

南方儿童非霍奇金淋巴瘤治疗协作组 2017 方案

(South China Children's Cancer Group-Non-Hodgkin lymphoma, SCCCCG-NHL-2017)

协作组组成单位

中山大学肿瘤防治中心

中山大学附属第一医院

中山大学孙逸仙纪念医院

中山大学附属第三医院

南方医科大学南方医院

南方医科大学珠江医院

广东省人民医院

广州市妇女儿童医疗中心

深圳市儿童医院

惠州市中心人民医院

广州医科大学附属第一医院

广州市第一人民医院

中南大学湘雅医院

中南大学湘雅二医院

湖南省儿童医院

湖南省人民医院

广西医科大学附属医院

河南省肿瘤医院

福建医科大学附属协和医院

昆明市儿童医院

厦门大学附属第一医院

广东省医科大学附属医院儿童医学中心。

2017-12 (1)

2019-05 (2)

目录

背景.....	3
SCCCG-儿童成熟 B 细胞淋巴瘤/白血病 2017 方案.....	4
SCCCG-儿童系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤 2017 方案.....	12
SCCCG-淋巴母细胞淋巴瘤 2017 方案.....	18
修订国际儿童非霍奇金淋巴瘤分期系统.....	29
国际儿童非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准.....	31

背景

儿童非霍奇金淋巴瘤主要包括伯基特淋巴瘤(BL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)和系统性ALK阳性间变大细胞淋巴瘤(ALCL)四种亚型。标准治疗生存率达80%以上。国际上公认疗效最好的方案是NHL-BFM方案和FAB/LMB方案。近10多年来,广东地区主要采用NHL-BFM90/95方案治疗儿童NHL,5年生存率可达70-85%。

随着分子生物学进展和精准医疗发展,在儿童NHL诊治方面提出了新的挑战。近年来儿童NHL临床分期和疗效评估标准已更新。美国COG和法国LMB近年来的临床研究已证实儿童晚期BL和DLBCL增加利妥昔单抗联合化疗能进一步改善生存率。研究发现Notch1、PTEN和LOH6q等分子生物学标记与T-LBL预后明显相关,将其纳入危险分层筛选出高危患者采用高强度治疗将有助于改善生存率。研究阐明ALCL病理类型、外周血或骨髓微小播散病灶(minimal disseminated disease, MDD)和微小残留病灶(MRD)与预后明显相关,提示ALCL患者危险分层中需要结合这些因素。近年来研究也提示PET/CT有助于淋巴瘤患者化疗后残留病灶的评估。

为了在儿童NHL诊断、临床分期、危险分层、疗效评估和治疗等方面与时俱进。南方儿童淋巴瘤治疗协助组经过多次讨论拟定了NHL-2017方案(SCCCG-NHL-2017),此方案旨在原NHL-BFM-90/95方案基础上进行调整,分为SCCCG-BL/DLBCL-2017,SCCCG-ALCL-2017和SCCCG-LBL-2017三种方案,主要在以下几个方面进行更新:

- 1、临床分期:采用修订国际儿童NHL分期系统。
- 2、疗效评估:参考国际儿童非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准。增加骨髓或外周血MRD检测。增加治疗前后PET/CT检查,残留病灶评估采用PET/CT结合活检等方法。
- 3、危险分层:淋巴母细胞淋巴瘤增加基因分型因素;系统性ALK阳性间变大细胞淋巴瘤的危险分层增加病理亚型、外周血/骨髓MDD和实质器官侵犯等危险因素。
- 4、治疗方案:①中危和高危组BL和DLBCL在原有方案基础上加入利妥昔单抗。②系统性ALK阳性ALCL极低危患者采用CHOP方案4个疗程;极低危和低危ALCL患者取消鞘内化疗;化疗结束外周血MRD检测NPM-ALK基因阳性患者,需要长春花碱维持治疗,同时监测外周血MRD水平调整维持治疗时间。③LBL低危组总疗程缩短至1.5年,高危组患者延长至2.5年。

希望通过多中心临床研究,探讨SCCCG-NHL-2017方案的疗效和生存。进一步改善中国儿童NHL诊断和治疗水平,降低治疗所致远期副作用,改善生存率。

SCCCG-BL/DLBCL-2017 方案

一、 研究目的

1. 探讨 SCCCg-BL/DLBCL-2017 方案对儿童伯基特淋巴瘤(BL)或弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)患者疗效和安全性。
2. 探讨利妥昔单抗联合化疗对儿童中高危 BL/DLBCL 患者生存率影响。
3. 探讨利妥昔单抗对儿童中高危 BL/DLBCL 患者免疫功能的影响。
4. 探讨 MRD 检测与儿童 BL/DLBCL 患者疗效和生存的相关性。
5. 探讨 PET/CT 在评估儿童 BL/DLBCL 治疗后残留病灶中的作用。

二、入组标准

- (1) 年龄≤18 岁。
- (2) 病理确诊伯基特淋巴瘤/成熟 B 急淋白血病或弥漫大 B 细胞淋巴瘤。
- (3) 初诊患者。
- (4) 监护者知情同意。

三、排除标准

- (1) 病理成分合并有滤泡淋巴瘤。
- (2) 合并有免疫缺陷病。
- (3) 第二肿瘤。

四、病理

1、获取肿瘤组织

- (1) 肿瘤切除：肿瘤或肿大淋巴结完整切除。
- (2) 肿瘤活检：切除活检或者 B 超引导下肿瘤穿刺活检。
- (3) 骨髓穿刺细胞学或骨髓活检。
- (4) 胸腹水采集肿瘤细胞薄层制片或者细胞学+流式细胞术免疫分型（选择性）。

2、病理诊断

(1) 伯基特淋巴瘤

组织形态学:瘤细胞弥漫性生长，形态较一致，中等大小，少至中等量胞浆，淡染，细胞核圆形，染色质粗块状，可见多个嗜碱性小核仁。核分裂像易见，可见“星空”现象。

骨髓细胞学：形态典型的原幼稚淋巴细胞：细胞大小较均一；核仁明显 1 个或多个呈小泡状；胞浆量丰富，深蓝色，浆中有数量不等空泡，呈明显蜂窝状。与成熟 B 急淋白血病两者细胞在形态学上无明显差异。

组织免疫组化和骨髓 FCM:成熟 B 细胞表型：CD20、CD22、CD79a、PAX-5 阳性，BCL-2 阴性或弱阳性，Ki67>90%。SIgM 和 kappa 或者 lambda 轻链阳性。早期标记 TdT、CD34 为阴性。T 细胞标记阴性。

分子生物学：C-Myc 基因重组是诊断伯基特淋巴瘤的金标准。几乎所有病例都有 MYC 基因易位，但并不合并 Bcl-6 和/或 Bcl-2 易位。

(2) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

组织形态学:瘤细胞体积大，形态多样，弥漫性生长。

骨髓细胞学：此型瘤细胞体积较大；胞浆量多少不定，染蓝色；核圆或类圆形；染色质粗细不定，多数有大而明显核仁。

组织免疫组化和骨髓 FCM:成熟 B 细胞表型：CD20、CD22、CD19、CD79a、PAX-5 阳性。SIgM 和 kappa 或者 lambda 轻链阳性。T 细胞标记阴性。早期标记 TdT、CD34 为阴性。

生发中心 B 细胞样(GCB)的瘤细胞：CD10+、BCL6+、MUM1-/+，非生发中心 B 细胞样 (non-GCB) 的瘤细胞：CD10-、BCL6-/+、MUM1+。

分子生物学：BCL2、BCL6 等基因易位。

五、治疗前检查

- 1、病史需要包括既往健康状况、免疫功能状况、肿瘤和遗传病家族史等。
- 2、体检：记录全身体表淋巴结、眼眶、颌面、口腔、头颅、体表四肢、腹部、睾丸等部位肿块大小，肝脾、皮肤、中枢神经系统相关体征。
- 3、实验室检查：血常规、血型、生化常规（肝肾功能、ALT、胆红素、肌酐、BUN、尿酸、电解质、血糖、血脂等）、乳酸脱氢酶（LDH）等。计算肌酐清除率。
- 4、传染病常规检查：乙肝六项，肝炎四项，梅毒抗体，艾滋病抗体。
- 5、免疫功能检测：淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等。
- 6、心电图，超声心动图。
- 7、影像学检查：PET/CT 检查了解肿瘤侵犯部位和范围。或者颌面+颈胸腹盆 CT+全身骨扫描，根据临床表现选做颅脑和脊髓 MR 检查。
- 8、骨髓细胞学检查，所有患者均需要行骨髓细胞学检查。建议双部位穿刺。

9、骨髓 FCM 检测：所有患者均需要行骨髓流式细胞术检查。

10、骨髓活检。

11、对于家族成员中有不明原因死亡的患者；有暴发性传染性单核细胞增多症、噬血细胞综合征、EBV 病毒感染等家族史或个人史的患者，取外周血送金域或康圣达等基因公司行染色体、X-连锁淋巴组织增生性疾病（X-LP）和家族性噬血细胞综合征相关全套基因检测。

六、临床分期

采用 2015 年修订的国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)，此分期系统是在原 St-Jude 儿童 NHL 分期系统上进行补充修改，见表 1。

表 1 修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)

