ICS 11.020

CCS C05

T/CMEAS XXXX-XXXX

|  |
| --- |
|   |

老年急性髓系白血病（非APL）诊疗规范

Diagnosis and treatment guidelines of elderly acute myeloid leukemia

|  |
| --- |
| （征求意见稿） |
|  |

xxxx - xx - xx发布

xxxx - xx - xx实施

中国医药教育协会发布

团体标准

目  次

[前言 I](#_Toc26012)

[1 范围 1](#_Toc2385)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc6306)

[3 术语和定义 1](#_Toc21902)

[4 治疗前评估 2](#_Toc4001)

[4.1 一般评估 2](#_Toc14995)

[4.2 特殊评估 2](#_Toc27438)

[4.3 综合评估 2](#_Toc20026)

[5 诊断、预后分层和临床表现 2](#_Toc27372)

[5.1 诊断及预后分层 2](#_Toc5640)

[5.2 临床表现 5](#_Toc22800)

[6 治疗 5](#_Toc11026)

[6.1 一般原则 5](#_Toc27435)

[6.2 诱导缓解治疗 5](#_Toc12851)

[6.3 缓解后治疗 7](#_Toc2576)

[6.4 中枢神经系统白血病 (CNSL) 的诊断、预防和治疗 8](#_Toc29389)

[6.5 复发难治性EAML诊断和治疗 9](#_Toc16906)

[7 微移植在EAML治疗中的应用 10](#_Toc26790)

[7.1 首次诱导化疗未缓解和部分缓解的患者 10](#_Toc26059)

[7.2 经两个疗程诱导化疗均未达到CR或CRi的患者 10](#_Toc20899)

[附　录　A 11](#_Toc434)

[附　录　B 14](#_Toc32370)

[附　录　C 16](#_Toc27225)

[附　录　D 18](#_Toc9567)

[附　录　E 22](#_Toc18575)

[参考文献 25](#_Toc12515)

前    言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药教育协会造血干细胞移植及细胞治疗专委会提出。

本文件由中国医药教育协会归口。

本文件起草单位：。

本文件主要起草人：。

老年急性髓系白血病诊疗规范

1. 范围

本文件规定了老年急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）的诊断与治疗规范。

本文件适用于医疗机构及医护人员的临床诊疗应用。

1. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

T/CMEAS 001-2022 微移植技术指南

1. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

老年急性髓系白血病 elder acute myeloid leukemia, EAML

发生于年龄≥60岁的老年患者中的以髓系组细胞克隆性增殖失调为特征的恶性血液疾病。

中枢神经系统白血病 central nervous system leukemia, CNSL

由于白血病细胞浸润至脑膜或脑实质，使患者表现出相应的神经和/或精神症状。

移植物抗宿主病 graft versus host disease, GVHD

由于移植后异体供者移植物中的T淋巴细胞，经受者发动的一系列“细胞因子风暴”刺激，增强了其对受者抗原的免疫反应，以受者靶细胞为目标发动细胞毒攻击。

注1.是异基因造血干细胞移植后常见且严重的并发症，严重影响患者的生存率和生活质量。

微移植 microtransplantation, MST

一种将常规化疗和/或靶向药与HLA配型不相合同种异体造血干细胞输注相结合，以形成供者微嵌合体为特征，诱导产生供者/受者抗白血病（肿瘤）效应并促进受者造血恢复为目的的治疗新理念和新方法。

注1.微移植预处理不同于传统造血干细胞移植前的清髓或非清髓预处理，仅采用化疗和/或靶向药作为预处理；

注2.微移植强调保留患者的免疫功能，治疗过程中不使用免疫抑制药物，不做移植物抗宿主病的预防；

注3.微移植使用的是人类白细胞抗原（HLA）配型不相合供者的经粒细胞集落刺激因子（G-CSF）动员后采集的外周血造血干细胞，形成供者微嵌合。

微嵌合体 microchimerism

患者体内的供者细胞比例＜1%。

移植物抗白血病（肿瘤）效应 graft-versus-leukemia (tumor) effect, GVL/GVT

同种异基因造血干细胞移植后，受者（即患者）体内供者来源的淋巴细胞识别白血病（肿瘤）细胞上的特异性抗原，产生对白血病（肿瘤）细胞的杀伤作用。

受者抗白血病（肿瘤）效应 recipient-versus-leukemia (tumor) effect, RVL/RVT

受者体内免疫细胞对白血病（肿瘤）细胞的杀伤作用。

可测量残留病 measurable residual disease, MRD

经化疗及造血干细胞移植治疗达到疾病缓解后，患者体内残留少量白血病（肿瘤）细胞的状态。

1. 治疗前评估
	1. 一般评估

病史采集和体格检查

病史采集和重要体征，年龄以及此前有无血液病史，如MDS和MPN；有无肿瘤病史；是否接受过放、化疗；有无脏器功能受损以及有无髓外白血病侵犯等。

实验室检查

血、尿、便常规、生化全套、出凝血功能、免疫球蛋白定量、免疫功能；细菌、真菌、新冠、呼吸道9联等感染指标筛查等。

影像学检查

心电图，腹部彩超，心脏彩超，胸部CT以及头颅CT或MRI等，可根据病人特点及病情需要安排相应的进一步检查。

* 1. 特殊评估

对于老年患者的评估还要包括体能评估（Karnofsky、ECOG、ADL、SPPB量表，见附录A），认知功能评估（MMSE量表，见附录B），合并症评估（HCT-CI、CCI量表，见附录C）。

* 1. 综合评估

结合上述评估，将老年患者体能状态分为以下三组（分组需满足各组所列出的全部标准），在后续治疗中应根据综合评估结果给予相应选择（分组标准参考《2025 CSCO恶性血液病诊疗指南》）：

1. 强壮（Fit）：ECOG<3，无主要伴随疾病；MMSE、SPPB 均达标；
2. 一般健康（Unfit）：ECOG<3且无主要伴随疾病；认知能力损伤（MMSE<28）；生活能力损伤（SPPB<9）；
3. 虚弱（Frail）：ECOG ≥3；CCI>1；ADL<100。
4. 诊断、预后分层和临床表现
	1. 诊断及预后分层

EAML诊断标准

初诊EAML分类标准参照WHO 2022年第五版造血和淋巴组织肿瘤分类标准，详见附录D。

1. **AML微分化型：**
	1. 原始细胞MPO和SBB细胞化学染色阴性（<3%）；
	2. 表达≥2种髓系相关抗原，如 CD13、CD33和CD117。
2. **AML未分化型：**
	1. 原始细胞≥3%MPO（免疫表型或细胞化学）或 SBB 阳性且NSE细胞化学染色阴性；
	2. 成熟粒系细胞占骨髓有核细胞<10%；
	3. 表达≥2种髓系相关抗原，如MPO、CD13、CD33和CD117。
3. **AML分化型：**
	1. ≥3%原始细胞MPO（免疫表型或细胞化学）或SBB（细胞化学）阳性；
	2. 成熟粒系细胞占骨髓有核细胞≥10%；
	3. 单核细胞占骨髓有核细胞<20%；
	4. 表达≥2种髓系相关抗原，如MPO、CD13、CD33和CD117。
4. **急性嗜碱性白血病：**
	1. 原始细胞和未成熟/成熟嗜碱性粒细胞伴甲苯胺蓝染色呈异染阳性；
	2. 原始细胞 MPO、SBB和 NSE细胞化学染色阴性；
	3. 不表达强CD117及其他同类标记（需排除肥大细胞白血病）。
5. **急性粒单核细胞白血病：**
	1. 单核细胞及其前体细胞≥20%；
	2. 成熟粒细胞≥20%；
	3. 原始细胞和幼单核细胞至少表达2种单核细胞标志物，包括CD11c、CD14、CD36 和 CD64，或NSE细胞化学染色阳性。
6. **急性单核细胞白血病：**
	1. 单核细胞/其前体细胞（原单核细胞/幼单核细胞）≥80%；
	2. 成熟粒细胞<20%；
	3. 原始细胞和幼单核细胞至少表达2种单核细胞标志物，包括CD11c、CD14、CD36 和 CD64，或NSE细胞化学染色阳性。
7. **急性红细胞白血病：**
	1. 原始红细胞≥30%；
	2. 骨髓以红系增生为主，通常有核红细胞≥80%。
8. **急性巨核细胞白血病：**
	1. 原始细胞表达至少1种血小板糖蛋白，包括CD41（糖蛋白Ⅱb）、CD61（糖蛋白Ⅲa）或 CD42b（糖蛋白Ⅰb）。

