



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

急性淋巴细胞白血病

版本 1.2022 — 2022 年 4 月 4 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



***Bijal Shah, 医学博士/副主席 †**

Moffitt Cancer Center

Ramzi Abboud, 医学博士 † ‡ §

Siteman Cancer Center at Barnes- Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Anjali Advani, 医学博士 † ‡

Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Patricia Aoun, 医学博士, 哲学硕士 ≠

City of Hope National Medical Center

Michael W. Boyer, 医学博士 † § €

Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Patrick W. Burke, 医学博士 † ‡

University of Michigan Rogel Cancer Center

Daniel J. DeAngelo, 医学博士, 哲学博士 † ‡

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Shira Dinner, 医学博士 † ‡

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Amir T. Fathi, 医学博士 † ‡ ¶ Massachusetts

General Hospital Cancer Center

Jordan Gauthier, 医学博士, 理科硕士 †

Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

Nitin Jain, 医学博士 † ‡

The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Brian Jonas, 医学博士 † ‡

UC Davis Comprehensive Cancer Center

Suzanne Kirby, 医学博士 †

Duke Cancer Institute

Michaela Liedtke, 医学博士 †

Stanford Cancer Institute

Mark Litzow, 医学博士 †

Mayo Clinic Cancer Center

Aaron Logan, 医学博士, 哲学博士 † §

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Selina Luger, 医学博士 †

Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

Lori J. Maness, 医学博士 †

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

James K. Mangan, 医学博士, 哲学博士 † §

UC San Diego Moores Cancer Center

Stephanie Massaro, 医学博士, 哲学硕士 € †

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Ryan J. Mattison, 医学博士 † ‡ ¶

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

William May, 医学博士 €

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Olalekan Oluwole, 医学博士 †

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Jae Park, 医学博士 †

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Amanda Przespolewski, 骨科医学博士 †

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Sravanti Rangaraju, 医学博士 † ‡

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Marc Schwartz, 医学博士 † ‡

University of Colorado Cancer Center

Madhuri Vusirikala, 医学博士 † § † UT

Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

Alison Walker, 医学博士 † ‡

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center

NCCN

Deborah Freedman-Cass, 哲学博士

Ryan Berardi, 理科硕士

§ 骨髓移植

‡ 血液科/血液肿瘤科

¶ 内科

† 肿瘤内科

≠ 病理科

€ 儿童肿瘤科

§ 放射治疗科/放射肿瘤

* 讨论编写委员会成员



NCCN Guidelines® 急性淋巴细胞白血病（版本1.2022）中文版专家组

主译专家

吴德沛
苏州大学附属第一医院

专家组成员（按姓氏拼音排序）

陈晓晨
苏州大学附属第一医院

蔡文治
苏州大学附属第一医院

楚甜甜
苏州大学附属第一医院

方阳岚
苏州大学附属第一医院

陆雨桐
苏州大学附属第一医院

戚嘉乾
苏州大学附属第一医院

茹煜华
苏州大学附属第一医院

王鹏
苏州大学附属第一医院

王谈真
苏州大学附属第一医院

周进
苏州大学附属第一医院

张莹
苏州大学附属第一医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 小组成员指南更新概要](#)

[诊断 \(ALL-1\)](#)

[诊断检查和危险分层 \(ALL-2\)](#)

[Ph+ ALL \(AYA/成人\) 诱导治疗和巩固治疗 \(ALL-3\)](#)

[Ph- ALL \(AYA\) 诱导治疗和巩固治疗 \(ALL-4\)](#)

[Ph- ALL \(成人\) 诱导治疗和巩固治疗 \(ALL-5\)](#)

[随访监测 \(ALL-6\)](#)

[复发/难治患者的治疗 \(ALL-7\)](#)

[B-ALL细胞遗传学危险分层 \(ALL-A\)](#)

[ALL相关家族遗传学突变 \(ALL-A\)](#)

[评估和治疗髓外累及病灶 \(ALL-B\)](#)

[支持治疗 \(ALL-C\)](#)

[全身治疗原则 \(ALL-D\)](#)

[疗效评估 \(ALL-E\)](#)

[微小残留病灶的评估 \(ALL-F\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此，特别鼓励患者参加临床试验。

查找 NCCN 成员机构:

[nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](https://www.nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx)

NCCN 对证据和共识的分类: 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 优先级分类: 所有建议均视为合理。

请参见 [NCCN 优先级分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。

**急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第1版较2021年第4版的更新内容包括:****总则**

- 将术语修改为对所有年龄段患者敏感。

ALL-1

- 分子特征, 修改第3条: 推荐通过二代测序(NGS)对融合基因和致病突变进行全面检测, 特别是已知BCR-ABL1/Ph-阴性或Ph-like。

ALL-2

- 检查, 修改第9条的第1个子条目: 如果CT影像学怀疑和/或证实淋巴瘤性病变更累及, 考虑PET/CT
- 检查, 添加第15条: 对于可能存在肿瘤易感综合征的患者, 应考虑癌症风险评估和咨询原则(参见[遗传性/家族性高危风险评估 NCCN Guidelines](#): [乳腺、卵巢和胰腺](#)和[ALL-A](#))

ALL-3

- 巩固治疗, MRD持续/升高, 修改: 继续多药化疗/皮质类固醇 + TKI
- 巩固治疗, MRD持续/升高, 添加: TKI
- 巩固治疗, MRD持续/升高, 移除: 合适患者行异基因造血细胞移植(HCT)
- 巩固治疗, MRD-, 修改: 继续多药化疗/皮质类固醇 + TKI
- 巩固治疗, MRD-, 添加: TKI 或贝林妥欧单抗 + TKI (B-ALL) 或
- 巩固治疗, MRD-, 添加: 维持治疗 + TKI 或考虑异基因HCT

ALL-3A

- 修订脚注 ff: TKI 选项包括(按字母顺序): 博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼或帕纳替尼。达沙替尼和伊马替尼是诱导治疗首选TKI; 帕纳替尼是hyper-CVAD方案的首选。
- 添加脚注 ii: TKI 单药诱导很少有效, 但可考虑用于不适合其他治疗患者的巩固/维持治疗。
- 添加脚注 jj: 适用于不适合多药化疗的患者。

ALL-4

- 巩固治疗, MRD+, 修改: MRD+ 持续/升高
- 巩固治疗, MRD+, 修改: 贝林妥欧单抗(B-ALL) 或考虑异基因HCT
- 巩固治疗, MRD-, 添加: 或贝林妥欧单抗
- 巩固治疗, MRD 不可用, 添加: 或贝林妥欧单抗
- 添加脚注 II: 贝林妥欧单抗可考虑用于奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导或禁忌多药化疗患者的巩固治疗。(也适用于[ALL-5](#))

ALL-5

- 巩固治疗, MRD+, 修改: MRD+ 持续/升高
- 巩固治疗, MRD+, 修改: 贝林妥欧单抗(B-ALL) 或考虑异基因HCT
- 巩固治疗, MRD-, 添加: 或贝林妥欧单抗
- 巩固治疗, MRD 不可用, 添加: 或贝林妥欧单抗

待续

更新

**急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版较 2021 年第 4 版的更新包括:****[ALL-6](#)**

- 其他常规检查, 第 1 条的第 1 个子条目, 添加链接: 如果进行了骨髓穿刺: 流式细胞术及可能包括全面细胞遗传学、FISH、分子学检测和 MRD 评估的其他检查[[参见微小/可测量残留病变评估 \(ALL-F\)](#)]

[ALL-7](#)

- 复发/难治性, Ph+ B-ALL (AYA 和成人), 修改: 奥加伊妥珠单抗 ± TKI ± 博舒替尼 (~~TKI 不耐受/难治性 B-ALL~~)
- 复发/难治性, Ph+ B-ALL (AYA 和成人), 修改: Tisagenlecleucel (< 26 岁难治性 B-ALL 患者或 ≥ 2 次复发且 2 种 TKI 治疗失败患者)
或
- 复发/难治性, Ph- B-ALL (AYA 和成人), 修改: 贝林妥欧单抗 (B-ALL) (1 类)
- 复发/难治性, Ph- B-ALL (AYA 和成人), 修改: 奥加伊妥珠单抗 (B-ALL) (1 类)
- 复发/难治性, Ph- B-ALL (AYA 和成人), 修改: Tisagenlecleucel (< 26 岁难治性 B-ALL 患者或 ≥ 2 次复发患者)

[ALL-A \(2/2\)](#)

- 指南新增一页: ALL 家族性遗传改变

[ALL-C \(1/4\)](#)

- 最佳支持治疗, 类固醇管理, 修改第 2 条的第 1 个和第 2 个子条目: 考虑 X 线平片或 MRI 或骨密度检查的影像学评估。

[ALL-C \(2/4\)](#)

- 修改页面标题: 奥加伊妥珠单抗、贝林妥欧单抗、和 Tisagenlecleucel 和 *Brexucabtagene Autoleucel* 的毒性管理
- 支持治疗, Tisagenlecleucel, 修改标题: Tisagenlecleucel/*Brexucabtagene Autoleucel*
- 支持治疗, Tisagenlecleucel, 修改第 2 条: ~~tisagenlecleucel~~ 嵌合抗原受体 [CAR] T 细胞输注后第一个月可考虑预防性用抗癫痫药物。

[ALL-C \(3/4\)](#)

- 超敏反应、过敏和过敏反应, 修改第 4 条: 对于无支气管痉挛、低血压、水肿或需要肠外干预的 1 级和 2 级反应 (皮疹、潮红、荨麻疹和药物热 ≥ 38°C), 可续用引起该反应的丙酮胺酶, 同时考虑抗过敏预用药 (如氢化可的松、法莫替丁或雷尼替丁、苯海拉明、西替利嗪和对乙酰氨基酚)。

[ALL-D \(1/10\)](#)

- 全身治疗的原则: 本节参考文献已更新。
- 修改标题: AYA 患者的方案
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, AYA 患者的方案, 修改第 3 种方案: TKI + 多药化疗 (~~柔红霉素、长春新碱、泼尼松和环磷酰胺~~)
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, AYA 患者的方案, 添加第 5 种方案: TKI
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, AYA 患者的方案, 修改第 8 条: 贝林妥欧单抗 ± TKI ([参见 ALL-3](#))
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, 成人患者, 修改第 2 种方案: TKI + 多药化疗 (~~柔红霉素、长春新碱、泼尼松和环磷酰胺~~)
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, 成人患者, 添加第 4 种方案: TKI
- Ph 阳性 B-ALL 的方案, 成人患者, 修改第 7 条: 贝林妥欧单抗 ± TKI ([参见 ALL-3](#))
- 修改 Ph 阴性 ALL 诱导方案的链接: Ph 阴性 ALL 的诱导方案

续
更新

**急性淋巴细胞白血病NCCN Guidelines 2022 年第1版较2021年第4版的更新包括:****[ALL-D 1](#)**

- 修改脚注 c : 有数据支持利妥昔单抗联合化疗对 CD20 阳性患者 (尤其 < 60 岁患者) 有益。然而, 没有数据支持利妥昔单抗联合贝林妥欧单抗。(也适用于 ALL-D 2A)
- 修改脚注 h : TKI 选项包括 (按字母顺序): 博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼或帕纳替尼。达沙替尼和伊马替尼是诱导治疗首选 TKI; 帕纳替尼是 hyper-CVAD 方案的首选……
- 添加脚注 i : TKI + 皮质类固醇诱导后需接受 TKI + 多药化疗巩固。
- 添加脚注 j : TKI 单药诱导很少有效, 但可考虑用于不适合其他治疗患者的巩固/维持治疗。(也适用于 [ALL-D 9A](#))
- 修改脚注 k : 用于不适合多药化疗 MRD 阴性患者的巩固, 以及 MRD 持续/升高患者的巩固。

[ALL-D \(2/10\)](#)

- Ph 阴性 AYA ALL 患者的方案, 其他推荐方案, 添加第 6 种方案: 贝林妥欧单抗
- Ph 阴性成人 ALL 患者的方案, 其他推荐方案, 添加第 7 种方案: 贝林妥欧单抗
- 维持方案, 添加第 2 条: 贝林妥欧单抗与 POMP 交替使用
- 修改 Ph 阳性 ALL 诱导方案的链接: Ph 阳性 ALL 的诱导方案

[ALL-D 2A](#)

- 添加脚注 p : 贝林妥欧单抗可考虑用于奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导或禁忌多药化疗的 MRD 阴性/不可用患者的巩固, 及 MRD 持续/升高患者的巩固。
- 添加脚注 q : 用于奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导患者的维持。

[ALL-D \(3/10\)](#)

- 复发或难治性 Ph 阳性 B-ALL 方案, 其他推荐方案, 修改第 2 条: 贝林妥欧单抗 ± TKI (用于 B-ALL)
- 复发或难治性 Ph 阳性 B-ALL 方案, 其他推荐方案, 修改第 3 条: 奥加伊妥珠单抗 ± 博舒替尼 (用于 B-ALL) (TKI 不耐受/难治性) TKI
- 复发或难治性 Ph 阳性 B-ALL 方案, 其他推荐方案, 修改第 4 条: Tisagenlecleucel (用于 B-ALL) …
- 修改脚注 r : 在年龄较大成年人 (≥65 岁及以上) 或患有严重合并症的成人中, 复发/难治性方案的安全性尚未确定…… (也适用于 [ALL-D \(4/10\)](#) 和 [ALL-D \(5/10\)](#))
- 修改脚注 w : 博舒替尼对 F317L 突变活性最低。对于 F317L 突变患者, 尼洛替尼可能优于博舒替尼。

[ALL-D \(4/10\)](#)

- 复发或难治性 Ph 阴性 B-ALL 方案, 首选方案, 修改所有首选方案: (仅适用于 B-ALL) ……
- 复发或难治性 Ph 阴性 B-ALL 方案, 其他推荐方案, 修改第一种方案: 奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD ± 贝林妥欧单抗 (仅适用于 B-ALL) (环磷酰胺、地塞米松、长春新碱、甲氨蝶呤、阿糖胞苷)

**急性淋巴细胞白血病NCCN Guidelines 2022 年第1版较2021年第4版的更新包括:****ALL-D (9/10)**

- 修改小标题: Ph 阴性 ALL诱导方案
- Ph 阴性 ALL方案
 - ▶ 添加第 4 种方案: 贝林妥欧单抗
 - ▶ 新增章节: 维持方案
 - ◇ 添加以下方案:
 - 每周甲氨蝶呤 + 每日 6-MP + 每月长春新碱/泼尼松脉冲治疗 (持续时间取决于方案)
 - 贝林妥欧单抗与 POMP 交替使用
- 修改小标题: Ph 阳性 ALL诱导方案
 - ▶ 低强度, 添加第 3 种方案: TKI
 - ▶ 高强度, 添加第 4 方案: 贝林妥欧单抗 ± TKI
 - ▶ 新增章节: 维持方案
 - ◇ 添加以下方案:
 - 添加TKI至维持方案;最佳持续时间未知。
 - 每月长春新碱/泼尼松脉冲治疗 (持续 2-3 年)。如耐受可能包括每周甲氨蝶呤+每日6-MP (6-MP)。

ALL-D 9 A

- 修改脚注 h: TKI 选项包括 (按字母顺序): 博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼或帕纳替尼。达沙替尼和伊马替尼是诱导治疗首选TKI;帕纳替尼是hyper-CVAD 方案的首选。
- 添加脚注 l: 对于接受6-MP 治疗的患者, 特别是启动 6-MP 治疗后出现严重中性粒细胞减少症的患者, 考虑检测 TPMT 基因多态性。特别对东亚患者, 应考虑检测 TPMT 和 NUDT15 变异状态。Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019; 105: 1095-1105.
- 添加脚注 m: 维持期间抗代谢物的剂量调整应与所选治疗方案一致。在骨髓抑制和/或肝毒性的情况下减少剂量/清除抗代谢物可能是必要的。
- 添加脚注 z: 生理年龄是治疗适合性的不良替代指标。应根据个体情况对患者进行评估, 包括以下因素: 终末器官储备、终末器官功能障碍和体能状态。
- 添加脚注 aa: 贝林妥欧单抗可考虑用于奥加伊妥珠单抗+ mini-hyper CVD 诱导或禁忌多药化疗的MRD 阴性/不可用患者巩固,及MRD持续/升高患者巩固。
- 添加脚注 bb: 用于奥加伊妥珠单抗+ mini-hyper CVD 诱导患者的维持。
- 添加脚注 cc: 用于不适合多药化疗MRD 阴性患者的巩固, 以及MRD持续/升高患者的巩固。

续

更新

**急性淋巴细胞白血病NCCN Guidelines 2022 年第1版较2021年第4版的更新包括:****ALL-E (1/2)**

- 血液和骨髓的疗效标准
 - ▶ 修改第 1 条: 完全缓解 (CR)
 - ◇ 修改第 3 个子条目: 中性粒细胞绝对计数 (ANC) ≥ 1000 /微升
 - ◇ 修改第 4 个子条目: 血小板 $\geq 100,000$ /微升
 - ◇ 移除第 5 个子条目: 4 周无复发
 - ▶ 添加第 2 条: CR伴血液学部分恢复 (CRh)
 - ◇ 添加第1个子条目: 除外周血细胞计数部分恢复外 (血小板 $\geq 50,000$ /微升和 ANC ≥ 500 /微升), 满足 CR 的所有标准
 - ▶ 修改第 3 条: CR 伴血细胞计数不完全恢复 (CRi)
 - ◇ 修改第 1 个子条目: 除血小板计数或 ANC 未恢复外 (血小板 $< 100,000$ /微升和 ANC ≥ 1000 /微升或血小板 $\geq 100,000$ /微升和 ANC < 1000 /微升), 满足 CR 的所有标准
 - ▶ 添加第 4 条: 形态学无白血病状态 (MLFS)
 - ◇ 添加第 1 个子条目: 原始细胞 $< 5\%$ 且无可测量髓外白血病
 - ◇ 添加第 2 个子条目: ANC < 500 /微升和血小板 < 50 /微升
 - ◇ 添加第 3 个子条目: 骨髓细胞比例 $\geq 10\%$, 从骨髓穿刺物中计数至少200个细胞
 - ▶ 添加第 5 条: 增生不良性骨髓
 - ◇ 添加第 1 个子条目: 除细胞比例 $< 10\%$ 和/或骨髓穿刺物可计数细胞 < 200 个外, 满足 MLFS 的所有标准
 - ▶ 修改第6条:总缓解率 (ORR = CR + CRh + CRi)
 - ▶ 第 10 条, 修改第 1 个子条目: 出现循环白血病细胞或至少增加 25% 的循环或骨髓原始细胞绝对计数或出现髓外疾病。
- 添加脚注 a: 实体可能与反应不一致。
- 添加参考资料:
 - ▶ Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? Blood Rev 2018;32:416-425.
 - ▶ Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood 2021 Jun 30;blood.2021012328.
 - ▶ Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 2021;398:491-502.

ALL-E (2/2)

- 内容从上一页拆分 ([ALL-E 1/2](#))。
- 淋巴瘤性髓外疾病的疗效标准:
 - ▶ 修改第 1 条: 若CT 怀疑和/或证实淋巴瘤性病变累及行颈/胸/腹/盆IV增强CT和PET/CT, 髓外疾病疗效评估需行影像学检查。

ALL-F

- 微小/可测量残留病变评估: 此页面进行了广泛修订。

ALL-F 1A

- 参考文献已移至新页面。

更新



诊断

患者应该在专科中心接受评估和治疗

诊断 ALL 通常需要通过血液病理学家检查骨髓穿刺和活检材料，证实骨髓原始淋巴细胞 $\geq 20\%$ ，^{d,e}包括：

- 通过 Wright-Giemsa 染色骨髓穿刺涂片、H&E 染色钻取活检以及凝块切片进行形态学评价
- 流式细胞术全套免疫表型^f
- 白血病克隆的基线流式细胞学和/或分子表征，以促进后续研究微小/可测量残留病（MRD）分析（[参见 ALL-F](#)）
- G-带中期染色体的核型分析

分子学特征

合理的危险度分层以及治疗选择需要检测骨髓或外周血淋巴细胞的特殊重现性细胞遗传学异常，采取的方法有：

- 分裂间期 FISH 检测包括能够检测主要重现性遗传学异常的探针^a
- 逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）检测 B-ALL 中的 *BCR-ABL1*（定量或定性），包括测定转录本大小（即 p190 vs. p210）
- 推荐使用 NGS 全面检测基因融合和致病突。^g

其它选择性检查包括：

- 再出现染色体为非整数倍体或染色体检测失败的情况下，使用染色体微阵列（CMA）/阵列 cGH 检测染色体。

分类

总体来看，这些检查可以确定 WHO ALL 亚型和细胞遗传学及临床危险度分组。^{h,i,j}

急性淋巴细胞白血病（ALL）^{a, b, c}

[见检查和危险度分层](#)
[\(ALL-2\)](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

[参见 ALL-1A 的脚注](#)

**脚注**

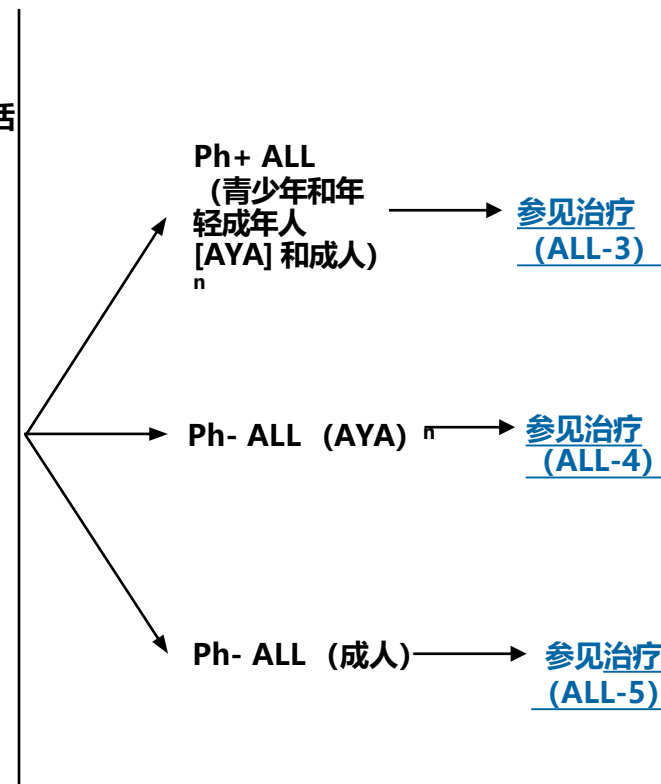
- ^a 亚型：B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴重现性遗传学异常包括超二倍体、亚二倍体和常见的易位：t (9;22) (q34.1;q11.2) [*BCR-ABL1*]; t (v;11q23.3) [*KMT2A* 重排]; t (12;21) (p13.2;q22.1) [*ETV6-RUNX1*]; t (1;19) (q23;p13.3) [*TCF3-PBX1*]; t (5;14) (q31.1;q32.3) [*IL3-IGH*]; Ph-like; B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 iAMP21; 早期 T 细胞前体淋巴瘤母细胞白血病。
- ^b 混合表型急性白血病 (MPAL) 的分类标准应根据2016年WHO标准。注意：ALL可以表达髓系相关抗原如CD13和CD33，并且出现这些髓系标记物不能否定ALL的诊断，与不良预后也无关。
- ^c Burkitt 白血病/淋巴瘤的治疗——[参见非霍奇金B细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。](#)
- ^d 虽然这些指南主要用于白血病患者，但是淋巴瘤母细胞性淋巴瘤 (B或T细胞性) 也可能从ALL样方案中受益。这类患者应该在有LL治疗经验的中心接受治疗。[参见讨论。](#)
- ^e 如果有足够数量的循环淋巴瘤母细胞 (一般来说每微升至少1000个)，并且临床情况不适合骨髓抽取和活检，那么可以用外周血代替骨髓。
- ^f 以下免疫表型发现尤其值得注意：CD10阴性与*KMT2A*重排相关；ETP T-ALL (典型缺乏CD5, CD8和CD1a的表达以及一种或多种髓系/干细胞标志物的表达)；CD20阳性：定义不明确，大多数研究使用>20%。[参见讨论。](#)
- ^g Ph 样表型与激活酪氨酸激酶通路的反复基因融合和突变有关，包括涉及*ABL1*、*ABL2*、*CRLF2*、*CSF1R*、*EPOR*、*JAK2* 或 *PDGFRB* 的基因融合和涉及 *FLT3*、*IL7R*、*SH2B3*、*JAK1*、*JAK3* 和 *JAK2* 的突变 (与 *CRLF2* 融合基因结合)。诊断时检测这些异常可能有助于风险分层。靶向药物在这一人群中的安全性和有效性是一个积极研究的领域。关于Ph-like ALL的更多信息，[参见讨论](#)。在二倍体ALL的情况下，胚系 *TP53* 突变是常见的，应考虑检测。
- ^h [参见常见 ALL 亚型典型免疫表型 \(ALL-A\)。](#)
- ⁱ 高白细胞 (WBC) 计数 (B系 $\geq 30 \times 10^9/L$, T系 $\geq 100 \times 10^9/L$) 被认为是 ALL 的高危因素。WBC 计数对预后影响的数据在成人人群中建立的不如在儿童中牢固，并可能被治疗后的 MRD 量化所取代。
- ^j 既往化疗或潜在恶性血液病引起的 ALL 可能与不良结局相关。 Saygin C, et al. Blood Adv 2019;3:4228-4237.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