分期	肿瘤侵犯范围
I 期	单个肿瘤（淋巴结、结外骨或皮肤），除外纵隔或腹部病变。
II 期	单个结外肿瘤伴区域淋巴结侵犯； 膈肌同侧 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 原发于胃肠道肿瘤（常在回盲部） \pm 相关肠系膜淋巴结受累，肿瘤完全切除。如果伴随恶性腹水或肿瘤扩散到邻近器官应定为 III 期。
III 期	膈肌上和/或膈肌下 ≥ 2 个结外肿瘤（包括结外骨或结外皮肤） 膈肌上下 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 任何胸腔内肿瘤（纵隔、肺门、肺、胸膜或胸腺）； 腹腔内或腹膜后病变，包括肝、脾、肾和/或卵巢，不考虑是否切除。 任何位于脊柱旁或硬脑膜外病变，不考虑其他部位是否有病变。 单个骨病灶同时伴随结外侵犯和/或非区域淋巴结侵犯。
IV 期	任何上述病变伴随中枢神经系统侵犯（IV 期 CNS），骨髓侵犯（IV 期 BM）或中枢和骨髓侵犯（IV 期 BM+CNS）。 采用常规形态学方法检测。

注：

1、淋巴瘤骨髓侵犯：骨髓细胞形态学肿瘤细胞 5%-25%，流式细胞术结果仅作为参考。

2、急淋白血病：骨髓原幼淋细胞 $> 25\%$ 。

3、中枢侵犯定义：（符合以下一项或多项）

脑脊液中发现幼稚淋巴瘤细胞；孤立的脑内肿块；颅神经麻痹；脊柱旁或脑膜旁病灶延伸扩散至脊髓或颅内。

七、SCCCG-BL/DLBCL-2017 方案危险分层

根据临床分期、手术切除程度和 LDH 水平将伯基特淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤分为极低危、低危、中危和高危四种危险度，见表 2。

表 2 SCCCg-BL/DLBCL-2017 方案危险分层

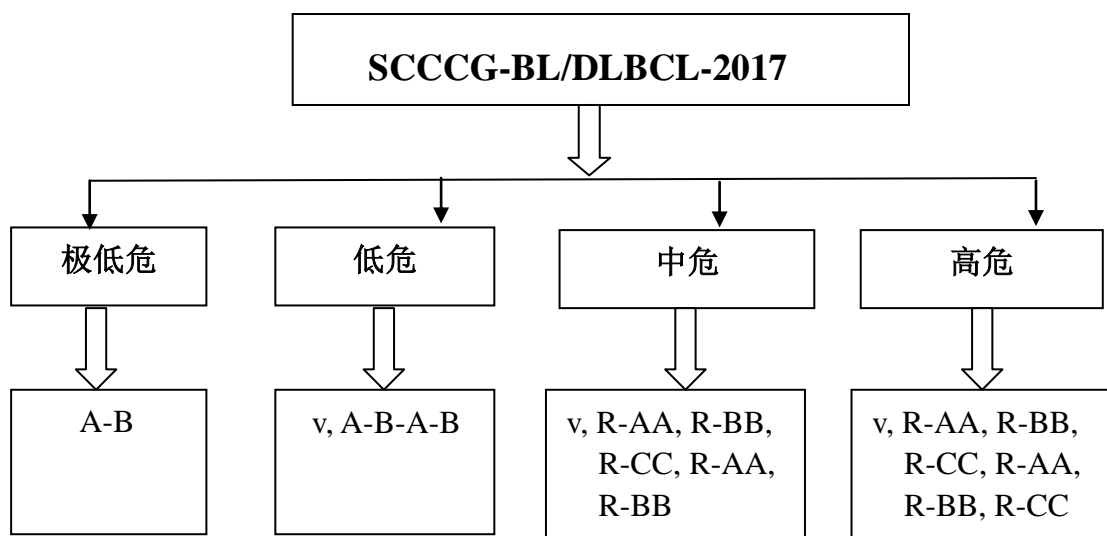
极低危 (R1):	手术完整切除的 I 期和 II 期伴 PET/CT 阴性
低危组 (R2)	手术不可切除的 I 期和 II 期。 III 期伴 LDH < 500IU/L (除外脑膜旁和不可切除的实质器官侵犯) #
中危组 (R3)	III 期伴 LDH 500~999IU/L; III 期 (脑膜旁或不可切除的实质器官侵犯) # IV 期伴 LDH < 1000 IU/L, CNS (-)
高危组 (R4)	III 期和 IV 期伴 LDH ≥ 1000 IU/L; 成熟 B-ALL; CNS (+)

注:

脑膜旁: 中耳、乳突、鼻咽, 鼻窦、咽旁间隙、颞下窝/翼腭。

实质器官: 肝、肺、骨、肾、胃和多发皮肤侵犯。

八、SCCCG-BL/DLBCL-2017 方案治疗计划图



九、SCCCG-BL/DLBCL-2017 方案治疗策略和计划

根据不同危险度，采用不同强度治疗。中危和高危组加入利妥昔单抗（R）强化治疗。极低危组：A 和 B 方案交替共两个疗程。低危组：v 疗程减瘤（如肿瘤负荷低，可不用），A 和 B 方案交替应用 4 个疗程。中危组：v 疗程减瘤；R-AA 和 R-BB 和 R-CC 方案交替应用 5 个疗程。高危组：v 疗程减瘤；R-AA 和 R-BB 和 R-CC 方案交替应用 6 个疗程，见表 3。

表 3. SCCCg-BL/DLBCL-2017 方案治疗计划

危险度	定义	方案和疗程
极低危 (R1)	手术完整切除的 I 期和 II 期伴 PET/CT 阴性	A-B
低危组 (R2)	手术不可切除的 I 期和 II 期。 III 期伴 LDH < 500IU/L（除外脑膜旁和不可切除的实质器官侵犯）	v, A-B-A-B （肿瘤负荷*低不用 V）
中危组 (R3)	III 期伴 LDH 500~999IU/L； III 期（脑膜旁或不可切除的实质器官侵犯） IV 期伴 LDH < 1000 IU/L，CNS（-）	v, R-AA,R-BB,R-CC,R-AA,R-BB
高危组 (R4)	III 期、IV 期伴 LDH > 1000 IU/L； 成熟 B-ALL；CNS（+）	v, R-AA,R-BB,R-CC,R-AA,R-BB, R-CC

*单个肿瘤最大直径 < 5cm 为低肿瘤负荷

十、SCCCG-BL/DLBCL-2017 化疗方案

伯基特淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤(SCCCG-BL/DLBCL-2017)方案见表 4。

表 4. SCCCg-BL/DLBCL-2017 方案

方案	药物	用法	剂量	时间
前期 v	Prednisone	PO/ivdrip	30mg/m ²	d1-5
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-2
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1
A	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	IFO	ivdrip	800mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (>2mg)	d1
	MTX	ivdrip 6h	1000mg/m ²	d1

	Ara-C	ivdrip	150mg/m ² q12h	d4, d5
	VP16	ivdrip	100mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1
B	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-5
	MTX	ivdrip 6h	1000mg/m ²	d1
	ADR	iv	25mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1
AA	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	IFO	ivdrip	800mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	MTX	ivdrip 24h	5g/m ²	d1
	Ara-C	ivdrip	150mg/m ² q12h	d4, d5
	VP16	ivdrip	100mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1, d5*(CNS+)
BB	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	MTX	ivdrip 24h	5g/m ²	d1
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-5
	ADR	iv	25mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1, d5*(CNS+)
CC	Dexamethasone	PO/ivdrip	20mg/m ²	d1-5
	VDS	iv	3mg/m ² (\geq 5mg)	d1
	Ara-C	ivdrip	2g/m ² q12h	d1, d2
	VP16	ivdrip	150mg/m ²	d3, d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄)		鞘注	d1(CNS+)*, d5

* CNS+患者，每疗程增加一次鞘注。

三联鞘注剂量

年龄	< 1岁	1~3岁	3~9岁	>9岁
MTX (mg)	6	9	12	15
Ara-C(mg)	12	18	24	30
Dex (mg)	2	2	4	4

说明：

- 1、前期 v 为减瘤期，主要是缓慢降低肿瘤负荷，评价肿瘤敏感性（不计算疗程数）。
- 2、对肿瘤负荷大，LDH 高，尿酸高的病人，需加强水化、利尿和别嘌呤醇治疗。必要时血透。有条件则应用拉布立酶预防和治疗肿瘤崩解。拉布立酶预防和治疗肿瘤崩解

