

·标准与讨论·

中国成人急性淋巴细胞白血病诊断 与治疗指南(2021年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

通信作者:邱录贵,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),天津 300020, Email: qiu lg@ihcams.ac.cn; 王建祥,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),天津 300020, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021)

Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: qiu lg@ihcams.ac.cn; Wang Jianxiang, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: wangjx@ihcams.ac.cn

成人急性淋巴细胞白血病(ALL)是成人最常见的急性白血病之一,约占成人急性白血病的20%~30%,目前国际上有比较统一的诊断标准和不同研究组报道的系统治疗方案,完全缓解(CR)率可达70%~90%,3~5年无病生存(DFS)率达30%~60%。美国国家癌症综合网(NCCN)于2012年首次公布了成人ALL的诊断治疗指南;我国于2013年和2016年发表了两版中国成人ALL诊断与治疗的专家共识/指南^[1],得到了国内同行的认可。2016版WHO造血及淋巴组织肿瘤分类对ALL(前体淋巴细胞肿瘤——淋巴母细胞白血病/淋巴瘤)的分类进行了更新,提出了一些新概念;NCCN成人ALL的诊断治疗指南也先后几次修改,并增加了儿童和青少年、年轻成人ALL的指南;近几年难治复发B-ALL的挽救治疗(尤其是CAR-T细胞治疗)快速发展,在一定程度上提高了成人ALL的疗效^[2-3]。基于此,中国成人ALL诊治指南进行再次更新。

Burkitt淋巴瘤/白血病(BL)临床上常以骨髓血液受累起病,细胞增殖速度快、侵袭性高,表现为急性白血病的特点;治疗方案多优先采用联合CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)的短疗程、短间隔治疗。

但鉴于WHO造血及淋巴组织肿瘤分类已将其归入成熟B细胞肿瘤,本次指南更新没有再纳入这一疾病(可以参见Burkitt淋巴瘤/白血病相关指南)。

第一部分 ALL的诊断分型

一、概述

临床接诊患者后应注意病史询问(症状、既往病史、家族史等),认真进行体格检查、必要的物理检查;血常规、生化检查;相关的脏器功能检查。对患者进行综合评估。

ALL诊断应采用MICM(细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子遗传学)诊断模式^[4],诊断分型采用WHO 2016标准。最基本的检查应包括细胞形态学、免疫表型,以保证ALL与急性髓系白血病(AML)等的鉴别;骨髓中原始/幼稚淋巴细胞比例 $\geq 20\%$ 才可以诊断ALL(少数患者因发热、使用糖皮质激素可导致原始细胞比例不足20%,需要结合病史和其他检查鉴别诊断)。骨髓干抽者可考虑采用外周血、骨髓活检(应进行免疫组化检查)。为准确判断肿瘤负荷,可酌情考虑相关的物理检查(B超、

CT 等)。

免疫分型应采用多参数流式细胞术,最低诊断分型可以参考 EGIL 标准(表 1)。同时应除外系列不清的急性白血病(尤其是混合表型急性白血病),混合表型急性白血病的系列确定建议参照 WHO 2008/2016 造血及淋巴组织肿瘤分类的标准(表 2),可以同时参考欧洲白血病免疫分型协作组(EGIL)标准(表 3)。

为保证诊断分型的准确性、预后判断合理可靠,应常规进行遗传学检查,包括染色体核型分析及必要的荧光原位杂交(FISH)检查,如 MLL、CRLF2、JAK2 等基因重排和 TP53 基因缺失。开展相关的分子学检测(融合基因筛查、BCR-ABL1 样 ALL 的筛查,有条件的单位可考虑开展转录组测序),以满足 ALL 精准分型;建议开展二代测序技术(NGS)检测基因突变和基因拷贝数变异(如 IKZF1 和 CDKN2A/B 缺失等),为患者诊断分型、预后判断、靶向治疗提供依据^[5-7]。预后分组可参考 NCCN 2021 细胞遗传学预后分组和 Gökbuget 等(主要的非遗传学因素)建议的危险度分组标准(表 4、表 5)。

表 3 EGIL 混合表型急性白血病的诊断积分系统(EGIL, 1998)

积分	B 细胞系	T 细胞系	髓系
2	CD79a	Cy/mCD3	MPO
	CyIgM	抗 TCRα/β	
	CyCD22	抗 TCRγ/δ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CDw65
	TdT	TdT	CD14
0.5	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

注:每一系列 2 分才可以诊断

ALL 诊断确立后,应根据患者的具体分型、预后分组,采用规范化的分层治疗策略,以取得最佳治疗效果。

二、WHO 2016 关于前体淋巴细胞肿瘤分类^[3]

1. B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(B-ALL/LBL):

(1) B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,非特指型(NOS)

表 1 急性淋巴细胞白血病(ALL)的免疫学分型(EGIL, 1995)

亚型	免疫学标准
B 系 ALL ^a	CD19、CD79a、CD22 至少两个阳性
早期前 B-ALL(B-I)	无其他 B 细胞分化抗原表达
普通型 ALL(B-II)	CD10 ⁺
前 B-ALL(B-III)	胞质 IgM ⁺
成熟 B-ALL(B-IV)	胞质或膜 κ 或 λ ⁺
T 系 ALL ^b	胞质/膜 CD3 ⁺
早期前 T-ALL(T-I)	CD7 ⁺
前 T-ALL(T-II)	CD2 ⁺ 和(或)CD5 ⁺ 和(或)CD8 ⁺
皮质 T-ALL(T-III)	CD1a ⁺
成熟 T-ALL(T-IV)	膜 CD3 ⁺ , CD1a ⁻
α/β ⁺ T-ALL(A 组) ^c	抗 TCRα/β ⁺
γ/δ ⁺ T-ALL(B 组) ^c	抗 TCRγ/δ ⁺
伴髓系抗原表达的 ALL(My ⁺ ALL)	表达 1 或 2 个髓系标志,但又不满足混合表型急性白血病的诊断标准

