

实用临床儿科疾病 诊治精要 (下)

黄春华等◎主编



实用临床儿科疾病诊治精要

(下)

黄春华等◎主编

吉林科学技术出版社

第十章 儿童白血病

第十章 儿童白血病

第一节 小儿急性淋巴细胞白血病

一、分型诊断

由于在 20 世纪 80 年代认识到白血病发病过程中的基因和表型变化对各类白血病的诊断与治疗具有重要意义,因此提出了白血病 MIC 分型。近 2 年急性白血病分子特征的研究取得了明显进展,尤其是对染色体易位形成融合基因,可以通过 PCR、FISH 技术加以检出。分子生物学技术是评价急性白血病的急性程度、克隆特性及分型的有效方法,从而提出了白血病 MICM 分型,即形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学特征。

(一)形态学分型

1976 年,FAB 协作组根据细胞大小、核浆比例、核仁数目、胞质特点,将 ALL 分为 L1、L2、L3 3 型,并沿用至今。ALL 国内诊断标准(1980 年 9 月在江苏省苏州市召开的全国白血病分类分型经验交流讨论会)分为 L1、L2、L3 3 型,特征见表 10-1。目前认为单一的形态学分型与预后无关。

表 10-1 急性淋巴细胞性白血病的 FAB 分型

	L1	L2	L3
细胞大小	小细胞为主,直径约 12 μ m	大细胞为主,直径>12 μ m,大小不一致	大细胞为主,大小较一致
核染色质	较粗,结构较一致	细而分散或粗而浓集,结构较不一致	如细点状,均匀一致
核型	规则,偶有凹陷及折叠	不规则,常见凹陷及折叠	较规则
核仁	小而不清楚,少或不见	清楚,1 个或多个	明显,1 个或多个,泡状
胞质量	少	不定,常较多	较多
胞质嗜碱	轻度或中度	不定,常有细胞深染	深蓝
胞质空泡	不定	不定	常明显

(二)免疫学分型

在血细胞分化和发育过程中,细胞膜、细胞质或细胞核可有一些特异性的标志抗原出现和消失,这些抗原现被统称为分化抗原群(CD),并以不同的数字表示不同的抗原,如 CD34 是干细胞标志性抗原,CD3 为所有 T 细胞的共同抗原,CD4、CD8、CD19 分别是辅助性 T 淋巴细胞、抑制性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞特异性抗原等。白血病发生时,由于细胞分化受阻于某个阶段,使带有该阶段标志性抗原的细胞的相对值或绝对值发生改变;同时,由于白血病细胞基因的异常,使抗原的表达与正常血细胞也不完全相同,可出现某些抗原的缺乏或过度表达、交叉表达 2 个系列的抗原或同时表达不同阶段的抗原,因此依据抗原的表达谱可以判断细胞来源及其分化程度,从免疫学的角度区分不同亚型的白血病。近年来,白血病细胞免疫特性的研究进展很快,特别是高度特异性单克隆抗体和流式细胞仪的应用,使得在临床实验室推广免疫学分型成为可能。免疫标志能够提供正常细胞在演变成恶性肿瘤过程中细胞基因及抗

原标志发生变化的信息。免疫学分型有助于精确地了解白血病细胞分型和分化发育阶段,从而有助于临床分型、鉴别诊断、判断预后、指导治疗等。

目前国际上有两大白血病分型研究组:一是 MIC 协作组,二是国际白血病欧洲协作组(EGIL),他们对 ALL 的分型进行了广泛的研究,明确了白血病细胞系列特定的抗原标志①B 细胞系:CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、SmIg、CyIg。②T 细胞系:CD1、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、TdT。

目前公认将 ALL 分为 2 大类 7 分法,即非 T-ALL 及 T-ALL2 大类。前者为 HLA-DR、CD19、CD10、CD20 阳性;后者为 CD7、CD5、CD2、CD3、CD4、CD1a 阳性。

1. T 细胞型急性淋巴细胞白血病(T-ALL) T-ALL 具有阳性的 T 淋巴细胞标志,如 CD1、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8 以及 TdT 等。分为 3 个亚型:早期 T 淋巴细胞型、中期 T 淋巴细胞型、成熟 T 淋巴细胞型。

2. B 细胞型急性淋巴细胞白血病(B-ALL) 根据其对 B 系特异的单克隆抗体标志反应表现又分为 4 个亚型:

(1)早期前 B 急性淋巴细胞白血病,又称“早期前 B I 型淋巴细胞白血病”,HLA-DR 及 CD19 和(或)CyCD22 阳性,其他 B 系标志阴性。

(2)普通型急性淋巴细胞白血病(C-ALL),又称“早期前 B II 型 ALL”(early pre B-ALL II),CD10 阳性,CyIg 和 SmIg 为阴性,其他 B 系标志 CD19、CyCD22 以及 HLA-DR 为阳性。

(3)前 B 型急性淋巴细胞白血病(pre B-ALL),CyIg 阳性,SmIg 阴性,其他 B 系标志 CD19、CD20、CD10、CyCD22 以及 HLA-DR 为阳性。

(4)成熟 B 型急性淋巴细胞白血病(B-ALL),SmIg 阳性,CyIg 阳性或阴性,其他 B 系标志 CD19、CyCD22、CD10、CD20 以及 HLA-DR 为阳性。

儿童 ALL 中常用的高度敏感的标记有 B 系的 CD19,T 系的 CD5、CD7,高度特异的有 B 系的 CD22、T 系的 CD3 等。

3. 伴有髓系标志的 ALL(My+-HALL) My+-ALL 具有淋巴系的形态学特征表现,伴有个别次要的髓系的特异抗原标志(CD13、CD33 或 CD14 等阳性),但以淋巴系特异的抗原表达为主。

ALL 免疫分型的临床意义为:①普通 B 细胞型:占儿童 ALL 的 65%左右,大多数患者起病年龄 1~9 岁,WBC 数低,预后好。②成熟细胞型:占儿童 ALL 的 1%~2%,其特征是细胞表面出现膜表面球蛋白,预后极差。③T-ALL 占儿童 ALL 的 10%~15%,多发生于年龄较大的男孩,以高细胞计数、纵隔肿块为特点,诊断时易合并中枢神经系统白血病,治疗效果较普通 B-ALL 差。

(三)细胞遗传学和分子生物学分型

ALL 的细胞遗传学异常分为染色体数目(倍体数目)和结构(染色体易位)的异常。细胞染色体增加(减少)的数目异常及易位、倒位、缺失等结构改变,引起基因的结构、表达异常。基因组异常在白血病发病中起关键作用,这些异常包括染色体易位、基因突变等。癌基因的表达和(或)抑癌基因的失活是细胞恶变的基础之一,并决定白血病特有的临床表现及预后。细胞遗传学的应用,可精确地评估预后,使得风险分组更趋向于反映疾病的本质,从而改善了治疗的疗效。

1. 染色体数目改变 几乎半数以上的 ALL 伴有染色体数目异常,而同时伴有染色体结构异常的更为常见。根据染色体数目的多少将 ALL 患者分为以下几类:

(1)低超二倍体(47~50 条):ALL 患者中低超二倍体占 10%~15%,形态学分型多为 L1 或 L2,免疫学分型为早前 B 型或前 B 型,与高超二倍体相比,出现染色体结构异常的频率显著增高。诊断时通常年龄偏大,白细胞计数增高,血清乳酸脱氢酶增高。原来认为该组患儿属于预后一般的类型,但近年来的预后有明显改善。

