



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

急性髓细胞白血病

版本 2.2022 — 2022年6月14日

NCCN.org

登录 www.nccn.org/patients，可获得 NCCN Guidelines for Patients® (NCCN 患者指南)

续



***Daniel A. Pollyea, MD, MS/Chair ‡ † ‡**
University of Colorado Cancer Center

Jessica K. Altman, MD/Vice Chair ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Vijaya Raj Bhatt, MBBS ‡ §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Dale Bixby, MD, PhD ‡ † †
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Hetty Carraway, MD, MBA †
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Amir T. Fathi, MD ‡ †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

James M. Foran, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Ivana Gojo, MD ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Aric C. Hall, MD ‡ † §
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Brian A. Jonas, MD, PhD ‡
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Jeffrey Lancet, MD ‡ †
Moffitt Cancer Center

James Mangan, MD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Gabriel Mannis, MD ‡ †
Stanford Cancer Institute

Guido Marcucci, MD † †
City of Hope National Medical Center

Alice Mims, MD, MS †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Jadee Neff, MD, PhD ≠
Duke Cancer Institute

Reza Nejati, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Rebecca Olin, MD, MS ‡ §
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Mary-Elizabeth Percival, MD, MS ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Alexander Perl, MD †
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

Amanda Przespolewski, DO ‡
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Dinesh Rao, MD, PhD ≠
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer
Center

Farhad Ravandi, MD † †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Rory Shallis, MD ‡
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Paul J. Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Eytan Stein, MD ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Richard M. Stone, MD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Stephen A. Strickland, MD, MSCI ‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Kendra Sweet, MD, MS ‡ † †
Moffitt Cancer Center

Swapna Thota, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Gregory Uy, MD † † §
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School of
Medicine

Pankit Vachhani, MD ‡
O'Neil Comprehensive Cancer Center at UAB

NCCN

Deborah Freedman-Cass, PhD
Carly Cassara, MSc

§ 骨髓移植科
‡ 血液科/血液肿瘤科
† 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理科
* 讨论部分编委会成员

续

[NCCN 急性髓细胞白血病专家组成员
指南更新概要](#)[AML 评估 \(EVAL-1\)](#)

APL

- [分类和治疗建议 \(APL-1\)](#)
- [低危诱导治疗和巩固治疗 \(APL-2\)](#)
- [高危诱导及巩固治疗 \(APL-3\)](#)
- [巩固后治疗和监测 \(APL-5\)](#)
- [复发治疗 \(APL-6\)](#)
- [支持治疗原则 \(APL-A\)](#)

AML

- [\(年龄 < 60 岁 \) 治疗策略和诱导 \(AML-1\)](#)
- [\(年龄 < 60 岁 \) 风险状况和巩固治疗 \(AML-4\)](#)
- [\(年龄 ≥ 60 岁 \) 治疗策略和诱导 - 适合强化治疗 \(AML-5\)](#)
- [\(年龄 ≥ 60 岁 \) 治疗策略和诱导 - 不适合强化治疗 \(AML-6\)](#)
- [\(年龄 ≥ 60 岁 \) 标准剂量阿糖胞苷诱导后 \(AML-7\)](#)
- [\(年龄 ≥ 60 岁 \) 诱导后治疗 - 之前接受过强化治疗 \(AML-8\)](#)
- [\(年龄 ≥ 60 岁 \) 诱导后治疗 - 之前接受过低强度治疗 \(AML-9\)](#)
- [维持治疗 \(AML-10\)](#)
- [AML 复发/难治性疾病的监测和治疗 \(AML-11\)](#)

AML

- [基于遗传学的非 APL AML \(AML-A\) 危险分层](#)
- [中枢神经系统白血病的评估和治疗 \(AML-B\)](#)
- [放射治疗原则 \(AML-C\)](#)
- [不愿接受输血 AML 患者的一般考虑和支持治疗 \(AML-D\)](#)
- [AML 的支持治疗原则 \(AML-E\)](#)
- [治疗期间监测 \(AML-F\)](#)
- [可测量 \(微小 \) 残留疾病评估 \(AML-G\)](#)
- [急性髓细胞白血病的缓解标准定义 \(AML-H\)](#)
- [复发/难治性疾病的治疗 \(AML-I\)](#)
- [Venetoclax 与 HMA 或 LDAC 联合用药的原则 \(AML-J\)](#)

BPDCN

- [介绍 \(BPDCN-INTRO\)](#)
- [评估/检查 \(BPDCN-1\)](#)
- [治疗 \(BPDCN-2\)](#)
- [复发/难治性疾病的监测和治疗 \(BPDCN-3\)](#)
- [BPDCN 原则 \(BPDCN-A\)](#)
- [中枢神经系统疾病的评估和治疗 \(BPDCN-B\)](#)
- [BPDCN 的支持治疗原则 \(BPDCN-C\)](#)

临床试验： NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织：<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 对证据和共识的分类： 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类：
所有建议均视为合理。

请参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。

急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 2 版较 2022 年第 1 版的更新包括：

AML-6

- **IDH1** 或 **IDH2** 治疗诱导，新增首选治疗方案：Ivosidenib 每日一次 (500mg) PO 和阿扎胞苷 75 mg/m² SC 或 IV (每个 28 天周期的第 1-7 天，或第 1-5 天、第 8-9 天) (1 类) (仅 **IDH1**)

AML-6A

- 新增脚注：该方案获批用于具有 **IDH1** 突变且至少满足以下标准之一的新确诊 AML：年龄 > 75 岁，基线 ECOG 体能状态 ≤ 2，严重心脏或肺部疾病，肝损伤伴胆红素 > 正常上限 1.5 倍，肌酐清除率 < 45 mL/min，或其他合并症。Montesinos P, et al. N Engl J Med 2022;386:1519-1531.

急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新包括：

EVAL-1

- 评估
 - ▶ 新增了第 3 个条目：B12 和叶酸评估
 - ▶ 新增了第 14 个条目：考虑早期综合姑息治疗 (请参见姑息治疗 NCCN Guidelines)
- 诊断
 - ▶ **APL** 修订之处：具有临床和/或病理特征的 **APL** 患者.....
 - ▶ 修订了 **AML** 第 1 个子条目：收到诊断结果之前，可以考虑阿糖胞苷 (1-2 g)

EVAL-1A

- 修订了脚注 a：决策 (2B 类) (见 **AML-A**)。其他遗传病变，例如 **ASXL1**、**BCR-ABL** 和 **PML-RARα** (见 **AML-A**) 可能具有治疗意义.....而上述应对所有患者进行突变检测.....
- 新增脚注 c： EI-Jawahri A, et al. JAMA Oncol 2021;7:238-245.

急性早幼粒细胞白血病 (年龄≥18 岁)

APL-2

- **APL** (低风险)
 - ▶ 修订了诱导治疗、首选方案、第 1 条和第 2 条通路：ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 三氧化二砷.....
 - ▶ 修订了巩固治疗，第 2 行：前 3 个巩固疗程 = 56 天疗程；ATRA 45 mg/m²/天，口服，分为每天分 2 次给药.....
 - ▶ 修订了诱导治疗，在某些情况下有用，第 3 条通路：ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 伊达比星.....
 - ▶ 修订了巩固治疗，第 4 条通路：ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药.....可每月给药一次，直到从完全缓解 (CR) 起 28 周直至达到完全分子学缓解。

APL-3

- 酌情澄清了 **APL** (高风险)、诱导治疗、ATRA 方案：ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药.....

APL-3A

- 新增脚注 p：对于 **APL** 的治疗，采用含 ATRA 和三氧化二砷的给药方案非常重要，除非存在基于减轻患者状况的禁忌症。含 ATRA 和三氧化二砷的给药方案对于 **APL** 的治疗非常重要。如果没有砷或存在禁忌症，则可以从诱导治疗中去除。
- 新增脚注 s：如果没有或存在禁忌症，则诱导治疗中可以不包括砷。
- 修订了脚注 x：考虑 4-6 次 IT 化疗 (例如每个巩固疗程 2 次) 作为 CNS 预防选择。

急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新包括：

[APL-4](#)

- 存在心脏问题患者的 APL (高风险)
 - ▶ 酌情澄清了诱导治疗、ATRA 方案：ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药
 - ▶ 巩固治疗，延长 QTc
 - ◇ 第 1 条通路：ATRA 45 mg/m² 分 2 次给药....直到 CR 后 28 周直至达到完全分子学缓解。
 - ◇ 第 3 条通路：...+ 阿糖胞苷 150 mg/m²/8 h 超过 8h x 4 天 x 1 疗程。

[APL-4A](#)

- 删除脚注：由于单一合并症而存在 QTc 延长的患者，吉妥珠单抗奥唑米星可由蕈环类药物替代。

急性早幼粒细胞白血病 (年龄 ≥18 岁) (续)

[APL-5](#)

- 新增脚注 bb：Grimwade D, et al. J Clin Oncol 2009;27:3650-3658.

[APL-6](#)

- 新增脚注 dd：Cicconi L. et al. Ann Hematol 2018;97:1797-1802.

[APL-A](#)

- APL 支持治疗原则
 - ▶ 第 3 条，第 2 子条修订：....地塞米松 10 mg q 12 h (见 NCCN 癌症相关感染的预防和治疗)。
 - ▶ 新增脚注 1：治疗期间进行带状疱疹抗病毒预防可能是合适的。Freyer CW, et al. Leuk Lymphoma 2021;62:696-702; Glass JL, et al. Blood 2015;126:3752-3752.
 - ▶ 新增脚注 2：Daver N, et al. Br J Haematol 2015;168:646-53.

急性髓性白血病 (年龄 ≥18 岁)

[AML-1](#)

- 总则：在整个 AML 部分，从年龄中删除了生理因素
- 标题澄清为：年龄 < 60 岁，符合诱导治疗条件
- 治疗策略
 - ▶ 修订了第二个限定词：中风险细胞遗传学和 FLT3 突变 (ITD 或 TKD) 至中度低风险遗传学 FLT3/ITD/TKD

[AML-1A](#)

- 修订了脚注 c：患有 CBF-AML 和核心异常的患者可能会从添加吉妥珠单抗奥唑米星中受益....吉妥珠单抗奥唑米星对具有不良风险的 AML 患者无益。
- 新增脚注 d：Borlenghi E, et al. J Geriatr Oncol 2021;12:550-556.
- 新增脚注 e：对于伴有 FLT3 突变的 CBF-AML 白血病，专家组首选吉妥珠单抗奥唑米星。
- 新增脚注 f：吉妥珠单抗奥唑米星可能对伴有 NPM1-突变的 AML 患者有益 (Kapp-Schworer S, et al. Blood 2020;136:3041-3050)。
- 新增脚注 p：FDA 批准的生物仿制药是非格司亭的合适替代品。
- 新增脚注 s：常规诱导化疗对具有细胞遗传学不良风险和 TP53 突变的 AML 的预后仍然很差 (Rücker FG, et al. Blood 2012;119:2114- 2121)。考虑临床试验，阿扎胞苷/venetoclax (DiNardo CD, et al. N Engl J Med 2020;383:617-629)，或 10 天地西他滨疗程 (Welch JS, et al. N Engl J Med 2016;375:2023-2036)。
- 脚注 u 修订，删除了：然而，一项研究表明，大剂量阿糖胞苷可以改善 较年轻患者的预后。Willemze R, et al. J Clin Oncol 2014;32:219-228.

[AML-2](#) - 年龄 < 60 岁标准剂量阿糖胞苷诱导/再诱导后

- 显著细胞减少伴残留原始细胞百分比低，新增了第 3 个条目：中剂量或大剂量阿糖胞苷

急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新包括：

AML-4

• 缓解后/维持治疗标题修订为巩固治疗

- ▶ CBF 细胞遗传易位，第 1 条目修订：.....在第 1 天 x 2 个疗程 (CD33 阳性、NPM1 阳性、FLT3 阴性)
- ▶ 除 CBF 以外的中等风险细胞遗传学和治疗相关疾病，将维持治疗选项移至 AML-10：在每个 28 天疗程的第 1-14 天每天一次口服阿扎胞苷 300 mg 维持治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性 (如果患者病情恶化或不适合/不符合接受异基因 HCT)

AML-5

• 治疗策略，第 2 条通路修订：FLT3/ITD/TKD 突变 (ITD 或 TKD) 伴有中/低风险细胞遗传学

• 删除页面中脚注：对于 TP53 突变的 AML 患者，可以考虑给予 10 天疗程的地西他滨治疗 (Welch JS, et al.N Engl J Med 2016;375:2023-2036)。在使用 HMA (例如阿扎胞苷、地西他滨) 治疗 3 至 4 个疗程之后，可能才出现明显缓解。如果患者对治疗耐受，继续 HMA 治疗直至出现进展。在临床试验中，新药可能会出现类似缓解延迟，但终点将由方案定义。

AML-6 - 年龄≥60 岁的诱导治疗

- IDH1 或 IDH2 突变，对于首选和其他推荐，基于维奈托克的治疗方案移至第一个条目。
- 新增脚注 eee：DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629.

AML-8

• 缓解后/维持治疗标题修订为诱导后治疗

• 完全缓解后，通路分为“能够接受常规巩固治疗”和“无法接受任何或所有推荐的巩固治疗”。

• 维持治疗选项移动到无法接受任何或所有推荐的巩固治疗。

- ▶ 在每个 28 天疗程的第 1-14 天每天一次口服阿扎胞苷 300 mg 维持治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性从 2A 类更改为 1 类，首选推荐。
- ▶ 每 4-6 周采用低甲基化方案进行维持治疗直至疾病进展，地西他滨从 2A 类推荐改为 2B 类推荐。

AML-8A

• 脚注 nnn 修改自：“这是一种维持疗法并非旨在取代巩固化疗，后者在某些情况下可以治愈。此外，具有中等和/或不良细胞遗传学风险的健康患者可能在首次 CR 中受益于 HCT，并且没有数据表明口服阿扎胞苷维持治疗可以替代 HCT。专家组还指出，该试验不包括年轻患者或 CBF-AML 患者；它仅限于年龄≥ 55 岁、具有中等或不良细胞遗传学特征，且被认为不是 HCT 候选者的患者。大多数患者在开始口服阿扎胞苷之前至少接受了 1 个疗程的巩固治疗。Wei AH, et al.Blood 2019;134 (Suppl 2):LBA-3 Wei AH, et al. N Engl J Med 2020;383:2526-2537.”

• 修订了脚注 ooo：对于经强化方案治疗后达到缓解但发生方案相关毒性因而无法接受更多常规巩固治疗的患者而言是一种选择。阿扎胞苷：Huls G, et al.Blood 2019;133:1457-1464；地西他滨：Boumber Y, et al.Leukemia 2012;26:2428–3241.

AML-10 维持治疗

• 新增：异基因造血干细胞移植后、缓解期和 FLT3-ITD 病史，可选择使用 FLT3 抑制剂索拉非尼维持治疗作为 2A 类推荐。

• 明确了口服阿扎胞苷的标准为

- ▶ 患有中度或不良风险疾病的患者：
 - ◇ 曾接受过强化化疗，现在处于缓解期
 - ◇ 完成未巩固、部分巩固或推荐的巩固疗程，并且
 - ◇ 没有异基因造血干细胞移植计划

• 新增：上述两种情况均不适用于推荐的维持治疗，因此不推荐。

续

更新



急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 3 版的更新包括：

[AML-A 2/4](#) AML 的家族遗传改变

- 新增了与 AML 易感性相关的新页面。

[AML-H](#) - 急性髓细胞白血病的缓解标准定义

- 声明补充：这些缓解标准是在强化化疗方案的背景下定义的，可能无法预测接受其他治疗患者的预后。

[AML-I](#) - 复发/难治性疾病的治疗

- 新增脚注 8：FDA 批准的生物仿制药是非格司亭的合适替代品。

[AML-J](#) - 维奈托克与 HMA 或 LDAC 联合用药的原则

- 总则，第 2 个条目从“可以考虑缩短 HMA 和 LDAC 或维奈托克治疗的持续时间，特别是当计数恢复有延迟时”修改为“如果计数恢复出现延迟，应考虑缩短维奈托克的持续时间和/或减少 HMA 或 LDAC 的剂量或持续时间。”

• 新诊断患者的治疗

▶ 治疗前子条目修订：

- ◇ 为了降低发生严重肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险，目标尝试 是在必要时使用羟基脲/白细胞去除术使 WBC 计数 < 25,000/mcL。
- ◇ 给药同时启动两种联合疗法。
- ◇ 如果同时使用唑类抗真菌预防药物或其他 CYP 酶相互作用药物，则相应减少维奈托克的剂量。

▶ 第一个疗程注意事项

- ◇ TLS 监测，第 2 子条目修订，新增：伴随的相互作用药物可能需要改变这些剂量。
- ◇ TLS 监测，第 4 子条目修订：对于增殖性病变患者，开始后每 6–8 小时监测一次血液化学；如果在正常范围内，每天复查一次，且继续监测直到没有 TLS 的进一步风险。
- ◇ 修订了第 3 子条目：如果没有形态学缓解 (持续性骨髓原始细胞高于 5%) ...

▶ 第 2 疗程及以后

- ◇ 新增了第 3 子条目：如果第 1 个疗程后疾病持续存在，则在第 2 个疗程 (或后续疗程直至 NED 或缓解) 后重复骨髓活检，以再次评估细胞结构和疾病缓解情况，并确定后续疗程的时间。
- ◇ 修订了第 6 子条目：如果在第 2 或第 3 疗程后没有出现形态学缓解，则缓解的可能性降低，患者可以考虑

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤

[BPDCN-1](#)

- 评估/检查，第 5 个条目从 LP 修订为排除中枢神经系统疾病；“如果有临床指征，则进行 IT 预防”修订为“所有患者在初始诊断时、疾病复发时或任何其他临床疑似 CNS 受累时都需要进行诊断性 LP。按照临床指征进行 IT 治疗预防 (请参见 BPDCN-B)。”

[BPDCN-B](#) - 中枢神经系统疾病的评估和治疗

- 新增了伴和不伴中枢神经系统疾病的治疗推荐

AML 评估

- 病史和体检 (H&P)
- 全血细胞计数 (CBC)、血小板、分类、综合性代谢检查、尿酸、乳酸脱氢酶 (LDH)
- B12 和叶酸评估
- 凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (PTT)、纤维蛋白原
- 骨髓 (BM) 核心活检和抽吸物分析，包括通过免疫组化 (IHC) 染色进行的免疫表型分析 + 流式细胞术和细胞遗传学分析 (核型 + FISH) ([请参见 See AML-A](#))
- 分子学分析 (ASXL1、c-KIT、FLT3 [ITD 和 TKD]、NPM1、CEBPA [双等位基因]、IDH1、IDH2、RUNX1、TP53 和其他突变)^a ([请参见 AML-A](#))
- 综合性病理报告，包括具有复发性细胞遗传学的 AML 诊断与 AML NOS 诊断、原始细胞计数、细胞构成、形态发育不良和突变状态 (如果有)
- 将来有可能接受造血细胞移植 (HCT) 的患者 (存在 HCT 主要禁忌症的患者除外) 行人类白细胞抗原 (HLA) 分型检查和/或尽快转诊到移植中心
- 如果怀疑中枢神经系统 (CNS) 出血，则行无造影剂脑 CT^b ([请参见 AML-B](#))
- 如果怀疑白血病性脑膜炎，行对比剂颅脑 MRI^b ([请参见 AML-B](#))
- 如果临床怀疑髓外疾病，行 PET/CT ([请参见 AML-B](#))
- 有症状时行腰椎穿刺 (LP)^b (无症状时 2B 类)
- 有心脏病史或症状或既往/计划心脏毒性药物暴露或胸腔放疗的患者应评估心肌功能 (超声心动图或 MUGA 扫描)
- 考虑早期综合姑息治疗 (NCCN Guidelines)^c ([请参见姑息治疗 NCCN Guidelines](#))

诊断性
研究
(WHO 2016)

多学科诊断性研究^{d,e}

诊断^{d,e,f,g}

急性早幼粒细胞白血病 (APL) :
对于有 APL 临床或病理特征的患者，在首次怀疑 APL 时开始使用全反式维甲酸 (ATRA)^h 早期应用 ATRA 可预防致命的出血并发症。^h 如果细胞遗传学和分子学检测不能证实 APL，停止 ATRA 并继续治疗 AML

[请参见 APL 分类和治疗建议 \(APL-1\)](#)

急性髓细胞白血病 (AML) :
为了对可用强化治疗选择进行恰当分层，应立刻对可诉性突变或染色体异常 (例如，CBF、FLT3 [ITD 和 TKD]、NPM1、IDH1、IDH2) 进行分子和细胞遗传学分析，并加急检查结果

- 对于使用羟基脲或白细胞去除术无法控制的高白细胞血症患者，在收到诊断结果之前可考虑给予一剂中剂量阿糖胞苷 (1–2 g)
- 对于不愿接受输血的患者，请参见 [AML-D](#)，了解一般注意事项和支持治疗

若怀疑母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN)，[请参见 BPDCN-INTRO](#)

[请参见 AML 危险分层和治疗建议 \(AML-1\)](#)

骨髓增生异常综合征 (MDS)

[请参见骨髓增生异常综合征 NCCN Guidelines](#)

B 或 T 淋巴细胞白血病/
淋巴瘤^e

[请参见急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines](#)

[请参见 EVAL-1A 的脚注](#)
[BPDCN 评估，请参见 BPDCN-1](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

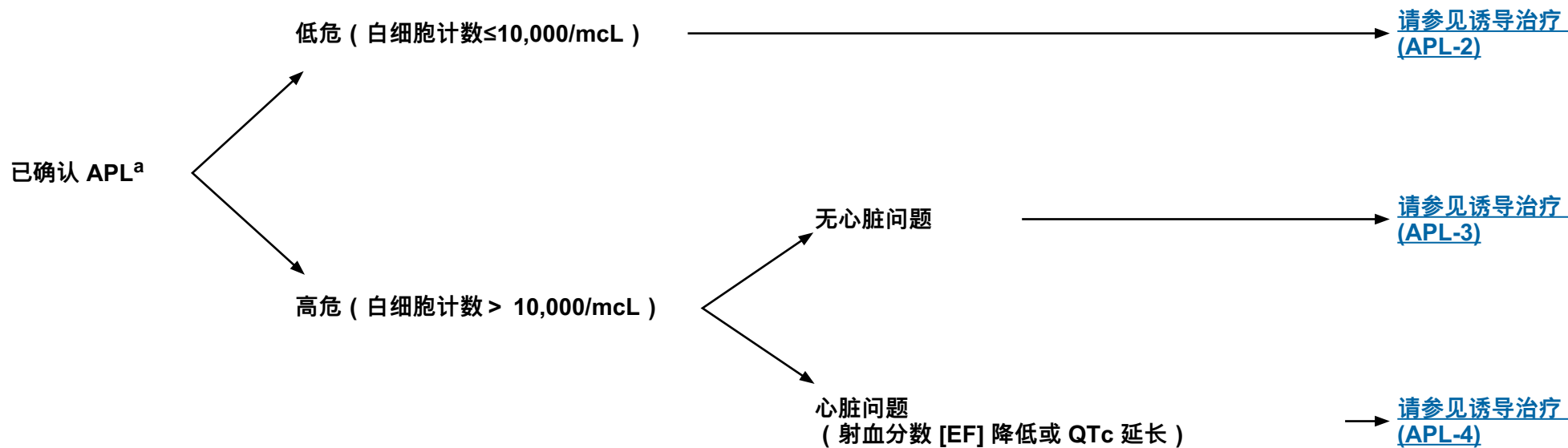
**AML 评估的脚注**

- ^a 多种基因突变与特定预后相关（2A 类），并可指导医疗决策（2B 类）。其他遗传病变可能具有治疗意义。骨髓恶性肿瘤的基因组学领域及其对 AML 相关意义的研究进展迅速。应对所有患者进行突变检测。推荐将多重基因面板和全面二代基因测序 (NGS) 分析用于 AML 的持续管理和各个治疗阶段。(Papaemmanuil E, et al. N Engl J Med 2016;374:2209-2221; Lindsley RC, et al. Blood 2015;125:1367-1376; Dohner H, et al. Blood 2017;129:424-447) ([请参见过论](#))。如果您的机构不能进行这些检测，请在骨髓评估之前咨询病理学小组，商讨如何保留原始诊断样本中的材料以便将来在外部参考实验室进行检测。患者外周血中存在形态学上可检测的循环白血病原始细胞时，也可以选择使用外周血来检测分子学异常。
- ^b 考虑在诊断性 LP 时给予一次 IT 化疗（甲氨蝶呤或阿糖胞苷）。[请参见中枢神经系统白血病的评估和治疗 \(AML-B\)](#)。
- ^c El-Jawahri A, et al. JAMA Oncol 2021;7:238-245.
- ^d 2016 版 WHO 分类中将急性白血病定义为骨髓或血液中原始细胞 ≥20%。在适当的临床环境中，对于具有以下细胞遗传学异常的患者，原始细胞低于 20% 时可诊断为 AML：t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)。与无前驱血液病的 AML 相比，由 MDS 进展而来的 AML (AML-MDS) 通常对细胞毒性化疗更耐药且可能起病更隐匿、病程更长。一些针对高危 MDS 设计的临床试验可能允许 AML-MDS 患者入组。
- ^e 如果出现罕见病例，如不明谱系的急性白血病，包括混合表型急性白血病（根据 2016 版 WHO 分类），强烈建议请经验丰富的血液病理学家会诊。
- ^f 年轻成人可能有资格参加儿科试验，接受更强的诱导方案和选择移植。AML 患者最好在经验丰富的白血病中心进行管理，其临床试验可能更多。
- ^g 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（手术/放射治疗 [RT] 或手术 [罕见病例]）可用于残留疾病。[请参见放射治疗原则 \(AML-C\)](#)。
- ^h 所有社区医院都应该可以使用 ATRA，从而可以及时开始适当治疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL 分类和治疗建议



^a 治疗相关性 APL 与原发性 APL 的治疗方案相同。

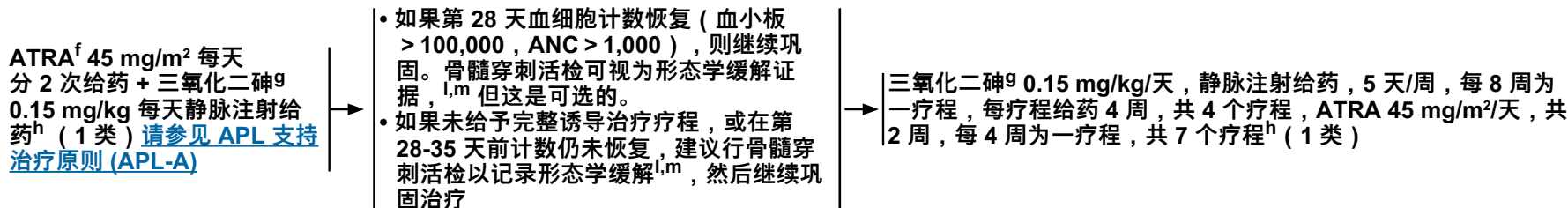
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

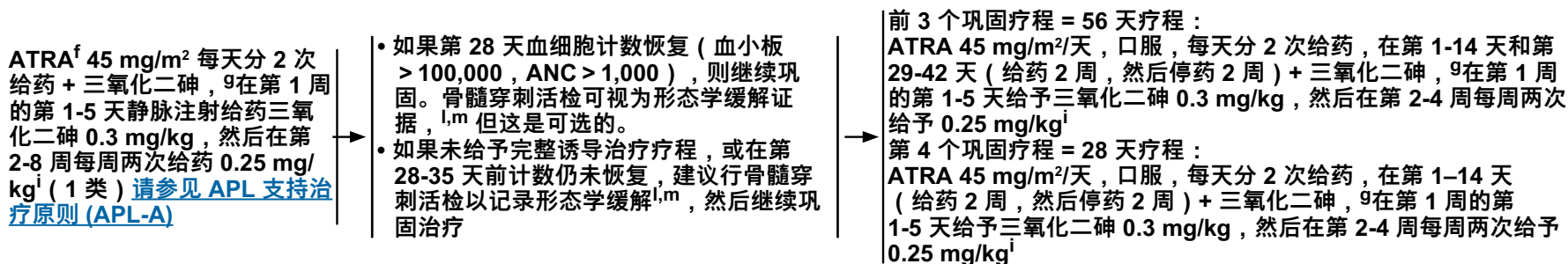
APL 诱导治疗 (低危)^{b,c,d,e}

巩固治疗^{m,n}

首选方案

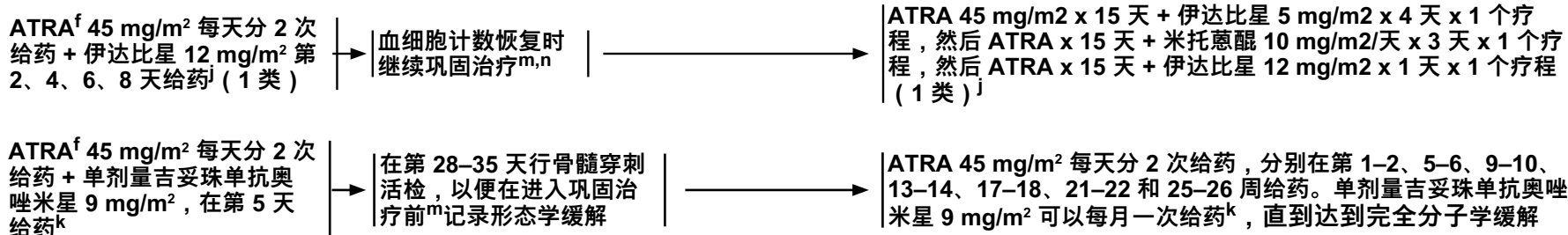


或



[请参见巩固后治疗 \(APL-5\)](#)

在某些情况下有用 (如果没有砷或有禁忌症)



[请参见 APL-2A 的脚注](#)

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



APL 诱导治疗和巩固治疗（低危）的脚注

- ^b 几个研究小组发表了一些取得优秀结果的大规模试验。然而，为了达到预期结果，需要在方案的各个阶段始终使用一种疗法，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。
- ^c 分化综合征和凝血功能障碍的监测；[请参见 APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- ^d 早期死亡率与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病很少见。
- ^e 在 ATRA/三氧化二砷诱导治疗期间，应考虑使用羟基脲控制高白细胞计数 (> 10,000/mcL)。
- ^f 数据表明，儿童和青少年可以接受较低剂量 ATRA (25 mg/m²)，分次给药直至临床缓解。Kutny MA, et al. J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.
- ^g QTc 以及电解质的监测和优化对于三氧化二砷安全给药非常重要。有关三氧化二砷的监测，[请参见支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- ^h Lo-Coco F, et al. N Engl J Med 2013;369:111-121. 开始使用泼尼松进行预防治疗，直至诱导结束。如果出现分化综合征，则改为地塞米松。[参见 APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- ⁱ Burnett AK, et al. Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.
- ^j Sanz MA, et al. Blood 2010;115:5137-5146.
- ^k Estey E, et al. Blood 2002;99:4222-4224.
- ^l 如无形态学异常证据（即无原始细胞和异常早幼粒细胞），则停用 ATRA 和三氧化二砷，以便外周血细胞恢复，因为三氧化二砷可能与显著骨髓抑制有关。如果有形态学异常证据，则继续 ATRA 和三氧化二砷治疗，并在 1 周后重复骨髓检查。
- ^m 存在可测量的细胞和分子标志物并不具有预后或治疗意义。
- ⁿ 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案，考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL 诱导治疗 (高风险)^{b,c,d,o,p}
(对于心脏病患者, 请参见 [APL-4](#))

巩固治疗ⁿ
治疗方案 (包括维持治疗) 的详细信息请参见参考文献。

首选方案

ATRA^f 45 mg/m² (在第 1-36 天每天分 2 次给药) + 按年龄调整的伊达比星 6-12 mg/m² (在第 2、4、6、8 天给药) + 三氧化二砷^g 0.15 mg/kg (第 9 至 36 天, 静脉输注 2 小时)^q

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解, ^{l,m}在进行巩固治疗前考虑 LP^v

→ ATRA 45 mg/m² x 28 天 + 三氧化二砷^g 0.15 mg/kg/天 x 28 天 x 1 个疗程, 然后 ATRA 45 mg/m² x 7 天 (每 2 周一次) x 3 + 三氧化二砷 0.15 mg/kg/天 x 5 天, 持续 5 周 x 1 个疗程^{q,w,x}

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药, 三氧化二砷^g 0.15 mg/kg/天, 静脉注射给药 + 单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m² (可以在第 1 天、或第 2 天、或第 3 天、或第 4 天给药)^r

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^{l,m}, 在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

→ 三氧化二砷^g 0.15 mg/kg (每天一次, 5 天/周, 每 8 周为一疗程, 每疗程给药 4 周, 共 4 个疗程) + ATRA 45 mg/m² 2 周 (每 4 周为一疗程, 共 7 个疗程)。^{r,x}如果因毒性停用 ATRA 或三氧化二砷, 则给予单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 每 4-5 周给药一次, 直至完全缓解 (CR) 后 28 周

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药, 三氧化二砷^g 0.3 mg/kg (静脉注射给药, 在第 1 周的第 1-5 天) 和三氧化二砷 0.25 mg/kg (静脉注射给药, 在第 2-8 周, 每周两次) (1 类) + 单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 6 mg/m² (可以在第 1 天、或第 2 天、或第 3 天、或第 4 天给药)ⁱ

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解, ^{l,m}在进行巩固治疗前考虑 LP^v

→ 巩固治疗 1 至 4 疗程, ATRA 45 mg/m² 共 2 周, 每 4 周为一疗程 (或给药 2 周, 停药 2 周) + 三氧化二砷^g 0.3 mg/kg 静脉注射给药 (巩固治疗 1 至 4 疗程, 第 1 周的 1-5 天) 和 0.25 mg/kg (巩固治疗 1 至 4 疗程, 第 2-4 周, 每周两次) (1 类)。^{l,x}如果因毒性停用 ATRA 或三氧化二砷, 则给予单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 每 4-5 周给药一次, 直至 CR 后 28 周

→ [请参见巩固后治疗 \(APL-5\)](#)

其他推荐方案^s

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 柔红霉素 50 mg/m² x 4 (第 3-6 天, 静脉注射给药) + 阿糖胞苷 200 mg/m² x 7 天 (第 3-9 天, 静脉注射给药)^t

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解, ^l在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

→ 三氧化二砷^g 0.15 mg/kg/天 x 5 天, 共 5 周, 每 7 周为一疗程, 共 2 个疗程, 然后 ATRA 45 mg/m² x 7 天 + 柔红霉素 50 mg/m² x 3 天, 共 2 个疗程^{t,x}

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 柔红霉素 60 mg/m² x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m² x 7 天^u

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^m, 在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

→ 柔红霉素 60 mg/m² x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m² x 7 天 x 1 个疗程, 然后阿糖胞苷 2 g/m² (年龄 < 50 岁) 或 1.5 g/m² (年龄 50 至 60 岁) 每 12 小时一次 x 5 天^{w,y} + 柔红霉素 45 mg/m² x 3 天 x 1 个疗程 + 5 次鞘内鞘内 (IT) 化疗^u

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 伊达比星 12 mg/m², 分别第 2、4、6、8 天给药^j

→ 第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^m, 在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

→ ATRA 45 mg/m² x 15 天 + 伊达比星 5 mg/m² 和阿糖胞苷 1 g/m² x 4 天 x 1 个疗程, 然后 ATRA x 15 天 + 米托蒽醌 10 mg/m²/天 x 5 天 x 1 个疗程, 然后 ATRA x 15 天 + 伊达比星 12 mg/m² x 1 天 + 阿糖胞苷 150 mg/m²/8 小时 x 4 天 x 1 个疗程^{j,x}

[请参见 APL-3A 的脚注](#)

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL 诱导治疗和巩固治疗 (高危) 的脚注

- ^b 几个研究小组发表了一些取得优秀结果的大规模试验。然而, 为了达到预期结果, 需要在方案的各个阶段始终使用一种疗法, 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。
- ^c APL 分化综合征和凝血功能障碍的监测; 请参见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- ^d 早期死亡率与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病很少见。
- ^f 数据表明, 儿童和青少年可以接受较低剂量 ATRA (25 mg/m²), 分次给药直至临床缓解。Kutny MA, et al. J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.
- ^g QTc 以及电解质的监测和优化对于三氧化二砷安全给药非常重要。有关三氧化二砷的监测, [请参见 APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。
- ⁱ Burnett AK, et al. Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.
- ^j Sanz MA, et al. Blood 2010;115:5137-5146.
- ^l 如无形态学异常证据 (即无原始细胞和异常早幼粒细胞), 则停用 ATRA 和三氧化二砷, 以便外周血细胞恢复, 因为三氧化二砷可能与显著骨髓抑制有关。如果有形态学异常证据, 则继续 ATRA 和三氧化二砷治疗, 并在 1 周后重复骨髓检查。
- ^m 存在可测量的细胞和分子标志物并不具有预后或治疗意义。
- ⁿ 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案, 考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。
- ^o 对于白细胞计数较高 (> 10,000/mcL) 的患者, 应开始预防性给予类固醇, 以防止分化综合征 ([请参见 APL 支持治疗原则 \[APL-A\]](#))。使用泼尼松或地塞米松因方案而异。
- ^p 对于 APL 的治疗, 采用含 ATRA 和三氧化二砷的给药方案非常重要, 除非存在基于减轻患者状况的禁忌症。含 ATRA 和三氧化二砷的给药方案对于 APL 的治疗非常重要。如果没有砷或存在禁忌症, 则可以从诱导治疗中去除。
- ^q Iland HJ, et al. Blood 2012;120:1570-1580.
- ^r Abaza Y, et al. Blood 2017;129:1275-1283.
- ^s 如果没有或有禁忌症, 诱导治疗中可以不包括砷。
- ^t Powell BL, et al. Blood 2010;116:3751-3757.
- ^u Adès L, et al. Blood 2008;111:1078-1084.
- ^v Breccia M, et al. Br J Haematol 2003;120:266-270.
- ^w 虽然最初的治疗方案在第二次巩固治疗中包括大剂量阿糖胞苷, 但一些研究者建议在早期使用大剂量阿糖胞苷进行 CNS 预防, 特别是对于未接受 IT 化疗的患者。
- ^x 考虑 IT 化疗 (例如每个巩固疗程 2 次) 作为 CNS 预防选择。
- ^y 老年患者或肾功能不全患者, 可能需要调整阿糖胞苷剂量。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL 诱导治疗 (高危)^{b,c,d,o}
存在心脏问题的患者
(对于没有心脏问题的患者, 请参见 [APL-3](#))

巩固治疗ⁿ

射血分数降低

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 三氧化二砷^g每天 0.15 mg/kg + 单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 在第 1 天给药^r

第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^{l,m}, 再进行巩固治疗

三氧化二砷^g 0.15 mg/kg (每天一次, 5 天/周, 每 8 周为一疗程, 每疗程给药 4 周, 共 4 个疗程) + ATRA 45 mg/m², 每天分 2 次给药, 共 2 周, 每 4 周为一疗程, 共 7 个疗程。^{r,x}如果因毒性停用 ATRA 或三氧化二砷, 则可以给予单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 可以每 4-5 周给药一次, 直至达到 CR 后的 28 周

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 三氧化二砷^g 0.3 mg/kg (第 1 周的 1-5 天) 和 0.25 mg/kg (第 2-8 周, 每周两次)ⁱ (1 类) + 单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 6 mg/m², 在第 1 天给药ⁱ

第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^{l,m}, 再进行巩固治疗

ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药, 巩固治疗 1 至 4 疗程, 每 4 周为一疗程, 每疗程给药 2 周 (或给药 2 周, 停药 2 周) + 三氧化二砷^g 0.3 mg/kg (巩固治疗 1 至 4 疗程, 第 1 周的第 1-5 天) 和 0.25 mg/kg (巩固治疗 1 至 4 疗程, 第 2-4 周, 每周两次) (1 类)。^{i,x}如果因毒性停用 ATRA 或三氧化二砷, 则可以给予单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 每 4-5 周给药一次, 直至达到 CR 后的 28 周

QTc 延长

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 在第 1 天给药^k

第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^m, 再进行巩固治疗

ATRA 45 mg/m² 每天分 2 次给药, 分别第 1-2、5-6、9-10、13-14、17-18、21-22 和 25-26 周给药。单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 9 mg/m², 可以每月一次给药^k, 直到达到完全分子学缓解

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 柔红霉素 60 mg/m² x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m² x 7 天^u

第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^m, 在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

柔红霉素 60 mg/m² x 3 天 + 阿糖胞苷 200 mg/m² x 7 天 x 1 个疗程, 然后阿糖胞苷 2 g/m² (年龄 < 50 岁) 或 1.5 g/m² (年龄 50-60 岁) 每 12 小时一次 x 5 天^{w,y} + 柔红霉素 45 mg/m² x 3 天 x 1 个疗程 + 5 次 IT 化疗^u

或

ATRA^f 45 mg/m² 每天分 2 次给药 + 伊达比星 12 mg/m², 分别第 2、4、6、8 天给药^j

第 28 天行骨髓穿刺活检以记录缓解^m, 在进行巩固治疗之前考虑 LP^v

ATRA 45 mg/m² x 15 天 + 伊达比星 5 mg/m² 和阿糖胞苷 1 g/m² x 4 天 x 1 个疗程, 然后 ATRA x 15 天 + 米托蒽醌 10 mg/m²/天 x 5 天 x 1 个疗程, 然后 ATRA x 15 天 + 伊达比星 12 mg/m² x 1 天 + 阿糖胞苷 150 mg/m²/8 h x 4 天 x 1 疗程^{j,c}

→ [请参见巩固后治疗 \(APL-5\)](#)

[请参见 APL-4A 的脚注](#)

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



APL 诱导治疗和巩固治疗 (高危) 的脚注

^b 几个研究小组发表了一些取得优秀结果的大规模试验。然而, 为了达到预期结果, 需要在方案的各个阶段始终使用一种疗法, 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。

^c APL 分化综合征和凝血功能障碍的监测; [请参见 APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。

^d 早期死亡率与出血、分化综合征或感染有关。持续性疾病很少见。

^f 数据表明, 儿童和青少年可以接受较低剂量 ATRA (25 mg/m²), 分次给药直至临床缓解。Kutny MA, et al. J Clin Oncol 2017;35:3021-3029.

^g QTc 以及电解质的监测和优化对于三氧化二砷安全给药非常重要。有关三氧化二砷的监测, [请参见 APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。

ⁱ Burnett AK, et al. Lancet Oncol 2015;16:1295-1305.

^j Sanz MA, et al. Blood 2010;115:5137-5146.

^k Estey E, et al. Blood 2002;99:4222-4224.

^l 如果无形态学异常证据 (即无原始细胞和异常早幼粒细胞), 则停用 ATRA 和三氧化二砷, 以便外周血细胞恢复, 因为三氧化二砷可能与显著的骨髓抑制有关。如果有形态学异常证据, 则继续 ATRA 和三氧化二砷治疗, 并在 1 周后重复骨髓检查。

^m 存在可测量的细胞和分子标志物并不具有预后或治疗意义。

ⁿ 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案, 考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。

^o 对于白细胞计数较高 (> 10,000/mcL) 的患者, 应开始预防性给予类固醇, 以防止分化综合征 ([请参见 APL 支持治疗原则 \[APL-A\]](#))。使用泼尼松或地塞米松因方案而异。

^r Abaza Y, et al. Blood 2017;129:1275-1283.

^u Adès L, et al. Blood 2008;111:1078-1084.

^v Breccia M, et al. Br J Haematol 2003;120:266-270.

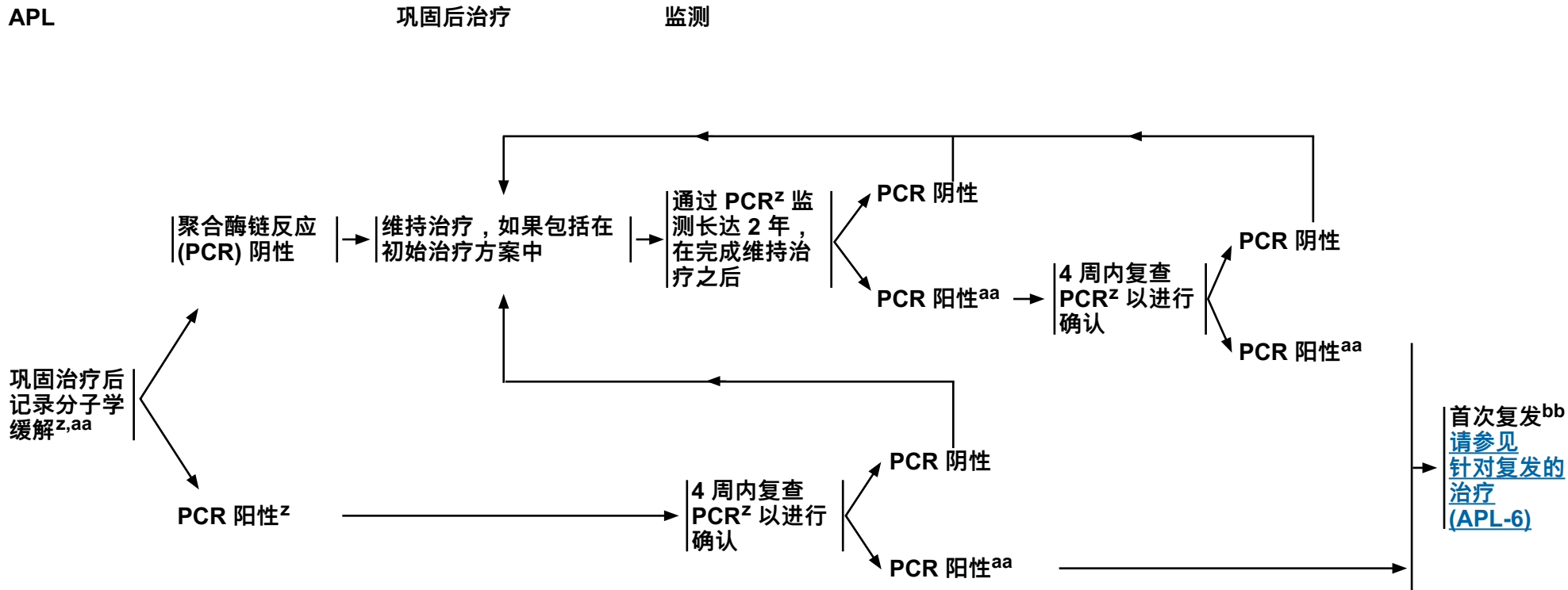
^w 虽然最初的治疗方案在第二次巩固治疗中包括大剂量阿糖胞苷, 但一些研究者建议在早期使用大剂量阿糖胞苷进行 CNS 预防, 特别是对于未接受 IT 化疗的患者。

^x 考虑 4 至 6 次 IT 化疗 (例如每个巩固疗程 2 次) 作为 CNS 预防选择。

^y 老年患者或肾功能不全患者, 可能需要调整阿糖胞苷剂量。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^z 应在巩固治疗结束时使用血液样本行 PCR 检查, 以记录分子学缓解。对于接受 ATRA/砷方案治疗的患者, 考虑在巩固治疗期间的 3 至 4 个月及早取样。之前的实践指南建议每 3 个月通过 PCR 监测血液以检测分子学复发, 为期 2 年。对高危患者、60 岁以上或巩固期间长期中断治疗的患者, 或正在接受维持治疗且无法耐受维持治疗的患者, 我们继续这样建议。临床经验表明, 巩固治疗结束时处于分子学缓解期且疾病风险低的患者, 其复发风险很低, 而且可能没有必要在临床试验环境之外进行监测。虽然长期监测是标准做法, 但若有更新、更有效方案的出现, 这样做的价值就不那么确定了。

^{aa} 为确认 PCR 阳性, 应于 2 至 4 周内可在可靠的实验室内对第二份血液样本进行检测。如果第二次阳性检测的结果证实出现分子学复发, 则将其视为首次复发 (APL-6)。如果第二次检测结果为阴性, 则强烈建议进行频繁监测 (每 3 个月一次, 为期 2 年), 以确认患者是否持续为阴性。PCR 检测实验室应指明检测对于阳性结果的灵敏度水平 (大多数临床实验室的灵敏度水平为 10^{-4}), 并且应在同一实验室进行检测以保持相同的灵敏度水平。如果结果不明确, 应考虑请有分子学诊断经验的医生会诊。

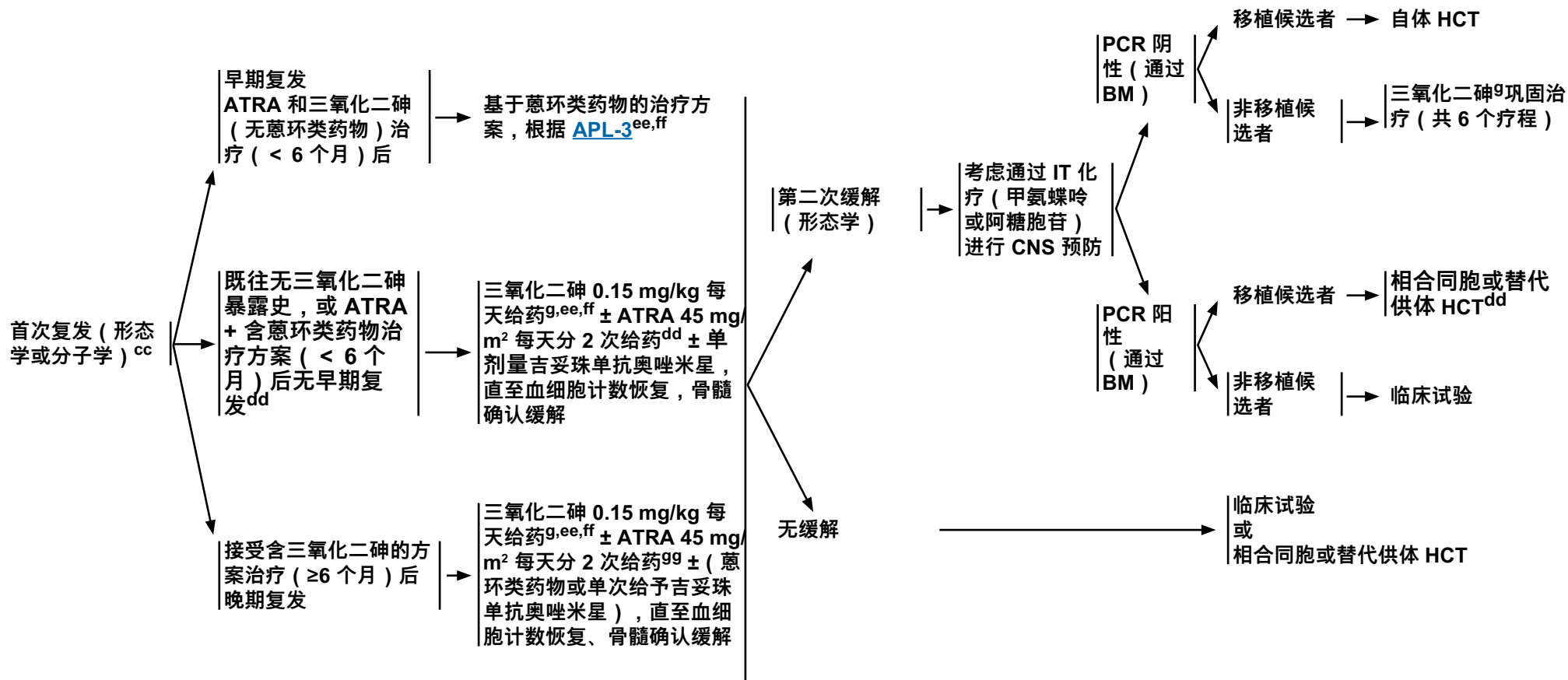
^{bb} Grimwade D, et al. J Clin Oncol 2009;27:3650-3658.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL

针对复发的治疗

其他治疗



^g QTc 以及电解质的监测和优化对于三氧化二砷安全给药非常重要。有关三氧化二砷的监测, 请参见 [APL 支持治疗原则 \(APL-A\)](#)。

^{cc} 对分子学检测组 (panel) 进行记录, 以验证复发的 APL 与治疗相关性 AML。

^{dd} Cicconi L, et al. Ann Hematol 2018;97:1797-1802.

^{ee} 巩固治疗第 1 疗程结束后, 如果患者未进入分子学缓解期 (通过对骨髓样本进行定量 PCR 检测), 则考虑行相合同胞或替代供体 (半相合、无关供体或脐带血) HCT 或参加临床试验。建议在砷剂治疗结束后至少 2-3 周检测, 以避免假阳性。

^{ff} 在初始诱导/巩固治疗期间接受三氧化二砷治疗的患者结果尚不确定。

^{gg} 一项小型随机试验表明, 加用 ATRA 与单独砷剂给药相比并无更多益处。Raffoux E, et al. J Clin Oncol 2003;21:2326-2334.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

APL 支持治疗原则¹

各机构之间存在差异, 但在 APL 患者的管理中需要考虑以下重要问题。

- 临床凝血功能障碍：
 - ▶ 临床凝血功能障碍的管理：积极予血小板输注支持，维持血小板 $\geq 50,000/\text{mcL}$ ；予冷沉淀和新鲜冷冻血浆补充纤维蛋白原，维持其水平 $> 150 \text{ mg/dL}$ 且PT和PTT接近正常值。每天监测凝血功能直至恢复。
 - ▶ 避免使用隧道导管或人工静脉血管。
- 由于白血病生物学的差异，不建议在对白细胞计数升高的 APL 患者的常规管理中使用白细胞去除术²治疗；但在白细胞淤滞危及生命且对其他治疗无反应的情况下，可以谨慎考虑采取白细胞去除术。
- APL 分化综合征：
 - ▶ 如果在 ATRA 和砷治疗时未开始使用类固醇，则应对 APL 分化综合征（即发热，常伴白细胞计数升高 $> 10,000/\text{mcL}$ ，通常见于初诊或复发时；呼吸短促；低氧血症；胸膜或心包积液）保持高度警惕³。需要密切监测容量负荷过重和肺部状态。在出现呼吸功能受损的最初体征或症状（即低氧血症、肺部浸润、心包或胸腔积液）时即开始使用地塞米松（10 mg，每天两次，持续3至5天，2周逐渐减停）。考虑停用 ATRA 治疗直至缺氧缓解。
 - ▶ 对于分化综合征发生风险高（白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$ ）的患者，开始予皮质类固醇预防，第1天给予泼尼松 0.5 mg/kg 或地塞米松 10 mg，每12小时给药一次（请参见 [NCCN Guidelines 癌症相关感染预防和治疗](#)）。在几天内逐渐减少类固醇剂量。如果患者出现分化综合征，则将泼尼松改为地塞米松 10 mg q12 h，直至血细胞计数恢复或分化风险减轻。^{3,4}
 - ▶ 以下针对白细胞增多的细胞减少策略可用于难治性分化综合征：羟基脲、葱环类药物、吉妥珠单抗奥唑米星。
- 三氧化二砷监测：
 - ▶ 开始治疗前
 - ◇ 心电图 (ECG) 评估有无 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，缓解后治疗的每个疗程之前）
 - ◇ 尽量减少使用可能延长 QT 间期的药物。
 - ◇ 保持 K 和 Mg 浓度在正常值中间或上限范围内。
 - ◇ 对于 QTc 间期延长（ > 500 毫秒）的患者，纠正电解质并谨慎治疗。建议 QTcF；但是，在 QTcF 校正不可用时，QTc 延长的患者应请心脏病学家会诊。⁵
- 诱导期间不应使用髓系生长因子。在特定病例（即，危及生命的感染、败血症的体征/症状）巩固治疗期间可考虑使用；但尚无巩固治疗中预防性使用生长因子的结果数据。

¹ 治疗期间进行带状疱疹抗病毒预防可能是合适的。Freyer CW, et al. Leuk Lymphoma 2021;62:696-702; Glass JL, et al. Blood 2015;126:Abstract 3752.

