

儿童急性髓系白血病诊疗专家共识（2024）



目录

CONTENTS



- 一、AML的诊断及分类
- 二、危险度分层
- 三、初治AML的诊疗方案
- 四、MRD
- 五、AML治疗反应的标准
- 六、复发、难治性AML 的治疗
- 七、靶向治疗
- 八、造血干细胞移植



前言

- **急性髓系白血病（AML）** 是一组以髓系细胞分化受阻、幼稚细胞克隆增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。儿童AML占儿童急性白血病的15%~20%，但儿童AML的生存率仅为60%~70%，改善儿童AML的预后成为儿童急性白血病治疗中亟待解决的临床现实难题。
- 近年来，国际上在AML的诊断、分类、危险度分层、靶向治疗及其联合治疗、微小残留病（MRD）监测等方面的研究取得了很多进展，并对相关诊疗指南进行了更新。我国自2006年后未再制定或更新儿童AML的诊疗指南。由于生物学特点、临床特点及远期预后的差异，儿童AML并不能完全采用成人AML的诊治指南。



01

AML 的诊断及分类





➤一、AML的诊断

- 儿童AML的诊断参照第5版（2022）世界卫生组织（World Health Organization, WHO）造血与淋巴组织肿瘤分类标准（简称2022 WHO分类标准）及2022版欧洲白血病网（European Leukemia Net, ELN）成人AML诊断和管理建议（简称2022 ELN建议），所有疑诊病例需经形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学（MICM）明确诊断与分型，并需符合以下标准中的一项：
 - （1）骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例 ≥ 0.20 ；





➤一、AML的诊断

(2) 特定性遗传学异常，如伴RUNX1::RUNX1T1、CBFB::MYH11等融合基因，伴KMT2A、NUP98等基因重排（除外AML伴CEBPA基因突变、BCR::ABL1融合基因），即使骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例 <0.20 ，亦可诊断。经PCR和（或）荧光原位杂交法（multiplex fluorescence in situ hybridization, FISH）证实存在融合基因或基因重排，或经染色体核型分析证实存在融合基因、基因重排对应的染色体易位。

(3) 髓系肉瘤：是AML的一种特殊类型，为髓系原始细胞组成的髓外肿块，对不伴骨髓或外周血白血病细胞浸润的髓系肉瘤，需有病理诊断依据。

- 本共识提出AML的诊断需在综合临床与病理的基础原则之上，强调遗传学特征在诊断分型时的优先重要性。





➤二、AML的分类

- 本共识综合了2022 WHO分类标准及2022 ELN建议，采用“特定性遗传学异常”替代既往“重现性遗传学异常”的表述。包括基于特定性遗传学异常的AML和基于分化定义的AML两种分类（表1）。

表1 AML的分类

分类原则	具体分类
基于特定遗传学异常定义的AML	APL伴PML::RARA融合基因
	AML伴RUNX1::RUNX1T1融合基因
	AML伴CBFB::MYH11融合基因
	AML伴DEK::NUP214融合基因
	AML伴RBM15::MRTFA融合基因
	AML伴BCR::ABL1融合基因
	AML伴KMT2A基因重排 ^a
	AML伴MECOM基因重排 ^b
	AML伴NUP98基因重排 ^c
	AML伴NPM1基因突变
	AML伴CEBPA基因突变 ^d
	AML-MR ^e
	AML伴其他基因学异常 ^f
	基于分化定义的AML
AML未成熟型	
AML成熟型	
急性嗜碱粒细胞白血病	
急性粒单核细胞白血病	
急性单核细胞白血病	
急性红系白血病 ^g	
急性巨核细胞白血病	



02

危险度分层









- 近年来随着各种组学及测序技术的广泛应用，对儿童AML危险度分层的认识也在逐年丰富及更新。
- 本共识综合患儿初诊时细胞遗传学、分子遗传学改变以及对治疗的反应进行危险度分层，低危组需满足细胞遗传学、分子遗传学其中之一，伴NPM1基因突变或核心结合因子（core binding factor，CBF）AML需满足多参数流式细胞术（multiparametric flow cytometry，MFC）MRD、分子MRD其中之一即可，具体危险度分层见表2。