检查^k

- 病史和体格检查 (H&P)
- 全血细胞计数 (CBC) , 血小板, 血细胞分类, 生化, 肝功能 (LFTs)
- 弥散性血管内凝血指标 (DIC) : d-二聚体, 纤维蛋白原, 凝血酶原时间 (PT) , 部分凝血酶活时间 (PTT)
- 肿瘤溶解综合征指标 (TLS) : 乳酸脱氢酶 (LDH) , 尿酸, 钾, 钙, 磷 ([参见B细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#))
- 乙肝, 丙肝, HIV, CMV抗体检测
- 妊娠检测, 生育咨询和维护
- 增强头部 CT/MRI 对比, 如果有神经系统症状^k
- 腰穿 (LP) ^{l,m}, 并鞘注 (IT) 化疗
- ▶ [参见髓外受累的评价与治疗 \(ALL-B\)](#)
- 根据症状进行颈/胸/腹/盆增强 CT
- ▶ 如果怀疑和/或经 CT 成像证实存在淋巴瘤累及, 考虑 PET/CT
- 睾丸检查, 包括阴囊超声检查
- 感染评估:
 - ▶ 如果合适, 酌情需要进行机会性感染筛查 ([参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines](#))
- 所有患者应行超声心动图或心脏相关核医学扫描, 特别是有心脏病史、既往使用蒽环类出现临床症状提示心功能不全的患者, 因为蒽环类是ALL治疗的重要药物
- 选择中心静脉置入装置
- 强烈建议早期移植评估和寻找供体
- 对于可能存在癌症易感性综合征的患者, 应考虑癌症风险评估和咨询的原则 ([参见基因/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺、卵巢、胰腺和 ALL-A](#))

危险度分层ⁱ



ⁱ 根据 ALL 相关研究, 高白细胞计数 (B 系 $\geq 30 \times 10^9/L$, T 系 $\geq 100 \times 10^9/L$) 被认为是ALL的高危因素。显示白细胞计数对预后影响的数据在成人中建立的不如儿童那么牢固, 并且可能被治疗后的 MRD 量化所取代。

^k 以下所列代表最低建议; 根据临床症状及临床医生的判断可能需要进行其它检测。

^l 在诊断时有主要神经体征或症状的患者, 应进行适当的影像学, 以检查脑膜疾病、绿色瘤或中枢神经系统 (CNS) 出血。 ([参见髓外受累的评价与治疗 \(ALL-B\)](#))

^m 专家小组建议在初始计划的IT治疗时进行第一次LP治疗, 除非根据症状要求更早进行。

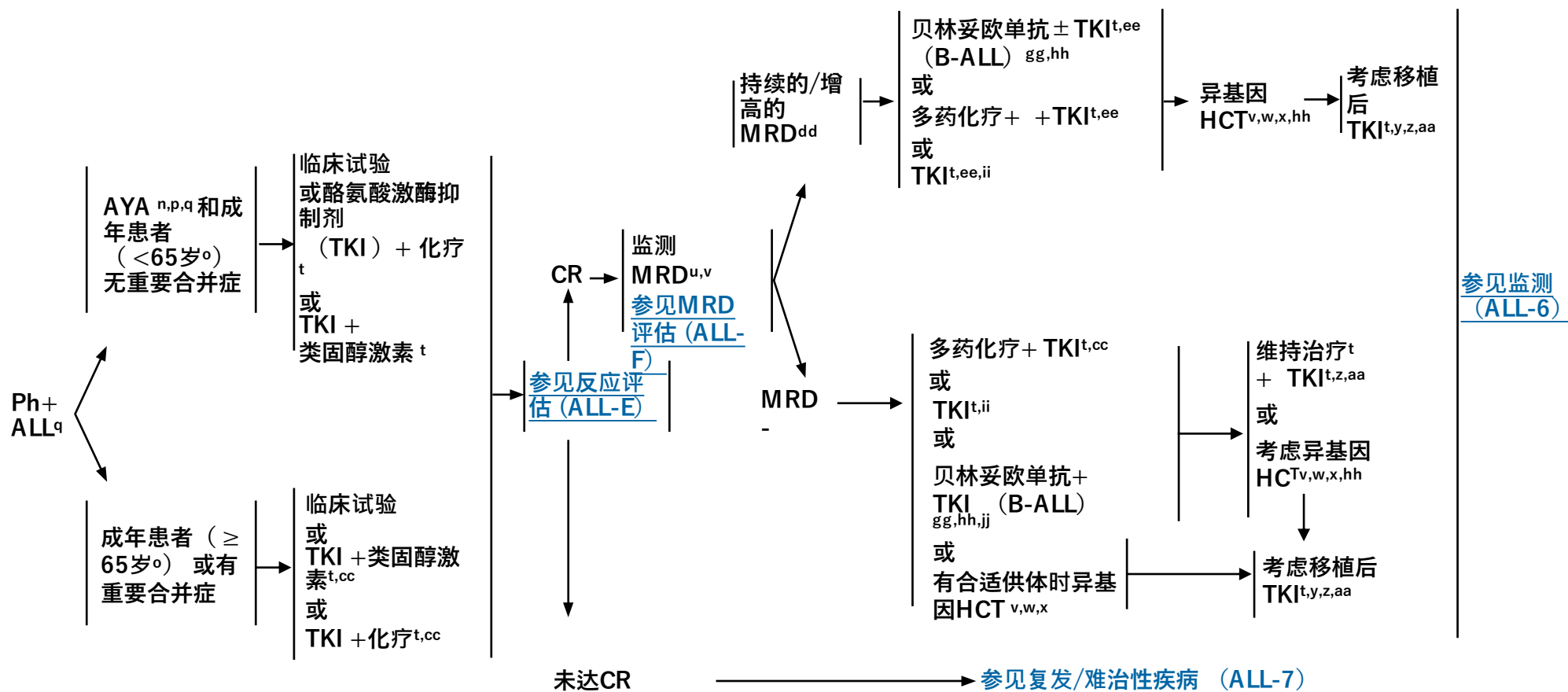
ⁿ ALL 小组认为 AYA 的年龄在15-39岁之间。然而, 这个年龄范围并不是可靠的参考点, 因为一些推荐的方案还没有在所有年龄进行全面测试。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

危险度分层 h,i

诱导治疗 ff,r,s

巩固治疗 ff,r,s



参见 ALL-3A 的脚注

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



脚注

h [参见 B-ALL 细胞遗传学风险分组。](#)

i 根据一些研究，高白细胞计数（B 系 $\geq 30 \times 10^9/L$ ，T 系 $\geq 100 \times 10^9/L$ ）被认为是 ALL 的高危因素。显示白细胞计数对预后影响的数据在成人人群中建立的不像在儿童人群中那么牢固，并且可能被治疗后的MRD量化所取代。

n ALL 小组认为 AYA 的年龄在 15-39 岁之间。然而，这个年龄范围并不是一个可靠的参考点，因为一些推荐的方案还没有在所有年龄进行全面的测试。

o 从治疗角度而言，实际年龄并不能替代耐受性评估。患者应以个体为基础进行评估，包括以下因素：终末器官储备、终末器官功能障碍和功能状态。

p 对于患有 ALL 的 AYA 患者管理的其他考虑，[参见青少年和青年成人（AYA）肿瘤学 NCCN Guidelines。](#)

q 用类似 Ph+ ALL 的策略来治疗母细胞期 CML 是合理的，目标是进行造血细胞移植（HCT）。

r 所有治疗方案包括中枢神经系统预防。尤其是当使用包括贝林妥单抗和某些 TKIs 治疗没有明显表现的 CNS 累及。[参见髓外受累的评估和治疗（ALL-B）。](#)

s [参见支持护理原则（ALL-C）。](#)

t [参见全身治疗原则（ALL-D）。](#)

u [参见微小/可测量残留疾病评估（ALL-F）。](#)

v HCT 最佳时机不明确。对于健康的患者，建议在移植前进行额外的治疗以消除 MRD。存在 MRD 的状态下进行异基因 HCT，并不是 HCT 的理想时机。

w 数据显示，对于较年轻的患者（年龄 ≤ 21 岁），特别是 MRD 阴性的患者，异体 HCT 可能并不比化疗 + TKI 具有优势。Schultz KR, et al. J Clin Oncol 2009;27:5175-5181; Schultz KR, et al. Leukemia 2014;28:1467-1471.

x 许多变量决定是否适合进行异基因 HCT，包括供体的可获得性、缓解的深度、合并症和社会支持。

y 该情况下使用不同 TKI 药物 [参见讨论](#)

z HCT 后 TKI 的推荐持续时间至少为 1 年。维持性化疗期间推荐的 TKI 持续时间至少为维持性化疗结束。两种情况下 TKI 的最佳持续时间都是未知的。

aa 对于分子完全缓解（检测不到水平）的患者，考虑定期进行 MRD 监测（不超过每 3 个月）。增加检测频率有可能会提高阳性检出率。

bb 对于 65 岁及以上 ALL 成年患者管理的其他考虑，[参见老年成人肿瘤 NCCN Guidelines。](#)

cc 考虑根据患者的年龄和表现状态适当调整剂量。[参见全身治疗原则 \$\geq 65\$ 岁以上成人或有严重并发症的成人的治疗（ALL-D 9/10）。](#)

dd MRD 阳性的预后意义可能与方案、ALL 亚型和/或 ALL 风险相关。提示异基因 HCT 的 MRD 时间点和水平应以具体的治疗方案为指导。一般来说，诱导结束时 MRD 阳性预示着高复发率，应及时评估异体 HCT。在可能的情况下，首选在异基因 HCT 前消除 MRD 治疗（[参见讨论](#)）。

ee 考虑使用另一种更广泛的 TKI。[参见全身治疗原则-ph 阳性 B-ALL 的方案（ALL-D 3/10）。](#)

ff TKI 药物选项包括（按字母顺序）：博舒替尼，达沙替尼，伊马替尼，尼洛替尼，或帕纳替尼。并不是所有 TKIs 药物都在每个特定方案中被直接研究，小组指出，博舒替尼在 Ph+ ALL 中的数据有限。使用特定的 TKI 应考虑到预期/先前的 TKI 不耐受、BCR-ABL1 突变和疾病相关特征。耐药突变 [参见 ALL-D 3/10。](#)

gg [参见支持治疗：毒性管理（ALL-C 2/4）。](#)

hh 虽然经贝林妥单抗治疗后长期缓解是可能的，异基因 HCT 应考虑作为巩固治疗。

ii TKI 单药治疗很少有诱导效果，但对于不适合附加治疗的患者，认为可作为巩固/维持治疗。

jj 适用于不适合多药化疗的患者。

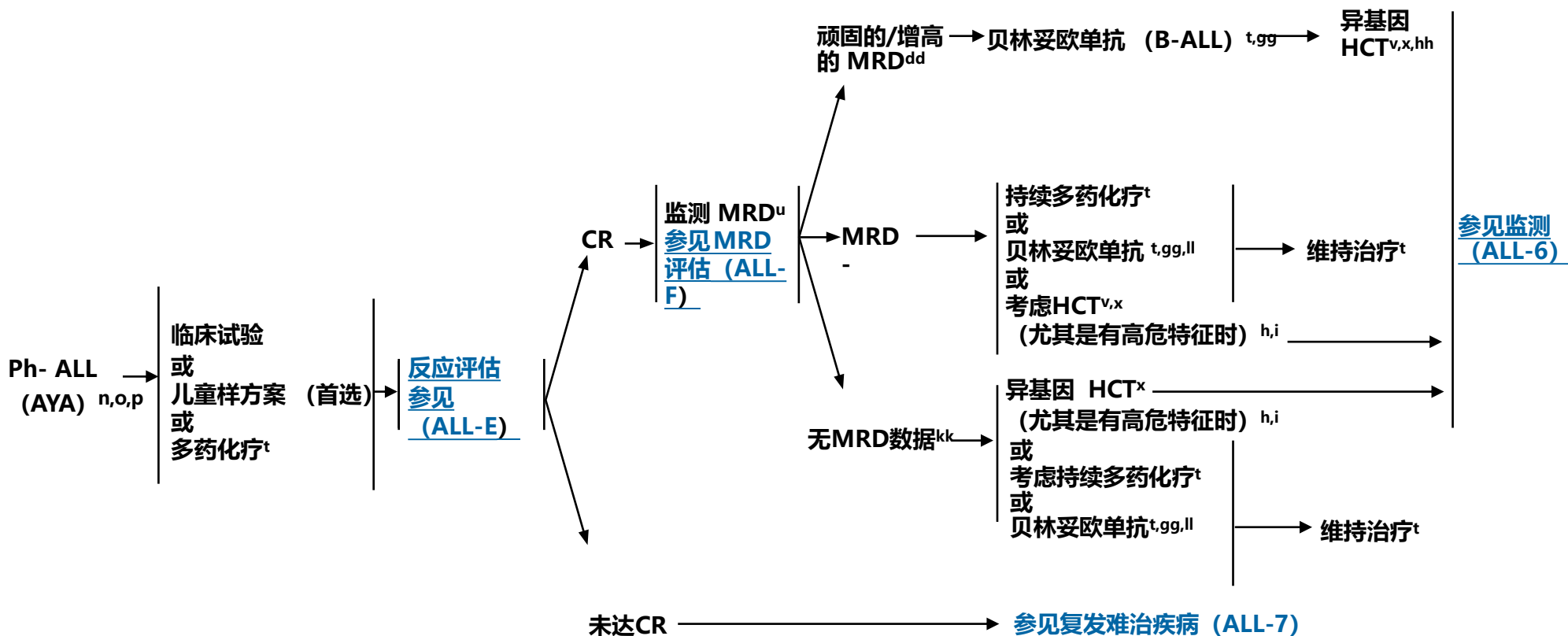
注：除非另有说明，否则所有建议均属 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

危险度分层^{h,i}

诱导治疗^{r,s}

巩固治疗^{r,s}



[参见 ALL-4A 的脚注](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



脚注

^h [参见细胞遗传学危险度分层。](#)

ⁱ 根据一些研究，高白细胞计数（B系 $\geq 30 \times 10^9/L$ ，T系 $\geq 100 \times 10^9/L$ ）被认为是 ALL 的高危因素。显示白细胞计数对预后影响的数据在成人人群中建立的不像在儿童人群中那么牢固，并且可能被治疗后的 MRD 量化所取代。

ⁿ ALL 小组认为 AYA 的年龄在 15-39 岁之间。然而，这个年龄范围并不是一个可靠的参考点，因为一些推荐的方案还没有在所有年龄进行全面的测试。

^o 从治疗角度而言，实际年龄并不能替代耐受性评估。患者应以个体为基础进行评估，包括以下因素：终末器官储备、终末器官功能障碍和功能状态。

^p 对于患有 ALL 的 AYA 患者管理的其他考虑，[参见青少年和青年成人（AYA）肿瘤学NCCN Guidelines](#)

^r 所有治疗方案包括中枢神经系统预防。尤其是当使用包括 贝林妥欧单抗 和某些 TKIs 治疗没有明显表现 CNS 累及。[参见髓外受累的评估和治疗（ALL-B）](#)。

^s [参见支持护理原则（ALL-C）。](#)

^t [参见全身治疗原则（ALL-D）。](#)

^u [参见微小/可测量残留疾病评估（ALL-F）。](#)

^v HCT 最佳时机不明确。对于健康的患者，建议在移植前进行额外的治疗以消除 MRD。在存在 MRD 的情况下进行异基因 HCT，并不是 HCT 的理想时机。

^x 许多变量决定是否适合进行异基因 HCT，包括供体的可获得性、缓解的深度、合并症和社会支持。

^{dd} MRD 阳性的预后意义可能与方案、ALL 亚型和/或 ALL 风险相关。提示异基因 HCT 的 MRD 时间点和水平应以具体的治疗方案为指导。一般来说，诱导结束时 MRD 阳性预示着高复发率，应及时评估异体 HCT。在可能的情况下，首选在异基因 HCT 前消除 MRD 治疗（[参见讨论](#)）。

^{gg} [参见支持治疗：毒性管理（ALL-C 2/4）。](#)

^{hh} 虽然经贝林妥欧单抗治疗后长期缓解是可能的，但异基因 HCT 应考虑作为巩固治疗。

^{kk} 考虑尽快复测 MRD。

^{ll} 对于奥加伊妥珠单抗 + mini- hyperCVD 诱导的患者，或多药化疗禁忌的患者，可以考虑使用贝林妥欧单抗巩固治疗。

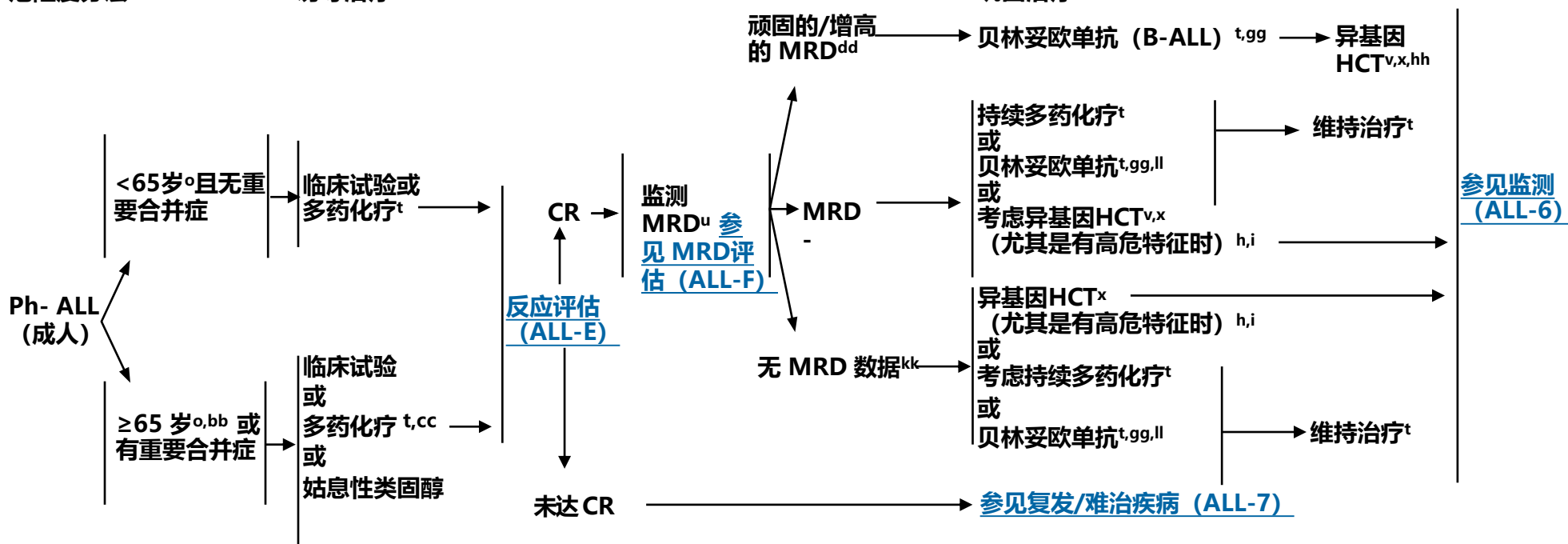
注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

危险度分层^{h,i}

诱导治疗^{r,s}

巩固治疗^{r,s}



^h 参见细胞遗传学危险度分层。

ⁱ 根据一些研究结果，高WBC计数（B系 $\geq 30 \times 10^9/L$ ，T系 $\geq 100 \times 10^9/L$ ）被认为是ALL的高危因素。成人白细胞计数对预后影响的证明数据不如儿科人群可靠，并且可能在治疗后被MRD数量所取代。

^o 从治疗角度而言，实际年龄并不能替代耐受性评估。患者应以个体为基础进行评估，包括以下因素：终末器官储备、终末器官功能障碍和功能状态。

^r ALL治疗方案包括中枢神经系统预防。尤其是当使用包括贝林妥欧单抗和某些TKIs治疗没有明显表现的中枢神经系统累及。参见髓外受累的评估和治疗（ALL-B）。

^s 参见支持护理原则（ALL-C）。

^t 参见全身治疗原则（ALL-D）。

^u 参见微小/可测量残留疾病评估（ALL-F）。

^v HCT最佳时机不明确。对于健康的患者，建议在移植前进行额外的治疗以消除MRD。存在MRD的状态下进行异基因HCT，并不是HCT的理想时机。

^x 许多变量决定是否适合进行异基因HCT，包括供体的可获得性、缓解的深度、合并症和社会支持。

^{bb} 对于65岁及以上ALL成年患者管理的其他考虑，参见老年成人肿瘤NCCN Guidelines。

^{cc} 考虑根据患者的年龄和表现状态适当调整剂量。参见全身治疗原则 ≥ 65 岁以上成人或有严重并发症的成人的治疗（ALL-D 9/10）。

^{dd} MRD阳性的预后意义可能与方案、ALL亚型和/或ALL风险相关。提示异基因HCT的MRD时间点和水平应以具体的治疗方案为指导。一般来说，诱导结束时MRD阳性预示着高复发率，应及时评估异体HCT。在可能的情况下，首选在异基因HCT前消除MRD治疗（参讨论）。

^{gg} 参见支持治疗：毒性管理（ALL-C 2/4）。

^{hh} 虽然经贝林妥欧单抗治疗后长期缓解是可能的，但异基因HCT应考虑作为巩固治疗。

^{kk} 考虑尽快复测MRD。

^{ll} 对于奥加伊妥单抗 + mini- hyperCVD诱导的患者，或多药化疗禁忌的患者，可以考虑使用贝林妥欧单抗巩固治疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



监测^{mm}

- 第一年（每 1–2 月）：
 - ▶ 查体
 - ▶ 血常规及血分类检测
 - ▶ 监测 LFTs 至正常
- 第二年（每 3–6 月）：
 - ▶ 查体
 - ▶ 血常规及血分类检测
- 第三年以后（每 6–12 月或遵医嘱）：
 - ▶ 查体
 - ▶ 血常规及血分类检测

其他的一般措施

- 骨髓穿刺可被视为有临床指征，频率高达 3 ~ 6 个月，持续至少 5 年ⁿⁿ
 - ▶ 如果进行了骨髓穿刺：流式细胞术和其他检查，可包括全面的细胞遗传学、FISH、分子检测和 MRD 评估[参见微小/可测量残留病 (ALL-F)]
- 周期 *BCR-ABL1* 转录特异性定量 (Ph+ ALL)
- 参见生存期建议 [NCCN Guidelines 中的生存指南](#)
- 参考儿童肿瘤组 (COG) 的 ALL 长期随访指南 <http://www.survivorshipguidelines.org/>

参见复发/难治疾病 (ALL-7)

