或两性霉素 B 的结果可能产生相同的结果。参见 [NCCN 癌症相关感染防治指南](#) 并与抗生素管理的机构实践相称。

<sup>1</sup> 同种免疫的患者应接受交叉配血相容和/或 HLA 特异性血液制品。

<sup>2</sup> Smith GA, Damon LE, Rugo HS 等人大剂量阿糖胞苷剂量调整可降低肾功能不全患者神经毒性的发生率。临床肿瘤学杂志 1997;15(2):833-839.

<sup>3</sup> Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. 泊沙康唑与氟康唑或伊曲康唑预防治疗中性粒细胞减少患者的比较。N Engl J Med 2007;356:348-359.

急性髓系白血病的缓解标准定义<sup>1</sup>

- 形态学无白血病状态
  - ☞ 骨髓穿刺物中原始细胞  $< 5\%$  (有针状体)
  - ☞ 无 Auer 杆原始细胞或持续存在髓外疾病
- 如果存在残留白血病问题, 应在一周内重复进行骨髓穿刺/活检。
- 如果穿刺样本中不存在针状体, 则应进行骨髓活检。
- 完全缓解 (CR)
  - ☞ 形态学 CR-患者独立于输血
    - ◇ 中性粒细胞绝对计数  $> 1000/\text{mcL}$  (原始细胞  $< 5\%$ )
    - ◇ 血小板  $\geq 100,000/\text{mcL}$  (原始细胞  $< 5\%$ )
    - ◇ 无髓外疾病的残留证据
  - ☞ 细胞遗传学 CR-细胞遗传学正常 (在既往细胞遗传学异常的患者中)
  - ☞ 分子 CR-分子研究阴性<sup>2</sup>
    - ▶ CRi-一些临床试验包含称为 CRi 的 CR 变体。定义为骨髓原始细胞  $< 5\%$ , 或 ANC  $< 1000/\text{mcL}$  或血小板  $< 100,000/\text{mcL}$ , 不依赖输血, 但血细胞减少持续存在 (通常为血小板减少)。
  - ☞ 低于 CR 的缓解仍可能有意义, 取决于治疗。
- 部分缓解<sup>3</sup>
  - ☞ 如上所述, 骨髓穿刺和血细胞计数正常化中原始细胞百分比至少降低 50% 至 5%-25%。
- CR 后复发定义为外周血中再次出现白血病原始细胞或骨中发现原始细胞超过 5% 骨髓, 不能归因于其他原因 (例如, 巩固治疗后的骨髓再生) 或髓外复发。
- 诱导治疗失败-暴露于至少 2 个疗程的强化诱导治疗 (2 个周期的 7 + 3 或 1 个周期的 7 + 3 和 1 个周期的 HiDAC) 后未能获得 CR。<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cheson BD, Bennett JM, Kopecy KJ, et al. 国际工作组关于诊断、缓解标准标准化、治疗的修订建议  
急性髓性白血病治疗试验的结果和报告标准。J Clin Oncol 2003;21 (24) :4642-4649.

<sup>2</sup> 目前, 这仅在 APL 和 Ph + 白血病中具有临床相关性。APL 的分子学缓解应在巩固治疗后进行, 而不是在诱导后作为非 APL AML 中。

<sup>3</sup> 部分缓解有助于评估新试验药物的潜在活性, 通常在 I 期试验中。

<sup>4</sup> Döhner H, Estey E, Grimwade D 等人成人 AML 的诊断和管理: 来自国际专家小组的 2017 ELN 建议。Blood 2017;129:424-447.

## 治疗期间的监测

诱导:

- 每日 CBC (每日分类计数或根据临床指征在化疗期间和 WBC 计数恢复  $> 500/\text{mcL}$  后隔日分类计数, 直至记录到分类计数正常或持续性白血病); 住院期间每日血小板计数, 直至不依赖血小板输注。
- 生化特征, 包括电解质、肝功能检查 (LFT)、血尿素氮 (BUN)、肌酐、尿酸和  $\text{PO}_4$  在积极治疗期间至少每天一次, 直至超过肿瘤溶解的风险。如果患者正在接受肾毒性药物, 则需要通过以下方式进行密切监测  
住院期间。
  - LFT 1-2 x/周。
  - 凝血全套 1-2x/周。
    - 对于有弥散性血管内凝血 (DIC) 证据的患者, 包括纤维蛋白原在内的凝血参数应每日监测, 直至 DIC 消退。
- 治疗开始后 14-21 天进行骨髓穿刺/活检, 以记录发育不全。如果未记录到发育不全或不确定, 在 7-14 天内重重复活检, 以阐明白血病持续存在。如果发育不全, 则在血液学恢复时重重复活检, 以记录缓解。如果细胞遗传学最初异常, 则将细胞遗传学作为缓解记录的一部分。

缓解后治疗:

- CBC, 化疗期间血小板 2x/周
- 生化特征, 化疗期间每日电解质
- 化疗后门诊监测: CBC、血小板、分类计数和电解质 2-3 x/周, 直至恢复
- 仅当外周血计数异常或 5 周内计数未恢复时, 进行骨髓穿刺/活检
- 具有高危特征的患者, 包括预后较差的细胞遗传学、治疗相关 AML、既往 MDS 或可能 2 种或 2 种以上诱导治疗达到 CR, 复发风险增加, 应考虑早期寻找替代供体, 如 [AML-4](#).

## 可测量（最低）残留疾病评估

- MRD 在预后和治疗中的作用正在演变。鼓励参加临床试验。
- AML 的 MRD 是指存在低于常规形态学方法检测阈值的白血病细胞。MRD 是序贯治疗过程中患者评价的组成部分。如果患者未在学术中心接受治疗，则有市售检测可用于 MRD 评估。仅通过形态学评估达到 CR 的患者骨髓中仍含有大量白血病细胞。<sup>1</sup> 下文讨论的要点与强化方法（诱导化疗）相关，但尚未验证了其他治疗方式。
- 最常用的 MRD 评估方法包括实时定量聚合酶链反应（RQ-PCR）测定法（即，*NPM1*，<sup>2</sup> *CBFB-MYH11*，运行 1-运行 1<sup>3</sup>）、基于新一代测序（NGS）的检测突变基因的检测方法（靶向测序，每个 panel 20-50 个基因），<sup>4,5</sup> 和专门设计用于检测异常 MRD 免疫表型的多色流式细胞术检测。<sup>1</sup> 定义 MRD + 和 MRD-样本的阈值取决于 AML 的技术和亚组。PCR 检测和流式细胞术的灵敏度优于是通过常规 NGS 实现的。与不确定潜力（CHIP）和衰老（即，*DNMT3A*，*TET2*可能*ASXL1*）不被认为是 MRD 的可靠标志物。<sup>4,5</sup>
  - ☞ 诊断阈值评估和 MRD 评估之间存在明显差异。如果使用流式细胞术评估 MRD，建议使用标准 MRD 试验，但最重要的是，由有经验的血液病理学家进行解释。
- 基于这些技术，用于 MRD 评估的最佳样本是外周血（PCR 技术）或早期、专门抽取的骨髓穿刺（即 NGS、流式细胞术）。样品质量对于进行可靠评价至关重要。
- 在儿童和成人 AML 患者中开展的研究已证实，MRD 与复发风险以及预后之间存在相关性
  - ☞ 初始诱导治疗后 MRD 测量的显著性。
  - ☞ 诱导后的阴性 MRD 结果取决于使用的技术和研究，预测复发率较低。
  - ☞ MRD 阳性不能证明复发。然而，诱导后 MRD 结果持续阳性与复发风险增加相关。
  - ☞ 对于有利风险患者，如果 MRD 为阳性，考虑临床试验或替代治疗（例如移植、巩固治疗）。
    - ◇ 缓解期 t (8; 21) AML 患者的 PCR 结果可能持续阳性，这可能并不表明复发。
  - ☞ 治疗完成后，“分子学复发”可在 3-6 个月的时间范围内预测血液学复发。
- MRD 评估时间：
  - ☞ 完成初始诱导后。<sup>4,5</sup>
  - ☞ 同种异体移植前。<sup>6</sup>
  - ☞ 其他时间点应以使用的方案为指导。<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. AML 中的微小/可测量残留病变：ELN MRD 工作组的共识文件。Blood 2018;131:1275-1291.

<sup>2</sup> Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. 评估标准风险 AML 中的微小残留病灶。N Engl J Med 2016;374:422-433.

<sup>3</sup> Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. 核心结合因子急性髓系白血病患者基因突变和微小残留病的前瞻性评估。Blood 2013;121:2213-2223.

<sup>4</sup> Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. 急性髓系白血病的分子微小残留病。N Engl J Med 2018;378:1189-1199.

<sup>5</sup> Klco JM, Miller CA, Griffith M, et al. 急性髓系白血病诱导治疗后突变清除与预后的关系。JAMA 2015;314:811-822.

<sup>6</sup> Thol F, Gabbouline R, Liebich A, et al. AML 异基因造血细胞移植前 NGS 可测量的残留疾病监测。Blood 2018;132:1703-1713.

复发/难治性疾病的治疗<sup>1</sup>临床试验<sup>1</sup> 靶向治疗:

- AML 治疗 *FLT3*-ITD 突变  
 Gilteritinib<sup>2</sup> (1 类)

-  低甲基化药物 (阿扎胞苷或地西他滨) + 索拉非尼<sup>3,4</sup>

- AML 治疗 *FLT3*-TKD 突变  
 Gilteritinib<sup>2</sup> (1 类)

- AML 治疗 *IDH2* 突变

-  Enasidenib<sup>5</sup>

- AML 治疗 *IDH1* 突变

-  Ivosidenib<sup>6</sup>

- CD33 阳性 AML 的治疗

-  吉妥单抗<sup>7</sup>

## 适当患者的积极治疗:

- 克拉屈滨 + 阿糖胞苷 + G-CSF ± 米托蒽醌或伊达比星<sup>8,9</sup>
- HiDAC (如果既往治疗中未接受) ± (伊达比星或柔红霉素或米托蒽醌)
- 氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + G-CSF ± 伊达比星<sup>10,11</sup>
- 依托泊苷 + 阿糖胞苷 ± 米托蒽醌<sup>12</sup>
- 氯法拉滨 ± 阿糖胞苷 + G-CSF ± 伊达比星<sup>13,14</sup>

## 侵入性较小的治疗:

- 低甲基化药物 (阿扎胞苷或地西他滨)
- 低剂量阿糖胞苷 (2B 类)
- Venetoclax + HMA/LDAC<sup>15,16</sup>

<sup>1</sup> 有希望的正在进行的临床试验研究基于分子突变的靶向治疗复发/难治性疾病。如果在诊断时未进行分子谱分析,或重复进行以确定克隆演变,则应考虑分子谱分析。[参讨论](#)。

<sup>2</sup> Perl AE, Altman JK, Cortes J 等人 gilteritinib 在复发性或难治性急性髓性白血病中对 *FLT3* 的选择性抑制: 一项多中心、首次人体、开放标签、1-2 期研究。Lancet Oncol 2017;18:1061-1075.

<sup>3</sup> Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR 等人阿扎胞苷联合索拉非尼治疗 *FLT3* 内部串联重复突变的急性髓性白血病患者的 2 期研究。Blood 2013;121:4655-4662.

<sup>4</sup> Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA 等人地西他滨和索拉非尼治疗 *FLT3*ITD-突变型急性髓性白血病。临床淋巴瘤骨髓瘤 Leuk 2015; 15 增刊: S73-9.

<sup>5</sup> Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. 突变体中的 Enasidenib *IDH2* 复发性或难治性急性髓性白血病。Blood 2017;130:722-731.

<sup>6</sup> DiNardo CD, Stein EM, de Botton S 等人 *IDH1*-中伊伐西尼的持续缓解突变的复发性或难治性 AML。N Eng J Med 2018;378:2386-2398.

<sup>7</sup> Taksin AL, Grand Leo, Raffoux E, et al. 分次剂量 Mylotarg 诱导治疗复发性急性髓细胞白血病患者的高疗效和安全性特征: α 组的前瞻性研究。Leukemia 2007;21:66-71.

<sup>8</sup> Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. 克拉屈滨联合高剂量阿糖胞苷、米托蒽醌和 G-CSF (CLAG-M) 是难治性和复发性低风险急性髓性白血病患者的高效挽救治疗方案: 波兰成人白血病组的最终报告。Eur J Haematol 2008;80 (2) :115-126.

<sup>9</sup> Fridle C, Medinger M, Wilk MC 等人克拉屈滨、阿糖胞苷和伊达比星 (CLA-Ida) 补救治疗复发性急性髓系白血病 (AML) 的化疗。Leuk 淋巴瘤 2017;1068-1075.

<sup>10</sup> Montillo M, Mirto S, Petti MC 等人氟达拉滨、阿糖胞苷和 G-CSF (FLAG) 用于低风险急性髓性白血病的治疗。Am J Hematol 1998;58:105-109.

<sup>11</sup> Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A 等人氟达拉滨、阿糖胞苷、G-CSF 和伊达比星 (FLAG-IDA) 治疗低风险骨髓增生异常综合征和急性髓性白血病。Br J Haematol 1997;99 (4) :939-944.

<sup>12</sup> Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. 米托蒽醌、依托泊苷和中剂量阿糖胞苷: 治疗难治性急性髓系白血病的有效且可耐受的方案。J Clin Oncol 1991;9 (7) :1210-1214.

<sup>13</sup> Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. 氯法拉滨联合高剂量阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 预激治疗复发性或难治性急性髓性白血病。Br J Haematol 2011;155:182-189.

<sup>14</sup> Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. 氯法拉滨联合治疗急性髓性白血病挽救治疗。Cancer 2008;113:2090-2096.

<sup>15</sup> Aldoss I, Yang D, Arribi A 等人 venetoclax 和低甲基化药物联合治疗复发性/难治性急性髓性白血病的疗效。Haematologica 2018;103:e404-e407

<sup>16</sup> DiNardo CD, Rausch CR, Benton C 等人 BCL2 抑制剂 venetoclax 联合治疗复发性或难治性急性髓系白血病和相关髓系恶性肿瘤的临床经验。Am J Hematol 2018;93:401-407.

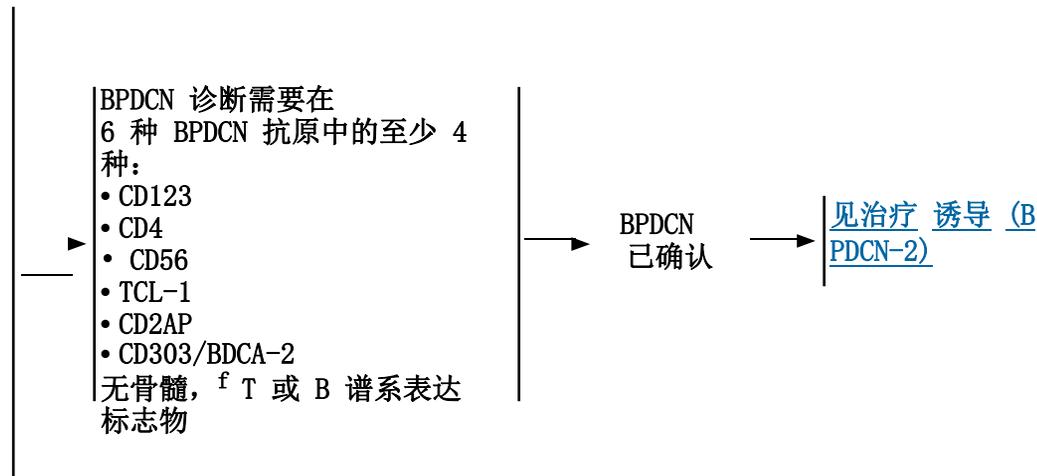
## 引言

关于 BPDCN 诊断和治疗的决定应包括多学科会诊。  
采用适当干预措施的高容量中心。  
考虑转诊至学术机构。

### BPDCN 评价/工作<sup>a, b</sup>

- H&P
- CBC、血小板、分类计数、综合代谢检查
- 皮肤病变分析（建议与皮肤科合作），<sup>c</sup> 外周原始细胞、骨髓穿刺/活检和淋巴结活检，包括：
  - ☑ 树突状细胞形态学评估
  - ☑ 免疫组织化学
  - ☑ 流式细胞术
  - ☑ 细胞遗传学分析（核型和/或 FISH）
  - ☑ 分子分析（最常见的畸变包括：*ASXL1*, *IDH1-2*, *IKZF1-3*, *NPM1*, 美国国家呼吸学会, *TET1-2*, *TP53*, *U2AF1*, *ZEB2*)<sup>d</sup>
- 其他部位的 PET/CT 扫描，如果临床怀疑髓外疾病和/或淋巴结病
- LP 以排除 CNS 疾病；随后进行 IT 预防<sup>e</sup> 如有临床指征

### 诊断<sup>d</sup>



<sup>a</sup> 参见 [BPDCN 原则 \(BPDCN-A\)](#).

<sup>b</sup> Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤。位置：Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO 肿瘤分类造血和淋巴组织。修订第 4 版。IARC 出版社：Lyon 2017:173-177.

<sup>c</sup> Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp 在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤中的应用。N Engl J Med 2019;380:1628-1637. 建议与皮肤科密切合作。有关皮肤病变分类和测量的指南，请参见 MFSS-3 页 [NCCN 原发性皮肤指南 淋巴瘤](#).

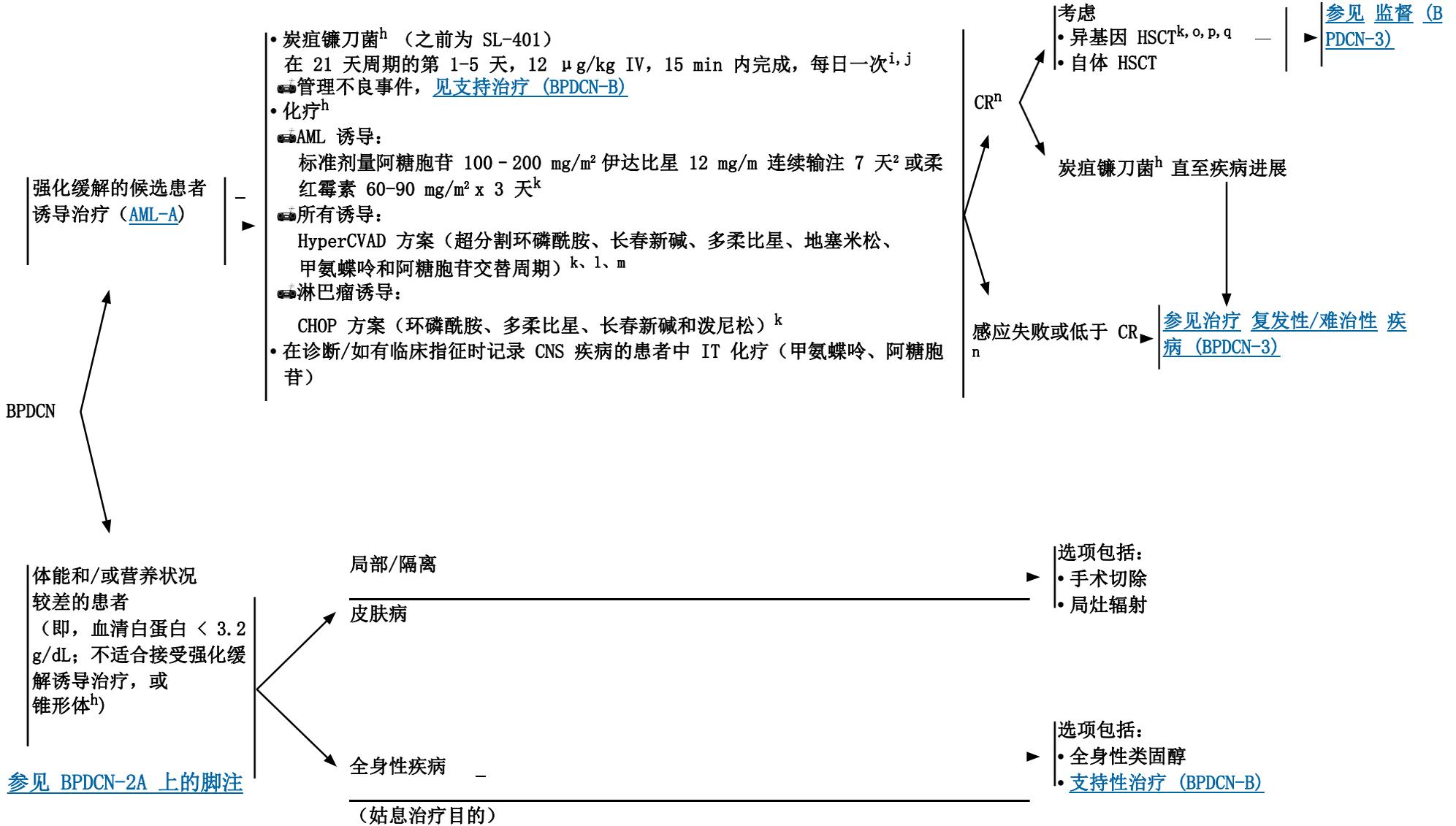
<sup>d</sup> Menezes J, Acquadro F, Wiseman M 等人外显子测序揭示母细胞性浆细胞样树突状细胞中具有临床影响的新的和复发性突变肿瘤。Leukemia 2014;28:823-829.

<sup>e</sup> Sullivan JM, Rizzieri DA. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的治疗。血液学 Am Soc 血液学教育项目 2016; 2016: 16-23.

<sup>f</sup> 髓系标志物包括 MPO、溶菌酶、CD14、CD34、CD116、CD163 等。

BPDCN 治疗<sup>g</sup>

治疗诱导



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec



### 治疗 BPDCN 的脚注

<sup>g</sup> 参见[BPDCN \(BPDCN-B\) 的支持治疗原则](#)。

<sup>h</sup> 对于有明显全身性疾病的患者，考虑 CNS 预防。

<sup>i</sup> Frankel AE、Woo JH、Ahn C 等人 SL-401（一种靶向白细胞介素-3 受体的靶向治疗）在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤患者中的活性。  
Blood 2014;124:385-392.

<sup>j</sup> Pemmaraju N、Lane AA、Sweet KL, et al. Tagraxofusp 在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤中的应用。N Engl J Med 2019;380:1628-1637.

<sup>k</sup> Pagano L、Valentini CG、Pulsoni A 等人伴白血病表现的母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：一项意大利多中心研究。血液学  
2013;98:239-246.

<sup>l</sup> Reimer P、Rudiger T、Kraemer D 等人什么是 CD4 + CD56 + 恶性肿瘤，该如何治疗？骨髓移植 2003;32:637-646.

<sup>m</sup> Deotare U、Yee KW、Le LW 等人伴白血病表现的母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：10-彩色流式细胞术诊断和 HyperCVAD 治疗。  
Am J Hematol 2016;91:283-286.

<sup>n</sup> BPDCN 的 CR 与 AML 具有相同的血液学标准（参见 [AML-E](#)），但记录任何髓外部位（包括 CNS 和皮肤病变）的消退也很重要。如果皮肤仍显示显微镜下疾病（CRc），在作为复发性/难治性疾病管理前，考虑继续额外的周期（至少 4 个）治疗。关于评估 CR 的适当研究，见 Pemmaraju N、Lane AA、Sweet KL, et al. Tagraxofusp 在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤中的应用。N Engl J Med 2019;380:1628-1637.

<sup>o</sup> Kharfan-Dabaja MA、Al Malki MM、Deotare U, et al. 造血细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：北美多中心研究合作研究。Br J Haematol 2017;179:781-789.

<sup>p</sup> Roos-Weil D、Dietrich S、Boumendil A 等人干细胞移植可为母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤提供持久的疾病控制：来自欧洲血液和骨髓移植组的一项回顾性研究。  
Blood 2013;121:440-446.

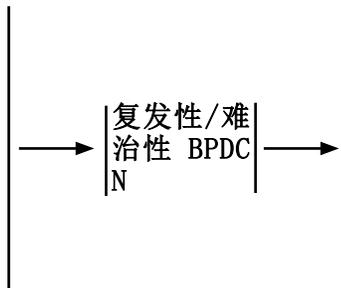
<sup>q</sup> Aoki T、Suzuki R、Kuwatsuka Y 等人自体 and 异体干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤后的长期生存。  
Blood 2015;125:3559-3562.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

监督 复发/难治性疾病的治疗

- CBC, 血小板, 每 1-3 个月一次, 持续 2 年, 然后每 3-6 个月一次, 直至 5 年
- 只有当外周涂片异常或发生血细胞减少时, 才进行骨髓穿刺和活检
- 对以下患者重复 PET/CT 扫描
- 髓外疾病的既往证据
- 如有任何可疑, 考虑再次活检



皮肤或髓外病变

- 评价 CNS 疾病/预防<sup>r</sup>
- 考虑
  - ▣ 临床试验 (首选)
  - ▣ 炭疽镰刀菌<sup>h, j</sup> (如果尚未使用)
    - 有关不良事件的管理, 请参见[支持性治疗 \(BPDCN-B\)](#)
  - ▣ 化疗 (如果尚未使用), 见[诱导治疗 \(BPDCN-2\)](#)
  - ▣ 孤立病灶/区域的局部辐射
  - ▶ 全身性类固醇
  - ▣ 基于 Venetoclax-based 疗<sup>s, t</sup>, 参见[AML-6](#)法,
- 如果未确定同胞供体, 则应在首次复发时在适当的患者中开始供体搜索, 同时进行其他治疗

<sup>h</sup> 对于有明显全身性疾病的患者, 考虑 CNS 预防。

<sup>j</sup> Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp 在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤中的应用。N Engl J Med 2019;380:1628-1637.

<sup>r</sup> Martin-Martin L, Almeida J, Pomares H 等人母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤在诊断时常表现为隐匿性中枢神经系统受累, 从鞘内治疗中受益。Oncotarget 2016;7:10174-10181.

<sup>s</sup> Montero J, Stephansky J, Cai T 等人母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤依赖于 BCL2, 对 venetoclax 敏感。Cancer Discovery 2017;7:156-164.

<sup>t</sup> Rausch CR, DiNardo CD, Kadia T 等人复发性和难治性髓系白血病患者超说明书使用 venetoclax 联合低强度化疗的结果 恶性肿瘤。Blood 2017;130:1356.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is espec

## BPDCN 原则

一般原则:

- BPDCN 是一种调节效应 T 细胞功能的未成熟树突状细胞疾病。
- 仅占血液系统恶性肿瘤的 0.44%，占急性白血病表现的 < 1%。<sup>1</sup>
- 发生于各人种和地理区域。
- 多见于成人（中位年龄 65-67 岁），男女之比约为 3: 1。
- 最常表现为无症状的皮肤损害，<sup>2</sup> 血细胞减少、循环外周原始细胞（白血病期）、淋巴结病和 CNS 表现。
- BPDCN 的预后较差，当患者接受以下治疗时，中位总生存期（OS）约为 8-12 个月化疗。<sup>3,4</sup>
- 研究表明，在接受同种异体 HCT 期间处于首次缓解（CR1）可显著提高中位 OS。<sup>4-6</sup> 对于达到 CR 但不能耐受清髓性移植的患者，可考虑降低预处理强度。<sup>7</sup>
- 对于适合的患者，BPDCN 的当前治疗选择包括 tagraxofusp-erzs 和化疗，而白蛋白和/或合并症应接受局部治疗或支持治疗，如算法所示（[参见 BPDCN-2](#)）。
- 已知低白蛋白血症和毛细血管渗漏综合征是与 tagraxofusp-erzs 治疗相关的潜在严重不良事件，<sup>8</sup> 治疗期间必须密切监测（[见 BDCN 的支持治疗原则 \[BPDCN-B\]](#)）。

<sup>1</sup> Bueno C, Almeida J, Lucio P, et al. CD4<sup>+</sup>/HLA DRhi 树突状细胞恶性肿瘤的发病率及特点。血液学 2004;89:58-69.

<sup>2</sup> Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp 在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤中的应用。N Engl J Med 2019;380:1628-1637. 建议与皮肤科密切合作。有关皮肤病变分类和测量的指南，请参见 MFSS-3 页 [NCCN 原发性皮肤淋巴瘤指南](#)。

<sup>3</sup> Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M 等人母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：移植是首选治疗吗？Br J Dermatol 2010;162:74-79.

<sup>4</sup> Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A 等人伴白血病表现的母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：一项意大利多中心研究。血液学 2013;98:239-246.

<sup>5</sup> Deotare U, Yee KW, Le LW 等人伴白血病表现的母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤：10-彩色流式细胞术诊断和 HyperCVAD 治疗。Am J Hematol 2016;91:283-286.

<sup>6</sup> Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A 等人干细胞移植可为母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤提供持久的疾病控制：来自欧洲血液和骨髓移植组的一项回顾性研究。Blood 2013;121:440-446.

<sup>7</sup> Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches. 《血液学杂志》2016;174:188-202.

<sup>8</sup> Frankel AE, Woo JH, Ahn C 等人 SL-401（一种靶向白细胞介素-3 受体的靶向治疗）在母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤患者中的活性。Blood 2014;124:385-392.