危险度分层

表2 儿童 AML 危险度分层

危险度	细胞遗传学及分子遗传学	临床特点    
低危组	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 融合基因 inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 融合基因 正常核型,并具有 NPM1 基因突变 正常核型,并具有 CEBPA 基因双突变或 bZIP 区单突变	初诊外周血白细胞计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 除外髓系肉瘤、中枢神经系统白血病、睾丸白血病 第1疗程诱导治疗第28天MRD $< 0.1\%$ ^d 若为伴NPM1基因突变或CBF-AML,2轮诱导治疗后分子MRD较治疗前下降 > 3 个log或转录水平 $< 0.1\%$ 者 ^e 无条件行MRD检测则需达到骨髓完全缓解 ^f
中危组	CBF-AML伴c-KIT基因突变 不符合低危组、高危组条件的其他患儿	无
高危组	5号、7号染色体单体、5q-、7q- t(3q26.2;v)/MECOM 基因重排 t(v;11q23.3)/KMT2A 基因重排[除外t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL2::KMT2A 融合基因] t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 融合基因 t(7;12)(q36;p13)/HLXB9::ETV6 融合基因 t(v;11p15.4)/NUP98 基因重排 t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 融合基因 t(16;21)(p11.2;q22.2)/TLS::ERG 融合基因 inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2 融合基因 ^[14] t(10;11)(p12-13;q14-21)/PICALM::MLL10 融合基因 ^[15-17] UBTF-TD 基因突变 ^[18-20] 复杂核型,单体核型 ^a RUNX1、ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2 基因突变 ^b TP53 基因体细胞突变 ^c	由MDS转化的AML 诱导治疗第1疗程后第28天骨髓MRD $\geq 1.0\%$ 若无条件行MRD检测,需骨髓原始细胞比例 ≥ 0.20



03

初治 AML 的诊疗方案





➤一、诱导治疗前减积治疗

• 外周血白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$ 的患儿应行减积治疗，治疗目标为外周血白细胞计数降至 $<25 \times 10^9/L$ ，可选以下一种或几种药物：

1. **羟基脲**： $10 \sim 40 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分2~3次/d（使用不超过2周）。
2. **阿糖胞苷**： $40 \sim 100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ ，1次/d或每12小时1次（不超过7 d）。
3. **高三尖杉酯碱（HHT）**： $1 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ （不超过5 d）。
4. **维奈克拉**： $25 \sim 50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ （可联合羟基脲或阿糖胞苷或HHT）。
5. **高危组**：可酌情加用蒽环类药物。



➤二、诱导治疗

- 对于AML患儿的诱导治疗，推荐在以阿糖胞苷为主的骨架治疗方案基础之上，可联用其他细胞毒药物或靶向药物治疗，推荐进行1~2轮诱导治疗。

1.骨架治疗方案：DA方案（柔红霉素+阿糖胞苷）、HA方案（HHT+阿糖胞苷）、IA方案（去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷）：柔红霉素40 mg/（m²·d）或去甲氧柔红霉素10 mg/（m²·d），第1、3、5天或第1~3天；HHT 3 mg/（m²·d），第1~5天；阿糖胞苷100 mg/（m²·次），间隔12 h 1次，第1~7天。

2.DAH方案：（DA方案+HHT）、DAE方案（DA方案+依托泊苷）、IAH（IA方案+HHT）、IAE（IA方案+依托泊苷）：DA、HA、IA、HHT剂量同骨架治疗方案，依托泊苷推荐剂量为100 mg/（m²·d），第1~5天。





➤二、诱导治疗

3.VAH方案（维奈克拉+HA方案）：维奈克拉推荐剂量为50 mg/（m²·d），第1天；100 mg/（m²·d），第2天；200 mg/（m²·d）（最大400 mg/d），第3~14天（耐受好可延长至28 d）。

4.低剂量方案：如低剂量HAG[HHT+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）]、低剂量MAG（米托蒽醌+阿糖胞苷+G-CSF）、低剂量idAG（去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+G-CSF）、低剂量VAH（维奈克拉+阿糖胞苷+HHT）、低剂量VAH+去甲基化药物（如阿扎胞苷、地西他滨）方案：维奈克拉剂量同VAH方案，其中HHT 1 mg/（m²·d），第1~5天；米托蒽醌或去甲氧柔红霉素 5 mg/（m²·d），第1、3、5天；阿糖胞苷10 mg/（m²·次），间隔12 h 1次，第1~10天；阿扎胞苷75 mg/（m²·d），第1~7天或地西他滨20 mg/（m²·d），第1~5天；G-CSF推荐剂量：3~5 μg/（kg·d），第1~10天（若外周血白细胞计数>5.0×10⁹/L，可暂不用G-CSF）。





➤三、巩固治疗

1.诱导治疗后获完全缓解的低、中危组患儿或不行造血干细胞移植的高危组患儿，推荐大剂量阿糖胞苷为基础[1~3 g/ (m²·次)]的巩固治疗3~4个疗程，有治疗靶点的患儿可酌情加用靶向治疗。

