

# 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范 (2018 年版)

## 一、概述

急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是急性白血病的一种类型, 是儿童最常见的恶性肿瘤。主要起源于 B 系或 T 系淋巴祖细胞, 白血病细胞在骨髓内异常增生和聚集并抑制正常造血, 导致贫血、血小板减少和中性粒细胞减少; 白血病细胞也可侵犯髓外组织, 如脑膜、性腺、胸腺、肝、脾, 或淋巴结、骨组织等, 引起相应病变。儿童 ALL 一般专指前体细胞性白血病, 成熟类型不仅免疫表型独特, 而且常有独特的细胞遗传学特点以及独特的治疗方案和预后。因此本规范不涉及成熟类型的淋巴细胞白血病。近年来 ALL 疗效有明显提高, 5 年生存率可以达到 80% 以上。

## 二、适用范围

经形态学、免疫表型、细胞遗传学、分子遗传学等检查确诊的儿童和青少年 ALL。不包括婴儿白血病。

## 三、ALL 诊断

### (一) 临床表现

发热、贫血、出血和白血病细胞脏器浸润包括肢体疼痛、肝脾淋巴结、中枢神经系统、皮肤、睾丸、胸腺、心脏、肾脏以及唾液腺浸润症状等是急性淋巴细胞白血病重要的临

床特征。但个体间可存在较大差异，不能仅凭临床表现做出诊断。

1. 一般情况：起病大多较急，少数缓慢。早期症状有：面色苍白、精神不振、乏力、食欲低下，鼻衄或齿龈出血等；少数患儿以发热和类似风湿热的骨关节痛为首发症状，少数晚期患者可呈现恶液质状况。

2. 出血：以皮肤和黏膜出血多见，表现为紫癜、瘀斑、鼻衄、齿龈出血，消化道出血和血尿。偶有颅内出血，为引起死亡的重要原因之一。

3. 贫血：出现较早，并随病情发展而加重，表现为苍白、虚弱无力、活动后气促、嗜睡等，查体时发现面色、甲床、眼睑结膜不同程度的苍白。

4. 发热：约 50 ~ 60% 的患者首发症状为发热，热型不定。发热主要原因是白血病本身所致，这种发热用抗生素治疗无效，在诱导治疗 72 小时内缓解；其次是感染所致。

5. 感染：起病时常伴有感染，最常见的感染有呼吸道感染如扁桃体炎、气管炎和肺炎；消化道感染如胃肠炎；少数患儿发病时即有较严重的感染如脓毒血症。几乎任何病原体都可成为感染源，如真菌（念珠菌、曲霉菌、卡氏肺囊虫等）、病毒（单纯疱疹病毒、水痘病毒、巨细胞病毒等）都可导致感染。白血病患儿易于合并感染，与其免疫功能低下、白细胞数量减少及其功能异常，尤其中性粒细胞的数值减低密切相关。

6. 白血病细胞浸润：常见部位：肝、脾、淋巴结、骨和关节。少见部位：中枢神经系统、皮肤、睾丸、胸腺、心脏、肾脏等。

## （二）实验室检查

### 1. 骨髓细胞学及细胞化学

（1）骨髓细胞形态学（Morphology）：原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 20\%$ ，按照 FAB 分类可分为 L1、L2 和 L3 三型，但目前这种分型已不再作为危险度分型的依据。

（2）细胞化学染色：表现为过氧化酶染色（POX）和苏丹黑染色（SB）阴性，糖原染色（PAS）常 $\pm$ —+++，多为粗大颗粒或呈小珠、团块状。酸性磷酸酶（ACP）染色，T 淋巴细胞白血病常阳性。

### 2. 免疫分型（Immunology）

应用系列单克隆抗体对白血病细胞进行标记，常用多参数流式细胞仪进行分析，确定白血病类型；主要分为 T 细胞系和 B 细胞系两大类，儿童 ALL 主要以 B 细胞型为主，占 80%。根据白血病细胞分化阶段不同，B 细胞型 ALL 主要分为早期前 B、普通 B、前 B、成熟 B 四种类型，具体免疫表型特征见表 1。T 细胞型 ALL 主要分为早前 T、前 T、皮质 T 及髓质 T 四种类型。T 细胞型免疫表型特征见表 2。

表 1. 急性 B 细胞型淋巴细胞白血病免疫表型特征

型别	CD19	CD10	CD34	TDT	Cy $\mu$	SIgM( $\kappa$ , $\lambda$ )
I（早期前 B）	+	-	+	+	-	-

II (普通 B)	+	+	+	+/-	-	-
III (前 B)	+	+	+/-	+/-	+	-
IV (成熟 B)	+	+/-	-	-	+	+

注: Cyu 为胞浆免疫球蛋白重链, SIgM 为膜表面免疫球蛋白 M

表 2. 急性 T 细胞型淋巴细胞白血病免疫表型特征

型别	CD34	CD7	CD5	CD2	CD3	CD4	CD8	CD1a	CyCD3
早前 T	+/-	+	+/-	-	-	-	-	-	+
前 T	+/-	+	+	+	-	-	-	-	+
皮质 T	+/-	+	+	+	+/-	+	+	+	+
髓质 T	-	+	+	+	+	+/-	+/-	-	+

在 2016 版 WHO 白血病分型中 ETP ALL 是最近定义的一种 T-ALL 亚型, 以独特的免疫表型为特征: cCD3<sup>+</sup>, sCD3<sup>-</sup>, CD1a<sup>-</sup>, CD2<sup>+</sup>, CD5<sup>dim</sup>(<75%<sup>+</sup>), CD7<sup>+</sup>, 干细胞和/或粒系标志阳性包括 HLA-DR, CD13, CD33, CD34, 或 CD117, 约占 T-ALL 的 15%。

符合 T 或 B 系淋巴细胞白血病诊断, 至少应该包括以下所有抗体, 并可根据实际情况增加必要抗体。

- ① B 系: CD10、CD19、cy $\mu$ 、sIgM、CD20、cyCD22、CD22、cyCD79a。② T 系: CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 、cyCD3。③髓系: CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD41、CD61、CD64、CD65、CD71、

GPA、cyMPO、CD117。其它：CD34、HLA-DR、CD45、TdT。

### 3. 细胞遗传学(Cytogenetics)和分子生物学(Molecular biology):

#### (1) 染色体 G 带或 R 带分析

应用染色体显带技术进行核型分析，以发现白血病细胞染色体数目异常及易位、倒位、缺失等结构改变。90%以上的 ALL 具有克隆性染色体异常。染色体数量异常：①超二倍体：大于 50 条染色体，约占 ALL 的 1/4，以 B 前体-ALL 多见，多以 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21, X 染色体异常多见。②假二倍体：伴有结构异常的 46 条染色体，常表现为染色体异位。③亚二倍体：较少见，小于 44 条染色体，多见 20 号染色体缺失。结构异常：常见的染色体结构异常包括 t(1;19), t(12;21), t(9;22), 11q23 等。

#### (2) FISH 检查

有条件 FISH 检查，应包括用分离探针做 *MLL* 重排、*iAMP21*; 可以选做 *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*、*E2A-PBX1*、*BCR-ABL1*。

#### (3) PCR 基因检测

至少应该包括 *ETV6-RUNX1*、*E2A-PBX1*、*MLL-AF4*、*BCR-ABL1*、*SIL/TAL1*、*MEF2D* 重排、*ZNF384* 重排、*TCF3-HLF* 和 *IKZF*，以及 Ph 样基因或突变检测。

### 4. 脑脊液检查

脑脊液检查是诊断中枢神经系统白血病（Central Nerve System Leukemia, CNSL）重要依据，除了常规和生化检查必须同时做离心甩片法检查。如果腰穿无损伤， $WBC > 5 \times 10^6/L$  并见有幼稚细胞，便可诊断为 CNSL。当患儿伴有高白细胞血症、血小板严重减低者及凝血异常时应避免行腰椎穿刺，以免将白血病细胞带入中枢神经系统。对这类患者可先行化疗及输注血小板等，使其白细胞下降及 DIC 纠正后再进行腰椎穿刺术。详见脑脊液分级。