期间需要水化和利尿，不需要碱化。高危肿瘤崩解患者可在重症监护室严密监护下进行化疗，及时有效处理肿瘤崩解，必要时血透。

- 2、前期 v 第 5 天结束后，第 6 天紧接下疗程（A 或 AA）。
- 3、使用 IFO 时，须用解毒剂美司钠保护泌尿道。美司钠总剂量为 IFO 总剂量的 60%，分 3 次，分别于 IFO 使用期间的 0、4、8 小时静脉推注。
- 4、HD-MTX 按常规水化碱化和 CF 救援应用，A 和 B 疗程，MTX 总量持续静滴 6h，18h CF 解救；AA 和 BB 疗程，MTX 总剂量 10%先静脉滴注 30 分钟，随后 90% 剂量持续静脉滴注 23.5h，36hCF 解救；CF15 mg/m² IV 每 6h 一次，根据血药浓度调整用药次数和剂量。
- 5、初诊时有胸腹水，第 1 程不用 HD-MTX，待胸腹水消失后续疗程再用 HD-MTX。第一疗程遗漏的 HD-MTX 需要在后续疗程全部完成后补回，最好在疗程结束 2-3 周 PET/CT 复查结果阴性后再补。
- 6、疗程间隔：血象从最低点回升至粒细胞绝对值 $>0.5\times 10^9/L$ ，血小板 $>50\times 10^9/L$ ，每疗程间隔约 18-21 天（从化疗第 1 天开始计算）。或者化疗到期，血常规未完全达最低要求，但有上升趋势，无严重感染，即可下一程化疗。
- 7、利妥昔单抗（R）375mg/m²。分别于每疗程前一天应用。详见附录“利妥昔单抗用法”。
- 8、每两个疗程 CT 评估疗效，如最初两个疗程化疗后肿瘤无缩小或后续的疗程化疗后肿瘤增大、增多，采用挽救方案。
- 9、初诊中枢或睾丸侵犯，化疗结束后 CR，不需要做中枢和睾丸放疗。
- 10、化疗结束后建议 PET/CT 评价最后疗效（评估时间点：化疗结束后 2-3 周），有可疑残留病灶，建议手术切除或活检，病理结果仍有活性肿瘤细胞残留，建议行造血干细胞移植支持下超大剂量化疗。如无活性细胞残留，则观察。
- 11、化疗结束后骨髓 MRD 检测参考成熟 B-ALL 的 MRD 检测方法，结果暂用于观察，未用于干预治疗。
- 12、治疗结束定期随访，第 1 年每 3 个月检查 1 次：影像学、骨髓、免疫功能（淋巴细胞亚群和免疫球蛋白）、心电图、血常规、生化常规和身高、体重等发育指标。第 2 年每 6 个月检查 1 次。第 3 年以后每年检查 1 次。

附录:

利妥昔单抗用法

1. 利妥昔单抗的治疗应在具有完备复苏设备的病区内进行，并在有经验的肿瘤医师或血液科医师的直接监督下进行。

2. 每次滴注利妥昔单抗前预先使用解热镇痛药（例如对乙酰氨基酚）、抗组胺药（例如苯海拉明）以及糖皮质激素（地塞米松），具体按常规剂量。

3. 利妥昔单抗（R） $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ ，置于无菌无致热源 0.9%生理盐水中，稀释到利妥昔单抗浓度为 $1\text{mg}/\text{ml}$ 。

4. 利妥昔单抗起始滴注速度为 $25\text{mg}/\text{h}$ ；最初 60 分钟过后，可每 30 分钟增加 $50\text{mg}/\text{h}$ ，直至最大速度 $5\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ 。

5. 严密监测是否发生细胞因子释放综合征，例如发热、畏寒、寒战、低血压、风疹、血管神经性水肿、呼吸困难等。对出现呼吸系统症状或低血压的患者至少监护 24 小时。

6. 对出现严重反应的患者，特别是有严重呼吸困难，支气管痉挛和低氧血症的患者应立即停止滴注。经对症处理所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。

SCCCG-系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤 2017 方案

一、研究目的

- 1、研究 SCCCg-ALCL-2017 方案在中国儿童系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤中的疗效及安全性。
- 2、探讨外周血或骨髓 MDD 和 MRD 对预后影响。
- 3、探讨结合不良病理类型、危险器官侵犯和 MDD 进行危险分层的可行性。
- 4、探讨治疗结束后外周血 MRD 阳性患者长春花碱维持化疗对生存的影响。

二、入组标准

- (1) 年龄≤18 岁。
- (2) 病理确诊系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤。
- (3) 初诊患者。
- (4) 监护人知情同意。

三、排除标准

- 1、继发免疫缺陷病。
- 2、第二肿瘤。
- 3、皮肤间变大细胞淋巴瘤。
- 4、复发、进展患者。

四、病理

1、获取肿瘤组织

- (1) 肿瘤切除：肿瘤或淋巴结完整切除。
- (2) 肿瘤活检：切除活检或者 B 超引导下肿瘤穿刺活检。
- (3) 骨髓穿刺细胞学或骨髓活检。
- (4) 胸腹水采集肿瘤细胞薄层制片或者细胞学+流式细胞术免疫分型。

2、病理诊断

(1) **组织形态学**:肿瘤组织形态较多样,胞浆丰富,细胞体积的大小、形态特点及反应性背景细胞的数量可分为以下五种形态学类型:普通型、淋巴组织细胞型、小细胞型、霍奇金样型、混合型等。可找到 **Hallmark cell**,核肾形、马蹄形或花环状,胞浆丰富。

(2) **骨髓细胞学**: 胞体巨大, 外形不规则; 胞浆量丰富, 灰蓝色, 可见空泡; 核形多变如多叶、马蹄形、卷曲、凹陷折叠等; 染色质呈粗网状, 核仁明显或不显。骨髓细胞学不能确诊间变大细胞淋巴瘤。

(3) **组织免疫组化和骨髓 FCM**: 成熟 T 细胞标记: 所有病例 CD30 阳性, 90% ALK 阳性、细胞毒相关抗原 (TIA-1, 颗粒酶 B, 穿孔素) 阳性。全 T 细胞抗原 CD2、CD3、CD5 和 CD7 常部分或全部丢失。

(4) **分子生物学**: 90% 以上病例伴有 2 号染色体的 ALK 基因与 5 号染色体的 NPM 基因之间易位 t(2;5)(p23;q35), 形成 NPM-ALK 融合基因。

五、治疗前主要检查及准备

1、**病史**: 需要包括既往健康状况、免疫功能状况、肿瘤和遗传病家族史、有关接触有害理化因素的社会环境等。

2、**体检**: 记录全身体表淋巴结、眼眶、颌面、口腔、头颅、体表四肢、腹部、睾丸等部位肿块大小, 肝脾、皮肤、中枢神经系统相关体征, 记录身高、体重、体表面积。

3、**实验室检查**: 血常规、血型、生化常规 (肝肾功能、ALT、胆红素、肌酐、BUN、尿酸、电解质、血糖、血脂等)、乳酸脱氢酶 (LDH)、内生肌酐清除率等。

4、**传染病常规检查**: 乙肝六项, 肝炎四项, 梅毒抗体, 艾滋病抗体。

5、**免疫功能检测**: 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等。

6、**心电图**, 超声心动图。

7、**影像学检查**: PET/CT 检查了解肿瘤侵犯部位和范围。或者 CT+全身骨扫描。根据临床表现选做头颅和脊髓 MR 检查。

8、**骨髓细胞学检查**, 所有患者均需要行骨髓细胞学检查。建议双部位穿刺。

9、**骨髓活检**。

10、**肿瘤组织 ALK 基因检测**。

11、**治疗前外周血或骨髓微小播散病灶 (MDD) 检测**。采用 RT-PCR 定性检测初诊患者外周血或骨髓 NPM-ALK 融合基因, MDD 大于 10^{-5} 定为阳性。抽 3ml 外周血或骨髓置于 EDTA 管内送金域基因公司或康圣达基因公司检测。

六、临床分期

采用修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)，此分期系统在 St-Jude 儿童 NHL 分期系统上进行补充修改，见表 1。

表 1 修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)

分期	肿瘤侵犯范围
I 期	单个肿瘤（淋巴结、结外骨或皮肤），除外纵隔或腹部病变。
II 期	单个结外肿瘤伴区域淋巴结侵犯； 膈肌同侧 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 原发于胃肠道肿瘤（常在回盲部）± 相关肠系膜淋巴结受累，肿瘤完全切除。如果伴随恶性腹水或肿瘤扩散到邻近器官应定为 III 期。
III 期	膈肌上和/或膈肌下 ≥ 2 个结外肿瘤（包括结外骨或结外皮肤） 膈肌上下 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 任何胸腔内肿瘤（纵隔、肺门、肺、胸膜或胸腺）； 腹腔内或腹膜后病变，包括肝、脾、肾和/或卵巢，不考虑是否切除。 任何位于脊柱旁或硬脑膜外病变，不考虑其他部位是否有病变。 单个骨病灶同时伴随结外侵犯和/或非区域淋巴结侵犯。
IV 期	任何上述病变伴随中枢神经系统侵犯（IV 期 CNS），骨髓侵犯（IV 期 BM）或中枢和骨髓侵犯（IV 期 BM+CNS）。 采用常规形态学方法检测。

注：

- 淋巴瘤骨髓侵犯：骨髓细胞形态学肿瘤细胞 5%-25%，流式细胞术学结果仅作为参考。
- 急淋白血病：骨髓原幼淋细胞 $> 25\%$ 。
- 中枢侵犯定义：（符合以下一项或多项）
脑脊液中发现幼稚淋巴瘤细胞；孤立的脑内肿块；颅神经麻痹；脊柱旁或脑膜旁病灶延伸扩散至脊髓或颅内。

七、危险分层

根据临床分期、手术切除程度、病理亚型和实质器官侵犯等危险因素分为四种危险度。IV 期、多发骨、多发皮肤、肝和肺侵犯、病理类型为小细胞型或淋巴组织细胞型、初诊外周血或者骨髓 MDD 阳性（NPM-ALK 基因）定为高危，见表 2。

