儿童急性淋巴细胞白血病诊疗指引

（SCCCG-ALL）

方案流程图

治疗方案	LR	IR	HR
诱导缓解治疗	$VDLD_2$（DNR×2）	B：$VDLD_4$（DNR×4） T：$VDLD_4$+CTX	B：$VDLD_4$（DNR×4） T：$VDLD_4$+CTX
	CAM	CAM+L ×2	CAM ×2
巩固治疗	mM 方案（A 组）HD-MTX 2g/m^2 ×4	HD-MTX 5g/m^2×4	A 组：(HR-1′,HR-2′,HR-3′) ×2
再诱导治疗	$VDLD_3$（DOX×3）	$VDLD_4$（DOX×4）	$VDLD_4$（DOX×4）
	CAM	CAM+L	CAM
维持治疗	6-MP+MTX+VD	6-MP+MTX+VD	6-MP+MTX+VD
总化疗时长	男/女 2 年	男：2.5 年 女：2 年	男/女：2.5 年

1. 入组标准

（1） ≤18 岁；

（2） 确诊为急性淋巴细胞白血病（ALL）；

（3） 新发患者。

2. 排除标准

（1） 成熟 B 细胞白血病

（2） 急性混合表型白血病（诊断标准见附件一）；

（3） 继发于免疫缺陷病；

（4） 为第二肿瘤；

（5） 明确的 CML 急变；

（6） 伴 Down'S 综合征的 ALL；

（7） 入组前一个月内使用糖皮质激素超过一周；

（8） 入组前一个月内使用蒽环类药物。

3. ALL 的诊断及分型

3.1 MICM 分型

（1）. 细胞形态学分型：诊断为急性淋巴细胞白血病

（2）. 免疫学分型：分为 B-ALL 和 T-ALL

1）. B-ALL

① 早期前 B 淋巴细胞型（early pre B-ALL）：

HLA-DR 阳性或 HLA-DR 和 CD19 阳性，其他 B 系列淋巴细胞标志阴性。如单纯 HLA-DR 阳性应加做 Cy79a 以证实。

② 普通淋巴细胞型（Common B-ALL）：

CD10 阳性，HLA-DR、CD19、CD22 多为阳性，CyIg，SmIg 均为阴性，又分为 2 个亚型：CD20 阴性和 CD20 阳性。

③ 前 B 淋巴细胞型（pre B-ALL）

CyIg 阳性，其他 B 系标志 HLA-DR、CD19、CD22、CD10、CD20

多为阳性。

④ 成熟 B 淋巴细胞型

SmIg 阳性，CyIg±，其他 B 系免疫标志 CD19、CD22、CD20 及 HLA-DR 常为阳性，CD10 阳性或者阴性。

2). T-ALL

具有阳性 T 淋巴细胞免疫标志：TdT、CD34、cyCD3 和 CD7 阳性，CD1a、CD2、CD4、CD5、CD8 有不同程度表达，多数 T 细胞受体克隆性重排阳性。

附:

（1）免疫分型至少应包括

① B 系：CD10、CD19、TdT、cyμ、sIgM、CD20、cyCD22、CD22、cyCD79a
②T 系：CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、TCRαβ、TCRγδ、cyCD3
③髓系：CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD41、CD61、CD64、CD65、CD71、GPA、cyMPO
④其它：CD34、HLA-DR、CD117、CD45

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	Cyu	SIgM(κ、λ)
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+，sCD3-， CD1a-，CD2+，CD5dim(<75%+)，CD7+，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%

（2）免疫标志物筛选

B-ALL

	FITC	PE	PerCP	PE-cy7	APC	V500
1	IgG1	IgG1	CD34	CD10	CD19	CD45
2	CD38	CD24	CD34	CD10	CD19	CD45
3	CD38	CD58	CD34	CD10	CD19	CD45
4	CD38	CD73	CD34	CD10	CD19	CD45
5	CD38	CD86	CD34	CD10	CD19	CD45
6	CD38	CD97	CD34	CD10	CD19	CD45
7	CD38	CD99	CD34	CD10	CD19	CD45
8	CD38	CD200	CD34	CD10	CD19	CD45
9	CD9	CD44	CD34	CD10	CD19	CD45
10	CD66c	CD123	CD34	CD10	CD19	CD45
11	CD15	CD133	CD34	CD10	CD19	CD45
12	CD15	NG2	CD34	CD10	CD19	CD45

T-ALL

	FITC	PE	PerCP	APC	V500
1	CD5	CD34	cyCD3	CD19+CD33+HLA-DR	CD45
2	TdT	CD5	cyCD3	CD19+CD33+HLA-DR	CD45
3	CD5	CD99	cyCD3	CD19+CD33+HLA-DR	CD45

简易骨髓MRD检测对危险度调整非常重要。故初次流式细胞免疫学分型时应兼顾MRD的筛查，作为以后追踪的标记。如无初筛标记者可选择以下抗体组合作为简易MRD:

B-ALL：CD19,CD10,CD34

T-ALL：CyCD3,TdT

（3）.细胞遗传学分型：包括染色体培养G带或R带分析以及FISH检查（如 BCR-ABL1、MLL、TEL-AML1、E2A-PBX1、iAMP21）

（4）. 分子生物学（即融合基因）检测

至少应检测：BCR-ABL1、MLL、TEL-AML1（ETV6-RUNX1）、E2A-PBX1。强烈建议检测MEF2D重排、ZNF384重排、IKZF1和SIL/TAL1、TCF3-HLF、NOTCH1，以及Ph-like基因表达、突变、融合及大片段缺失检测。（送检建议：金域 可完成Ph-like基因表达、突变、融合、IKZF1基因缺失、CDK2A、CDK2B基因缺失的检测，MEF2D重排、ZNF384重排可送检康圣达）

3.2 临床危险度分型

主要依据患儿临床特征、细胞免疫学与生物学特性、对治疗反应进行临床危险度分型，达到中危标准，不再评定为低危，达到高危标准，则不再评定为中、低危。

（1）.低危（Low Risk，LR）

① 强的松7天反应佳（PGR）：第8天（d8）外周血幼稚细胞＜1.0×10^9/L；

② 年龄≥1岁且＜10岁；

③ WBC＜50×10^9/L；

④ 诱导化疗第15天（d15）骨髓M1（原淋+幼淋＜5％）；

⑤ 诱导化疗第33（d33）天骨髓 M1；

符合以上①~⑤标准，或初诊时有以下两项之一且符合 MRD 的 LR 标准：

① t（12; 21）/ *（TEL-AML1）(ETV6-RUNX1);*

① 超二倍体（>50）且伴4、10号三倍体。

（2）.中危（Intermediate risk，IR）

强的松 7 天反应佳（prednisone good respond, PGR），且符合以下 1 项或多项：

① 年龄＜1 岁，≥10 岁；

② WBC ≥50×10^9/L；

③ T-ALL

④ CNSL（CNS3）或/和睾丸白血病（TL）

⑤ Ph-ALL 或 Ph-Like ALL

⑥ t(1; 19)（E2A-PBX1）

⑦ t(9; 22)（BCR-ABL1）阳性

⑧ d15 骨髓 M2（5%≤原淋+幼淋＜25%），且 d33 骨髓 M1

（3）.高危（High Risk，HR）：符合以下任何 1 项或多项

① 强的松反应差（PPR）：d8 外周血幼稚细胞≥ 1.0×10^9/L

② d15 骨髓 M3（原淋+幼淋≥25% ）

③ d33 骨髓未缓解 M2 及 M3（原淋+幼淋≥5％）

④ t(4; 11)（MLL-AF4）或其它 MLL 基因重排（MLLr）阳性

⑤ 低二倍体（≤44）

⑥ iAMP21

⑦ IKZF1 缺失突变阳性

⑧ MEF2D 重排或 ZNF384 重排

⑨ TCF3-HLF/t(17;19)(q22;p13)

⑩ 诱导治疗后（d33）评估纵隔瘤灶没有缩小到最初肿瘤体积的

1/3 或巩固治疗前仍存在瘤灶者

说明：

Ph+-ALL：即 t(9; 22)（BCR-ABL1）阳性，早期（诱导 d15 开始）加用 TKI 治疗如 imatinib (300mg/d.m^2)或 dasatinib (80mg/d.m^2)，7 年 EFS 可达 70%左右。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 治疗方案参见附件六。

Ph-like-ALL：如初诊检测阳性者，可先入 IR 组治疗， 根据基因检测结果,如为 ABL 类重排（包括 ABL1、ABL2、CSF1R、PDGFRB 重排）可选择 dasatinib (80mg/d.m^2)治疗（见上 Ph+-ALL），并监测 MRD 评估疗效，以调整治疗强度。TKI 治疗方案参见附件六。

3.3 残留病（MRD）危险度分型

应积极开展流式细胞学（FCM）或/和 PCR 方法（如检测 IgH/TCR 基因重排或融合基因）检测 MRD。协作组内各单位应根据自己的实际情况送检本院或有资质的第三方实验室检测 MRD。在指定的时间点（见表 3）采用 FCM 和 PCR 两种方法同时检测 MRD，并做好资料登记。允许协作组内各单位参考 MRD 的监测结果调整治疗强度，资料登记时应做好详细的记录与说明，以反映真实世界的情况。

（1）. MRD-LR：符合以下各项

① d15的骨髓FCM-MRD＜0.1%

② d33骨髓 FCM/PCR-MRD＜0.01%

③ 巩固治疗（W9）前骨髓 FCM/PCR-MRD＜0.01%

（2）. MRD-IR：符合以下一项或多项

① d15 骨髓 FCM-MRD 0.1%~10%

② d33 骨髓 MRD0.01%~1%

③ 巩固治疗前（W12~14）骨髓 MRD＜0.01%

（3）. MRD-HR：具备以下之一项

① d15 骨髓 FCM-MRD≥10%

② d33 骨髓 MRD ≥1%

③ 巩固治疗前（W12~14）骨髓 MRD ≥0.01%

表 3. MRD 危险度分型表

检测时点（方法）	**MRD-LR**	**MRD-IR**	**MRD-HR**
d15（FCM）	＜0.1%	0.1%~10%	≥10%
d33（FCM/PCR）	＜0.01%	0.01%~1%	≥1%
W9~14（巩固治疗前, FCM/PCR）※	＜0.01%	＜0.01%	≥0.01%

※ LR：巩固治疗前，约 W9；IR：巩固治疗前，约 W14；HR：巩固治疗前，约 W12

3.4 治疗前的主要检查与准备

（1）病史：必须包括：①过去健康状况；②家族中肿瘤性疾病史；③有关接触有害理化因素的生活社会环境。

（2）体检：①肝、脾、淋巴结大小；②中枢神经系统体征；③睾丸（注意左右分别记录）；④腮腺、皮肤等改变；⑤身长、体重、体表面积。

（3）血象：诊断时（必须输血前）的血常规，包括 WBC 及血小板计数，血红蛋白定量，WBC 分类（包括幼稚细胞计数）。

（4）骨髓检查：

①涂片：细胞形态学和组织化学；②免疫学（应兼顾 MRD）；③染色体核型分析（G 显带或 R 带分析以及 FISH 检查）；④ 融合基因检测（如阳性，建议追加做 PCR 定量作为基线值）。

（5）血液生化检查：①肝功能（ALT、直接胆红素）及甲、乙、丙、丁、戊肝炎抗体检查； CMV-DNA、EBV-DNA 和 B19 病毒 IgM 抗体，免疫球蛋白水平（IgA、IgM、IgG 定量分析）；②肾功能（BUN、肌酐、尿酸）；③电解质及血淀粉酶测定；④乳酸脱氢酶及同功酶；⑤凝血功能；⑥输血前性病筛查；⑦ 酌情红细胞 G6PD 酶活性测定。⑧化疗药物毒副作用相关的代谢酶基因多态性检测，如 6-MP（TPMT、NUDT15 基因）、VCR（CEP72 基因）、MTX（SLCO1B1 基因）等。

（6）脑脊液检查：CSF 常规、生化及离心涂片染色找肿瘤细胞（如患儿不配合或 PLT 较低或出血症状明显，建议输注血小板，在患儿充分镇静的条件下由经验丰富的医生穿刺；此外，WBC≥30×10^9/L 或外周血有大量幼稚细胞时，可适当推后腰穿检查时间，如强的松试验的第 5~7 天）。

（7）心脏功能检查：ECG、UCG、心肌酶测定等。

（8）人型 PPD 试验或干扰素释放试验（T-spot）。

（9）影像学检查：①胸部 X 线正侧位片；②腹部 B 超，观察有无肿大的淋巴结及其他病灶;③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）。

（10）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。

（11）化疗前准备：

① 进行患儿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。

② 化疗前行 PICC 插管或植入输液港。

③ 积极清除感染和潜伏感染灶如龋齿、鼻窦炎等。

④ 家长病情解释与患儿心理疏导，签署化疗知情同意书。

⑤ 有条件可行年长患儿生育功能保护（如女性卵子冻存，男性精子冻存）。

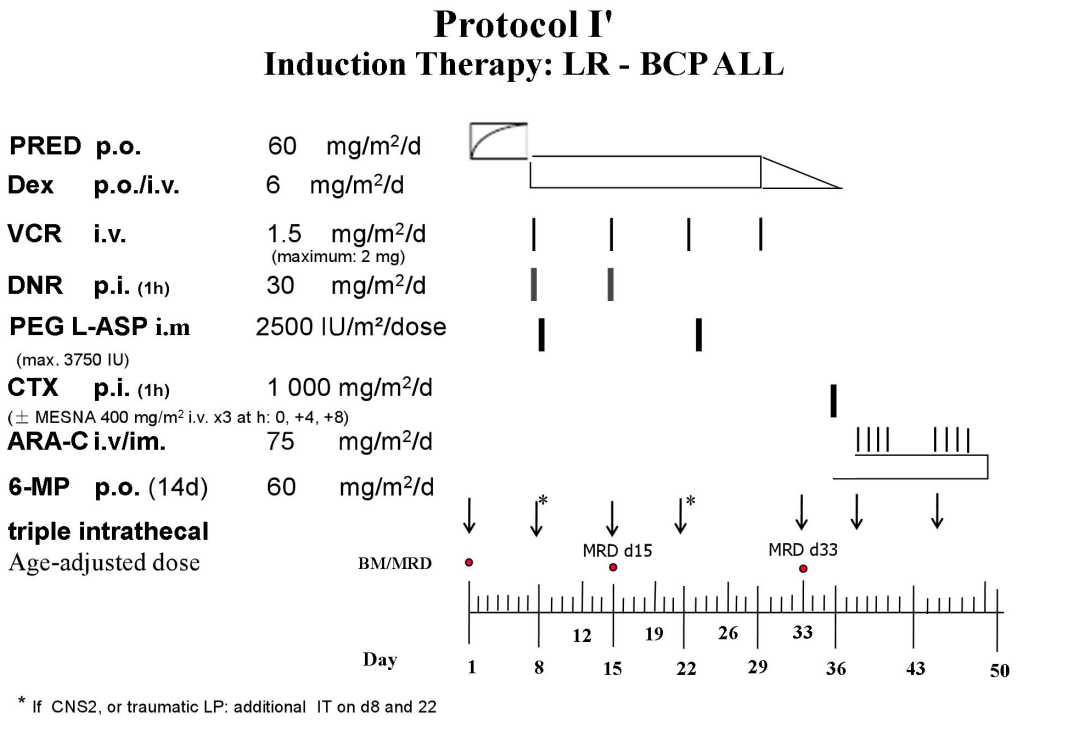
3. 治疗计划、方案及不良反应的预防

按照不同危险度分型治疗，疗程依次为：诱导缓解（Induction）、巩固（Consolidation）、再诱导（Reinduction 和维持治疗（Maintenance），总疗程 2.0~2.5 年，即 LR 为男/女 2 年（维持时间 74-77 周），IR 为女孩 2.0 年（维持时间 74-77 周）、男孩 2.5 年（维持时间 96 周），HR 为男/女 2.5 年（维持时间 91 周）；各方案中应保证有效维持治疗时间至少 74~77 周。

