

急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)

中华医学会血液学分会白血病学组

为使广大临床医生在急性髓系白血病(AML)治疗中有所参考,将AML的治疗进一步规范,提高我国AML的整体治疗水平,中华医学会血液学分会白血病学组分别于2009年2月14日和2009年3月14日两次邀请国内在白血病学研究中富有声望的多名专家讨论、制定了我国AML治疗指南(暂称为专家共识),并征求了全国各省市近50位专家的意见。该共识参考美国癌症综合网(NCCN)的观点及我国相关专家发表的一些有代表性的文章,结合我国一些特有药物(如高三尖杉酯碱)的治疗经验。现将AML治疗的专家共识第一部分(除外急性早幼粒细胞白血病的治疗)内容介绍如下,希望对广大临床血液学工作者有所帮助。

一、年龄 < 60 岁,无前驱血液病史患者的治疗

(一) 诱导治疗阶段

1. 诱导治疗方案:建议采用标准的诱导缓解方案,主要包括:①含阿糖胞苷(Ara-C)、蒽环类药物[包括柔红霉素(DNR)、或4-去甲柔红霉素(IDA)等]和蒽醌类药物的方案(即DA3+7方案);②Ara-C加高三尖杉酯碱(HHT)方案(HA);③以HA+蒽环类药物组成的方案,如HAD(HA+DNR)、HAA(HA+阿克拉霉素)等。

(1) 标准剂量诱导方案:Ara-C $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$ + 蒽环类或蒽醌类 $3 \text{ d}(7+3 \text{ 方案})$, 或 + HHT $7(\text{或} 3) \text{ d}$, 可能需 2 个疗程。

(2) 含中、大剂量 Ara-C 的诱导治疗方案:中剂量 Ara-C $1.0 \sim 2.0 \text{ g/m}^2$ 每 12 h 1 次 $\times 6$ 次, + 蒽环和(或)蒽醌类或 HHT。DNR $40 \sim 45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$, 阿克拉霉素 $20 \text{ mg/d} \times 7 \text{ d}$, IDA $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$, HHT $2.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$ (或 $4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$), 米托蒽醌 $6 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ 。

2. 诱导治疗过程中治疗方案的调整:诱导治疗过程中根据化疗后第 7 天(骨髓抑制期)和第 21 天(血常规指标恢复期)骨髓象和血常规检查结果进行治疗方案的调整。

(1) 标准剂量 Ara-C 诱导治疗患者的诱导后治疗:

①化疗后第 7 天检查骨髓象,如果存在明显的残留白血病细胞($\geq 10\%$),可考虑进行双诱导治疗:a. 标准剂量 Ara-C + 蒽环类药物(可与第 1 个疗程不同,还可联合蒽醌类药物或吡啶类、HHT、鬼臼类药物);b. 中剂量 Ara-C 为基础的联合方案(如 FLAG 方案:氟达拉滨 + Ara-C +

G-CSF);c. 小剂量化疗(如 CAG 方案:G-CSF + Ara-C + 阿克拉霉素);d. 也可不予治疗,单纯观察(尤其是在患者骨髓增生低下的情况下)。

残留白血病细胞 $< 10\%$ 但无增生低下时可选用标准剂量 Ara-C + 蒽环类等(可与第 1 个疗程不同)药物继续化疗;还可联合蒽醌类药物和(或)吡啶类、HHT、鬼臼类等(可与第 1 个疗程不同)药物,或等待恢复。

残留白血病细胞 $< 10\%$ 且骨髓增生低下时不可再化疗,等待骨髓象和血常规的恢复,此时可给予 G-CSF,建议用量为: $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (或 $300 \mu\text{g/d}$)。