注:^a绝大多数 B-ALL 患者 TdT 和 HLA-DR 阳性(B-IV 除外, TdT 多为阴性);^b绝大多数 T-ALL 患者 TdT 阳性, HLA-DR、CD34 为阴性(但不作为诊断分类必需);^c为 T-ALL 中根据膜表面 T 细胞受体(TCR)的表达情况进行的分组

表 2 WHO2008/2016 分类标准对系列诊断的要求

系列	诊断要求
髓系	髓过氧化物酶阳性(流式细胞术、免疫组化或细胞化学)或单核细胞分化(至少具备以下两条:NSE、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶)
T 细胞系	胞质 CD3(CyCD3, 流式细胞术或免疫组化)强表达或膜 CD3 阳性(混合表型急性白血病中少见)
B 细胞系(需要多种抗原)	CD19 强表达, CD79a、CyCD22、CD10 至少一种强阳性。或 CD19 弱表达, CD79a、CyCD22、CD10 至少两种强阳性



表 4 成人急性 B 淋巴细胞白血病的细胞遗传学预后分组(NCCN 2021)

组别	细胞遗传学
预后良好组	高超二倍体(51~65 条染色体;4、10、17 三体预后最好) t(12;21)(p13;q22)或 TEL-AML1
预后不良组	低二倍体(<44 条染色体) KMT2A 重排:t(4;11)或其他 t(v;14q32)/IgH t(9;22)(q34;q11.2)或 BCR-ABL1 ⁺ 复杂染色体异常(≥5 种染色体异常) BCR-ABL1 样(Ph 样)ALL ·JAK-STAT(CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, SH2B3, IL7R, JAK1/2/3 突变) ·ABL 同源激酶重排阳性(如 ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR 等) ·其他(NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br) 21 号染色体内部扩增(iAMP21-ALL) t(17;19)或 TCF3-HLF 融合基因阳性 IKZF1 改变

注:“随着酪氨酸激酶抑制剂的应用,Ph 阳性急性淋巴细胞白血病(ALL)的预后逐渐改善

表 5 成人急性淋巴细胞白血病(ALL)预后危险度分组(非遗传学因素)

因素	预后好	预后差
		B-ALL T-ALL
诊断时		
WBC($\times 10^9/L$)	<30	>30
免疫表型	胸腺 T	早期前 B(CD10 ⁺) 前 B(CD10 ⁺) 成熟 T(CD1a ⁺ , sCD3 ⁺)
治疗个体反应		
达 CR 的时间	早期	较晚(>3~4 周)
CR 后 MRD	阴性/ $<10^{-4}$	阳性/ $\geq 10^{-4}$
年龄	<35 岁	≥ 35 岁
其他因素	依从性、耐受性等 多药耐药基因过表达、药物代谢相关基因的多态性等	

注:CR:完全缓解;MRD:微小残留病。ETP-ALL 为预后较差的类型,因文章发表年代早,此表未包括这一类型(引自 Gökbuget N. Sem Hematol, 2009, 46: 64)

(2) 伴重现性遗传学异常的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤:包括

- 伴 t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴 t(v;11q23.3);KMT2A 重排的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴 t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴超二倍体的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴亚二倍体的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴 t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 伴 t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

(3) 建议分类:①BCR-ABL1 样 B 淋巴母细胞白

血病/淋巴瘤;②伴 iAMP21 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤。

2. T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL):根据抗原表达划分为不同的阶段:pro-T、pre-T、皮质-T、髓质-T。

建议分类:早期 T 前体淋巴母细胞白血病(Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)。

3. NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(未在本指南中讨论)

注:临床一般采用“急性淋巴细胞白血病(ALL)”替代“淋巴母细胞白血病”。KMT2A=MLL, ETV6-RUNX1=TEL-AML1, TCF3-PBX1=E2A-PBX1。

三、几种特殊类型 ALL 的特点

1. BCR-ABL1 样 ALL(BCR-ABL1-like ALL):



(1)与BCR-ABL1阳性(Ph阳性)ALL患者具有相似的基因表达谱。

(2)共同特征是涉及其他酪氨酸激酶的易位、CRLF2易位。还包括EPOR(EPO受体)截短重排、激活等少见情况。CRLF2易位患者常与JAK基因突变有关。

(3)涉及酪氨酸激酶突变的易位可以累及ABL1(伙伴基因并非BCR)、ABL2、PDGFRB、NTRK3、TYK2、CSF1R、JAK2等,形成多种融合基因。

(4)IKZF1和CDKN2A/B缺失发生率较高。

BCR-ABL1样ALL的筛查流程建议见图1。

2. 伴21号染色体内部扩增(with intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21)的B-ALL:

(1)第21号染色体部分扩增(采用RUNX1探针,FISH方法可发现5个或5个以上的基因拷贝,或中期分裂细胞的一条染色体上有 ≥ 3 拷贝)。

(2)占儿童ALL的2%,成人少见。

(3)低白细胞计数。

(4)预后差,建议强化疗。

3. ETP-ALL:

(1)CD7阳性,CD1a和CD8阴性。

(2)cCD3阳性(膜CD3阳性罕见),CD2和(或)

CD4可以阳性。CD5一般阴性,或阳性率 $< 75\%$ 。

(3)髓系/干细胞抗原CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b或CD65一个或多个阳性;MPO阴性。