5.低危（LR）治疗方案

（1）诱导缓解治疗Ⅰ'：ⅠA'+ⅠB'

- **Protocol ⅠA'：$VDLD_2$ 方案**



泼尼松试验治疗：Pred 60mg/m²/d 分 3 次 po，d1-7

Dexa：6mg/m²/d，分 2-3 次 po or iv，d8-28；d29 开始逐渐减

量，每 3 天减半×3 次，清晨顿服，9 天减停

VCR：VCR 1.5mg/m^2/次（≯2mg/次）或，iv，d8、15、22、29

DNR：30 mg/m^2/次，iv pi 1h，d8，d15

PEG-L-ASP: 2500IU/ m^2.次（最大 3750IU），i.m，d9、d23，即间隔两周，共 2 次。

IT：d1（可根据情况 d3~5 进行）、15、33；如 CNS2、TLP+，增加 d8、22，即每周一次 IT，共 5 次

备注：

1.**Pred 试验治疗**：高肿瘤负荷患者（高白血病细胞，明显肝脾淋巴结肿大等），Pred 开始剂量约为每日量的 25%，然后根据临床反应（外周血幼稚细胞减少和肝脾淋巴结等缩小）、实验室结果（BUN、Cr、酸碱、电解质、磷酸盐）和尿量情况快速增至 60mg/m^2/d（剂量从 50→75→100％，要求在 d5 前完成）。第一周的泼尼松累积剂量应>210mg/m^2。d8 外周血幼稚细胞计数≥1.0×10^9/L，定为 HR。

2. 由于此期地塞米松治疗会导致溃疡的发生，可预防性使用 H2 受体阻滞剂和胃黏膜保护剂。如出现持续性腹痛，须使用质子泵抑制剂。若发生严重的、危及生命的并发症应及时处理，并要求 24h 内将病情通报单位协作组成员。

3. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m^2（≯5mg/次），iv。VCR 使用后出现 3-4 级神经功能紊乱、3-4 级肠道蠕动障碍，建议改用 VDS。

4. 使用 DNR 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数（shortening fraction, SF)<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数(EF)<50％，应查明原因，并与单位协作组组长评估安全性后方可使用。

5. 考虑到 PEG-L-ASP 的价格比较昂贵，如两个病人合用一支，第一针最迟不得超过 d12 使用。如 PEG-L-ASP 无药，可替换成大肠杆菌来源 L-ASP（E.coli-L-ASP），5000 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 10000 IU/ m^2.次（国产常

州千红药厂制剂），d9，d12，15，18，21，24，27，30，33，d36（共**10** 次）；如过敏则改为欧文菌来源的 L-ASP：10000IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**14** 剂（即 1 次 PEG 等同于 7 次欧文菌）。

6. d15 的骨髓检查非常重要。检查内容包括形态与流式 MRD，即使骨髓液稀释，形态学也应分类并报告。为使结果具有统一性与可比性，应先做骨穿，再给予 d15 的 VCR、DNR、L-ASP。

7. VDLD 中 DNR 对骨髓的抑制作用严重，如粒缺伴发热，第二剂可延迟使用，争取控制感染后 1~2 周内及早补上

8. TLP+：腰椎穿刺损伤（见“附件二”）

● Protocol ⅠB‘：CAM 方案

ⅠB‘方案开始治疗的条件：

① 一般情况好

② 无严重感染

③ 肌酐水平在同年龄正常范围内

④ 血细胞计数恢复：WBC ≥2.0×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥50×10^9/L

CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi1hr，d36

Ara-c：75 mg/m^2/d，i.v. 1hr or s.c. qd，d38-d41、d45-d48

6-MP：60 mg/m^2/d，po，每晚空腹顿服（晚餐后 2 小时口服，忌牛奶），d36~d49，共 14 天

IT：d38、45

备注：

1. 若 d36 血象不达标，CAM 推后使用。如 d40 血象仍不恢复，应复查骨髓形态，若骨髓形态增生活跃且为 M1，可行化疗；若 M1 且抑制，可予 G-CSF，

待血象达标后化疗。

2. 酌情选择美斯纳（Mesna），用法: CTX 开始后 0、4hr、8hr 予 400mg/m^2，iv，共 3 次，同时辅以碱化、水化（液体 3000ml/m^2，尿 PH＞7）及利尿 3 天，预防出血性膀胱炎。

3. 阿糖胞苷（Ara-c）使用前的要求: WBC≥0.5×10^9/L，PLT ≥30×10^9/L;

4. 正在进行的 Ara-c 治疗尽可能不要中断。如发热、严重感染，WBC<0.5×10^9/L，PLT<30×10^9/L，Ara-c 治疗延期或中断，则 6-MP 也须与 Ara-c 同期延期或中断。少用的 6-MP 随后要补足天数。

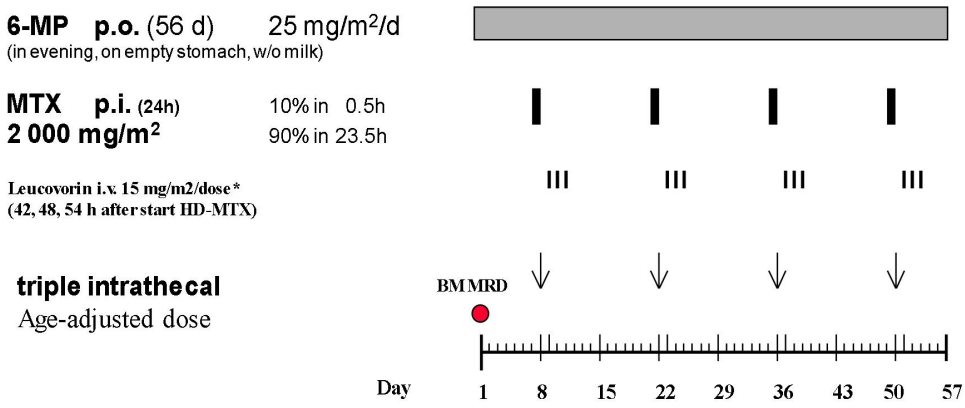
（2）巩固治疗

CAM 结束后 2 周，符合以下条件开始巩固治疗：

① 细胞形态学完全缓解（骨髓涂片）
② 一般情况良好
③ 无严重感染
④ 肌酐及肌酐清除率在同年龄正常范围
⑤ 无尿路梗阻
⑥ 肝功能：ALT/AST≤**5**×ULN（相应年龄）；胆红素≤ **3**×ULN（相应年龄）
⑦ 细胞呈上升趋势，WBC ≥1.5×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥ 50×10^9/L

- **Protocol mM** （每 2 周一次共 4 轮，为期 56 天）

Protocol mM
Consolidation Therapy for LR-BCP ALL



• Leucovorin i.v. 15 mg/m2/dose (42, 48, 54 h after start HD-MTX) if levo-product is used
Adjustment of leucovorin dose according to MTX serum levels

MTX：2 g/m^2.次，iv pi 24h q14d×4，d8、d22、 d36、d50

亚叶酸钙（LCV）：15 mg/m^2，iv，MTX 开始后 42hr 解救，至少 3 次，以后根据 MTX 血药浓度追加解救次数

6-MP：25 mg/m^2/d，po，d1- d56

BM：d1

IT：于 HD-MTX 后 2hr 进行，d8、22、36、50，共 4 次

备注：

1. HD-MTX 的用法如下：

（1） 总量的 1/10（200 mg/m^2）为负荷量，静滴 30 分钟内。

（2） 总量的 9/10（1800mg/m^2）随后于 23.5 小时内均匀滴入。

（3） 滴完负荷量后，进行腰椎穿刺术+鞘内注射化疗药物。

（4） 从 MTX 输注时起至少从前 4h 至+72h 充分水化，3000ml/m^2/d。

（5） 从 MTX 输注时起至少从前 4h 至+72h 充分碱化，5%碳酸氢钠

5ml/Kg.d，以使尿 pH 维持在 7~8。

（6） 每 12h 估算一次液体平衡，如入量比出量＞400ml/m^2/12 h，须用速尿 0.5 mg/ Kg，IV（最大 20 mg）强迫利尿。密切监测电解质与 BUN、Cr。

2. WBC＜1.0×10^9/L 或 ANC＜0.3×10^9/L 或 PLT＜50×10^9/L 或 ALT/AST＞5×N 或 TBIL＞34umol/L 或有粘膜炎者，HD-MTX 治疗须推迟。

3. 肾功能不全者 MTX 起始剂量应根据内生肌酐清除率调整（见“附件五：HD-MTX 规范化治疗方案”）。

4. LCV 解救：HD-MTX 开始后 24hr、48hr、72hr，应常规检测 MTX 的血药浓度，根据浓度调整 LCV 解救剂量，直至 MTX 浓度＜0.2umol/L。既往有 MTX 所致明显粘膜炎或任何原因的回盲部炎症者，解救 6 次；36 小时前出现明显毒性反应者，解救可提前到 36hr。

5. mM 方案中保证 2 周使用 HD-MTX，期间监测血常规，可调整 6-MP 用量甚至停用。若 WBC＜1.0×10^9/L 或 ANC＜0.5×10^9/L 或 PLT＜50×10^9/L，停用 6-MP；待血象改善后可从 50%剂量开始口服，逐渐加量至 d56，无需补足总剂量。

（3）再诱导治疗

巩固治疗结束后 2 周，符合以下条件开始再诱导治疗：

① 细胞形态学完全缓解

② 一般情况良好

③ 无严重感染

④ WBC ≥2.0×10^9/L，ANC≥1.0×10^9/L，PLT ≥100×10^9/L

- **Protocol Ⅱ’:** VDLD$_3$+CAM

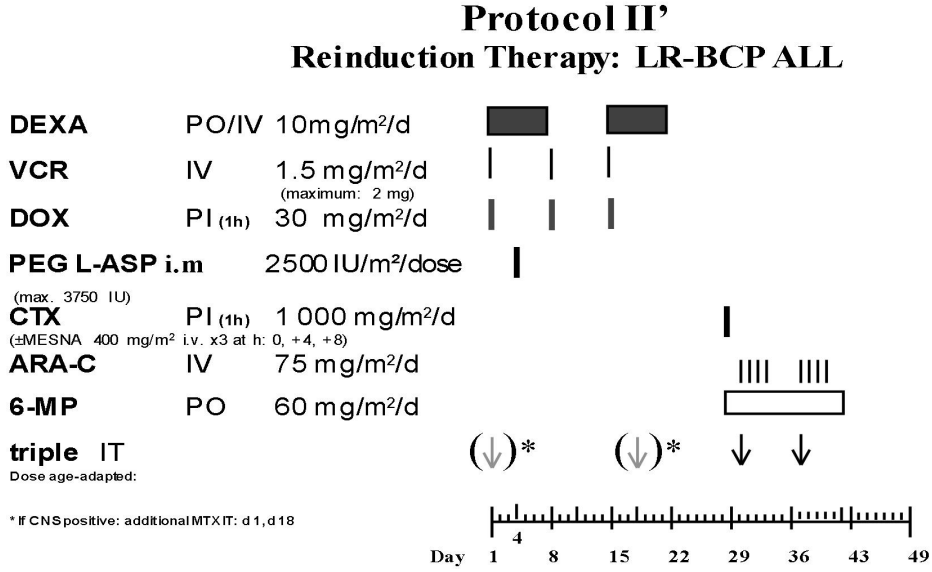
Dexa 10mg/m^2/d，分 2-3 次，po or iv，d1-7、d15-21，无需减停

VCR：1.5mg/m^2/次（≯2mg/次），iv，d1、8、15

DOX：30 mg/m^2/次，iv pi 1h，d1、8、15

PEG-L-ASP: 2500IU/ m^2.次（最大 3750IU），i.m，d4

CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi 1hr，d28



Ara-c：75 mg/m^2/d，i.v. or s.c. d30-d33、d37- d40

6-TG/6-MP：60 mg/m^2/d，po，d 28~d41，共 14 天

IT：d30、37； CNS2、CNS3、TLP+增加 d1、18

备注：

1. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m^2（≯5mg/次），iv。VCR 使用后出现 3-4 级神经功能紊乱、3-4 级肠道蠕动障碍，建议改用 VDS。

2. 使用 DOX 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数

（shortening fraction，SF）<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数（EF）<50％，应与单位协作组成员讨论后方可使用。若无 DOX，可予去甲氧柔红霉素（IDA）替换， IDA 用法：6~8 mg/m^2.次，iv pi 1hr；或改为吡南阿霉素（THP）、DNR，剂量同 DOX。

3. 如 PEG-L-ASP 无药，可替换成 E.coli-L-ASP：1 万 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 2 万 IU/ m^2.次（国产常州千红制剂），d4，7，10，13（共 **4** 次）；如过敏则首选欧文菌来源的 L-ASP：2 万 IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**7** 剂。