² Daver N, et al. Br J Haematol 2015;168:646-53.

³ Lo-Coco F, et al. N Engl J Med 2013;369:111-121.

⁴ Sanz MA, et al. Blood 2010;115:5137-5146.

⁵ Sanz MA, et al. Blood 2019;133:1630-1643.

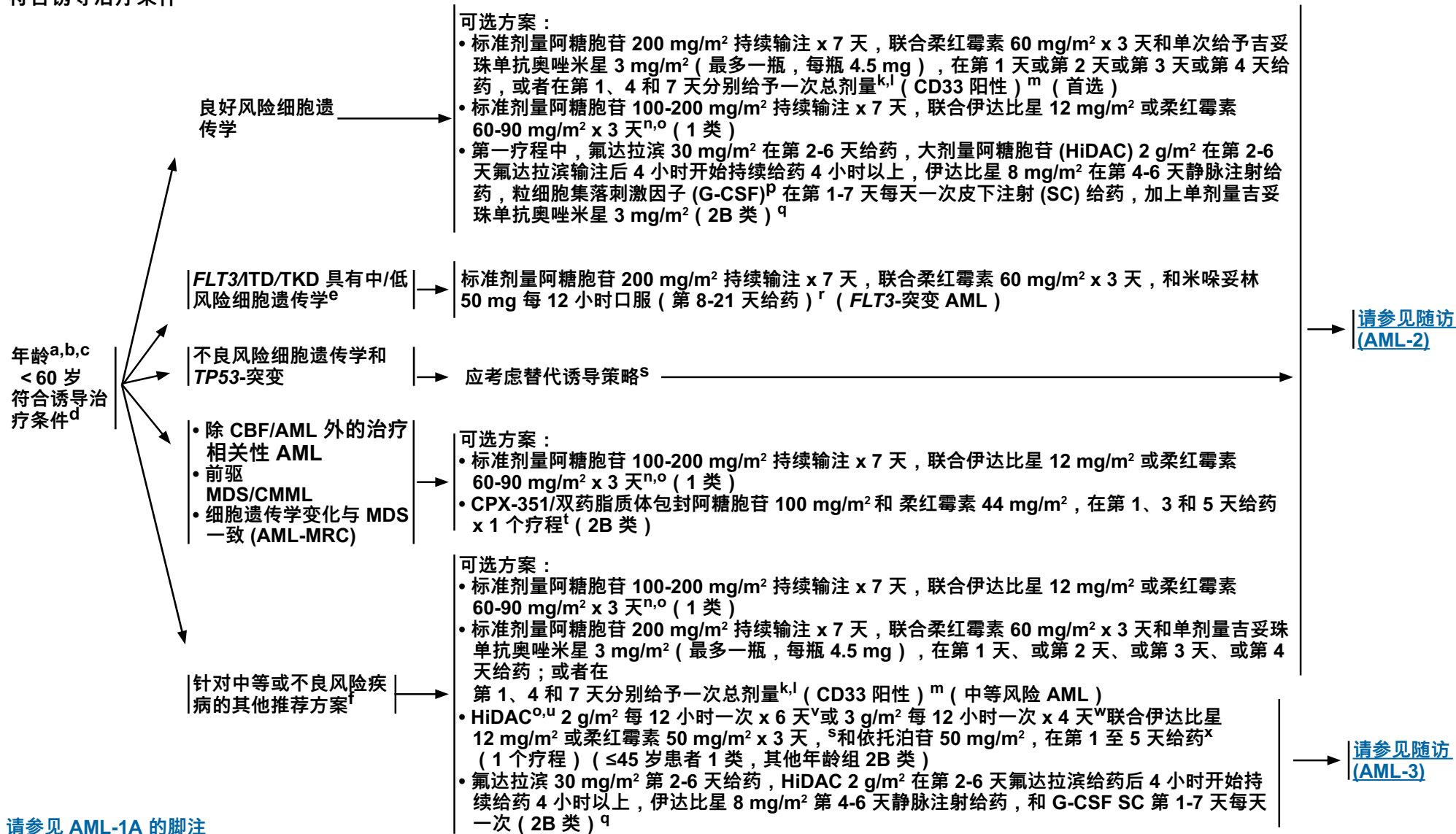
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄 < 60 岁
符合诱导治疗条件

治疗策略

诱导治疗^{g,h,i,j}



请参见 AML-1A 的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

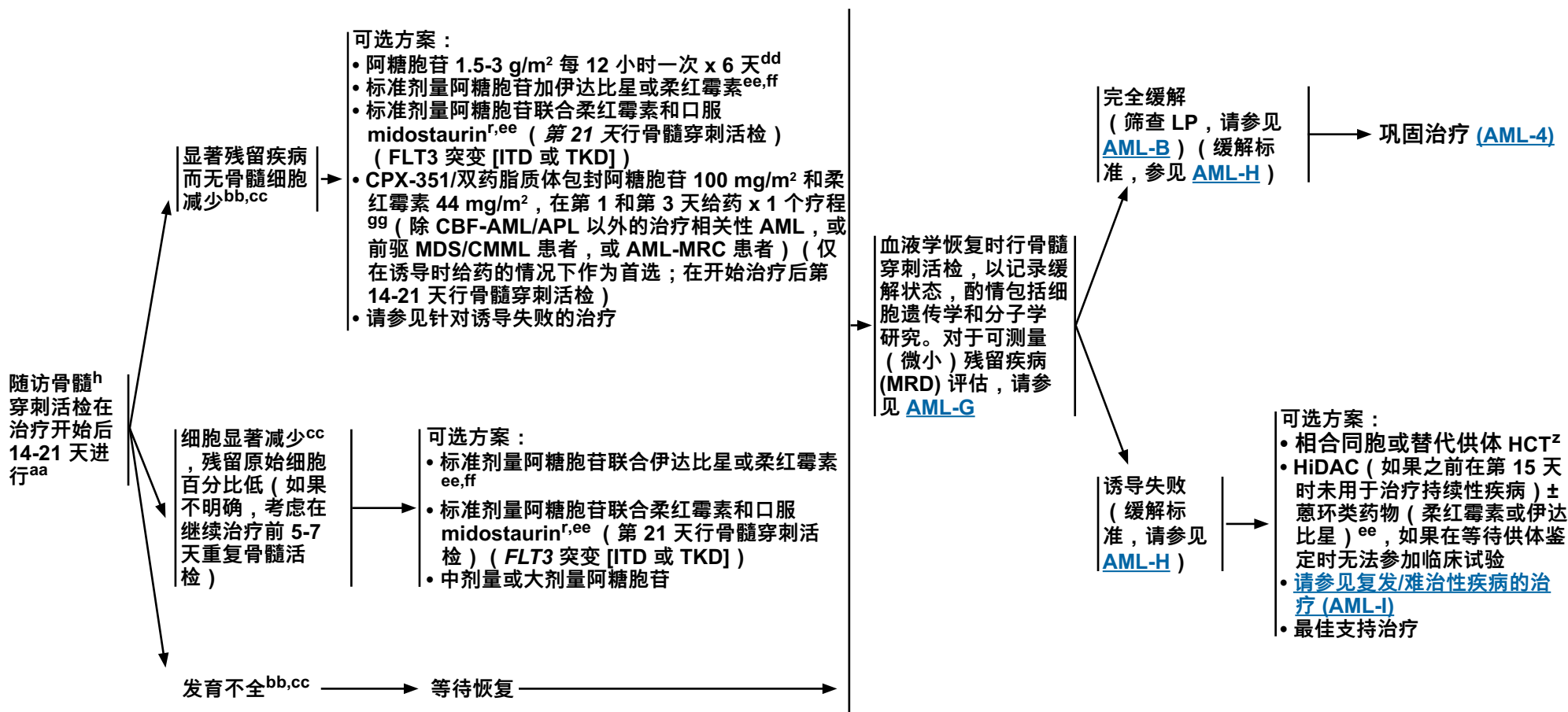
符合诱导治疗条件 (≥60 岁) 的脚注

- ^a 原始细胞计数升高的患者有肿瘤溶解和继发于白细胞淤滞的器官功能障碍风险。迅速降低白细胞计数的措施包括血液成分分离、羟基脲和/或单剂量阿糖胞苷 (1-2 g)。及时制定确定性治疗至关重要。
- ^b 除了年龄外, 体能状况和合并症也是影响对标准诱导治疗耐受能力的因素。
- ^c CBF-AML 患者可以从添加吉妥珠单抗奥唑米星中获益。考虑使用荧光原位杂交 (FISH) 进行筛查, 以确定与 CBF-AML 相关的易位/异常。吉妥珠单抗奥唑米星对有不良风险的 AML 患者无益。
- ^d Borlenghi E, et al. J Geriatr Oncol 2021;12:550-556.
- ^e 对于伴有 *FLT3* 突变的 CBF-AML 白血病, 专家组首选吉妥珠单抗奥唑米星。
- ^f 吉妥珠单抗奥唑米星可能对伴有 *NPM1*-突变的 AML 患者有益 (Kapp-Schworer S, et al. Blood 2020;136:3041-3050)。
- ^g [请参见 AML 支持治疗原则 \(AML-E\)。](#)
- ^h [请参见治疗期间的监测 \(AML-F\)。](#)
- ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract 2017;13:589-590. [请参见 NCCN Guidelines 姑息治疗。](#)
- ^j [请参见不愿接受输血 AML 患者的一般考虑和支持治疗 \(AML-D\)。](#)
- ^k Burnett AK, et al.J Clin Oncol 2011;29:369-377.Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules; Hills RK, et al. Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- ^l 接受吉妥珠单抗奥唑米星给药治疗后不久就接受移植的患者可能有发生肝窦阻塞综合征 (SOS) 的风险。Wadleigh M, et al.Blood 2003;102:1578-1582.如果计划进行移植治疗, 请注意: 在之前的研究中, 最后一次吉妥珠单抗奥佐米星给药与 HCT 之间有 60-90 天间隔。
- ^m CD33 的阈值定义不明确, 可能 ≥ 1%。
- ⁿ ECOG 报道, 60 岁以下患者接受柔红霉素 90 mg/m² x 3 天治疗, 其完全缓解率和总生存率显著高于接受 45 mg/m² x 3 天治疗的患者。Fernandez HF, et al.N Engl J Med 2009;361:1249-1259.如果第 12 至 14 天存在残留疾病, 则追加柔红霉素 45 mg/m² x 3 天。Burnett AK, et al.Blood 2015;125:3878-3885.
- ^o 针对心功能不全的患者, 可以考虑单独使用其他基于阿糖胞苷的治疗方案或与其他药物联合使用。 [请参见讨论。](#)
- ^p FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。
- ^q Burnett AK, et al.J Clin Oncol 2013;31:3360-3368.
- ^r 该方案适用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哚妥林未经 FDA 批准用于维持治疗, 但该研究旨在使用米哚妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al.N Engl J Med 2017;377:454-464.
- ^s 常规诱导化疗对具有细胞遗传学不良风险和 TP53 突变的 AML 的预后仍然很差 (Rücker FG, et al.Blood 2012;119:2114-2121)。考虑临床试验, 阿扎胞苷/venetoclax (DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629), 或 10 天地西他滨疗程 (Welch JS, et al.N Engl J Med 2016;375:2023-2036)。
- ^t 支持在 < 60 岁患者中使用该方案的数据有限。Lancet JE, et al.J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- ^u 在临床试验环境之外使用大剂量阿糖胞苷进行诱导仍存在争议。虽然标准剂量和大剂量阿糖胞苷的缓解率相同, 但有两项研究表明, 大剂量治疗 1 个疗程后骨髓原始细胞清除速度更快。Kern W and Estey EH.Cancer 2006;107:116-124.
- ^v Weick JK, et al.Blood 1996;88:2841-2851.
- ^w Bishop JF, et al.Blood 1996;87:1710-1717.
- ^x Willemze R, et al.J Clin Oncol 2014;32:219-228.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄 < 60 岁
标准剂量阿糖胞苷诱导/再诱导后^{i,y,z}



请参见 [AML-2A](#) 的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



标准剂量阿糖胞苷诱导/再诱导后治疗 (年龄 < 60 岁) 的脚注

^h 请参见治疗期间的监测 (AML-F)。

ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract 2017;13:589-590. 请参见 [NCCN Guidelines 姑息治疗](#)。

^r 该方案适用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未经 FDA 批准用于维持治疗，但该研究旨在使用米哌妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al.N Engl J Med 2017;377:454-464.

^y 考虑针对具有靶向分子学异常患者的临床试验。

^z 如果没有合适的相合同胞供体并且患者适于同种异体 HCT，则开始搜索替代供体 (半相合、无关供体或脐带血)。对于诱导失败的情况，建议在 HCT 前采用其他治疗以实现缓解。

^{aa} 支持这一推荐的预期数据有限。Othus M, et al.Leukemia 2016;30:1779-1780.

^{bb} 如果不明确，则考虑在继续治疗前的 5-7 天内重复骨髓活检。

^{cc} 发育不全定义为细胞密度低于 20%，其中残留原始细胞低于 5% (即残留细胞中原始细胞百分比)。

^{dd} 对于再诱导治疗，没有数据表明中等或大剂量阿糖胞苷治疗具有优越性。

^{ee} 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案，考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。Karanes C, et al.Leuk Res 1999;23:787-794.

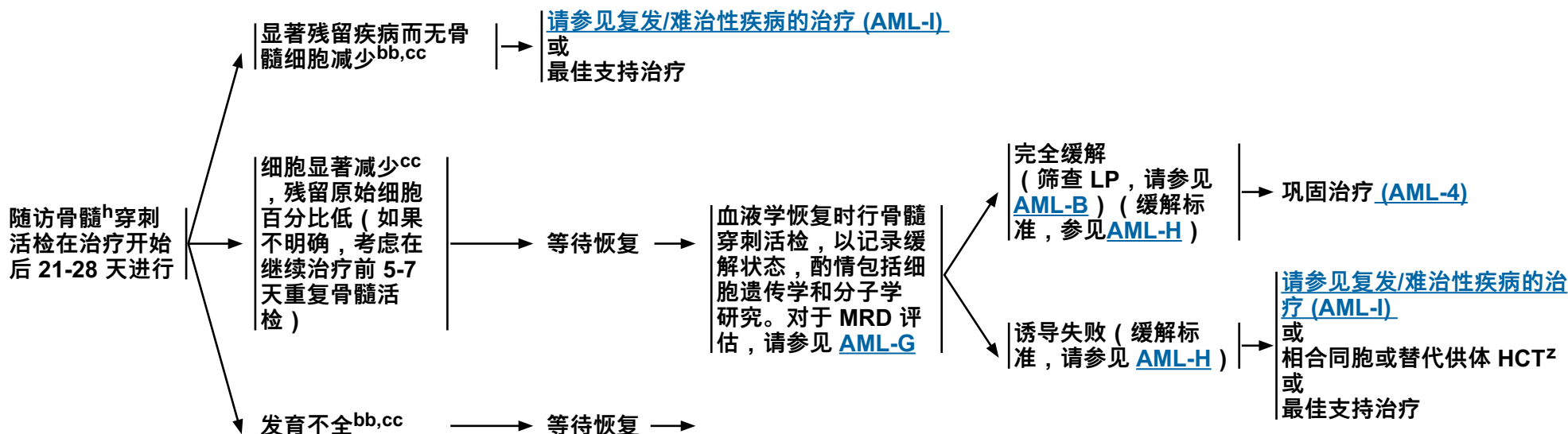
^{ff} 如果诱导时使用柔红霉素 90 mg/m²，则再诱导时，血细胞计数恢复前柔红霉素的推荐剂量为 45 mg/m²，给药不超过 2 次。同样，如果诱导时使用伊达比星 12 mg/m²，则早期再诱导剂量应限于 10 mg/m²，给药 1 或 2 剂。

^{gg} Lancet JE, et al.J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄 < 60 岁
大剂量阿糖胞苷诱导后^{i,y,z}



^h 请参见治疗期间的监测 (AML-F)。

ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract 2017;13:589-590.

请参见 NCCN Guidelines 姑息治疗。

^y 考虑针对具有靶向分子学异常患者的临床试验。

^z 如果没有合适的相合同胞供体并且患者适于同种异体 HCT, 则开始搜索替代供体 (半相合、无关供体或脐带血)。对于诱导失败的情况, 建议在 HCT 前采用其他治疗以实现缓解。

^{bb} 如果不明确, 则考虑在继续治疗前的 5-7 天内重复骨髓活检。

^{cc} 发育不全定义为细胞密度低于 20%, 其中残留原始细胞低于 5% (即残留细胞中原始细胞百分比)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



年龄 < 60 岁

风险状况
([请参见](#)
[AML-A](#))

巩固治疗

CBF 细胞遗传学易位和 MRD 阴性
([请参见](#)
[AML-G](#))

可选方案：

- HiDAC 3 g/m² 持续 3 小时以上，每 12 小时一次，第 1、3、5 天 (1 类) 或第 1、2、3 天给药 x 3-4 个疗程^{ii,ij}，伴或不伴吉妥珠单抗奥唑米星 3 mg/m² (最多一瓶，每瓶 4.5 mg)，第 1 天给药 x 2 个疗程^{i,kk} (CD33 阳性，*NPM1* 阳性，*FLT3* 阴性)
- 阿糖胞苷 1000 mg/m² 每 12 小时一次，第 1-4 天给药 + 柔红霉素 60 mg/m² 第 1 天 (第一个疗程) 给药或第 1-2 天 (第二个疗程) 给药 + 吉妥珠单抗奥唑米星 3 mg/m² (最多一瓶，每瓶 4.5 mg) 第 1 天给药 x 2 个疗程^{i,kk,ll} (CD33-阳性)

年龄 < 60 岁

中等风险细胞遗传学和/或分子学异常，包括 MRD 阳性 ([请参见](#)
[AML-G](#))

可选方案：

- 相合同胞或替代供体 HCT^{z,mm}
- HiDACⁿⁿ 1.5-3 g/m² 持续 3 小时以上，每 12 小时一次，第 1、3、5 天给药或第 1、2、3 天给药 x 3 至 4 个疗程^{ii,ij}
- HiDACⁿⁿ 1.5-3 g/m² 持续 3 小时以上，每 12 小时一次，第 1、3、5 天或第 1、2、3 天给药，伴口服米哚妥林 50 mg，每 12 小时一次，第 8-21 天给药 x 4 个疗程^{r,ii,ij} (*FLT3* 突变 AML)
- 阿糖胞苷 1000 mg/m² 每 12 小时一次，第 1-4 天给药 + 柔红霉素 60 mg/m² 第 1 天 (第一个疗程) 给药或第 1 至 2 天 (第二个疗程) 给药 + 吉妥珠单抗奥唑米星 3 mg/m² (最多一瓶，每瓶 4.5 mg) 第 1 天给药 x 2 个疗程^{i,ll} (CD33-阳性)

[请参见维持治疗](#)
([AML-10](#))

除 CBF 以外的治疗相关性疾病和/或不良细胞遗传学和/或分子学异常^{z,hh}

可选方案：

- 相合同胞或替代供体 HCT^{z,mm} (首选)
- HiDAC 1.5-3 g/m² 持续 3 小时以上，每 12 小时一次，第 1、3、5 天或第 1、2、3 天给药 x 3-4 个疗程^{ii,ij}
- HiDAC 1.5-3 g/m² 持续 3 小时以上，每 12 小时一次，第 1、3、5 天或第 1、2、3 天给药，伴口服米哚妥林 50 mg，每 12 小时一次，第 8-21 天给药 x 4 个疗程^{r,ii,ij} (*FLT3* 突变 AML)
- CPX-351/双药脂质体包封阿糖胞苷 65 mg/m² 和柔红霉素 29 mg/m²，第 1 天和第 3 天给药 x 1-2 个疗程^{oo} (治疗相关性 AML，或者前驱 MDS/CMML 患者，或 AML-MRC 患者) (仅在诱导时给药的情况下作为首选)

[请参见 AML-4A 的脚注](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



巩固治疗 (年龄 < 60 岁) 的脚注

- ^l 接受吉妥珠单抗奥唑米星给药治疗后不久就接受移植的患者可能有发生肝窦阻塞综合征 (SOS) 的风险。Wadleigh M, et al. Blood 2003;102:1578-1582. 如果计划进行移植治疗, 请注意: 在之前的研究中, 最后一次吉妥珠单抗奥唑米星给药与 HCT 之间有 60-90 天间隔。
- ^r 该方案适用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未经 FDA 批准用于维持治疗, 但该研究旨在使用米哌妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al. N Engl J Med 2017;377:454-464.
- ^z 如果没有合适的相合同胞供体并且患者适于同种异体 HCT, 则开始搜索替代供体 (半相合、无关供体或脐带血)。对于诱导失败的情况, 建议在 HCT 前采用其他治疗以实现缓解。
- ^{hh} 在其他正常核型的情况下, *FLT3*-ITD 突变是不良风险特征, 这些患者应该考虑参加临床试验。
- ⁱⁱ Mayer RJ, et al. N Engl J Med 1994;331:896-903; Jaramillo S, et al. Blood Cancer J 2017;7:e564.
- ^{jj} 已经有与阿糖胞苷用于缓解后治疗的替代剂量相关的报道 ([请参讨论](#))。Jaramillo S, et al. Blood Cancer J 2017;7:e564.
- ^{kk} Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules. Hills RK, et al. Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- ^{ll} 该方案也可用于 KIT 突变患者, 因为无 KIT 突变患者的结果与之相似。
- ^{mm} 搜索供体过程中患者可能需要接受大剂量阿糖胞苷巩固治疗至少一个疗程, 以维持缓解。如果能够获得供体 (同胞或替代), 患者可以在达到缓解后直接进行移植。
- ⁿⁿ 没有证据表明中等风险细胞遗传学患者中 HiDAC 优于中等剂量的阿糖胞苷 (1.5 g/m² 每天一次 x 5 天)。
- ^{oo} Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 2.2022

急性髓细胞白血病 (年龄≥18 岁)

年龄≥60 岁^{a,pp}

治疗
策略^{qq}

诱导治疗^{g,ij}

适合强化
缓解诱导
治疗

良好风险
细胞遗传学

可选方案：

- 标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m² 持续输注给药 x 7 天，伴柔红霉素 60 mg/m² x 3 天和吉妥珠单抗奥唑米星 3 mg/m² (最多一瓶，每瓶 4.5 mg) 在第 1、4 和 7 天分别给予一次总剂量；^r也可以在第 1 天，或第 2 天，或第 3 天，或第 4 天给予单剂量^{l,kk} (CD33 阳性)^m
- 标准剂量阿糖胞苷 (100-200 mg/m² 持续输注 x 7 天) 联合伊达比星^{ss} 12 mg/m² 柔红霉素^{tt} 60-90 mg/m² x 3 天 或米托蒽醌 12 mg/m² x 3 天

FLT3/ITD/TKD 具有中/低
风险细胞遗传学

- 标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m² 持续输注 x 7 天，联合柔红霉素 60 mg/m² x 3 天，及米哌妥林 50 mg，每 12 小时口服 (第 8-21 天给药)^{r,uu}

• 治疗相关性 AML
• 前驱 MDS/CMML
• AML-MRC

- CPX-351/双药脂质体包封阿糖胞苷 100 mg/m² 和柔红霉素 44 mg/m²，第 1、3、5 天给药 x 1 个疗程^{oo} (1 类)

不良风险细胞遗传学 (不
包括 AML-MRC)

可选方案：(维奈托克用药原则，请参见 [AML-J](#))

- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg，第 2 天 200 mg，第 3 天及以后 400 mg) 和静脉输注地西他滨 20 mg/m² (第 1-5 天给药，每 28 天为一疗程)^{vv,ww}
- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg，第 2 天 200 mg，第 3 天及以后 400 mg) 和皮下或静脉注射阿扎胞苷 75 mg/m² (第 1-7 天给药，每 28 天为一疗程)^{vv,ww}
- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg，第 2 天 200 mg，第 3 天 400 mg，第 4 天及以后 600 mg) 和皮下注射小剂量阿糖胞苷 (LDAC) 20 mg/m²/d (第 1-10 天给药，每 28 天为一疗程)^{vv,xx}
- 低强度治疗 (阿扎胞苷 [2B 类]、地西他滨)^{ww}

针对中等或不良风险疾病的其他
推荐方案

可选方案：

- 标准剂量阿糖胞苷 (100-200 mg/m² 持续输注 x 7 天) 联合伊达比星^{ss} 12 mg/m² 柔红霉素^{tt} 60-90 mg/m² x 3 天 或米托蒽醌 12 mg/m² x 3 天
- 标准剂量阿糖胞苷 200 mg/m² 持续输注 x 7 天，联合柔红霉素 60 mg/m² x 3 天和单剂量吉妥珠单抗奥唑米星 3 mg/m² (最多一瓶，每瓶 4.5 mg)，在第 1 天或第 2 天或第 3 天或第 4 天给药；也可以在第 1、4 和 7 天分别给予一次总剂量^{l,kk,yy} CD33 阳性)^m (中等风险 AML)

请参见诱导后
治疗
([AML-7](#))

请参见诱导后
治疗
([AML-9](#))

请参见诱导后
治疗
([AML-7](#))

请参见 [AML-5A](#) 的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

诱导治疗 (≥60 岁) 的脚注

- ^a 原始细胞计数升高的患者有肿瘤溶解和继发于白细胞淤滞的器官功能障碍风险。迅速降低白细胞计数的措施包括血液成分分离羟基脲和/或阿糖胞苷 (1–2 g) 单次给药。及时制定确定性治疗至关重要。
- ^g 请参见 [AML 支持治疗原则 \(AML-E\)](#)。
- ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract 2017;13:589-590. [请参见 NCCN Guidelines 姑息治疗](#)。
- ^j 请参见 [不愿接受输血患者的一般考虑和支持治疗 \(AML-D\)](#)。
- ^l 接受吉妥珠单抗奥唑米星给药治疗后不久就接受移植的患者可能有发生肝窦阻塞综合征 (SOS) 的风险。Wadleigh M, et al.Blood 2003;102:1578-1582. 如果计划进行移植治疗, 请注意: 在之前的研究中, 最后一次吉妥珠单抗奥佐米星给药与 HCT 之间有 60-90 天间隔。
- ^m CD33 的阈值定义不明确, 可能 ≥ 1%。
- ^r 该方案适用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未经 FDA 批准用于维持治疗, 但该研究旨在使用米哌妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al.N Engl J Med 2017;377:454-464.
- ^{kk} Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules.Hills RK, et al.Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- ^{oo} Lancet JE, et al.J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
- ^{pp} 可使用基于网络的评分工具评估老年 AML 患者接受标准诱导治疗后完全缓解和早期死亡的概率: <http://www.aml-score.org/>。Krug U, et al.Lancet 2010;376:2000-2008. 一款用来预测 CR 和早期死亡的基于网络的工具, 可以在以下网站找到: <https://trmcalculator.fredhutch.org> 和 Walter RB, et al.J Clin Oncol 2011;29:4417-4423. 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。 [请参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines](#)。
- ^{qq} *TP53* 突变患者是预后不良的一组, 应考虑入组临床试验。
- ^{rr} Castaigne S, et al.Lancet 2012;379:1508-1516.
- ^{ss} 对于超过葱环类药物剂量或有心脏问题但仍能接受积极治疗的患者, 可考虑使用替代的非葱环类药物治疗方案 (如 FLAG、基于氟达拉滨的治疗方案 [3 类])。
- ^{tt} 接受柔红霉素 90 mg/m² 治疗的 60 至 65 岁患者的完全缓解率和 2 年总生存率也与伊达比星 12 mg/m² 的结果相当; 大剂量柔红霉素对 > 65 岁的患者无益 (Löwenberg B, et al.N Engl J Med 2009;361:1235-1248)。
- ^{uu} RATIFY 试验研究了 18-60 岁的患者。数据推断表明, 应为适合接受 7+3 方案的老年患者提供 midostaurin, 因为它使患者生存获益而无过度毒性。Schlenk RF, et al.Blood 2019;133:840-851.
- ^{vv} 对于表现出临床改善 (CR/CRi) 的患者, 可以继续采用这种方案, 并酌情考虑后续移植。DiNardo CD, et al.Lancet Oncol 2018;19:216-228; Wei A, et al.Blood 2017;130:890; Wei A, et al.Haematologica 2017; Abstract S473; DiNardo CD, Blood 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629.
- ^{ww} 与未曾接受 HMA 治疗的患者相比, 去甲基化药物 (HMA) (即, 阿扎胞苷、地西他滨) 大量暴露后由 MDS 进展为 AML 的患者或许不太可能从继续接受 HMA 治疗中获益。应考虑替代治疗策略。
- ^{xx} Wei AH, et al.J Clin Oncol 2019;37:1277-1284.
- ^{yy} 包括吉妥珠单抗奥唑米星在内的方案对低风险疾病患者的益处有限。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄≥60 岁^{a,pp}

治疗策略

诱导治疗^{g,i,j}
维奈托克用药原则，请参见 [AML-J](#)

无可诉性突变的 AML

首选

- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天及以后 400 mg) 和皮下或静脉注射阿扎胞苷 75 mg/m² (第 1-7 天给药, 每 28 天为一疗程)^{vv,ww,eee} (1 类)
- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天及以后 400 mg) 和静脉输注地西他滨 20 mg/m² (第 1-5 天给药, 每 28 天为一疗程)^{vv,ww}

其他推荐

- 口服维奈托克每天一次 (第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天 400 mg, 第 4 天及以后 600 mg) 和皮下注射 LDAC 20 mg/m²/d (第 1-10 天给药, 每 28 天为一疗程)^{xx}
- 低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)^{ww,zz}
- Glasdegib (100 mg 每天一次口服, 第 1 至 28 天) + LDAC 20 mg 每 12 小时一次皮下注射 (第 1-10 天给药, 每 28 天为一疗程)^{aaa}
- 吉妥珠单抗奥唑米星第一天给药 6 mg/m², 第 8 天给药 3 mg/m²^{bbb,ccc} (CD33-阳性)^m (2B 类)
- 每 4 周连续 10 天皮下注射 LDAC (3 类) 20 mg/m²/天^{ddd}
- 最佳支持治疗 (羟基脲、输血支持)

不适合于强化缓解诱导治疗或者降级

IDH1 或 IDH2 突变

首选

- 基于维奈托克的治疗方案 (同上, 与阿扎胞苷或地西他滨合用)^{vv,ww} (与阿扎胞苷合用时为 1 类)^{eee}
- Ivosidenib^{fff,ggg} (仅 IDH1)
- Ivosidenib 每日一次 (500mg) PO 和阿扎胞苷 75 mg/m² SC 或 IV (每个 28 天周期的第 1-7 天, 或第 1-5 天、第 8-9 天)ⁱⁱⁱ (1 类) (仅 IDH1)
- Enasidenib^{ggg,hhh} (仅 IDH2)

其他推荐

- 基于维奈托克的治疗方案 (同上, 与 LDAC 合用)^{xx}
- 低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)^{xx,aaa}

FLT3 突变

首选

- 基于维奈托克的治疗方案 (同上, 与阿扎胞苷或地西他滨合用)^{vv,ww} (与阿扎胞苷合用时为 1 类)^{eee}

其他推荐

- 低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨^{ww}) + 索拉非尼^{jjj} (FLT3-ITD 阳性)
- 基于维奈托克的治疗方案 (同上, 与 LDAC 合用)^{xx}

请参见
诱导后治疗
([AML-9](#))

请参见 [AML-6A](#) 的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

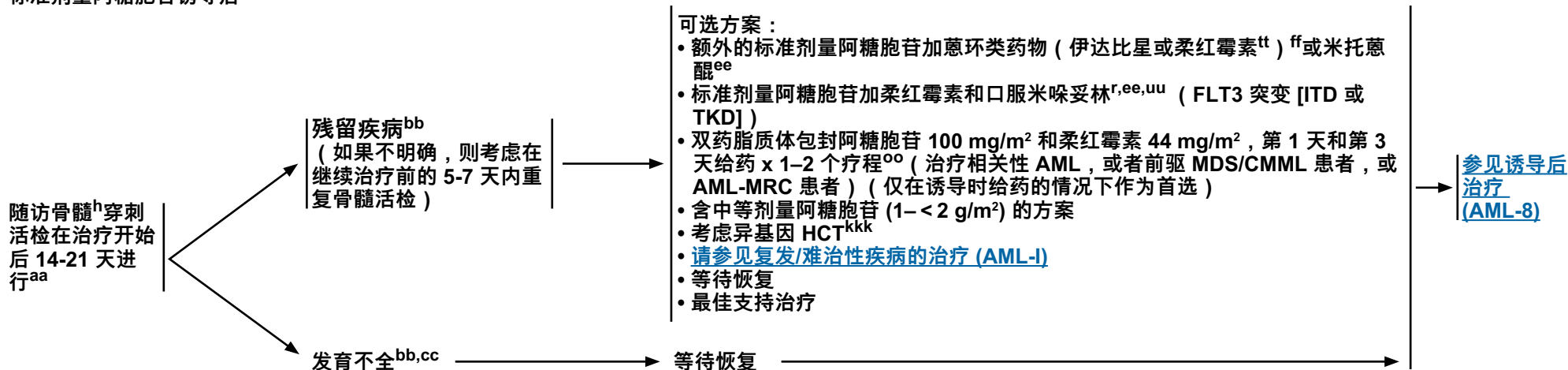
诱导治疗 (年龄≥60 岁) 的脚注

- ^a 原始细胞计数升高的患者有肿瘤溶解和继发于白细胞淤滞的器官功能障碍风险。迅速降低白细胞计数的措施包括血液成分分离、羟基脲和/或阿糖胞苷 (1–2 g) 单次给药。及时制定确定性治疗至关重要。
- ^g [请参见 AML 支持治疗原则 \(AML-E\)。](#)
- ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract.2017;13:589-590. [请参见姑息治疗 NCCN Guidelines。](#)
- ^j [请参见不愿接受输血患者的一般考虑和支持治疗 \(AML-D\)。](#)
- ^m CD33 的阈值定义不明确, 可能 ≥ 1%。
- ^{pp} 可使用基于网络的评分工具评估老年 AML 患者接受标准诱导治疗后完全缓解和早期死亡的概率: <http://www.aml-score.org/>。Krug U, et al.Lancet 2010;376:2000-2008. 一款用来预测 CR 和早期死亡的基于网络的工具, 可以在以下网站找到: <https://trmcalculator.fredhutch.org> 和 Walter RB, et al.J Clin Oncol 2011;29:4417-4423. 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。 [请参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。](#)
- ^{vv} 对于表现出临床改善 (CR/CRi) 的患者, 可以继续采用这种方案, 并酌情考虑后续移植。DiNardo CD, et al.Lancet Oncol 2018;19:216-228; Wei A, et al.Blood 2017;130:890; Wei A, et al.Haematologica 2017; Abstract S473; DiNardo CD, Blood 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629.
- ^{ww} 与未接受 HMA 治疗的患者相比, HMA (即, 阿扎胞苷、地西他滨) 大量暴露后由 MDS 进展为 AML 的患者或许不太可能从继续接受 HMA 治疗中获益。应考虑替代治疗策略。DiNardo CD, et al.Blood 2019;133:7-17.
- ^{xx} Wei AH, et al.J Clin Oncol 2019;37:1277-1284.
- ^{zz} 对于 TP53 突变的 AML 患者, 可以考虑给予 10 天疗程的地西他滨治疗 (Welch JS, et al.N Engl J Med 2016;375:2023-2036)。在使用 HMA (例如阿扎胞苷、地西他滨) 治疗 3 至 4 个疗程之后, 可能才出现明显缓解。如果患者对治疗耐受, 继续 HMA 治疗直至出现进展。在临床试验中, 新药可能会出现类似缓解延迟, 但终点将由方案定义。
- ^{aaa} 该方案用于治疗新确诊 AML 患者, 患者 ≥ 75 岁, 或存在显著合并症 (即, 严重心脏病、ECOG 体能状态 ≥ 2, 或基线肌酐 > 1.3 mg/dL), 并且在一项随机试验中与 OS 改善相关。Cortes JE, et al.Blood 2016;128:99.
- ^{bbb} Amadori S, et al.J Clin Oncol 2016;34:972-979.
- ^{ccc} 含吉妥珠单抗奥唑米星的方案对低风险疾病患者无益。
- ^{ddd} Kantarjian HM, et al.J Clin Oncol 2012;30:2670-2677.
- ^{eee} DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629.
- ^{fff} DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:725; DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:639; Roboz GJ, et al.Blood 2020;135:463-471.
- ^{ggg} 使用该药物时, 应密切监测有无分化综合征, 并根据适应症开始治疗以解决症状。注意, 分化综合征可能较晚发生 (诱导后长达数月)。
- ^{hhh} Stein EM, et al.Blood 2015;126:323; DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:639.
- ⁱⁱⁱ 该方案获批用于具有 IDH1 突变且至少满足以下标准之一的新确诊 AML: 年龄 > 75 岁, 基线 ECOG 体能状态 ≤ 2, 严重心脏或肺部疾病, 肝损伤伴胆红素 > 正常上限 1.5 倍, 肌酐清除率 < 45 mL/min, 或其他合并症。 Borchmann P, et al.N Engl J Med 2022;386:1519-153.
- ^{jjj} Ohanian M, et al.Am J Hematol 2018;93:1136-1141.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄≥60岁^z
标准剂量阿糖胞苷诱导后ⁱ



^h 请参见治疗期间的监测 (AML-F)。

ⁱ 考虑在诱导开始时转介到姑息治疗进行会诊。LeBlanc TW, et al.Curr Hematol Malig Rep 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al.J Oncol Pract 2017;13:589-590. 请参见 NCCN Guidelines 姑息治疗。

^r 该方案适用于 FLT3 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哚妥林未经 FDA 批准用于维持治疗, 但该研究旨在使用米哚妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al.N Engl J Med 2017;377:454-464.

^z 如果没有合适的相合同胞供体并且患者适于同种异体 HCT, 则开始搜索替代供体 (半相合、无关供体或脐带血)。对于诱导失败的情况, 建议在 HCT 前采用其他治疗以实现缓解。

^{aa} 支持这一推荐的预期数据有限。Othus M, et al.Leukemia 2016;30:1779-1780.

^{bb} 如果不明确, 则考虑在继续治疗前的 5-7 天内重复骨髓活检。

^{cc} 发育不全定义为细胞密度低于 20%, 其中残留原始细胞低于 5% (即残留细胞中原始细胞百分比)。

^{ee} 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案, 考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。Karanes C, et al.Leuk Res 1999;23:787-794.

^{ff} 如果诱导时使用柔红霉素 90 mg/m², 则再诱导时, 血细胞计数恢复前柔红霉素的推荐剂量为 45 mg/m², 给药不超过 2 次。同样, 如果诱导时使用伊达比星 12 mg/m², 则早期再诱导剂量应限于 10 mg/m², 给药 1 次或 2 次。

^{oo} Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

^{tt} 接受柔红霉素 90 mg/m² 治疗的 60 至 65 岁患者的完全缓解率和 2 年总生存率也与伊达比星 12 mg/m² 的结果相当; 大剂量柔红霉素对 > 65 岁的患者无益 (Löwenberg B, et al. N Engl J Med 2009;361:1235-1248)。

^{uu} RATIFY 试验研究了 18 至 60 岁的患者。数据推断表明, 应为适合接受 7+3 方案的老年患者提供 midostaurin, 因为它使患者生存获益而无过度毒性。Schlenk RF, et al.Blood 2019;133:840-851.

^{kkk} 对于使用某些方案 (例如, 中剂量或大剂量阿糖胞苷) 再诱导失败的患者, 异基因移植是一种合理选择, 并且已经确定供体可以在诱导治疗开始后 4-6 周内开始调理。未确定供体的患者在等待移植期间很可能需要额外治疗维持。HCT 可能适用于诱导后残留疾病水平较低的患者 (如之前为 MDS 的患者现恢复为 MDS 且原始细胞 < 10%)。推荐在临床试验背景下将此方法作为首选。对于 1 个疗程诱导化疗后有残留病灶且不能耐受另一次强化挽救治疗的患者, 可考虑使用基于维奈托克的治疗方案。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

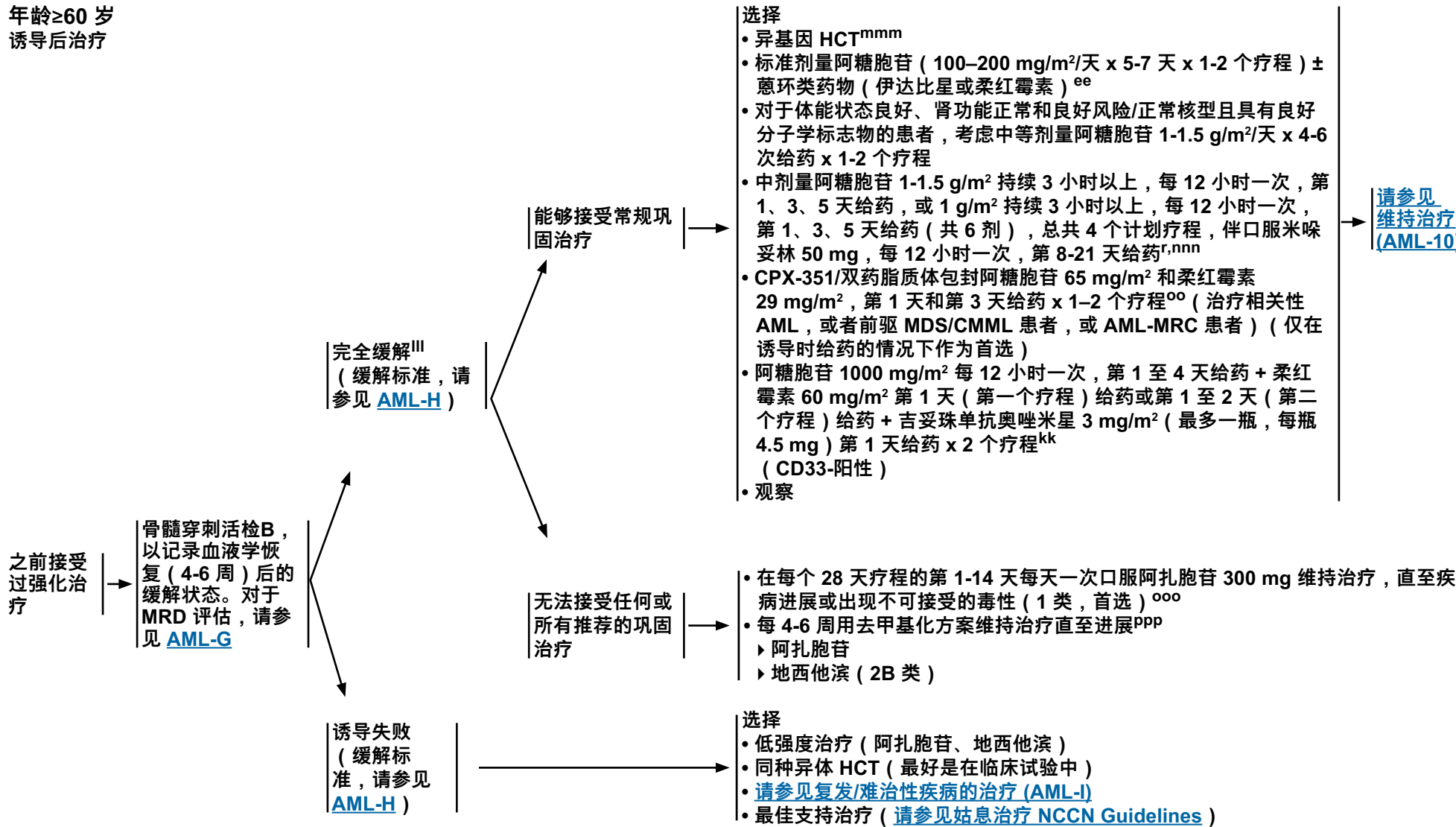
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 2.2022

急性髓细胞白血病（年龄≥18岁）

年龄≥60岁
诱导后治疗



参见 AML-8A 的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



诱导后治疗 (年龄≥60 岁) 的脚注

^r 该方案适用于 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 和 TKD 突变)。虽然米哌妥林未经 FDA 批准用于维持治疗，但该研究旨在使用米哌妥林巩固并维持共 12 个月。Stone RM, et al. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.

^{ee} 对于使用高累积剂量心脏毒性药物的方案，考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。

Karanes C, et al. *Leuk Res* 1999;23:787-794.

^{kk} Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules. Hills RK, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:986-996.

^{oo} *Lancet JE*, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692.

^{lll} 对于非常适合同种异体移植的患者，应该行 HLA 分型检查。

^{mmm} 适合 HCT 且有可用供体的患者应在首次缓解期进行移植。

ⁿⁿⁿ 也可以交替使用中等剂量阿糖胞苷。Sperr WG, et al. *Clin Cancer Res* 2004;10:3965-3971. RATIFY 试验研究了 18 至 60 岁的患者。数据推断表明，应为适合接受 7+3 方案的老年患者提供 midostaurin，因为它使患者生存获益而无过度毒性。Schlenk RF, et al. *Blood* 2019;133:840-851.

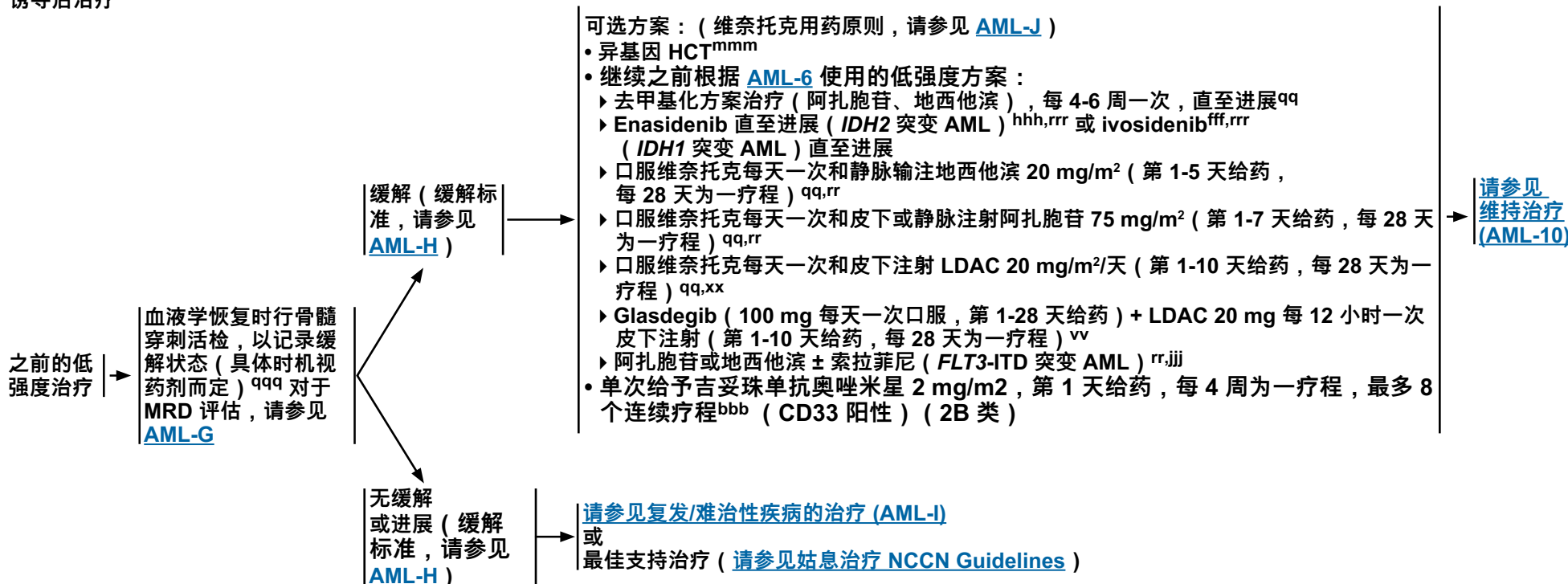
^{ooo} 其目的并非是要取代巩固化疗。此外，具有中等和/或不良细胞遗传学风险的健康患者可能在首次 CR 中受益于 HCT，并且没有数据表明口服阿扎胞苷维持治疗可以替代 HCT。专家组还指出，该试验不包括年轻患者或 CBF-AML 患者；它仅限于年龄≥ 55 岁、具有中等或不良细胞遗传学特征，且被认为不是 HCT 候选者的患者。大多数患者在开始口服阿扎胞苷之前至少接受了 1 个疗程的巩固治疗。Wei AH, et al. *N Engl J Med* 2020;383:2526-2537.

^{ppp} 阿扎胞苷: Huls G, et al. *Blood* 2019;133:1457-1464; Decitabine: Bumber Y, et al. *Leukemia* 2012;26:2428-3241.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

年龄≥60 岁
诱导后治疗



^{qq} 对于表现出临床改善 (CR/CRi) 的患者, 可以继续采用这种方案, 并酌情考虑后续移植。DiNardo CD, et al.Lancet Oncol 2018;19:216-228; Wei A, et al.Blood 2017;130:890; Wei A, et al.Haematologica 2017; Abstract S473; DiNardo CD, Blood 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al.N Engl J Med 2020;383:617-629.

^{rr} 与未接受 HMA 治疗的患者相比, HMA (例如阿扎胞苷、地西他滨) 大量暴露后由 MDS 进展为 AML 的患者或许不太可能从继续接受 HMA 治疗中获益。应考虑替代治疗策略。DiNardo CD, et al.Blood 2019;133:7-17.

^{xx} Wei AH, et al.J Clin Oncol 2019;37:1277-1284.

^{vv} 该方案用于治疗新确诊的 AML 患者, 患者 ≥75 岁或存在显著合并症 (即严重心脏病、ECOG 体能状态 ≥2, 或基线肌酐 > 1.3 mg/dL)。Cortes JE, et al.Blood 2016;128:99-99.

^{bbb} Amadori S, et al.J Clin Oncol 2016;34:972-979.

^{fff} DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:725; DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:639; Roboz GJ, et al.Blood 2020;135:463-471.

^{hhh} Stein EM, et al.Blood 2015;126:323; DiNardo CD, et al.Blood 2017;130:639.

^{jjj} Ohanian M, et al. Am J Hematol 2018;93:1136-1141.

^{mmm} 适合 HCT 且有可用供体的患者应在首次缓解期进行移植。

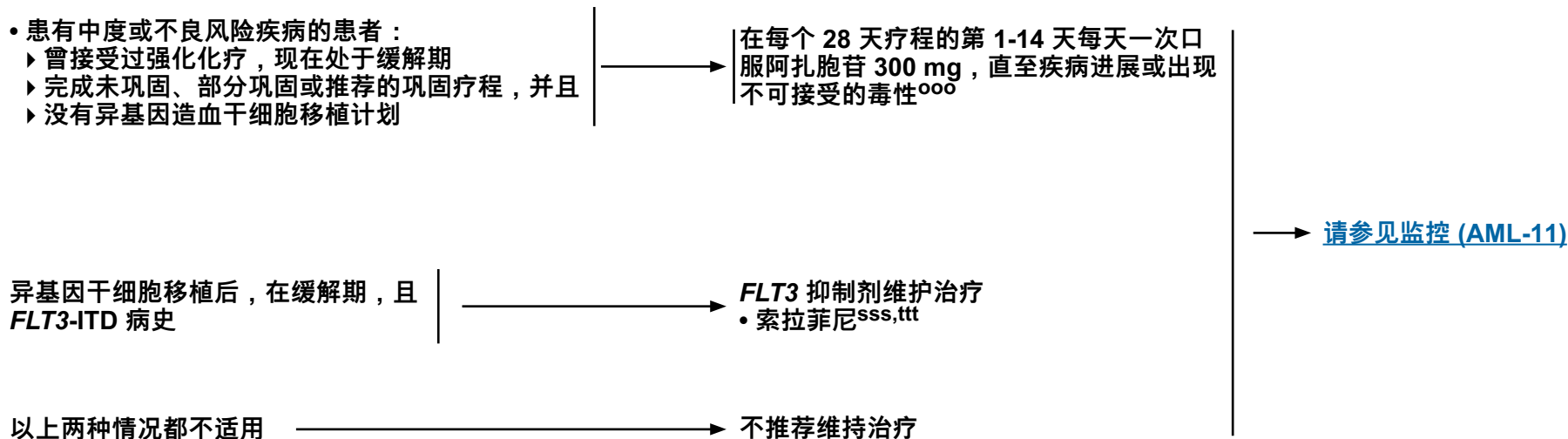
^{qqq} enasidenib 或 ivosidenib 治疗达到缓解可能需要 3-5 个月时间。

^{rrr} Enasidenib 或 ivosidenib 使分化综合征和高白细胞血症险增加, 可能需要使用羟基脲和类固醇治疗。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

维持治疗



^{ooo} 这并非旨在取代巩固化疗。此外，具有中等级或不良细胞遗传学风险的健康患者可能在首次 CR 中受益于 HCT，并且没有数据表明口服阿扎胞苷维持治疗可以替代 HCT。专家组还指出，该试验不包括年轻患者或 CBF-AML 患者；它仅限于年龄≥ 55 岁、具有中等或不良细胞遗传学特征，且被认为不是 HCT 候选者的患者。大多数患者在开始口服阿扎胞苷之前至少接受了 1 个疗程的巩固治疗。Wei AH, et al. *N Engl J Med* 2020;383:2526-2537.

^{sss} Xuan L, et al. *Lancet Oncol* 2020;21:1201-1212.