②骨髓恢复期治疗方案的选择:化疗后第 21 天复查骨髓象和血常规,根据检查结果选择治疗方案:a. 完全缓解,进入缓解后治疗;b. 幼稚细胞比例下降不足 60% 的患者,按诱导失败对待;c. 未取得完全缓解,但幼稚细胞比例下降超过 60% 的患者可重复原方案 1 个疗程;d. 增生低下,残留白血病细胞 $< 10\%$ 时等待骨髓象和血常规恢复;残留白血病细胞 $\geq 10\%$ 时可考虑下一步治疗(参考双诱导治疗方案或按诱导治疗失败对待)。

(2) 含中、大剂量 Ara-C 方案诱导治疗患者的诱导后治疗:

①骨髓抑制期治疗方案的选择:化疗后第 7 天复查骨髓象和血常规,根据检查结果选择治疗方案:a. 存在明显的残留白血病细胞($\geq 10\%$)时按诱导失败对待;b. 残留白血病细胞 $< 10\%$, 但无增生低下时可用小剂量阿糖胞苷预防治疗或等待恢复;c. 增生低下,残留白血病细胞 $< 10\%$ 时,等待恢复。

②恢复期治疗方案的选择:化疗后第 21 天复查骨髓象和血常规,根据复查结果选择治疗方案:a. 完全缓解,进入缓解后治疗;b. 骨髓象和血常规指标已恢复,但未达到部分缓解标准的,按诱导失败对待;c. 骨髓恢复,达部分缓解,可换用标准剂量化疗方案(也可重复原方案 1 个疗程);d. 骨髓增生低下,残留白血病细胞 $< 10\%$ 时,等待恢复;残留白血病细胞 $\geq 10\%$ 时,可考虑下一步治疗(按治疗失败对待)。

(二) AML 完全缓解后治疗方案的选择

1. 按遗传学预后分组治疗:

(1) 细胞遗传学或分子遗传学预后良好组:①多疗程的中、大剂量 Ara-C 单药治疗:a. 大剂量 Ara-C 单药治疗:Ara-C 3 g/m^2 每 12 h 1 次 $\times 6 \sim 8$ 次, $3 \sim 4$ 个疗程,其后可再给予适当的标准剂量巩固化疗;b. 中剂量 Ara-C 治疗:Ara-C $1.0 \sim 2.0 \text{ g/m}^2$, 每 12 h 1 次 $\times 6 \sim 8$ 次,以此为基础与蒽环或蒽醌类、氟达拉滨或鬼臼类及吡啶类药物联合应用, $2 \sim 3$ 个疗

程后可行标准剂量化疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。②1~2 个疗程含中、大剂量 Ara-C 方案巩固,继而行自体造血干细胞移植。③标准剂量化疗:缓解后总化疗周期≥6 个疗程。

(2)细胞遗传学或分子遗传学异常预后中等组:①1~2 个疗程大剂量 Ara-C 或中剂量 Ara-C 为基础的联合化疗方案(可与蒽环、蒽醌类、氟达拉滨或鬼臼类及吡啶类等药物联合),也可采用标准剂量化疗方案巩固治疗,继而行配型相合供者异基因造血干细胞移植或自体造血干细胞移植。②多疗程的中、大剂量 Ara-C 治疗:a. 大剂量 Ara-C 3~4 个疗程,单药应用,其后可再给予适当的标准剂量巩固化疗;b. 中剂量 Ara-C 与蒽环或蒽醌类、氟达拉滨或鬼臼类及吡啶类等药物联合应用,2~3 个疗程后可行标准剂量化疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。③标准剂量化疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。

(3)细胞遗传学、分子遗传学异常预后不良组:可行异基因造血干细胞移植。寻找供者期间可行至少 1 个疗程的中、大剂量 Ara-C 化疗或标准剂量化疗,有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

(4)没有条件进行染色体核型及分子遗传学检查、无法进行危险度分组者:①采用多疗程的中、大剂量 Ara-C 治疗:a. 大剂量 Ara-C 3~4 个疗程,单药应用,其后可再予以适当的标准剂量巩固化疗;b. 中剂量 Ara-C 为基础的方案,可与蒽环或蒽醌类、氟达拉滨或鬼臼类吡啶类等药物联合应用,2~3 个疗程后可行标准剂量化疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。②配型相合同胞供体的异基因造血干细胞移植。③标准剂量化疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。