适合接受强化疗方案的EAML预后分层标准

参考ELN2022 适合接受强化疗AML患者的预后分层标准，详见附录D。

1. **预后良好：**
	1. t(8 ; 21)(q22 ; q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*；
	2. inv(16)(p13.1q22)或 t(16 ; 16)(p13.1 ; q22)/*CBFB::MYH11*；
	3. Mut *NPM1不*伴*FLT3-*ITD；
	4. bZIP框内*CEBPA*突变；
2. **预后中等：**
	1. Mut *NPM1*伴*FLT3*-ITD；
	2. Wt *NPM1*伴*FLT3*-ITD（无预后不良风险的遗传损伤）；
	3. t(9 ; 11)(p21.3 ; q23.3)/*MLLT3::KMT2A*；
	4. 未分类为预后良好或预后不良的细胞遗传和/或分子异常；
3. **预后不良：**
	1. t(6 ; 9)(p23.3 ; q34.1)/*DEK::NUP214*；
	2. t(v ; 11q23.3)/*KMT2A*重排；
	3. t(9 ; 22)(q34.1 ; q11.2)/*BCR::ABL1*；
	4. t(8 ; 16)(p11.2 ; p13.3)/*KAT6A::CREBBP*；
	5. inv(3)(q21.3q26.2)或t(3 ; 3)(q21.3 ; q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*；
	6. t(3q26.2 ; v)/*MECOM(EVI1)*重排；
	7. -5或del(5q) ; -7 ; -17/abn(17p)；
	8. 复杂核型，单体核型；
	9. *ASXL1、BCOR、EZH2、RUNX1、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1*和/或*ZRSR2*突变；
	10. *TP53*突变；

适合接受低强度化疗的EAML预后分层标准

参考ELN2024 适合接受低强度化疗的AML患者预后分层标准（此分层标准不适用于先前接受过HMA治疗的患者），详见附录D。

1. **预后良好：**
	1. *NPM1*突变（野生型*FLT3-*ITD*、NRAS、KRAS、TP53*）；
	2. *IDH2*突变（野生型*FLT3-*ITD*、NRAS、KRAS、TP53*）；
	3. *IDH1*突变1（野生型*TP53*）；
	4. *DDX41*突变2；
	5. 其他细胞遗传和（或）分子异常（野生型*FLT3-*ITD*、NRAS、KRAS、TP53*）3。
2. **预后中等：**
	1. *FLT3*-ITD突变和/或*NRAS*突变和/或*KRAS*突变（野生型*TP53*）
3. **预后不良：**
	1. *TP53*突变。
4. 预后良好的*IDH1*突变预后分层适用于接受ZAZ+IVO治疗的患者，且此预后分层与是否存在激活信号转导基因突变无关。
5. *DDX41*突变（尤其是突变比例达50%以上）需考虑是否为胚系突变。
6. 对于许多基因组异常情况而言，目前所掌握的数据尚不足以支撑相关研究。

复发性EAML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≥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。

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。

* 1. 临床表现

一般表现

临床表现常为内科急症，尽管其表现多为非特异性，患者的临床表现常与免疫抑制、骨髓抑制相关，表现为危及生命的感染、贫血和出血以及一系列白细胞升高和组织器官侵犯的症状和体征（呼吸困难，肝、脾、淋巴结肿大，骨痛等）

特殊表现及处置原则

当患者出现下列所述任一特殊表现时，均需及时进行相应的处置：

1. 在出现中性粒细胞减少性发热时及时给予广谱抗生素进行治疗；
2. 白细胞计数大于100×109/L时迅速给予白细胞单采或降低白细胞负荷治疗（羟基脲等药物应用）；
3. 合并弥漫性血管内凝血以及自发性或治疗诱发的肿瘤溶解综合征等；
4. 合并神经系统症状或体征时及时排查有无合并脑出血、脑梗死、中枢神经系统白血病等；
5. 如怀疑急性早幼粒细胞白血病，应紧急开始全反式维甲酸或亚砷酸诱导分化治疗，并同时纠正弥漫性血管内凝血等。
6. 治疗
	1. 一般原则

EAML患者与年轻的AML患者相比，一般情况相对更差、合并症多、不良预后基因突变发生率高，在EAML患者的治疗过程中需遵循下列一般原则：

1. EAML治疗方案的选择需要根据体能评分、并发症情况以及EAML危险度分层等综合评估进行选择。若患者综合条件允许参加临床研究，均建议首选参加临床研究。
2. 适合强化疗（Fit）的EAML治疗目标是通过强化疗获得CR后进行巩固、强化或造血干细胞移植获得治愈；不适合强化疗患者（Unfit 或Frail）的EAML治疗目标是通过低强度治疗或支持治疗等改善生活质量，争取延长存活时间。
3. 新确诊为急性髓系白血病的老年人应该接受抗白血病治疗，而不是仅接受最佳支持治疗；
4. 新诊断为急性髓系白血病的老年人应接受强化疗、低强度化疗还是支持治疗要根据疾病和脏器功能综合评估后按照Fit、Unfit或Frail进行治疗；
5. 新诊断为急性髓系白血病的老年人在接受至少一个周期的强化疗后若病情得到缓解，应继续接受缓解后治疗；
6. 被认为适合接受抗白血病治疗但不适合接受强化疗的老年急性髓系白血病患者，可接受吉妥珠单抗-奥佐米星、小剂量阿糖胞苷、阿扎胞苷、5天或10天地西他滨作为单一疗法或联合疗法；
7. 接受了低强度化疗并获得应答的EAML患者，应当无限期地继续接受治疗直至病情恶化或出现不可耐受的毒性，而不能只接受有限周期的治疗；
8. 不再接受抗白血病治疗的急性髓系白血病老年患者（包括接受临终关怀或安宁疗护者）应在必要时输注红细胞、血小板或两者兼用。
	1. 诱导缓解治疗