^{ttt} Burchert A, et al. *J Clin Oncol* 2020;38:2993-3002.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

AML 监测^{uuu} 和复发/难治性疾病的治疗
(巩固治疗结束后)

- 每 1-3 个月检查一次 CBC、血小板，持续 2 年，然后每 3-6 个月检查一次，直至 5 年
- 仅在外周涂片异常或出现血细胞减少时才进行骨髓穿刺活检
- 如果没有确定同胞供体，则适当患者应在首次复发时即开始搜索供体，同时进行其他治疗。

复发^{vvv} (缓解标准，请参见 [AML-H](#))

全面基因组分析以确定基因可诉性突变状态

可选方案：
 临床试验 (强烈推荐)
 或
 靶向疗法 (请参见 [AML-H](#))，继以相合同胞或替代供体 HCT
 或
 化学疗法 (请参见 [AML-I](#))，继以相合同胞或替代供体 HCT
 或
 重复初始成功的诱导方案^{www}
 前提是使用诱导方案已 12 个月或以上
 或
 最佳支持治疗 (请参见 [NCCN Guidelines 姑息治疗](#))

^{uuu} 正在进行相关研究，用以评估分子谱监测在 AML 患者早期复发监控中的作用 (请参讨论)。

^{vvv} 建议进行全面分子谱分析 (包括 *IDH1/IDH2*、*FLT3* 突变)，因其可能有助于选择治疗和适当的临床试验 (请参讨论)。每次复发或出现疾病进展时均应重复进行分子学检测。

^{www} 在某些情况下，再诱导治疗可能是合适的，例如首次缓解期长的患者 (尚无关于使用阿糖胞苷和柔红霉素双药脂质体包封进行再诱导的数据)。由于会发生潜在耐药性，这项策略主要适用于细胞毒性化疗，但不包括重复使用靶向药物。如果并非持续给药以及未因发生临床耐药性而停止给药，则可以重新尝试靶向疗法。如果达到第二次完全缓解，则应考虑接受同种异体 HCT 巩固治疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

基于遗传学的非 APL AML 危险分层^{1,2}

风险类别*	遗传学异常
预后良好	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> 双等位基因突变 <i>CEBPA</i> 突变 <i>NPM1</i> 不伴 <i>FLT3-ITD</i> 或伴 <i>FLT3-ITD</i> ^{低†}
中危	突变 <i>NPM1</i> 和 <i>FLT3-ITD</i> ^{高†} 野生型 <i>NPM1</i> 不伴 <i>FLT3-ITD</i> 或伴 <i>FLT3-ITD</i> ^{低†} (无不良风险基因病变) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> [‡] 其他非预后良好或预后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,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) 复杂核型 , § 单体核型 野生型 <i>NPM1</i> 和 <i>FLT3-ITD</i> ^{高†} 突变 <i>RUNX1</i> [¶] 突变 <i>ASXL1</i> [¶] 突变 <i>TP53</i> [#]

[AML 的家族遗传改变请参见 AML-A 2/4](#)

¹ Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424-447.

² 频率、缓解率和结果测量应按风险类别报告，如果数量充足，则应按所示特定遗传学改变报告。

* 标志物对预后影响因治疗方案而异，并可能随新疗法而改变。

† 低，等位基因率 (<0.5)；高，等位基因率 (≥0.5)；*FLT3-ITD* 等位基因率半定量评估 (使用 DNA 片段分析) 由“*FLT3-ITD*”曲线下面积除以“*FLT3-野生型*”曲线下面积之比确定；无论 *FLT3* 等位基因分数如何，患者都应考虑进行 HCT，尽管最近的研究表明，具有 *NPM1* 突变且 *FLT3-ITD* 等位基因率低的 AML 患者也可能有更良好的预后，不应常规将归于同种异体 HCT。*FLT3* 等位基因率尚未普遍使用，如果不可用，则应将存在 *FLT3* 突变视为高风险，除非其于 *NPM1* 突变同时发生，此时为中等风险。这一方式将随着数据不断出现而变化。

‡ t(9;11)(p21.3;q23.3) 的存在超过罕见的、并发的不良风险基因突变。

§ 在无 WHO 指定的常见易位或倒位之一的情况下，有三种或更多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)；*BCR-ABL1* AML。

|| 定义为存在 1 条单体 (不包括 X 或 Y 丢失) 伴至少 1 条额外的单体或结构染色体异常 (不包括 CBF AML)。

¶ 如果这些标志物与 AML 的良好风险亚型同时存在，则不应其作为不良预后标志物。

TP53 突变与具有复杂和单体核型的 AML 显著相关。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

AML 的家族遗传改变

- 人们越来越认识到 AML 的易感性。在选定的患者中，应考虑转介进行遗传咨询、生殖系组织检测，以及将这些服务扩展到适当家庭成员的可能性
 - ▶ 提示有下页表格中列出的白血病、其他血液系统癌症或相关疾病的家族史。
 - ▶ 诊断为 MDS 年龄 < 40 岁或患有 ≥2 种癌症的个人病史（包括与治疗相关的 AML 或 MDS，以及至少一种其他癌症）。
 - ▶ 在这些患者中，诊断时检测到与 AML 易感性相关的高变异等位基因频率 (> 30%) 突变，特别是如果它在缓解期以高频率持续存在。这些患者存在生殖系异常的重大风险，应转诊进行评估。
- 对生殖系 AML 易感性突变的快速评估对异基因移植前辅助家族供体选择尤为重要。
- 由于用于 AML 诊断的商业二代基因测序 (NGS) 面板对肿瘤组织进行采样，并且可能缺乏对基因或突变热点的覆盖，所以它们不应单独用于评估是否存在 AML 易感性突变。生殖系突变检测只应在不存在血液污染风险的非肿瘤组织上进行，例如皮肤活检中培养的皮肤成纤维细胞。这在学术转诊中心之外通常不可用，并且周转时间很长。因此，在从生殖系组织样本中获得最终结果之前，可能有必要对家庭移植供体候选者的外周血进行检测，以确定是否存在 AML 诊断或缓解样本中发现的可疑基因突变。尽管如此，这项检测不应取代进行遗传咨询和生殖系评估的转诊。

Kraft IL, Godley LA. Identifying potential germline variants from sequencing hematopoietic malignancies. Blood 2020;136:2498-2506.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**AML 的家族遗传改变**

综合征名称	致病基因	继承模式	特征性恶性肿瘤	其他造血异常	其他相关条件	推荐的诊断检测
有髓系恶性肿瘤倾向的家族性血小板疾病 (OMIM 601399)	<i>RUNX1</i>	常染色体显性遗传	MDS AML T 细胞 ALL	血小板减少症 血小板功能障碍		<i>RUNX1</i> 外显子测序和基因重排检测
血小板减少症 2 (OMIM 188000)	<i>ANKRD26</i>	常染色体显性遗传	MDS AML	血小板减少症 血小板功能障碍		<i>ANKRD26</i> 的 5'UTR 和外显子测序
具有突变 <i>CEBPA</i> 的家族性 AML (OMIM 116897)	<i>CEBPA</i>	常染色体显性遗传	AML			<i>CEBPA</i> 外显子测序和基因重排检测
具有突变 <i>DDX41</i> 的家族性 AML (OMIM 608170)	<i>DDX41</i>	常染色体显性遗传	MDS AML CMML	单核细胞增多症	可能有实体瘤易感性 [结肠、膀胱、胃、胰腺、乳腺和黑色素瘤]	<i>DDX41</i> 外显子测序和基因重排检测
血小板减少症 5 (OMIM 616216)	<i>ETV6</i>	常染色体显性遗传	MDS AML CMML B-ALL 骨髓瘤	血小板减少症 血小板功能障碍		<i>ETV6</i> 外显子测序和基因重排检测
具有突变 <i>GATA2</i> 的家族性 MDS/AML (OMIM 137295)	<i>GATA2</i>	常染色体显性遗传	MDS AML CMML	单核细胞减少症 淋巴细胞减少症 (NK 细胞、树突细胞、B 细胞或 CD4+ T 细胞)	感音神经性耳聋 免疫缺陷 皮肤疣 肺泡蛋白沉积症 MonoMAC 综合征 Emberger 综合征	<i>GATA2</i> 外显子测序、内含子 5 增强子区域测序和基因重排检测

待续d

经允许后改编自：Churpek JE, Godley LA. Familial acute leukemia and myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (2020年1月31日) 版权所有 © 2020 UpToDate, Inc. 有关更多信息，请访问 www.uptodate.com.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

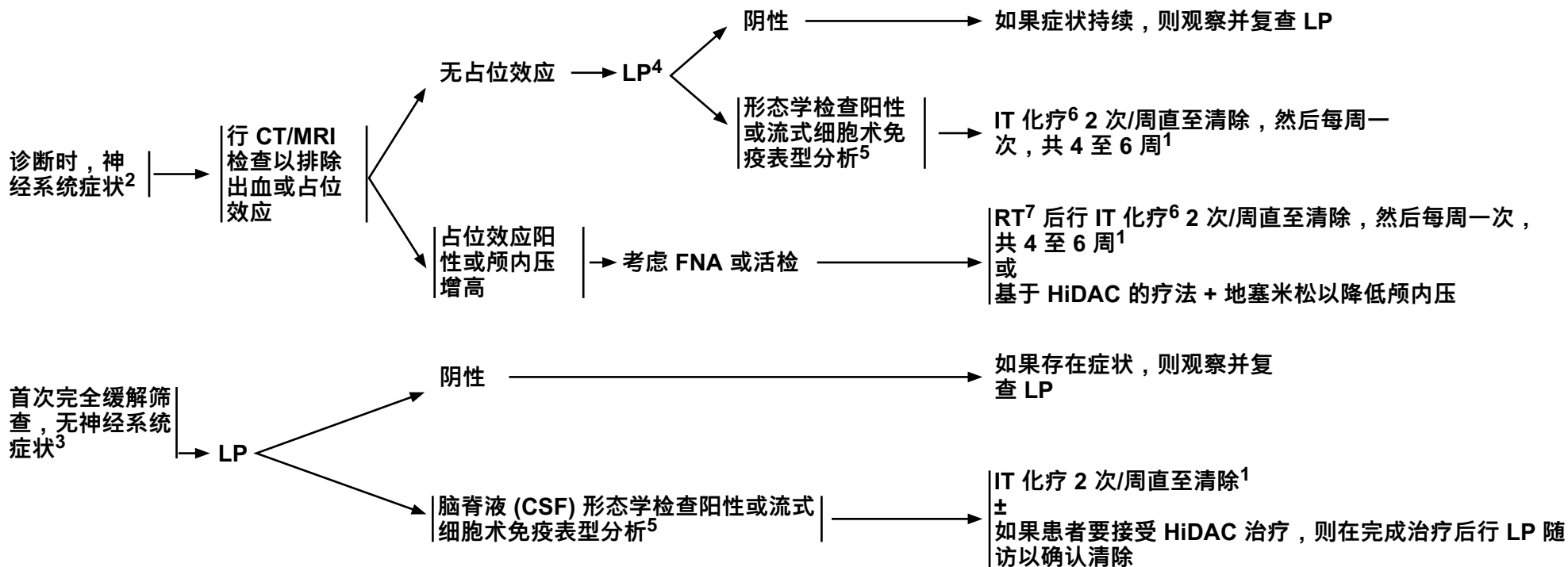
AML 的家族遗传改变

综合征名称	致病基因	继承模式	特征性恶性肿瘤	其他造血异常	其他相关条件	推荐的诊断检测
具有突变 <i>MBD4</i> 的家族性 AML	<i>MBD4</i>	常染色体显性遗传	AML		结肠息肉	<i>MBD4</i> 外显子测序和基因重排检测
<i>MECOM</i> 相关综合征 (OMIM 165215 和 616738)	<i>MECOM/EVI1</i> 复合体	常染色体显性遗传	MDS AML	骨髓衰竭 B 细胞缺陷	桡尺骨融合症 指弯曲 心脏畸形 肾畸形 听觉损失	<i>MECOM/EVI1</i> 复合体的外显子测序和基因重排检测
先天性 <i>SAMD9/SAMD9L</i> 突变	<i>SAMD9</i> 和 <i>SAMD9L</i>	常染色体显性遗传	MDS AML	全血细胞减少症	正常磷血症家族性肿瘤钙质沉着症 MIRAGE 综合征 共济失调	<i>SAMD9</i> 和 <i>SAMD9L</i> 的全基因测序和基因重排测试
由于 <i>TERC</i> 或 <i>TERT</i> 突变导致的端粒综合征 (OMIM 127550)	<i>TERC/TERT</i>	常染色体显性遗传 常染色体隐性遗传 (<i>TERT</i>)	MDS AML	大红细胞症 血细胞减少 再生障碍性贫血	特发性肺间质纤维化 肝硬化 指甲营养不良 口腔白斑 皮肤色素减退 皮肤色素沉着过度 过早白发 小脑发育不全 免疫缺陷 发育迟缓	<i>TERT</i> 和 <i>TERC</i> 的全基因测序和基因重排测试 通过 FlowFISH 对淋巴细胞亚群的端粒长度研究 SNP 阵列测试 (没有 CLIA 批准的测试可用)
由于 <i>ATG2B</i> 和 <i>GSKIP</i> 的重复段导致髓系肿瘤具有生殖系易感性	<i>ATG2B</i> 和 <i>GSKIP</i>	常染色体显性遗传	AML CMML ET	骨髓纤维化		SNP 阵列测试 (没有 CLIA 批准的测试可用)

经允许后改编自：Churpek JE, Godley LA. Familial acute leukemia and myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (2020 年 1 月 31 日) 版权所有 © 2020 UpToDate, Inc. 有关更多信息，请访问 www.uptodate.com.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

中枢神经白血病的评估和治疗¹



¹ 根据机构实践进一步行 CNS 预防。

² 对于在诊断时出现严重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、绿色瘤或中枢神经系统出血。如果在影像学研究中未发现肿物、病灶或出血, 且中心移位使 LP 相对禁忌, 则应行 LP 检查。

³ 对于单核细胞分化、混合表型急性白血病 (MPAL)、诊断时白细胞计数 > 40,000/mcL、髓外疾病、高危 APL 或 FLT3 突变患者, 首次巩固治疗之前, 在初次缓解期应考虑筛查 LP。有关 MPAL 的更多信息, 请参见 [NCCN Guidelines 急性淋巴细胞白血病](#)。

⁴ 循环中存在原始细胞的情况下, 通过诊断性 LP 行 IT 化疗。

⁵ 如果不明确, 考虑通过形态学检查或流式细胞术免疫表型分析复查 LP, 以说明受累情况。

⁶ 应同时开始诱导化疗。但对于接受大剂量阿糖胞苷治疗的患者, 由于该药物可透过血脑屏障, 因此可以将 IT 治疗推迟至诱导结束。IT 化疗可以包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷或这些药物联合使用。

⁷ 同时接受 CNS RT 与大剂量阿糖胞苷或 IT 甲氨蝶呤可能会使神经毒性的风险增加。请参见 [放射治疗原则 \(AML-C\)](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则

一般原则

- 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（手术/放射治疗 [RT] 或手术 [罕见病例]）可用于残留疾病。
- 对于一小部分因髓外疾病导致神经受压的患者，可以考虑使用小剂量 RT 来减轻疾病负荷。

一般治疗信息

- 给药处方方案
 - ▶ CNS 白血病：RT1 后行 IT 化疗² 2 次/周直至清除，然后每周一次，共 4 至 6 周³

¹ 同时接受 CNS RT 与大剂量阿糖胞苷或 IT 甲氨蝶呤可能会使神经毒性的风险增加。

² 应同时开始诱导化疗。但对于接受大剂量阿糖胞苷治疗的患者，由于该药物可透过血脑屏障，因此可以将 IT 治疗推迟至诱导结束。IT 化疗可以包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷或这些药物联合使用。

³ 根据机构实践进一步行 CNS 预防。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

不愿接受输血 AML 患者的一般考虑和支持治疗¹⁻⁵

一般支持治疗

- 目前尚无确定的不需要使用血液和血液制品进行支持治疗的 AML 治疗方法。
- 与患者讨论护理目标, 并让患者了解对不输血可能会产生的并发症。
- 如果患者是耶和华见证会的成员, 耶和华见证会基督教会美国分会会有一个医院联络委员会, 可以提供有关免输血医学的有用信息:
<https://www.jw.org/en/medical-library/hospital-liaison-committee-hlc-contacts/united-states>
- 阐明在某些情况下对某些血液制品(例如, 冷凝血蛋白)的接受程度; 包括讨论是否可以接受干细胞(供体或自体)。
- 尽量减少失血(例如, 使用儿科采集管)。
- 尽量减少出血风险, 包括考虑对经期女性使用口服避孕药或醋酸甲羟孕酮; 质子泵抑制剂、积极的止吐预防和大便软化剂以降低胃肠道出血的风险; 鼻腔盐水喷雾以减少鼻出血; 以及跌倒预防措施, 尤其是血小板减少症患者。
- 避免同时使用会增加出血或骨髓抑制风险的药物或程序。
- 考虑在有出血风险(例如, 当血小板计数低于 30,000/ μL)或进行出血治疗的患者中使用维生素 K(可能逆转凝血功能障碍)和氨基己酸或氨甲环酸。
- 考虑使用氨基己酸漱口液治疗口腔出血或可能导致出血的严重粘膜炎。
- 考虑使用对乙酰氨基酚来控制发烧。
- 考虑补充铁、叶酸和维生素 B12。铁含量过高的人可以避免补铁。
- 在对潜在风险、获益和不确定性进行彻底讨论后, 考虑使用促红细胞生成剂(ESA)、G-CSF 和血小板生成素(TPO)模拟物。
- 严重贫血患者考虑卧床休息和补充氧合。

特定疾病的注意事项

- 检测可诉性突变, 并考虑使用靶向药物代替强化化疗, 尤其是在非治愈性环境中。
- 可以考虑使用较少的骨髓抑制诱导, 包括减少蒽环类药物的剂量, 以及使用非强化化疗。⁶
- 考虑参考有免输血自体移植经验的中心。

¹ Laszio D, Agazzi A, Goldhirsch A, et al. Tailored therapy of adult acute leukaemia in Jehovah's Witnesses: unjustified reluctance to treat. Eur J Haematol 2004;72:264-267.

² El Chaer F, Ballen KK. Treatment of acute leukaemia in adult Jehovah's Witnesses. Br J Haematol 2020;190:696-707.

³ Ballen KK, Becker PS, Yeap BY, et al. Autologous stem-cell transplantation can be performed safely without the use of blood-product support. J Clin Oncol 2004;22:4087-4094.

⁴ Beck A, Lin R, Rejali AR, et al. Safety of bloodless autologous stem cell transplantation in Jehovah's Witness patients. Bone Marrow Transplant 2020;55:1059-1067.

⁵ Rubenstein M and Duvic M. Bone marrow transplantation in Jehovah's Witnesses. Leuk Lymphoma 2004;45:635-636.

⁶ Bock AM, Pollyea DA. Venetoclax with azacitidine for two younger Jehovah's Witness patients with high risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2020 [published online ahead of print, Jun 29].

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



AML 支持治疗原则

各机构之间存在差异,但在 AML 患者的管理中需要考虑以下重要问题。

总则

• 血液制品:

- ▶ 输血时使用去白细胞制品。
 - ▶ 所有 AML 患者都存在患急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 的风险,应基于机构实践/优先选择进行治疗。
 - ▶ 输血阈值:红细胞 (RBC) 计数,血红蛋白 \leq 7-8 g/dL 或根据机构指南或贫血症状;血小板 $<$ 10,000/mcL 或有任何出血体征时输注血小板。¹
 - ▶ 考虑对可能适合 HCT 的患者进行巨细胞病毒 (CMV) 筛查。
- ##### • 预防肿瘤溶解:利尿、水化、别嘌呤醇或拉布立酶。拉布立酶应被视为原始细胞计数迅速升高、高尿酸或肾功能不全患者的初始治疗。
- ▶ 如有可能,应检查是否患有葡萄糖 6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症。但是有时可能无法快速进行此项检查。如果高度怀疑 G6PD 缺乏症,则需谨慎;可能禁忌拉布立酶。
- ##### • 接受 HiDAC 治疗的患者 (特别是肾功能不全的患者) 或接受中剂量阿糖胞苷的 60 岁以上患者存在小脑毒性风险。在每次使用阿糖胞苷之前,应进行神经系统评估,包括眼球震颤、言语不清和辨距障碍试验。
- ▶ 对于因肿瘤溶解而出现肌酐迅速升高的患者,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。患者在后续治疗疗程中不应再次接受 HiDAC 治疗。²
- ##### • 接受 HiDAC 治疗的所有患者双眼予类固醇滴眼液 (或等效物),每天 4 次,直至阿糖胞苷治疗结束后 24 小时。
- ##### • 生长因子可被视为缓解后治疗中支持治疗的一部分。请注意,使用生长因子可能会干扰骨髓评估结果。患者应在停用粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 或 G-CSF 至少 7 天后采集骨髓以记录缓解。
- ##### • 各个机构根据流行生物体及耐药模式,就抗生素的使用和选择抗生素做出决定。与氟康唑和伊曲康唑相比,泊沙康唑可显著降低真菌感染。³ 其他唑类 (如伏立康唑、棘白菌素或两性霉素 B) 可能产生相同的结果。请参见[肿瘤相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#),并遵守抗生素管理的机构实践。

¹ Patients who are alloimmunized should receive cross-match-compatible and/or HLA-specific blood products.

² Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15:833-839.

³ Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-359.

注:所有推荐均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

治疗期间的监测

诱导：

- 每天监测全血细胞计数（每天监测白细胞分类，或化疗期间有临床指征时监测，白细胞计数恢复 > 500/mcL 后隔天监测，直至白细胞分类正常或确认白血病持续）；住院期间每天监测血小板，直至无需输注血小板。
- 生化特征，包括电解质、肝功能检测 (LFT)、血尿素氮 (BUN)、肌酐、尿酸和 PO_4 ，积极治疗期间至少每天监测，直至无肿瘤溶解风险。如果患者正在接受肾脏毒性药物，则整个住院期间需要更严密监测。
- LFT 1-2 次/周。
- 凝血功能 1-2 次/周。
 - ▶ 对于有弥散性血管内凝血 (DIC) 证据的患者，应每天监测凝血参数（包括纤维蛋白原），直至 DIC 消退。
- 开始治疗后 14-21 天行骨髓穿刺/活检，以对有无发育不全进行记录。若无发育不全或不确定，则在 7-14 天内复查活检，以确定白血病是否持续存在。如果发育不全，则在血液学指标恢复时复查活检，以记录缓解情况。如果最初有细胞遗传学异常，则将细胞遗传学作为缓解记录文件的一部分。

缓解后治疗：

- CBC，血小板，化疗期间 2 次/周。
- 生化特征，电解质，化疗期间每天监测。
- 化疗后的门诊监测：CBC、血小板、白细胞分类和电解质，2-3 次/周，直至恢复。
- 仅外周血计数异常或 5 周内血细胞计数未恢复时才进行骨髓穿刺/活检
- 具有高风险特征的患者，包括不良预后细胞遗传学改变、治疗相关性 AML、前驱 MDS、或可能需要 2 个或更多诱导疗程才能实现 CR 的患者，复发风险增加，应该考虑早期替代供体搜索，如 [AML-4](#) 所述。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



可测量 (微小) 残留疾病评估

- MRD 在预后和治疗中的作用正在不断变化。鼓励参与临床试验。
- AML 中的 MRD 是指存在白血病细胞但低于常规形态学方法的检测阈值。MRD 是序贯治疗过程中患者评估的一个组成部分。如果患者未在学术中心接受治疗, 则可通过市售检测进行 MRD 评估。通过形态学评估确定达到 CR 的患者, 骨髓中仍然可能含有大量白血病细胞。¹ 仅下面讨论的要点与强化方法 (诱导化疗) 有关, 但尚未对其其他治疗方式进行验证。
- 最常用的 MRD 评估方法包括实施定量聚合酶链反应 (RQ-PCR) 检测 (即, *NPM1*、² *CBFB-MYH11*、*RUNX1-RUNX1T1*³), 以及专门设计用于检测异常 MRD 免疫表型的多参数流式细胞术 (MFC) 检测。¹ 样本 MRD+ 和 MRD- 的定义阈值取决于技术和 AML 亚组。基于 NGS 的检测突变基因的分析 (靶向测序, 每组 20-50 个基因)^{4,5}并不常规使用, 因为基于 PCR 的分析和流式细胞术的灵敏度优于传统 NGS 的灵敏度。与不确定潜能的克隆性造血 (CHIP) 和衰老相关的突变 (即, *DNMT3A*、*TET2*、可能 *ASXL1*) 也不被视为 MRD 的可靠标志物。⁴⁻⁶
 - ▶ 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, 建议采纳特定 MRD 检测方法, 但最为关键的是, 应请经验丰富的血液病理学家提供解释。
- 基于这些技术, 用于 MRD 评估的最佳样本是外周血 (基于 *NPM1* PCR 的技术) 或骨髓穿刺时早期专用抽吸的骨髓穿刺液 (即, 其他 PCR、流式细胞术、NGS) 样本。样本质量对于可靠的评估至关重要。
- 对 AML 儿童和成人患者的研究已经证明了 MRD 与复发风险之间的相关性以及初始诱导治疗后 MRD 测量的预后意义。⁷
 - ▶ MRD 阳性并不代表复发。然而, 诱导后持续阳性的 MRD 结果与复发风险增加相关, 这取决于所采用的技术和研究。
 - ▶ 对于良好风险患者, 如果诱导和/或巩固后 MRD 持续阳性, 则考虑临床试验或替代疗法, 包括异基因移植。
 - ▶ 一些证据表明, 在 CBF AML 中, MRD 检测可能比 *KIT* 突变状态更具预后意义, 但这一判断取决于用于评估 MRD 的方法和可检测 MRD 的趋势。
 - ▶ 治疗结束后, “分子学复发”可以预测 3 至 6 个月内的血液学复发。
- MRD 评估的时机:
 - ▶ 初始诱导结束时。⁴⁻⁶
 - ▶ 同种异体移植前⁸
 - ▶ 其他时间点应遵循所使用的方案。^{2,3}

¹ Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: consensus document from ELN MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275-1291.

² Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med* 2016;374:422-433.

³ Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:2213-2223.

⁴ Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1189-1199.

⁵ Kico JM, Miller CA, Griffith M, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA* 2015;314:811-822.

⁶ Morita K, Kantarjian H, Wang F, et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:1788-1797.

⁷ Short NJ, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6:1890-1899.

⁸ Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood* 2018;132:1703-1713.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

急性髓细胞白血病的缓解标准定义¹

这些缓解标准是在强化化疗方案的背景下定义的, 可能无法预测接受其他治疗患者的预后。

- 形态学无白血病状态
 - ▶ 针状组织抽吸液中骨髓的原始细胞含量 < 5% ; 必须枚举至少 200 个细胞
 - ▶ 无含 Auer 小体的原始细胞或持续存在的髓外疾病
 - ▶ 如果对残留白血病存疑, 应在一周内复查骨髓穿刺/活检。
 - ▶ 如果抽吸样本中无针状组织, 则应进行骨髓活检。
- 完全缓解 (CR)
 - ▶ 形态学 CR - 患者无需输血
 - ▶ 中性粒细胞绝对计数 > 1000/mcL (原始细胞 < 5%)
 - ◇ 血小板 ≥ 100,000/mcL (原始细胞 < 5%)
 - ▶ CR 无 MRD (CR_{MRD})
 - ◇ 如果研究预处理, 则通过 RT-PCR 获得 CR 阴性的遗传标记物, 或通过 MFC 获得 CR 阴性的遗传标记物²
 - ◇ 灵敏度因标记物和使用的方法而异; 分析应在有经验的实验室进行。
 - ◇ 分子学 CR - 分子学研究阴性
 - ▶ CRh - 部分血液学恢复, 定义为 BM 原始细胞 < 5%, 无疾病证据 (NED), 外周血计数部分恢复 (血小板 > 50 × 10⁹/L 和 ANC > 0.5 × 10⁹/L)³
 - ▶ 具有不完全血液学恢复 (CRi) 的 CR - 符合所有 CR 标准且不依赖输血, 但中性粒细胞减少症 (< 1,000/mcL) 或血小板减少症 (< 100,000/mcL) 持续存在。
 - ▶ 根据治疗不同, 疗效低于 CR 可能仍然有意义。
- 部分缓解⁴
 - ▶ 如上所述, 骨髓抽吸物中原始细胞减少至少 50%, 降至 5% 至 25% 且血细胞计数恢复正常。
- CR 后复发是指白血病细胞重新出现或骨髓中原始细胞超过 5%, 非其他原因 (如巩固治疗后骨髓再生) 所致或髓外复发。
- 诱导失败- 在接受至少 2 个疗程的强化诱导治疗后未能达到 CR 或 CRi。

¹ Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424-447.

² 这与 APL 和 Ph+ 白血病具有临床相关性, 如果 t(8;21) 或 inv(16) 的分子学证据未能显著降低 (例如 > 3 log), 则对复发具有非常高的预测价值。APL 的分子学缓解应在巩固后出现, 而不像非 APL AML 在诱导后出现。NPM1 是一个可以纳入分子学缓解评估的靶点。Ivey A, et al. N Engl J Med 2016;374:422-433.

³ Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, et al. Time to repeat and replace response criteria for acute myeloid leukemia? Blood Rev 2018;32:416-425.

⁴ 通常在 I 期试验中, 部分缓解可用于评估新研究药物的潜在活性。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**复发/难治性疾病的治疗¹****临床试验¹****靶向疗法：**

- 伴 *FLT3*-ITD 突变的 AML 治疗
 - ▶ Gilteritinib² (1类推荐)
 - ▶ 去甲基化药物 (HMA) (阿扎胞苷或地西他滨) + 索拉非尼^{3,4}
- 伴 *FLT3*-TKD 突变的 AML 治疗
 - ▶ Gilteritinib² (1类推荐)
- *IDH2* 突变 AML 的治疗
 - ▶ Enasidenib⁵
- *IDH1* 突变 AML 的治疗
 - ▶ Ivosidenib⁶
- CD33 阳性 AML 的治疗
 - ▶ 吉妥珠单抗奥唑米星⁷

对合适的患者给予积极治疗：

- 克拉屈滨 + 阿糖胞苷 + G-CSF⁸ ± 米托蒽醌或伊达比星^{9,10}
- HiDAC (如果在以前的治疗中未接受过) ± (伊达比星或柔红霉素或米托蒽醌)¹¹
- 氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + G-CSF⁸ ± 伊达比星^{12,13}
- 依托泊苷 + 阿糖胞苷 ± 米托蒽醌¹⁴
- 氯法拉滨 ± 阿糖胞苷 ± 伊达比星^{15,16}

非高强度治疗：

- HMAs (阿扎胞苷或地西他滨)
- LDAC (2B类)
- 维奈托克¹⁷ + HMA/LDAC^{18,19}

¹ 目前正在进行一些很有希望的临床试验，研究基于复发/难治性疾病分子突变的靶向治疗方案。如果诊断时未行，则应考虑进行分子谱分析，或复查以确定克隆进化。[见讨论。](#)

² Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of *FLT3* by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1061-1075.

³ Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and *FLT3* internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121:4655-4662.

⁴ Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, et al. Decitabine and sorafenib therapy in *FLT3* ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15 Suppl:S73-9.

⁵ Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-731.

⁶ DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in *IDH1*-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398.

⁷ Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia* 2007;21:66-71.

⁸ An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for filgrastim.

⁹ Robak T, Wrzesień-Kuś A, Lech-Marañda E, et al. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;39:121-129.

¹⁰ Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma* 2017;1068-1075.

¹¹ Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HiDAC) versus HiDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res* 1999;23:787-794.

¹² Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58:105-109.

¹³ Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:939-944.

¹⁴ Nair G, Karmali G, Gregory SA, et al. Etoposide and cytarabine as an effective and safe cytoreductive regimen for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:15_suppl, 6539-6539.

¹⁵ Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clorarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2492-2499.

¹⁶ Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer* 2008;113:2090-2096.

¹⁷ [See Principles of Venetoclax Use With HMA in AML Patients \(AML-J\).](#)

¹⁸ Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2018;103:e404-e407.

¹⁹ DiNardo CD, Raich CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* 2018;93:401-407.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**VENETOCLAX 与 HMA 或 LDAC 联合用药的原则 (1/2)****总则**

- 这些方案的最大疗程数未知，只要耐受和有效，治疗就可以继续。随着数据的获得，将提供有关推荐治疗时长的更多见解和指导。
- 如果计数恢复出现延迟，应考虑缩短维奈托克的持续给药时间和/或减少 HMA 或 LDAC 的给药剂量或持续给药时间。¹
- 请参考处方信息，并就潜在的**药物相互作用**（例如，**CYP3A4 抑制剂**）咨询药剂师。
- 在临床试验背景之外，不建议在本节描述的联合用药中添加第三种药物。

新确诊患者的治疗²**• 治疗前**

- ▶ 为了降低发生严重肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险，目标是在必要时使用羟基脲/白细胞去除术使白细胞计数 < 25,000/mcL。
- ▶ 要同时启动两种联合疗法。
- ▶ 如果同时使用唑类抗真菌预防药物或其他 CYP 酶相互作用药物，则相应减少维奈托克的剂量。³

• 第一个疗程注意事项**▶ TLS 监测：**

- ◇ 强烈建议治疗的第一个疗程住院治疗，尤其是通过剂量递增方法进行治疗。⁴
- ◇ 接受维奈托克伴 HMA 的同一患者在第 1-3 天的递增剂量为每天 100 mg、200 mg 和 400 mg；接受维奈托克伴 LDAC 目标剂量的同一患者在第 1-4 天的递增剂量为每天 100 mg、200 mg、400 mg 和 600 mg。如果伴随使用相互作用的药物，可能需要改变这些剂量。³
- ◇ 推荐使用别嘌醇或其他降尿酸药物进行治疗，直到没有进一步的 TLS 风险。
- ◇ 对于增殖性病变患者，开始后每 6-8 小时监测一次血液化学；如果在正常范围内，每天复查一次，且继续监测，直到没有进一步的 TLS 风险。
- ◇ 积极监测和管理电解质失衡。

▶ 不考虑血细胞减少，继续治疗；根据需要输血，在疗程完成前不添加生长因子。**▶ 在第 21-28 天行骨髓活检，以进行缓解评估⁵**

- ◇ 如果没有形态学缓解（持续性骨髓原始细胞高于 5%），但存在有效性证据，则继续第二个疗程，目标是达到形态学缓解，并在该疗程的第 21-28 天重复骨髓活检。

▶ 如果原始细胞 < 5%，则坚持这两种疗法，并考虑以下措施：

- ◇ 如果需要，给予生长因子支持。
- ◇ 监测血细胞计数长达 14 天。
 - 如果计数恢复到临床显著阈值，则继续下一个疗程。
 - 如果计数没有恢复到临床显著阈值，则考虑重复骨髓检查。如果形态学缓解正在进行，可以继续保持治疗以恢复计数，或通过调整 HMA/LDAC 和/或维奈托克的剂量或时间表开始第二个疗程。

[脚注在下页](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

AML-J
1/2

VENETOCLAX 与 HMA 或 LDAC 联合用药的原则 (2/2)

新确诊患者的治疗 (续)²

• 第 2 疗程及以后

- ▶ 如果在第 1 疗程后出现 NED, 假设血细胞计数没有发生意外变化, 则每隔 3 到 6 个月重复一次骨髓活检。
- ▶ 如果第 1 疗程后缓解, 继续后序疗程, 疗程之间最多中断 14 天, 以恢复计数和/或生长因子支持。
- ▶ 如果第 1 个疗程后疾病持续存在, 则在第 2 个疗程 (或后续疗程直至 NED 或缓解) 后重复骨髓活检, 以再次评估细胞结构和疾病缓解情况, 并确定后续疗程的时间。
- ▶ 如果计数恢复随时间推移而恶化, 则通过重复骨髓活检排除复发性疾病。如果随着血细胞计数的恶化, 形态学缓解正在进行, 则考虑减少维奈托克和/或 HMA/LDAC 的剂量/时间表。
- ▶ 担心复发时重复骨髓活检。
- ▶ 如果在第 2 或第 3 疗程后没有出现形态学缓解, 则缓解的可能性降低, 如果可能, 患者可以考虑参加临床试验。在没有可用临床试验的情况下, 如果患者有任何毒性可控的缓解, 则在可耐受情况下继续治疗。

复发/难治性患者的治疗

- 如有必要, 建议进行抗真菌预防。⁶
- 考虑采用“第一疗程注意事项”中所述的 TLS 和同一患者剂量递增措施。
- 考虑采用“第一疗程注意事项”中提出的早期骨髓活检和血细胞减少症缓解计划。

¹ Recommend referral to tertiary care center/academic medical center (AMC) if need to consider discontinuation of any agent, or to continue maintenance on single-agent venetoclax.

² Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33:2795-2804.

³ See venetoclax prescribing information: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208573s026lbl.pdf

⁴ Patients may need hospitalization beyond first cycle, based on medical circumstances. Treatment in outpatient setting may be considered per institutional practice or treatment preference.

⁵ Combination of venetoclax + decitabine may favor an earlier assessment at day 21 (if blasts are reduced, but no morphologic remission).

⁶ Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019;3:4043-4049.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



介绍

BPDCN 的诊断和治疗决定应该涵盖
大容量中心的多学科会诊，并使用适当的干预。
考虑转诊到研究所。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

BPDCN 评估/检查^{a,b}

- H&P
- CBC、血小板、白细胞分类、血生化全项
- 皮肤病变分析 (建议结合皮肤病学)，^c外周血原始细胞、骨髓穿刺/活检以及淋巴结活检包括：
 - ▶ 树突状细胞形态学评估
 - ▶ 免疫组化
 - ▶ 流式细胞术
 - ▶ 细胞遗传学分析 (核型和/或 FISH)
- 分子分析 (最常见畸变包括：ASXL1、IDH1-2、IKZF1-3、NPM1、NRAS、TET1-2、TP53、U2AF1、ZEB2)^d
- 如果临床上怀疑髓外疾病和/或淋巴结病变，则对其他部位行 PET/CT 扫描
- 所有患者在初始诊断时、疾病复发时或任何其他临床疑似 CNS 受累时，都需要进行诊断性 LP。根据临床指征进行 IT 治疗预防 (请参见 BPDCN-B)。

诊断^d

诊断 BPDCN 至少需要 6 种
BPDCN 抗原中的 4 种：

- CD123
- CD4
- CD56
- TCL-1
- CD2AP
- CD303/BDCA-2

无髓系，^e T 或 B 谱系表达标志物

确认
BPDCN

请参见诱导
治疗
(BPDCN-2)

^a 请参见 BPDCN 原则 (BPDCN-A)。

^b Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017:173-177.

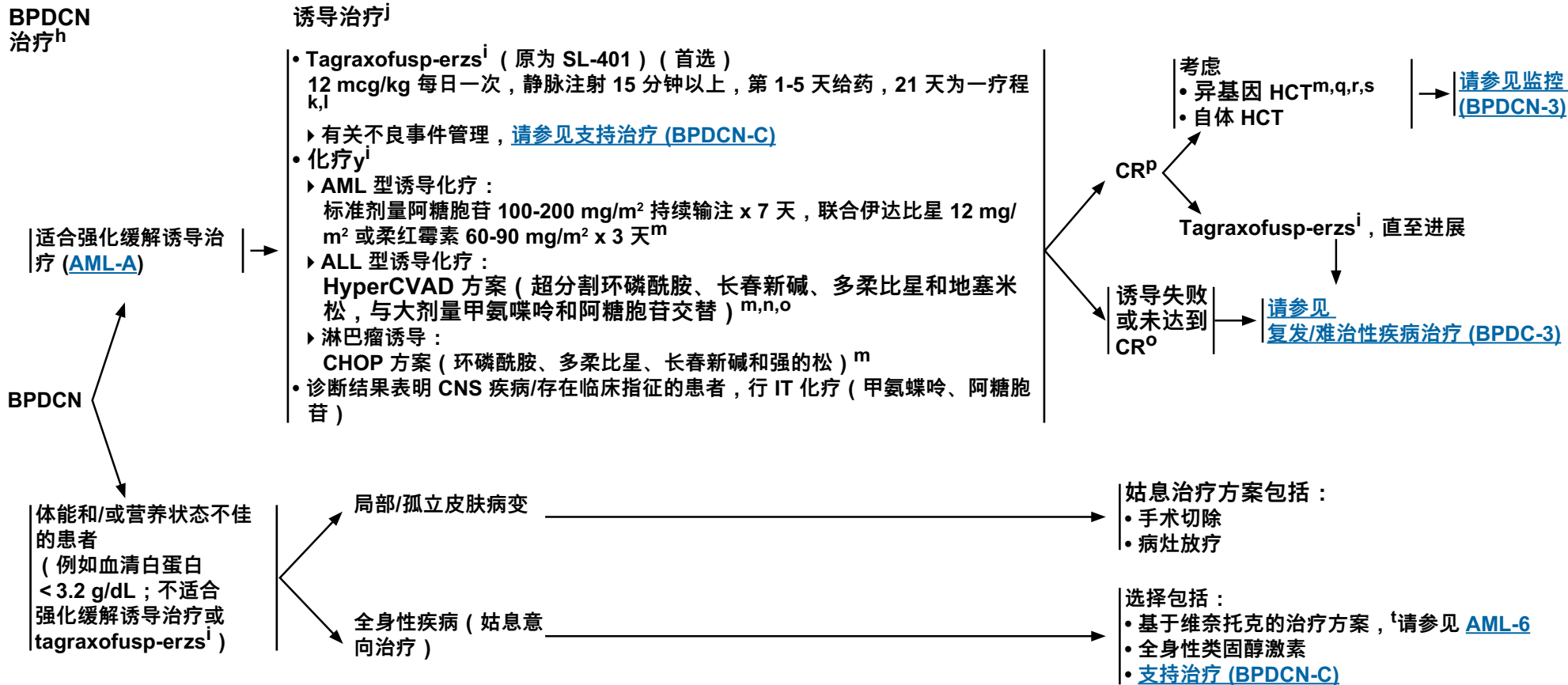
^c Pemmaraju N, et al. N Engl J Med 2019;380:1628-1637. 建议紧密结合皮肤病学。有关皮肤病变分类和测量，请参见原发性皮肤淋巴瘤 NCCN Guidelines 的 MFSS-3 页面。

^d Menezes J, et al. Leukemia 2014;28:823-829.

^e Myeloid markers include MPO, lysozyme, CD14, CD34, CD116, and CD163.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^h 请参见 [BPDCN 支持治疗原则 \(BPDCN-C\)](#)。

ⁱ 对于明显全身性疾病患者, 考虑 CNS 预防。

^j [Pemmaraju N, et al. Blood 2019;134\(Supplement 1\):2723.](#)

^k [Frankel AE, et al. Blood 2014;124:385-392.](#)

^l [Pemmaraju N, et al. N Engl J Med 2019;380:1628-1637.](#)

^m [Pagano L, et al. Haematologica 2013;98:239-246.](#)

ⁿ [Reimer P, et al. Bone Marrow Transplant 2003;32:637-646.](#)

^o [Deotare U, et al. Am J Hematol 2016;91:283-286.](#)

^p [BPDCN 的 CR 与 AML 的血液学标准相同 \(请参见 AML-E\)](#), 但记录任何髓外部位 (包括 CNS 和皮肤病变) 的缓解同样重要。如果仍有微小疾病 (CRc), 在治疗复发/难治性疾病前, 考虑继续接受额外疗程 (至少 4 个疗程) 的治疗。有关评估 CR 的对应研究, 请参见 [Pemmaraju N, et al. N Engl J Med 2019;380:1628-1637.](#)

^q [Khafan-Dabaja MA, et al. Br J Haematol 2017;179:781-789.](#)

^r [Roos-Weil D, et al. Blood 2013;121:440-446.](#)

^s [Aoki T, et al. Blood 2015;125:3559-3562.](#)

^t [DiNardo CD, et al. Am J Hematol 2018;93:401-407.](#)

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

监测 复发/难治性疾病的治疗

- 每 1-3 个月检查一次 CBC、血小板，持续 2 年，然后每 3-6 个月检查一次，直至 5 年
- 仅在外周涂片异常或出现血细胞减少时才进行骨髓穿刺活检
- 对于有髓外疾病证据的患者，重复 PET/CT 扫描
- 对于任何疑似皮肤或髓外病变，考虑再次活检

复发/难治性
BPDCN

- CNS 病变/预防评估^u
- 考虑
 - ▶ 临床试验 (首选)
 - ▶ Tagraxofusp-erzsi^{i,l} (首选，如果未行)
有关不良事件的管理，请参见 [支持治疗 \(BPDCN-C\)](#)
 - ▶ 化疗 (如果未行)，请参见 [诱导治疗 \(BPDCN-2\)](#)
 - ▶ 孤立病灶/部位的局部放疗
 - ▶ 全身性类固醇激素
 - ▶ 基于维奈托克的治疗方案，^{t,v,w} 请参见 [AML-6](#)
- 如果没有确定同胞供体，则适当患者应在首次复发时即开始搜索供体，同时进行其他治疗。

ⁱ 对于明显全身性疾病的患者，考虑 CNS 预防。

^l Pemmaraju N, et al. N Engl J Med 2019;380:1628-1637.

^t DiNardo CD, et al. Am J Hematol 2018;93:401-407.

^u Martin-Martin L, et al. Oncotarget 2016;7:10174-10181.

^v Montero J, et al. Cancer Discovery 2017;7:156-164.

^w Rausch CR, et al. Blood 2017;130:1356.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

BPDCN 原则

一般原则：

- BPDCN 是一种不成熟树突状细胞失调疾病，树突状细胞对效应 T 细胞功能有调节作用。
- 它在血液系统恶性肿瘤中仅占 0.44%，在急性白血病表现中 < 1%。¹
- 发病不存在种族和地理位置差异。
- 更常见于成年人（中位年龄：65-67 岁），男女比例约为 3:1。
- 最常见的表现为无症状皮肤病变，²细胞减少、外周血循环原始细胞（白血病阶段）、淋巴结病变和 CNS 表现。
- BPDCN 预后较差，在患者接受化疗后，中位生存期 (OS) 约为 8-12 个月。^{3,4}
- 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。⁴⁻⁶对于达到 CR 但无法耐受清髓性移植的患者，可以考虑降低强度的预处理。⁷
- 对于身体状况合适的患者，现有 BPDCN 治疗方案包括 tagraxofusp-erzs 和化学疗法，然而对于白蛋白较低和/或伴合并症的患者，应该接受算法中所述的局部治疗或支持治疗（[请参见 BPDCN-2](#)）。
 - ▶ 在 tagraxofusp-erzs 治疗中，低蛋白血症和毛细血管渗漏综合征为已知症状，可能还会出现严重不良事件，⁸ 治疗期间必须密切监测（[请参见 BPDCN 支持治疗原则\[BPDCN-C\]](#)）。

¹ Bueno C, Almeida J, Lucio P, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. Haematologica 2004;89:58-69.

² Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. N Engl J Med 2019;380:1628-1637. 建议紧密结合皮肤病学。有关皮肤病变分类和测量，请参见 [NCCN Guidelines 原发性皮肤淋巴瘤](#) 的 MFSS-3 页面。

³ Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? Br J Dermatol 2010;162:74-79.

⁴ Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica 2013;98:239-246.

⁵ Deotare U, Yee KW, Le LW, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: 10-Color flow cytometry diagnosis and HyperCVAD therapy. Am J Hematol 2016;91:283-286.

⁶ Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2013;121:440-446.

⁷ Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. Br J Haematol 2016;174:188-202.

⁸ Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. Blood 2014;124:385-392.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

中枢神经系统 (CNS) 疾病的评估和治疗

- | | | |
|-----------|---|---|
| 患有 CNS 疾病 | → | <ul style="list-style-type: none">• CNS 导向 IT 化疗¹<ul style="list-style-type: none">▶ 每周两次，直至脑脊液清澈▶ 脑脊液达到清澈（细胞学检查阴性）后，继续每周 IT 治疗至少 4 次，然后每月两次，总共至少 8 次▶ 如果需要，IT 治疗可以每月持续一次或两次 |
| 没有 CNS 疾病 | → | <ul style="list-style-type: none">• 强烈建议预防性给予 CNS 导向 IT 化疗¹<ul style="list-style-type: none">▶ 每月两次，总共至少 8 次▶ 如果需要，IT 治疗可以每月持续一次或两次 |

¹ 化疗方案可能遵循机构标准，但最好是积极的，包括交替使用阿糖胞苷和甲氨蝶呤，或三联鞘内药物（即阿糖胞苷、甲氨蝶呤、类固醇）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



bpdcn 支持治疗原则

Tagraxofusp-erzs 相关给药/毒性管理¹

- 患者的基线血清白蛋白必须达到 3.2 g/dL 或以上, 才可开始 tagraxofusp-erzs。
 - ▶ 替换方案 (如果血清白蛋白 < 3.5 g/dL 或对比基线下降≥0.5)。
- 接受此种药物的患者可能会发生毛细血管渗漏综合征 (危及生命/致命)。
- 应在住院的情况下进行此类药物的第一疗程给药。在给药期间和之后, 密切监测毒性。建议患者在完成第一疗程治疗后, 至少留院观察 24 小时。
 - ▶ 每次输注前, 进行前驱用药 (组胺 H1 拮抗剂、对乙酰氨基酚、皮质类固醇和组胺 H2 拮抗剂)。
 - ▶ tagraxofusp-erzsh 给药为 12 mcg/kg 每日一次, 静脉注射 15 分钟以上, 第 1-5 天给药, 21 天为一疗程。或者, 如果需要剂量延迟, 可以在 10 天内给药 5 剂。
- 在每次给药前: 检查生命特征、白蛋白、转氨酶和肌酐。
- 与皮肤科医师合作进行支持治疗至关重要。

出现以下症状, 停用 tagraxofusp-erzs 治疗:

- 血清白蛋白 < 3.5 g/dL 或对比基线下降≥0.5
- 体重较前一天≥ 1.5 kg
- 水肿、液体超负荷和/或低血压
- 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)/天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 > 正常上限的 5 倍
- 血肌酐 > 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
- 体温≥ 38°C
- 中到重度过敏反应

¹ 有关给药和毒性管理的完整详情, 请参见: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761116s000lbl.pdf

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**NCCN 对证据和共识的分类**

1类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 2.2022

急性髓细胞白血病 (年龄≥18 岁)

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)



讨论

本讨论对急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines。最近一次更新日期：2020 年 11 月 12 日

目录

概述	2	60 岁以下 AML 患者的管理	20
文献检索标准和指南更新方法	2	60 岁以上 AML 患者的管理	28
初始评估	2	维奈托克与 HMA 或基于 LDAC 的治疗联合用药的原则	37
检查	3	MRD 监测的作用	38
诊断	4	AML 缓解后监测	40
细胞遗传学和危险分层	4	复发/难治性 AML 的治疗	40
分子标志物与危险分层	5	AML 患者的支持治疗	42
AML 的家族遗传改变	9	不愿接受输血 AML 患者的支持治疗	43
急性髓细胞白血病治疗原则	10	中枢神经系统白血病的评估和治疗	43
急性早幼粒细胞白血病的治疗	10	母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤治疗的治疗	44
APL 患者的诱导治疗	11	检查	44
APL 患者的巩固治疗	14	BPDCN 患者的诱导治疗	44
APL 患者巩固后或维持治疗	16	BPDCN 缓解后监测	46
复发 APL 的管理	17	复发/难治性 BPDCN 的治疗	46
APL 患者的支持治疗	18	参考文献	47
急性髓系白血病的治疗	20		

概述

急性髓细胞白血病 (AML) 是一种异质性血液系统恶性肿瘤, 其特征为外周血、骨髓和/或其他组织中骨髓原始细胞的克隆扩增。它是成人最常见的急性白血病, 也是美国导致每年死亡人数最多的一种白血病。2020 年, 预计将有 19,940 人确诊为 AML, 并将有 11,180 例患者死于该疾病。¹ 根据 SEER 癌症统计回顾, 确诊时中位年龄为 68 岁,² 其他登记处报告 71 岁³, 其中 54% 的患者诊断时年龄 ≥65 岁 (约三分之一患者诊断时 ≥75 岁)。² 因此, 随着人口老龄化, AML 以及骨髓增生异常综合征 (MDS) 的发病率似乎正在上升。

早已确定的可使 MDS 和 AML 风险增加的环境因素包括石化产品长期暴露; 苯等溶剂; 农药和电离辐射。⁴

公认治疗相关性 MDS/AML (继发性 MDS/AML) 是一部分实体瘤或恶性血液病患者接受细胞毒性治疗的结果。报告显示, 治疗相关性 MDS/AML 可能占 MDS/AML 患者的 5% 至 20%。⁵⁻⁷ 某些原发性肿瘤, 包括乳腺癌、妇科癌症和淋巴瘤 (非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤) 患者治疗相关性 MDS/AML 发生率较高, 主要是因为在这些肿瘤治疗过程中经常使用致白血病性细胞毒药物。⁷⁻¹⁰ 众所周知与治疗相关性 MDS/AML 发病有关的 2 种细胞毒性药物为烷化剂和拓扑异构酶抑制剂。^{5,8,9} 淋巴增殖性疾病患者使用抗代谢剂 (如嘌呤类似物氟达拉滨) 治疗也与治疗相关性 MDS/AML 有关, 特别是与烷化剂联合给药时。^{11,12} 放疗, 特别是在自体造血细胞移植 (HCT) 之前给予骨髓摧毁性治疗 (如全身照射或放射免疫疗法) 情况下放疗, 也可能使治疗相关性 MDS/AML 的风险增加。^{13,14} 与 MDS/AML 原发性病例相比, 治疗相关性 MDS/AML 的病程通常为进行性, 并且可能对常规细胞毒性疗法耐药性更强。⁹ 重要的是, 除治疗相关性急性早幼粒细胞白血病 (APL) 亚型^{7,16} 或存在良好核心结合因子 (CBF) 易位的患者外, 治疗相关 AML 患者的临床结果 (无复发生存率 [RFS] 和总生存率 [OS]) 均显著差于原发性病例患者。^{8,15} 在治疗相关性 AML 患者中, 存在不良细胞遗传学改变的患者比例往往更高。即使在具有良好核型的患者亚组中, 治疗相关性 AML 的预后也不太好。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 的 AML 专家组每年召开会议, 更新 AML 成人患者的诊断和治疗建议。这些建议以最近发表的临床试验综述为基础, 这些临床试验使得治疗显著改善, 或者得到了可能具有预后重要意义的生物因子新信息。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本 AML NCCN Guidelines® 之前, 使用以下搜索术语: 急性髓细胞白血病或急性早幼粒细胞白血病, 对 PubMed 数据库进行电子检索, 获取了之前指南更新发表的 AML 中的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库, 是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源, 也是索引同行评审的生物医学文献。¹⁷

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型: 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; 系统回顾; 以及验证研究。

来自关键 PubMed 文献以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据, 均已纳入本版的“讨论”章节 (如印刷前的电子出版、会议摘要)。对于缺乏高水平证据的内容, 其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

初始评估

AML 初始评估有两个目的。第一个目的是根据既往毒性暴露史、前驱骨髓增生异常和核型与分子学异常等因素表征疾病过程, 这可能提供影响患者化疗反应和复发风险的预后信息。第二个目的侧重于患者特异性因素, 包括并存病评估, 这可能影响个体对化疗的耐受能力。在决定治疗时, 应考虑疾病特异性和个体患者因素。