(2)高超二倍体(>50 条):25%~30%的儿童急淋患者属此类型,预后最好。形态学分型多为 L1、L2,免疫学分型多为早前 B 型,临床上起病年龄在 2~9 岁,白细胞计数低,对治疗反应好,90%的患儿无病生存超过 4 年。此类病例中,如出现+4、+10 及+17,则预后最佳;如出现+5 则预后不良。染色体>50 条的超二倍体 ALL 细胞 97%以上含有 3~4 条 21 号染色体,21 号染色体上有编码还原型四氢叶酸转运蛋白的拷贝基因,这种转运蛋白的高表达导致甲氨蝶呤的活性代谢产物多聚谷氨酰甲氨蝶呤在细胞内的高度累积,因此超二倍体细胞对基于甲氨蝶呤的化疗异常敏感。这类患者的预后非常好,5 年 EFS 为 75%~90%。少数核型为超二倍体的患儿预后不良,可能是由于同时伴有预后不良因素的结构异常,如 Ph 染色体等。

(3)亚二倍体(<46 条):亚二倍体在 ALL 中较少见,预后呈异质性。儿童患者伴有 45 条染色体的预后与超二倍体的相似,但有 33~34 条染色体和 28~33 条染色体的预后极差。近单倍体(23~29 条)患者临床上无明显高危特性,但预后差,其预后不良与患者年龄、白细胞计数、出现 Ph 染色体与否无关。

(4)假二倍体:它的染色体数目正常但伴有结构异常/临床表现为白细胞计数和乳酸脱氢酶(LDH)很高,常规化疗疗效差。若是 t(9;22)、t(4;11)或 t(8;14),易出现高度耐药,使强化治疗效果差。

(5)近三倍体和近四倍体:这 2 组类型的发生率很低。常见的染色体数目多在 82~94 条,以 21 号四体或五体多见。ALL-L2 型白血病细胞较多发生近三倍体或近四倍体,这种白血病细胞在形态学上常表现为染色质聚集、裂形核或 Reider 细胞,近四倍体的多为 T 细胞免疫表型,发生在年龄较大的儿童,因此治疗效果较差。

(6)伴有单一染色体缺失或增加的核型异常:ALL 伴+8 异常出现频率约为 5%,以 B 细胞性 ALL 多见;ALL 患者+8 染色体异常单独出现频率很小,而常与其他复杂染色体异常伴随出现;+8 患者预后不良;其他常累及的染色体为-20、+21、-7 等。

2. 染色体结构异常 染色体易位的分子或细胞遗传学证据见于 75%的儿童 ALL 患者,大多数染色体易位累及在正常造血调控中起重要作用的基因,如编码转录因子或酪氨酸激酶的基因,染色体易位可形成具有肿瘤特性的融合基因,也可使一些在细胞生长或凋亡过程中起重要作用的基因表达失控,从而干扰细胞增殖、分化、成熟与凋亡的正常调节途径。白血病相关的染色体易位造成蛋白激酶的癌基因活化,通常是转录因子。

(1)B-ALL 细胞遗传学及其临床特征

1)TEL-AML1 融合基因:t(12;21)(p13;q22)易位使 12 号染色体上的 TEL 基因与 21 号染色体上的 AML1 基因融合。虽然 t(12;21)的改变用常规的细胞遗传学方法检出率<0.001,但分子分析证实,TEL-AML1 融合基因实际上是小儿最常见的基因改变,发生在 25%的 B 系 ALL 病例。分子监测该融合基因具有重要的临床价值,因为它的存在提示预后较好。其表达是独立的预后较好的指标,与已知的前体细胞白血病预后好的因素,包括年龄、

白细胞计数和超二倍体不相关。应用常规化疗可达到良好的效果,4年无病生存率达90%。

2)BCR-ABL融合基因:费城染色体 $t(9;22)(q34;q11)$ 平衡易位是一个常见的血液病染色体改变,可见于95%的CML、1%~2%的AML、3%~5%的儿童ALL、15%~33%的成年人ALL。这种易位使9号染色体的长臂远端的ABL原癌基因转移至22号染色体BCR基因部位,形成BCR-ABL融合基因。Ph染色体是美国宾夕法尼亚大学Nowell等,于1960年发现并命名的,是首次关于人类肿瘤的特殊细胞遗传学描述。由于其易位交叉断裂点不同,形成不同的BCR-ABL融合转录本,从而形成不同分子质量的蛋白产物,即P210、P190、P230蛋白。P210主要发生于慢性粒细胞白血病(CML)以及50%的成年人ALL和极少数儿童ALL;P190则见于50%的成年人ALL和90%的儿童ALL;P230十分少见,仅见于慢性中性粒细胞白血病。bcr/abl蛋白可通过下列机制导致白血病的发生:持续增强的酪氨酸激酶活性;诱导抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,并促进凋亡前体蛋白Bad的磷酸化,也可通过ras依赖途径抑制细胞凋亡;诱导细胞黏附蛋白fak和paxilin磷酸化,改变细胞骨架结构,干扰细胞间的相互黏附作用,导致过多未成熟的细胞释放到外周血;作用于白细胞介素-3受体、干细胞受体等生长因子受体,干扰生长因子对细胞的增殖调控,引起细胞的过度增殖。

临床上Ph+ALL常发生于年长儿,且初发病时白细胞计数及幼稚细胞计数高,诊断时易发生中枢神经系统白血病。而且儿童Ph+ALL主要为B系ALL,其原始淋巴细胞经常共表达髓系抗原,但髓系表达与预后无显著相关性。

3)E2A-PBX1融合基因: $t(1;19)(q23;p13)$ 易位形成E2A-PBX1融合基因,占免疫分型为前B(胞质免疫球蛋白阳性)ALL的25%的病例。E2A-PBX1基因是转录激活因子。临床上有高白细胞计数、高乳酸脱氢酶水平和DNA指数 <1.16 等特点,预后不良。 $T(1;19)$ 也发生在1%的早前B细胞ALL,这些病例预后比较好,不需强化疗。

4)粒/淋混合系白血病基因MLL:粒/淋混合系白血病基因重排MLL基因位于11q23,MLL基因重排见于80%的婴儿ALL和3%的儿童ALL病例。在人类白血病,易位主要集中在MLL 8.5kb的区域,导致MLL氨基端与许多不同的基因融合,形成不同的融合蛋白。目前发现有25种以上的重复染色体位点参与11q23易位, $t(4;11)(q21;q23)$ 是11q23最常见的,染色体易位,见于2%的儿童ALL和60%的婴儿ALL。免疫表型为早期前B或前B,65%的病例同时表达CD13、CD33髓系抗原。推测恶性转化可能起源于多能造血干细胞阶段。临床上女性多见,高白细胞计数($WBC > 100 \times 10^9/L$),肝、脾、淋巴结肿大,容易累及中枢神经系统。伴有 $t(4;11)$ 的ALL尽管采取较强的多药化疗,长期无病生存率很低,预后极差。另一个较为常见的11q23异常为 $t(11;19)(q23;p13)$ (MLL-ENL)。