Fit患者

可选择治疗方案如下：

1. 去甲氧柔红霉素(IDA) 8-10mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m2, d1-7；*FLT3*突变可联合米哚妥林；
2. 柔红霉素(DA) 40-60mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m2, d1-7；*FLT3*突变可联合米哚妥林；
3. 米托蒽醌(DA)6-8mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m2, d1-7；*FLT3*突变可联合米哚妥林；
4. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-28) + 阿扎胞苷(75mg/m2, d1-7)；
5. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-28) + 地西他滨(20mg/m2, d1-5)；
6. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3 ; 400-600mg, d4-28) + 小剂量阿糖胞苷 (20mg/m2, d1-10)；
7. 地西他滨20mg/m2, d1-5或d1-10；
8. 阿扎胞苷75mg/m2, d1-7；
9. 小剂量化疗+/-G-CSF (小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C ; A: Acla ; H:HHT ; M: Mitox)；
10. 地西他滨联合小剂量化疗+/-G-CSF(小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C A: Acla ; H:HHT ; M: Mitox)。

Unfit患者

可选择治疗方案如下：

1. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-28) + 阿扎胞苷(75mg/m2, d1-7)；
2. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-28) + 地西他滨(20mg/m2, d1-5)；
3. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3 ; 400-600mg, d4-28) + 小剂量阿糖胞苷 (20mg/m2, d1-10)；
4. 地西他滨20mg/m2, d1-5或d1-10；
5. 阿扎胞苷75mg/m2, d1-7；
6. 小剂量化疗+/-G-CSF (小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C ; A: Acla ; H:HHT ; M: Mitox)；
7. 地西他滨联合小剂量化疗+/-G-CSF (小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C ; A: Acla ; H: HHT ; M: Mitox)；
8. *IDH1/IDH2*突变：艾伏尼布(Ivosidenib, IDH1)或恩地西平(Enasidensib, IDH2)单药或联合维奈克拉+/-地西他滨或阿扎胞苷；也可使用维奈克拉+/-地西他滨或阿扎胞苷；建议优先选择联合方案；
9. *FLT3*突变：米哚妥林、吉瑞替尼或索拉菲尼联合维奈克拉+/-地西他滨或阿扎胞苷；也可使用维奈克拉+/-地西他滨或阿扎胞苷；米哚妥林、吉瑞替尼或索拉菲尼联合LDAC；建议优先选择联合方案；
10. 去甲氧柔红霉素(IDA) 8-10mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C)100mg/m2, d1-7；
11. 柔红霉素(DA) 40-60mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m2, d1-7；
12. 米托蒽醌(DA) 6-8mg/m2, d1-3；阿糖胞苷(Ara-C) 100mg/m2, d1-7。

Frail患者

对于Frail患者，优先选择支持治疗，也可选择如下方案：

1. 地西他滨20mg/m2, d1-5或d1-10；
2. 阿扎胞苷75mg/m2, d1-7；
3. 小剂量化疗+/-G-CSF (小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C; A: Acla; H: HHT; M: Mitox)；
4. 地西他滨联合小剂量化疗+/-G-CSF (小剂量Ara-C为基础的CAG, CHG, CMG等方案；C: Ara-C; A: Acla; H: HHT; M: Mitox)；
5. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-14) + 阿扎胞苷(75mg/m2, d1-7)；
6. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-14) + 地西他滨(20mg/m2, d1-5)；
7. 维奈克拉(100mg, d1 ; 200mg, d2 ; 400mg, d3-14) + 小剂量阿糖胞苷(20mg/m2, d1-10)。

维奈克拉联合去甲基化药物或LDAC治疗的注意事项

在利用维奈克拉联合去甲基化药物或LDAC治疗时，需注意下列治疗原则：

1. 一般治疗原则：
	1. 目前对于应用的最大周期数未知，如患者治疗有效且可耐受，可持续治疗直至疾病进展；
	2. 如出现严重的骨髓抑制合并严重感染时，可缩短给药时间；
	3. 用药期间注意药物之间相互作用（CYP3A或P-gp抑制剂联合应用时），要注意药物剂量调整，最好可监测药物浓度。
2. 对于初诊AML的治疗原则：治疗前，建议应用羟基脲使白细胞降低至25×109/L；如有真菌预防指征，可相应减少维奈克拉用药剂量；
3. 第一疗程时要警惕肿瘤溶解综合征的发生，建议住院治疗，给予剂量递增进行爬坡，第1-3天剂量为：100mg, 200mg, 400mg, 如联合LDAC，第1-4天剂量为：100mg, 200mg, 400mg, 600mg；
4. 建议应用别嘌醇或其他降尿酸治疗直至没有TLS风险；
5. 必要时给予输血支持治疗，治疗结束时再给予刺激因子促进造血恢复；
6. 在第21-28天行骨髓检查评估，如无形态学缓解但有有效证据，应该进入第二周期，以达到形态学缓解的目的，并在该周期的第21-28天进行骨髓评估；
7. 如骨髓原始细胞小于5%，有临床应用指征可给予粒细胞集落刺激因子促进造血恢复；如骨髓造血抑制程度严重，造血恢复缓慢，骨髓检查判定形态学缓解，建议延缓下一周期治疗，并建议再次应用时缩短给药时间。

第二疗程及后续治疗

当患者完成第一疗程治疗，在进行第二疗程治疗或后续治疗时需注意下列事项：

1. 如果第一疗程后无疾病证据，如血象无异常改变，建议每3-6月进行一次骨髓评估；
2. 第一疗程缓解后，可继续进行下一疗程治疗，每个疗程之间间隔不超过14天，以保证血象恢复；
3. 如果出现持续性骨髓抑制，建议行骨髓穿刺检查排除复发的可能，如无复发迹象，建议减少或缩短用药时间或剂量；如疾病复发，建议参加临床试验或调整为其他治疗方案。
	1. 缓解后治疗

除allo-HSCT外，目前临床中应用的各种缓解后治疗，包括常规巩固治疗等，对已达CR状态的EAML患者的受益程度尚不确定，存在治疗效果优于常规的DA 3+7方案的可能性。

1. 标准剂量Ara-C (75-100mg/m2)× 5-7d为基础的方案巩固治疗，可联合蒽环或蒽醌类(IDA、DNR或Mitox)，HHT或鬼臼类等；总的缓解后化疗周期4-6个疗程；
2. 年龄不超过70岁，一般情况良好，肾功能正常（肌酐清除率≥70mL/min），预后良好核型或伴有良好分子学异常的正常核型患者可接受Ara-C (1.0-1.5g/m2)/d，4-6个剂量，1-2个疗程后改为标准剂量治疗方案，总的缓解后治疗周期为4-6个疗程；
3. 年龄不超过75岁，一般情况好，重要脏器功能基本正常，伴有预后不良因素，有合适供者的患者，可考虑行非清髓异基因造血干细胞移植治疗；
4. 去甲基化药物（地西他滨或阿扎胞苷）单药或联合维奈克拉治疗，直至疾病进展。
	1. 中枢神经系统白血病 (Central nervous system leukemia, CNSL) 的诊断、预防和治疗