(4)常伴有髓系白血病相关基因突变:FLT3、NRAS/KRAS、DNMT3A、IDH1和IDH2等。

(5)T-ALL常见的突变,如NOTCH1、CDKN1/2不常见。

第二部分 成人ALL的治疗

患者一经确诊应尽快开始治疗,应根据疾病分型采用合适的治疗方案、策略。

ALL的治疗分为诱导治疗(部分病例需要预处理)、缓解后的巩固强化治疗、维持治疗等几个阶段及髓外白血病[主要是中枢神经系统白血病(CNSL)]的预防和治疗。

一、Ph⁺-ALL的治疗

(一)诱导治疗

1. 治疗原则:年轻成人和青少年患者(< 40 岁,AYA):①临床试验;②儿童特点联合化疗方案(优先选择);③多药联合化疗方案。

成年患者(≥ 40 岁):① < 60 岁的患者,可以入组临床试验,或采用多药联合化疗;② ≥ 60 岁者,可

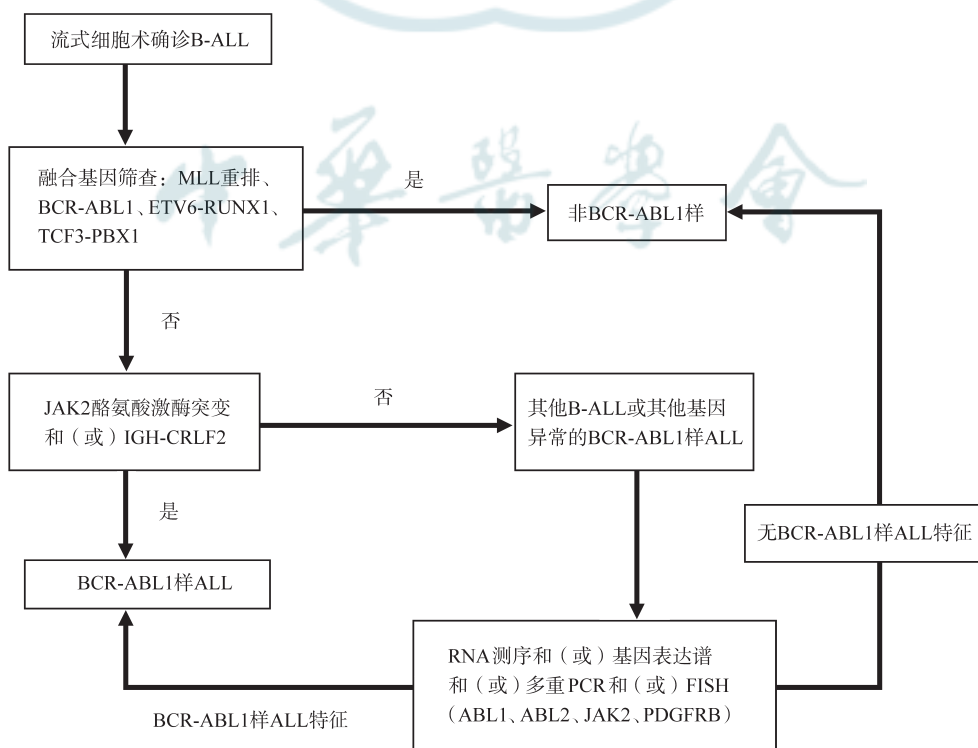


图1 BCR-ABL1样急性淋巴细胞白血病(ALL)的筛查流程图(Herold T. Curr Oncol Rep, 2017, 19: 31)



以入组临床试验,或采用多药化疗,或长春碱类、糖皮质激素方案诱导治疗^[8-19]。

临床试验:如常规、前瞻性系统治疗方案;CD20阳性的B-ALL患者可以采用化疗联合抗CD20单克隆抗体的治疗方案;其他有科学依据的探索性研究方案等。

2. 治疗方案:一般以4周方案为基础。年轻成人和非老年ALL至少应予长春新碱(VCR)或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物[如柔红霉素(DNR)、去甲氧柔红霉素(IDA)、阿霉素、米托蒽醌等]、糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)为基础的方案(如VDP、VIP)诱导治疗。

推荐采用VDP联合门冬酰胺酶(ASP:大肠杆菌或欧文氏菌来源,或培门冬酰胺酶)[可再联合环磷酰胺(CTX)]组成的VD(C)LP方案,鼓励开展临床研究。也可以采用Hyper-CVAD方案。

蒽环/蒽醌类药物:可以连续应用(连续2~3 d,第1、3周;或仅第1周用药);也可以每周用药1次(每周的第1天)。

用药参考剂量:DNR 30~45 mg·m⁻²·d⁻¹、IDA 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹、米托蒽醌(Mitox) 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹。

3. 注意事项:

(1)预处理:WBC≥30×10⁹/L,或肝、脾、淋巴结肿大明显;或有发生肿瘤溶解特征(生化检查等结果)的患者进行预处理,以防止肿瘤溶解综合征的发生。

预处理方案:糖皮质激素(如泼尼松或地塞米松等,按泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服或静脉应用,连续3~5 d)。可以联合应用CTX(200 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,连续3~5 d)。

(2)单次应用CTX剂量较大时(超过1 g)可以予美司钠解救。

(3)诱导治疗第14天复查骨髓,根据骨髓情况(增生程度、原始细胞比例等)、血常规及并发症情况调整第3周的治疗(是否需要继续用DNR和CTX)。

一般于诱导治疗第28(+7)天评估疗效,包括骨髓形态学和微小残留病(minimal/measurable residual disease,MRD)水平,未能达CR/血细胞未完全恢复的CR(CRi)的患者进入挽救治疗。

(4)尽早开始腰椎穿刺(腰穿)、鞘内注射(鞘注),预防CNSL(可在血小板计数达安全水平、外周血没有原始细胞时进行)。

(5)60岁以上的老年患者根据体能状态评估可以采用长春碱类、糖皮质激素,或长春碱类、糖皮质激素联合巯嘌呤(6-MP)、甲氨蝶呤(MTX)的低强度治疗方案。也可以应用长春碱类、蒽环类药物、CTX、ASP、糖皮质激素等药物的多药化疗方案(中高强度治疗),酌情调整药物剂量。

体能状态较差、伴严重感染(不适合常规治疗)的非老年患者也可以采用低强度治疗方案,情况好转后再调整治疗。

(二)CR后的治疗

1. 治疗原则:年轻成人和青少年患者:①继续多药联合化疗(尤其是MRD阴性者);②异基因造血干细胞移植(allo-HSCT:诊断时高白细胞计数、伴预后不良遗传学异常的B-ALL,T-ALL)。