BPDCN 的支持护理原则

tagraxofusp-erzs 相关毒性的给药/管理<sup>1</sup>

- 患者的基线血清白蛋白必须≥3.2 g/dL，以便能够开始 tagraxofusp-erzs 治疗。
  - ☞ 如果 < 3.5 g/dL 或较基线降低≥0.5，则替换血清白蛋白。
- 接受本品的患者可能发生毛细血管渗漏综合征（危及生命/致死性）。
- 该药物的第一个周期应在住院环境中给药。给药期间和给药后密切监测毒性。建议患者在第一周期完成后住院至少 24 小时。
  - ☞ 每次输注前，预先给予 H1-组胺拮抗剂、对乙酰氨基酚、皮质类固醇和 H2-组胺拮抗剂。
  - ☞ 在 21 天周期的第 1-5 天，以 12 μg/kg IV 给予 tagraxofusp-erzs，15 min 内完成，每日一次。
- 每次给药前：检查生命体征、白蛋白、转氨酶和肌酐。
- 与皮肤科医生合作进行支持治疗至关重要。

由于以下原因，暂停 tagraxofusp-erzs 给药：

- 血清白蛋白 < 3.5 g/dL 或较基线降低≥0.5
- 前一天体重≥1.5 kg
- 水肿、液体超负荷和/或低血压
- ALT/AST 升高 > 5 倍正常值上限
- 血清肌酐 > 1.8 或肌酐清除率 (CrCl) ≤60 mL/min
- 收缩压 (SBP) ≥160 或 ≤80 mmHg
- 心率 (HR) ≥130 bpm 或 ≤40 bpm
- 温度 ≥38 °C
- 轻度至重度超敏反应

<sup>1</sup> 有关给药和毒性管理的完整详细信息，请参见：[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761116s0001b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761116s0001b1.pdf)

## NCCN 证据和共识分类

<b>1 类</b>	基于高水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>2A 类</b>	基于较低水平的证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>2B 类</b>	基于较低水平的证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>类别 3</b>	基于任何证据等级，NCCN 对干预是否适当存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

## NCCN 偏好类别

<b>首选干预</b>	基于优越的有效性、安全性和证据；以及适当时的可负担性的干预措施。
<b>其他推荐干预</b>	其他干预措施可能在某种程度上不太有效、毒性更大，或基于不太成熟的数据；或相似结局的可负担性显著更低。
<b>在某些情况下有用</b>	可用于选定患者人群的其他干预措施（根据建议定义）。

认为所有建议均适当。

## 概述

急性髓系白血病（AML）是一种异质性血液系统恶性肿瘤，以外周血、骨髓和（或）其他组织中髓系原始细胞克隆性扩增为特征。它是成人中最常见的一种急性白血病，在美国每年死于白血病的人数最多。2019 年估计将有 21450 人被诊断为 AML，10920 名患者将死于该病。<sup>1</sup> 根据 SEER 癌症统计审查，诊断时的中位年龄为 67 岁；<sup>2</sup> 其他登记研究报告了 71 年，<sup>3</sup> 54% 的患者在 65 岁或以上确诊（约三分之一的患者在 ≥75 岁确诊）。<sup>2</sup> 因此，随着人口老龄化，AML 以及骨髓增生异常综合征（MDS）的发病率似乎在上升。

长期以来，增加 MDS 和 AML 风险的环境因素包括长期暴露于石油化工、溶剂（如苯）、杀虫剂和电离辐射。<sup>4</sup>

治疗相关 MDS/AML（继发性 MDS/AML）是接受细胞毒性疗法治疗实体瘤或血液恶性肿瘤的一部分患者中癌症治疗的公认后果。报告表明，治疗相关 MDS/AML 可能占 MDS/AML 患者的 5%-20%。<sup>5-7</sup> 在某些原发性肿瘤患者中，治疗相关 MDS/AML 的发生率较高，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），这在很大程度上归因于在这些肿瘤的治疗中常用的致白血病细胞毒性药物。<sup>7-10</sup> 与治疗相关 MDS/AML 发生相关的两类记录充分的细胞毒性药物为烷化剂和拓扑异构酶抑制剂。<sup>5,8,9</sup> 抗代谢药物（如嘌呤类似物氟达拉滨）治疗也与淋巴增生性疾病患者的治疗相关 MDS/AML 相关，尤其是当

与烷化剂联合给药。<sup>11,12</sup> 在自体造血细胞移植（HCT）前给予放疗，尤其是在清髓治疗背景下（例如，全身照射或放射免疫治疗），也可能增加治疗相关 MDS/AML 的风险。<sup>13,14</sup> 治疗相关 MDS/AML 的病程通常为进展性，对常规细胞毒性治疗的耐药性可能高于新发 MDS/AML 病例。<sup>9</sup> 重要的是，已证实治疗相关 AML 患者的临床结局（在无复发生存期 [RFS] 和总生存期 [OS] 方面）显著劣于新发病例患者，<sup>8,15</sup> 治疗相关急性早幼粒细胞白血病（APL）亚型患者除外<sup>7,16</sup> 或有利风险的核心结合因子（CBF）易位。在治疗相关 AML 人群中，具有不良细胞遗传学的患者比例倾向于更高。即使在核型良好的亚组中，治疗相关 AML 患者往往表现不佳。

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN 指南）AML 专家组<sup>®</sup> 每年召开会议，更新成人 AML 的诊断和治疗建议。这些建议是基于对最近发表的临床试验的回顾，这些临床试验使治疗有了显著的改善，或产生了关于可能具有预后重要性的生物学因素的新信息。

## 文献检索标准和指南更新方法

在本版 NCCN 指南更新之前<sup>®</sup> 对于 AML，使用以下检索词对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获得自上一版指南更新以来发表的 AML 关键文献：急性髓系白血病 **or** 急性早幼粒细胞白血病。选择 PubMed 数据库的原因是其仍然是医学文献和索引同行评审生物医学文献中使用最广泛的资源。<sup>17</sup>

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；荟萃分析；随机对照试验；系统综述；和验证研究。

来自关键 PubMed 文章的数据以及被认为与这些指南相关并由专家小组讨论的其他来源的文章已被纳入该版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于小组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN 指南开发和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

## 初步评价

AML 的初步评价有 2 个目的。首先是基于既往毒性暴露、前期骨髓发育不良以及核型和分子异常等因素表征疾病过程，这些因素可能提供影响化疗反应性和复发风险的预后信息。第二个目的关注患者特异性因素，包括评估可能影响个体耐受化疗能力的合并症。在决定治疗时，应考虑疾病特异性和个体患者因素。

## 检查

疑似 AML 的评估和初步检查包括全面的病史和体格检查。实验室评价包括全面的代谢检查以及全血细胞计数（包括血小板）和白细胞分类计数

(WBC)。血清尿酸和乳酸脱氢酶具有预后相关性，应进行评估。<sup>18,19</sup> 骨髓组织活检和穿刺分析（包括免疫表型和细胞化学）以及细胞遗传学分析（核型荧光原位杂交 [FISH]）对于 AML 的风险分层和指导治疗是必要的。一些基因突变与一个患者亚组（2A 类）的特定预后相关，并可能指导治疗决策（2B 类）。目前，*c-KIT*, *FLT3*-ITD, *FLT3*-全膝关节置换术, *NPM1*, *头抱吡肟*, *IDH1/IDH2*, *RUNX1*, *ASXL1*和 *TP53* 均纳入本组。所有患者均应检测这些基因的突变，可获得多重基因 panel 和新一代测序 (NGS) 分析，以制定更全面的预后评估。<sup>20</sup> *FLT3*理想情况下，应迅速获得突变状态，以允许添加 *FLT3*抑制剂（米哚妥林），前期强化化疗第 8 天。

最近的研究报道了一些分子异常对 AML 患者预后的影响（见 *分子标志物和风险分层*）。根据机构实践，在诊断或复发时应获得足够的骨髓进行分子学研究。应咨询当地病理学家，讨论优化样本采集和保存的方法。如果患者的治疗中心无法进行分子学检测，建议在进行骨髓评价前在外部参考实验室进行评价或转移至其他机构。来自外周血的循环白血病原始细胞也可用于检测患者的分子异常。

髓外表现，包括中枢神经系统 (CNS) 疾病，在 AML 患者中并不常见。但是，如果怀疑髓外疾病，建议进行 PET/CT。就诊时有明显 CNS 体征或症状的患者，应采用适当的影像学技术进行评价，如 x 线、CT 或 MRI 检查

检测颅内出血、软脑膜疾病或脑或脊髓中的占位病变。如果怀疑 CNS 出血，建议进行无造影剂的脑部 CT 检查。如果怀疑白血病性脑膜炎，建议进行脑部 MRI 造影。但是，如果症状持续存在，并排除出血和肿块/病变，一旦凝血病得到纠正，可获得充分的血小板支持，并且通过开始全身治疗循环疾病已被清除，则患者应接受腰椎穿刺（LP），以达到诊断和可能的治疗目的。AML 患者诊断时无需常规筛查 LP。然而，对于 CNS 疾病高风险患者，如单核细胞分化或高 WBC 计数 (> 40,000/mcL) 患者<sup>21</sup> 在就诊时，诊断性 LP 应视为缓解状态记录的一部分。对于单核细胞分化、混合表型急性白血病 (MPAL)、诊断时 WBC 计数 > 40,000/mcL、高风险 APL 或髓外疾病患者，尤其是未接受高剂量阿糖胞苷 (HiDAC) 的患者（即老年患者），应在首次巩固治疗前的首次缓解时考虑筛选 LP。对于表现为无明显骨髓疾病的孤立性髓外疾病（目前称为髓系肉瘤，历史上称为粒细胞肉瘤或绿色瘤）的患者，初始治疗仍应以全身诱导化疗为主。在紧急情况下，放疗或手术切除可与全身化疗结合；然而，如果有任何需要，这些治疗方式应最佳推迟至计数恢复后，以避免过量毒性。

在许多白血病患者中，凝血病在就诊时很常见；因此，作为初始评价的一部分，在进行任何侵入性操作之前，通过评价凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和纤维蛋白原活性来筛查凝血病是标准临床实践。应根据以下情况确定是否需要心脏评价（例如，超声心动图或多门核素血管造影术 [MUGA] 扫描）

个体风险因素。有心脏病史或症状、既往暴露于心脏毒性药物或胸部辐射或年龄较大的患者应接受超声心动图检查。在其他方面无症状且无心脏病史的年轻患者中，可考虑进行超声心动图检查。在急性病患者中，不应因超声心动图而延迟治疗。一项在 76 例接受心脏疾病筛查的癌症患者中开展的小型研究仅发现了 4 例心脏异常患者。在这 4 例患者中，心脏疾病的存在并没有改变疗程。<sup>22</sup>

应在考虑接受同种异体 HCT 的所有新诊断 AML 患者中进行人类白细胞抗原 (HLA) 分型。建议对年龄不超过 80 岁的患者或根据机构实践不具有以下特征的患者进行家庭成员的 HLA 分型

应扩大有利风险的细胞遗传学和组织分型，以包括替代供体搜索。在存在任何不利风险的患者中，应在患者接受诱导化疗而不是等待获得缓解时开始寻找供体。对于风险不利的患者，建议早期转诊至移植中心。

### 诊断

最初，AML 的分类系统是由法美英 (FAB) 系统定义的，该系统依靠细胞化学染色和形态学将 AML 与急性淋巴细胞白血病 (ALL) 分开，并根据髓系和单核细胞分化程度对疾病进行分类。1999 年，WHO 开发了一种新的分类系统，结合了细胞遗传学信息和骨髓发育不良的证据，以完善可能定义治疗策略的预后亚组。<sup>23</sup> 在从 FAB 系统向 WHO 分类的转变过程中，定义高级别 MDS 和 AML 的原始细胞百分比阈值降低。FAB 分类已设置阈值

在高分级 MDS 和 AML 之间，原始细胞占 30%，而 WHO 分类将诊断 AML 的阈值降低至原始细胞的 20% 或更多。这种变化是基于以下发现：FAB MD S 亚组“难治性贫血伴转化中原始细胞增多 (RAEB-T)”（定义为原始细胞占 20%-30% 的患者）的生物学行为（和生存结局）与原始细胞占 30% 以上的患者相似。在适当的临床环境中，WHO 分类系统进一步允许在 t (15; 17)、t (8; 21) 和 inv (16) 或 t (16; 16) 的异常造血和特征性克隆性结构细胞遗传学异常患者中诊断 AML，而不考虑骨髓原始细胞的百分比。

2003 年，国际诊断、疗效标准标准化工作组接受细胞化学和免疫表型 WHO 标准作为诊断 AML 的标准，包括根据形态学报告骨髓增生异常。<sup>24</sup> 然而，没有证据表明骨髓发育不良是一个独立的风险因素，因为它经常与低风险细胞遗传学相关。

2008 年，WHO 修订了 AML 的诊断和缓解标准，纳入了相互易位/倒位产生的额外复发性基因异常，以及已发现具有预后影响的一些分子标志物的新的临时类别。<sup>25</sup> 此外，除了以前确认的 t (8;21) (q22;q22) ;inv (16) (p13;q13) (临时实体) ;inv (16) (p13;q22) 或 t (16;16) (p13.1;q22) ; 和 t (15;17) (q22;q12) [APL 亚型] 外，还将伴有复发性基因异常的 AML 类别扩大到包括：t (9;11) (p22;q23)、t (6;9) (p23;q34) (临时实体)、inv (3) (q21 q26.2) 或 inv (3;3) (q21;q26.2) (临时实体) 和 t (1;22) (p13;q13) (临时实体)。其他临时实体包括分子异常的 AML，如突变的核磷蛋白 (NPM1) 或 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CEBPA) 基因（关于这些基因病变的进一步信息是

稍后提供）。<sup>25</sup> 2016 年，WHO 将复发性基因异常扩大至包括两个暂定类别，AML 与 BCR-ABL1 重排和 AML 伴 RUNX1 突变。AML 伴 BCR-ABL1 重排罕见新发可能从需要酪氨酸激酶抑制剂治疗中获益的 AML。AML 伴 RUNX1 突变与较差的预后相关。

根据 2016 年 WHO 分类，根据骨髓或外周血中存在 20% 或以上的原始细胞诊断为 AML。在适当的临床环境中，对于具有复发性细胞遗传学异常包括 t (15; 17)、t (8; 21)、t (16; 16) 或 inv (16) 或相应转录本的患者，原始细胞 < 20% 可诊断为 AML。AML 的准确分类除分子遗传学分析外，还需要采用免疫组化、细胞化学或两者结合的多学科诊断研究。NCCN AML 专家组建议，可根据个体机构病理科的判断使用补充诊断技术。一些病例仍可显示白血病细胞上髓系和淋巴系抗原表达的证据，被定义为谱系不明确的急性白血病。进一步细分为急性未分化白血病、MPAL 伴 BCR-ABL1 重排，MPAL 伴重排 KMT2AMPAL 具有未另行说明的 B 细胞/骨髓特征，MPAL 具有未另行说明的 T 细胞/骨髓特征。两个谱系的细胞化学和/或免疫表型特征在同一细胞上的表达被定义为双表型，而谱系特异性特征在不同白血病细胞群上的表达被称为双线性。由于不明确谱系的急性白血病罕见（根据 2016 年 WHO 分类定义），应咨询有经验的血液病理学家。

诊断时存在的分化抗原的异常表达可能允许在根据常规形态可能显示正常的随访样本中通过流式细胞术追踪残留原始细胞。使用免疫表型和分子标志物监测成人 AML 的可测量（也称为微小）残留病（MRD）尚未被广泛纳入缓解后监测策略，APL 患者除外。然而，正在进行的研究正在将所有 AML 患者的 MRD 监测推向前沿（见 *MRD 监测的作用*）。

### 细胞遗传学和风险分层

尽管在新发 AML 患者中开始治疗时细胞遗传学信息通常未知，但核型代表了预测缓解率、复发风险和 OS 结局的唯一最重要的预后因素。这些指南采用的细胞遗传学风险类别主要是基于对主要协作组试验的大型数据集的分析（见 *欧洲非 APL AML 遗传学白血病 net 风险分层在算法中*）。<sup>26-28</sup> 在对英国医学研究委员会（UK MRC）AML 10 试验中入组的儿童和成人 AML 患者（n = 1612）的数据分析中，具有良好、中等和不良风险细胞遗传学者的 5 年生存率分别为 65%、41% 和 14%。<sup>27</sup> 在一项 III 期西南肿瘤协作组（SWOG）/东部肿瘤协作组（ECOG）组间研究（n = 609）中接受治疗的成人患者的数据审查中，具有有利、中等和不良风险细胞遗传学者的 5 年生存率分别为 55%、38% 和 11%。<sup>28</sup> 同样，在一项对接受癌症和白血病 B 组（CALGB）方案（n = 1213）治疗的成人 AML 患者进行的回顾性审查中，细胞遗传学良好、中等和低风险患者的 5 年生存率分别为 55%、24% 和 5%。<sup>26</sup> AML 11 试验具有相似的结果，有利、中等和低风险细胞遗传学的 5 年生存率为 34%，

分别为 13% 和 2%。<sup>29</sup> 最后一项研究纳入了老年患者人群，认为这归因于所有组的总体生存率较低。

在诊断时获得足够的骨髓或外周血样本对最常见异常进行全核型分析和 FISH 细胞遗传学分析的重要性怎么强调也不过分。尽管对常见细胞遗传学异常的 FISH 研究可能允许快速筛查，以确定有利或不利的风险组，但还需要额外的检测来提供促成风险的遗传因素的全貌（见 *分子标志物和风险分层*）。

AML 中常染色体单体的存在已成为与极差预后相关的重要预后因素。<sup>30-32</sup> 来自 3 项大型研究的数据已确定单体核型（定义为  $\geq 2$  个常染色体单体，或具有额外结构异常的单个单体）为不利细胞遗传学预后因素的子集。尽管复杂核型（ $\geq 3$  个克隆细胞遗传学异常）和单体 5 或单体 7 被归类为高风险/不良细胞遗传学，但发现存在单体核型会进一步对高风险组的不良预后产生影响。该高风险亚组首次在 Dutch-Belgian-Swiss 协作组（HOVON/SAKK）进行的联合研究中发现，该研究评价了 60 岁或以下 AML 患者中细胞遗传学与 OS 结局之间的相关性（n = 1975）。单染色体核型患者的 4 年 OS 率为 4%，而复杂核型（但无单染色体核型）患者的 4 年 OS 率为 26%。<sup>30</sup>

这些结果在其他大型协作组研究的后续分析中得到证实。在对接受 SWOG 方案治疗的患者（n = 1344；年龄 16-88 岁）的数据分析中，发现 13% 的患者具有单体核型；几乎所有这些病例（98%）

发生在不良细胞遗传学类别中。<sup>31</sup> 单染色体核型的发生率随年龄增长而增加，从 30 岁或以下患者的 4% 增加到 60 岁以上患者的 20%。在细胞遗传学不良的患者中，具有单染色体核型的患者亚组的 4 年 OS 率为 3%，而无单染色体核型的亚组为 13%。在 7 号单体患者中，单体核型似乎不影响结果（4 年 OS，0%–3%）；*inv* (3)/*t* (3; 3) 和 *t* (6; 9) 患者以及无单体核型患者的 4 年 OS 率分别为 0% 和 9%。<sup>31</sup> 在一项回顾性研究中，评估了单染色体核型对 GOELAMS 试验中治疗的细胞遗传学不良的老年患者（年龄 > 60 岁；n = 186）的预后影响，与无此异常的患者相比，具有单染色体核型的患者的 2 年 OS 率显著降低（7% vs. 22%；*P* < .0001）。在复杂核型患者亚组中观察到相似的结局。<sup>32</sup>

这些研究表明，独立于其他不利的细胞遗传学因素的单染色体核型导致极差的预后。在 NCCN 指南中，基于细胞遗传学，将存在单体核型纳入 AML 的不良风险类别（参见 *欧洲非 APL AML 遗传学白血病 net 风险分层* 在算法中）。

### 分子标志物和风险分层

中危细胞遗传学类别是 AML 中异质性最高的一组，因为它包含了正常核型 AML

(NK-AML) 无大体结构异常和结构改变，认为风险不差或不利。基于对大型协作组研究数据的回顾性分析，40%–50% 的新发 AML 患者核型正常，根据生存期测量，这与中等风险相关

结局。<sup>26,27</sup> 然而，即使在 NK-AML 患者中，临床结局也具有异质性。

识别具有预后和治疗影响的突变使所有 AML 病例的分子分析成为诊断检查的标准部分。除了基本的细胞遗传学分析，新的分子标记可以帮助完善预后组，特别是在具有正常核型的患者中。这些标志物包括 *NPM1*、FMS 样酪氨酸激酶 3 (*FLT3*)，*头胞吡肟*、异柠檬酸脱氢酶 1 和 2 (*IDH1/2*)，DNA（胞嘧啶-5）-甲基转移酶 3A (*DNMT3A*) 和 *试剂盒*，*TP53*，*RUNX1* 和 *ASXL1* 基因突变。<sup>33–45</sup> 这些分子标志物的检测目前可在商业参考实验室和转诊中心获得。因此，医生与当地病理学家协商如何从诊断时开始优化样本采集，用于后续分子诊断检测非常重要。也可能建议检测其他突变。

### *NPM1* 突变

事件 *NPM1* 基因编码细胞核仁内的穿梭蛋白。28%–35% 的 AML 病例发生该基因的突变。<sup>43,46,47</sup> 事件 *NPM1* 已证明突变与 NK-AML 相关，报告的频率为 48%–53%。<sup>35,41,48</sup> 隔离 *NPM1* 与 NK-AML 和野生型患者相比，定位于细胞质的突变可提供更高的完全缓解 (CR) 率，并改善无事件生存期 (EFS) 和 OS。<sup>3</sup> *NPM1* 产生与具有良好细胞遗传学（例如 CBF AML）的患者相似的结局。<sup>35,36,41,43,44</sup>

### *FLT3* 突变

事件 *FLT3* 基因编码参与造血的受体酪氨酸激酶。激活的两个主要类别 *FLT3* 在 AML 患者中发现了突变，包括内部串联重复 (ITD) 和酪氨酸激酶结构域 (TKD) 点突变。<sup>49–54</sup> *FLT3* 大约 30% 的病例发生 ITD 突变，更多还原



常见*FLT3*-约 10% 的患者发生 TKD 突变。<sup>33, 37, 48, 53-57</sup> 大量研究表明, *FLT3*-与以下患者相比, AML 患者的 ITD 突变导致缓解持续时间缩短(例如, CR 患者的无病生存期 [DFS] 缩短)和生存结局较差野生型*FLT3*。<sup>33, 37, 50, 51, 53, 55, 56, 58</sup> 以下患者中*FLT3*-ITD 和 NK-AML, 自诊断起的中位 OS 范围为 6-12月。<sup>33, 37, 53, 56</sup>

有趣的是, 一项在 NK-AML 患者中开展的研究显示, 以下患者的预后更差*FLT3*-不含野生型的 ITD 突变*FLT3*, 与有*FLT3*-野生型 ITD 突变*FLT3*在第二个等位基因中。以下患者的中位 OS*FLT3*-不存在野生型的 ITD 突变*FLT3*仅为 7 个月, 而野生型为 46 个月*FLT3*伴或不伴*FLT3*-ITD。<sup>53</sup> 事件*FLT3*-TKD 突变主要独立于*FLT3*-ITD 突变, 最常见的是 TKD 的 D835 残基突变。尽管存在*FLT3*-在一些研究中, TKD 突变显示与缓解持续时间缩短(例如 DFS 降低)和 OS 结局降低相关,<sup>37, 50, 54, 57</sup> 其他研究报告无以下影响*FLT3*-TKD 对预后的影响<sup>48, 58, 59</sup> 或甚至 OS 结局有利*FLT3*-TKD 突变。<sup>60</sup> 在英国 MRC 的后一项研究中, 伴或不伴*FLT3*-TKD 突变分别为 53% 和 37%。水平较高的患者*FLT3*-TKD 突变 (> 25%) 与突变水平较低的患者相比, 5 年 OS 率显著较高, 显示 OS 率与无*FLT3*-TKD 突变 (71%vs. 37%; 校正  $P = .004$ )。<sup>60</sup>

这些研究的不一致结果可能是重要差异的结果, 如患者基线特征、存在并发基因病变(例如, *NPM1*、*CEBPA*突变), 或包含 APL 亚型。研究表明, *FLT3*-TKD 突变可

发生在预后良好的患者亚组中*NPM1*或 *头胞吡肟*突变。<sup>48, 59</sup> 此外, *FLT3*-TKD 突变是唯一的遗传畸变, 或与 t (15; 17)/早幼粒细胞白血病 (PML)-维甲酸受体  $\alpha$  (RARA) (APL 亚型的基础病变) 同时发生, 或与*FLT3*-ITD (*FLT3*双突变) 与较差的结局相关。<sup>48, 59</sup>

### ***CEBPA* 突变**

另一个与预后相关的突变是*头胞吡肟*基因, 在粒细胞的分化中起关键作用的转录因子。<sup>39</sup> 突变*头胞吡肟*在 7%-11% 的 AML 患者(或 13%-15% 的 NK-AML 患者)中有报道, 与野生型相比, 在缓解持续时间和 OS 结局增加方面, 与有利的结局(与 CBF 易位患者相似)相关*头胞吡肟*。<sup>38, 47, 48, 61-63</sup> 发现的一个警告是 OS 获益*头胞吡肟*在双突变的患者中观察到*头胞吡肟*但不适用于基因单一突变者。本研究中报告的以下患者的 8 年 OS 率双突变阳性、单突变和野生型*头胞吡肟*基因分别为 54%、31% 和 34%。<sup>62</sup> 修订后的 2016 年 WHO AML 分类重新定义了突变*头胞吡肟*表明双等位基因(双)突变而非单突变与预后改善相关。<sup>64</sup>

### ***IDH1/2* 突变**

突变*IDH1*在 6%-9% 的 AML 病例中报告, 在 NK-AML 患者中的频率更高(8%-16%)。<sup>47, 65-70</sup> *IDH1*发现突变与 NK-AML 同时发生, 且*NPM1*突变。<sup>65-68, 70</sup> 此外, 这些突变与野生型相关*头胞吡肟*以及不存在*FLT3*异常。<sup>68</sup> 已发表的关于以下疾病预后影响的报告的结果*IDH1*突变一直不一致。尽管一些研究显示*IDH1*

考虑所有因素时，OS 突变 碘缺乏病突变（*IDH1*和*IDH2*合并）或在总体患者人群中，<sup>65-68</sup> *IDH1*突变与有利或中等风险疾病的 NK-AML 患者亚组中显著较差的结局相关。<sup>65,68,70</sup> 在年龄小于 60 岁的有利风险 AML 患者亚组中（*NPM1*无突变*FLT3*-ITD），*IDH1*突变与 5 年 DFS 率显著下降相关（42%vs. 59%； $P = .046$ ）和与以下患者相比 OS 率下降的趋势（50%vs. 63%）

野生型 碘缺乏病。<sup>68</sup> 在另一项研究中，碘缺乏病突变（*IDH1*和*IDH2*合并）与显著较差的 5 年 RFS 率相关（37%vs. 67%； $P = 0.02$ ）和 OS 率（41%vs. 65%； $P = .03$ ）在有利风险 AML（NK-AML 伴*NPM1*无突变*FLT3*-ITD）。<sup>70</sup> 当*IDH1*和*IDH2*单独分析突变，尽管每个亚组的患者数量较少，仅 RFS 分析达到统计学显著性。<sup>70</sup> *IDH1*突变也与中危 NK-AML 患者亚组中较差的 EFS 和 OS 结局相关（野生型*NPM1*无 *FLT3*-ITD）。<sup>65</sup> 突变 *IDH2*有报道在 8%~12% 的 AML 患者，<sup>47,65,66,70,71</sup> 在 NK-AML 患者中频率较高，为 19%。<sup>68</sup> 存在 *IDH2*突变与 *IDH1*几乎所有病例均发生突变。<sup>65,66,68</sup> 已在 R172 和 R140 中发现突变。*IDH2*基因，R140 突变发生更频繁。<sup>68,70,71</sup> 有趣的是，*IDH2*-R172 突变似乎与 *NPM1*突变和 *FLT3*-ITD。<sup>68,70,71</sup>

关于以下疾病预后影响的报告 *IDH2*突变也一直不一致。一些研究报道缺乏预后价值的 *IDH2*突变，<sup>65,66,70</sup> 而其他研究报告了有利的结局 *IDH2*突变。<sup>47,71</sup> 在一项研究中，发现了 *IDH2*突变和以下患者亚组的预后较差

NK-AML 和其他有利风险（*NPM1*无突变 *FLT3*-ITD）。<sup>70</sup> 然而，在另一项研究中，*IDH2*突变（限于 *IDH2*-R140）与整体研究人群中生存率的改善相关，并且在具有良好风险的患者亚组中（中度风险 AML 伴*NPM1*无突变*FLT3*-ITD）。<sup>47</sup> 在后一个亚组中，存在 *IDH1*或 *IDH2*与以下患者相比，突变与 3 年 OS 率显著增加相关*NPM1*无突变*FLT3*-ITD 和不存在 *IDH1*或 *IDH2*突变（89%vs. 31%； $P < .0001$ ）。这些结果似乎提示，在不伴 *FLT3*-ITD，*NPM1*突变仅在同时存在时才提供生存获益 碘缺乏病突变。<sup>47</sup> 上述研究的矛盾结果需要进一步研究。

#### ***DNMT3A* 突变**

事件 *DNMT3A* 18%~22% 的 AML 患者报告有突变，<sup>47,72,73</sup> 在 NK-AML 患者中的频率为 29%~34%。<sup>74-76</sup> R882 是最常见的突变残基。还观察到该突变与 *NPM1* 突变和 *FLT3* 突变。<sup>73,75,76</sup> 关于以下疾病预后意义的的数据 *DNMT3A* 到目前为止，突变一直是相互矛盾的。在总体 AML 人群和中度风险患者中开展的一些研究报告，以下指标无显著影响 *DNMT3A* 生存结局突变，<sup>47,75</sup> 而其他研究显示在总体人群或特定人群中存在不良预后效应亚组。<sup>72-74,76</sup> 研究显示，以下患者的 OS 结局显著降低 *DNMT3A* 突变与携带野生型基因的患者相比（中位 OS，12-21 个月 vs. 40-41 个月）。<sup>72,73</sup> OS 显著降低 *DNMT3A* 在野生型 NK-AML 患者亚组中也报告了突变 *NPM1* 有或无 *FLT3*-ITD，或 *NPM1* 存在突变 *FLT3*-ITD，但不在有利亚组中 *NPM1* 无突变 *FLT3*-ITD。<sup>73</sup> 一项研究报道，在年轻的 NK-AML 患者（年龄 < 60 岁）中，存在 *DNMT3A* 突变为

与野生型基因相比，与 OS 显著下降相关（5 年 OS 率，23%vs. 45%； $P = .02$ ）。<sup>76</sup> 另一项研究还表明，在年轻的 NK-AML 患者（年龄 < 60 岁）中，一种 *DNMT3A* 突变与 DFS 显著降低相关

（3 年发生率，20%vs. 49%； $P = .007$ ）和 OS 下降的趋势。<sup>74</sup> 在后一项研究中，非 R882*DNMT3A* 突变与 60 岁以下患者的不良结局显著相关，但与 R882 突变无关；相反，*DNMT3A*-60 岁及以上患者的 R882 突变（但非 R882 突变）与 DFS 显著下降相关（3 年率，3%vs. 21%； $P = .006$ ）和 OS（3 年发生率，4%vs. 24%； $P = .01$ ）。<sup>74</sup> 作者得出结论，预后相关性 *DNMT3A* 突变可能取决于年龄和突变类型。目前，*IDH1* 或 *IDH2* 和 *DNMT3* 具有其他分子改变的突变需要进一步研究以确定 NK-AML 患者的预后价值。尽管商业检测可用于 *FLT3* 和 *头孢吡肟*，大多数其他基因突变不可用于研究环境以外的检测。与对结果产生不利影响相关的其他候选基因为 *TET2* 和 *RUNX1*。<sup>77, 78</sup>

### 试剂盒突变

*试剂盒* 据报道，大约 20% 的 CBF AML 患者存在突变。<sup>40, 79</sup> 研究表明，*试剂盒* 突变与 t (8; 21) 患者的缓解持续时间缩短（例如，EFS 和 RFS）和 OS 缩短相关。<sup>34, 40, 42, 79</sup> 然而，CBF AML 上 *KIT* 突变与 inv (16) 的相关性不如 t (8; 21) 的数据清楚，一些研究显示没有相关性。<sup>34, 79, 80</sup> 在一项来自德国-奥地利 AML 研究组，在前瞻性试验中接受治疗的 CBF AML 患者（ $n = 176$ ）中评价了继发性基因病变的频率和预后影响。<sup>81</sup> 39% 的患者发现继发性染色体异常，最常见的异常是 22 三体（18%）、8 三体（16%）和 7q