(三)诱导治疗失败患者治疗方案的选择

1. 标准剂量 Ara-C 诱导治疗组:用标准剂量治疗无效的患者可采用以下几种方案:①大剂量 Ara-C 再诱导或中剂量 Ara-C 为基础联合化疗方案(如 FLAG 方案或联合蒽环、蒽醌类等药物的方案)再诱导;②二线药物再诱导治疗;③对有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验;④行配型相合的异基因造血干细胞移植(二线方案达完全缓解后再移植或直接移植);⑤无条件进行临床试验、等待供者的患者可行中、大剂量 Ara-C 治疗;⑥支持治疗。

2. 中、大剂量 Ara-C 诱导治疗组:对于此组患者可采用①二线药物再诱导治疗;②有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验;③有配型相合供者的患者可行造血干细胞移植(二线方案达 CR 后再移植或直接移植);④支持治疗。

二、年龄 < 60 岁,有前驱血液病史或属治疗相关性 AML 患者的治疗

(一)诱导治疗

1. 与无前驱血液病史的患者诱导治疗方案相似。
2. 新药临床试验:有条件的单位可行新临床试验,可与标准剂量化疗或小剂量化疗治疗联合。
3. 有造血干细胞供者来源的患者可行异基因造血干细胞移植。

(二)完全缓解后治疗

1. 适当巩固治疗后行异基因造血干细胞移植。

2. 无造血干细胞供者来源的患者进行其他一些巩固治疗:①可进入新药临床试验;②采用 3~4 个疗程大剂量 Ara-C 或中剂量 Ara-C 为基础的联合化疗方案(与蒽环或蒽醌类、氟达拉滨或鬼臼类及吡啶类等药物联合应用)2~3 个疗程后可行标准剂量巩固治疗,缓解后总化疗周期≥6 个疗程。

三、年龄≥60 岁 AML 患者的诱导治疗

(一)年龄≥60~75 岁患者的治疗

1. 临床一般情况较好者(PS≤2):应尽量获得细胞遗传学资料。对此组患者选用:①标准剂量 Ara-C(100~200 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d)加蒽环类(IDA 或 DNR 等)或米托蒽醌(即 7+3 方案),可能需 2 个疗程;②Ara-C 和 HHT 的方案(HA);③小剂量化疗,如小剂量 Ara-C 为基础的方案——CAG、CHG、CMG 等(C:阿糖胞苷、A:阿克拉霉素、H:高三尖杉酯碱、M:米托蒽醌);④可采用新药临床试验;⑤支持治疗。

2. 临床一般情况较差者(PS>2):可采用小剂量化疗(如小剂量 Ara-C 为基础的联合化疗方案——CAG、CHG、CMG 等或口服羟基脲控制白细胞计数),或支持治疗。G-CSF 建议用量为 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹(或 300 μg/d)。

(二)年龄≥75 岁或有严重非血液学合并症患者的治疗

1. 新药临床试验。

2. 小剂量化疗,如小剂量 Ara-C 为基础的联合化疗方案(CAG、CHG 等)或口服羟基脲控制白细胞数。白细胞计数高者,小剂量化疗的同时不加 G-CSF。

3. 支持治疗。

四、标准剂量阿糖胞苷为基础的方案诱导治疗后骨髓情况监测(年龄≥60 岁)及对策

1. 骨髓抑制期(化疗后第 7 天复查骨髓):如仍存在明显的残留白血病细胞(≥10%),按诱导失败对待。此时可采用:①进入临床试验(包括减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植);②最好的支持治疗。残留白血病细胞 < 10%,但无增生低下时可采用:①标准剂量 Ara-C 加蒽环类(IDA 或 DNR)、蒽醌类、高三尖杉酯碱、鬼臼类或吡啶类(AMSA)等药物;②有造血干细胞供者来源,属于临床试验组患者行减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植;③等待恢复。残留白血病细胞 < 10% 且增生低下时不予处理,等待骨髓恢复。

