

# 中国复发难治性急性髓系白血病 诊疗指南(2023年版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

通信作者:金洁,浙江大学医学院附属第一医院血液科,杭州 310003, Email:

jiej0503@zju.edu.cn;马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所, Email:majun0322@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.002

## The guidelines for diagnosis and treatment of relapse/refractory acute myelogenous leukemia in China(2023)

Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Jin Jie, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China, Email:jiej0503@zju.edu.cn; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com

### 修订要点:

- 在复发难治性急性髓系白血病(AML)的治疗原则中不再以年龄作为首要分层因素,而是以能否耐受强化疗作为首要分层因素。
- 在强化疗方案中新增靶向药物联合强化疗相关方案。
- 新增复发难治性AML诊疗流程图。

### 一、复发、难治性AML诊断标准

1. 复发性AML诊断标准:AML完全缓解(CR)后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ (除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或髓外出现白血病细胞浸润。

2. 难治性AML诊断标准:经过标准方案治疗两个疗程无效的初治病例;CR后经过巩固强化治疗,12个月内复发者;在12个月后复发且经过常规化疗无效者;两次或两次以上复发者;髓外白血病持续存在者。

### 二、复发、难治性AML预后评估

AML复发后生存率低的相关因素包括持续缓解时间较短(6~12个月)、诊断时检出预后不良核型或不良基因、年龄较大(>45岁)、既往造血干细胞移植治疗史<sup>[1]</sup>。此外,体能状态差、共病存在等也

与预后不良相关。

对于复发难治性AML患者应该再次进行细胞遗传学和分子遗传学异常的评估(如染色体分析、靶向外显子测序、转录组测序等),以明确是否存在或新出现某些特殊染色体异常、基因突变或融合基因,为再次治疗方案选择提供帮助。

### 三、复发、难治性AML治疗原则

复发难治性AML异质性强,预后极差,5年生存率约10%。

符合条件的复发难治性AML患者应首选参加临床试验,其他治疗选择主要包括靶向治疗或化疗后序贯异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。靶向治疗是近年来AML领域的热点,不断上市的靶向药物为一些复发难治性AML患者带来再次缓解的机会,对于此类患者应积极寻找可靶向的突变基因。对于原发耐药或者早期复发且无法缓解的患者,也可直接采取allo-HSCT作为挽救治疗措施。免疫治疗(主要包括CAR-T细胞治疗和双靶点抗体治疗)获益/风险评估尚不充分,仍处于试验阶段。

在选择试验及治疗方案时,应充分考虑患者遗传学异常特点、复发时间、个体因素(如年龄、体能状态、合并症、既往治疗方案)等特点以及患者的治疗意愿。复发难治性AML的诊疗流程见图1。