5)C-MYC基因表达异常:其共有3种易位形式:① $t(8;14)(q24;q32)$ 占80%。② $t(2;8)(p12;q24)$ 占5%。③ $t(8;22)(q24;q11)$ 占15%。 $t(8;14)(q24;q32)$ 易位时,位于8号染色体上的C-MYC基因转移至14号染色体上的免疫球蛋白重链基因位点。由于易位造成C-MYC的过度表达,可导致细胞恶性转化,其分子发病机制与Burkitt淋巴瘤相似。本病与成熟B-ALL相关,形态学上主要表现为L3,常规化疗疗效极差,通常病情进展迅速。虽然细胞对常规的化疗效果不佳,但BFI协作组认为可应用短程强烈的Burkitt淋巴瘤化疗方案,强调应用环磷酰胺和大剂量抗代谢药,其预后可获得显著改善。

(2)T-ALL的染色体异常和受累基因:T-ALL约占ALL的15%,男性多见,发病较急,就诊时年龄偏大,白细胞计数增高,容易出现纵隔肿大,预后不良。T细胞ALL易位后,T

细胞受体(TCR) β 位点或 α/β 位点与不同的转录因子基因相邻。例如,t(1;14)(p23;q11)易位,使1号染色体上的TAL1基因与位于14q11部位的TCR α/δ 基因位点易位,致TAL1基因表达异常,同时造成TCR多样性区域的破坏。在白血病缓解期,重排的持续检出,提示微小残留病的存在或以后复发的可能。T细胞受体是T细胞表面识别特异抗原的结构,是由二硫键连接的异二聚体,有 α/β 和 γ/δ 2种,每个成熟的T淋巴细胞表达两者之一。TCR4个亚单位的基因定位分别是 α 链14q11~q13、 β 链7q32~36、 γ 链7p15和 δ 链14q11。各基因区由可变区(V)、连接区(J)和恒定区(C)片断组成。胚系状态下,这些基因片断由不编码的顺序所分隔。在T淋巴细胞的发育过程中,基因片断发生V-(D)-J重组以形成功能基因。在DNA重组过程中,由于重组酶识别错误导致TCR基因中的重组成分与TCR以外的基因发生重组,甚至可以是非TCR的2个基因间的重组。由此产生的各种染色体异常和相关基因改变构成了T-ALL的分子生物学基础。

1)t(1;14)(p33;q11)9t(1;7)(p33;q35)和1p中间缺失:在1p33上有SCL基因,亦称“TAL1基因”,在造血祖细胞中表达,是造血细胞生成必需的。TAL1的蛋白产物具有转录激活功能,参与造血发育。正常情况下它在红细胞系、早期粒细胞系中表达,但T细胞中的表达率很低。发生于TAL1的异常包括2种形式:易位和缺失。易位是TAL1基因与TCR δ 或TCR β 基因并置。缺失是TAL1和位于其上游的SLCS基因间长约90kD的片段缺失,致TAL1和SL的启动子并置,这种中间缺失具有正常V-(D)-J重组的所有特点。易位和缺失导致TAL1基因的表达被置于TCR δ 和SL基因调控顺序作用下,然后两者都是T细胞中功能相关的高表达基因,从而引起T细胞中TAL1蛋白质过量表达。TAL1蛋白作为转录因子,可通过与特异靶基因相互作用发挥转录调节功能而参与白血病发生。

2)t(11;14)(p15;q11)、t(11;14)(p13;q11)和t(7;11)(q34;p13):2种t(11;14)易位使TCR α 基因分别与位于11p15的TTG-1基因或位于11p13的TTG-2基因并置。在儿童T-ALL中累及TTG-1基因的约占1%,但累及TTG-2基因的易位可高达25%。TTG-1、TTG-2正常情况下在小鼠中枢神经系统发育成熟过程中起作用。在人类,虽然TTG-1和TTG-2在正常细胞中不表达或低表达,但当有累及这些基因的易位存在时,T-ALL的肿瘤细胞常有丰富的表达。易位使TTG-2启动子内的负调控区断裂而致其被置于TCR α 或TCR γ 的调控下,是引起异常高表达的原因,如在胸腺细胞发育过程中异常表达,可导致白血病发生。研究表明,此种染色体异常与预后无明显相关。

3)t(10;14)(q24;q11)、t(7;10)(q35;q24):该易位使TCR或TCR β 基因与10q24的HOX11基因并置。HOX11是同源盒基因,编码的蛋白中有保守的同源盒结构域,它通过螺旋-转角-螺旋(HTH)的结构模式与启动子或增强子序列相结合,具有使报告基因转录激活的能力。HOX11在正常T淋巴细胞中不表达,但在有累及HOX11易位的白血病原始细胞中高表达。5%~10%的儿童T-ALL有此易位,该组患儿预后较好。

4)t(7;9)(q34;q34.3):该易位使TCR β 基因与q34.3上的TAN-1基因并置。TAN-1是果蝇notch基因的人类对应物,编码一跨膜蛋白,在淋巴组织中表达最高。TAN-1断裂基因和TCR β 基因并置使其在T淋巴细胞中表达,可对细胞生长产生持续刺激信号。研究发现,将tan21蛋白引入小鼠骨髓细胞可致T细胞恶性肿瘤。

5)t(7;19)(q34;p13):该易位使TCR β 和19p13上的Lyl-1基因并置。Lyl-1基因在大多数粒系、红系和B淋巴细胞中表达,而在大多数T淋巴细胞中表达很低或不表达。其编

码产物是一种与细胞增殖和分化调控有关的 HLH 蛋白。易位虽使 Lyl-1 基因断裂,但仍保持有转录活性,产生较正常稍短的转录物,并在 T 淋巴细胞中高水平表达。

6) t(1;7)(p34;q34):该易位使 1p34 上的 LCK 基因和 TCR β 基因并置,由 TCR β 基因增强子上调 LCK 基因的转录。LCK 基因的蛋白产物为酪氨酸蛋白激酶 p56lck,属 src 家族,参与由 CD4 介导的信号转导。正常情况下,LCK 仅在淋巴细胞中表达,易位可致其异常表达并引起细胞转化的发生。动物实验亦证实,过度表达 p56lck 的转基因小鼠可患胸腺瘤。

7) t(8;14)(q24;q11)和 t(2;8):2 种易位均累及 8q24 上的 C-MYC 基因,使其分别与 14q11 上的 TCR α 基因和 2 号染色体上尚未鉴定的一种基因并置,致 C-MYC 过度表达。t(8;14)(q24;q11)并非 T-ALL 特有,在前 B-ALL 中也可见到。

8) inv(14)(q11;q32.1)和 t(14;14)(q11;q32.1):2 种异常均累及 14q32.1 上的 TCL1 基因,该基因产物的功能还不清楚。由于有这些异常的白血病原始细胞高水平表达 TCL1,而没有异常的细胞则无表达,表明该基因通过易位至 TCR α 位点而出现了调节异常。

(四) ALL 的临床分型

目前国内公认的危险因素包括:①初诊 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 。②发病年龄 <1 岁或 ≥ 10 岁。③ t(4;11)(q21;q23)易位形成的融合基因 MLL/AF4 阳性。④ t(9;22)(q34;q11)易位形成的融合基因 BCR/ABL 阳性。⑤诊断时合并中枢神经系统或睾丸白血病。⑥泼尼松不良反应(PPR)。⑦诱导缓解治疗第 33 天未达完全缓解。

根据上述危险因素,临床危险度分型分为 3 型:

1. 低危 ALL(LR-ALL) 不具备上述任何一项危险因素者。
2. 中危 ALL(MR-ALL) 具备以下任何 1 项或多项者:①年龄在 ≥ 10 岁。②诊断时外周血白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。③诊断时已发生 CNSL 和(或)TL。④免疫表型为 T 细胞白血病。⑤染色体数目为 <45 的低二倍体,或 t(12;21)、t(9;22)核型以外的其他异常染色体核型,或 t(4;11)外的其他 MLL 基因重排。
3. 高危 ALL(HR-ALL) 具备以下任何 1 项或多项者:①年龄 <12 个月的婴儿白血病。②诊断时外周血白细胞计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。③染色体核型为 t(9;22),有 BCR-ABL 融合基因,t(4;11),有 MLL-AF4 融合基因。④早期治疗反应不佳者。⑤初治诱导缓解治疗失败。

当前国内儿童 ALL 的危险分组策略及治疗模式为:初诊时,通过对上述第 1~5 项的综合评估,将患儿初步划分为高危、中危和低危,进行基本相同的泼尼松试验治疗和诱导缓解治疗。再根据泼尼松试验反应和诱导缓解结束时骨髓 MRD 水平,重新划分危险度,早期治疗反应好的患儿维持原危险度分组和治疗强度,提高早期治疗反应不佳的患儿的危险度级别和治疗强度,从而使患儿避免治疗过强或不足。发病年龄、初诊 WBC、泼尼松试验反应和诱导缓解化疗早期骨髓缓解级别是 4 个最主要的、简单易行的指标。

美国 COG 根据发病年龄、初诊白细胞数、染色体和融合基因、初诊时 CNS 或睾丸白血病以及诱导化疗 d15/d29 的骨髓原始幼稚细胞比例或 d29 的 MRD 水平将儿童 ALL 分为低危、标危、高危和高高危 4 组。①低危组(占前 B-ALL 的 22%):初诊 WBC $<50 \times 10^9/L$,发病年龄 1~9 岁;无 CNS 或睾丸白血病;无 t(1;19)/E2A-PBXLMLL 重排或 t(9;22)/BCR-ABL;有 t(12;21)/TEL/AML1 或 4 三体和 10 三体等预后有利因素。②标危组(占 ALL 的 50%):除去低危、高危和高高危患者。③高危组(占 ALL 的 30%):满足 CNS 白血病、睾丸白

血病、MLL 重排之一或满足无 $t(12;21)/TEL-AML$, 无 4、10、17 三体, 发病年龄男孩 >12 岁、女孩 >16 岁和初诊 $WBC > 100 \times 10^9/L$ 。④高高危组(占 ALL 的 3%)符合下列条件之一: $t(9;22)/BCR-ABL$ 、诱导化疗第 29 天时骨髓 M3 或 $MRD \geq 10^{-2}$ 和 DNA 指数 < 0.8 。

ALL-BFM95 方案临床分型体系为:①标危组(SRG)患儿必须满足以下条件:泼尼松良好反应(PGR);诱导治疗第 33 天骨髓达 CR;不存在 $t(9;22)$ 易位或 $BCR-ABL$ 融合基因, 无 $t(4;11)$ 易位或 MLL-AF4 基因重组; $WBC < 2 \times 10^9/L$ 及年龄 1~6 岁;非 T-ALL。②中危组(MRG)除符合前 3 个条件外还具有下述表现之一: $WBC \geq 2 \times 10^9/L$; 年龄 < 1 岁或 ≥ 6 岁。③但高危组(HRG)患儿只需符合下列条件之一:PPR;第 33 天骨髓未达 CR; $t(9;22)$ 易位或 $BCR-ABL$ 融合基因; $t(4;11)$ 易位或 MLL-AF4 融合基因。

二、诊断与鉴别诊断

(一)临床表现

ALL 的临床表现是由于骨髓白血病细胞增殖、正常血细胞减少和白血病细胞浸润某些器官及组织所引起,各型 ALL 临床表现大致相同,但亦有小的差异。最常见的主诉为发热、苍白、出血和疼痛。发病可以隐匿,也可突然,症状可轻可重。大多数病例起病数天后可确诊,少数在数周至数月才确诊。T-ALL 起病较急,极个别病例表现为暴发性的发热、虚弱、贫血、不定位的或定位的疼痛及大片瘀斑,进展极快。

1. 感染 发热是最常见症状之一。ALL 患者发热原因主要有 2 个:一是肿瘤热,用抗生素无效;二是感染,由于白血病患者中性粒细胞缺乏和免疫功能缺陷,皮肤、胃肠道黏膜、呼吸道黏膜表面覆盖的正常菌群可成为机会性致病菌,且一旦感染由于缺乏对感染形成局灶的能力,易发展为败血症,死于感染者占 70%。常见的感染部位有口腔、呼吸道、肠道及胆道、肛周、泌尿系等。病原体以细菌多见,尤其是革兰阴性杆菌,如大肠埃希菌、沙门菌、铜绿假单胞菌。此外,还有耐药性金黄色葡萄球菌。应注意表皮葡萄球菌、结核杆菌感染也有增加趋势。常合并单纯疱疹病毒、水痘病毒、巨细胞病毒感染。强烈化疗引发的侵袭性真菌感染的发病率呈上升趋势,诱导缓解期间感染率尤其高。患者容易合并呼吸道、口腔、消化道及泌尿系真菌感染,以念珠菌、曲菌及隐球菌常见,偶可发生卡氏肺囊虫肺炎。

2. 贫血 ALL 患者的贫血呈进行性加重,表现为苍白、乏力,进展较快的贫血可使患者出现心动过速、活动后气促、烦躁不安等表现。多数患者就诊时已有中度至重度贫血。贫血的原因有:①骨髓中白血病细胞的异常大量增殖使红细胞系的增殖受到抑制,导致红细胞生成减少。②出血进一步加重了贫血。③溶血的发生与红细胞及酶的活性改变亦有关。国外报道,白血病并发感染性急性血管内溶血,感染菌多为革兰阳性的产气梭状芽胞杆菌,其产生的 α 毒素具有溶血性,能促进血小板聚集并增加血管通透性。急性白血病并发梭状芽胞杆菌感染性急性血管内溶血病死率极高,预后差。有报道急性白血病患者红细胞丙酮酸激酶(PK)及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)活性降低。获得性酶缺陷并不是急性白血病贫血的主要原因,酶活性为中度减低,但也会使红细胞生存期缩短,成为加重贫血的因素之一。

3. 出血 50%的 ALL 患儿有出血倾向,可出现皮肤黏膜出血、鼻出血、内脏和体腔的出血。严重的出血及颅内出血是致死的主要原因。血小板减少是出血的最重要原因,主要是由于骨髓巨核细胞系增生受抑导致血小板生成减少,另外血小板功能也下降。白血病细胞浸润肝脏使凝血因子和纤维蛋白原合成不足可致凝血功能障碍。

4. 组织器官浸润

(1) 淋巴系统浸润: 表现为不同程度的肝、脾、淋巴结肿大。约 2/3 的 ALL 患儿有脾脏轻度或中度肿大, 肝脏多轻度肿大、质软。淋巴结肿大大多较轻, 局限于颈、颌下、腋下、腹股沟等处, 直径多 $< 3\text{cm}$, 质软, 活动, 无压痛。有腹腔淋巴结浸润者常诉腹痛。肝、脾、淋巴结肿大的程度与外周血白细胞数高低呈正相关。少数患者深部淋巴结肿大压迫邻近器官组织引起相应的并发症, 如腹腔淋巴结浸润者常诉腹痛, 亦可致肠梗阻。纵隔淋巴结肿大压迫可致上腔静脉梗阻综合征, 部分患者在血液异常之前已有纵隔淋巴结肿大。约 10% 的 ALL 患儿在诊断时发现纵隔增宽。白血病细胞浸润胸腺组织, 在胸片上呈现前纵隔包块, 多见于 T 细胞表型 ALL 患儿。纵隔的白血病细胞浸润可引起气管、支气管和心血管压迫危及生命, 必须迅速开始系统化疗, 必要时可采取紧急放疗。

