· 标准与讨论 ·

急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)

中华医学会血液学分会

一、复发、难治性急性髓系白血病(AML)诊断标准

1. 复发性 AML 诊断标准：NCCN 2011 将白血病复发定义为完全缓解(CR)后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞 >0.050(除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润。

2. 难治性 AML 诊断标准：①标准方案诱导化疗 2 个疗程未获 CR；②第 1 次 CR 后 6 个月内复发者；③第 1 次 CR 后 6 个月后复发、经原方案再诱导化疗失败者；④2 次或 2 次以上复发者；⑤髓外白血病持续存在。

二、难治复发 AML 治疗策略

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

难治性白血病的治疗原则：

1. 使用无交叉耐药的新药组成联合化疗方案；

2. 中、大剂量的阿糖胞苷(Ara-C)组成的联合方案；

3. 造血干细胞移植(HSCT)；

4. 使用耐药逆转剂；

5. 新的靶向治疗药物、生物治疗等。

后两种方法由于疗效有限或尚处于试验阶段，暂归为临床试验方法。

三、难治复发 AML 治疗方案

1. 使用与原方案无交叉耐药的新药组成化疗方案或加大药物剂量。如将柔红霉素(DNR)换为去甲氧柔红霉素(IDA)、阿克拉霉素(Acla)或米托蒽醌(Mitox)，或加用原治疗方案中未用过的药物如高三尖杉酯碱(HHT)、氟达拉滨(Flu)、足叶乙甙(Vp16)、吖啶类(AMSA)或联合应用三种化疗药物等。

2. 中、大剂量 Ara-C 并联合一线药物或新药。利用其不同作用机制协同作用增强化疗效果。

3. 预激方案：改变治疗策略，利用 G-CSF 使处于 G_0/G_1 期的细胞进入增殖期，有利于化疗药物将其杀灭。

4. 选择化疗方案时应考虑患者的年龄，全身状况以及早、晚期(6 个月以内或以上)复发等因素。

(1)年龄 <60 岁：考虑用①FLAG 方案；②中、大剂量 Ara-C 联合 IDA/Mitox/Acla/Vp16；③HHT + Ara-C + 蒽环类药物；④预激方案；⑤新药试验。

停药 6 个月后复发者可以再次使用原先有效的方案，如 IDA + Ara-C 等。

(2)年龄 >60 岁：临床试验、积极的支持治疗或预激方案。

停药 6 个月后复发者可以再次使用原先有效的方案。

5. 方案举例

(1) FLAG 方案：Ara-C + Flu + G-CSF(GM-CSF)；G-CSF(GM-CSF)200 $\mu g \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 0 ~ 5 天；Flu 30 mg/m^2，第 1 ~ 5 天；Ara-C 1 ~ 2 g/m^2，Flu 用后 4 h 使用，第 1 ~ 5 天，静脉滴注 3 h。

Flu 是一种腺苷类药物。FLAG 方案是在 Flu + Ara-C 的基础上加用 G-CSF 组成的，是目前治疗难治复发性 AML 高效、耐受性较好的方案。

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

(3) HAA 方案：HHT 2 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 1 ~ 7 天(或 HHT 2 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，每日 2 次，第 1 ~ 3 天)；Ara-C 100 ~ 200 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 1 ~ 7 天；Acla 20 mg/d，第 1 ~ 7 天。

(4) HAD 方案：HHT 2 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 1 ~ 7 天；Ara-C 100 ~ 200 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 1 ~ 7 天；DNR 40 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，第 1 ~ 3 天。

(5) 含中、大剂量 Ara-C 的方案：Ara-C 1 ~ 3 g/m^2，每 12 h 1 次，第 1、3、5、7 天，联合 DNR 45 mg/m^2 或 IDA 10 mg/m^2，第 2、4、6 天或 Mitox 或 Vp16。或 Ara-C 2 ~ 3 g/m^2 每12 h 1 次，第 1 ~ 6 天。

(6) ME 方案：Mitox 10 mg/m^2，第 1 ~ 5 天；Vp16 100 mg/m^2，第 1 ~ 5 天。

难治性白血病生存期短、预后差。对难治、复发性白血病患者，CR 后应尽早进行异基因 HSCT。如果经过 2 个疗程仍未达 CR，可以直接进行 HSCT。HSCT 不仅通过大剂量预处理杀伤白血病细胞，更重要的是通过移植物抗白血病(GVL)效应清除白血病细胞。

注：难治 AML 的治疗方法同早期复发 AML；CAG 方案中 Acla 可以延长到第7 ~ 8 天；所有年轻的复发难治性白血病患者，CR 后应尽早进行异基因 HSCT。早期复发以 6 个月为标准，NCCN2011 指南早期复发定义为 12 个月内。

参加指南讨论的专家：中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、肖志坚、秘营昌)；上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民)；浙江大学附属第一医院(金洁)；第二军医大学长海医