CNSL的诊断

中枢神经系统白血病的诊断主要依据临床表现、影像学改变、脑脊液检查进行。

1. CNS1：同时符合以下三条：
	1. 脑脊液中无肿瘤细胞；
	2. 无中枢神经系统异常的临床表现；
	3. 无中枢神经系统异常的影像学 (CT/MRI) 依据。
2. CNS 2：符合以下任何一条：
	1. 腰穿无损伤—脑脊液不混血（红细胞：白细胞≤100：1）时，脑脊液白细胞计数≤5/μL，并见到明确的肿瘤细胞；
	2. 腰穿有损伤—脑脊液混血（红细胞：白细胞＞100：1）时，脑脊液见到明确的肿瘤细胞；
	3. 腰穿有损伤—血性脑脊液，无论有无肿瘤细胞，如患者初诊白细胞数＞50×109/L则归为CNS 2；
	4. 中枢临近部位的侵犯为发生CNS侵犯的危险因素，为了加强预防归为CNS 2：头面部皮肤、软组织或骨骼侵犯，如颅骨、鼻窦、眼眶等（未突破硬脑膜）；脊柱骨破坏或椎旁侵犯不伴神经系统症状的，无CNS占位、脑脊液检查正常。
3. CNS 3：符合以下任何一条为CNS侵犯：
	1. 脑脊液白细胞计数＞5/μL，并以肿瘤细胞为主，同时红细胞：白细胞比例≤100：1 ；或者脑脊液白细胞计数＞5/μL，其中肿瘤细胞所占比例高于外周血幼稚细胞百分比；
	2. 颅神经麻痹，即使脑脊液中无肿瘤细胞、颅脑MRI/CT未发现占位性病变；
	3. CT/MRI可见脑、脊髓或脑膜、脊膜病变；
	4. 脊柱骨破坏/椎旁侵犯引起排尿异常、肢体活动障碍等神经系统症状。

中枢神经系统浸润的预防

对于中枢神经系统浸润的预防，需遵循下列一般原则及预防方案：

1. 一般原则

除颅脑放疗（包括CNS 3病人）外，通过加强化疗、增加鞘注以加强CNS侵犯的预防和治疗。

1. 预防方案
	1. 采用鞘内注射预防CNSL；
	2. 鞘内注射药物包括：地塞米松（DEX）、甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)，常用剂量为：MTX：10-15mg/次、Ara-C：30-50mg/次、DEX：5-10mg/次三联（或两联）；
	3. 鞘内注射频率不超过2次/周。

CNSL的治疗

依据诊断分级进行CNSL治疗：

1. CNS 1的治疗

所有病人均建议接受预防性三联鞘注。整个化疗过程中，至少4-6次。

1. CNS 2的治疗

在诱导缓解后三联鞘注，即每周一次，直到脑脊液未再见到明确的肿瘤细胞；此后每4周鞘注1次，共6次。

1. CNS 3的治疗

在诱导缓解方案期间，如患者有明确CNSL表现，建议给予2次三联鞘注，缓解后继续三联鞘注，每周1-2次，直到脑脊液未再见到明确的肿瘤细胞；此后每4周鞘注1次，共6-12次。

维持治疗期间的CNS治疗

CNS 2（包括中枢临近部位侵犯者）、CNS 3病人维持治疗期间建议增加2-4次三联鞘注。

* 1. 复发难治性EAML诊断和治疗

一般原则

按照《中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南（2023年版）》进行诊断及治疗。可选择的治疗方案详见附录E，对于复发难治性EAML治疗的一般原则如下：

1. 符合条件的复发难治性EAML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）。
2. 对于一些复发难治性AML患者应积极寻找可靶向的突变基因，利用靶向药物进行治疗。
3. 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。
4. 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，建议慎重使用。
5. 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、并发症、既往治疗方案）等特点以及患方的治疗意愿。

适合强化疗患者的治疗

对于一般状态好，耐受性佳的患者，可根据各中心诊疗流程选择下列任一种治疗方案：

1. 早期复发者治疗选择（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. 晚期复发者治疗选择（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。

不适合强化疗的患者

对于年龄＞75岁或因体能状态、并发症等因素不适合强诱导化疗患者，可根据各中心诊疗流程选择下列任一种治疗方案：

1. 早期复发者治疗选择：
	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. 晚期复发者治疗选择：
	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。
4. 微移植在EAML治疗中的应用

对于EAML患者，除上述治疗方式如靶向治疗、免疫治疗及异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）等，还可选择微移植作为EAML的治疗方式。对于初诊EAML患者的微移植诱导治疗及缓解后治疗的基本原则与治疗方案，以及微移植技术临床应用注意事项，均参照《微移植技术指南》[T/CMEAS 001-2022]。

* 1. 首次诱导化疗未缓解和部分缓解的患者

再次根据患者体能状态进行综合评估后，Fit、Unfit、Frail患者可按照前述各体能状态分级治疗方案进行第二次诱导化疗。

* 1. 经两个疗程诱导化疗均未达到CR或CRi的患者

无论患者体能状态评估结果如何，均按照无效处理，可选择任何临床试验或其他方案。

1.

（资料性）

体能评估量表

* 1. Karnofsky（卡氏，KPS）活动状态评分标准

治疗前应该对患者一般健康状态作出评价，一般健康状态的一个重要指标是评价其活动状态(performance status, PS)。活动状态是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标。国际常用的有 Karnofsky 活动状态评分表。如果 Karnofsky 氏活动状态评分若在40以下，治疗反应常不佳，且往往难以耐受化疗反应。

* 1. Karnofsky (KPS) 活动状态评分标准

|  |  |
| --- | --- |
| **体力状态** | **评分** |
| 正常，无症状和体征 | 100 |
| 能进行正常活动，有轻微症状和体征 | 90 |
| 勉强可进行正常活动，有一些症状或体征 | 80 |
| 生活可自理，但不能维持正常生活工作 | 70 |
| 生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助 | 60 |
| 常需人照料 | 50 |
| 生活不能自理，需要特别照顾和帮助 | 40 |
| 生活严重不能自理 | 30 |
| 病重，需要住院和积极的支持治疗 | 20 |
| 病危，临近死亡 | 10 |
| 死亡 | 0 |

* 1. ECOG 评分标准 Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5分法)

美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）制定了一个较简化的活动状态评分表。将患者的活动状态分为0~5共6级。一般认为活动状况3、4级的病人不适宜进行化疗。

* 1. ECOG 评分标准

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **级别** | **体力状态** | **级别** | **体力状态** |
| 0 | 无症状，活动没有影响 | 3 | 需要卧床，卧床时间白天超过50% |
| 1 | 有症状，但几乎完全可以自由活动 | 4 | 卧床不起 |
| 2 | 有时卧床，但白天卧床时间不超过50% | 5 | 死亡 |

* 1. 日常生活活动功能（ADL）量表-巴氏量表（Barthel index）

ADL的概念由Sidney Katz于1963年提出，指一个人为满足日常生活的需要每天所进行的必要活动的能力。Barthel指数可用于患者治疗前后的功能恢复评价，是临床应用最广、研究最多的一种基础性日常生活活动评估方法。

* 1. 日常生活活动功能（ADL）量表-巴氏量表（Barthel index）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **项目** | **标准** | **评分** |
| 1.进食 | 需极大帮助或完全依赖他人 | □ 0分 |
| 需部分帮助 | □ 5分 |
| 可独立进食 | □ 10分 |
| 2.洗澡 | 在洗澡过程中需他人帮助 | □ 0分 |
| 准备好洗澡水后，可独立完成洗澡 | □ 5分 |
| 3.修饰 | 需他人帮助 | □ 0分 |
| 可独立完成(洗脸、梳头、刷牙、剃须等) | □ 5分 |
| 4.穿衣 | 需极大帮助或完全依赖他人 | □ 0分 |
| 需部分帮助 | □ 5分 |
| 可独立完成(穿脱衣服、鞋袜、系扣子等) | □ 10分 |
| 5.控制大便 | 完全失控 | □ 0分 |
| 偶尔失控，或需要他人提示 | □ 5分 |
| 可控制大便 | □ 10分 |
| 6.控制小便 | 完全失控，或留置导尿管 | □ 0分 |
| 偶尔失控，或需要他人提示 | □ 5分 |
| 可控制小便 | □ 10分 |
| 7.如厕 | 需极大帮助或完全依赖他人 | □ 0分 |
| 需部分帮助 | □ 5分 |
| 可独立完成 | □ 10分 |
| 8.床椅转移 | 完全依赖他人 | □ 0分 |
| 需大量帮助(2人)，能坐 | □ 5分 |
| 需部分帮助(1人)或指导 | □ 10分 |
| 可独立完成 | □ 15分 |
| 9.平地行走 | 不能移动，或移动少于45米 | □ 0分 |
| 独立操纵轮椅移动超过45米，包括转弯 | □ 5分 |
| 需1人帮助步行超过45米(体力或言语指导) | □ 10分 |
| 独立步行超过45米(可用辅助器) | □ 15分 |
| 10.上下楼梯 | 需极大帮助或完全依赖他人 | □ 0分 |
| 需部分帮助(体力、言语指导、辅助器) | □ 5分 |
| 可独立上下楼梯 | □ 10分 |
| **总分** |  |