4. 如 d8、d15 的 WBC＜0.5×10^9/L 或 ANC＜0.2×10^9/L，DOX/VCR 应推迟。

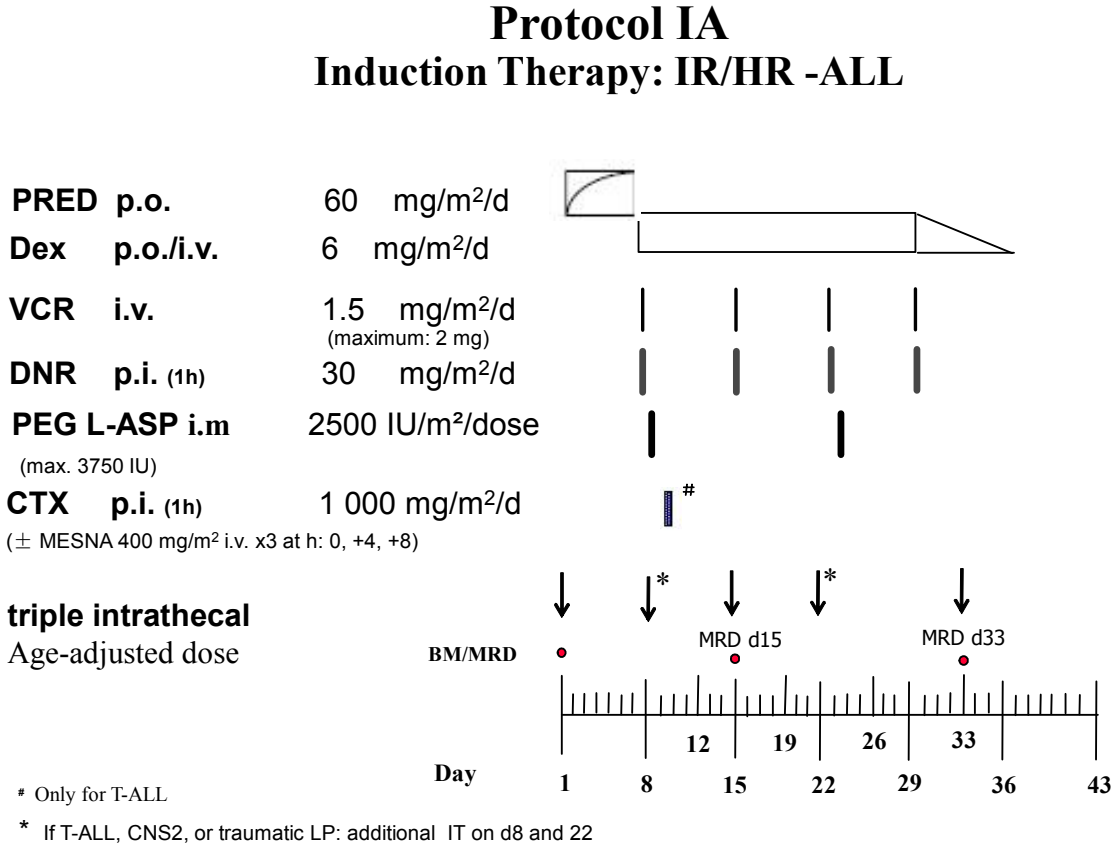
5. 如粒缺伴发热，精神好，无感染灶，可推迟 DOX，继续 PEG-L-ASP；如粒缺伴发热，感染严重，DOX 与 PEG-L-ASP 停用，争取病情控制后 1 周左右补用。

5. CAM 方案开始前的要求及注意事项参见“protocol ⅠB′”。如在之前诱导缓解 CAM 后 ANC＜0.5×10^9/L 持续 2 周以上不能恢复者，考虑与 6-MP 的药物代谢基因多态性（TPMT、NUDT15 基因，建议检测）导致个体耐受差异有关，CAM 中 6-MP 可以减量 50%（即 30 mg/m^2/d），无需补足 6-MP 总量。

6.中危（IR）治疗方案

（1）诱导缓解治疗：ⅠA+ⅠB

- **Protocol ⅠA：VDLD$_4$方案**



Pred 60mg/m^2/d 分 3 次 po，d1-7

Dexa 6mg/m^2/d，分 2-3 次 po or iv，d8-21；d29 开始逐渐减量，每 3 天减半×3 次，清晨顿服，9 天减完

VCR： 1.5mg/m^2/次（≯2mg/次），iv，d8、15、22、29

DNR：30 mg/m^2/次，iv pi 1h，d8，d15、22、29

PEG-L-ASP: 2500IU/ m^2.次（最大 3750IU），i.m. d9、d23

IT：d1、15、33；如 T-ALL、CNS2、TLP+，增加 d8、22，即

每周一次 IT，共 5 次

备注：

1. Pred 试验治疗：高肿瘤负荷患者（高白血病细胞，明显肝脾淋巴结肿大等），Pred 开始剂量约为每日量的 25%，然后根据临床反应（外周血幼稚细胞减少和肝脾淋巴结等缩小）、实验室结果（BUN、Cr、酸碱、电解质、磷酸盐）和尿量情况快速增至 60mg/m^2/d（剂量从 50→75→100％，要求在 d5 前完成）。第一周的泼尼松累积剂量应>210mg/m^2。d8 外周血幼稚细胞计数≥1.0×10^9/L，定为 HR。

2. 由于此期地塞米松治疗会导致溃疡的发生，可预防性使用 H2 受体阻滞剂和胃黏膜保护剂。如出现持续性腹痛，须使用质子泵抑制剂。若发生严重的、危及生命的并发症应及时处理，并要求 24h 内将病情通报单位协作组成员。

3. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m^2（≯5mg/次），iv。VCR 使用后出现 3-4 级神经功能紊乱、3-4 级肠道蠕动障碍，建议改用 VDS。

4. 使用 DNR 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数（shortening fraction，SF）<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数（EF）<50％，应查明原因，并与单位协作组组长评估安全性后方可使用。

5. 考虑到 PEG-L-ASP 的价格比较昂贵，如两个病人合用一支，第一针最迟不得超过 d12 使用。如 PEG-L-ASP 无药，可替换成大肠杆菌来源 L-ASP（E.coli-L-ASP），5000 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 10000 IU/ m^2.次（国产常州千红药厂制剂），d9，d12，15，18，21，24，27，30，33，d36（共 **10** 次）；如过敏则改为欧文菌来源的 L-ASP：10000IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**14** 剂（即 1 次 PEG 等同于 7 次欧文菌）。

6. d15 的骨髓检查非常重要。检查内容包括形态与流式 MRD，即使骨髓液稀释，形态学也应分类并报告。为使结果具有统一性与可比性，应先做骨穿，再给予 d15 的 VCR、DNR、L-ASP。

7. VDLD 中 DNR 对骨髓的抑制作用严重，如粒缺伴发热，可延迟使用，争取控制感染后 1~2 周内及早补上。如抗生素不能控制的严重感染、休克、脏器

功能衰竭，则 VDLD 全停用，待病情好转后及早补上。

8.如发生延迟化疗，d33 天按强的松试验第一天开始算累积化疗天数。

- **Protocol ⅠA$_{CTX}$**

适用于 IR 的 T-ALL

IA：同上 VDLD$_4$ 方案

CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi1hr，d10

(±Mesna 400mg/m^2，iv×3 at : 0h, +4h,+8h)

- **Protocol ⅠB：CAM+PEG-ASP×2**

ⅠB 方案开始治疗的条件：

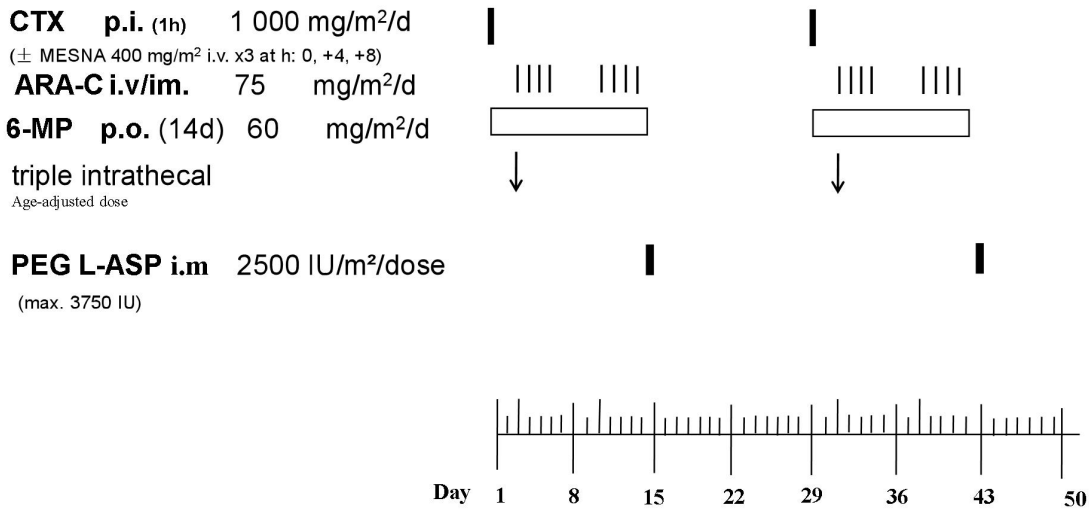
① 一般情况好

② 无严重感染

③ 肌酐水平在同年龄正常范围内

④ 血细胞计数恢复：WBC ≥2.0×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥50×10^9/L

Protocol IB
Induction Therapy: IR - ALL



CTX：1000mg/m²/次，i.v. pi1hr，d1、d29

Ara-c：75 mg/m²/d，i.v. or s.c. d3-6、d10-13、d31-34、d38-41

6-MP： 60 mg/m²/d，po，d 1-14、d29-42

PEG- L-ASP：2500IU/ m².次（最大 3750IU），i.m. d15、d43

IT： d3、d31

备注：

1. 该方案为两次 CAM 后的 2W 间隔期内均加入一次 PEG-L-ASP。

2. 若 VDLD 结束后 d36 血象不达标，CAM 推后使用，一般推迟不超过一周。如 d40 血象仍不恢复，应复查骨髓，若增生活跃且为 M1，可行 6MP 剂量减半化疗；若 M1 且抑制，可予 G-CSF，待血象达标后化疗。

3. 酌情选择美斯纳（Mesna），用法: CTX 开始后 0、4hr、8hr 予 400mg/m²，iv，共 3 次，同时辅以碱化、水化（液体 3000ml/m²，尿 PH＞7）及利尿 3 天，预防出血性膀胱炎。

4. 阿糖胞苷（Ara-c）使用前的要求：WBC≥0.5×10^9/L，PLT ≥30×10^9/L；

5. 正在进行的 Ara-c 治疗尽可能不要中断。如果 Ara-c 治疗延期或中断，则 6-MP 也须与 Ara-c 同期延期或中断。少用的 6-MP 随后要补足总量，累计总剂量为 840mg/m^2（14×60 mg/m^2）。

6. 第二次 CAM 使用前要求：WBC≥2.0×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥ 50×10^9/L。如在第一个 CAM 后 ANC＜0.5×10^9/L 持续 2 周以上不能恢复者，考虑与 6-MP 的药物代谢基因多态性（TPMT、NUDT15 基因，建议检测）导致个体耐受差异有关，在以后数次的 CAM 中 6-MP 可以减量 50%（即 30 mg/m^2/d），后续治疗无需补足 6-MP 总量。

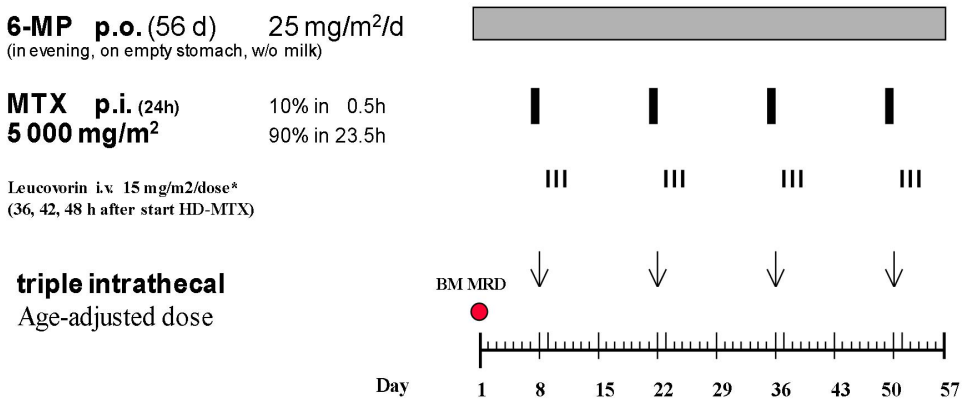
（2） 巩固治疗：

- **Protocol M**

CAM 结束后 2 周，符合以下条件开始巩固治疗：

① 细胞形态学完全缓解（骨髓涂片）
② 一般情况良好
③ 无严重感染
④ 肌酐及肌酐清除率在同年龄正常范围
⑤ 无尿路梗阻
⑥ 肝功能：ALT/AST≤**5**×ULN（相应年龄）；胆红素≤ **3**×ULN（相应年龄）
⑦ 细胞呈上升趋势，WBC ≥1.5×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥ 50×10^9/L

Protocol M
Consolidation Therapy: IR-ALL



• Leucovorin i.v. 15 mg/m2/dose (36, 42, 48 h after start HD-MTX) if levo-product is used
Adjustment of leucovorin dose according to MTX serum levels

MTX：5 g/m².次，iv pi 24h q14d×4（d8、d22、d36、d50）。

LCV：15 mg/m²，iv，MTX 开始后 36h 解救×3~6 次，以后根据 MTX 血药浓度追加解救次数

6-MP：25 mg/m²/d，p.o. d1-56

BM：d1

IT：d8、22、36、50

备注：

1. HD-MTX 的用法如下：

（1） 总量的 1/10（200 mg/m²）为负荷量，静滴 30 分钟。滴完负荷量后，进行腰椎穿刺术+鞘内注射化疗药物。

（2） 总量的 9/10（1800mg/m²）静滴于 23.5 小时内均匀滴入。

（3） 从 MTX 输注前 4h 起水化至+72h 充分水化（3000~3500ml/m²/d），

同时充分碱化（5%碳酸氢钠 5ml/Kg.d），维持尿 pH7~8。

（4） 每 12h 估算一次液体平衡，如入量比出量＞400ml/m^2/12 h，须用速尿 0.5 mg/ Kg，IV（最大 20 mg）强迫利尿。密切监测电解质与 BUN、Cr。

2. WBC＜1.0×10^9/L 或 ANC＜0.3×10^9/L 或 PLT＜50×10^9/L 或 ALT/AST＞5×N 或 TBIL＞34umol/L 或有粘膜炎者，HD-MTX 治疗须推迟。

3. 肾功能不全者 MTX 起始剂量应根据内生肌酐清除率调整（见“HD-MTX 规范化治疗方案”）。

4. LCV 解救：HD-MTX 开始后 24hr、48hr、72hr，应常规检测 MTX 的血药浓度，根据浓度调整 LCV 解救剂量，直至 MTX 浓度＜0.2umol/L。

5. 部分病人不能耐受，血象低于开始标准，可适当将 6-MP 减至 10mg/m^2 甚至延迟

6. M 方案中应保证 2 周使用 HD-MTX，期间监测血常规，可调整 6-MP 用量甚至停用。若 WBC＜1.0×10^9/L 或 ANC＜0.5×10^9/L 或 PLT＜50×10^9/L，停用 6-MP；待血象改善后可从 50%剂量开始口服，逐渐加量至 d56，无需补足总剂量。