成年患者:①<60岁的患者,继续多药联合化疗(尤其是MRD阴性者);或考虑allo-HSCT(尤其是诊断时高白细胞计数、伴预后不良遗传学异常的B-ALL,T-ALL)。②≥60岁体能状态好的患者可采用多药联合化疗,伴不良预后因素者可考虑减低剂量预处理的allo-HSCT;不适合强烈治疗者(高龄、体能状态较差、严重脏器并发症等)可考虑低强度化疗^[20-23]。

各年龄组诱导缓解后MRD阳性的B-ALL患者可以采用CD19/CD3双抗(Blinatumomab,贝林妥欧单抗)清除残留病细胞后行allo-HSCT,或直接行allo-HSCT;也可以进行探索性研究。

2. 治疗方案:缓解后强烈的巩固治疗可清除残存的白血病细胞、提高疗效,但是巩固治疗方案在不同的研究组、不同的人群并不相同。一般应给予多疗程的治疗,药物组合包括诱导治疗使用的药物(如长春碱类药物、蒽环类药物、糖皮质激素等)、MTX、Ara-C、6-MP、ASP等。缓解后治疗可以包括1~2个疗程再诱导方案(如VDLP方案),MTX和Ara-C为基础的方案各2~4个疗程。

在整个治疗过程中应强调参考儿童ALL方案的设计,强调非骨髓抑制性药物的应用(包括糖皮质激素、长春碱类、ASP)。

(1)一般应含有MTX方案:主要为大剂量MTX(HD-MTX)1~5 g/m²(T-ALL可以5 g/m²)。应用HD-MTX时应进行血清MTX浓度监测,甲酰四氢叶酸钙的解救治疗,至血清MTX浓度<0.1 μmol/L(或低于0.25 μmol/L,或根据本单位的界值决定)时结合临床症状停止解救(不能及时获取MTX浓度时,应关注血清肌酐的变化和黏膜损伤情况)。

(2)含有Ara-C为基础的方案。Ara-C可以为标准剂量、分段应用(如CTX、Ara-C、6-MP为基础的CAM方案),或中大剂量Ara-C为基础的方案。

(3)继续应用ASP,与其他药物(如MTX、Ara-C等)组成联合方案。

(4)缓解后6个月左右参考诱导治疗方案(VDLP)予再诱导强化一次。

(5)造血干细胞移植:考虑allo-HSCT的患者应在一定的巩固强化治疗后尽快移植。无合适供者的预后不良组患者(尤其是MRD持续阴性者)、预后良好组患者(MRD阴性者)可以考虑在充分的巩固强化治疗后进行自体造血干细胞移植(auto-HSCT),auto-HSCT后应继续予一定的维持治疗。

无移植条件的患者、持续属于预后良好组的患者可以按计划巩固强化治疗。

(6)老年患者可以适当调整治疗强度(如降低Ara-C、MTX、ASP等的用量)。

3. 注意事项:为减少复发、提高生存率,诱导治疗结束后应尽快开始缓解后的巩固强化治疗(诱导缓解治疗和缓解后治疗不要有过长的间歇期)。

应根据患者的危险度分组情况和MRD水平判断(详见MRD监测部分)是否需要行allo-HSCT,并需积极寻找供者。

(三)维持治疗

ALL患者强调维持治疗,基本方案:6-MP 60~75 mg/m²每日1次,MTX 15~20 mg/m²每周1次。

注意事项:①6-MP晚上用药效果较好。可以用硫鸟嘌呤(6-TG)替代6-MP。维持治疗期间应注意监测血常规和肝功能,调整用药剂量。②维持治疗既可以在完成巩固强化治疗之后单独连续使用,也可与强化巩固方案交替序贯进行。③自取得CR后总的治疗周期至少2年。

(四)特殊类型ALL的治疗

1. ETP-ALL的治疗:目前的经验证明采用ALL的传统诱导治疗方案(如VDCLP等)治疗ETP-ALL的CR率低、缓解质量差(MRD偏高);单纯化疗的长期生存率低。诱导治疗疗效不理想的患者应及时调整含Ara-C的方案治疗(或其他试验性研究方案),取得CR后尽快行allo-HSCT^[24-28]。

2. BCR-ABL1样ALL的治疗:BCR-ABL1样ALL的重要特点是存在涉及BCR-ABL1外的其他酪氨酸激酶的易位(形成多种融合基因)、CRLF2易位和(或)JAK-STAT信号通路基因突变。

可以根据不同的分子学特点联合相应的靶向

药物治疗,如涉及ABL系列融合基因的患者可以联合达沙替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗;涉及JAK2家族或JAK-STAT通路异常的患者可以联合JAK2抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)治疗。用药方法可以参考Ph⁺-ALL中TKI的使用方法^[23]。

BCR-ABL1样ALL预后较差,应及早行allo-HSCT。

Ph⁻-ALL推荐治疗方案:

1. 优先推荐方案(AYA患者):

(1) CALGB 10403 方案:Stock W. Blood, 2019, 133(14):1548-1559.

(2) COG AALL0232 方案:Larsen EC. J Clin Oncol, 2016, 34:2380-2388.

(3) DFCI- ALL Consortium Protocol 00- 01: Vrooman LM. J Clin Oncol, 2013, 31:1202-1210.

2. 一般推荐方案(非老年ALL):

(1) 中国成人急性淋巴细胞白血病协作组(CALLG)—CALLG-2008治疗方案。

(2) GRAALL- 2005 方案:Huguet F. J Clin Oncol, 2018, 36:2514-2523.

(3) Hyper-CVAD 方案(MDACC): Kantarjian H. Cancer, 2004, 101: 2788-2801.

(4) CALGB8811 方案:Larson RA. Blood, 1995, 85(8): 2025-2037.

(5) MRC UKALLXII/ECOG E2993: Rowe JM. Blood, 2005, 106: 3760-3767.

(6) NOPHO ALL2008 方案:Toft N. Leukemia, 2018, 32: 606-615.

(7) PETHEMA ALLOLD07 方案: Ribera JM. Leuk Res, 2016, 41: 12-20.

(8) JALSG-ALL202-O 方案:Sakura T. Leukemia, 2018, 32:626-632.