缺失（5%）。84% 的患者发现继发性基因病变，包括突变在 *RAS* (53%；美国国家呼吸学会 in 45%；*KRAS* in 13%)，*试剂盒* (37%) 和 *FLT3* (17%；*FLT3*-TKD 占 14%；*FLT3*-ITD 为 5%；两者均有 2%) 存在突变。此外，25% 的患者有其中一种以上的突变。突变 *试剂盒* 和 *AS* 不太可能同时发生，而突变在 *试剂盒* 和 *FLT3* 36% 的患者同时发生。<sup>81</sup> 在这些继发性基因病变中，*试剂盒* 在多变量分析中，突变和 22 三体是预测 RFS 的显著独立因素；*FLT3* 突变、22 三体和 8 三体是 OS 的显著独立预测因素。<sup>81</sup> 这些研究证明了继发性基因突变在其他有利风险 CBF AML 患者预后分类中的重要性（见 *欧洲非 APL AML 遗传学白血病 net 风险分层在算法中*）。

### *MLL* 突变

混合系白血病基因 (*MLL*；也称为 *HRX* 或 *ALL-1*) 位于染色体 11q23 上，最初被认为是 AML 和 ALL 染色体易位的复发位点。<sup>82, 83</sup> 在 1897 例 AML 病例的一个系列中，11q23 *MLL* 重排率为 2.8%，治疗相关 AML 中重排率显著高于新发 AML (9.4%vs. 2.6%， $P < .0001$ )。<sup>84</sup> 频率 *MLL* 60 岁以下患者的重排率也显著增高 (5.3%vs. 0.8%， $P < .0001$ )。<sup>84</sup> 根据融合伴侣，11q23 *MLL* 重排与中至不良预后相关。<sup>85-87</sup> NK-AML 的特征是部分串联重复在 *MLL* 基因 (*MLL*-PTD)，<sup>88-90</sup> 和 *MLL*-PTD 与 OS 减少相关。<sup>47</sup>

### *RUNX1* 突变

runt 相关转录因子 1 (*RUNX1*) 基因，编码一个髓样转录因子，在大约 10% 的新发 AML 病例及相关不良预后。<sup>91-93</sup> 在一项新诊断的 AML 成人患者 ( $n = 2439$ )，*RUNX1* 突变

与年龄大、男性、未成熟更多还原 形态学和继发性 AML 进展 来自 MDS。<sup>92</sup> *RUNX1*突变经常与表观遗传修饰因子同时发生*ASXL1*, *IDH2*, *KMT2A*和*EZH2*。<sup>92</sup> 在一项研究中考察了多重*RUNX1*野生型突变和丢失*RUNX1*在 AML 中, 均为野生型缺失*RUNX1* (OS, 5 个月) 且 $\geq 1$ *RUNX1*突变 (14 个月) 与 1 相比对预后不利影响*RUNX1*突变 (22 个月; *P* 分别  $< .002$  和  $.048$ )。<sup>94</sup>

### ASXL 突变

事件附加性鸡冠样 1(*ASXL1*) 基因, 位于染色体带 20q11 上, 编码三胸和多梳 (ETP) 基因家族, 具有转录功能。<sup>95,96</sup> *ASXL1*约 5%–36% 的新发患者报告了突变急性髓系白血病病例,<sup>94,97–100</sup> 且与疗效不佳有关。<sup>47,96,99</sup> 在对成人 AML 患者外周血样本的分析中 ( $n = 423$ ), *ASXL1*与年龄小于 60 岁的患者相比, 在老年患者 ( $\geq 60$  岁) 中观察到突变更常见 (分别为 16.2%vs. 3.2%;  $P < 0.001$ )。老年患者, *ASXL1*突变与野生型显著相关*NPM1*, *FLT3*-ITD 突变, 突变*头胞吡肟*和较低的存活率。<sup>96</sup> 一项分析年轻成人 AML 患者 (范围 18–61 岁) 的大型系列研究也观察到*ASXL1*突变与年龄较大有关 ( $P = .0001$ ) 和 EFS 和 OS 降低。<sup>101</sup> 在本研究中, *ASXL1*突变也与*RUNX1* ( $P = .0001$ )。<sup>101</sup> 在另一项分析基于突变的生物学和预后亚组的研究中*ASXL1*, 运行 *x1*, *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*和*TP53* 在伴有骨髓增生异常相关变化的 AML 患者中 ( $n = 125$ ), *ASXL1*( $n = 26$ ; 21%) 和*TP53* ( $n = 28$ ; 22%) 独立与较短的 OS 相关 (HR, 2.53; 95%CI, 1.40 – 4.6;  $P = .002$ )。<sup>102</sup>

### TP53 突变

*TP53* 在大约 12%–13% 的 AML 病例中报告了突变, 并且与不利的风险和不良结局相关。<sup>20,103,104</sup> *TP53* 突变也最常见于核型复杂的 AML。<sup>103</sup> 然而, 在治疗相关 AML 中, *TP53* 突变更常与单染色体核型相关, 并与 5 号和 7 号染色体的异常相关。<sup>103</sup> 在治疗相关 AML 中, *TP53* 突变约为 23%。<sup>93</sup> 在一项包括 858 例 AML 病例的不同血液系统恶性肿瘤的大型分析中, *TP53* AML 病例中分别有 7% 和 1% 观察到突变或缺失, 两者*TP53* 在 5% 的病例。<sup>104</sup> *TP53* 与  $< 60$  岁的患者相比, 突变在老年患者 ( $\geq 60$  岁) 中显著更常见 (9%vs. 2%,  $P < .001$ )。<sup>104</sup> 有趣的是, 与*TP53* 缺失, *TP53* 突变对 AML 的生存期产生不利影响 (分别为 36 个月和 9 个月;  $P < 0.001$ ), 表明评价两种突变的重要性*TP53* 突变和缺失状态。<sup>104</sup>

### 基因突变的分类和预后相关性

NCCN AML 专家组采纳了 2017 年欧洲白血病网络 (ELN) 关于风险分层的建议。<sup>105</sup> 因此, NCCN 和 ELN 均对 NK-AML 和突变的患者进行分类*NPM1*或*头胞吡肟* (无*FLT3*-ITD) 具有有利风险。<sup>105,106</sup> 具体而言, 突变的 NK-AML 患者*NPM1* (无*FLT3*-ITD 或等位基因比率较低 [ $< 0.5$ ] 的*FLT3*-ITD [*FLT3*-ITD 低]) 或具有分离的双等位基因*头胞吡肟*突变被归类为具有有利风险<sup>105</sup> (参见欧洲非 APL AML 遗传学白血病 net 风险分层在算法中)。在之前的 ELN 指南中, 对中间 I 和中间 II 风险组进行了区分。<sup>107</sup> 一项评价 ELN 风险分类预后价值的分析 (基于德国 AML96 研究的数据) 显示, 对于 60 岁及以下的患者, 中间 I 组的中位 RFS 短于

中间 II 组（分别为 7.9 个月和 39.1 个月）。在 60 岁以上患者中，未观察到重大差异（分别为 9.6 个月与 11.6 个月）。<sup>106</sup> 在本分析中，在年龄为 60 岁及以下的患者中，中间 I 组和中间 II 组之间的中位 OS 没有广泛分开（分别为 13.6 个月和 18.7 个月）；在年龄大于 60 岁的患者中，两个中间组之间的中位 OS 相似（分别为 9.5 个月和 9.2 个月）。<sup>106</sup>

在另一项研究中，中间 I 组中年龄小于 60 岁的患者显示 OS 长于中间 II 组；在年龄大于 60 岁的患者中，2 个中间组之间的 OS 相似。<sup>108</sup> 基于这些数据，ELN 在 2017 年更新中简化了中度风险组。<sup>105</sup> NCCN 和 ELN 均对同时发生突变的 NK-AML 患者进行分类 *NPM1* 和高等位基因比率 ( $\geq 0.5$ ) *FLT3-ITD* (*FLT3-ITD*<sup>高</sup>) 和野生型者 *NPM1* 无 *FLT3-ITD* 或伴 *FLT3-ITD*<sup>低</sup> (无不良风险基因病变) 为中度风险 AML。此外，t (9; 11) (p21.3; q23.3) 患者，*MLL3-MLL* 以及其他既不属于有利也不属于不良类别的细胞遗传学异常被认为具有中度风险疾病。NCCN 和 ELN 均对野生型患者进行分类 *NPM1* 和 *FLT3-ITD*<sup>高</sup> 突变 *TP53* 突变 *RUNX1* 或突变 *ASXL1* 风险低。<sup>105, 106</sup> 然而，突变 *RUNX1* 或 *ASXL1* 如果它们与有利风险的 AML 亚型同时发生，不应作为低风险的预后标志物。欧洲非 APL AML 遗传学白血病 net 风险分层在算法中)。

从早期的讨论中可以看出，NK-AML 患者可能表现为多种分子异常。*NPM1* 突变可与 *FLT3-ITD*，以及同时具有两种基因病变的患者的结局与孤立性 *FLT3-ITD* 突变。<sup>35, 41</sup> 因此，*NPM1* 突变仅在

不存在 *FLT3-ITD*。<sup>48</sup> 同样，观察到的 OS 结局获益 *头胞吡肟* 突变似乎在同时存在的情况下丢失 *FLT3-ITD*。<sup>62</sup> 如前所述，研究表明 *FLT3* 存在以下情况的 TKD *FLT3-ITD* 与预后较差相关。相比之下，*FLT3* 在以下情况下，TKD 可能与额外良好预后相关 *NPM1* 或 *头胞吡肟* 突变。<sup>59</sup> 系统综述和在年龄小于 60 岁的 NK-AML 患者中进行的荟萃分析进一步确定了这些标志物的预后作用。<sup>45</sup> OS 和 RFS 可预测不良预后 *FLT3-ITD* (HR 分别为 1.86 和 1.75) 和预后良好 *NPM1* (HR 分别为 0.56 和 0.37) 和 *头胞吡肟* (HR 分别为 0.56 和 0.42)。

以下各项的临床意义 *FLT3* APL 患者的突变仍存在争议。*FLT3-ITD* 与 APL 相关的几种血液学特征 (例如，WBC 计数较高、纤维原水平降低、Sanz 风险评分较高) 的发生率较高相关。<sup>109, 110</sup> 然而，仍然缺乏数据来支持 *FLT3-ITD* 对 OS 和复发率的影响。<sup>109, 111, 112</sup> 尽管单独的突变状态可能不能反映患者结局，但 OS 和 EFS 有下降趋势，且更高 *FLT3-ITD* 突变负荷提示有必要进一步研究阐明该突变的临床意义。<sup>112</sup> 相反，*FLT3-TKD* 与 APL 的血液学特征无关，研究未显示与以下因素的相关性 *FLT3-TKD* 开启结局。<sup>109, 110, 112-114</sup>

所讨论的分子标志物提供了预后信息，有助于对 AML 患者进行风险分层，并可能影响后续的治疗决策。利用临床试验的库存样本对基本白血病生物学进行研究，可能为改变细胞通路提供关键，这可能会带来新的治疗选择。指南中总结了结合分子数据以及细胞遗传学的风险分层 (参见 *欧洲白血病 net 非 APL 的遗传学风险分层*)

急性髓系白血病在算法中)。NCCN AML 专家组认识到分子遗传学是 AML 中一个快速发展的领域；因此，应根据对不断发展的研究数据的持续评价来修改风险分层。同样，对于 NK-AML 患者或分子分析可能改善预后类别的其他情况，医生与当地病理学家协商如何从诊断时优化样本采集，以用于未来的分子诊断非常重要。

## AML 治疗原则

急性白血病的治疗分为诱导化疗和缓解后（如巩固）治疗。虽然获得缓解是控制疾病的第一步，但对于患者而言，从诱导期开始，在巩固治疗期间耐受后续的更强化治疗以获得持久的疾病控制也很重要。未接受缓解后治疗的患者可能会复发，通常在 6-9 个月内。对于年龄小于 60 岁和/或适合强化治疗的患者，建议采用缓解后治疗。然而，有一些试验设计不包括患者的缓解后治疗，结果很有前景；这些试验通常在老年 AML 患者中进行。诱导策略受个体患者特征的影响，如年龄、存在影响体能状态的合并症和既存脊髓发育不良。老年 AML 患者尤其如此。体能状态使其不适合接受标准抗肿瘤治疗方案的患者仍可参加临床试验或低强度治疗加旨在针对该服务不足患者人群的口服药物。支持性治疗也可能是适当的选择。在年轻患者中，巩固治疗策略基于复发的潜在风险，高风险患者接受更积极的治疗。细胞遗传学和分子学异常最显著

预后指标；然而，1 个诱导治疗周期后未能获得缓解或高肿瘤负荷（定义为 WBC 计数）

$\geq 40,000/\text{mL}$ ，<sup>21</sup> 被纳入作为长期缓解的低风险因素。因此，根据治疗过程中几个时间点获得的骨髓形态和细胞遗传学和分子学缓解评估缓解（参见急性髓系白血病缓解标准定义和 治疗期间的监测在定义完全缓解和部分缓解以及疾病复发的算法中）。使用流式细胞术和/或分子方法评估 MRD 正在成为评估 AML 患者形态学缓解时治疗反应深度的新决定因素（见 MRD 监测的作用）。

最后，所有患者都需要与基础白血病（即肿瘤溶解综合征）和化疗不良反应相关的精心支持治疗（见支持性治疗在算法中）。

## 急性早幼粒细胞白血病的治疗

APL 是 AML 中一种特别具有侵袭性的亚型，约占 AML 病例的 10%。APL 具有独特的形态和临床表现，可能与潜在致死性凝血病导致的高早期死亡率相关。<sup>115-117</sup> 在对国家癌症研究所 SEER 登记研究的数据分析（1992-2007 年）中，经年龄校正的 APL 年发病率为 0.23/10 万人。<sup>118</sup> APL 诊断的中位年龄为 44 岁，小于 AML 患者（中位年龄 67 岁）。<sup>2,118</sup> APL 在细胞遗传学上以 t (15; 17) 染色体易位来区分。易位 PML15 号染色体上的基因 RARA17 号染色体上的基因 [即 t (15;17) (q24.1;q21.1)] 产生 PML-RARA 可使用聚合酶链反应 (PCR) 定量监测融合基因，以记录疾病负荷并最终确认分子缓解。作为 APL 细胞遗传学属性的进一步强调，最新的 WHO 髓系肿瘤和急性

白血病将 APL 的定义从 t (15; 17) 的细胞遗传学标准变更为“APL 伴 PML-RARA”的分子定义，包括导致功能性转录因子的复杂或隐秘重排。<sup>64</sup>

APL 可能是新发或治疗相关的。系统性综述强调了治疗相关 APL (t-APL) 的以下一些属性：1) 诊断的平均年龄为 47 岁，女性发病率较高；2) 原发前期疾病完成治疗后 2 年风险显著下降；3) 乳腺癌、血液系统恶性肿瘤、多发性硬化症和泌尿生殖系统恶性肿瘤是最常见的前期疾病；4) 拓扑异构酶 II 抑制剂和放疗与发生 t-APL 相关的风险最高；5) t-APL 的临床病理学与新发 APL 无差异；6) 单一突变 t (15; 17) 最常见；7) 缓解率为

t-APL 为 80%，与新发 APL 相当。<sup>119</sup> 因此，t-APL 和新发 APL 的治疗相似。

在 APL 的治疗中加入全反式维甲酸 (ATRA) 和使用危险分层 (基于 WBC 计数) 在很大程度上改善了该亚型患者的结局。ATRA 在 APL 原始细胞中产生分化的独特能力可以逆转凝血功能障碍，凝血功能障碍是诱导过程中死亡的主要原因。为了尽量减少因凝血病导致的早期诱导死亡率，根据形态学、免疫表型和/或弥散性血管内凝血筛查阳性的凝血病推定诊断为 APL 的患者应及时开始 ATRA 治疗。无需等待分子检测或骨髓与细胞遗传学确诊。APL 的初始临床诊断可通过 FISH 或 PCR 进行确认，理想情况下可在外周血中进行，如果未得到确认，可停用 ATRA 并开始标准 AML 治疗。

研究证明，根据 APL 的推测诊断，早期识别和迅速启动 ATRA 的必要性，以降低早期死亡率。入组临床试验的患者报告的早期死亡率低于 10% 证明了这一点。<sup>120-124</sup> 与早期死亡率仍超过 15% 的一般人群相比。<sup>118, 125-127</sup> SEER 登记研究的数据测量了 1977 年至 2007 年的 2 年生存率和 30 天死亡率，发现每十年 3 年生存率改善 61% ( $P = 0.001$ )，但 30 天死亡率一致，平均为 20%。<sup>125</sup> 如果不延迟治疗，对医疗保健提供者进行教育以确定首次疑似 APL 可能将临床试验中观察到的改善结局扩展至一般人群。

有高频率的 *FLT3*APL 突变。在一项包括 11 项研究的系统性综述中，*FLT3*-APL 的 ITD 频率约为 12%-38%，*FLT3*-2%-20% 的病例发生 TKD。<sup>128</sup> 关于是否 *FLT3*-APL 的 ITD 导致不良预后。几项研究支持这种相关性，并进一步关联 *FLT3*-ITD 伴较高的 WBC 计数、较低的血小板计数和 bcr3 PML-RARA 融合转录本的表达。<sup>128-131</sup> 然而，来自其他研究的数据并没有显示出相关性。<sup>55, 132</sup> 有人提出，研究之间的差异至少可以通过合并 *FLT3*-ITD/野生型比值测量对预后的影响。<sup>112, 133</sup> 数据显示，比值大于 0.66 导致 5 年 RFS 较短。<sup>133</sup> 同样，与小于 0.5 的患者 (EFS,  $P = .029$ ; OS,  $P = .084$ )。<sup>112</sup> 虽然数据可能与预后相关，但目前治疗过程仍无变化，取决于以下基因的表达 *FLT3*-ITD。

#### APL 患者的诱导治疗

基于临床观察和构建良好的临床试验，APL 治疗策略的演变代表了最有回报的策略之一

现代血液学的传奇。上海某课题组的一项早期研究报道，单药 ATRA 的 CR 率为 85%。<sup>134</sup> 第一项北美组间研究证实 CR 率为 70%，单药 ATRA，与常规剂量阿糖胞苷和柔红霉素获得的比率相当。<sup>135, 136</sup> 多项大型协作组试验证实，ATRA 联合蒽环类药物（伴或不伴阿糖胞苷）的诱导治疗方案的 CR 率超过 90%。<sup>137-140</sup> 使用以 ATRA 为基础的诱导治疗方案，然后使用含 ATRA + 蒽环类药物或阿糖胞苷 + 蒽环类药物，80% 以上的 APL 患者可以治愈其疾病。<sup>137, 139-141</sup> ATRA 联合三氧化二砷 (ATO) 改善了 APL 患者的结局。<sup>142</sup> 危险分层是 APL 治疗中的主要考虑因素（见 APL，分类和治疗建议在算法中）。<sup>140</sup> 尽管临床试验可以将患者分为低危、中危或高危疾病，NCCN 专家组将 APL 患者分类为低危疾病（WBC 计数  $\leq 10,000/\text{mcL}$ ）或高危疾病（WBC 计数  $> 10,000/\text{mcL}$ ）。与高危患者相比，低危疾病患者通常接受强度较低的巩固治疗方案。

法国 APL 93 试验比较了 ATRA 序贯治疗后化疗（阿糖胞苷和柔红霉素）与同时 ATRA 加化疗。两组的 CR 率均为 92%，但联合 ATRA + 化疗组的 2 年复发率为 6%，序贯组为 16%。<sup>121, 143</sup> 在意大利 GIMEMA 93 试验和西班牙 PETHEMA LPA 94 试验中，诱导治疗方案均减至 ATRA 和伊达比星 (AIDA 方案)，其 CR 率为 89%-95%，提出了在 APL 诱导治疗中是否需要阿糖胞苷的问题。<sup>120, 124</sup> 在这些试验中，51%-61% 的可评价患者达到 PCR 阴性状态 *PML-RAR* 以下

诱导治疗；巩固治疗后 PCR 阴性者占 93%~98%。两项试验中估计的 2 年 EFS 率为 79%。<sup>120, 124</sup> 在 PETHEMA 试验中，2 年 OS 率为 82%。<sup>124</sup>

在 PETHEMA LPA 94 试验中，根据与 WBC 计数升高和高危疾病相关的观察性数据（基于诱导期间死亡人数较多和复发率增加），Sanz et al.<sup>144, 145</sup> 设计了一项仅基于就诊时 WBC 和血小板计数的风险分层研究。在这项研究中，诱导治疗方案保持不变 (AIDA)，但除低风险患者（即 WBC  $\leq 10,000/\text{mcL}$  和血小板  $> 40,000/\text{mcL}$ ）外，所有患者均在巩固治疗周期 1-3 中添加了 ATRA。本试验的 CR 率为 90%，几乎所有失败均归因于出血、感染或分化综合征。诱导期间死亡的预测因素为 WBC 计数大于  $10,000/\text{mcL}$ 、年龄大于 60 岁、肌酐  $\geq 1.4$  和男性。<sup>144, 145</sup> 2006 年，Ades 等<sup>146</sup> 报告了法国 APL 2000 试验 (n = 340) 的结果，其中年龄小于 60 岁、WBC 计数小于  $10,000/\text{mcL}$  的患者随机接受 ATRA ( $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 和柔红霉素 ( $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 持续 3 天) 联合或不联合阿糖胞苷 ( $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 连续 7d)。随机接受阿糖胞苷诱导治疗的患者在巩固治疗期间也接受阿糖胞苷治疗。<sup>146</sup> WBC 计数大于  $10,000/\text{mcL}$  或年龄大于 60 岁的患者接受阿糖胞苷治疗。虽然各随机分配组之间的 CR 率相似 (99% 接受阿糖胞苷, 94% 未接受阿糖胞苷)，但接受阿糖胞苷的患者 2 年累积复发率较低 (5% 接受阿糖胞苷, 16% 未接受阿糖胞苷)，转化为 2 年时 EFS 率改善 (93% 接受阿糖胞苷, 77% 未接受阿糖胞苷)。使用阿糖胞苷的 2 年 OS 率为 98%，未使用阿糖胞苷的 2 年 OS 率为 90%。在 WBC 计数大于  $10000/\text{mcL}$  的患者中，CR 率为 97%；年龄小于 60 岁者的 2 年 EFS 率为 89%，年龄大于 60 岁者的 2 年 EFS 率为 79%。<sup>146</sup> PETHEMA 99 中结局的联合分析报告

在年龄小于 65 岁的患者中进行的法国 APL 2000 试验显示，在 WBC 计数小于 10000/mcL 的患者中，CR 率相似，但在诱导期使用 AIDA 且无阿糖胞苷（巩固期使用 ATRA）的 PETHEMA 试验中 3 年的复发率低于 APL 2000 含阿糖胞苷方案（4%vs. 14%； $P = .03$ ）。<sup>138</sup> 然而，对于 WBC 计数大于 10,000/mcL 的患者，含阿糖胞苷的方案导致更高的 CR（95%vs. 84%； $P = .018$ ）和 3 年 OS 率（91.5%vs. 81%； $P = .026$ ）。<sup>138</sup> 第二项北美组间试验也使用 ATRA（45 mg/m<sup>2</sup>）、柔红霉素（50 mg/m<sup>2</sup>/d，共 4 天）和阿糖胞苷（200 mg/m<sup>2</sup>/d，共 7 天），初始 CR 率相似，为 90%。<sup>139</sup> 本试验的巩固治疗不同，在诱导后和蒽环类药物最后 2 个周期前给予 2 个周期 ATO。

研究发现 ATO 是 APL 细胞凋亡的有效启动子。<sup>147,148</sup> 2004 年，Shen 等<sup>149</sup> 首次发表的结局，使用单药 ATRA、单药 ATO 或两种药物联合。<sup>149</sup> 虽然所有 3 个治疗组的 CR 率均超过 90%，但联合治疗组的 PML/RARA 融合转录本数量下降（通过定量 PCR 测定）显著更高。与单药治疗方案相比，联合治疗方案的至血液学缓解时间更快，RFS（中位随访 18 个月后）改善。<sup>149</sup> 随后，Estey 等<sup>150</sup> 使用 ATRA 和 ATO 的相似组合治疗低风险 APL 患者。<sup>150</sup> 同一研究中的高风险患者接受 ATRA 和 ATO 联合吉妥单抗（GO；9 mg/m<sup>2</sup> 诱导治疗第 1 天）。在本研究的一份报告中（ $n = 82$ ），所有患者的 CR 率为 92%（低风险患者为 95%，高风险患者为 81%），估计的 3 年 OS 率为 85%。<sup>151</sup> 作者认为，ATRA 联合 ATO（伴或不伴 GO）可能是未经治疗的 APL 患者常规化疗的替代方案。随后的一项研究检查了新诊断患者的长期结局

接受 ATRA 和 ATO 联合或不联合 GO 治疗的 APL [9 mg/m<sup>2</sup> 高危 APL 患者诱导治疗第 1 天]（ $n = 187$ ；中位年龄，50 岁；范围，18–84 岁）。<sup>152</sup> 低危和高危 APL 患者的完全缓解率均为 96%。中位随访 47.6 个月（2.7—159.7 个月），低危患者 5 年 EFS、DFS 和 OS 率分别为 87%、99% 和 89%，高危患者分别为 81%、89% 和 86%。<sup>152</sup> 这些数据表明，ATRA 和 ATO 联合 GO 是可行的，并可引起持久缓解。然而，临床医生应了解与 GO 相关的可能不良事件，包括与移植环境中描述的肝静脉闭塞性疾病相似的肝窦阻塞综合征。<sup>153,154</sup>

来自澳大利亚/新西兰的一项 II 期研究（APML4）在既往未经治疗的 APL 患者（ $n = 124$ ；中位年龄 44 岁）中评价了在 AIDA 基础上添加 ATO 的诱导方案。<sup>155</sup> 患者接受 1 个周期的 ATRA（45 mg/m<sup>2</sup> 第 1–36 天，分次给药），年龄调整的伊达比星（6–12 mg/m<sup>2</sup> 第 2、4、6 和 8 天）和 ATO（0.15 mg/kg，第 9–36 天，2 小时 IV 输注）。所有患者均接受泼尼松（1 mg/kg/d，至少 10 天），无论初始 WBC 计数如何，作为分化综合症的预防治疗。<sup>155</sup> 诱导治疗期间最常见的 3 级或 4 级非血液学不良事件包括感染（7.6%；包括发热性中性粒细胞减少）、肝毒性（44%）、胃肠道毒性（28%）、代谢异常（16%）和 QTc 间期延长（14%）；14% 的患者发生 3 级或 4 级分化综合征。诱导 CR 的患者接受 2 个周期 ATRA 和 ATO 巩固治疗。维持治疗持续 2 年，包括 8 个 3 个月周期的 ATRA、口服甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤治疗。<sup>155</sup> 3 级或 4 级不良事件主要发生在诱导期（如上所述）；巩固期（周期 1）最常见的 3 级或 4 级事件包括感染（19%）和肝毒性（12%），在诱导期未发生死亡

巩固周期。诱导后血液学 CR 率为 95%；3% 的患者发生早期死亡（诱导期间）。2 年 DFS 和无失败生存率分别为 97.5% 和 88%。事件 2-年 OS 率为 93%。<sup>155</sup> 该试验入组了 24 例根据 Sanz 标准定义为高风险的患者。OS 不受影响 Sanz 风险组 ( $P_{\text{趋势}} = .17$ )，尽管与无失败生存率相关 ( $P_{\text{趋势}} = .03$ )。这种关联可能是归因于分析方法，包括因拒绝治疗或过度毒性而退出研究的患者，以及复发、死亡或未能达到分子学 CR 的患者。

在意大利-德国协作组的一项 III 期随机试验中，在新诊断、低或中危 APL 患者中比较了 ATRA 联合 ATO 与 AIDA 方案的诱导 ( $n = 162$ ; APL0406 研究)。<sup>142</sup> A 组患者接受 ATRA ( $45 \text{ mg/m}^2$ ) 加 ATO ( $0.15 \text{ mg/kg}$ ) 每日 1 次，直至 CR，然后 ATO 每周 5 天，每 8 周治疗 4 周，共 4 个疗程，ATRA 每日 1 次，每 4 周治疗 2 周，共 7 个疗程。B 组患者接受标准 AIDA 诱导治疗，随后接受 3 个周期蒽环类药物巩固联合 ATRA 治疗，然后接受低剂量化疗和 ATRA 维持治疗。<sup>141</sup> 此外，所有患者均接受泼尼松（从第 1 天至诱导结束为  $0.5 \text{ mg/kg/d}$ ）作为分化综合症的预防治疗。本研究的主要终点是 2 年 EFS 率。在可评价患者中 ( $n = 156$ )，A 组和 B 组的 CR 率无差异 ( $100\% \text{ vs. } 95\%$ )。在 34.4 个月的中位随访期后，A 组的 2 年 EFS 率显著高于 B 组 ( $97\% \text{ vs. } 86\%$ ;  $P < .001$ ;  $P = 0.02$  表示优效性)。A 组的 2 年 OS 概率也显著高于 B 组 ( $99\% \text{ vs. } 91\%$ ;  $P = .02$ )。B 组中 4 例患者在诱导治疗期间死亡（2 例死亡由分化综合征引起）。A 组 1 例患者和 B 组 3 例患者在巩固治疗期间死亡。3 级或 4 级

在整个诱导和巩固周期内，B 组中性粒细胞减少和血小板减少持续超过 15 天的发生率显著高于 A 组。A 组的 3 级或 4 级肝毒性发生率也高于 B 组 ( $63\% \text{ vs. } 6\%$ ;

$P < .001$ )。<sup>142</sup> 除疲乏严重程度外，治疗组之间的健康相关生活质量结局无显著差异。ATRA + ATO 组诱导后疲劳有所改善 ( $P = .022$ )，尽管第三次合并的获益可忽略不计 ( $P = .660$ )。<sup>156</sup> 这项随机研究显示，ATRA + ATO 方案非劣效于 AIDA，这可能允许在非高危 APL 患者的初始治疗中消除化疗药物。

随机 III 期 AML17 试验的数据在 235 例患者队列中比较了 ATRA 加 ATO 与 AIDA。两组均给予 ATRA，每日分次口服 ( $45 \text{ mg/m}^2$ ) 直至缓解或直至第 60 天，之后患者治疗 2 周，然后停药 2 周。<sup>157</sup> AIDA 组接受 4 个周期的巩固治疗，包括  $12 \text{ mg/m}^2$  第 1 个疗程第 2、4、6、8 天 IV 伊达比星；

$5 \text{ mg/m}^2$  IV 伊达比星 疗程 2 第 1-4 天； $10 \text{ mg/m}^2$  疗程 3 第 1-4 天米托蒽醌；和  $12 \text{ mg/m}^2$  最后一个疗程第 1 天使用伊达比星。<sup>157</sup> ATRA + ATO 治疗要求在第 1 周第 1-5 天 IV 给予  $0.3 \text{ mg/kg}$  ATO，在疗程 1 第 2-8 周给予  $0.25 \text{ mg/kg}$  每周 2 次，然后在疗程 2-5 第 2-4 周每周 2 次。高风险患者可接受 GO 初始剂量 ( $6 \text{ mg/ml}$ )。<sup>2</sup> IV)。ATRA 联合 ATO 组和 AIDA 组的比较显示 4 年 EFS 较高 ( $91\% \text{ vs. } 70\%$ ;  $P = 0.002$ ) 和较低的 4 年形态学复发累积发生率 ( $1\% \text{ vs. } 18\%$ ;