表 2. SCCC-ALCL-2017 方案危险分层

极低危 (R1):	手术完整切除的 I 期和 II 期伴 PET/CT 阴性（除外高危）
低危组 (R2)	手术不可切除的 I 期和 II 期（除外高危）
中危组 (R3)	III 期（除外高危）

高危组 (R4)	IV期；多发骨或肝或肺或多发皮肤侵犯； 初诊时外周血或者骨髓 MDD 阳性； 病理类型为小细胞型或淋巴组织细胞型
----------	--

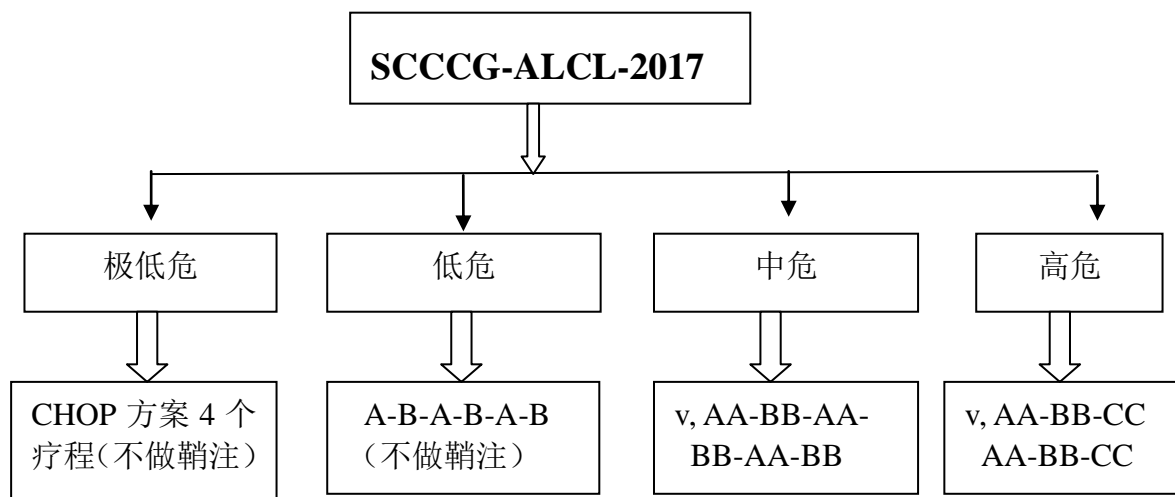
八、SCCCG-ALCL-2017 方案治疗计划

系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤极低危组采用 CHOP 方案 4 疗程。低危组采用 A 和 B 方案交替化疗共 6 疗程。极低危和低危患者极少中枢复发，可不做鞘内注射。中危组采用 AA 和 BB 方案交替化疗共 6 疗程。高危组采用 AA 和 BB 和 CC 方案交替化疗共 6 疗程。SCCCG-ALCL-2017 方案见表 3。

表 3SCCCG-ALCL-2017 方案治疗计划

危险度	定义	方案和疗程
极低危(R1)	手术完整切除的 I 期和 II 期伴 PET/CT 阴性	CHOP 方案 4 个疗程（不做鞘注）
低危(R2)	手术不可切除的 I 期和 II 期。	A-B-A-B-A-B（不做鞘注）
中危(R3)	III期	v,AA-BB-AA-BB-AA-BB
高危(R4)	IV期； 多发骨、肝、肺或多发皮肤侵犯； 初诊时外周血或者骨髓 MDD 阳性； 病理类型为小细胞型或淋巴组织细胞型	V,AA-BB-CC-AA-BB-CC

九、治疗计划图



十、SCCCG-ALCL-2017 方案

系统性 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤具体化疗方案见表 4。

表 4 SCCCg-ALCL-2017 方案

方案	药物	用法	剂量	时间
V	Prednisone	PO/ivdrip	30mg/m ²	d1-5
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-2
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄) 鞘注			d1
CHOP	Prednisone	Po	60mg/m ²	d1-5
	CTX	ivdrip	1g/m ²	d1
	ADR	iv	50 mg/m ²	d1
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
A	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	IFO	ivdrip	800mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	MTX	ivdrip 6h	1000mg/m ²	d1
	Ara-C	ivdrip	150mg/m ² q12h	d4, d5
	VP16	ivdrip	100mg/m ²	d4, d5
B	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-5
	MTX	ivdrip 6h	1000mg/m ²	d1
	ADR	iv	25mg/m ²	d4, d5
AA	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	IFO	ivdrip	800mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	MTX	ivdrip 24h	5g/m ²	d1
	Ara-C	ivdrip	150mg/m ² q12h	d4, d5
	VP16	ivdrip	100mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄) 鞘注			d1
BB	Dexamethasone	PO/ivdrip	10mg/m ²	d1-5
	VCR	iv	1.5mg/m ² (\geq 2mg)	d1
	MTX	Ivdrip 24h	5g/m ²	d1
	CTX	ivdrip	200mg/m ²	d1-5
	ADR	iv	25mg/m ²	d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄) 鞘注			d1
CC	Dexamethasone	PO/ivdrip	20mg/m ²	d1-5
	VDS	iv	3mg/m ² (\geq 5mg)	d1
	Ara-C	ivdrip	2g/m ² q12h	d1, d2
	VP16	ivdrip	150mg/m ²	d3, d4, d5
	MTX + Ara-C + Dex (剂量按年龄) 鞘注			d5

三联鞘注剂量

年龄	< 1 岁	1~3 岁	3~9 岁	>9 岁
MTX (mg)	6	9	12	15
Ara-C(mg)	12	18	24	30
Dex (mg)	2	2	4	4

说明:

- 1、v 疗程主要是缓慢降低肿瘤负荷，评价肿瘤敏感性。适当水化利尿。
- 2、前期 v 第 5 天结束后，第 6 天紧接下疗程（A 或 AA）。
- 3、使用 IF0 或单次剂量超过 $1\text{g}/\text{m}^2$ 的 CTX 时，须用解毒剂美司钠保护泌尿道。IF0 解毒方法：美司钠总剂量为 IF0 总剂量的 60%，分 3 次，分别于 IF0 使用期间的 0、4、8 小时静脉推注。CTX 解毒方法：美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%，分 3 次，分别于 CTX 使用期间的 0、4、8 小时静脉推注。
- 4、HD-MTX 按常规水化碱化和 CF 救援应用，A 和 B 疗程，MTX 总量持续静滴 6h，18hCF 解救；AA 和 BB 疗程，MTX 总剂量 10%先静脉滴注 30 分钟，随后 90% 剂量持续静脉滴注 23.5h，36hCF 解救；CF $15\text{ mg}/\text{m}^2$ iv 每 6h 一次，根据血药浓度调整用药次数和剂量。
- 5、初诊时有胸腹水，第 1 程不用 HD-MTX，待胸腹水消失后续疗程再用 HD-MTX。第一疗程遗漏 HD-MTX 需要在后续疗程全部完成后补回，建议在疗程结束 PET/CT 复查后结果阴性再补。
- 6、疗程间隔：每疗程间隔 21 天（从化疗第 1 天开始计算）。血象从最低点回升至粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。血小板 $>50 \times 10^9/\text{L}$ 。
- 7、每两个疗程 CT 评估疗效，如最初两个疗程化疗后肿瘤无缩小或后续的疗程化疗后肿瘤增大、增多，采用挽救方案。
- 8、中枢侵犯患者，化疗结束后完全缓解，不需要行中枢放疗。
- 9、化疗结束后建议 PET/CT 评价最后疗效，有可疑残留病灶，手术切除或活检，如病理无活性肿瘤残留则结束治疗，定期观察。如病理结果仍有活性肿瘤细胞残留，采用挽救方案治疗，见下面挽救方案。
- 10、采用 RT-PCR 方法定性检测初诊患者外周血或骨髓 NPM-ALK 融合基因。抽 3ml 外周血或骨髓置于 EDTA 管内送康圣达基因公司检测。NPM-ALK 融合基因大于 10^{-5} 定为阳性，阳性定为高危。
- 11、治疗结束后需要检测患者外周血或者骨髓 MRD（NPM-ALK 基因），如果阳性，建议采

用长春花碱 $6\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，进行维持治疗，每月检测 MRD，直至 MRD 阴性再用 3 个月后停药观察。

12、挽救方案(可选择)：

① ALK 基因阳性患者口服靶向药物克唑替尼 $280\text{mg}/\text{m}^2$ ，Bid，CR 后建议造血干细胞移植；

② 长春花碱 $6\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，直至肿瘤缓解。建议造血干细胞移植；

③ 吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 周，休 2 周。直至肿瘤缓解。建议造血干细胞移植；

④ 采用以往未使用的化疗，一线方案中的“CC”方案。

13、治疗结束定期随访，第 1 年每 3 个月检查 1 次：影像学、骨髓、免疫功能（淋巴细胞亚群和免疫球蛋白）、心电图、血常规、生化常规和身高、体重等发育指标。

第 2 年每 6 个月检查 1 次。第 3 年每年以后检查 1 次。

14、随访期间每 3-6 月定期检测外周血 MRD（NPM-ALK 基因）。

SCCCG-淋巴母细胞淋巴瘤 2017 方案

一、研究目的

- 1、探讨 SCCCg-LBL-2017 方案在中国儿童 LBL 中的疗效和安全性。
- 2、探讨结合基因分型进行 LBL 危险分层的可行性。
- 3、探讨淋巴母细胞淋巴瘤 MDD 和 MRD 与预后相关性。
- 4、探讨 PET/CT 在淋巴母细胞淋巴瘤残留病灶评估中的作用。
- 5、探讨降低 HD-MTX 剂量和缩短维持治疗时间对低危 LBL 患者疗效和生存的影响。
- 6、探讨延长高危 LBL 患者维持治疗时间对疗效和生存的影响。