1. 总分≤40分为重度依赖，全部需要他人照护；总分41-60分为中度依赖，大部分需要他人照护；总分61-99分为轻度依赖，少部分需要他人照护；总分100分为无需依赖，无需他人照护。
	1. 体能状况量表（short physical performance battery, SPPB）

体能状况量表（short physical performance battery, SPPB）是综合性测试工具，包含重复性椅子站立（计算连续完成5组起立-坐下的时间）、平衡测试（包含10s双脚左-右侧方站立、半前后脚站立、前后脚站立测试3个部分）、步行测试（以常规步行速度通过4m距离的时间）3个部分，以0～15分表示个体的体能水平，分数越高者体能越好。

* 1. 体能状况量表(short physical performance battery, SPPB)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **项目** | **标准** | **评分** |
| 1.平衡能力：并脚站立，持续时间≥10秒 | □否 | □ 0分 |
| □是 | □ 1分 |
| 2.平衡能力：半前后脚站立，持续时间≥10秒 | □否 | □ 0分 |
| □是 | □ 1分 |
| 3.平衡能力：前后脚站立持续时间 | □＜3秒 | □ 0分 |
| □3-9.99秒 | □ 1分 |
| □≥10秒 | □ 2分 |
| 4.步行速度测试：测量4米步行所需时间 | □＜4.82秒 | □ 4分 |
| □4.82-6.20秒 | □ 3分 |
| □6.21-8.70秒 | □ 2分 |
| □＞8.70秒 | □ 1分 |
| 5.座椅起立试验：测量胸前交叉双手由坐姿站立＜11.2秒 | □不能完成 | □ 0分 |
| □可以完成 | □ 4分 |
| 6.座椅起立试验：重复5次所需时间 | □11.2-13.69秒 | □ 3分 |
| □13.70-16.69秒 | □ 2分 |
| □≥16.7秒 | □ 1分 |
| □＞60秒/无法完成 | □ 0分 |
| **总分** |  |

1.

（资料性）

认知功能评估量表

* 1. 简易智能精神状态检查量表（MMSE）

简易智能精神状态检查(MMSE)内容包括定向力、即刻记忆力、注意力和计算力、回忆能力与语言能力，完成测试需5-10分钟。

* 1. 简易智能精神状态检查量表（MMSE）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **检查项目** | **操作说明** | **评分项目** | **正确记分** |
| 定向力 | 现在是：哪一年、什么季节、几月、几号、星期几？ | □ 今年是哪一年？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 现在是什么季节？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 现在是几月份？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 今天是几号？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 今天是星期几？ | □ 0分 □ 1分 |
| 现在我们在哪里：省/市、区（县）、街道（乡）、什么地方、第几层楼？ | □ 现在我们在哪个省(市)？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 现在我们在哪个区(县)？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 现在我们在什么街道(乡)？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 这里是什么地方(地址名称)？ | □ 0分 □ 1分 |
| □ 现在我们在第几层楼？ | □ 0分 □ 1分 |
| 记忆力 | 现在我要说三样东西的名称，在我讲完以后，请您重复说一遍(请仔细说清楚，每样东西一秒钟)。“皮球”、“国旗”、“树木”请您把这三样东西说一遍(以第一次答案记分) | □ 复述：皮球 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 复述：国旗 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 复述：树木 | □ 0分 □ 1分 |
| 注意力和计算力 | 请您算一算100-7，然后从所得数字再减7，如此一直计算下去，请您将每减一个7后的答案告诉我，直到我说停。（若某一答案错误，但下一答案正确，只记一次错误） | □ 100-7=93 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 93-7=86 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 86-7=79 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 79-7=72 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 72-7=65 | □ 0分 □ 1分 |
| 回忆能力 | 现在请您说出刚才我让您记住的三样东西：“皮球”、“国旗”、“树木” | □ 回忆：皮球 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 回忆：国旗 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 回忆：树木 | □ 0分 □ 1分 |
| 语言能力 | 命名能力 | （出示手表）这个东西叫什么？ | □ 辨认：手表 | □ 0分 □ 1分 |
| （出示钢笔）这个东西叫什么？ | □ 辨认：钢笔 | □ 0分 □ 1分 |
| 复述能力 | 现在我要说一句话，请您跟着我清楚地重复一遍：**"四十四只石狮子"** | □ 复述：四十四只石狮子 | □ 0分 □ 1分 |
| 阅读能力 | 请您念一念这句话（出示表下方句子），并且按它的意思去做。**请闭上您的眼睛** | □ 按纸上指令做动作：闭上眼睛 | □ 0分 □ 1分 |
| 执行命令能力 | 我给您一张纸请您按我说的去做，现在开始：**"用右手拿着这张纸，用两只手将它对折起来，放在您的大腿上"**。（不要重复说明，也不要示范） | □ 按口头指令动作：用右手拿纸 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 按口头指令动作：将纸对折 | □ 0分 □ 1分 |
| □ 按口头指令动作：将纸放在自己大腿上 | □ 0分 □ 1分 |
| 书写能力 | 请您写一个完整的句子（标点、拼写错误可以忽略） | □ 能够写一句完整句子(含主、谓、宾语) | □ 0分 □ 1分 |
| 结构能力 | 这是一张图（如下），请您在纸上照样画出来（需画出10个角、两个五边形、交叉图形呈四边形可得分） | □ 画图符合要求 | □ 0分 □ 1分 |
| **总分** |  |

阅读能力：

**请闭上您的眼睛**

画图：

1.