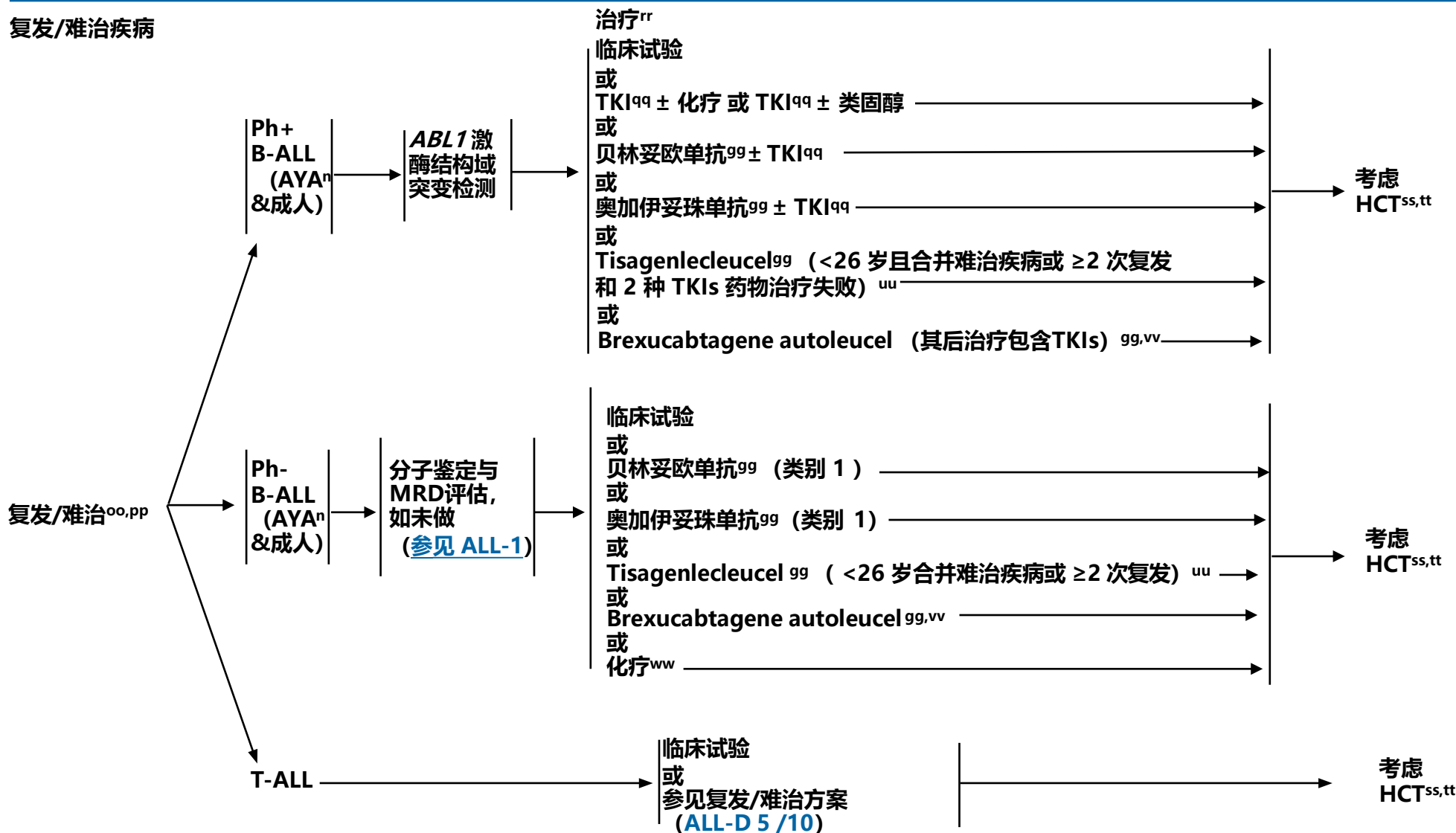
^{mm} 化疗结束后建议进行监测，包括维持治疗。

ⁿⁿ 虽然没有足够的证据来指导 ph 阴性患者完成维持治疗后的 MRD 监测，但贝林妥欧单抗的批准，以及潜在的 MRD 阳性复发的未来治疗，可能需要在在这方面进行试验。或者，对于症状复发的患者，应重复进行诊断检查，参见前述 [ALL-1](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

复发/难治疾病



参见 ALL-7A 的脚注

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



脚注

- ⁿ ALL 小组认为 AYA 的年龄在 15-39 岁之间。然而，这个年龄范围并不是一个可靠的参考点，因为一些推荐的方案还没有在所有年龄进行全面的测试。
- ^{gg} [参见支持治疗：毒性管理（ALL-C 2/4）。](#)
- ^{oo} 孤立性髓外复发（包括中枢神经系统和睾丸）需要全身治疗以防止骨髓复发。
- ^{pp} [参见姑息治疗NCCN Guidelines。](#)
- ^{qq} [参见基于 *BCR-ABL1* 突变的治疗方案文件（ALL-D 3/10）。](#)
- ^{rr} 参见全身治疗原则（[ALL-D 3/10](#), [ALL-D 4/10](#), 和 [ALL-D 5/10](#)）。
- ^{ss} 如果患者在移植前达到第二次缓解，且既往未行 HCT，建议行巩固性 HCT。
- ^{tt} 对于异基因 HCT 后复发的患者，可以考虑进行第二次异基因 HCT 和/或供者淋巴细胞输注（DLI）。
- ^{uu} 异基因 HCT 在 tisagenlecleucel 治疗后的作用尚不清楚。外周血中 tisagenlecleucel 持续存在和持续性 b 细胞再生障碍与未接受后续 HCT 的持久临床缓解相关。在全球注册试验中，12 个月时的无复发生存率为 59%，只有 9% 的患者接受了 HCT。
- ^{vv} [参见免疫治疗相关毒性处理 NCCN Guidelines。](#)
- ^{ww} 对于晚期复发的患者（初诊后 >3 年），考虑使用相同的诱导治疗方案（[参见 ALL-D 2/10](#)）。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



B-ALL细胞遗传学危险分层

危险度分组	细胞遗传学
预后良好组	<ul style="list-style-type: none"> 超二倍性 (51 – 65 染色体) <ul style="list-style-type: none"> ▶ 染色体为 4、10 和 17 三体的病例似乎有最良好的结局 t (12;21) (p13;q22) : <i>ETV6-RUNX1</i>^a
预后不良组	<ul style="list-style-type: none"> 亚二倍体^{b,c} (<44 条染色体) <i>KMT2A</i> 重排 (t[4;11] 或其他) t (v;14q32) /IgH t (9;22) (q34;q11.2) : <i>BCR-ABL1</i> (在TKI时代前被定义为高风险) 复杂核型 (5 个及以上染色体异常) <i>BCR-ABL1</i>-样 (Ph-样) ALL <ul style="list-style-type: none"> ▶ JAK-STAT (<i>CRLF2r</i>,^{c,d} <i>EPOr</i>,^{c,d} <i>JAK1/2/3r</i>, <i>TYK2r</i>, <i>SH2B3</i> 突变, <i>IL7R</i>, <i>JAK1/2/3</i>) ▶ ABL 类 (ABL1重排, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i>) ▶ 其他 (<i>NTRKr</i>, <i>FLT3r</i>, <i>LYNr</i>, <i>PTK2Br</i>) 21 号染色体染色体内扩增 (iAMP21) t (17;19) : <i>TCF3-HLF</i> 融合 <i>IKZF1</i> 突变^{e,f}

^a t (12;21) (p13;q22) 易位通过核型分析很难鉴定, 需要 FISH 或 PCR 鉴定。

^b 也有一些结果的染色体数量超过 44 条, 但仍相当于亚二倍体, 具有和亚二倍体相同的预后意义。区分真正的亚二倍体和隐藏的亚二倍体很重要, 后者是由于亚二倍体克隆的染色体倍增而存在类似超二倍体的外在表现, 但实际上预后意义和真正的亚二倍体相同。Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet* 2019;238:62-68.

^c 也可定义为 DNA 指数低于方案规定的阈值或有其他亚二倍体克隆的明确证据。二倍体 ALL 也常与 *TP53* 功能缺失突变和 Li-Fraumeni 综合征相关。

^d Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129:572-581; Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activation lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-1015.

^e Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-480; Stanulla M, Dagdan E, Zaliouva M, et al. *IKZF1*plus defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:1240-1249.

^f 新的证据表明, *DUX4r* ALL是预后良好。此外, 在 *DUX4r* 病例中, *IKZF1* 改变并不意味着预后不良。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

ALL家族性基因改变

- 遗传性 ALL 的易感性越来越被认识到。^{1,2} 多达 4% 的 ALL 患儿携带生殖细胞系癌症易感基因突变。³
- 对于特定的患者（例如有提示白血病家族史、其他血液系统癌症或下表中列出的相关疾病的患者），应考虑转诊接受遗传咨询、生殖细胞系组织检测，并可能将这些服务扩展到合适的家族成员）。参见 [乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌 NCCN Guidelines](#)。
- 遗传性 ALL 可能影响干细胞移植供体和方案的选择。⁴ 因此，在异基因移植之前，快速评估生殖细胞系 ALL 易感性突变特别重要。

名称 ^g	使动基因 (s)	遗传模式	特征肿瘤	其他造血异常	其他相关条件	推荐的诊断测试
有髓系恶性肿瘤倾向的家族性血小板疾病 (OMIM 601399)	<i>RUNX1</i>	常染色体显性	• MDS • AML • T-cell ALL	血小板减少症 血小板功能障碍		<i>RUNX1</i> 的外显子测序和基因重排检测
血小板减少症 ⁵ (OMIM 616216)	<i>ETV6</i>	常染色体显性	• MDS • AML • CMML • B-ALL • 多发性骨髓瘤	血小板减少症 血小板功能障碍		<i>ETV6</i> 外显子测序和基因重排检测
<i>PAX5</i> -相关白血病易感性 (OMIM 615545)	<i>PAX5</i>	常染色体显性	• B-ALL			<i>PAX5</i> 外显子测序及基因重排检测
<i>IKZF1</i> -相关白血病易感性 (OMIM 613067)	<i>IKZF1</i>	常染色体显性	• B-ALL • T-ALL		免疫缺陷	<i>IKZF1</i> 外显子测序
Li-Fraumeni 综合征 (OMIM 151623)	<i>TP53</i>	常染色体显性	• MDS • AML • 低亚二倍体 ALL		肾上腺皮质癌、骨肉瘤、脑癌、乳腺癌、脉络膜丛癌、结肠癌、肺癌、肉瘤、其他肿瘤；实体瘤治疗后可能出现与治疗相关的肿瘤	<i>TP53</i> 外显子测序

^g 其他症状很少与 ALL 相关。欲获得完整列表，请参见参考文献 1-4。

¹ Pui CH, Nichols KE, Yang JJ. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:227-240.

² Kilo JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer* 2021;21:122-137.

³ Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, et al. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2020;13:55-70.

⁴ Furutani E, Shimamura A. Germline genetic predisposition to hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 2017;35:1018-1028.

注：除非另有说明，否则所有建议均属 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



髓外受累的评估和治疗

- CNS 预防和/或治疗目的是清除中枢神经系统部位 (由于血脑屏障, 全身化疗药物难以到达) 的白血病细胞, 其总体目标是预防 CNS 疾病或复发。
- 成人 CNS 白血病风险增加的因素包括成熟的 B 细胞免疫表型、T 细胞免疫表型、高白细胞 (WBC) 计数和血清 LDH 水平升高。¹
- 应在适当的时机 (通过 LP) 评估 CNS 受累情况:
 - ▶ LP 的时机应与所选治疗方案同步。
 - ▶ 儿童方案通常在诊断检查时进行 LP。
 - ▶ 专家组建议 IT 治疗与初始 LP 同时进行。
- CNS 状态分类:
 - ▶ CNS-1: 无论白细胞计数如何, 脑脊液 (CSF) 无原始淋巴细胞。
 - ▶ CNS-2: CSF 中 WBC < 5/mcL, 存在原始淋巴细胞。
 - ▶ CNS-3: CSF 中 WBC ≥ 5/mcL, 存在原始淋巴细胞。
 - ▶ 如果患者外周血中存在白血病细胞、LP 有损伤且 CSF 中 WBC ≥ 5/mcL 伴原始细胞, 则将 CSF WBC/红细胞 (RBC) 比率与血液 WBC/RBC 比率进行比较。如果 CSF 比率较血液比率高至少 2 倍, 则归入 CNS-3; 否则, 归入 CNS-2。
- 所有 ALL 患者均应接受 CNS 预防。尽管诊断时 CNS 受累不常见 (约 3%-7%), 但是相当一部分缺乏 CNS 针对性治疗的患者 (> 50%) 最终会发生 CNS 白血病。
- CNS 针对性治疗包括颅脑放疗、IT 化疗 (如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇) 和/或全身化疗 (如大剂量甲氨蝶呤、中或高剂量阿糖胞苷、培门冬酶)。一般而言, IT 治疗应在诱导阶段开始。
- 诊断时或诱导后持续存在的 CNS 白血病 (CNS-3 和/或颅神经受累) 可能需要 1.8-2.0 Gy/次的 18 Gy 颅脑放疗。推荐放疗剂量在很大程度上取决于全身化疗的强度; 因此, 完全遵守治疗方案至关重要。应包括全脑和脑球的后半部分。下边界应包括 C2。
- 注意 ALL 治疗中放射野靶向的脑区域与实体瘤脑转移的靶向区域不同。
- 结合充分的全身化疗 (如大剂量甲氨蝶呤、中或高剂量阿糖胞苷) 和 IT 化疗方案 (如甲氨蝶呤单用或与阿糖胞苷和皮质类固醇合用构成三联 IT 方案), 除非诊断时出现明显 CNS 白血病, 可避免前期预防性颅脑放疗的使用, 并保留复发/难治性治疗阶段放疗的使用。
- 处理孤立的 CNS 复发应给予充分的全身治疗。
- 诊断时有睾丸受累临床证据、诱导治疗结束时尚未完全缓解的患者, 应考虑对阴囊内的睾丸进行放疗, 通常与第一周期维持化疗同时进行。睾丸总剂量应为 24 Gy, 2.0 Gy / 次。

¹ Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006;108:465-472.

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



支持治疗

最佳支持治疗

- 感染控制 ([参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines](#))
 - ▶ 关于免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议, [参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines](#)中的 INF-A
- 急性 TLS ([参见B 细胞淋巴瘤指南 NCCN Guidelines](#) 中关于 NHODG-B 的肿瘤溶解综合征)
- 奥加伊妥珠单抗、贝林妥欧单抗 和 Tisagenlecleucel 的毒性管理 ([ALL-C 2/4](#))
- 培门冬酶毒性管理 ([ALL-C 3/4](#) 和 [ALL-C 4/4](#))
- 甲氨蝶呤和 Glucarpidase
 - ▶ 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑可在给予大剂量甲氨蝶呤时停药, 并根据方案或机构指南实现甲氨蝶呤清除后重启用药。
 - ▶ 对于明显肾功能不全和甲氨蝶呤清除延迟导致毒性甲氨蝶呤血药浓度(血浆甲氨蝶呤浓度大于甲氨蝶呤给药剂量特异性平均甲氨蝶呤排泄曲线的 2 个标准差)的患者, 考虑使用 Glucarpidase 治疗。亚叶酸钙仍然是治疗甲氨蝶呤毒性的组成药物, 应在给予 Glucarpidase 后至少持续 2 天。但是, 考虑到亚叶酸钙是 Glucarpidase 的底物, 因此在不应在 Glucarpidase 治疗前后 2 小时内给药。
- 对于出现与奥加伊妥珠单抗毒性相关的小静脉闭塞病 (VOD) 患者, 可考虑 defibrotide。
- 类固醇管理
 - ▶ 急性副作用
 - ◇类固醇引起的糖尿病
 - 使用胰岛素严格控制血糖以减少感染并发症
 - ◇类固醇引起的精神和情绪变化
 - 考虑抗精神病药。若无反应, 考虑减少剂量。
 - 在类固醇治疗期间应使用组胺-2 拮抗剂或质子泵抑制剂 (PPI)。
 - 在基于甲氨蝶呤的治疗开始之前, 需要考虑 PPI 和甲氨蝶呤之间的可能重要的药物相互作用。
 - 应考虑 PPI 和 TKIs 之间关于某些 *BCR-ABL1* TKIs 的生物利用度与胃酸抑制的显著相互作用。
- ▶ 皮质类固醇的远期副作用
 - ◇骨坏死/缺血性坏死 ([另参见讨论](#))
 - 获得维生素 D 和钙的状态, 按需补充。
 - 考虑使用 X 射线或 MRI 或骨密度检查进行影像学评估。
 - 对严重缺血性坏死患者考虑停用类固醇。
- 输血
 - ▶ 血制品应去白细胞/辐照处理。
- 使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)
- ▶ 推荐用于骨髓抑制期治疗或按照治疗方案指示
- 高白细胞血症
 - ▶ 虽然在 ALL 患者中不常见, 但症状性高白细胞血症需要紧急治疗 ([参见急性髓细胞白血病 NCCN Guidelines](#)中的症状性白细胞增多症)。
- 止吐剂 ([参见止吐 NCCN Guidelines](#))
 - ▶ 在化疗前、后按需给药
 - ▶ 避免常规使用皮质类固醇作为止吐剂
- 胃肠病学
 - ▶ 如果接受长春新碱治疗, 就开始肠道管理方案以避免便秘
- 营养支持
 - ▶ 对于体重下降超过 10% 的患者, 考虑肠内或肠外支持。
- 疼痛的姑息治疗 ([参见成人癌症疼痛指南 NCCN Guidelines](#))

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。
 临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

支持治疗

奥加伊妥珠单抗、贝林妥欧单抗、Tisagenlecleucel 和 Brexucabtagene Autoleucel 的毒性管理

奥加伊妥珠单抗：

- 对于 WBC 大于 10,000 /微升的患者，考虑减细胞术。临床试验中使用羟基脲或类固醇联合长春新碱。
- 骨髓抑制很常见，应根据机构惯例采用预防性抗菌策略。
- 肝酶尤其是胆红素应密切监测，因为可能发生窦阻塞综合征（SOS）（或 VOD），特别是在高危患者中（包括异基因造血细胞移植（HCT）后状态的患者，治疗超过两个周期的患者，和/或异基因 HCT 已经接受或即将接受双烷化剂预处理的患者）。对于接受奥加伊妥珠单抗桥接异基因移植的患者，强烈建议不用双烷化剂预处理。熊去氧胆酸可考虑用于 VOD 预防。

贝林妥欧单抗：

- 对于 WBC 大于 15,000 每微升的患者，应考虑减细胞术，因为高肿瘤负荷可能增加毒性风险。在临床试验中，类固醇最常用。
- 应监测患者细胞因子释放综合征（CRS），一种以发热或低体温为特征的全身炎症状态，可能进展为低血压、缺氧和/或终末器官损害。对于症状严重的患者，应根据药品生产说明书和处方信息暂停贝林妥欧单抗并使用类固醇和/或血管加压药。考虑对重度 CRS 患者使用托珠单抗。
- 由于并发重症感染可能类似于 CRS，因此应根据机构惯例评估潜在感染并考虑经验性抗菌治疗。
- 应监测患者的神经毒性，包括意识模糊、寻词困难、嗜睡、共济失调、震颤、癫痫发作或晕厥。对于症状严重的患者，应根据生产商说明书和处方信息考虑停用贝林妥欧单抗并使用类固醇，并根据生产商说明书和处方信息调整剂量后重启治疗（一旦症状明显改善）。

Tisagenlecleucel/Brexucabtagene Autoleucel：清除中枢神经系统部位（由于血脑屏障，全身化疗药物难以到达）的白血病细胞

- 严重的 CRS 和/或神经毒性可能伴随治疗，应根据生产商风险评估和缓解策略（REMS）方案进行管理，包括托珠单抗（CRS 首选）和类固醇（托珠单抗难治性 CRS 和/或神经毒性首选）。
- 嵌合抗原受体 [CAR] T 细胞输注后第一个月可考虑预防性使用抗癫痫药物。
- 可出现严重的中性粒细胞减少、T 细胞耗竭和 B 细胞发育不良，应根据机构惯例使用生长因子、预防性抗菌治疗和静脉注射（IV）免疫球蛋白。
- 参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

待续



支持治疗

门冬酰胺酶毒性管理

- 门冬酰胺酶治疗只能在专科中心使用, 输注期间和输注后应密切监测患者的过敏反应。
- 临床上使用的门冬酰胺酶制剂有四种: 1) 培门冬酶 (PEG), 2) calaspargase pegol-mknl (Cal-PEG) (≤ 21 岁患者), 3) 菊欧氏杆菌门冬酰胺酶 (ERW), ^a和 4) 菊欧文氏菌 (重组) 门冬酰胺酶 (ERW-rywn)。^aPEG 是儿童、青少年、年轻成人 ALL 患者治疗的常用药物。PEG 和 Cal-PEG 优选静脉注射 (IV) 给药途径。这些门冬酰胺酶产品的毒性特征给临床管理带来了重大挑战。以下指南旨在帮助医护人员解决这些难题。
- 专家组建议 PEG 或 Cal-PEG 剂量上限为一瓶 (3750 IU)。
- 更多详细信息, 请参考 Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma 2011;52:2237-2253. All toxicity grades refer to CTCAE v4.03. National Cancer Institute; National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 2010. 可见于: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

超敏反应、过敏反应和过敏性休克

- 在某些方案中, 门冬酰胺酶产品超敏反应发生率很高。特别值得关注的是 2 级或 2 级以上的全身过敏反应、荨麻疹或过敏性休克, 因为这些反应可能 (但并不总是) 与中和抗体和缺乏门冬酰胺酶活性有关。
- ERW 或 ERW-rywn 可用作因 PEG 超敏反应而发生全身过敏反应或过敏性休克患者的二线药物。
- 对于过敏性休克或其他 3-4 级严重过敏反应 (CTCAE 4.0) 应永久停用引起该反应的门冬酰胺酶制剂。
- 对于无支气管痉挛、低血压、水肿或需要肠外干预的 1 级和 2 级反应 (皮疹、潮红、荨麻疹和药物热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 可继续使用引起该反应的门冬酰胺酶, 同时抗过敏预用药 (如氢化可的松、法莫替丁或雷尼替丁、苯海拉明、西替利嗪和对乙酰氨基酚)。
- 可预防或限制输液反应或超敏反应严重程度的措施包括减慢输液速度至大于或等于 2 小时、同时输注生理盐水和使用上述预用药。
- 若 PEG 或欧文氏杆菌给药前使用抗过敏药, 则应考虑使用市售门冬酰胺酶活性测定法进行治疗药物监测 (TDM), 因为预用药可能“掩盖”提示中和抗体出现的全身过敏反应。¹
 - ▶ 门冬酰胺酶的治疗药物监测 (TDM) 选用血清门冬酰胺酶活性 (SAA), 这是一种经 CLIA 认证的周转时间不到 1 周的可用检测指标, 可实时指导临床决策和治疗调整。普遍接受的 SAA 分析目标包括最低值大于或等于 0.1 IU/mL。然而, 数据表明, SAA 水平下降至 0.4 IU/mL 以下时, 门冬酰胺酶不再完全耗尽, 而是开始反弹, 表明大于或等于 0.4 IU/mL 是一个最佳低谷。
 - ▶ 过去因为担心“掩盖”超敏反应, 一般避免常规给药前预处理。但是, 鉴于难以区分超敏反应和非过敏性输液反应以及 TDM 的可及性, 可考虑普遍进行给药前预处理和 TDM, 从而减少门冬酰胺酶不良反应的发生率和严重程度, 并降低用菊欧氏杆菌门冬酰胺酶 (ERW) 替代培门冬酶的需求。

^a ERW 和 ERW-rywn 适用于对大肠杆菌来源的门冬酰胺酶有过敏反应的患者。

¹ Bleyer A, Asselin BL, Koontz SE, Hunger SP. Clinical application of asparaginase activity levels following treatment with pegaspargase. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1102-1105.