(2) 中枢神经系统白血病(CNSL): CNSL 可以发生于疾病的任何时期(确诊时、治疗过程中或停止治疗后), 表现为有神经系统症状的 CNSL 和无症状的 CNSL。前者出现头痛、呕吐、惊厥、脑神经麻痹等症状及体征, 后者则无临床症状和体征, 仅有脑脊液(CSF)异常。绝大多数 CNSL 为脑膜浸润, 因此 CSF 诊断是最重要诊断依据。CNSL 诊断的标准是脑脊液白细胞计数 $\geq 0.005 \times 10^9/\text{L}$, 同时沉淀涂片找到白血病细胞。Mahmaud 等首先对 ALL 小儿确诊时中枢神经系统(CNS)状态做了以下描述: ①CNS-1: CSF 中无原、幼细胞。②CNS-2: CSF 中有原、幼细胞, 白细胞计数 $< 0.005 \times 10^9/\text{L}$ 。③CNS-3: CSF 中有原、幼细胞, 白细胞计数 $\geq 0.005 \times 10^9/\text{L}$ 或有脑神经麻痹症状或影像检查提示脑占位改变。CNS-3 符合 CNSL 诊断标准, CNS-2 状态引起国际上较多协作组的重视, 不少临床研究认为 CNS-2 是 CNS 复发的危险因素。美国 COG 和德国 BFM 的大样本回顾研究均发现, 高危患儿 CNS-2 状态的 CNSL 复发率高于 CNS-1。

(3) 睾丸白血病: ALL 睾丸浸润的临床表现是一侧或两侧睾丸的无痛性肿大, 局部变硬或呈结节状, 皮肤呈黑红色。体检有时只有单侧肿大, 但镜检可见双侧浸润, 透光试验阴性, 确诊有赖于活检。4%~27% 或更多的病例复发以睾丸白血病为首发表现, 特别是在有高肿瘤细胞负荷的患儿。由于常规剂量化疗药物不容易渗透入睾丸, 门冬酰胺酶不能预防睾丸白血病, 故当临床达到完全缓解时, 睾丸就成为白血病细胞的“庇护所”。

(4) 骨关节疼痛: 骨关节疼痛或跛行可以是儿童 ALL 的首要表现, 常出现在 10%~40% 的 ALL 患儿。白血病细胞直接浸润骨膜或使骨膜的张力增加导致骨痛。关节的肿胀不常见, 但也可以是疾病的首发表现, 并且导致诊断困难。游走性关节疼痛伴有肿胀及压痛, 可被误诊为少年的类风湿关节炎或风湿热。25% 以上的儿童 ALL 患儿在初诊时有特殊的骨的 X 线异常, 如骨质减少及骨折, 包括脊柱压缩性骨折。有些患儿有骨的 X 线片异常, 但缺乏骨痛, 其他的有骨痛而缺乏摄片的异常。骨平片的改变最容易在长骨见到, 容易出现在快速生长的骨骺的周围(如膝、腕和踝), 包括骨膜下新骨形成、干骺端的横向透明带、髓腔和皮质的溶骨损害、弥漫性骨质疏松和骨骺线的密度增加。

(5) 皮肤浸润: 除婴儿 ALL 外, 皮肤浸润在儿童 ALL 不常见。

(6) 其他系统浸润: 急性白血病的肾脏浸润可表现为低钾性麻痹、肾小管酸中毒、肾衰竭等。B 超可发现肾影增大, 临床表现为水肿、尿常规异常。肾脏受累也可以在无症状的 ALL 缓解患儿及尸检中发现。自 1943 年 Kirshbaum 首次报道白血病的肾脏浸润以来, 人们已经发现肾脏为急性白血病的第 3 个容易浸润的器官, 国外尸检资料显示可高达 50%~100%。

眼组织浸润少见,动眼神经麻痹和视盘水肿常提示脑膜浸润,少数情况下,视神经可以被白血病细胞直接浸润,视力明显下降,出现单眼盲。1/2~2/3 的 ALL 患儿在尸检时病理发现有心脏浸润和出血,但有症状的心脏疾病<5%。极少数病例在诊断时可出现心包浸润和渗出,罕见的可导致心脏压塞。白血病细胞的消化道浸润通常在尸检时发现,多发生于下消化道,但很少引起临床症状。

(二)实验室检查

1. 血象 白细胞的改变是本病的特点。白细胞总数可 $>100\times 10^9/L$,亦可 $<1\times 10^9/L$ 约30%在 $5\times 10^9/L$ 以下。未成熟淋巴细胞在分类中的比例可因诊断早晚和分型而不同。多数超过20%,亦有高达90%以上者。少数患者在早期不存在未成熟淋巴细胞,此类白血病分类中以淋巴细胞为主。贫血一般为正细胞正色素性,但严重者,其MCV可能增高,可能由于骨髓红细胞生成障碍所致。网织红细胞正常或低下,贫血程度轻重不一,发病急者,贫血程度较轻。血小板大多减少,约占85%。

2. 骨髓象 骨髓检查是确立诊断和评定疗效的重要依据。骨髓增生活跃或极度活跃,少数可表现增生低下。分类以原始和幼稚淋巴细胞为主,超过30%即可诊断,多数超过50%以上,甚至高达90%以上。有的骨髓几乎全部被白血病细胞所占据,红系和巨核细胞不易见到。少数情况下骨髓穿刺可“干抽”或增生极度低下,找不到骨髓细胞,须做骨髓活检。

3. 组织化学染色 主要用于研究骨髓细胞的生物化学性质,有助于鉴别不同类型的白血病。ALL的组织化学特征为:①过氧化酶(POX)染色和苏丹黑(SB)染色阴性。②糖原(PAS)染色(±~+++)。③酸性磷酸酶(—~±),T-ALL时呈阳性反应(块状或颗粒状),其他亚型为阴性。④非特异性酯酶阴性,加氟化钠不抑制。

4. 其他 肝功能检查见血清谷草转氨酶(SGOT)轻度或中度升高。由于骨髓白血病细胞大量破坏,致使血清酶(LDH)增高。胸部X线检查有5%~15%的患儿可见纵隔肿物,为胸腺浸润或纵隔淋巴结肿大。长骨片约50%可见广泛骨质稀疏,骨干前端近侧可见密度减低的横线或横带,即“白血病线”。有时可见骨质缺损及骨膜增生等改变。中枢神经系统白血病患者颅脑MRI可见脑实质浸润肿块或脑膜浸润。出血时间延长可能由于血小板质与量异常所致。