（资料性）

合并症评估量表

* 1. 造血干细胞移植共患病指数（HCT-CI）评分标准
1. 造血干细胞移植共患病指数(HCT-CI)评分标准
	1. 造血干细胞移植共患病指数（HCT-CI）评分标准

|  |  |
| --- | --- |
| **共患病项目** | **共患病定义** |
| 心律失常 | 房颤、房扑、病态窦房结综合征、室性心动过速 |
| 心脏病 | 冠状动脉疾病(一支或多支冠状动脉狭窄需要治疗、支架或旁路移植)、充血性心力衰竭、心肌梗死、移植前左心室射血分数＜50% |
| 炎症性肠病 | 克罗恩病、溃疡性结肠炎 |
| 糖尿病 | 除饮食控制外，需要胰岛素或口服降糖药物治疗 |
| 脑血管疾病 | 一过性脑缺血发作、脑血管事件 |
| 精神疾病 | 抑郁症或焦虑症需要精神科咨询或治疗 |
| 轻度肝病 | 慢性肝炎、胆红素＞(1.0-1.5)×ULN、ALT/AST ＞(1.0-2.5)×ULN |
| 肥胖 | 成人BMI＞35kg/m2，或儿童年龄校正的体重指数≥95百分位 |
| 感染 | 已确诊的感染或不明原因发热，至造血干细胞输注之日(第0天)仍需抗生素治疗，不包括预防使用的抗生素 |
| 风湿性疾病 | 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性肌炎、混合性结缔组织病、风湿性多肌痛 |
| 消化性溃疡 | 确诊且需要治疗 |
| 中重度肾病 | 血清肌酐≥20g/L (177 μmol/L)、维持性透析、既往肾移植病史 |
| 中度肺病 | 一氧化碳弥散量(DLco) 66%-80%和（或）FEV1 66%-80%，轻度活动时呼吸困难 |
| 既往实体肿瘤 | 先前任何时间治疗史曾行手术、放疗或化疗 |
| 心脏瓣膜病 | 不包括无症状的二尖瓣脱垂 |
| 重度肺病 | DLco≤65%和（或）FEV1≤65%，静息时有呼吸困难或需要氧疗 |
| 中重度肝病 | 肝硬化，胆红素＞1.5×ULN，AST/ALT＞2.5×ULN |

* 1. 年龄校正查尔森合并症指数（Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, aCCI）
	2. 年龄校正查尔森合并症指数（Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, aCCI）

|  |  |
| --- | --- |
| **aCCI分值** | **项目** |
| 1 | 心肌梗死 |
| 充血性心力衰竭 |
| 周围性血管病变 |
| 脑血管疾病 |
| 痴呆症 |
| 慢性阻塞性肺病 |
| 结缔组织病 |
| 消化性溃疡病 |
| 轻度肝病 |
| 糖尿病 |
| 2 | 偏瘫 |
| 中/重度肾病 |
| 糖尿病伴器官损害 |
| 肿瘤(无转移实体瘤) |
| 白血病 |
| 淋巴瘤 |
| 3 | 中/重度肝病 |
| 6 | 转移性实体瘤 |
| 获得性免疫缺陷综合征(AIDS) |
| 年龄(超过40岁，每10岁加记1分) |
| 0 | ＜50（岁） |
| 1 | 50-59（岁） |
| 2 | 60-69（岁） |
| 3 | 70-79（岁） |
| 4 | 80-89（岁） |

1.

（资料性）

AML分类、预后分层及诊断标准

1. WH 2024年第五版造血和淋巴组织肿瘤分类标准
	1. WHO 2022年第五版造血和淋巴组织肿瘤分类标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 突变类型 | 诊断 | 原始细胞比例 | 是否伴ELN22不良风险细胞遗传学异常 | ELN22预后分层(预后分层可能随MRD改变) |
| *NPM1*突变 | AML伴*NPM1*突变 | WHO：可忽略ICC：外周血/骨髓原始细胞≥10% | 是 | 预后不良 |
| 否，但具有*FLT3*-ITD突变 | 预后中等 |
| 否 | 预后良好 |
| *CEBPA*框内bZIP突变（单/双等位基因） | AML伴*CEBPA*突变 | WHO：外周血/骨髓原始细胞≥20%ICC：外周血-骨髓原始细胞≥10% |  | 预后良好 |
| *TP53*突变，VAF≥10% | AML伴*TP53*突变 | 仅ICC分类，WHO无此类AML |  | 预后不良 |
| 继发性突变WHO：*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *STAG2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*ICC（上述基因及*RUNX1*） | AML伴MDS相关突变 | WHOW/ICC：AML诊断需外周血/骨髓原始细胞≥20%；若原始细胞比例10-19%，则诊断为：MDS伴原始细胞增多（WHO）/MDS/AML（ICC） |  | 预后不良 |
| 预后不良风险细胞遗传学异常 | AML伴MDS相关细胞遗传学异常 | 复杂核型、单体核型、5/5q-、-7/7q-、-17/abn(17p) 复杂核型 | 预后不良 |
| del(7q)、del(12p)、idic(X)(q13)、WHO： del(11q), −13/del(13q)ICC：+8, del(20q) | 预后良好 |
| 由分化定义的AML | 诊断标准详见表D.2 | 预后中等 |

* 1. 由分化定义的AML及诊断标准

|  |  |
| --- | --- |
| 类型 | 诊断标准 |
| AML微分化型 | 原始细胞MPO和SBB细胞化学染色阴性(<3%)；表达≥2种髓系相关抗原，如 CD13、CD33和CD117 |
| AML未分化型 | 原始细胞≥3%MPO（免疫表型或细胞化学）或 SBB 阳性且NSE细胞化学染色阴性；成熟粒系细胞占骨髓有核细胞<10%；表达≥2种髓系相关抗原，如MPO、CD13、CD33和CD117 |
| AML分化型 | ≥3%原始细胞MPO（免疫表型或细胞化学）或SBB（细胞化学）阳性；成熟粒系细胞占骨髓有核细胞≥10%；单核细胞占骨髓有核细胞<20%；表达≥2种髓系相关抗原，如MPO、CD13、CD33和CD117 |
| 急性嗜碱性白血病 | 原始细胞和未成熟/成熟嗜碱性粒细胞伴甲苯胺蓝染色呈异染阳性；原始细胞 MPO、SBB和 NSE细胞化学染色阴性；不表达强CD117及其他同类标记（需排除肥大细胞白血病） |
| 急性粒单核细胞白血病 | 单核细胞及其前体细胞≥20%；成熟粒细胞≥20%；MPO阳性原始细胞≥3%（免疫表型或细胞化学染色） |
| 急性单核细胞白血病 | 单核细胞/其前体细胞（原单核细胞/幼单核细胞）≥80%；成熟粒细胞<20%；原始细胞和幼单核细胞至少表达2种单核细胞标志物，包括CD11c、CD14、CD36 和 CD64，或NSE细胞化学染色阳性 |
| 急性红细胞白血病 | 原始红细胞≥30%；骨髓以红系增生为主，通常有核红细胞≥80% |
| 急性巨核细胞白血病 | 原始细胞表达至少1种血小板糖蛋白，包括CD41（糖蛋白Ⅱb）、CD61（糖蛋白Ⅲa）或 CD42b（糖蛋白Ⅰb） |

* 1. ELN22 AML伴细胞遗传学异常预后分层标准

|  |
| --- |
| ELN22预后分层 |
| 预后良好 | 预后中等 | 预后不良 |
| t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1*::*RUNX1T1*；1、2inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB*::*MYH11*；1、2Mut *NPM1*不伴*FLT3*-ITD；bZIP框内*CEBPA*突变；4 | Mut *NPM13*伴*FLT3*-ITD；Wt *NPM1*伴*FLT3*-ITD（无预后不良风险的遗传损伤）；t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3*::*KMT2A*；5未分类为预后良好或预后不良的细胞遗传和/或分子异常； | t(6;9)(p23.3;q34.1)/*DEK*::*NUP214*；t(v;11q23.3)/*KMT2A*重排；6t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR*::*ABL1*；t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A*::*CREBBP*；inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2*, *MECOM*(*EVI1*)；t(3q26.2;v)/*MECOM*(*EVI1*)重排；-5或del(5q);-7;-17/abn(17p)；复杂核型7，单体核型8；*ASXL1*、*BCOR*、*EZH2*、*RUNX1*、*SF3B1*、*SRSF2*、*STAG2*、*U2AF1*和/或*ZRSR2*突变；9*TP53*突变；10 |