（3） 再诱导治疗：

- **ProtocolⅡ： VDLD+CAM+ PEG-ASP×1**

巩固治疗结束后 2 周，符合以下条件开始再诱导治疗：

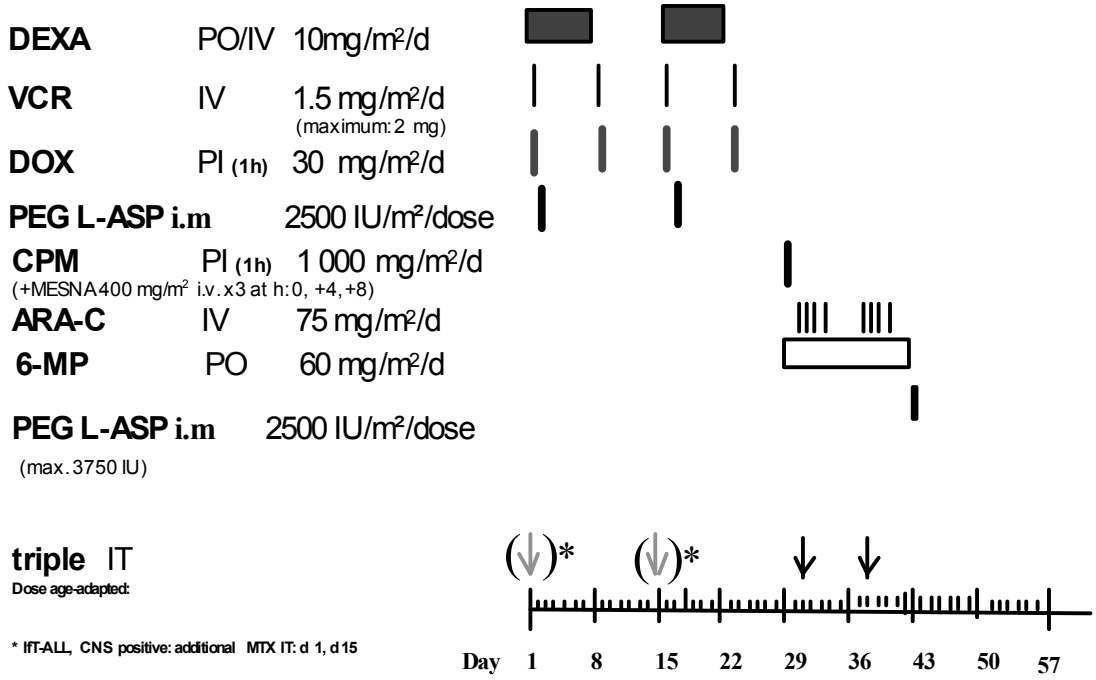
① 细胞形态学完全缓解

② 一般情况良好

③ 无严重感染

④ WBC≥2.0×10^9/L，ANC≥1.0×10^9/L，PLT≥100×10^9/L

Protocol II
Reinduction Therapy: IR-ALL



Dexa 10mg/m^2/d，分 2-3 次，po or iv，d1-7、d15-21，无需减停

VCR： 1.5mg/m^2/次（≯2mg/次），iv，d1、8、15、22

DOX：30 mg/m^2/次，iv pi 1h，d1、8、15、22

PEG-L-ASP： 2500IU/ m^2.次（最大 3750IU），i.m.，d3、17

CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi 1hr，d29

Ara-c：75 mg/m^2/d，i.v. or s.c. qd，d31-d34、d38- d41

6-TG/6-MP： 60 mg/m^2/d，po，d 29~d42，共 14 天

PEG- L-ASP：2500IU/ m^2.次（最大 3750IU），i.m. d43

IT：d31、38；T-ALL、CNS2、CNS3 增加 d1、15

备注：

1. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m^2（≯5mg/次），iv。VCR 使用后出现 3-4 级神经功能紊乱、3-4 级肠道蠕动障碍，建议改用 VDS。

2. 使用 DOX 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数（shortening fraction, SF)<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数(EF)<50％，应查明原因，并与单位协作组成员评估安全性后方可使用。若无 DOX，可予去甲氧柔红霉素（IDA）替换， IDA 用法： 6.6 mg/m^2.次，iv pi 1hr；或改为吡南阿霉素（THP）、DNR，剂量同 DOX。

3. 如 PEG-L-ASP 无药，可替换成 E.coli-L-ASP：1 万 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 2 万 IU/ m^2.次（国产制剂），d3，6，9，12，15，18，21，24（共**8**次）；如过敏则首选欧文菌来源的 L-ASP：2 万 IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**14** 剂。

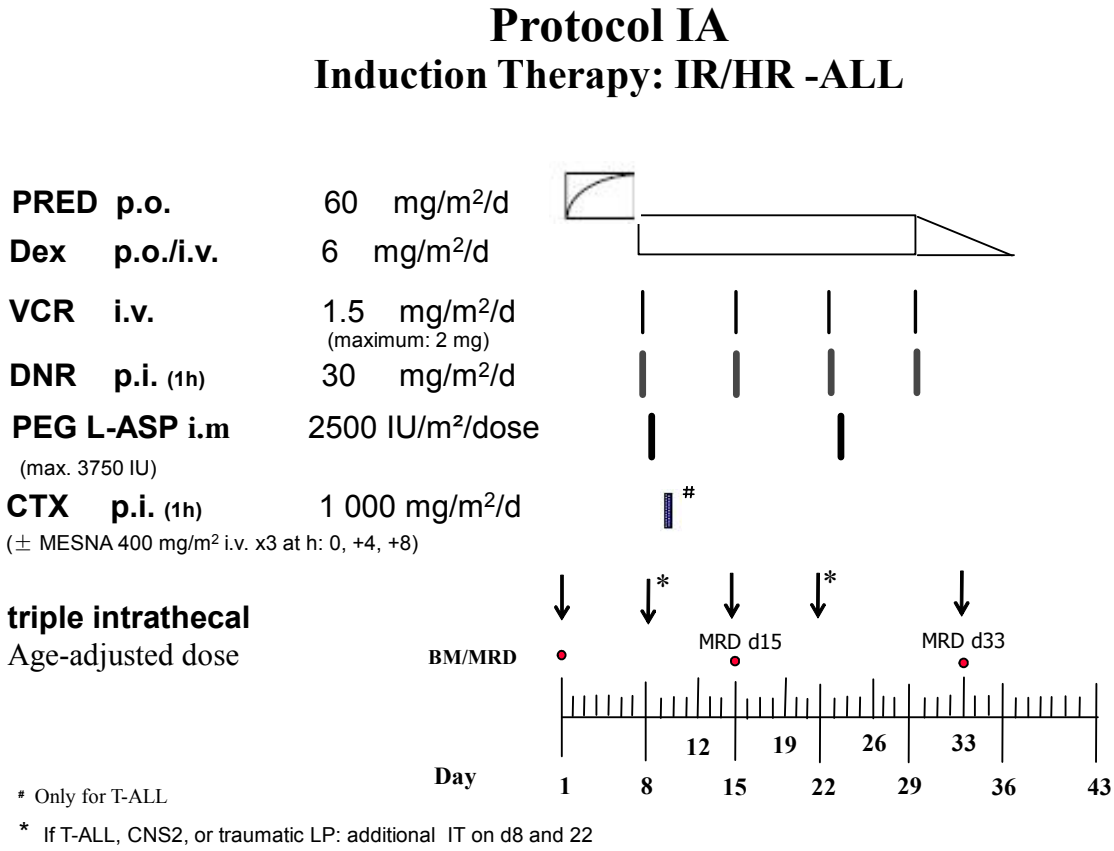
4. 如 d8、d15、d22 的 WBC＜0.5×10^9/L 或 ANC＜0.2×10^9/L，粒缺伴发热，精神好，无感染灶，DOX、VCR 可适当推迟，继续 PEG-ASP；如粒缺伴发热，感染严重，DOX、VCR 与 PEG- ASP 停用，争取病情控制后 1 周左右补用。

5. CAM 方案开始前的要求及注意事项参见“protocol ⅠB”。如在之前诱导缓解 CAM 后 ANC＜0.5×10^9/L 持续 2 周以上不能恢复者，考虑与 6-MP 的药物代谢基因多态性（TPMT、NUDT15 基因，建议检测）导致个体耐受差异有关，CAM 中 6-MP 可以减量 50%（即 30 mg/m^2/d），无需补足 6-MP 总量。

7.高危（HR）治疗方案

（1） 诱导缓解治疗：ⅠA+ⅠB

- **Protocol ⅠA**：同 IR 方案



Pred 60mg/m²/d 分 3 次 po，d1-7

Dexa 6mg/m²/d，分 2-3 次 po or iv，d8-21；d29 开始逐渐减量，每 3 天减半×3 次，清晨顿服，9 天减完

VCR： 1.5mg/m²/次（≯2mg/次），iv，d8、15、22、29

DNR：30 mg/m²/次，iv pi 1h，d8，d15、22、29

PEG-L-ASP： 2500IU/ m².次（最大 3750IU），i.m. d9、d23

IT：d1、15、33；如 T-ALL、CNS2、TLP+，增加 d8、22，即每周一次 IT，共 5 次（CNS3 参考附件二）

备注：

1. Pred 试验治疗：高肿瘤负荷患者（高白血病细胞，明显肝脾淋巴结肿大等），Pred 开始剂量约为每日量的 25%，然后根据临床反应（外周血幼稚细胞减少和肝脾淋巴结等缩小）、实验室结果（BUN、Cr、酸碱、电解质、磷酸盐）和尿量情况快速增至 60mg/m^2/d（剂量从 50→75→100％，要求在 d5 前完成）。第一周的泼尼松累积剂量应>210mg/m^2。d8 外周血幼稚细胞计数≥1.0×10^9/L，定为 HR。

2. 由于此期地塞米松治疗会导致溃疡的发生，可预防性使用 H2 受体阻滞剂和胃黏膜保护剂。如出现持续性腹痛，须使用质子泵抑制剂。若发生严重的、危及生命的并发症应及时处理，并要求 24h 内将病情通报单位协作组成员。

3. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m^2（≯5mg/次），iv。VCR 使用后出现 3-4 级神经功能紊乱、3-4 级肠道蠕动障碍，建议改用 VDS。

4. 使用 DNR 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数（shortening fraction, SF)<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数(EF)<50％，应查明原因，并与单位协作组组长评估安全性后方可使用。

5. 考虑到 PEG-L-ASP 的价格比较昂贵，如两个病人合用一支，第一针最迟不得超过 d12 使用。如 PEG-L-ASP 无药，可替换成大肠杆菌来源 L-ASP（E.coli-L-ASP），5000 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 10000 IU/ m^2.次（国产常州千红药厂制剂），d9，d12，15，18，21，24，27，30，33，d36（共**10** 次）；如过敏则改为欧文菌来源的 L-ASP：10000IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**14** 剂（即 1 次 PEG 等同于 7 次欧文菌）。

6. d15 的骨髓检查非常重要。检查内容包括形态与流式 MRD，即使骨髓液稀释，形态学也应分类并报告。为使结果具有统一性与可比性，应先做骨穿，再给予 d15 的 VCR、DNR、L-ASP。

7. VDLD 中 DNR 对骨髓的抑制作用严重，如粒缺伴发热，可延迟使用，争取控制感染后 1~2 周内及早补上。如抗生素不能控制的严重感染、休克、脏器功能衰竭，则 VDLD 全停用，待病情好转后及早补上。

8.如发生延迟化疗 d33 天按强的松试验第一天开始算累积化疗天数。

- **Protocol ⅠA$_{CTX}$**

  适用于 T-ALL

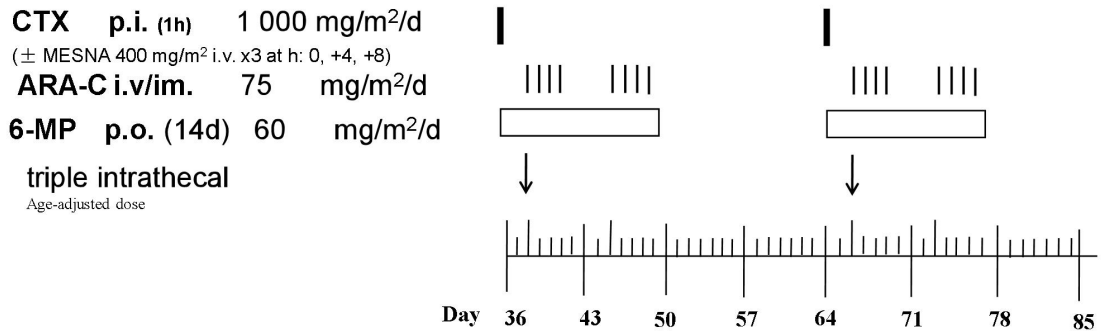
  IA：同上 VDLD$_4$ 方案

  CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi1hr，d10

  (±Mesna 400mg/m^2，iv×3 at : 0h, +4h,+8h)

- **Protocol ⅠB**： CAM×2，但不加 PEG-ASP

Protocol IB
Induction Therapy: HR - ALL



CTX：1000mg/m^2/次，i.v. pi1hr，d36

Ara-c：75 mg/m^2/d，i.v. or s.c. d38-d41、d45- d48

6-MP： 60 mg/m^2/d，po，d 36~d49，共 14 天

休息 2W，再重复一次 CAM

IT：2 次，分别在 CAM 的 d3（第一针 Ara-C 同天）

备注：

1. 若 VDLD 结束后 d36 血象不达标，CAM 推后使用，一般推迟不超过一

周。如 d40 血象仍不恢复，应复查骨髓，若增生活跃且为 M1，可行 6MP 剂量减半化疗；若 M1 且抑制，可予 G-CSF，待血象达标后化疗。

3. 酌情选择美斯纳（Mesna），用法: CTX 开始后 0、4hr、8hr 予 400mg/m^2，iv，共 3 次，同时辅以碱化、水化（液体 3000ml/m^2，尿 PH＞7）及利尿 3 天，预防出血性膀胱炎。

4. 阿糖胞苷（Ara-c）使用前的要求：WBC≥0.5×10^9/L，PLT ≥30×10^9/L;

5. 正在进行的 Ara-c 治疗尽可能不要中断。如果 Ara-c 治疗延期或中断，则 6-MP 也须与 Ara-c 同期延期或中断。少用的 6-MP 随后要补足总量，累计总剂量为 840mg/m^2（14×60 mg/m^2）。

6. 第二次 CAM 使用前要求：WBC≥2.0×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥ 50×10^9/L。如在第一个 CAM 后 ANC＜0.5×10^9/L 持续 2 周以上不能恢复者，考虑与 6-MP 的药物代谢基因多态性（TPMT、NUDT15 基因，建议检测）导致个体耐受差异有关，在以后数次的 CAM 中 6-MP 可以减量 50%（即 30 mg/m^2/d），后续治疗无需补足 6-MP 总量。

（2） 巩固治疗： 共 6 轮 Block

❑ **一般的指导方针：**

- 为了增加剂量强度，每个 Block 必须尽快给药，两个 block 之间的间隔（从上一个 block 结束即第 6 天到下一个 block 开始的第 1 天）大约 2 周。如果可能的话，一旦开始，block 不应该中断。
- 在每个 block 中，两个单药的间隔时间要尽可能的长，例如，在 MTX 与 CTX 或 IFO 之间间隔 7 小时。
- 在每个 block 开始时，要根据体表面积决定药物剂量。
- 如 VDLD 诱导治疗 d33 骨髓未达 CR 或 MRD 未达＜0.01%（即诱导治疗失败），继续高危方案 CAM×2→Block，大部