二、入组标准

1. 年龄 \leq 18 岁。
2. 病理确诊淋巴母细胞淋巴瘤。
3. 初诊患者。
4. 监护者知情同意。

三、排除标准

1. 年龄 $>$ 18 岁。
2. 复发淋巴母细胞淋巴瘤。
3. 继发免疫缺陷病。

四、病理检查

1、获取肿瘤组织

- (1) 肿瘤切除：肿瘤或淋巴结完整切除。
- (2) 肿瘤活检：切除活检或者 B 超引导下肿瘤穿刺活检。
- (3) 骨髓穿刺细胞学或骨髓活检。
- (4) 胸腹水采集肿瘤细胞薄层制片或者细胞学+流式细胞术免疫分型。

2、病理诊断

(1) 组织形态学:瘤细胞形态较一致，小至中等大小、染色质细腻，粉尘状，核仁通常不明显，细胞浆稀少。核分裂像多见，部分病例可见灶性“星空”现象。

(2) 骨髓细胞学: 淋巴母细胞淋巴瘤和急淋白血病两者细胞在形态学上无明显差异。

(3) 免疫组化和骨髓 FCM:

B 淋巴母细胞淋巴瘤：B 细胞表型：CD10、CD79a、CD19、PAX-5 为阳性。早期标记 TdT、CD99、CD34 呈阳性；表面免疫球蛋白（sIg）为阴性。

T 淋巴母细胞淋巴瘤：T 细胞表型：CD7、cCD3、CD2、CD4、CD5 和 CD8 为阳性。早期标记 TdT、CD99、CD1a、CD34 为阳性。

（4）分子生物学：

T 淋巴母细胞淋巴瘤可伴随 Notch-1 基因突变、PTEN 基因突变和 LOH6q 这些与预后相关基因的改变。

五、主要检查

（一）治疗前：

- 1、病史需要包括既往健康状况、免疫功能状况、肿瘤和遗传病家族史等。
- 2、体检：记录全身体表淋巴结、眼眶、颌面、口腔、头颅、体表四肢、腹部、睾丸等部位肿块大小，肝脾、皮肤、中枢神经系统相关体征。
- 3、实验室检查：血常规、血型、生化常规（肝肾功能、ALT、胆红素、肌酐、BUN、尿酸、电解质、血糖、血脂等）、乳酸脱氢酶（LDH）等。
- 4、传染病常规检查：乙肝六项，肝炎四项，梅毒抗体，艾滋病抗体。
- 5、免疫功能检测：淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等。
- 6、心电图，超声心动图。
- 7、影像学检查：PET/CT 检查了解肿瘤侵犯部位和范围。或者 CT+全身骨扫描。根据临床表现选做头颅和脊髓 MR 检查。
- 8、骨髓细胞学检查，所有患者均需要行骨髓细胞学检查。建议双部位穿刺。
- 9、骨髓活检。
- 10、所有患者行骨髓 FCM 免疫分型检测。形态学未见骨髓侵犯的患者检查微小播散灶（MDD），用于观察，暂不用于干预治疗。
- 11、形态学可见骨髓侵犯的 B 淋巴母细胞淋巴瘤患者需要行骨髓 43 项白血病基因检测和染色体培养 G 带或 R 带分析。
- 12、T 淋巴母细胞淋巴瘤基因检测：送石蜡包埋的肿瘤组织切片到金域医学检验中心检测肿瘤细胞有无 Notch-1 基因突变、PTEN 基因突变和 LOH6q。

（二）治疗反应评估检查

- 1、微小残留病（MRD）检测：骨髓侵犯患者分别于诱导第 33 天化疗后、巩固化疗前抽取骨髓进行流式细胞学检查。用于观察，暂不进行干预治疗。
- 2、诱导第 33 天，CT 或 MR 和骨髓等检查评估疗效。
- 3、诱导 Ib 结束后，行 PET/CT 检查。残留肿物通过 PET/CT 或活检评估有无活性，如残留病灶仍有活性（PET/CT+）或者活检阳性则升为高危组。
- 4、再诱导 II b 结束后进入维持治疗前，需要行 PET/CT 和骨髓等检查进行全面评估。

六、临床分期

采用修订国际儿童 NHL 分期系统(IPNHLSS)，此分期系统在 St-Jude 儿童 NHL 分期系统上进行补充修改，见表 1。

表 1 修订国际儿童 NHL 分期系统(IPNHLSS)

分期	肿瘤侵犯范围
I 期	单个肿瘤（淋巴结、结外骨或皮肤），除外纵隔或腹部病变。
II 期	单个结外肿瘤伴区域淋巴结侵犯； 膈肌同侧 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 原发于胃肠道肿瘤（常在回盲部） \pm 相关肠系膜淋巴结受累，肿瘤完全切除。如果伴随恶性腹水或肿瘤扩散到邻近器官应定为III期。
III 期	膈肌上和/或膈肌下 ≥ 2 个结外肿瘤（包括结外骨或结外皮肤） 膈肌上下 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯； 任何胸腔内肿瘤（纵隔、肺门、肺、胸膜或胸腺）； 腹腔内或腹膜后病变，包括肝、脾、肾和/或卵巢，不考虑是否切除。 任何位于脊柱旁或硬脑膜外病变，不考虑其他部位是否有病变。 单个骨病灶同时伴随结外侵犯和/或非区域淋巴结侵犯。
IV 期	任何上述病变伴随中枢神经系统侵犯（IV 期 CNS），骨髓侵犯（IV 期 BM）或中枢和骨髓侵犯（IV 期 BM+CNS）。 采用常规形态学方法检测。

注：

- 2、淋巴瘤骨髓侵犯：骨髓细胞形态学肿瘤细胞 5%-25%，流式细胞术学结果仅作为参考。
- 3、急淋白血病：骨髓原幼淋细胞 $> 25\%$ 。
- 4、中枢侵犯定义（符合以下一项或多项）：
脑脊液中发现幼稚淋巴瘤细胞；孤立的脑内肿块；颅神经麻痹；脊柱旁或脑膜旁病灶延伸扩散至脊髓或颅内。

七、SCCCG-LBL-2017 方案危险分层

根据基因分型、临床分期、免疫表型、诱导治疗结束疗效等将淋巴母细胞淋巴瘤分为低危、中危和高危三种危险度。危险分层见表 2。

表 2 SCCCg-LBL-2017 方案危险分层

危险度	定义
低危	I / II 期（除外高危）
中危	III/IV 期（除外高危）
高危	符合以下任何一项或多项： 1. 诱导 I a 结束（D33）肿瘤缩小 < 70% 或骨髓肿瘤细胞 > 5% 或 CSF 肿瘤细胞阳性 2. 诱导 Ib 结束残留肿瘤仍有活性（PET/CT+）或者活检阳性 3. B-LBL 侵犯骨髓同时伴有以下一项或多项：① t(4; 11)（MLL-AF4）或其他 MLL 基因重排（MMLr）阳性；② 低二倍体（≤ 44）；③ iAMP21 4. T-LBL 同时伴有以下一项或多项：① NOTCH1（野生型）伴 PTEN（突变型）；② LOH6q (+) 5. 肿瘤进展

八、SCCCG-LBL-2017 方案治疗计划

低危组患者接受诱导+巩固+维持治疗，共 1.5 年。中危组患者接受诱导+巩固+再诱导+维持治疗，共 2 年。高危组患者接受诱导+强化巩固+维持治疗，共 2.5 年。