1. 主要基于在强化治疗患者中观察到的结果。根据可测量残留疾病的分析结果，初始风险分配可能会在治疗过程中发生变化。
2. 并发*KIT*和/或*FLT3*基因突变不会改变风险分类。
3. 具有*NPM1*突变和预后不良风险细胞遗传学异常的AML被归类为预后不良风险。
4. 只有影响*CEBPA*的基本亮氨酸拉链(bZIP)区的框内突变，不管它们是单等位基因突变还是双等位基因突变，都与预后良好相关。
5. t(9;11)(p21.3;q23.3)优先于罕见、并发的危险基因突变。
6. 不包括*KMT2A*部分串联重复(PTD)。
7. 复杂核型：复杂核型:≥3条不相关的染色体异常，且无其他分类定义的复发性遗传异常；不包括具有三个或三个以上三体(或多三体)且无结构异常的超二倍体核型。
8. 单体核型:存在两个或多个不同的单体(不包括X或Y缺失)，或一个常染色体单体与至少一个结构性染色体异常(不包括核心结合因子AML)。
9. 目前，如果这些标志物与预后良好风险的AML亚型同时出现，则不应用作预后不良的标志物。
10. 不管*TP53*等位基因状态如何(单等位基因突变或双等位基因突变)，变异等位基因比例至少为10%的*TP53*突变；*TP53*突变与复杂和单体核型的AML显著相关。
	1. 接受低强度化疗患者的ELN风险分层（ELN 2024低强度）

|  |  |
| --- | --- |
| 风险分层 | 遗传异常 |
| 预后良好 | *NPM1*突变 (*FLT3*-ITD*neg*, *NRASwt*, *KRASwt*, *TP53wt*)*IDH2*突变 (*FLT3*-ITD*neg*, *NRASwt*, *KRASwt*, *TP53wt*)*IDH1*突变\* (*TP53wt*)*DDX41*突变†其他细胞遗传/分子异常‡ (*FLT3*-ITD*neg*, *NRASwt*, *KRASwt*, *TP53wt*) |
| 预后中等 | 其他细胞遗传/分子异常‡(*FLT3*-ITD*pos* and/or *NRASmut* and/or *KRASmut*;*TP53wt*) |
| 预后不良 | *TP53*突变 |

1. 此分类不适用于之前接受过HMA治疗的患者。
2. \*预后良好患者特别适用于接受AZA + IVO治疗，无论是否存在激活信号基因突变。
3. †在近杂合频率下鉴定出*DDX41*突变应提示考虑生殖系*DDX41*突变。
4. ‡对于许多细胞遗传和分子异常，无论是单个异常还是合并异常，目前都没有可用的数据；根据激活信号基因突变的存在与否，它们被暂定为预后良好及预后中等。
5.

（资料性）

复发难治EAML治疗方案

* 1. 复发难治性EAML治疗方案
1. 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。
2. 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. 靶向药物±去甲基化药物
			1. 靶向*FLT3*突变阳性

对于检测具有*FLT3*突变的患者，可使用特异性针对*FLT3*的靶向治疗药物：

1. *FLT3*-ITD：吉瑞替尼（Gilteritinib）：Ⅰ型口服*FLT3*抑制剂，治疗剂量为120 mg/d；联合阿扎胞苷75 mg/m2，第1～7天；或地西他滨20 mg/m2，第1～5天。
2. 索拉非尼（Sorafenib）：Ⅱ型口服*FLT3*抑制剂，治疗效量为400 mg，每日2次；联合阿扎胞苷75 mg/m2，第1～7天；或地西他滨20 mg/m2，第1～5天。
3. *FLT3*-TKD：吉瑞替尼：治疗剂量120 mg/d。
	* + 1. 靶向*IDH1*突变阳性

艾伏尼布（Ivosidenib）：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（仅针对*IDH1*突变的患者）。

* + - 1. BCL-2抑制剂

BCL-2抑制剂维奈克拉，在治疗AML时可与其他治疗药物联用进行治疗：

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地探索研究中，并且取得了良好的疗效，如维奈克拉+吉瑞替尼（对于*FLT3*突变患者）、维奈克拉+阿扎胞苷+吉瑞替尼（对于*FLT3*突变患者）、维奈克拉+艾伏尼布±阿扎胞苷（对于*IDH1*突变患者）等。
	* 1. 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

化疗药物联合靶向药物进行治疗的可选择方案如下：

1. 维奈克拉+FLAG-IDA方案：维奈克拉400 mg/d，14 d；氟达拉滨（Fludarabine） 30 mg/m2，第2～6天；阿糖胞苷（Ara-C）0.75～1.5g/m2，第2～6天；去甲氧柔红霉素（Idarubicin, IDA） 6 mg/m2，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）：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/m2，第1～7天；HHT 1 mg/m2，第1～7天。

此外，如维奈克拉+克拉屈滨+低剂量Ara-C（LDAC）、维奈克拉+阿扎胞苷+西达本胺、维奈克拉+阿扎胞苷+LDAC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、维奈克拉+CLIA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。

* + - 1. 传统化疗方案

传统化疗方案如下列所示：

1. HAA（HAD）：HHT 2 mg/m2，第1～7天（或HHT4 mg/m2，分2次给药，第1～3天）；Ara-C 100~200 mg/m2，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/m2 第1～3天]。
2. 中大剂量Ara-C±蒽环类药物：Ara-C 1~3 g/m2，每12 h 1次，第1、3、5天；联合DNR 45 mg/m2 或IDA 10 mg/m2，第2、4、6天。（或Ara-C,既往没有用过大剂量Ara-C的患者可以选择 3g/m2，每12h/次，第1~3天）
3. CLAG±IDA/米托蒽醌（Mitox）方案：克拉屈滨5 mg/m2，第1～5天；Ara-C 1~2 g/m2，克拉屈滨用后4 h使用，第1～5天，静脉滴注3 h；G-CSF 300 μg/m2，第0~5天（WBC>20×109/L暂停）；IDA 10~12 mg/m2，第1～3天，或Mitox 10~12 mg/m2，第1～3天。
4. FLAG±IDA：氟达拉滨30 mg/m2，第1～5天；Ara-C 1~2g/m2，氟达拉滨用后4 h使用，第1～5天，静脉滴注3 h；G-CSF 300 μg/m2，第0~5天；IDA 10~12 mg/m2，第1～3天。
5. EA±Mitox：依托泊苷100 mg/m2，第1～5天；Ara-C 100~150 mg/m2，第1～7天；Mitox 10 mg/m2，第1～5天。
6. CAG：G-CSF 300 μg/m2，每12 h 1次，第0~14天 ；Acla 20 mg/d，第1～4天；Ara-C 10 mg/m2，皮下注射，每12 h 1次，第1～14天。
	* 1. 非强化疗方案

对于复发难治性EAML，大多数患者均存在如年龄较大、体能状态较差、具有高危遗传学因素等特点，在治疗时，应综合考虑患者遗传学异常特点、复发时间、个体因素及个人意愿等方面进行方案选择，除上述强化疗方案外，还可选择如下所示非强化疗的方案进行治疗：

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/m2，皮下注射，第1～7天或者地西他滨20 mg/m2，皮下注射，第1～5天，直至出现疾病进展或者患者不可耐受。
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/m2，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/m2，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/m2，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。
4. LDAC：Ara-C 10 mg/m2，皮下注射，每12 h 1次，第1～14天。
	* 1. 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。