分病人仍可获得 CR，在 Block3’后进行 HSCT。

❑ 进入 HR block 的要求

诱导治疗结束后 2 周，符合以下条件开始巩固治疗：

① 一般情况好

② 无严重感染

③ 粘膜完整

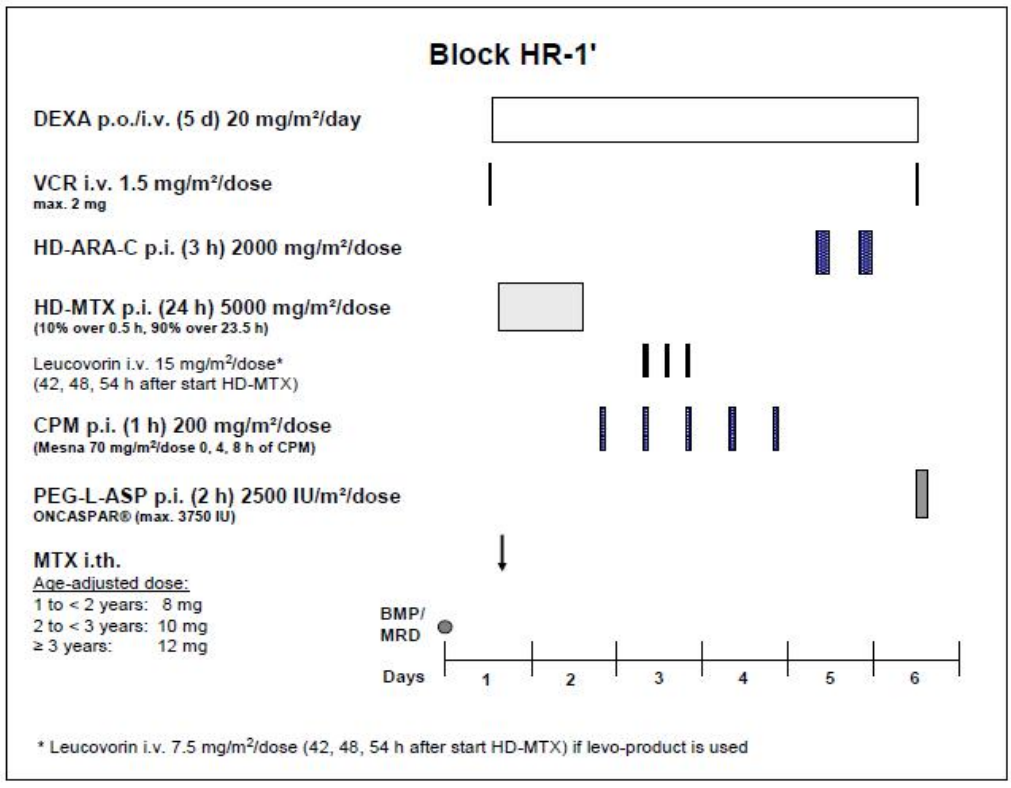
④ 无重要器官功能障碍：

⑤ 肌酐清除率在相同年龄段的正常范围

⑥ ALT/AST ≤ 5×ULN，胆红素≤ 3×ULN

⑦ 血细胞数恢复：ANC 和 PLT 呈上升趋势，WBC ≥2.0×10^9/L，ANC≥0.5×10^9/L，PLT ≥50×10^9/L

● Block HR-1’



Dexa 20 mg/m^2/d，i.v or p.o，d1 - d5

VCR 1.5 mg/m^2 i.v，d 1、d 6

HD-MTX 5000 mg/m^2/d， iv，pi 24h， d1

CTX(CPM) 200 mg/m^2/次，iv，pi>1h, 从d2下午开始，q12h×5次，d2-d4

Ara-C 2000 mg/m^2.次，iv，pi> 3 h，q12h×2，d5

PEG-L-ASP 2500 U/m^2 im，d6

BM：d1（仅第一轮 BIOCK1'做）

IT：d1

- **Dexa**：20 mg/m^2/d, i.v，d1-d5；注意保护胃黏膜
- **VCR**：1.5 mg/m^2 i.v., (最大 2 mg), d 1，d 6.
- **HDMTX**：5000 mg/m^2/d, iv ，PI 24 h，d1（同 IR 方案）
- **CTX** 200 mg/m2/次, p.i> 1 h, d2 下午开始，q12h×5 次

① CTX 于 HD MTX 用完后的 7h 开始应用，q12h×5 次。

② 充分利尿/预防出血性膀胱炎：液体 3000 ml/m^2/d,检测液体平衡 q12h, 如果液体入量大于出量> 400 ml/m^2/12h, 可以予速尿 0.5 mg/kg（最大剂量 20mg），iv,并要检查每次尿有无血尿。

③ 在应用大剂量 MTX 时的水化碱化提供的液体覆盖 CTX 应用的 41h,因此要给予另一次水化（没有 $NaHCO_3$)替代。为了覆盖 HD Ara-C，这一次水化要持续到第 6 天。

④ MESNA (Uromitexan®) 70 mg/m^2 i.v.,在 CTX 开始 0 h, +4 h, +8 h 应用（共 3 次）

⑤ 在应用剂量及周期的范围内用药，不会出现 CTX 造成的抗利尿激素异常分泌综合征

⑥ 如果出现出血性膀胱炎的症状/体征（肉眼血尿或镜下血尿，排尿困难/尿痛）。

- 强迫利尿 4500 – 5000 ml/m^2/24h 5% G/0.45% NaCl aa/± 7.45% KCl 90 mmol/m^2/24h.小心液体超负荷。
- 更严格的控制液体平衡，例如 q 4 – 6 h。

- ❑ 如果需要的话，例如入量大于出量> 150 – 200 ml/m^2/4 – 6h. 速尿 0.5 – 1 mg/Kg(最大 20 mg), i.v。
- ❑ MESNA 保护方案要加强,例如 MESNA (Uromitexan®)150 – 200 mg/m^2 i.v., q 4 – 6 h 直到控制症状。
- ❑ 用镇痛药缓解疼痛。
- ❑ 很少需要膀胱冲洗及导尿。

■ **Ara-C** 2000 mg/m^2.次，iv, PI> 3 h, q12h×2，d 5。

① 为了预防中毒性眼角膜结膜炎，从第 5 天开始，要用含有地塞米松的眼膏滴眼并做眼睛卫生，每日 3 次，至少用 5 天。

② 用大剂量的 vitamin B_6 预防神经毒性：150 mg/m^2, i.v./p.o., q 12 h，从第 5 天开始至少用 2 天。

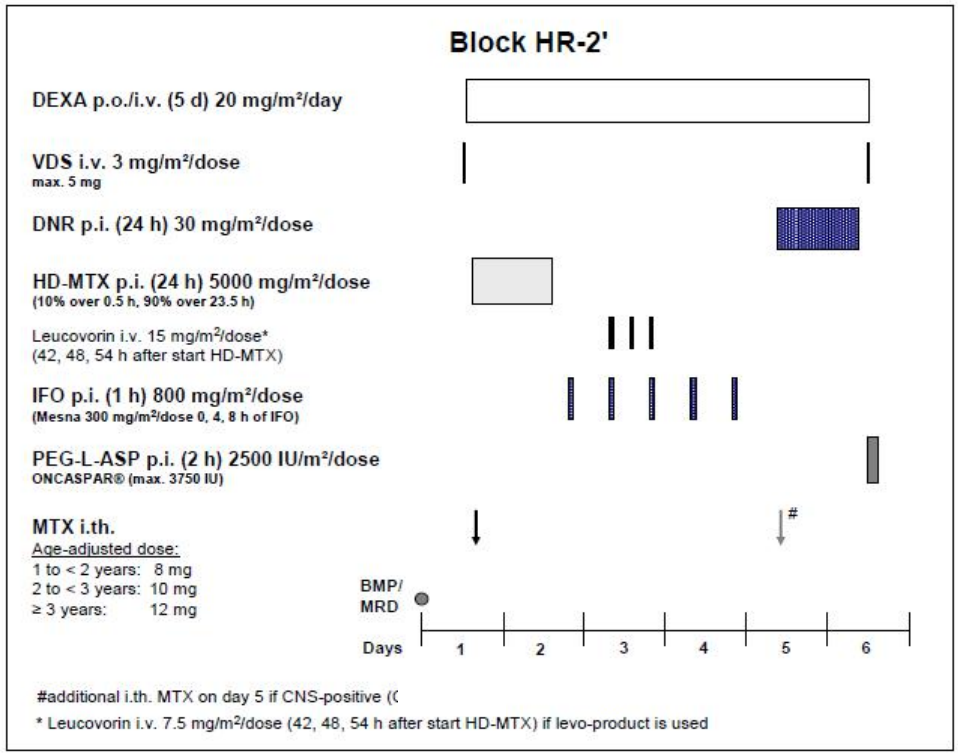
③ 在用 Ara-C 的过程中要仔细的观察病人的神经毒性表现，如果出现眼球震颤/共济失调，应立即停止输注。如果这些症状不消失，或再次用 ARA-C 时又出现，要停止应用并永不再用。否则会导致不可逆转的浦肯野细胞损害。

■ **PEG-L-ASP** 2500 U/m^2 im，d 6

① 如无药或者过敏，可选择欧文菌-L-ASP（Erwinase®, Speywood）20000 U/m^2/次, iv 1hr 隔日应用：d 6，8，10，12，14，16，18，共 7 次。

② 次选的药物剂型是大肠杆菌来源的 L-ASP（E.coli-L-ASP），25000 IU/ m^2.次，iv 2hr，d6、d11，2 次。

● Block HR-2’



Dexa 20 mg/m^2/d，i.v or p.o，d1 - d5

VDS 3.0 mg/m^2 （≯5mg/次） i.v，d 1、d 6

HD-MTX 5000 mg/m^2/d， iv，pi 24h， d1

IFO 800 mg/m^2/次， iv，pi>1h, 从 d2 下午开始，q12h×5 次，d2-d4

DNR 30 mg/m^2，iv，pi 24 h，d5

PEG-L-ASP 2500 U/m^2 im，d6

IT：d1，CNS3 在 d5 增加一次

BM：酌情选做（一般可以不做）

- **Dexa**：与 block HR-1 中相同。
- **HD MTX**：**与** block HR-1 中相同。
- **LCV**：**与** block HR-1 中相同。
- **VDS**：**长春地辛** 3 mg/m^2/d (最大剂量 5 mg), 缓慢 i.v., 2 次，d 1，d 6。
- **异环磷酰胺（IFO）**：800 mg/m^2*iv* PI> 1 h, 从 d 2 下午开始，共 5 次。
  - 首次 IFO 至少于 HD MTX 结束后 7 小时以上才能使用。5 次, q 12 h。

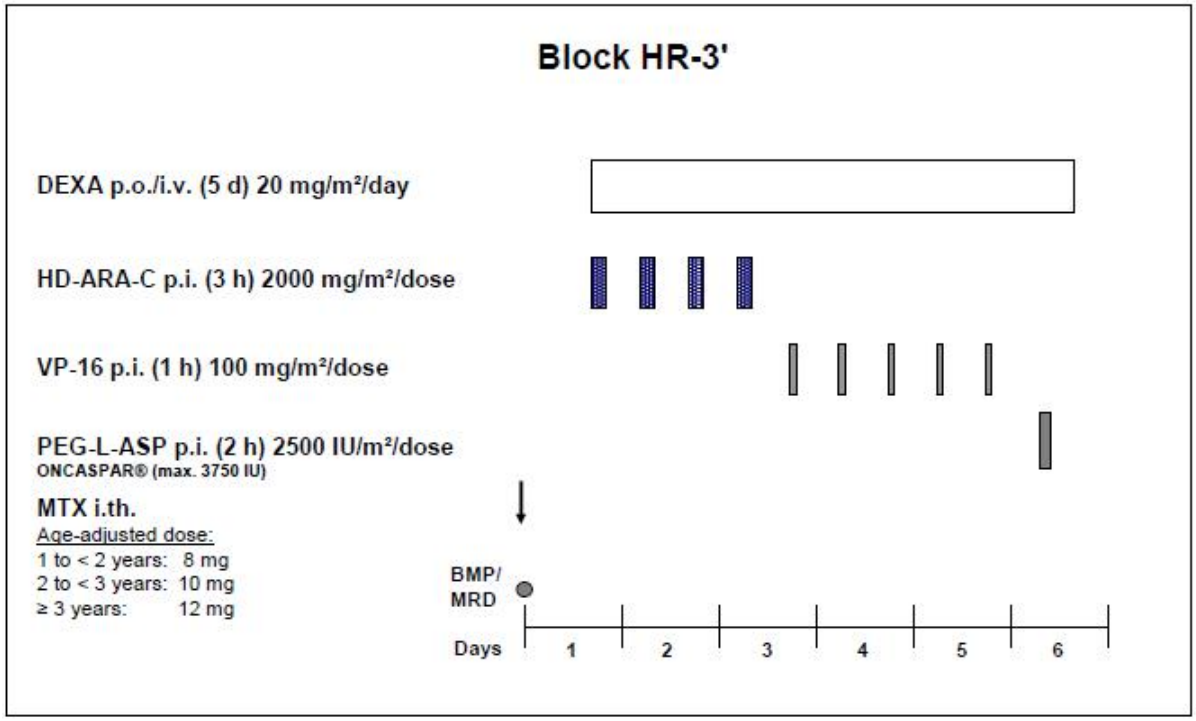
- 充分利尿及出血性膀胱炎的预防：
  - 初始应用晶体液水化，这可以被在应用 MTX 时的水化/碱化所掩盖，从 MTX 应用后的+72h,可以不再用 $NaHCO_3$ 碱化，因此可用 3000 ml/m^2/24h 5% G/0.45% NaCl aa + 90 mmol/m^2/24h 7.45% KCl 代替，以后的水化应该持续到第 6 天。
  - MESNA (Uromitexan®) 300 mg/m^2，i.v.，共 3 次, q 4 h，在从 IFO 应用开始后的: 0 h, +4 h, +8 h 用。
  - 控制液体平衡 q 12 h.如果入量大于出量 400 ml/m^2/12h,可以应用速尿 0.5 mg/kg（最大量 20mg）。
  - 要密切监测出血性膀胱炎的症状/体征，例如尿痛，血尿，尿检有红细胞。
- 如果证实或疑似出血性膀胱炎，应该迅速积极地控制：
  - 密切检测重要功能，特别是液体过剩。
  - 更强的水化 4500 – 5000 ml/m^2/24h of 5% G/0.45% NaCl aa ± 90 mmol/m^2/24h of 7.45% KCl。
  - 更严格的控制液体平衡，例如 q 4 – 6 h.如果需要的话，例如入量大于出量> 150 – 200 ml/m^2/4 – 6h. 速尿 0.5 – 1 mg/Kg(最大 20 mg), i.v。
  - MESNA 保护方案要加强，例如 MESNA (Uromitexan®)500 – 600 mg/m^2 i.v., q 4 – 6 h 直到控制症状。
  - 用镇痛药缓解疼痛。
  - 很少需要膀胱冲洗及导尿。

❁ **DNR**：30 mg/m^2, iv ，PI> 24 h, d 5 （在滴注之前必需有中心静脉插管。通过外周静脉给药超过 24 小时是比较危险的，如果没有中心静脉插管，滴注时间应大于 1 小时或缓慢静脉注射）

- 用 DNR 之前必须做心电图和超声心图。
- 如果出现心功能不全的症状/体征，或者 SF<30%,并且/或者明显低于基线。DNR 只能在经过协作组负责人商量同意后才能应用。

❁ **PEG-L-ASP**：与 block HR-1 中相同。

- **Block HR-3'**



Dexa 20 mg/m^2/d，i.v or p.o，d1 - d5

HD-Ara-C 2g/m^2/次， iv，pi 3h，q12h×4 次，d1-d2

VP-16 100 mg/m^2/次， iv，pi>1h, 从 d3 下午开始，q12h×5 次，d3-d5

PEG-L-ASP 2500 U/m^2 im，d6

IT：d1

BM：酌情选做（一般可以不做）如出现血象异常、拟近期移植等

❋ **Dexa**: 同 block HR-1。

❋ **HD Ara-C**： 2000 mg/m^2.次，iv, PI>3 h, q12h×4，d 1，d2.