治疗时间计算从初诊治疗开始至维持治疗结束。见表 3。

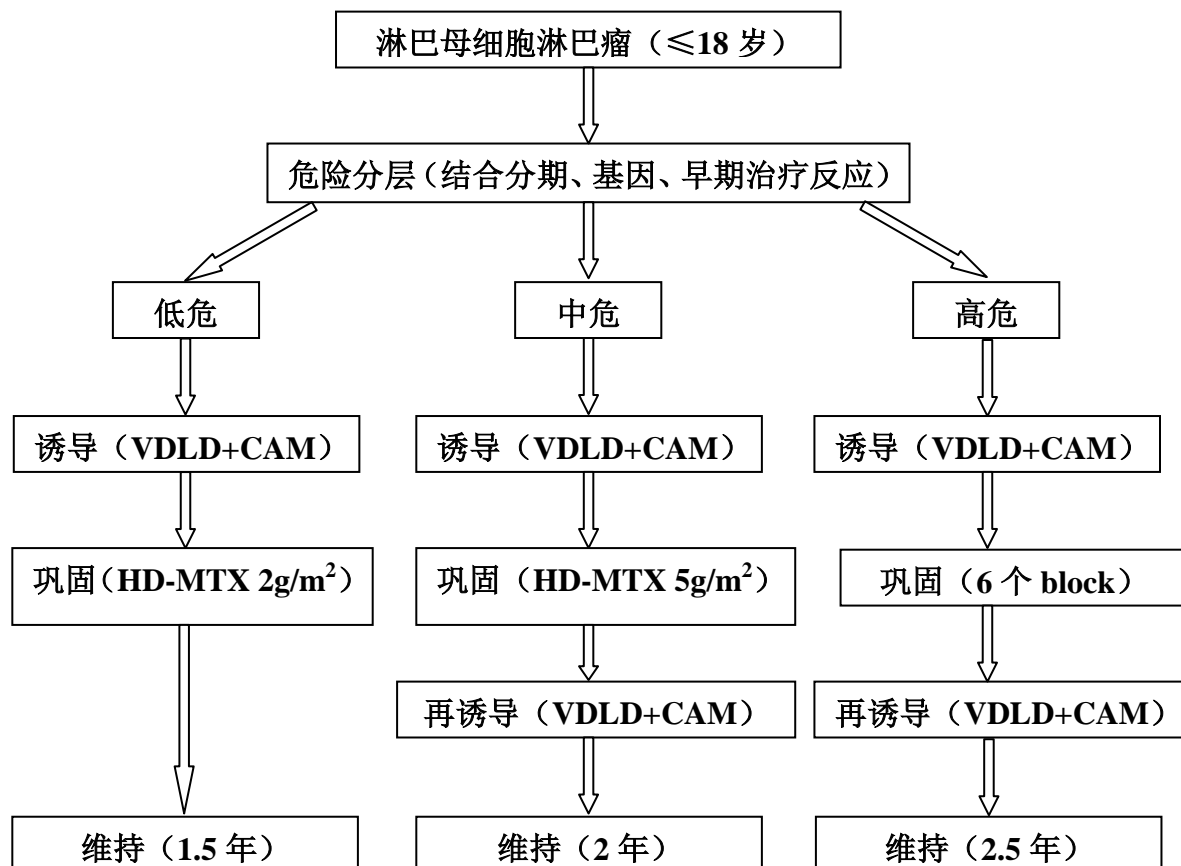
表 3 SCCCg-LBL-2017 方案治疗计划

分组	化疗计划	时间
低危	诱导 I (VDLP, CAM) 巩固方案 M (6-MP+HD-MTX 2g/m ² ×4) 维持治疗 (6MP+MTX)	1.5 年
中危	诱导 I (VDLP, CAM) 巩固方案 M (6MP+HD-MTX 5g/m ² ×4) 再诱导 II (VDLP, CAM) 维持治疗 (6-MP+MTX)	2 年
	诱导 I (VDLP, CAM)	

高危	强化巩固 (Block1+Block2+Block3) ×2 再诱导 II (VDLP, CAM) 维持治疗(6-MP+MTX)	2.5 年
----	--	-------

九、治疗计划图:

SCCCG-LBL-2017 方案治疗计划见下图:



十、SCCCG-LBL-2017 治疗方案

(一) 低危方案

I/II 期 (除外高危) 患者定为低危, 仅接受诱导 I + 巩固治疗 + 维持治疗, 总疗程共 18 个月 (从初诊治疗开始至维持治疗结束)。

1、诱导 I: (每周查生化常规, 密切检测血常规和 CB4)

I a: VDLP: (第 33 天全面复查, 评价疗效)

DEX 6mg/m² po d1-21 (第 22 天开始减量, 每 3 天减半, 9 天减停)

ADR 30mg/m² iv d1, d8, d15, d22,

VCR 1.5mg/m² (≧2mg/次) iv d1, d8, d15, d22

PEG-ASP 2500u/m² (最大 3750IU) im, d2, d16,

鞘注: MTX+DXM d1, d15, d29

I b: CAM (ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 50 \times 10^9/L$) 大约第 36 天开始:

CTX 1000mg/m²ivdrip d1

(美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%, 分 3 次, 分别于 CTX 使用期间的 0,4,8h 静脉推注。)

Ara-C 75mg/m²ivdripd2-5, d9-12

6-MP 60mg/m² po QN (空腹) d1-12

鞘注: MTX+DXM+Ara-C d9

休 10-14 天, 重复以上 CAM 一程和鞘注一次。

2、巩固治疗 M:

CAM 结束 2 周后, 已获得 CR。

(ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 50 \times 10^9/L$, ALT $\leq 5 \times N$, Bili $\leq 3 \times N$, Cr: N)

HD-MTX-CF: MTX 2000mg/m² 24h iv, 36h 后 CF 解救。d8, d22, d36, d50

6-MP 25mg/m², po, QN, d1-56

鞘注: MTX+DXM+Ara-C d8, d22, d36, d50

3、维持治疗:

巩固结束后 2 周开始, 开始前要求 ANC $\geq 0.2 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 50 \times 10^9/L$

(1) 6-MP 50mg/m²/d, po(空腹), qn;

(2) MTX 20mg/m², po.qw; 维持白细胞在 $2-3 \times 10^9/L$ 。

(3) 口服百炎净 (SMZ) 预防卡氏肺囊虫肺炎

(4) 维持治疗期间监测血象和肝肾功能

(5) 每 3 个月定期复查。

三联鞘注剂量

年龄	< 1 岁	1~3 岁	3~9 岁	>9 岁
MTX (mg)	6	9	12	15
Ara-C(mg)	12	18	24	30
Dex (mg)	2	2	4	4

MTX 及 6MP 用量根据血常规白细胞计数调整

WBC/ μl	<1000	1000~2000	2000~3000	>3000
%MP/MTX	0	50	100	最大至 150

(二) 中危方案

III/IV期（除外高危）患者定为中危。中危患者 VDLP 结束后全面复查（诱导期第 33 天）：CR 或肿瘤缩小 $>70\%$ ；诱导 Ib 全部结束后残留病灶 PET/CT 阴性定为中危。需完成以下所有治疗，总疗程（从初诊治疗开始至维持治疗结束）共 2 年。

1、诱导缓解 I：（每周查生化常规，密切检测血常规和 CB4）

Ia：VDLP：（第 33 天全面复查，评价疗效）

肿瘤负荷大或白血病血像，先行激素敏感试验：Pred 60 mg/m² po d1-7

DEX 6mg/m² po d8-28（第 29 天开始减量，每 3 天减半，9 天减停）

ADR 30mg/m² iv d8, d15, d22, d29

VCR 1.5mg/m²(\neq 2mg/次) iv d8, d15, d22, d29

PEG-ASP 2500u/m²（最大 3750IU）im, d9, d23,

鞘注：MTX+Ara-C+DXM d1, d15, d29 如：CSF(+),增加 2 次, d8,d22

Ib: CAM（ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 50 \times 10^9/L$ ）大约第 36 天开始：

CTX 1000mg/m² iv drip d1

（美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%，分 3 次，分别于 CTX 使用期间的 0,4,8h 静脉推注。）

Ara-C 75mg/m² iv drip d2~5, d9-12

6-MP 60mg/m² po qd（空腹）d1-12

鞘注：MTX+Ara-C+DXM d9

休 10-14 天，重复以上 CAM 一程和鞘注一次。

2、巩固治疗 M：

CAM 结束 2 周后，已 CR，

（ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 50 \times 10^9/L$, ALT $\leq 5 \times N$, Bili $\leq 3 \times N$, Cr: N）

HD-MTX-CF: MTX 5000mg/m² 24h iv drip, 36h 后 CF 解救。d8, d22, d36, d50

6-MP 25mg/m², po, qd, d1-56

鞘注：MTX+ Ara-C+ DXM d8, d22, d36, d50

3、再诱导治疗 II：

巩固治疗 M 结束后 2 周，持续 CR。ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 100 \times 10^9/L$;

每周查生化常规，密切检测血常规和 CB4。

II a: VDLP (ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$, Platelet $\geq 100 \times 10^9/L$)

DEX 10mg/m² po d1-7, d15-21

VCR 1.5mg/m² iv d1, d8, d15, d22

ADR 30mg/m² iv d1, d8, d15, D22

PEG-ASP 2500u/m²（最大 3750IU）im, d9

如 CSF(+),鞘注：MTX+Ara-C+DXM d1, d8

II b : CAM ($ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$, $Platelet \geq 50 \times 10^9/L$), 大约第 36 天开始:

CTX $1000mg/m^2$ ivdrip d1

(美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%, 分 3 次, 分别于 CTX 使用期间的 0,4,8h 静脉推注。)

Ara-C $75mg/m^2$ ivdrip, d2-5, d 9-12,

6-MP $60mg/m^2$ po qd (空腹) d1-12,

鞘注: MTX+ Ara-C+ DXM, d2, d9

4、维持治疗:

再诱导结束后 2 周开始,开始前要求 $ANC \geq 0.2 \times 10^9/L$, $Platelet \geq 50 \times 10^9/L$)

- (1) 6-MP $50mg/m^2/d$, po(空腹), qn;
- (2) MTX $20mg/m^2$, po.qw; 维持白细胞在 $2-3 \times 10^9/L$ 。
- (3) IV 期(骨髓侵犯)患者每 1 个月鞘注 1 次, 共 4 次。
- (4) 口服百炎净(SMZ)预防卡氏肺囊虫肺炎
- (5) 维持治疗期间监测血象和肝肾功能
- (6) 每 3 个月定期复查。