$P = 0.0007$ )，ATRA 联合 ATO 与 AIDA 相比，尽管 4 年生存率无统计学显著差异 ( $93\% \text{ vs. } 89\%$ ;  $P = .25$ )。根据总体主要结局的测量结果，治疗组中高风险和低风险患者的生活质量相当

功能（效应量，2.17；95%CI，-2.79 - 7.12； $P = .39$ ）。<sup>157</sup> 然而，来自试验的数据测量了更多的支持性治疗和更高的 AIDA 肝毒性。治疗方案与既往试验的不同之处在于改用较高剂量的 ATO，频率较低，每周两次。尽管数据仅限于该单项试验，但 NCCN AML 专家组认识到，对于难以前往诊所的患者，该替代给药方案可能更容易管理。

上文讨论的所有 5 种诱导方案均提供了极好的结局。这些方案为 ATRA 加 ATO (0.15 mg/kg；仅对高危患者加用伊达比星)；ATRA 加柔红霉素 (50 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 4 天) + 阿糖胞苷；ATRA + 柔红霉素 (60 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天) 加阿糖胞苷；AIDA；或 ATRA 加 ATO (0.3 mg/kg)。方案的选择将受到风险组、年龄和心血管风险的影响。NCCN AML 专家组建议，APL 患者应根据临床试验中确定的方案之一进行治疗；重要的是，应在方案的所有组成部分中一致使用方案，而不应将一项试验的诱导方案与另一项试验的巩固方案混合。随着治疗方案的进步，专家组强调了从已建立的治疗中心接受治疗对于监测和治疗不良事件的重要性，而不考虑风险分层。指南中的建议按以下分类：1) 诊断时使用 WBC 计数（截断值 10,000 /mcL）的风险分类；和 2) 高风险患者是否存在心脏问题。

对于低风险患者（WBC 计数 ≤ 10,000/mcL），专家组建议初始诱导为 ATRA + ATO (0.15 mg/kg)<sup>142</sup>（1 类，首选治疗方案）；ATRA + ATO (0.3 mg/kg)<sup>157</sup>（1 类，首选治疗方案）；AIDA<sup>140</sup>（1 类；其他推荐方案）；或入组临床试验。

对于高危患者（WBC 计数 > 10,000/mcL），NCCN AML 专家组历来推荐的治疗方案包括阿糖胞苷联合 ATRA 加柔红霉素（PETHEMA LPA 99 试验），而不是 AIDA（APL 2000 试验），因为其 CR 率和 3 年 OS 率更高。<sup>138, 140</sup> 为了改善患者结局，对 PETHEMA LPA 99 试验和 GIMEMA AIDA-0493 研究进行了修改，在诱导治疗期间纳入了 ATRA 联合阿糖胞苷（LPA 2005）<sup>140</sup> 或巩固治疗期间（AIDA-2000）。<sup>141</sup> 这两项研究中结局的改善表明，ATRA + 阿糖胞苷的超累加效应，与蒽环类药物无关。APML4 试验显示了诱导治疗的获益，包括 ATRA 和 ATO。与其他方案不同，APML4 试验在诱导治疗期间不使用阿糖胞苷。根据这些研究，专家小组建议使用这些首选方案进行初始诱导：ATRA 和 ATO，<sup>155</sup> 或 ATRA 和 ATO 联合 GO (9 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天<sup>152</sup> 或 6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天<sup>157</sup>)。其他推荐方案包括 ATRA + 柔红霉素和阿糖胞苷<sup>136, 138, 139</sup>；仅 AIDA<sup>140</sup> 或入组临床试验。在伴有心脏问题（包括低射血分数）的高风险患者中，专家小组建议初始诱导使用 ATRA 和 ATO 联合 GO (9 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天<sup>152</sup> 或 6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天<sup>157</sup>)。如果高风险患者出现 QTc 间期延长体征，专家小组建议初始诱导使用 ATRA 和 GO (9 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天)。<sup>158</sup>

分化综合症的突然发作和并发症的严重程度导致了抢先使用地塞米松的频繁，因为没有预测其发展的标志物。专家小组建议 WBC 计数大于 10,000/mcL 的患者（或同时接受 ATRA 和 ATO 诱导治疗的患者，无论 WBC 计数如何）预防性给予皮质类固醇，以预防分化综合征。Lo-Coco et al 定义的 ATRA + ATO 方案<sup>142</sup> 或 Iland 等人<sup>155, 159</sup> 使用泼尼松 0.5 mg/kg 预防分化综合征，但持续时间和减量方案不同。对发生分化证的患者在

尽管有泼尼松预防治疗，这些治疗方案仍应停用泼尼松，并替换为地塞米松 10 mg, 2 次/d (见支持性治疗在算法中)。如果使用非 ATO 方案，任一类固醇方案均可接受，但对于高风险疾病，可能会有地塞米松的轻微偏好。虽然专家小组建议使用预防性皮质类固醇，但公认并非所有患者均有必要使用皮质类固醇。一些机构可能提倡开始使用皮质类固醇的阈值较低，而不是默认为预防治疗。在进行更多研究解决该问题之前，应寻求与选定方案的一致性。

### APL 患者的巩固治疗

由于 ATRA 的分化作用比常规化疗的细胞减灭术发生的时间更长，诱导后第 7 天至第 14 天进行血液学缓解的早期骨髓评价具有误导性，可能导致过度治疗。在血细胞计数恢复之前，不建议进行骨髓评价，通常在诱导后 4-6 周进行。此时细胞遗传学分析通常正常，但分子学缓解通常需要至少 2 个周期的巩固治疗。因此，分子学缓解的首次评估不应在计数恢复前进行。在诱导治疗后计数恢复时，患者应继续巩固治疗；对于高危疾病患者，在诱导治疗后计数恢复时，在继续巩固治疗前应考虑 LP。<sup>160</sup> 许多巩固治疗方案涉及心脏毒性药物的高累积剂量。因此，在开始每次治疗前评估患者的心脏功能非常重要

含蒽环类或米托蒽醌的巩固周期。使用 ATO 的巩固治疗方案将需要监测 QTc 间期和优化电解质 (见支持性治疗在算法中和 APL 患者的支持性治疗在讨论中)。根据药品说明书，对于男性 QTc 大于 450 ms 和女性 QTc 大于 460 ms，应启动纠正措施并重新评估

应在 ATO 治疗前进行连续心电图 (ECG) 检查。<sup>161</sup>

APL 巩固治疗的目标是持久的分子缓解。来自两项连续 PETHEMA 试验的数据，<sup>124, 144, 145</sup> 产生了当前的风险模型，用于构建后续的强化治疗高危人群的试验。在第二项 PETHEMA 试验 (LPA 99) 中，15 天 ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>) 分别加入 3 个周期蒽环类药物为基础的巩固治疗中。总体而言，在巩固期加入 ATRA 后，复发率从 20% 降至 9%。<sup>144</sup> 对于低风险组，与 LPA 94 试验中未使用 ATRA 的相似巩固治疗相比，ATRA 组的复发率 (3%-6%) 或 3 年 DFS 率 (93%-97%) 无差异。<sup>144</sup> 在中等风险患者中，加入 ATRA 后复发率从 14% 降至 2.5%；ATRA 巩固治疗的 3 年 DFS 率为 97%，而历史对照为 82%。<sup>144</sup> 尽管在高危组中加入 ATRA 提高了复发率和 DFS 率，但有显著的复发率 (26%) 和 3-年 DFS (77%)。在 PETHEMA LPA 2005 研究中，ATRA 和阿糖胞苷均被纳入高危患者的含蒽环类巩固治疗方案中。<sup>140</sup> 在该高危人群中，3 年复发率降低至 11% (而 LPA 99 研究为 26%)，3 年 DFS 和 OS 率分别为 82% 和 79%。LPA 2005 试验也开始探讨如何通过米托蒽醌减量 (从 10 mg/m<sup>2</sup>/d, 持续 5 天至 10 mg/m<sup>2</sup>/d, 周期 2 中 3 天)，低和中危组伊达比星剂量小幅降低 (从 7 mg/m<sup>2</sup>/d, 持续 4 天至 5 mg/m<sup>2</sup>/d, 周期 1 给药 4 天, 12 mg/m<sup>2</sup> 给药 2 次/d 至 1 剂 12 mg/m<sup>2</sup>/d, 第 3 周期)。基于低和中危组的结果，降低米托蒽醌的剂量导致毒性和住院时间减少，同时维持



抗白血病活性（与 LPA 99 研究中低和中危组的结果比较）。采用 LPA 2005 研究中评价的巩固治疗方案，低风险组和中等风险组的 3 年累积复发率（6%vs. 6%）、3 年 DFS（93%vs. 94%）和 3 年 OS 率（96%vs. 93%）的结局相似。<sup>140</sup>

意大利 GIMEMA 组的 AIDA-2000 试验证实，在巩固治疗中纳入 ATRA 可显著改善结局，对高危患者最为明显；高危组接受了包含 ATRA 和阿糖胞苷以及蒽环类药物的巩固治疗方案。<sup>141</sup> 在本研究中，高危组患者的 6 年累积复发率为 9%；该组的 6 年 DFS 和 OS 率分别为 84.5% 和 83%。在 AIDA-2000 研究中，将低、中危组归为一类，分别接受 ATRA、米托蒽醌和伊达比星（ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> 15 天 + 伊达比星 5 mg/m<sup>2</sup> 周期 1，持续 4 天；ATRA 持续 15 天和米托蒽醌 10 mg/m<sup>2</sup>/d，第 2 周期 5 天；ATRA 15 天和伊达比星 12 mg/m<sup>2</sup> 周期 3 给药 1 次）。对于低、中危组患者，6 年累积复发率为 11%；该组 6 年 DFS 和 OS 率分别为 86% 和 89%。<sup>141</sup>

在欧洲 APL 2000 试验中，将柔红霉素联合或不联合阿糖胞苷随机分配至低风险和中等风险（即“标准风险”）组的巩固期（巩固期无 ATRA），加用阿糖胞苷的 2 年 EFS 率更高。<sup>146</sup> 这项研究的长期随访显示，在具有标准风险的患者中，加用阿糖胞苷显著降低了累积复发率（7 年复发率 13%vs. 29%； $P = .0065$ ）和增加 7 年 EFS 率（83%vs. 65%； $P = .0029$ ）与不含阿糖胞苷的方案相比。<sup>162</sup> 在没有

尽管接受连续维持治疗，但仍接受阿糖胞苷治疗 6-巯基嘌呤加甲氨蝶呤和间歇性 ATRA。此外，所有高危患者在诱导和巩固治疗期间接受阿糖胞苷治疗，导致 7 年复发率、EFS 率和 OS 率分别为 7.1%、82.2% 和 87.6%，与未接受阿糖胞苷治疗的标准风险患者相比，结局略有改善。尽管欧洲 APL 2000 试验的结果受到所有研究组中使用单一蒽环类药物的限制，但数据支持阿糖胞苷用于蒽环类药物柔红霉素的标准风险 APL。

北美组间试验也集中于通过在获得缓解后直接将 ATO 纳入巩固治疗方案来降低巩固治疗期间的毒性。<sup>139</sup> 在本试验中，患者在进入 CR 后立即随机接受 2 个疗程的 25 天 ATO（每周 5 天，持续 5 周），随后接受标准缓解后方案加 2 个疗程以上的 ATRA 加柔红霉素，3 年 EFS 率显著增高（80%vs. 63%； $P < 0.0001$ ）和改善的 OS 结局（3 年 OS 率 86%vs. 81%； $P = .06$ ）与仅接受 2 个疗程 ATRA 加化疗者比较。添加 ATO 也显著改善了 3 年 DFS 率（90%vs. 70%； $P < .0001$ ）。在低/中风险和高风险疾病患者中观察到联合 ATO 的有利结局。<sup>139</sup> 值得注意的是，在高危组中，添加 ATO 的 DFS 结果与观察到的 DFS 率相似。低/中危组，提示 ATO 可能有助于克服高危疾病的不良预后影响。对于低和中等风险组患者，总体结局似乎并不优于最近两项欧洲试验中使用的不太复杂的巩固治疗方案，但似乎改善了高风险疾病患者的生存期。然而，北美组间方案中的巩固阶段更长，一些患者可能难以完成。

法国 APL 2006 随机试验评价了 ATO 在既往未经治疗的 APL 巩固治疗中的作用，包括标准风险患者（WBC 计数 <10,000/mcL；ATO vs. 阿糖胞苷 vs. ATRA，均在巩固治疗期间联合伊达比星）和高风险患者（WBC>10,000/mcL；阿糖胞苷 vs. ATO + 阿糖胞苷，均在巩固治疗期间联合伊达比星）。<sup>163,164</sup> 基于中期分析的结果（中位随访期，22-24 个月），所有方案的 CR 率均超过 95%，复发率较低。然而，在巩固阶段使用 ATO 与骨髓抑制持续时间较长相关，这需要修订方案，以进一步降低接受 ATO 患者的化疗剂量。<sup>163</sup> 在第二次中期分析中，唯一的变化是第二次巩固治疗期间伊达比星减少。该分析的数据显示所有组的 CR 均为 99.4%，共包括 347 例患者。<sup>164</sup> 虽然所有三组的 2 年 EFS 和 OS 率均高于 95%，但与伊达比星加阿糖胞苷和伊达比星加 ATO（持续时间相似）相比，AIDA 治疗组的骨髓抑制减轻。<sup>164</sup> 使用 ATO 或 ATRA 巩固治疗的潜在获益可能在于长期心血管并发症风险较低和继发性脊髓发育不良风险较低。

在来自澳大利亚/新西兰的 II 期 APML4 研究中，在接受 ATRA、伊达比星和 ATO 3 种药物诱导后达到 CR 的患者中，使用 2 个周期的 ATO 和 ATRA 作为巩固治疗。<sup>155</sup> 在进行巩固治疗的患者（n = 112）中，均获得分子学缓解，2 年 DFS 率为 97.5%。本研究中所有可评价患者（n = 124）的 2 年 OS 率为 93%。<sup>155</sup> 如前所述，在新诊断、低风险或中等风险 APL 患者（n = 162）中开展的 ATRA 联合 ATO 对比 AIDA 方案的 III 期随机试验（APL 0406 研究）中，ATRA 联合 ATO 组患者接受 ATO 巩固治疗，每周 5 天，持续 4 周，每 8 周 1 次，共 4 个疗程，ATRA 每日 1 次，持续 2 周

每 4 周 1 次，共 7 个疗程（a 组）。<sup>142</sup> AIDA 组（B 组）患者接受 3 个周期的蒽环类药物巩固联合 ATRA 治疗，然后接受低剂量化疗和 ATRA 维持治疗。<sup>141</sup> 在 31 个月的中位随访期后，a 组的 2 年 EFS 率显著长于 B 组（97%vs. 86%；*P* < 非劣效性为 0.001；*P* = .02 表示 ATRA-ATO 的优越性）。此外，A 组的 2 年 OS 也 longer（99%vs. 91%；*P* = .02），2 年 DFS 没有差异（97%vs. 90%；*P* = 0.11）或累积复发率（1%vs. 6%；*P* = 0.24）。<sup>142</sup>

在法国 APL 93 试验中，WBC 计数大于 10,000/mcL 的患者报告 CNS 复发率为 4%。在 APL 2000 试验中，高危人群在诱导治疗后计数恢复后，接受了 5 次 IT 化疗，联合使用甲氨蝶呤、阿糖胞苷和类固醇。这些患者还接受了较高剂量的阿糖胞苷（2 g/m<sup>2</sup>）巩固期间（第 2 周期）与 1g/m<sup>2</sup> 在 APL 93 试验中。在 APL 2000 试验中无 CNS 复发病例，而在 APL 93 试验中有 5 例。

虽然 2000 年 4 月的原始治疗方案在第 2 个巩固周期使用 HiDAC，但一些研究者建议更早使用 HiDAC，尤其是在未接受 IT 治疗用于 CNS 预防的患者中。

对于低风险患者，NCCN AML 专家组根据 APL0406 III 期随机试验与 AIDA 方案比较的结果，将 ATRA 加 ATO 方案定位在第一位。<sup>142</sup> 基于 AML 17 试验的附加 ATRA + ATO 方案<sup>157</sup> 也是首选方案。GIMEMA AIDA-2000 方案<sup>141</sup> 是一个附加选项。

然而，所有这三种方案都将产生极好的结果。值得注意的是，临床医生应在治疗方案的所有组成部分中一致使用方案，而不是将一项试验的诱导方案与另一项试验的巩固方案混合使用。

对于高风险疾病患者，首选巩固治疗包括 APL4 试验中使用的 ATRA + ATO，<sup>155</sup> 或 ATRA 和 ATO（如果因毒性而停用 ATRA/ATO，则加 GO）。<sup>152, 157</sup> 其他推荐的巩固治疗方法包括法国 APL 2000 试验中使用的阿糖胞苷和柔红霉素<sup>146</sup>PETHEMA LPA 2005 中使用的阿糖胞苷联合 AIDA<sup>140</sup>以及北美组间试验中使用的 2 个周期 ATO，随后为 2 个额外周期的标准化疗。<sup>139</sup> 当使用含阿糖胞苷的治疗方案时，老年患者或肾功能不全患者可能需要调整阿糖胞苷的剂量。<sup>138, 139</sup> 在不能耐受蒽环类药物并接受 ATRA 和 ATO 诱导治疗的患者中，报告的试验在无蒽环类药物诱导后继续这两种药物的重复周期。<sup>150, 151</sup> 对于高风险疾病和心脏问题（例如，低射血分数和 QTc 间期延长）患者，NCCN AML 专家组建议使用 ATO（0.15 mg/kg 或 0.3 mg/kg）联合 ATRA 巩固治疗。<sup>152, 157</sup> 如果因毒性停用 ATRA 或 ATO，则使用 GO（9 mg/m<sup>2</sup>）可考虑每 4~5 周 1 次，直至 CR 后 28 周。如果患者接受 ATRA 和 GO 作为诱导治疗，则应随后进行 ATRA 和 GO 巩固治疗。<sup>158</sup> 如前所述，专家组建议应在所有组分中一致使用方案，医生不应将一项试验的诱导治疗与另一项试验的巩固治疗混合。

一般情况下，建议对高危 APL 患者巩固治疗时给予 4~6 剂鞘内（it）化疗。IT 化疗可能包括甲氨蝶呤与阿糖胞苷交替等药物单用或与皮质类固醇联用；单药与联合用药的选择可能因临床情况和机构实践而异。通常在诱导完成时开始 IT 治疗，然后在开始和计数恢复时给予

在随后的巩固中。在较高剂量阿糖胞苷周期中，IT 化疗可省略。

### APL 患者巩固或维持治疗后

巩固治疗后，使用 RT-PCR 技术对骨髓样本进行分子学缓解评估。对于 PCR 阴性的患者，1~2 年疗程的 ATRA 维持治疗，可能联合 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤，可能是一种合理的方法。维持 ATRA 的建议来自多项早期试验，这些试验显示，接受 ATRA 单药或联合维持治疗的患者的 RFS 更优。法国 APL 93 试验将符合条件的患者（n = 289）随机分配至 4 种不同的维持治疗方案：无维持、6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤连续化疗、间歇性 ATRA 以及 ATRA 与 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合治疗。<sup>121</sup> 结果显示，连续化疗（11.5%vs. 27%，无化疗）和 ATRA（13.5%vs. 25%，无 ATRA）的 2 年复发率降低。接受 ATRA 联合化疗维持治疗患者的估计 2 年复发率为 7.4%，表明联合治疗具有累加获益。连续化疗（92%vs. 77%，未化疗）和 ATRA（87%vs. 82%，未化疗）也改善了 2 年 EFS 率；接受 ATRA 联合化疗患者中的 2 年 EFS 率为 93%。<sup>121</sup> APL 93 研究的长期随访结果显示，间歇性 ATRA 和连续化疗维持治疗具有有益作用，2 种治疗方式具有累加效应。无维持、单用 ATRA、持续化疗和 ATRA 联合化疗的 10 年累积复发率分别为 43%、33%、23% 和 13%（*P* < .001）。<sup>137</sup> 被认为处于高风险（WBC 计数 > 5000/mcL）的患者似乎从维持治疗中获益最大。10 年累积复发率

无维持、单用 ATRA、持续化疗和 ATRA 联合化疗的高危患者分别为 68%、53%、33% 和 21% ( $P < 0.001$ )。在低风险疾病患者中未观察到 10 年复发率的统计学显著差异，尽管复发率从 29% (未维持治疗) 降至 11.5% (ATRA 联合化疗)。总体而言，无维持、单用 ATRA、连续化疗和 ATRA 联合化疗的 10 年 OS 率分别为 74%、88%、93% 和 94% ( $P < .001$ )。<sup>137</sup>

第一项北美组间试验显示，与未接受维持治疗的患者相比，接受维持 ATRA 治疗的患者的 DFS 结局更优。<sup>136</sup> 在本试验中，患者随机接受柔红霉素 + 阿糖胞苷诱导治疗或 ATRA 单药诱导治疗，随后第二次随机接受 ATRA 维持治疗或无维持治疗 (仅观察)。巩固治疗包括第 1 疗程的初始诱导治疗方案，然后是第 2 疗程的柔红霉素和 HiDAC。4 个随机分组 (化疗诱导加观察、化疗诱导加 ATRA 维持、ATRA 诱导加观察和 ATRA 诱导加 ATRA 维持) 的 5 年 DFS 率分别为 16%、47%、55% 和 74%。<sup>136</sup> 因此，在诱导和维持治疗期间联合使用 ATRA 似乎可改善长期缓解持续时间。需要注意的是，在上述北美组间试验中，在随机化至维持治疗前未评估分子学缓解状态。

日本 APL 97 随机研究在巩固治疗后分子学缓解的 APL 患者 ( $n = 175$ ) 中评价了强化化疗维持治疗与观察治疗的作用。<sup>165</sup> 化疗维持组和观察组之间估计的 6 年 DFS 无显著差异 (63%vs.

80%)。事实上，维持治疗组的 6 年 OS 估计值显著降低 (86%vs. 99%;  $P = .014$ )，研究者将其归因于化疗维持对继发性恶性肿瘤发展和对后续 (二线) 治疗反应的可能影响。<sup>165</sup>

ATDA 0493 试验的数据表明，维持治疗 (即联合化疗与 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤、单用 ATRA 或 ATRA 联合化疗) 在巩固治疗结束时处于分子学缓解期 (PCR 阴性) 的患者中。<sup>166</sup> 在本试验中，巩固治疗期间未给予 ATRA。上述研究尚未证明在巩固治疗后达到分子学缓解的患者中使用维持治疗的长期获益。需要随机试验的进一步数据来解决维持治疗问题。一项 III 期协作组试验 (SWOG 0521) 旨在检查低危 APL 患者维持治疗 (使用 ATRA、6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合治疗) 的需求。在这项试验中，患者接受 ATRA、柔红霉素和阿糖胞苷的诱导治疗，然后接受 ATO、ATRA 和柔红霉素的巩固治疗。然后患者随机接受维持治疗或不接受进一步治疗 (仅观察)。未观察到维持治疗获益。<sup>167</sup> 维持治疗的获益可能取决于诱导和巩固治疗期间使用的治疗方案。因此，重要的是将维持治疗与已证明获益的治疗方案联合使用。

巩固治疗结束时，应采集骨髓样本进行 RT-PCR，以记录分子学缓解。由主治医生自行决定个体患者的适当监测频率。随后通过 PCR 对患者进行监测可以

对外周血样本进行检测，尽管骨髓样本的监测是一种更灵敏的技术，并可能检测到早期复发体征。建议在维持治疗期间进行长达 2 年的定期监测，以检测高危疾病患者、年龄超过 60 岁或在巩固治疗期间长期中断治疗的患者或接受维持治疗且无法耐受维持治疗方案的患者的分子学复发。临床经验表明，在完成巩固治疗时处于分子学缓解期的低风险疾病患者的复发风险较低，在临床试验背景之外可能没有必要进行监测。在当前检测灵敏度/特异性水平下，应由可靠的实验室在 2 至 4 周内确认骨髓样本中 PCR 阴性状态变为阳性状态。如果第二次阳性检测证实分子学复发，患者应接受复发疾病治疗（见 *复发/难治性疾病的治疗* 在算法中）。如果第二次检测结果为阴性，可考虑维持治疗和频繁监测（例如，每 2-3 个月一次）长达 2 年，以确保患者保持 PCR 阴性。应在同一实验室进行检测，以保持一致的灵敏度水平。对于发生血细胞减少且 RT-PCR 阴性的患者，建议进行骨髓穿刺以评估新发细胞遗传学异常，因为 APL 治疗后可能发生继发性 MDS 和 AML。

### 复发性 APL 的管理

ATO 推荐用于巩固治疗结束时未达到分子学缓解或随后显示分子学或形态学复发的患者。作为单药治疗，ATO 在血液学复发患者中产生的 CR 率为 80% 至 90%，在这些患者中 70% 至 80% 获得了分子学缓解。<sup>148,168-170</sup> 在一项对 ATRA 联合化疗一线治疗后复发的 APL 患者 (n = 23) 的回顾性分析中，采用含 ATO 方案再诱导治疗 (ATO 单药治疗, n = 20; ATO

联合 ATRA 和蒽环类药物, n = 2; ATO 联合米托蒽醌, n = 1) 使 95% 的患者获得血液学 CR, 83% 的患者获得分子学缓解。<sup>171</sup> ATRA 和 ATO 似乎具有协同作用, 可以考虑在巩固治疗期间未接受 ATRA 治疗的患者中联合使用。<sup>147-149</sup> 然而, 在一项针对复发性 APL 患者 (n = 20) 的小型随机研究中, 所有既往接受含 ATRA 化疗的患者均显示, 与 ATO 单药治疗相比, 在 ATO 基础上加用 ATRA 未改善缓解。<sup>172</sup> ATO 再治疗在以下治疗后复发患者中的作用

初始诱导和/或巩固治疗期间的含 ATO 方案仍未知。在少数患者中实施的一项回顾性分析中, 报告了 ATO 单药 ATO 一线治疗后复发后再次接受 ATO 联合 ATRA (伴或不伴蒽环类药物) 治疗的患者中的第二次 CR 率为 93% (血液学 CR 和分子学缓解) (n = 14)。<sup>171</sup>

对于既往未暴露于蒽环类药物的 ATRA 和 ATO 一线治疗初始 CR 后早期 (< 6 个月) 复发的 APL 患者, 以蒽环类药物为基础的治疗方案 (ATRA + 柔红霉素和阿糖胞苷)<sup>136,138,139</sup> 和仅 AIDA<sup>140</sup> 推荐。对于经 ATRA 和含蒽环类一线治疗方案初始 CR 后早期复发 (< 6 个月) 或既往未暴露于 ATO 的患者, 建议其接受 ATO 联合或不联合 ATRA 治疗, 并联合或不联合 GO 治疗, 直至骨髓计数恢复证实缓解。对于接受含 ATO 方案治疗后发生晚期复发 (≥6 个月) 的患者, 建议将 ATO 联合或不联合 ATRA 以及联合或不联合 GO/蒽环类药物作为复发后的一线治疗。在完成第一周期巩固治疗后, 如果患者未进入分子学缓解, 建议进行匹配的同胞或替代供体 (半相合、无关供体或脐带血) HCT 或临床试验。建议在砷剂完成后至少 2~3 周进行检测, 以避免假阳性。

在复发性 APL 患者中进行的一项小型 II 期试验评价了诱导和巩固治疗期间的 ATO，随后在 HiDAC 化疗和自体 HCT 后采集外周血造血细胞。<sup>173</sup> 该研究入组了 35 例患者（16 例血液学复发，9 例分子学复发），年龄在 18-65 岁之间。1 年后的 EFS 为 77% (90%CI, 63%-86%)。中位随访 4.9 年（范围 0.3 -

6.3 年），5 年 EFS 为 65%，5 年 OS 为 77%，估计无失败生存概率为 59%。<sup>173</sup> 数据表明，这种序贯治疗方案可提供持续时间更长的改善结局。

欧洲 APL 组进行的一项回顾性分析显示，在第二次血液学缓解后接受 HCT 的患者中（主要使用含 ATRA 的治疗方案），自体 HCT (n = 50) 的结局优于同种异体 HCT (n = 23)。7 年 RFS (79%vs. 92%) 和 EFS (61%vs. 52%)

接受自体 HCT 和同种异体 HCT 的患者之间的比率没有达到统计学意义；然而，与同种异体 HCT 相比，自体 HCT 的 7 年 OS 率显著改善 (60%vs. 52%;  $P = .04$ )。<sup>174</sup> 在接受 PCR 阴性自体移植物的患者中，7 年 RFS 和 OS 率分别为 87% 和 75%。尽管同种异体 HCT 的复发率较低，但与自体 HCT 组相比，同种异体 HCT 组观察到的治疗相关死亡率较高解释了该手术 OS 的降低 (39%vs. 6%)。<sup>174</sup>

第二项研究也表明，在该人群中，自体移植可能比同种异体移植具有生存优势。<sup>175</sup> Chakrabarty 等人<sup>175</sup> 研究了 1995 年至 2006 年间接受同种异体移植 (n = 232) 或自体移植 (n = 62) 的 294 例患者。自体移植受者的 5 年 DFS 为 63%（范围，49%-75%），而接受

同种异体移植。虽然 DFS 没有统计学意义 ( $P = .1$ )，OS 的差异确实达到了统计学显著性 ( $P = .002$ )。

在接受自体移植的患者中，OS 分别为 75%（范围，63%-85%）和 50%（范围，48%-61%）。作者将该获益归因于与自体移植 (2%) 相比，接受同种异体移植 (30%) 的患者治疗相关死亡率增加。

应该注意的是，关于 ATO 治疗时代 APL 复发后自体 and 同种异体 HCT 的作用，仅存在有限的回顾性研究证据。含 ATO 方案治疗复发性疾病患者后的最佳巩固策略仍有待确定。<sup>176</sup> 在一项接受含 ATO 诱导和巩固治疗的复发性 APL 患者的小型回顾性研究中，比较了自体 HCT 进一步巩固治疗与 ATO 伴或不伴 ATRA 维持治疗（不伴自体 HCT）的结局。<sup>171</sup> 在这项分析中，所有患者在接受含 ATO 方案诱导和巩固治疗后均获得了第二次分子学缓解；随后，14 例患者接受了自体 HCT，19 例患者选择了含 ATO 的维持治疗方案。自体 HCT 巩固治疗与 5 年 EFS 率显著升高相关 (83%vs.