3. 老年ALL推荐方案:

(1)低强度方案:长春碱类+泼尼松;或长春碱类、泼尼松、硫嘌呤、甲氨蝶呤(POMP方案)。

(2)中等强度方案:

GRAALL: Gokbuget N. Blood, 2012, 120(21): 1493.

改良的DFCI老年ALL方案: Martell MP. Br J Haematol, 2013, 163: 458-464.

Mini-CVAD方案±CD22抗体偶联药物(Inotuzumab ozogamicin, IO): Kantarjian H. Lancet Oncol, 2018, 19: 240-248.



(3) 高强度方案:

Hyper-CVAD 方案(Ara-C 剂量减为 1 g/m^2): Kantarjian H. Cancer, 2004, 101: 2788-2801.

CALGB9111 方案: Larson RA. Blood, 1998, 92 (5): 1556-1564.

二、Ph⁺-ALL 的治疗

(一) 非老年(年龄 < 60 岁, 包括 < 40 岁和 ≥ 40 岁的患者) Ph⁺-ALL 的治疗^[29-34]

1. 诱导治疗:

(1) 治疗原则: ① 临床试验。② 多药化疗+TKI 治疗。③ TKI+糖皮质激素±长春碱类。

(2) 治疗方案: 诱导化疗和 Ph⁻-ALL 一样, 建议予 VCR 或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物、糖皮质激素为基础的方案(如 VDP)诱导治疗, 可以联合 CTX (组成 VDCP 方案); 鼓励进行临床研究。

一旦融合基因筛查(PCR 方法)或染色体核型/FISH 证实为 Ph/BCR-ABL1 阳性 ALL (应明确转录本类型——P210、P190 或少见类型转录本) 则进入 Ph⁺-ALL 治疗流程, 不再应用 ASP。自确诊之日起即加用(或根据方案设计尽早开始) TKI, 推荐药物及剂量: 达沙替尼 $100 \sim 140 \text{ mg/d}$ 、伊马替尼 $400 \sim 800 \text{ mg/d}$ 等; 优先推荐 TKI 持续应用的用药方式。对粒细胞缺乏(尤其是中性粒细胞绝对值 $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$) 持续时间较长(超过 1 周)、出现感染发热等并发症时, 可以临时停用 TKI, 以减少患者感染风险。

(3) 注意事项: 诱导治疗第 14 天复查骨髓, 根据骨髓(造血恢复情况和原始细胞比例)和血常规调整第 3 周的治疗。诱导治疗第 28(+7) 天评估疗效, 复查骨髓形态学、细胞遗传学(诊断时有异常者)、BCR-ABL1 融合基因定量及流式细胞术检测的 MRD。有干细胞移植条件者, 行 HLA 配型、积极寻找供者。

诱导治疗也可以在保证 TKI 用药的前提下适当降低化疗强度(如采用长春碱类药物、糖皮质激素联合 TKI 的方案), 以保证患者安全。尽早开始腰穿、鞘注。

2. CR 后的治疗: Ph⁺-ALL 的缓解后治疗原则上参考一般 Ph⁻-ALL 的治疗(但可以不再使用 ASP), 应保证 TKI 的用药(TKI 优先推荐持续应用, 至维持治疗结束); 无条件应用 TKI 或多种 TKI 不耐受的患者按一般 Ph⁻-ALL 的方案治疗。非老年 Ph⁺-ALL 的缓解后化疗强度应有一定的保证(基本同 Ph⁻-ALL)。

(1) 有合适供者的患者建议选择 allo-HSCT, 合并其他不良预后因素者优先选择 allo-HSCT (如出现 ABL1 激酶突变、流式细胞术检测的 MRD 持续阳性或融合基因定量持续达不到主要分子学缓解、MRD 指标呈上升趋势)。移植后继续用 TKI 维持治疗(使用时间为 1~2 年)。

MRD 阳性的 Ph⁺-ALL 患者可以采用 CD19/CD3 双抗(Blinatumomab, 贝林妥欧单抗)±TKI 清除残留病细胞后行 allo-HSCT, 或直接行 allo-HSCT; 也可以进行探索性研究。

(2) 无合适供者的患者, 按计划继续多药化疗+TKI 治疗。

BCR-ABL1 融合基因转阴性者(尤其是 3~6 个月内转阴性者), 可以考虑 auto-HSCT, 移植后予 TKI 维持治疗。

(3) 治疗过程中应定期监测 BCR-ABL1 融合基因水平(推荐定量检测)和 MRD(流式细胞术), MRD 出现波动者应及时进行 allo-HSCT。

(4) CNSL 的预防治疗参考 Ph⁻-ALL 患者。

3. 维持治疗:

(1) 可以应用 TKI 治疗者, 采用 TKI 为基础的维持治疗(可以联合 VCR、糖皮质激素, 或 6-MP 和 MTX, 或干扰素), 至 CR 后至少 2 年。

(2) 不能坚持 TKI 治疗者, 采用干扰素(可以联合 VCR、糖皮质激素)维持治疗, 300 万 U/次, 隔日 1 次, 缓解后至少治疗 2 年。或参考 Ph⁻-ALL 进行维持治疗。

(二) 老年 Ph⁺-ALL (年龄 ≥ 60 岁) 的治疗

老年 Ph⁺-ALL 的治疗原则以 TKI 为基础, 化疗参考老年 Ph⁻-ALL。TKI 优先推荐持续应用, 至维持治疗结束^[35-36]。

1. 诱导治疗:

(1) 临床试验。

(2) 低强度治疗: TKI+糖皮质激素±长春碱类。

(3) 中等强度治疗: TKI+多药化疗(如 EWALL 方案、CALGB10701 方案)。

(4) 高强度治疗: TKI+Hyper-CVAD 方案(Ara-C 剂量减为 1 g/m^2)。

2. CR 后的治疗: 继续 TKI+糖皮质激素, 或 TKI+化疗巩固(可以参考上述方案的缓解后治疗)。

有移植意愿、合适供者的患者(尤其是伴有其他预后不良因素者)可以选择 allo-HSCT。

3. 维持治疗: 基本和年轻患者相同, 采用 TKI 为基础的维持治疗。



推荐治疗方案:

(1) EsPhALL 方案: Biondi A. Lancet Haematol, 2018, 5: e641-652.