2. 骨髓恢复期(化疗后第 21 天复查骨髓象和血常规):如果患者完全缓解,则进入缓解后治疗。如患者幼稚细胞比例下降不足 60%,按诱导失败对待。患者未达完全缓解,但幼稚细胞比例下降超过 60%,可给予原方案治疗 1 个疗程。患者骨髓增生低下,残留白血病细胞 < 10% 时,等待恢复;患者骨髓细胞增生低下,残留白血病细胞 ≥ 10% 时,可考虑下一步治疗:①标准剂量 Ara-C + 蒽环类或蒽醌类、高三尖杉酯碱、鬼臼类或吡啶类(AMSA)等药物(可与第一阶段治疗不同);②小剂量化疗(如 CAG 方案等);③观察,等待骨髓恢复。

五、完全缓解后(年龄≥60岁)患者的治疗选择

1. 标准剂量 Ara-C 为基础的巩固强化: Ara-C 75 ~ 100 mg · m⁻² · d⁻¹ × 5 ~ 7 d, 可与葱环或葱酞类(IDA, DNR 或米托葱酞等)、吡啶类、鬼臼类、高三尖杉酯碱等联合, 周期性进行。缓解后总化疗周期 2 ~ 4 个疗程。

2. 小剂量 Ara-C 方案化疗: 一般状况良好、肾功能正常(肌酐清除率 ≥ 70 ml/min)、染色体核型正常或预后较好的核型异常患者可接受 Ara-C 1.0 ~ 2.0 g · m⁻² · d⁻¹ × 4 ~ 6 d, 1 ~ 2 个疗程。后改为标准剂量方案治疗, 缓解后总化疗周期 2 ~ 4 个疗程。

3. 新药临床试验。

4. 减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植。

六、诱导治疗失败患者(年龄≥60岁)的治疗

对于诱导治疗失败的患者可进行新药临床试验, 减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植或支持治疗。

七、AML 患者中枢神经系统白血病(CNSL)的诊断、预防和治疗

AML 患者 CNSL 的发生率远低于急性淋巴细胞白血病(ALL), 发生率一般 < 3%。参考 NCCN 的意见, 不建议在诊断时即对无症状的患者行腰穿检查。有头痛、精神混乱、感觉改变的患者应先行放射学检查, 排除神经系统出血或感染。这些症状也可能是由于白细胞淤滞引起, 可通过白细胞分离等降低白细胞数量的措施解决。若体征不清楚、无颅内出血的证据, 可在纠正出凝血紊乱和血小板支持的情况下行腰椎穿刺。脑脊液中发现白血病细胞者, 应在全身化疗的同时鞘注 Ara-C 和甲氨蝶呤。若症状持续存在, 脑脊液无异常, 应复查。

已达完全缓解的患者, 尤其是治疗前 WBC ≥ 100 × 10⁹/L 或单核细胞白血病(AML-M₄ 和 M₅) 患者, 建议行腰椎穿刺、鞘注化疗药物 1 次, 以进行 CNSL 的筛查。

(一) 诊断时有症状、脑脊液检查阳性患者的处理

1. 无局部神经损伤患者的处理: 对无局部损伤的患者可鞘注化疗药物, 每周 2 次, 直至脑脊液正常, 以后每周 1 次, 共用 4 ~ 6 周。

2. 局部神经损伤和(或)放射线检查发现引起神经病变的绿色瘤患者的处理: 主张采用放射治疗, 若采用鞘注化疗药物, 则每周 2 次, 直至脑脊液正常, 以后每周 1 次, 共 4 ~ 6 周。