5. 末端脱氧核苷转移酶(TdT)测定 TdT活性升高见于大多数ALL。

(三)诊断与鉴别诊断

1. 诊断与鉴别诊断 根据病史、症状、体征以及血象、骨髓象特点,可明确急性白血病诊断,任何患者如骨髓涂片中原始+幼稚淋巴细胞 $\geq 30\%$,即可诊断为急性淋巴细胞白血病。当血象仅表现为单一血细胞减少或全血细胞减少等情况时,应与原发性血小板减少性紫癜(ITP)、再生障碍性贫血(AA)以及其他病毒感染相关的感染性疾病相鉴别。部分病例以骨关节疼痛为首表现,应与幼年型类风湿关节炎、其他肿瘤等疾病鉴别。

(1)原发性血小板减少性紫癜(ITP):ITP是小儿时期最常见的出血性疾病,常于呼吸道感染后出现皮肤出血点或瘀斑,很少有明显的肝、脾、淋巴结肿大,外周血常规为单纯血小板减少,白细胞分类多正常,不会出现幼稚细胞。骨髓检查可将两者区别。

(2)再生障碍性贫血(AA):当ALL表现为发热、贫血和出血时应与再生障碍性贫血相鉴别。后者常无肝、脾、淋巴结肿大,血象中无幼稚细胞,骨髓检查可确诊。临床上有1%~2%的ALL在典型ALL以前有几天或几周的一过性全血细胞减少,骨髓增生低下,呈典型的AA

改变,常称为 ALL 前 AA 综合征,免疫分型多为前体 B 细胞型,也可发生于 T 细胞 ALL,在疾病进程中密切随访、通过骨髓穿刺及骨髓活检可进行鉴别。

(3)幼年型类风湿关节炎与结缔组织病:约 25% 的 ALL 患儿以骨或关节疼痛起病,同时伴有不同程度的发热、白细胞增高,与幼年型类风湿关节炎及系统性红斑狼疮(SLE)表现相似。这 2 种病贫血程度轻,肝、脾、淋巴结明显肿大亦少见,周围血中亦不会出现幼稚细胞,疼痛主要局限于关节。骨髓检查及血清的免疫学检查可做出鉴别。

(4)传染性单核细胞增多症:它常有白细胞增高,肝、脾及淋巴结肿大,但无出血和贫血。外周血异形淋巴细胞增多,白细胞分类中无幼稚淋巴细胞。骨髓象正常或有异形淋巴细胞,嗜异性凝集试验和(或)EB 病毒抗体阳性。

(5)神经母细胞瘤(NB)及其他转移瘤:ALL 与神经母细胞瘤具有相似的临床表现,如骨骼疼痛、发热及全血细胞减少,偶尔在外周血涂片可见与原始或幼稚淋巴细胞极为相似的 NB 细胞。儿童 NB 常有肝脏、淋巴结、骨髓浸润,骨髓浸润亦较常见。NB 的患儿有突眼,常为单侧,尿 VMA 增高,且常能找到原发灶。

此外,ALL 尚需与恶性组织细胞增生症、非霍奇金淋巴瘤、视网膜母细胞瘤等的骨髓浸润鉴别。

2. 中枢神经系统白血病(CNSL)诊断标准

(1)治疗前有或无中枢神经系统(CNS)症状或体征,脑脊液(CSF)中白细胞计数 $>0.005 \times 10^9/L$ (即 $5/\mu l$),并且在 CSF 沉淀制片标本中其形态为确定无疑的原、幼淋巴细胞,即可以确诊。

(2)能排除其他原因引起的 CNS 表现和 CSF 异常,临床怀疑 CNSL 者,应暂时按 CNSL 处理,动态观察 CNSL 及 CSF 的变化。

3. 睾丸白血病诊断标准 单侧或双侧睾丸肿大,质地变硬或呈结节状缺乏弹性感,透光试验阴性,睾丸超声波检查可发现非均质性浸润灶,活组织检查可见白血病细胞浸润。

三、治疗

(一)化疗

儿童 ALL 治疗理想的方法应是针对特定表型或依不同危险度选择最适宜的治疗方案。尽可能采用强烈诱导化疗方案,采取联合、足量、间歇、交替、长期治疗原则。

1. 诱导治疗 回顾儿童 ALL 治疗的历史,在 20 世纪 70 年代以前,对 ALL 的诱导治疗多以单药或单药序贯为主,虽然有的病例也能取得缓解,但缓解率不高,一般在 40% 以下,且易复发,5 年无病生存率几乎为 0。20 世纪 70 年代后期,由于采用了联合化疗,化疗强度有所增加,缓解率明显提高,可达 70%~100%。但由于化疗强度仍不够,尽管绝大多数达完全缓解,但仍多复发,5 年无病生存率在 20% 以下。只有近 10 多年来,加强了诱导缓解和庇护所治疗,不但使完全缓解率达 90% 以上,也使 ALL 的 5 年无病生存率达 70%~80%。早期强化治疗是保证 ALL 患者长期无病生存的基础。诱导缓解(CR)的速度是决定生存期长短的主要因素,CR 速度越快,残留肿瘤细胞越少,长期无病生存机会越大。14d 内 CR 者对药物敏感,预后好。如果失去早期强烈化疗时机,即使后期加强治疗或延长治疗时间,亦难达到长期无病生存。

目前诱导缓解方案仍以 VDLP 最常用,现认为将长春新碱改为长春地辛可减少手脚麻木

的不良反应。药敏试验证明对地塞米松敏感者比泼尼松敏感者多,血浆浓度高,且可透过血—脑脊液屏障,而改用地塞米松(DEX)。强化化疗使 HR-ALL 的 CCR 率与 5 年 EFS 提高,从而缩小了与 SRALL CCR 和 EFS 的差距,虽然强烈的联合化疗使长期生存的病例日益增多,但一些治疗引起的生存质量问题也日益受到重视,如蒽环类药物的心脏毒性、鬼臼类药物的继发肿瘤、颅脑放疗的神经精神毒性等,因此如何实施个体化治疗,既达到 CCR 和 EFS 的最佳疗效,又尽可能降低药物的毒性作用,提高生存质量,节省医疗费用,是目前临床医务工作者面临的问题。大多数学者认为化疗程序依次为诱导缓解→巩固→庇护所治疗,早期强化→维持及加强治疗。但荷兰全国协作组报道 206 例非高危 ALL 的治疗,诱导缓解用 VLP,CR 后用大剂量甲氨蝶呤,每周 1 次,共 3 次,维持治疗用巯嘌呤及甲氨蝶呤 5 周与 VP 2 周序贯循环使用。在此期间用鞘内注射三联预防 CNSL,取得了良好效果,8 年 EFS $81\% \pm 3\%$ 。根据我院近 10 年采用不同方案治疗疗效比较的经验,诱导缓解后即开始庇护所治疗,然后才进行巩固治疗,患儿 CNSL 的发生机会大为减少,并且不增加早期复发病率。

目前主张,对儿童 ALL 的诱导治疗,多采用 VDLP 方案;此外也有选择 CODP+L-Asp 方案。在取得完全缓解后,要接着进行 CAT 方案的巩固治疗。尽管方案多种多样,但其模式基本相同,都是在多药的强烈诱导下,缓解后再进行巩固和加强,并注意对中枢神经系统白血病的预防。

VDLP 方案:长春新碱(VCR) $1.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,每次最大量 $\leq 2\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,每周 1 次,共 4 周;柔红霉素(DNR) $20 \sim 30\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,d1,48,d15,d22 或 d1~3;门冬酰胺酶(L-Asp) $5000 \sim 10000\text{U}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,隔日,静脉滴注或肌肉注射,共 8~10 次;泼尼松(Pred) $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,口服,连用 4 周。