(1) MA方案 (米托蒽醌或米托蒽醌脂质体+阿糖胞苷)：米托蒽醌 10 mg/ (m²·d) ，共2~3 d或米托蒽醌脂质体 20 mg/m² ，分1~2 d给药；阿糖胞苷 1~2 g/ (m²·次) ，间隔12 h 1次，第1~3天。

(2) HAL方案：HHT剂量同骨架治疗，阿糖胞苷1~2 g/ (m²·次) ，间隔12 h 1次，第1~3天。





➤三、巩固治疗

(3) CLASP方案 (阿糖胞苷+门冬酰胺酶)：阿糖胞苷 $3\text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{次})$ ，间隔 12 h 1次，低危组共 2 d (4剂)，中、高危组共 3 d (6剂)；左旋门冬酰胺酶 $6\ 000\text{ U}/\text{m}^2$ 或欧文菌门冬酰胺酶 $10\ 000\text{ U}/\text{m}^2$ 或培门冬酰胺酶 $2\ 000\text{ U}/\text{m}^2$ (在最后1剂阿糖胞苷后给予)。

(4) EA方案 (依托泊苷+阿糖胞苷)：依托泊苷 $100\sim 150\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，共 $2\sim 3\text{ d}$ ；阿糖胞苷 $3\text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{次})$ ，间隔 12 h 1次，共 $2\sim 3\text{ d}$ (4~6剂)。

2.不行造血干细胞移植的高危组患儿推荐再予1个疗程阿糖胞苷为基础的化疗方案。





➤ 四、维持治疗

• 目前AML患儿的维持治疗仍存在争议，儿童AML可用如下方案进行维持治疗。

1.维甲酸+巯嘌呤维持方案：维甲酸 20~30 mg/ (m²·d) 口服2周、巯嘌呤 50 mg/ (m²·d) 口服10周交替为1个循环，共4个循环，维持48周。

2.单用维奈克拉 200 mg/ (m²·d) 口服2周、停2周，维持48周；或维奈克拉口服2周、停6周基础上叠加维甲酸 20~30 mg/ (m²·d) 口服1周、停1周，黄黛片 50~60 mg/ (kg·d) 口服2周、停2周，维持48周。

3.阿扎胞苷为基础的维持方案：75 mg/ (m²·d) 应用1周、停3周，建议维持48周，可酌情叠加维奈克拉。

4.对有明确治疗靶点的患儿可予小剂量靶向药物（如吉瑞替尼）维持治疗1年，本共识推荐用法：在原有维持治疗方案的基础上，每8周加用吉瑞替尼，2 mg/ (kg·d) ×28 d，最大量120 mg/d





➤五、中枢神经系统白血病的预防及治疗

- 儿童AML应在全身化疗的同时进行鞘内注射预防或治疗中枢神经系统白血病，见表3。

表3 不同年龄 AML 患儿鞘内注射剂量(mg)

年龄(岁)	甲氨蝶呤	地塞米松	阿糖胞苷
<1	6	2.0	18
1~<2	8	2.5	24
2~<3	10	3.0	30
≥3	12	4.0	36

注:AML为急性髓系白血病





➤五、中枢神经系统白血病的预防及治疗

1.第1疗程：除法、美、英分型系统（French-American-British，FAB）分型为M4、M5患儿，其他患儿可根据病情决定第1疗程是否予脑脊液检查及鞘内注射。当外周血白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ 或外周血存在幼稚细胞时需暂缓鞘内注射。对存在神经系统症状、除外颅内出血及占位，且脑脊液存在明确白血病细胞的患儿，在首次鞘内注射后，每周进行2次鞘内注射，直到脑脊液恢复正常。

2.第2疗程及以后：每疗程鞘内注射1次，总鞘内注射4~6次。



04

MRD





➤一、MFC-MRD

- MFC检测MRD的方法是目前最常用的方法。

1.MFC-MRD样本要求：

(1) 骨髓或外周血样本：建议采用第1次抽吸的骨髓进行MFC-MRD分析，室温下储存的样本需在3 d内进行分析，骨髓样本采集2~5 ml即可，初诊时若因特殊情况无法获得骨髓，外周血幼稚细胞比例 >0.20 时也可用于诊断，但需采集10~20 ml样本，取决于单核细胞数量，要求单核细胞数至少达到 5×10^6 。后续MRD监测尤其是缓解后，不推荐用外周血样本。

(2) 脑脊液样本：至少需2 ml脑脊液，建议在1 h内送检，最多不超过4 h。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/398052123110007005>