检查

对于疑似 AML 患者的评估和初步检查包括全面的病史和体格检查。实验室评估包括血生化全项和全血细胞计数 (CBC), 含血小板计数和白细胞分类 (WBC)。血清尿酸和乳酸脱氢酶 (LDH) 与预后相关, 应予以评估。^{18,19} 骨髓核心活检和穿刺分析 (包括采用流式细胞术通过免疫组化染色进行免疫表型分析) 以及细胞遗传学分析 (核型与荧光原位杂交 [FISH]) 为风险分层和潜在指导 AML 治疗所必需。某些基因突变与部分患者 (2A 类) 的特定预后相关, 并可指导治疗决策 (2B 类)。目前该组突变包括 *c-KIT*、*FLT3-ITD*、*FLT3-TKD*、*NPM1*、*CEBPA* (双等位基因)、*IDH1/IDH2*、*RUNX1*、*ASXL1*、*TP53*、*BCR-ABL* 和 *PML-RAR α* 。所有患者都应接受这些基因突变检测, 推荐将多重基因面板和全面下一代测序 (NGS) 分析用于 AML 的持续管理和各个治疗阶段。²⁰⁻²² 为了对治疗方案进行适当分层, 应立即对可诉性突变或染色体异常 (例如, *CBF*、*FLT3* [ITD 或 TKD]、*NPM1*、*IDH1* 或 *IDH2*) 进行分子和细胞遗传学分析, 并加急给出检查结果。对于使用羟基脲或白细胞去除术无法控制的高白细胞血症患者, 在收到结果前, 可以考虑给予一剂中等剂量阿糖胞苷 (1-2 克)²³。对于在治疗中不愿接受输血的患者, 请参见 [不愿接受输血 AML 患者的支持治疗](#) 作为一般考虑, 尽管委员会认为在许多情况下, 这种策略的良好预后很少。如果怀疑母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN), 请参见 [BPDCN 管理](#), 以了解检查、诊断和治疗建议。

最近研究已经报道了 AML 患者中大量分子学异常对预后的影响 (请参见 [分子标志物和危险分层](#))。根据机构实践, 在诊断或复发时应该有足量骨髓进行分子学研究。应咨询当地病理学家, 讨论如何使样品采集和保存最优化。如果在患者的治疗中心无法进行分子检测, 建议在进行骨髓检查前在外部参考实验室进行评估或转诊其他机构。外周血循环白血病原始细胞可以替代用于检测患者的分子学异常。

AML 患者中髓外疾病并不常见, 包括中枢神经系统 (CNS) 疾病。但如果怀疑髓外疾病, 建议行 PET/CT 检查。对于就诊时有明显 CNS 体征或症状的患者, 应采用适当的影像学技术进行评估, 如 X 线、CT 或 MRI, 以检测颅内出血、软脑膜疾病或脑或脊髓肿瘤。如果怀疑 CNS 出血, 建议进行无对

比剂脑 CT 检查。如果怀疑白血病性脑膜炎, 建议进行对比剂脑 MRI 检查。但是, 如果症状持续, 在排除出血和肿物/病灶、纠正凝血功能障碍、获得充分血小板支持并通过全身治疗解决循环疾病情况下, 应对患者进行腰椎穿刺 (LP), 以便进行诊断和治疗。诊断 AML 患者时不宜常规筛查 LP。然而, 对于 CNS 疾病高风险的患者, 如就诊时单核细胞分化或高白细胞 (WBC) 计数 (> 40,000/mcL) 的患者,²⁴ 应将诊断性 LP 视为证实缓解状态的一部分。对于单核细胞分化、混合表型急性白血病 (MPAL)、诊断时白细胞计数 > 40,000/mcL、高危 APL、*FLT3* 突变或髓外疾病患者, 特别是未接受大剂量阿糖胞苷 (HiDAC) 治疗的患者 (即老年患者), 在初次缓解、首次巩固前应考虑进行 LP 筛查。对于出现孤立性髓外疾病 (目前称为骨髓肉瘤, 旧称粒细胞肉瘤或绿色瘤) 而无明显骨髓疾病的患者, 初始治疗仍应以全身诱导化疗为基础。在紧急情况下, 放疗或手术切除可与全身化疗联合使用; 但如果这些方法都需要, 应最好延迟至血细胞计数恢复以后, 以避免过度毒性。

凝血功能障碍在许多白血病中很常见; 因此, 标准的临床实践是通过评估凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和纤维蛋白原活性筛查有无凝血功能障碍, 作为初始评估的一部分并在检查之后再行任何侵入性操作。应根据个体风险因素确定是否需要心脏评估 (如超声心动图或多门控采集 [MUGA] 扫描)。有心脏病史或症状、既往心脏毒性药物暴露史或胸部放疗史、或年龄较大的患者应进行超声心动图检查。对于无心脏病史且无症状的年轻患者, 可考虑行超声心动图检查。对于急性病患者, 不应由于超声心动图检查而延误治疗。一项针对 76 例癌症患者的小型研究中, 心脏病筛查仅发现 4 例患者存在心脏异常。在这 4 例患者中, 心脏病的存在并未改变治疗过程。²⁵

所有新诊断的 AML 患者应进行人白细胞抗原 (HLA) 分型, 并考虑同种异体 HCT。对于 80 岁以下或无良好细胞遗传学风险机构实践的患者, 建议对其家庭成员进行 HLA 分型, 而组织分型应扩大至包括替代性供体搜寻。对于存在任何非良好风险的患者, 应当在患者接受诱导化疗法时搜寻供体, 而不是等到缓解之后。建议将非良好风险患者尽早转诊到移植中心接受治疗。

诊断

AML 分类系统最初由法国、美国、英国 (FAB) 系统定义, 该系统依靠细胞化学染色和形态学区分 AML 与急性淋巴细胞白血病 (ALL), 并根据骨髓和单核细胞分化程度对疾病进行分类。1999 年, WHO 开发了一种更新的分类系统, 该系统整合了细胞遗传学信息与骨髓增生异常证据, 以完善可能确定治疗策略的预后亚组。²⁶ 在 FAB 系统向 WHO 分类过渡期间, 降低了定义高危 MDS 和 AML 的原始细胞百分比阈值。FAB 分类将高危 MDS 和 AML 之间的阈值设定为 30% 原始细胞, 而 WHO 分类将诊断 AML 的阈值降低至 20% 或更多原始细胞。这项改变基于以下发现: FAB MDS 亚组中, 定义为 20% 至 30% 原始细胞的“难治性贫血伴原始细胞增多转变型 (RAEB-T)”患者的生物学行为 (和生存结局) 与原始细胞超过 30% 的患者相似。在适当的临床环境中, WHO 分类系统进一步允许将造血功能异常并具有特征性克隆结构细胞遗传学异常如 t(15;17)、t(8;21) 和 inv(16) 或 t(16;16) 的患者诊断为 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将细胞化学和免疫表型 WHO 标准作为 AML 的诊断标准, 包括根据形态学报告骨髓增生异常。²⁷ 然而没有证据表明骨髓增生异常是一个独立的危险因素, 因为它通常与不良风险的细胞遗传学有关。

2008 年, WHO 修订了 AML 的诊断和疗效标准, 包括由相互易位/倒置产生的其他复发性遗传异常以及一些分子标志物的新临时类别, 已发现这些分子标志物对预后有影响。²⁸ 此外, 除先前确认的 t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22) 和 t(15;17)(q22;q12) [APL 亚型] 外, 将具有复发性遗传异常的 AML 类别扩大到包括以下内容: 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 (1;22)(p13;q13) (临时实体)。其他临时实体包括具有分子学异常的 AML, 如核磷蛋白 (*NPM1*) 突变或 CCAAT/增强子结合蛋白 α (*CEBPA*) 基因突变 (稍后提供关于这些遗传学改变的更多信息)。²⁸ 2016 年, WHO 将复发性遗传异常扩大至包括两个临时类别, AML 伴 *BCR-ABL1* 重排、AML 伴 *RUNX1* 突变。具有 *BCR-ABL1* 重排的

AML 是一种罕见的原发性 AML, 其可能因酪氨酸激酶抑制剂疗法而获益。具有 *RUNX1* 突变的 AML 预后较差。

根据 2016 年 WHO 分类, 骨髓或外周血中原始细胞达到或超过 20% 时可诊断 AML。在适当的临床环境中, 对于具有复发性细胞遗传学异常的患者, 原始细胞低于 20% 时可诊断为 AML: t(15;17)、t(8;21)、t(16;16) 或 inv(16)。AML 的精确分类需要多学科诊断性研究, 包括形态学、免疫表型 (免疫组化和流式细胞术) 和分子遗传学分析。后者应包括全面细胞遗传学分析和先进分子学分析技术, 以确定易位和基因突变。NCCN AML 专家组建议, 由各机构的病理部门自行决定采取何种补充诊断技术。一些病例的白血病细胞可能仍然有髓系和淋巴抗原同时表达的证据, 并定义为不明谱系急性白血病。这进一步分为急性未分化白血病、混合表型急性白血病 (MPAL) 伴 *BCR-ABL1* 重排、MPAL 伴 *KMT2A* 重排、MPAL 伴 B-细胞/髓系特征 (除另行规定)、MPAL 伴 T-细胞/髓系特征亚型 (除另行规定)。相同白血病细胞群同时表达淋系和髓系的细胞化学和/或免疫表型特征定义为双表型, 而不同细胞群表达淋系或髓系特异性特征称为双系列。由于不明谱系急性白血病的罕见性, 如 2016 年 WHO 分类所定义的不明谱系急性白血病, 应请经验丰富的血液病理学家会诊。

诊断时如果存在分化抗原异常表达, 可考虑在随访时通过流式细胞术追踪残留的原始细胞, 这些样品在常规形态学检查中可能看似正常。除了部分 APL、CBF-AML 和 *NPM1* 阳性 AML 亚组患者, 尚未在缓解后监测策略中广泛纳入使用免疫表型和分子标志物监测成人 AML 患者的可测量 (也称为微小) 残留疾病 (MRD)。然而, 正在进行的研究将 MRD 监测移至所有 AML 患者的最前沿 (请参见 *MRD 监测的作用*)。

细胞遗传学和危险分层

虽然原发性 AML 患者开始治疗时, 通常细胞遗传学信息未知, 但核型代表着预测缓解率、复发风险和 OS 结局的单一最重要预后因素。这些指南采用的细胞遗传学风险类别主要基于对主要协作组试验的大数据集分析 (请参见算法中 *基于遗传学的非 APL AML 风险分层*)。²⁹⁻³¹ 来自英国医学研究委员会 (UK MRC) AML 10 试验招募的儿童和成人 AML 患者 (N = 1612) 数据分



析显示, 具有良好、中等和不良风险细胞遗传学患者的 5 年生存率分别为 65%、41% 和 14%。³⁰ III 期西南肿瘤学组 (SWOG)/东部肿瘤协作组 (ECOG) 组间研究 (N = 609) 治疗的成年患者的数据回顾显示, 具有良好、中等和不良风险细胞遗传学患者的 5 年生存率分别为 55%、38% 和 11%。³¹ 同样, 在对癌症和白血病 B 组 (CALGB) 方案 (n = 1213) 治疗的成人 AML 患者的回顾性研究中, 具有良好、中等和不良风险细胞遗传学患者的 5 年生存率分别为 55%、24% 和 5%。²⁹ AML 11 试验结果与其相似, 具有良好、中等和不良风险细胞遗传学患者的 5 年生存率分别为 34%、13% 和 2%。³² 最后一项研究包括一个老年患者群体, 据信这使得所有群体的总生存率降低。

诊断时获得足量骨髓或外周血样品, 以进行完全核型分析并对最常见异常进行 FISH 细胞遗传学分析, 其重要性无论如何强调都不为过。尽管针对常见细胞遗传学异常进行 FISH 研究可以快速筛查确定良好或不良风险群体, 但还需要进行更多检测, 以提供导致风险的遗传学因素的全貌 (请参见 *分子标志物与危险分层*)。

AML 中存在常染色体单体已成为与预后极差有关的重要预后因素。³³⁻³⁵ 来自三项大型研究的数据已将单体核型 (定义为 ≥ 2 个常染色体单体, 或一个单体伴其他结构异常) 确定为不良细胞遗传学预后因素的子集。尽管复杂核型 (≥ 3 种克隆性细胞遗传学异常) 和单体 5 或单体 7 均归类为高危/不良细胞遗传学, 但发现高危组中单体核型的存在会使得预后进一步恶化。荷兰 - 比利时 - 瑞士协作组 (HOVON/SAKK) 联合开展的一项联合研究中, 对 60 岁及以下 AML 患者 (n = 1975) 的细胞遗传学与 OS 结局之间的相关性进行评估, 首次发现了这一高危亚组。单体核型和复杂核型 (但无单体核型) 患者的 4 年 OS 率分别为 4% 和 26%。³³

其他大型协作组研究的后续分析中证实了这些发现。对 SWOG 方案治疗患者 (N = 1344; 年龄 16 至 88 岁) 的数据分析发现, 13% 的患者具有单体核型; 所有这些病例 (98%) 几乎均为不良细胞遗传学类别。³⁴ 单体核型的发生率随年龄增长而增加, 30 岁或更小患者为 4%, 60 岁以上患者增加至 20%。在具有不良细胞遗传学的患者中, 单体核型患者亚组的 4 年 OS 率

为 3%, 而无单体核型亚组为 13%。在单体 7 患者中, 单体核型似乎对结局无影响 (4 年 OS, 0% - 3%); inv(3)/t(3;3) 和 t(6;9) 患者和无单体核型患者的 4 年 OS 率分别为 0% 和 9%。³⁴ 在一项回顾性研究中, 评估了单体核型对 GOELAMS 试验中接受治疗的不良细胞遗传学老年患者 (年龄 > 60 岁; n = 186) 预后的影响, 结果表明单体核型患者的 2 年 OS 率显著低于无该异常的患者 (7% 比 22%; $P < 0.0001$)。在复杂核型的患者亚组内观察到类似结果。³⁵

这些研究表明, 单体核型是独立的不良细胞遗传学因素, 预后极差。NCCN Guidelines 中, 基于细胞遗传学的 AML 不良风险类别中包括存在单体核型 (请参见算法中 *基于遗传学的非 APL AML 风险分层*)。

分子标志物与危险分层

中等风险细胞遗传学类别是 AML 中最具异质性的一类, 因为它包括无严重结构异常的正常染色体 AML (NK-AML) 和有结构改变的 AML, 这些结构改变被视为既非不良也非良好风险。大型协作组研究数据的回顾性分析显示, 40% 至 50% 的原发性 AML 患者核型正常, 这与根据生存结果测量的中等风险相关。^{29,30} 然而, 即使是 NK-AML 患者的临床结果也各不相同。

确定影响预后和治疗的突变, 使得分子谱分析成为所有 AML 病例诊断检查的标准部分。除基本的细胞遗传学分析外, 新的分子标志物可以帮助改进预后分组, 特别是对于核型正常的患者。这些标志物包括 *NPM1*、FMS-样酪氨酸激酶 3 (*FLT3*)、*CEBPA*、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 *KIT*、*TP53*、*RUNX1* 和 *ASXL1* 基因突变。³⁶⁻⁴⁸ 在商业参考实验室和转诊中心, 这些分子标志物的检测应用现可用。因此, 对于医生而言, 与当地病理学家协商如何在诊断时开始优化样本收集工作, 以便进行后续分子学诊断检测至关重要。也可推荐检测其他突变。

NPM1 突变

NPM1 基因编码细胞核内的穿梭蛋白。28% 至 35% 的 AML 病例发生该基因突变。^{46,49,50} 已证实 *NPM1* 突变与 NK-AML 有关, 其报告频率为 48% 至

53%。^{38,44,51}与NK-AML和野生型*NPM1*患者相比,孤立的*NPM1*突变定位于胞质,使完全缓解(CR)率升高、无事件生存率(EFS)和OS改善,其结局与良好细胞遗传学改变(如CBF AML)患者相似。^{38,39,44,46,47}

FLT3 突变

FLT3 基因编码参与造血的受体酪氨酸激酶。已经在 AML 患者中鉴定了两种主要类别的 *FLT3* 激活突变,包括内部串联重复(ITD)和酪氨酸激酶结构域(TKD)点突变。⁵²⁻⁵⁷约30%的病例发生*FLT3*-ITD突变,较*FLT3*-TKD突变更常见,后者见于约10%的患者。^{36,40,51,56-60}大量研究表明*FLT3*-ITD对AML患者预后的不良作用,与野生型*FLT3*患者相比,缓解持续时间缩短(如CR患者无病生存率[DFS]降低),生存结局差。^{36,40,53,54,56,58,59,61}*FLT3*-ITD和NK-AML患者诊断后中位OS为6至12个月。^{36,40,56,59}

有趣的是,一项对NK-AML患者的研究表明,与第二个等位基因有野生型*FLT3*的*FLT3*-ITD患者相比,无野生型*FLT3*的*FLT3*-ITD患者预后更差。在无野生型*FLT3*情况下,*FLT3*-ITD患者的中位OS仅为7个月,而有或无*FLT3*-ITD的野生型*FLT3*患者为46个月。⁵⁶*FLT3*-TKD突变主要独立于*FLT3*-ITD发生,且最常涉及TKD的D835残基突变。尽管已证实*FLT3*-TKD突变存在与缓解持续时间较短(如DFS降低)和OS结果降低有关,^{40,53,57,60}但其他研究报告*FLT3*-TKD对预后无影响,^{51,61,62}或甚至*FLT3*-TKD突变对OS有利。⁶³在英国MRC的最后一项研究中,有和无*FLT3*-TKD突变的患者,其5年OS率分别为53%和37%。*FLT3*-TKD突变水平较高(>25%)的患者,其5年OS率明显高于突变水平较低的患者,OS率与无*FLT3*-TKD突变的患者相似(71%比37%,调整后 $P=0.004$)。⁶³

这些研究结果不同,可能是患者基线特征、并存遗传学改变(如*NPM1*、*CEBPA*突变)或包含APL亚型等存在重要差别所致。研究表明,在良好预后的*NPM1*或*CEBPA*突变的患者亚组中可发生*FLT3*-TKD突变。^{51,62}此外,*FLT3*-TKD突变属于单一遗传学异常,或与t(15;17)/早幼粒细胞白血病

病(PML)-视黄酸受体 α (RARA)(APL亚型的潜在病变)或*FLT3*-ITD(*FLT3*双重突变)同时发生,与结局较差有关。^{51,62}

CEBPA 突变

另一个与预后相关的突变是*CEBPA*基因,这是一种在粒细胞分化中起关键作用的转录因子。⁴²据报道,7%至11%的AML患者(或13%至15%的NK-AML患者)发生*CEBPA*突变,与良好结局相关,与野生型*CEBPA*比较,使缓解持续时间延长、OS结果改善(与CBF易位患者相似)。^{41,50,51,64-66}值得注意的是,在*CEBPA*双突变的患者观察到*CEBPA*对OS的益处,但该基因单突变的患者则无此效果。本研究中报告双突变、单突变和野生型*CEBPA*基因患者的8年OS率分别为54%、31%和34%。⁶⁵2016年WHO修订的AML分类重新定义了*CEBPA*突变,表明双等位基因(双)突变(而不是单一*CEBPA*突变)与预后改善有关。⁶⁷

IDH1/2 突变

据报道,6%至9%的AML病例可见*IDH1*突变,NK-AML患者的发生率更高(8%-16%)。^{50,68-73}发现*IDH1*突变与NK-AML和*NPM1*突变同时发生。^{68-71,73}另外,这些突变与野生型*CEBPA*和无*FLT3*异常有关。⁷¹已发表的关于*IDH1*突变对预后影响的报告结果不一致。虽然一些研究显示,当考虑所有*IDH*突变(*IDH1*和*IDH2*组合)或整个患者人群时,⁶⁸⁻⁷¹*IDH1*突变对OS预后无影响,但在良好或中等风险的NK-AML患者亚组中,*IDH1*突变与结局显著更差有关。^{68,71,73}在60岁以下且良好风险的AML(*NPM1*突变而无*FLT3*-ITD)患者亚组中,与野生型*IDH*患者相比,*IDH1*突变与5年DFS率显著降低(42%比59%; $P=0.046$)和OS率降低趋势(50%比63%)有关。⁷¹在另一项研究中,良好风险的AML患者亚组(有*NPM1*突变而无*FLT3*-ITD的NK-AML患者)中*IDH*突变(*IDH1*加*IDH2*)与5年RFS率(37%比67%; $P=0.02$)和OS率显著降低(41%比65%; $P=0.03$)有关。⁷³当分别分析*IDH1*和*IDH2*突变时,也观察到这种预后意义,但每个亚组的患者数量较小,且仅RFS分析达到统计学显著性。⁷³中等风险NK-AML患者亚组(无*FLT3*-ITD的野生型*NPM1*)中,*IDH1*突变也与EFS和OS结果较差有关。⁶⁸据报道,8%至12%的AML病例可见*IDH2*突变,^{50,68,69,73,74}NK-AML患者的发生率更高

(19%)。⁷¹ 在几乎所有病例中, *IDH2* 突变的存在与 *IDH1* 突变互不相容。^{68,69,71} 已在 *IDH2* 基因的 R172 和 R140 处鉴定出突变, R140 突变发生更为频繁。^{71,73,74} 有趣的是, *IDH2*-R172 突变似乎与 *NPM1* 突变和 *FLT3*-ITD 互不相容。^{71,73,74}

关于 *IDH2* 突变对预后影响的报告结果也不一致。一些研究报告 *IDH2* 突变缺乏预后意义,^{68,69,73} 而其他研究报告 *IDH2* 突变对结果有利。^{50,74} 一项研究发现, 在 NK-AML 但其他良好风险 (*NPM1* 突变, 无 *FLT3*-ITD) 患者亚组中, *IDH2* 突变与预后较差有关。⁷³ 但在另一项研究中, *IDH2* 突变 (限于 *IDH2*-R140) 与整体研究人群和良好风险患者亚组的生存率提高有关 (中等风险 AML, 有 *NPM1* 突变而无 *FLT3*-ITD)。⁵⁰ 在后一个亚组中, 与有 *NPM1* 突变但无 *FLT3*-ITD 和无 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的患者相比, *IDH1* 或 *IDH2* 存在突变与 3 年 OS 率显著增加相关 (89% 比 31%; $P < 0.0001$)。这些结果似乎表明, 在无 *FLT3*-ITD 的 NK-AML 患者中, *NPM1* 突变仅在同时存在 *IDH* 突变的情况下才有生存益处。⁵⁰ 对上述研究中相互矛盾的结果需要进一步研究。

DNMT3A 突变

据报道, 18% 至 22% 的 AML 病例可见 *DNMT3A* 突变,^{50,75,76} NK-AML 患者的发生率为 29% 至 34%。⁷⁷⁻⁷⁹ R882 是最常见的突变残基。还观察到该突变与 *NPM1* 突变和 *FLT3* 突变同时发生。^{76,78,79} 迄今为止, 有关 *DNMT3A* 突变预后意义的数据相互矛盾。AML 总人群和中等风险患者的一些研究报告 *DNMT3A* 突变对生存结局无显著影响,^{50,78} 而其他研究显示在总人群或特定亚组中其对预后有不良影响。^{75-77,79} 研究表明, *DNMT3A* 突变患者的 OS 结果显著低于野生型基因患者 (中位 OS, 12-21 个月比 40-41 个月)。^{75,76} 在野生型 *NPM1* 患者 (有或无 *FLT3*-ITD) 或 *NPM1* 突变 (有 *FLT3*-ITD) 的 NK-AML 患者亚组中, 也报告了 *DNMT3A* 突变使 OS 显著降低, 但在 *NPM1* 突变 (无 *FLT3*-ITD) 的良好风险亚组中无此现象。⁷⁶ 一项研究报道, 在年龄 < 60 岁的 NK-AML 年轻患者中, 存在 *DNMT3A* 突变与其 OS 显著低于野生型基因患者有关 (5 年 OS 率, 23% 比 45%; $P = .02$)。⁷⁹ 另一项研究还表明, 在年龄 < 60 岁的 NK-AML 年轻患者中, *DNMT3A* 突变与 DFS 显著降低 (3 年率, 20% 比 49%;

$P = 0.007$) 和 OS 降低趋势有关。⁷⁷ 后一项研究表明, 60 岁以下患者中, 非-R882 *DNMT3A* 突变 (而不是 R882 突变) 与结果较差显著相关; 相反, 在 60 岁及以上患者中, *DNMT3A*-R882 突变 (而不是非 R882 突变) 与 DFS (3 年 DFS 3% 比 21%; $P = 0.006$)、OS (3 年 OS 4% 比 24%; $P = 0.01$) 显著降低有关。⁷⁷ 作者得出结论, *DNMT3A* 突变的预后相关性可能取决于年龄和突变类型。目前还需要对 *IDH1* 或 *IDH2* 和 *DNMT3* 突变与其他分子变化的相互作用进行进一步研究, 以确定它们对 NK-AML 患者的预后价值。虽然可以对 *FLT3* 和 *CEBPA* 进行商业检测, 但在研究环境之外无法对大多数其他基因突变进行检测。对结果有不良影响的其他候选基因为 *TET2* 和 *RUNX1*。^{80,81}

KIT 突变

大约 20% 的 CBF AML 患者报告 *KIT* 突变。^{43,82} 研究表明, *KIT* 突变与 t(8;21) 患者缓解持续时间缩短 (如 EFS 和 RFS)、OS 降低有关。^{37,43,45,82} 然而, CBF AML 的 *KIT* 突变与 inv(16) 的相关性不如 t(8;21) 的数据明确, 一些研究表明二者无关。^{37,82,83} 德国-奥地利 AML 研究组在最近的一项分析中, 评估了前瞻性试验中接受治疗的 CBF AML 患者 ($n = 176$) 发生继发性遗传学异常的频率和对预后的影响。⁸⁴ 发现 39% 的患者存在继发性染色体异常, 最常见的异常是 22 三体 (18%)、8 三体 (16%) 和 7q 缺失 (5%)。84% 的患者存在继发性细胞遗传学异常, 包括 *RAS* 突变 (53%; 45% 为 *NRAS*; 13% 为 *KRAS*)、*KIT* (37%) 和 *FLT3* (17%; 14% 为 *FLT3*-TKD; 5% 为 *FLT3*-ITD; 2% 两种突变均存在)。此外, 25% 的患者存在一种以上突变。*KIT* 和 *RAS* 突变不太可能同时发生, 而 6% 的患者同时发生 *KIT* 和 *FLT3* 突变。⁸⁴ 在这些继发性遗传学异常中, *KIT* 突变和 22 三体是多变量分析中 RFS 的重要独立预测因子; *FLT3* 突变、22 三体和 8 三体是 OS 的重要独立预测因子。⁸⁴ 这些研究证明了继发性基因突变在其他良好风险 CBF AML 患者预后分类中的重要性 (请参见算法中基于遗传学的非 APL AML 风险分层)。

KMT2A 重排

位于染色体 11q23 上的混合谱系白血病基因 (*MLL*; 也称为 *HRX*、*ALL-1* 或现在的 *KMT2A*) 最初被认为是 AML 和 ALL 中染色体易位的复发基因位

点。^{85,86}在 1897 例 AML 系列病例中, 11q23/*KMT2A* 重排发生率为 2.8%, 其在治疗相关性 AML 中的发生率显著高于原发性 AML (9.4% 比 2.6%, $P < 0.0001$)。⁸⁷年龄小于 60 岁的患者, 其 *KMT2A* 重排频率也显著升高 (5.3% 比 0.8%, $P < 0.0001$)。⁸⁷取决于其融合基因, 11q23/*KMT2A* 重排与中度至不良预后相关。⁸⁸⁻⁹⁰NK-AML 的特征为 *KMT2A* 基因 (*KMT2A*-PTD) 的部分串联重复,⁹¹⁻⁹³*KMT2A*-PTD 与 OS 降低相关。⁵⁰

RUNX1 突变

runt 相关转录因子 1 (*RUNX1*) 基因编码骨髓转录因子, 大约 10% 的原发性 AML 病例发生该基因突变, 且与不良预后相关。^{22,94,95}在对新诊断 AML ($n = 2439$) 成年患者的研究中, *RUNX1* 突变与年龄较大、男性、形态更不成熟以及 MDS 演变为继发性 AML 相关。⁹⁵*RUNX1* 突变经常与表观遗传修饰因子 *ASXL1*、*IDH2*、*KMT2A* 以及 *EZH2* 共同发生。⁹⁵在一项研究中检测了 AML 患者多种 *RUNX1* 突变和野生型 *RUNX1* 丢失的影响, 与 1 *RUNX1* 突变 (22 个月; 分别为 $P < 0.002$ 和 0.048) 相比, 野生型 *RUNX1* 丢失 (OS, 5 个月) 和 ≥ 1 *RUNX1* 突变 (14 个月) 均对预后产生不利影响。⁹⁶

ASXL 突变

额外性别梳状 1 (*ASXL1*) 基因位于染色体 20q11, 编码 trithorax 和 polycomb (ETP) 基因家族增强子中的蛋白质, 具有转录功能。^{97,98}据报道大约 5% 至 36% 的原发性 AML 病例发生 *ASXL1* 突变,^{96,99-102}且与不良预后相关。^{50,98,101}在对 AML 成人患者 ($n = 423$) 的外周血样进行分析时, 老年患者 (≥ 60 岁) *ASXL1* 突变较年龄小于 60 岁的患者更常见 (分别为 16.2% 比 3.2%, $P < 0.001$)。老年患者中, *ASXL1* 突变与野生型 *NPM1*、*FLT3*-ITD 突变和 *CEBPA* 突变和生存率较低显著相关。⁹⁸对年轻成人 AML 患者 (范围 18-61 岁) 的大型系列分析也发现, *ASXL1* 突变与年龄较大 ($P = 0.0001$)、EFS 和 OS 降低有关。¹⁰³在这项研究中, *ASXL1* 突变也与 *RUNX1* 显著相关 ($P = 0.0001$)。¹⁰³另一项研究以伴骨髓增生异常相关变化的 AML 患者 ($n = 125$) 为对象, 对基于 *ASXL1*、*RUNX1*、*DNMT3A*、*NPM1*、*FLT3* 和 *TP53* 突变的生物学和预后亚组进行了分析,

结果表明, *ASXL1* ($n = 26$; 21%) 和 *TP53* ($n = 28$; 22%) 与 OS 较短独立相关 (HR, 2.53; 95% CI, 1.40-4.6; $P = 0.002$)。¹⁰⁴

TP53 突变

据报道大约 12% 至 13% 的 AML 病例发生 *TP53* 突变, 且与不良风险和预后不佳相关。^{20,105,106}*TP53* 突变在具有复杂核型的 AML 中也最常见。¹⁰⁵然而, 在治疗相关性 AML 中, *TP53* 突变更常与单体核型相关, 且与染色体 5 和 7 异常有关。¹⁰⁵在治疗相关性 AML 中, *TP53* 突变的频率约为 23%。²²在对不同血液系统恶性肿瘤 (包括 858 例 AML 病例) 的大型分析中, 分别在 7% 和 1% 的 AML 病例中观察到 *TP53* 突变或缺失, 在 5% 的病例中观察到 *TP53* 突变和缺失。¹⁰⁶与年龄 < 60 岁的患者相比, 老年患者 (≥ 60 岁) 中 *TP53* 突变显著更常见 (9% 比 2%, $P < 0.001$)。¹⁰⁶值得注意的是, 与 *TP53* 缺失相比, *TP53* 突变对 AML 患者的生存有负面影响 (分别为 36 个月比 9 个月; $P < 0.001$), 提示评估 *TP53* 突变和缺失状态的重要性。¹⁰⁶

基因突变的分类和预后相关性

NCCN AML 专家组采用了 2017 年欧洲白血病网 (ELN) 的危险分层建议。²¹因此, NCCN 和欧洲白血病网 (ELN) 均将 NK-AML 患者和 *NPM1* 或 *CEBPA* 突变 (不伴 *FLT3*-ITD) 分类为良好风险。^{21,107}具体而言, 携带突变 *NPM1* 的 NK-AML 患者 (无 *FLT3*-ITD 或有低等位基因频率 [< 0.5] 的 *FLT3*-ITD [*FLT3*-ITD^低]), 或携带孤立双等位基因 *CEBPA* 突变的 NK-AML 患者被归类为具有有利风险²¹ (请参见算法中基于遗传学的非 APL AML 风险分层)。在之前的 ELN 指南中, 中等 I 和中等 II 风险组之间存在差异。¹⁰⁸对 ELN 风险分类预后价值的评估分析 (基于德国 AML96 研究数据) 显示, 对于 60 岁及以下患者, 中度 I 组的中位 RFS 短于中度 II 组 (分别为 7.9 比 39.1 个月)。在 60 岁以上患者中未观察到主要差异 (分别为 9.6 和 11.6 个月)。¹⁰⁷该分析显示, 在 60 岁及以下患者中, 中度 I 和 II 组之间的中位 OS 差距不是很大 (分别为 13.6 和 18.7 个月); 在 60 岁以上患者中, 2 个中度组的中位 OS 相似 (分别为 9.5 和 9.2 个月)。¹⁰⁷

在另一项研究中, 中等 I 组中年龄小于 60 岁患者的 OS 较中等 II 组长; 年龄超过 60 岁的患者中, 两个中等风险组的 OS 相似。¹⁰⁹ 根据这些数据, ELN 简化了 2017 年更新中的中等风险组。²¹ NCCN 和 ELN 均将以下 NK-AML 患者归类为中等风险 AML: 伴突变 *NPM1* 和 *FLT3-ITD* 高等位基因频率 (≥ 0.5) (*FLT3-ITD* 高), 野生型 *NPM1* 不伴 *FLT3-ITD* 或伴 *FLT3-ITD* 低 (无不良风险基因病变)。此外, t(9;11)(p21.3;q23.3)、*MLL3-MLL* 以及其他既不属于良好也不属于不良类别的患者被视为具有中等风险疾病的患者。NCCN 和 ELN 均将野生型 *NPM1* 和 *FLT3-ITD* 高、突变 *TP53*、突变 *RUNX1* 或突变 *ASXL1* 患者归类为不良风险患者。^{21,107} 然而, 如果突变 *RUNX1* 或 *ASXL1* 与良好风险 AML 亚型共存, 则不应将其作为不良风险的预后标志物。(请参见算法中 *基于遗传学的非 APL AML 风险分层*)。

从早期讨论中可以看出 NK-AML 患者可能存在多种分子学异常。*NPM1* 突变可与 *FLT3-ITD* 同时发生, 具有两种遗传学异常的患者, 其结果与孤立 *FLT3-ITD* 突变的患者更为相似。^{38,44} 因此, *NPM1* 突变仅在无 *FLT3-ITD* 的情况下才能预测良好预后。⁵¹ 同样, *CEBPA* 突变对 OS 结果的益处存在同时存在 *FLT3-ITD* 情况下消失。⁶⁵ 如前所述, 研究表明在 *FLT3-ITD* 存在情况下, *FLT3-TKD* 与预后较差相关。相反, *FLT3-TKD* 在 *NPM1* 或 *CEBPA* 突变存在情况下, 可能与预后较好相关。⁶² 对 60 岁以下 NK-AML 患者的系统回顾和荟萃分析进一步确定了这些标志物对预后的意义。⁴⁸ 就 OS 和 RFS 而言, *FLT3-ITD* 预示预后不良 (HR, 分别为 1.86 和 1.75), 而 *NPM1* (HR, 分别为 0.56 和 0.37) 和 *CEBPA* (HR, 分别为 0.56 和 0.42) 预示预后良好。

APL 患者 *FLT3* 突变的临床意义仍存在争议。*FLT3-ITD* 与 APL 相关的几种血液学特征的发生率较高 (如白细胞计数较高、纤维蛋白原水平降低、Sanz 风险评分较高) 有关。^{110,111} 但是, 仍然缺乏数据支持 *FLT3-ITD* 与 OS 降低和复发率升高的相关性。^{110,112,113} 虽然仅突变状态可能无法反映患者结果, 但 *FLT3-ITD* 突变负荷较高者 OS 和 EFS 的降低趋势更为明显, 表明需要进一步研究来阐明这种突变的临床意义。¹¹³ 反之, *FLT3-TKD* 与 APL 的血液学特征无关, 研究未发现 *FLT3-TKD* 与结果存在相关性。

110,111,113-115

所讨论的分子学标志物提供了预后信息, 有助于 AML 患者的危险分层, 并可能影响后续治疗决策。使用来自临床试验库样品对基础白血病生物学进行研究, 可能提供细胞通路改变的关键信息, 从而开发新的治疗选择。指南中总结了包含分子学数据和细胞遗传学的风险分层 (请参见算法中 *基于遗传学的非 APL AML 风险分层*)。NCCN AML 专家组认识到, 分子遗传学是 AML 中一个迅猛发展的领域; 因此应对不断变化的研究数据进行持续评估, 从而完善危险分层。同样, 对于医生而言, 重要的是与当地病理学家讨论, 在 NK-AML 患者诊断时, 或在分子学分析可以改进预后分类的其他情况下, 如何优化样本采集以利于将来的分子学诊断。

AML 的家族遗传改变

相对于 AML 和 MDS 的散发病例, 已知的家族性急性白血病和 MDS 综合症的患病率非常罕见, 但随着人们对 AML/MDS 易感性相关性生殖系突变的认识逐渐加深, 明白了这些综合征对于患者及其亲属获得最佳治疗所发挥的重要作用。¹¹⁶⁻¹¹⁹ 急性白血病或 MDS 患者潜在家族综合症的评估应包括筛查史、重点体检和诊断性基因检测。^{116,120} 特别是, 筛查评估应确定患者在 2 代内是否有恶性血液病家族史 (包括 AML、急性淋巴细胞白血病 [ALL] 或再生障碍性贫血) 或不明原因的白细胞减少症、贫血 (例如再生障碍性贫血、巨红细胞性贫血) 和/或血小板减少症。^{116,117,121,122} 此外, 关于成人髓系肿瘤生殖系易感性的北欧指南建议, 筛查评估应确定患者是否具有表明其易发展为患髓系肿瘤 (例如 AML 或 MDS) 的遗传性疾病 (包括李-佛美尼症候群) 的体征或症状。¹²³ 具有突变 *CEBPA* 的家族性 AML 是与 AML 相关的最常见遗传综合征之一。^{116,124,125} 一些报告指出, 所有携带这种生殖系突变的个体都在 2-59 岁之间发展为 AML。^{116,124,126,127} 其他家族性 AML 综合征包括: 相对常见的 *DDX41*^{116,128,129} 生殖系突变, 以及罕见的 *MBD4*¹³⁰ 生殖系突变; 或伴血小板异常的综合征, 包括具有 *RUNX1*^{116,120,131} 突变的家族性血小板紊乱; 或与器官系统表现相关的综合征, 包括具有 *GATA2* 突变的家族性 MDS/AML。^{116,120}

基于这些新出现的数据, AML 专家组建议, 有白血病家族史或其他血液系统癌症或异常的患者应接受遗传易感性综合征评估 (请参见算法中 *AML 的家族遗传改变*)。专家组还强烈建议, 如果患者与易感综合征相关的基因

中等位基因突变频率 (VAF) 为 40-60%，则应转诊进行生殖系检测。然而，专家组尚未对家族性急性白血病或 MDS 综合征的最佳治疗方法达成共识，因此必须采用个性化的治疗方案。^{116,120}

急性髓细胞白血病治疗原则

急性白血病的治疗分为诱导化疗和缓解后（例如巩固）治疗。尽管获得缓解是控制疾病的第一步，但是患者度过诱导期、耐受后续巩固期更密集的治疗以达到持续疾病控制也很重要。在某些情况下，无论患者是否接受了治疗，通常在 6 至 9 个月内都可能会出现复发。对于年龄小于 60 岁的患者和/或适合强化治疗的患者，建议进行缓解后治疗。但是，有些试验设计不包括患者缓解后疗法而结果良好，这些试验对象通常为老年 AML 患者。诱导策略受患者个体特征的影响，如年龄、影响体能状态的并存病以及前驱骨髓增生异常。对于老年 AML 患者尤其如此。患者的体能状态可能使其不宜接受标准抗肿瘤疗法，缺乏有效治疗方案，但仍可以参与针对该患者群体的临床实验或低强度治疗加口服药物。支持治疗也可能是一个合适的选择。对于年轻患者，巩固策略基于潜在的复发风险，高风险患者接受更积极的治疗。细胞遗传学和分子学异常是最重要的预后指标；然而，诱导疗法一个疗程之后未达到缓解或肿瘤负荷高（定义为白细胞计数 $\geq 40,000/\text{mcL}$ ）²⁴ 被列为长期缓解的不良风险因素。因此，根据治疗过程中几个点采取的骨髓形态学、细胞遗传学和分子学缓解情况来评估疗效（请参见关于完全缓解 [CR]、部分缓解 [PR] 和疾病复发的定义算法中急性髓细胞白血病的缓解标准和定义与治疗期间的监测）。使用流式细胞术和/或分子方法评估 MRD 正日益成为 AML 患者形态学缓解时评估治疗疗效深度的新决定因素（请参见 MRD 监测的作用）。

最后，所有患者都需要接受与潜在白血病（即肿瘤溶解综合征）和化疗不良反应相关的积极支持治疗（请参见算法中的支持治疗）。

急性早幼粒细胞白血病的治疗

APL 是尤其具有侵袭性的 AML 亚型，约占 AML 病例的 10%。APL 具有独特的形态和临床表现，可能因致命的凝血功能障碍导致早期高死亡率。¹³²⁻

¹³⁴ 在美国国家癌症研究所 SEER 登记处的数据分析（1992 至 2007 年）中，年龄调整的 APL 年发病率为每 10 万人 0.23 人。¹³⁵ APL 诊断的中位年龄为 44 岁，比 AML 患者年龄（中位年龄 67 岁）更年轻。^{2,135} APL 的细胞遗传学特征为 t(15;17) 染色体易位。15 号染色体上的 PML 基因与 17 号染色体上的 RARA 基因产生易位 [即 t(15;17)(q24.1;q21.1)]，形成 PML-RARA 融合基因，可使用聚合酶链定量监测反应 (PCR) 以证实疾病负荷并最终确认分子学缓解。随着对 APL 细胞遗传学属性的进一步重视，最新 WHO 骨髓肿瘤和急性白血病分类将 APL 的定义由细胞遗传学标准 t(15;17) 改为分子学定义“APL 伴 PML-RARA”，包含导致功能性转录因子的复杂或神秘重排。⁶⁷

APL 可能为原发性或治疗相关性。在系统回顾中以下治疗相关性 APL (t-APL) 的特性较突出：1) 诊断时平均年龄为 47 岁，女性发病率较高；2) 原发性前驱疾病治疗结束 2 年后风险显著下降；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驱疾病；4) 拓扑异构酶 II 抑制剂和辐射与发生 t-APL 的相关风险最高；5) t-APL 的临床病理学与原发性 APL 无区别；6) t(15;17) 单一突变最常见；7) t-APL 的缓解率为 80%，与原发性 APL 相当。¹³⁶ 因此，t-APL 与初发 APL 的治疗方式相似。

在 APL 的治疗方案中加入全转录维甲酸 (ATRA) 和采用危险分层（基于白细胞计数），使该亚型患者的结果大为改善。ATRA 可使 APL 原始细胞分化，这种独特能力能逆转凝血功能障碍，后者是患者诱导期间死亡的主要原因。为最大限度减少因凝血功能障碍所致的早期诱导死亡率，基于形态学、免疫表型和/或凝血功能障碍（弥漫性血管内凝血筛查阳性）拟诊为 APL 的患者应立即开始 ATRA 治疗。不必等待分子学检测或骨髓细胞遗传学确认诊断。理想情况下，可以通过外周血 FISH 或 PCR 确认 APL 的初始临床诊断，如果未确认，可以停止 ATRA 并开始标准 AML 治疗。

研究已证实，为降低早期死亡率，有必要基于 APL 拟诊进行早期识别并迅速启动 ATRA 治疗。据报告，参加临床试验的患者早期死亡率低于 10%，¹³⁷⁻¹⁴¹ 而一般人群早期死亡率仍超过 15%，^{135,142-144} 可证明这一点。对



SEER 登记处 1977 年至 2007 年的 2 年生存率和 30 天死亡率数据进行分析后发现, 每 10 年 3 年生存率提高 61% ($P = 0.001$), 但 30 天死亡率保持一致, 平均为 20%。¹⁴² 教育健康护理提供者识别最初疑似 APL, 如果治疗没有延迟, 则临床试验中出现的结果改善可以扩展到一般人群。

APL 患者 *FLT3* 突变频率较高。在一项包括 11 项研究的系统回顾中, APL 中 *FLT3*-ITD 的发生率约为 12% 至 38%, 而 *FLT3*-TKD 的发生率约为 2% 至 20%。¹⁴⁵ 关于 APL 中 *FLT3*-ITD 是否导致预后不良的数据不一致。一些研究支持这种相关性, 且将 *FLT3*-ITD 与白细胞计数较高、血小板计数较低和 bcr3 PML-RARA 融合转录物的表达进一步相关联。¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ 但其他研究的数据并未显示出相关性。^{58,149} 有人提出, 通过结合 *FLT3*-ITD/野生型之比来衡量对预后的影响, 可以至少部分解决各研究之间的差异。^{113,150} 数据显示, 二者之比大于 0.66 导致 5 年 RFS 缩短。¹⁵⁰ 同样, 二者之比等于或大于 0.5 的患者 EFS 和 OS 较该比小于 0.5 的患者短 (EFS, $P = 0.029$; OS, $P = 0.084$)。¹¹³ 虽然数据可能与预后相关, 但目前治疗过程不因 *FLT3*-ITD 的表达而改变。

APL 患者的诱导治疗

APL 治疗策略的演变以临床观察和精心设计的临床试验为基础, 它代表了现代血液学最具价值的传奇之一。上海研究小组进行的一项早期研究报告, 单药 ATRA 的 CR 率为 85%。¹⁵¹ 第一项北美洲合作组研究证实, 单药 ATRA 的 CR 率为 70%, 与阿糖胞苷和柔红霉素常规剂量达到的 CR 率相同。^{152,153} 一些大型协作组试验证实, ATRA 联合蒽环类药物 (加或不加阿糖胞苷) 作为诱导方案, 其 CR 率超过 90%。¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ 使用以 ATRA 为基础的诱导方案, 随后使用含 ATRA 加蒽环类药物或阿糖胞苷加蒽环类药物的巩固方案, 80% 以上的 APL 患者可以痊愈。^{154,156-158} ATRA 联合三氧化二砷 (ATO) 治疗使得 APL 患者的预后得到改善。¹⁵⁹ 风险分层是治疗 APL 的主要考虑因素 (请参见 *APL: 算法中的分类和治疗建议*)。¹⁵⁷ 虽然临床试验可能将患者分为低危、中危、高危疾病, 但 NCCN 专家组将 APL 患者归类为低危疾病 (白细胞计数 $\leq 10,000/\text{mcL}$) 或高危疾病 (白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$)。低危疾病患者较高危疾病患者使用较低强度巩固方案治疗。

法国 APL 93 试验中, 对序列贯 ATRA 治疗后化疗 (阿糖胞苷加柔红霉素) 与 ATRA 联合化疗进行了比较。两组的 CR 率均为 92%, 但 ATRA 联合化疗组 2 年复发率为 6%, 而序贯组为 16%。^{138,160} 在意大利 GIMEMA 93 试验和西班牙 PETHEMA LPA 94 试验中, 诱导方案减少至 ATRA 加伊达比星 (AIDA 计划), 其 CR 率为 89% 至 95%, 因此提出了问题: 在 APL 诱导方案中是否需要使用阿糖胞苷?^{137,141} 在这些试验中, 诱导治疗后, 51% 至 61% 的可评估患者 *PML-RARA* 达到 PCR 阴性状态; 巩固治疗后, 93% 至 98% 患者达到 PCR 阴性。两项试验中, 估计 2 年 EFS 率均为 79%。^{137,141} PETHEMA 试验中 2 年 OS 率为 82%。¹⁴¹

根据 PETHEMA LPA 94 试验中观察到的数据, 即白细胞计数升高和高危疾病相关 (基于诱导期间死亡人数增加和复发率增加), Sanz 等人^{161,162} 设计了一项仅以就诊时白细胞计数和血小板计数为基础的危重分层研究。在该研究中, 诱导方案 (AIDA) 维持不变, 但除低危患者 (即白细胞计数 $\leq 10,000/\text{mcL}$ 和血小板 $> 40,000/\text{mcL}$) 之外, 所有患者在巩固治疗的第 1 至 3 疗程均接受 ATRA 治疗。该试验的 CR 率为 90%, 治疗失败多为出血、感染或分化综合征所致。诱导期间死亡的预测因素为白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$ 、年龄 > 60 岁、肌酸 ≥ 1.4 和男性。^{161,162} 2006 年, Ades¹⁶³ 等人报道了法国 APL 2000 试验 ($n = 340$) 的结果, 60 岁以下且白细胞计数 $< 10,000/\text{mcL}$ 的患者随机接受 ATRA ($45 \text{ mg}/\text{m}^2$) 和柔红霉素 ($60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{天}$, 共 3 天) 诱导治疗, 加或不加阿糖胞苷 ($200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{天}$, 共 7 天)。随机接受阿糖胞苷诱导的患者在巩固治疗中也接受阿糖胞苷。¹⁶³ 白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$ 或年龄 > 60 岁的患者接受阿糖胞苷治疗。虽然两个随机组之间 CR 率相似 (接受和未接受阿糖胞苷组分别为 99% 和 94%), 但接受阿糖胞苷治疗的患者 2 年累积复发率较低 (接受和未接受阿糖胞苷组分别为 5% 和 16%), 即 2 年 EFS 率改善 (接受和未接受阿糖胞苷组分别为 93% 和 77%)。接受和未接受阿糖胞苷组的 2 年 OS 率分别为 98% 和 90%。白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$ 的患者, CR 率为 97%, 60 岁以下患者和 60 岁以上患者 2 年 EFS 率分别为 89% 和 79%。¹⁶³ PETHEMA 99 试验和法国 APL2000 试验中对年龄 65 岁以下患者结果的联合分析报告显示, 白细胞计数 $< 10,000/\text{mcL}$ 者 CR 率相似, 但 PETHEMA 试验中 3 年复发率较低 (4% 比 14%; $P = .03$), 其诱导方案为 AIDA 且未加用阿糖

胞苷(巩固期间使用 ATRA), 而 APL 2000 试验方案中含有阿糖胞苷。¹⁵⁵然而, 对于白细胞计数 > 10,000/mcL 的患者, 含阿糖胞苷的方案使 CR 率升高(95% 比 84%; $P = 0.018$)、3 年 OS 率改善(91.5% 比 81%; $P = 0.026$)。¹⁵⁵第二项北美洲协作组试验也使用 ATRA (45 mg/m²)、柔红霉素(50 mg/m²/天, 共 4 天)和阿糖胞苷(200 mg/m²/天, 共 7 天), 达到相近的初始 CR 率, 即 90%。¹⁵⁶该试验中巩固方案的不同之处在于诱导后、最后两个蒽环类药物疗程之前给予两个疗程 ATO。

已经发现 ATO 是 APL 细胞凋亡的有效促进剂。^{164,165}2004 年, Shen 等人¹⁶⁶首次发表了使用 ATRA 单药、ATO 单药或两种药物联合的结果。¹⁶⁶所有三个治疗组的 CR 率均超过 90%, 但联合用药 PML/RARA 融合转录物的数量下降(通过定量 PCR 测定)更为明显。与单药治疗方案相比, 联合方案血液学缓解时间更快且使 RFS 改善(中位随访 18 个月后)。¹⁶⁶随后, Estey 等人¹⁶⁷使用类似的 ATRA 和 ATO 联合方案治疗低危 APL 患者。¹⁶⁷同一研究中, 高危患者使用 ATRA 和 ATO 联合吉妥珠单抗奥佐米星(GO; 9 mg/m², 诱导治疗第 1 天)治疗。在本研究的最终报告中($n = 82$), 所有患者的 CR 率为 92%(低危患者为 95%, 高危患者为 81%), 估计 3 年 OS 率为 85%。¹⁶⁸作者认为 ATRA 联合 ATO(加或不加 GO)可能会成为初治 APL 患者常规化疗的替代方案。随后的一项研究检查了接受 ATRA 和 ATO ± GO 治疗[9 mg/m², 高危 APL 患者诱导治疗第 1 天]的新诊断 APL 患者($n = 187$; 中位年龄, 50 岁, 范围, 18-84 岁)的长期结果。¹⁶⁹低危和高危 APL 患者的完全缓解率为 96%。中位随访时间 47.6 个月(范围 2.7-159.7 个月), 低危患者的 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%。¹⁶⁹这些数据表明, ATRA 和 ATO 与 GO 联合给药是可行的, 并可诱导持续缓解。在 Estey 等人的另一项研究中,¹⁷⁰APL 患者接受了 ATRA 和 GO(在诱导治疗的第 1 天或第 5 天给药 9 mg/m²)治疗。白细胞计数 > 30,000/mcL 的患者也接受了伊达比星(12 mg/m²/天, 第 1-3 天给药)。在这项研究中($n = 19$), 所有接受 ATRA 加 GO 和伊达比星患者的 CR 率为 84%, 接受 ATRA 加 GO 患者的 CR 率为 88%。¹⁷⁰然而, 临床医生应该意识到 GO 相关的可能不良事件, 包括肝窦阻塞综合征(类似于移植情况中描述的肝小静脉闭塞病)。^{171,172}

澳大利亚/新西兰的 II 期研究(APML4)中, 对 AIDA 基础上增加 ATO 作为诱导方案治疗初治 APL ($n = 124$; 中位年龄 44 岁)患者的疗效进行了评估。¹⁷³患者接受 ATRA (45 mg/m², 第 1-36 天, 分次给药)、年龄调整的伊达比星(6-12 mg/m², 第 2、4、6 和 8 天)和 ATO (0.15 mg/kg, 第 9-36 天, 静脉输注 2 小时)1 个疗程诱导治疗。无论最初白细胞计数如何, 所有患者均接受泼尼松(1 mg/kg/天至少 10 天)以预防分化综合征。¹⁷³诱导期间最常见的 3 级或 4 级非血液学不良事件包括感染(76%; 包括发热性中性粒细胞减少症)、肝脏毒性(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。诱导后达到 CR 的患者接受 2 个疗程 ATRA 和 ATO 巩固治疗。维持治疗给药 2 年, 使用 ATRA、口服甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤治疗, 3 个月为一疗程, 共 8 个疗程。¹⁷³3 级或 4 级不良事件主要发生在诱导期间(如上所述); 巩固期间最常见的 3 级或 4 级事件(第 1 疗程)包括感染(19%)和肝脏毒性(12%), 巩固期未发生死亡事件。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 和无治疗失败生存率分别为 97.5% 和 88%。2 年 OS 率为 93%。¹⁷³该试验招募了 24 例根据 Sanz 标准定义为高危的患者。Sanz 风险组对 OS 无影响($P_{[\text{trend}]} = 0.17$), 但与无治疗失败生存率相关($P_{[\text{trend}]} = 0.03$)。这种相关性可能是由于分析方法所致, 在分析中包括了因拒绝治疗或过度毒性而退出研究的患者, 以及复发、死亡或未能实现分子学 CR 的患者。

在意大利-德国协作组的 III 期随机试验中, 对 ATRA 联合 ATO 诱导与 AIDA 方案治疗新诊断的低危或中危 APL 患者的疗效进行了比较($n = 162$; APL0406 研究)。¹⁵⁹A 组患者接受 ATRA (45 mg/m²) 加 ATO (0.15 mg/kg) 每天一次直至 CR, 随后每周接受 5 天 ATO, 共 4 周, 每 8 周为一个疗程, 共 4 个疗程; ATRA 每天一次, 共 2 周, 每 4 周为一个疗程, 共 7 个疗程。B 组患者接受标准 AIDA 诱导, 随后接受蒽环类药物方案联合 ATRA 巩固 3 个疗程, 之后接受含低剂量化疗和 ATRA 方案维持。¹⁵⁸此外, 所有患者均接受泼尼松(0.5 mg/kg/天, 诱导第 1 天开始直至诱导结束)以预防分化综合征。该研究的主要终点为 2 年 EFS 率。在可评估的患者($n = 156$)中, A 组和 B 组之间 CR 率无差异(100% 比 95%)。中位随访 34.4 个月后, A 组 2 年 EFS 率显著高于 B 组(97% 比 86%; 非劣