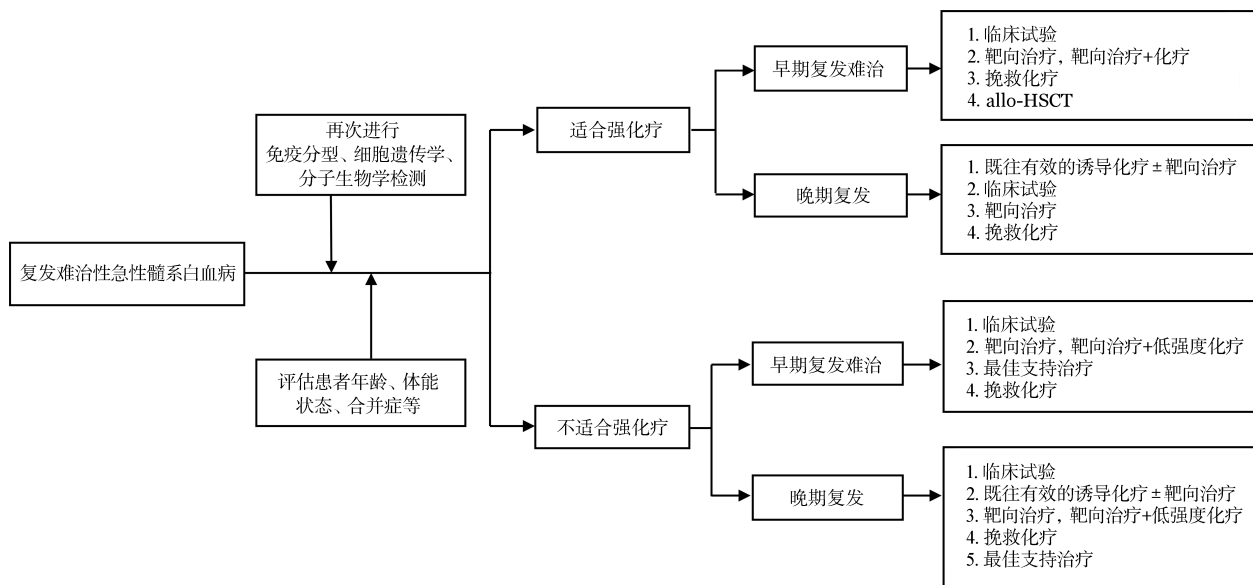


图1 复发难治性急性髓系白血病诊疗流程图

1. 适合强化疗的患者:患者一般状态好,耐受性佳。

(1)早期复发者(缓解后12个月以内复发者):  
①临床试验;②靶向药物治疗或者靶向药物联合化疗;③挽救化疗;④直接进行allo-HSCT。

(2)晚期复发者(缓解后12个月以上复发者):  
①重复初始有效的诱导化疗方案或在原有诱导化疗方案基础上联合靶向药物,再次缓解后建议行allo-HSCT;②临床试验;③靶向药物治疗;④挽救化疗。

(3)难治性患者按照早期复发者方案处理。

2. 不适合强化疗的患者:患者年龄≥75岁或因体能状态、合并症等因素不适合强诱导化疗患者。

(1)早期复发者:①临床试验;②靶向药物治疗或者靶向药物联合低强度治疗;③最佳支持治疗;④挽救化疗,缓解后如体能状态好转可以考虑allo-HSCT。

(2)晚期复发者:①临床试验;②重复初始有效的诱导方案或在原有诱导方案基础上联合靶向药物;③靶向药物治疗或者靶向药物联合低强度治疗;④最佳支持治疗(用于不能耐受或者不愿意进一步治疗的患者)。

(3)难治性患者按照早期复发者方案处理。

#### 四、复发、难治性AML的治疗方案

在前述治疗原则的基础上,本指南延续上一版治疗指南,突出新的靶向治疗药物的重要地位,并

基于新的循证医学证据,结合患者耐受情况,推荐针对复发难治性AML患者的治疗方案。需要注意的是,以下方案涉及药物均为国内已上市药物,对于国内未上市药物的相关方案暂未列入其中。

1. 靶向药物±去甲基化药物:如患者检测有FLT3突变或者IDH1突变,可使用针对特异性靶点的靶向药物(如吉瑞替尼、索拉非尼、艾伏尼布等)。维奈克拉为BCL-2抑制剂,可广泛用于AML患者。

(1)靶向FLT3突变阳性:

①FLT3-ITD:吉瑞替尼(Gilteritinib)<sup>[2-3]</sup>: I型口服FLT3抑制剂,治疗剂量为120 mg/d;联合阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天;或地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天(证据等级1a)。

索拉非尼(Sorafenib): II型口服FLT3抑制剂,治疗剂量为400 mg,每日2次;联合阿扎胞苷75 mg/m<sup>2</sup>,第1~7天;或地西他滨20 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天(证据等级2a)。

②FLT3-TKD:吉瑞替尼:治疗剂量120 mg/d(证据等级1a)。

(2)靶向IDH1突变阳性:

艾伏尼布(Ivosidenib)<sup>[4]</sup>:治疗剂量为500 mg/d;可联合去甲基化药物,去甲基化药物剂量及用法同上(证据等级2a)(仅针对IDH1突变的患者)。

(3)BCL-2抑制剂:

①维奈克拉(Venetoclax)+去甲基化药物:维奈克拉第1天100 mg,第2天200 mg,第3天开始

400 mg, 直至第 28 天; 合并使用唑类药物时需调整剂量; 去甲基化药物剂量及用法同上。

②维奈克拉+其他靶向药物±去甲基化药物: 目前不同的两药/三药联合的靶向治疗方案在不断的探索研究中, 并且取得了良好的疗效, 如维奈克拉+吉瑞替尼<sup>[5]</sup>(对于 FLT3 突变患者)、维奈克拉+阿扎胞苷+吉瑞替尼<sup>[6]</sup>(对于 FLT3 突变患者)、维奈克拉+艾伏尼布±阿扎胞苷<sup>[7]</sup>(对于 IDH1 突变患者) 等。

2. 强化疗方案: 既往强化疗方案主要包含以嘌呤类似物(如氟达拉滨、克拉屈滨)为主的方案, 缓解率为 30%~45%, 中位生存期 8~9 个月。近两年在化疗基础上联用靶向药物在复发难治性 AML 患者中显示了较高的缓解率, 可达 40%~70%, 成为临床实践的重要选择。