(二) 第 1 次完全缓解后脑脊液检查阳性但无症状患者的处理

对无症状但脑脊液检查阳性的患者应给予化疗药物鞘注, 每周 2 次, 直至脑脊液正常。若患者接受大剂量 Ara-C 治疗(可以配合化疗药物、鞘注), 应定期查脑脊液, 直至恢复正常。以后每周 1 次, 共 4 ~ 6 周。

(三) 第 1 次完全缓解后脑脊液检查阴性患者的处理

WBC ≥ 100 × 10⁹/L 或 AML-M₄ 和 M₅ 患者, 每个疗程鞘注化疗药物 1 ~ 2 次, 共 4 ~ 6 次(采用大剂量 Ara-C 治疗者可以减少腰椎穿刺次数)。其余患者不再特别强调腰椎穿刺、

鞘注化疗药物的次数。

八、AML 的预后和分层因素

(一) 初诊患者需进行检查和评估的指标

1. 病史采集及重要体征: 年龄; 此前有无血液病史(主要指 MDS、MPD 等); 是否为治疗相关性(包括放疗、化疗); 有无重要脏器功能不全(主要指心、肝、肾功能); 有无髓外浸润(主要指 CNSL)。

2. 实验室检查: 血常规; 骨髓细胞形态学; 细胞遗传学; c-kit、FLT3-ITD、NPM1 基因突变检测; 细胞免疫分型。

3. 诱导化疗疗效评估: 诱导 1 个疗程后骨髓原始细胞数(参阅前面的标准); 达到完全缓解的时间; 脑脊液检查。

(二) 根据上述各参数进行 AML 的预后分组和危险度分级

1. AML 不良预后因素: 年龄 ≥ 60 岁; 此前有骨髓增生异常综合征或骨髓增殖性疾病病史; 治疗相关性或继发性 AML; 高白细胞(≥ 100 × 10⁹/L); 合并 CNSL; 伴有预后差的染色体核型或分子生物学标志; 诱导化疗 2 个疗程未达完全缓解(再评估指征)。

(三) 主要根据细胞遗传学或分子学指标进行危险度分级

1. 年龄 ≥ 60 岁者: t(15; 17) 属良好核型; 累及 ≥ 3 种染色体的复杂异常核型预后不良; 染色体异常 < 3 种, 无论是否具有 5、7、3q 的异常, 和正常核型一样, 均属中等预后。

2. 年龄 < 60 岁者: 分级指标见表 1。

表 1 年龄 < 60 岁的 AML 患者预后分级指标

预后等级	细胞遗传学	分子学异常
预后好	inv(16) t(8; 21)、t(16; 16)	正常核型伴有孤立的 NPM1 突变
预后中等	正常核型、孤立的 +8、孤立的 t(9; 11)、其他异常	t(8; 21) 或 inv(16) 伴有 C-KIT 突变
预后差	复杂核型(≥ 3 种) -5、-7.5q-、-7q-、11q23 异常, 除外 t(9; 11)、inv(3) t(3; 3) t(6; 9) t(9; 22)	正常核型伴有单独的 FLT3-ITD

(供稿: 秘营昌、江滨)

参予共识讨论的专家: 中国医学科学院血液学研究所: 王建祥、秘营昌; 北京大学人民医院: 江滨; 上海交通大学附属瑞金医院: 沈志祥; 解放军总医院: 于力; 北京协和医院: 沈梯; 北京大学附属第一医院: 任汉云; 哈尔滨血液病肿瘤研究所: 马军; 中国医科大学第一附属医院: 李艳; 山东省立医院: 王欣; 郑州大学附属第一医院: 孙慧; 青岛医学院附属医院: 赵洪国; 第二军医大学长海医院: 王健民; 上海市第一人民医院: 王椿; 上海复旦大学附属仁济医院: 陈芳源; 江苏省人民医院: 李建勇; 浙江大学医学院附属第一医院: 金洁; 苏州大学附属第一医院: 吴德沛; 江西医学院附属医院: 陈国安

(收稿日期: 2009-03-27)