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

效性 $P < 0.001$; 优势 $P = 0.02$)。A 组 2 年 OS 率也显著高于 B 组 (99% 比 91% ; $P = 0.02$)。诱导治疗期间 B 组有 4 例患者死亡 (2 例死亡由分化综合征所致)。巩固期间 A 组和 B 组分别有 1 例、3 例患者死亡。在整个诱导和巩固期间, B 组持续超过 15 天的 3 级或 4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症频率显著高于 A 组。A 组 3 级或 4 级肝脏毒性发生率也显著高于 B 组 (63% 比 6% ; $P < 0.001$)。¹⁵⁹ 除疲劳严重程度外, 治疗组之间健康相关性生活质量结果无显著差异。ATRA 加 ATO 组诱导治疗后疲劳有所改善 ($P = 0.022$), 但第三次巩固时可以忽略不计 ($P = 0.660$)。¹⁷⁴ 该随机研究表明了 ATRA 加 ATO 方案与 AIDA 相比的非劣效性, 这样有可能在非高危 APL 患者的初始治疗方案中剔除化疗药物。

随机 III 期 AML 17 试验的数据在 235 例患者队列对 ATRA 加 ATO 与 AIDA 方案进行了比较。两组均接受 ATRA (45 mg/m²/d, 分次口服) 直至缓解或第 60 天, 之后患者服药 2 周后停药 2 周。¹⁷⁵ AIDA 组接受 4 个疗程巩固治疗: 第 1 疗程第 2、4、6 和 8 天, 静脉注射伊达比星 12 mg/m²; 第 2 疗程第 1 至 4 天, 静脉注射伊达比星 5 mg/m²; 第 3 疗程第 1 至 4 天, 予米托蒽醌 10 mg/m²; 最后一个疗程第 1 天, 予伊达比星 12 mg/m²。¹⁷⁵ ATRA 加 ATO 方案治疗组中, 第 1 疗程期间, 第 1 周第 1 至 5 天静脉注射 ATO 0.3 mg/kg, 第 2 至 8 周每周两次给予 0.25 mg/kg, 随后在第 2 至第 5 疗程期间, 第 2 至 4 周每周两次给药。高危患者可以接受初始剂量 GO 6 mg/m² (静脉注射给药)。与 AIDA 方案组比较, ATRA 加 ATO 组 4 年 EFS 较高 (91% 比 70% ; $P = 0.002$)、4 年形态学复发累积发生率较低 (1% 比 18% ; $P = 0.0007$), 但 4 年生存率无统计学差异 (93% 比 89% ; $P = 0.25$)。通过对整体功能的主要结果进行衡量, 高危和低危患者治疗组的生活质量相当 (效应值, 2.17 ; 95% CI, 2.79 - 7.12 ; $P = 0.39$)。¹⁷⁵ 然而, 试验数据可见 AIDA 组患者接受了更多支持性护理治疗且肝脏毒性更多见。治疗方案与之前的试验不同, ATO 剂量更高, 给药频率降为每周两次。尽管数据仅限于该项试验, 但 NCCN AML 专家组认识到, 对于难以到诊所就诊的患者而言, 这种替代给药方案可能更易于管理。

以上讨论的所有五种诱导方案均获得了极好结果。这些方案为: ATRA 加 ATO (0.15 mg/kg ; 仅高危患者加用伊达比星) ; ATRA 加柔红霉素

(50 mg/m², 每天一次, 共 4 天) 加阿糖胞苷 ; ATRA 加柔红霉素 (60 mg/m², 每天一次, 共 3 天) 加阿糖胞苷 ; AIDA ; 或 ATRA 加 ATO (0.3 mg/kg)。方案选择将受风险组、年龄和心血管风险的影响。NCCN AML 专家组建议根据临床试验建立的方案之一治疗 APL 患者 ; 重要的是, 患者应在方案的各个阶段始终使用一种疗法, 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。随着治疗方案的改进, 专家组强调, 无论危险分层如何, 在既定治疗中心接受治疗以监测和治疗不良事件都极为重要。指南中的建议根据以下情况细分: 1) 诊断时使用白细胞计数 (临界值 10,000/mcL) 进行风险分类 ; 2) 高危患者是否有心脏问题。

对于低风险患者 (白细胞计数 $\leq 10,000/\text{mcL}$), 专家组建议初始诱导使用 ATRA 加 ATO (0.15 mg/kg)¹⁵⁹ (1 类, 首选方案) ; 和 ATRA 加 ATO (0.3 mg/kg)¹⁷⁵ (1 类, 首选方案)。如果有禁忌或没有砷, 专家组推荐 AIDA¹⁵⁷ (1 类) ; ATRA 加单剂量 GO (9 mg/m², 第 5 天给药)¹⁷⁰ ; 或参加临床试验。

对于高危患者 (白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$), NCCN AML 专家组曾经推荐包含阿糖胞苷和 ATRA 加柔红霉素 (PETHEMA LPA 99 试验) 的方案而非 AIDA (APL 2000 试验), 因为前者 CR 和 3 年 OS 率较高。^{155,157} 为改善患者预后, 对 PETHEMA LPA 99 试验和 GIMEMA AIDA-0493 研究进行了改进, 在诱导 (LPA 2005)¹⁵⁷ 或巩固方案 (AIDA-2000)¹⁵⁸ 中纳入 ATRA 与阿糖胞苷组合。这两项研究的结果得到改善, 表明 ATRA 与阿糖胞苷的累加效应, 与蒽环类药物无关。APML4 试验显示了诱导方案中纳入 ATRA 和 ATO 的益处。与其他方案不同, APML4 试验在诱导期间不使用阿糖胞苷。根据这些研究, 专家组建议使用这些首选方案进行初始诱导: ATRA 和 ATO,¹⁷³ 或 ATRA 和 ATO 伴单剂量 GO (9 mg/m²¹⁶⁹ 或 6 mg/m²²¹⁷⁵, 可在第 1 天、第 2 天、第 3 天或第 4 天给药)。其他推荐方案包括 ATRA 加柔红霉素和阿糖胞苷^{153,155,156} ; 仅 AIDA¹⁵⁷ ; 或参加临床试验。对于存在心脏问题 (包括射血分数降低) 的高危患者, 专家组建议采用 ATRA 和 ATO 加单剂量 GO 行初始诱导 (9 mg/m² 第 1 天给药,¹⁶⁹ 或 6 mg/m² 第 1 天¹⁷⁵ 给药)。如果高危患者出现 QTc 延长迹象, 专家组建议采用 ATRA 和单剂

量 GO 进行初始诱导 (9 mg/m², 第 1 天给药)¹⁷⁰; ATRA 加柔红霉素和阿糖胞苷^{153,155}; 或单药 AIDA。¹⁵⁷

分化综合征发作突然、并发症严重, 导致频繁预防性使用地塞米松, 因为没有标志物可以预测其发生。专家组建议对于白细胞计数大于 10,000/mcL 的患者 (或接受 ATRA 加 ATO 诱导治疗的患者, 无论其白细胞计数如何) 预防性给予皮质类固醇, 以预防分化综合征。Lo-Coco 等人¹⁵⁹ 或 Iland 等人^{173,176} 定义的 ATRA 加 ATO 方案中使用泼尼松 0.5mg/kg 预防分化综合征, 但用药持续时间和减量计划不同。对于接受这些方案化疗且使用泼尼松预防后仍发生分化综合征的患者, 应停用泼尼松并以地塞米松 10 mg 每天两次替代 (请参见算法中的 *APL 支持治疗*)。如果使用非 ATO 方案, 可以接受两种类固醇方案之一, 但高危疾病可能略倾向地塞米松。虽然专家组建议使用预防性皮质类固醇, 但必须承认, 并非所有患者都需要使用皮质类固醇。一些机构可能支持降低使用皮质类固醇的阈值, 而不是默认预防性给药。应寻求与所选方案的一致性, 并进行更多研究以解决该问题。

APL 患者的巩固治疗

由于 ATRA 诱导分化作用的发生时间较常规化疗的细胞减少时间长, 因此在诱导后第 7 至 14 天对血液学缓解进行早期骨髓评估具有误导性, 可能导致过度治疗。血细胞计数恢复 (通常在诱导后 4 至 6 周) 前不建议进行骨髓评估。此时细胞遗传学分析通常正常, 但分子学缓解常需要至少巩固 2 个疗程。因此, 在血细胞计数恢复前不宜进行分子学缓解的第一次评估。在诱导治疗后血细胞计数恢复时, 患者应继续巩固治疗。对于低风险疾病患者; 如果患者在第 28-35 天出现血细胞减少, 推荐进行骨髓活检和穿刺, 以记录原始细胞清除率, 并评估骨髓是否受到抑制, 并确定是否应保留 ATRA 和 ATO 以恢复计数。但是, 如果此时血细胞计数已经恢复, 则可以考虑进行骨髓活检以记录缓解, 但这只是一种可选方案。对于高危疾病患者, 可考虑在诱导治疗后血细胞计数恢复且进入巩固治疗之前行 LP。¹⁷⁷ 很多巩固方案涉及心脏毒性药物的高累积剂量。因此, 在开始每个含蒽环类药物或米托蒽醌的巩固方案疗程之前评估患者心脏功能至关重要。采用 ATO 的巩固方案将需要监测 QTc 间期并优化电解质 (请参见算法中的 *APL 支持治疗和讨论中 APL 患者的支持治疗*)。根据包装说明书, 对于 QTc 大于

450 msec 的男性和大于 460 msec 的女性, 应开始矫正措施, 并在 ATO 治疗前行连续心电图 (ECG) 重新评估。¹⁷⁸

APL 巩固治疗的目标是持续分子学缓解。两项系列 PETHEMA 试验^{141,161,162} 形成了当前的风险模型, 将其数据用于构建后续试验以加大对高危组的治疗力度。第二项 PETHEMA 试验 (LPA 99) 中, 在三个基于蒽环类药物的巩固方案疗程中, 均加用 ATRA (45 mg/m²) 共 15 天。总体而言, 巩固阶段加用 ATRA 使复发率由 20% 降至 9%。¹⁶¹ 对于低危患者, 在 LPA 94 试验中, ATRA 方案组与无 ATRA 的类似治疗方案组相比, 复发率 (3% - 6%) 或 3 年 DFS 率 (93% - 97%) 无差异。¹⁶¹ 对于中危患者, 加用 ATRA 后复发率由 14% 降至 2.5%; ATRA 巩固的 3 年 DFS 率为 97%, 而历史对照组为 82%。¹⁶¹ 虽然高危患者加用 ATRA 可以改善复发率和 DFS 率, 但复发率 (26%) 和 3 年 DFS 率 (77%) 很明显。PETHEMA LPA 2005 研究中, 高危患者含蒽环类药物巩固方案中包括 ATRA 和阿糖胞苷二者。¹⁵⁷ 该高危组 3 年复发率降至 11% (与 LPA 99 研究中的 26% 相比), 3 年 DFS 和 OS 率分别为 82% 和 79%。为解决低危和中危患者如何在巩固治疗期间降低毒性的问题, LPA 2005 试验也开始通过减少米托蒽醌剂量 (第 2 疗程期间, 前 5 天剂量为由 10 mg/m²/天, 之后降为 10 mg/m²/天, 持续 3 天)、低危和中危组伊达比星剂量略减少 (第 1 疗程期间, 前 4 天剂量为 7 mg/m²/天, 之后降为 5 mg/m²/天, 持续 4 天, 第 3 疗程期间, 前 2 次给药剂量为 12 mg/m²/天, 之后改为 12 mg/m²/天, 给药 1 次)。根据低危和中危组的结果, 降低米托蒽醌剂量可以减少毒性并缩短住院时间, 同时保持抗白血病活性 (与 LPA 99 研究中低危和中危组的结果相比)。在 LPA 2005 研究评估的巩固方案中, 低危组和中危组之间 3 年累积复发率 (6% 比 6%)、3 年 DFS (93% 比 94%)、以及 3 年 OS 率 (96% 比 93%) 的结果相似。¹⁵⁷

意大利 GIMEMA 小组的 AIDA-2000 试验证实, 巩固方案中加入 ATRA 可显著改善预后, 尤其是对于高危患者; 高危组患者接受了含有 ATRA 和阿糖胞苷以及蒽环类药物的巩固方案。¹⁵⁸ 这项研究中, 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%。AIDA-2000 研究中, 低危和中危组被分解为单一类别, 并接受相同的

ATRA、米托蒽醌和伊达比星巩固方案(第1疗程 ATRA 45 mg/m² 共 15 天 + 伊达比星 5 mg/m² 共 4 天; 第2疗程 ATRA 共 15 天 + 米托蒽醌 10mg/m²/天, 共 5 天; 第3疗程 ATRA 共 15 天 + 伊达比星 12mg/m² 给药 1 次)。低危和中危组患者 6 年累积复发率为 11%; 该组的 6 年 DFS 和 OS 率分别为 86% 和 89%。¹⁵⁸

欧洲 APL 2000 试验中, 巩固治疗期间低危和中危(即“标危”)组患者随机接受柔红霉素加或不加阿糖胞苷(巩固期间无 ATRA), 加用阿糖胞苷后 2 年 EFS 率较高。¹⁶³ 该研究的长期随访显示, 与不含阿糖胞苷的方案相比, 标危患者加用阿糖胞苷使累积复发率显著降低(7 年复发率 13% 比 29%; $P = 0.0065$)、7 年 EFS 率升高(83% 比 65%; $P = 0.0029$)。¹⁷⁹ 尽管维持治疗期间持续服用 6-巯基嘌呤加甲氨蝶呤并间歇性接受 ATRA 治疗, 但未接受阿糖胞苷治疗的患者疗效较差。此外, 诱导和巩固期间接受阿糖胞苷治疗的所有高危患者其 7 年复发率、EFS 率和 OS 率分别为 7.1%、82.2% 和 87.6%, 结果较未使用阿糖胞苷治疗的标危患者略有改善。尽管欧洲 APL 2000 试验中, 所有研究组均使用单一蒽环类药物, 结果有一定局限性, 但该数据支持标危 APL 患者使用阿糖胞苷与蒽环类药物柔红霉素。

北美洲际组试验还侧重于达到缓解后直接将 ATO 纳入巩固方案, 从而降低巩固治疗期间的毒性。¹⁵⁶ 在该试验中, 与仅接受 2 个疗程 ATRA 加化疗的患者相比, 进入 CR 后立即随机接受 25 天 ATO(每周 5 天, 共 5 周)共 2 个疗程, 随后接受标准缓解后方案即另外 2 个疗程 ATRA 加柔红霉素的患者, 其 3 年 EFS 率显著升高(80% 比 63%; $P < 0.0001$), OS 结果改善(3 年 OS 率 86% 比 81%; $P = 0.06$)。加用 ATO 后, 3 年 DFS 率也显著升高(90% 比 70%; $P < 0.0001$)。在低/中危和高危疾病患者中观察到加用 ATO 的良好结果。¹⁵⁶ 值得注意的是, 高危组患者加用 ATO 后 DFS 结果与低/中危组观察到的 DFS 结果相似, 表明 ATO 可能有助于克服高危疾病对预后的不良影响。对于低危和中危组患者, 方案的总体结果似乎并不优于最近两项欧洲试验中使用的较不复杂的巩固方案, 但它似乎确实使高危疾病患者的生存率得到改善。然而, 北美组间方案的巩固期持续较长, 某些患者可能难以坚持。

法国 APL 2006 随机试验中, 对 ATO 在初治 APL 巩固治疗中的作用进行了评估: 标危患者(白细胞计数 $< 10,000/\text{mcL}$; ATO 与阿糖胞苷与 ATRA 比较, 巩固期间均与伊达比星联合给药)和高危患者(白细胞计数 $> 10,000/\text{mcL}$; 阿糖胞苷与 ATO + 阿糖胞苷比较, 巩固期间均与伊达比星联合给药)。^{180,181} 根据中期分析结果(中位随访, 22-24 个月), 所有方案 CR 率均超过 95% 且复发率低。然而, 在巩固阶段使用 ATO 导致骨髓抑制持续时间延长, 这需要改进方案以进一步降低患者接受 ATO 的化疗剂量。¹⁸⁰ 在第二次中期分析中, 唯一变化是第二个巩固疗程期间伊达比星剂量减少。该分析的数据显示, 所有组(共包括 347 例患者)CR 为 99.4%。¹⁸¹ 虽然所有三组的两年 EFS 和 OS 率均高于 95%, 但与艾司卡星加阿糖胞苷和伊达比星加 ATO 相比, AIDA 治疗组的骨髓抑制程度减轻而持续时间相似。¹⁸¹ 巩固治疗期间使用 ATO 或 ATRA 的潜在益处可能在于长期心血管并发症的风险较低, 且继发性骨髓增生异常的风险较低。

在澳大利亚/新西兰的 II 期 APLM4 研究中, 经 ATRA、伊达比星和 ATO 三药联合诱导后达到 CR 的患者接受 2 个疗程 ATO 和 ATRA 作为巩固治疗。¹⁷³ 接受巩固治疗的患者($n = 112$)均达到分子学缓解, 2 年 DFS 率为 97.5%。本研究中所有可评估患者的 2 年 OS 率($n = 124$)为 93%。¹⁷³ 如前所述, 在 III 期随机试验(APL0406 研究)中, 比较了 ATRA 联合 ATO 方案与 AIDA 方案对新诊断、低危或中危疾病 APL($n = 162$)患者的疗效。ATRA 加 ATO 组患者接受了巩固治疗: ATO 每周 5 天, 共 4 周, 每 8 周为一疗程, 共 4 个疗程; ATRA 每天一次, 共 2 周, 每 4 周为一疗程, 共 7 个疗程(A 组)。¹⁵⁹ AIDA 组(B 组)患者接受蒽环类方案联合 ATRA 巩固 3 个疗程, 之后接受低剂量化疗和 ATRA 方案维持。¹⁵⁸ 中位随访 31 个月, A 组 2 年 EFS 率显著高于 B 组(97% 比 86%; 非劣效性 $P < 0.001$; ATRA-ATO 优势 $P = 0.02$)。此外, A 组的 2 年 OS 也较长(99% 比 91%; $P = 0.02$), 治疗组之间 2 年 DFS(97% 比 90%; $P = 0.11$)或累积复发率(1% 比 6%; $P = 0.24$)无差异。¹⁵⁹

法国 APL 93 试验中, 白细胞计数大于 $10,000/\text{mcL}$ 的患者报告 CNS 复发率为 4%。APL 2000 试验中, 诱导治疗后血细胞计数恢复时, 高风险人群接受了 5 次 IT 化疗(甲氨蝶呤、阿糖胞苷和类固醇)。巩固期间(第 2 疗

程) 这些患者的阿糖胞苷给药剂量 (2 g/m^2) 也高于 APL 93 试验 (1 g/m^2)。APL 2000 试验中无 CNS 复发病例, 而 APL 93 试验中有 5 例复发。虽然 APL 2000 的原始治疗方案在第二个巩固疗程中使用 HiDAC, 一些研究者建议更早使用 HiDAC, 特别是未接受 IT 治疗预防 CNS 白血病的患者。

对于低危患者, 根据 APL0406 III 期随机试验中与 AIDA 方案比较的结果, NCCN AML 专家组首推 ATRA 加 ATO 方案。¹⁵⁹ 根据 AML 17¹⁷⁵ 试验, 额外给予 ATRA 加 ATO 方案也是一种选择。GIMEMA AIDA-2000 方案¹⁵⁸ 是另一种选择。但所有这三种方案均达到很好疗效。临床医生应注意在方案的各个阶段始终使用一种疗法, 医生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使用。

对于高危疾病患者, 首选巩固治疗包括 APML4 试验中使用的 ATRA 加 ATO,¹⁷³ 或 ATRA 和 ATO (如果因毒性停用 ATRA/ATO, 则加用单剂量 GO)。^{169,175} 其他推荐巩固方法包括法国 APL 2000 试验中使用的阿糖胞苷和柔红霉素¹⁶³; 2005 年 PETHEMA LPA 中使用的阿糖胞苷加 AIDA¹⁵⁷; 以及北美洲组间试验使用的 2 个疗程 ATO 后另外 2 个标准化疗周期。¹⁵⁶ 老年患者或肾功能不全患者在接受含阿糖胞苷的方案治疗时, 可能需要调整阿糖胞苷的剂量。^{155,156} 对于不能耐受蒽环类药物并接受 ATRA 和 ATO 诱导治疗的患者, 所报告的试验在诱导后继续重复循环这两种药物, 不使用蒽环类药物。^{167,168} 对于高危疾病和心脏问题 (如射血分数降低、QTc 延长) 患者, NCCN AML 专家组建议使用 ATO (0.15 mg/kg 或 0.3 mg/kg) 与 ATRA 进行巩固。^{169,175} 如果由于毒性而停用 ATRA 或 ATO, 则可考虑单剂量 GO (9 mg/m^2) 每 4 至 5 周给药一次, 直至 CR 后 28 周。如果患者接受 ATRA 和 GO 诱导治疗, 则巩固治疗应继续使用 ATRA 和 GO。¹⁷⁰ 如前所述, 专家组建议在方案的各个阶段始终使用一种疗法, 医生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使用。

一般建议 APL 高危患者巩固治疗期间行 4 至 6 次鞘内 (IT) 化疗。IT 化疗可能包括甲氨蝶呤与阿糖胞苷单药交替给药或与糖皮质激素联合给药; 选择单药还是联合给药可能因临床情况和机构实践而异。IT 治疗通常在诱导治疗

完成时开始, 后续巩固治疗开始及血细胞计数恢复时进行。大剂量阿糖胞苷疗程期间可以略去 IT 化疗。

APL 患者巩固后或维持治疗

巩固治疗后, 采用 RT-PCR 技术评估患者骨髓样品是否达到分子学缓解。对于 PCR 阴性的患者, 可能合理的方法是给予 ATRA 维持治疗, 疗程 1 至 2 年, 可与 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合给药。几项早期试验显示 ATRA 单独给药或联合用药维持治疗的患者 RFS 更佳, 因此得出 ATRA 维持方案建议。法国 APL 93 试验中, 符合条件的患者 ($n = 289$) 随机接受四种不同的维持方案: 无维持, 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤持续化疗, ATRA 间断给药, 以及 ATRA 与 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合治疗。¹³⁸ 结果表明, 持续化疗组 (11.5% , 无化疗组为 27%) 和 ATRA 组 (13.5% , 无 ATRA 组为 25%) 2 年复发率下降。接受 ATRA 联合化疗维持治疗的患者, 其 2 年复发率估计为 7.4% , 表明该联合方案有累加获益。持续化疗 (92% , 无化疗组为 77%) 和 ATRA (87% , 无 ATRA 组为 82%) 2 年 EFS 率也有所改善; 接受 ATRA 联合化疗的患者 2 年 EFS 率为 93% 。¹³⁸ APL 93 研究的长期随访结果表明, ATRA 间断给药和持续化疗的维持治疗具有良好效果, 且 2 种方式具有累加效应。无维持、ATRA 单药、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% ($P < 0.001$)。¹⁵⁴ 高危 (白细胞计数 $> 5000/\text{mcL}$) 患者似乎因维持治疗获益最多。高危患者无维持、ATRA 单药、持续化疗和 ATRA 联合化疗的 10 年累积复发率分别为 68% 、 53% 、 33% 和 21% ($P < 0.001$)。在较低危疾病患者中, 10 年复发率无统计学显著差异, 但复发率由 29% (无维持治疗) 降至 11.5% (ATRA 联合化疗)。整体而言, 无维持、ATRA 单药、持续化疗和 ATRA 联合化疗的 10 年 OS 率分别为 74% 、 88% 、 93% 和 94% ($P < 0.001$)。¹⁵⁴

第一项北美洲组间试验表明, 接受维持 ATRA 治疗患者的 DFS 结果优于无维持治疗者。¹⁵³ 该试验中, 患者随机分配接受柔红霉素加阿糖胞苷或 ATRA 单药诱导治疗, 随后进行第二次随机化, 接受 ATRA 维持治疗或无维持治疗 (仅观察)。巩固疗法包括第 1 疗程使用初始诱导治疗方案, 第 2 疗程使用柔红霉素和 HiDAC 方案。4 个随机组 (化疗诱导加观察、化疗诱

导加 ATRA 维持、ATRA 诱导加观察、ATRA 诱导加 ATRA 维持) 的 5 年 DFS 率分别为 16%、47%、55% 和 74%。¹⁵³ 因此, 在诱导和维持期间加用 ATRA 似乎使长期缓解持续时间得以改善。应该注意的是, 上述北美洲组间试验中, 在随机化至维持治疗之前未对患者分子学缓解状态进行评估。

日本 APL 97 随机研究中, 评估了强化维持治疗对巩固治疗后达到分子学缓解的 APL 患者的作用, 并与仅观察患者的结果进行比较 (n = 175)。¹⁸² 化疗维持组与观察组之间估计 6 年 DFS 无显著差异 (63% 比 80%)。事实上, 维持组估计 6 年 OS 显著降低 (86% 比 99%; $P = 0.014$), 研究者认为这是因为化疗维持可能导致继发性恶性肿瘤并对后续 (二线) 治疗反应有影响。¹⁸²

AIDA 0493 试验的数据表明, 对于巩固治疗结束时达到分子学缓解 (PCR 阴性) 的患者, 维持治疗 (即 6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合化疗, ATRA 单药或 ATRA 联合化疗) 无长期益处。¹⁸³ 该试验中, 巩固治疗期间未给予 ATRA。上述研究并未显示巩固治疗后达到分子学缓解的患者接受维持治疗的长期益处。需要进一步随机试验数据来解决维持治疗问题。III 期协作组试验 (SWOG 0521) 旨在探讨低危 APL 患者是否需要维持治疗 (ATRA、6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤联合)。该试验中, 患者接受 ATRA、柔红霉素和阿糖胞苷诱导治疗, 后接受 ATO、ATRA 和柔红霉素巩固治疗。然后患者随机分为接受维持治疗或不进一步治疗 (仅观察)。未观察到维持治疗的益处。¹⁸⁴ 维持治疗的益处可能取决于诱导和巩固治疗期间所使用的方案。因此, 重要的是将维持治疗与已证实有益的治疗方案相结合。

应在巩固治疗完成时行血液样品 RT-PCR 检查, 以评估分子学缓解。治疗医师可以自行决定个体患者的适当监测频率。建议在维持治疗期间进行定期监测, 为期长达 2 年, 以检测高危疾病患者、60 岁以上患者或在巩固治疗期间长期中断的患者、或接受维持治疗但无法耐受维持的患者是否发生分子学复发。临床经验表明, 在巩固治疗结束时达到分子学缓解状态的低危疾病患者的复发风险很低, 在临床试验环境之外可能没有必要进行监测。在目前的检测灵敏度/特异性水平, 如果 PCR 由阴性转为阳性状态, 应在 2 至 4 周内由可靠的实验室通过血液样品确认。如果第二次检测结果阳性证实分子

学复发, 则应对患者进行复发性疾病治疗 (请参见 APL: 算法中的复发治疗)。如果第二次检测结果呈阴性, 则可以考虑维持治疗并频繁监测 (例如每 2-3 个月监测一次), 最长 2 年, 以确保患者保持 PCR 阴性。应在同一实验室进行检测, 以保持灵敏度一致。对于发生血细胞减少且 RT-PCR 阴性的患者, 建议骨髓穿刺以评估是否有新的细胞遗传学异常, 因为 APL 治疗后可能发生继发性 MDS 和 AML。

复发 APL 的管理

对于在巩固治疗结束时未达到分子学缓解或随后发生分子学或形态学复发的患者, 推荐使用 ATO。血液学复发患者采用 ATO 单药治疗, CR 率达到 80% 至 90%, 70% 至 80% 的复发患者实现分子学缓解。^{165,185-187} 对 ATRA 联合化疗一线治疗后复发的 APL 患者 (n = 23) 进行回顾性分析表明, 采用含 ATO 的再诱导方案治疗 (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% 患者实现血液学 CR, 83% 实现分子学缓解。¹⁸⁸ ATRA 和 ATO 似乎具有协同作用, 巩固治疗期间未接受 ATRA 的患者可以考虑二者联合给药。¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ 然而, 在一项复发 APL 患者 (n = 20) 的小型随机研究中, 对于所有之前接受过含 ATRA 化疗的患者, 与单用 ATO 相比, ATO 加 ATRA 并未使疗效改善。¹⁸⁹ 对于在初始诱导和/或巩固治疗期间使用 ATO 方案治疗后复发的患者, ATO 再治疗的作用仍然未知。对少数患者的回顾性分析表明, ATO 单药 (n = 14) 一线治疗复发后, 患者再次接受 ATO 联合 ATRA (加或不加蒽环类药物) 治疗, 第二次 CR 率为 93% (血液学 CR 和分子学缓解)。¹⁸⁸

对于 ATRA 和 ATO 一线治疗达到首次 CR 后早期 (< 6 个月) 复发、既往无蒽环类抗生素暴露的 APL 患者, 建议使用基于蒽环类药物的方案 (ATRA 加柔红霉素和阿糖胞苷^{153,155,156}; 以及单独使用 AIDA¹⁵⁷)。对于 ATRA 和含蒽环类药物方案一线治疗达到首次 CR 后早期 (< 6 个月) 复发或既往无 ATO 暴露的患者, 建议患者接受 ATO ± ATRA ± 单剂量 GO, 直至细胞计数恢复、骨髓确认缓解。对于含 ATO 方案治疗后晚期 (≥ 6 个月) 复发的患者, 建议复发后接受 ATO ± ATRA ± 单剂量 GO/蒽环类药物一线治疗。巩固治疗第 1 疗程结束后, 如果患者未达到分子学缓解, 则建



议行相合的同胞或替代供体(半相合、无关供体或脐带血)HCT或参加临床试验。建议在砷剂治疗结束后至少2至3周检测,以避免假阳性。

对复发性APL患者进行的一项小型II期试验中,对使用ATO进行诱导和巩固、随后HiDAC化疗并行自体HCT后收获外周血造血细胞进行了评估。¹⁹⁰该研究纳入了年龄为18至65岁之间的35例患者(16例血液学复发,9例分子学复发)。1年后的EFS为77%(90%CI,63%-86%)。中位随访时间为4.9年(范围为0.3至6.3年),5年EFS为65%,5年OS为77%,估计无治疗失败生存率为59%。¹⁹⁰数据表明,这种序贯治疗方案可使改善结果持续时间更长。

欧洲APL组进行的回顾性分析表明,第二次血液学缓解后(主要采用含ATRA的方案)接受HCT治疗的患者,自体HCT($n=50$)的结果优于同种异体HCT($n=23$)。自体HCT治疗患者与同种异体HCT患者之间,7年RFS(79%比92%)和EFS(61%比52%)率未达到统计学意义;但自体HCT的7年OS率显著高于同种异体HCT(60%比52%; $P=0.04$)。¹⁹¹在接受PCR阴性自体移植的患者中,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,但同种异体HCT组治疗相关死亡率高于自体HCT组(39%比6%),使其OS降低。¹⁹¹

第二项研究同样表明,该人群自体移植的生存率优于同种异体移植。¹⁹²Chakrabarty等人¹⁹²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。自体移植和同种异体移植受者的5年DFS分别为63%(范围49%-75%)和50%(范围44%-57%)。虽然DFS无统计学意义($P=0.1$),但OS确实存在统计学显著差异($P=0.002$)。自体移植和同种异体移植受者的OS分别为75%(范围63%-85%)和50%(范围48%-61%)。作者认为此获益是由于接受同种异体移植患者的治疗相关死亡率(30%)高于自体移植受体(2%)。

应该注意的是,在ATO治疗时代,关于APL复发后自体 and 同种异体HCT的作用仅存在回顾性研究的有限证据。复发性疾病患者使用ATO治疗方案治疗后的最佳巩固策略仍有待确定。¹⁹³在一项小型回顾性研究中,对复

发APL患者接受含ATO诱导和巩固方案治疗后,进一步接受自体HCT巩固治疗或ATO(加或不加ATRA)维持(无自体HCT)的结果进行了比较。¹⁸⁸在该分析中,所有患者在接受含ATO方案诱导和巩固治疗后获得了第二次分子学缓解;随后,14例患者接受了自体HCT治疗,19例患者选择了含ATO的维持治疗方案。自体HCT巩固的5年EFS率(83%比34.5%; $P=0.001$)和OS率(100%比38.5%; $P=0.001$)显著高于含ATO的维持治疗。¹⁸⁸作者得出结论,复发后获得分子学缓解的患者自体HCT巩固治疗优于仅含ATO方案的维持治疗。ELN登记处的结果数据显示,第二次CR期接受移植和未移植患者的3年OS分别为80%和59%($P=0.03$)。¹⁹⁴

在临床试验或同情性使用情况下,GO是复发性APL的潜在治疗选择。2010年,该药物的自愿停药基于对AML成年患者(18-60岁)随机试验的中期数据,该试验对阿糖胞苷和柔红霉素加或不加GO的诱导方案进行了比较,结果无改善,且GO组早期死亡率出现小幅但显著升高。¹⁹⁵该试验的后续结果最终表明两组之间总体死亡率无差异。¹⁹⁶自该药退出市场以来,研究表明GO对特定患者群体具有显著效果。因此,GO已被重新批准用于AML。仅少数患者群体发生APL,因此研究无法招募足够患者参加合适试验,使得评估GO益处更为困难。必须权衡GO的益处与不良事件的可能性。在给予GO时,临床医生应告知患者可能出现肝窦阻塞综合征并发症。

小部分复发APL患者存在CNS复发。^{197,198}因此,对于第二次形态学缓解的患者,应考虑使用IT疗法进行CNS预防。如果患者无大剂量治疗禁忌症,则二线治疗后达到分子学缓解的患者应该考虑自体HCT。接受复发性疾病治疗但疾病仍持续的患者,应考虑同种异体移植。对于有HCT禁忌症的第二次CR患者,在没有合适临床试验情况下,建议继续接受ATO治疗6个疗程。

APL患者的支持治疗

在治疗APL患者时应考虑具体的支持性护理问题。APL治疗通常导致一系列症状和生理异常,包括液体潴留、呼吸困难、发作性低血压、肺部浸润,

以及现在称为“分化综合征”的肺部或心包积液。接受含 ATRA 方案治疗的初治患者中, 约 15% 至 25% 发生该综合征。^{199,200} 患者可能在 ATRA 或 ATO 单药或联合治疗的早期开始发生分化综合征。这些患者出现发热, 常伴有白细胞计数迅速升高 (> 10,000/mcL)。应密切监测患者是否有缺氧以及肺部浸润或胸腔积液发生。分化综合征和出血是诱导治疗期间死亡的主要原因。早期识别和迅速给予皮质类固醇是治疗这种并发症的关键因素。一些研究报告, 高白细胞计数的患者预防性使用皮质类固醇后死亡率和发病率降低。^{161,201} Kelaidi 等人²⁰² 对参加 APL 93 和 APL 2000 试验的高白细胞计数 (> 10,000/mcL) 患者的结果进行了评估。²⁰² 这两项试验的根本区别在于 APL 2000 患者使用地塞米松 (第 1 天开始每 12 小时给予 10 mg)。分化综合征的早期死亡率从 APL 93 试验中的 8/139 例患者 (6%) 降至 APL 2000 试验中的 2/133 例患者 (1.5%)。

APL 患者出现发热、白细胞计数升高超过 10,000/mcL、呼吸急促、低氧血症和胸膜或心包积液等症状时, 应高度怀疑分化综合征。需要密切监测这些患者的容量超负荷和肺部状态, 且应在呼吸受损的最初体征或症状 (即缺氧、肺部浸润、心包或胸腔积液) 出现时即开始使用地塞米松。NCCN AML 专家组建议给予地塞米松 10 mg 每天两次治疗, 疗程 3 至 5 天, 然后在 2 周内逐渐减量 (请参见算法中的 *APL 支持治疗原则*)。在最初的急性症状期可能需要暂停 ATRA, 症状消退时可恢复给药。据报道, 分化综合征风险增加的其他因素包括体重指数高和年龄大于 40 岁。对于分化综合征发生风险高 (白细胞计数 > 10,000/mcL) 的患者, 开始予皮质类固醇预防, 第 1 天起给予泼尼松 (0.5 mg/kg) 或每 12 小时给予地塞米松 10 mg (请参见算法中的 *APL 支持治疗原则*)。类固醇应在数天内逐渐减量。建议预防方案遵循所使用的特定治疗方案。澳大利亚/新西兰的一项研究显示, 对 AIDA 为基础的诱导方案中加入 ATO (II 期 APML4 试验) 进行了评估, 无论初始阶段白细胞计数如何, 所有患者均接受泼尼松 (1 mg/kg/天, 至少 10 天) 治疗以预防分化综合征 [请参见算法中的 *APL 诱导治疗 (高危)*]。¹⁷³ 意大利德国协作组研究 (III 期 APL0406 试验) 中, 对 ATRA 联合 ATO 与 AIDA 方案进行了评估, 患者从第 1 天开始接受泼尼松预防 (0.5 mg/kg/天) 直至诱导治疗结束 [请参见算法中的 *APL 诱导治疗 (低危)*]。¹⁵⁹ 如果患者出现分化综合征, 建议将泼尼松改为地塞米松 10 mg 每 12 小时给药,

直至血细胞计数恢复或分化风险减轻。^{157,159} 在分化综合征难以治疗的情况下, 针对白细胞增多, 专家组推荐以下细胞减少策略: 羟基脲、葱环类药物和 GO。

由于白血病生物学的差异, 对高白细胞计数 APL 患者通常不采用白细胞去除术治疗。然而, 在白细胞淤滞可能危及生命而其他治疗无效情况下, 可以谨慎考虑白细胞去除术。

由于凝血功能障碍在 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应评估凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和纤维蛋白原浓度至关重要。通过积极输血支持使血小板计数维持于 50,000/mcL 或更高、输注冷沉淀物和冰冻血浆替代纤维蛋白原使其水平维持于 150 mg/dL、使凝血酶原时间和部分凝血活酶时间维持接近正常, 从而控制临床凝血功能障碍。临床凝血功能障碍患者需要每天监测直至缓解。鉴于 APL 诊断时的凝血风险, 应避免包括白细胞去除术和/或中心置管在内的侵入性手术。如果可能, 在凝血病得到充分控制之前, 可使用外周血样进行 APL 诊断, 从而尽可能减少出血并发症风险。

ATO 治疗可延长 QT 间期, 使患者易发生室性心律失常。因此, 在开始治疗之前, 建议行 ECG 检查评估 QT 间期。建议治疗期间对老年患者进行常规监测 (如每周一次)。治疗前和治疗期间还应监测血清电解质, 以保持电解质在正常值中间或上限范围内。ATO 治疗期间应避免可使 QT 间期延长的其他药物, 以尽量减少心律失常风险。如果患者 QTc 绝对间期大于 500 毫秒, 应在诱导治疗期间的每周以及缓解后治疗的每个疗程开始之前重新进行评估。心脏病学会诊可能适合 Qtc 延长和 QTcF 校正不可用的患者。²⁰³

APL 患者诱导期间不推荐使用生长因子, 因为它们可能使反应评估复杂化并增加分化综合征的风险。没有证据表明巩固期间使用生长因子对长期结果有正面或负面影响。然而, 特定病例在巩固期间可考虑生长因子, 包括危及生命的感染、或存在败血症的体征/症状时, 以试图缩短中性粒细胞减少的持续时间。

急性髓系白血病的治疗

大多数 AML 的初始治疗取决于年龄、既往骨髓增生异常或细胞毒性治疗史以及体能状态。尽管核型和分子标志物是 DFS 结果的有力预测因子, 但大多数情况下获得此信息之前即已开始诱导化疗。传统诱导化疗的目的是使白血病负荷大幅下降并恢复正常造血功能。在制定治疗计划的早期阶段, 可以转诊到姑息治疗进行会诊。^{204,205}

AML 患者诱导化疗建议考虑将 60 岁作为治疗分歧点。这是因为 60 岁以上患者不良细胞遗传学和既往骨髓增生异常的发病率和多药耐药发生率较高, 以及影响患者耐受强化治疗能力的共病频率增加。²⁰⁶ 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%, 因此大量机会可以进行涉及这两个患者人群创新性临床试验。该指南分别针对年龄大于或小于 60 岁的患者提出建议。

60 岁以下 AML 患者的管理

诱导治疗

60 岁以下患者的标准诱导方案以阿糖胞苷和蒽环类药物为基础。历史上大多数大型协作组试验中, 最常用的蒽环类药物为柔红霉素, 剂量为 45 至 60 mg/m², 每天给药一次, 共 3 天。伊达比星在细胞内停留时间较长, 剂量为 12 mg/m², 每天给药一次, 共 3 天, 缓解率与之相当, 而第 15 天时需要额外治疗以达到缓解的患者较少。在输注阿糖胞苷和蒽环类药物的大多数大型协作组试验中, 50 岁或 50 岁以下患者的 CR 率始终维持在 60% 至 70% 范围内。最近的研究已根据细胞遗传学和分子学异常纳入了靶向策略, 目前 AML NCCN Guidelines 根据这些细胞遗传学风险组对治疗策略进行了概述。

风险分层的治疗策略

良好风险细胞遗传学

诱导过程中阿糖胞苷和蒽环类药物的剂量: 一项来自 ECOG 的大型随机 III 期研究 (E1900) 报告称, 对于 60 岁以下初治 AML 患者, 柔红霉素 90 mg/m² 每天一次给药共 3 天 (n = 327) 的 CR 率 (71% 比 57% ;

$P < 0.001$) 和中位 OS (24 比 16 个月; $P = 0.003$) 显著高于柔红霉素 45 mg/m² 每天一次给药共 3 天 (n = 330)。²⁰⁷ 但亚组分析证明, 大剂量柔红霉素的生存获益仅限于具有良好和中危细胞遗传学特征 (中位 OS, 34 比 21 个月; $P = 0.004$) 和 50 岁以下的患者 (中位 OS, 34 比 19 个月; $P = 0.004$)。不良细胞遗传学患者的生存结果很差, 两个治疗组的中位 OS 仅为 10 个月。²⁰⁷ 在 E1900 试验更新中, 对于 50 岁以下的患者, 大剂量柔红霉素的缓解率持续高于标准剂量柔红霉素 (HR, 0.66; $P = 0.002$)。²⁰⁸ 无论细胞遗传学风险状况如何, 均可见这种获益。此外, *FLT3*-ITD、*DNMT3A* 和 *NPM1* 突变 AML 患者的 OS 均有改善。50 至 60 岁 *FLT3*-ITD 或 *NPM1* 患者也因高剂量柔红霉素治疗而获益。²⁰⁸ 之前的一项欧洲试验在 50 至 70 岁患者中对伊达比星 12 mg/m² 每天一次共 3 或 4 天与柔红霉素 80 mg/m² 每天一次共 3 天进行了比较, 其 CR 率分别为 83%、78% 和 70% ($P = 0.04$)。²⁰⁹ 治疗组之间的复发率、EFS 或 OS 结果无差异。

对 29 项比较伊达比星与柔红霉素的随机对照试验 (RCT) 进行了系统回顾和荟萃分析, 结果表明,²¹⁰ 与柔红霉素相比, 伊达比星的缓解率较低 (RR, 0.81; 95% CI, 0.66 - 0.99; $P = 0.04$), 但早期死亡或总体死亡率方面未观察到差异。此外, 仅当柔红霉素和伊达比星之间的剂量比小于 5 时才能观察到这种益处。大剂量柔红霉素和伊达比星治疗的 5 年生存率均在 40% 和 50% 之间。²¹⁰

研究表明, 柔红霉素 60 mg/m² 剂量可以与 90 mg/m² 同样有效且毒性较低。Burnett 等人²¹¹ 的一项研究在 1206 例多为 60 岁以下的患者中对这两种剂量进行了比较。CR 无差异 (73% 比 75%; OR, 1.07; 95% CI, 0.83 - 1.39; $P = 0.60$)。接受 90 mg/m² 的患者 60 天死亡率较高 (10% 比 5%; HR, 1.98; 95% CI, 1.30-3.02; $P = 0.001$), 但 2 年 OS 相似 (59% 比 60%; HR, 1.16; 95% CI, 0.95-1.43; $P = 0.15$)。²¹⁰ 值得注意的是, 所有患者在第 1、3 和 5 天接受了第二疗程化疗, 其中包括额外的柔红霉素 (50 mg/m²), 这可能会减轻 90 mg/m² 柔红霉素剂量的影响。

CD33-阳性 AML: GO 是人源化抗 CD33 单克隆抗体, 与细胞毒性药物卡奇霉素结合,²¹² 基于首次复发老年成人患者单臂 II 期试验数据, 于 2000

年首次获准用于 AML 单药治疗。²¹³2010 年, 该药物的自愿停药基于对 AML 成年患者 (18-60 岁) 随机试验的中期数据, 该试验对阿糖胞苷和柔红霉素加或不加 GO 的诱导方案进行了比较, 结果无改善, 且 GO 组早期死亡率出现小幅但显著升高。¹⁹⁵ 该试验的后续结果最终表明两组之间总体死亡率无差异。¹⁹⁶ 自该药退出市场以来, 研究表明 GO 对特定患者群体具有显著效果。在 MRC AML 15 试验中, 以 ≤60 岁的初治 AML 患者 (n = 1,113) 为对象, 对三种诱导方案, 包括柔红霉素 (50 mg/m², 第 1、3 和 5 天) 和阿糖胞苷 (100 mg/m², 第 1-10 天, 每 12 小时给药一次) 加用 GO (3 mg/m², 诱导第 1 天) 的疗效和安全性进行了评估。²¹⁴ 加用 GO 耐受性良好, 接受或未接受 GO 组之间的 RFS 或 OS 率无差异。化疗加用 GO 后, 预计具有良好风险细胞遗传学的患者有显著获益, 中等风险细胞遗传学患者有获益趋势。²¹⁴ 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, 在常规诱导治疗中加入 GO (包括替代给药方案) 也有生存获益。²¹⁵ 基于对这些研究及其他研究的回顾 (请参见 *60 岁以上 AML 患者的管理*), GO 于 2017 年 9 月获准用于治疗新诊断的 CD33 阳性 AML 成人患者。

在 MRC AML 15 试验中, 年龄较小的初治 AML 患者 (中位年龄 49 岁) 随机分组接受两种诱导疗程: 1) 柔红霉素和阿糖胞苷 (DA) 联合或不联合依托泊苷 (ADE; n = 1983); 或 2) 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) 比较。²¹⁶ 在第一个诱导疗程中, DA 和 FLAG-Ida 组的患者随机分配到单剂量 GO (3 mg/m²)。²¹⁶ 如果良好和中等风险疾病患者在第 1 疗程接受 2 个 FLAG-Ida 诱导疗程和 GO 治疗, 然后接受 2 个疗程的 HiDAC 治疗, 则缓解后的 8 年生存率为 72% (良好风险, 95%; 中等风险, 63%)。²¹⁶

KIT 突变 AML: 越来越多研究正在评估携带 *KIT* 突变的 CBF-AML 患者在 AML 治疗中加用达沙替尼 (一种 TKI) 的作用。^{217,218}

中等风险细胞遗传学

FLT3 阳性 AML: 大多数 *FLT3* 突变 AML 病例发生在中等风险细胞遗传学患者。新出现的数据显示, 新诊断的 *FLT3* 突变阳性 AML 患者在标准化疗

中加入米哌妥林作为初步治疗时, 其生存率有所提高。²¹⁹⁻²²¹ 因此, 2017 年其取得突破性进展并获 FDA 批准。在 CALGB 10603/RATIFY 联盟试验中, 年龄在 18 至 59 岁之间、新诊断的 *FLT3* 突变阳性 AML (ITD 或 TKD) 患者 (n = 717) 随机分组, 接受标准阿糖胞苷治疗 (200 mg/m², 连续静脉滴注, 每天一次, 共 7 天) 和柔红霉素 (60 mg/m², 第 1 至 3 天) 与安慰剂或米哌妥林 (50 mg, 每天两次, 第 8 至 21 天)。²²¹ 如果在第 21 天观察到骨髓残留疾病, 则患者接受第二个疗程盲法治疗。达到 CR 的患者接受 4 次 28 天为一疗程的 HiDAC (3 g/m², 第 1、3 和 5 天, 每 12 小时一次) 加安慰剂或米哌妥林 (50 mg, 每天两次, 第 8-21 天), 然后接受为期一年的安慰剂或米哌妥林 (50 mg, 每天两次) 维持治疗。²²¹ 米哌妥林组的中位 OS 为 74.7 个月 (95% CI, 31.5 - 未达到 [NR]), 而安慰剂组为 25.6 个月 (95% CI, 18.6-42.9) ($P = 0.009$)。²²¹ 与安慰剂组相比, 接受米哌妥林标准诱导和巩固治疗的患者, 其 OS (死亡率 HR, 0.78; $P = 0.009$) 和 EFS (事件或死亡的 HR, 0.78; $P = 0.002$) 显著改善。²²¹

一些研究表明, 对于中等风险细胞遗传学患者以及 *FLT3*-ITD 突变阳性 AML 患者, 与较小剂量柔红霉素 (45 或 60 mg/m²) 相比, 较大剂量 (90 mg/m²) 使 CR 和生存率显著增加。^{222,223} 一项 III 期研究以新诊断的 AML 年轻成人患者 (年龄范围为 15-65 岁) 为对象, 对伊达比星 (12 mg/m², 连续 3 天) 和大剂量柔红霉素 (90 mg/m², 连续 3 天) 与标准阿糖胞苷诱导治疗进行了比较。结果表明, 大剂量柔红霉素与 *FLT3*-ITD 突变阳性 AML 患者 OS 和 EFS 率较高有关。²²⁴ 然而, 这些研究不包括米哌妥林。

治疗相关性 AML 或前驱 MDS/CMML 或 AML-MRC

虽然大多数 AML 病例为原发性, 但继发性 AML 和治疗相关性 AML 约占所有 AML 病例的 25%, 且与不良预后相关。^{225,226} 越来越多的数据证明, 使用 5:1 摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素双药物脂质体制剂 (CPX-351) 作为一线治疗, 可使继发性 AML 老年患者的生存率提高。²²⁷⁻²²⁹ 在 II 期试验中, 新诊断的 AML 老年 (年龄 ≥60 岁) 患者 (n = 126) 按 2:1 比例随机分配接受一线 CPX-351 或阿糖胞苷和柔红霉素常规治疗 (7+3 方案)。²²⁸ 与标准 7+3 方案相比, CPX-351 缓解率更高 (CPX-351, 66.7% 比 7+3,



51.2% , $P = 0.07$) , 但 EFS 和 OS 的差异无统计学意义。²²⁸对继发性 AML 亚组的计划分析表明, CPX-351 与较高的 CR 率相关 (57.6% 比 31.6% ; $P = 0.06$) 。²²⁸ 这些结果促进了一项随机 III 期研究的进行, 该研究以 60-75 岁新诊断的继发性 AML 患者 ($n = 309$) 为对象, 对 CPX-351 与阿糖胞苷和柔红霉素常规给药 (对照组) 的疗效和安全性进行了比较。²²⁹ 中位随访时间 20.7 个月, 与对照组相比, CPX-351 使 OS 显著改善 (中位数, 9.56 比 5.95 个月 ; HR, 0.69 ; 95% CI, 0.52-0.90 ; $P = 0.003$) 。²²⁹ CPX-351 还使总缓解率 (47.7% 比 33.3% ; $P = 0.016$) 和 CR (37.3% 比 25.6% ; $P = 0.04$) 显著升高。CPX-351 和对对照组最常报告的 3 至 5 级不良事件为发热性中性粒细胞减少症 (68.0% 比 70.9%) 、肺炎 (19.6% 比 14.6%) 和缺氧 (13.1% 比 15.2%) 。²²⁹

针对中等或低风险细胞遗传学的其他方案

含 HiDAC 的方案: 使用 HiDAC 作为诱导治疗仍存争议。

EORTC-GIMEMA AML-12 试验的最新研究表明, HiDAC (3 g/m², 第 1、2、5 和 7 天每 12 小时给药) 可使 46 岁以下患者的预后得到改善。²³⁰ 该研究将 1900 例 15 至 60 岁之间的患者随机分为两组, 即 HiDAC 和标准剂量阿糖胞苷 (SDAC ; 100 mg/m²/d, 连续输注, 共 10 天) 。两组还给予柔红霉素 (50 mg/m²/天, 第 1、3 和 5 天) 和依托泊苷 (50 mg/m²/天, 第 1-5 天) 。中位 6 年随访数据表明, OS 接近统计学显著性 (HiDAC, 42.5% 比 SDAC, 38.7% ; $P = 0.06$) , 以 46 岁为截止值按年龄分层时, 与 46 岁或以上的患者相比 (HiDAC, 32.9% 比 SDAC, 33.9% ; $P = 0.91$) , 较年轻患者队列获益明显 (HiDAC, 51.9% 比 SDAC, 43.3% ; $P = 0.009$) 。其他因 HiDAC 治疗而获益的人群为高危患者, 包括具有非常不良风险的细胞遗传学异常和/或 *FLT3*-ITD 突变或继发性 AML 患者。接受 HiDAC (12.4%) 与 SDAC (0.5%) 治疗后 3 级或 4 级毒性无显著增加, 结膜炎例外 (2-3 级) 。不良事件发生率相当 (SDAC, 67.6% 比 HiDAC, 66.2%) 。CR 患者接受柔红霉素和阿糖胞苷巩固治疗一个疗程 (500 mg/m², 每 12 小时一次共 6 天) , 随后行 HCT。²³⁰

20 年前最初在 2 个大型协作组试验中对诱导期间 HiDAC 治疗进行了探索。在澳大利亚白血病研究组试验中, ^{231,232}60 岁以下患者随机分组

($n = 301$) 接受 HiDAC (3 g/m², 第 1、3、5 和 第 7 天每 12 小时给药一次, 共 24 g/m²) 或标准阿糖胞苷治疗 (100 mg/m², 连续静脉输注, 每天一次, 共 7 天) , 两组患者均接受柔红霉素 (50 mg/m², 第 1-3 天) 和依托泊苷 (75 mg/m², 每天一次, 共 7 天) 。两组 CR 率相等 (分别为 71% 和 74%) , 而观察到的 HiDAC 组 5 年 RFS 率显著更高 (48% 比 25% ; $P = 0.007$) 。²³² 两个治疗组的患者仅接受标准剂量阿糖胞苷、柔红霉素和依托泊苷巩固治疗 2 个疗程。大剂量组中位缓解持续时间为 45 个月, 而标准治疗组为 12 个月。²³¹ 然而, HiDAC 组的治疗相关发病率和死亡率更高; 大剂量组的 5 年 OS 率为 33% , 而标准剂量组为 25% 。²³²