34.5%;  $P = 0.001$ ) 和 OS 率 (100%vs. 38.5%;  $P = .001$ ) 与含 ATO 的维持治疗相比。<sup>171</sup> 作者得出结论，在复发后获得分子学缓解的患者中，自体 HCT 巩固治疗优于单用含 ATO 的维持治疗。ELN 登记研究的结局数据报告，第二次 CR 的移植后 3 年 OS 为 80%，而未移植患者为 59% ( $P = .03$ )。<sup>177</sup>

在临床试验或体恤使用的背景下，GO 是复发性 APL 的潜在治疗选择。2010 年自愿撤药是基于一项成人患者随机试验的中期数据

(年龄 18 - 60 岁) AML 患者, 比较阿糖胞苷和柔红霉素联合或不联合 GO 的诱导治疗方案, 其中 GO 组的结局无改善, 早期死亡率小幅但显著增加。<sup>178</sup> 该试验的后续结果最终显示两组之间的总死亡率无差异。<sup>179</sup> 自退出市场以来, 研究表明 GO 在特定患者人群中具有显著获益。因此, GO 已重新获批用于治疗 AML。评价 GO 获益的一个并发症是 APL 发生在少数患者人群中, 因此研究没有入组合适试验的数量。必须权衡 GO 的获益与不良事件的可能性。应告知临床医生 GO 给药时可能出现的肝窦阻塞综合征并发症。

一小部分复发性 APL 具有 CNS 组分。<sup>180, 181</sup> 因此, 对于处于第二次形态学缓解的患者, 应考虑使用 IT 治疗进行 CNS 预防。二线治疗后获得分子学缓解的患者, 如果没有大剂量治疗的禁忌证, 应考虑进行自体 HCT。对于复发疾病治疗后仍持续存在疾病的患者, 应保留同种异体移植。对于存在 HCT 禁忌症的第二次 CR 患者, 在无适当临床试验的情况下, 建议继续 ATO 治疗 6 个周期。

### APL 患者的支持性治疗

治疗 APL 患者时应考虑特定的支持治疗问题。APL 的治疗通常与一系列症状和生理异常相关, 包括液体潴留、呼吸困难、发作性低血压、肺浸润以及肺或心包积液 (现称为“分化综合征”)。约 15%-25% 既往未接受过治疗的患者接受

含 ATRA 的治疗发生该综合征。<sup>182, 183</sup> 在 ATRA 或 ATO 单药或联合治疗早期, 患者可能开始出现分化综合征的证据。这些患者出现发热, 通常伴有 WBC 计数快速升高 ( $> 10,000/\text{mcL}$ )。应密切监测患者的缺氧和肺部浸润或胸腔积液的发生。分化综合征以及出血是诱导治疗期间死亡的主要原因。早期识别和及时开始皮质类固醇治疗是治疗该并发症的关键部分。在一些研究中, 当对 WBC 计数较高的患者预防性给予皮质类固醇时, 报告了较低的死亡率和发病率。<sup>144, 184</sup> Kelaidi 等人<sup>185</sup> 评估了入组 APL 93 和 APL 2000 试验的高 WBC ( $> 10,000/\text{mcL}$ ) 患者的结局。<sup>185</sup> 这两项试验之间的根本差异是 APL 2000 患者使用地塞米松 (从第 1 天开始, 10 mg 每 12 小时一次)。分化综合征的早期死亡率从 APL 93 试验中 139 例患者中的 8 例 (6%) 降至 133 例患者中的 2 例 APL 2000 试验中为 1.5%。

对于可能由以下症状触发的 APL 患者, 应高度怀疑分化综合征: 发热、WBC 计数升高超过  $10,000/\text{mcL}$ 、呼吸短促、低氧血症和胸腔或心包积液。需要密切监测这些患者的容量超负荷和肺部状态, 应在首次出现呼吸功能受损的体征或症状 (即缺氧、肺浸润、心包或胸腔积液) 时开始地塞米松治疗。NCCN AML 专家组建议用地塞米松 10 mg, 2 次/d 治疗 3~5 天, 然后在 2 周内逐渐减量 (见支持性治疗在算法中)。在最初的急性症状期可能需要暂停 ATRA, 但在症状消退后可重新开始 ATRA 治疗。已报告增加分化综合征风险的其他因素包括高体重

指数和年龄大于 40 岁。对于高风险患者（WBC 计数 > 10,000/mcL）发生分化综合征，开始使用皮质类固醇进行预防，从第 1 天开始使用泼尼松（0.5 mg/kg）或每 12 小时使用地塞米松 10 mg（参见支持性治疗在算法中）。类固醇剂量应在数天内逐渐减少。建议预防方案遵循使用的特定治疗方案。在澳大利亚/新西兰的研究中，评估了在 AIDA 的基础上加用 ATO 的诱导作用（II 期 APML4 试验），所有患者均接受泼尼松（1 mg/kg/d，至少 10 天）作为分化综合征的预防治疗，无论初始 WBC 计数如何 [ 见治疗诱导（高风险）在算法中 ]。<sup>155</sup> 在评价 ATRA 联合 ATO 与 AIDA 方案（III 期 APL0406 试验）的意大利-德国协作组研究中，患者从第 1 天开始接受泼尼松（0.5 mg/kg/d）预防治疗，直至诱导结束 [ 见治疗诱导（低风险）在算法中 ]。<sup>142</sup> 如果患者出现分化综合征，建议治疗从泼尼松改为地塞米松 10 mg，每 12 小时一次，直至计数恢复或分化风险减轻。<sup>140, 142</sup>

由于白血病生物学的差异，在 APL 高 WBC 计数患者的管理中，不常规推荐白细胞单采。但是，在对其他方式无反应的潜在危及生命的白细胞抑制病例中，可谨慎考虑进行白细胞单采。

由于凝血病在 APL 患者中很常见，因此在初始检查期间和任何侵入性操作之前，通过评价凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和纤维蛋白原浓度来筛查该问题非常重要。临床凝血病通过积极的输血支持维持血小板计数 50,000/mcL 或更高，通过用冷沉淀物和冷冻血浆替代纤维蛋白原维持 150 mg/dL 水平，以及通过维持

凝血酶原时间和部分凝血活酶时间接近正常。临床凝血病患者需要每天监测，直至消退。

考虑到诊断时 APL 的凝血病风险，应避免侵入性操作，包括白细胞分离和/或中心静脉置管。如果可能，可使用外周血样本诊断 APL，这可将出血并发症的风险降至最低，直至凝血病得到充分控制。

ATO 治疗可能延长 QT 间期，使患者易患室性心律失常。因此，在开始治疗前，建议进行 ECG 评估 QT 间期。建议对老年患者在治疗期间进行常规监测（例如每周）。治疗前和治疗期间还应监测血清电解质，以将电解质维持在正常范围的中间或上限。ATO 治疗期间应避免使用其他延长 QT 间期的药物，以将心律失常的风险降至最低。绝对 QT 间期大于 500 毫秒的患者应在诱导治疗期间每周重新评估一次，并在每个缓解后治疗疗程之前重新评估。

APL 患者在诱导治疗期间不推荐使用生长因子，因为生长因子可使疗效评估复杂化，并增加分化综合征的风险。没有证据表明，如果在巩固治疗期间使用，生长因子是否对长期结局有积极或负面影响。但是，在选定病例的巩固治疗期间可以考虑使用生长因子，包括发生危及生命的感染时，或者出现败血症的体征/症状时，试图缩短中性粒细胞减少的持续时间。

## AML 管理

大多数 AML 的初始治疗决策是基于年龄、既往骨髓增生异常或细胞毒性治疗史和体能状态。尽管核型和分子标记是 DFS 的有力预测因子



在大多数情况下，诱导化疗将在获得该信息之前开始。传统诱导化疗的目的是大幅降低白血病负荷并恢复正常造血。

AML 患者诱导化疗的建议将年龄 60 岁作为治疗分歧点。这是基于不良细胞遗传学和前期脊髓发育不良的患病率较高，以及 60 岁以上患者中多药耐药的发生率较高，以及影响患者耐受强化治疗能力的共病频率增加。<sup>186</sup> 由于年轻患者的完全缓解率很少超过 70%，老年患者的完全缓解率很少超过 50%，因此涉及两个患者人群的创新临床试验存在很大的机会。指南分别考虑了年龄大于或小于 60 岁患者的建议。

## 60 岁以下 AML 患者的管理

### 诱导治疗

用于 60 岁以下患者的标准诱导治疗方案是基于阿糖胞苷加蒽环类药物的基础。历史上，在大多数大型协作组试验中，柔红霉素一直是最常用的蒽环类药物，剂量为 45~60 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次，连服 3 天。伊达比星，细胞内保留时间较长，使用剂量为 12 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天，缓解率相当，在第 15 天需要额外治疗以达到缓解的患者较少。在大多数阿糖胞苷和蒽环类药物输注的大型协作组试验中，50 岁或以下患者的 CR 率始终在 60% 至 70% 范围内。最近的研究根据细胞遗传学和分子异常纳入了靶向策略，目前的 NCCN AML 指南根据这些细胞遗传学危险人群概述了治疗策略。

### 风险分层治疗策略有利风险细胞遗传学

#### 诱导治疗期间阿糖胞苷和蒽环类药物的剂量：较大

东部肿瘤协作组 (ECOG) 的随机 III 期研究 (E1900) 报告 CR 率显著增加 (71%vs. 57%;  $P < .001$ ) 和中位 OS (24 vs. 16 个月;  $P = .003$ ) 使用柔红霉素 90 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天 (n = 327) vs 45 mg/m<sup>2</sup> 在年龄小于 60 岁的既往未经治疗的 AML 患者中，每日一次，持续 3 天 (n = 330)。<sup>187</sup> 然而，基于亚组分析，高剂量柔红霉素的生存获益被证明仅限于具有良好和中危细胞遗传学特征的患者 (中位 OS, 34 个月 vs. 21 个月;  $P = 0.004$ ) 和年龄小于 50 岁的患者 (中位 OS, 34 vs. 19 个月;  $P = 0.004$ )。不良细胞遗传学患者的生存结局较差，两个治疗组的中位 OS 仅为 10 个月。<sup>187</sup> 在 E1900 试验的更新中，在年龄小于 50 岁的患者中，高剂量柔红霉素比标准剂量柔红霉素维持更高的反应 (HR, 0.66;  $P = .002$ )。<sup>188</sup> 无论风险细胞遗传学如何，均观察到该获益。输入此外，患者 *FLT3*-ITD, *DNMT3A* 和 *NPM1* 突变型 AML 的 OS 有所改善。年龄在 50-60 岁之间的患者 *FLT3*-ITD 或 *NPM1* 也可从高剂量柔红霉素中获益。<sup>188</sup> 之前在一项比较伊达比星 12 mg/m 的欧洲试验中评价了高剂量柔红霉素<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 或 4 天，对比柔红霉素 80 mg/m<sup>2</sup> 年龄在 50-70 岁之间的患者，每日 1 次，共 3 天；CR 率分别为 83%、78% 和 70% ( $P = .04$ )。<sup>189</sup> 治疗组之间的复发率、EFS 或 OS 结局未见差异。

在对 29 项比较伊达比星与柔红霉素的随机对照试验 (RCT) 进行的系统综述和荟萃分析中，<sup>190</sup> 与柔红霉素相比，伊达比星的缓解失败率较低 (RR, 0.81; 95%CI, 0.66-0.99;  $P = 0.04$ )，但在早期死亡或总死亡率方面未观察到差异。此外，仅在剂量

柔红霉素与伊达比星的比值小于 5，大剂量柔红霉素与伊达比星的 5 年生生存率均在 40%~50% 之间。<sup>190</sup>

有人建议，剂量为 60 mg/m<sup>2</sup> 柔红霉素可能与 90 mg/m<sup>2</sup> 同样有效<sup>2</sup> 且毒性较低。Burnett 等人的研究<sup>191</sup> 在 1206 例主要年龄小于 60 岁的患者中比较了这两种剂量。CR 没有差异（73%vs. 75%;OR, 1.07;95%CI, 0.83 - 1.39;P = .60）。60 天

接受 90 mg/m<sup>2</sup> 剂量的患者死亡率更高<sup>2</sup>（10%vs. 5%; HR, 1.98; 95%CI, 1.30-3.02; P = .001），尽管 2 年 OS 相似

（59%vs. 60%; HR, 1.16; 95%CI, 0.95 - 1.43; P = .15）。<sup>190</sup> 值得注意的是

所有患者均接受了第二疗程的化疗，包括额外的柔红霉素（50 mg/m<sup>2</sup>）第 1、3、5 天，可能潜在减轻了 90 mg/m<sup>2</sup> 的作用<sup>2</sup> 柔红霉素剂量。

**CD33 阳性 AML:** GO 是一种人源化抗 CD33 单克隆抗体，与细胞毒性药物 刺孢霉素偶联，<sup>192</sup> 根据在首次复发的老年患者中开展的单组 II 期试验的数据，最初于 2000 年获批作为 AML 的单药治疗。<sup>193</sup> 2010 年自愿撤药是基于在 AML 成人患者（年龄 18 - 60 岁）中比较阿糖胞苷和柔红霉素联合或不联合 GO 的诱导治疗方案的随机试验的中期数据，该试验中 GO 组的结局无改善且早期死亡率小幅但显著增加。<sup>178</sup> 该试验的后续结果最终显示两组之间的总死亡率无差异。<sup>179</sup> 自退出市场以来，研究表明 GO 在特定患者人群中具有显著获益。在 MRC AML 15 试验中，添加 GO（3 mg/m<sup>2</sup> 诱导第 1 天）至 3 种诱导方案，包括柔红霉素（50 mg/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 天）和阿糖胞苷（100 mg/m<sup>2</sup> 第 1-10 天，每 12 小时一次），在 60 岁或以下既往

未经治疗的 AML（n = 1,113）。<sup>194</sup> 加用 GO 的耐受性良好，接受或未接受 GO 治疗组之间的 RFS 或 OS 率无差异。预计在化疗基础上加用 GO 可获得显著获益的患者包括细胞遗传学风险良好的患者，以及细胞遗传学风险中等的患者有获益趋势。<sup>194</sup> 对 5 项随机试验（包括≥60 岁的成人患者）进行的荟萃分析表明，在常规诱导治疗的基础上加用 GO（包括替代给药方案）也可提供生存获益。<sup>195</sup> 对这些研究和其他研究的综述（参见 60 岁以上 AML 患者的管理）导致 GO 于 2017 年 9 月获批用于治疗新诊断的 CD33 阳性 AML 成人患者。

**KIT 突变 AML:** 新出现的研究正在评估在 CBF-AML 的 AML 治疗中添加 TKI 达沙替尼的影响。<sup>196,197</sup>

#### 中度风险细胞遗传学

**FLT3 阳性 AML:** 大多数 FLT3 突变的 AML 病例发生在具有中危细胞遗传学的患者中。数据显示，新诊断患者的生存期改善 FLT3 作为一线治疗的一部分，将米哚妥林添加至标准化疗中时，突变阳性 AML。<sup>198-200</sup> 这导致其在 2017 年获得突破性认定并获得 FDA 批准。在 CALGB 10603/RATIFY Alliance 试验中，患者年龄为 18-59 岁，新诊断 FLT3 突变阳性 AML（ITD 或 TKD）随机（n = 717）接受标准阿糖胞苷治疗（200 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，连续输注 7 天）和柔红霉素（60 mg/m<sup>2</sup> 第 1-3 天）与安慰剂或米哚妥林（50 mg，每日 2 次，第 8-21 天）。<sup>200</sup> 如果在第 21 天观察到骨髓中存在残留病变，则患者接受第二个设盲疗程治疗。达到 CR 的患者接受 4 个 28 天周期的 HiDAC（3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 天每 12 小时一次）联合安慰剂或米哚妥林（50 mg，第 8-21 天每日两次），随后接受安慰剂或米哚妥林（50 mg，每日两次）维持治疗一年。<sup>200</sup> 中位 OS 为

米哌妥林组为 74.7 个月 (95%CI, 31.5-未达到 [NR])，安慰剂组为 25.6 个月 (95%CI, 18.6-42.9) ( $P = .009$ )。<sup>200</sup> 接受米哌妥林标准诱导和巩固治疗的患者 OS 显著改善 (死亡 HR, 0.78;  $P = 0.009$ ) 和 EFS (事件或死亡的 HR, 0.78;  $P = 0.002$ ) 与安慰剂组相比。<sup>200</sup>

一些研究提示，较高剂量的柔红霉素 (90 mg/m<sup>2</sup>) 与较低剂量 45 或 60 mg/m<sup>2</sup> 相比<sup>2</sup>，与中危细胞遗传学患者和有 *FLT3*-ITD 突变阳性 AML。<sup>201,202</sup> 一项 III 期研究比较了伊达比星 (12 mg/m<sup>2</sup> 3 天) 和高剂量柔红霉素 (90 mg/m<sup>2</sup> 3 天) 在新诊断的 AML 年轻成人 (年龄范围, 15-65 岁) 诱导治疗期间联合标准阿糖胞苷治疗。确定高剂量柔红霉素与以下患者较高的 OS 和 EFS 率相关 *FLT3*-ITD 突变阳性 AML。<sup>203</sup> 然而，这些研究不包括米哌妥林。

#### 治疗相关 AML 或既往 MDS/CMML 或 AML-MRC

尽管大多数 AML 病例是新发继发性 AML 和治疗相关 AML 约占所有 AML 病例的 25%，与不良结局相关。<sup>204,205</sup> 新出现的数据表明，当阿糖胞苷和柔红霉素以 5:1 摩尔比 (CPX-351) 的双药脂质体制剂用作一线治疗时，继发性 AML 老年患者的生存期改善。<sup>206-208</sup> 在一项 II 期试验中，新诊断的老年 AML 患者 (年龄 ≥ 60 岁) (n = 126) 以 2:1 的比例随机接受一线 CPX-351 或阿糖胞苷和柔红霉素常规给药 (7 + 3 方案)。<sup>207</sup> 与标准的 7 + 3 方案相比，CPX-351 产生了更高的缓解率 (CPX-351, 66.7% vs. 7 + 3, 51.2%;  $P = 0.07$ )，但 EFS 和 OS 的差异无统计学显著性。<sup>207</sup> 继发性 AML 的计划分析

亚组证明 CPX-351 与更高的完全缓解率相关 (57.6% vs. 31.6%;  $P = .06$ )。<sup>207</sup> 这些结果促使开展了一项随机化 III 期研究，在 60-75 岁新诊断的继发性 AML 患者 (n = 309) 中比较 CPX-351 与阿糖胞苷和柔红霉素常规给药 (对照组) 的疗效和安全性。<sup>208</sup> 中位随访 20.7 个月，与对照组相比，CPX-351 显著改善了 OS (中位数, 9.56 vs. 5.95 个月; HR, 0.69; 95%CI, 0.52-0.90;  $P = .003$ )。<sup>208</sup>

CPX-351 也与显著更高的总缓解率相关 (47.7% vs. 33.3%;  $P = .016$ ) 和 CR (37.3% vs. 25.6%;  $P = 0.04$ ) 比率。

CPX-351 组和对照组中最常报告的 3-5 级不良事件为发热性中性粒细胞减少 (68.0% vs. 70.9%)、肺炎 (19.6% vs. 14.6%) 和缺氧 (13.1% vs. 15.2%)。<sup>208</sup>

#### 中度或低风险细胞遗传学的其他方案

**标准剂量阿糖胞苷、蒽环类药物和克拉屈滨：** 一项来自波兰成人白血病组的 III 期随机试验在 60 岁或 60 岁以下既往未经治疗的 AML 患者 (n = 652) 中评价了在包括柔红霉素和阿糖胞苷的诱导方案中添加嘌呤类似物的疗效和安全性。<sup>209</sup> 在本研究中，患者随机分配至以下治疗组：柔红霉素和阿糖胞苷 (柔红霉素 60 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天和阿糖胞苷 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天; DA 组)；DA 加用克拉屈滨 (5 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 5 天; DAC 组)；DA 加氟达拉滨 (25 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 5 天; DAF 组)。诱导后部分缓解的患者可接受分配的诱导方案的第 2 个周期。3 组的缓解后治疗相同。诱导治疗后达到 CR 的患者接受中剂量阿糖胞苷 (1.5 g/m<sup>2</sup> 第 1-3 天) 和米托蒽醌 (10 mg/m<sup>2</sup> 第 3 天-5) 继用 HiDAC (2g/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 天每 12 小时一次)。<sup>209</sup> 3 组中接受同种异体 HCT 的患者比例相似。DAC 方案的 CR 显著更高

诱导后发生率 (67.5%vs. 56%;  $P = .01$ ) 和 OS 结局改善 (中位数, 24 个月 vs. 14 个月; 3 年 OS, 45%vs. 33%;  $P = .02$ ) 与 DA 组相比。基于亚组分析, 与 DA 相比, 在 50 岁及以上、初始 WBC 计数为  $50 \times 10^9$  的患者中观察到 DAC 组 OS 显著改善<sup>9</sup>/L 以上, 高危核型患者。<sup>209</sup> 就 CR 率 (59%) 或 OS (中位数, 16 个月; 3 年 OS 率, 35%) 而言, 在整体 DAF 组中未观察到有效性的显著改善; 然而, 在亚组分析中, 在高风险核型患者中观察到 DAF 与 DA 相比的显著改善。治疗组间血液学毒性和其他不良事件的发生率相似。<sup>209</sup> 尽管这项随机试验显示了在标准诱导方案基础上加用克拉屈滨的优势, 但在第一个诱导周期后直到计数恢复或外周血中原始细胞再次出现才进行骨髓穿刺, 与美国的标准实践相比, 这将延迟第二个诱导周期的给药。

**含高剂量阿糖胞苷的治疗方案:** 使用 HiDAC 作为诱导治疗仍然是一种有争议的方法。EORTC-GIMEMA AML-12 试验的最新研究表明, HiDAC ( $3\text{g}/\text{m}^2$  第 1、2、5 和 7 天每 12 小时一次) 可改善 46 岁以下患者的结局。<sup>210</sup> 该研究将 1900 例年龄在 15 至 60 岁之间的患者随机分为两个治疗组, HiDAC 和标准剂量阿糖胞苷 (SDAC;  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  连续输注 10 天)。两组同时给予柔红霉素 ( $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 第 1、3 和 5 天) 和依托泊苷 ( $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 第 1-5 天)。中位 6 年随访的数据表明 OS 接近统计学显著性 (HiDAC, 42.5%vs. SDAC, 38.7%;  $P = 0.06$ ), 当按年龄划分, 截断值为 46 岁时, 获益降级为年轻患者队列 (HiDAC, 51.9%vs. SDAC, 43.3%;  $P = 0.009$ ) 与 46 岁或以上患者 (HiDAC, 32.9%vs. SDAC,

33.9%;  $P = .91$ )。从 HiDAC 获益的其他人群为高风险患者, 包括具有极低风险细胞遗传学异常和/或 *FLT3*-ITD 突变或伴继发性 AML。有除 HiDAC (12.4%) 与 SDAC (0.5%) 相比结膜炎 (2-3 级) 增加外, 3 级或 4 级毒性无显著增加。

不良事件的发生率相当 (SDAC, 67.6%vs. HiDAC, 66.2%)。CR 患者接受柔红霉素和阿糖胞苷 ( $500\text{mg}/\text{m}^2$  每 12 小时一次, 持续 6 天) 和随后的 HCT。<sup>210</sup>

二十年前在 2 项大型协作组试验中初步探索了诱导期间的 HiDAC 治疗。在澳大利亚白血病研究组试验中,<sup>211,212</sup> 年龄小于 60 岁的患者随机 ( $n = 301$ ) 接受 HiDAC ( $3\text{g}/\text{m}^2$  第 1、3、5 和 7 天每 12 小时一次, 共  $24\text{g}/\text{m}^2$ ) 或标准阿糖胞苷治疗 ( $100\text{mg}/\text{m}^2$  每日一次, 连续输注 7 天); 两组患者均接受柔红霉素 ( $50\text{mg}/\text{m}^2$  第 1-3 天) 和依托泊苷 ( $75\text{mg}/\text{m}^2$  每日 1 次, 共 7 天)。两组的 CR 率相当 (分别为 71% 和 74%), HiDAC 组的 5 年 RFS 率显著更高 (48%vs. 25%;  $P = .007$ )。<sup>212</sup> 两个治疗组中的患者仅接受 2 个周期的标准剂量阿糖胞苷、柔红霉素和依托泊苷巩固治疗。高剂量组的中位缓解持续时间为 45 个月, 而标准治疗组为 12 个月。<sup>211</sup> 然而, HiDAC 组的治疗相关发病率和死亡率较高; 高剂量组的 5 年 OS 率为 33%, 而标准剂量组为 25%。<sup>212</sup>

在一项大型 SWOG 研究中,<sup>213</sup> 年龄小于 65 岁的患者 ( $n = 665$ ) 新发或继发性 AML 随机接受 HiDAC ( $2\text{g}/\text{m}^2$  每 12 小时一次, 持续 6 天, 总量为  $24\text{g}/\text{m}^2$ ; 年龄 < 50 岁的患者最初随机接受  $3\text{g}/\text{m}^2$  在将高剂量组重新定义为  $2\text{g}/\text{m}^2$  之前, 按照上述时间表<sup>2</sup> 由于毒性问题)

或标准剂量阿糖胞苷（200 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 7 天）；两个治疗组的患者还接受了柔红霉素（45 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次，共 3 天）。

HiDAC 组接受治疗的患者接受第二个高剂量周期进行巩固治疗，而标准剂量组患者随机接受 2 个周期标准剂量阿糖胞苷或 1 个周期 HiDAC 加柔红霉素的巩固治疗。CR 率相似，对于年龄小于 50 岁的患者，高剂量组的 CR 率为 55%，而标准剂量组为 58%，对于年龄 50-65 岁的患者，HiDAC 的 CR 率为 45%，而标准剂量治疗的 CR 率为 53%。治疗组间 4 年 DFS 率（CR 患者）和 OS 率（所有患者）无显著差异。HiDAC 诱导治疗与显著较高的治疗相关死亡率相关（年龄 < 50 岁的患者为 14%vs. 5%；年龄 50-64 岁的患者为 20%vs. 12%；*P* = 003）和 3 级或 3 级以上的神经毒性（年龄 < 50 岁的患者为 8%vs. 2%；年龄 50-64 岁的患者为 5%vs. 0.5%；*P* < .0001）。<sup>213</sup> 对于年龄小于 50 岁的患者，与标准剂量相比，HiDAC 巩固治疗与治疗相关死亡率（2%vs. 0%）和 3 级或以上神经毒性（2%vs. 0%）的发生率相似。对于接受 3 g/m<sup>2</sup> 的 50 岁以下患者的原始队列<sup>2</sup> HiDAC 诱导治疗，治疗相关死亡率（10%vs. 5%）和 3 级或以上神经毒性（16%vs. 2%）高于接受标准剂量的患者。同样，对于接受 3 g/m<sup>2</sup> 的 50 岁以下患者<sup>2</sup> 用于合并的 HiDAC，治疗相关死亡（4%vs. 0%）和 ≥3 级神经系统疾病毒性（16%vs. 0%）高于接受标准剂量的患者。<sup>213</sup>

在 SWOG 试验中接受 HiDAC 诱导和巩固治疗的年轻患者（年龄 < 50 岁）与接受标准剂量诱导和巩固治疗的患者（分别为 34% 和 24%）相比，在 4 年时具有最高的 OS 和 DFS 率（分别为 52% 和 34%）或

高剂量巩固的标准诱导（分别为 23% 和 14%）。<sup>213</sup> 然而，HiDAC 诱导组中达到 CR 且未进行巩固治疗的患者百分比高 2 倍。<sup>213</sup> HiDAC 增加了神经毒性和肾功能不全的风险；因此，在接受该治疗的患者中应密切监测肾脏和神经功能。在 CALGB 试验中，<sup>214</sup> 年龄 ≤60 岁（*n* = 156）接受标准剂量阿糖胞苷-柔红霉素诱导治疗和 4 个疗程 HiDAC 巩固治疗（3 g/m<sup>2</sup> 第 1、3 和 5 天每 12 小时一次，每个疗程）的 4 年 DFS 率为 44%。在所有接受 HiDAC 巩固治疗的患者中，治疗相关死亡率和严重神经毒性发生率分别为 5% 和 12%。<sup>214</sup>

因为由 HiDAC 诱导和 2 个周期 HiDAC 巩固治疗组成的 SWOG 试验中高剂量组的 OS 结局（年龄 < 50 岁患者的 4 年 OS 率为 52%）与标准剂量阿糖胞苷输注诱导和 4 个周期 HiDAC 巩固治疗的 CALGB 试验相当（年龄 < 50 岁患者的 4 年 OS 率为 52%）

≤60 岁），在临床试验之外的诱导期使用 HiDAC 仍存在争议。一项包含 22 项试验和 5945 例年龄小于 60 岁的新发 AML 患者的荟萃分析显示，RFS 改善，复发风险降低，尤其是在接受 HiDAC 与标准化疗的患者的有利风险细胞遗传学。<sup>215</sup> 然而，毒性是一个限制因素，强调了未来研究的重要性，以确定最能从 HiDAC 中获益的人群，并优化给药建议。使用高剂量与标准剂量阿糖胞苷进行诱导的决定可能受到巩固策略的影响；对于 HiDAC 诱导的患者或将接受早期自体 HCT 的患者，可能需要较少的高剂量巩固周期。尽管高剂量和标准剂量阿糖胞苷的缓解率相似，但 2 项研究显示，1 个周期治疗后骨髓原始细胞清除更快

接受高剂量治疗的 50 岁及以下患者的高剂量治疗和 DFS 优势。<sup>216</sup> 使用 60 mg/m<sup>2</sup> 以上剂量时无可用数据<sup>2</sup> 的柔红霉素或 12 mg/m<sup>2</sup> 的伊达比星与 HiDAC。对于年轻患者，采用基于高剂量或标准剂量阿糖胞苷的诱导治疗，20%-45% 的患者将不会进入缓解期。在一份 122 例接受 HiDAC 和柔红霉素治疗患者的报告中，缓解率受到细胞遗传学的强烈影响，良好、中等和低风险组的 CR 率分别为 87%、79% 和 62%。<sup>217</sup>

在 MRC AML 15 试验中，未经治疗的 AML 年轻患者（中位年龄 49 岁）被随机分配到两个诱导疗程：(i.) 柔红霉素和阿糖胞苷联合或不联合依托泊苷 (ADE; n = 1983)，或 (ii.) ADE 与氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 和伊达比星 (FLAG-Ida; n = 1268)。<sup>218</sup> 巩固治疗时，患者随机接受安吡啶、阿糖胞苷、依托泊苷，然后接受米托蒽醌/阿糖胞苷或 HiDAC (3 g/m<sup>2</sup>; n = 1445)。<sup>218</sup> HiDAC 组患者接受 1.5 g/m<sup>2</sup> 巩固治疗，并接受或不接受第 5 个疗程的阿糖胞苷治疗 (n = 227)。ADE 和 FLAG-Ida 的 CR 率没有显著差异（分别为 81% 和 84%），但 FLAG-Ida 显著降低了复发率 (FLAG-Ida, 38% vs. ADE, 55%;  $P < .001$ )。<sup>218</sup> HOVON/SAKK 组最近的一项随机 III 期研究比较了标准阿糖胞苷/伊达比星诱导联合或不联合氯法拉滨 (10 mg/m<sup>2</sup> 第 1-5 天) 用于 18-65 岁的 AML 患者。<sup>219</sup> 虽然整个组的 OS 和 EFS 无差异，但氯法拉滨组的复发率降低，与缓解期死亡率增加平衡。在亚组分析中，ELN 中间 I 组的 OS 和 EFS 显著改善，主要见于 *MP/M1* 野生型 *FLT3*-ITD 阴性亚组，氯法拉滨组 4 年 EFS 为 40%，对照组为 18%。<sup>219</sup>