#### 5. 血液常规、生化、凝血检查:

(1) 血常规检查: 除自动化血常规检查外, 还应该做血涂片进行人工分类。外周血白细胞计数多数增高, 但可以正常或减低, 范围很广, 可从  $0.1 \times 10^9/L$  到  $1500 \times 10^9/L$  不等, 中位数为  $12 \times 10^9/L$ 。高白细胞 (大于  $100 \times 10^9/L$ ) 占 15%, 通常血涂片可见原始及幼稚细胞, 血红蛋白及红细胞下降, 血小板呈不同程度降低。

(2) 生化检查: 肝肾功能、LDH、电解质是必查项目。白细胞负荷大的患者可出现血尿酸及乳酸脱氢酶含量增高。0.5%患者会出现血钙过多, 这是由于白血病细胞和白血病浸润骨骼产生甲状旁腺激素样蛋白所致。

(3) 凝血功能: 包括PT、APTT、TT、FIB、DD二聚体、FDP。白血病发病时可造成凝血酶原和纤维蛋白原减少, 从而导致凝血酶原时间延长和出血。

#### 6. 影像学检查: 胸部 X 摄片、腹部 B 超, 根据病情选

择以下其他影像学检查：

(1) 超声(US)检查：心脏超声了解心功能；腹部超声了解腹部脏器情况。

(2) 电子计算机断层成像 (CT)：头颅 CT 评估占位及出血，必要时行胸、腹部 CT 评估占位、出血及炎症。

(3) 磁共振 (MRI)：必要时头颅 MRI 评估占位及出血及血管情况，胸、腹部、骨骼 MRI。

## 7. 活检

对于骨髓干抽或骨髓坏死的患儿应进行骨髓活检。初诊男性患儿睾丸可以有白血病细胞浸润，所以不建议活检。在全身化疗骨髓缓解的患儿出现睾丸肿大者，应进行活检以确定是否睾丸白血病复发。

### (三) 儿童 ALL 的诊断标准

#### 1. 诊断标准

所有疑诊病例需经形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学 (Morphology-Immunophenotype-Cytogenetics-Molecular biology, MICM) 诊断与分型，并需符合以下标准其中一项：

(1) 骨髓形态学标准：按照 WHO2016 诊断标准，骨髓中原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 20\%$ 。

(2) 若幼稚细胞比例不足 20%必须要有分子诊断确定存在 ALL 致病基因，如 *ETV6-RUNX1*。

#### 2. CNSL 的诊断与分级

##### (1) CNSL 的诊断

CNSL 在 ALL 发病时或治疗过程中往往缺乏临床症状，仅在脑脊液行常规检测时发现异常，但需与细菌感染与药物所致化学性脑膜炎区别。CNSL 若发生在 ALL 停药时，早期有颅压增高如头疼或呕吐症状，后期出现颅神经麻痹、脑炎症状如嗜睡甚至昏迷。

①诊断时或治疗过程中以及停药后脑脊液中白细胞（WBC）计数 $\geq 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ，同时在脑脊液离心涂片标本中以白血病细胞为主，或白血病细胞所占比例高于外周血幼稚细胞百分比。有颅神经麻痹症状。

②或有影像学检查（CT/MRI）显示脑或脑膜病变。

③ 排除其他病因引起的中枢神经系统病变。

## （2）脑脊液的分级

对于新诊断的 ALL 判断是否存在 CNSL 需进行 CNS 状态分级，准确评估 CNS 状态对于 CNSL 的诊断、预防和治疗具有重要指导意义。根据脑脊液细胞学（包括脑脊液细胞计数及细胞形态学）、临床表现和影像学检查结果，将 CNS 分为 3 级：

①CNS1：需要同时符合以下 3 项：a.脑脊液中无白血病细胞；b.无 CNS 异常的临床表现，即无明显的与白血病有关的颅神经麻痹；c.无 CNS 异常的影像学依据。

②CNS2：符合以下任何 1 项：a.腰穿无损伤即脑脊液不混血，RBC:WBC $\leq 100:1$  时，脑脊液中 WBC 计数 $\leq 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ，并见到明确的白血病细胞；b.腰穿有损伤即脑脊液混血



(RBC:WBC>100:1)，CSF 中见到明确的白血病细胞；c.腰穿有损伤并为血性 CSF，如初诊 WBC>50×10<sup>9</sup>/L 则归为 CNS2。

③CNS3(即 CNSL): a.CSF 中 RBC:WBC≤100:1, WBC>5 个/μl, 并以白血病细胞为主, 或白血病细胞所占比例高于外周血幼稚细胞百分比; b.或有无其他明确病因的颅神经麻痹; c.或 CT/MRI 显示脑或脑膜病变, 并除外其他中枢神经系统疾病。

### 3. 睾丸白血病的诊断

ALL 患者表现为睾丸单侧或双侧肿大, 质地变硬或呈结节状缺乏弹性感, 透光试验阴性, 超声波检查可发现睾丸呈非均质性浸润灶, 初诊患儿可不予活检。在全身化疗骨髓缓解的患儿出现睾丸肿大者, 应进行活检以确定是否睾丸白血病复发。

### 4. 诱导缓解状态

血常规显示血红蛋白>90g/L, 白细胞正常或减低, 分类无幼稚细胞, 血小板>100×10<sup>9</sup>/L; 骨髓象增生好, 有正常骨髓的再生, 原始细胞加早幼阶段细胞(或幼稚细胞)<5%, 红细胞系统及巨核细胞系统正常。脑脊液中无白血病细胞; 临床和影像学评估无白血病浸润的证据; 之前存在的纵膈肿块在诱导治疗结束后必须至少减少到最初肿瘤体积的 1/3。

## (四) 鉴别诊断

1. 类白血病反应: 可有肝脾大, 血小板减少, 末稍血像

中偶见中晚幼粒及有核红细胞，但本病往往存在感染灶，当原发病控制后，血象即恢复。

2. 传染性单核细胞增多症：EB病毒感染所致，有肝脾、淋巴结肿大，发热、血清嗜异凝集反应阳性，EBV抗体阳性，白细胞增高并出现异型淋巴细胞，但血红蛋白及血小板计数正常，骨髓检查无白血病改变。

3. 再生障碍性贫血：出血、贫血、发热和全血细胞减少与白血病低增生表现有相似点，但本病不伴有肝脾、淋巴结肿大，骨髓细胞增生低下，无幼稚细胞增生。

4. 风湿与类风湿关节炎：风湿与类风湿关节炎常见发热、关节痛为游走性及多发性，轻者仅有关节痛而无局部关节红、肿、热、痛，这与首发症状为关节痛而无明显血液学改变的急性淋巴细胞白血病易混淆，遇不典型病例应争取尽早行骨髓检查。

### （五）临床治疗反应评估时间点及方法

#### 1. 骨髓细胞形态学评估

目前主要用于缓解和复发状态的初步评价以及化疗期间骨髓增生情况的评估。

#### 2. 治疗反应及白血病微小残留（MRD）水平评估时间

患儿在诱导治疗早期、结束、巩固治疗前进行危险度评估治疗反应；MRD阳性患者在其后的治疗阶段追踪评估直至转阴。

#### 3. MRD评估方法

### （1）流式细胞法

利用白血病细胞和正常细胞间抗原表达异常区分白血病细胞和正常细胞，是目前应用最广泛、最快速的方法，推荐使用。流式细胞术进行 MRD 监测都必须在初次诊断时对白血病细胞进行免疫标记的筛查。只有那些和正常细胞（包括正常幼稚细胞）间存在明显不重叠差别的抗原或抗原组合才能用于 MRD 监测。