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

待续

支持治疗 门冬酰胺酶毒性管理 (续)

胰腺炎

- 出现 3 级或 4 级胰腺炎时永久停用门冬酰胺酶。出现 2 级胰腺炎 (仅酶升高或影像学发现), 应暂停门冬酰胺酶, 直至这些结果恢复正常后再恢复用药。

非 CNS 出血

- 对于 2 级或 2 级以上出血, 暂停门冬酰胺酶直至出血 1 级后恢复用药。考虑行凝血因子替代治疗。对于无症状的异常实验室检查结果, 无需暂停门冬酰胺酶。

非 CNS 血栓栓塞

- 对于 2 级或 2 级以上血栓栓塞性事件, 暂停门冬酰胺酶直至血栓溶解, 并进行适当的抗血栓治疗。在症状消失和抗血栓治疗稳定或完成后, 门冬酰胺酶可恢复使用。
- 如果使用肝素, 考虑检测 ATIII 水平。

颅内出血

- 停用门冬酰胺酶。考虑行凝血因子替代治疗。对于 3 级或 3 级以下, 如果症状 / 体征完全消失, 可考虑以较低剂量和/或较长剂量间隔恢复使用门冬酰胺酶。对于 4 级, 永久停用门冬酰胺酶。
- 行磁共振血管造影 (MRA) / 磁共振静脉造影 (MRV) 以排除静脉窦血栓形成有关的出血。

脑血栓形成、缺血或卒中

- 停用门冬酰胺酶, 考虑抗血栓治疗。对于 3 级或 3 级以下, 如果症状 / 体征完全消失, 可考虑以较低剂量和/或较长剂量间隔恢复使用门冬酰胺酶。对于 4 级, 永久停用门冬酰胺酶。

高血糖

- 根据指征使用胰岛素治疗高血糖。对于 3 级或 3 级以上, 暂停门冬酰胺酶和类固醇, 直到胰岛素调节血糖后再恢复用药。

高甘油三酯血症

- 根据指征治疗高甘油三酯血症。对于 4 级, 暂停门冬酰胺酶, 直至甘油三酯正常后恢复用药。

肝毒性 (胆红素、AST、ALT 升高)

- 直接胆红素 ≤ 3.0 mg/dL, 继续使用门冬酰胺酶。直接胆红素 3.1-5.0 mg/dL, 暂停门冬酰胺酶, 直至直接胆红素 < 2.0 mg/dL 时恢复使用门冬酰胺酶。直接胆红素 > 5.0 mg/dL, 停用门冬酰胺酶或暂停门冬酰胺酶直至直接胆红素 < 2.0 mg/dL 时在考虑减少剂量和密切监测的情况下恢复使用门冬酰胺酶。
- 对于 3 级天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 暂停门冬酰胺酶直至 AST/ALT 下降至 1 级后恢复使用。对于 4 级 AST 或 ALT 升高, 暂停门冬酰胺酶直至 AST/ALT 下降至 1 级后恢复使用。如果 AST/ALT 下降至 1 级需要 1 周或 1 周以内的时间, 则恢复使用门冬酰胺酶。否则, 停用或在严密监测下恢复使用。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属 2A 类。
临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

全身治疗原则^aPh 阳性-BLL 的治疗方案^{b,c,d,e,f}AYA患者^g:

其他推荐方案

- EsPhALL 方案：TKI^h+Berlin-Frankfurt-Münster 方案的主干（环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素、地塞米松、阿糖胞苷、甲氨蝶呤+培内冬酶和泼尼松）¹⁻³
- TKI^h + hyper-CVAD（高剂量分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松），和大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷交替使用⁴⁻⁸
- TKI^h + 多药联合化疗⁹⁻¹³
- TKI^{h,15} + 皮质类固醇ⁱ
- TKI^{h,j,14,15}
- TKI^h + 长春新碱+地塞米松¹⁶
- CALGB 10701 方案：TKI^h+多药化疗（地塞米松、长春新碱、柔红霉素、甲氨蝶呤、依托泊苷和阿糖胞苷）¹⁷
- 贝林妥欧单抗 ±TKI^{h,k,18}（[参见 ALL-3](#)）

成人患者（<65岁且无明显合并症）：

其他推荐方案

- TKI^h+Hyper-CVAD（高剂量分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松），与大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷交替使用⁴⁻⁸
- TKI^h+多药联合化疗⁹⁻¹³
- TKI^{h,14,19}+皮质类固醇
- TKI^{h,j,14,15,19}
- tki^h+长春新碱+地塞米松^{16,20}
- CALGB 10701 方案：TKI^h+多药化疗（地塞米松、长春新碱、柔红霉素、甲氨蝶呤、依托泊苷和阿糖胞苷）¹⁷
- 贝林妥欧单抗 ±TKI^{h,k,18,21}（[参见 ALL-3](#)）

对于年龄 ≥65 岁或有严重并发症的成人 ALL 患者的治疗，[参见 ALL-D 9/10](#)。

维持治疗方案：

将 TKI^h 加入维持治疗方案中；最佳持续时间未知。每月长春新碱/泼尼松冲击治疗（2-3 年）。如可耐受，可加用每周甲氨蝶呤+每日 6-MP（6-MP）。^{l,m}

Ph 阴性- ALL 治疗方案

[参见 ALL-D1A 的脚注](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

脚注

- ^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议, [请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines中的 INF-A。](#)
- ^b 所有方案均包括 CNS 预防和全身治疗(如甲氨蝶呤、阿糖胞苷)和/或鞘内注射治疗(如鞘内注射甲氨蝶呤、鞘内注射阿糖胞苷;三联鞘注甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇)。
- ^c 有数据支持 CD20 阳性患者(特别是60岁以下患者)可在利妥昔单抗联合化疗中获益。然而,目前尚无数据支持 贝林妥欧单抗 与利妥昔单抗联合使用。
- ^d FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。
- ^e 所列的特定药物主要用于诱导化疗。关于诱导后治疗,请参见列出的参考文献。
- ^f 对于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶、ERW 或 ERW-RYW 过敏的患者,可选用多药化疗方案中的一部分进行替代,以完成整个治疗过程。
- ^g ALL 专家组认为 AYA 的年龄在 15-39 岁之间。然而,由于一些推荐的治疗方案尚未在所有年龄段进行全面试验,这一年龄范围并不是一个明确的参考点。
- ^h TKI 选择包括(按字母排序):博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼或帕纳替尼。并非所有的 TKI 已经在每个具体方案中被直接研究。此外,专家组注意到,博舒替尼在 Ph+ALL 中的数据有限。使用特定的 TKI 应考虑到正在/先前使用的 TKI 耐药和疾病相关特征。关于禁忌用药的突变, [请参见 ALL-D3/10。](#)
- ⁱ TKI + 皮质类固醇诱导后应辅以 TKI + 多药巩固化疗。
- ^j TKI 单药治疗作为诱导化疗很少有效,但对于那些不适合附加治疗的患者,它可以用来巩固/维持治疗。
- ^k 可用于不耐受多药联合化疗的 MRD 阴性患者的巩固治疗,也可用于持续存在/增长的 MRD 患者的巩固治疗。
- ^l 对于接受 6-MP 治疗的患者,特别是在开始 6-MP 治疗后出现严重中性粒细胞减少症的患者中,应考虑检测 *TPMT* 基因多态性。尤其是对东亚血统的患者, *TPMT* 和 *NUDT15* 的变异状态应进行检测。Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-1105.
- ^m 维持治疗中抗代谢药物的剂量变化应与所选治疗方案一致。在确定存在骨髓抑制和/或肝脏毒性时,或许有必要减低剂量/停药。

注:除非另有说明,否则所有建议均属2A类。

临床试验: NCCN认为,任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

全身治疗的原则^a Ph阴性-ALL的治疗方案^{b,c,d,e,f}

成人患者 (<65岁且无严重合并症):

AYA患者^g:

优选治疗	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • CALGB 10403方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松和培门冬酶。^{22, n, o} • COG AALL0232方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松和培门冬酶 (患者年龄≤21岁)。^{23,o} • COG AALL0434联合Nelarabine方案 (T-ALL): 柔红霉素, 长春新碱, 泼尼松, 培门冬酶; 联合Nelarabine。^{24,o} • 基于DFCI协议00-01的DFCI ALL方案: 多柔比星、长春新碱、泼尼松、大剂量甲氨蝶呤和培门冬酶。^{25,n,o} 	<ul style="list-style-type: none"> • CALGB 8811 Larson 方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松、培门冬酶ⁿ和环磷酰胺; 对于≥60岁的患者, 减低环磷酰胺、柔红霉素和泼尼松的剂量。^{32,33} • GRALL-2005 方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松、培门冬酶ⁿ和环磷酰胺 (60岁以下的患者), CD20阳性联合利妥昔单抗治疗。²⁶ • Hyper-CVAD: 高剂量分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松, 与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用; CD20阳性联合利妥昔单抗治疗。^{28,34} • USC/MSKCC 所有基于CCG-1882方案的方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松、甲氨蝶呤加用强效培门冬酶 (患者年龄<60岁)。^{29,30,o} • 链接4-药物方案: 柔红霉素, 长春新碱, 泼尼松, 和培门冬酶ⁿ; 利妥昔单抗治疗CD20阳性疾病 (患者年龄<60岁)。³⁵ • MRC UKALLXII/ECOG2993 方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松和培门冬酶ⁿ (诱导期I); 和环磷酰胺、阿糖胞苷和6-MP^{l,m} (诱导期II)。³⁶ • 贝林妥欧单抗^p
其它推荐方案	
<ul style="list-style-type: none"> • GRALL-2005 方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松、培门冬酶ⁿ和环磷酰胺 (60岁以下患者), CD20阳性联合利妥昔单抗治疗。^{26, o} • Pethema ALL-96 方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松、培门冬酶ⁿ和环磷酰胺 (30岁以下患者)。^{27,o} • Hyper-CVAD: 高剂量分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松, 与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用; CD20阳性联合利妥昔单抗治疗。²⁸ • USC/MSKCC 基于CCG-1882方案的ALL方案: 柔红霉素、长春新碱、泼尼松和甲氨蝶呤联合强效培门冬酶ⁿ (18-60岁患者)。^{29,30,o} • Linker 4-drug 方案: 柔红霉素、长春新碱、培门冬酶ⁿ和泼尼松; CD20阳性联合利妥昔单抗治疗。³¹ • 贝林妥欧单抗^p 	

对于所有 ≥65 岁或有严重的并发症的成人 ALL 患者, [参见 ALL 9/10](#)。

维持方案:

每周甲氨蝶呤+每日6-MP+每月长春新碱/泼尼松冲击治疗 (维持时间按方案)

贝林妥欧单抗与POMP交替使用^{l,m,q}[Ph 阳性- ALL 治疗方案](#)[参见 ALL-D2A 的脚注](#)[参考文献](#)

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。
 临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

**脚注**

- ^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议, [请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines 中的 INF-A](#)。
- ^b 所有方案均包括 CNS 预防和全身治疗(如甲氨蝶呤、阿糖胞苷)和/或鞘内注射治疗(如鞘内注射甲氨蝶呤、鞘内注射阿糖胞苷;三联鞘注甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇)。
- ^c 有数据支持 CD20 阳性患者(特别是 60 岁以下患者)可在利妥昔单抗联合化疗中获益。然而,目前尚无数据支持贝林妥欧单抗与利妥昔单抗联合使用。
- ^d FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。
- ^e 所列的特定药物主要用于诱导化疗。对于诱导后治疗,请参见列出的参考文献。
- ^f 对于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶、ERW 或 ERW-RYWN 过敏的患者,可选用多药化疗方案中的一部分进行替代,以完成整个治疗过程。
- ^g ALL 专家组认为 AYA 的年龄在 15-39 岁之间。然而,由于一些推荐的治疗方案尚未在所有年龄段进行全面试验,这一年龄范围并不是一个明确的参考点。
- ^l 对于接受 6-MP 治疗的患者,特别是在开始 6-MP 治疗后出现严重中性粒细胞减少症的患者中,应考虑检测 *TPMT* 基因多态性。尤其是对东亚血统的患者, *TPMT* 和 *NUDT15* 的变异状态应进行检测。Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019;105:1095-1105.
- ^m 维持治疗中抗代谢药物的剂量变化应与所选治疗方案一致。在确定存在骨髓抑制和/或肝脏毒性时,或许有必要减低剂量/停药。
- ⁿ 培门冬酶可以被 calaspargase pegol-mknl 取代,一种特异性门冬酰胺酶,在≤21岁的患者中可以有更持久的门冬酰胺酶活性。Silverman LB, et al. Blood 2016;128:175; Angiolillo AL, et al. J Clin Oncol 2014;32:3874-3882.
- ^o 儿童改良方案。
- ^p 如果用奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导或是患者禁忌使用多药化疗,贝林妥欧单抗可用于 MRD 阴性/未发现患者的巩固治疗,也可用于持续存在/增长的 MRD 患者的巩固治疗。
- ^q 用于奥加伊妥珠单抗+mini-hyper CVD 诱导患者的维持治疗。

注:除非另有说明,否则所有建议均属2A类。

临床试验: NCCN认为,任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

全身治疗的原则^a
复发/难治 pH阳性 B-ALL的治疗方案^{b,r}

其他推荐方案

- TKI (达沙替尼、^{37,38}伊马替尼、³⁹帕纳替尼、⁴⁰尼洛替尼、⁴¹或博舒替尼⁴²)
上述 TKIs 也可与先前未给出的 [ALL-D 1/10](#) 诱导方案中的任何一种联合使用。
- 贝林妥欧单抗 ±TKI^{43,44, t}
- 奥加伊妥珠单抗 ±TKI^{45,46, t}
- Tisagenlecleucel (年龄 <26 岁, 难治性疾病或 ≥2 次复发, 2 种 TKIs 无效的患者) ^{47,t,u}
- Brexucabtagene autoleucel (桥接包含TKIs的治疗) ^{48,t,u}
- [ALL-D 4 /10](#) 列出的适用于 Ph- B-ALL 的方案, 也可考虑用于 TKIs 耐药的 pH+ B-ALL。

基于 BCR-ABL1 突变的治疗方案

治疗	耐药突变 ^v
博舒替尼	T315I, V299L, G250E, 或 F317L ^w
达沙替尼	T315I/A, F317L/V/I/C, 或 V299L
尼洛替尼	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I 或G250E
帕纳替尼 ^x	无 ^s

[复发/难治性 pH阴性 B-ALL的治疗方案](#)

^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议, [请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines中的INF-A。](#)

^b 所有方案均包括 CNS 预防和全身治疗 (如甲氨蝶呤、阿糖胞苷) 和/或鞘内注射治疗 (如鞘内注射甲氨蝶呤、鞘内注射阿糖胞苷; 三联鞘注甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇)。

^r 对于 65 岁及以上或有严重合并症的成人患者, 复发/难治方案的安全性尚未确定。更多信息, [请参见 ALL-D 9/10。](#)

^s 帕纳替尼 具有抗 T315I 突变的作用, 对多个 TKIs 耐药或使用 TKIs 期间疾病进展的患者有效。然而, 它与严重心血管事件 (如中风、心脏病发作、组织缺血) 密切相关。FDA 建议可用于治疗 T315I 阳性、费城染色体阳性的成人急性淋巴细胞白血病 (Ph+ALL) 患者, 以及未提示其他 TKI 治疗的 PH+成人 ALL 患者。相关详细信息, 请参见https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/203469s035lbl.pdf。

^t [参见支持治疗: 毒性管理 \(ALL-C 2/4\)。](#)

^u [参见免疫治疗相关毒性管理指南 NCCN Guidelines。](#)

^v 禁忌使用伊马替尼的突变太多而无法罗列。有的复合突变可能导致对帕纳替尼 耐药, 但在使用 博舒替尼、达沙替尼或尼洛替尼治疗后不常见。

^w 在伴 F317L 突变的患者中, 尼洛替尼或许优于 博舒替尼。

^x 帕纳替尼 是伴 T315I 突变且/或无其他 TKI 倾向的患者的治疗选择。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

**全身治疗的原则^a**
复发/难治 Ph- ALL 的治疗方案^{b,y}

优选方案
<ul style="list-style-type: none"> • 贝林妥欧单抗（仅适用于 B-ALL）（1 类）^{44,s} • 奥加伊妥珠单抗（仅适用于 B-ALL）（1 类）^{45,s} • Tisagenlecleucel（仅适用于 B-ALL）（年龄 <26 岁且难治性疾病或 ≥2 次复发的患者）^{47,s,u} • brexucabtagene autoleucel（仅适用于 B-ALL）^{48,s,u}
其他推荐方案 ^r
<ul style="list-style-type: none"> • 奥加伊妥珠单抗^s+mini-hyper CVD±贝林妥欧单抗^s（仅适用于 B-ALL）（环磷酰胺、地塞米松、长春新碱、甲氨蝶呤、阿糖胞苷）^{49,50} • 强化 Hyper-CVAD：高剂量分次环磷酰胺、加量长春新碱、多柔比星、加量地塞米松，培门冬酶；与大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷交替使用⁵¹ • 硫酸长春新碱脂质体注射液（VSLI）^{52,53} • Clofarabine 单独⁵⁴⁻⁵⁷或联合使用（如 clofarabine、环磷酰胺、依托泊苷^{55,58,59}） • MOpAD 方案（仅适用于 R/R Ph- 阴性 ALL）：甲氨蝶呤、长春新碱、培门冬酶、地塞米松；CD20-阳性疾病⁶⁰可联合利妥昔单抗^d • 基于氟达拉滨的方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Flag-IDA：氟达拉滨，阿糖胞苷，粒细胞集落刺激因子，± 盐酸伊达比星⁶¹ ▶ FLAM：氟达拉滨、阿糖胞苷和米托蒽醌⁶² • 含阿糖胞苷的方案：例如，大剂量阿糖胞苷，盐酸伊达比星，鞘注甲氨蝶呤⁶³ • 烷基化药物联合方案：如依托泊苷、异环磷酰胺、米托蒽醌⁶⁴

复发/难治 Ph- ALL 的治疗方案

^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议，[请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines 中的 INF-A。](#)

^b 所有方案均包括 CNS 预防和全身治疗（如甲氨蝶呤、阿糖胞苷）和/或鞘内注射治疗（如鞘内注射甲氨蝶呤、鞘内注射阿糖胞苷；三联鞘注甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇）。

^d FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

^r 对于 65 岁及以上或有严重合并症的成人患者，复发/难治方案的安全性尚未确定。更多信息，[请参见 ALL-D9/10。](#)

^s [参见支持治疗：毒性管理（ALL-C 2-4）。](#)

^u [参见免疫治疗相关毒性管理指南 NCCN Guidelines。](#)

^y 对于晚期复发的患者（初诊起 >3 年），可以考虑使用相同的诱导方案治疗（[参见 ALL-D 2/10](#)）。

注：除非另有说明，否则所有建议均属 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

**全身治疗的原则^a****复发/难治 Ph- T-ALL的治疗方案^{b,r,y}**

优选方案
Nelarabine⁶⁵⁻⁶⁸ ± 依托泊苷和环磷酰胺⁶⁹⁻⁷¹
其他推荐方案：
<ul style="list-style-type: none"> • 硼替佐米⁷² + 化疗 • 达雷妥尤单抗（2B类）⁷³⁻⁷⁷ • HiDAC：高剂量阿糖胞苷^{78,79} • 米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷⁸⁰ • 维奈克拉 + 化疗（如地西他滨, hyper-CVAD, Nelarabine, mini-hyper-CVD）（2B类）⁸¹⁻⁸⁴ • ALL-D 4 /10 所列的适用于 R/R Ph-阴性 B-ALL 的治疗方案，或也可适用/参考用于治疗 R/R T-ALL。

^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议，[请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines中的INF-A。](#)

^b 所有方案均包括 CNS 预防和全身治疗（如甲氨蝶呤、阿糖胞苷）和/或鞘内注射治疗（如鞘内注射甲氨蝶呤、鞘内注射阿糖胞苷；三联鞘注甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇）。

^r 对于 65 岁及以上或有严重合并症的成人患者，复发/难治方案的安全性尚未确定。更多信息，[请参见 ALL-D9/10。](#)

^y 对于晚期复发的患者（初诊起 > 3 年），可以考虑使用相同的诱导方案治疗（[参见 ALL-D 2/10](#)）。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

全身治疗原则 - 参考文献

- Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with 1imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5175-5181.
- Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, 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;13:936-945.
- Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36:2306-2314.
- Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:2070-2077.
- Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407.
- Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) [abstract]. *Blood* 2008;112(Suppl 11):Abstract 2931.
- Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 6506.
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with帕纳替尼 as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547-1555.
- Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25:41-47.
- Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCRABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:460-466.
- Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:746-756.
- Slayton W, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36:2306-2314.
- Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, et al. Minimal residual disease-based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2016;27:1081-1088.
- Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6521-6528.
- Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica* 2021;106:1828-1838.
- Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3711-3719.
- Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. A phase II study of dasatinib and dexamethasone as primary therapy followed by transplantation for adults with newly diagnosed Ph/BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): Final results of Alliance/CALGB Study 10701. *Blood* 2018;132:309.
- Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020;383:1613-1623.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128:774-782.
- Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2665-2673.
- Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. Favorable outcomes for older adolescents and young adults (AYA) with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Early results of U.S. Intergroup Trial C10403. 2014 ASH Annual Meeting. Abstract 796. Presented December 9, 2014.
- Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126:964-971.
- Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1176-1183.
- DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29:526-534.
- Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044-1053.
- Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008;26:1843-1849.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



全身治疗原则 - 参考文献

- 28.Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880-3889.
- 29.Douer D, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:905-911.
- 30.Geyer MB, Ritchie EK, Rao AV, et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to age 60 with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2021;106:2086-2094.
- 31.Wieduwilt MJ, Jonas BA, Schiller G, et al. A Phase II Study of Pegylated Asparaginase, Cyclophosphamide, Rituximab, and Dasatinib Added to the UCSF 8707 (Linker 4-drug) Regimen with Liposomal Cytarabine CNS Prophylaxis for Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LBL): University of California Hematologic Malignancies Consortium Study (UCHMC) 1401. *Blood* 2018;132:4018.
- 32.Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995;85:2025-2037.
- 33.Stock W, Johnson JL, Stone RM, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Cancer* 2013;119:90-98.
- 34.Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788-2801.
- 35.Wieduwilt MJ, Jones BA, Schiller GJ, et al. A phase II study of pegylated asparaginase, cyclophosphamide, rituximab, and dasatinib added to the UCSF 8707 (Linker 4-drug) regimen with liposomal cytarabine CNS prophylaxis for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL): University of California Hematologic Malignancies Consortium Study (UCHMC) 1401. *Blood* 2018;132:4018.
- 36.Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767.
- 37.Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol* 2010;85:164-170.
- 38.Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007;110:2309-2315.
- 39.Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100:1965-1971.
40. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796.
- 41.Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-2551.
- 42.Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of 博舒替尼 in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90:755-768.
- 43.Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia Chromosome-positive B-Precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol* 2017;35:1795-1802.
- 44.Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-847.
- 45.Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-753.
- 46.Jain N et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021;96:1000-1007.
- 47.Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with b-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-448.
- 48.Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2021;398:491-502.
- 49.Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-Hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:230-234.
- 50.Jabbour E, Sasaki K, Short NJ, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021;127:2025-2038.
- 51.Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:54-59.
- 52.Deitcher OR, O'Brien S, Deitcher SR, et al. Single-agent vincristine sulfate liposomes injection compared to historical single-agent therapy for adults with advanced, relapsed and/or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2592.
- 53.O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:676-683.
- 54.Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1917-1923.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



全身治疗原则 - 参考文献

55. Alkhatieb HB, Damlaj M, Lin T, et al. Clofarabine based chemotherapy in adult relapsed/refractory acute leukemia/lymphoma: a single institution. *Blood* 2015;126:4910.
56. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003;102:2379-2386.
57. Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P, et al. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol* 2003;21:1167-1173.
58. Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1693-1698.
59. Hijjiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6043-6049.
60. Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOPAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2015;90:120-124.
61. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/ relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005;84:792-795.
62. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol* 2006;85:717-722.
63. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;95:581-587.
64. Schiller G, Lee M, Territo M, Gajewski J, Nimer S. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1993;43:195-199.
65. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007;109:5136-5142.
66. Zwaan CM, Kowalczyk J, Schmitt C, et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed/refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of phase 4 study. *Br J Haematol* 2017;179:284-293.
67. Gokbuget N, Basara N, Baumann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:3504-3511.
68. Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol* 2020;95:1466-1472.
69. Luskin MR, Ganetsky A, Landsburg DJ, et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174:332-334.
70. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:345-351.
71. Whitlock J, dalla Pozza L, Goldberg JM, et al. Nelarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide is active in first relapse of childhood T-acute lymphocytic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LL). *Blood* 2014;124:795.
72. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019;186:274-285.
73. Ofran Y, Ringelstein-Harlev S, Slouzkey I, et al. Daratumumab for eradication of minimal residual disease in high-risk advanced relapse of T-cell/CD19/CD22-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2020;34:293-295.
74. Ruhayel SD, Valvi S. Daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2020;68:e28829.
75. Cerrano M, Castella B, Lia G, et al. Immunomodulatory and clinical effects of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2020;191:e28-e32.
76. Mirgh S, Ahmed R, Agrawal N, et al. Will daratumumab be the next game changer in early thymic precursor-acute lymphoblastic leukemia? *Br J Haematol* 2019;187:e33-e35.
77. Bonda A, Punatar S, Gokarn A, et al. Daratumumab at the frontiers of post-transplant refractory T-acute lymphoblastic leukemia-a worthwhile strategy? *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1487-1489.
78. Rudnick SA, Cadman EC, Capizzi RL, Skeel RT, Bertino JR, McIntosh S. High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. *Cancer*. 1979;44:1189-1193.
79. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-753.
80. Liedtke M, Dunn T, Dinner S, et al. Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2014;38:1441-1445.
81. Richard-Carpentier G, Jabbour E, Short NJ, et al. Clinical experience with venetoclax combined with chemotherapy for relapsed or refractory T-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:212-218.
82. Parovichnikova E, Gavrilina O, Troitskaya V, et al. Venetoclax plus decitabine in the treatment of MRD-persistent and relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia. *European Hematology Association Congress 2020*;EP427.
83. Rubnitz J, Alexander TB, Laetsch TW, et al. Venetoclax and navitoclax in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts 2020*;Abstract #466.
84. Jain N, Stevenson KE, Winer ES, et al. A multicenter phase I study combining venetoclax with mini-hyper-CVD in older adults with untreated and relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019;134:3867.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