### NCCN 建议

NCCN AML 专家组强烈鼓励入组一项治疗诱导年轻 AML 患者（年龄 < 60 岁）的临床试验。对于未入组临床试验的患者，细胞遗传学和疾病风险状态指导治疗策略。对于细胞遗传学良好、中等和低风险的患者，输注标准剂量阿糖胞苷 (100 - 200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注) 7 天联合伊达比星 (12 mg/m<sup>2</sup> 3 天) 或柔红霉素 (60-90 mg/m<sup>2</sup> 3 天) 是 1 类建议。<sup>187</sup> 对于中危 AML 患者，在标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m<sup>2</sup>) 的基础上加用米哚妥林和 G<sup>0</sup> 连续输注) 7 天联合柔红霉素 (60 mg/m<sup>2</sup> 3 天) *FLT3*-和 CD33 阳性 AML 分别作为 2A 类推荐。<sup>194, 200</sup>

先前患有血液疾病或治疗相关 AML 的患者被认为风险较低，除非他们具有良好的细胞遗传学，如 t (8; 21)、inv (16) 或 t (16; 16)。此外，核型不利的患者，如 11q23 异常、-5 或 -7 单体、单染色体核型或复杂的细胞遗传学异常和突变包括 *RUNX1*、*ASXL1* 和 *TP53*，也被认为风险较差。

尽管所有 AML 患者均可在适当的临床试验背景下得到最佳管理，但考虑到这些患者中仅 40%-50% 在标准诱导治疗后获得 CR（在细胞遗传学风险较低的老年患者中约为 25%），这一风险较低的患者组应进入临床试验（包括化疗或新型药物）（如可用）尤为重要。此外，HLA 检测应在那些可能是完全消融或降低强度预处理 (RIC) 的候选者中立即进行，这些候选者来自匹配的同胞或替代供者的同种异体 HCT，这是长期疾病控制的最佳选择。<sup>220</sup> 对于除 CBF/APL、既往 MDS/CMML 和与 MDS 一致的细胞遗传学变化以外的治疗相关 AML 年轻患者（年龄 < 60 岁）

(AML-MRC), CPX-351 [ 柔红霉素 (44 mg/m<sup>2</sup>) 和阿糖胞苷 (100 mg/m<sup>2</sup>) ] 作为 1 个周期的第 1、3 和 5 天 90 min 以上的静脉输注是 2B 类推荐, 因为试验不包括该患者人群。<sup>208</sup>

中危或低危疾病的其他推荐治疗方案包括标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天) 联合柔红霉素 (60 mg/m<sup>2</sup> 3 天) 和克拉屈滨 (5 mg/m<sup>2</sup> 5 天) 作为 2A 类推荐。<sup>209</sup> HiDAC 加蒽环类药物作为诱导治疗是 45 岁或以下患者的 1 类建议, 尽管它仍然是其他年龄组的 2B 类建议。<sup>210, 211, 213, 216</sup> Will emze 等人的研究<sup>210</sup> 显示接受该方案治疗的 15-45 岁患者的 OS 改善是该年龄组将建议变更为 1 类的组成部分。

氟达拉滨 (30 mg/m<sup>2</sup> IV, 第 2-6 天) + HiDAC (2 g/m<sup>2</sup>) 氟达拉滨与伊达比星 (8 mg/m<sup>2</sup> IV 第 4-6 天) 和 G-CSF (第 1-7 天每日 SC) 是 2B 类建议。<sup>218</sup> 对于心功能受损的患者, 可考虑其他以阿糖胞苷为基础的方案联合非心脏毒性药物。

### 诱导后治疗

#### 标准剂量阿糖胞苷诱导治疗后

为判断诱导治疗的疗效, 应在治疗开始后 14-21 天进行骨髓穿刺和活检 (见 AML-9)。在接受标准剂量阿糖胞苷诱导且有显著残留病变但无发育不全 (定义为细胞构成小于 20%, 其中残留原始细胞小于 5% [即残留细胞构成的原始细胞百分比]) 的患者中, 标准剂量阿糖胞苷和蒽环类药物额外治疗或递增至 HiDAC (1.5-3 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时一次, 持续 6 天) 可考虑再次诱导; 无可数据

确定标准剂量阿糖胞苷或 HiDAC 的优效性。第 21 天骨髓活检后, 以下患者应考虑标准剂量阿糖胞苷联合蒽环类药物和米哚妥林 *FLT3*-突变阳性 AML。<sup>200</sup> 如果在诱导期间给予柔红霉素和阿糖胞苷的双药脂质体包封, 在第 14 天骨髓活检后, 使用 CPX-351 [ 柔红霉素 (44 mg/m<sup>2</sup>) 和阿糖胞苷 (100 mg/m<sup>2</sup>) ] 对于 CBF/APL、前期 MDS/CMML 或 AML-MRC 以外的治疗相关 AML 患者, 推荐在第 1 天和第 3 天静脉输注 90 min 以上。<sup>208</sup> 也可考虑诱导治疗失败。

对于显著 (> 50%) 细胞减少和残留原始细胞百分比比较低 (如上文定义) 的患者, 标准剂量阿糖胞苷联合伊达比星或柔红霉素, 或标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素和米哚妥林治疗 *FLT3* 建议突变 AML 患者。对于标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素和克拉屈滨诱导后原始细胞残留的患者, 如果观察到细胞减少 > 50%, 则可给予相同诱导方案的第二周期。如果为柔红霉素 (90 mg/m<sup>2</sup>) 用于诱导, 计数恢复前柔红霉素再诱导的推荐剂量为 45 mg/m<sup>2</sup> 不超过 2 次给药。同样, 如果伊达比星 (12 mg/m<sup>2</sup>) 用于诱导, 早期再诱导剂量应限制在 10 mg/m<sup>2</sup> 1~2 剂。如果骨髓发育不良, 则推迟额外的治疗选择, 直至可评估缓解状态。

如果发育不全状态不明确, 应考虑在继续诱导后治疗前 5-7 天重复进行骨髓活检。对于额外诱导后治疗达到 CR 的患者, 可在计数恢复后开始巩固治疗。对于单核细胞分化、MPAL、诊断时 WBC 计数 > 40,000/mcL 或髓外疾病的患者, 应在首次巩固治疗前首次缓解时考虑筛选 LP。

两个疗程后疾病持续存在的患者（包括基于中周期骨髓的再诱导尝试）被认为是原发性诱导失败。治疗选择包括临床试验或使用用于复发/难治性（R/R）疾病的挽救性化疗方案（参见复发性/难治性 AML 的缓解后监测和治疗）。然而，采用第三种化疗方案达到 CR 的可能性较低，约为 20%。如果患者在第 15 天未接受 HiDAC 治疗持续性疾病，如果临床试验不可用且供体尚未确定，则可使用含或不含蒽环类药物的 HiDAC。如果患者有确定的同胞或替代供体可用，应探索移植选择。对于临床状况恶化导致无法选择积极治疗的患者，应继续最佳支持治疗。

#### 高剂量阿糖胞苷诱导治疗后

最初接受 HiDAC 治疗的患者，以及在治疗开始后 21 至 28 天有显著残留疾病而无骨髓细胞减少的患者，被认为经历了诱导失败。在 ELN 指南中，原发性诱导失败定义为 2 个疗程的强化诱导化疗后未能达到 CR。<sup>105</sup> 此时额外的 HiDAC 治疗不太可能在这些病例中诱导缓解。这些患者应考虑进行临床试验或用于 R/R 疾病的挽救治疗方案（参见复发性/难治性 AML 的缓解后监测和治疗）。如果已确定 HLA 相合的同胞或替代供者，同种异体 HCT 可能对 25%-30% 的诱导失败患者有效。如果无法立即获得献血者，则应考虑对患者进行临床试验。如果患者的临床状况恶化至积极治疗有害的程度，最佳支持治疗可能是最合适的选择。如果患者在 HiDAC 后出现显著的细胞减少伴少量残留原始细胞或发育不全，则应进行额外治疗

再延迟 10-14 天，可重新评估骨髓状态。

偶尔，如果 AML 诱导方案失败，诊断时同时具有骨髓和淋巴标志物的患者可能会对 ALL 治疗产生应答。<sup>4</sup> 无发育不全的显著减少患者或发育不全患者的治疗决策推迟至血细胞计数恢复，并进行重复骨髓检查以记录缓解状态。然后将缓解分类为 CR 或原发性诱导失败。

#### 缓解后或巩固治疗

虽然成功的诱导治疗清除了骨髓中可见的白血病征象，恢复了患者的正常造血，新发 AML，可能需要额外的缓解后治疗（即巩固治疗），以将残留的异常细胞降低至免疫监视可包含的水平。对于年龄小于 60 岁的患者，缓解后治疗也是基于细胞遗传学和分子学异常定义的风险状态（参见急性白血病评价在算法中和初步评价在讨论中）。

**高剂量阿糖胞苷：**自 1994 年以来，多个（3-4）周期的 HiDAC 治疗一直是 60 岁以下细胞遗传学良好或中等风险患者的标准巩固治疗方案。该巩固治疗基于比较 100 mg/m<sup>2</sup> 的 CALGB 试验<sup>2</sup>400 mg/m<sup>2</sup>和 3 g/m<sup>2</sup> 阿糖胞苷剂量。<sup>214</sup> 接受 3 g/m<sup>2</sup> 巩固治疗患者的 4 年 DFS 率<sup>2</sup>的 HiDAC 为 44%，治疗相关死亡率为 5%，严重神经毒性发生率为 12%。尽管最初的报告没有按细胞遗传学组对缓解持续时间进行分类，但随后的分析显示 CBF AML 的 5 年 RFS（从随机化开始测量的连续 CR）率为 50%，正常核型 AML（NK-AML）患者为 32%，其他细胞遗传学类别患者为 15%（总体  $P < 0.001$ ）。在接受 HiDAC 巩固治疗的患者中，5 年 RFS 率为



CBF AML 为 78%，NK-AML 为 40%，其他细胞遗传学类别为 21%。<sup>217</sup>

在一些研究中，在接受 HiDAC 缓解后治疗的 CBF AML 患者中，*试剂盒*突变导致较差的结局，尤其是 t (8; 21)。<sup>34,40</sup> 在一项多中心研究中，CBF AML 患者 (n = 67) 被纳入强化化疗方案，包括 HiDAC 缓解后治疗。<sup>34</sup> 24 个月时，a*试剂盒*TKD 第 816 位密码子突变 (TKD<sup>816</sup>) 在 t (8; 21) 患者中与显著较高的复发率相关 (90% 比 35.3%， $P = 0.002$ ) 和较低的 OS (25%vs. 76.5%， $P = .006$ ) 与野生型 KIT 患者相比。<sup>34</sup> 在 CBF AML 伴 inv (16) ,TKD<sup>816</sup> 未导致复发率和 OS 的显著差异。<sup>34</sup> 其他 KIT 突变对 CBF AML 预后的影响，包括外显子 17 (mutKIT17) 和外显子 8 (mutKIT8) 已被调查。<sup>40,80</sup> 在对 CALGB 试验中治疗的 CBF AML 患者的分析中 (n = 110)，*试剂盒*突变KIT17和 mutKIT8) 在 inv (16) 患者中，5 年累积复发率较高 (56%vs. 29%;

$P = 0.05$ )，与野生型相比，5 年 OS 率下降 (48%vs. 68%) *试剂盒*；在多变量分析中，存在 *试剂盒*在 inv (16) 亚组中，突变仍然是 OS 下降的一个重要预测因素。在 t (8; 21) 患者中，*试剂盒*突变与 5 年时较高的复发率相关 (70%vs. 36%:  $P = .017$ )，但 5 年 OS 未观察到差异 (42%vs. 48%)。<sup>40</sup> CALGB 试验还包括巩固期后的 4 个疗程的强化维持化疗；然而，并非所有缓解患者均在 HiDAC 巩固后接受维持治疗 (55% 的患者达到 CR)。<sup>214</sup> 随后的临床试验消除了缓解后治疗期间的维持治疗。然而，影响 *试剂盒*CBF AML 的突变尚不清楚。11 项研究的荟萃分析检查了以下因素的影响 *试剂盒*CBF AML 的 CR、OS 和复发率的突变，决定了 *试剂盒*突变不影响 CR 率。<sup>221</sup> 在 t (8; 21) AML 患者中，*试剂盒*

与 inv (16) AML 相比，突变与复发风险增加和 OS 率缩短相关。<sup>221</sup>

一项前瞻性研究在成人 AML 患者 (年龄 18-60 岁) (n = 176) 中分析了浓缩 HiDAC 巩固治疗方案第 1、2 和 3 天给药与常用方案第 1、3 和 5 天给药的效果，发现无累积血液学毒性，生存期无变化。<sup>222</sup>

最近几种化疗药物的短缺提出了如何最好地使用阿糖胞苷的问题。HOVON/SAKK 研究在一项新诊断 AML 患者 (年龄 18-60 岁) 的 III 期随机研究 (n = 860) 中比较了使用中效或 HiDAC 作为诱导/巩固治疗方案一部分的双诱导概念。<sup>223</sup> 患者随机接受“中等剂量”阿糖胞苷方案 (12 g/m<sup>2</sup> 阿糖胞苷; 周期 1: 阿糖胞苷, 200 mg/m<sup>2</sup> 每日一次 7 天 + 伊达比星, 12 mg/m<sup>2</sup> 每日一次, 持续 3 天; 周期 2: 阿糖胞苷, 1 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时一次, 持续 6 天 + 安吡啶, 120 mg/m<sup>2</sup> 每日一次, 共 3 天) 或“高剂量”阿糖胞苷方案 (26 g/m<sup>2</sup> 阿糖胞苷; 周期 1: 阿糖胞苷, 1 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时, 持续 5 天 + 伊达比星, 12 mg/m<sup>2</sup> 每日一次, 持续 3 天; 周期 2: 阿糖胞苷, 2 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时一次, 持续 4 天 + 安吡啶, 120 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次, 共 3 天)。两个治疗周期后达到 CR 的患者有资格接受第三周期化疗或自体或同种异体 HCT 巩固治疗。<sup>223</sup> 每个治疗组接受巩固治疗的患者比例相似，尤其是第 3 个化疗周期患者的 26%-27%、自体 HCT 患者的 10%-11% 和同种异体 HCT 患者的 27%-29%。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%) 无显著差异。<sup>223</sup> 这些结果与使用 HiDAC 的 CALGB 研究的结果相当。<sup>214</sup> 每组中超过 50% 的患者在接受第 2 周期治疗时已达到 CR。5 年累积复发率风险

治疗组之间也相似（分别为 39%vs. 27%）。<sup>223</sup> 基线时具有单染色体核型的患者结局较差（ $n = 83$ ），尽管高剂量方案与 5 年 EFS 率显著改善相关（13%vs. 0%； $P = .02$ ）和 OS（16%vs. 0%； $P = 0.02$ ）与该亚组接受中等剂量的患者相比。高剂量组第 1 周期后 3 级或 4 级毒性的发生率高于中剂量组（61%vs. 51%； $P = 0.005$ ），但两组 30 天死亡率相同（10%）。<sup>223</sup> 本研究提示 2 个周期中剂量阿糖胞苷（ $1\text{g}/\text{m}^2$  每 12 小时一次，持续 6 天；总剂量为  $12\text{g}/\text{m}^2$  每个周期）对于每个巩固周期可能是 3 个周期 HiDAC（ $3\text{g}/\text{m}^2$  给药 6 次；总剂量为  $18\text{g}/\text{m}^2$  每个周期）。本研究以及 MRC AML 15 研究<sup>218</sup> 提示剂量为  $3\text{g}/\text{m}^2$  的阿糖胞苷并不明显比  $1.5\text{--}3\text{g}/\text{m}^2$  的较低剂量更有效<sup>2</sup>在 MRC AML 15 试验中，较高剂量阿糖胞苷的累积复发率在统计学上较低，但这并未转化为更好的 RFS。<sup>218</sup>

**异基因造血移植：**在 EORTC/GIMEMA 试验中，低风险细胞遗传学供者组的 4 年 DFS 率为 43%（ $n = 64$ ；73% 接受 HCT），显著高于 4 年 DFS 率（18%； $P = .008$ ）中无供体组（ $n = 94$ ；46% 接受 HCT）。<sup>224</sup> 中危 AML 患者中 4 年 DFS 率供者组为 45%（ $n = 61$ ；75% 行 HCT），无供者组为 48.5%（ $n = 104$ ；62.5% 行 HCT）。<sup>224</sup> 复发发生率分别为 35% 和 47%，CR 中死亡发生率分别为 20% 和 5%。中危患者中 4 年 OS 率供者组为 53%，无供者组为 54%。<sup>224</sup>

SWOG/ECOG 试验报道，在以下亚组中，同种异体 HCT（ $n = 18$ ；61% 接受 HCT）和自体 HCT（ $n = 20$ ；50% 接受 HCT）的 5 年生存率（从 CR 开始）分别为 44%（ $n = 18$ ；61% 接受 HCT）和 13%（ $n = 20$ ；50% 接受 HCT）。

细胞遗传学不良的患者。此外，分配至自体 HCT 组和仅计划进行化疗巩固治疗组的 5 年生存率相似（分别为 13% 和 15%）。<sup>28</sup> 异基因 HCT 组（ $n = 47$ ；66% 接受 HCT）和自体 HCT 组（ $n = 37$ ；59% 接受 HCT）中危细胞遗传学患者的 5 年生存率（从 CR 开始）分别为 52% 和 36%。<sup>28</sup>

在英国 MRC AML 10 试验中，在中等风险细胞遗传学患者亚组中观察到同种异体 HCT 的显著获益（但在良好或高风险细胞遗传学患者中未观察到）。在这个亚组中，DFS（50%vs. 39%； $P = 0.004$ ）和 OS 率（55%vs. 44%； $P = .02$ ）供体组显著高于无供体组。<sup>225</sup>

在过去的十年中，“正常”细胞遗传学已被证明包括几种具有不同危险行为的分子异常。<sup>35</sup> 存在分离的 *NPM1* 或双等位基因 *头胞吡吩* 突变对预后的改善仅略低于 CBF 易位患者，将这些患者归入有利风险分子异常类别。<sup>35</sup> 相反，孤立性 *FLT3*-ITD 突变和 NK-AML 具有与低风险细胞遗传学相似的前景。<sup>42</sup> 在一份报告中，在一个大型患者队列中评价了 ELN 风险分类，对于“中等 I”风险组（包括所有伴有以下症状的 NK-AML 患者）*FLT3* 异常和两者均缺乏的 *FLT3* 和 *NPM1* 突变），同种异体 HCT 的 RFS 更有利（94 vs. 7.9 个月，无同种异体 HCT）。<sup>106</sup>

#### NCCN 建议

##### 无 *KIT* 突变的 CBF 细胞遗传学易位

NCCN AML 专家组建议该亚组的巩固治疗选择如下：1) 参加临床试验；2) 3-4 个周期

HiDAC (1 类)；或 3) 中等剂量阿糖胞苷 (1000 mg/m<sup>2</sup>) 加柔红霉素和 G0 治疗 CD33 阳性 AML 患者 (2A 类)。<sup>194</sup> 没有足够的数据来评价在 AML 患者首次缓解时使用同种异体 HCT，以及在临床试验之外的有利风险细胞遗传学。<sup>226</sup> 数据表明，无论有利风险的细胞遗传学是否为新发和治疗相关。<sup>226</sup> 然而，t (8; 21) 患者的结局 *试剂盒* 突变不太有利。这些患者应考虑进行针对分子异常的临床试验或同种异体移植。

#### 中度风险细胞遗传学和/或分子异常

专家小组成员一致认为，在中危细胞遗传学患者中，以移植为基础的选择 (匹配的同胞或替代供体同种异体 HCT) 或 3-4 个周期的 HiDAC 作为巩固治疗时，复发风险较低，DFS 略高。而 2~3g/m<sup>2</sup> 首选 HiDAC，范围为 1 至小于 2 g/m<sup>2</sup> 可用于适应不太适合的患者。由于同种异体移植的改进，自体 HCT 在临床试验以外的中危人群中的作用正在减弱，这扩大了家庭环境以外的潜在供体库。虽然自体 HCT 在欧洲仍被纳入临床试验设计，但 NCCN AML 专家组的共识是，自体 HCT 不应成为临床试验背景之外的推荐巩固治疗。

鼓励参加临床试验。该组的其他选项包括或多个疗程 (3-4) 的 HiDAC 整合。<sup>227</sup> HiDAC (1.5 - 3 g/m<sup>2</sup>) 与米唑妥林也可考虑用于 *FLT3*-突变阳性 AML。<sup>228</sup> 加入中等剂量阿糖胞苷 (1.5 g/m<sup>2</sup>) 对中危疾病患者可能是合理的，包括中剂量阿糖胞苷 (1000 mg/m<sup>2</sup>) 加柔红霉素和 G0 用于 CD33 阳性 AML 患者。<sup>194</sup> 然而，专家小组指出，接受

G0 给药后不久进行移植可能存在发生静脉闭塞性疾病的风险。年龄小于 60 岁的 NK-AML 患者在接受 4 个周期的中剂量阿糖胞苷或 HiDAC (41%) 或自体 HCT (45%) 后报告了相似的 5 年 DFS 率。<sup>227</sup> 此时，无证据表明 HiDAC (2-3g/m<sup>2</sup>) 优于中剂量 (1.5g/m<sup>2</sup>) 阿糖胞苷在中危 AML 患者中的应用。

#### 除 CBF 和/或不良细胞遗传学和/或分子异常以外的治疗相关疾病

专家小组强烈建议将临床试验作为具有不良预后特征患者的标准治疗，其中包括 *FLT3*-存在其他 NK-AML、诊断时 WBC 较高 (> 50,000/mcL) 或不良细胞遗传学/分子标志物以及继发性和治疗相关 AML 背景下的 ITD 异常。如果观察到缓解，建议进行巩固治疗，作为巩固治疗策略的一部分，应强烈考虑使用匹配同胞或替代供体 (包括脐带血制品) 的同种异体 HCT。在寻找潜在匹配供体的同时，可能需要基于 HiDAC 的巩固治疗来维持缓解。如果在诱导期给予 CPX-351，则额外给予 CPX-351 [ 柔红霉素 (29 mg/m<sup>2</sup>) 和阿糖胞苷 (65 mg/m<sup>2</sup>) ] 对于除 CBF/APL、前期 MDS/慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或 AML-MRC 以外的治疗相关 AML 患者，推荐在第 1 天和第 3 天静脉输注 90 min 以上，共 1 个周期。<sup>208</sup>

#### 60 岁以上 AML 患者的管理

##### 诱导治疗

为 60 岁以上患者制定单独的指南，认识到接受标准阿糖胞苷和蒽环类药物治疗组的结局较差。在 60 岁以上的患者中，CBF 易位有利的患者比例下降，

隔离数量 $NPM1$ 突变，而具有不利核型和突变的患者数量增加。但需要注意的是，虽然有研究证明， $NPM1$ 老年患者的突变是一个积极的预后因素，<sup>229,230</sup>其他新出现的研究表明，它可能预测不利的结果。<sup>231,232</sup>在英国 NCRI AML 16 试验中，与年轻患者相似，在老年患者中，仅合并野生型 $FLT3$ 和 $NPM1$ 突变组存活率提高。<sup>229</sup>这项相同的研究也证明了， $FLT3$ 突变不影响缓解率，尽管与较差的生存期相关。与既往 MDS 或既往化疗相关的继发性 AML 也随着多药耐药蛋白表达率的升高而增加。尽管瑞典急性白血病登记研究记录了过去 30 年中 60 岁以下患者结局的改善，但在老年人群中未观察到相似的改善。<sup>186,233</sup>在该组中，治疗相关死亡率通常超过任何预期的一过性反应，尤其是在 75 岁以上或有显著合并症或 ECOG 体能状态大于 2 的患者中。

对于老年 AML 患者（年龄 > 60 岁），专家小组建议，除了不良特征（例如，新发无良好细胞遗传学或分子标志物的 AML；治疗相关 AML；既往血液学疾病）和合并症，选择治疗方案，而不是仅依靠患者的实足年龄。综合老年评估是对合并症评估的补充，正在成为更好的功能状态预测工具。<sup>234,235</sup>由德国 AML 协作组开发了既往未经治疗、医学上适合的老年 AML 患者（年龄 ≥ 60 岁）的治疗决策算法。基于在老年患者（ $n = 1406$ ）中进行的一项大型研究的数据，确定了与 CR 和/或早期死亡显著相关的患者和疾病因素，并基于多变量回归制定了风险评分

分析。<sup>236</sup>随后在接受 2 个疗程阿糖胞苷和柔红霉素诱导治疗的独立老年患者队列（ $n = 801$ ）中验证了预测模型。在了解或不了解细胞遗传学或分子风险因素的情况下，该算法可预测具有医学健康状况并因此被认为适合接受标准治疗的老年 AML 初治患者获得 CR 的概率和早期死亡风险。<sup>236</sup>算法中包含的因素如下：体温（≤ 38 °C 且 > 38 °C）、血红蛋白水平（≤ 10.3 且 > 10.3 g/dL）、血小板计数（≤ 28K、> 28K - ≤ 53K、> 53K - ≤ 104K 和 > 104K 计数/mcL）、纤维蛋白原水平（≤ 150 和 > 150 mg/dL）、诊断时年龄（60-64、> 64-67、> 67-72 和 > 72 岁）和白血病类型（原发性和继发性）。算法可在线访问<http://www.aml-score.org/>.

新诊断 AML 患者诱导治疗后早期死亡的综合预测模型表明，年龄可能是其他协变量的反映，对这些因素的评价可能提供更准确的预测模型。该模型包括体能评分、年龄、血小板计数、血清白蛋白、有无继发性 AML、WBC 计数、外周血原始细胞百分比和血清肌酐。综合考虑这些因素，根据曲线下面积 (AUC) 0.82（完美相关为 AUC 为 1.0）得出预测准确度。<sup>237</sup>这个模型很复杂，目前还没有一个工具可以实现这个模型。模型的缩短形式基于协变量，包括年龄、PS 和血小板计数。简化模型提供的 AUC 为 0.71，其准确性低于复杂模型，但可能比仅基于年龄的决策策略更准确。<sup>237</sup>在一项成人 AML 患者（ $n = 1100$ ；范围：20-89 岁）的回顾性队列研究中，复合预测模型检查了合并症对诱导治疗后 1 年死亡率的影响。<sup>238</sup>该分析纳入了患者特异性（即，年龄、合并症）和 AML 特异性（即，细胞遗传学和分子学风险）

特征，并导致基于 AUC 的预测估计值为 0.76。<sup>238</sup> 该模型可在线访问：

<http://www.amlcompositemodel.org/>.