#### (1) 化疗药物联合靶向药物:

①维奈克拉+FLAG-IDA 方案<sup>[8]</sup>: 维奈克拉 400 mg/d, 14 d; 氟达拉滨(Fludarabine) 30 mg/m<sup>2</sup>, 第 2~6 天; 阿糖胞苷(Ara-C) 1.5~2.0 g/m<sup>2</sup>, 第 2~6 天; 去甲氧柔红霉素(Idarubicin, IDA) 6 mg/m<sup>2</sup>, 第 4~5 天; G-CSF 5 μg/kg, 第 1~7 天。

②维奈克拉+阿扎胞苷+高三尖杉酯碱(Homoharringtonine, HHT)<sup>[9]</sup>: 维奈克拉 100 mg 第 1 天, 200 mg 第 2 天, 400 mg 第 3~14 天; 阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天; HHT 1 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天。

此外, 如维奈克拉+克拉屈滨+低剂量 Ara-C(LDAC)<sup>[10]</sup>、维奈克拉+阿扎胞苷+西达本胺<sup>[11]</sup>、维奈克拉+阿扎胞苷+LDAC<sup>[12]</sup>等多种联合方案也在小队列复发难治性 AML 患者的临床探索中显示良好的疗效, 等待后续更大队列的疗效验证。而维奈克拉+DA<sup>[13]</sup>、维奈克拉+CLIA<sup>[14]</sup>等维奈克拉与标准化疗的联合方案在初治 AML 患者中显示良好的疗效, 在复发难治性 AML 中的疗效等待后续的验证。

#### (2) 传统化疗方案:

①HAA(HAD): HHT 2 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天(或 HHT 4 mg/m<sup>2</sup>, 分 2 次给药, 第 1~3 天); Ara-C 100~200 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天; 阿柔比星(Aclarubicin, Acla) 20 mg/d, 第 1~7 天[或柔红霉素(Daunorubicin, DNR) 45 mg/m<sup>2</sup> 第 1~3 天]。

②中大剂量 Ara-C±环类抗肿瘤药: Ara-C 1~3 g/m<sup>2</sup>, 每 12 h 1 次, 第 1、3、5 天; 联合 DNR 45 mg/m<sup>2</sup> 或 IDA 10 mg/m<sup>2</sup>, 第 2、4、6 天。或 Ara-C(既往没有用过较大剂量 Ara-C 的患者可以选择) 3 g/m<sup>2</sup>, 每 12 h 1 次, 第 1~3 天。

③CLAG±IDA/米托蒽醌(Mitox)方案: 克拉屈

滨 5 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天; Ara-C 1~2 g/m<sup>2</sup>, 克拉屈滨用后 4 h 使用, 第 1~5 天, 静脉滴注 3 h; G-CSF 300 μg/m<sup>2</sup>, 第 0~5 天(WBC > 20×10<sup>9</sup>/L 暂停); IDA 10~12 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~3 天, 或 Mitox 10~12 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~3 天。

④FLAG±IDA: 氟达拉滨 30 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天; Ara-C 1~2 g/m<sup>2</sup>, 氟达拉滨用后 4 h 使用, 第 1~5 天, 静脉滴注 3 h; G-CSF 300 μg/m<sup>2</sup>, 第 0~5 天; IDA 10~12 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~3 天。

⑤EA±Mitox: 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天; Ara-C 100~150 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天; Mitox 10 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天。

⑥CAG: G-CSF 300 μg/m<sup>2</sup>, 每 12 h 1 次, 第 0~14 天; Acla 20 mg/d, 第 1~4 天; Ara-C 10 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 第 1~14 天。

#### 3. 非强化疗方案:

①维奈克拉+去甲基化药物: 维奈克拉第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天开始每天 400 mg 直至第 28 天; 阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 第 1~7 天或者地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 第 1~5 天, 直至出现疾病进展或者患者不可耐受(证据等级 2a)。

②维奈克拉+LDAC: 维奈克拉第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天 400 mg, 第 4 天开始每天 600 mg 直至第 28 天; Ara-C 10 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 第 1~10 天, 直至出现疾病进展或者患者不可耐受(证据等级 2a)。

③去甲基化药物(HMA): 阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~7 天, 28 d 为 1 个疗程, 直至患者出现疾病恶化或严重不良反应; 或地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天, 28 d 为 1 个疗程, 直至患者出现疾病恶化或严重不良反应(证据等级 2a)。