全身治疗原则^a

≥65岁或有严重合并症的成人患者的治疗

- 尽管治疗相关的发病率和死亡率较高，但 ≥65 岁^z 的成人患者仍可受益于治疗。
- 在决定治疗强度时，应仔细评估合并症情况、一般情况、参与日常生活活动能力（ADLs）以及工具性日常生活活动能力（IADLs）是很重要的。
- ▶ 关于帮助优化评估和管理 65 岁及以上癌症患者的工具，[请参见老年肿瘤 NCCN Guidelines。](#)
- 可允许减少培门冬酶（1000 IU/m²）、蒽环类药物（50%剂量）和/或其他骨髓抑制剂的剂量。
- 将治疗方案分为低、中或高强度主要基于两个因素：1）细胞毒性药物的骨髓抑制是否存在；（2）所含药物的相对剂量强度。
- 所有方案应包括中枢神经系统预防、抗菌预防和生长因子支持。
- 对于合适的达到缓解的患者，自体或减低强度的异基因干细胞移植（SCT）或许是适宜的。

Ph- ALL 的治疗方案^f

- 低强度：
 - ▶ 长春新碱+泼尼松¹
 - ▶ 泼尼松、长春新碱、甲氨蝶呤和 6-MP（POMP）²
- 中强度
 - ▶ GMALL: 盐酸伊达比星+地塞米松+长春新碱+环磷酰胺+阿糖胞苷±利妥昔单抗³
 - ▶ 基于 PETHEMA 的方案⁴
 - ◇ ALLOLD07 方案：长春新碱，地塞米松，盐酸伊达比星，环磷酰胺，阿糖胞苷，甲氨蝶呤，左旋门冬酰胺酶
 - ▶ GRAALL：多柔比星+长春新碱+地塞米松+阿糖胞苷+环磷酰胺⁵
 - ▶ 改良 DFCI 91-01 方案：地塞米松、多柔比星、长春新碱，甲氨蝶呤、阿糖胞苷、左旋门冬酰胺酶和鞘注化疗⁶
 - ▶ 对于 B-ALL 奥加伊妥珠单抗+mini-hyperCVD（环磷酰胺、地塞米松、长春新碱、甲氨蝶呤、阿糖胞苷）⁷
- 高强度
 - ▶ Hyper-CVAD⁸ 阿糖胞苷剂量减少至 1g/m²
 - ▶ CALBB 9111⁹（环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松和培门冬酶）
- 贝林妥欧单抗^{aa}

维持方案：

- 每周甲氨蝶呤+每日 6-MP^{l,m} + 每月长春新碱/泼尼松冲击治疗（维持时间按方案）
- 贝林妥欧单抗与 POMP 交替使用^{l,m,bb}

Ph- ALL 的治疗方案^f

- 低强度
 - ▶ TKI^h ± 表柔比星¹⁰⁻¹⁴
 - ▶ TKI^h + 长春新碱 + 地塞米松¹⁵⁻¹⁷
 - ▶ TKI^{h,j}
- 中强度
 - ▶ EW ALL：TKI^h 联合多药化疗（长春新碱，地塞米松，甲氨蝶呤，阿糖胞苷，培门冬酶）¹⁸
 - ▶ CALGB 10701: TKI^h + 多药化疗（地塞米松，长春新碱，柔红霉素，甲氨蝶呤，依托泊苷，阿糖胞苷）¹⁹
- 高强度^{20,21}
 - ▶ TKI^h + Hyper-CVAD，阿糖胞苷剂量减少至 1g/m²
 - ▶ 贝林妥欧单抗 ± TKI^{h,cc}（[参见 ALL-3](#)）

维持方案：

- 将 TKI^h 加入维持治疗方案中；最佳持续时间未知。
- 每月长春新碱/泼尼松冲击治疗（2-3 年）。如可耐受，可加用每周甲氨蝶呤+每日 6-MP（6-MP）。^{l,m}

[参见 ALL-D 9A 的脚注](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均属 2A 类。
临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

脚注

- ^a 有关免疫靶向治疗的感染风险、监测和预防建议，[请参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines 中的 INF-A。](#)
- ^f 对于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶、ERW 或 ERW-RYWN 过敏的患者，可选用多药化疗方案中的一部分进行替代，以完成整个治疗过程。
- ^h TKI 选择包括（按英文字母排序）：博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼或帕纳替尼。并非所有的 TKI 都已经在每个具体方案中被直接研究。此外，专家组注意到，博舒替尼在 pH + ALL 中的数据有限。使用特定的 TKI 应考虑到正在/先前使用的 TKI 耐药和疾病相关特征。关于禁忌用药的突变，[请参见 ALL-D 3/10。](#)
- ^j TKI 单药治疗作为诱导化疗很少有效，但对于那些不适合附加治疗的患者，它可以用来巩固/维持治疗。
- ^l 对于接受 6-MP 治疗的患者，特别是在开始 6-MP 治疗后出现严重中性粒细胞减少症的患者中，应考虑检测 *TPMT* 基因多态性。尤其是对东亚血统的患者，*TPMT* 和 *NUDT15* 的变异状态应进行检测。Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-1105.
- ^m 维持治疗中抗代谢药物的剂量变化应与所选治疗方案一致。在确定存在骨髓抑制和/或肝脏毒性时，或许有必要减低剂量/停药。
- ^z 年龄并不适合作为治疗强度的替代指标。应根据患者的个人情况进行评估，包括以下因素：末梢器官储备、末梢器官功能障碍和一般状态。
- ^{aa} 如果用奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导或是患者禁忌使用多药化疗，贝林妥欧单抗可用于 MRD 阴性/未发现患者的巩固治疗，也可用于持续/增高的 MRD 患者的巩固治疗。
- ^{bb} 用于奥加伊妥珠单抗 + mini-hyper CVD 诱导患者的维持治疗。
- ^{cc} 用于不耐受多药化疗的 MRD 阴性患者的巩固治疗，这些患者不是多药化疗的候选人，也可用于 MRD 持续存在/增长的患者的巩固治疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

ALL-D
9A

**全身治疗原则 - ≥65岁或严重并发症的成人ALL患者治疗****参考文献**

- Hardisty RM, McElwain TJ, Darby CW. Vincristine and prednisone for the induction of remissions in acute childhood leukaemia. *Br Med J* 1969;2:662-665.
- Berry DH, Pullen J, George S, et al. Comparison of prednisolone, vincristine, methotrexate, and 6-mercaptopurine vs. vincristine and prednisone induction therapy in childhood acute leukemia. *Cancer* 1975;36:98-102.
- Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) : results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL) . *Blood* 2012;120:1493.
- Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. PETHEMA group: Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit patients with acute lymphoblastic leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res* 2016;41:12-20.
- Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica* 2011;96:245-252.
- Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol* 2013;163:458-464.
- Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome- negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:240-248.
- O'Brien S, Thomas DA, Ravand F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;113:2097-2101.
- Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized control trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB 9111. *Blood* 1998;92:1556-1564.
- Ottmann OG, Wassmann B, Pfeiffer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Ph-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007;109:2068-2076.
- Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6521-6528.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Papayannidis C, Fazi P, Piciocchi A, et al. Treating Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the elderly: the sequence of two tyrosine kinase inhibitors (TKI) (nilotinib and imatinib) does not prevent mutations and relapse. *Blood* 2012;120:Abstract 2601.
- Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First report of the GIMEMA LAL 1811 prospective study of the combination of steroids with帕纳替尼 as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;139:99.
- Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128:774-782.
- Rousselot P, Coude MM, Hugué F, et al. Dasatinib and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia Positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 666.
- Rea D, Legros L, Raffoux E, et al. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20:400-403.
- Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela JM, et al. Nilotinib (Tasigna®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment of elderly patients with BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: Final results of a prospective multicenter trial (EWALL-PH02) . *Blood* 2018;132:Abstract 31.
- Wieduwilt MJ, Jones BA, Schiller GJ, et al. A phase II study of pegylated asparaginase, cyclophosphamide, rituximab, and dasatinib added to the UCSF 8707 (linker 4-drug) regimen with liposomal cytarabine CNS prophylaxis for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL) : University of California Hematologic Malignancies Consortium Study (UCHMC) 1401. *Blood* 2018;132:4018.
- Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:2070-2077.
- Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547-1555.

注: 除非另有说明, 否则所有建议均属2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



疗效评估

血液和骨髓疗效标准¹⁻³：

- 完全缓解（CR）
 - ▶ 无外周血原始细胞或髓外疾病；
 - ◇ 无淋巴结肿大、脾大、皮肤/牙龈浸润/睾丸肿大/CNS 受累；
 - ▶ 三系造血恢复（TLH）且原始细胞 < 5%；
 - ▶ 中性粒细胞绝对计数（ANC）> 1000/mL；
 - ▶ 血小板 > 100,000/mL
- 完全缓解伴部分造血恢复（CRh）
 - ▶ 满足 CR 的所有标准，除了外周血计数部分恢复（血小板 > 50,000/mL 且 ANC > 500/mL）
- 完全缓解伴不完全造血恢复（CRi）
 - ▶ 满足 CR 的所有标准，但血小板计数或 ANC 未恢复（血小板 < 100,000/mL 且 ANC ≥ 1000/mL，或是血小板 ≥ 100,000/mL 且 ANC < 1000/mL）
- 形态学无白血病状态（MLFS）：
 - ▶ 原始细胞 < 5% 且无明显髓外白血病
 - ▶ ANC < 500/mL 且血小板 < 50/mL
 - ▶ 骨髓细胞含量 ≥ 10% 且从骨穿针吸出的标本中至少可计数 200 个细胞
- 再生障碍性骨髓^a
 - ▶ 满足 MLFS 所有标准，但骨髓细胞含量 < 10% 且/或从骨穿针吸出的标本中可计数 < 200 个细胞
- 总缓解率（ORR = CR + CRh + CRi）

注：MRD 评估不包括于形态学评估，但应当完善（[参见 ALL-F](#)）

- 难治性疾病
 - ▶ 诱导结束未达 CR

- 疾病进展（PD）
 - ▶ 外周血出现原始细胞，或外周血/骨髓原始细胞绝对计数增加至少 25%，或出现髓外疾病。
- 疾病复发
 - ▶ CR 后外周血或骨髓再次出现原始细胞（> 5%）或任一部位出现髓外病变。

CNS 疗效标准：

- CNS 缓解：诊断时为 CNS-2 或 CNS-3 的患者达到 CNS-1（[参见 ALL-B](#)）。
- CNS 复发：新出现的 CNS-3 或无其他原因下的 CNS 白血病征象如面神经麻痹、脑/眼受累，或下丘脑综合征。

淋巴瘤性髓外病变疗效标准（[参见 ALL-E2-2](#)）

2 Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood 2021 Jun 30;blood.2021012328.

3 Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 2021;398:491-502.

^a 此状态不一定提示最终治疗有效。

¹ Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? Blood Rev 2018;32:416-425.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



疗效评估

淋巴瘤性髓外病灶的疗效标准：

- 如果怀疑和/或 CT 证实淋巴结累及，应完善颈/胸/腹/盆增强 CT 和/或 PET/CT 以评估髓外病灶的疗效。
- CR: CT 提示淋巴瘤肿大完全消失，对于先前 PET 阳性的患者，只要 PET 阴性，治疗后任何大小的残余肿块都被视为 CR。
- PR: 纵隔肿块的最大垂直直径 (SPD) 之和减少 >50%。对于先前PET扫描阳性的患者，治疗后PET提示至少在一个既往受累部位呈阳性。
- PD: 纵隔肿块的 SPD 增加 >25%。对于先前 PET 阳性的患者，治疗后 PET 提示至少仍有一个受累部位呈阳性。
- 未缓解 (NR) : 未能达到 PR 或 PD。
- 复发: 达到 CR 后纵隔肿块再次出现。对于先前 PET 阳性的患者，治疗后 PET 提示至少存在一个受累部位呈阳性。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。



微小/可测量残留病灶评估

- MRD 是指存在低于常规形态学方法或标准免疫表型检测阈值的白血病细胞。
- MRD 定量是 ALL 序贯治疗过程中患者评估的一个重要组成部分。
- 对 ALL 患儿和成人患者的研究表明，缓解期 MRD 的存在与复发风险以及诱导和巩固治疗后 MRD 测量的预后意义密切相关。
- 如果可行的话，MRD 评估的首选样本是初始抽吸的小体积（最多 3 mL）骨髓液。
- 如果当地没有经过验证的具有适当灵敏度（至少 10^{-4} ）的 MRD 评估技术，则可进行市售检测。
- MRD 定量最常用的方法包括特别设计用于检测低频异常 MRD 免疫表型的流式细胞术方法、^{2,3}实时定量聚合酶链反应（RQ-PCR）方法（如克隆性 Ig 重排、TCR 重排）、逆转录酶定量 PCR（RT-qPCR）方法（如 BCR/ABL1 基因）以及基于 NGS 检测融合基因或克隆性 Ig、TCR 基因重排（不需要患者特异性引物序列）的方法。
- 高灵敏度流式细胞术结合已验证的分析方案或 PCR 方法可定量白血病细胞的灵敏度阈值为 1×10^{-4} （0.01%）骨髓单个核细胞（MNCs）。^{2,3}NGS 和一些 PCR 方法可检测白血病细胞的灵敏度阈值为 1×10^{-6} （0.0001%）MNCs。^{4,5}这些定量 MRD $> 1 \times 10^{-4}$ 方法之间的一致率通常很高，不推荐灵敏度阈值未达到 1×10^{-4} 或更低的方法。
- 如果患者接受了免疫治疗（如单克隆抗体、双特异性抗体或 CAR-T 细胞）或 HCT，请通知进行基于流式细胞术的 MRD 检测实验室，因为这些治疗会影响结果的解释。此类检测应在该临床环境中具有 MRD 检测经验的实验室中进行。
- MRD 评估的时机：
 - ▶ 初始诱导结束时。
 - ▶ 巩固治疗结束时
 - ▶ 其它时间点应根据所用方案确定。
 - ▶ 分子学复发或持续低水平疾病负荷患者可增加连续监测频率。
 - ▶ 对于某些技术，需要基线样本（即治疗前）来表征白血病克隆，以便后续的 MRD 评估。

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

参考文献



参考文献

- 1 Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult lymphoblastic leukemia. JAMA Oncol 2017;3:e170580.
- 2 Gaipa G, Cazzaniga G, Valsecchi MG, et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2012;97:1582-1593.
- 3 Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013;27:635-641.
- 4 Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia 2010;24:521-535.
- 5 Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:7-12.

注：除非另有说明，否则所有建议均属2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗是在临床试验。特别鼓励参与临床试验。

**NCCN 对证据和共识的分类**

1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
特定情况适用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。



讨论

本讨论对应NCCN急性淋巴细胞白血病指南。

最后更新日期：2022年1月7日

目录

概述.....	MS-2	成人 Ph 阳性 ALL 患者的初始治疗.....	MS-14
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2	复发性 Ph 阳性 ALL 患者的治疗	MS-17
诊断.....	MS-3	Ph 阳性 ALL 的 NCCN 建议	MS-19
临床表现与诊断	MS-3	Ph 阴性 ALL的管理.....	MS-21
免疫表型.....	MS-3	AYA Ph 阴性 ALL 患者的初始治疗.....	MS-21
细胞遗传学和分子亚型.....	MS-5	成人 Ph 阴性 ALL 患者的初始治疗.....	MS-26
表1：ALL常见的染色体和分子异常.....	MS-5	复发性 Ph 阴性 ALL患者的治疗.....	MS-29
检查	MS-6	Ph 阴性 ALL的 NCCN 建议	MS-34
预后因素和危险分层	MS-7	淋巴瘤细胞性淋巴瘤的治疗	MS-36
AYA-ALL患者的预后因素.....	MS-7	髓外病灶的评估和治疗.....	MS-36
成人ALL 患者的预后因素	MS-8	ALL 的 CNS 受累	MS-36
NCCN 对 ALL患者风险评估的建议.....	MS-9	髓外病灶评估和治疗的 NCCN 建议	MS-37
ALL 的治疗阶段概述.....	MS-9	疗效评价和监测.....	MS-37
诱导期.....	MS-9	疗效标准	MS-48
中枢神经系统预防和治疗	MS-10	监测	MS-48
巩固治疗	MS-10	微小残留病（MRD）评价的作用.....	MS-38
造血干细胞移植	MS-10	儿童 ALL 患者的 MRD 评估	MS-38
维持治疗	MS-10	成人 ALL 患者的 MRD 评估	MS-41
靶向药物	MS-11	NCCN 对 MRD 评估的建议	MS-42
Ph 阳性 ALL 的管理.....	MS-11	对 ALL 患者的支持性治疗	MS-43
AYA Ph 阳性 ALL 患者的初始治疗.....	MS-11	NCCN对支持性治疗的建议	MS-43
		参考文献	MS-46



概述

急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的 NCCN 肿瘤临床实践指南 (NCCN Guidelines®) 由多学科的 ALL 专家开会制订, 目的是根据现有的证据提供标准的治疗推荐。NCCN Guidelines和下列讨论集中于 ALL 免疫表型分类和细胞遗传学/分子学亚型、按危险度进行治疗的风险度评价和分层、Ph 阳性和 Ph 阴性的青少年和年轻人 (AYA) 及成年 ALL 患者的治疗策略, 以及支持治疗。由于 ALL 治疗方案的复杂性, 并且需要支持治疗措施, NCCN ALL 专家组推荐, 患者应在有处理 ALL 经验的癌症专科中心治疗。

ALL 是一种异质性血液系统疾病, 以骨髓、外周血和其他器官中未成熟淋巴细胞增殖为特征。¹ 在美国按年龄调整的发病率为每年每 100,000 人中有 1.8 人发病,² 2021 年估计有 5,690 个新发病例和 1,580 例死亡。³ ALL 的平均诊断年龄为 17 岁, 53.5% 的患者诊断时 < 20 岁。² 而 29.6% 的患者诊断时在 45 岁或以上, 只有大约 13.7% 的患者诊断时在 65 岁或以上。² ALL 占儿童急性白血病的 75% 至 80%, 是儿童白血病中最常见的类型; 相反, ALL 约只占有成人白血病的 20%。^{1, 4}

发生 ALL 的危险因素包括年龄较大 (> 70 岁), 接触化疗或放疗, 以及遗传性疾病, 特别是唐氏综合症。^{5,6} 虽然很罕见, 但其他遗传性疾病也被归类为 ALL 的危险因素, 包括利-弗劳梅尼综合征,⁷ 神经纤维瘤病,⁸ 克兰费尔特综合征,⁹⁻¹¹ 范可尼贫血,^{12, 13} 施瓦赫曼-戴蒙德综合征,^{14, 15} 布卢姆综合征,¹⁶ 和共济失调毛细血管扩张症。¹⁷

在过去的几十年里, ALL 患者的治愈率和生存结果得到了戏剧性的改善, 主要是在儿童 ALL 中。¹⁸ 这种改善主要归功于: 对该疾病的分子遗传学和发病机制的深入理解, 微小残留病灶 (MRD) 检测的纳入, 按危险度调整的治疗, 新的靶向药物的出现, 以及异基因造血干细胞移植 (HCT) 的应用。

SEER 数据库的分析显示, 儿童和 AYA 患者的生存率有所提高, 5 年总生存率 (OS) 分别为 89% 和 61%。^{18, 19} 然而, 成年患者的生存率仍然很低, 大约为 20% 至 40%。²⁰⁻²² 老年患者的存活率尤其低, 约为 20%。^{21, 23, 24} 虽然准确的 OS 百分比会因如何定义儿童、AYA 和成人患者的年龄范围而有所不同, 但趋势还是很明显的, OS 随着年龄的增加而大幅下降。²¹ 但小于 1 岁的婴儿是例外, 在过去 30 年里, 这个年龄段的婴儿存活率没有任何改善。这一人群的 5 年生存率为 55.8%¹⁸ (见 *细胞遗传学和分子亚型*)。与儿童相比, AYA 患者的治愈率仍不理想, 尽管随着儿童治疗方案的采用, 治愈率有了很大的提高。²⁵ AYA 患者是一类独特的群体, 因为这些患者可以根据当地的收治方式和医疗机构的做法而接受基于儿童或成人方案的治疗。有利的细胞遗传学亚型如 *ETV6-RUNX1 ALL* 和高二倍体, 在 AYA 患者中比儿童较少出现, 而 *BCR-ABL* (Ph 阳性 ALL) 等高危亚组的 ALL 或 Ph 样 ALL²⁶ 的发生率则在 AYA 患者中更高。

文献检索标准和指南更新方法

在更新《急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines》之前, 我们对 PubMed 数据库进行了电子检索, 以获取自上次指南更新以来在该领域发表的主要文献, 使用的搜索词如下: 急性淋巴细胞白血病、B 细胞急性淋巴细胞贫血和 T 细胞急性淋巴细胞贫血。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源库, 并且其索引了同行评审的生物医学文献。²⁷

通过选择以英语发表的人类研究, 缩小了搜索结果。结果仅限于以下文章类型。临床试验 II; 临床试验 III; 临床试验 IV; 指南; Meta 分析; 多中心研究; 随机对照试验; 系统回顾; 和验证研究。纳入的 PubMed 关键文章数据以及其他来源的文章均与指南相关, 并在指南更新期间被小组讨论过, 且这些数据已被纳入本版本的讨论部分。缺乏高水平证据的建议是基于小组对低水平证据和专家意见的审查。NCCN Guidelines的发展和更新的完整细节可见 www.NCCN.org。

诊断

临床表现和诊断

ALL 的临床表现通常没有特异性, 包括疲乏或倦怠、全身症状(发热、盗汗、体重下降)、呼吸困难、头晕、感染和容易瘀伤或出血。^{1, 28} 四肢或关节疼痛可能是儿童 ALL 的唯一症状。¹ 体格检查发现淋巴结肿大、脾大和/或肝大可见于大约 20% 的患者。胃肠道受累所致的腹部肿块, 或颅神经受累所致的下颚麻木更提示是成熟 B 细胞 ALL (B-ALL)。^{1, 28}

诊断 ALL 通常需要通过血液病理学检查骨髓抽吸物和活检材料, 证实骨髓原始淋巴细胞 $\geq 20\%$ 。如果有大量的循环疾病, 可以用外周血代替骨髓,^{29, 30} NCCN ALL 小组建议诊断标准可为每微升 $\geq 1,000$ 个循环淋巴母细胞。2008 年 WHO 分类将 ALL 和淋巴母细胞性淋巴瘤列为同一种类型, 区别只在于疾病的原发部位不一样。^{31, 32} 当疾病表现为肿块性病变更主要累及淋巴结或结外部位、无或微小累及血液或骨髓时(通常是指骨髓原始淋巴细胞 $< 20\%$), 该病例符合淋巴母细胞性淋巴瘤的诊断。^{31, 32} 淋巴母细胞性淋巴瘤以前被归入非霍奇金淋巴瘤, 与暴露于辐射或杀虫剂以及先天或后天免疫抑制有关。然而, 根据形态学、遗传学和免疫表型的特征, 淋巴母细胞性淋巴瘤与 ALL 是无法区分的。与传统淋巴瘤治疗方案相比, 淋巴母细胞淋巴瘤患者通常更能从 ALL 样治疗方案中获益, 当然应当在具有相关治疗经验的医疗中心进行治疗。(见 *淋巴母细胞性淋巴瘤的管理*)。