功能状态完好（即 ECOG 评分 0-2）、合并症极少的老年人，以及新发无论实足年龄如何，无不良细胞遗传学或分子标志物、无前期血液学疾病和无治疗相关 AML 的 AML 可从基于阿糖胞苷的强化治疗中获益。

#### 强化缓解诱导治疗的候选者有利或中等风险细胞遗传学

具有良好或中等风险细胞遗传学的患者的合理治疗方案包括标准剂量阿糖胞苷（100-200 mg/m<sup>2</sup> 每天连续输注 7 天），同时给予 3 天蒽环类药物。尽管 75 岁以上伴有显著合并症的患者通常不能从常规化疗治疗中获益，但伴有有利风险或 NK-AML 且无显著合并症的罕见患者可能是该教条的例外情况。对于 NK-AML 患者，阿糖胞苷联合伊达比星、柔红霉素或米托蒽醌的缓解率为 40%~50%。来自法国急性白血病协会（ALFA）-9801 研究（n = 468）的随机研究表明，伊达比星诱导（标准 12 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天或以 12 mg/m<sup>2</sup> 强化<sup>2</sup> 每日一次，共 4 天）与高剂量柔红霉素（高达 80 mg/m<sup>2</sup>）在 50 至 70 岁的患者中获得了显著更高的 CR 率（分别为 80%vs. 70%；*P* = .03）。<sup>189</sup> 所有患者的中位 OS 为 17 个月。估计的 2 年 EFS 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%；但是，治疗组之间未观察到 EFS、OS 和累积复发率的显著差异。<sup>189</sup>

ALFA-9803 研究（n = 416）评价了（首次随机化期间）伊达比星（9 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 4 天）与柔红霉素（45 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 4 天）。<sup>239</sup> 在本试验中，诱导后的 CR 率为 57%，10% 的患者发生诱导死亡。所有患者的中位 OS 为 12 个月；估计 2 年 OS 率为 27%。蒽环类药物治疗组之间未观察到这些结局的显著差异。<sup>239</sup> 基于对上述两项 ALFA 试验（9801 和 9803 研究；n = 727）数据的综合分析，长期结局显示标准伊达比星诱导（36 mg/m<sup>2</sup> 总剂量）与柔红霉素诱导（240 mg/m<sup>2</sup> < 65 岁患者的总剂量；180 mg/m<sup>2</sup> ≥65 岁）老年 AML 患者（年龄 ≥50 岁）的总剂量。<sup>240</sup> 在 7.5 年的中位精算随访期内，分析中纳入的所有患者的中位 OS 为 14.2 个月。估计 5 年 OS 率为 15.3%，总治愈率为 13.3%。与柔红霉素相比，标准伊达比星诱导治疗的治愈率显著更高（16.6%vs. 9.8%；*P* = .018）。在年龄小于 65 岁的患者组中，尽管采用了高剂量（240 mg/m<sup>2</sup> 柔红霉素总剂量（27.4%vs. 15.9%；*P* = .049）。<sup>240</sup>

在 HOVON 试验中，将 60 岁及以上患者随机分配至标准剂量阿糖胞苷联合标准剂量柔红霉素（45 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天；n = 411）或剂量递增柔红霉素（90 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次，共 3 天；n = 402），CR 率分别为 54% 和 64%（*P* = .002）。<sup>241</sup> 治疗组之间的 EFS、DFS 或 OS 结局没有观察到显著差异。在 60-65 岁患者亚组中（n = 299），在 CR 率方面，观察到与标准剂量柔红霉素相比，剂量递增的优势（73%vs. 51%）、2 年 EFS（29%vs. 14%）和 2 年 OS（38%vs. 23%）。

剂量递增柔红霉素的这些结果似乎与伊达比星（12 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天），来自 ALFA-9801 研究，其中 4 年 EFS 和 OS 率分别为 21% 和 32%。<sup>189</sup> 在 HOVON 试验中，仅在 65 岁及以下或 CBF 易位患者中观察到剂量递增柔红霉素组的 OS 结局获益。<sup>241</sup>

对于超过蒽环类药物剂量或有心脏问题但仍能接受强化治疗的患者，可考虑替代不含蒽环类药物的治疗方案，包括氯法拉滨。<sup>242-246</sup>

**CD33 阳性 AML:** 关于 GO 用于老年 AML 患者的数据存在矛盾。3 项 III 期随机试验评价了在柔红霉素和阿糖胞苷诱导治疗的基础上加用抗 CD33 抗体-药物偶联物 GO 治疗既往未经治疗的老年 AML 患者的疗效和安全性。<sup>247-249</sup> 在 III 期 ALFA-0701 试验中，年龄为 50 至 70 岁的患者新发 AML (n = 280) 随机接受柔红霉素（60 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天）和阿糖胞苷（200 mg/m<sup>2</sup> 连续输注 7 天），伴或不伴（对照组）GO 3 mg/m<sup>2</sup> 分次给药<sup>2</sup> 在第 1、4 和 7 天给药。<sup>249</sup> 在第 15 天有持续骨髓原始细胞的患者接受额外的柔红霉素和阿糖胞苷。诱导治疗后达到 CR/CRi 伴外周血计数 (CRi) 不完全恢复的患者接受两个疗程的柔红霉素和阿糖胞苷巩固治疗，伴或不伴 GO (3 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天)。GO 组和对照组的诱导后 CR/CRi 相似 (81%vs. 75%)。GO 组的估计 2 年 EFS 显著较高 (41%vs. 17%;  $P = 0.0003$ )，RFS (50%vs. 23%;  $P = 0.0003$ ) 和 OS (53%vs. 42%;  $P = .0368$ ) 比率与对照组相比。<sup>249</sup> GO 组的血液学毒性发生率较高 (16%vs. 3%;  $P < 0.001$ )；这与毒性死亡风险增加无关。<sup>249</sup>

在另一项来自英国和丹麦的多中心、III 期、随机试验 (AML-16 试验) 中，年龄大于 50 岁、既往未经治疗的 AML 或高风险 MDS 患者 (n = 1115) 随机接受以柔红霉素为基础的诱导治疗 (柔红霉素联合阿糖胞苷或氯法拉滨)，伴或不伴 (对照) GO (3 mg/m<sup>2</sup> 诱导疗程 1 第 1 天)。<sup>248</sup> 中位年龄为 67 岁 (范围: 51-84 岁)，98% 的患者年龄为 60 岁或以上；31% 的患者年龄为 70 岁或以上。GO 组和对照组的诱导后 CR/CRi 率相似 (70%vs. 68%)。GO 组的 3 年累积复发率显著降低 (68%vs. 76%;  $P = 0.007$ ) 和更高的 3 年 RFS (21%vs. 16%;  $P = 0.04$ ) 和 OS (25%vs. 20%;  $P = 0.05$ ) 与对照组相比的发生率。治疗组之间的早期死亡率无差异 (30 天死亡率, 9%vs. 8%)；此外，GO 组未观察到不良事件显著增加。<sup>248</sup> 这两项试验表明，在标准诱导方案中添加 GO 可降低具有有利或中等风险细胞遗传学特征 (而非不良风险) 的既往未经治疗的老年 AML 患者的复发风险并改善 OS 结局。

第三项联合 GO 与化疗的 III 期试验显示了与其他两项不同的结果。在本研究中，年龄在 61 至 75 岁之间的患者接受了由米托蒽醌、阿糖胞苷和依托泊苷组成的化疗 (n = 472)。<sup>247</sup> 半数患者给予 6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天和第 15 天化疗前进行 GO。缓解期，治疗包括巩固 2 个疗程，加或不加 3 mg/m<sup>2</sup> 第 0 天 GO。两组之间的 OS 相似 (GO, 45%vs. 无 GO, 49%)，但 GO 组患者的诱导率和 60 天死亡率更高 (分别为 17%vs. 12% 和 22%vs. 18%)。只有一小部分年龄小于 70 岁的继发性 AML 患者显示了任何治疗获益。结合毒性增加，本研究结果表明 GO 可能不能提供

对于一些老年 AML 患者，与标准化疗相比具有优势。<sup>247</sup>

相互矛盾的研究导致发表了几篇系统性综述和荟萃分析。一项更大型的系统综述（包括研究抗 CD33 抗体治疗获益的任何 RCT），无论治疗是原发性疾病还是继发性疾病，得出结论，11 项试验的数据显示诱导期死亡增加（ $P = .02$ ）和残留病变减少（ $P = .0009$ ）。<sup>250</sup> 尽管 RFS 有所改善（HR, 0.90; 95% CI, 0.84 - 0.98;  $P = .01$ ），未检测到 OS 获益（HR, 0.96; 95% CI, 0.90 - 1.02;  $P = 2$ ）。另外两项荟萃分析显示 RFS 改善，尽管诱导死亡率升高。<sup>251, 252</sup> 相反，第 4 项荟萃分析评价了 5 项试验的 3325 例 15 岁及以上患者，结果显示复发风险降低（ $P = .0001$ ）和改善

5 年 OS（OR, 0.90; 95% CI, 0.82 - 0.98;  $P = .01$ ）在常规诱导治疗的基础上加用 GO。<sup>195</sup> 值得注意的是，在细胞遗传学良好的患者中观察到最大的生存获益。在具有中间细胞遗传学的患者中观察到一些获益，但在具有不良细胞遗传学的患者中添加 GO 未报告获益。

这些研究强调了需要进一步研究，阐明 GO 对 AML 治疗的益处。

**FLT3 阳性 AML:** CALGB 10603/RATIFY Alliance 试验的结果<sup>200</sup> 已在早期章节中描述（参见 *60 岁以下 AML 患者的管理：中度风险细胞遗传学*）和这些数据可外推，以提示适合老年人的获益。在既往未经治疗的 AML 成人患者（ $n = 284$ ；范围，18-70 岁；86 例老年患者包括 [年龄范围，61-70 岁]）中进行的一项 II 期研究中，评价了米哌妥林添加至强化化疗，随后进行同种异体 HCT 和单药米哌妥林维持治疗一年的疗效和安全性。<sup>25</sup>

<sup>3</sup> 所有患者均证实有 FLT3-ITD 阳性疾病。治疗后的 CR/CRi 率

诱导治疗为 76.4%（年龄 <60 岁，75.8%；年龄 >60 岁，77.9%）。许多患者继续接受移植（72.4%），一个亚组开始维持治疗（ $n = 97$ ；75 例在同种异体 HCT 后，22 例在 HiDAC 巩固治疗后）。接受维持治疗的中位时间为异基因 HCT 后 9 个月，HiDAC 巩固治疗后 10.5 个月。<60 岁患者的 2 年 EFS 和 OS 率为 39% 和 34%，>60 岁患者为 53% 和 46%。<sup>253</sup>

#### 治疗相关 AML 或既往 MDS/CML 或 AML-MRC

描述了评价 CPX-351 在 60-75 岁新诊断的继发性 AML 患者中的疗效和安全性的研究（*年龄小于 60 岁患者的 AML 管理：治疗相关 AML 或既往 MDS/CML 或 AML-MRC*）。<sup>208</sup>

**不良风险细胞遗传学（独家 of AML-MRC）低甲基化药物（HMA）:** Fenaux 等人的一项国际、随机、III 期研究<sup>254</sup> 比较了低甲基化药物（HMA）

5-阿扎胞苷联合常规治疗（最佳支持治疗、低剂量阿糖胞苷或强化化疗）治疗 MDS 患者（ $n = 358$ ）。尽管本研究旨在评价高危 MDS 患者的治疗（基于 FAB 标准），但采用 2008 年 WHO 分类，113 例研究患者（32%）

符合 AML 标准，其中

骨髓原始细胞百分比在 20% 至 30% 之间。<sup>254, 255</sup> 在这些 AML 患者亚组中，与常规治疗方案相比，5-阿扎胞苷有显著的生存获益，中位 OS 分别为 24.5 个月和 16 个月（HR, 0.47; 95% CI, 0.28 - 0.79;  $P = .005$ ）。<sup>255</sup> 2 年 OS 率分别为 50% 和 16%

（ $P = 0.001$ ）。在一项针对老年患者（ $\geq 65$  岁）的 III 期研究中，在原始细胞 > 30% 的新诊断 AML 患者中评价了阿扎胞苷对比常规护理方案（标准诱导化疗、低剂量阿糖胞苷或支持治疗）的疗效和安全性。<sup>256</sup> 与常规护理方案相比，阿扎胞苷为

与中位 OS 延长相关 (6.5 个月 vs. 10.4 个月; HR, 0.85; 95%CI, 0.69-1.03; 分层对数秩  $P = .1009$ )。<sup>256</sup> 阿扎胞苷和常规护理方案的 1 年生存率分别为 46.5% 和 34.2%。

另一种 HMA 地西他滨也被评价为老年 AML 患者的缓解诱导治疗。<sup>257</sup> 在既往未经治疗的 60 岁及以上患者 (n = 55; 中位年龄 74 岁) 中进行的一项 II 期研究中, 该药物的总体 CR 率 (20 mg/m<sup>2</sup> 每 28 天治疗 5 天) 为 24% (包括 25 例低风险细胞遗传学患者中的 6 例 [24%]), 中位 EFS 和 OS 分别为 6 个月和 8 个月。<sup>257</sup> 一项早期的 I 期研究评价了地西他滨在 R/R 白血病患者中的不同剂量方案 (n = 50; AML 诊断, n = 37)。<sup>258</sup> 在本研究中, 地西他滨以 5、10、15 或 20 mg/m<sup>2</sup> 每周 5 天, 连续 2-4 周 (即 10、15 或 20 天)。地西他滨剂量为 15 mg/m<sup>2</sup> 10 天 (n = 17) 的缓解率最高, ORR 为 65%, CR 率为 35%。在 R/R AML 患者中 (n = 37), 所有剂量水平的 ORR 为 22%, CR 为 14%。<sup>258</sup> 一项针对不适合或拒绝强化治疗的老年 AML 患者 (年龄 ≥ 60 岁) 的 II 期研究, 给予地西他滨剂量为 20 mg/m<sup>2</sup> 10 天, 中位治疗 3 个周期后显示 CR 率为 47% (n = 25)。<sup>259</sup> 在一项旨在确定分子标志物与地西他滨临床反应之间关系的研究中, AML 和 MDS 成人患者 (n = 116; 中位年龄, 74 岁; 范围, 29-88 岁) 接受地西他滨 (20 mg/m<sup>2</sup> 每 28 天治疗 10 天)。<sup>260</sup> 不良风险细胞遗传学患者的缓解率高于良好或中等风险患者 (分别为 67% vs. 34%;  $P < 0.001$ ), 在以下患者中 *TP53* 与野生型患者相比的突变 *TP53* (10% vs. 41%;  $P < 0.001$ )。<sup>260</sup> 最近的一项 II 期研究比较了 5 天与 10 天地西他滨在老年患者 (年龄 ≥ 60 岁; n = 71) 中的治疗方案

新诊断的 AML 患者确定两种方案的疗效和安全性无显著差异。<sup>261</sup>

在一项开放标签随机 III 期研究中, 地西他滨 (20 mg/m<sup>2</sup> 每 28 天治疗 5 天) 与医生选择 (

低剂量阿糖胞苷或支持治疗) 在新诊断的 AML 老年患者 (年龄 ≥ 65 岁) 中的应用。<sup>262</sup> 基于方案规定的主要终点 (OS) 的最终分析, 地西他滨与医生选择相比, 中位 OS 增加的趋势无统计学意义 (7.7 个月 vs. 5 个月; HR, 0.85; 95%CI, 0.69-1.04;  $P = .108$ )。随后对额外随访时间的 OS 进行事后分析, 结果显示地西他滨具有统计学显著优势的中位 OS 相同 (HR, 0.82; 95%CI, 0.68-0.99;

$P = .037$ )。地西他滨的 CR (包括 CRi) 率显著较高 (18% vs. 8%;  $P = .001$ )。<sup>262</sup> 地西他滨与阿糖胞苷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 (21% vs. 15%) 和贫血 (21% vs. 20%)。地西他滨组和阿糖胞苷组的 30 天死亡率相似 (9% vs. 8%)。<sup>262</sup> FDA 批准阿扎胞苷和地西他滨均用于 MDS 患者的治疗。

**含 Venetoclax 的治疗方案:** 新出现的研究评价了 HMAs 与 venetoclax (一种口腔 B 细胞淋巴瘤 2 (*BCL2*) 抑制剂, 作为老年 AML 患者的诱导治疗策略。在一项 Ib 期研究中, 既往未经治疗的 AML 老年患者 (≥ 65 岁) (n = 57) 被分为 3 组: a 组 (n = 23) 接受 venetoclax 和地西他滨 (20 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次, 每 28 天为 1 周期, 共 5 天); B 组 (n = 22) 接受 venetoclax 和阿扎胞苷 (75 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次, 每 28 天为 1 周期, 共 7 天); C 组为 venetoclax 和地西他滨的亚组研究 (n = 12), 接受口服 CYP3A 抑制剂泊沙康唑, 以确定其对 venetoclax 药代动力学的影响。

<sup>263</sup> 每日目标剂量

A 组和 B 组内不同队列的 venetoclax 分别为 400 mg、800 mg 和 1200 mg。A 组和 B 组中最常见的治疗相关不良事件为发热性中性粒细胞减少（分别为 30% 和 32%），总体 CR/CRi 率为 61%（95%CI，47.6-74.0）。<sup>263</sup> A、B 组 CR/CRi 率为 60%（95%CI 为 44.3-74.3）。<sup>263</sup>

在本研究的随访中，在既往未经治疗且不适合强化化疗的老年 AML 患者（n = 145；年龄 ≥ 65 岁；中位年龄 74 岁）中评价了 400 mg 或 800 mg venetoclax 联合地西他滨或阿扎胞苷的疗效。<sup>264</sup> 发现 venetoclax 剂量 400 mg 是推荐的 II 期剂量。中位研究时间为 8.9 个月（范围：0.2-31.7 个月），中位随访持续时间为 15.1 个月（范围：9.8-31.7 个月），67% 的患者达到 CR/CRi。<sup>264</sup> CR/CRi 中位持续时间和中位 OS 分别为 11.3 个月和 17.5 个月。<sup>264</sup> 在亚组分析中，细胞遗传学中度和中度风险患者的 CR/CRi 率分别为 74% 和 60%，中位持续时间分别为 12.9 个月（95%CI，11.0 个月-NR）vs. 6.7 个月（95%CI，4.1-9.4 个月）。<sup>264</sup> 以下患者的 CR/CRi 率 TP53, IDH1/2 和 FLT3 突变分别为 47%、71% 和 72%。此外，患者的新发 AML 和继发性 AML 分别具有相同的 CR/CRi 率（67%），CR/CRi 中位持续时间为 9.4 个月（95%CI，7.2-11.7 个月）与未达到（NR）（95%CI，12.5 个月-NR）。<sup>264</sup>

另一项 Ib/II 期研究评价了 venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷（20 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 10 天），不适合强化化疗的既往未经治疗的 AML 老年患者（≥ 60 岁）（n = 82；中位年龄，74 岁）。<sup>265</sup> 所有患者均接受至少一剂 600 mg venetoclax。CR/CRi 率为 54%（95%CI，42%-65%），中位缓解持续时间为 8.1 个月（95%CI，5.3-14.9 个月），所有患者的中位 OS 为 10.1 个月

（95%CI，5.7-14.2 个月）。<sup>265</sup> 患者新发 AML、中危细胞遗传学特征和既往无 HMA 暴露显示 CR/CRi 率分别为 71%、63% 和 62%。<sup>265</sup> 以下患者的平均 CR/CRi 率 NPM1 or IDH1/2 突变高于有 TP53 or FLT3 突变（分别为 89% 和 72% vs. 30% 和 44%）。<sup>265</sup> 基于这些研究，FDA 批准 venetoclax 联合 HMA、地西他滨或阿扎胞苷或低剂量阿糖胞苷治疗 ≥ 75 岁的新诊断 AML 老年患者，或伴有无法使用强化诱导化疗的合并症的患者。

#### 不适合或拒绝无可操作突变的强化缓解诱导治疗 AML

在不能耐受强化治疗策略的老年患者中，已经研究了低强度的方法，包括单独使用 HMAs 或与 venetoclax 联合使用（见强化缓解诱导治疗、低甲基化药物和含维 a 酸治疗方案的候选者在上一节中）。

**低剂量含阿糖胞苷的治疗方案：** 其他方法评价了低剂量阿糖胞苷。英国 NCRI AML 14 试验随机分配了 217 例老年患者（主要年龄 > 60 岁；新发 AML，n = 129；继发性 AML，n = 58；高危 MDS，n = 30），不适合接受低剂量阿糖胞苷皮下给药（20 mg，每日两次，连续 10 天，每 4-6 周一次）或羟基脲（用于维持目标 WBC 计数 < 10,000/mcL）化疗。<sup>266</sup> 患者还随机接受 ATRA 或不接受 ATRA。在有利或 NK-AML 患者中，与羟基脲相比，低剂量阿糖胞苷产生了 18% 的 CR 率（与羟基脲相比为 1%）和生存获益。添加 ATRA 未观察到优势。低剂量阿糖胞苷达到 CR 患者的中位 DFS 为 8 个月。<sup>266</sup> 即使采用这种“低强度”治疗方法，26% 的患者发生诱导死亡

对于不能耐受强化化疗方案的老年患者，总体预后仍然较差。一项 II 期研究评价了低剂量阿糖胞苷（20 mg，每日两次，持续 10 天）联合氟达拉滨（20 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 5 天），受试者为 60 岁或以上既往未经治疗的 AML 患者（n = 60；中位年龄，70 岁；范围，60-81 岁）。<sup>267</sup> 缓解患者接受氟达拉滨加低剂量阿糖胞苷与地西他滨交替巩固治疗（最多 17 个疗程）。在可评价患者（n = 59）中，CR 率为 58%，中位 RFS 为 14 个月。所有患者的中位 OS 为 12.7 个月。8 周时诱导死亡率为 7%。<sup>267</sup> 尽管该方案在老年 AML 患者中似乎有效，但作者指出，延长巩固治疗的获益仍不清楚。

在一项 II 期试验中，低剂量阿糖胞苷与 Hedgehog 信号通路中 Smoothed 蛋白的选择性抑制剂 glasdegib 联用，并在既往未经治疗的 AML 或不适用于强化化疗的高危 MDS 成人患者（年龄 ≥ 55 岁）中进行了评估（n = 132）。<sup>268</sup> 不适用于强化化疗的标准包括年龄 ≥ 75 岁，血清肌酐 > 1.3 mg/dL，严重心脏疾病或 ECOG 评分 = 2。患者以 2:1 的比例随机接受低剂量阿糖胞苷单药治疗（20 mg 每日两次，每 28 天持续 10 天）或联合口服 glasdegib（100 mg 每日一次）。与低剂量阿糖胞苷单药相比，在低剂量阿糖胞苷基础上加用 glasdegib 也改善了 OS（分别为 8.8 个月和 4.9 个月），与低剂量阿糖胞苷单药（2.3%；n = 1/44）相比，低剂量阿糖胞苷和 glasdegib 组的 CR 率更高（17%，n = 15/88）。<sup>268</sup> 在 glasdegib + 低剂量阿糖胞苷组中，与细胞遗传学风险较差的患者（n = 5/36）相比，CR 获益主要见于细胞遗传学风险良好/中等风险的患者（n = 10/52）。<sup>268</sup> 目前 FDA 批准 Glasdegib 联合低剂量阿糖胞苷治疗新诊断的老年人 AML 在

≥ 75 岁，或存在无法使用强化诱导化疗的合并症的患者。

**CD33 阳性 AML:** 单药 G0 也作为一种选择进行了评价。一项随机 III 期研究评价了 G0 单药（6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天和 3 mg/m<sup>2</sup> 第 8 天）vs 最佳支持治疗作为不适合强化化疗的老年 AML 患者（年龄 ≥ 61 岁）的一线治疗（n = 237）。<sup>269</sup> 与最佳支持治疗相比，G0 单独治疗改善了 1 年 OS 率（分别为 9.7% vs. 24.3%）。在 G0 组中，中位 OS 为 4.9 个月（95%CI, 4.2 - 6.8 个月），最佳支持治疗组为 3.6 个月（95%CI, 2.6 - 4.2 个月）。<sup>269</sup>

**含雄激素治疗方案:** 新出现的数据正在探索使用较低强度的维持治疗来延长老年 AML 患者强化治疗后的缓解持续时间和改善生存期。<sup>270</sup> 一项多中心、III 期随机研究调查了在 60 岁或以上 AML 患者（n = 330）的维持治疗中加用雄激素的生存获益。<sup>271</sup> 在本研究中，诱导治疗包括阿糖胞苷（100 mg/m<sup>2</sup> 第 1-7 天），伊达比星（8 mg/m<sup>2</sup> 第 1-5 天）和洛莫司汀（200 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天）。完全缓解或部分缓解的患者（n = 247）接受 6 个再诱导疗程，第 1 天交替使用伊达比星，第 1~5 天使用阿糖胞苷，以及甲氨蝶呤和疏嘌呤的治疗方案，并随机接受雄激素（炔诺酮；10 或 20 mg/日），根据体重，或不接受 2 年维持治疗方案。与未接受雄激素治疗组相比，炔诺酮改善了 5 年 DFS（分别为 31.2% vs. 16.2%）、EFS（分别为 21.5% vs. 12.9%）和 OS（分别为 26.3% vs. 17.2%）。<sup>271</sup>

**IDH 突变阳性 AML:** 最初由 FDA 批准用于 R/R AML 背景，**碘缺乏病** 靶向抑制剂 enasidenib 和 ivosidenib 在一线治疗中显示有效。<sup>272,273</sup> 在 I/I 期研究中，



enasidenib 的临床活性和安全性，*IDH2*突变抑制剂，在成人患者中评价 *IDH2*-突变的晚期 AML，包括 R/R 疾病。<sup>274</sup> 约 19% 的 R/R AML 患者 (n = 34/176) 达到完全缓解，OS 为 19.7 个月，中位 OS 为 9.3 个月。<sup>274</sup> 在新诊断为 AML 的老年患者 (≥60 岁) 中，在 Beat AML 试验内的一项 Ib /II 期子研究中评价了 enasidenib 的疗效。<sup>273</sup> 患者接受 enasidenib (100 mg/天) 治疗，连续 28 天为 1 周期。阿扎胞苷 (75 mg/m<sup>2</sup> 第 1-7 天)，对于部分第 5 周期时未达到 CR/CRi 的患者，在 enasidenib 基础上加用治疗。在 23 例接受 enasidenib 单药治疗的可评价患者中，43% 的患者达到 CR/CRi (7 例 CR/2 例 CRi)。<sup>273</sup>

Ivosidenib，一种 *IDH1*-突变抑制剂，在 *IDH1*R/R AML，30.2% 的 R/R AML 患者 (n = 54/179) 达到 CR/CRh。<sup>275</sup> 作为本研究的扩展，评价了 ivosidenib 在未经治疗的 AML 患者中的安全性和疗效 (n = 34；中位年龄，76.5 岁)。<sup>272</sup> 在 I 期剂量递增和扩展阶段，患者接受 ivosidenib 每天 1 次或每天 2 次，28 天为 1 周期，扩展组选择每天 500 mg 的剂量。CR/CRh 率为 41.2% (95%CI, 24.6%-59.3%)，ORR 为 58.8% (20/34；95%CI, 40.7%-75.4%)。<sup>272</sup> 基于这些数据，ivosidenib 于 2019 年 5 月获 FDA 批准，作为 AML 的一线治疗选择，具有 *IDH1* 年龄 ≥75 岁或患有无法使用强化诱导化疗的合并症的患者的突变。enasidenib 和 ivosidenib 治疗均可能诱导分化综合征和高白细胞血症，可使用皮质类固醇和羟基脲进行管理。<sup>276-278</sup>

另外，新出现的数据表明，患者新发 AML 特征为 *IDH1/2* 突变型 AML 可能从基于 venetoclax/HMA 的治疗中获益，报告的缓解率大于 70%，尽管患者数量相对较少。<sup>264</sup>

***FLT3* 阳性 AML:** 在一项 II 期研究中，阿扎胞苷和索拉非尼的疗效，一个 *FLT3* 在 R/R AML 成人患者 (n = 43；中位年龄，67 岁；范围，24-87 个月) 中评价了抑制剂。<sup>279</sup> 有效率为 46%，CR、CR/CRi、PR 率分别为 16%、27%、3%。<sup>279</sup> 此外，程度 *FLT3*-ITD 抑制似乎与索拉非尼血浆浓度相关。新诊断的成人患者 *FLT3*-突变阳性 AML (n = 15；中位年龄，76 岁；范围，65-86 岁)，一项正在进行的试验正在评估阿扎胞苷与 gilteritinib 联合用药的安全性和耐受性，<sup>280</sup> a *FLT3* 已证实在以下患者中具有抗白血病活性的抑制剂 *FLT3*-R/R AML 阳性。<sup>281</sup> 在 15 例可评价患者中，观察到 CR/CRi 率为 67%。<sup>280</sup>

#### NCCN 建议

与针对 60 岁以下成人的建议相似，NCCN AML 专家组鼓励入组一项临床试验，用于诱导治疗 ≥60 岁老年 AML 患者。对于未入组临床试验的患者，细胞遗传学、总体功能状态以及是否存在可操作的突变应指导治疗策略。

**强化缓解诱导治疗的候选者:** 建议使用标准阿糖胞苷和蒽环类药物输注。对于超过蒽环类药物剂量指南或有心脏问题但仍适合接受积极治疗的患者，可考虑替代不含蒽环类药物的治疗方案。对于 CD33 阳性 AML 和以下患者，可在标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素的基础上加用吉妥单抗有利或中等风险细胞遗传学。在标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素基础上加用米哚妥林治疗以下患者 *FLT3*-突变的 AML 和具有中度风险细胞遗传学的患者。对于治疗相关 AML、前期血液学疾病或 AML-MRC 患者，治疗选择包括 CPX-351 [ 柔红霉素 (44 mg/m<sup>2</sup>) 和阿糖胞苷 (100 mg/m<sup>2</sup>) ] 静脉输注 90 min 以上

1 个周期的第 1、3 和 5 天（1 类建议）或标准阿糖胞苷和蒽环类药物输注。

对于不包括 AML-MRC 的不良风险细胞遗传学患者，推荐的选择包括：venetoclax 联合阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷、较低强度的 HMA 治疗（5-阿扎胞苷或地西他滨）或标准阿糖胞苷和蒽环类药物输注。

**不适合或拒绝强化缓解诱导治疗：**治疗选择包括临床试验，或基于存在或不存在可操作突变的低强度治疗。这些方案包括 venetoclax 联合化疗（阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷（LDAC）），或 glasdegib 联合 LDAC。不适合联合或靶向治疗的患者可接受 HMA（阿扎胞苷或地西他滨，5 或 10 天）（首选）、GO 或 LDAC 单药治疗。还应考虑羟基脲和输血支持的最佳支持治疗，并在几项老年不适合患者的临床试验中用作对照组。

对于以下患者 *IDH1* 或 *IDH2* 建议分别使用突变 AML、ivosidenib 或 enasidenib，或单用 HMAs。对于以下患者 *FLT3* 建议采用突变型 AML、HMAs 单药或联合索拉非尼治疗。

### 诱导后治疗

#### 标准剂量阿糖胞苷诱导治疗后

与年轻患者相似，接受标准阿糖胞苷/蒽环类药物诱导联合或不联合米哚妥林或 GO，或柔红霉素和阿糖胞苷双药封包的老年患者在治疗开始后 14 至 21 天接受骨髓评价，并根据是否存在原始细胞或发育不全进行分类。发育不全患者

应等待计数恢复后再继续缓解后治疗。有残留病灶但无发育不全的患者可接受额外的标准剂量阿糖胞苷联合蒽环类药物或米托蒽醌或 CPX-351 [ 柔红霉素（44 mg/m<sup>2</sup>）和阿糖胞苷（100 mg/m<sup>2</sup>）]，如果在治疗相关 AML、前期血液学疾病或 AML-MRC 患者的诱导治疗期间给药。或者，患者 *FLT3*-突变阳性 AML 可接受额外的标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素和米哚妥林。

如果为柔红霉素（90 mg/m<sup>2</sup>）用于诱导，计数恢复前再诱导的推荐剂量为 45 mg/m<sup>2</sup> 不超过 2 次给药。同样，如果伊达比星（12 mg/m<sup>2</sup>）用于诱导，早期再诱导剂量应限制在 10 mg/m<sup>2</sup> 1~2 剂。

含中等剂量阿糖胞苷的方案、RIC 同种异体 HCT 或最佳支持治疗也是治疗选择。在诱导后存在低水平残留病变的患者中，降低强度移植是一种合理的选择，最好是在临床试验的背景下。此外，建议确定的供体在诱导治疗开始后 4-6 周内开始预处理。没有确定供体的患者很可能需要一些额外的治疗作为移植的桥梁。此外，在这些患者中等待恢复是可以接受的，因为许多患者将在未接受进一步治疗的情况下进入缓解期。

无论采用何种治疗，所有在标准剂量阿糖胞苷治疗后接受诱导后治疗的患者均应重复进行骨髓评价，以记录缓解状态。由于许多老年患者有一些前期骨髓发育不良的证据，即使治疗清除了骨髓原始细胞，外周血计数也往往不会完全正常化。因此，许多针对老年患者 AML 的 I/II 期试验包括以下类别，如骨髓原始细胞少于 5% 但轻度残留血细胞减少患者的 CRi。

许多治疗策略旨在使用可能允许肿瘤抑制基因表达（例如，甲基转移酶抑制剂，如地西他滨或 5-阿扎胞苷）或增加细胞凋亡（例如，组蛋白去乙酰化酶抑制剂）的药物更逐渐地发挥作用。因此，可以使用间接指标评估这些试验的成功，如血液学改善或输血需求和生存期降低，实际上没有达到 CR。在这些试验中，通常在完成 1-2 个周期的治疗后才进行骨髓检查。但是，该指南目前不推荐诱导后 HMA。

### 缓解后或巩固治疗

标准诱导化疗达到 CR（包括 CRi）的患者可接受这些相同药物的进一步巩固治疗。

**标准/中等剂量阿糖胞苷：**法国 ALFA 98 试验将 65 岁及以上获得缓解的患者（n = 164；随机接受缓解后治疗）随机分配至以下治疗组：

标准剂量阿糖胞苷（200 mg/m<sup>2</sup>）再治疗 1 个疗程<sup>2</sup> 每日 1 次，共 7 天）加随机分配至诱导治疗组的蒽环类药物（伊达比星，9 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 4 天或柔红霉素，45 mg/m<sup>2</sup> 每日 1 次，共 4 天）或蒽环类药物 6 个月疗程（仅 1 天），剂量为上述剂量和 60 mg/m<sup>2</sup> 的阿糖胞苷每 12 小时 1 次，在家皮下输注，每月 5 天。<sup>239</sup> 基于意向治疗分析显示，随机分入门诊组的患者 2 年 DFS 率显著升高（28%vs. 17%；P = 0.04）和 OS 率（从 CR 开始；56%vs. 37%；P = .04）与单疗程强烈化疗巩固相比。此外，非卧床组 CR 的 2 年死亡率显著降低（0%vs. 5%；P = 0.04），组间累积复发率未见差异。<sup>239</sup> 尽管 CALGB 试验未显示老年患者接受更高剂量阿糖胞苷巩固治疗的总体获益，但一组体能状态良好、肾功能正常和