在一项大型 SWOG 研究中, ²³³65 岁以下原发性或继发性 AML 患者 ($n = 665$) 随机分配接受 HiDAC (2 g/m², 每 12 小时一次, 共 6 天, 总剂量 24 g/m² ; 50 岁以下患者最初被随机分配至 3 g/m² 组, 给药时间同前, 后因毒性问题, 大剂量组改为 2 g/m²) 或标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m², 每天一次, 共 7 天) ; 两个治疗组的患者也接受柔红霉素 (45 mg/m², 每天一次, 共 3 天) 治疗。HiDAC 组治疗患者接受第二疗程大剂量巩固治疗, 而标准剂量组患者随机接受标准剂量阿糖胞苷 2 个疗程或 HiDAC 加柔红霉素 1 个疗程巩固治疗。其 CR 率相似, 50 岁以下患者大剂量组为 55% , 标准剂量组为 58% ; 50 至 65 岁患者 HiDAC 组为 45% , 标准剂量组为 53% 。治疗组之间 4 年 DFS 率 (CR 患者) 和 OS 率 (所有患者) 无显著差异。HiDAC 诱导治疗导致治疗相关死亡率显著增加 (50 岁以下患者为 14% 比 5% ; 50-64 岁患者为 20% 比 12% ; $P = 0.003$) 、 3 级或更高级神经毒性增加 (50 岁以下患者为 8% 比 2% ; 50-64 岁患者为 5% 比 0.5% ; $P < 0.0001$) 。²³³ 对于 50 岁以下患者, HiDAC 巩固治疗与标准剂量治疗的治疗相关死亡率 (2% 比 0%) 和 3 级或更高级神经毒性 (2% 比 0%) 相似。50 岁以下且接受 3 g/m² HiDAC 诱导的原始队列患者, 其治疗相关死亡率 (10% 比 5%) 和 3 级或更高级神经毒性 (16% 比 2%) 高于接受标准剂量治疗者。同样, 50 岁以下且接受 3 g/m² HiDAC 巩固的患者, 其治疗相关死亡率 (4% 比 0%) 和 3 级或更高级神经毒性 (16% 比 0%) 高于接受标准剂量治疗者。²³³



SWOG 试验中, 接受 HiDAC 诱导和巩固的年轻患者 (50 岁以下) 4 年 OS 和 DFS 率最高 (分别为 52% 和 34%), 高于接受标准诱导和巩固的患者 (分别为 34% 和 24%) 或标准诱导加大剂量巩固治疗的患者 (分别为 23% 和 14%)。²³³ 然而, HiDAC 诱导组中达到 CR 但未继续巩固治疗的患者百分比要高两倍。²³³ HiDAC 可使神经毒性和肾功能不全的风险增加; 因此, 接受该方案治疗的患者应密切监测肾功能和神经功能。CALGB 试验中,²³⁴ 接受标准治疗剂量阿糖胞苷-柔红霉素诱导治疗和 HiDAC 巩固 4 个疗程 (3 g/m², 每个疗程第 1 天、第 3 天和第 5 天每 12 小时给药) 的 60 岁或以下 (n = 156) 患者亚组中, 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分别为 5% 和 12%。²³⁴

SWOG 试验中大剂量组 (HiDAC 诱导加 HiDAC 巩固治疗 2 个疗程) 的 OS 结果 (50 岁以下患者的 4 年 OS 率为 52%) 与 CALGB 试验中标准剂量阿糖胞苷输注诱导加 HiDAC 巩固治疗 4 个疗程的 OS 结果 (年龄 ≤ 60 岁患者的 4 年 OS 率为 52%) 相当, 因此临床试验之外是否在诱导阶段使用 HiDAC 仍存在争议。包括 22 项试验和 5945 例 60 岁以下原发性 AML 患者的荟萃分析表明, 与标准化疗相比, HiDAC 治疗患者 RFS 改善且复发风险降低, 特别是存在良好风险细胞遗传学的患者。²³⁵ 然而, HiDAC 的毒性限制了其应用, 将来研究的重点应是确定最能因 HiDAC 治疗获益的人群并优化剂量建议。诱导阶段决定使用大剂量还是标准剂量阿糖胞苷可能受到巩固方案的影响; 对于接受 HiDAC 诱导的患者或将要接受早期自体 HCT 的患者, 可能需要较少大剂量巩固疗程。虽然大剂量和标准剂量阿糖胞苷的缓解率相似, 但 2 项研究表明, 50 岁或以下接受大剂量治疗的患者在 1 个大剂量疗程后, 骨髓原始细胞的清除速度更快, DFS 也占优势。²³⁶ 无法获得柔红霉素超过 60 mg/m² 或伊达比星 12 mg/m² 加 HiDAC 的数据。年轻患者接受以大剂量或标准剂量阿糖胞苷的诱导治疗, 20% 至 45% 将不会进入缓解期。在 122 例接受 HiDAC 和柔红霉素治疗的患者中, 缓解率深受细胞遗传学影响, 良好、中等和不良风险组的 CR 率分别为 87%、79% 和 62%。²³⁷

如前所述, 在 MRC AML 15 试验中, 年龄较小的初治 AML 患者 (中位年龄 49 岁) 随机分组接受两种诱导疗程: 1) 柔红霉素和阿糖胞苷联合或不联合依托泊苷 (ADE; n = 1983); 或 2) ADE 与氟达拉滨、阿糖胞苷、G-CSF 和伊达比星 (FLAG-Ida; n = 1268)。²¹⁶ 巩固治疗期间, 患者随机分组, 接受安吡啶、阿糖胞苷、依托泊苷, 然后是米托蒽醌/阿糖胞苷, 或 HiDAC (3 g/m²; n = 1445)。²¹⁶ HiDAC 组患者接受 1.5 g/m² 巩固治疗, 加或不加第 5 个疗程阿糖胞苷治疗 (n = 227)。ADE 和 FLAG-Ida 组的 CR 率无显著差异 (分别为 81% 和 84%), 但 FLAG-Ida 使复发率显著降低 (FLAG-Ida, 38% 比 ADE, 55%; P < 0.001)²¹⁶ HOVON/SAKK 小组在最近一项随机 III 期研究中, 比较了 18 至 65 岁 AML 患者接受标准阿糖胞苷/伊达比星诱导加或不加氟达拉滨 (10 mg/m², 第 1-5 天给药) 的疗效。²³⁸ 虽然整个组的 OS 和 EFS 无差异, 由于氟达拉滨组的缓解期死亡率增加, 复发率有所降低。在子集分析中, ELN 中度 I 组 OS 和 EFS 显著改善, 主要是 *NPM1* 野生型/*FLT3*-ITD 阴性亚组患者, 氟达拉滨组 4 年 EFS 为 40%, 而对照组为 18%。²³⁸

NCCN 建议

NCCN AML 专家组强烈建议 AML 年轻患者 (年龄 < 60 岁) 参加临床试验接受诱导治疗。对于未参加临床试验的患者, 使用细胞遗传学和疾病风险状况指导治疗策略。对于良好、中等及不良风险细胞遗传学的患者, 1 类推荐为输注标准剂量阿糖胞苷 (100-200 mg/m² 连续输注) 共 7 天联合伊达比星 (12 mg/m², 共 3 天) 或柔红霉素 (60-90 mg/m², 共 3 天)。²⁰⁷

对于具有良好风险细胞遗传学的患者, 其他治疗选择包括标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m² 连续输注) 7 天联合柔红霉素 (60 mg/m² 3 天) 和 GO (对于 CD33 阳性 AML 患者) (2A 类, 首选推荐);²¹⁴ 或者氟达拉滨 (30 mg/m², 第 2-6 天静脉注射给药) 加 HiDAC (2 g/m²) 持续 4 小时以上, 在氟达拉滨联合伊达比星 (8 mg/m², 第 4-6 天静脉注射给药) 和 G-CSF (第 1-7 天每天皮下给药) 加单剂量 GO (2B 类推荐) 后 4 小时开始。²¹⁶



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

对于具有中等风险细胞遗传学和 *FLT3* 突变的 AML 的患者, 标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m² 连续输注) 加米哌妥林 7 天, 并联合柔红霉素 (60 mg/m² 持续 3 天) (2A 类推荐)。²²¹

前驱血液病或治疗相关 AML 患者被视为高危, 除非其具有良好细胞遗传学, 如 t(8;21)、inv(16)或 t(16;16)。此外, 具有不良核型的患者 (如 11q23 异常、单体型 5 或 7、单体核型或复杂的细胞遗传学异常和突变包括 *RUNX1*、*ASXL1* 和 *TP53*) 也被视为高危。尽管所有 AML 患者都在适当的临床试验范围内得到了最好管理, 但特别重要的是, 鉴于高危组患者接受标准诱导治疗后仅有 40% 至 50% 达到 Cr (约为不良风险细胞遗传学老年患者的 25%), 如果可行, 该组应进入临床试验 (包括化疗或新药)。此外, 对骨髓或低强度预处理 (RIC) 后可能接受相合同胞或替代供体同种异体 HCT 的患者, 应迅速进行 HLA 检测, 这是长期疾病控制的最佳选择。²³⁹ 对于较年轻 (年龄 < 60 岁) 的治疗相关性 AML (除 CBF/APL)、前驱 MDS/慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 以及细胞遗传学变化与 MDS (AML-MRC) 一致的患者, 给予 CPX-351 [阿糖胞苷 (100 mg/m²) 和柔红霉素 (44 mg/m²)] 静脉输注 90 分钟以上, 第 1、3 和 5 天给药, 共 1 个疗程, 作为 2B 类推荐, 因为该试验不包括该患者人群。²²⁹

其他针对中等或低风险疾病的推荐诱导方案包括: 标准剂量阿糖胞苷 (200 mg/m² 连续输注) 7 天, 联合柔红霉素 (60 mg/m² 持续 3 天) 和 GO (对于 CD33 阳性 AML 患者) (中等风险 AML);²¹⁴ 氟达拉滨 (30 mg/m², 第 2-6 天静脉注射给药) 加 HiDAC (2 g/m²) 持续 4 小时以上, 在氟达拉滨联合伊达比星 (8 mg/m², 第 4-6 天静脉注射给药) 和 G-CSF (第 1-7 天每天皮下给药) 后 4 小时开始 (2B 类推荐);²¹⁶ 或 HiDAC 加一种蒽环类药物和依托泊苷 (45 岁及以下患者的 1 类推荐, 但其他年龄组为 2B 类推荐)。^{230,231,233,236} Willemze 等人的研究²³⁰ 证实 15 至 45 岁患者接受该方案治疗后 OS 改善, 对于将该年龄组推荐改为 1 类是不可或缺的。心功能不全患者可考虑使用其他基于阿糖胞苷的方案联合非心脏毒性药物。对于具有不良风险的细胞遗传学和 *TP53* 突变的 AML 的患者, 若缺乏治疗选择, 则应考虑替代策略。

诱导后治疗

标准剂量阿糖胞苷诱导后

应在治疗开始后 14 至 21 天进行骨髓穿刺和活检以判断诱导治疗效果。对于接受标准剂量阿糖胞苷诱导、有显著残留疾病但无发育不全 (定义为细胞低于 20%, 其中残留原始细胞低于 5% [即, 残留细胞的原始细胞百分比]) 的患者, 可考虑额外标准治疗剂量阿糖胞苷和蒽环类药物或升级至 HiDAC (1.5-3 g/m², 每 12 小时一次, 连续 6 天) 再诱导; 没有数据可用于确定标准剂量阿糖胞苷或 HiDAC 的优越性。第 21 天行骨髓活检后, 对于 *FLT3* 突变阳性 AML 患者, 应考虑标准剂量阿糖胞苷和蒽环类药物与米哌妥林。²²¹ 如果在诱导期间给予阿糖胞苷和柔红霉素的双药脂质体封装, 对于治疗相关性 AML (除 CBF/APL)、前驱 MDS/CMML 或 AML-MRC 患者, 在诱导后 14-21 天行骨髓活检后, 建议使用 CPX-351 [阿糖胞苷 (100 mg/m²) 和柔红霉素 (44 mg/m²)] 再诱导, 第 1 天和第 3 天静脉输注 90 分钟以上。²²⁹ 也可考虑诱导失败的治疗。

对于显著 (> 50%) 细胞减少和残留原始细胞百分比比较低 (如上所定义) 的患者, 推荐标准剂量阿糖胞苷和依达比星或柔红霉素, 或标准剂量阿糖胞苷和柔红霉素及米哌妥林用于 *FLT3* 突变 AML 患者。如果诱导时使用柔红霉素 (90 mg/m²), 则再诱导时, 血细胞计数恢复前柔红霉素的推荐剂量为 45 mg/m², 给药不超过 2 次。同样, 诱导时使用伊达比星 (12 mg/m²), 则早期再诱导剂量应限于 10 mg/m², 给药 1 次或 2 次。如果骨髓发育不全, 则推迟额外的治疗方案, 直至可以评估缓解状态。

如果发育不全状态不明确, 应在进入诱导后治疗之前 5 至 7 天考虑重复骨髓活检。对于经额外诱导治疗后治疗达到 CR 的患者, 可在血细胞计数恢复后开始巩固治疗。对于单核细胞分化、混合表型急性白血病 (MPAL)、诊断时白细胞计数 > 40,000/mcL 或有髓外疾病的患者, 初次缓解期、首次巩固治疗前应考虑筛查 LP。

治疗两个疗程 (包括基于疗程中骨髓结果的再诱导尝试) 后疾病仍持续存在的患者被视为主要诱导失败。治疗选择包括临床试验或使用用于复发/难治性疾病的补救化疗方案 (请参见 [复发/难治性 AML 的治疗](#))。然而, 使用第



三种化疗方案实现 CR 的可能性很低, 约为 20%。如果患者在第 15 天未因持续性疾病接受 HiDAC 治疗, 若无临床试验可用且尚未确定供体, 则可以给予 HiDAC (加或不加蒽环类药物) 治疗。如果所用方案含导致高累积剂量的心脏毒性药物, 考虑在每个含蒽环霉素/米托蒽醌疗程之前重新评估心脏功能。²⁴⁰ 如果患者有确定的同胞或替代捐赠者, 则应考虑移植选择, 尽管专家组鼓励在移植前使用替代疗法来达到缓解。对于临床状况恶化且无法选择积极治疗的患者, 应继续提供最佳支持治疗。

大剂量阿糖胞苷诱导后

最初接受 HiDAC 治疗并且在治疗开始后 21 至 28 天存在显著残留疾病 (骨髓无增生减低) 的患者被视为诱导失败。在 ELN 指南中, 原发性诱导失败定义为两个强化诱导化疗后无法达到 CR。²¹ 这些病例此时额外给予 HiDAC 治疗不太可能诱导缓解。这些患者应考虑参加临床试验或接受用于复发/难治性疾病的补救方案治疗 (请参见 *复发/难治性 AML 的治疗*)。如果已经鉴定 HLA 相合的同胞或替代供体, 则 25% 至 30% 诱导失败的患者同种异体 HCT 可能有效。如果无立即可用的供体, 应考虑患者参加临床试验。如果患者临床状况恶化到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 治疗后出现明显细胞减少伴少量残留原始细胞或发育不全, 则进一步治疗应再延迟 10 至 14 天, 并重新评估骨髓状态。

有时, 诊断时同时具有髓系和淋系标志物的患者, 如果 AML 诱导方案失败, ALL 治疗方案可能会使其缓解。⁴ 对于细胞显著减少而无发育不全或存在发育不全的患者, 推迟治疗至血细胞计数恢复, 并复查骨髓以证实缓解状态。然后将疗效分类为 CR 或主要诱导失败。

缓解后或巩固治疗

虽然原发性 AML 患者在成功诱导治疗后, 骨髓中白血病的明显迹象得以清除, 正常造血功能恢复, 但可能需要进一步缓解后治疗 (即巩固治疗) 以将残留的异常细胞减少到免疫监视所能控制的水平。对于 60 岁以下的患者, 也基于细胞遗传学和分子学异常定义的风险状况决定缓解后治疗 (请参见算法中的 *急性白血病评估* 和讨论中的 *初始评估*)。

大剂量阿糖胞苷: 自 1994 年以来, HiDAC 多疗程 (3-4) 治疗已经成为 60 岁以下患者的标准巩固方案, 无论患者是良好还是中等风险细胞遗传学。该巩固疗法基于 CALGB 试验, 其中对阿糖胞苷 100 mg/m²、400 mg/m² 和 3 g/m² 剂量进行了比较。²³⁴ 接受 HiDAC 3 g/m² 巩固治疗的患者, 其 4 年 DFS 率为 44%, 治疗相关死亡率为 5%, 严重神经毒性发生率为 12%。尽管初始报告中未根据细胞遗传学分组对缓解持续时间进行细分, 但随后的分析显示, CBF AML、NK-AML、其他细胞遗传学类别患者的 5 年 RFS (自随机化之时起连续 CR) 分别为 50%、32% 和 15% (总体 $P < 0.001$)。接受 HiDAC 巩固治疗的患者中, CBF AML、NK-AML、其他细胞遗传学类别患者的 5 年 RFS 分别为 78%、40% 和 21%。²³⁷

一些研究报告, 在接受 HiDAC 缓解后治疗的 CBF AML 患者中, *KIT* 突变的存在导致结局较差 (特别在 t(8;21) 中)。^{37,43} 在一项多中心研究中, CBF AML 患者 (n = 67) 接受了含 HiDAC 缓解后治疗的强化化疗方案。³⁷ 24 个月时, 与野生型 *KIT* 患者相比, t(8;21) 患者 TKD 816 密码子 (TKD⁸¹⁶) *KIT* 突变导致复发率显著升高 (90% 比 35.3%, $P = .002$)、OS 降低 (25% 比 76.5%, $P = .006$)。³⁷ 在 inv(16) CBF AML 患者中, TKD⁸¹⁶ 未导致复发率和 OS 显著差异。³⁷ 已经研究了 TKD⁸¹⁶ 和外显子 17 (mut*KIT17*) 中的其他突变与 CBF AML 中其他复发性 *KIT* 突变 (例如外显子 8 (mut*KIT8*)) 的预后影响。^{43,83} 对 CALGB 试验中治疗的 60 岁以下成年 CBF AML 患者 (n = 110) 的分析表明, 与野生型 *KIT* 患者相比, inv(16) 患者 *KIT* 突变 (mut*KIT17* 和 mut*KIT8*) 导致 5 年时累积复发率升高 (56% 比 29%; $P = 0.05$)、5 年 OS 率降低 (48% 比 68%) ; 在多变量分析中, *KIT* 突变的存在仍然是 inv(16) 亚组患者 OS 降低的重要预后因素。t(8;21) 患者中, *KIT* 突变导致 5 年复发率升高 (70% 比 36%; $P = .017$) , 但 5 年 OS 无差异 (42% 比 48%)。⁴³ CALGB 试验还包括巩固期后每月进行 4 个疗程的柔红霉素和皮下阿糖胞苷维持化疗; 然而, 只有 55% 的 CR 患者在 HiDAC 巩固后接受了维持化疗。²³⁴ 随后的临床试验已经取消了这种缓解后治疗后的维持治疗形式。然而, *KIT* 突变对 CBF AML 的影响尚不清楚。在对 11 项研究的荟萃分析中, 探讨了 *KIT* 突变对 CBF AML 的 CR、OS 和复发率的影响, 确定 *KIT* 突变对 CR 率无影响。

²⁴¹与 inv(16) AML 相比, *KIT* 突变与 t(8;21) AML 患者复发风险增加和 OS 率降低相关。²⁴¹

一些研究表明, 诱导后, 相对于 *KIT* 突变, MRD 可能是 CBF-AML 风险分层更相关的预后因素。^{21,242-244} 在一项前瞻性研究中, 成年 CBF AML 患者 (18-60 岁; n = 198) 随机接受强化诱导疗程 (治疗组 A) 或标准诱导疗程 (治疗组 B), 随后接受 3 个 HiDAC 巩固疗程。²⁴³ 治疗组 A 包括第 1 天和第 3 天的柔红霉素 (60 mg/m²/天, 静脉输注 30 分钟) 和第 1 天至第 3 天的阿糖胞苷 (500 mg/m² 连续输注) 从第一个序列, 然后是第二个序列, 在第 8 天和第 9 天给予柔红霉素 (35 mg/m²/天, 静脉输注 30 分钟), 在第 8 天和第 10 天给予阿糖胞苷 (1000 mg/m², 每 12 小时输注一次, 持续给药 2 小时)。²⁴³ 治疗组 B 包括阿糖胞苷 (200 mg/m² 连续输注) 7 天和柔红霉素 (60 mg/m², 持续 3 天)。在治疗组 B 中, 第 15 天进行外周血和 BM 评估, 然后对达到 CR 的患者进行第二次化疗。²⁴³ 此外, 在第一、第二和第三个巩固疗程之前, 通过实时定量聚合酶链反应连续监测骨髓样本中 *RUNX1-RUNX1T1* 和 *CBFB-MYH11* 的 MRD 水平。在这项研究中, 两个治疗组均显示出相似的疗效。第一次巩固后, 较高的 WBC、*KIT* 基因突变和/或 *FLT3* 基因突变以及小于 3-log 的 MRD 降低与较高的复发特异性风险相关, 但 MRD 是多变量分析中唯一的预后因素。²⁴³ 在 36 个月时, 与其他患者相比, MRD 降低达到 3-log 患者的复发和 RFS 累积发生率分别为 22% 与 54% ($P < 0.001$) 和 73% 与 44% ($P < 0.001$)。²⁴³

在一项前瞻性研究中, 以 AML 成人患者 (18-60 岁) (n = 176) 为对象, 分析了密集 HiDAC 巩固治疗方案 (第 1、2、3 天给药) 与常用第 1、3 和 5 天方案的效果, 发现无蓄积血液学毒性, 生存期无变化。²⁴⁵

最近由于一些化疗药物短缺而提出了一个问题, 即如何更好地利用阿糖胞苷。HOVON/SAKK 研究比较了双诱导概念, 在 III 期随机研究中, 使用中剂量阿糖胞苷或 HiDAC 作为新诊断 AML 患者 (n = 860) (年龄 18 至 60 岁) 诱导/巩固方案的一部分。²³ 患者随机接受“中剂量”阿糖胞苷治疗 (阿糖

胞苷 12 g/m²; 第 1 疗程: 阿糖胞苷 200 mg/m² 每天一次, 共 7 天 + 伊达比星 12 mg/m² 每天一次, 共 3 天; 第 2 疗程: 阿糖胞苷 1 g/m² 每 12 小时一次, 共 6 天 + 安吡啶 120 mg/m² 每天一次, 共 3 天) 或“大剂量”阿糖胞苷方案 (阿糖胞苷 26 g/m²; 第 1 疗程: 阿糖胞苷 1 g/m² 每 12 小时一次, 共 5 天 + 伊达比星 12 mg/m² 每天一次, 共 3 天; 第 2 疗程: 阿糖胞苷 2 g/m² 每 12 小时一次, 共 4 天 + 安吡啶 120 mg/m² 每天一次, 共 3 天)。两种治疗疗程后达到 CR 的患者适合接受第三疗程化疗巩固或自体或同种异体 HCT。²³ 每个治疗组中接受巩固治疗的患者比例相似, 具体而言, 接受第三疗程化疗的患者为 26% 比 27%, 接受自体 HCT 的患者为 10% 比 11%, 接受同种异体 HCT 的患者为 27% 比 29%。中剂量组与大剂量组之间, CR 率 (80% 比 82%)、5 年 EFS (34% 比 35%) 或 5 年 OS (40% 比 42%) 无显著差异。²³ 这些结果与 CALGB 研究中 HiDAC 的结果相当。²³⁴ 每组 50% 以上患者在接受第 2 疗程时已经达到 CR。治疗组之间 5 年累积复发风险率也相似 (分别为 39% 和 27%)。²³ 基线时单核型患者 (n = 83) 预后较差, 但与中剂量方案治疗相比, 大剂量方案使该亚组患者 5 年 EFS (13% 比 0%; $P = 0.02$) 和 OS (16% 比 0%; $P = 0.02$) 显著改善。第 1 疗程后, 大剂量组 3 级或 4 级毒性的发生率高于中剂量组 (61% 比 51%; $P = 0.005$), 但两组 30 天死亡率相同 (10%)。²³ 该研究表明, 对于巩固疗程, 中剂量阿糖胞苷 (1 g/m² 每 12 小时一次, 共 6 天, 每疗程总剂量 12 g/m²) 共 2 个疗程, 可能是 HiDAC (3 g/m², 共给药 6 次, 每疗程总剂量 18 g/m²) 3 个疗程的可行替代方案。该研究以及 MRC AML 15 研究²¹⁶ 表明, 阿糖胞苷 3 g/m² 剂量并不明显比 1.5 至 3 g/m² 较小剂量更有效; MRC AML 15 试验中, 大剂量阿糖胞苷的累积复发率较低, 有统计学意义, 但这并未使 RFS 更好。²¹⁶

异基因造血移植: EORTC/GIMEMA 试验中, 不良风险细胞遗传学患者供体组报告 4 年 DFS 率为 43% (n = 64; 73% 接受 HCT), 显著高于非供体组 (n = 94; 46% 接受 HCT) 的 4 年 DFS 率 (18%; $P = 0.008$)。²⁴⁶ 中危 AML 患者供体组的 4 年 DFS 率为 45% (n = 61; 75% 接受 HCT), 而非供体组为 48.5% (n = 104; 62.5% 接受 HCT)。²⁴⁶ 复发率分别为 35% 和 47%, CR 期死亡率分别为 20% 和 5%。中危患者供体组和非供体组的 4 年 OS 率分别为 53% 和 54%。²⁴⁶

SWOG/ECOG 试验报告, 在不良细胞遗传学患者亚组中, 同种异体 HCT (n = 18; 61% 接受 HCT) 和自体 HCT (n = 20; 50% 接受 HCT) 患者的 5 年生存率 (从 CR 时起) 分别为 44% 和 13%。此外, 分配接受自体 HCT 的患者和仅接受化疗巩固的患者, 其 5 年生存率相似 (分别为 13% 和 15%)。³¹ 中等风险细胞遗传学患者的 5 年生存率 (自 CR 时起) 同种异体 HCT 组为 52% (n = 47; 66% 接受 HCT), 自体 HCT 组为 36% (n = 37; 59% 接受 HCT)。³¹

英国 MRC AML 10 试验中, 观察到具有中等风险细胞遗传学的患者亚组因同种异体 HCT 显著获益 (但具有良好或不良风险细胞遗传学的患者不然)。在该亚群中, 供体组 DFS (50% 比 39%; $P = 0.004$) 和 OS 率 (55% 比 44%; $P = 0.02$) 显著高于非供体组。²⁴⁷

在过去十年中, 已证明“正常”细胞遗传学包含几种具有不同风险行为的分子学异常。³⁸ 孤立 *NPM1* 或双等位基因 *CEBPA* 突变的存在使预后改善, 仅略逊于 CBF 易位患者, 因此将这些患者归入良好风险的分子学异常类别。³⁸ 相反, 孤立 *FLT3*-ITD 突变和 NK-AML 患者的前景与不良风险细胞遗传学的患者相似。⁴⁵ 在一份评估大量患者 ELN 风险分类的报告中, 对于“中度 I”风险组 (包括所有 *FLT3* 异常的 NK-AML 患者以及无 *FLT3* 和 *NPM1* 突变的患者), 同种异体 HCT 的 RFS 更为有利 (94 比 7.9 个月无异基因 HCT)。¹⁰⁷

维持治疗

去甲基化药物 (HMAs): 为了改善治疗结果, 一些研究评估了诱导或异基因 HCT 后使用 HMA 维持治疗的疗效。CC-486 是一种新型阿扎胞苷口服制剂, 血液系统恶性肿瘤患者可长期服用。^{248,249} 一项 I/II 期试验评估了将口服阿扎胞苷用于 AML 或 MDS 成人患者 (≥ 18 岁) 异基因 HCT 后维持治疗的疗效, 患者每疗程 (28 天) 接受 4 种给药方案中的一种, 最多 12 个疗程。²⁵⁰ 在 30 名患者中, 7 名患者接受每天一次口服阿扎胞苷, 每疗程 7 天 (n = 3, 200 mg; n = 4, 300 mg), 23 名患者接受口服阿扎胞苷, 每疗程 14 天 (n = 4, 150 mg; n = 19, 200 mg [扩展队列])。²⁵⁰ 在 19 个月的随

访中, 没有达到中位 OS, 而且在 7 天和 14 天给药队列中, 估计 1 年生存率分别为 86% 和 81%。²⁵⁰

在国际 3 期试验 QUAZAR AML-001 中, 研究人员评估了口服阿扎胞苷作为缓解后治疗方案对新确诊 AML 或继发性 AML 成年患者 (≥ 55 岁) 的疗效, 经强化治疗诱导后出现 CR 或 CRi, 但不符合异基因 HCT 条件 (n = 472; 中位年龄 68 岁; 范围 55-86 岁)。²⁵¹ 在达到 CR 或 CRi 的 4 个月内, 患者随机分配接受安慰剂 (n = 234) 或 300 mg 口服阿扎胞苷 (n = 238), 在重复 28 天疗程的第 1-14 天每天一次给药。²⁵¹ 对于在参加研究时血液或骨髓中 15% 原始细胞中有 5% 发生 AML 复发的患者, 允许使用 21 天的给药方案。这种治疗方案可以无限期持续下去, 或者直到出现 $> 15\%$ 原始细胞、不可接受的毒性或异基因 HCT。²⁵¹ 在 41.2 个月的中位随访时, 口服阿扎胞苷组和安慰剂组的中位 OS 分别为 24.7 个月和 14.8 个月 (HR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.86; $P = 0.0009$)。²⁵¹ 此外, 与安慰剂组 4.8 个月相比, 口服阿扎胞苷组的中位 RFS 在 10.2 个月时显著延长 (HR, 0.65; 95% CI, 0.52-0.81; $P = 0.0001$)。²⁵¹ 基于这些数据, 2020 年 9 月, FDA 批准口服阿扎胞苷用于持续治疗强化诱导化疗后首次达到 CR 或 CRi 且无法完成强化缓解后治疗的 AML 患者。

NCCN 建议

CBF 细胞遗传学易位和 MRD 阴性

NCCN AML 专家组建议, 该亚组选择以下方案进行巩固或维持治疗: 1) 参加临床试验; 2) HiDAC 单药 3 至 4 个疗程 (1 类) 或 (针对 CD33 阳性 AML 患者) 加 Go; 或 3) 中等剂量阿糖胞苷 (1000 mg/m²) 加柔红霉素和 GO 治疗 CD33 阳性 AML 患者 (2A 类)。²¹⁴ 在临床试验之外, 对于 MRD 阴性且具有良好细胞遗传学风险的 AML 患者, 在首次缓解期接受异基因 HCT 的评估数据不足。²⁵² 数据表明, 无论低危细胞遗传学是原发性还是治疗相关, 患者的治疗缓解相似。²⁵² 然而, 携带 *KIT* 突变的 t(8;21) 患者结果较差。这些患者应考虑参加针对分子学异常的临床试验或异基因移植。此外, 对于诱导和/或巩固治疗后 MRD 持续阳性且具有良好风险细胞遗传学的患者, 应考虑替代疗法, 包括异基因移植或临床试验。

中等风险细胞遗传学和/或分子学异常, 包括MRD 阳性

专家组成员一致认为, 以移植为基础的方案(相合的同胞或替代供体同种异体 HCT) 或 HiDAC 治疗 3 至 4 个疗程可使复发风险降低, 当用于中等风险细胞遗传学患者巩固治疗时, 可使 DFS 略升高。虽然首选 HiDAC 2 至 3 g/m², 但对于身体状况不太好的患者, 可选择 1 至小于 2 g/m² 范围剂量。由于同种异体移植不断改善, 将潜在供体库扩大至家族成员之外, 因此在临床试验之外自体 HCT 对中危组患者的作用正在减少。虽然欧洲的临床试验设计仍然包括自体 HCT, 但 NCCN AML 专家组一致认为, 自体 HCT 不应作为临床试验之外的推荐巩固治疗。鼓励患者参加临床试验。该组患者可采用的另一中方案为接受多疗程(3-4)的 HiDAC 巩固治疗。²⁵³ 如果患者拒绝或不适合/符合异基因 HCT, 可考虑在每个疗程(28 天)的第 1-14 天口服阿扎胞苷 300 mg 维持治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性(2B 类方案)。²⁵¹ 专家组指出, 该方案不可取代巩固化疗。

FLT3 突变阳性的 AML 患者可考虑接受 HiDAC (1.5-3 g/m²) 伴米哚妥林方案。²⁵⁴ 对于中危疾病患者, 含中剂量阿糖胞苷的替代方案可能是合理的, 包括中剂量阿糖胞苷 (1000 mg/m²) 加柔红霉素和 GO 用于 CD33 阳性 AML 患者。²¹⁴ 但专家组指出, 在 GO 给药后不久接受移植的患者可能有发生窦道阻塞综合征的风险。²⁵⁵ 如果计划进行移植治疗, 在之前的研究中, 最后一次 GO 给药与干细胞移植之间有 60-90 天间隔。²¹⁴ 60 岁以下 NK-AML 患者接受 4 个疗程中剂量的阿糖胞苷或 HiDAC (41%) 或自体 HCT (45%), 报告的 5 年 DFS 率具有可比性。²⁵³ 目前, 没有证据表明 HiDAC (2-3 g/m²) 对于 AML 患者的治疗效果优于中剂量阿糖胞苷。

除 CBF 以外的治疗相关性疾病和/或不良细胞遗传学和/或分子学异常

专家组强烈建议将临床试验作为预后不良患者的标准疗法, 其中包括除 NK-AML 外的 *FLT3*-ITD 异常、诊断时高白细胞计数 (> 50,000/mcL), 或不良细胞遗传学/分子标志物以及继发性及治疗相关性 AML。如果观察到缓解, 建议进行巩固治疗, 作为整合策略的一部分, 强烈考虑使用匹配的同胞或替代供体(包括脐带血产品)行异基因 HCT。在寻找潜在相合供体时, 可能需要对 *FLT3* 突变阳性 AML (如中危 AML 患者所述) 进行基于 HiDAC 的巩固治疗(即可伴米哚妥林, 也可不伴)来维持缓解。对于治疗

相关性 AML (除 CBF/APL)、前驱 MDS/CMML 或 AML-MRC 患者, 如果在诱导期间给予 CPX-351, 建议另外给予 CPX-351 [阿糖胞苷 (65 mg/m²) 和柔红霉素 (29 mg/m²)] 治疗 1 个疗程, 在第 1 天和第 3 天静脉输注 90 分钟以上。²²⁹ 如果患者拒绝或不适合/符合异基因 HCT, 可考虑在每个疗程(28 天)的第 1-14 天口服阿扎胞苷 300 mg 维持治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。²⁵¹ 如前所述, 专家组指出, 该方案并非旨在取代巩固化疗。

60 岁以上 AML 患者的管理

诱导治疗

鉴于 60 岁以上患者标准阿糖胞苷和蒽环类药物治疗预后不良, 为该组患者另外制定指南。在 60 岁以上的患者中, 具有良好 CBF 易位的患者比例降低, 具有孤立 *NPM1* 突变的人数减少, 而具有不良核型和突变的患者人数增加。然而, 应该指出的是, 虽然一些研究已经证明老年患者中 *NPM1* 突变是一个积极预后因素,^{256,257} 但其他新兴研究表明它可能预测不良后果。^{258,259} 在英国 NCRI AML 16 试验中, 与年轻患者相似, 老年患者仅同时具有野生型 *FLT3* 和 *NPM1* 突变的患者组生存率有所改善。²⁵⁶ 同一研究还表明, *FLT3* 突变尽管导致生存率较差, 但不会影响缓解率。与既往 MDS 或既往化疗相关的继发性 AML 也随着多药耐药性蛋白表达率升高而增加。尽管瑞典急性白血病登记处的研究记录了过去 30 年来 60 岁以下患者的预后得到改善, 但老年人群未观察到类似改善。^{206,260} 治疗相关死亡率经常超过该组中任何预期的短暂疗效, 特别是 75 岁以上的患者或具有显著并存病或 ECOG 体能状态大于 2 的患者。

对于 AML 老年患者(年龄 > 60 岁), 专家组建议, 除不良特征(如不存在良好细胞遗传学或分子学标志物的原发性 AML; 治疗相关性 AML; 前驱血液病)和并存病, 根据患者的体能状态选择治疗方案, 而不仅仅依靠患者的年龄。综合性老年人评估是对并存病评估的补充, 正在成为功能状态的更好预测工具。^{261,262} 德国 AML 协作组开发了一种针对初治、身体状况良好的老年患者(年龄 ≥ 60 岁)的 AML 治疗决策算法。根据老年患者 (n = 1406) 的大型研究数据, 确定了与 CR 和/或早期死亡显著相关的

患者和疾病因素, 并基于多变量回归分析制定了风险评分。²⁶³ 随后在一组独立的老年患者 (n = 801) 中对预测模型进行了验证, 该组患者接受阿糖胞苷和柔红霉素诱导方案 2 个疗程治疗。该算法在细胞遗传学或分子风险因素已知或未知情况下, 预测初治 AML 老年患者实现 CR 的概率和早期死亡风险, 这些患者身体状况良好, 因此认为符合标准治疗的条件。²⁶³ 算法中包含的因素如下: 体温 ($\leq 38^{\circ}\text{C}$ 和 $> 38^{\circ}\text{C}$)、血红蛋白水平 (≤ 10.3 和 > 10.3 g/dL)、血小板计数 (≤ 28 K、 > 28 K- ≤ 53 K、 > 53 K- ≤ 104 K、 > 104 K 计数/mcL)、纤维蛋白原水平 (≤ 150 和 > 150 mg/dL)、诊断年龄 (60 - 64 岁、 > 64 - 67 岁、 > 67 - 72 岁、 > 72 岁) 以及白血病类型 (原发和继发)。可在 <http://www.aml-score.org/> 在线访问该算法。

新诊断 AML 患者诱导后早期死亡的一个综合预测模型表明, 年龄可能会反映其他协变量, 对这些因素的评估可能会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、继发性 AML 的存在与否、白细胞计数、外周血原始细胞百分比和血清肌酐。当这些因素合在一起时, 基于曲线下面积 (AUC) 的预测准确度为 0.82 (完美相关性为 AUC 1.0)。²⁶⁴ 该模型很复杂, 目前还没有什么工具可用于实现此模型。模型的简化形式基于协变量, 包括年龄、PS 和血小板计数。简化模型的 AUC 为 0.71, 其准确度低于复杂模型, 但可能比仅基于年龄的决策策略更准确。²⁶⁴ 基于此模型, 治疗相关死亡率计算器可在线访问: <https://www.fhcr-research.org/TRM/Default.aspx?GUID=1358501B-C922-4422-84F0-0E6C67D8F266>。

在一项 AML 成人患者 (n = 1100; 范围 20-89 岁) 的回顾性队列研究中, 使用复合预测模型探讨了合并症对诱导治疗 1 年后死亡率的影响。²⁶⁵ 该分析结合了患者特异性 (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, 并基于 AUC 得出预测性估计值为 0.76。²⁶⁵ 可在 <http://www.amlcompositemodel.org/> 在线访问此模型。

功能状态完整 (即 ECOG 评分 0-2 分)、合并症最小、无不良细胞遗传学或分子学标志物的原发性 AML、无前驱血液病、也无治疗相关性 AML 的老年患者可以因基于阿糖胞苷的强化治疗获益, 无论其年龄如何。

适合强化缓解诱导治疗

良好或中等风险细胞遗传学

具有良好或中等风险细胞遗传学患者的合理治疗方案包括标准剂量阿糖胞苷 (100-200 mg/m², 每天一次连续输注, 共 7 天) 以及 3 天蒽环类药物。虽然患有显著合并症的 75 岁以上患者通常不会因常规化疗治疗获益, 但是具有良好风险或 NK-AML 且无显著合并症的少数患者可能是例外。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治疗的缓解率为 40% 至 50%。法国急性白血病协会 (ALFA)-9801 研究 (n = 468) 的随机研究显示, 50 至 70 岁患者中, 伊达比星诱导方案 (标准 12 mg/m² 每天一次共 3 天或强化 12 mg/m² 每天一次共 4 天) 的 CR 率显著高于大剂量柔红霉素 (高达 80 mg/m²) (分别为 80% 和 70%; $P = 0.03$)。²⁰⁹ 所有患者的中位 OS 为 17 个月。估计 2 年 EFS 和 OS 率分别为 23.5% 和 38%, 估计 4 年 EFS 和 OS 率分别为 18% 和 26.5%; 然而, 治疗组之间 EFS、OS 和累积复发率无明显差异。²⁰⁹

ALFA-9803 研究 (n = 416) 在 65 岁或 65 岁以上患者中, 在第一次随机化期间, 对伊达比星 (9 mg/m², 每天一次, 共 4 天) 和柔红霉素 (45 mg/m², 每天一次, 共 4 天) 进行了比较评估。²⁶⁶ 该试验中, 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 年的 OS 率为 27%。蒽环类药物治疗组之间未发现这些结果存在显著差异。²⁶⁶ 基于上述两项 ALFA 试验 (9801 和 9803 研究; n = 727) 数据的综合分析, 长期结果显示, 对于老年 (年龄 ≥ 50 岁) AML 患者, 标准伊达比星诱导 (总剂量 36 mg/m²) 结果优于柔红霉素诱导 (< 65 岁患者总剂量为 240 mg/m²; ≥ 65 岁患者总剂量为 180 mg/m²)。²⁶⁷ 在中位精算随访 7.5 年时, 分析中包括的所有患者的中位 OS 为 14.2 个月。估计 5 年 OS 率为 15.3%, 总治愈率为 13.3%。标准伊达比星诱导方案的治愈率显著高于柔红霉素 (16.6% 比 9.8%; $P = 0.018$)。65 岁以下患者组中, 尽管使用大剂量 (总剂量 240 mg/m²) 柔红霉素治疗, 但标准伊达比星方案的治愈率仍显著高于前者 (27.4% 比 15.9%; $P = 0.049$)。²⁶⁷



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

HOVON 试验中, 将 60 岁及以上患者随机分配接受标准剂量阿糖胞苷联合标准剂量柔红霉素 (45 mg/m² 每天一次, 共 3 天; n = 411) 或剂量递增柔红霉素 (90 mg/m² 每天一次, 共 3 天, n = 402) 诱导治疗, CR 率分别为 54% 和 64% ($P = 0.002$)。²⁶⁸ 治疗组之间 EFS、DFS 或 OS 结果无显著差异。60 至 65 岁的患者亚组 (n = 299) 中, 剂量递增柔红霉素方案的 CR 发生率 (73% 比 51%)、2 年 EFS (29% 比 14%) 和 2 年 OS (38% 比 23%) 优于标准剂量柔红霉素。剂量递增柔红霉素方案的这些结果似乎与 ALFA9801 研究中伊达比星 (12 mg/m², 每天一次, 共 3 天) 的结果相似, 该研究中 4 年 EFS 和 OS 率分别为 21% 和 32%。²⁰⁹HOVON 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 OS 结果改善。²⁶⁸

对于超过蒽环类药物剂量或有心脏问题但仍适合接受强化治疗的患者, 可以考虑使用非蒽环类药物治疗方案替代 (包括氟达拉滨)。²⁶⁹⁻²⁷³

CD33-阳性 AML: 有关使用吉妥珠单抗奥佐米星 (GO) 治疗老年 AML 患者的数据存在矛盾之处。三项 III 期随机试验在初治 AML 老年患者中对柔红霉素和阿糖胞苷诱导方案中加入抗-CD33 抗体-药物偶联物 GO 的疗效和安全性进行了评估。²⁷⁴⁻²⁷⁶III 期 ALFA-0701 试验中, 将 50 至 70 岁原发性 AML 患者 (n = 280) 随机分配接受柔红霉素 (60 mg/m², 每天一次, 共 3 天) 和阿糖胞苷 (200 mg/m², 连续输注, 共 7 天) 诱导治疗, 第 1、4 和第 7 天分次加用 GO 3mg/m² 或不加 (对照组)。²⁷⁶ 第 15 天骨髓仍有原始细胞的患者接受更多疗程柔红霉素和阿糖胞苷治疗。诱导后 CR/CRi 患者接受柔红霉素和阿糖胞苷两个疗程巩固治疗, 加用 (3 mg/m², 第 1 天) 或不加用 GO。GO 与对照组之间诱导后 CR/CRi 相似 (81% 比 75%)。GO 组估计 2 年 EFS (41% 比 17%; $P = 0.0003$)、RFS (50% 比 23%; $P = 0.0003$) 和 OS (53% 比 42%; $P = 0.0368$) 显著高于对照组。²⁷⁶GO 组血液学毒性发生率较高 (16% 比 3%; $P < 0.0001$); 未因毒性导致死亡风险增加。²⁷⁶

另一项英国和丹麦的多中心 III 期随机试验 (AML-16 试验) 中, 50 岁以上初治 AML 或高危 MDS (n = 1115) 患者随机接受基于柔红霉素的方案 (柔

红霉素联合阿糖胞苷或氟达拉滨) 诱导, 加用 GO (3 mg/m², 诱导第 1 疗程第 1 天) 或不加 (对照)。²⁷⁵ 患者中位年龄为 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 与对照组之间诱导后 CR/CRi 率相似 (70% 比 68%)。与对照组相比, GO 组的 3 年累积复发率 (68% 比 76%; $P = 0.007$) 显著降低、3 年 RFS (21% 比 16%; $P = 0.04$) 和 OS (25% 比 20%; $P = 0.05$) 显著升高。治疗组之间的早期死亡率无差异 (30 天死亡率, 9% 比 8%); 此外, GO 组未观察到不良事件明显增加。²⁷⁵ 这两项试验表明, 在标准诱导方案中加入 GO, 以良好或中等风险细胞遗传学 (而非不良风险) 为特征, 可使初治 AML 患者复发风险降低、OS 结果改善。

第三项将 GO 与化学疗法相结合的 III 试验结果却与其他两项试验不同。这项研究中, 年龄在 61 至 75 岁之间的患者接受了米托蒽醌、阿糖胞苷和依托泊苷方案化疗 (n = 472)。²⁷⁴ 第 1 天和第 15 天化疗前, 半数患者接受 6 mg/m² GO。缓解期治疗包括在两次巩固疗程, 第 0 天加用或不加用 3 mg/m² GO。两组之间 OS 相似 (GO, 45% 比无 GO, 49%), 但 GO 组患者的诱导期和 60 天死亡率更高 (分别为 17% 比 12% 和 22% 比 18%)。仅一小部分 70 岁以下继发性 AML 患者显示治疗获益。结合其毒性增加, 该研究结果表明, 对于一些老年 AML 患者而言, GO 可能不优于标准化学疗法。²⁷⁴

鉴于这些研究结果相互矛盾, 涌现了一些系统回顾和荟萃分析。包括研究抗-CD33 抗体治疗益处的任何 RCT (无论治疗原发性还是继发性疾病) 的更大型系统回顾得出结论, 11 项试验的数据表明诱导死亡率增加 ($P = 0.02$) 而残留疾病减少 ($P = 0.0009$)。²⁷⁷ 尽管 RFS 有所改善 (HR, 0.90; 95% CI, 0.84 - 0.98; $P = 0.01$), 但未发现 OS 获益 (HR, 0.96; 95% CI, 0.90 - 1.02; $P = 0.2$)。另外两项荟萃分析显示 RFS 有所改善, 但诱导死亡率升高。^{278,279} 相反, 第四次荟萃分析评估了 5 项试验 (包括 3325 例 15 岁及以上患者), 结果表明在常规诱导治疗中加入 GO 使复发风险降低 ($P = 0.0001$)、5 年 OS 改善 (OR, 0.90; 95% CI, 0.82 - 0.98; $P = 0.01$)。²¹⁵ 有人指出, 良好细胞遗传学的患者生存获益最大。在中等细胞遗传学的患者中观察到一些益处, 但据报告, 不良细胞遗传学的患



者增加 GO 治疗并无获益。这些研究强调需要进一步研究阐明 GO 对 AML 治疗的益处。

FLT3 阳性 AML : CALGB 10603/RATIFY 联盟试验的结果²²¹ 如前文章节 (请参见 *60 岁以下 AML 患者的管理 ; 中等风险细胞遗传学*) 所述, 根据这些数据推断一般状况良好的老年人可能获益。在一项 II 期研究中, 以初治 AML 成人患者 ($n = 284$; 范围 18-70 岁 ; 包括 86 例老年患者 [年龄范围 61-70 岁]) 为对象, 对强化化疗中加用米哌妥林, 随后行异基因 HCT、米哌妥林单药维持治疗一年的的疗效和安全性进行了评估。²⁸⁰ 所有患者均确诊为 FLT3-ITD 阳性疾病。诱导治疗后的 CR/CRi 率为 76.4% (年龄 < 60 岁, 75.8% ; 年龄 > 60 岁, 77.9%) 。多例患者继续进行移植 (72.4%) , 一部分患者开始维持治疗 ($n = 97$; 异基因 HCT 后 75, HiDAC 巩固后 22) 。接受维持治疗的中位时间分别为异基因 HCT 后 9 个月, HiDAC 巩固后 10.5 个月。 < 60 岁患者的 2 年 EFS 和 OS 率分别为 39% 和 34% , 60 岁以上患者分别为 53% 和 46% 。²⁸⁰

治疗相关性 AML 或前驱 MDS/CMML 或 AML-MRC

已经对评估 CPX-351 在 60-75 岁新诊断的继发性 AML 患者中的疗效和安全性研究进行了描述 (*60 岁以下 AML 患者的管理 ; 治疗相关性 AML 或前驱 MDS/CMML 或 AML-MRC*) 。²²⁹

不良风险细胞遗传学 (不包括 AML-MRC)

去甲基化药物 (HMAs) : Fenaux 等人²⁸¹ 进行的一项国际随机 III 期研究中, 对 MDS 患者 ($n = 358$) 接受 HMA 5-阿扎胞苷与常规治疗 (最佳支持治疗、小剂量阿糖胞苷或强化疗) 进行了比较。虽然本研究旨在评估高危 MDS (基于 FAB 标准) 患者的治疗, 但 113 例研究患者 (32%) 骨髓原始细胞百分比介于 20% 和 30% 之间, 根据 2008 年 WHO 分类符合 AML 标准。^{281,282} 在这些 AML 患者亚组中, 5-阿扎胞苷与常规治疗方案相比有显著生存获益, 中位 OS 为 24.5 个月比 16 个月 (HR, 0.47 ; 95% CI, 0.28-0.79 ; $P = 0.005$) 。²⁸² 2 年 OS 率分别为 50% 和 16% ($P = 0.001$) 。在一项针对老年成人患者 (≥ 65 岁) 的 III 期研究中, 以原始细胞 > 30% 的新诊断 AML 患者为对象, 对阿扎胞苷与常规治疗方案 (标准诱导化疗、小

剂量阿糖胞苷或支持治疗) 的疗效和安全性进行了评估。²⁸³ 与常规治疗方案相比, 阿扎胞苷使中位 OS 延长 (6.5 个月比 10.4 个月 ; HR, 0.85 ; 95% CI, 0.69-1.03 ; 分层对数秩检验, $P = 0.1009$) 。²⁸³ 阿扎胞苷和常规治疗方案的 1 年生存率分别为 46.5% 和 34.2% 。

还在老年 AML 患者中对另一种去甲基化剂 (HMA) 地西他滨用于缓解诱导治疗的疗效进行了评估。²⁸⁴ 在初治 60 岁及以上患者 ($n = 55$; 中位年龄 74 岁) 的 II 期研究中, 该药物治疗 (20 mg/m², 每 28 天为一疗程, 每疗程给药 5 天) 的总体 CR 率为 24% (包括 25 例患者中 6 例 [24%] 不良风险细胞遗传学改变者) , EFS 和 OS 的中位数分别为 6 个月和 8 个月。²⁸⁴ 早期 I 期研究对复发/难治性白血病患者接受地西他滨不同剂量方案 ($n = 50$; 诊断 AML, $n = 37$) 治疗的效果进行了评估。²⁸⁵ 该研究中地西他滨给药剂量为 5、10、15 或 20 mg/m², 每周给药 5 天, 共 2 至 4 周 (即给药 10、15 或 20 天) 。地西他滨剂量 15 mg/m² 共 10 天 ($n = 17$) 组的缓解率最高, 总缓解率 (ORR) 为 65% , CR 率为 35% 。复发/难治性 AML 患者 ($n = 37$) 中, ORR 为 22% , 所有剂量水平 CR 均为 14% 。²⁸⁵ 一项 II 期研究中, 以不适合或拒绝接受强化治疗的老年 (年龄 ≥ 60 岁) AML 患者 ($n = 25$) 为对象, 给予地西他滨 20 mg/m² 剂量共 10 天, 结果表明治疗中位数三个疗程后 CR 率为 47% 。²⁸⁶ 在一项旨在确定分子标志物与地西他滨临床疗效之间关系的研究中, AML 和 MDS 成人患者 ($n = 116$; 中位年龄 74 岁 ; 范围 29-88 岁) 接受地西他滨治疗 (20 mg/m², 连续 10 天, 每 28 天为一疗程) 。²⁸⁷ 具有不良风险细胞遗传学的患者缓解率较良好或中等风险的患者高 (分别为 67% 和 34% ; $P < 0.001$) , TP53 突变患者的缓解率较野生型 TP53 患者高 (100% 比 41% ; $P < 0.001$) 。²⁸⁷ 最近的一项 II 期研究对新诊断的 AML 老年患者 (年龄 ≥ 60 岁 ; $n = 71$) 为对象, 对地西他滨 5 天和 10 天治疗方案进行了对比, 确定两种方案的疗效和安全性无显著差异。²⁸⁸

在一项开放标签的 III 随机期研究中, 以新诊断的 AML 老年患者 (年龄 ≥ 65 岁) 为对象, 给予地西他滨 (20 mg/m², 每 28 天为一疗程, 每疗程给药 5 天) 或医生选择治疗 (低剂量阿糖胞苷 [20 mg/m²/天皮下给药, 每 28 天为一疗程, 每疗程连续给药 10 天] 或支持治疗) 并进行比较。²⁸⁹ 根据对方案



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

规定主要终点 (OS) 的最终分析, 与医生选择相比, 地西他滨治疗后中位 OS 有增加趋势, 但无统计学显著意义 (7.7 个月比 5 个月; HR, 0.85; 95% CI, 0.69-1.04; $P = 0.108$)。随后对 OS 进行的事后分析以及更长随访时间显示相同的中位 OS, 地西他滨显著优于医生选择, 有统计学意义 (HR, 0.82; 95% CI, 0.68-0.99; $P = 0.037$)。地西他滨的 CR (包括 CRi) 率显著较高 (18% 比 8%; $P = 0.001$)。²⁸⁹ 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症 (27% 比 26%)、中性粒细胞减少症 (24% 比 15%)、发热性中性粒细胞减少症 (21% 比 15%) 和贫血 (21% 比 20%)。地西他滨组和阿糖胞苷组 30 天死亡率相似 (9% 比 8%)。²⁸⁹ 阿扎胞苷和地西他滨均经 FDA 批准用于治疗 MDS 患者。