* + 1. 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。

参考文献

1. T/CMEAS 001-2022 微移植技术指南
2. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481–3485. doi:10.1182/blood-2005-09-3724
3. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(1):116–128. doi:10.1111/bjh.16354
4. Döhner 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(3):453–474. doi:10.1182/blood-2009-07-235358
5. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia [published correction appears in Blood. 2024 Aug 1;144(5):589. doi: 10.1182/blood.2024025758]. Blood. 2016;128(5):686-698. doi:10.1182/blood-2016-01-693879
6. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. Nat Med. 2018;24(7):1015-1023. doi:10.1038/s41591-018-0081-z
7. Guo M, Hu KX, Yu CL, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. Blood, 2011, 117(3):936-941
8. Guo M, Hu KX, Liu GX, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up. J Clin Oncol, 2012, 30(33):4084-4090
9. Guo M, Chao NJ, Li JY, et al. HLA-mismatched microtransplant in older patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: results from the Microtransplantation Interest Group. JAMA Oncology, 2018, 4(1):54-62
10. Ai HS, Chao NJ, Rizzieri DA, et al. Expert consensus on microtransplant for acute myeloid leukemia in elderly patients -report from the international microtransplant interest group. Heliyon, 2023, 9(4):e14924
11. Ai H, Chao NJ, Rizzieri DA, et al. Expert consensus on microtransplant for acute myeloid leukemia in elderly patients -report from the international microtransplant interest group. Heliyon. 2023;9(4):e14924.
12. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-3485.
13. Cai B, Sun Q, Qiao J, et al. Comparison of microtransplantation, chemotherapy and allogeneic transplantation in post-remission therapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Am J Cancer Res. 2020;10(11):3852-3866.
14. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013;368(22):2059-2074.
15. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. Nat Med. 2018;24(7):1015-1023.
16. 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(25):2386-2398.
17. DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2021;39(1):57-65.
18. 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(11):791-803.
19. DiNardo CD, Jonas B, Pullarkat V, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Venetoclax with Azacitidine vs. Azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy-VIALE-A. EHA25 Libr. 2020;303390, LB2601.
20. 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. Blood. 2022;140(12):1345-1377.
21. Egan G, Tasian SK. Relapsed pediatric acute myeloid leukaemia: state-of-the-art in 2023. Haematologica. 2023;108(9):2275-2288.
22. Griffioen MS, de Leeuw DC, Janssen JJWM, Smit L. Targeting Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax; Biomarkers for Sensitivity and Rationale for Venetoclax-Based Combination Therapies. Cancers (Basel). 2022;14(14):3456.
23. Guo M, Hu KX, Yu CL, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. Blood. 2011;117(3):936-941.
24. Guo M, Hu KX, Liu GX, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up. J Clin Oncol. 2012;30(33):4084-4090.
25. Guo M, Chao NJ, Li JY, et al. HLA-Mismatched Microtransplant in Older Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Microtransplantation Interest Group. JAMA Oncol. 2018;4(1):54-62.
26. Hanekamp D, Cloos J, Schuurhuis GJ. Leukemic stem cells: identification and clinical application. Int J Hematol. 2017;105(5):549-557.
27. Hu KX, Du X, Guo M, et al. Comparative study of micro-transplantation from HLA fully mismatched unrelated and partly matched related donors in acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2020;95(6):630-636.
28. Hu KX, Sun QY, Guo M, et al. A Study of Human Leukocyte Antigen Mismatched Cellular Therapy (Stem Cell Microtransplantation) in High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Transformed Acute Myelogenous Leukemia. Stem Cells Transl Med. 2016;5(4):524-529.
29. 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(18):4179-4187.
30. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. Cancer. 2021;127(8):1186-1207.
31. Kellaway S, Chin PS, Barneh F, Bonifer C, Heidenreich O. t(8;21) Acute Myeloid Leukemia as a Paradigm for the Understanding of Leukemogenesis at the Level of Gene Regulation and Chromatin Programming. Cells. 2020;9(12):2681.
32. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
33. Klepin HD, Estey E, Kadia T. More Versus Less Therapy for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia: New Perspectives on an Old Debate. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:421-432.
34. Loncharich MF, Anderson CW. Interferon Inhibition for Lupus with Anifrolumab: Critical Appraisal of the Evidence Leading to FDA Approval. ACR Open Rheumatol. 2022;4(6):486-491.
35. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. J Clin Oncol. 1989;7(9):1268-1274.
36. Mackinnon S, Chakraverty R. Families get mobilized to treat AML. Blood. 2011;117(3):746-748.
37. Mohrbacher A, Syed I, Merin N, et al. Microtransplantation: HLA-mismatched allogeneic cellular therapy of acute myeloid leukemia (HMMACT). Blood. 2014;124:5944.
38. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(1):116-128.
39. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. 2012;97(12):1916-1924.
40. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-2221.
41. PDF Version - SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975–2016. SEER Accessed January 18, 2020. https://seer.cancer.gov/csr/1975\_2016/sections.html
42. Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(5):503-513.
43. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. ACS Med Chem Lett. 2018;9(4):300-305.
44. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood. 2020;135(7):463-471.
45. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;19(2):202-208.
46. Spitzer TR. Microtransplantation: a new paradigm for the separation of graft versus host disease and graft versus tumor?. J Clin Oncol. 2012;30(33):4051-4052.
47. Sung AD, Jauhari S, Siamakpour-Reihani S, et al. Microtransplantation in older patients with AML: A pilot study of safety, efficacy and immunologic effects. Am J Hematol. 2020;95(6):662-671.
48. 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(15):1277-1284.
49. Xu R, Zhang JY, Tu B, et al. HLA-mismatched allogeneic adoptive immune therapy in severely immunosuppressed AIDS patients. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):174.
50. Yang T, Xie Z, Xu Z, et al. HLA-mismatched allogeneic adoptive immune therapy in patients with severely immunosuppressed AIDS: a multicenter, open-label, controlled, phase 2a study. Emerg Microbes Infect. 2024;13(1):2364744.
51. Zhao HX, Sun WJ, Li J, Hu HL, Ai HS. Programmed haploidentical hematopoietic stem cell infusion combined with systemic chemotherapy improves the outcomes of patients with refractory or relapsed lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56(1):270-273.
52. Zhou JD, Zhang TJ, Xu ZJ, et al. BCL2 overexpression: clinical implication and biological insights in acute myeloid leukemia. Diagn Pathol. 2019;14(1):68.
53. Zhu Y, Zhao H, Zhang X, et al. Decitabine before Low-Dose Cytarabine-Based Chemotherapy Combined with Human Leukocyte Antigen-Mismatched Stem Cell Microtransplantation Improved Outcomes in Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):830-835.
54. 刘娟，孙万军，郗晓芹等. 微移植治疗难治性原发中枢神经系统淋巴瘤的临床分析. 中国实验血液学杂志. 2018; 26(2):432 -436.
55. 王颖，陈任安，李国辉等. 化疗联合微移植治疗难治急性髓系白血病疗效观察. 第三军医大学学报. 2016; 38(12):1347-1349.
56. 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）中国诊疗指南(2023年版). 中华血液学杂志. 2023; 44(9):705-712.
57. 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2023年版). 中华血液学杂志. 2023; 44(9):713-716.
58. 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. Blood. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
59. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood. 2024;144(21):2169-2173. doi:10.1182/blood.2024025409

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_