单周期阿糖胞苷（1.0 - 1.5 g/m<sup>2</sup> 每日 1 次，共 4-6 次），不含蒽环类药物。

**异基因造血移植：**由于严重的合并症，清髓性同种异体 HCT 在老年患者中的作用有限；然而，RIC 同种异体 HCT 作为巩固治疗显示了持续的兴趣。<sup>282, 283</sup> 病例系列和登记数据的分析报告了令人鼓舞的结果，接受缓解移植的患者 2 年 OS 率为 40%-60%，非复发死亡率为 20%。<sup>282, 283</sup> 在一项基于大型登记数据的回顾性分析中，比较了 RIC 同种异体 HCT 和自体 HCT 在 50 岁及以上患者中的结局，与自体 HCT 相比，RIC 同种异体 HCT 的复发风险较低，DFS 和 OS 较好。<sup>282</sup> 作者还指出，在首次 CR 接受 RIC 同种异体 HCT 的患者亚组中未观察到生存获益，因为非复发死亡率的发生率增加。

Estey 等人<sup>284</sup> 前瞻性评价了一项方案，在该方案中，将对 50 岁及以上细胞遗传学不良的患者进行 RIC 同种异体 HCT 评价。<sup>284</sup> 在 259 例初始患者中，99 例出现 CR，因此有资格接受 HCT 评价。在这些患者中，只有 14 例最终因疾病、缺乏供体、拒绝或未指明原因接受了移植。作者比较了 RIC 同种异体 HCT 与匹配受试者接受

常规剂量化疗。该分析表明，RIC 同种异体 HCT 与 RFS 改善相关，作者得出结论，这种方法仍然值得关注。<sup>284</sup> 在一项配对同胞异基因 HCT 两种不同策略的结局分析中，比较了接受传统清髓性异基因 HCT 的年轻患者（年龄 ≤ 50 岁；n = 35）与接受 RIC 异基因 HCT 的老年患者（年龄 > 50 岁；n = 39）的结局。<sup>285</sup> 该研究显示 4 年非复发死亡率相似（19% 和

分别为 20%)，复发和 OS 率未见差异。<sup>285</sup>

一项基于老年 AML 患者 (范围: 50-70 岁) 数据的回顾性研究比较了接受同种异体 HCT (清髓性预处理或 RIC; n = 152) 和首次 CR 时未接受 HCT (仅化疗; n = 884) 患者的结局。<sup>286</sup> 首次 CR 的异基因 HCT 与显著较低的 3 年累积复发率相关 (22%vs. 62%;  $P < 0.001$ ) 和更高的 3 年 RFS 率 (56%vs. 29%;  $P < .001$ ) 与非 HCT 组相比。尽管 HCT 与显著较高的非复发死亡率相关 (21%vs. 3%;  $P < 0.001$ )，3 年 OS 率显示 HCT 的生存获益 (62%vs. 51%;  $P = .012$ )。<sup>286</sup> 在接受同种异体 HCT 的患者中，37% 的患者使用了清髓性预处理，而 61% 的患者使用了 RIC。这些组之间的生存结局相似，3 年 OS 率分别为 63% 和 61%。<sup>286</sup>

另一项评价老年患者 (范围: 60-70 岁) 治疗的研究比较了向国际血液和骨髓移植研究中心报告的 RIC 同种异体 HCT (n = 94) 与 CALGB 研究中的标准化疗诱导和缓解后治疗 (n = 96) 之间的结局。<sup>287</sup> 首次完全缓解的异基因 HCT 与 3 年复发率显著降低相关 (32%vs. 81%;  $P < .001$ ) 和更高的 3 年无白血病生存率 (32%vs. 15%;  $P < .001$ ) 与单纯化疗组相比。正如预期的那样，同种异体 HCT 与显著较高的非复发死亡率相关 (36%vs. 4%;  $P < 0.001$ )，3 年时：两组之间的 3 年 OS 率无显著差异 (37%vs. 25%;  $P = .08$ )，尽管有有利于同种异体 HCT 的趋势。<sup>287</sup> 一项前瞻性多中心 II 期研究检查了 RIC 同种异体 HCT 在首次 CR 的老年 AML 患者 (范围 60-74 岁) 中的疗效 (n = 114)。<sup>288</sup> 异基因 HCT 后，2 年的 DFS 和 OS 分别为 42% (95%CI, 33%-52%) 和 48% (95%CI, 39%-60%)。

58%)，分别为整个组。<sup>288</sup> 4 项连续前瞻性 HOVON-SAKK AML 试验的时间依赖性分析检查了 60 岁及以上患者的数据，这些患者在诱导化疗后首次达到 CR (n = 640)。<sup>289</sup> 对于接受同种异体 HCT 作为缓解后治疗的患者 (n = 97)，5 年 OS 率为 35% (95%CI, 25%-44%)。<sup>289</sup>

总之，这些研究表明，RIC 同种异体 HCT 是 60 岁及以上患者的可行治疗选择，尤其是合并症极少且有供体的首次 CR 患者。为了更好地使用该策略，在诱导治疗期间应考虑潜在的移植选择，并在疾病管理的早期探索替代供体选择/检索。指南指出，在诱导治疗达到 CR 的患者中，RIC 同种异体 HCT 被认为是 60 岁及以上患者缓解后治疗的额外选择。

#### **NCCN 建议**

**既往强化治疗:** 对于既往接受过强化治疗的患者，应在 4-6 周后进行骨髓检查，以记录血液学恢复时的缓解状态。如果观察到 CR，建议进行临床试验。其他建议包括：同种异体 HCT；标准剂量阿糖胞苷联合或不联合蒽环类药物，以及用于 CD33 阳性 AML 的 GO；中等剂量阿糖胞苷（用于更适合的患者）；中等剂量阿糖胞苷和米哚妥林用于以下患者 *FLT3*-突变阳性 AML；<sup>200</sup> 或 CPX-351 [ 柔红霉素 (29 mg/m<sup>2</sup>) 和阿糖胞苷 (65 mg/m<sup>2</sup>) ]，如果在治疗相关 AML、前期血液学疾病或 AML-MRC 患者的诱导治疗期间给药。如果患者在诱导期接受 HMA 治疗，HMA 维持治疗或观察可能是适当的。建议进行观察，因为一些患者在未接受进一步治疗的情况下能够维持 CR。



对于诱导失败的患者，临床试验、低强度治疗（阿扎胞苷、地西他滨）、同种异体 HCT（最好在临床试验背景下）或最佳支持治疗是推荐的治疗选择。

**既往较低强度治疗：**对于既往接受过低强度治疗的患者，应在 8-12 周后进行骨髓检查，以记录血液学恢复时的缓解状态。如果观察到缓解，可考虑对选定患者进行同种异体 HCT。或者，可以继续低剂量治疗直至疾病进展，包括 venetoclax 加 HMAs；venetoclax 加低剂量阿糖胞苷；enasidenib（用于 *IDH2*-突变的 AML）；ivosidenib（用于 *IDH1*-突变的 AML）；glasdegib 加低剂量阿糖胞苷；或 HMAs 单药或联合索拉非尼（用于 *FLT3*-突变型 AML）。如果未观察到缓解或进展，建议选择临床试验、R/R AML 治疗或最佳支持治疗。

### MRD 监测的作用

AML 的 MRD 是指存在低于常规形态学方法检测阈值的白血病细胞。仅通过形态学评估达到 CR 的患者骨髓中仍可含有大量白血病细胞。<sup>290</sup> 由于该领域的迅速发展性质和不可否认的监测需求，MRD 仍在研究中，NCCN 的建议讨论如下。

虽然形态学评估是 AML 治愈的第一步，但仍存在目前缺乏任何标准化监测方法的 MRD 水平。最常用的两种技术是实时定量 PCR (RQ-PCR) 和流式细胞术。RQ-PCR 扩增白血病相关的基因异常，而流式细胞分析检测白血病相关的免疫表型 (LAIPs)。<sup>291-293</sup> 两种方法均比常规形态学具有更高的灵敏度。

RQ-PCR 法

检测范围为 1/1000~1/100000，而流式细胞仪的灵敏度在  $10^{-4}$  to  $10^{-5}$ 。将这些技术纳入常规实践的挑战是缺乏标准化和确定的临界值，尽管正在进行的研究集中于解决这些局限性。大多数关于 MRD 监测的已知信息已在 AP L 人群中完成；<sup>294,295</sup> 然而，这些技术现在正在扩展到包括其他 AML 亚型。新兴技术包括数字 PCR 和 NGS。<sup>290</sup> 基于 NGS 的检测方法可用于通过靶向测序基因面板检测突变基因，<sup>296,297</sup> 尽管与传统 NGS 相比，在基于 PCR 和流式细胞术的方法中观察到更高的灵敏度。<sup>290</sup> 这些方法的数据与 AML 治疗结局相关，初步结果很有前景。对这些方法进行细化，考虑到包括转录本内在性质在内的变量以及患者人群的因素，包括年龄、疾病严重程度和治疗，将使 AML 患者的 MRD 监测成为更可靠的工具。

### RQ-PCR 法

RQ-PCR 靶标有 3 种分类：白血病融合基因、突变和基因过表达。研究最多的白血病融合基因是运行 1-运行 1, *CBFB-MYH11*和*MLL(KMT2A)*融合转录本。分别在 20% 和 35% 的成人和儿童非 APL AML 病例中发现基因融合。<sup>205,298</sup> AML 突变包括*NPM1*, *DNMT3A*和*FLT3-ITD* 突变突变。*NPM1*大约 1/3 的成人 AML 病例中可见突变，而只有不到 10% 的儿童病例存在这种突变。<sup>299,300</sup> 同样，*DNMT3A*与儿童 (2%) AML 相比，成人 (15%-20%) AML 中发现突变的百分比更高。<sup>72,301,302</sup> 事件*FLT3-ITD* 突变在 25% 的成人和 15% 的儿童 AML 中发现突变。<sup>51,303</sup> 两个研究不太充分的突变，可能作为 MRD 标志物，包括*头胞吡肟*和*MLL*-部分串联重复。<sup>304</sup> 最后，AML 基因过表达的主要靶点是

肾母细胞瘤 (*WT1*) 基因。总之, MRD 监测的这些假定靶标包括大多数 AML 病例。

一项包含 29 例患者的研究运行 1-运行 1or *CBFB-MYH11* 诱导后和巩固化疗后的 AML 未观察到与生存期的相关性。<sup>305</sup> 然而, 作者确实将 RQ-PCR 转录物相对于缓解骨髓样本的上升大于或等于 1 个对数相关联, 表明无白血病生存期较差和即将发生形态学复发。<sup>305</sup> 另一项研究评价了巩固治疗期间 53 例患者的骨髓, 首次确立了临床相关 MRD 临界值。

*CBFB-MYH11* 转录本对复发风险增加的患者进行分层。<sup>306</sup> 巩固治疗期间至少一份骨髓样本的 PCR 阴性预示 2 年 RFS 为 79%, 而 PCR 阳性患者为 54%。同样, Yin 等人<sup>307</sup> 发现在运行 1-运行 1骨髓转录物或大于 10*CBFB-MYH11* 诱导化疗 1 个疗程后外周血拷贝数高度预测复发。<sup>307</sup> 在 15 例儿童 AML 患者中的一项研究显示, 增加运行 1-运行 1转录水平可预测复发。<sup>308</sup> *MLL* 还在 19 例 t(9; 11)(q22; q23) AML 患者中分析了用于 MRD 监测的融合转录本。其中 11 例患者的 PCR 检测结果为阴性。*MLL* 融合转录本, 与更好的结果相关。虽然大多数研究显示转录水平与结局相关, 但一项儿童 AML 研究显示 RQ-PCR 可用于运行 1-运行 1是复发的不良标志物, 方法劣于流式细胞术。<sup>309</sup> 研究的不同结果强调了对这些方法进行标准化的必要性。这也可能表明成人和儿童人群之间的变异性, 在确定方法和临界值时必须考虑该因素。

RQ-PCR 在突变中的使用受到无法区分含有转录本的细胞数量的阻碍, 因为每个细胞可能具有不同的水平。此外, 这些转录本仍然可以在对治疗有反应的分化细胞中检测到, 不再具有克隆性, 从而给出假阳性。<sup>310, 311</sup> 另一个警告是可能导致假阴性的突变的不稳定性。尤其适用于 *FLT3-ITD* 突变<sup>312-314</sup> 和 *NPM1* 突变。<sup>315-317</sup> 尽管存在这些并发症, 但是几项研究已经将 *NPM1* 突变和结局。<sup>111, 316, 318-323</sup> 在一项 25 名患者的小型研究中, 使用较高灵敏度的 RQ-PCR 被证明可以规避转录本不稳定, 最终显示 *FLT3-ITD* 突变 MRD 监测可预测复发。<sup>324</sup> 与 *FLT3-ITD* 突变, 数据表明 *NPM1* 突变可能更稳定。<sup>318</sup> Schittger 等人<sup>322</sup> 开发并检测了 17 种不同突变的引物 *NPM1*。<sup>322</sup> 252 的系列分析 *NPM1*-在 4 个时间点突变的 AML 样本显示, 在 *NPM1*<sup>mut</sup> 和结局。Kronke 等人<sup>317</sup> 进一步对该方法进行了改进, 表明 *NPM1*<sup>mut</sup> 双重诱导和巩固治疗后的水平反映了 OS 和累积复发率。<sup>317</sup> 在 245 例患者中, PCR 阴性的 4 年累积复发率为 6.5%, 而 PCR 阳性患者的 4 年累积复发率为 53%。<sup>317</sup> 当在治疗完成后进行时, 也观察到这种相关性。此外, 对来自 346 例以下患者的 2596 份样本进行了 RQ-PCR 分析 *NPM1*-突变的 AML 证明 MRD 是死亡率的唯一独立预后因素 (HR, 4.84; 95%CI, 2.57 - 9.15;  $P < 0.001$ ) 且持续存在 *NPM1*-突变转录本与复发相关。<sup>319</sup>

头孢吡肟和 *MLL* 部分串联重复是 RQ-PCR 监测 MRD 的额外靶标。<sup>304, 325</sup> 虽然数据表明两种转录本可能是合适的 MRD 标记物, 但小样本量限制了这些标记物的当前使用, 直到数据可以外推至更大的人群。与不确定潜能的克隆性造血相关的突变

(CHIP) 和老化, 包括 *DNMT3A*, *TET2* 和潜在的 *ASXL1* 不被认为是可靠的 MRD 标志物。<sup>296, 297</sup>

基因过表达研究主要集中在 WT1。回顾性资料显示, 诱导治疗后较低水平的 WT1 与长期缓解有关。<sup>326</sup> 一项包含 1297 例患者的 11 项试验的荟萃分析显示 WT1 水平的预后意义较差。<sup>327</sup> 与 204 名健康供体相比, 504 名 AML 患者的 86% 骨髓和 91% 血液样本中 WT1 过表达。<sup>328</sup> 然而, 当使用大于 100 倍检测的截断值时, 队列中仅 46% 的血液和 13% 的骨髓样本为阳性。<sup>328</sup> 这反映了具有较高 WT1 转录本的健康人群的离群值。此外, 在一项研究中, 仅 19% 的儿童 AML 样本符合该标准。<sup>329</sup> 虽然 WT1 是 MRD 监测的强候选物, 但早期研究表明, 该转录本的检测存在变异性, 必须首先解决。在一项接受同种异体 HCT 的 AML 患者的回顾性研究中 (n = 74), 多基因 MRD RQ-PCR 阵列预测同种异体 HCT 后前 100 天内发生的临床复发, 与之相比, 单独使用 WT1 RQ-PCR 的灵敏度为 57%。<sup>330</sup> 值得注意的是, 对于异基因 HCT 前达到 CR 的患者, 外周血检测中移植前 MRD 阳性与生存期相关, 与病理学家基于骨髓诊断为活动性疾病的患者相似。<sup>330</sup>

### 流式细胞术

用于监测 AML 的流式细胞术测量了肿瘤特异性抗原的存在和正常骨髓细胞上未发现的异常。几种已知的标记物可识别异常细胞或细胞成熟, 当作为一个组合使用时, 这些标记物可定义细胞群。<sup>331</sup> 在成人和儿童 AML 病例中的研究均显示流式细胞术与复发之间存在相关性。Loken 等人<sup>332</sup> 表明 27 例尚未达到形态学缓解的患者中 7 例有

流式细胞术检测 MRD 阴性。与其余 20 例患者相比, 所有 7 例患者均为长期存活者。相反, 在 188 例形态学缓解患者的单独研究中, 通过流式细胞术检测, 不到 5% 的患者具有高水平的 MRD。<sup>332</sup> 一项包含 202 例 AML 儿童的 1382 份随访骨髓样本的大型研究证实, MRD 是复发的预测因素。在本研究中, 通过流式细胞术, 38 份原始粒细胞大于 15% 的样本中有 28 份 (74%) 的测量值为 0.1% 或更高。在原始粒细胞为 5%~15% 的患者中, 129 例患者中有 43 例 (33%) 被同一阈值检出, 在原始粒细胞低于 5% 的 1215 例样本中仅有 100 例 (8%) 属于这一类。MRD 监测预测不利 EFS 的能力具有统计学显著性 ( $P < .0001$ )。<sup>309</sup> 在一项接受来自外周血或骨髓供体的同种异体 HCT 的成人 AML 患者研究中 (n = 359), 流式细胞术移植前分期显示, 与 MRD 阴性缓解患者 (分别为 73% 和 67%) 相比, MRD 阳性形态学缓解患者和活动性疾病患者 (分别为 26% vs. 23% 和 12% vs. 13%) 的 3 年 OS 和 PFS 估计值的结局相似。<sup>333</sup>

流式细胞术作为 MRD 监测的有效方法面临的最棘手的问题是标准化和培训。流式细胞术在很大程度上依赖于技术人员的专业知识, 技术人员必须考虑仪器、荧光染料、分析软件和单个抗原的变异性。治疗方案、剂量、治疗类型和抽血时间的变化也是潜在变量。尽管流式细胞术存在问题, 但研究的重点是通过定义阈值临界值来改进方法<sup>334-337</sup> 以及生成标准, 以平衡不同仪器和软件程序之间的数据。Feller 等人的最新研究<sup>338</sup> 进一步定义了 LAIP, 并评价了来自自己建立的 MRD 监测实验室的数据是否可在 4 个无显著既往经验的中心复制。经过广泛的小组讨论后, 在所有 4 家临床试验机构均观察到定义 LAIP 的成功率增加。事件

没有经验的实验室在 35 个可评价样本的样本中定义至少一个 LAIP 的成功率为 82%-93%。缺失的 LAIP 将导致这些中心 7%-18% 的患者无法通过 MRD 评价。如果包含初级实验室至少识别出 2 个 LAIP 的样本，但其他实验室仅检测到 1 个 LAIP，则错误评价的样本数量会增加。这占导致假阴性病例的额外 9%-20%。在多中心分析中，具有高特异性和灵敏度（MRD 水平为 0.01%）的 LAIP 非常明确。

关于遗漏的 LAIPs，作者提出设计冗余的 panel 来解释免疫表型的转变。MRD 为 0.1% 或更低的 LAIP 的不一致可以通过使用更多数量的荧光染料来解决。<sup>339</sup> 该出版物的另一个重要结论是这些方法应用于不同仪器的能力；对 Beckman Coulter 和 Becton Dickinson 仪器进行了检测，并获得了相似的结果。如果在核心设施中进行，MRD 监测是更可行的选择，直到对消除变异性的方法进行更多的研究。鼓励入组提供 MRD 监测的临床试验。

由于高质量样本对于可靠的治疗评价至关重要，NCCN AML Panel 建议，用于 MRD 评估的最佳样本为用于 PCR 测定方法的外周血或用于流式细胞术和 NGS 测定方法的骨髓穿刺液的第一次抽取/早期抽取。MRD 评估的时间不同，取决于使用的方案，<sup>319, 340</sup> 但可能在初始诱导完成后发生<sup>296, 297</sup> 和异基因移植前。<sup>341</sup> 然而，除了 APL 和异基因移植后超前供体淋巴细胞输注（DLI）治疗（伴或不伴 HMA）外，NCCN AML 专家组指出，无证据表明基于阳性 MRD（即诱导后持续 MRD、治疗期间/治疗后复发）改变临床管理可改变结局。

### 复发性/难治性 AML 的缓解后监测和治疗

建议在患者完成巩固治疗后的前 2 年内每 1 至 3 个月监测一次全血细胞计数（包括血小板），此后每 3 至 6 个月监测一次，直至 5 年。除非骨髓评价是作为临床研究方案的一部分进行的，否则骨髓评价应仅在血象异常时进行，而不是作为固定时间间隔的常规监测。

如果未确定同胞供体，在开始再诱导治疗的适当患者中，应在首次复发时开始供体搜索。正在进行的研究正在评估分子监测在 AML 患者早期复发监测中的作用（见 *MRD 监测的作用*）。

根据患者年龄对复发的治疗策略进行分类（见 *监督在算法中*）。对于发生复发的 60 岁以下患者，入组临床试验被认为是适当的策略，并且是小组的强烈首选选择。如果在肿瘤负荷较低且患者有既往确定的同胞或替代供体时检测到复发，则可考虑化疗后进行同种异体 HCT。只有当患者进入缓解期或在临床试验背景下才应考虑移植。如果复发生“晚期”（≥12 个月），也可选择既往成功的诱导方案再次治疗。

同样，对于 60 岁或 60 岁以上、身体健康并希望在复发后继续接受治疗的 患者，可以提供以下选择：1) 临床试验治疗（强烈首选）；2) 化疗后 RIC 同种异体 HCT（再次，仅当患者进入缓解期或在临床试验背景下时才应考虑移植）；或 3) 对于长期、首次诱导成功的患者，再次治疗

初始缓解持续时间（即复发 $\geq 12$ 个月）。对于不能耐受或不希望继续进一步强化治疗的患者，最佳支持治疗始终是一种选择。

NCCN AML 专家组建议入组一项管理 R/R AML 的临床试验。该指南还提供了 R/R 疾病的几种常用方案列表，这些方案被分组为侵袭性或侵袭性较低的治疗（见复发/难治性疾病的治疗在算法中）。这些方案代表含嘌呤类似物（如氟达拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨）的方案，在几项临床试验中显示缓解率为 30%–45%，在以下患者中用作对照组

过去十年美国协作组试验。侵袭性治疗的代表性方案包括：1) 克拉屈滨、阿糖胞苷和 G-CSF，伴或不伴米托蒽醌或伊达比星<sup>342,343</sup> 2) HiDAC，如果之前未接受过治疗，联合或不联合蒽环类药物；3) 氟达拉滨、阿糖胞苷和 G-CSF（FLAG 方案）联合或不联合伊达比星<sup>344,345</sup> 4) 依托泊苷和阿糖胞苷，伴或不伴米托蒽醌<sup>346</sup>；5) 氯法拉滨（25 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 5 天）、阿糖胞苷（2 g/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 5 天）和 G-CSF<sup>347</sup>；6) 氯法拉滨（22.5 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，共 5 天），伊达比星（6 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天），阿糖胞苷（0.75 g/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 5 天）和 G-CSF<sup>348</sup>；7) 氯法拉滨（22.5 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 5 天）和伊达比星（10 mg/m<sup>2</sup> 每日一次，持续 3 天）<sup>348</sup>或 8) 单用氯法拉滨。

氯法拉滨（40 mg/m<sup>2</sup>）联合阿糖胞苷（2g/m<sup>2</sup>）在一项随机、安慰剂对照、I II 期试验（CLASSIC I 试验）中对 R/R AML 进行了评价，结果 ORR 为 47%（CR 率为 35%），中位 OS 为 6.6 个月。<sup>349</sup>最近的一项回顾性研究比较了氯法拉滨与氟达拉滨联合 HiDAC 加或不加 G-CSF。<sup>350</sup>与以氟达拉滨为基础的治疗方案（n = 101）相比，以氯法拉滨为基础的治疗方案（n = 50）治疗的患者具有更高的 CR 率

（OR, 9.57;  $P < 0.0001$ ）和更长的生存期（死亡率 HR, 0.43;  $P = .0002$ ）。<sup>350</sup>

侵袭性较低/强化治疗选择可能包括低剂量阿糖胞苷<sup>266,351</sup>（2B 类建议）或 HMA。<sup>255,257,258,262,352,353</sup>对于 FLT3-ITD 突变患者，可在 HMA 基础上加用索拉非尼。<sup>279,354</sup>其他不太强化的治疗选择包括 gilteritinib 用于以下患者 FLT3 突变，<sup>281</sup> GO 用于 CD33 阳性 AML 患者，<sup>355</sup>和 ivosidenib 或 enasidenib 用于以下患者 IDH1/IDH2 突变。<sup>274,275</sup>

一项研究表明，阿扎胞苷序贯 DLI 可能是同种异体 HCT 后复发的 AML 患者的治疗选择。<sup>356</sup>这些数据是基于 28 例 AML 患者的前瞻性 II 期试验。在本研究中，22 例患者接受了 DLI，ORR 达到 30%。这包括 7 例 CR 和 2 例部分缓解。在发表时，有 5 例患者仍处于 CR，中位时间为 777 天（范围：461–888 天）。中性粒细胞减少和血小板减少 III/IV 级是最常见的不良事件（分别为 65% 和 63%）。

急性和慢性移植物抗宿主病分别见于 37% 和 17% 的患者。相关性提示骨髓增生异常相关改变患者反应较好（ $P = .011$ ）和较低的喷砂计数（ $P = .039$ ）或具有高风险细胞遗传学的患者（ $P = .035$ ）。

然而，研究样本量较小限制了结果的解释。<sup>356</sup>

### AML 患者的支持性治疗

尽管机构标准和实践之间存在差异，但在 AML 患者管理中需要考虑几个支持性治疗问题。一般而言，支持性治疗措施可能包括使用血液制品进行输血支持和凝血病纠正、肿瘤溶解预防、抗感染预防和生长因子支持。监测神经系统和

特定治疗药物（HiDAC 或 ATO）可能需要心血管毒性，或由于患者特异性合并症。这些支持性治疗措施是针对每名个体患者的具体需求和感染易感性量身定制的。

当需要输血支持时，应使用去白细胞血液制品进行输血。建议所有接受免疫抑制治疗的患者接受所有血液制品的放疗，尤其是接受基于氟达拉滨治疗方案和接受 HCT 的患者。潜在 HCT 候选者的巨细胞病毒（CMV）筛查由机构政策决定，即向诊断时 CMV 阴性的患者提供 CMV 阴性血液制品。HLA 分型在许多机构常规用于为表现出对 HLA 特异性抗原同种免疫的患者选择血小板供者。

标准肿瘤溶解预防包括水化和利尿，以及别嘌呤醇给药或拉布立海治疗。拉布立海是尿酸氧化酶的基因工程重组形式。

对于原始细胞计数迅速增加、尿酸较高或有肾功能受损证据的患者，应考虑将拉布立海作为初始治疗。以前推荐尿液碱化作为增加尿酸溶解度和降低肾小管内尿酸沉淀可能性的一种手段。但是，这种方法并不普遍受到青睐，因为没有数据支持这种做法，并且在单独使用盐水水化时可以观察到相似的效应。<sup>357</sup> 由于高磷血症导致重要器官（例如肾脏、心脏）中的磷酸钙沉积增加，碱化可能使治疗变得复杂。此外，与别嘌呤醇相比，拉布立海具有快速分解血清尿酸的额外获益，消除了尿液碱化的需要。

应密切监测接受 HiDAC 治疗的患者的肾功能变化，因为肾功能不全与小脑毒性风险增加高度相关。应监测患者和

每次 HiDAC 给药前评估眼球震颤、辨距不良、言语不清和共济失调；表现出任何神经系统体征的患者应停用 HiDAC，所有后续阿糖胞苷治疗必须作为标准剂量给药。发生小脑毒性的患者在未来的治疗周期中不应再使用 HiDAC。<sup>358</sup> 肿瘤溶解引起肌酐迅速升高的患者也应停用 HiDAC。

关于使用和选择抗生素预防和治疗感染的决定应由各机构根据流行的微生物及其耐药模式做出。<sup>359</sup> 关于癌症相关感染的预防和治疗的更多详情可以在 NCCN 支持性治疗指南（参见 NCCN 癌症相关感染预防和治疗的临床实践指南）中找到，并与抗生素管理的机构实践相称。

APL 患者在诱导治疗期间不推荐使用生长因子（G-或 GM-CSF），因为它们会使疗效评估复杂化，并增加分化综合征的风险。然而，在 AML（非 APL）患者中，对于败血症和危及生命的感染患者，在诱导治疗期间可考虑使用生长因子，试图缩短中性粒细胞减少的持续时间。一些方案如 FLAG 将 G-CSF 纳入方案。然而，使用生长因子可能使骨髓结果的解释变得复杂。建议在计划的骨髓样本评估缓解状态前至少一周停用集落刺激因子。

没有证据表明，如果在巩固治疗期间使用，生长因子是否对长期结局有积极或负面影响。生长因子可考虑作为缓解后治疗支持治疗的一部分。生长因子不常规推荐用于缓解后治疗，除非用于危及生命的感染或出现体征时

存在败血症症状，认为白血病已缓解。

### CNS 白血病的评估和治疗

与 ALL 患者相比，AML 患者中软脑膜受累的频率低得多 (< 3%)；因此，专家小组不建议将 LP 作为常规诊断检查的一部分。但是，如果在诊断时存在神经系统症状（例如头痛、意识模糊、感觉输入改变），应进行初始 CT/MRI 以排除颅内出血或存在肿块或病变的可能性。如果未观察到占位效应，则应通过 LP 对脑脊液细胞学进行采样。如果 LP 对白血病细胞呈阴性，如果症状持续存在，可对患者进行重复 LP。如果 LP 为阳性，建议在全身诱导治疗的同时进行 IT 化疗。IT 治疗可能包括 IT 甲氨蝶呤或 IT 阿糖胞苷等药物单独或联合给药。IT 治疗的药物和给药方案选择在很大程度上取决于具体的临床情况（例如，CNS 白血病的程度、症状、同时给予的全身治疗）和机构实践。最初，IT 治疗一般每周 2 次，直至细胞学显示无原始细胞，然后每周 1 次，共 4~6 周。重要的是，IT 治疗应仅由具有 IT 药物递送经验和专业知识的临床医生进行。HiDAC 可显著穿透血脑屏障，可能是诱导治疗期间重复 IT 注射的替代方法。诱导治疗完成后必须重新评估脑脊液，并酌情给予进一步的 IT 治疗。

如果初始 CT/MRI 确定了占位效应或脑实质病变导致的颅内压升高，则可考虑针吸或活检。如果结果为阳性，则建议进行放射治疗，然后进行如前所述的 IT 治疗。IT 治疗或 HiDAC 不应与颅骨同时给药

由于神经毒性风险增加而接受放疗。这些患者的另一种选择包括含 HiDAC 的地塞米松治疗，以帮助降低颅内压。

专家组不建议对大多数处于缓解期的 AML 患者进行隐匿性 CNS 疾病的常规筛查。例外情况是诊断时单核细胞分化、双表型白血病或 WBC 计数大于 40,000/mcL 的患者。对于形态学显示脑脊液阳性的患者，专家小组建议如前所述进行 IT 化疗，或记录第一周期 HiDAC 化疗后 CNS 疾病的清除情况。除推荐的 CNS 白血病评价和治疗外，应根据机构实践进行进一步的 CNS 监测。