### （2）融合基因定量 RT-PCR

监测灵敏度高，但只有不到50%病例存在融合基因而且这一方法的结果和真实MRD相关性的线性较差，可作为其它方法的补充手段。

### （3）IgH/TCR重排定量PCR

监测灵敏度高，线性好，90-95%以上病例可用此方案。

### （4）新一代测序（NGS）

如果有条件下可开展新一代测序，目前新一代测序只能基于IgH/TCR重排进行MRD监测，95%以上病例可以应用这一方法，可克服RT-PCR的一些局限性，并且在分析足够数量的细胞时可增强敏感性( $10^{-5}$ - $10^{-6}$ )。NGS提供了治疗期间和治疗后的与预后相关的生理B细胞和T细胞的信息，可用于分析免疫系统多样性、免疫重建等，质量比较稳定，但是使用的校准仪、质量控制和正确解释NGS数据指南仍然缺乏。

## 四、临床危险度分层

ALL危险度标准至今国内外没有统一标准,原则上应该综合诊断时的年龄、外周血白细胞计数、髓外白血病状态、肿瘤细胞遗传学特征以及治疗反应加以确定。综合以上及考虑不同的治疗方案对最终分层的影响,故以下标准是被广泛接受的危险度分组原则。

### (一) 与儿童ALL预后不良确切相关的危险因素包括:

1. 诊断时年龄<1岁婴儿或≥10岁的年长儿童。
2. 诊断时外周血白细胞(WBC)计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。
3. 诊断时已发生中枢神经系统白血病或睾丸白血病者。
4. 免疫表型为T-ALL。
5. 不利的细胞及分子遗传学特征: 染色体数目<45条的低二倍体(或DNA指数<0.8);  $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1$ ;  $t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4$  或其他 MLL 基因重排;  $t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1(TCF3-PBX1)$ , Ph 样、*iAMP21*、*IKZF* 缺失、*TCF3-HLF* 及 *MEF2D* 重排。
6. 诱导缓解治疗结束后骨髓未缓解(原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 20\%$ ); 或诱导缓解治疗结束骨髓未获得完全缓解,原始及幼稚淋巴细胞 $>5\%$ 。
7. 微小残留病(MRD)水平: 如诱导缓解治疗早期(d15~19)MRD $\geq 10^{-1}$ , 诱导缓解治疗后(d33~d45)MRD $\geq 10^{-2}$ , 或巩固治疗开始前(第12周左右)MRD $\geq 10^{-4}$ 。

### (二) 临床危险度分型

临床危险度应该结合初诊危险度和治疗反应。一般将

ALL 分为 3 型：低危组、中危组、高危组。根据临床危险度不同分别采用不同强度的治疗方案。推荐分组危险度分组标准为：

1. 低危（Low Risk, LR）

符合以下所有条件：

(1) 年龄 $\geq 1$ 岁且 $< 10$ 岁

(2) WBC  $< 50 \times 10^9/L$

(3) 诱导化疗 d15~19 骨髓 M1（原淋+幼淋 $< 5\%$ ）；或诱导化疗 d33~45 天骨髓 M1

(4) MRD 的 LR 标准：

诱导治疗 d15~33 MRD  $< 1 \times 10^{-2}$  和巩固治疗前 MRD  $< 1 \times 10^{-4}$

2. 中危（Intermediate risk, IR）

符合以下任何 1 项或多项：

(1) 年龄 $\geq 10$ 岁

(2) 初诊最高 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$

(3) CNS2、CNSL（CNS3）或/和睾丸白血病（TL）

(4) t(1;19)（E2A-PBX1）

(5) d15~19 骨髓 M2(5% $\leq$ 原淋+幼淋 $< 20\%$ , 且 d33~d45 骨髓 M1

(6) Ph<sup>+</sup>ALL

(7) Ph 样 ALL

(8) iAMP 21

### (9) T-ALL

(10)MRD 标准：诱导治疗 d15~d19:  $1 \times 10^{-3} \leq \text{MRD} < 1 \times 10^{-1}$  或诱导治疗后 (d33~d45)  $1 \times 10^{-4} \leq \text{MRD} < 1 \times 10^{-2}$  或巩固治疗前  $\text{MRD} < 1 \times 10^{-4}$

### 3. 高危 (High Risk, HR)

符合以下任何 1 项或多项:

(1) d15~19 骨髓 M3 (原淋+幼淋 $\geq 20\%$ )

(2) d33~d45 骨髓未完全缓解 M2 及 M3 (原淋+幼淋 $\geq 5\%$ )

(3) t(4; 11) (*MLL-AF4*) 或其它 *MLL* 基因重排阳性

(4) 低二倍体 ( $\leq 44$ ) 或 DI 指数  $< 0.8$

(5) *IKZF* 阳性

(6) *MEF2D* 重排

(7) *TCF3-HLF*/t(17;19)(q22;p13)

(8)诱导治疗后 (d33~d45) 评估纵隔瘤灶没有缩小到最初肿瘤体积的 1/3, 评为高危, 巩固治疗前仍存在瘤灶者列入高危

(9)符合 MRD 的 HR 标准: 诱导治疗 d15~19  $\text{MRD} \geq 1 \times 10^{-1}$ , 或诱导治疗后 (d33~d45)  $\text{MRD} \geq 1 \times 10^{-2}$ , 或巩固治疗前  $\text{MRD} \geq 1 \times 10^{-4}$

## 五、治疗

### (一) 系统化疗

#### 1. 化疗原则

目前国际上儿童 ALL 的治疗原则相似,本建议提供的治疗方案各医院根据各自情况选择应用。允许对所采用的方案进行微调,区域中心或大的医疗中心可在原则不变的基础上提出合理修改,但必须有合理的修改理由。

## 2.化疗前准备

(1) 病史需包括:过去健康状况、家族中肿瘤性疾病史及有关接触有害理化因素的生活社会环境。

(2) 专科体检:如皮肤、黏膜、骨骼、肝、脾、淋巴结大小;CNS 体征;睾丸大小质地;身高、体重、体表面积。

(3) 实验室检查:诊断时(必须输血前)的血常规,包括 WBC 及血小板计数,血红蛋白, WBC 分类(包括幼稚细胞计数),骨髓检查:如细胞形态学和组织化学、免疫分型染色体核型分析(G 显带或 R 带以及 FISH 分析)、融合基因检测;血液生化检查:肝功能(谷丙转氨酶、直接胆红素)及输血前性病筛查:乙肝、丙、肝抗体、梅毒、艾滋病毒检查;肾功能(尿素氮、肌酐、尿酸);电解质及淀粉酶测定;乳酸脱氢酶;凝血功能;酌情红细胞 G6PD 酶活性测定;心脏功能检查:ECG、UCG、心肌酶测定等;PPD 试验或干扰素释放试验。

(4) 影像学检查:胸部 X 线正侧位片;腹部 B 超,观察有无肿大的淋巴结及其他病灶;头颅与脊髓 MRI 平扫+增强,检查脑实质、脑膜及脊髓有无浸润(可选做,但怀疑 CNSL 时必须做)。

(5) 其他：对患儿进行营养状态及体能状态评估，积极改善机体状况，酌情输红细胞、血小板及其他支持治疗。化疗前行 PICC 插管或植入输液港。积极清除感染和潜伏感染灶如龋齿等。病情解释及心理疏导。

## (二) 化疗方案

1. 诱导期治疗：VDLP 或 VDLD 或 CVDLD，具体药物见以下：

环磷酰胺 (CTX)  $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ ，1 次，静点 (T-ALL 可考虑 CVDLD 方案)；长春新碱 (VCR)  $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ ，每周 1 次，共 4 次，每次最大量不超过  $2\text{mg}$ ；无长春新碱可用长春地辛替代，长春地辛 (VDS)  $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ ，每周 1 次，共 4 次；柔红霉素 (DNR)  $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ ，每周 1 次，共 2-4 次；左旋门冬酰胺酶 (L-asp)  $5000-10000\text{u}/\text{m}^2/\text{次}$ ，共 8-10 次；或培门冬 (PEG-ASP)  $2000-2500\text{u}/\text{m}^2/\text{次}$ ，d9，d23，肌肉注射；泼尼松 (PDN, VDLP 方案应用)  $45-60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ，d1-28，第 29-35 天递减至停。地塞米松 (DXM, VDLD 方案应用)  $6-8\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ，d8-28，第 29-35 天递减至停。