(2) Hyper-CVAD 方案联合达沙替尼或伊马替尼:

Thomas DA. Blood, 2004, 103: 4396-4407.

Ravandi F. Blood, 2010, 116(12):2070-2077.

(3) Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00 方案: Bassan R. J Clin Oncol, 2010, 28:3644.

(4) JALSG-ALL202-O 方案: Sakura T. Leukemia, 2018, 32:626-632.

(5) GIMEMA LAL0201-B 方案: Vignetti M. Blood, 2007, 109:367.

(6) GMALL 06/99 和 07/03 方案: Wassmann B. Blood, 2006, 108:1469.

(7) EWALL 方案(老年 Ph⁺ ALL): Rousselot P. Blood, 2016, 128(6):774-782.

三、CNSL 的诊断、预防和治疗

CNSL 是急性白血病(尤其是 ALL)复发的主要根源之一,严重影响 ALL 的疗效。诊断时有神经系统症状者应先进行头颅影像学检查(CT 或 MRI 检查),排除出血或占位性病变后再考虑腰穿,无神经系统症状者按计划进行 CNSL 的预防。有条件的医疗机构应尽可能采用流式细胞术进行脑脊液检测^[37-39]。

(一) CNSL 状态分类

CNS-1: 白细胞分类无原始淋巴细胞(不考虑脑脊液白细胞计数)。

CNS-2: 脑脊液白细胞计数 < 5 个/ml, 可见原始淋巴细胞。

CNS-3: 脑脊液白细胞计数 ≥ 5 个/ml, 可见原始淋巴细胞。

(二) CNSL 诊断标准

目前 CNSL 尚无统一诊断标准。1985 年讨论关于 ALL 预后差的危险因素时, 提出 CNSL 下列诊断标准: 脑脊液白细胞计数 ≥ 0.005 × 10⁹/L (5 个/ml), 离心标本证明细胞为原始细胞者, 即可诊断 CNSL。

流式细胞术检测脑脊液在 CNSL 中的诊断意义尚无一致意见, 但出现阳性应按 CNSL 对待^[40]。

(三) CNSL 的预防

任何类型的成人 ALL 均应强调 CNSL 的早期预防。预防措施包括: ①鞘内化疗; ②放射治疗; ③大剂量全身化疗; ④多种措施联合应用。

1. 鞘内化疗: 鞘内化疗是预防 CNSL 的主要措施。诱导治疗过程中没有中枢神经系统症状者可以在血细胞计数达安全水平后行腰穿、鞘注。鞘内注射主要用药包括: 地塞米松、MTX、Ara-C。常用剂量为 MTX 10 ~ 15 mg/次、Ara-C 30 ~ 50 mg/次、地塞米松 5 ~ 10 mg/次, 三联(或两联)用药。

巩固强化治疗中也应进行积极的 CNSL 预防, 主要是腰穿、鞘注(鞘注次数一般应达 6 次以上, 高危组患者可达 12 次以上), 鞘注频率一般不超过 2 次/周。

2. 预防性头颅放疗: 目前已较少采用预防性头颅放疗。18 岁以上的高危组患者或 40 岁以上(不考虑造血干细胞移植)的患者可考虑预防性头颅放疗, 放疗一般在缓解后的巩固化疗期或维持治疗时进行。预防性照射部位一般为单纯头颅, 总剂量 1800 ~ 2000 cGy, 分次完成。

(四) CNSL 的治疗

确诊 CNSL 的 ALL 患者, 尤其是症状和体征明显者, 建议先行腰穿、鞘注, 每周 2 次, 直至脑脊液正常; 以后每周 1 次 × 4 ~ 6 周。

也可以在鞘注化疗药物至脑脊液白细胞计数正常、症状体征好转后再行放疗(头颅+脊髓放疗)。建议头颅放疗剂量 2000 ~ 2400 cGy、脊髓放疗剂量 1800 ~ 2000 cGy, 分次完成。进行过预防性头颅放疗的患者原则上不进行二次放疗。

四、难治复发 ALL 的治疗

(一) 难治复发 Ph⁻-ALL

难治复发 Ph⁻-ALL 的治疗目前无统一意见, 可以选择的方案如下^[41-43]。

1. 临床试验: 如新药临床试验, 各种靶点的 CAR-T 细胞治疗(如靶向 CD19、CD22、CD20 的单靶点或双靶点 CAR-T 细胞治疗 B-ALL, 靶向 CD7 的 CAR-T 细胞治疗 T-ALL 等)及研究者发起的临床研究(如 CD38 单抗治疗 CD38 阳性的 ALL, 西达本胺为基础的 T-ALL 方案, BCL-2 抑制剂的应用等)^[44-49]。

2. 难治复发 B-ALL 可以考虑 CD19/CD3 双抗(Blinatumomab, 贝林妥欧单抗)、CD22 抗体偶联药物(IO)为基础的挽救治疗。

3. CD20 阳性 B-ALL 患者可以联合 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)治疗(如 MopAD 方案)。

4. 强化的 Hyper-CVAD 方案。

5. 中大剂量 Ara-C 为主的联合化疗方案(如氟达拉滨联合 Ara-C 方案)。



6. 其他联合化疗方案(如Vp16、异环磷酰胺、米托蒽醌方案)。

7. T-ALL 可以采用奈拉滨(Nelarabine)单药或奈拉滨为基础的治疗。

(二)难治复发Ph⁺-ALL

1. 临床试验:如新药临床试验,各种靶点的CAR-T细胞治疗(如靶向CD19、CD22、CD20的单靶点或双靶点CAR-T细胞等)及研究者发起的临床研究(如BCL-2抑制剂的的应用等)等。

2. 规范应用TKI为基础的治疗中复发、难治的患者:以ABL1激酶区突变结果、前期用药情况为依据,选择合适的TKI药物。可以继续联合化疗(参考初诊患者的诱导治疗方案)。