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.023

通信作者：金洁，Email：jiej@medmail.com.cn

guide.medlive.cn

院(王健民);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(沈悌);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨);华中科技大学同济医学院附属协和医院(邹萍);山西医科大学第二医院(杨林花);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);上海交通大学附属上海市第一医院(王椿);广东省人民医院(杜欣);中山大学附属第一医院(李娟);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰);河北医科大学第二医院(林凤茹);河南省肿瘤医院(宋永平);中南大学第二附属医院(张广森);解放军总医院(于力);北京大学第一医院(任汉云);中国医科大学附属第一医院(李艳);贵阳医学院附属医院(王季石);兰州大学第二医院(张连生);第四军医大学附属唐都医院(梁英民);第四军医大学附属西京医院(陈协群);福建医科大学附属协和医院(胡建达);南昌大学第一附属医院(陈国安);上海交通大学医学院附属仁济医院(陈芳源);南京医科大学第一附属医院(李建勇);安徽省立医院(孙自敏);山东大学附属齐鲁医院(纪春岩);山东省立医院(王欣);南方医科大学南方医院(孟凡义);广西医科大学附属第一医院(赖永榕)

志谢:本指南除上述专家外,还征求了 200 余位专家的意见,部分专家为指南的制定提供了宝贵的建议。特此感谢

(收稿日期:2011-09-07)

·病例报告·

淋巴结结内指突状树突细胞肉瘤一例

陈尔成　马金波　宋轶鹏　郝俊梅　李军霞　苏毅

患者,男,49 岁,因左下腹痛并左腹股沟肿块1 个月余于 2010 年 11 月收入我院腹外科。查体:左腹股沟区可触及 1 个约 3.0 cm×2.0 cm大小、触压疼痛、无红肿和发热的肿物,术前检查未发现其他部位病变,于2010 年11 月3 日行左侧腹股沟淋巴结活检,术中发现左腹股沟区多个肿大淋巴结,大者直径 1.5 cm,淋巴结相互融合,与皮肤无粘连,游离并完整切除 1 枚淋巴结;打开腹外斜肌腱膜,分开腹内斜肌、腹横肌,见多枚淋巴结融合成团,肿块大小约 4.0 cm×3.5 cm,固定,后方可触及血管搏动,切取部分淋巴结组织,术后标本均送病理检查。病理检查:大体为淡黄不规整组织,4.0 cm×3.0 cm×1.5 cm,切面呈灰白结节样,无出血坏死。镜下观察:淋巴结内可见残存的淋巴滤泡,增生的肿瘤细胞分布于滤泡旁的副皮质区,呈片状、堆砌状排列。细胞呈梭形或卵圆形,胞质丰富,轻度嗜酸性,细胞间界限不清;核仁梭形或卵圆形,染色质泡沫状;细胞轻度异型性,核分裂相 4~5 个/10 个高倍视野,肿瘤细胞间可见淋巴细胞及散在的浆细胞。免疫组化:瘤细胞 Vim(+)、LCA(+)、S-100(+),CD68(±)、CD1α(±),CD3、CD10、CD15、CD20、CD21、CD23、CD30、CD35、CK、EMA、HMB45、MelanA、ALK、bcl-6、MUM1 均为阴性,ki-67 为 10%。诊断为指突状树突细胞肉瘤(IDCS)。患者确诊后给予同期放、化疗,在放疗的第 1 天开始化疗,化疗方案:异环磷酰胺(IFO)2.0 g/d,第1~3 天,第 29~31 天;顺铂(DDP)40 mg/d,第 1~3 天,第29~31 天;表阿霉素(EPI)50 mg/d,第 1~2 天,第 29~30 天。30 次放疗累积剂量 60 Gy。同期放、化疗结束后患者休息 1 个月,用原方案再化疗 4 个疗程。放疗至 40 Gy 时复查 CT 示左腹股沟淋巴结基本消失,现患者已完成同期放、化疗,正在接受进一步的化疗,无瘤存活。

讨论:以往认为 IDCS 是一种起源于正常淋巴结副皮质区指突状树突细胞的罕见恶性肿瘤,近期文献报道慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤可转化为 IDCS,证明其起源可能不止一种。目前发病原因仍不明,已有文献报道证明其发病与疱疹病毒、EB 病毒感染无关。该病成年人多发。IDCS 的发病部位与淋巴瘤相近,主要发生在结内,以颈部淋巴结多发,结外病变理论上可发生在人体的任何组织器官内。由 IDCS 引起的症状多种多样,均缺乏特异性,多数患者以无痛性淋巴结肿大为唯一表现,也有部分患者以局部肿瘤压迫症状就诊,发热、乏力、消瘦、盗汗等全身症状少见。目前尚无标准的治疗方案。因不同 IDCS 患者的肿瘤生物学特性存在差异,分期不同,应据此制定相对适宜的治疗方案。对局限期 IDCS 患者首选根治性手术治疗,不能根治性手术者,给予辅助性放疗、化疗或同期放化疗;进展期 IDCS 患者,接受以化疗为主的综合治疗,辅助放疗以提高局部控制率或减轻症状以提高患者的生存质量。

志谢:本例患者经山东大学附属齐鲁医院病理科张庆慧教授会诊,特此致谢

(收稿日期:2011-03-18)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.024

作者单位:264000　山东烟台毓璜顶医院放疗科(陈尔成、马金波、宋轶鹏、李军霞、苏毅),病理科(郝俊梅)

通信作者:宋轶鹏,Email:syp1972@sina.com

医脉通 medlive.cn　guide.medlive.cn

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011年版)

作者：中华医学会血液学分会
作者单位：
刊名：中华血液学杂志 ISTIC PKU
英文刊名：Chinese Journal of Hematology
年，卷(期)：2011,32(12)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201112023.aspx

guide.medlive.cn