CODP+L-Asp 方案:长春新碱(VCR)同 VDLP;柔红霉素(DNR) $30 \sim 40\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,d1,d2,共 2d;环磷酰胺(CTX) $600 \sim 1000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,d1;泼尼松同 VDLP;门冬酰胺酶同 VDLP,在治疗的第 2 周开始应用。

CAT 方案:环磷酰胺(CTX) $600 \sim 1000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,d1;阿糖胞苷(Ara-C) $75 \sim 100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,分 2 次肌肉注射或静脉滴注,d1~4,d8~11;巯鸟嘌呤(6TG)或巯嘌呤(6MP) $75\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,po,d1~21。

应用上述方案进行诱导治疗,ALL 患者一般在治疗后 1~4 周可望达到完全缓解,若治疗后 2 周,骨髓原始淋巴细胞与幼稚淋巴细胞未见明显减少,或 4 周时的原始加幼稚 $\geq 5\%$,则应更改为更强烈的化疗方案。

研究发现,儿童急性淋巴细胞白血病化疗后第 15 天的骨髓象可提示高复发的信息,因此它可作为造血干细胞移植的参考指标之一。新方案采用新的临床分型体系,几乎全部是基于患儿对治疗的反应:①泼尼松治疗试验:如果患者化疗 d8 外周血幼稚细胞 $> 1000/\mu\text{l}$ (PPR),则归为 HR 组。②诱导治疗 d33 骨髓缓解的程度:如果 d33 骨髓未达到 M1 状态(骨髓增生,幼稚细胞 $< 5\%$),归为 HR 组。③MRD 反应:用半定量克隆技术检测化疗 d33 的 MRD $> 10^{-4}$,为治疗反应不佳,应归为 HR 组。通过敏感的 MRD 检测将患者严格分型,调整治疗强度,提高疗效;降低个体复发风险,减少毒性;进一步探索新的评估信息,探讨定量检测化疗 d15 和 d52 的 MRD。

2. 髓外治疗和预防性中枢放疗 为达到 ALL 患者长期无病生存的目的,就要减少白血病的复发。白血病的复发,分髓外和髓内,上述强烈的化疗大大减少了骨髓复发的危险,但如

不进行有效的庇护所预防,则仍存在髓外复发的危险。所有患者均需要中枢神经系统定向治疗来防止复发。头颅放射治疗是最有效的治疗方法,但可引起神经系统的认知能力的损伤、内分泌疾病和癌症。有报道接受头颅放疗长期生存者,在首次治疗 30 年后患第二肿瘤的危险性达 20%。现在大部分临床研究中限制使用放疗,只用于 10%~20% 的高度 CNSL 复发的患者,并减少剂量为 18Gy。

增加中枢神经系统复发危险的因素包括:高危遗传学特征(如 Ph 染色体)、高肿瘤负荷(如白细胞数 $>100\times 10^9/L$)、T 细胞 ALL、男性、脑脊液中出现一定数量的幼稚细胞(即使是诊时腰椎穿刺损伤输入的白血病细胞)等。

3. 延迟强化 此阶段的治疗可以显著改善标危和高危 ALL 的长期生存,多选择 VDLP 加 CAT 方案。

4. 异基因造血干细胞移植 多在第一次完全缓解后进行,但需要严格把握异基因造血干细胞移植的适应证。对于 Ph 阳性染色体的 ALL 其疗效肯定。对于高危 ALL 目前正在进行大样本的临床研究。可以相信,随着日渐完善的支持治疗,更加精确的 HLA 配型技术提供的无关供者将为高危 ALL 患者进行异基因造血干细胞移植,带来较好的远期疗效。

异基因造血干细胞移植治疗 ALL 的适应证:ALL 伴 $t(9;22)$ 、 $t(1;9)$ 及 $t(4;11)$;极高危 ALL($WBC\geq 100\times 10^9/L$ 、 <6 个月婴儿);诱导化疗 33d 未缓解者。

5. 维持治疗 现多采用巯嘌呤+甲氨蝶呤及长春新碱+泼尼松(VP)序贯疗法。对儿童 ALL 究竟治疗多久,有赖于微小残留病的检测,但是一致认为 <24 个月的维持治疗是不能取得满意预后的。

6. 化疗方案

(1) HR-ALL 化疗

1) 诱导治疗:可选用方案 1 或方案 2。

① 方案 1:VDLP(4 周):长春新碱(VCR) $1.5\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ (每次最大量 $\leq 2\text{mg}/\text{m}^2$),静脉注射,于 d8、d15、d22、d28;柔红霉素(DNR,D) $30\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,用 5% 葡萄糖液 100ml 稀释快速静脉滴注,于 d8~10,共 3 次;门冬酰胺酶(L-Asp) $10000\text{U}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 静脉滴注或肌注,于 d11、d13、d15、d17、d19、d21、d13、d25、d27、d29,共 10 次;泼尼松(Pred) $40\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,口服,8~28d[1~7d 为泼尼松试验, $60\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,分 3 次口服],d29 每 2d 减半,1 周内减停。

② 方案 2:CODP(4 周):环磷酰胺 $1000\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,静脉滴注,d8;长春新碱,柔红霉素和泼尼松剂量和用法同前。

不论用何方案,对于高白细胞血症($WBC\geq 100\times 10^9/L$)者,DNA 推迟到白细胞 $<50\times 10^9/L$ 时开始使用 3d。上述 2 个方案中方案 1 为首选,因经济困难和缺乏门冬酰胺酶的地区可试用方案 2。于诱导缓解化疗的第 19d 必须复查骨髓涂片,可能出现 3 种不同的结果:① M1:骨髓明显抑制,原淋+幼淋 $<5\%$ 。② M2:骨髓呈不同程度抑制,原淋+幼淋 $5\%\sim 25\%$ 。③ M3:骨髓抑制或不抑制,原淋+幼淋 $>25\%$ 。M1 者提示疗效和预后良好;M2 者提示疗效较差,即改用方案 CAM(CTX+HDAra-C+6-MP);M3 或不缓解提示无效,属难治性白血病,必须及时更换更为强烈的化疗方案(如 DAEL 等方案)。

DAEL 方案:地塞米松(DEX) $20\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 口服或静脉 d1~6,阿糖胞苷(Ara-C) $2\text{g}/\text{m}^2$,q12h $\times 4$ 次,静脉滴注 3h,d1~3,依托泊苷(VP16) $100\text{mg}/\text{m}^2$,q12h $\times 5$ 次,静脉滴注 3h,d3~5,门冬酰胺酶(L-Asp) $25000\text{U}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 静脉滴注 4h,d6。

2)巩固治疗:巩固治疗在诱导缓解治疗达CR时,尽早在诱导缓解治疗在29~36d开始用CAM方案。

CAM方案:环磷酰胺(CTX)1000mg/(m²·d),快速静脉滴注,d1;阿糖胞苷(Ara-C)1g/m²,q12h×6次或2g/m²,q12h×4次,静脉滴注,d1~5或d2~3;疏嘌呤(6-MP)50mg/(m²·d),晚间一次口服,d1~7。

3)髓外白血病预防性治疗:

①三联鞘注(IT):于诱导治疗的第3d起仅用甲氨蝶呤+地塞米松(表10-2),此后d8、d15、d22、d29用三联鞘注,诱导期间共5次,早期强化治疗末用1次。大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙后三联鞘注,每8周1次,共22次。