三联鞘注剂量

年龄	< 1 岁	1~3 岁	3~9 岁	>9 岁
MTX (mg)	6	9	12	15
Ara-C(mg)	12	18	24	30
Dex (mg)	2	2	4	4

MTX 及 6MP 用量根据血常规白细胞计数调整

WBC/ μl	<1000	1000~2000	2000~3000	>3000
%MP/MTX	0	50	100	最大至 150

(三) 高危方案

符合以下任何一项或多项的患者定义为高危: (1) B-LBL 侵犯骨髓同时伴有以下一项或多项: ①t(4; 11) (MLL-AF4) 或其他 MLL 基因重排 (MMLr) 阳性; ②低二倍体 (≤ 44); ③iAMP21。(2) T-LBL 同时伴有以下一项或多项: ①NOTCH1 (野生型) 伴 PTEN (突变型); ②LOH6q (+)。(3) 诱导 Ia 结束 (D33) 肿瘤缩小 <70% 或骨髓肿瘤细胞 >5% 或 CSF 肿瘤细胞阳性。(4) 诱导 Ib 结束残留肿瘤仍有活性 (PET/CT+) 或者活检阳性。(5) 肿瘤进展。需要完成以下所有治疗, 总疗程 (从初诊治疗至维持治疗结束) 共 2.5 年。

1、诱导缓解 I: (每周查生化常规, 密切检测血常规和出凝血功能)

Ia : VDLP: (第 33 天全面复查, 评价疗效)

肿瘤负荷大或白血病血像, 先行激素敏感试验: Pred 60 mg/m² po d1~7

DEX 6mg/m²po d8~28 (第 29 天开始减量, 每 3 天减半, 9 天减停)

ADR 30mg/m² iv d8, d15, d22, d29

VCR 1.5mg/m²(\neq 2mg/次) iv d8, d15, d22, d29

PEG-ASP 2500u/m² (最大 3750IU) im, d9, d23

鞘注: MTX+Ara-C+DXM d1, d15, d29 如: CSF(+), 增加 2 次, d8, d22

Ib: CAM (ANC \geq 0.5 \times 10⁹/L, Platelet \geq 50 \times 10⁹/L) 大约第 36 天开始:

CTX 1000mg/m² ivdrip d1

(美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%, 分 3 次, 分别于 CTX 使用期间的 0, 4, 8h 静脉推注。)

Ara-C 75mg/m² ivdrip d2~5, d9~12

6-MP 60mg/m² po qd (空腹) d1~12

鞘注: MTX+Ara-C+DXM d9

休 10-14 天, 重复以上 CAM 一程和鞘注一次。

2、巩固治疗

CAM 结束 2 周后进入巩固强化治疗, 共用 6 个 Block(Block 1, 2, 3) \times 2。

ANC \geq 0.5 \times 10⁹/L, Platelet \geq 50 \times 10⁹/L, ALT \leq 5 \times N, Bili \leq 3 \times N, Cr: N)。

Block 1:

DEX 20 mg/m² p.o./i.v.d1~d5.

VCR 1.5 mg/m² iv d1, d6.

MTX 5000mg/m², ivdrip24h, 36h 后 CF 解救, d1,

CTX 200 mg/m² ivdrip d1~d5

Ara-C 2000mg/m² ivdrip q12h d5,

PEG-ASP 2500u/m² im d1

鞘注: MTX+Ara-C+DXM d1

Block 2:

DEX 20 mg/m²po./iv. d1~d5.

VDS 3 mg/m² iv., d1, d6.

MTX 5000mg/m², iv drip 24h,36h 后 CF 解救, d1,

IFO 800 mg/m² iv drip d1~d5

(美司钠总剂量为 IFO 总剂量的 60%, 分 3 次, 分别于 IFO 使用期间的 0、4、8 小时静脉推注。)

PEG-ASP 2500u/m² im d1

DNR 30mg/m², iv d5.

鞘注: MTX+Ara-C+DXMd1

Block 3:

DEX 20 mg/m² po./iv drip, d1~d5.

Ara-C 2g/m² iv drip q12h, d1~2

VP16 100 mg/m² ivdrip, d1~5

PEG-ASP 2500u/m² im d1

鞘注: MTX+Ara-C+DXM d1

3、再诱导治疗 II:

巩固治疗结束后 2 周, 持续 CR。(每周查生化常规, 密切检测血常规和出凝血功能)

II a: VDLP (ANC≥1.0×10⁹/L, Platelet≥100×10⁹/L)

DEX 10mg/m² po d1~7, d15~21

VCR 1.5mg/m² iv d1, d8, d15, d22

ADR 30mg/m² iv d1, d8, d15, D22

PEG-ASP 2500u/m² (最大 3750IU) im, d9

如 CSF(+), 鞘注: MTX+Ara-C+DXM d1, d8

II b: CAM (ANC≥0.5×10⁹/L, Platelet≥50×10⁹/L), 大约第 36 天开始:

CTX 1000mg/m² ivdrip d1

(美司钠总剂量为 CTX 总剂量的 100%, 分 3 次, 分别于 CTX 使用期间的 0,4,8h 静脉推注。)

Ara-C 75mg/m² ivdrip, d2~5, d9~12,

6-MP 60mg/m² po qd (空腹) d1~12,

鞘注: MTX+ Ara-C+ DXM, d2, d9

4、维持治疗:

再诱导结束后 2 周开始, 开始前要求 ANC≥0.2×10⁹/L, Platelet≥50×10⁹/L.

(1) 6-MP 50mg/m²/d, po(空腹), qn;

(2) MTX 20mg/m², po.qw; 维持白细胞在 2-3×10⁹/L。

(3) IV 期(骨髓侵犯)患者每 1 个月鞘注 1 次, 共 4 次。

(4) 口服百炎净(SMZ)预防卡氏肺囊虫肺炎

(5) 维持治疗期间监测血象和肝肾功能

(6) 每 3 个月定期复查。

三联鞘注剂量

年龄	< 1 岁	1~3 岁	3~9 岁	>9 岁
MTX (mg)	6	9	12	15
Ara-C(mg)	12	18	24	30
Dex (mg)	2	2	4	4

MTX 及 6MP 用量根据血常规白细胞计数调整

WBC/μl	<1000	1000~2000	2000~3000	>3000
%MP/MTX	0	50	100	最大至 150

十一、放疗指征:

- 1、高危患者再诱导治疗结束后 PET/CT 检查纵隔残留肿块仍有阳性病灶，尽可能行纵隔残留肿块活检。如证实为肿瘤残留，建议行造血干细胞移植和/或纵隔局部放疗
- 2、初诊 CNS (+) 或治疗期间脑脊液明确找到肿瘤细胞，再诱导结束行颅脑放疗后进入维持治疗。维持治疗期间不再行鞘注。放疗剂量：1~2 岁 12Gy，2 岁以上 18Gy，
- 3、初诊睾丸侵犯化疗后 CR，可不做睾丸手术或放疗。
- 4、初诊 CNS (-) 者，不做中枢预防放疗。

十二、随访

- 1、维持治疗期间每三个月返院做相关复查
- 2、治疗结束定期随访，第 1 年每 3 个月检查 1 次：影像学、骨髓、免疫功能（淋巴细胞亚群和免疫球蛋白）、心电图、血常规、生化常规和身高、体重等发育指标。第 2 年每 6 个月检查 1 次。第 3 年以后每年检查 1 次。

附件:

表 1 修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)

分期	肿瘤侵犯范围
I 期	单个肿瘤 (淋巴结、结外骨或皮肤), 除外纵隔或腹部病变。
II 期	单个结外肿瘤伴区域淋巴结侵犯; 膈肌同侧 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯; 原发于胃肠道肿瘤 (常在回盲部) \pm 相关肠系膜淋巴结受累, 肿瘤完全切除。如果伴随恶性腹水或肿瘤扩散到邻近器官应定为 III 期。
III 期	膈肌上和/或膈肌下 ≥ 2 个结外肿瘤 (包括结外骨或结外皮肤) 膈肌上下 ≥ 2 个淋巴结区域侵犯; 任何胸腔内肿瘤 (纵隔、肺门、肺、胸膜或胸腺); 腹腔内或腹膜后病变, 包括肝、脾、肾和/或卵巢, 不考虑是否切除。 任何位于脊柱旁或硬脑膜外病变, 不考虑其他部位是否有病变。 单个骨病灶同时伴随结外侵犯和/或非区域淋巴结侵犯。
IV 期	任何上述病变伴随中枢神经系统侵犯 (IV 期 CNS), 骨髓侵犯 (IV 期 BM) 或中枢和骨髓侵犯 (IV 期 BM+CNS)。 采用常规形态学方法检测。
<p>注明: 对每一分期和骨髓中枢侵犯的程度和检查方法均需要特定简称描述。 缩写: B, 骨; BM, 骨髓; EN, 结外; N, 淋巴结; S, 皮肤</p>	

表 2 增加分期信息

<p>骨髓侵犯定义:</p> <p>骨髓穿刺细胞形态学: 骨髓幼稚细胞或淋巴瘤细胞 $\geq 5\%$: 适用于所有组织学亚型。 每一期、每一类型骨髓肿瘤侵犯程度和检查方法均需要特定简称描述: BMm: 骨髓形态学阳性 (特指淋巴瘤细胞百分比) Bmi: 骨髓免疫表型方法阳性 (免疫组织化学或流式细胞术分析: 特指淋巴瘤细胞百分比) BMc: 骨髓细胞遗传学或 FISH 分析阳性 (特指淋巴瘤细胞百分比) BMm1: 骨髓分子生物学技术阳性 (PCR 基础: 特指侵犯水平) 外周血侵犯同样采用相同方式表达 (PBm, PBi, PBMc, PBm1)</p>