泼尼松试验 (PDN) d1-7，从足量的 25% 用起，根据临床反应逐渐加至足量，7 天内累积剂量  $>210\text{mg}/\text{m}^2$ ，对于肿瘤负荷大的患者可减低起始剂量 ( $0.2-0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ )，以免发生肿瘤溶解综合征，d8 评估，外周血幼稚细胞  $>1.0 \times 10^9/\text{L}$  评为强的松反应差。

说明：为了减少过敏反应发生率以及频繁注射对患儿的



影响，门冬酰胺酶（Asp）首选聚乙二醇修饰的 Asp（培门冬酶，PEG-Asp）。对培门冬酶过敏者首先推荐欧文菌。两者全部过敏者可以进行普通大肠杆菌 Asp 皮试，皮试阴性者可尝试使用，最好能够监测 Asp 活性，原则上应该使替换前后的 Asp 总有效活性时间相似。此原则适用于所有 ASP 疗程。

2. 早期强化治疗：CAM 或 CAML 方案，根据危险度不同给予 1~2 个疗程，具体药物见下：

环磷酰胺（CTX）750-1000mg/m<sup>2</sup>/d，1 次，静点；阿糖胞苷（Ara-C）75-100mg/m<sup>2</sup>/次，7-8 天，每天 1-2 次静点（如每天一次，Ara-C 可一周 5 天，连续两周共 10 天）；（2）6-巯基嘌呤（6-MP）50-75mg/m<sup>2</sup>/d，7-14 天，空腹口服。培门冬酶（PEG-ASP，CAML 方案）2000-2500u/m<sup>2</sup>/d，d2，1 次，肌肉注射。或者在 CAML 基础上家用 DXM 口服 8mg/m<sup>2</sup>/d，d1-7。

### 3. 缓解后巩固治疗

（1）mM 方案：低、中危 ALL 应用，大剂量甲氨喋呤（HD-MTX）2-5g/m<sup>2</sup>/次，每两周 1 次，共 4 次；四氢叶酸钙（CF）15mg/m<sup>2</sup>/次，6 小时 1 次，3-8 次，根据 MTX 血药浓度给予调整；6-MP 25 mg/m<sup>2</sup>/d，不超过 56 天，根据 WBC 调整剂量。上述方案实施期间需要进行水化、碱化。

（2）HR-1'、HR-2'、HR-3' 方案：高危患儿 CAM 或 CAML 方案后应用，具体为：

HR-1' 方案：DXM 20mg/m<sup>2</sup>/d，口服或静推，d1-5；VCR

1.5 mg/m<sup>2</sup>/次 (最大 2 mg), 静推, d1, d6; HD-MTX 5g/m<sup>2</sup>/次, 静点, d1; CF 15mg/m<sup>2</sup>/次, 6 小时 1 次, 3-8 次, 根据 MTX 血药浓度调整; CTX 200 mg/m<sup>2</sup>/次, 12 小时 1 次, 静点, d2-4, 共 5 次, HD-MTX 结束后 7h 开始予; 美司那 400mg/m<sup>2</sup>/次, 于静点 CTX 的 0、4、8h; Ara-c 2000 mg/m<sup>2</sup>/次, 12 小时 1 次, d5, 共 2 次; 维生素 B6 150 mg/m<sup>2</sup>/次, 静点或口服, 12 小时 1 次, d5, 共 2 次; PEG-ASP 2500u /m<sup>2</sup>/次, 肌肉注射, d6; TIT d1。

HR-2'方案: DXM 20mg/m<sup>2</sup>/d, 口服或静推, d1-5; 长春地辛 (VDS) 3mg/m<sup>2</sup> /次, 静推, d1, d6; HD-MTX 5g/m<sup>2</sup>/次, 静点, d1; CF 15mg/m<sup>2</sup>/次, 6 小时 1 次, 3-8 次, 根据 MTX 血药浓度调整; 异环磷酰胺 (IFO) 800mg/m<sup>2</sup>/次, 静点, 12 小时 1 次, d2-4, 共 5 次, HD-MTX 结束后 7h 开始予; DNR 30 mg/m<sup>2</sup>/次, 静点, d5; PEG-ASP 2500u/m<sup>2</sup>/次, 肌肉注射, d6; TIT d1。

HR-3'方案: DXM 20 mg/m<sup>2</sup>/d, 口服或静推, d1-5; Ara-c 2000mg/m<sup>2</sup>/次, 静点, 12 小时 1 次, d1-2; 维生素 B6 150mg/m<sup>2</sup>/次, 静点或口服, 12 小时 1 次, d1-2; 依托泊昔 (VP-16) 100mg/m<sup>2</sup>/次, 静点, 12 小时 1 次, 共 5 次, d3-5; PEG-ASP 2500u/m<sup>2</sup>/次, 肌肉注射, d6; TIT d5。

之后再重复 HR-1'、HR-2'、HR-3'方案, 基于 MTX 浓度监测的四氢叶酸解救见附件。

#### 4. 延迟强化治疗:

推荐 VDLD (或 VDLA) 方案和 CAM (或 CAML) 方案, 中危组患者在继续治疗后可选择重复一次上述方案。

(1) VDLD 或 VDLA 方案:

VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 每周 1 次, 共 3-4 次, 每次最大量不超过  $2\text{mg}$ ; 或者 VDS  $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 每周 1 次, 共 3-4 次, 静推; DXM  $8-10\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , d1-7, d15-21, 口服; L-asp  $6000-10000\text{u}/\text{m}^2/\text{次}$ , 共 4-10 次或 PEG-ASP,  $2000-2500\text{u}/\text{m}^2/\text{次}$ , 共 2 次 (间隔 14 天), 肌肉注射。DNR 或阿霉素 (ADR)  $25-30\text{ mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 每周 1 次, 静点, 共 2-4 次 (VDLD 方案); Ara-c  $2000\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 静点, 12 小时 1 次, d1-2, 共 4 次 (VDLA 方案)。

(2) CAM 或 CAML 方案:

根据危险度不同给予 1-2 个疗程; 具体为 CTX  $750-1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 静点, 1 次; Ara-C  $75-100\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 7-8 天, 每天 1-2 次静点 (如每天一次, Ara-C 可一周 5 天, 连续两周共 10 天); 6-MP  $50-75\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 7-14 天, 空腹口服; 培门冬酶 (PEG-ASP, CAML 方案)  $2000-2500\text{u}/\text{m}^2/\text{d}$ , d2, 1 次, 肌肉注射。

## 5. 继续治疗 (中间治疗)

中危组患儿可选择继续治疗与否, 如选择则推荐以下 2 个方案:

(1) 6-MP+MTX 方案: 6-MP  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 持续睡前空腹口服; MTX  $15\text{-}30\text{ mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 每周 1 次, 口服或肌注; 共 8 周。

(2) 6-MP/6-MP+MTX/6-MP+VCR+DXM/  
Dex+DNR+VCR+6-MP+PEG-Asp 方案交替

① 用量: 6MP  $25\text{-}50\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , d1-7, 睡前空腹口服; MTX  $25\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , d1 口服; DXM  $8\text{-}12\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , d1-5; VCR  $1.5\text{ mg}/\text{m}^2$ , d1; DNR  $25\text{ mg}/\text{m}^2$ , d1, 静点; PEG-Asp  $2000\text{u}\text{-}2500\text{u}/\text{m}^2/\text{次}$ , d2, 肌肉注射。

② 具体用法: 低危组第 1、4、13 周采用 6-MP+VCR+Dex 治疗且每周 TIT 一次, 第 2、3、5、6、10-12、10-16 采用 6-MP+MTX 治疗; 中高危组第 1、4、7、10、13 周采用 Dex+DNR+VCR+6-MP+PEG-Asp, 第 2、3、5、6、11、12、14-16 采用 6-MP 治疗。