含维奈托克的方案: 越来越多的研究评估了 HMA 与口服 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2) 抑制剂维奈托克联合用于老年 AML 患者的诱导治疗策略。在一项 Ib 期研究中, 将纳入的初治老年 AML 患者 (≥ 65 岁) ($n = 57$) 分为 3 组: A 组 ($n = 23$) 接受维奈托克和地西他滨 (20 mg/m², 每天一次, 连续 5 天, 28 天为一疗程); B 组 ($n = 22$) 接受维奈托克和阿扎胞苷 (75 mg/m², 每天一次, 连续 7 天, 每 28 天为一疗程); C 组 ($n = 12$) 为维奈托克和地西他滨的亚组, 接受口服 CYP3A 抑制剂泊沙康唑, 以确定其对维奈托克药代动力学的影响。²⁹⁰ 在 A 和 B 组的不同队列中, 维奈托克的每日目标剂量为 400 mg、800 mg 和 1200 mg。A 组和 B 组最常见的治疗相关不良事件为发热性中性粒细胞减少症 (分别为 30% 和 32%), 总体 CR/CRi 率为 61% (95% CI, 47.6-74.0)。²⁹⁰ A 组和 B 组的 CR/CRi 率为 60% (95% CI, 44.3-74.3)。²⁹⁰

本研究随访中, 在不适合进行强化化疗初治老年 AML 患者 ($n = 145$; 年龄 ≥ 65 岁; 中位年龄 74 岁) 中, 对维奈托克 400 mg 或 800 mg 联合地西他滨或阿扎胞苷的疗效进行了评估。²⁹¹ 发现维奈托克 400 mg 剂量为推荐的 II 期剂量。研究中位时间为 8.9 个月 (范围, 0.2-31.7 个月), 中位随访时间 15.1 个月 (范围, 9.8-31.7 个月), 67% 的患者达到 CR/CRi。²⁹¹ CR/CRi 中位持续时间和中位 OS 分别为 11.3 个月和 17.5 个月。²⁹¹ 在亚组分析中, 中等和不良风险细胞遗传学患者的 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) 与 6.7 个月

(95% CI, 4.1-9.4 个月)。²⁹¹ TP53、IDH1/2 和 FLT3 突变患者的 CR/CRi 率分别为 47%、71% 和 72%。此外, 原发性 AML 和继发性 AML 患者的 CR/CRi 率相似, 分别为 67%, CR/CRi 的中位持续时间分别为 9.4 个月 (95% CI, 7.2-11.7 个月) 和未达到 (NR) (95% CI, 12.5 个月 - NR)。²⁹¹ 在这项研究的 3 期随访中, 中位随访时间为 20.5 个月, 阿扎胞苷和维奈托克治疗组的中位 OS 为 14.7 个月, 仅阿扎胞苷治疗组 (对照组) 的中位 OS 为 9.6 个月 (HR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.85; $P = 0.001$)。²⁹² 与对照组相比, 阿扎胞苷和维奈托克组的 CR/CRi 率也更高 (分别为 66.4% 和 28.3%; $P = 0.001$)。²⁹²

另一项 Ib/II 期研究中, 以不适合强化化疗的初治 AML 老年患者 (≥ 60 岁) ($n = 82$; 中位年龄 74 岁) 为对象, 对维奈托克联合小剂量阿糖胞苷 (20 mg/m², 每天一次, 持续 10 天) 的疗效进行了评估。²⁹³ 所有患者均接受至少一剂维奈托克 600 mg。CR/CRi 率为 54% (95% CI, 42%-65%), 中位缓解持续时间 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)。²⁹³ 原发性 AML、有中等危险细胞遗传学特征以及既往无 HMA 暴露的患者, 其 CR/CRi 率分别为 71%、63% 和 62%。²⁹³ NPM1 或 IDH1/2 突变患者的平均 CR/CRi 率高于 TP53 或 FLT3 突变患者 (分别为 89% 和 72% 比 30% 和 44%)。²⁹³ 基于这些研究, FDA 已批准维奈托克联合 HMA、地西他滨或阿扎胞苷或小剂量阿糖胞苷用于新诊断的 ≥ 75 岁的 AML 老年患者、或存在合并症患者的强化诱导化疗。

不适合或拒绝强化缓解诱导治疗

无可诉性突变的 AML

已在不能耐受强化治疗策略的老年成人患者中研究了低强度方法, 包括单独使用 HMA 或与维奈托克联合使用 (请参见上一节中关于适合强化缓解诱导治疗、去甲基化药物和含维奈托克的治疗方案)。

含小剂量阿糖胞苷的方案: 其他方法对小剂量阿糖胞苷进行了评估。英国 NCRI AML 14 试验将不适合接受化疗的 217 例老年患者 (大部分年龄 > 60 岁; 原发性 AML, $n = 129$; 继发性 AML, $n = 58$; 高危 MDS,

n = 30) 随机分配接受小剂量阿糖胞苷皮下注射 (20 mg 每天两次, 连续 10 天, 每 4 至 6 周重复) 或羟基脲 (给药以保持目标白细胞计数 < 10,000/mcL)。²⁹⁴ 随机分配患者接受 ATRA 或无 ATRA。与良好风险或 NK-AML 患者服用羟基脲相比, 低剂量阿糖胞苷组 CR 率为 18% (而羟基脲组为 1%) 并使存活改善。未观察到添加 ATRA 有任何优势。低剂量阿糖胞苷治疗达到 CR 患者的中位 DFS 为 8 个月。²⁹⁴ 即使采用这种“低强度”治疗方法, 26% 的患者也会发生诱导死亡, 对于不能耐受强化化疗方案的老年患者而言, 总体预后仍然很差。一项 II 期研究中, 对 60 岁或以上初治 AML 患者 (n = 60; 中位年龄 70 岁; 范围, 60 至 81 岁) 接受低剂量阿糖胞苷 (20 mg, 每天两次, 共 10 天) 联合氟达拉滨 (20 mg/m², 每天一次, 共 5 天) 方案治疗进行了评估。²⁹⁵ 缓解患者接受巩固治疗 (最多 17 个疗程), 氟达拉滨加低剂量阿糖胞苷与地西他滨交替使用。在可评估患者 (n = 59) 中, CR 率为 58%, RFS 中位数为 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%。²⁹⁵ 虽然这种方案似乎对老年 AML 患者有效, 但作者指出长期巩固治疗的益处仍然未知。

在一项 II 期试验中, 以初治 AML 或不适合强化化疗的高危 MDS 成人患者 (年龄 ≥ 55 岁) (n = 132) 为对象, 对小剂量阿糖胞苷与 glasdegib (Hedgehog 信号通路中 Smoothed 蛋白的选择性抑制剂) 联合方案进行了评估。²⁹⁶ 不适合强化化疗的标准包括: 年龄至少 75 岁、血清肌酐 > 1.3 mg/dL、有严重心脏病或 ECOG 评分 = 2。患者以 2:1 的比例随机分组, 接受小剂量阿糖胞苷单药给药 (20 mg, 每日两次, 连续 10 天, 每 28 天为一疗程) 或与口服 glasdegib (100 mg, 每日一次) 联合给药。与小剂量阿糖胞苷单药给药相比, 小剂量阿糖胞苷加用 glasdegib 治疗使 OS 改善 (分别为 8.8 个月和 4.9 个月), 小剂量阿糖胞苷联合 glasdegib 组的 CR 率 (17%, n = 15/88) 也高于小剂量阿糖胞苷单药给药组 (2.3%; n = 1/44)。²⁹⁶ 在 glasdegib 加小剂量阿糖胞苷组中, 与不良风险细胞遗传学患者 (n = 5/36) 相比, CR 获益主要见于良好/中等风险细胞遗传学患者 (n = 10/52)。²⁹⁶ 目前 FDA 已批准 Glasdegib 联合小剂量阿糖胞苷用于治疗 ≥ 75 岁的新诊断 AML 老年患者, 或者患合并症无法接受强化诱导化疗的患者。

CD33-阳性 AML: 对选择 GO 单药给药进行了评估。在一项随机 III 期研究中, 以不适合接受强化化疗 (n = 237) 的 AML 老年患者 (年龄 ≥ 61 岁) 为对象, 对 GO 单药给药 (第 1 天 6 mg/m², 第 8 天 3 mg/m²) 与最佳支持治疗作为一线治疗的疗效进行了评估。²⁹⁷ 与最佳支持治疗相比, GO 单药治疗使 1 年 OS 率改善 (分别为 9.7% 和 24.3%)。GO 组和最佳支持治疗组的中位 OS 分别为 4.9 个月 (95% CI, 4.2-6.8 个月) 和 3.6 个月 (95% CI, 2.6-4.2 个月)。²⁹⁷

IDH 突变阳性 AML: IDH 靶向抑制剂 enasidenib 和 ivosidenib 最初由 FDA 批准用于复发/难治性 AML 疾病, 已经证明其在前线治疗中的效果。^{298,299} 在 I/II 期研究中, 以 IDH2 突变的晚期 AML (包括复发/难治性疾病) 成年患者为对象, 对 IDH2 突变抑制剂 enasidenib 的临床活性和安全性进行了评估。³⁰⁰ 大约 19% 的复发/难治性 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。³⁰⁰ 在 Beat AML 试验的 Ib/II 期子研究中, 以新诊断的 AML 老年患者 (≥ 60 岁) 为对象, 对 enasidenib 的疗效进行了评估。²⁹⁹ 患者接受 enasidenib (100 mg/天) 治疗, 连续 28 天为一疗程。对于第 5 疗程未达到 CR/CRi 的部分患者, 给予 enasidenib 加用阿扎胞苷 (75 mg/m², 第 1-7 天)。在接受 enasidenib 单药治疗的 23 例可评估患者中, 43% 的患者实现了 CR/CRi (7 CR/2 CRi)。²⁹⁹

Ivosidenib 是一种 IDH1 突变抑制剂, 可使 IDH1 复发/难治性 AML 达到持久缓解, 其中 30.2% 的复发/难治性 AML 患者 (n = 54/179) 达到 CR/CRh。³⁰¹ 作为该研究的延伸, 对 ivosidenib 在初治 AML 患者 (n = 34; 中位年龄, 76.5 岁) 中的安全性和疗效进行了评估。²⁹⁸ 在 I 期剂量递增和扩展中, 患者接受 ivosidenib 每日一次或两次给药, 连续 28 天为一疗程, 并选择 500 mg 每日剂量作为扩展组剂量。CR/CRh 率为 41.2% (95% CI, 24.6%-59.3%), ORR 为 58.8% (20/34; 95% CI, 40.7%-75.4%)。²⁹⁸ 基于这些数据, FDA 于 2019 年 5 月批准 ivosidenib 用于年龄 ≥ 75 岁或因合并症无法接受强化诱导化疗的 AML 伴 IDH1 突变患者的一线治疗选择。enasidenib 和 ivosidenib 治疗可能诱发分化综合征和高白细胞血症, 可予皮质类固醇和羟基脲治疗。³⁰²⁻³⁰⁴

另外,越来越多的数据表明,以 *IDH1/2* 突变型 AML 为特征的 *原发性* AML 患者可能因基于维奈托克/HMA 的治疗方案而获益,报告的缓解率大于 70%,尽管患者人数相对较少。²⁹¹

FLT3 阳性 AML: 一项正在进行的试验以新诊断的 *FLT3* 突变阳性 AML (n = 15; 中位年龄, 76 岁; 范围, 65-86 岁) 成人患者为对象, 对阿扎胞苷和 gilteritinib³⁰⁵ (一种 *FLT3* 抑制剂, 已证实其对 *FLT3* 阳性复发/难治性 AML 具有抗白血病活性) 联合用药的安全性和耐受性进行了评估。^{306,307} 在 15 例可评估的患者中, 观察到 CR/CRi 率为 67%。³⁰⁵ 另一项研究评估了阿扎胞苷和索拉非尼 (一种 *FLT3* 抑制剂) 作为一线策略对不耐受强化诱导 *FLT3*-ITD 突变阳性 AML 老年患者的疗效 (n = 27; 中位年龄 74 岁; 范围 61-86 岁)。³⁰⁸ ORR 为 78%, CR、CRi/CR 与不完全血小板恢复 (Crp) 和 PR 率分别为 26%、44% 和 7%。³⁰⁸ 此外, CR/CRi/CRp 的中位持续时间为 14.5 个月, 全组的中位 OS 为 8.3 个月。³⁰⁸

NCCN 建议

与针对 60 岁以下成人的建议类似, NCCN AML 专家组鼓励年龄 ≥ 60 岁的老年 AML 患者参加临床试验接受诱导治疗。对于未参加临床试验的患者, 可使用细胞遗传学、整体功能状态以及是否存在可诉性突变指导治疗策略。

适合强化缓解诱导治疗 建议给予标准剂量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, 可以考虑使用非蒽环类药物治疗方案替代。对于具有良好或中等风险细胞遗传学的 CD33 阳性 AML 患者, 可在标准剂量阿糖胞苷和柔红霉素联合方案中加用吉妥珠单抗奥佐米星 (GO)。对于 *FLT3*-突变 AML 患者, 在标准剂量阿糖胞苷和柔红霉素联合方案中加用 Midostaurin。对于治疗相关性 AML、前驱血液系统疾病或 AML-MRC 患者, 建议使用 CPX-351 [阿糖胞苷 (100 mg/m²) 和柔红霉素 (44 mg/m²)] 第 1、3、5 天静脉输注 90 分钟以上, 共 1 个疗程 (1 类推荐)。

对于具有不良风险细胞遗传学 (AML-MRC 除外) 的患者, 建议选择包括: 维奈托克联合阿扎胞苷、地西他滨或小剂量阿糖胞苷, 或低强度 HMA 治疗 (5-阿扎胞苷 [2B 类推荐] 或地西他滨)。

不适合或拒绝强化缓解诱导治疗: 治疗选择包括临床试验, 或基于是否存在可诉性突变的低强度治疗。首选方案包括维奈托克联合 HMA (阿扎胞苷 [1 类] 或地西他滨)。其他推荐方案包括维奈托克联合小剂量阿糖胞苷 [LDAC] 或 glasdegib 联合 LDAC。被认为不适合联合或靶向治疗的患者可接受 HMA 单药治疗 (阿扎胞苷或地西他滨, 5 或 10 天疗程) (首选)、单药 GO (2B 类推荐) 或单药 LDAC (3 类推荐)。还应考虑羟基脲和输血支持的最佳支持治疗, 在一些针对身体状况不佳的老年患者的临床试验中也已用作对照组。

对于 *IDH1* 或 *IDH2* 突变 AML 患者, 首选治疗方案包括: 针对 *IDH1* 或 *IDH2* 突变 AML, 分别采用 ivosidenib 或 enasidenib; 或联合 HMA (阿扎胞苷 [1 类] 或地西他滨) 的基于维奈托克的治疗方案。其他推荐方案包括维奈托克联合 LDAC 或低强度 HMA 治疗 (阿扎胞苷或地西他滨)。对于 *FLT3* 突变 AML 患者, 首选治疗方案也是联合 HMA (阿扎胞苷 [1 类] 或地西他滨) 的基于维奈托克的治疗方案。这一类别的其他治疗选择包括 HMA 联合索拉非尼, 以及维奈托克联合 LDAC。

诱导后治疗

标准剂量阿糖胞苷诱导后

与较年轻患者相似, 接受标准阿糖胞苷/蒽环类药物诱导 (加或不加米哌妥林或 GO, 或双药脂质体包封阿糖胞苷和柔红霉素) 的老年患者在开始治疗后 14 至 21 天接受骨髓评估, 并根据原始细胞或发育不全的情况进行分类。发育不全的患者应等待血细胞计数恢复, 然后再继续进行缓解后治疗。如果治疗相关性 AML 患者、前驱血液系统疾病、或 AML-MRC 患者在诱导期间接受过以下药物, 则存在残留疾病但无发育不全的患者可以接受额外的标准剂量阿糖胞苷与蒽环类药物或米托蒽醌, 或 CPX-351 [阿糖胞苷 (100 mg/m²) 和柔红霉素 (44 mg/m²)]。或者, *FLT3* 突变阳性 AML 患者可以接受额外的标准剂量阿糖胞苷与柔红霉素和米哌妥林。这些患者的其他治

疗策略可能包括考虑临床试验或接受用于复发/难治性疾病的补救方案治疗 (请参见 *复发/难治性 AML 的治疗*)。

如果诱导时使用了柔红霉素 (90 mg/m²), 则再诱导时, 血细胞计数恢复前柔红霉素的推荐剂量为 45 mg/m², 给药不超过 2 次。同样, 诱导时使用伊达比星 (12 mg/m²), 则早期再诱导剂量应限于 10 mg/m², 给药 1 次或 2 次。含中剂量阿糖胞苷的方案、异基因 HCT 或最佳支持治疗也可作为治疗选择。针对使用某些方案 (包括中等剂量或含有 HiDAC 的方案) 再次诱导失败的患者, 以及已确定在诱导治疗开始后 4 至 6 周内供体可开始调理的患者, 异基因移植是一种合理选择, 最好是在临床试验背景下进行。未确定供体的患者在等待移植期间很可能需要额外治疗维持。此外, 也可等待这些患者恢复, 因为许多患者无需进一步治疗即可进入缓解期。无论治疗如何, 所有接受标准剂量阿糖胞苷作为诱导后治疗的患者都应再次进行骨髓评估, 以证实缓解状态。由于许多老年患者有前驱骨髓增生异常证据, 即使治疗清除了骨髓的原始细胞, 外周血细胞计数也不会完全正常。因此, 针对年龄较大 AML 患者的多项 I/II 期临床试验中, 包括了 CRi (患者骨髓原始细胞少于 5% 但仍有轻度血细胞减少) 等类别。

许多治疗策略旨在使用可以允许肿瘤抑制基因表达 (甲基转移酶抑制剂如地西他滨或 5-阿扎胞苷) 或细胞凋亡增加 (如组蛋白脱乙酰酶抑制剂) 的药物更加缓慢地发挥作用。因此, 可以使用间接测量来评估这些试验中是否成功, 例如血液学改善或输血需求减少和生存率, 而不是实际达到 CR。在这些试验中, 通常直至 1 至 2 个疗程结束后才进行骨髓检查。但是, 该指南目前不建议诱导后 HMA。对于 1 个疗程诱导化疗后有残留病灶且不能耐受另一次强化挽救治疗的患者, 可考虑基于维奈托克的治疗方案。^{309,310}

缓解后或巩固治疗

通过标准诱导化疗获得 CR (包括 CRi) 的患者可以使用相同药物进一步巩固治疗。

中剂量阿糖胞苷: 前瞻性 CALGB 试验²³⁴ 确定了 HiDAC 巩固治疗对 60 岁及以下 AML 患者的疗效。²³⁴ 在这项研究中, 接受标准治疗剂量阿糖胞

苷-柔红霉素诱导治疗和多个疗程 HiDAC 巩固治疗 (3 g/m², 每个疗程第 1 天、第 3 天和第 5 天每 12 小时给药) 的 60 岁或以上 AML 患者亚组亚组出现了严重神经毒性, 4 年 DFS 率为 16%。²³⁴ 虽然 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益处,²³⁴ 但是体能状态良好、肾功能正常和正常或低风险核型的患者亚组可考虑接受一个疗程阿糖胞苷 (1.0-1.5 g/m², 每天一次, 给药 4-6 次) 治疗, 不加蒽环类药物。Sperr 等人在一项研究中对 CALGB 巩固治疗进行了修改。对于一组 60 岁以上 AML 患者, 他们在每个疗程的第 1、3 和 5 天, 每 12 小时给予中等剂量阿糖胞苷 1 g/m², 共 4 个疗程。³¹¹ 在这项研究中, 治疗耐受性良好, 无神经毒性, 47 名患者中有 25 名接受了全部 4 个巩固疗程。中位 OS、DFS 和连续 CR 分别为 10.6、15.5 和 15.9 个月。³¹¹ 5 年 OS、DFS 和连续 CR 的概率分别为 18%、22% 和 30%。³¹¹

异基因造血移植: 清髓性异体 HCT 因合并症显著, 在老年患者中的使用受到限制; 但 RIC 同种异体 HCT 用作巩固治疗已越来越引人注目。^{312,313} 病例系列和登记数据分析报告的结果令人鼓舞, 对于缓解期接受移植的患者, 2 年 OS 率为 40% 至 60%, 非复发死亡率为 20%。^{312,313} 在一项回顾性分析中, 根据大量登记数据, 对 50 岁及以上患者 RIC 同种异体 HCT 和自体 HCT 的结果进行了比较, 结果表明, RIC 同种异体 HCT 复发风险较低, DFS 和 OS 也优于自体 HCT。³¹² 作者还指出, 在第一次 CR 期间接受 RIC 同种异体 HCT 的患者亚组因非复发死亡率增加, 未观察到生存获益。

Estey 等人³¹⁴ 前瞻性评估了一个方案, 其中对 50 岁及以上有不良细胞遗传学改变的患者接受 RIC 同种异体 HCT 的情况进行了评估。³¹⁴ 259 例初始患者中, 99 例患者达到过 CR, 因此有资格接受 HCT 评估。这些患者中, 由于疾病、缺乏供体、拒绝或未明确的原因, 仅有 14 例患者最终接受了移植。作者将 RIC 同种异体 HCT 与接受常规剂量化疗的匹配受试者的结果进行了比较。该分析表明, RIC 同种异体 HCT 与 RFS 改善有关, 作者因此认为这种方案值得关注。³¹⁴ 在对相合同胞异基因 HCT 两个不同策略结果的分析中, 将接受常规清髓异基因 HCT 的较年轻患者 (年龄 ≤ 50 岁; n = 35) 的结果与接受 RIC 同种异体 HCT 的老年患者 (年龄 > 50 岁;

n = 39) 的结果进行了比较。³¹⁵ 该研究表明, 4 年非复发死亡率相似(分别为 19% 和 20%), 且复发和 OS 率无差异。³¹⁵

在一项基于 AML 老年患者(年龄范围 50-70 岁)数据的回顾性研究中, 对接受同种异体 HCT(清髓性预处理或 RIC; n = 152) 和首次 CR 期未接受 HCT 治疗的患者(仅化疗, n = 884) 的结果进行了比较。³¹⁶ 首次 CR 期间同种异体 HCT 组的 3 年累积复发率(22% 比 62%; $P < 0.001$) 和 3 年 RFS 率(56% 比 29%; $P < 0.001$) 显著低于非 HCT 组。虽然 HCT 与非复发死亡率显著升高有关(21% 比 3%; $P < 0.001$), 但 3 年 OS 率显示 HCT 有生存获益(62% 比 51%; $P = 0.012$)。³¹⁶ 在接受同种异体 HCT 的患者中, 37% 接受清髓性预处理, 61% 接受 RIC。这些组之间的生存结果相似, 3 年 OS 率分别为 63% 和 61%。³¹⁶

另一项评估老年患者(年龄范围 60-70 岁)治疗的研究中, 对上报国际血液和骨髓移植研究中心的 RIC 同种异体 HCT (n = 94) 与 CALGB 研究中标准化疗诱导加缓解后治疗(n = 96) 的结果进行了比较。³¹⁷ 与仅化疗组相比, 首次 CR 期间同种异体 HCT 使得 3 年复发率显著降低(32% 比 81%; $P < 0.001$)、3 年无白血病生存率升高(32% 比 15%; $P < 0.001$)。正如预期, 同种异体 HCT 组 3 年时非复发死亡率显著升高(36% 比 4%; $P < 0.001$); 两组之间 3 年 OS 率无显著差异(37% 比 25%; $P = 0.08$), 但同种异体 HCT 呈有利趋势。³¹⁷ 一项前瞻性多中心 II 期研究探讨了老年 AML 患者(年龄范围为 60-74 岁)首次 CR 期行 RIC 同种异体 HCT 的疗效(n = 114)。³¹⁸ 同种异体 HCT 后, 整个组 2 年时 DFS 和 OS 分别为 42% (95% CI, 33%-52%) 和 48% (95% CI, 39%-58%)。³¹⁸ 在对四项连续 HOVON-SAKK AML 试验的前瞻性分析中, 探讨了 60 岁及以上患者诱导化疗后获得首次 CR 的数据(n = 640)。³¹⁹ 对于以同种异体 HCT 作为缓解后治疗方案的患者(n = 97), 5 年 OS 率为 35% (95% CI, 25%-44%)。³¹⁹

总体而言, 这些研究表明, RIC 同种异体 HCT 对于 60 岁及以上的患者是一种可行的治疗选择, 尤其是处于首次 CR 期且合并症最少、有可用供体的患者。为更好应用该策略, 在诱导治疗期间应考虑移植选择可能性, 并应在

疾病管理早期探讨替代供体选择/搜寻。该指南指出, RIC 同种异体 HCT 被视为 60 岁及以上诱导治疗后缓解患者的另一种缓解后治疗选择。

维持治疗

去甲基化药物: 在强化诱导后首次 CR 的老年 AML 患者中, 预防复发可能具有挑战性。在 HOVON97 的 3 期随机试验中, 研究人员评估了阿扎胞苷维持治疗对伴有原始细胞过多的难治性贫血(n = 116; 年龄 ≥ 60 岁)且在强化化疗后处于 CR 或 CRi 的 AML 或 MDS 患者的疗效。³²⁰ 患者随机接受观察(n = 60) 或每 4 周第 1-5 天皮下注射 50 mg/m² 阿扎胞苷(n = 56) 直至复发, 最多 12 个疗程。³²⁰ 35 名患者接受了至少 12 个疗程的阿扎胞苷, 阿扎胞苷和观察组的估计 12 个月 DFS 分别为 64% 和 42% (对数秩, $P = 0.04$)。³²⁰

已经描述了评估口服阿扎胞苷或 CC-486 维持治疗在首次 CR 或 CRi 但无法继续常规巩固治疗的新确诊 AML 患者中的疗效和安全性的研究(请参见 *60 岁以下 AML 患者的治疗*; 小节: *维持治疗*)。^{248,251}

NCCN 建议

既往强化治疗: 对于之前接受过强化治疗的患者, 应在 4 至 6 周后血液学恢复时行骨髓检查证实缓解状态。如果观察到 CR, 建议进行临床试验。其他缓解后或维持治疗建议包括: 异基因 HCT; 标准剂量阿糖胞苷 ± 蒽环类药物; 中剂量阿糖胞苷(对于身体状况较好的患者) 或联合柔红霉素和 GO 用于 CD33 阳性 AML 患者; 中剂量阿糖胞苷和米哚妥林用于 *FLT3* 突变阳性 AML 患者; 或 CPX-351 [阿糖胞苷 (65 mg/m²) 和柔红霉素 (29 mg/m²)] , 这是首选策略, 前提是治疗相关性 AML、前驱血液系统疾病或 AML-MRC 患者在诱导期间接受过这些药物。如果患者在诱导时接受了更强化的方案并获得缓解, 但有治疗相关毒性, 使患者无法接受常规巩固治疗或不适合异基因 HCT, 则可以使用 HMA 进行维持治疗。^{251,320} 在某些情况下, 一些患者能够维持 CR 而无需进一步治疗, 因此建议观察。



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

对于诱导失败的患者, 推荐的治疗方案包括参加临床试验、低强度治疗 (阿扎胞苷、地西他滨)、异基因 HCT (最好在临床试验中)、复发/难治性疾病的治疗方法 (请参见 *复发/难治性 AML 的治疗*) 或最佳支持治疗。

既往低强度治疗: 对于既往接受过低强度治疗的患者, 应在血液学恢复后进行骨髓检查以记录缓解状态, 时间取决于所使用的治疗。如果观察到缓解, 特定患者可以考虑选择异基因 HCT。或者, 在诱导中使用的小剂量疗法已证明疗效, 可以持续直至进展, 包括维奈托克加 HMA; 维奈托克加小剂量阿糖胞苷; enasidenib (用于 *IDH2* 突变 AML); ivosidenib (用于 *IDH1* 突变 AML); glasdegib 加小剂量阿糖胞苷; 或 HMA 单药或联合索拉非尼 (用于 *FLT3* 突变 AML); 或单药 GO (2B 类推荐)。如果未发现缓解或进展, 建议参加临床试验、复发/难治性 AML 治疗 (请参见 *复发/难治性 AML 的治疗*) 或接受最佳支持治疗方案。

维奈托克与 HMA 或基于 LDAC 的治疗联合用药的原则

随着基于维奈托克的治疗方案 (即维奈托克联合 HMAs 或小剂量阿糖胞苷) 的使用越来越多, 并且只要患者有缓解或从疗法中获得血液学益处, 这些疗法就可以无限期使用, AML 专家组回顾了可以就优化这些疗法的使用方式达成共识的文献和新出现的指南。³²¹

对于新确诊疾病患者, 专家组指出, 应同时给予维奈托克和 HMA 或 LDAC。除临床试验外, 不建议在这些组合中添加第三种靶向药物。在进行治疗之前, 关键的是要使用羟基脲或白细胞去除术 (如果需要) 使白细胞计数达到 < 25,000/mcL。³²² 值得注意的是, 在这种情况下支持白细胞去除术有益作用的数据有限。³²³ 此外, 维奈托克是 CYP3A4 的底物, 因此当维奈托克与强 CYP3A4 抑制剂 (最常见的是唑类抗真菌药) 同时使用时, 建议调整维奈托克的剂量。³²⁴ 在血细胞减少的情况下, 可以考虑减少维奈托克和 HMA 或 LDAC 的持续给药时间。在治疗期间, 如果需要停用任何一种药物或考虑继续维持单一药物维奈托克, 专家组建议转诊至三级癌症或学术医疗中心。

为了最大限度地减少肿瘤溶解综合征的发展—这种情况下并不常见³²²—在第一个疗程, 强烈建议住院治疗, 尤其是通过剂量递增进行治疗。维奈托克与 HMA 的同一患者递增剂量为 100 mg、200 mg 和 400 mg, 第 1 天至第 3 天每天给药; 维奈托克与 LDAC 的同一患者递增剂量为 100 mg、200 mg、400 mg 和 600 mg, 在第 1 至 4 天每天给药。³²² 为了最大限度地减少和避免肿瘤溶解综合征的进一步风险, 专家组建议积极监测血液化学; 监测和管理电解质失衡; 并使用别嘌醇或其他降尿酸药物治疗。³²²

经证明, 维奈托克和 HMA 在达到缓解后仍可诱导长期的细胞减少, 中性粒细胞减少是与这两种药物联合使用相关的主要治疗相关毒性。³²¹ 专家组建议, 在第一个疗程内, 无论血细胞减少情况如何, 都应继续治疗, 直到做出缓解评估,³²⁴ 并根据需要给予积极的输血支持和支持治疗。专家组还建议在第一个疗程缓解评估之后停用生长因子。³²² 然而, 对于形态学缓解但计数尚未恢复的中性粒细胞减少患者, 应考虑使用粒细胞集落刺激因子。有必要在第一个疗程的第 21-28 天进行骨髓活检, 以评估缓解状况,³²² 而对于接受维奈托克和地西他滨联合治疗的患者, 可能需要提前进行骨髓活检。

如果在第一个疗程内原始细胞 < 5%, 在血细胞减少的情况下, 应停止所有治疗, 并应考虑以下措施: 如有指征, 给予生长因子支持; 以及长达 14 天的无治疗间期。当计数恢复到临床显著阈值 (理想情况下为 CR 或 CRi) 时, 可以开始下一个疗程。³²² 如果计数未恢复到临床显著阈值, 则考虑重复骨髓活检。如果出现了形态学缓解, 则可以继续进行治疗, 或者可以继续第二个疗程, 调整维奈托克和 HMA 或 LDAC 的剂量或给药时间表。³²²

在第二个和随后的疗程中, 如果在第一个疗程后观察到缓解, 则应继续顺序疗程, 疗程之间最多中断 14 天, 以恢复计数和/或支持生长因子。³²² 如果在第一个疗程后没有疾病的证据, 并且假设血细胞计数没有发生意外变化, 则可以每隔 3-6 个月重复一次骨髓活检, 或者根据临床疑似复发的需要, 这取决于患者的目标。如果计数恢复随时间推移而恶化, 则应通过重复骨髓活检排除复发性疾病。³²² 如果随着血细胞计数的恶化, 形态学缓解

正在进行, 则考虑减少维奈托克和/或 HMA 或 LDAC 的持续给药时间和/或剂量。但是, 如果第二个疗程后没有形态学缓解, 则考虑参加临床试验(如果有)。如果没有可用的临床试验, 并且患者有一些缓解且毒性可控, 只要能耐受, 就可以继续治疗。

如果对复发/难治性 AML 患者使用维奈托克和 HMA 或 LDAC, 专家组建议进行抗真菌预防。³²¹关于 TLS、同一患者剂量递增、骨髓活检和血细胞减少缓解计划的其他建议, 与已描述的考虑因素类似。

MRD 监测的作用

AML 中的 MRD 是指存在白血病细胞但低于常规形态学方法的检测阈值。仅形态学评估 CR 的患者, 其骨髓中仍然可以含有大量白血病细胞。³²⁵由于该领域的快速发展和无可否认的监测需求, 仍在对 MRD 进行研究, NCCN 建议讨论如下。

虽然形态学评估是治愈 AML 的第一步, 但仍存在一定程度的 MRD, 目前尚无任何标准化的监测方法。实时定量 PCR (RQ-PCR) 和流式细胞术是两种最为常用的技术。RQ-PCR 扩增白血病相关遗传异常, 而流式细胞术分析检测白血病相关免疫表型 (LAIP)。³²⁶⁻³²⁸两种方法的灵敏度都比传统形态学检查高。RQ-PCR 的检测范围为 1/1000 至 1/100,000, 而流式细胞术的灵敏度在 10^{-4} 至 10^{-5} 之间。将这些技术纳入常规实践的困难在于缺乏标准化和确定的临界值, 尽管正在进行的研究侧重于解决这些局限性。已在 APL 人群中完成了关于 MRD 监测的大部分内容;^{329,330}目前正在将这些技术扩展应用到其他 AML 亚型。³³¹新兴技术包括数字 PCR 和 NGS。³²⁵基于 NGS 的测定可用于通过靶向测序基因组检测突变基因,^{332,333}尽管与常规 NGS 相比, 基于 PCR 和流式细胞术的方法观察到的灵敏度更高。³²⁵这些方法所得数据与 AML 治疗结果相关, 初步结果令人鼓舞。对这些方法进行细化以将各种变量考虑在内, 包括转录本的固有性质以及患者人群的因素(包括年龄、疾病严重程度和治疗), 将使 MRD 监测成为 AML 患者更可靠的工具。

RQ-PCR

RQ-PCR 的目标分为三类: 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 *RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11* 和 *MLL (KMT2A)* 融合转录物。成人和儿童非 APL AML 病例中, 分别有 20% 和 35% 发现基因融合。^{226,334}AML 的突变包括 *NPM1*、*DNMT3A* 和 *FLT3-ITD* 突变。*NPM1* 突变见于近三分之一成人 AML 病例, 而儿童病例中不足 10% 存在该突变。^{335,336}同样, 成人患者中 *DNMT3A* 突变的百分比 (15% - 20%) 高于儿童 (2%) AML 患者。^{75,337,338}*FLT3-ITD* 突变见于 25% 的成人和 15% 的儿童 AML 患者。^{54,339}两个尚未得到充分研究的可作为 MRD 标志物的突变包括 *CEBPA* 和 *MLL* 部分串联重复。³⁴⁰最后, AML 中基因过表达的主要目标是 Wilms 肿瘤 (*WT1*) 基因。总之, 这些用于 MRD 监测的推定目标包括大多数 AML 病例。

对诱导后和巩固后化疗期间 29 例 *RUNX1-RUNX1T1* 或 *CBFB-MYH11* AML 患者的研究未发现与存活的相关性。³⁴¹然而, 作者确实认为 RQ-PCR 转录物较缓解期骨髓样品增加 $\geq 1 \log$ 与预示白血病生存率低和即将形态学复发有关。³⁴¹另一项研究评估了巩固治疗期间 53 例患者的骨髓, 并且首次建立了 *CBFB-MYH11* 转录物的临床相关 MRD 临界值, 以对复发风险增加的患者进行分层。²⁴²巩固治疗期间至少一个骨髓样品 PCR 阴性预示 2 年 RFS 为 79%, 而 PCR 阳性患者为 54%。类似地, Yin 等人²⁴⁴发现, 诱导化疗 1 个疗程后, 骨髓中 *RUNX1-RUNX1T1* 转录物减少不足 3 log 或外周血中 *CBFB-MYH11* 拷贝数大于 10 是复发的高度预测因素。²⁴⁴一项对 15 例儿童 AML 患者的研究表明, *RUNX1-RUNX1T1* 转录水平升高可预测复发。³⁴²在 19 例 t(9;11)(q22;q23) AML 患者对 *MLL* 融合转录物用于 MRD 监测进行了分析。这些患者中, 11 例显示 *MLL* 融合转录物 PCR 阴性, 其结果更好。虽然大多数研究显示转录水平和结果之间存在相关性, 但儿童 AML 研究显示, *RUNX1-RUNX1T1* 的 RQ-PCR 不是复发的良好标志物, 且该方法不如流式细胞术。³⁴³研究的不同结果强调了对这些方法进行标准化的必要性。它也可能表明成人和儿科人群之间存在差异, 这是建立方法和临界值时必须考虑的因素。

由于 RQ-PCR 不能区分含有转录物的细胞数, 而每个细胞的水平不同, 因此限制了 RQ-PCR 在突变的使用。此外, 这些转录物因治疗反应而发生分化, 不再具有克隆性, 但在细胞中仍可检测到, 从而产生假阳性。^{344,345} 另一个值得注意的是突变的不稳定性可能导致假阴性。*FLT3-ITD*³⁴⁶⁻³⁴⁸ 和 *NPM1* 突变尤其如此。³⁴⁹⁻³⁵¹ 尽管存在这些复杂性, 但一些研究认为 *NPM1* 突变和预后相关。^{112,350,352-357} 一项包括 25 例患者的小型研究表明, 使用更高灵敏度的 RQ-PCR 可以避免转录不稳定, 并最终表明 *FLT3-ITD* MRD 监测可预测复发。³⁵⁸ 与 *FLT3-ITD* 不同, 数据表明 *NPM1* 突变可能更稳定。³⁵² Schittger 等人³⁵⁶ 开发并检测了 17 种不同 *NPM1* 突变的引物。³⁵⁶ 在 4 个时间点对 *NPM1* 突变的 252 份 AML 样品进行系列分析显示, *NPM1*^{mut} 水平与预后之间存在强相关性。Kronke 等人³⁵¹ 进一步改进了该方法, 表明双重诱导和巩固治疗后的 *NPM1*^{mut} 水平反映了 OS 和累积复发率。³⁵¹ 245 例患者中, PCR 阴性患者的 4 年累积复发率为 6.5%, 而 PCR 阳性患者为 53%。³⁵¹ 治疗结束后也观察到这种相关性。此外, 对 346 例 *NPM1* 突变 AML 患者的 2596 份样本进行 RQ-PCR 分析, 结果表明, MRD 是死亡率唯一的独立预后因素 (HR, 4.84; 95% CI, 2.57-9.15; $P < 0.001$), *NPM1* 突变转录物持续存在与复发有关。³⁵³

CEBPA 和 *MLL* 部分串联重复是 RQ-PCR 监测 MRD 的更多目标。^{340,359} 虽然数据表明两种转录物都可能是合适的 MRD 标志物, 但是样本量过小, 在可以将数据外推到更大的人群之前, 这些标记物的使用受到限制。与不确定潜力的克隆造血 (CHIP) 和衰老相关的突变 (包括 *DNMT3A*、*TET2*, 可能还有 *ASXL1*) 不被视为可靠的 MRD 标志物。^{332,333,360}

基因过表达研究集中于 WT1。回顾性数据显示诱导治疗后 WT1 水平较低与长期缓解相关。³⁶¹ 对包括 1297 例患者在内的 11 项试验进行的荟萃分析显示, WT1 水平的预后意义较差。³⁶² 与 204 例健康志愿者相比, 504 例 AML 患者 86% 的骨髓样品、91% 的血液样品中存在 WT1 过表达。³⁶³ 然而, 当使用大于 100 倍检测截止值时, 队列中仅 46% 血液样品和 13% 的骨髓样品呈阳性。³⁶³ 这反映了具有较高 WT1 转录物的健康人群的极端值。此外, 在一项研究中, 仅 19% 的儿童 AML 样品符合该标准。³⁶⁴ 虽然 WT1 是 MRD 监测的有力备选, 但早期研究表明, 必须首先解决该转录本的检测

变异性问题。在一项对接受同种异体 HCT 的 AML 患者 ($n = 74$) 的回顾性研究中, 多基因 MRD RQ-PCR 阵列可预测同种异体 HCT 后前 100 天内发生临床复发, 而单独使用 WT1 RQ-PCR 的灵敏度为 57%。³⁶⁵ 值得注意的是, 对于尚未行同种异体 HCT 的 CR 患者, 移植前外周血检测 MRD 阳性与病理学家基于骨髓诊断活动性疾病的患者相似。³⁶⁵

流式细胞术

流式细胞术用于监测 AML 时, 测量肿瘤特异性抗原的存在以及正常骨髓细胞检查未能发现的异常。几种已知的标志物可用于鉴定异常细胞或细胞成熟, 组合使用时可以定义细胞群。³⁶⁶ 成人和儿童 AML 病例的研究显示, 流式细胞术结果与复发之间存在相关性。Loken 等人³⁶⁷ 表明, 27 例未达到形态学缓解的患者中, 有 7 例通过流式细胞术检测 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, 不足 5% 的患者通过流式细胞术检测出高水平 MRD。³⁶⁷ 一项针对 202 例 AML 患儿 1382 份随访骨髓样品的较大型研究表明, MRD 是复发的预测因素。该研究中, 原始粒细胞超过 15% 的 38 份样品中, 28 份 (74%) 流式细胞术检测结果为 0.1% 或更高。原始粒细胞为 5% 至 15% 的患者中, 使用相同阈值检测了 129 例患者中的 43 例 (33%), 1215 份样品中仅有 100 份 (8%) 原始粒细胞低于 5% 的样品属于该类别。MRD 监测对预测不良 EFS 的作用具有统计学意义 ($P < 0.0001$)。³⁴³ 在对接受外周血或骨髓供体的同种异体 HCT 成人 AML 患者的研究中 ($n = 359$), 使用流式细胞术进行移植前分期显示, 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的 3 年 OS 和 PFS 估计值相似 (分别为 26% 比 23%, 12% 比 13%)。³⁶⁸

流式细胞术作为 MRD 监测有效方法面临的重大难题是标准化和培训。流式细胞仪在很大程度上依赖于技术人员的专业知识, 他们必须考虑仪器、荧光染料、分析软件和各个抗原的多变性。治疗方案、剂量、治疗类型和采样时间不同也是潜在的变量。尽管流式细胞仪存在这些问题, 但研究重点在于定义阈值截止值³⁶⁹⁻³⁷² 以及形成标准, 在不同仪器和软件程序之间均衡数据, 从而达到改进方法的目的。Feller 等人³⁷³ 在一项研究中进一步定义了 LAIP, 并对一个已获确认的 MRD 监测实验室的数据是否可以在四个缺乏重



要经验的中心重现进行了评估。经过广泛小组讨论,所有四个中心定义 LAIP 的成功率均升高。缺乏经验的实验室在 35 份可评估样品的 1 份样品中定义至少一个 LAIP 的成功率为 82% 至 93%。LAIP 缺失将导致这些中心有 7% 至 18% 的患者不可用 MRD 进行评估。如果样品中包括主要实验室鉴定至少两个 LAIP、但其他实验室仅检测出一个 LAIP 的样品,则错误评估的样品量会增加。这导致另有 9% 至 20% 的病例会出现假阴性。LAIP 具有高度特异性和灵敏度 (MRD 水平为 0.01%), 在多中心分析中得到了充分定义。关于 LAIP 缺失,作者提出了备用板设计以解释免疫表型改变。使用更多数量的荧光染料,可以解决 LAIP 与 MRD 为 0.1% 或更低之间的矛盾。³⁷⁴ 该论文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 仪器进行了测试并获得了相似结果。对该方法进行更多研究并解决其可变性之前,在核心设施中进行 MRD 监测是更可行的选择。鼓励注册提供 MRD 监测的临床试验。

因为高质量的样本对于可靠的治疗评估至关重要, NCCN AML 专家组建议,用于 MRD 评估的最佳样本或为外周血用于 *NPM1* PCR 技术,或为骨髓穿刺第一次抽吸/早期抽吸液用于其他 PCR、流式细胞术和 NGS 分析。MRD 评估的时间因所用方案而异,^{243,353} 可能为初始诱导结束后^{332,333,360}、异基因移植之前。³⁷⁵

AML 缓解后监测

患者完成巩固治疗后的前 2 年,每 1 至 3 个月监测 CBC (包括血小板),后续每 3 至 6 个月监测一次,直至 5 年。只有当血象异常时才应进行骨髓评估,而不是以固定间隔进行常规监测,除非作为临床研究方案的一部分进行骨髓评估。

如果没有确定同胞供体,则合适患者应在首次复发时即开始寻找供体,同时开始再诱导治疗。在复发时,专家组建议使用适当的材料进行全面的分子分析,以确定可诉性基因的突变状态,包括 *FLT3* (ITD 和 TKD)、*IDH1* 和 *IDH2*,因为它可以指导选择合适的疗法(请参见 *复发/难治性 AML 的治疗*)和入组合适的临床试验。正在进行一些研究以评估分子学监测在 AML 患者早期复发监测中的作用(请参见 *MRD 监测的作用*)。

复发/难治性 AML 的治疗

复发/难治性 AML 的治疗具有挑战性,且预后不良。^{21,376} 许多研究还表明,缺乏早期原始细胞清除或第一个诱导疗程没有缓解,是不良预后的主要预测因素。^{21,377,378} 强化方案一般可达到较高的二次 CR 率,但不会产生显著的 CR 持续时间。³⁷⁹ 目前,二次 CR 时的异基因 HCT 与相对较低的复发率相关,是唯一可能的治愈选择。^{21,376,380} 新出现的数据证明了靶向治疗在复发/难治性 AML 中的效用。³⁸¹

靶向治疗

***FLT3* 阳性 AML**: 在一项 I/II 期研究中,在复发/难治性 AML 成人患者 (n = 252) 中评估了 *FLT3* 抑制剂 gilteritinib 的安全性和耐受性³⁰⁶ 在该群体中,58 名患者具有野生型 *FLT3*,194 名患者具有 *FLT3* 突变 (*FLT3*-ITD, n = 162; *FLT3*-TKD/*FLT3* D385, n = 16), 入组 7 个剂量递增或剂量扩大队列之一,接受每日一次口服 gilteritinib (20-450 mg)。³⁰⁶ Gilteritinib 在该患者亚群中的耐受性良好,最常见的 3 级或 4 级不良事件是发热性中性粒细胞减少症 (39%)、贫血 (24%)、血小板减少症 (13%)、败血症 (11%) 和肺炎 (11%)。³⁰⁶ 所有复发/难治性 AML 患者的 ORR 为 40%,在接受 gilteritinib 剂量 ≥ 80 mg/天治疗的 *FLT3* 突变阳性 AML 患者中,ORR 提高至 52%。³⁰⁶

在一项 3 期试验中,将 gilteritinib 的疗效与用于治疗复发/难治性 AML 的常规化疗 (n = 371) 进行了比较。³⁰⁷ 在这项研究中,四种化疗方案包括两种高强度方案 (FLAG-Ida; 米托蒽醌加依托泊苷和阿糖胞苷 [MEC]) 和两种低强度方案 (小剂量阿糖胞苷和阿扎胞苷)。在 371 名符合条件的患者中,247 名随机分配到 gilteritinib 组 (120 mg/天) 或挽救化疗组 (n = 124)。在 gilteritinib 和化疗组中,完全或部分血液学恢复的 CR 患者的百分比分别为 34% 和 15.3%。³⁰⁷ 与化疗组相比,gilteritinib 组的中位 OS 显著延长 (9.3 个月与 5.6 个月; HR, 0.64; 95% CI, 0.49-0.83; P < 0.001)。³⁰⁷ 此外,与化疗组相比,gilteritinib 组的中位 EFS 更长,分别为 2.8 个月和 0.7 个月 (治疗失败或死亡的 HR, 0.79; 95% CI,

0.58–1.09)。³⁰⁷ 基于这些数据, gilteritinib 于 2018 年 11 月获 FDA 批准用于治疗具有 *FLT3* 突变的复发/难治性 AML 成人患者。

在一项 II 期研究中, 以复发/难治性 AML 成年患者 (n = 43; 中位年龄, 67 岁; 范围, 24-87 个月) 为对象, 对阿扎胞苷和索拉非尼 (一种 *FLT3* 抑制剂) 的疗效进行了评估。³⁸² 缓解率为 46%, CR、CR/CRi 和 PR 率分别为 16%、27% 和 3%。³⁸² 此外, *FLT3*-ITD 抑制程度似乎与索拉非尼血药浓度相关。

IDH 突变阳性 AML: 针对不适合或拒绝强化缓解诱导治疗的患者, 评估 ivosidenib³⁰¹ 和 enasidenib³⁰⁰ 在 *IDH1* 和 *IDH2* 突变阳性复发/难治性 AML 中的疗效的研究分别已在上一节 60 岁以上 AML 患者的治疗中进行了总结。

CD33-阳性 AML: 在 Taksin 等人的一项研究中, 首次复发的成年 AML 患者 (n = 57) 接受了分次剂量的 GO, 在第 1、4 和 7 天以 3 mg/m² 的剂量给药一个疗程。³⁸³ 15 名患者达到 CR (26%), 4 名患者达到 CRp (7%)。达到 CR 和 CRp 患者的中位 RFS 相似, 为 11 个月。³⁸³ 此外, 接受 GO 治疗后或 GO 后行 HCT (n = 7) 后, 未发生静脉闭塞性疾病 (肝窦阻塞综合征), 尽管作者建议 GO 治疗和行 HCT 之间至少延迟 90 天。³⁸³

化疗

该指南提供了几种常用的复发/难治性疾病治疗方案清单, 这些治疗方案分为积极或不太积极的方法 (请参见 AML: 算法中的复发/难治性疾病的治疗)。积极疗法下分组的治疗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, 过去十年间, 几项临床试验以及用作比较组的美国协作组试验已表明其缓解率约为 30% 至 45%。

Robak 等人的一项研究评估了克拉屈滨、阿糖胞苷和 G-CSF 作为再诱导治疗对复发/难治性 AML 患者 (n = 20) 的疗效。³⁸⁴ 10 名患者 (50%) 达到 CR, 中位持续时间为 22.5 周 (范围, 3.5-53 周)。两名患者出现 PR (10%), 8 名患者对治疗无缓解。³⁸⁴ 在另一项研究中, 分析了克拉屈滨、阿糖胞苷和伊达比星在复发/难治性 AML 患者 (n = 34) 中的疗效。³⁸⁵ 在至少

一个疗程治疗后, 18 名患者 (52.9%) 达到 CR, 16 名患者 (47.1%) 接受了后续的异基因 HCT。³⁸⁵

在一项针对耐药或复发性 AML 患者 (n = 38) 的研究中, 患者接受氟达拉滨、阿糖胞苷和 G-CSF 治疗, 总共 21 名患者 (55%) 达到 CR。³⁸⁶ 在 Parker 等人的一项研究中, 接受氟达拉滨、阿糖胞苷、G-CSF 和伊达比星治疗的高危 MDS/AML (n = 19; 包括复发/难治性 AML, n = 7) 患者对治疗有缓解, 12 例患者 (63%) 达到 CR。³⁸⁷

在 I 期研究中, 在一个复发/难治性 AML 成人患者亚组 (n = 21) 中评估了氯法拉滨、阿糖胞苷和伊达比星的方案, 其中 10 名患者 (48%) 达到 CR。³⁸⁸ 在一项复发/难治性 AML 的随机、安慰剂对照 III 期试验 (CLASSIC I 试验) 中, 对氯法拉滨 (40 mg/m²) 联合阿糖胞苷 (2 g/m²) 方案进行了评估, 结果表明 ORR 为 47% (CR 率, 35%), 中位 OS 为 6.6 个月。³⁸⁹ 一项回顾性研究对氯法拉滨与氟达拉滨联合 HiDAC 加或不加 G-CSF 进行了比较。³⁹⁰ 接受基于氯法拉滨的方案 (n = 50) 与基于氟达拉滨的方案 (n = 101) 相比, 患者的 CR 率更高 (OR, 9.57; *P* < 0.0001), 生存期更长 (死亡率 HR, 0.43; *P* = 0.0002)。³⁹⁰

对于采用较为保守或较低强度治疗方案的组别来说, 复发/难治性 AML 的治疗方案包括 HMA (阿扎胞苷或地西他滨)、小剂量阿糖胞苷和含维奈托克的方案。新兴研究表明, 维奈托克与 HMA 或小剂量阿糖胞苷联合使用, 已证明在复发/难治性 AML、MDS 和 BPDCN 中具有抗白血病活性。³⁹¹ 一项研究表明, 阿扎胞苷治疗后供体淋巴细胞输注 (DLI) 可能是治疗异基因 HCT 后复发 AML 患者的一种治疗选择。³⁹² 这些数据基于 28 例 AML 患者的前瞻性 II 期临床试验。该研究中, 22 例患者接受了供体淋巴细胞输注 (DLIs), ORR 达到 30%。包括 7 例 CR 和 2 例 PR。发表时, 5 例患者仍维持 CR, 中位数为 777 天 (范围为 461 至 888 天)。最常见的不良事件为中性粒细胞减少症和 III/IV 级血小板减少症 (分别为 65% 和 63%)。37% 和 17% 的患者分别出现急性和慢性移植物抗宿主病 (GVHD)。相关性表明, 骨髓增生异常相关变化 (*P* = 0.011) 和原始细胞计数较低 (*P* = 0.039)

或高危细胞遗传学改变的患者 ($P = 0.035$)，其疗效较好。但该研究规模较小，限制了研究结果的解读。³⁹²

NCCN 建议

NCCN AML 专家组建议将参加临床试验作为治疗复发/难治性 AML 的强烈首选方案。其他方案包括靶向治疗或化疗后异基因 HCT。对于靶向治疗，指南提供了一系列选项，包括用于 *FLT3* 突变患者的 gilteritinib (1 类推荐)。对于 *FLT3*-ITD 突变患者，可以将索拉非尼加入 HMA (阿扎胞苷或地西他滨)。其他靶向治疗方案包括针对 CD33 阳性 AML 患者的 GO，以及针对 *IDH1* 或 *IDH2* 突变患者的 ivosidenib 或 enasidenib。

积极治疗的方案包括：1) 克拉屈滨、阿糖胞苷和 G-CSF，加或不加米托蒽醌或伊达比星；^{384,385} 2) HiDAC，如果未接受过既往治疗，可选择加或不加蒽环类药物；²⁴⁰ 3) 氟达拉滨、阿糖胞苷和 G-CSF (FLAG 方案)，加或不加伊达比星；^{386,387} 4) 依托泊苷和阿糖胞苷，加或不加米托蒽醌^{393,394}；5) 氟达拉滨和阿糖胞苷，加或不加伊达比星；^{388,389} 或 6) 氟达拉滨，加或不加伊达比星。