- 为了预防中毒性眼角膜结膜炎，从第 1 天开始，要用含有地塞米松的眼膏滴眼并做眼睛卫生，每日 3 次，至少用 3 天。

- 用大剂量的 vitamin B_6 预防神经毒性：150 mg/m^2, i.v.., q 12 h，从第 1 天开始至少用 3 天。
- 在用 Ara-C 的过程中一定要仔细的观察病人的神经毒性表现,如果出现眼球震颤/共济失调,应立即停止输注。如果这些症状不消失,或再次用 Ara-C 时又出现，要停止应用并永不再用。否则会导致不可逆转的浦肯野细胞损害。
- 从第一天开始要有晶体液水化,至少 6 天,例如 3000 ml/m^2/24h 的 5% G/0.45% NaCl + 90 mmol/m^2/24h 的 7.45% KCl,每 12h 检测一次体液平衡,如果入量大于出量 400 ml/m^2/12h.可用速尿 0.5 mg/kg(最大 20mg)。

❋ **VP-16**: 100 mg/m^2 iv, PI> 1 h, q12h，d 3 ~d 5，共 5 次

- 分 5 次 q 12 h。
- 用 0.9% NaCl 按 1：50 稀释。
- 注意：.低血压,心率失常,过敏反应时要减少剂量。
- 在用药的 5 个小时内要监测病人情况。

❁ **PEG-L-ASP**：与 block HR-1 中相同。

（3） 再诱导治疗：

- **Protocol Ⅱ： VDLD+CAM**

VDLD+CAM 方案剂量和用法与 IR-ALL 相同，但 CAM 后不加 PEG-ASP

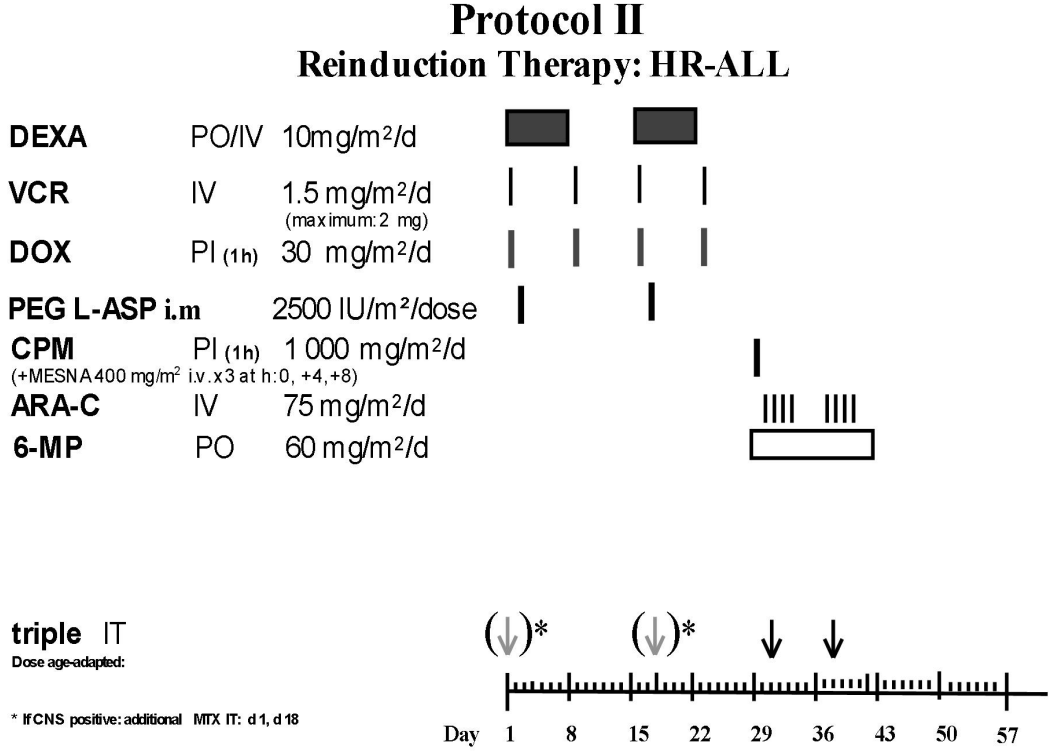
巩固治疗结束后 2 周，符合以下条件开始再诱导治疗：

① 细胞形态学完全缓解

② 一般情况良好

③ 无严重感染

④ WBC ≥2.0×10^9/L，ANC≥1.0×10^9/L，PLT ≥100×10^9/L



Dexa 10mg/m²/d，分 2-3 次，po or iv，d1-7、d15-21，无需减停

VCR： 1.5mg/m²/次（≯2mg/次），iv，d1、8、15、22

DOX：30 mg/m²/次，iv pi 1h，d1、8、15、22

PEG-L-ASP： 2500IU/ m².次（最大 3750IU），i.m.，d3、17

CTX(CMP)：1000mg/m²/次，i.v. pi 1hr，d29

Ara-c：75 mg/m²/d，i.v. or s.c. qd，d31-d34、d38- d41

6-TG/6-MP： 60 mg/m²/d，po，d 29~d42，共 14 天

IT：d31、38；T-ALL、CNS2、CNS3 增加 d1、15

备注：

1. 若无 VCR，可予 VDS 替换，用法：3.0 mg/m²（≯5mg/次），iv。

2. 使用 DOX 前须对患者进行 ECG 和超声心动图检查，若缩短分数（shortening fraction, SF)<30％或有心脏功能不全的表现如射血分数(EF)<50％，应查明原因，并与单位协作组成员评估安全性后方可使用。若无 DOX，可予去甲氧柔红霉素（IDA）替换， IDA 用法：6.6mg/m^2.次，iv pi 1hr；或改为吡南阿霉素（THP）、DNR，剂量同 DOX。

3. 如 PEG-L-ASP 无药，可替换成 E.coli-L-ASP：1 万 IU/ m^2.次（日本进口制剂）或 2 万 IU/ m^2.次（国产制剂），d3，6，9，12，15，18，21，24（共**8**次）；如过敏则首选欧文菌来源的 L-ASP：2 万 IU/ m^2.次，iv 1hr，qod×**14** 剂。

4. 如 d8、d15、d22 的 WBC＜0.5×10^9/L 或 ANC＜0.2×10^9/L，粒缺伴发热，精神好，无感染灶，DOX、VCR 可适当推迟，继续 PEG-ASP；如粒缺伴发热，感染严重，DOX、VCR 与 PEG- ASP 停用，争取病情控制后 1 周左右补用。

5. CAM 方案开始前的要求及注意事项参见“protocol ⅠB”。如在之前诱导缓解 CAM 后 ANC＜0.5×10^9/L 持续 2 周以上不能恢复者，考虑与 6-MP 的药物代谢基因多态性（TPMT、NUDT15 基因，建议检测）导致个体耐受差异有关，CAM 中 6-MP 可以减量 50%（即 30 mg/m^2/d），无需补足 6-MP 总量。

- **附：FLA**

Fludarabine 30 mg/(m^2.d) ，i.v. pi 0.5hr，qd，d1-5，共 5 次

HD-Ara-C 2g/(m^2.d)，i.v. pi 3.0hr，Fludarabine 结束后 4.0hr 使用，d1-5，共 5 次

IT：d1

备注：

❋ **HD Ara-C：** 2000 mg/m^2.次，iv, PI>3 h, qd ×5.

- 为了预防中毒性眼角膜结膜炎，从第 1 天开始，要用含有地塞米松的眼膏滴眼并做眼睛卫生，每日 3 次，至少用 3 天。

- 用大剂量的 vitamin B_6 预防神经毒性：150 mg/m^2, i.v.., q 12 h，从第 1 天开始至少用 3 天。
- 在用 Ara-C 的过程中一定要仔细的观察病人的神经毒性表现,如果出现眼球震颤/共济失调,应立即停止输注。如果这些症状不消失,或再次用 Ara-C 时又出现，要停止应用并永不再用。否则会导致不可逆转的浦肯野细胞损害。

从第一天开始要有晶体液水化,至少 6 天,例如 3000 ml/m^2/24h 的 5% G/0.45% NaCl + 90 mmol/m^2/24h 的 7.45% KCl, 每 12h 检测一次体液平衡,如果入量大于出量 400 ml/m^2/12h. 可用速尿 0.5 mg/kg(最大 20mg)。

8. 维持治疗：

再诱导治疗结束后 2 周，符合以下条件开始维持治疗：

① 细胞形态学完全缓解

② 一般情况良好

③ 无严重感染

④ WBC ≥1.0×10^9/L，ANC≥0.2×10^9/L，PLT ≥50×10^9/L

⑤ 肝功能：ALT/AST≤**5**×ULN；胆红素≤**3**×ULN

采用改良的 GD2008ALL 的 B 维持方案：**MM+VD**

（1）低危组：

每天口服 6-MP 和每周口服一次 MTX，期间每 8W 叠加 1W 的 VD（VCR d1，Dexa d1- 5），如此序贯，直至维持治疗结束，总疗程男孩、女孩均为 2 年（自开始诱导治疗之日起计 24 个月，其中维持治疗时间至少为 74~77 周）。

6-MP：50mg/m^2/d，po，每晚睡前同一时间空腹服用（至少晚餐前 30min，或餐后 2hr，忌牛奶）

MTX：20mg/m^2，po，d1 起每周一次，与 6-MP 一起睡前空腹服用，

VCR： 1.5mg/m^2/次（≯2mg/次），iv，d50，每 8 周一轮

Dexa 6mg/m^2/d，分 2-3 次，po or iv，d50-54，每 8 周一轮

IT：第 4W（d22）开始，每间隔 4W 一次，共 4 次；如 TPL+，增加 2 次 IT

备注：

1. 由于巩固化疗造成的骨髓抑制期可能未过，建议开始可给维持治疗的药物剂量的 50%，在接下来的几周内逐渐调整剂量。

2. 维持治疗开始每周查血象 1~2 次，根据血象结果（MTX 当天的血象）调整药物剂量（见下表），6MP：MTX=2.5:1。剂量稳定后 1~2 周查血象一次。每 2 周复查一次肝、肾功能。

3. 维持治疗期间，必须预防卡氏肺囊虫肺炎（PCP）的发生。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异恶唑复合剂（SMZ/TMP）25/5mg/kg/d，口服，每天 2 次，每周连续服用 3 天。为避免药物的相互作用，MTX 与 SMZco 不可同一日服用，如 MTX 是周二服用，那么 SMZco 宜在周五、六、日服用。

4. 暂停维持治疗的指征：（1）感染；（2）肝毒性≥3 级：（病原学的检查是必须的。）ALT/AST＞10 倍 ULN，胆红素＞3 倍 ULN；（3）长期的腹泻；（4）X-ray 上的肺部改变（如 MTX 引起的药物性肺炎）。

表　MTX 及 6-MP 用药剂量调整表

WBC（×10^9/L）	＜1.0	1.0-2.0	2.0-3.0	＞3.0	
Lymphocyte（×10^9/L）					＜0.3
6-MP/MTX(%)	0	50	100	最大至 150	50

（2）中危组：

每 8 周 6-MP+MTX 叠加一次 VD（VCR 1 次，DEX 5 天），直至维持治疗结束，总疗程 2~2.5 年（女，74-77 周；男，96 周）。

IT：（1）B-ALL 第 4W 开始，每间隔 4W 一次，共 4 次，累计 15 次（包括诱导开始）；（2）T-ALL、CNS2 第 4W 开始，每间隔 4W 一次，共 6 次累计 21 次（包括诱导开始）。

备注：见 LR 方案

（3）高危组：

总疗程：男孩/女孩均为 2.5 年（从诱导治疗开始计，其中其中维持治疗时间至少为 91 周）。**IT**：第 4W 开始，每间隔 4W 一次，共 7 次，累计 18 次。

备注：见 LR 方案

9. 附件

附件一：混合表型急性白血病（Mixed-phenotype acute leukemia, MPAL）的诊断
附件二：中枢神经系统白血病（CNSL）的诊断、分级与防治
附件三：睾丸白血病（TL）的诊断与防治
附件四：造血干细胞移植的适应症
附件五：大剂量 MTX（HDMTX）规范化治疗方案
附件六：Ph^+-ALL 的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗方案
附件七；门冬酰胺酶使用期间凝血功能监测、调控、诊治建议
附件八：粒缺伴发热的预防与治疗建议
附件九：Ph-like 基因阳性 ALL 的小分子靶向药物治疗建议
附件十：英文缩写中英对照
附件十一：关于方案的补充说明

附件一

混合表型急性白血病（Mixed-phenotype acute leukemia, MPAL）的诊断

（一）白血病免疫特征欧洲小组（EGIL）诊断标准

表 5. MPAL 诊断积分系统（EGIL，1998）

分值	B 系	T 系	髓系
2	cyCD79a	cyCD3	cyMPO
	cyCD22	CD3	
	cyμ	TCRαβ	
		TCRγδ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD10	CD5	CD13
	CD20	CD8	CD33
		CD10	CD65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
			CD64

MPAL 的积分判断：用 CD45 和 SSC 射门圈定的同一个白血病细胞中，髓系和淋系（T、B 两系中任何一系）中的某一系抗原积分均大于 2 便可确诊。表面抗原＞20%，胞内抗原＞10%判断为阳性。

（二）2016 WHO 诊断标准

表 6. 2016 版 WHO 急性系别不明白血病

分 类
急性未分化白血病
MPAL 伴 t (9; 22); BCR-ABL1
MPAL 伴 t(v; 11q23); MLL 重排
MPAL，B/髓，NOS
MPAL，T/髓，NOS

系别确定

系列	标记
髓系	髓过氧化酶（流式、免疫组化、细胞化学） 或单核细胞标志：非特异性脂酶、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶中的两个阳性
T 系	胞质 CD3 或细胞表面 CD3
B 系	CD19 强表达同时至少有 CD107a、胞质 CD22、CD10 中一个强表达 或 CD19 弱表达同时至少有 CD107a、胞质 CD22、CD10 中两个强表达