## 6. 维持期治疗

重复延迟强化后进入维持治疗, 可选择以下 2 个方案之一:

(1) 6-MP+MTX 方案: 6-MP  $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , 持续睡前空腹口服; MTX  $15\text{-}30\text{ mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 每周 1 次, 口服或肌注, 持续至终止治疗 (男 2.5~3 年, 女 2~2.5 年)。根据白细胞调整方案中的药物剂量。

(2) 6-MP+MTX/VD 方案 (6-MP+MTX 方案期间每 4-8 周插入): VCR  $1.5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{次}$ , 1 次, 静推, 每次最大量不超过  $2\text{mg}$ ; DXM  $6\text{-}8\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ , d1-7, 口服。

ALL 患儿化疗总疗程：低危组男女孩均为 2 年，中危组女孩 2 年，男孩 2.5 年，高危组男女孩均为 2.5 年。

### 7. Ph<sup>+</sup> ALL 的治疗

t (9; 22)/BCR-ABL1)阳性 ALL，早期(诱导 d15 开始)加用 TKI 治疗如伊马替尼 (300mg/m<sup>2</sup>/d)或 达沙替尼 (80mg/m<sup>2</sup>/d)，本方案将初诊阳性者纳入 IR 组，以 MRD 监测评估疗效，若符合 MRD-HR 标准，则升级至 HR 组的方案治疗。TKI 治疗时间至少应用至维持治疗结束。一旦出现 TKI 相关严重非造血系统毒性时可暂停 TKI 直到毒性作用明显减轻后恢复使用。若仍不能耐受可考虑换用其它 TKI 制剂。若有明显血液系统毒性表现，原则上先停止或减量 DNR、Ara-C、CTX、MTX、6-MP 等骨髓抑制性药物，然后再考虑暂停 TKI。对达沙替尼或伊马替尼反应不良者应该进行 BCR-ABL1 基因序列测定，并按照突变情况选择合适的 TKI。出现对达沙替尼或伊马替尼同时耐药的突变时(如 T315I 突变)可以选用敏感的第三代 TKI(如波纳替尼)，并在巩固治疗后进行造血干细胞移植。

### 8. CNSL 的防治

初诊未合并 CNSL 的患儿取消放疗，在进行全身化疗的同时，采用三联鞘注。CNS2 者在诱导早期增加 1~2 次腰穿及鞘内注射至少 17~26 次，根据危险度分组可单用 MTX 或三联鞘注，具体药物剂量如下：

---

Ara-C	MTX	DXM
-------	-----	-----

---

<12 月	12mg	6mg	2mg
12~24 月	24mg	8mg	2.5mg
24~36 月	30mg	10mg	3mg
>36 月	36mg	12mg	4mg

初诊时合并 CNSL 患儿在进行全身化疗的同时，采用三联鞘注，诱导治疗期间每周一次直至脑脊液肿瘤细胞消失，之后在不同治疗阶段鞘内注射。初诊合并中枢神经系统白血病，如果治疗反应良好，可不予放疗。如需放疗，可在完成延迟强化治疗后维持治疗前接受颅脑放疗。<2岁不建议放疗，年龄≥2岁剂量为12~18Gy。放疗后不再应用HD-MTX及Ara-c，但仍然需鞘注直至停止全身化疗，放疗后每8~12周鞘内注射一次预防 CNSL 复发。对于反复发作的 CNSL 可采用脑室注射法，安置 Omeya 囊，使药物在蛛网膜下腔充分循环吸收；避免反复腰穿给患儿带来的巨大痛苦；不影响患儿淋浴甚至游泳；同时便于医务人员操作。

### 9. 睾丸白血病治疗

初诊时合并 TL 在全身化疗的巩固治疗结束后 B 超检查仍有病灶者进行活检，若确定白血病细胞残留者需睾丸放疗。或在全身化疗骨髓缓解的患儿出现睾丸白血病复发，也需放疗。一般作双侧睾丸放疗，剂量 20-26Gy，对年龄较小的幼儿采用 12-15Gy。

### （三）造血干细胞移植

符合下面指证之一：

1. 诱导缓解治疗失败（d33 骨髓形态未达到缓解）。
2. D45 骨髓评估 MRD  $\geq 1 \times 10^{-2}$ 。
3. 具有 t(9;22)/BCR-ABL1、MLL 重排、EPT-ALL、iAMP21 的患儿 12 周 MRD  $\geq 1 \times 10^{-4}$ 。

#### （四）放射治疗

初诊合并中枢神经系统白血病，如果治疗反应良好，可不予放疗。否则，可在完成延迟强化治疗后维持治疗前接受颅脑放疗。 <2 岁不建议放疗，年龄  $\geq 2$  岁剂量为 12~18Gy。

初诊时合并 TL 在全身化疗的巩固治疗结束后，如果反应良好，可不予放疗。如果睾丸 B 超检查仍有病灶者进行活检，若确定白血病细胞残留者需睾丸放疗。或在全身化疗骨髓缓解的患儿出现睾丸白血病复发，也需放疗。一般作双侧睾丸放疗，剂量 20 ~ 26Gy，对年龄较小的幼儿采用 12 ~ 15Gy。

#### （五）分子靶向药物治疗

随着对基因表达谱、DNA 拷贝数变化及表观遗传学改变的高通道全基因组分析的到来，以及最新一代全基因组与转录本测序技术为白血病发生与耐药以及新白血病亚型的识别带来了新的视野并将为治疗带来新靶点。某些亚型白血病治愈率的显著提高只有通过发展新药来实现，一些现有药物的新制剂可提高疗效同时减轻毒性。新的核苷类似物如氯法拉滨和奈拉滨,现在已经成为治疗白血病的化疗药物之一。在费城染色体阳性患儿使用甲磺酸伊马替尼和其他 ABL 激

酶抑制剂治疗是白血病分子治疗的典范（具体见 Ph<sup>+</sup>ALL）。白血病治疗的抗体正在稳步增加。利妥昔单抗(抗 CD20)、阿仑单抗(抗 CD52)和依帕珠单抗(抗 CD22)已经加入到一些临床试验中，新的抗体衍生物和重组免疫毒素也已开发供临床使用。尤其令人兴奋的是结合了抗 CD-19 与抗 CD-3 特异性的双重特异性抗体构建产物(blinatumomab)，为 B 系 ALL 患儿带来了激动人心的治疗反应。临床试验早期的其他新型药物包括 FLT3 抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂和针对表遗传学改变的药物，如使静止的肿瘤抑制因子重新复活等。蛋白酶体抑制剂和短干涉 siRNA 也正在研究，可能成为今后的治疗手段。

#### （六）细胞免疫治疗

最近利用基因工程技术表达靶向嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）T 细胞的过继免疫治疗在复发难治 B 系 ALL 中取得突破性进展，嵌合型抗原受体 T（CAR-T）细胞治疗是一种具有特异性杀伤功效、副作用可控的抗肿瘤免疫治疗新技术，是目前除了放化疗以外可选择的杀伤肿瘤的方法，其中表达 CD19、CD20、CD22 的 CAR-T19、CAR-T20、CAR-T22 等已进入临床试验。CAR-T19 应用最多，疗效也较肯定。CAR-T 细胞治疗与抗体治疗不同，CAR-T 细胞输注会针对肿瘤细胞上的相应抗原大量扩增，可在体内维持几个月甚至几年。因此，CAR-T 细胞治疗是一个动态的治疗，并且，CAR-T 细胞可迁移到多个组织器官，包



括中枢神经系统。但该疗法的一个潜在长期毒副作用是发生慢性 B 细胞缺乏。目前 CAR-T 细胞治疗已经应用于临床难治复发病例，但随着技术的改进、毒性反应的降低，有望于进入一线治疗。