血液病理学评价应包括对 Wright-Giemsa 染色的涂片以及苏木精-伊红 (H&E) 染色的钻取活检和凝块切片进行形态学检查肿瘤性淋巴细胞、流式细胞术全套免疫表型(见 *免疫表型部分*) 和评价细胞遗传学或分子学异常, 以方便随后的 MRD 分析。

鉴别出特异性的重现性遗传学异常, 对于评估疾病、优化危险度分层和制订治疗计划都很重要(见 *细胞遗传学和分子学亚型*)。伴重现性遗传学异常的 B-ALL 亚型包括: 高二倍体(51-65 条染色体); 亚二倍体(< 44 条染色体); t(9;22) (q34;q11.2), BCR-ABL1; t(4;11) 和其他 KMT2A 重排, t(v;11q23); t(12;21) (p13;q22), ETV6-RUNX1; t(1;19) (q23;p13.3), TCF3-PBX1; 和 t(5;14)

(q31;q32), IL3-IGH。³³ 在 2016 年 WHO 分类更新期间, B-ALL 分类中加入了两个新的临时类别: 涉及酪氨酸激酶或细胞因子受体易位的 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤 (BCR-ABL1 样 ALL 或 Ph 样 ALL)³⁴⁻³⁶ 和 21 号染色体区内扩增的 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤 (iAMP21)。^{34, 37} T 细胞 ALL (T-ALL) 中还增加了两个新的临时类别: 早期 T 细胞前体 (ETP) 淋巴细胞白血病和自然杀伤 (NK) 细胞淋巴细胞白血病/淋巴瘤。³⁴ Ph 样 ALL、B-ALL 伴有 *iAMP21* 和 ETP T-ALL 亚型不再被视为个体。

应使用 G 带中期染色体(传统的细胞遗传学), 以及包括能够检测遗传学异常的探针的间期荧光原位杂交 (FISH) 进行核型分析以评价重现性遗传学异常, 和/或反转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测, 使用定性或定量的方法, 测量 BCR-ABL1 在 B 细胞 ALL 中的转录本大小(即 p190 与 p210)。如果样本是 BCR-ABL1/Ph 阴性或 Ph 样 ALL, 建议通过二代测序 (NGS) 全面检测与 Ph 样 ALL 相关的其他基因融合和致病突变。在非整倍体或核型失败的情况下, 额外的评估可能包括染色体微阵列 (CMA)/阵列比较基因组杂交 (aCGH)。t(12;21) (p13;q22) 在核型上通常是隐性的, 需要 FISH 或 PCR 来鉴定。

免疫表型

ALL 免疫表型分类涉及使用流式细胞术确定淋巴细胞上的细胞表面抗原。根据免疫表型, ALL 大致可分为三个不同组, 包括前 B 细胞 ALL、成熟 B 细



胞 ALL 和 T 细胞 ALL。^{1, 38} 儿童患者中 B - ALL 大约占 88% ;³⁹ 成年患者中 B - ALL 亚型大约占 75% (包括成熟 B - ALL 占成人 ALL 的 5%) , 而其余 25% 为 T 细胞 ALL。^{39, 40} 在 B 细胞系中, 由于不同的 B 细胞成熟阶段而出现不同的细胞表面标记, 其中包括早期前体 B 细胞 (早期前 B 细胞)、前 B 细胞和成熟 B 细胞 ALL。早期前体 B - ALL 的特征是出现末端脱氧核苷酸转移酶 (TdT)、表达 CD19 /CD22 /CD79a、CD10 (以前称为 *普通 ALL 抗原*) 或表面免疫球蛋白阴性。CD10 阴性与 *KMT2A* 重排和预后不良相关。^{41, 42} 前 B - ALL 以出现胞浆免疫球蛋白和 CD10 /CD19 /CD22 /CD79a 表达为特征,^{1, 28, 31, 40} 由于诊断时有 CD10 的表达, 以前被称为普通 B-ALL。成熟 B - ALL 表现为表面免疫球蛋白和克隆性 lambda 或 kappa 轻链阳性, 而 TdT 阴性。¹ CD20 阳性的定义并不明确, 尽管大多数研究认为 ≥20% 为 CD20 阳性。⁴³ 此外, CD20 表达于大约 50% 的成人 B 细胞 ALL, 成熟 B - ALL 患者中的比例更高 (>80%)。^{43, 44}

T - ALL 除了表达 CD1a/CD2/CD5/CD7 (不同程度表达这些标记物) 和 TdT, 通常还表达胞浆 CD3 (T 细胞系原始细胞) 或细胞表面 CD3 (成熟 T 细胞)。^{1, 28, 32} 此外, CD52 可表达于大约 30%-50% 的成人 T 细胞 ALL。¹ 德国成人 ALL 多中心研究组 (GMALL) 06/99 研究和 GMALL 07/03 研究的综合数据显示, T - ALL 分为三个亚组: 皮质/胸腺 (56%), 髓质/成熟 (21%), 和早期 (23%) T 细胞 ALL。³⁸ 早期 T - ALL 又分为 ETP ALL 和早期未成熟 T 细胞 ALL。早期未成熟的 T - ALL 包括 T 祖细胞 ALL (pro-T-ALL) 和前 T 细胞 ALL (pre-T-ALL)。

ETP ALL 是 T - ALL 的一个独特的生物亚型, 占小儿 T - ALL 的 12% (约占 ALL 的 2%), 即使采用现代的治疗方案, 临床预后仍差。该亚型的特点是缺乏 CD1a/CD8, 弱表达 CD5 (<75% 阳性原始淋巴细胞), 且至少 25% 的原始淋巴细胞上存在 ≥1 种髓系或干细胞标记 (CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b 或 CD65)。⁴⁵ 在一项对 239 名 T 细胞 ALL 患者的

研究中, 通过采用基因表达分析、流式细胞术和单核苷酸多态性阵列分析来确诊 ETP-ALL 患者。⁴⁵ ETP-ALL 患者的 10 年 OS 为 19% (95%CI, 0%-92%), 而非 ETP-ALL 患者的 10 年 OS 为 84% (95%CI, 72%-96%)。ETP-ALL 患者的 10 年无事件生存率 (EFS) 同样很低, 10 年 EFS 为 22% (95%CI, 5%-49%), 而非 ETP-ALL 患者的 10 年 EFS 为 69% (95%CI, 53%-84%)。缓解失败和复发在 ETP-ALL 患者中明显较高 ($P < .0001$)。⁴⁵

Zhang 等人⁴⁶的一项关键研究发现, 在细胞因子受体和RAS信号通路中, 包括 *NRAS*、*KRAS*、*FLT3*、*IL7R*、*JAK3*、*JAK1*、*SH2B3* 和 *BRAF* 的激活性突变频率很高。此外, 还检测到编码造血发育转录因子基因的失活突变, 包括 *GATA3*、*ETV6*、*RUNX1*、*IKZF1* 和 *EP300*。这些突变在髓系肿瘤中比在其他 ALL 亚型中更为常见, 这表明髓系相关治疗方案和靶向治疗可能是 ETP ALL 亚型更好的治疗选择。这些数据表明, ETP ALL 需要除标准强化化疗外的替代治疗。由于 ETP-ALL 的特性, 在第一次缓解期进行清髓后造血干细胞移植可能是一种选择。这种方案先前对 T-ALL 和早期反应差的患者疗效显著。⁴⁷

与 ALL 相关的血液恶性肿瘤包括谱系不清的急性白血病, 比如混合表型急性白血病 (MPAL)。MPAL 包括双系列白血病, 其存在两种明显不同的原始淋巴细胞群, 其中一种符合急性髓细胞白血病标准。MPAL 的另一种类型是双表型, 其单一的原始淋巴细胞群表达 B 细胞或 T - ALL 标记, 还共表达髓系或单核细胞标记。需注意的是, ALL 中可表达髓系相关标记如 CD13 和 CD33, 且存在这些标记并不能除外 ALL 的诊断。^{31, 32} 混合系白血病的诊断应遵循 2008 年 WHO 肿瘤分类中提出的标准, 该标准在 2016 年的更新中并无改变。³⁴ 初始免疫分型抗体谱应足以确定白血病相关表型, 可包含非系谱抗原表达; 这些对于分类很有用, 特别是对于 MPAL。

细胞遗传学和分子学亚型

重现性染色体和分子学异常是成人和儿童 ALL 亚型的特征 (表 1), 并且常常提供了用于危险度分层和治疗决策的预后信息。某些亚型在成人和儿童 ALL 的频率不同, 这部分解释了患者群体不同的临床结果。儿童 ALL 中, 最常见的染色体异常是 B - ALL 中的高二倍体 (> 50 条染色体; 25% 病例), 而成人 ALL 患者群体中的高二倍体为 7%。^{39, 48} 染色体易位 t (12;21) 所致的 *ETV6-RUNX1* 亚型 (也见于 B 细胞系) 也是儿童 ALL 最常发生的亚型 (22%), 而成人仅有 2%。³⁹ 高二倍体和 *ETV6-RUNX1* 亚型的 ALL 预后良好。⁴⁸⁻⁵⁰ 预后不良的 Ph 阳性 ALL, 在儿童 ALL 中相对不常见 (3%), 而这种异常是成人最常见的亚型 (25%)。³⁹ Ph 阳性 ALL 的频率随着年龄的增加而增加 (比如, 在 15-39 岁患者中占 10%; 40-49 岁患者中占 25%; > 50 岁的患者为 20%-40%)。而且, 更年幼的 Ph 阳性 ALL 儿童 (1-9 岁) 的预后比该亚型的青少年更好。⁵⁴

表 1: ALL 常见的染色体和分子异常

细胞遗传学	基因	成人中的频率	儿童中的频率
高二倍体 (>50 条染色体)	---	7%	25%
亚二倍体 (<44 条染色体)	---	2%	1%
t (9;22) (q34;q11) :Ph 染色体 (Ph)	<i>BCR-ABL1</i>	25%	2%-4%
t (12;21) (p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	2%	22%
t (v;11q23) [如, t (4;11) and others], t (11;19)	<i>KMT2A</i> 重排	10%	8%
t (1;19) (q23;p13)	<i>TCF3-PBX1</i> (<i>E2A-PBX1</i>)	3%	6%
t (5;14) (q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	<1%	<1%
t (8;14), t (2;8), t (8;22)	<i>c-MYC</i>	4%	2%
t (1;14) (p32;q11)	<i>TAL-1^a</i>	12%	7%

t (10;14) (q24;q11)	<i>HOX11(TLX1)</i> ^a	8%	1%
t (5;14) (q35;q32)	<i>HOX11L2^a</i>	1%	3%
t (11;14) (q11) [如, (p13;q11), (p15;q11)]	<i>TCRα</i> and <i>TCRδ</i>	20%-25%	10%-20%
<i>BCR-ABL1</i> -like/Ph-like	多种 ^b	10%-30%	15%
B-ALL with <i>iAMP21</i>	<i>RUNX1</i>	--	2%
ETP	多种 ^b	2%	2%
Ikaros	<i>IKZF1</i>	25%-35%	12%-17%

^a只在 T - ALL 中观察到的异常; 其它则完全或主要见于 B 细胞 ALL。^b更多细节见正文。

BCR-ABL1 样或 Ph 样 ALL 是 B - ALL 的一个亚组, 与不良预后相关。^{35,36} 一项使用基因表达特征将儿童 ALL 患者划分亚型的研究中, *BCR-ABL1* 样 ALL 组的 5 年无病生存期 (DFS) 估计为 60%。³⁶ 在成人 *BCR-ABL1* 样 ALL 患者中, 与非 *BCR-ABL1* 样 ALL 患者 (49.3%; 95% CI, 42.8%-56.2%) 相比, 5 年 EFS 显著降低 (22.5%; 95% CI, 14.9%-29.3%)。³⁶ 虽然这个亚组是 Ph 阴性的, 但与 Ph 阳性的 ALL 亚组有相似的基因谱, 包括 *IKZF1* 基因的突变。⁵⁵ 在基因组上, 这种亚型通常与基因融合和突变相关, 这些突变激活酪氨酸激酶途径作为常见的转化机制。这些基因融合和突变包括 *ABL1*、*ABL2*、*CRLF2*、*CSF1R*、*EPOR*、*JAK1*、*JAK2*、*JAK3*、*TYK2*、*PDGFRβ*、*PDGFRα*、*FGFR*、*EBF1*、*FLT3*、*IL7R*、*NTRK3*、*PTL2B* 和 *SH2B3* 基因。^{35, 55-59} 一项基因组分析研究发现, 在 91% 的 Ph 样 ALL 病例中存在激酶激活的变化,⁵⁶ 这表明 *ABL* 类的酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 或其他靶向治疗有可能显著改善该亚组患者的预后。

60

带有 *iAMP21* 的 B-ALL 的特征是 21 号染色体的一部分进行扩增，可用 RUNX1 基因的探针进行 FISH 检测。^{61, 62} 在大约 2% 的儿童 ALL 患者中，B-ALL 伴 *iAMP21* 的预后较差。^{61, 62} 患有 *iAMP21* 的儿童通常年龄较大，中位年龄为 9 岁，并且血小板和白细胞 (WBC) 计数低。⁶³

其他细胞遗传学和分子亚型与 ALL 预后相关。 *KMT2A* 基因易位相关的亚型 [特别是 t (4;11) 易位病例] 虽然不常见，但预后很差。^{25, 44} 亚二倍体（也可定义为 DNA 指数低于规定的阈值或其他明确的亚二倍体克隆的证据）只见于 1%-2% 的病例，预后也很差。^{25, 64} 低亚二倍体（30-39 条染色体）/近三倍体（60-68 条染色体）和复杂核型（≥5 条染色体异常）也与预后不良有关，发生的频率随着年龄而增加（15-29 岁患者为 1%-3%；30-59 岁患者为 3%-6%；> 60 岁患者为 5%-11%）。⁴⁹ 值得注意的是，低亚二倍体与 TP53 的高频改变相关。^{65, 66} 此外，需要将亚二倍体克隆倍增而产生的隐性亚二倍体与真正的超二倍体区分开来，以选择适当的处理方法。⁶⁷

在 B - ALL 中，Ikaros 基因 (*IKZF1*) 的突变与预后差和复发率高有关。⁶⁸ *IKZF1* 突变见于约 15% 至 20% 的儿童 B - ALL，^{69, 70} 在 BCR-ABL 阳性的患儿中发生率更高，超过 75%。^{55, 70, 71} 而 *IKZF1* 突变在成人 B 细胞 ALL 患者中的发生率约为 25%-35%，⁷²⁻⁷⁵ BCR-ABL 阳性的成人患者中发生率约为 65%。^{76, 77} 一项儿童前体 B 细胞 ALL 的研究发现，约 40% 的患者同时伴有 *BCR-ABL1* 和 *IKZF1* 基因突变。⁷⁸ 其中任何一种突变的存在都预示着预后不良，且是独立的危险因素。⁷⁹ 这两种突变都被认为是 B - ALL 强有力的独立危险因素，适用于广泛分层的 ALL，也包括中度 MRD 患者。

检查

ALL 患者的初始检查应包括整个病史和体格检查，同时行（适当的）实验室和影像学评价。实验室检查包括全血细胞计数 (CBC) 及血小板和分类、血液生化、DIC 全套（包括 D-二聚体、纤维蛋白原、凝血酶原时间和活化的部分凝血活酶时间），以及肿瘤溶解综合征 (TLS) 全套（包括血清 LDH、尿酸、血钾、血磷和血钙）。其他推荐的检查包括乙肝/丙肝、艾滋病毒和巨细胞病毒 (CMV) 抗体评估。女性患者应进行妊娠检查，所有男性患者应评价有无睾丸受累，包括有条件的阴囊超声检查；睾丸受累在 T - ALL 病例中特别常见。应向所有患者提供生育咨询和保留生育能力的选择。建议根据症状进行颈部、胸部、腹部和骨盆的 CT 扫描，如果怀疑有髓外受累，可以考虑进行 PET/CT 诊断和随访。

所有患者都应酌情评估机会性感染（[参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)）。此外，所有患者应考虑超声心动图或多普勒扫描 (MUGA)，因为蒽环类是几乎所有治疗方案的主要药物。有既往心脏病史、蒽环类使用史或有临床症状提示心功能不全的患者以及老年患者，评估心功能特别重要。应强烈考虑进行早期移植评估和寻找供体。

诊断时有主要神经症状或体征的患者，应行适当的影像学检查（如头颅 CT/MRI）以检测有无脑膜疾病、绿色瘤或中枢神经系统 (CNS) 出血。应在与所用治疗方案相一致的适当时机通过腰穿评价有无 CNS 受累。儿童型方案通常包括了在诊断时腰穿；然而，NCCN ALL 专家组建议首次腰椎穿刺应该根据初始诱导治疗计划的鞘内治疗时间进行，除非根据患者症状需要更早时间进行。（[参见髓外疾病评价和治疗 NCCN 建议](#)）。

应注意的是，指南中所包含的推荐代表的是最低检查要求，根据临床症状可能需要其它评估或检测。为了今后的研究目的（根据机构惯例或政策），应考虑购买细胞。

预后因素和危险度分层

很多疾病相关因素和患者特异性因素对 ALL 患者可能具有预后意义。特别是患者年龄、白细胞计数、免疫表型/细胞遗传学亚型和对诱导/巩固治疗的疗效, 已作为成人和儿童 ALL 患者确定危险度以及评估预后的重要因素。

AYA ALL 患者的预后因素

1993 年, 在 NCI 主办的一次国际会议上, 儿科肿瘤组 (POG) 和儿童癌症组 (CCG) 建立了一套共同的风险标准。⁸⁰ 在这个体系中, 指定了两个风险组: 标准风险和高风险。年龄 1 岁到 < 10 岁以及白细胞计数 < $50 \times 10^9 / L$ 的患者作为“标危组”, 而所有其它类型, 包括 T 细胞 ALL (不考虑年龄或白细胞计数), 都作为“高危组”。⁶⁴ 值得注意的是, 尽管该指南未提及, 但小于 1 岁的患者应被视为“极高危组”。^{81,82} 后来 POG 和 CCG 合并成立了儿童肿瘤组 (COG), 风险评估添加了更多的危险因素, 特别是在前 B 细胞 ALL, 以进一步完善治疗。具体来说, 在 B - ALL 中, “极高危组”是指具有下列任一特征的患者: t (9;22) 染色体易位 (如 Ph 阳性 ALL) 和/或存在 *BCR-ABL1* 融合蛋白; 亚二倍体 (< 44 条染色体)⁸³; *BCR-ABL1* 样或 Ph 样 ALL;⁸⁴ *iAMP21*;⁸² 或诱导治疗未达缓解。^{25, 64} *KMT2A* 重排和对诱导化疗反应不佳的患者也被重新归入该组。⁸⁵⁻⁸⁷ 而“较低危组”是指超倍体, 导致 *ETV6-RUNX1* 亚型的 t (12;21) 染色体易位⁸⁸ 或同时出现染色体 4 号、10 号和 17 号染色体三体。^{64, 89} 髓外疾病的存在和对治疗的早期反应也作为评估风险的因素。早期骨髓对治疗的反应是一个强有力的积极预后因素, 而诊断时存在髓外疾病则与较差的预后相关联。通过改进的风险评估, 将 B 细胞 ALL 分为四个风险类别, 分别为低风险、标准风险、高风险和极高风险, 占比分别为 27%、32%、27% 和 4%。⁶⁴

T - ALL 的风险分层比 B - ALL 更困难。虽然 T - ALL 本身被认为是高危的, 但现代治疗方案已使这些患者的生存率提高。基因突变的识别和靶向治疗的使用可能会改变 T - ALL 的治疗方式, 并最终改变这些患者的风险评估方式。

历史上, 根据转诊模式和机构的不同, AYA 患者采用儿童或成人 ALL 方案。最近几年, 一些美国和欧洲的回顾性研究表明, 相同年龄下的 AYA 患者 (15-21 岁), 按照儿童方案治疗比接受成人 ALL 方案治疗, 其无事件生存率 (EFS) 大幅提高。^{25, 50} 通过对比成人和儿童方案发现, 成人接受较低剂量的非骨髓抑制性化疗和强度较低的鞘内化疗方案。^{90, 91} 与儿童方案相比, 成人方案也更有可能是包括异基因 HCT, 但 HCT 在 AYA 人群中的益处尚未得到充分证实, 现有数据仍具争议。⁹²⁻⁹⁶ 成人和儿童患者的治疗方式之间存在显著差异, 这可能是 AYA 患者治疗中的一个变数。因此, 初始治疗方案的选择会对 AYA 患者的整体临床预后产生深远的影响。

尽管与成人 ALL 方案相比, AYA 患者接受儿童方案治疗的预后有所改善, 但研究表明, 与 10 岁以下的儿童相比, AYA 组患者的预后较差。⁹⁷ 这可能是由基于生物学和社会差异的因素造成的。与儿童患者相比, AYA 患者有利的染色体/细胞遗传学异常的频率较低, 如高二倍体或 *ETV6-RUNX1*,⁹⁸ 而包括 Ph 阳性 ALL、Ph 样 ALL、亚二倍体和复杂核型⁹⁹ 在内的高危细胞遗传学的发生率更高, ETP-ALL 的发生率也更高。^{45, 100} 此外, *ETV6-RUNX1* 突变和高二倍体在年龄小于 10 岁的患者中预后更好, 这表明预后随着年龄的增长而越差。⁹⁹ 与儿童患者相比, AYA 患者的治疗效果也显示出不同。体外研究表明, 来自 10 岁以上儿童的 ALL 细胞比来自 10 岁以下儿童的 ALL 细胞对化疗更有耐药性。¹⁰¹ COG AALL0232 研究报告称, 与年轻患者 (1-15 岁) 相比, 年龄较大的 AYA 患者 (16-30 岁) 对诱导治疗的反应有初始延迟。¹⁰² 与年轻组相比, 年龄较大组中诱导末期 MRD 为阴性的患者数量有统计学意义上的减少 (59% vs. 74%; $P < .0001$), 在诱导第 15 天达到 M1 骨髓的患者较少 (67% vs. 80%; $P = .0015$)。除了生物学上的差异外, 治疗 AYA 患者的社会因素也很重要。参加临床试验可以改善患者的预后;¹⁰³ 然而, 只有 2% 的 AYA 患者参加临床试验, 而儿童患者的参加率为 60%。¹⁰⁴ 与 AYA 患者相比, 儿童患者对治疗方案的依从性更高,¹⁰⁵ 这可能是由于父母对治疗的监督更多, 而且保险更完善。¹⁰⁶



成年 ALL 患者的预后因素

在成年 ALL 患者的管理中, 年龄和初始白细胞计数历来是作为临床上重要的预后因素。^{38, 44} 早期的前瞻性多中心研究显示, 年龄较大 (> 35 岁) 与较高的初始白细胞计数 (B-ALL 中 WBC > 30 × 10⁹ /L; T-ALL 中 WBC > 100 × 10⁹ /L) 这些数值可以预测到缓解持续时间明显缩短。^{107, 108} 后来的研究证实了这些临床参数对预后的重要性, 虽然不同研究之间的截止值不同。^{38, 44}

在 (美国) 医学研究委员会 (MRC) UKALL/东部肿瘤协作组 (ECOG) 进行的迄今为止规模最大的一项研究 (n = 1521) 中, 发现年龄 (> 35 岁) 和白细胞计数 (B-ALL > 30 × 10⁹ /L; T-ALL > 100 × 10⁹ /L) 均是 Ph 阴性-ALL 患者 DFS 和 OS 降低的重要独立预后因素; 当这两者作为连续变量纳入多因素分析时, 仍具有显著的独立预后价值。¹⁰⁹ 所有患者, 无论 Ph 阴性或阳性, 在诱导化疗后均接受多药联合的强化化疗 (诱导治疗后完全缓解 [CR] 的患者)。诱导治疗后达 CR 的患者 (进一步) 接受异基因 HCT (对于年龄 < 50 岁且具有 HLA 相合的同胞供体)、自体 HCT 或巩固/维持治疗。由于 Ph 阳性-ALL 预后极差, 因此有条件的患者接受了异基因 HCT (包括匹配的无关供体 [URD] HCT)。Ph 阳性-ALL 和 Ph 阴性-ALL 患者的 5 年 OS 率分别为 25% 和 41%。¹⁰⁹ 在 Ph 阴性-ALL 患者中, 初诊时年龄大于 35 岁或白细胞计数升高 (B-ALL > 30 × 10⁹ /L; T-ALL > 100 × 10⁹ /L) 被归为高风险, 其他为标准风险。Ph 阴性-ALL 患者高危和标危组 5 年 OS 分别为 29% 和 54%。¹⁰⁹ 根据危险因素, Ph 阴性-ALL 患者可分为低风险 (没有基于年龄或白细胞计数的危险因素)、中等风险 (年龄 > 35 岁或白细胞计数升高) 或高风险 (年龄 > 35 岁和白细胞计数升高), 对应 5 年 OS 率分别为 55%、34% 和 5%, 由此看出, 高风险组 Ph 阴性-ALL 患者的生存结果甚至比 Ph 阳性-ALL 患者更差。¹⁰⁹

MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究进一步对将近 1000 例患者的细胞遗传学数据进行了评估。¹¹⁰ 发现, 与 Ph 阴性-ALL 相比, Ph 阳性-ALL 预后较差, 5 年 EFS 率 (16% vs. 36%; $P < .001$, 根据年龄、性别和 WBC 进行调整) 和 OS 率 (22% vs. 41%; $P < .001$, 根据年龄、性别和 WBC 进行调整) 显著降低。单因素分析结果显示, Ph 阴性-ALL 患者存在以下细胞遗传学异常的 5 年 EFS (13%–24%) 和 OS 率 (13%–28%) 显著降低: t (4; 11) *KMT2A* 易位, t (8; 14), 复杂核型 (≥ 5 条染色体异常) 和低二倍体 (30–39 条染色体) /近三倍体 (60–78 条染色体)。¹¹⁰ 相反, del (9p) 或高超二倍体 (51–65 条染色体) 5 年 EFS (49%–50%) 和 OS 率 (53%–58%) 较好。¹¹⁰ 法国 ALL 研究组 (LALA) 一项早期的研究数据表明, 近三倍体 (60–78 条染色体) 可能来自亚二倍体 (30–39 条染色体) 的复制; 两种非整倍体均与不良 DFS 和 OS 结局相关, 这与 Ph 阳性-ALL 患者相似。¹¹¹ MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究多变量 Cox 回归分析显示, t (8; 14)、低亚二倍体/近三倍体和复杂核型仍然是复发或死亡的重要独立预测因素; 这些细胞遗传学异常对预后的影响与年龄、WBC 或 T 细胞免疫表型等因素无关, 即使排除掉诱导化疗后接受 HCT 的患者, 即使排除掉诱导化疗后接受 HCT 的患者, 其意义仍然存在。¹¹⁰

也有其他关于细胞遗传学对生存结局预后影响的报道, 其中就包括西南肿瘤研究组 (SWOG) 对 200 例成人 ALL 患者的研究。¹¹² 这项研究发现, 不同细胞遗传学类型的预后影响超过了传统的预后因素, 如年龄和白细胞计数; 对无复发生存率 (RFS) 和 OS 率的多因素分析结果显示, 细胞遗传学是预后的重要独立预测因子, 而年龄和白细胞计数等因素则失去了预后意义。¹¹² 此外, 具有超高风险细胞遗传学特征的患者亚组 (n = 19) [根据前文提到的 MRC/ECOG 研究结果确定: 存在 t (4; 11) *KMT2A* (*MLL*) 易位; t (8; 14); 复杂核型; 或低亚二倍体] 其 5 年 RFS 率和 OS 率 (均为 22%) 显著降低。由于只有两例患者具有低亚二倍体/近三倍体, 因此无法根据染色体倍体状态 (进一步) 分析。Ph 阳性-ALL 患者 (n = 36) 的 5 年 RFS 率和 OS 率分别为 0% 和 8%。¹¹²

ALL 患者风险评估 NCCN 建议

尽管对于 ALL 患者的危险度分层方法仍存在一些争议, 专家小组建议采用以下方法来界定。

NCI 关于 AYA 患者的年龄范围定义为 15 至 39 岁。对于 Ph 阳性-ALL, AYA 患者定义为一般状况良好、年龄小于65岁的患者。有关 AYA ALL 患者管理的其他注意事项, [请参见青少年和年轻成人肿瘤 NCCN Guidelines](#)。对于 Ph 阴性-ALL, AYA 患者与成人患者(定义为年龄 ≥ 40 岁)分开考虑。然而, 鉴于 Ph 阳性-ALL 相关的不良预后以及特异性靶向 *BCR-ABL* 激酶药物的广泛可用性, 所有患者(无论是 AYA 或成人)的初始危险分层均基于 t(9;22) 染色体易位和/或 *BCR-ABL* 融合蛋白的存在与否。对于成人 ALL 患者(Ph 阳性或 Ph 阴性), 这些指南中进一步按年龄对患者进行分层, 以 65 岁为界限, 来指导治疗决策。然而, 仅按年龄来确定患者是否适合接受治疗并非合适, 所有患者应根据个体情况对进行具体评估。考虑到年龄并非一个明确的参考, 并且一些推荐的治疗方案尚未在所有年龄段进行评估, 因此, ALL 的 NCCN Guidelines 中没有将 AYA 和成人分开。

Ph 阴性-ALL 中 AYA 患者和年龄小于 65 岁的成年患者(或不伴有实质性合并症的患者)被进一步归类为高风险组, 这有助于是否决定进行异基因 HCT 巩固治疗。MRD 阳性、WBC 计数升高 ($B-ALL \geq 30 \times 10^9/L$; $T-ALL \geq 100 \times 10^9/L$) 或存在前文提到的高危细胞遗传学患者可能被归为高风险, 无上述不良风险因素者为标准风险。分析白细胞计数和年龄对预后的影响, 应结合具体治疗方案的危险分层进行评估。其他的风险分层参数通常不用于 65 岁或 65 岁以上(或有严重合并症的患者)的 Ph 阴性-ALL 患者。然而, 根据一些早期研究结果, WBC 计数升高 ($B-ALL \geq 30 \times 10^9/L$; $T-ALL \geq 100 \times 10^9/L$) 与 AYA 患者类似, 被认为是一个高危因素。关于成人患者的研究表明, 当考虑到细胞遗传学因素和 MRD 时, WBC 计数则可能失去独立预后意义。这提示, WBC 计数对成人 ALL 患者预后影响不如儿童患者中可靠, 其价值可能被治疗后 MRD 所取代。因此, 仅有高白细胞计数的成人 ALL 患者可能不一定被归类为高风险。

ALL 的治疗阶段概述

ALL 的治疗是所有癌症治疗中最复杂和最强烈的类型之一。尽管 AYA 和成人患者之间以及不同亚型 ALL 的具体治疗方案与药物选择、剂量和治疗时间并不相同, 但其基本治疗原则是相似的。ALL 最常见的治疗方案来源于 Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 专家组为儿童患者开发的多药化疗方案(例如, 用于儿童和 AYA 患者的 COG 方案, 或用于成人患者的 CALGB 方案), 以及 MD. 安德森癌症中心 (MDACC) 的 hyper-CVAD 方案, 并在此基础上进行了一些修改。一般而言, ALL 治疗过程可大致分为诱导期、巩固期和维持期。ALL 所有治疗方案都应该包括 CNS 预防和/或治疗。

诱导期

初始诱导治疗的目的是尽可能多地清除骨髓白血病细胞来减轻肿瘤负担。诱导方案通常基于长春新碱、蒽环类药物(例如柔红霉素、多柔比星)和皮质类固醇(例如泼尼松、地塞米松)的药物组合, 联合或不联合 L-门冬酰胺酶和/或环磷酰胺。^{1,25,38,44,50}

BFM/COG 方案主要基于 4 药联合的诱导方案, 包括长春新碱、蒽环类、皮质类固醇和 L-门冬酰胺酶。¹¹³⁻¹¹⁷ CALGB 小组的一些研究采用了 5 种药物(组合)方案, 即在上述 4 种药物组合中添加环磷酰胺。¹¹⁸ 一项随机研究比较了地塞米松和泼尼松在儿童 ALL 诱导化疗中的作用, 结果表明, 与泼尼松相比, 地塞米松显著降低了孤立性中枢神经系统复发的风险, 改善了 EFS。^{119,120} 地塞米松疗效的优势可能部分在于其对中枢神经系统的更强渗透性。¹²¹ 另外, 一项荟萃分析研究显示, 地塞米松与显著降低的儿童 ALL 的事件发生率(即任何原因导致的死亡、难治性或复发白血病或第二恶性肿瘤; 风险比 [RR], 0.80; 95% CI, 0.68-0.94) 和 CNS 复发率 (RR, 0.53; 95% CI, 0.44-0.65) 相关。¹²²



然而，地塞米松在骨髓复发风险（RR, 0.90; 95% CI, 0.69–1.18）和总死亡率（RR, 0.91; 95% CI, 0.76–1.09）方面没有优势，另外，与泼尼松相比，地塞米松与诱导治疗期间更高的死亡风险（RR, 2.31; 95% CI, 1.46–3.66）、神经精神不良事件（RR, 4.55; 95% CI, 2.45–8.46）以及肌病（RR, 7.05; 95% CI, 3.00–16.58）相关。¹²² 尽管据报道地塞米松可降低 CNS 复发的风险并改善 EFS，但毒性可能令人担忧，并且 OS 的优势尚不明确。

与 CALGB 方案相比，hyper-CVAD 方案并不复杂，它包括八个交替的治疗周期，“A”方案（hyper-CVAD：环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松）和“B”方案（大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷）。^{20,123,124} 还包括与 CVAD 方案同步的 CNS 预防和/或 CNS 定向治疗（可能包括对 CNS 白血病的患者进行鞘内化疗、颅脑放疗和/或全身治疗），以及维持治疗（见 *CNS 预防和治疗及维持*）。

中枢神经系统预防和治疗

CNS 预防和/或治疗的目标是通过清除因血脑屏障而无法接受全身化疗的部位内的白血病细胞来预防 CNS 疾病发生或复发。CNS 定向治疗可能包括颅脑放疗、鞘内化疗（例如，甲氨蝶呤、阿糖胞苷、皮质类固醇）和/或全身化疗（例如，高剂量甲氨蝶呤、中/高剂量阿糖胞苷、L-门冬酰胺酶）。^{150,121} 通常需要对所有 ALL 患者在整个治疗过程中进行 CNS 预防，包括从诱导、到巩固、再到维持治疗阶段。

巩固治疗

诱导后巩固治疗目的是消除可能残留的白血病细胞，进一步清除残留病灶。诱导缓解后的治疗（但是在长期维持治疗之前）也称 *强化治疗*。巩固化疗方案的药物组合和治疗持续时间在不同的研究和患者群体中差异很大，但可以使用与诱导阶段类似的药物组合。其中，甲氨蝶呤、阿糖胞苷、6-MP（6-MP）、环磷酰胺、长春新碱、皮质类固醇和 L-门冬酰胺酶是巩固/强化方案中常选用的药物。^{28,38,44,50,116,117}

造血干细胞移植

作为缓解后巩固治疗的一部分，是选择异基因/自体 HCT 还是持续维持化疗，常常需要两者选其一。每个病例都需要根据疾病背景和特征设计个体化治疗。异基因 HCT 更有可能成为 AYA 患者和具有高危特征（包括 Ph 阳性、Ph 样 ALL 或持续 MRD 阳性）的成人患者巩固治疗后的主要选择。值得注意的是，虽然年轻患者的移植相关死亡率可能较低，但老年患者本身并非移植的禁忌证。因此应考虑对所有新诊断和复发的移植初始患者进行 HLA 分型并积极进行骨髓移植相关准备，尽早明确合适供体，以便在患者需要时进行异基因移植。

维持治疗

延长维持治疗的目标是防止诱导缓解和巩固治疗后疾病复发。大多数维持治疗的方案基于每日 6-MP 和每周甲氨蝶呤（通常加用周期性长春新碱和皮质类固醇）的使用，持续 2 至 3 年。^{25,38,44,50} 成熟 B-ALL 患者可省略维持治疗过程（参见 [B 细胞淋巴瘤指南 NCCN Guidelines: Burkitt 淋巴瘤](#)），因为这些患者通过短期强化治疗后可在早期即达到长期缓解，并且很少会在 12 个月后复发。^{38,125}

影响 6-MP 生物利用度的因素会显著影响患者的疗效。口服 6-MP 后的药物和代谢物浓度在不同患者中差异很大。^{126,127} 此外，年龄、性别和遗传多态性也会影响药物的生物利用度。¹²⁸⁻¹³⁰ 同时使用其他化疗药物时（如甲氨蝶呤）可以改变其毒性。¹³¹ 维持治疗的疗效由 6-MP 转化为抗代谢物化疗产物 6-硫鸟嘌呤核苷酸（6-TGN）过程决定；然而，其他途径可竞争 6-MP，从而导致活性代谢物的产生量减少。代谢 6-MP 的三种酶分别是黄嘌呤氧化酶（XO）、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶（HPRT）和硫嘌呤甲基转移酶（TPMT）。由于 6-MP 是口服给药，它可以在肠粘膜和肝脏中转化为无活性的代谢物。^{132,133} 饮食已被证明会影响 6-MP 的吸收。^{134,135} 6-MP 可以通过 TPMT 进行硫醇甲基化。HPRT 代谢与 TPMT 的活性成反比，因为 TPMT 多态性会影响药物代谢。¹³⁶ 与野生型 TPMT 相比，有纯合 TPMT 缺失的患者，6-MP 剂量需要减少 10 到 15 倍以减轻造血毒性。^{137,138}



杂合型 TPMT 的比例为 5% 到 10%，并且已被证明具有中间酶活性。^{136,139,140} 因此，这部分患者 6-MP 剂量需要减少 10% -15% 以预防毒性。^{141,142} 建议使用基因组 DNA 测序，以明确患者 TPMT 基因型，从而优化 6-MP 剂量，特别是标准剂量治疗后存在明显骨髓抑制的患者。¹⁴³⁻¹⁴⁵

如果患者有遗传多态性和/或肝脏毒性，可能需要减少药物剂量，而对于非骨髓抑制的患者，则可能需要增加药物剂量。这还需要结合正在应用的化疗方案。一般来说，如果 ANC 大于 1500 持续超过 6 周，方案（包括 ECOG/CALGB 研究）建议将剂量增加 25%。2014 年 FDA 批准了 6-MP 的口服混悬液，它可能比片剂更方便调整剂量。¹⁴⁶ 这可能对儿童患者更为有益。¹⁴⁷ 相比于中性粒细胞计数较高的患者，在维持治疗期间达到骨髓抑制的患者疗效会更好，^{105,148} 这也强调了 6-MP 最佳剂量的重要性。

依从性差也会影响治疗效果，特别是 AYA 患者。对于那些没有出现血细胞减少的患者，应解决依从性问题。如果在维持期间增加 6-MP 剂量后但未观察到血细胞计数下降，这也可能表明存在依从性问题。¹³¹ 6-MP 代谢物的定量检测对于鉴别缺乏骨髓抑制是由于依从性差还是代谢亢进非常有用。

靶向药物

血液系统恶性肿瘤靶向治疗包括使用 TKIs 治疗 Ph+ 疾病，包括伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼和博舒替尼，这是 ALL 治疗的重要进展。¹⁴⁹⁻¹⁵⁷ 将 TKIs 纳入治疗方案时应评估其药代动力学。¹⁵⁸ 临床医生应了解 TKIs 胃肠道吸收的差异。此外，组胺-2 拮抗剂或质子泵抑制剂会影响某些 TKIs 的生物利用度。

其他靶向药物包括抗 CD20 单克隆抗体（例如，利妥昔单抗）治疗 CD20 阳性的 B-ALL（尤其是成熟 B-ALL）的。^{159,160} 此外，嘌呤核苷类似物 nelarabine 已被批准用于治疗复发/难治（R/R）T-ALL 或淋巴母细胞性淋巴瘤。¹⁶¹⁻¹⁶³ 这些药物可作为一线诱导、巩固和/或维持治疗方案的一部分，无论是在初始 ALL 治疗还是复发或难治 ALL。

Ph 阳性 ALL 的管理

AYA Ph 阳性 ALL 患者的初始治疗

Ph 阳性-ALL 在儿童 ALL 中很少见，大约占 3%，而成人占 25%。³⁹ AYA 患者中 Ph 阳性-ALL 的比例为 5% 至 25%，并且随着年龄的增长而增加。尽管这种亚型相对于老年人的发病率仍然不常见。^{110,117} 从历史上看，儿童和青少年 B-ALL 中，Ph 阳性较 Ph 阴性患者预后更差。然而，近来的治疗方案不断改进，这一差距正在缩小。

造血干细胞移植

在一项对 1986 年至 1996 年间（n=326）接受强化化疗方案联合或不联合异基因 HCT 治疗的儿童 Ph 阳性-ALL 的回顾性分析显示，7 年 EFS 和 OS 率分别为 25% 和 36%。自体 HCT 或匹配 URDs HCT 与单独化疗相比并无差异。亲缘间匹配供体来源的异基因 HCT 比单独化疗更有助于改善治疗结局。

在随后对 1995 年至 2005 年期间治疗但未使用 TKIs 靶向治疗的儿童 Ph 阳性-ALL 的研究中显示，7 年 EFS 和 OS 分别为 32% 和 45%。¹⁶⁴ 亲缘匹配供体和无关匹配供体的异基因 HCT 的结局相似，与单独的强化化疗相比，HCT 有利于疾病的控制。¹⁶⁴ 尽管该研究中 7 年 EFS 有所提高，但 Ph 阳性-ALL 患者的结局仍然不理想。

异基因 HCT 被认为是 Ph 阳性-ALL AYA 患者的标准治疗；然而，随着 BCR-ABL 靶向药物 TKIs 应用，异基因 HCT 的地位受到挑战。以下几项研究评估了异基因 HCT 在伊马替尼时代的作用，以及基于伊马替尼的治疗是否能为 HCT 提供额外的益处。

**COG AALL-0031 方案**

在一项关于儿童和青少年高危 ALL 的多中心 COG 研究 (AALL-0031) 中, Ph阳性-ALL 患者 (n = 92; 年龄 1-21 岁) 采用强化化疗联合伊马替尼治疗 (340 mg/m²/天; 在缓解后诱导治疗和维持期间应用), ¹⁶⁵持续应用伊马替尼患者 (维持治疗前连续 280 天应用) (n = 44)。3 年 EFS 为 80.5% (95% CI, 64.5%–89.8%), 这一结果优于接受 POG 方案治疗的 ph 阳性 ALL 历史对照组 (n = 120), 后者 3 年 EFS 率仅为 35% ($P < .0001$)。此外, 化疗联合持续伊马替尼应用 (88%; n = 25) 与化疗联合亲缘供体 (57%; n = 21) 或 URD 异基因 HCT (72%; n = 11) 的 3 年 EFS 结果相似。强化化疗方案中加入伊马替尼未发现重大毒性。¹⁶⁵ 5 年后的随访也证实了这些结果。¹⁶⁶ 在一项儿童和年轻成人 Ph 阳性-ALL 的 II 期单臂 COG 试验 (AALL-0622) (n = 60; 年龄 1-30 岁) 中, 在诱导第 15 天用达沙替尼替代了伊马替尼, 并结合了 AALL-0031。¹⁶⁷ 研究中的化疗方案, 其 5 年总体 OS 和 EFS 率 (± 标准差 [SD]) 分别为 86% ± 5% 和 60% ± 7%, 其结果与 AALL-0031 研究相似。¹⁶⁷

EsPhALL

欧洲工作组一项关于 Ph 染色体阳性 ALL 诱导后治疗的随机开放标签的临床研究 (EsPhALL) 比较了伊马替尼联合 BFM 为主的强化化疗与单独化疗的安全性和长期疗效。¹⁶⁸ 研究入组 108 例低风险和 70 例高风险患者, 年龄在 1 岁至 18 岁之间。低风险患者按 1:1 随机分配, 高风险患者接受化疗加伊马替尼治疗。低危患者中伊马替尼联合化疗与单独化疗相比, 4 年 DFS 存在优势 (72.9% vs. 61.7%; $P = .24$), 其 4 年 EFS 为 75.2%, 而无伊马替尼治疗的患者为 55.9% ($P = .06$)。两组之间严重不良事件的发生率没有统计学差异 ($P = .64$)。¹⁶⁸ 在 COG AALL0031 研究证实连续伊马替尼有益之后, 该试验的招募于 2009 年停止。EsPhALL 改为单臂研究, 在诱导第 15 天加用持续伊马替尼, 97% 的患者首次达到 CR。¹⁶⁹ 然而, 非持续伊马替尼和连续伊马替尼联合 BFM 为主的强化化疗的 5 年 EFS 和 OS 率 (分别为 57% 和 71.8%) 相似。^{168,169}

此外, 一项 II 期试验评估了初诊儿童 Ph 阳性-ALL 患者在第 15 天将连续达沙替尼纳入强化 BFM 化疗中的安全性和有效性 (n=109 人; 年龄范围 1-17 岁)。¹⁷⁰ 共 104 名患者纳入疗效分析, 他们均达 CR, 15 名患者在第一次 CR (CR1) 时接受了异基因 HCT。中期分析显示 3 年 EFS 为 66.0% (95% CI, 54.8%–75.0%), 3 年 OS 为 92.3% (95% CI, 85.2%–96.1)。¹⁷⁰

贝林妥欧单抗

在一项 2 期单臂试验中, 对新诊断的成人 Ph 阳性-ALL 患者采用达沙替尼单药方案诱导治疗, 然后应用贝林妥欧单抗进行一线巩固治疗。¹⁷¹ 该研究共入组了 63 名患者, 年龄在 24 至 84 岁之间。诱导化疗结束后有 29% 的患者有分子学反应, 在两个周期的贝林妥欧单抗治疗后反应率增加至 60%。有 6 例 MRD 增加的患者发生 *ABL1* 突变, 但在使用贝林妥欧单抗治疗后突变转阴。几乎没有发生 3 级或更高级别的毒性反应, 有 6 名患者发生 CMV 再激活或感染。由于存在较好的分子学反应, 中位随访 18 个月时, OS 和 DFS 分别为 95% 和 88% (95% CI, 90-100; 80-97)。¹⁷¹ *IKZF1* 缺失的患者 DFS 较低。

贝林妥欧单抗联合 TKIs 治疗 Ph 阳性-ALL 的安全性和有效性也在最近的一项研究中进行了评估。¹⁷²⁻¹⁷⁴ 一项小样本回顾性研究中, R/R Ph 阳性-ALL (n = 9) 和慢性粒细胞白血病 (CML) (n = 3) 患者在一种化疗或一种 TKIs 治疗失败后接受了贝林妥欧单抗联合 TKI 治疗 (帕纳替尼、达沙替尼或博舒替尼)。12 名患者中, 有 75% (9/12) 达到完全分子学反应, 无心血管不良事件发生。¹⁷²

最近的一项单臂 II 期研究报告 28 例新诊断或 R/R Ph 阳性-ALL 患者采用贝林妥欧单抗联合帕纳替尼治疗的总体缓解率为 95%。初治患者中, 1 年 EFS 和 OS 为 100%, 没有患者接受移植。R/R 组的 1 年 EFS 为 55%, OS 为 88%。¹⁷⁵ 其中, 有 4 例患者 (44%) 接受了 HCT。

**TKIs 联合 Hyper-CVAD**

MDACC 的一项 II 期研究评估伊马替尼联合 hyper-CVAD 方案在既往未治疗或仅简单治疗的 ALL 患者中的疗效 (n = 54; 中位年龄, 51 岁; 范围, 17-84 岁); 14 名患者在随后接受了异基因 HCT,¹⁵⁶ 结果显示, 3 年 OS 率为 54%。40 岁或以下的患者 (n = 16) 中接受异基因 HCT 的 OS 率有强烈获益 (3 年 OS 率, 90% vs. 33%; $P = .05$)。¹⁵⁶ 60 岁及以下的患者, HCT 与未接受 HCT 两组之间 3 年 OS 率没有统计学差异 (77% vs. 57%)。

