

第一章 急性淋巴性白血病 (ALL)

1. 一般注意事项 (1-65)

急性淋巴性白血病 (ALL) 是一种恶性克隆性干细胞疾病，特征是淋巴细胞在突变的各个阶段发生过度增殖及分化障碍及细胞凋亡缺失。这使得骨髓中的淋巴细胞过量生成，继而替代正常的造血干细胞，由此导致骨髓衰竭。ALL 最常发生于儿童时期，发生于成年阶段的急性白血病的比例约为 20%，每年的发生率约为十万分之一。和其他急性白血病一样，其患者经历的最为常见的症状包括疲劳、出血和反复感染。^(1,46)

长久以来，年龄被认为可能是 ALL 中最重要的预后因子。除儿童阶段和成年阶段 ALL 在预后方面巨大差异外，年龄对成年阶段的预后情况也具有至关重要的影响。另外，染色体组型的几种结构方

第一章 急性淋巴性白血病

面及数值方面的异常可提供重要的预后信息。结构性染色体变化与中度风险相关，如导致 ETV6/AML1 融合的 t(4;11) 发生 t(12;21) 易位，可能与高风险预后有关。这些异常最常出现于 B 细胞性白血病，而 T 细胞受体基因重排则与 T 细胞性 ALL 有关。高超二倍体作为一种数值性异常，与高风险相关，出现近半套染色体的患者的治疗前景差。诊断时，白细胞计数 (WBC) 是另一个重要的预后因子，几乎每项 ALL 研究均要报告其结果。临床研究中常采用的 B 细胞主观 WBC 阈值为 $30 \times 10^9/\text{L}$ ，T 细胞则为 $100 \times 10^9/\text{L}$ 。约 70%-75% 的成年 ALL 患者属于 B 细胞型，20%-25% 则属于 T 细胞型，另外成熟 B 细胞型 ALL 或 Burkitt 型 ALL (ALL-L3) 的比例 $<5\%$ 。基于恶性克隆生物学、早期治疗响应动力学、患者年

第一章 急性淋巴性白血病

龄和新的预后标志物，预后不同的 ALL 患者识别已导致采用各种风险分层疗法。
(3,11,12,27,30,51,52)

新近诊断的 ALL 患者的预后因子大致分为确诊患者，以及达到完全缓解时才出现显著症状且不同时间点的轻微后遗症（MRD）程度已确定的患者。MRD 的测量可反映疾病的生物学评估结果和个体患者的药代动力学和药效动力学评估结果，正在迅速成为 ALL 前瞻性研究的一线手段。血液病理学家必须对 MRD 进行评价，以确定是否需要额外的介入治疗，原因在于 MRD 始终是疾病进展和治疗响应方面最有用的临床指标。(5,34,51)

第一章 急性淋巴性白血病

成年 ALL 患者的预后因子 (12,51)	
因子	详细内容
诊断时	
年龄	年龄越大治疗结果越差 – 成年人中，尚无明确的年龄阈值。
当前 WBC	>30 x 10 ⁹ /L（B 细胞）， >100 x 10 ⁹ /L（T 细胞）。
免疫分型	成年患者中，T-ALL 的治疗结果可能优于 B-ALL CD20 表达与结果欠佳有关
细胞遗传学	差：t(9;22)、t(4;11)、t(8;14)、复杂染色体组型、亚二倍体/近三倍体； 较好：高超二倍体，del(9q)。
特定分子异常	JAK2 IKFZ1 PAX5
疗法响应	
类固醇关联	对类固醇的响应与响应性结果有明确的儿童 ALL 患者。在成年 ALL 患者中，这种关联的清晰程度和检测程度较差。
初始速度	初始响应迅速 – 4 周内出现 CR 预示着更好的结果。
响应	相关验证结果不一致。
最低残余在明疾病	在方案指定的各时间点上，与 MRD 之间存 确的关联和在数项研究中的结果： 16 周时出现 MRD – 极差； 快速清除和持续阴性 – 极有利。

第一章 急性淋巴性白血病

针对成年 ALL 患者的疗法大致包括诱导、巩固和中枢神经系统 (CNS) 预防。与儿童 ALL 患者治疗中的戏剧性进展不同 (超过 80% 的 5 年存活率)，成年 ALL 患者的治疗进展相对较慢，患者的长期无白血病存活率仅为约 40%-50%。虽然初始完整响应 (CR) 比例 – 目前的定义是基于形态学基础 (骨髓中总造血恢复的细胞比例 $<5\%$) – 过去的 30 年中，成年 ALL 患者的响应情况已有改善，一线治疗、根治治疗、多药物化疗后可达到 85%-90%，改善治疗结果的主要障碍仍然是首次完全缓解 (CR1) 后的高复发率。

(12,62)