## 六、并发症及辅助治疗

### 1. 急性肿瘤溶解综合征

对化疗敏感的肿瘤在初始治疗时，大量肿瘤细胞溶解坏死，引起高尿酸血症、高磷血症、低钙血症、低镁血症及尿酸结晶堵塞肾小管，严重时导致急性肾功能衰竭。淋巴系肿瘤对化疗敏感，在肿瘤高负荷时更容易合并肿瘤细胞溶解综合征。需积极预防和处理。

(1) 肿瘤溶解综合征预防：①别嘌吟醇:50-100 mg/m<sup>2</sup>/次，2-3 次/日，直到确认肿瘤负荷明显下降；②水化:2000-3000 ml/m<sup>2</sup>持续静脉均匀滴注，慎用含钾液；③不主张常规碱化血液及尿液，以避免碱性条件下肾小管钙盐沉积,在高尿酸、高钾时适当应用；④不主张常规静脉补充钙剂，仅在低钙并有临床症状时补钙，以避免增加肾小管钙盐沉积；⑤对高肿瘤负荷者有条件者应考虑应用尿酸氧化酶:0.15mg/kg 次+生理盐水 50ml，静点 30 分钟。但需注意:检查 G-6PD，如果有酶缺陷，不能用尿酸氧化酶;不能同时使用别嘌吟醇、磷酸肌酸保心药物(防止磷酸盐结晶);尿酸氧化酶并不能减少严重肿瘤细胞溶解综合征的发生,不能代替连续血液净化。

(2) 肿瘤溶解综合征治疗: 除了预防性措施外, 当发生溶解综合征时, 应根据临床实际情况处理: ①继续预防性治疗; ②高钾血症: a. 静脉注射葡萄糖酸钙, 仅能对抗高钾引起的心脏毒性, 而且作用时间短暂仅数分钟。对于有明显心脏毒性的患儿应静脉缓慢推注 10% 的葡萄糖酸钙 1 ml/kg/次, 加等量 5% 或 10% 葡萄糖稀释, 推注时间大于 20 分钟; b. 静脉注射碳酸氢钠: 对于酸中毒患儿效果较好, 但疗效持续 1 小时左右, 只能作为应急使用, 且不宜用于血容量过多的患儿。剂量为 1~2 mmol/kg, 5% 的碳酸氢钠用 5% 葡萄糖稀释 2 倍, 20~30 分钟输入。c. 静脉给予葡萄糖和胰岛素: 10% 葡萄糖 5-10ml/kg, 每 4-5g 糖可加入 1U 胰岛素, 静脉点滴 30 分钟, 几小时内可使血钾降低 1-2mmol/L。疗效持续数小时。d. 离子交换树脂: 可降低钾离子的吸收, 1g/kg(最大量 50 g), 常用的是聚磺苯乙烯或聚苯乙烯磺酸钠与生理盐水 1 ml/g 混合后保留灌肠。或将其 35% 的山梨醇混合口服。该方法几小时内可降血钾 0.5-2 mmol/L。e. 透析: 通过上述方法治疗血钾仍进行性升高或预期不能通过上述办法纠正的高血钾应考虑透析治疗。③低钙、高磷血症: 因钙盐可增加肾小管钙盐沉积, 临床无症状时不应常规使用静脉钙剂。可以口服碳酸钙可以阻止磷酸盐吸收, 降低血磷提高游离钙。一旦发生低钙性手足抽搐应 10% 葡萄糖酸钙 1-2 ml/kg/次, 加等量 5% 葡萄糖注射液静脉推注。④肾功能不全: 轻度肾功能不全可通过水化、利尿等处理、随着肿瘤负荷减轻、肾脏浸润缓解而逐步好转。不

应因肾功能不全而限制输液量，严重肾功能不全伴少尿、无尿、水肿时应考虑及时做透析治疗。

## 2. 心脏毒性：

主要指蒽环类药物的心脏毒性，包括急性心肌损伤和慢性心功能损害。前者为短暂而可逆的心肌局部缺血，可表现为心慌、气短、胸闷、心前区不适等；后者为不可逆的充血性心力衰竭，与药物累积剂量相关。一旦心功能检测提示心脏射血分数 $< 55\%$ 或轴缩短分数 $< 28\%$ ，若能证明左心功能异常和细菌感染有关，可以继续使用蒽环类抗生素，否则应该暂停，直到射血分数 $\geq 55\%$ 或轴缩短分数 $\geq 28\%$ 。根据蒽环类药物使用剂量或心肌损伤程度选择右丙亚胺(Zinecard)，左旋肉碱、能量合剂等药物。

## 3. 肝脏毒性

治疗过程中根据临床情况检查肝功能，不宜过度频繁。每个疗程前一般需要检查肝功能以确定是否可以按时化疗，维持治疗期间 4~8 周 1 次，无特殊者可 12 周检查 1 次。

(1) 转氨酶升高：HDMTX 前转氨酶升高 5 倍或以上者需要延迟给药；其它疗程单纯 ALT/AST 升高不超过正常高限的 10 倍者化疗可不作任何调整；ALT/AST 达正常高限 10 倍或以上时可延缓化疗，一周后仍有异常者可以在严密观察下化疗。“保肝药”的作用并不明确，国际上各大临床系列均不常规使用“保肝药”，且没有增加化疗安全性的报道，另外“保肝药”和化疗药物可能出现的相互作用会增加化疗药物代

谢的复杂性，因此不推荐辅助性“保肝药”。肝脏毒性评估标准见附件 3，只有在发生严重肝功能异常时予以相应保护肝细胞药物治疗。

(2) 胆红素升高：化疗期间直接胆红素升高者若能排除白血病浸润所致可按下表调整化疗剂量，否则化疗照常。每一个疗程前的直接胆红素 $\geq 24$  mol/L 者(正常值 1.5 倍)可以延迟化疗 1 周，若胆红素仍不能下降到理想水平也可按下表调整化疗剂量开始化疗。直接胆红素 $\geq 24$  mol/L 时 DNR 和 VCR 应作相应调整，直接胆红素恢复到 $< 24$  mol/L 后应恢复全剂量。直接胆红素 $\geq 24$  mol/L，特别是存在粘膜炎症时 L-ASP 应该停药；直接胆红素 $\geq 24$  mol/L HDMTX 应该停药或减量，同时有存在粘膜炎症时应停药。

胆红素异常时化疗的调整：

直接胆红素	剂量
24~ < 51 mol/L	减量 50%
51~ < 85 mol/L	减量 75%
$\geq 85$ mol/L	停药

#### 4. 神经毒性

(1) 阿糖胞苷：当阿糖胞苷相关神经毒性症状明显并影响患儿正常生活时应避免使用阿糖胞苷。

(2) 长春新碱：长春新碱剂量不得超过 2mg。常见的轻度毒性有下颌疼痛、便秘、深反射减弱。有时可以有发声

障碍，但应和念珠球菌性喉炎相鉴别。如果有持续存在的腹绞痛、步态不稳、严重的疼痛或抗利尿激素尿激素异常分泌(SIADH)等明显的中毒表现者应减量使用或改用神经毒性较小的长春地辛。出现盲肠炎者应停药，恢复后改用长春地辛。鉴于目前无长春地辛与长春新碱在 ALL 治疗疗效的随机对照报告，除以上情况外建议首选国际公认药物长春新碱。

## 5. 肺脏毒性

如果患儿出现呼吸困难、低氧血症( $SpO_2 < 92\%$ )、胸部线提示两肺浸润同时能排除感染和蒽环类药物所致的左心功能不全应该考虑阿糖胞苷导致的 ARDS。这类病人应该通过胸部 CT 扫描鉴别是否有肺部感染。同时应该反复作心脏超声检查左心功能排除蒽环类药物的心脏毒性。有条件者可以邀请小儿肺科医生会诊。对确定为阿糖胞苷导致的 ARDS 推荐使用甲基强的松龙：轻症患儿  $1\text{mg/kg IV qd}$ ；重症患儿  $500\text{ mg/m}^2\text{ IV qd}$ ，4 天后开始减量。具体疗程视病情变化确定。其它糖皮质激素也可以使用。