附件二

中枢神经系统白血病（CNSL）的诊断、分级与防治

一、诊断与分级

CNS 状态分级主要依据临床表现、影像学改变（增强 MRI）、脑脊液（CSF）细胞数目及细胞形态学（离心涂片法），脑脊液白血病流式细胞学检测仅供参考。

- CNS1：需要同时符合以下 3 条：

① CSF 中无白血病细胞；

② 无中枢神经系统异常的临床表现，即无明显的与白血病有关的颅神经麻痹；

③ 无中枢神经系统异常的影像学（CT/MRI）表现

- CNS2：符合以下任何 1 条：

① 腰穿无损伤（CSF 中 RBC:WBC≤100:1），CSF 白 WBC≤5 个/μl，且见到明确的白血病细胞

② 腰穿有损伤（CSF 中 RBC:WBC>100:1），CSF 中 WBC≤5 个/μl，见到明确的白血病细胞；

③ 腰穿有损伤，CSF 中 WBC>5 个/μl，见幼稚细胞，但白血病细胞比例低于外周血幼稚细胞百分比（CSF 中 WBC/RBC＜2×外周血 WBC/RBC）

④ 腰穿时外周血 WBC>50×10^9 / L 且伴腰穿损伤

- CNS3：即 CNSL。符合以下任何 1 条：

① 腰穿无损伤，CSF 中 WBC>5 个/μl，且见白血病幼稚细胞

② 腰穿损伤，CSF 中 WBC>5 个/μl，其中白血病细胞比例高于外周血幼稚细胞百分比（CSF 中 WBC/RBC≥2×外周血 WBC/RBC）

③ 无其他明确病因的颅神经麻痹，即使 CSF 中无白血病细胞

④ CT/MRI 显示脑或脑膜病变，并除外其他中枢神经系统疾病

二、治疗

表 7. IT 计划图

	增加的 IT 次数			
	所有患者	CNS1	CNS2	CNS3
Protocol Ⅰ	D8,15,33,45,70		d19,26	d7,d10, d19,d26
Protocol Ⅰ’	D8,15,33,38,45		d19,26	
Protocol Ⅱ	D31,38		d1,18	d1,18
Protocol Ⅱ’	D31,38		d1,18	
Protocol mM/M	d8,22,36,50			
Protocol eMV	d1,31			
HR1’	d1			d1
HR2’	d1			d1,d5
HR3’	d1			d1
Maintenance	LR 每 4W 一次×4 次 IR 每 4W 一次×6 次 HR 每 4W 一次×7 次			

表 8.　鞘注总次数

临床分型	IT 次数
SR	预防性三联 IT 共 15 次，CNS2 增加 4 次
IR-B	预防性三联 IT 共 15 次，CNS2 增加 4 次
IR-T	预防性三联 IT 共 21 次
HR-B	预防性三联 IT 共 18 次，CNS2 增加 4 次
HR-T	预防性三联 IT 共 22 次，
注：CNS3 的治鞘注治疗见下文	

表 9. 不同年龄鞘注剂量（mg）

年龄(月)	MTX	Ara-C	Dex
<12	6	12	2
～23	8	15	2
～35	10	25	5
≥36	12	30	5

注：均采用“三联”鞘注

三、关于颅脑放疗（CRT）

- 不推荐预防性 CRT。
- 如符合以下之一者，慎重选择 CRT，预防性 CRT 剂量为 12Gy：

① 非 HR 的 T-ALL，初诊 WBC≥100×10^9/L，且 CRT 时年龄＞2 岁。

② HR（除外 pB-ALL 强的松试验反应差、d15 的 FCM-MRD≥10%者），且 CRT 时年龄＞2 岁。

- CNS3 原则上仅增加“三联”IT 次数，不推荐 CRT；
- 对于初诊断的 CNS3，诱导缓解治疗的 d7 开始，前 2 周每周进行两次“三联”鞘注，以后每周一次，直至 CSF（-），至少完成 6 次鞘注；维持阶段每月一次鞘注共 7 次。对于连续 3 次脑脊液中幼稚细胞未消失者或 VDLD 诱导缓解结束后中枢神经系统受累的影像学证据未完全消失者为耐药性 CNSL（并不多见）。耐药性 CNSL 可在维持治疗前 1.5~2 周给予治疗性 CRT(头颅+脊髓)，剂量为 18Gy（2 岁以上）。
- CNSL 复发：复发后出原方案治疗。复发时间与部位不同，其治疗方案亦不同，可参照 BFM 复发方案诊治。

附件三

睾丸白血病（TL）的诊断与防治

一、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。

二、治疗

初诊时合并TL在全身化疗的巩固治疗结束后B超检查仍有病灶者应进行活检，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。

双侧临床与活检均阳性者，一般作双侧睾丸放疗，剂量20-24Gy；对于单侧受累临床与活检阳性，而对侧活检阴性者，可予病侧彻切除，对侧采用 15Gy 放疗，以保留部分内分泌功能；对于年龄较小的幼儿采用 15-18Gy。

附件四

造血干细胞移植的适应症

1. 诱导缓解治疗失败（d33 骨髓形态未达到缓解）

2. 巩固治疗前（W12）MRD≥10^{-4}者

3. t(9;22)/BCR-ABL1 阳性且 PPR

4. t(9;22)/BCR-ABL1 阳性且巩固治疗前（W12）MRD 监测评估为 HR

5. t(4;11)/MLL-AF4 阳性，且巩固治疗前（W12）MRD 监测评估为 HR

6. 早期骨髓复发（停药 6 个月内或诊断 36 个月内）

注：alllo-HSCT 治疗儿童 ALL 的指征不仅受化疗效果的改变而变化，而且还与供体来源、HLA 匹配程度、预处理方案设计、移植并发症的管理甚至移植中心的经验等影响 HSCT 效果的诸多因素有关。不同儿童 ALL 协作组报道的移植指征不一。

随着儿童 ALL 化疗效果不断提高，CR1 后需要接受 HSCT 的指征也日趋严格，“HSCT 后患儿的长期生存质量是远远差于化疗后的生存质量，如果移植疗效比化疗没有明显优势的话，患儿是没有指征进入移植程序的”——摘自 EBMT

附件五

大剂量 MTX（HDMTX）规范化治疗方案

1、MTX 冲击前的准备和要求

➢ 准备

（1）肾图

（2）急诊肝功、急诊生化（包含血肌酐）

（3）有条件可行 MTX 代谢关键酶相关基因多态性检测

①副作用增加：MTHFR A1298C / MTHFR C677T / ATIC C347G

（包括排泄延迟、肝肾功能损害、胃肠道反应、白细胞减少、皮疹等）

②副作用减少：RFC1 G80A

➢ MTX 冲击治疗前要求

① 无感染、口腔黏膜炎

② 血象：WBC＞1.5×10^9/L； N＞0.5×10^9/L； PLT＞30×10^9/L

③ 肝功 ALT＜5×ULN； AST＜5×ULN；TBIL＜3×ULN（相应年龄）；DBIL＜3×ULN（相应年龄）

2、剂量安排

SR： 2g/m^2 IR/HR： 5g/m^2

（1）儿童血清肌酐正常值

年龄（岁）	Scr（μmol/L）
＜2	35-40
2-8	40-60
8-18	50-80

（**2**）校正内生肌酐清除率（校正 Ccr）

校正 Ccr=Ccr×1.73m²/小儿实测体表面积（m²）

Ccr=Ucr（mg/dL）× V（24hr 尿量（ml）/min）/ Scr（mg/dL）

1mg/dl=88.4μmol/L

（3）儿童常用近似公式：

eGFR（预估肾小球滤过率）= K × L × 88.4 / Scr（μmol/L）

K 常数：儿童和青春期女孩=0.55；青春期男孩=0.7

L：身长（cm）

（**4**）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。

初始 MTX 剂量调整表

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

后续 MTX 剂量调整表

上疗程 48hr MTX 浓度（μmol/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/m²，IR/HR≯ 5g/m²	

3、用法

◎ 总量的 1/10 为负荷量，静滴≥30min

◎ 滴完负荷量后，进行腰椎穿刺术+鞘内注射化疗药物

◎ 总量的 9/10 在余下的 23.5hr 均匀滴入

◎ MTX 输注时起至少从-4hr 至 72hr 充分水化（3000ml/m^2.d）以使排尿正常

◎ MTX 输注时起算起至少从-4hr 至 72hr 充分碱化，以使尿 Ph 维持在 7~8(尿常规)

◎ 每 12hr 估算一次液体平衡，入量比出量＞400ml/（m^2.12hr）增加一次速尿 0.5mg/kg iv

4、MTX 血药浓度监测和四氢叶酸钙（CF）解救

（1）解救方法（左亚叶酸钙的剂量为 CF 的 1/2）

检测指定时刻 MTX 血药浓度：24hr、42hr、48hr

MTX_h（μmol/L）	解救时间（hr）	CF iv
MTX_{24}＜ 150		
MTX_{36}＜ 3.0		
MTX_{42}≤ 1.0	42	15mg/m^2
MTX_{48}≤ 0.4	48	15mg/m^2
	54	15mg/m^2

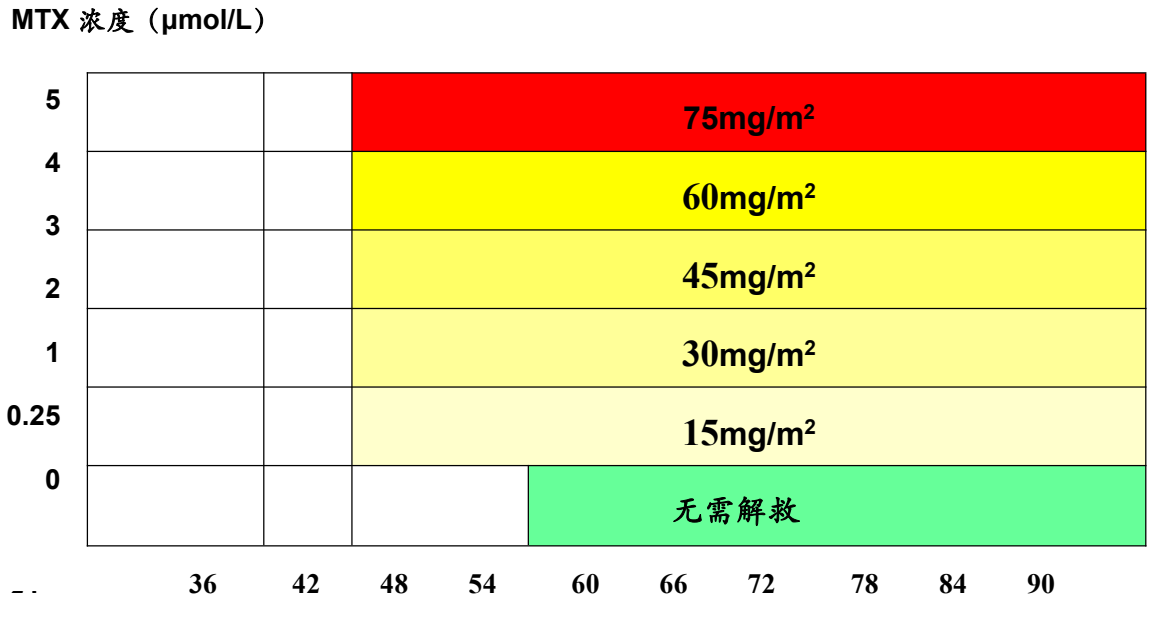
出现异常情况：MTX_{24}≥ 150μmol/L 或临床怀疑 MTX 消除不良时，可每 6hr 测定 MTX 浓度一次，增加解救次数。

MTX_{24} ≥ 150μmol/L	CF +36hr 起 q6h iv 剂量：首剂 15mg/m^2 然后每 6h 解救一次，根据 MTX_{42} 调整
MTX_{42} 1~5.0μmol/L 或 MTX_{48} ≥ 0.4μmol/L	CF q6h iv 直至 MTX≤0.25μmol/L 剂量：根据下图表格，每 6h 解救一次，

	直至达到指定浓度
MTX_{42} ≥ 5.0μmol/L	CF q6h iv 直至 MTX≤5.0μmol/L 剂量：CF（mg）= MTX（μmol/L）×体重（Kg） 一般最大量＜20mg/Kg 以后按下图表格，每 6h 解救一次， 直至达到指定浓度

注：如单次 CF 剂量＞20mg/Kg，必须 ivgtt＞1hr

图根据 MTX 血药浓度调整 CF 解救



（以上图表来自湖南省儿童医院）

- MTX 浓度检测要求：1、按时抽取静脉血及时送检，规定至少采第 24、48、72 小时血药浓度，必要时增加第 42、96 小时等时点浓度以协助调整解救方案；2、若遇节假日无法及时送检，应按时间点留取标本，抽血后放置在 4℃冰箱中避光保存。

5、MTX 不良反应治疗：

（1）皮肤及粘膜充血、水肿表现，给予甲强龙抗炎治疗，1mg/kg.d，bid。症状好转后逐渐减量，7-10 天停用。

（2）甲强龙冲击治疗：早期 10mg/kg.d，bid，病情好转后逐渐减量

（3）预防感染

（4）加强口腔、肛周黏膜护理

（5）必要时（急性肾功能损伤，Scr 增至基线 2-3 倍，血钾＞6.5mmol/L）血液滤过（CRRT）治疗

附件六

Ph$^+$-ALL 的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗方案

一旦确诊 Ph$^+$ALL，早期（诱导 d15 开始）在常规化疗的基础上增加 TKI，可根据情况选用达沙替尼（dasatinib，80mg/m^2.d）或伊马替尼（imatinib，300mg/m^2.d）。本方案将初诊阳性者纳入 IR 组，以 MRD 监测评估疗效，若符 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。

对治疗反应不良且符合高危 ALL 者需要造血干细胞移植。造血干细胞移植期间停用 TKI，直到造血恢复后继续使用 TKI 至少 6 月。

TKI 剂量调整：

1. 非造血系统毒性：

有严重毒副作用时暂停 TKI 直到毒性作用明显减轻后减量 1/4，若能耐受可逐渐恢复到愿剂量。若仍不能耐受可考虑换用其它 TKI 制剂（达沙替尼和伊马替尼的互换）。

2. 造血系统毒性：

（1）若有明显血液系统毒性表现（ANC <0.5x 10^9/L 或血小板 <50 x 10^9/L），如果同时使用 DNR、Ara-C、CTX、MTX、6-MP 等骨髓抑制性药物，应先停这些药物，若血液学毒性持续存在或进一步加重可考虑暂停 TKI；

（2）若有明显血液系统毒性表现（ANC <0.5x 10^9/L 或血小板 <50 x 10^9/L）同时又有发热而不能排除感染者，应暂停包括 TKI 在内的所有化疗；

（3）若有严重血液系统毒性表现（ANC <0.3x 10^9/L 或血小板 <20 x 10^9/L）应暂停包括 TKI 在内的所有化疗；

（4）长期 ANC <1x 10^9/L 或血小板<100x 10^9/L 者，且通过减少其它骨髓抑制性药物剂量不能改善者 TKI 减量 20%。

附件七

门冬酰胺酶使用期间凝血功能监测、调控、诊治建议

L-Asp 降解血液中的门冬酰胺，导致蛋白质合成障碍，抑制肿瘤生长。人体多种凝血因子均为肝脏合成的蛋白质，故 L-Asp 会干扰凝血因子合成使其含量减少，其中 AT-Ⅲ下降尤为明显。