表10-2 不同年龄三联鞘注剂量(mg)

年龄(月)	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
<12	5.0mg/3ml	12mg/3ml	2mg
12~24	7.5mg/4ml	15mg/4ml	2mg
25~35	10.0mg/6ml	25mg/4ml	5mg
≥36	12.5mg/8ml	35mg/4ml	5mg

②大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙(HD-MTX+CF):于巩固治疗休息1~3周或以后,视血象恢复情况,待中性粒细胞≥1.5×10⁹/L,白细胞≥3×10⁹/L,肝、肾功能无异常时尽早开始,每10天为1疗程,共3个疗程。每疗程甲氨蝶呤5.0g/m²,1/6甲氨蝶呤量(每次不超过500mg)作为突击量在30min内快速静脉滴入,余量于12~24h均匀滴注。突击量甲氨蝶呤后0.5~2h三联鞘注1次。开始滴注甲氨蝶呤36h后起用四氢叶酸钙解救,剂量为每次15mg/m²,首次静脉注射,以后每小时1次,口服或肌肉注射,共6~8次。有条件者检测血浆甲氨蝶呤浓度(<0.1μmol/L为无毒浓度),以调整四氢叶酸钙应用的次数和剂量。大剂量甲氨蝶呤治疗前、后3d口服碳酸氢钠1.0g,每日3次,并在治疗当天给5%碳酸氢钠5ml/kg静脉滴注,使尿pH≥7。用大剂量甲氨蝶呤当天及后3d需水化4000ml/(m²·d)。在用大剂量甲氨蝶呤同时,每晚顿服疏嘌呤(6-MP)50mg/m²,共7d。大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙连续3个疗程后每12周重复1个疗程,共6个疗程,如没条件监测甲氨蝶呤浓度的医院则用3.0g/m²。

③颅脑放疗:原则上适用于4岁以上患儿(凡诊断时WBC计数≥100×10⁹/L的T-ALL,诊断时有CNSL,在完成大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙4个疗程后于CR后5~6个月或以后进行),以及因种种原因不宜做大剂量甲氨蝶呤治疗者。总剂量18Gy,分15次于3周内完成,或12Gy,分10次,于2周完成,同时每周鞘内注射1次。放疗第3周用Vdex方案,长春新碱(VCR)1.5mg/m²,静脉注射1次,地塞米松(DEX)8mg/m²×7d,口服。

4)早期强化治疗:以下方案任选其一。

①方案1:VDLDex:长春新碱(VCR)、柔红霉素(DNR)于d1、d8,剂量同前;门冬酰胺酶(L-Asp)10000U/(m²·d),静脉滴注或肌肉注射,d1、d3、d5、d7、d9、d11、d13和d15共8次;地塞米松(Dex)6mg/(m²·d),d1~14,第3周减停。休疗1~2周(待血象恢复、肝肾功能无异常),接依托泊苷(VP16)+阿糖胞苷(Ara-C)3次:依托泊苷200mg/(m²·d),阿糖胞苷300mg/(m²·d)、d1、d4、d8(每次均为依托泊苷先用)。

②方案2:COADex:环磷酰胺(CTX)800mg/(m²·d),快速静脉滴注,d1;长春新碱

(VCR)1.5mg/($m^2 \cdot d$),静脉推注,d1;阿糖胞苷(Ara-C)100mg/($m^2 \cdot d$),q12h $\times$ 14次,皮下或肌肉注射,d1~7;Dex 10mg/($m^2 \cdot d$),d1~7。待血象恢复再用依托泊苷(VP16)+阿糖胞苷(Ara-C)3次(剂量和用法同上)。

5)维持及加强治疗

①维持治疗:巯嘌呤(6-MP)+甲氨蝶呤(MTX):巯嘌呤 75mg/($m^2 \cdot d$),夜间睡前顿服,21d;甲氨蝶呤每次 20~30mg/ m^2 ,肌肉注射,每周1次,连用3周。接着VDex 1周,如此反复序贯用药,遇强化治疗时暂停。在巯嘌呤+甲氨蝶呤用药3周末保持WBC计数 $3 \times 10^9/L$ 左右,ANC($1.0 \sim 1.5$) $\times 10^9/L$,根据WBC和ANC计数调整巯嘌呤和甲氨蝶呤剂量。

②加强治疗:COADex,自维持治疗起,每年第3个月、第9个月各用1个疗程[环磷酰胺 600mg/($m^2 \cdot d$),d1,阿糖胞苷 100mg/($m^2 \cdot d$),d1~5,其余剂量和用法同前]。

③加强强化治疗:维持治疗期每年第6个月用VDLDex或COADex(用法同早期强化)。每年第12个月用替尼泊苷(VM26)或依托泊苷(VP16)+阿糖胞苷(Ara-C)1个疗程(同早期强化方案)。

在连续3个疗程大剂量甲氨蝶呤后12周重复进行大剂量甲氨蝶呤治疗,每12周1次,共3次。此后,每8周三联鞘注1次,共22次。做颅脑放疗者不能再做大剂量甲氨蝶呤治疗,只能采用三联鞘注,每8周1次,共22次。

6)总疗程:女孩2.5年,男孩3年。

(2)中危 ALL(MR-ALL)化疗

1)诱导缓解治疗:同HR-ALL的VDLP方案,但门冬酰胺酶为8次。

2)巩固治疗方案:①CAM:环磷酰胺(CTX)800mg/($m^2 \cdot d$),快速静脉滴注,d1。②阿糖胞苷(Ara-C)1g/ m^2 ,q12h静脉滴注,共6次,d1~3;6-巯基嘌呤(6-MP)50mg/($m^2 \cdot d$),夜间睡前顿服,d1~7。

3)髓外白血病预防:三联鞘注及大剂量甲氨蝶呤疗法同HR-ALL,大剂量甲氨蝶呤每3个月1次,共5次,大剂量甲氨蝶呤后三联鞘注每8周1次,共20次。

4)早期强化治疗

①除了门冬酰胺酶用6次外其余用HR-ALL。

②DVL+大剂量Ara-C:Dex 8mg/($m^2 \cdot d$),d1~8;VCR 1.5mg/($m^2 \cdot d$),静脉推注,d1,d8给药;L-Asp 10000U/($m^2 \cdot d$),静脉滴注3~4h,d4,d6;阿糖胞苷 1g/ m^2 ,q12h静脉滴注3h,共6次,d1~3。

5)维持治疗及加强治疗:维持治疗使用巯嘌呤+甲氨蝶呤及VDex序贯用药(用法同HR-ALL)。维持治疗期间每年强化1次,第1年、第3年末选用VDLDex或CODDex(用法同HR-ALL),VDLDex首选,第2年末选用DVL+大剂量Ara-C。大剂量甲氨蝶呤治同HR-ALL,但比HR-ALL减少了1个疗程大剂量甲氨蝶呤,共用5个疗程。

6)总疗程:女孩2.5年,男孩3年。

(3)低危(LR-ALL)

1)诱导缓解治疗:同HR-ALL的VDLP方案,但柔红霉素为2次,d8、d9;门冬酰胺酶从d10起共6次。

2)巩固治疗方案:①CAM:环磷酰胺(CTX)800mg/($m^2 \cdot d$),快速静脉滴注,d1。②阿糖胞苷(Ara-C)75mg/($m^2 \cdot d$)每天分2次,q12h皮下注射,d1~4,d8~11。③巯嘌呤 75mg/