对于 B 细胞型 ALL 和 T 细胞型 ALL 的治疗均由数个治疗阶段组成。强化诱导通常以长春花新碱、一种糖皮质激素 (去氢可的松或地皮质醇-后者效力更强

第一章 急性淋巴性白血病

并可穿过血脑屏障）和一种蒽环类药物（最常用的为道诺霉素或阿霉素）为基础，同时使用或不使用左旋天冬酰胺（通常为大肠杆菌左旋天冬酰胺或聚乙二醇化左旋天冬酰胺）。由于蒽环类药物在成年人中比在儿童中的用量更大，长期骨髓抑制较常见。已明确了诱导过程中获得最大收益时的蒽环类药物强度，而试图通过进一步强化改善治疗结果的研究未能显示更好的治疗结果。^(12,20,56) 由于观察到高 CR 比例，因此难以证明增加药物能够带来进一步的改善（包括环磷酰胺和阿糖胞苷），但在 T 细胞型 ALL 中例外，这两种药物似乎能够改善 CR 比例、无疾病存活率和总存活率。更好的支持性护理措施，包括在诱导缓解期间使用抗生素和生长因子可在老年 ALL 患者中降低死亡率并改善预后。

第一章 急性淋巴性白血病

在没有采用额外疗法时 – 属于巩固和维持或干细胞移植的持续性化疗 - 在首次缓解时，大部分患者最终仍会复发。不过最佳的缓解后疗法仍有争议。与在诱导缓解期间使用的药物相似的药物，再加上抗代谢物（叶酸拮抗剂、硫醇嘌呤或硫鸟嘌呤）是缓解后化疗的要素。环磷酰胺、大剂量阿糖胞苷和其他药物（包括局部异构酶-II 抑制剂（依托泊苷、替尼泊苷））也已添加。^(12,52)

2. 英国医学研究理事会成年患者白血病工作组和美国东部癌症临床研究合作组织 (MRC UKALL XII/ECOG) E2993 试验^(15,66)

第一章 急性淋巴性白血病

诱导：第 1 阶段（第 1 至 4 周）			
道诺霉素	60 mg/m ²	i.v.	d 1,8,15,22
长春花新碱	1.4 mg/m ²	i.v.	d 1,8,15,22
去氢可的松	60 mg/m ² d	p.o.	d 1-28
左旋天冬酰胺	10000 IU/d	i.v. 或 i.m.	d 17-28
叶酸拮抗剂	12.5 mg	i.th.	d 15

诱导：第 2 阶段（第 5 至 8 周）			
环磷酰胺	650 mg/m ²	i.v.	d 1,15,29
阿糖胞苷	75 mg/m ² d	i.v.（输注 1 小时）	d 1-4,8-11, 15-18,22-25
巯基嘌呤	6 mg/m ² d	p.o.	d 1-28
叶酸拮抗剂	12.5 mg	i.th.	d 1,8,15,22

如诊断时发现 CNS 白血病，每周给予叶酸拮抗剂（鞘内注射）直至脊髓液中不再存在母细胞。另外，第 2 阶段内同步给予 2400 cGy 颅脑照射和 1200 cGy 脊髓照射。对于上述 CNS 白血病患者，第 2 阶段内不再给予鞘内叶酸拮抗剂。

第一章 急性淋巴性白血病

达到完全缓解的患者继续进入研究的强化和缓解后巩固部分。诱导疗法后，安排所有年龄低于 50 岁且具有 HLA 相合同胞的患者接受异基因转移。所有其他患者随机安排其接受自体移植和标准巩固/维持疗法。

强化（3 个周期）			
叶酸拮抗剂*	3000 mg/m ²	i.v.	d 1,8,22
左旋天冬酰胺	10000 IU	p.o.	d 2,9,23

* 用标准亚叶酸抢救法。

巩固

第 1 周期			
阿糖胞苷	75 mg/m ² d	i.v.	d 1-5
依托泊苷	100 mg/m ² d	i.v.	d 1-5
长春花新碱	1.4 mg/m ²	i.v.	d 1,8,15,22
迪皮质醇	10 mg/m ² d	p.o.	d 1-28

第 2 和第 4 周期			
阿糖胞苷	75 mg/m ² d	i.v.	d 1-5
依托泊苷	100 mg/m ² d	i.v.	d 1-5

分别于第 1 周期后 4 周及第 3 周期后 8 周开始。

第一章 急性淋巴性白血病

达到完全缓解的患者继续进入研究的强化和缓解后巩固部分。诱导疗法后，安排所有年龄低于 50 岁且具有 HLA 相合同胞的患者接受异基因转移。所有其他患者随机安排其接受自体移植和标准巩固/维持疗法。

第 3 周期			
道诺霉素	25 mg/m ²	i.v.	d 1,8,15,22
环磷酰胺	650 mg/m ²	i.v.	d 29
阿糖胞苷	75 mg/m ² d	i.v.	d 1-34,38-41
硫鸟嘌呤	60 mg/m ² d	p.o.	d 29-42

于第 2 周期后 4 周开始。

维持			
长春花新碱	1.4 mg/m ²	i.v.	每 3 个月
去氢可的松	60 mg/m ² d	p.o.	d 1-5, 每 3 个月
硫醇嘌呤	75 mg/m ²	p.o.	每日
叶酸拮抗剂	20 mg/m ²	p.o. 或 i.v.	每周

自强化疗法开始后共维持 2.5 年。