L-Asp 对凝血及抗凝功能影响是双向的，血栓形成及出血均是严重并发症。凝血物质的紊乱导致抗凝血酶减少，凝血酶过剩，是血栓发生的主要机制，止血平衡向高凝状态偏移。

11-16 岁年龄段儿童的抗凝血酶及纤溶酶减少更显著，恢复正常需要更久时间，发生栓塞的几率比其他年龄组要高。

血栓 65%以上发生在中枢神经系统。脑静脉血栓可发生在单侧或双侧静脉。CT 及 MRI 可提高脑窦静脉栓塞的诊断率，紧急的静脉窦成像术可减少漏诊。MRI 或 CT 血管造影是早期诊断脑静脉栓塞的较好选择。

L-Asp 诱发的抗凝血酶缺乏导致脑静脉栓塞的治疗主要是支持疗法及抗凝治疗。关键是早诊断，延迟抗凝将无效。患儿出现 FIB、AT-Ⅲ降低，新鲜冰冻血浆输注对临床预防和治疗 L-Asp 所致获得性 AT-Ⅲ缺乏无益处。也有学者认为，FFP 输注有可能激活患者体内的凝血过程。提示早期输注血浆或补充 FIB 可能进一步打破凝血平衡机制，加速血栓形成。L-Asp 治疗过程中冷沉淀和 FFP 的输注需谨慎。早诊断和有效抗凝是获益因素。在急性白血病患儿，L-Asp 治疗期间出现神经系统症状、颅内压增高等表现，要高度警惕脑部静脉栓塞，血管造影检查应尽早进行。

一、血栓预防的建议：

1. 诱导化疗前的头颅 MRI 应汇报静脉窦是否通畅。
2. 抗凝血酶(AT)和纤维蛋白原水平在每次 L-ASP 输注前(第 8 天、第 10 天)和然后从第 12 天到第 28 天每隔一天进行评估。
3. 如果纤维蛋白原水平低于 0.5 g/L，建议使用纤维蛋白原浓缩物
4. 血小板<20×109/L，建议使用血小板输血支持
5. AT 活性维持在 60% 以上的水平。否则，普通肝素 100 UI/kg/天静脉持续输注，或低分子肝素预防剂量皮下注射，无需特别监测。当血小板低于 20×109 /L 时，停止肝素预防，输血后继续。

二、诊断：

如果出现其他无法解释的神经症状，包括头痛，则进行脑 (CT)或磁共振成像(MRI)查找静脉窦血栓，证实 CNS 静脉血栓形成。并观察到实质损害的存在，如出血性梗塞或脑水肿。

应排除遗传性血栓危险因素(蛋白 S 缺乏、蛋白 C 缺乏、活化蛋白 C、狼疮抗凝物)，有条件者需完善凝血酶原 G20210A 等相关基因。

三、治疗：

肝素或低分子肝素抗栓治疗的治疗目标激活部分凝血活酶时间(APTT) 延长 1.5 ~ 2s。报道无出血并发症。华法令治疗性抗凝（INR 维持 2-3 之间）至维持血栓形成后 6 个月，或更长。在抗凝期间，血小板水平在输血支持下维持在 50 $\times 10^9$/L 以上。

需要注意其他部位血栓，如肺动脉、下肢深静脉等。

附件八

粒缺伴发热的预防与治疗建议

化疗期间监测球蛋白水平，维持 400mg/dl。

预防性使用百炎净 TMP 5mg/kg/d 2-3d/w，粒细胞缺乏时停用。使用蒽环类药物期间建议氟喹诺酮口服预防至有核细胞数回升至 0.2×10^9/L，诱导缓解期间可使用大扶康预防真菌，但其他唑类因与 VCR 相互作用，增加神经毒性，不建议使用，必须使用静脉抗真菌时，可选用棘白菌素类或两性霉素。

粒缺伴发热的处理（参考美国感染病学会《发热和中性粒细胞缺乏患者治疗指南》、中华医学会血液学分会《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南（2016 年版）》、广东省医学会《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》）

1. 在诱导化疗期间，一发生立即由专科医生评估并给予光谱抗生素，不论外周血象情况如何

2. 快速及反复评估症状、生命体征，及早发现病灶及休克症状

3. 排除深静脉置管感染

4. 尽量在使用抗菌药物前进行血培养标本采集，但不可耽误用药时机

5. 在粒缺伴发热或脓毒血症的最初 1 小时必须用上广谱抗生素

6. 需要菌、厌氧菌培养同时进行，保证采血量达到对应年龄的标准，以各中心建议标准为依据，并且中心静脉置管采血与对侧外周血管采血同时进行

7. 必要时行尿培养

8. 必要时行呼吸道病原体筛查及胸部 CT 成像

9. 脑炎、脑膜炎表现时脑脊液找病原体

10. 使用广谱抗菌素超过 2 周伴腹泻，需排除伪膜性肠炎，检验艰难梭菌

11. 皮疹或皮疹患者，皮肤的病原培养、活检用于鉴定真菌、细菌，如伴水泡样皮疹，行 HSV、VZV PCR。

附件九

Ph-like 基因阳性 ALL 的小分子靶向药物治疗建议

Ph-like ALL 的激酶融合基因及选用的酪氨酸酶抑制剂

激酶基因	*5'融合基因*	酪氨酸激酶抑制剂
ABL1	*CENPC*, *ETV6*, *FOXP1*, *LSM14A*, *NUP153*, *NUP214*, *RANBP2*, *RCSD1*, *SFPQ*, *SNX1*, *SNX2*, *SPTNA1*, *ZMIZ1*	达沙替尼、伊马替尼
ABL2	*PAG1*, *RCSD1*, *ZC3HAV1*	达沙替尼、伊马替尼
CSF1R	*MEF2D*, *SSBP2*, *TBL1XR1*	达沙替尼、伊马替尼
PDGFRA	*FIP1L1*	达沙替尼、伊马替尼
PDGFRB	ATF7IP, EBF1, ETV6, SNX29, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8	达沙替尼、伊马替尼
LYN	*GATAD2A*, *NCOR1*	达沙替尼
CRLF2	*CSF2RA*, *IGH*, *P2RY8*	JAK2 抑制剂 鲁索利替尼
JAK2	*ATF7IP*, *BCR*, *EBF1*, *ETV6*, *GOLGA5*, *HMBOX1*, *OFD1*, *PAX5*, *PCM1*, *PPFIBP1*, *RFX3*, *SMU1*, *SNX29*, *SSBP2*, *STRN3*, *TERF2*, *TPR*, *USP25*, *ZBTB46*, *ZNF274*, *ZNF340*	JAK2 抑制剂 鲁索利替尼
EPOR	*IGH*, *IGK*, *LAIR1*, *THADA*	JAK2 抑制剂 鲁索利替尼
TSLP	*IQGAP2*	JAK2 抑制剂 鲁索利替尼
TYK2	*MYB*, *SMARCA4*, *ZNF340*	TYK2 抑制剂
IL2RB	*MYH9*	JAK1/JAK3 抑制剂
NTRK3	*ETV6*	TRK 抑制剂
PTK2B	*KDM6A*, *STAG2*, *TMEM2*	FAK 抑制剂
FGFR1	*BCR*	博纳替尼
FLT3	*ZMYM2*	FLT3 抑制剂 来他替尼
DGKH	*ZFAND3*	
BLNK	*DNTT*	
CBL	*KANK1*	

本方案将 Ph-like 基因初诊阳性者纳入 IR 组，以 MRD 监测评估疗效，若符 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。注意事项参照“附件六”。

附件十

英文缩写中英对照

缩写	英文	中文
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性淋巴细胞白血病
R/R ALL	relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia	难治、复发 ALL
CR/CRi	Complete remission/complete remission with incomplete hemocyte recovery	完全缓解/完全缓解伴不完全血细胞恢复
PR	Partial remission	部分缓解
NR	Non-remission	未缓解
Pred	prednisone	强的松
DEX、DXM	Dexamethasone	地塞米松
VCR	vincristine	长春新碱
VDS	vindesine	长春地辛
DNR	daunorubicin	柔红霉素
DOX	doxorubicin	阿霉素/多柔比星
PEG-asp	PEG-asparaginase	培-门冬酰胺酶
IT	Intrathecal injection	鞘内注射
CNSL	Central nervous system leukemia	中枢神经系统白血病
TLP	Trauma lumbar puncture	腰穿损伤
CTX、CY	cyclophosphamide	环磷酰胺
Ara-C	Cytarabine	阿糖胞苷
6-MP	mercaptopurine	巯嘌呤
MTX	methotrexate	甲氨蝶呤
LCV	Leucovorin	亚叶酸钙
BM	Bone marrow	骨髓
MRD	Minimal residual disease	微小残留病灶
LR	Low risk	低危
IR	Intermedia risk	中危
HR	High risk	高危
CML	Chronic myeloid leukocytes	慢性粒细胞白血病
TKI	tyrosine kinase inhibito	酪氨酸激酶抑制剂
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血干细胞移植

附件十一 关于方案的补充说明

一、本方案是华南地区儿童急性淋巴细胞白血病治疗协作组 2016 方案（SCCLG-ALL-2016 方案）的上传版本，而 SCCLG-ALL-2016 方案是基于 GZ-2002-ALL 方案和 GD-ALL-2008 方案的提高、修订版本，效果更优。

二、GD-ALL-2008 方案被广东省卫健委（原卫生厅）定为广东省儿童 ALL 诊疗临床路径，见粤卫[2010]193 号文件。

三、本方案的早期版本已收录于：方建培、陈纯、金润铭主编的《儿童白血病的诊断和治疗》.人民卫生出版社.北京.2008 年 7 月第 1 版.P148-150。

四、GZ-2002-ALL 方案的中期报告（GZ-2002 ALL 化疗方案治疗非高危儿童急性淋巴细胞白血病多中心协作的临床研究）已发表于中国小儿血液与肿瘤杂志.2011 年.2011:16(2):60-65。其他相关文献包括：①屠立明, 张健, 李永康等. 儿童急性淋巴细胞性白血病两种化疗方案的初步临床疗效评价[J]. 白血病 •淋巴瘤. 2007, 16(5):346-349. ②屠立明, 张健, 周洋等. GZ-ALL-2002 方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病临床疗效分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009, 14(2). ③卢莉敏, 李惠丽, 廖柳华. GZ-ALL-2002 方案治疗急性淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中国医疗前沿.2012(11):56-58. ④方建培, 叶铁真, 罗学群等. 753 例 GD2008ALL 化疗协作方案治疗 ALL 病人的临床疗效[C]// 中华医学会第十七次全国儿科学术大会论文汇编(上册). 2012. ⑤Shuling Z , Huiying L , Jiayi W , et al. Analysis on characteristic and risk factors of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with GD-ALL-2008 protocol[J]. Journal of China Pediatric Blood and Cancer, 2017. ⑥刘仕林, 文飞球, 刘四喜, 等. ALL 患儿经 SCCLG-2016 方案治疗后复发的相关因素分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2018:528-531.

五、SCCLG-ALL-2016 方案协作组相关信息

协作组组成单位及主要成员（排名不分先后）：

中山大学附属第一医院（罗学群）
中山大学孙逸仙纪念医院（方建培、徐宏贵）
中山大学附属第三医院（陈惠芹）
中山大学附属肿瘤医院（孙晓非/张翼鹭）
南方医科大学珠江医院（杨丽华）
深圳市儿童医院（麦惠容）
汕头大学医学院附属第一医院（吴北燕）
惠州市中心人民医院（刘日阳）
惠州市第一人民医院（陈国华）
中山市博爱医院（孔宪玲）
中山市人民医院（黎巧茹）
中南大学湘雅二医院（万伍卿）
湖南省儿童医院（郑敏翠）
南昌大学第一附属医院（陈启文）
广西医科大学第一附属医院（廖宁）
柳州市人民医院（龙兴江）
广东医科大学附属医院（叶中绿）
广州市第一人民医院（王丽娜）

湖南省人民医院（贺湘玲）
顺德区妇女儿童医院（陈日玲）
广州医科大学附属第一医院（邹亚伟）

顾问：李志光

荣誉组长：黄绍良

组长：方建培

组长助理：徐宏贵（兼），李欣瑜

资料管理员：叶青晓

参考文献：

1. Pui, C.H., et al., A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, 2014. 28(12): p. 2336-43.
2. Henze, G., et al., [The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study (author's transl)]. Klin Padiatr, 1981. 193(3): p. 145-54.
3. Sallan, S.E., et al., Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res, 1983. 43(11): p. 5601-7.
4. Jones, B., et al., Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. Med Pediatr Oncol, 1991. 19(4): p. 269-75.
5. Propp, S. and F.A. Lizzi, Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia. Blood, 1970. 36(3): p. 353-60.
6. Buitenkamp, T.D., et al., Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. Leukemia, 2012. 26(10): p. 2204-11.
7. Chen, I.M., et al., Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood, 2012. 119(15): p. 3512-22.
8. Roberts, K.G., et al., Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell, 2012. 22(2): p. 153-66.
9. Holmfeldt, L., et al., The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet, 2013. 45(3): p. 242-52.
10. Zhang, J., et al., The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Nature, 2012. 481(7380): p. 157-63.
11. Schrappe, M., et al., Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood, 2011. 118(8): p. 2077-84.
12. Bradstock, K.F., et al., Immunological monitoring of residual disease in treated thymic acute lymphoblastic leukaemia. Leuk Res, 1981. 5(4-5): p. 301-9.
13. Mikkelsen, T.S., et al., Shortening infusion time for high-dose methotrexate alters antileukemic effects: a randomized prospective clinical trial. J Clin Oncol, 2011. 29(13): p. 1771-8.
14. Matloub, Y., et al., Intrathecal triple therapy decreases central nervous system

relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. Blood, 2006. 108(4): p. 1165-73.
15. Biondi, A., et al., Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol, 2012. 13(9): p. 936-45.
16. Schultz, K.R., et al., Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. J Clin Oncol, 2009. 27(31): p. 5175-81.
17. Marke, R., F.N. van Leeuwen, and B. Scheijen, The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica, 2018. 103(4): p. 565-574.
18. Tran, T.H., et al., Prognostic impact of kinase-activating fusions and IKZF1 deletions in pediatric high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv, 2018. 2(5): p. 529-533.
19. Papadantonakis, N. and A.S. Advani, Recent advances and novel treatment paradigms in acute lymphocytic leukemia. Ther Adv Hematol, 2016. 7(5): p. 252-269.
20. Yousif M,et al,Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group.Blood.2011.118: p243-251.

执笔：李欣瑜，徐宏贵

学术委员会（排名不分先后，依姓名拼音字母顺序）：

陈　纯　陈惠芹　陈志峰　陈子民　范　淼　方建培　冯晓勤　高远红　江　华　柯志勇
黎　阳　李志光　林愈灯　刘钧澄　刘　威　刘卓炜　罗学群　孙晓非　文飞球　吴学东
徐　哲　徐震汉　杨丽华　云径平　张翼鹭　张志崇　甄子俊　周敦华　周　李　邹亚伟
邹　焱