## 6. 肾脏毒性

以下药物需根据 CCR 校正：CCR 校正值(Y)计算公式为： $Y = \text{CCR 实际报告值} \times 1.73 / \text{实际体表面积}$ 。

(1) 阿糖胞苷：患儿伴有肾脏功能障碍时可导致阿糖胞苷排泄延迟，从而加重血液学及非血液学毒副作用。所以在血清肌酐  $> 176\text{ mol/L}$  或  $> 2$  倍正常值时应该让患儿通过口服或静脉途径水化。水化后检查内生肌酐清除率(CCR)或同位

素肾图测算肾小球滤过率。确定  $CCR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  方能给予剂量大于  $1000\text{mg/m}^2$  的阿糖胞苷。对  $CCR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  者将用药间隔延长为每日一次。

(2) HD-MTX: 肾毒性药物 (如阿昔洛韦) 可导致血清肌酐正常 GFR 降低的亚临床性肾功能异常, 如有可能这类药物应该延迟到 HD-MTX 后 20 小时以后或 MTX 已经充分排泄后给予。如果肌酐值提示肾功能异常, MTX 用量需要调整。详见附件 2。

## 7. 门冬酰胺酶相关副作用

(1) 过敏: 门冬酰胺酶过敏可表现为皮试阳性、皮疹、过敏性哮喘、过敏性休克、喉头水肿或肌注部位的红、肿、热、痛。3-4 级过敏反应常发生在用药后 2-3 小时内, 因此用药后应该留院观察至少 3 小时。一旦出现各种过敏反应应该立即停止使用这一制剂, 对速发型 3-4 级过敏反应首选肾上腺素, 对 1-2 级过敏反应可以选用抗组胺药, 对于肌注部位的炎症反应可以用解热镇痛剂。后续用药应该更换不同的制剂。

(2) 门冬酰胺酶合并胰腺炎: 所有怀疑胰腺炎的腹痛均必须做腹部超声、CT 检查或 MRI 检查。发生门冬酰胺酶相关胰腺炎时的治疗和其它原因的胰腺炎一样。

① 轻、中度胰腺炎 (腹痛少于 72 小时, 胰淀粉酶、脂肪酶低于正常高限 3 倍): 必须暂时停止门冬酰胺酶直到临床表现、体征消失淀粉酶及脂肪酶恢复正常。此后可以在严

密观察下复用门冬酰胺酶，目前尚无可靠的预测再发胰腺炎的手段。

② 重度胰腺炎：一旦发生应立即停止使用各种门冬酰胺酶。明确是糖皮质激素或巯基嘌呤或其它非门冬酰胺酶引起的胰腺炎可以考虑在胰腺炎恢复后继续使用门冬酰胺酶。所有不能排除门冬酰胺酶原因的重度胰腺炎应永久禁用门冬酰胺酶。

③ 无症状性胰淀粉酶、脂肪酶升高若不符临床胰腺炎诊断，可在严密监视下使用门冬酰胺酶。

## 8. 中性粒细胞缺乏伴发热

粒细胞缺乏合并感染，来势凶猛，进展迅速，因此及时对感染进行恰当处理至关重要。在取送各种培养后，须立即给予初始经验性治疗，待病原体明确后，再进行针对性治疗。

### (1) 经验性治疗

#### ① 未预防性使用抗生素

##### a. 不需加用万古霉素

单药治疗原则：头孢吡肟（马斯平）、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶或碳青霉烯类。

联合治疗原则：头孢吡肟（马斯平）、抗绿脓青霉素、头孢他啶或碳青霉烯类，加用氨基糖甙类。

##### b. 需要加用万古霉素

头孢吡肟（马斯平）、头孢他啶或碳青霉烯类加或不加氨基糖甙类。

治疗 2~3 天后重新评估，必要时加用抗真菌药物治疗。

## ② 已预防性使用抗生素

a. 预防性使用万古霉素及环丙沙星过程中出现发热

不再使用环丙沙星，改为头孢吡肟，将万古霉素调整为足量。

b. 预防性使用头孢吡肟过程中出现发热

不再使用头孢吡肟，改为碳青霉烯类，并用足量万古霉素。

## (2) 针对性治疗

① 根据各种培养所得到的病原药敏来选择敏感抗生素，应注意足剂量、足疗程。常用药物：头孢吡肟、美罗培南、头孢他啶、万古霉素。

② 抗霉菌治疗：氟康唑、两性霉素 B、伏立康唑等。

## (3) 丙种球蛋白

丙种球蛋白可能对病毒感染具有防治作用，对细菌感染具有调理作用。粒细胞缺乏期间或粒细胞缺乏伴发热期间可应用 200~300 mg/kg 共 1~2 天。目前尚不主张常规预防性使用免疫球蛋白，但对反复感染者可以酌情使用。对水痘、麻疹等传染病接触者建议使用。

一旦发生粒细胞缺乏伴发热或明显的粘膜炎症时除新碱类药物、糖皮质激素，其它化疗药物需暂时终止直到体温正常、粘膜炎恢复、血培养阴性，门冬酰胺酶应根据临床实际情况综合考虑使用。若此时已达疗程 20 天以后或已经完成本疗程 80% 的化疗则不再追加化疗，否则需补足疗程。



## 9. SMZco 预防卡氏肺囊虫感染

建议长期服用 SMZco 预防卡氏肺囊虫感染，25mg/kg/天，分两次，最大剂量每次 0.5，bid，每周 3 天。直至化疗结束后 3 月。HD-MTX 用前 24 小时到用 MTX 后至少 72 小时停用复方磺胺异噁唑，直至 MTX 浓度小于 0.4 $\mu$ mol/L。

## 10. 血液副作用

(1) 贫血：一般可以通过输注红细胞缓解贫血，血色素 60g/L 以下必须输注。

(2) 血小板减少：血小板计数小于  $20 \times 10^9/L$  时应输注血小板，伴有明显出血症状或感染表现时输注指征可适当放宽。

(3) 中性粒细胞缺乏：对预期会出现较长时间粒细胞缺乏者可以使用粒细胞集落刺激因子。由于当前 ALL 化疗化疗方案很少会造成超过一周的严重粒细胞缺乏，因此不主张使用聚乙二醇化的刺激因子。此外后者可能因为增加聚乙二醇化的暴露机会而增加相应抗体的产生，从而影响培门冬酶的活性。

(4) 门冬酰胺酶所致的凝血功能障碍：门冬酰胺酶对凝血功能的影响时双相性的，因此有明显出血表现并证实有明显凝血功能异常者可以给予相应的血制品替代治疗，过分补充可能造成危害更大的血栓形成。初诊时高白细胞、导管植入、大年龄可能是血栓形成的危险因素。一旦血栓诊断明确，尤其是对伴有血小板减少患儿应该评估出血和血栓的风险后

使用低分子量肝素或维生素 K 拮抗剂（如华法林）；门冬酰胺酶可以在抗凝剂保护下继续使用，但需评估血栓的性质及风险、监测凝血项，必要时补充相应的凝血因子。抗凝剂的剂量尤其是维生素 K 拮抗剂个体化差异较大，而且随着门冬酰胺酶活性的变化凝血功能波动较大，同时往往伴有血小板减少，因此应该严密监测凝血功能：用小剂量肝素者可用 APTT/INR 监测，维生素 K 拮抗剂用 PT/INR 监测，两者 INR 轻度升高为宜，不宜超过 2.0 以免增加出血风险。

