

急性髓系白血病治疗的专家共识(第二部分)

中华医学会血液学分会白血病学组

急性早幼粒细胞白血病(APL) 的治疗

一、明确诊断

具有典型的 APL 细胞形态学表现,细胞遗传学检查 t(15;17) 阳性或分子生物学检查 PML-RAR 融合基因阳性(或罕见的 PLZF-RAR α 、NuMA-RAR α 、NPM-RAR α 、Stsb5-RAR α)。

二、诱导缓解治疗

初治急性髓系白血病(AML)患者一旦怀疑 APL 即应尽早开始全反式维甲酸(ATRA)治疗,遗传学检查未能证明为 APL 时调整治疗,按一般 AML 治疗。

APL 的诱导治疗方案主要分为两类:①ATRA 和以蒽环类[包括去氧柔红霉素(IDA)、柔红霉素(DNR)等]为主的化疗;②不能耐受以蒽环类为基础化疗者,予 ATRA + 砷剂[三氧化二砷(ATO)、口服砷剂]治疗。

APL 诱导治疗中骨髓监测问题:ATRA 的诱导分化作用可以维持较长时间,在诱导治疗后较早地评价骨髓可能不能反映实际情况。因此,骨髓评价一般在第 4~6 周、血细胞计数恢复后进行。此时,细胞遗传学一般正常;分子学缓解一般在巩固治疗 2 个疗程后判断。

三、APL 完全缓解后的巩固治疗

1. ATRA + 蒽环类药物达完全缓解者予以蒽环类药物(包括 IDA、DNR 等)为主的化疗 2 个疗程,每疗程同时予以 ATRA 1~2 周。高危组患者巩固治疗中使用中、大剂量阿糖胞苷(Ara-C, $\geq 1 \text{ g/m}^2$)或 ATO 可提高疗效。

2. ATRA + 砷剂达完全缓解者予以 ATRA + 砷剂(如 ATO、口服砷剂)巩固治疗 6 个疗程。

四、APL 初始诱导失败患者的治疗

1. ATRA + 蒽环类药物诱导失败者可选择①砷剂(如 ATO、口服砷剂)再诱导治疗;②异基因造血干细胞移植。

2. ATRA + 砷剂诱导失败者可选择①加入临床试验;②异基因造血干细胞移植;③CD33 单克隆抗体(Gemtuzumab ozogamicin, GO)。

五、APL 完全缓解患者的巩固后治疗

采用 PCR 方法检测患者骨髓细胞的融合基因(主要是 PML-RAR α),证实是否达到分子水平缓解。

1. 融合基因阴性者(达分子学缓解)予以 ATRA \pm 巯基嘌呤(6-MP) + 甲氨蝶呤(MTX)维持治疗 1~2 年,2 年内每

3 个月监测融合基因。融合基因持续阴性者,继续维持治疗;融合基因转阳性者,4 周内复查核实。复查阴性者,继续维持治疗;确实阳性者,按复发处理。

2. 融合基因阳性者 4 周内复查核实。复查阴性者,进入维持治疗;确实阳性者,按复发患者处理。

六、首次复发 APL 患者的治疗

一般采用砷剂进行再诱导治疗。

1. 达二次缓解(细胞形态学)者进行融合基因检测。融合基因阴性者:①行自体造血干细胞移植;②砷剂巩固治疗(不适合移植者)6 个疗程。融合基因阳性者:①行异基因造血干细胞移植;②加入临床试验;③CD33 单克隆抗体治疗。

2. 再诱导未缓解者,予 CD33 单克隆抗体治疗。此后,可加入临床试验,或行异基因造血干细胞移植。

七、中枢神经系统白血病(CNSL)的预防

诊断时高白细胞计数患者,复发患者发生 CNSL 的风险增加,对这些患者应进行预防性鞘内注射治疗。

复发难治性 AML 的治疗

一、复发、难治性 AML 诊断标准

1. 复发性 AML 诊断标准:完全缓解后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞 > 0.050 (除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润。

2. 难治性 AML 诊断标准:①经典方案诱导化疗 2 个疗程未获完全缓解;②第 1 次完全缓解后 6 个月内复发者;③第 1 次完全缓解后 6 个月后复发,经正规诱导化疗失败者;④2 次或 2 次以上复发者;⑤髓外白血病持续存在。

二、难治复发 AML 的治疗策略

难治性白血病的主要原因是白血病细胞对化疗药物产生耐受。白血病细胞耐药分为原发耐药(化疗前即存在)和继发耐药(反复化疗诱导白血病细胞对化疗药物产生耐药)。

难治性白血病的治疗原则包括:①使用无交叉耐药的新药组成联合化疗方案。如将 DNR 换为 IDA、阿克拉霉素(Acla)或米托蒽醌(MTZ),或加用原治疗方案中未用过的药物如高三尖杉酯碱(HHT)、足叶乙甙(Vp16)、吡啶类(AMSA)药物或联合三种化疗药物等。②中、大剂量 Ara-C 组成的联合方案,如中、大剂量 Ara-C 联合一线药物或联合新药,利用其不同作用机制协同作用使化疗效果增强。③造血干细胞移植(HSCT)。④使用耐药逆转剂。⑤新的靶向治疗药物或生物治疗等。后 3 种方法由于疗效有限或尚处于试验阶段,暂均归为临床试验方法。