需要行双侧骨髓穿刺和活检进行分析定义骨髓侵犯。

中枢神经系统（CNS）侵犯定义：

影像学技术证实 CNS 肿瘤包块（如：CT, MRI）

不能用硬膜外病变解释的颅神经瘫痪

脑脊液细胞形态学检测到幼稚细胞

定义 CNS 侵犯应特指为：CNS 阳性/包块，CNS 阳性/瘫痪，CNS 阳性/幼稚细胞

脑脊液（CSF）状况：CSF 阳性：以脑脊液淋巴瘤细胞形态学为依据

CSF 检测到任何数量的幼稚细胞均应考虑 CSF 阳性

CSF 状况不明（未做，技术困难）

与骨髓相似，尽可能描述脑脊液侵犯的检测方法

CSFm:脑脊液形态学阳性（特指幼稚细胞数/u1）

CSFi:脑脊液免疫表型方法阳性(免疫组织化学或流式细胞术分析：特指淋巴瘤细胞百分比)

CSFc:脑脊液细胞遗传学或 FISH 分析阳性（特指淋巴瘤细胞百分比）

CSFmol:脑脊液分子生物学技术阳性（PCR 基础：特指侵犯水平）

注：PET 在分期中应谨慎使用，PET 结果应该结合其他影像学的结果进行综合分析。

J Clin Oncol.2015, 33 (18): 2112 - 2118

表 3 国际儿童非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准

标准	定义
CR	所有病灶均消失
CR	CT 或 MRI 无病灶残留或无新病灶出现 切除残留病灶病理学检查（形态学）阴性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据 [见表 2]） BM 和 CSF 细胞形态学检查阴性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]）
CRb	采用细针或局限性穿刺活检残留病灶细胞形态学阴性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]），影像学检查无新病灶 BM 和 CSF 细胞形态学检查阴性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]） 其他部位无新发病灶和/或疾病进展。
CRu	FDG-PET 检查显示残留病灶阴性；影像学检查无新病灶 BM 和 CSF 细胞形态学阴性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]） 其他部位无新发病灶和/或疾病进展。
PR	CT 或 MRI 检查 SPD 缩小 $\geq 50\%$ ；FDG-PET 可阳性（多维尔评分 4 或 5 分，但与基础值相比病灶摄取值下降）；其他部位无新发病灶和/或疾病进展；如果初诊时 BM 或 CSF 细胞形态学检查阳性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]），可持续存在形态学阳性淋巴瘤细胞，但淋巴瘤细胞比例减少 $\geq 50\%$ 。
MR	CT 或 MRI 检查 SPD 减少 $> 25\%$ ，但 $< 50\%$ ；无新发病灶 和/或 PD；如果初诊时 BM 或 CSF 细胞形态学检查阳性（采用更灵敏的检测技术检测结果作为辅助性数据[见表 2]），可持续存在形态学阳性淋巴瘤细胞，但淋巴瘤细胞比例减少 25%~50%。
NR	疗效未达到 CR、PR、MR 或 PD。
PD	CT 或 MRI 检查 SPD 灶增大 $> 25\%$ ；FDG-PET 多维尔评分为 4 或 5 分，同时残留病灶 FDG 摄取值比基础值升高；出现新发病灶；初诊时 BM 或 CSF 细胞形态学阴性，治疗期间 BM 或 CSF 新出现细胞形态学阳性的淋巴瘤细胞。
缩写词：BM，骨髓；CR，完全缓解；CRb，活检阴性的完全缓解；CRu，不能确定的完全缓解；CT，计算机断层扫描；FDG，18-氟脱氧葡萄糖；MR，微效；MRI，核磁共振成像；NHL，非霍奇金淋巴瘤；NR，无效；PD，疾病进展；PET，正电子发射断层成像；PR，部分缓解；SPD，最大垂直径的总和。	

表 4 国际儿童非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准的辅助性数据

辅助信息	描述
BM 侵犯	目前淋巴瘤细胞的细胞形态学阳性结果定义为骨髓侵犯；适用于所有组织学亚型；骨髓侵犯的类型和程度必须分类标出*
BMm	骨髓细胞形态学检测阳性（标出淋巴瘤细胞比例）
BMi	骨髓免疫表型方法检测阳性（免疫组织化学或流式细胞学检查方法；需标出淋巴瘤细胞比例）
BMc	骨髓细胞遗传学或 FISH 检测阳性（标出淋巴瘤细胞比例）
BMmol	骨髓分子学检测技术检测阳性
CNS 侵犯	
CSF 状态	细胞形态学检测到淋巴瘤细胞定义为 CSF 阳性；CSF 中发现任何数目的淋巴瘤细胞即考虑 CSF 侵犯；CSF 状态不清楚；与 BM 一样，尽可能描述 CSF 的侵犯类型
CSFm	CSF 细胞形态学检测阳性（标出每微升 CSF 的幼稚淋巴细胞数目）
CSFi	CSF 免疫表型方法检测阳性（免疫组织化学或流式细胞术检查方法；需标出淋巴瘤细胞百分比）
CSFc	CSF 细胞遗传学或 FISH 检测阳性（标出淋巴瘤细胞百分比）
CSFmol	CSF 分子学检测技术检测阳性
RM	
RMm	采用标准细胞形态学评估检测到肿瘤
RMi	采用免疫表型方法检测到肿瘤（分子学检测技术阳性）
RMc	采用细胞遗传学或 FISH 检测方法检测到肿瘤
RMmol	采用分子学技术检测到肿瘤
缩写词：BM，骨髓；FISH，荧光原位杂交技术；NHL，非霍奇金淋巴瘤；PB，外周血；RM，残留病灶。	
*同样的方法可以用于标记外周血侵犯（比如，PBm，PBi，Pbc，PBmol）	

J Clin Oncol,2015, 33: 2106-2111.

协作组单位联系人

中山大学肿瘤防治中心

孙晓非 Email:sunxf@sysucc.org.cn 电话: 13600099837

甄子俊 Email:zhenzj@sysucc.org.cn 电话: 13609712260

饶慧兰 (病理) Email: raohl@sysucc.org.cn 电话: 13416209983

冯沿芬 (病理) Email: fengyuf@sysucc.org.cn 电话: 13560106997

中山大学附属第一医院

罗学群 Email: l-xuequn@126.com 电话: 18902233573

中山大学孙逸仙纪念医院

黎阳 Email:doctorliyang@126.com 电话: 13570209818

中山大学附属第三医院

陈惠芹 Email:chenhuiqinchq@126.com 电话: 13724819908

蔡耘 Email:wcyf@163.com 电话: 13728081828

南方医科大学南方医院

郭海霞 Email: 13710625647@163.com 电话: 13710625647

南方医科大学珠江医院

兰和魁 Email: hk-lan@163.com 电话: 13710877367

杨丽华 Email:dryanglihua@163.com 电话: 13580532469

广东省人民医院

林愈灯 Email: linyudeng3205@aliyun.com 电话: 13318837003

广州市妇女儿童医疗中心

江华 Email:jiang_hua@sina.com 电话: 13533330985

张晓红 Email:84294299@qq.com 电话: 13632410126

深圳市儿童医院

袁秀丽 Email:Yuanxiuli021@sohu.com 电话: 18938690212

陈森敏 Email:chensm1981@163.com; 电话: 18938690270

惠州市中心人民医院

刘日阳 Email:rylhz@163.com 电话: 13502438001

广州医科大学附属第一医院

吴泽霖 Email:wuzelin13@aliyun.com 电话: 13631378202

广州市第一人民医院

王丽娜 Email:wanglina_11@yeah.net 电话: 18922234317

中南大学湘雅医院

杨良春

Email: yangliangchung@163.com 电话: 13974927514

中南大学湘雅二医院

文川

Email: wxy440501@163.com 电话: 13755191815

湖南省儿童医院

郑敏翠

Email:13908467333@163.com 电话: 13908467333

湖南省人民医院

贺湘玲

Email:hexiangl@163.com 电话: 13873102615

邹润英

Email:zourunying@163.com 电话: 13808492927

广西医科大学附属医院

窦慧宏

Email:douhuihong@163.com 电话: 13978883920

河南省肿瘤医院

张文林

Email:285288283@qq.com 电话: 13663830670

福建医科大学附属协和医院

李健

Email: 1354113723@qq.com 电话: 13365910297

陈再生

Email: 732280153@qq.com 电话: 13365910072

昆明市儿童医院

杨震

Email:yangzhen@etyy.cn 电话: 15925202466

厦门大学附属第一医院

温红 Email:wenhong711@aliyun.com 电话: 18059834833

广东省医科大学附属医院儿童医学中心。

陈日玲 Email:chenrl319@163.com 电话: 13670983066

资料收集联系人:

陈春媚

Email: chenchunm@sysucc.org.cn 电话: 15800282500

潘晓君

Email: panxj@sysucc.org.cn 电话: 13631304630