^{395,396} 较为保守或较低强度的治疗方案包括：1) 单独 HMA (阿扎胞苷或地西他滨)^{282,289,397}；2) 小-剂量阿糖胞苷^{294,398} (2B 类推荐)；或 3) 维奈托克联合 HMA 或小剂量阿糖胞苷。^{309,391} 对于无法忍受或不希望进一步强化治疗的患者，最佳支持治疗始终是一种选择。

在某些情况下，如果患者出现长时间首次缓解 (≥ 12 个月)，可以考虑重复使用成功的诱导方案进行治疗。该策略主要适用于细胞毒性化疗方案，不包括阿糖胞苷和柔红霉素双药包封的使用，以及由于可能产生耐药性而重复使用靶向药物。如果并非持续给药，以及未因发生临床耐药性而停止给药，则可以重新尝试靶向疗法。如果达到第二次 CR，则应考虑接受异基因 HCT 巩固治疗。

AML 患者的支持治疗

虽然机构标准和实践之间存在差异，但 AML 患者的管理中需要考虑一些支持性护理问题。一般而言，支持性护理措施可能包括使用血液制品进行输血

支持并纠正凝血功能障碍、预防肿瘤溶解、抗感染预防和生长因子支持。特定治疗剂 (HiDAC 或 ATO) 或患者特异性合并症可能需要监测神经和心血管毒性。这些支持性护理措施旨在解决每例患者的特定需求和感染易感性。

当需要输血支持时，应使用去白细胞的血液制品进行输血。所有 AML 患者都存在急性 GVHD 的风险，应基于机构实践或优先选择进行治疗。由机构政策决定针对潜在 HCT 候选者进行巨细胞病毒 (CMV) 筛查，为诊断时 CMV 阴性患者提供 CMV 阴性血液制品。很多机构常规使用 HLA 分型为显示 HLA 特异性抗原同种异体免疫的患者筛选血小板供体。

肿瘤溶解的标准预防措施包括利尿、水化和给予别嘌呤醇或拉布立酶治疗。拉布立酶是基因工程产生的重组尿酸氧化酶。拉布立酶应被视为原始细胞计数迅速升高、高尿酸或肾功能不全患者的初始治疗。³⁹⁹ 如果可能，应评估患者是否存在葡萄糖 6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症，因为在这些患者中禁忌使用拉布立酶，并且会增加诱发溶血的风险。^{400,401} 过去推荐碱化尿液以增加尿酸溶解、降低肾小管中尿酸沉淀的可能性。然而，这种方法通常不受欢迎，因为没有数据支持这种做法，单独用盐水水化也可以达到类似效果。⁴⁰² 碱化可因高磷血症导致重要器官 (如肾脏、心脏) 中磷酸钙沉积增加而使护理复杂化。此外，拉布立酶与别嘌呤醇相比的额外益处是它可使血清尿酸快速分解，因此无需碱化尿液。

接受 HiDAC 治疗的患者应密切监测肾功能变化，因为肾功能不全与小脑毒性风险增加密切相关。在每次 HiDAC 给药前，应对患者进行监测并评估是否存在眼球震颤、辨距障碍、言语不清和共济失调；出现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以标准剂量给药。发生小脑毒性的患者在后续治疗疗程中不应再次给予 HiDAC。⁴⁰³ 因肿瘤溶解引起肌酐迅速升高的患者也应停用 HiDAC。

各个机构根据其流行生物体及耐药模式，做出使用和选择抗生素以预防和治疗感染的决定。⁴⁰⁴ 关于预防和治疗癌症相关感染的更多详情参见 NCCN 支持性护理指南 (请参见 NCCN 预防和治疗癌症相关感染的临床实践指南) 并符合机构抗生素管理制度。

在 APL 患者诱导期间不推荐使用生长因子 (G-CSF 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 [GM-CSF])，因为它们可能使反应评估复杂化并增加分化综合征的风险。然而，对于 AML (非 APL) 患者，诱导期间发生败血症及危及生命感染的患者可以考虑使用生长因子，以期缩短中性粒细胞减少持续时间。一些方案如 FLAG 将 G-CSF 纳入治疗方案。然而，生长因子的使用可能使骨髓结果的解释复杂化。建议在计划采集骨髓样本评估缓解状态前至少一周停止使用集落刺激因子。

没有证据表明巩固期间使用生长因子对长期结果有正面或负面影响。生长因子可被视为缓解后治疗的支持性护理的一部分。除了危及生命的感染或存在败血症的体征和症状以及认为白血病处于缓解期外，在缓解后治疗中不常规推荐生长因子。

不愿接受输血 AML 患者的支持治疗

目前尚不需要使用血液和血液制品进行支持治疗的既定 AML 治疗方法，由于数据有限，在这种情况下很难为 AML 管理提供指南或建议。然而，AML 专家组认识到，在有限的临床环境下，这是一个重要问题。在此背景下，专家组回顾了有关这一问题的现有文献和集体经验，并总结了一些考虑因素，以对治疗和支持治疗提供指导。但需要指出的是，专家组认为，这些策略很少会有良好的结果。

首先，要与患者讨论护理目标，并让患者了解不输血可能会出现并发症，这一点很重要。此外，还要确定患者是否愿意接受某些血液制品 (例如，冷沉淀剂) 和干细胞 (自体或来自其他供体来源)。为了动员外周血干细胞和/或提高外周血干细胞移植前的血红蛋白水平，一些治疗中心使用了促红细胞生成素刺激剂 (ESAs)、G-CSF 和血小板生成素 (TPO) 模拟物。⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷ 但是，在使用这种策略之前，应彻底讨论在这种情况下使用这些药物的潜在风险、获益和不确定性。考虑将患者转诊至有免输血自体移植经验的中心。^{406,407} 此外，一些患者作为耶和华见证会的成员会拒绝输血，耶和华见证会基督教会美国分会设有医院联络委员会，可以提供有关免输血药物的有用信息。

关于治疗方案，专家组建议考虑减少骨髓抑制诱导，包括减少蒽环类药物的剂量和使用非强化化疗。⁴⁰⁸⁻⁴¹² 其中一些方案可能包括通过检测可诉性突变来指导靶向药物，而不是强化化疗，尤其是在无法治愈的情况下。但专家组指出，AML 患者在没有输血支持的情况下减少化疗剂量会导致较低的缓解率、严重贫血诱发的高死亡率，而且不太可能达到持久缓解的效果。⁴¹¹ 在治疗过程中，应根据指征采取措施最大限度地减少失血并降低出血风险，包括：使用儿科收集管；避免同时使用会增加出血或骨髓抑制风险的药物或程序；经期女性使用口服避孕药或醋酸甲羟孕酮；或质子泵抑制剂。^{406,413} 维生素 K 可作为改善凝血功能障碍的佐剂。^{406,413} 对于有出血风险的患者 (例如，当血小板计数低于 30,000/mcL 时)，可以考虑使用氨基己酸或氨甲环酸来控制出血。^{406,413} 对于元素或维生素缺乏的患者，考虑补充铁、叶酸和维生素 B12。^{406,413} 对于严重贫血的患者，考虑卧床休息和补充氧合。^{406,413}

中枢神经系统白血病的评估和治疗

AML 患者的软脑膜受累频率 (< 3%) 低于 ALL 患者，因此，专家组不建议将 LP 作为常规诊断检查的一部分。然而，如果在诊断时出现神经系统症状 (如头痛、意识模糊、感觉输入改变)，则应进行初始 CT/MRI 以排除颅内出血或肿物或病灶可能性。若无占位效应，应通过 LP 收集脑脊液行细胞学检查。如果 LP 结果显示白血病细胞阴性，可对患者进行随访，如果症状持续则复查 LP。如果 LP 的形态学检查或流式细胞术免疫表型分析呈阳性，建议全身诱导治疗同时行 IT 化疗。如果 LP 结果不明确，考虑通过形态学检查或流式细胞术免疫表型分析复查 LP，以说明受累情况。IT 治疗可以包括 IT 甲氨蝶呤或 IT 阿糖胞苷药物，或单独使用，或联合使用。用于 IT 治疗的药物和剂量方案的选择在很大程度上取决于临床具体情况 (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 治疗通常每周两次，直至细胞学显示无原始细胞，然后每周一次，持续 4 至 6 周。重要的是，IT 治疗只能由具有 IT 给药经验和专业知识的临床医生进行。HiDAC 对血脑屏障有显著渗透性，可能是诱导治疗期间重复 IT 注射的替代方案。诱导治疗结束后然后必须重新评估脑脊液，并应酌情进行进一步 IT 治疗。

如果初始 CT/MRI 确定因脑实质病灶引起占位效应或颅内压增加, 则可以考虑针吸活检或活组织检查。如果结果呈阳性, 则建议进行放射治疗, 随后进行 IT 治疗, 如前所述。由于神经毒性风险增加, IT 治疗或 HiDAC 不应与颅内放射同时进行。这些患者的另一种选择包括使用含 HiDAC 方案加地塞米松治疗, 以帮助降低颅内压。

专家组不建议对大多数缓解期 AML 患者常规筛查是否存在隐匿性 CNS 疾病。髓外疾病、单核细胞分化、双表型白血病、诊断时白细胞计数大于 40,000/mcL、高危 APL 或 *FLT3* 突变的患者例外。对于脑脊液形态学检查或流式细胞术免疫表型分析呈阳性的患者, 专家组建议或如前所述进行 IT 化疗, 或者第一疗程 HiDAC 化疗后证实 CNS 疾病清除。除了 CNS 白血病的推荐评估和治疗外, 还应根据机构实践进一步对 CNS 进行监测。

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤治疗的治疗

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN) 是一种罕见 AML 亚型, 其特征是浆细胞样树突状细胞 (PDC) 前体的侵袭性增殖。^{414,415}BPDCN 的病因尚不清楚, 但在某些情况下, 它与 MDS 的关联可能提示了相关的发病机制。⁴¹⁴ 就诊时大多数患者为老年人, 中位年龄 65 至 67 岁, 男女比例约为 3:1。典型 BPDCN 病例最常见的临床表现是无症状单发或多发皮损。⁴¹⁴ 就诊时外周血和骨髓受累的程度可能很小, 但随着疾病的进展往往会进一步发展。⁴¹⁴

检查

对于疑似 BPDCN 患者的评估和初步检查包括全面的病史和体格检查。实验室评估包括血生化全项和 CBC, 包括血小板计数和白细胞计数分类。建议进行外周原始细胞分析、骨髓穿刺和淋巴结活检。这些分析包括树突状细胞形态评估、免疫组织化学、流式细胞术、细胞遗传学分析 (包括核型分析和/或 FISH) 和分子学分析。还建议与皮肤病学合作分析皮肤病变, 因为 BPDCN 的大多数表现包括皮肤表现, 其中包括占病例三分之二的孤立性紫色结节。⁴¹⁴

BPDCN 的诊断需要存在以下 6 种抗原中的至少 4 种: 在没有谱系特异性标记的情况下有 CD123 (也称为白细胞介素-3 受体- α [IL3R α])、CD4、CD56、TCL-1、CD2AP 和 CD303/BDCA-2。^{414,416}BPDCN 必须与成熟浆细胞样树突状细胞增殖 (MPDCP) 区分开来, 后者的 PDC 形态成熟且 CD56 呈阴性。⁴¹⁴ 此外, 还描述了以下基因的频发突变: *ASXL1*、*IDH1*、*IDH2*、*IKZF1*、*IKZF2*、*IKZF3*、*NPM1*、*NRAS*、*TET1*、*TET2*、*TP53*、*U2AF1* 和 *ZEB2*。^{414,416,417} 如果疑似髓外疾病和/或淋巴结肿大, 建议行 PET/CT 扫描。还应行 LP 以排除 CNS 疾病, 如果有临床指征, 应在 LP 后进行 IT 预防。⁴¹⁶

BPDCN 患者的诱导治疗

CD123 靶向治疗

Tagraxofusp (以前称为 SL-401) 是一种重组融合蛋白, 由白喉毒素 (DT) 的催化域和易位域与 IL3 融合而成。在初步临床研究中, 11 名患有复发或难治性 BPDCN 或不适合标准化疗的患者接受了 SL-401 治疗。⁴¹⁸SL-401 治疗的每个疗程包括 12.5 μ g/kg 剂量, 每天输注 15 分钟, 最多 5 剂。⁴¹⁸ 在接受治疗的 9 名可评估患者中, 5 名患者在接受 SL-401 治疗一个疗程后达到 CR, 2 名患者达到 PR (缓解率 78%)。⁴¹⁸ 中位缓解持续时间为 5 个月 (范围, 1-20 个月以上), 缓解发生在所有疾病部位, 包括皮肤、骨髓和淋巴结。⁴¹⁸ 常见不良事件包括发热、寒战、低血压、水肿、低白蛋白血症、血小板减少和转氨酶升高, 均为一过性。⁴¹⁸

在一项多队列研究中, 47 名未经治或复发性 BPDCN 患者在每个 21 天疗程的第 1 天至第 5 天接受 tagraxofusp 静脉注射治疗, 剂量为 7 或 12 μ g/kg。⁴¹⁹ 在这 47 名患者中, 32 名接受了一线治疗, 15 名接受了既往治疗, 直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。在 29 名接受 12 μ g/kg tagraxofusp 一线治疗的可评估患者中, 21 名 (71%) 患者观察到主要结果 (CR 和临床 CR), ORR 为 90%。⁴¹⁹ 在 15 名接受既往治疗的患者中, 缓解率为 67%, 中位 OS 为 8.5 个月。⁴¹⁹ 最常见不良事件有丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平升高、低白蛋白血症、外周水肿和血小板减少。此外, 在 19% 的患者中观察到毛细血管渗漏综合征, 在每个剂量亚



NCCN Guidelines 2022 年第 2 版

急性髓细胞白血病

组中都出现一例死亡。⁴¹⁹ 基于这些数据, 2018 年 FDA 批准 Tagraxofusp-ersz 用于治疗成人和 2 岁及以上儿科患者的 BPDCN。

化疗

从历史上看, CD4+CD56+ 恶性肿瘤的治疗方法差异很大, 包括局部分期放疗、淋巴瘤或白血病类型方案以及清髓治疗。⁴²⁰ 在一项回顾性多中心研究中, 41 名 BPDCN 患者接受了 AML 型方案 ($n = 26$) 和 ALL 型/淋巴瘤型方案 ($n = 15$) 的诱导治疗。⁴¹⁵ AML 型治疗方案包括 MICE (米托蒽醌、阿糖胞苷、依托泊苷)、ICE (伊达比星、阿糖胞苷、依托泊苷)、标准剂量阿糖胞苷和蒽环类药物 (7+3)、FLAG 和 FLAG-Ida。ALL/淋巴瘤型方案包括 hyper-CVAD (超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷的替代疗程)、GIMEMA ALL 试验疗法 (联合多柔比星、长春新碱、强的松和天冬酰胺酶)、CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松) 和 CHOEP (CHOP 加依托泊苷)。⁴¹⁵ 诱导后, 总 CR 率为 41%, 其中 7 例患者在 AML 型诱导后达到 CR, 10 例患者在 ALL 型诱导后达到 CR。⁴¹⁵ 中位 OS 为 8.7 个月 (范围, 0.2-32.9), 与接受 AML 型化疗的患者相比, 接受 ALL 型化疗患者的 OS 似乎更长 (分别为 12.3 个月和 7.1 个月; $P = 0.02$)。⁴¹⁵ 此外, 接受移植患者的中位 OS 显著高于非移植患者 (分别为 22.7 个月和 7.1 个月; $P = 0.03$)。

另一项回顾性研究评估了 9 名 BPDCN 患者在接受 hyper-CVAD 一线治疗后的流式细胞术诊断模式和结果。⁴²¹ 在该组中, 7 名患者接受了 hyper-CVAD 诱导治疗, CR 为 67%, ORR 为 86%。症状得以缓解的 6 名患者中有 5 名接受了计划的异基因干细胞移植。中位随访 13.3 个月, 所有患者的一年 DFS 和 OS 率分别为 56% 和 67%。⁴²¹ 仅接受化疗患者的中位 OS 为 7.9 个月, 但接受移植的患者未达到中位 OS。⁴²¹

造血干细胞移植

由于 BPDCN 的罕见性, 已建立的标准化治疗方法有限。⁴²² 造血干细胞移植 (HCT) 似乎能产生持久缓解, 尤其是在首次 CR 中进行。^{420,422-424} 但需要指出的是, 数据仅限于小病例系列和回顾性注册研究, 仍需要更大规模的前瞻性研究来阐明 HCT 在 BPDCN 中的作用。⁴²⁴

欧洲血液和骨髓移植协会的一项回顾性研究进行了一项分析, 以确定大剂量化疗后接受异基因 HCT 或自体 HCT 的 BPDCN 患者 ($n = 39$) 是否可以获得长期 DFS。⁴²² 19 名患者在首次 CR 中接受了异基因 HCT, 在该组中, 3 年复发、DFS 和 OS 的累积发生率分别为 32%、33% 和 41%。⁴²² 通过单变量比较, 在首次缓解时行异基因 HCT 显著提高了生存率, 而年龄、供体来源和 GVHD 对生存率没有显著影响。⁴²²

日本造血细胞移植学会的一项回顾性分析旨在阐明异基因 HCT 或自体 HCT 在治疗 BPDCN 中的作用。⁴²³ 在这项分析中, 确定了 25 名患者, 其中 14 名患者接受了异基因 HCT, 11 名患者接受了自体 HCT。所有接受自体 HCT 的患者均为首次 CR。⁴²³ 中位随访时间为 53.5 个月, 接受自体 HCT 和异基因 HCT 患者的 4 年 OS 率分别为 82% 和 53% ($P = 0.11$), PFS 率分别为 73% 和 48% ($P = 0.14$)。⁴²³ 数据表明, 在首次 CR 中接受自体 HCT 可能会显著提高生存率。⁴²³

一项北美多中心回顾性研究分析了 BPDCN 患者接受异基因 HCT ($n = 37$) 或自体 HCT ($n = 8$) 治疗的结果。⁴²⁴ 异基因 HCT 受体的 1 年和 3 年 OS 分别为 68% (95% CI, 49%–81%) 和 58% (95% CI, 38%–75%)。⁴²⁴ 与未在首次 CR 时接受异基因 HCT 相比, 在首次 CR 时接受异基因 HCT 的 3 年 OS 得到改善 [74% (95% CI, 48%–89%) vs. 0, $P < 0.0001$]。自体 HCT 受体的 1 年 OS 为 11% (95% CI, 8%–50%)。⁴²⁴

NCCN 建议

对于适合强化缓解诱导治疗的患者, 专家组推荐 tagraxofusp-ersz 作为首选方案, 其他方案包括 AML 型 (标准剂量阿糖胞苷加蒽环类, 采用 7+3)、ALL 型 (超 CVAD) 和淋巴瘤型 (CHOP) 方案。

Tagraxofusp-ersz 应在每个 21 天疗程的第 1 至 5 天以 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉输注给药, 每天一次, 每次 15 分钟。或者, 如果需要剂量延迟, 可以在 10 天内给药 5 剂。需要注意的是, 患者的基线血清白蛋白必须为 3.2 g/dL 或更高, 才能开始使用该药物进行治疗。与 Tagraxofusp 相关的最严重副作用是毛细血管渗漏综合征, 它可能发生在第一个疗程, 并危及生命。⁴¹⁹



在治疗第一天血清白蛋白会减少，这似乎是毛细血管泄漏综合症最一致的预测因素。⁴¹⁹ 应对措施包括延迟或暂停额外的 tagraxofusp 剂量，根据预先指定的措施给予静脉白蛋白，给予糖皮质激素，以及密切管理容量状态。⁴¹⁹ 专家组建议更换血清白蛋白（如果血清白蛋白 < 3.5 g/dL 或对比基线下降 ≥ 0.5）。

如果诊断时记录了 CNS 疾病或有临床指征，还应给予 IT 化疗。对于所有治疗方案，如果观察到 CR，则应考虑异基因 HCT 或自体 HCT。如果给予 tagraxofusp 作为初始治疗方案，则应继续治疗额外几个疗程，直至疾病进展。如果疾病进展或诱导治疗无缓解，这些患者应考虑参加临床试验（首选）或适用于复发/难治性疾病的挽救方案。

对于体能不佳和/或营养状态不良患者（即，血清白蛋白 < 3.2 g/dL；不适合强化缓解诱导治疗或 tagraxofusp-ersz），治疗选择有限。如果疾病是局部的或孤立于皮肤受累，姑息治疗方案包括手术切除或局部放疗。如果疾病是全身性的，姑息治疗方案包括使用维奈托克和 HMA、类固醇和支持治疗的低强度治疗。

BPDCN 缓解后监测

患者完成巩固治疗后的前 2 年，每 1 至 3 个月监测 CBC（包括血小板），后续每 3 至 6 个月监测一次，直至 5 年。只有当血象异常时才应进行骨髓评估，而不是以固定间隔进行常规监测，除非作为临床研究方案的一部分进行骨髓评估。对于既往有髓外疾病证据的患者，建议重复 PET/CT 扫描。此外，对于任何疑似皮肤或髓外病变，应考虑再次活检。

复发/难治性 BPDCN 的治疗

复发时，NCCN AML 专家组建议评估 CNS 疾病/预防。⁴²⁵ 复发/难治性 BPDCN 的治疗方案包括临床试验（首选）、tagraxofusp-ersz（首选，如果尚未使用）、⁴¹⁹ 化疗（如果尚未进行）、对孤立病灶局部放疗、全身性类固醇或基于维奈托克的治疗方案。^{391,426} 在任何治疗方案的实施过程中，如果没有确定的同胞供体，也应在适当患者的首次复发时开始寻找供体。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2016. 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Accessed April 29, 2020.
3. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11 Suppl 1:S54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035749>.
4. Smith M, Barnett M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:197-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182826>.
5. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007;92:1389-1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768113>.
6. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001;112:109-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225603>.
7. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood* 2002;100:1972-1976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200354>.
8. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117:2137-2145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127174>.
9. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:453-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024664>.
10. Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia* 2002;16:2366-2378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454741>.
11. Carney DA, Westerman DA, Tam CS, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia* 2010;24:2056-2062. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962860>.
12. Czader M, Orazi A. Therapy-related myeloid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2009;132:410-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687318>.
13. Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:450-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996478>.
14. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4926-4933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611507>.
15. Borthakur G, Lin E, Jain N, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer* 2009;115:3217-3221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441109>.



16. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-2137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775738>.
17. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed March 30, 2017.
18. Ferrara F, Mirto S. Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukaemia of the elderly. *Br J Haematol* 1996;92:627-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616027>.
19. Yamauchi T, Negoro E, Lee S, et al. A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Anticancer Res* 2013;33:3947-3951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023333>.
20. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-2221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27276561>.
21. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895058>.
22. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125:1367-1376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550361>.
23. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410371>.
24. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:495-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3162514>.
25. Bryant A, Sheppard D, Sabloff M, et al. A single-institution analysis of the utility of pre-induction ejection fraction measurement in patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56:135-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913512>.
26. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
27. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-4649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673054>.
28. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
29. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-4336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393746>.
30. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746770>.
31. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative



Oncology Group Study. Blood 2000;96:4075-4083. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110676>.

32. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood 2001;98:1312-1320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520776>.

33. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J Clin Oncol 2008;26:4791-4797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695255>.

34. Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Blood 2010;116:2224-2228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562328>.

35. Perrot A, Luquet I, Pigneux A, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. Blood 2011;118:679-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622650>.

36. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. Clin Cancer Res 2005;11:1416-1424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746041>.

37. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. Blood 2006;107:3463-3468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384925>.

38. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations.

Blood 2005;106:3740-3746. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051734>.

39. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. Blood 2007;109:874-885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008539>.

40. Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. Blood 2002;100:4372-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393388>.

41. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. J Clin Oncol 2004;22:624-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726504>.

42. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. Nat Genet 2001;27:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242107>.

43. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 2006;24:3904-3911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921041>.

44. Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood 2005;106:3733-3739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076867>.

45. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and



overall survival. Blood 2006;107:1791-1799. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254134>.

46. Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood 2006;107:4011-4020. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455956>.

47. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. Blood 2005;106:3747-3754. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109776>.

48. Port M, Bottcher M, Thol F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol 2014;93:1279-1286. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801015>.

49. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N Engl J Med 2005;352:254-266. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659725>.

50. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2012;366:1079-1089. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417203>.

51. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2008;358:1909-1918. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450602>.

52. Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, et al. Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia. Br J Haematol

2001;113:983-988. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442493>.

53. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood 1999;93:3074-3080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10216104>.

54. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood 2001;98:1752-1759. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535508>.

55. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia 1996;10:1911-1918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946930>.

56. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. Cancer Res 2001;61:7233-7239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585760>.

57. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood 2001;97:2434-2439. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11290608>.

58. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). Hematol J 2002;3:283-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522450>.

59. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia



Group B study. Blood 2010;116:3622-3626. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656931>.

60. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. Blood 2008;111:1552-1559. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940205>.

61. Santos FP, Jones D, Qiao W, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. Cancer 2011;117:2145-2155. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523727>.

62. Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. Blood 2008;111:2527-2537. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965322>.

63. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. Blood 2007;110:1262-1270. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456725>.

64. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, Meijer J, et al. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML. Hematol J 2003;4:31-40. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692518>.

65. Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. J Clin Oncol 2010;28:2739-2747. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439648>.

66. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood 2002;100:2717-2723. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351377>.

67. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.

68. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. Blood 2010;116:2122-2126. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538800>.

69. Chotirat S, Thongnoppakhun W, Promsuwicha O, et al. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. J Hematol Oncol 2012;5:5. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397365>.

70. Chou WC, Hou HA, Chen CY, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation. Blood 2010;115:2749-2754. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097881>.

71. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2010;28:2348-2355. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368543>.

72. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. N Engl J Med 2009;361:1058-1066. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657110>.



73. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010;28:3636-3643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567020>.

74. Chou WC, Lei WC, Ko BS, et al. The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:246-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079611>.

75. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2424-2433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067377>.

76. Thol F, Damm F, Ludeking A, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:2889-2896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670448>.

77. Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:742-750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291079>.

78. Markova J, Michkova P, Burckova K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2012;88:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967546>.

79. Renneville A, Boissel N, Nibourel O, et al. Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association. *Leukemia* 2012;26:1247-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289988>.

80. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with

cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *J Clin Oncol* 2012;30:3109-3118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753902>.

81. Metzeler KH, Maharry K, Radmacher MD, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2011;29:1373-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343549>.

82. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006;20:965-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598313>.

83. Park SH, Chi HS, Min SK, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35:1376-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715005>.

84. Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AML5G). *Blood* 2013;121:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115274>.

85. Basecke J, Whelan JT, Griesinger F, Bertrand FE. The MLL partial tandem duplication in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2006;135:438-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965385>.

86. Ziemien-van der Poel S, McCabe NR, Gill HJ, et al. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10735-10739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1720549>.

87. Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*



2003;102:2395-2402. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805060>.

88. Balgobind BV, Zwaan CM, Pieters R, Van den Heuvel-Eibrink MM. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:1239-1248. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566656>.

89. Krauter J, Wagner K, Schafer I, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:3000-3006. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380453>.

90. Tamai H, Inokuchi K. 11q23/MLL acute leukemia : update of clinical aspects. *J Clin Exp Hematop* 2010;50:91-98. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123966>.

91. Dohner K, Tobis K, Ulrich R, et al. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol* 2002;20:3254-3261. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149299>.

92. Schnittger S, Kinkelin U, Schoch C, et al. Screening for MLL tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavorable subset of AML. *Leukemia* 2000;14:796-804. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10803509>.

93. Steudel C, Wermke M, Schaich M, et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37:237-251. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759922>.

94. Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical

analysis from the AML study group. *J Clin Oncol* 2011;29:1364-1372.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343560>.

95. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia* 2016;30:2160-2168. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27137476>.

96. Stengel A, Kern W, Meggendorfer M, et al. Number of RUNX1 mutations, wild-type allele loss and additional mutations impact on prognosis in adult RUNX1-mutated AML. *Leukemia* 2018;32:295-302. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751771>.

97. Fisher CL, Randazzo F, Humphries RK, Brock HW. Characterization of Asx1, a murine homolog of Additional sex combs, and analysis of the Asx-like gene family. *Gene* 2006;369:109-118. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16412590>.

98. Metzeler KH, Becker H, Maharry K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood* 2011;118:6920-6929. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031865>.

99. Boulwood J, Perry J, Pellagatti A, et al. Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;24:1062-1065. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182461>.

100. Carbuccion N, Trouplin V, Gelsi-Boyer V, et al. Mutual exclusion of ASXL1 and NPM1 mutations in a series of acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2010;24:469-473. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865112>.

101. Chou WC, Huang HH, Hou HA, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations. *Blood* 2010;116:4086-4094. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693432>.



102. Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:5593-5603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881046>.

103. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica* 2015;100:324-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596267>.

104. Devillier R, Mansat-De Mas V, Gelsi-Boyer V, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes. *Oncotarget* 2015;6:8388-8396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860933>.

105. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood* 2012;119:2114-2121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186996>.

106. Stengel A, Kern W, Haferlach T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases. *Leukemia* 2017;31:705-711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680515>.

107. Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011;29:2758-2765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632498>.

108. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880497>.

109. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:4515-4523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987078>.

110. Callens C, Chevret S, Cayuela JM, et al. Prognostic implication of FLT3 and Ras gene mutations in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): a retrospective study from the European APL Group. *Leukemia* 2005;19:1153-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889156>.

111. Barragan E, Montesinos P, Camos M, et al. Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica* 2011;96:1470-1477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685470>.

112. Barragan E, Pajuelo JC, Ballester S, et al. Minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia by mutant nucleophosmin (NPM1): comparison with WT1 gene expression. *Clin Chim Acta* 2008;395:120-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590714>.

113. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA. *Haematologica* 2011;96:1799-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859732>.

114. Au WY, Fung A, Chim CS, et al. FLT-3 aberrations in acute promyelocytic leukaemia: clinicopathological associations and prognostic impact. *Br J Haematol* 2004;125:463-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142116>.

115. Shih LY, Kuo MC, Liang DC, et al. Internal tandem duplication and Asp835 mutations of the FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 2003;98:1206-1216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973844>.



116. Churpek JE, Godley LA. Familial acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Available at: <https://www.uptodate.com> (Accessed on September 9, 2020).

117. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. Nat Commun 2020;11:1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32098966>.

118. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, et al. Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. Blood 2015;126:2484-2490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492932>.

119. Simon L, Spinella JF, Yao CY, et al. High frequency of germline RUNX1 mutations in patients with RUNX1-mutated AML. Blood 2020;135:1882-1886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32315381>.

120. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk T. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood 2016;128:1800-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471235>.

121. Shimamura A. Aplastic anemia and clonal evolution: germ line and somatic genetics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:74-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913465>.

122. Bannon SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. Int J Mol Sci 2016;17:838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27248996>.

123. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. Hemasphere 2019;3:e321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976490>.

124. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review. Br J Haematol 2008;140:123-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173751>.

125. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, Fitzgibbon J. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2004;351:2403-2407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15575056>.

126. Stelljes M, Corbacioglu A, Schlenk RF, et al. Allogeneic stem cell transplant to eliminate germline mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein alpha from hematopoietic cells in a family with AML. Leukemia 2011;25:1209-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455213>.

127. Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. Blood 2015;126:1214-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162409>.

128. Lewinsohn M, Brown AL, Weinel LM, et al. Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. Blood 2016;127:1017-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712909>.

129. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. Cancer Cell 2015;27:658-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920683>.

130. Sanders MA, Chew E, Flensburg C, et al. MBD4 guards against methylation damage and germ line deficiency predisposes to clonal hematopoiesis and early-onset AML. Blood 2018;132:1526-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30049810>.

131. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. Nat Genet 1999;23:166-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508512>.



132. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD, et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:110-123.

133. Powell BL. Arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: potion not poison. Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:1317-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929304>.

134. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:391-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074116>.

135. Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. Blood 2011;118:1248-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653939>.

136. Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. Med Oncol 2013;30:625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771799>.

137. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. Blood 1997;90:1014-1021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242531>.

138. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. Blood 1999;94:1192-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438706>.

139. Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. Eur J

Haematol 2007;78:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241371>.

140. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2000;108:689-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792270>.

141. Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. Blood 1999;94:3015-3021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556184>.

142. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. Leukemia 2011;25:1128-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502956>.

143. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009;113:4179-4187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008455>.

144. Jeddi R, Kacem K, Ben Neji H, et al. Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia. Hematology 2008;13:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18702871>.

145. Beitinjaneh A, Jang S, Roukoz H, Majhail NS. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. Leuk Res 2010;34:831-836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096459>.

146. Gale RE, Hills R, Pizzey AR, et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy



in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3768-3776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105978>.

147. Noguera NI, Breccia M, Divona M, et al. Alterations of the FLT3 gene in acute promyelocytic leukemia: association with diagnostic characteristics and analysis of clinical outcome in patients treated with the Italian AIDA protocol. *Leukemia* 2002;16:2185-2189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399960>.

148. Kuchenbauer F, Schoch C, Kern W, et al. Impact of FLT3 mutations and promyelocytic leukaemia-breakpoint on clinical characteristics and prognosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130:196-202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029447>.

149. Kiyoi H, Naoe T, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia* 1997;11:1447-1452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305596>.

150. Chillon MC, Santamaria C, Garcia-Sanz R, et al. Long FLT3 internal tandem duplications and reduced PML-RARalpha expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients. *Haematologica* 2010;95:745-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133893>.

151. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165295>.

152. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9321529>.

153. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-4302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393590>.

154. Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690-1696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018913>.

155. Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111:1078-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975017>.

156. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010;116:3751-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705755>.

157. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393132>.

158. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-3179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644121>.

159. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841729>.

160. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *European APL 91 Group*. *Blood* 1993;82:3241-3249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8241496>.



161. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576047>.

162. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942364>.

163. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006;24:5703-5710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116939>.

164. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-3360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129042>.

165. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801394>.

166. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5328-5335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044693>.

167. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107:3469-3473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373661>.

168. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 2009;27:504-510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075265>.

169. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017;129:1275-1283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28003274>.

170. Estey EH, Giles FJ, Beran M, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin ("mylotarg") and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002;99:4222-4224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010830>.

171. McKoy JM, Angelotta C, Bennett CL, et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): an overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res* 2007;31:599-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959316>.

172. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy. *Blood* 2002;99:2310-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895761>.

173. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012;120:1570-1580; quiz 1752. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715121>.

174. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:3406-3412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245446>.

175. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups



(AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1295-1305. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384238>.

176. Iland H, Bradstock K, Seymour J, et al. Results of the APML3 trial incorporating all-trans-retinoic acid and idarubicin in both induction and consolidation as initial therapy for patients with acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012;97:227-234. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993673>.

177. Breccia M, Carmosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol* 2003;120:266-270. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542484>.

178. Food and Drug Administration. Prescribing Information. Trisenox® (arsenic trioxide) For injection USP. 2000. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021248s0151bledt.pdf. Accessed March 5, 2019.

179. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. *Am J Hematol* 2013;88:556-559. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564205>.

180. Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al. Arsenic Trioxide (ATO) In the Consolidation Treatment of Newly Diagnosed APL - First Interim Analysis of a Randomized Trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL Group. *Blood* 2010;116:505. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/116/21/505>.

181. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Arsenic Trioxide (ATO) Or ATRA For Consolidation Treatment Of Standard Risk Non Elderly Newly Diagnosed APL– Second Interim Analysis Of a Randomized Trial (APL 2006) By The French Belgian Swiss APL Group. *Blood* 2013;122:495. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/495>.

182. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 2007;110:59-66. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374742>.

183. Avisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011;117:4716-4725. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385856>.

184. Coutre SE, Othus M, Powell B, et al. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol* 2014;165:497-503. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528179>.

185. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2003;97:2218-2224. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712474>.

186. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica* 2002;87:485-489. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010661>.

187. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-3860. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559723>.

188. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1479-1484. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822309>.



189. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2326-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805334>.

190. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2013;121:3095-3102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412094>.

191. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 2005;23:120-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534358>.

192. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1021-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691221>.

193. Douer D, Hu W, Giral S, et al. Arsenic trioxide (trisenox) therapy for acute promyelocytic leukemia in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Oncologist* 2003;8:132-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697938>.

194. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 2015;29:1084-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25627637>.

195. Petersdorf S, Kopecky K, Stuart RK, et al. Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106: An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously

Untreated Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2009;114:790. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/790>.

196. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:4854-4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591789>.

197. de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006;20:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16307026>.

198. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001;19:4023-4028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600603>.

199. De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92:2712-2718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763554>.

200. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607690>.

201. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group. *Leukemia* 1995;9:774-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769839>.

202. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol* 2009;27:2668-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414681>.



203. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-1643. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803991>.

204. LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:471-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637760>.

205. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639084>.

206. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455952>.

207. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776406>.

208. Lusk MR, Lee JW, Fernandez HF, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. *Blood* 2016;127:1551-1558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755712>.

209. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28:808-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048183>.

210. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrmbecher T, et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013;161:192-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398482>.

211. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015;125:3878-3885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833957>.

212. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376137>.

213. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-3254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432892>.

214. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:369-377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172891>.

215. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:986-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008258>.

216. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3360-3368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940227>.

217. Boissel N, Renneville A, Leguay T, et al. Dasatinib in high-risk core binding factor acute myeloid leukemia in first complete remission: a French Acute Myeloid Leukemia Intergroup trial. *Haematologica* 2015;100:780-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715404>.

218. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the



AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32:1621-1630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720733>.

219. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010;28:4339-4345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733134>.

220. Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2061-2068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627678>.

221. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644114>.

222. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, United Kingdom National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukemia Study G. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128:449-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268085>.

223. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:3832-3841. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828126>.

224. Lee JH, Kim H, Joo YD, et al. Prospective Randomized Comparison of Idarubicin and High-Dose Daunorubicin in Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:2754-2763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632487>.

225. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute

Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3641-3649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304885>.

226. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116:354-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385793>.

227. Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015;121:234-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223583>.

228. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* 2014;123:3239-3246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687088>.

229. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30024784>.

230. Willemze R, Suciu S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:219-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297940>.

231. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634416>.



232. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998;28:315-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517503>.

233. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841-2851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874180>.

234. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:896-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8078551>.

235. Li W, Gong X, Sun M, et al. High-dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e110153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299623>.

236. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* 2006;107:116-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721819>.

237. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58:4173-4179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751631>.

238. Lowenberg B, Pabst T, Maertens J, et al. Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18-65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood* 2017;129:1636-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049642>.

239. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007;21:1945-1951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611571>.

240. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res* 1999;23:787-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475617>.

241. Chen W, Xie H, Wang H, et al. Prognostic Significance of KIT Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0146614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771376>.

242. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, et al. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFB-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3724-3729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625124>.

243. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:2213-2223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321257>.

244. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood* 2012;120:2826-2835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875911>.

245. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*



2017;7:e564. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28548643>.

246. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-1240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714526>.

247. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139722>.

248. Garcia-Manero G, Gore SD, Kambhampati S, et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2016;30:889-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442612>.

249. Laille E, Shi T, Garcia-Manero G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Extended Dosing of CC-486 in Patients with Hematologic Malignancies. *PLoS One* 2015;10:e0135520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296092>.

250. de Lima M, Oran B, Champlin RE, et al. CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:2017-2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933073>.

251. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. *Blood* 2019;134:LBA-3-LBA-3. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132405>.

252. Aldoss I, Pullarkat V. Therapy-related acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: still favorable? *Leuk Res* 2012;36:1547-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031555>.

253. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23:482-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534356>.

254. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute my.... *Blood* 2015;126:6. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/6>.

255. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:1578-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738663>.

256. Lazenby M, Gilkes AF, Marrin C, et al. The prognostic relevance of flt3 and npm1 mutations on older patients treated intensively or non-intensively: a study of 1312 patients in the UK NCRI AML16 trial. *Leukemia* 2014;28:1953-1959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573385>.

257. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713434>.

258. Patel SS, Kuo FC, Gibson CJ, et al. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in de novo AML. *Blood*



2018;131:2816-2825. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724895>.

259. Straube J, Ling VY, Hill GR, Lane SW. The impact of age, NPM1(mut), and FLT3(ITD) allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018;131:1148-1153. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183886>.

260. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106:1090-1098. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16435386>.

261. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121:4287-4294. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550038>.

262. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res* 2013;37:998-1003. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747082>.

263. Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010;376:2000-2008. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131036>.

264. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969499>.

265. Sorrow ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of

Mortality. *JAMA Oncol* 2017;3:1675-1682. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880971>.

266. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* 2007;109:5129-5135. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341661>.

267. Gardin C, Chevret S, Pautas C, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol* 2013;31:321-327. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248249>.

268. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776405>.

269. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* 2013;122:1384-1394. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838349>.

270. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112:1638-1645. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565853>.

271. Foran JM, Sun Z, Claxton DF, et al. Importance of Achieving Complete Remission (CR) after Intensive Therapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) in Older Adults Age ≥ 60 Years: Analysis of Risk Factors for Early Mortality and Re-Induction, and Impact of Quality of Response on Overall Survival (OS) in the ECOG-ACRIN E2906 Randomized Trial. *Blood* 2016;128:339. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/128/22/339>.



272. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol* 2010;28:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026805>.

273. Martinez-Cuadron D, Montesinos P, Oriol A, et al. Phase II trial to assess the safety and efficacy of clofarabine in combination with low-dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2014;93:43-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081577>.

274. Amadori S, Suci S, Stasi R, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* 2013;31:4424-4430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127442>.

275. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:3924-3931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851554>.

276. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379:1508-1516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>.

277. Loke J, Khan JN, Wilson JS, et al. Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94:361-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284166>.

278. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a

systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013;163:315-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033280>.

279. Li X, Xu SN, Qin DB, et al. Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials. *Ann Oncol* 2014;25:455-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478322>.

280. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood* 2019;133:840-851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30563875>.

281. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772>.

282. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:562-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026804>.

283. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126:291-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987659>.

284. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:556-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026803>.

285. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood*



2004;103:1635-1640. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14604977>.

286. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7473-7478.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368434>.

287. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2016;375:2023-2036. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959731>.

288. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e29-e37. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545576>.

289. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689805>.

290. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339097>.

291. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133:7-17. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361262>.

292. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*

2020;383:617-629. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32786187>.

293. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892988>.

294. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-1124.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315155>.

295. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer* 2012;118:4471-4477. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282348>.

296. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33:379-389. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30555165>.

297. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811524>.

298. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib (AG-120) Induced Durable Remissions and Transfusion Independence in Patients with IDH1-Mutant Untreated AML: Results from a Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study. *Blood* 2018;132:561. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110595>.



299. Stein EM, Shoben A, Borate U, et al. Enasidenib Is Highly Active in Previously Untreated IDH2 Mutant AML: Early Results from the Beat AML Master Trial. *Blood* 2018;132:287. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/287.

300. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28588020>.

301. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860938>.

302. Birendra KC, DiNardo CD. Evidence for Clinical Differentiation and Differentiation Syndrome in Patients With Acute Myeloid Leukemia and IDH1 Mutations Treated With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor, AG-120. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:460-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245312>.

303. Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, et al. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol* 2018;4:1106-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346478>.

304. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123:2777-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627526>.

305. Esteve J, Schots R, Bernal Del Castillo T, et al. Multicenter, Open-Label, 3-Arm Study of Gilteritinib, Gilteritinib Plus Azacitidine, or Azacitidine Alone in Newly Diagnosed FLT3 Mutated (FLT3^{mut+}) Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy: Findings from the Safety Cohort. *Blood* 2018;132:2736. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2736.

306. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1061-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645776>.

307. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381:1728-1740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31665578>.

308. Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028037>.

309. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2018;103:e404-e407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545346>.

310. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood* 2020;135:791-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31932844>.

311. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, et al. A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m² on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res* 2004;10:3965-3971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217926>.

312. Herr AL, Labopin M, Blaise D, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2007;21:129-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128198>.



313. Storb R. Can reduced-intensity allogeneic transplantation cure older adults with AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:85-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336258>.

314. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;109:1395-1400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038533>.

315. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982504>.

316. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667478>.

317. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1796-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699879>.

318. Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol* 2015;33:4167-4175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527780>.

319. Versluis J, Hazenberg CL, Passweg JR, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015;2:e427-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686044>.

320. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 2019;133:1457-1464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30630862>.

321. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019;3:4043-4049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31816059>.

322. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33:2795-2804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31628431>.

323. Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32132655>.

324. Mei M, Aldoss I, Marcucci G, Pullarkat V. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use. *Am J Hematol* 2019;94:358-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30499168>.

325. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330221>.



326. Shook D, Coustan-Smith E, Ribeiro RC, et al. Minimal residual disease quantitation in acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9 Suppl 3:S281-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778853>.

327. Grimwade D, Vyas P, Freeman S. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol 2010;22:656-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805746>.

328. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. Blood 2012;119:332-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039260>.

329. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:495-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220600>.

330. Grimwade D, Tallman MS. Should minimal residual disease monitoring be the standard of care for all patients with acute promyelocytic leukemia? Leuk Res 2011;35:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674017>.

331. Ravandi F, Walter RB, Freeman SD. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. Blood Adv 2018;2:1356-1366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895626>.

332. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1189-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29601269>.

333. Klco JM, Miller CA, Griffith M, et al. Association Between Mutation Clearance After Induction Therapy and Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. JAMA 2015;314:811-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305651>.

334. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council

Treatment trials AML 10 and 12. J Clin Oncol 2010;28:2674-2681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439644>.

335. Falini B, Martelli MP, Bolli N, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? Blood 2011;117:1109-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030560>.

336. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. Leukemia 2009;23:262-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020547>.

337. Hollink IH, Feng Q, Danen-van Oorschot AA, et al. Low frequency of DNMT3A mutations in pediatric AML, and the identification of the OCI-AML3 cell line as an in vitro model. Leukemia 2012;26:371-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836609>.

338. Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications. Blood 2012;119:559-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077061>.

339. Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of F1t3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. Blood 2001;97:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133746>.

340. Weisser M, Kern W, Schoch C, et al. Risk assessment by monitoring expression levels of partial tandem duplications in the MLL gene in acute myeloid leukemia during therapy. Haematologica 2005;90:881-889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996925>.

341. Lane S, Saal R, Mollee P, et al. A ≥ 1 log rise in RQ-PCR transcript levels defines molecular relapse in core binding factor acute myeloid leukemia and predicts subsequent morphologic relapse. Leuk Lymphoma 2008;49:517-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297529>.



342. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003;17:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764380>.

343. Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:3625-3632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965955>.

344. Varella-Garcia M, Hogan CJ, Odom LF, et al. Minimal residual disease (MRD) in remission t(8;21) AML and in vivo differentiation detected by FISH and CD34+ cell sorting. *Leukemia* 2001;15:1408-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516101>.

345. Sexauer A, Perl A, Yang X, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. *Blood* 2012;120:4205-4214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012328>.

346. Cloos J, Goemans BF, Hess CJ, et al. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006;20:1217-1220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642044>.

347. Chou WC, Hou HA, Liu CY, et al. Sensitive measurement of quantity dynamics of FLT3 internal tandem duplication at early time points provides prognostic information. *Ann Oncol* 2011;22:696-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693296>.

348. Schiller J, Praulich I, Krings Rocha C, Kreuzer KA. Patient-specific analysis of FLT3 internal tandem duplications for the prognostication and monitoring of acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2012;89:53-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458420>.

349. Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, et al. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:2854-2861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994285>.

350. Papadaki C, Dufour A, Seibl M, et al. Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukaemia with NPM1 mutations by quantitative PCR: clonal evolution is a limiting factor. *Br J Haematol* 2009;144:517-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19055671>.

351. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol* 2011;29:2709-2716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555683>.

352. Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia* 2006;20:1103-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541144>.

353. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016;374:422-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26789727>.

354. Kristensen T, Moller MB, Friis L, et al. NPM1 mutation is a stable marker for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukaemia patients with increased sensitivity compared to WT1 expression. *Eur J Haematol* 2011;87:400-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707751>.

355. Miglino M, Colombo N, Grasso R, et al. Nucleophosmin gene-based monitoring in de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia with nucleophosmin gene mutations: comparison with cytofluorimetric analysis and study of Wilms tumor gene 1 expression. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2214-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475129>.

356. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 2009;114:2220-2231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587375>.



357. Stahl T, Badbaran A, Kroger N, et al. Minimal residual disease diagnostics in patients with acute myeloid leukemia in the post-transplant period: comparison of peripheral blood and bone marrow analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1837-1843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849383>.

358. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002;100:59-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070009>.

359. Smith LL, Pearce D, Smith ML, et al. Development of a quantitative real-time polymerase chain reaction method for monitoring CEBPA mutations in normal karyotype acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2006;133:103-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512836>.

360. Morita K, Kantarjian HM, Wang F, et al. Clearance of Somatic Mutations at Remission and the Risk of Relapse in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:1788-1797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29702001>.

361. Cilloni D, Messa F, Arruga F, et al. Early prediction of treatment outcome in acute myeloid leukemia by measurement of WT1 transcript levels in peripheral blood samples collected after chemotherapy. *Haematologica* 2008;93:921-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443273>.

362. Yi-Ning Y, Xiao-rui W, Chu-xian Z, et al. Prognostic significance of diagnosed WT1 level in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2015;94:929-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572170>.

363. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid

leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol* 2009;27:5195-5201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752335>.

364. Willasch AM, Gruhn B, Coliva T, et al. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: a European multicenter study. *Leukemia* 2009;23:1472-1479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322206>.

365. Goswami M, McGowan KS, Lu K, et al. A multigene array for measurable residual disease detection in AML patients undergoing SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:642-651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25665046>.

366. Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3948-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090082>.

367. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012;120:1581-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649108>.

368. Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol* 2016;34:329-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668349>.

369. Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, et al. The kinetics of reduction of minimal residual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20:1783-1789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838027>.

370. Maurillo L, Buccisano F, Del Principe MI, et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute



myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:4944-4951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606980>.

371. Maurillo L, Buccisano F, Spagnoli A, et al. Monitoring of minimal residual disease in adult acute myeloid leukemia using peripheral blood as an alternative source to bone marrow. *Haematologica* 2007;92:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488683>.

372. Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The use of receiver operating characteristic analysis for detection of minimal residual disease using five-color multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia identifies patients with high risk of relapse. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727068>.

373. Feller N, van der Velden VH, Brooimans RA, et al. Defining consensus leukemia-associated immunophenotypes for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia in a multicenter setting. *Blood Cancer J* 2013;3:e129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23912609>.

374. Voskova D, Schnittger S, Schoch C, et al. Use of five-color staining improves the sensitivity of multiparameter flow cytometric assessment of minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:80-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325851>.

375. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood* 2018;132:1703-1713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190321>.

376. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood* 2020;136:1023-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32518943>.

377. Kern W, Haferlach T, Schoch C, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group

(AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 2003;101:64-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393605>.

378. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003;17:1521-1528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886238>.

379. Megias-Vericat JE, Martinez-Cuadron D, Sanz MA, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol* 2018;97:1115-1153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29680875>.

380. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:1969-1978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632409>.

381. Heuser M, Mina A, Stein EM, Altman JK. How Precision Medicine Is Changing Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:411-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099617>.

382. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121:4655-4662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613521>.

383. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia* 2007;21:66-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051246>.

384. Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E, et al. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute



myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;39:121-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975390>.

385. Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma* 2017;58:1068-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735213>.

386. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625576>.

387. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432047>.

388. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer* 2008;113:2090-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756533>.

389. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2492-2499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585697>.

390. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Retrospective comparison of clofarabine versus fludarabine in combination with high-dose cytarabine with or without granulocyte colony-stimulating factor as salvage therapies for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2013;98:114-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801963>.

391. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J*

Hematol 2018;93:401-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29218851>.

392. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27:1229-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314834>.

393. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:1210-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2045861>.

394. Nair G, Karmali R, Gregory SA, et al. Etoposide and cytarabine as an effective and safe cytoreductive regimen for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:6539-6539. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.6539.

395. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003;102:2379-2386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791647>.

396. Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P, et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol* 2003;21:1167-1173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637486>.

397. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2012;53:110-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767242>.

398. Jensen MK, Johansen P, Stentoft J. Salvage therapy with low-dose cytosine arabinoside in refractory or relapsed acute non-lymphocytic leukaemia: a report on 25 patients. *Eur J Haematol* 1994;52:236-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8005235>.



399. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:4207-4213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713865>.

400. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005;19:34-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510203>.

401. Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:433-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934348>.

402. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1977;59:786-793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037>.

403. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 1997;15:833-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053511>.

404. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.

405. Rubenstein M, Duvic M. Bone marrow transplantation in Jehovah's Witnesses. *Leuk Lymphoma* 2004;45:635-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160932>.

406. Beck A, Lin R, Reza Rejali A, et al. Safety of bloodless autologous stem cell transplantation in Jehovah's Witness patients. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1059-1067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31898692>.

407. Ballen KK, Becker PS, Yeap BY, et al. Autologous stem-cell transplantation can be performed safely without the use of blood-product support. *J Clin Oncol* 2004;22:4087-4094. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353543>.

408. Bock AM, Pollyea DA. Venetoclax with azacitidine for two younger Jehovah's Witness patients with high risk acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology* 2020;95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32602156>.

409. Laszlo D, Agazzi A, Goldhirsch A, et al. Tailored therapy of adult acute leukaemia in Jehovah's Witnesses: unjustified reluctance to treat. *Eur J Haematol* 2004;72:264-267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089764>.

410. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wilhelm M. Two allogeneic hematopoietic stem cell transplantations without the use of blood-product support. *Haematologica* 2005;90:1292-1294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154863>.

411. Wilop S, Osieka R. Antineoplastic chemotherapy in Jehovah's Witness patients with acute myelogenous leukemia refusing blood products - a matched pair analysis. *Hematology* 2018;23:324-329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29212421>.

412. Yamamoto Y, Kawashima A, Kashiwagi E, Ogata K. A Jehovah's Witness with Acute Myeloid Leukemia Successfully Treated with an Epigenetic Drug, Azacitidine: A Clue for Development of Anti-AML Therapy Requiring Minimum Blood Transfusions. *Case Rep Hematol* 2014;2014:141260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371835>.

413. El Chaer F, Ballen KK. Treatment of acute leukaemia in adult Jehovah's Witnesses. *Br J Haematol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31693175>.

414. Facchetti F, Petrella T, Pileri S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO



Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed Revised 4th Edition). Lyon: IARC; 2017:173-177.

415. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013;98:239-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065521>.

416. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:16-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913457>.

417. Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* 2014;28:823-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072100>.

418. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood* 2014;124:385-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859366>.

419. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31018069>.

420. Reimer P, Rudiger T, Kraemer D, et al. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant* 2003;32:637-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130309>.

421. Deotare U, Yee KW, Le LW, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: 10-Color flow cytometry diagnosis and HyperCVAD therapy. *Am J Hematol* 2016;91:283-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619305>.

422. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell

neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2013;121:440-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203822>.

423. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 2015;125:3559-3562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918345>.

424. Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol* 2017;179:781-789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28980314>.

425. Martin-Martin L, Almeida J, Pomares H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget* 2016;7:10174-10181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840087>.

426. Montero J, Stephansky J, Cai T, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discovery* 2017;7:156-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986708>.