3. CD19/CD3双抗、CD22抗体偶联药物为基础的挽救治疗。

4. 无敏感TKI选择的患者可以采用复发难治Ph⁻-ALL的治疗方案。

无论是Ph⁻-ALL还是Ph⁺-ALL,在挽救治疗的同时即应考虑造血干细胞移植,及时寻找供者,尽快实施allo-HSCT。

推荐化疗方案:

1. MopAD 方案:Kadia TM. Am J Hematol, 2015, 90(2): 120-124.

2. Augmented Hyper- CVAD: Fader S. Clin Lymph, Myeloma & Leuk, 2011, 11(1): 54-59.

3. Nelarabine, etoposide, cyclophosphamide 治疗复发 T-ALL: Commander LA. Br J Haematol, 2010, 150: 345-351.

第三部分 ALL 治疗反应定义、监测和随访

一、ALL 治疗反应的定义

1. 骨髓和外周血疗效标准:

(1)CR:①外周血无原始细胞,无髓外白血病;②骨髓三系造血恢复,原始细胞<5%;③中性粒细胞绝对计数(ANC)>1.0×10⁹/L;④PLT>100×10⁹/L;⑤4周内无复发。

(2)CRi:PLT≤100×10⁹/L和(或)ANC≤1.0×10⁹/L。其他应满足CR的标准。

总反应率(ORR)=CR+CRi。

(3)难治性疾病:诱导治疗结束(一般指4周方案或Hyper-CVAD方案)未能取得CR/CRi。

(4)疾病进展(PD):外周血或骨髓原始细胞绝

对数增加25%,或出现髓外疾病。

(5)疾病复发:已取得CR的患者外周血或骨髓又出现原始细胞(比例>5%),或出现髓外疾病。

2. CNSL 的治疗反应:

(1)CNS缓解:CNS-2或CNS-3患者取得CNS-1状态。

(2)CNS复发:发生CNS-3状态或出现CNSL的临床症状(如面神经麻痹、脑/眼受累,或下丘脑综合征的表现)。

3. 纵隔疾病的治疗反应:纵隔疾病的疗效判断依靠胸部CT和(或)PET-CT。

(1)CR:CT检查纵隔肿块完全消失;或PET阴性。

(2)部分缓解(PR):肿大的纵隔最大垂直直径的乘积(SPD)缩小50%以上。

(3)PD:SPD增加25%以上。

(4)未缓解(NR):不满足PR或PD

(5)复发:取得CR的患者又出现纵隔肿大。

二、MRD的监测和完成治疗后的随访

1. ALL 整个治疗期间应强调规范的MRD监测,并根据监测结果进行动态的危险度分层和治疗方案调整^[50-52]。

(1)早期:诱导治疗期间(第14天)和(或)结束时(第28天左右)。

(2)缓解后定期监测:应保证治疗第12~16、18~22周的MRD监测。

诱导治疗结束、治疗第3个月(第12~16周)、6个月(第18~22周)流式细胞术检测的MRD阴性或<10⁻⁴可认为治疗结果满意。MRD检测可用于预后评估和危险度、治疗策略的调整;缓解后MRD水平持续较高或治疗过程中MRD由阴性转为阳性的患者具有较高的复发风险(危险度应上调),缓解后治疗应进行调整(如allo-HSCT)。

2. MRD 的监测方法:

(1)经典的MRD检测技术:①IgH、TCR定量PCR检测(DNA水平);②4~6色流式细胞术检测MRD;③融合基因转录本的实时定量PCR(如BCR-ABL1)检测。

(2)新的高通量MRD检测技术:①基于EuroFlow ≥8色二代流式细胞术检测MRD;②IgH、TCR高通量测序。

3. Ph⁺-ALL 疾病反复时应注意进行ABL1激酶区突变的分析。

4. 完成巩固强化治疗后的随访检查:

(1) 第 1 年(每 1~2 个月 1 次):体格检查、血常规、肝功能(尤其是服用 6-MP 的患者)。

(2) 第 2 年(每 3~6 个月 1 次):同第 1 年。

(3) 第 3 年及以后(每 6~12 个月 1 次或根据病情需要。一般至诊断后 5 年可以停止复查):体格检查、血常规。

每个复查随访的时间点均应包括骨髓形态学和 MRD(流式细胞术 MRD 和/或特异融合基因定量)的检测。

(执笔:秘营昌、王迎)

参与指南讨论的专家(讨论专家排名不分先后):中国医学科学院血液病医院(王建祥、邱录贵、秘营昌、王迎);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、贡铁军);吉林大学第一医院(高素君);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);大连大学附属中山医院(方美云);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁);北京大学第一医院(任汉云);解放军总医院(高春记);北京博仁医院(吴彤);中国医学科学院北京协和医院(周道斌);北京大学人民医院(黄晓军、江倩);山西医科大学第二医院(杨林花);河北医科大学第二医院(罗建民);西北大学附属医院(陈协群);空军军医大学附属唐都医院(刘利);联勤保障部队第九四〇医院(白海);青海省人民医院(李文倩);新疆医科大学第一附属医院(江明);山东省立医院(王欣);山东大学齐鲁医院(纪春岩);上海交通大学医学院附属瑞金医院(李军民);海军军医大学长海医院(杨建民);上海交通大学附属第一人民医院(宋献民);同济大学附属同济医院(梁爱斌);南京医科大学第一附属医院(李建勇);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);浙江大学医学院附属第一医院(黄河、金洁);安徽省立医院(孙自敏);南昌大学第一附属医院(李菲);福建医科大学附属协和医院(胡建达);厦门大学附属第一医院(徐兵);河南省肿瘤医院(宋永平);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰);南方医科大学南方医院(刘启发);广东省人民医院(杜欣);南方医科大学珠江医院(李玉华);深圳市第二人民医院(杜新);海南省人民医院(姚红霞);四川大学华西医院(刘霆);陆军军医大学西南医院(陈洁平);陆军军医大学附属新桥医院(张曦);贵州医科大学附属医院(王季石);广西医科大学第一附属医院(赖永榕)