在选择化疗方案时应考虑患者的年龄、全身状况以及

早、晚期 (< 或 > 6 个月) 复发等因素 (图 1)。

1. 年龄 < 60 岁, 考虑用 ① FLAG 方案; ② 中、大剂量 Ara-C 联合 IDA/MTZ/Acla/Vp16 等; ③ HHT + Ara-C + 蒽环类药物; ④ 预激方案; ⑤ 新药试验。停药 6 个月后复发者可以再次使用原先有效的方案。

2. 年龄 > 60 岁患者考虑用 ① 临床试验; ② 支持治疗; ③ 新药。停药 6 个月后复发者可以再次使用原先有效的方案。

方案举例

1. FLAG 方案: G-CSF (GM-CSF) 150 μg, 每 12 h 1 次 (或 300 μg/d), 第 0 ~ 5 天; 氟达拉滨 (Flud) 30 mg/m², 第 1 ~ 5 天; Ara-C 1 ~ 2 g/m², Flud 用后 4 h 使用, 第 1 ~ 5 天, 静脉滴注 3 h。

2. CAG 方案: G-CSF (GM-CSF) 150 μg, 每 12 h 1 次 (或 300 μg/d), 第 1 ~ 14 天; Acla 20 mg/d, 静脉滴注, 第 1 ~ 4 天; Ara-C 20 mg/m², 分两次皮下注射, 第 1 ~ 14 天。

3. HAD 方案: HHT 3 mg/d, 第 1 ~ 7 天; Ara-C 100 ~ 200 mg · m⁻² · d⁻¹, 第 1 ~ 7 天; DNR 40 mg · m⁻² · d⁻¹, 第 1 ~ 3 天。

4. HAA 方案: HHT 3 mg/d, 每日 2 次, 第 1 ~ 3 天 (或 3 mg/d, 第 1 ~ 7 天), Ara-C 100 ~ 200 mg · m⁻² · d⁻¹, 第 1 ~ 7 天, Acla 20 mg/d, 第 1 ~ 7 天。

由于难治性白血病生存期短、预后差, 对难治、复发性白血病患者, 完全缓解后应尽早进行异基因造血干细胞移植。造血干细胞移植不仅通过大剂量预处理杀伤白血病细胞, 更重要的是通过移植植物抗白血病效应清除白血病细胞。

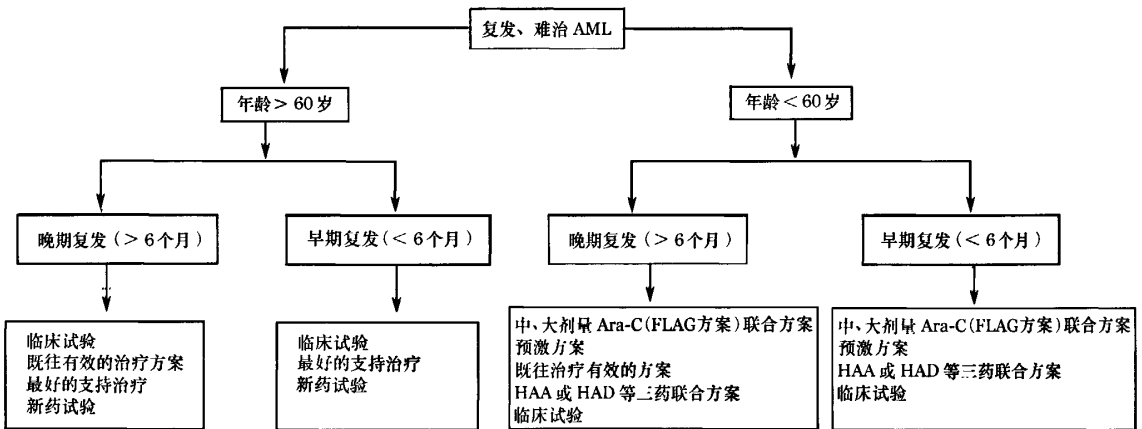


图 1 复发、难治 AML 患者治疗策略

(整理: 沈志祥、王建祥、金洁)

(收稿日期: 2009-12-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已启用稿件远程管理系统

2009 年 9 月, 本刊已正式启用稿件远程管理系统 (登录网址: <http://www.cma.org.cn/ywzx/ywzx.asp>)。使用过程中具体注意事项如下: ① 第一次使用本系统进行投稿的作者, 必须先注册, 才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码, 该用户名和密码长期有效。② 已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件时信息不完整。如果忘记密码, 可以从系统自动获取, 系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册, 进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作为作者进行投稿。③ 作者投稿请直接登录中华医学会业务中心下信息管理平台的稿件远程管理系统, 点击“作者在线投稿”。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”, 获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等; 有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。除网上投稿外, 请同时寄 1 份纸质稿件 (包括图片)、单位证明信及稿件处理费给编辑部。稿件上请注明稿件编号。

该系统正式启用后, 编辑部建议作者首选网络在线投稿。如有任何问题请与编辑部联系, 联系电话: 022-27304167 或 23909100。Email: cnblood82@yahoo.com.cn。