④LDAC: Ara-C 10 mg/m<sup>2</sup>, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 第 1~14 天(证据等级 2b)。

4. allo-HSCT: 复发难治性 AML 患者获得缓解后如条件许可应尽早进行 allo-HSCT。对于某些患者, 尤其是原发耐药或早期复发且无法缓解的患者, 也可以直接采取 allo-HSCT 作为挽救治疗措施(证据等级 2b)。

5. 免疫治疗: 主要包括 CAR-T 细胞治疗和双靶点抗体治疗。目前 AML 的 CAR-T 细胞治疗已有多种作用靶点报道, 如 CD33、CD123、CLL-1、CD70 等, 但尚无大规模数据结果报道, 且相关产品均在试验中。

(执笔: 周一乐)

**参与指南讨论的专家:**中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(王建祥、肖志坚、秘营昌、魏辉);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);四川大学华西医院(刘霆);中国医学科学院北京协和医院(周道斌);北京大学人民医院(黄晓军、江倩);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);郑州大学第一附属医院(宋永平);福建医科大学附属第二医院(胡建达);福建医科大学附属协和医院(王少元);中国科学技术大学附属第一医院(孙自敏);山东大学齐鲁医院(纪春岩);南方医科大学南方医院(刘启发);陆军军医大学附属新桥医院(张曦);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);河北医科大学第二医院(罗建民);上海道培血液病医院(王健民);广东省人民医院(杜欣);北京大学第一医院(任汉云);贵州医科大学附属医院(王季石);兰州大学第二医院(张连生);广西医科大学附属第一医院(赖永榕);深圳市第二人民医院(杜新);新疆医科大学第一附属医院(江明);山西医科大学第二医院(杨林花);中山大学附属第一医院(李娟);吉林大学第一医院(高素君);中国医科大学附属第一医院(李艳);青海省人民医院(冯建明);西北大学附属医院(西北大学血液学研究所)(陈协群);西安交通大学第一附属医院(张梅);南昌大学第一附属医院(李菲);南京医科大学第一附属医院(李建勇);山东省立医院(王欣);内蒙古大学附属医院(韩艳秋);解放军总医院(刘代红);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);中南大学湘雅三院(刘竞);空军军医大学唐都医院(刘利)

### 参考文献

- [1] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN [J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1345-1377. DOI:10.1182/blood.2022016867.
- [2] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740. DOI:10.1056/NEJMoa1902688.
- [3] Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial [J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3366-3375. DOI:10.1182/blood.2021011583.
- [4] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1519-1531. DOI:10.1056/NEJMoa2117344.
- [5] Daver N, Perl AE, Maly J, et al. Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3- Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4048-4059. DOI:10.1200/JCO.22.00602.
- [6] Short N, DiNardo CD, Daver N, et al. Updated Results from a Phase I/II Study of the Triplet Combination of Azacitidine, Venetoclax and Gilteritinib for Patients with FLT3- Mutated Acute Myeloid Leukemia [J]. *Blood*, 2022: 2007-2009.
- [7] Lachowicz CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A phase Ib/II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in IDH1- mutated myeloid malignancies [J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(4): 276-293. DOI:10.1158/2643-3230.BCD-22-0205.
- [8] DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25): 2768-2778. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
- [9] Jin H, Zhang Y, Yu S, et al. Venetoclax Combined with Azacitidine and Homoharringtonine in Relapsed/Refractory AML: A Multicenter, Phase 2 Trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 42. DOI:10.1186/s13045-023-01437-1.
- [10] Li Y, Zhou H, Wan C, et al. Venetoclax, Cladribine Plus Low-Dose Cytarabine Achieved High Remission in Patients with Relapse/Refractory Acute Leukemia: Preliminary Results of a Phase II Study [J]. *Blood*, 2022: 3212-3213. DOI:0.1182/blood-2022-168054.
- [11] Zha J, Zhou H, Zhong M, et al. Preclinical Studies and Phase II Trial of Venetoclax in Combination with Chidamide and Azacitidine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *Blood*, 2022, 3292-3293. DOI:10.1182/blood-2022-165261.
- [12] Liu Y, Zhu L, Lv Z, et al. Venetoclax plus azacitidine and LDAC induced high response rates in acute myeloid leukaemia in routine clinical practice [J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(5): 995-999. DOI:10.1111/bjh.18788.
- [13] Wang H, Mao L, Yang M, et al. Venetoclax plus 3 + 7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(6): e415-e424. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00106-5.
- [14] Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(8): e552-e561. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00192-7.

(收稿日期:2023-08-28)

(本文编辑:王叶青)