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Lymphoblastic Leukemia (2021 Version 1.0). <http://www.nccn.org>.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [4] Haferlach T, Kern W, Schnittger S, et al. Modern diagnostics in acute leukemias[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56(2):223-

234. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.008.
- [5] Mi JQ, Wang X, Yao Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (II): prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1091 cases[J]. Leukemia, 2012, 26(7): 1507-1516. DOI: 10.1038/leu.2012.23.
- [6] Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study[J]. Blood, 2002, 99(3): 863-871. DOI: 10.1182/blood.v99.3.863.
- [7] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993 [J]. Blood, 2005, 106(12):3760-3767. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1623.
- [8] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(6):911-918. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6916.
- [9] Barry E, DeAngelo DJ, Neuberger D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(7):813-819. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.6397.
- [10] DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2015, 29(3): 526-534. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
- [11] Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2018, 32(3):606-615. DOI: 10.1038/leu.2017.265.
- [12] Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24):2514-2523. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8192.
- [13] Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol [J]. Blood, 2006, 107(2):473-479. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1754.
- [14] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. Cancer, 2004, 101(12):2788-2801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
- [15] Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15):1595-1604. DOI: 10.1200/



- JCO.2013.52.2425.
- [16] Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24):2514-2523. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8192.
 - [17] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 [J]. Blood, 2019, 133 (14): 1548-1559. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
 - [18] 赵那力, 魏辉, 林冬, 等. 成人Ph阴性急性淋巴细胞白血病的优化治疗[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(10): 873-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.001.
 - [19] 王婧, 江滨, 刘开彦, 等. 2000-2013年成人急性淋巴细胞白血病患者疗效单中心分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 726-732. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.002.
 - [20] Willemze R, Labar B. Post-remission treatment for adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: is there a role for autologous stem cell transplantation?[J]. Semin Hematol, 2007, 44(4): 267-273. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.08.004.
 - [21] Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial[J]. Haematologica, 2005, 90(10):1346-1356.
 - [22] Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (1):16- 24. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8312.
 - [23] Chiaretti S, Messina M, Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat?[J]. Cancer, 2019, 125(2):194-204. DOI: 10.1002/encr.31848.
 - [24] Abaza Y, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma [J]. Am J Hematol, 2018, 93(1):91-99. DOI: 10.1002/ajh.24947.
 - [25] Jain N, Lamb AV, O'Brien S, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype[J]. Blood, 2016, 127(15): 1863-1869. DOI: 10.1182/blood-2015-08-661702.
 - [26] Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(2):e80-86. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00254-9.
 - [27] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. 成人早期前体T细胞急性淋巴细胞白血病的临床特征和预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (12): 977- 982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2018.12.002.
 - [28] Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol [J]. Br J Haematol, 2013, 163 (4):458-464. DOI: 10.1111/bjh.12561.
 - [29] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (22): 3644- 3652. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
 - [30] Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol [J]. Blood, 2007, 109 (9):3676- 3678. DOI: 10.1182/blood-2006-10-052746.
 - [31] Malagola M, Papayannidis C, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph + acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives [J]. Ann Hematol, 2016, 95 (5):681- 693. DOI: 10.1007/s00277-016-2617-y.
 - [32] Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis [J]. Cancer, 2016, 122(23):3650-3656. DOI: 10.1002/encr.30231.
 - [33] Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. Eur J Cancer, 2018, 96:73-81. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.
 - [34] Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Cancer, 2016, 122(19): 2941-2951. DOI: 10.1002/encr.30130.
 - [35] Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) [J]. Cancer, 2007, 109(10):2068-2076. DOI: 10.1002/encr.22631.
 - [36] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. Blood, 2016, 128 (6):774- 782. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
 - [37] Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (2):184-188. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.096.



- [38] Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2002, 94(3):773-779. DOI: 10.1002/cncr.10265.
- [39] Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis [J]. Cancer, 2006, 106(12):2540-2546. DOI: 10.1002/cncr.21948.
- [40] Gong X, Lin D, Wang H, et al. Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid in adult patients with acute lymphoblastic leukemia during follow-up [J]. Eur J Haematol, 2018, 100(3):279-285. DOI: 10.1111/ejh.13011.
- [41] Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group [J]. Haematologica, 2010, 95(4):589-596. DOI: 10.3324/haematol.2009.014274.
- [42] Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(1):54-59. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.007.
- [43] Saltman D, Barlev A, Seshagiri D, et al. Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians [J]. BMC Cancer, 2015, 15:771. DOI: 10.1186/s12885-015-1745-4.
- [44] Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(2):106-118. DOI: 10.1007/s11899-019-00503-1.
- [45] Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2):240-248. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30011-1.
- [46] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Leukemia, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- [47] Pan J, Niu Q, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2019, 33(12):2854-2866. DOI: 10.1038/s41375-019-0488-7.
- [48] Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. CRISPR/Cas9-Engineered Universal CD19/CD22 Dual-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(10):2764-2772. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3863.
- [49] Chen YH, Zhang X, Cheng YF, et al. Long-term follow-up of CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cytotherapy, 2020, 22(12):755-761. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.08.002.
- [50] van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies [J]. Blood, 2015, 125(26):3996-4009. DOI: 10.1182/blood-2015-03-580027.
- [51] 刘凯奇, 魏辉, 林冬, 等. 微小残留病在 Ph 染色体阴性急性 B 淋巴细胞白血病中的预后意义 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 724-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.004.
- [52] 李宗儒, 赵婷, 刘艳荣, 等. 微小残留病在高危 Ph 阴性急性 B 淋巴细胞白血病中的意义 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(7): 554-560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.004.

(收稿日期:2021-08-24)

(本文编辑:王叶青)

作者更正

由于本人疏忽,刊登于《中华血液学杂志》2021年第1期第21~26页“普乐沙福联合 G-CSF 在浆细胞疾病自体造血干细胞动员中的有效性及安全性”一文中第22页右栏第5行“普乐沙福:0.24 μg/kg”应为“普乐沙福:0.24 mg/kg”。特此更正。

作者:段文冰

