

白血病、淋巴瘤等血液恶性肿瘤是严重危害人民生命健康的重大疾病。近年来，血液疾病在发病机制、分子标记、靶向药物等方向均取得了长足的进步乃至重大突破，血液恶性肿瘤患者5年生存期升至60%~90%，逐渐由“不可治愈”变为“可治愈”疾病。北京大学人民医院黄晓军教授在《中华内科杂志》刊文指出，一方面，中国血液恶性肿瘤学科的发展获益于全球医学进步；另一方面，在急性早幼粒细胞白血病（APL）、t(8;21)急性髓系白血病（AML）、慢性粒细胞白血病（CML）、造血干细胞移植（HSCT）等领域，中国学者的原创成果已经成为推进全球血液恶性肿瘤前行的“原动力”。

中国视角看血液恶性肿瘤治疗的发展

血液肿瘤：由“不可治愈”变“可治愈”

▲北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 黄晓军

积极汲取世界学术前沿并学习其研究方法，形成具有中国特色的原创性、规范化体系，并通过合作扩大国际影响力，是目前中国血液恶性肿瘤领域的发展核心。

急性早幼粒细胞白血病

中国特色携手世界潮流

在单纯化疗时代，APL是最为凶险的一种白血病，容易并发弥漫性血管内凝血（DIC）等异常，早期病死率高达30%，初次治疗的完全缓解（CR）率不足70%。20世纪80、90年代在上海血液学研究所的领导及推动下，全反式维甲酸（ATRA）在临床推广应用，使APL初次治疗CR率升至90%，早期病死率降至<5%。哈尔滨、上海、北京等的研究团队从祖国传统医学“砒霜”、“雄黄”中提取有效成分，将砷剂引入APL治疗，进一步降低了APL的复发率。上海血液学研究所通过一系列机制实验证实了砷剂治疗APL的机制，从而将具有中国特色的原创疗法

推向世界。国际Ⅲ期临床试验证实ATRA+砷剂优于ATRA+化疗。据此，新版美国国立综合癌症网络（NCCN）指南和我国APL诊治指南均新增维甲酸+砷剂作为APL的一线选择推荐。APL患者5年无病生存率由35%~45%升至90%，成为第一个通过非移植手段可治愈的急性白血病。

规范化的临床体系的形成有赖于高水平、多中心临床试验。上海血液学研究所及北京大学血液病研究所组织全国7家中心开展口服和静脉砷剂联合ATRA治疗APL的前瞻性随机对照试验，口服砷剂和静脉砷剂组患者3年总生存（OS）率分别达到99.1%和96.6%。在国际上首次通



黄晓军 教授

过前瞻性临床试验证实口服砷剂和静脉砷剂具有相似的疗效和安全性，有望促成APL从住院治疗到门诊治疗的重大革命。砷剂耐药患者预后较差，这将是今后APL的一个治疗难点和研究热点。北京大学血液病研究所在《新英格兰医学杂志》报告砷剂耐药时PML基因“突变热点区域”（C202-S220），为APL耐药及敏感的分层治疗奠定了基础。

中国学者对全球APL的诊疗进展作出了特别贡献，与国际同步的高水平临床研究、深入的机制研究是“中国特色”与世界携手的关键。

t(8;21)急性髓系白血病

分层/个体化治疗彰显魅力

伴有t(8;21)的AML（AML-ETO）是一种常见的恶性血液病，NCCN等发布的国际权威指南认为该类型疾病属于预后良好类型，首选大剂量化疗而非异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）。中国学者对AML-ETO的发病机制和潜在的化疗新药基础研究作出了系列原创贡献。

临床研究发现，如果仅依赖大剂量化疗，AML-ETO复发率达45%~50%，因此需要早期识别高危复发患者并采取更为有效的治疗。北京大学血液病研究所通过实时定

量PCR动态监测微小残留病（MRD），据此建立了基于危险分层治疗的体系：对于低危患者选择大剂量化疗，而对于高危患者选择allo-HSCT，使其复发率从45%~50%降到15%，而5年生存率由50%~65%提高到82.7%，疗效达到了目前国际领先水平，改变了国内外学者认为“该类AML无需移植”的传统看法，实现了危险分层指导的AML-ETO分层治疗，可显著改善其预后。

高危患者移植后是否能够进一步改善疗效？最新全国多中心结果显示，

移植后早期MRD水平较c-kit突变预测复发具有优越性，有望形成新的“危险分层-干预”临床体系。

AML-ETO分层治疗的成功是血液恶性肿瘤全面走向“分层-个性化”治疗模式的一个缩影，通过“诱导化疗后是否需要移植？”“移植后是否需要干预，时机？”等若干决策节点上这样不断的分层，即可有望实现根据患者情况形成的个性化治疗方案。针对AML-ETO有无更好的分子标记？是否能够联合形成更优的分层体系？这些是进一步临床研究的焦点问题。