#### 11. 化疗前的血象、肝肾功能要求：

疗程已到预定时间且符合以下所有条件  $WBC \geq 1.5-2.0 \times 10^9/L$ 、 $ANC \geq 0.5-0.8 \times 10^9/L$ 、 $plt \geq 50-80 \times 10^9/L$ 、 $TBIL < 34 \mu mol/L$ 、 $DBIL < 24 \mu mol/L$ 、 $ALT < \text{正常高限} 5 \text{倍}$ 。疗程已到预定时间血象中 WBC 或 ANC 不符合条件但血小板恢复正常超过一周者可以开始化疗，否则需观察一周，期间符合条件者可开始化疗；一周内始终未能符合条件者应行骨穿评估，骨髓两系或以上增生低下者可再观察一周，且应怀疑微小病毒感染可给丙种球蛋白  $500mg/kg$  / 次共 4 次，期间符合条件者可开始化疗，若仍不能符合条件可适当减少除 VCR、糖皮质激素、L-ASP 以外的化疗药物的剂量(20%)开始化疗。

### 七、随访

（一）停药后两年内：每 3 个月左右行 1 次血常规检查，每年行全面体格检查，重点检查淋巴结、肝脾及睾丸。

(二) 停药第三年以后：每 6 个月左右行 1 次血常规检查及每年行正常儿童体格检查。出现复发症状随时复诊。

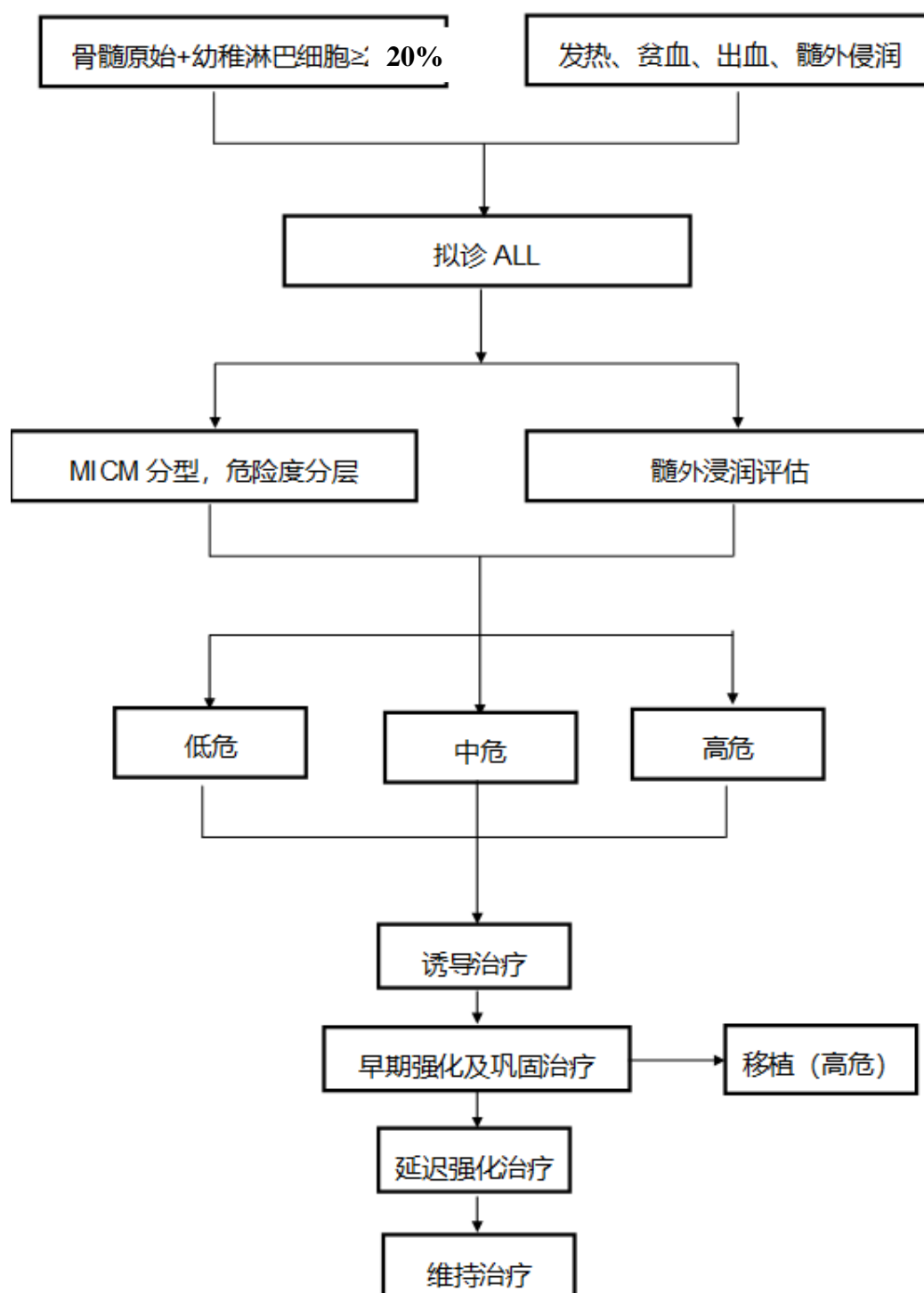
附件：1.儿童 ALL 诊断治疗流程图

2.MTX 血药浓度监测和四氢叶酸钙(CF)解救

3.WHO 化疗毒副作用表现与分级

# 附件 1

## 儿童 ALL 诊断治疗流程图



## 附件 2

# MTX 血药浓度监测和四氢叶酸钙(CF)解救

### 1.四氢叶酸钙(CF)解救:

监测42小时MTX血药浓度根据血药浓度予以CF解救,同时予以水化碱化,根据MTX血药浓度调整CF解救,每6小时解救一次,待浓度低于0.25umol停止解救。

如果单次的亚叶酸钙解救量超过20mg/kg,或是600mg/m<sup>2</sup>,为预防高钙副作用,则单次亚叶酸钙需要静点1小时给予。

MTX 浓度 (umol/L)	CF 解救量
0.25	无需解救
0.25~1	15mg/m <sup>2</sup>
1~2	30mg/m <sup>2</sup>
2~3	45mg/m <sup>2</sup>
3~4	60mg/m <sup>2</sup>
4~5	75mg/m <sup>2</sup>
> 5	浓度×体重 (kg)

## 2.初始MTX剂量调整表

根据内生肌酐清除率和肾图来了解患儿的确切肾功能，并根据内生肌酐清除率来调整初始用药剂量，后续疗程的剂量根据上一疗程48小时MTX浓度的检测结果加以调整。

校正 Ccr (ml/min)	剂量校正
>100	100%
80-100	80%
60-80	70%
40-60	50%
20-40	40%

## 3.后续 MTX 剂量调整表

上疗程 48hrMTX 浓度 (umol/L)	剂量校正
<0.5	+20%
0.5-1	无需调整
>1	-20%

注：剂量增加时，SR> 2g/m<sup>2</sup>，IR/HR> 5g/m<sup>2</sup>

### 附件3

## WHO 化疗毒副作用表现与分级

1. 粘膜损害程度：无：无口腔黏膜炎症；轻度：仅黏膜红斑，无溃疡；中度：黏膜红斑、溃疡，可正常进食；重度：黏膜红斑，溃疡，不能正常进食（仅进食流质或不能进食）。

2. 感染程度：无：无发热、局部脓肿等感染迹象；轻度：过性发热（ $\leq 3$ 天），局部性感染，未静脉使用抗生素；重度：持续发热（ $> 3$ 天），使用静脉抗生素。

3. 肝功能损伤：无：胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶小于正常值的1.25倍；轻度或中度：胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶小于正常值的1.25~5.0倍；重度：胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶大于正常值的5.0倍。

4. 肾功能损伤：无：尿素氮、肌酐、血尿酸小于正常值的1.25倍；轻或中度：尿素氮、肌酐、血尿酸为正常值的1.25~5.0倍；重度：尿素氮、肌酐、血尿酸大于正常值的5.0倍。

5. 胃肠道反应：无：无恶心、呕吐，不腹痛；轻或中度：有恶心、呕吐、腹痛，使用或不使用止吐药物，不影响进食；重度：恶心、呕吐、腹痛剧烈，使用止吐药物无改善，影响进食，可伴电解质紊乱。