慢性粒细胞白血病

依托国际进展持续创新

分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂（TKI）如伊马替尼等可抑制酪氨酸激酶活性，彻底改变了包括CML、费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Ph⁺ALL）等相关疾病的治疗体系，国际进展对中国CML诊疗发展起到关键作用。

如何在这种背景下发出“来自中国的声音”？国际上CML加速、慢性的治疗选择一直缺乏循证医学证据级别较高

的临床研究。北京大学血液病研究所对应用伊马替尼或allo-HSCT的CML患者研究显示，伊马替尼治疗慢性期患者优于allo-HSCT，而加速期则相反，此项成果进一步丰富了CML诊疗体系，推动了CML治疗最优策略选择。从2007-2013年，我国allo-HSCT中CML患者比例已由26%降至3%。

CML诊疗的关键为根据BCR/ABL融合基

因定量水平制定最佳治疗策略，但受限于各家中心实验室方法不统一，其结果不具有直接可比性，严重制约了我国多中心临床试验开展。北京大学血液病研究所通过国际认证，建立中国唯一国际标准PCR参比实验室，并负责全国23家中心认证。实验室结果的标准化进一步推动中国建立“CML联盟”，有望通过科学设计的高水平多中心临床试验持续创新。

造血干细胞移植

原创“北京模式”体系影响世界

allo-HSCT是治愈血液恶性肿瘤的有效方法，由于免疫屏障的存在，长期以来仅限于HLA相合的情况下进行，但同胞间仅25%HLA相合几率，随着我国独生子女家庭成为社会主体，同胞相合供者日渐匮乏；中华骨髓库等非血缘供者库捐献成功率仅11%。因此，供者来源缺乏是HSCT领域长期未解决的重大难题，阻碍了

HSCT的广泛应用，亟待发展“父母供子女”等单倍体HSCT的技术及体系。北京大学血液病研究所基于细胞因子诱导免疫耐受长期机制研究，发展了国际原创的单倍体移植体系“北京模式”（图1）。“北京模式”适合国情，彻底解决了供者来源匮乏这一关键临床问题，迎来了人人都有移植供者的新时代；技术推广覆盖国内

主要移植中心作为临床常规应用，单倍体供者发展成为我国配型相合同胞移植以外的首要供者来源（占allo-HSCT的30%），并被意大利等海外中心应用。

中国单倍体移植的发展印证了我国血液恶性肿瘤原创技术经过规范发展成为综合体系后对国际的影响力，我国亟需更多兼具国际原创性和规范性的临床技术诞生和成长。

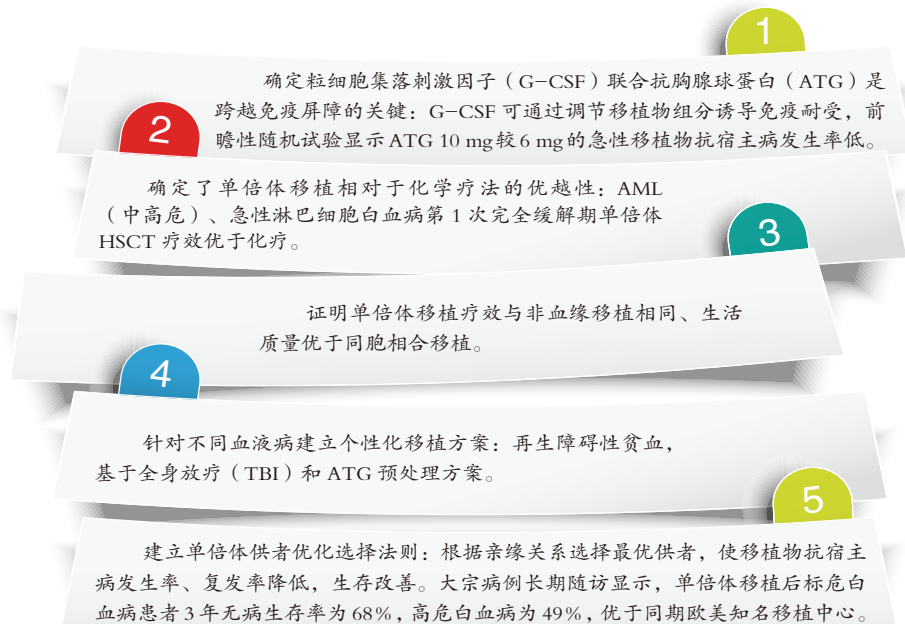


图1 国际原创的单倍体移植体系“北京模式”