研究表明, 当其他 TKIs 包括达沙替尼和帕纳替尼, 纳入 ALL 患者的一线治疗方案时, 均具有良好的治疗效果。MDACC 的一项 II 期研究, 将达沙替尼联合 hyper-CVAD 以及随后的维持化疗用于既往未治疗的 Ph 阳性- ALL 患者 (n = 35; 中位年龄, 53 岁; 范围, 21-79 岁; 31% > 60 岁); 其中 4 名患者在达 CR1 后接受了异基因 HCT。¹⁷⁶ 2 年 OS 率和 EFS 分别为 64% 和 57%。另外一项 II 期前瞻性试验, 观察 Ph 阳性-ALL 患者 (n = 37; 年龄 ≥ 18 岁; 中位年龄, 51 岁; 12 名患者 ≥ 60 岁) 帕纳替尼联合 hyper-CVAD 的疗效和安全性,¹⁵⁰ 32 名在治疗开始时处于 Ph 染色体分裂中期的患者, 其完全细胞遗传学反应率为 100%。通过多参数流式细胞术, 37 名患者中有 35 名 (95%) 在中位治疗时间 3 周后 MRD 转阴。¹⁵⁰ 然而, 值得注意的是, 60 岁及以上的患者中只有一半能够完成治疗, 并改用其他 TKIs。2 年 OS 率和 EFS 分别为 80% 和 81%。随后的一项长期随访研究 (n = 76; 年龄 ≥ 18 岁; 中位年龄, 47 岁) 结果显示帕纳替尼联合 hyper-CVAD 3 年 EFS 为 70%。¹⁷⁷

TKIs 联合多药化疗

在成人 ALL 研究组 (GRAALL; GRAAPH-2003) 的一项 II 期研究中, 既往未经治疗的 Ph 阳性-ALL 患者 (n = 45; 中位年龄, 45 岁; 范围, 16-59 岁) 在诱导或巩固治疗期间接受伊马替尼治疗联合化疗。^{178,179} 完全缓解且有供体的患者接受异基因 HCT (n = 24), 分子学完全缓解但没有供体的患者可接受自体 HCT (n = 10)。9 名患者采用基于伊马替尼的维持治疗, 而未接受 HCT。同胞供体异基因移植与自体 HCT 的患者相比, 4 年 OS 率没有差异 (76% vs. 80%)。仅接受伊马替尼维持治疗的患者的 4 年 OS 率为 33%。¹⁷⁹ 这些数据表明, HCT 可以进一步提高伊马替尼治疗后患者的生存。

意大利北部白血病组的研究 (NILG-09/00) 比较了 Ph 阳性- ALL 患者 (n = 94; 中位年龄, 47 岁; 范围, 19-66 岁) 使用化疗联合伊马替尼 (n = 59) 或不联合伊马替尼 (n = 35), 联合或不联合后续 HCT (异基因或自体) 的疗效。¹⁸⁰ 结果显示, 接受伊马替尼治疗的患者 (63% 的患者接受同种异体 HCT) 的 5 年 OS (38% vs. 23%; $P = .009$) 和 DFS 率 (39% vs. 25%; $P = .044$) 显著高于未接受伊马替尼的患者 (39% 的患者行异基因 HCT)。¹⁸⁰ 异基因 HCT 5 年 OS 率为 (n = 45) 为 47%, 自体 HCT 为 67% (n = 9), 仅伊马替尼无 HCT 的为 30% (n = 15), 既无伊马替尼又无 HCT 组为 7% (n = 13), 相应的治疗相关死亡率分别为 17%、0%、36% 和 23%。5 年复发率分别为 43%、33%、87% 和 100%。¹⁸⁰

日本成人白血病研究组 (ALL-202) 在 Ph 阳性- ALL 患者中在诱导期、巩固期和维持期采用化疗联合伊马替尼治疗 (n = 100)。^{181,182} 早期结果 (n = 80; 中位年龄, 48 岁; 范围, 15-63 岁) 显示接受异基因 HCT 的患者的 1 年 OS 率为 73%, 未行异基因 HCT 组为 85%。¹⁸² 随后将伊马替尼联合首次 CR 后接受异基因 HCT (n = 51; 中位年龄, 38 岁; 范围, 15-64 岁) 与未应用伊马替尼而仅接受异基因 HCT 的历史队列 (n = 122) 相比,¹⁸¹ 结果显示, 前者 3 年 OS (65% vs. 44%; $P = .015$) 和 DFS 率 (58% vs. 37%; $P = .039$) 显著高于后者, 两组 3 年非复发死亡率接近 (分别为 21% 和 28%)。¹⁸¹

韩国血液学会成人急性淋巴细胞白血病工作组的一项多中心 II 期研究报道了多药化疗联合尼洛替尼在新诊断 Ph 阳性- ALL 患者中的疗效 (n = 90; 中位年龄, 47 岁; 范围, 17-71 岁)。¹⁸³ 其中, 诱导期、巩固期和维持期均采用化疗联合尼洛替尼治疗。在 90 名可评估的患者中, 82 名 (91%) 实现完全血液学缓解, 中位时间为 27 天 (范围, 13-72)。2 年 RFS 和 OS 率均为 72%。¹⁸³



在一项多中心前瞻性 II 期临床研究中，新诊断的 Ph 阳性 ALL (n=64；中位年龄为 60 岁；范围 22-87 岁) 患者接受了多种药物化疗联合达沙替尼治疗。研究者们评估了缓解后不同治疗策略的疗效，包括异基因 HCT，自体 HCT 和单纯化疗。三组患者随后均使用达沙替尼维持治疗。¹⁸⁴ CR 率为 97%，没有患者死于诱导化疗。存活患者的中位随访时间为 48 个月，3 年 OS 率和 DFS 率分别为 55% 和 43%。¹⁸⁴ 对于接受异基因 HCT，自体 HCT 或者化疗巩固治疗的患者，3 年 OS 率分别为 75%，71% 和 55%，均未达到中位 OS。三组患者的 3 年 DFS 率分别为 55%，43% 和 46%。¹⁸⁴

成人 Ph 阳性 ALL 患者初始治疗

历史上看，Ph 阳性成年 ALL 患者的治疗结果非常差。靶向 TKIs 时代之前，化疗方案的患者 3 年 OS 率通常低于 20%。¹⁸⁵

造血干细胞移植

伊马替尼时代之前，异基因 HCT 比单纯化疗有了一些改善，2 年 OS 率达 40%-50%，^{186,187} 3 年 OS 率达 36%-44%。^{93,181} 大型国际合作性 MRC UKALL XII/ECOG E2993 试验的初治 ALL 患者中，Ph 阳性亚组患者 (n=267；中位年龄为 40 岁；范围 15-60 岁) 如果年龄小于 50 岁 (ECOG E2993 试验) 或 55 岁 (MRC UKALL XII 试验) 且有相合同胞或相合 URD，则进行异基因 HCT。¹⁸⁸ Ph 阳性患者的缓解后治疗包括相合同胞异基因 HCT (n=45)，相合 URD 异基因 HCT (n=31) 和单纯化疗 (n=86)。缓解后治疗相应的 5 年 OS 率分别为 44%、36% 和 19%，5 年 EFS 率分别为 41%、36% 和 9%。¹⁸⁸ 与单纯化疗的患者相比，进行异基因 HCT (相关或无关) 的患者 OS 和 EFS 结果均显著提高。相合同胞异基因 HCT 组的移植相关死亡率为 27%，而相合 URD HCT 组为 39%。对有或无相合同胞供体的患者进行了意向治疗分析，结果表明两组 5 年 OS 率无显著统计学差异 (分别为 34% 和 25%)。¹⁸⁸ 与单纯化疗组相比，Ph 阳性 ALL 患者的治疗方案中加入伊马替尼能明显改善治疗结果。^{156,182,185}

一些回顾性研究表明，成人 Ph 阳性 ALL 患者接受清髓性预处理 (MAC) 和减低强度预处理 (RIC) 后行异基因 HCT 的治疗结果类似。¹⁸⁹⁻¹⁹¹ 国际血液和骨髓移植研究中心 (CIBMTR) 小组对成人 Ph 阳性 ALL 患者接受 RIC 和 MAC 异基因 HCT 的疗效进行了一项多中心回顾性分析 (n=197)，¹⁸⁹ 中位随访时间为 4.5 年，RIC 组的 1 年移植相关死亡率较 MAC 组明显降低 (13% vs. 36%， $P=.001$)，两组 3 年 OS 率相似 (分别为 39% 和 35%)。¹⁸⁹

TKIs 联合 Hyper-CVAD

研究者在 AYA 和成人患者中评估了 TKIs 联合 Hyper-CVAD 方案。^{150,156,176} 有关这些研究的讨论，请参见上一节 (请参见 *Ph 阳性 ALL AYA 患者的初始治疗*)。

TKIs 联合多药化疗

有关对 TKIs 联合多种药物化疗研究的讨论，请参见上一节^{178-181,183,184,192} (请参见 *Ph 阳性 ALL AYA 患者的初始治疗*)。一些研究评估了 TKIs 联合多药化疗对初治 ALL 患者的疗效，患者结果改善，尤其是随后行异基因 HCT 的患者。^{153,180-182,184} 欧洲成人急性淋巴细胞白血病工作组 (EWALLEWALL-PH02) 的一项多中心试验评估了尼洛替尼联合多种药物化疗对 Ph 阳性 ALL 老年患者的疗效和安全性 (n=79 [72 例可评估]；年龄范围为 55-85 岁)。¹⁵³ CR 率为 94.4%，MRD 反应 ($BCR-ABL/ABL$ 率 $\leq 0.1\%$) 从诱导后的 41% 增加到巩固 II 后的 86%。4 年时的 EFS 率和 OS 率分别为 42% 和 47%。以等待移植的中位时间为临界值进行界标分析，接受异基因 HCT 患者的 4 年 OS 率为 61%。

TKIs 联合皮质类固醇

因为老年人或存在合并症的患者可能无法耐受多药化疗联合 TKIs 的积极方案，Ph 阳性的老年 ALL 患者的治疗面临着挑战。¹⁹³ 一些研究评估了伊马替尼诱导 (加或不加皮质类固醇) 在 Ph 阳性老年 ALL 患者中的疗效。



在一项研究中, 将 Ph 阳性老年 ALL 患者 (n=55; 中位年龄为 68 岁, 范围 54-79 岁, 94.5% 的患者年龄在 60 或 60 岁以上) 随机分配接受伊马替尼诱导治疗或单纯化疗诱导治疗, 随后接受含伊马替尼的巩固治疗, 估计 2 年 OS 率为 42%。诱导治疗组间没有观察到显著差异。¹⁹⁴与随机接受化疗诱导的患者相比, 接受伊马替尼诱导患者的中位 OS 在数值上更高 (但无显著统计学差异) (23.5 个月 vs. 12 个月)。然而, 伊马替尼诱导治疗的严重不良事件发生率明显较低 (39% vs. 90%, $P=.005$), 这表明老年 Ph 阳性 ALL 患者对伊马替尼诱导治疗的耐受性比化疗更好。¹⁹⁴

GIMEMA (LAL-1205) 研究中, Ph 阳性 ALL (n=53 可评估, 中位年龄为 54 岁, 范围 24-76.5 岁) 接受了达沙替尼联合泼尼松的诱导治疗。¹⁴⁹12 位患者年龄大于 60 岁。诱导后治疗包括无进一步治疗 (n=2)、仅 TKI 治疗 (n=19)、TKI 联合化疗 (n=10) 有或无自体 HCT (n=4)、或异基因 HCT (n=18), 所有患者在诱导化疗后均获得了 CR, 中位 OS 为 31 个月以及中位 DFS (从+85 天开始计算) 为 21.5 个月。20 个月时, OS 率和 DFS 率分别为 69% 和 51%。¹⁴⁹17 名复发的患者中有 12 人 (71%) 检测到了 T315I 突变。

在 GRAALL 的一项小型 II 期研究 (AFR-09 研究) 中, 老年 (年龄 \geq 55 岁) Ph 阳性 ALL 患者 (n=29 可评估, 中位年龄为 63 岁) 在化疗诱导后接受了伊马替尼联合甲泼尼龙的巩固方案。¹⁹⁵与接受相同诱导治疗但未接受伊马替尼纳入巩固治疗方案一部分的历史对照组相比, 本研究中 1 年 OS 率显著增高 (66% vs. 43%, $P=.005$), 且本研究中的中位 OS 长于对照组 (分别为 23 个月和 11 个月)。此外, 加入伊马替尼后, 1 年 RFS 率显著增加 (58% vs. 11%, $P<.001$)。¹⁹⁵GIMEMA 的一项 II 期研究 (LAL0201-B 研究) 也对老年 (年龄 $>$ 60 岁) Ph 阳性 ALL 患者 (n=29 可评估, 中位年龄为 69 岁) 接受伊马替尼联合皮质类固醇进行了评估。¹⁹⁶患者接受了伊马替尼联合泼尼松诱导, 估计 1 年 DFS 率和 PS 率分别为 48% 和 74%; 中位 OS 为 20 个月。¹⁹⁶

在 GIMEMA 的一项单独研究 (LAL-1205) 中, Ph 阳性 ALL 患者 (n=53 可评估, 年龄范围为 24-76.5 岁) 接受了达沙替尼联合泼尼松诱导治疗。¹⁴⁹诱导后治疗包括无进一步治疗 (n=2), 仅 TKI 治疗 (n=19), TKI 联合化疗 (n=10), 有或无自体 HCT (n=4) 或异基因 HCT (n=18)。所有患者在诱导化疗后均获得了 CR。中位 OS 为 31 个月以及中位 DFS (从+85 天开始计算) 是 21.5 个月。20 个月时, OS 率和 DFS 率分别为 69% 和 51%。¹⁴⁹

GIMEMA 的一项 II 期研究 (LAL1811) 也评估了帕纳替尼和泼尼松对初治老年 Ph 阳性 ALL 患者 (n=42 可评估, 中位年龄为 68 岁, 范围 27-85 岁) 的疗效和安全性。¹⁹⁷帕纳替尼的剂量可因不良事件发生而减少。24 周时, 75% 的患者提前达到了研究的主要终点, 即获得完全血液学缓解。研究期间, 共报告了 75 例不良事件, 其中 36 例和帕纳替尼相关。¹⁹⁷

TKIs 联合长春新碱和地塞米松

II 期 GRAALL 研究 (GRAAPH-2005) 比较高剂量伊马替尼 (800mg/d, d1-28) 联合长春新碱和地塞米松诱导化疗 (A 组) 和伊马替尼 (800mg/d, d1-14) 联合 hyper-CVAD (B 组) 在年龄 $<$ 60 岁的 Ph 阳性初治患者中的疗效。^{198,199}符合条件的患者在诱导/巩固阶段后进入 HCT (异基因或自体)。按照诱导/巩固后 MRD 的反应 (定量 PCR 的 $BCR-ABL/ABL$ 率 $<$ 0.1%), 主要终点是较低强度 A 组方案的非劣效性。来自该研究的早期报道中 (n=118, n=83 可评估, 中位年龄为 42 岁), 52 例患者进行 HCT (异基因, n=41; 自体, n=11)。估计 2 年 OS 率为 62%, 未观察到伊马替尼加长春新碱和地塞米松的患者与接受伊马替尼加 hyper-CVAD 患者有显著差别 (分别为 68% 和 54%)。¹⁹⁸2 年 DFS 率为 43%, 两个诱导组之间无显著差异 (分别为 54% 和 32%)。



来自平均随访时间为 4.8 年的 GRAAPH-2005 研究的更新分析中 (n=268, 中位年龄为 47 岁), A 组的 CR 率比 B 组高 (98% 比 91%, $P=.006$), 但是 A 组和 B 组在 2 个周期治疗后的 MRD 反应率相似 (66.1% vs. 64.5%)。²⁰⁰ 估计的 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 37.1% 和 45.6%, 且 A 组和 B 组没有显著差别。²⁰⁰ MRD 反应后进行异基因 HCT 或自体 HCT 的患者中, 按照移植后 5 年 RFS (48.3% vs. 46.1%) 和 OS 率 (56.7% vs. 55.1%), 两组结局是类似的。该研究提示, 较低强度的化疗方案 (使用高剂量伊马替尼) 可以达到与更强化的包含伊马替尼的化疗方案相似的益处。²⁰⁰

EWALL-Ph-01 研究评估了达沙替尼联合低强度化疗 (长春新碱和地塞米松) 作为诱导方案治疗老年 (年龄 ≥ 55 岁) Ph 阳性 ALL 患者 (n=71, 中位年龄为 69 岁, 范围 58-83 岁)。诱导后的 CR 率为 96%, MRD 反应 (*BCR-ABL/ABL* 率 $\leq 0.1\%$) 见于 65% 的患者。²⁰¹³ 年 RFS 率、EFS 率和 OS 率分别为 33% (95%CI, 22%-44%), 31% (95% CI, 21%-42%) 和 41% (95% CI, 29%-52%)。²⁰¹⁵ 年累积复发率为 54% (95% CI, 42%-66%)。这些研究表明, TKIs 单用或与低强度治疗联合 (如皮质类固醇加或不加长春新碱), 是不适合强化方案的 Ph 阳性老年 ALL 患者的另一种治疗选择。

TKIs 在维持治疗中的应用

总的来说, 将 TKIs 纳入治疗方案改善了 Ph 阳性 ALL 成人患者的治疗效果, 特别是在异基因 HCT 前使用, 由于患者异基因 HCT 后可能会出现复发, 制定防治复发的策略是十分必要的。策略之一是在 HCT 后联合 TKIs 进行维持治疗, 并且一些研究已经报道了该治疗策略。在一项小型的前瞻性研究中, 进行异基因 HCT 的 Ph 阳性白血病患者 (ALL 患者 n = 15; 中位年龄为 37 岁; 范围 4-49 岁) 从植入起至 HCT 后一年使用伊马替尼。²⁰² HCT 后到开始使用伊马替尼的中位时间很短, 为 27 天 (范围 21-39 天), 分子学缓解 (通过 PCR) 见于 46% 的患者 (6/13) HCT 之前使用的患者和 80% HCT 后使用的患者 (12/15), 两名患者在血液学复发后死亡, 一名患者在 HCT 后约 1 年因急性呼吸窘迫综合征死亡。

中位随访时间为 1.3 年, 12 名患者 (80%) 为无病生存状态。²⁰² 这是最早的前瞻性研究之一, 显示了在 HCT 后早期 (<90 天), 当白血病肿瘤负担趋于低水平时, 实施伊马替尼维持治疗的可行性。

在一项前瞻性研究中对接受异体 HCT 的患者 (n = 82; 中位年龄为 28.5 岁; 范围 3-51 岁) 移植后的伊马替尼维持治疗也进行了评估。²⁰³ 伊马替尼的疗程为 3 至 12 个月 (直到连续三次检测 *BCR-ABL* 转录本为阴性或持续分子学 CR 至少 3 个月)。在接受伊马替尼的患者中 (n = 62), HCT 后到开始使用伊马替尼的中位时间是 70 天 (范围 20-270 天)。在这组患者中, 中位随访时间为 31 个月, 84% 的患者仍存活且分子学 CR。²⁰³ 在接受伊马替尼治疗的患者中, 16% 的患者因毒副作用而停用。其余未接受伊马替尼维持治疗的患者 (由于血细胞减少、感染、移植物抗宿主疾病 [GVHD] 或患者选择) 构成非伊马替尼组 (n = 20)。与不使用伊马替尼相比, 使用伊马替尼的 5 年复发率显著降低 (10% vs 33%; $P=0.0016$), 5 年 DFS (81.5 vs 33.5%; $P<0.001$) 和 OS (87% vs 34%; $P<0.001$) 显著延长。²⁰³

先前的研究没有设计为随机对照试验, 并且非伊马替尼组的患者数量较少。一项多中心随机试验评估了在接受异体 HCT 的患者中, 预防性给予伊马替尼 (n = 26) 与在检测到 MRD (即分子复发; n = 29) 时给予伊马替尼比较的疗效, 试验预计伊马替尼治疗时间为 1 年。²⁰⁴ MRD 定义为出现 *BCR-ABL* 转录本, 由中心实验室采用定量 RT-PCR 进行评价。在预防组中, 24 名患者 (92%) 在 HCT 后中位时间 48 天 (范围 23-88 天) 开始使用伊马替尼。在 MRD 检出组中, 14 名患者 (48%) 在 HCT 后中位时间 70 天 (范围 39-567 天) 开始使用伊马替尼。两个治疗组的大多数患者都提前停用伊马替尼 (预防组为 67%; MRD 检出组为 71%), 主要停用原因是由于药物毒性反应。²⁰⁴ 在预防治疗组中, 81% 的患者观察到持续的 CR (中位随访时间为 30 个月), 在 MRD 检出组中, 78% 的患者观察到持续的 CR (中位随访时间为 32 个月)。在复发率 (8% vs 17%)、5 年 DFS (84% vs 60%)、EFS (72% vs 54%) 或 OS (80% vs 74.5%) 方面, 预防组和 MRD 检出组之间没有显著差异。²⁰⁴

然而, 无论哪种治疗方案, MRD 阳性都能预测复发; 与那些保持 MRD 阴性的患者相比, 可检测到 MRD 的 5 年 RFS 率明显降低 (70% vs 100%; $P = .017$)。此外, 与晚期 MRD 检测相比, 早期 MRD 阳性 (HCT 后 100 天内) 与 EFS 明显下降有关 (中位数, 39 个月 vs 未达到; 4 年 EFS, 39% vs 65%; $P = .037$)。²⁰⁴ 这项试验表明, 在异体 HCT 后给予伊马替尼 (预防性的或基于 MRD 检测结果), 可降低复发率并获得持久缓解。但是, 伊马替尼对 HCT 后早期分子学复发或持续 MRD 阳性的患者没有益处。尽管尚未进行随机对照试验来确定 TKI 的疗效 (与仅观察或其他干预措施相比), 但这些研究的收集结果表明, TKI 维持治疗在这种情况下可能有降低复发风险的潜在作用。

复发性 Ph 阳性 ALL 患者治疗

初治治疗后复发的 ALL 的治疗是一个挑战, 因为这些患者的预后很差。一些大型研究报告, 使用常规化疗治疗复发的成年患者的中位 OS 为 4.5 到 6 个月, 5 年 OS 率为 3% 到 10%。²⁰⁵⁻²⁰⁸ 复发性 ALL 后续治疗生存结果差的一个重要因素是对一线治疗有效的持续时间。PATHEMA (西班牙血液学治疗计划) 试验的数据分析结果显示, 一线治疗后超过 2 年复发的患者比一线治疗后 1 到 2 年或 1 年内复发的患者的 5 年 OS 率显著增加。

(31% vs. 15% vs. 2%; $P < .001$)。²⁰⁶ 同样, 在 MRC UKALL XII/ECOG E2993 试验中, 初次诊断和一线治疗后超过 2 年复发的患者比 2 年内复发的患者的 5 年 OS 率明显增加 (11% vs. 5%; $P < .001$)。²⁰⁵ 在伊马替尼出现前, 一线治疗后复发的 Ph 阳性 ALL 患者的预后也不理想; 大型前瞻性试验 LALA-94 和 MRC UK XII/ECOG E2993 的亚组数据显示, 在后续接受治疗的复发性 Ph 阳性 ALL 患者中, 中位 OS 为 5 个月, 5 年 OS 率为 3%-6%。^{205,207}

造血干细胞移植

异基因 HCT 巩固治疗后复发的 Ph 阳性患者的治疗选择非常有限。一些研究者报道, 达沙替尼可诱导那些在第一次异基因 HCT 后早期复发的 Ph 阳性 ALL 患者达分子学 CR, 这些患者可接受第二次异基因 HCT。^{209,210} 一些研究报道了在异基因 HCT 后复发的患者使用供体淋巴细胞输注 (DLI) 诱导进一步的移植物抗白血病作用的好处有限或没有益处, 尽管有人认为这是由于白血病肿瘤负荷太高导致的。^{211,212} 实际上, 已发表的病例报道提示, 异基因 HCT 后 DLI 用于残留病灶或分子学复发 (通过 PCR 检测 *BCR-ABL* 融合 mRNA 水平) 可以清除残留的白血病克隆, 从而防止显性血液学复发。²¹³⁻²¹⁵ 而且, 病例报道也描述了使用新的 TKIs 如达沙替尼和尼洛替尼联合 DLI 来处理异基因 HCT 后的复发。^{216,217} 尽管这些方法很有前景, 但目前数据有限, 需要前瞻性的研究来证实 DLI (加或不加 TKIs) 在复发治疗中的作用。

酪氨酸激酶抑制剂

TKI 治疗耐药性的出现是对含 TKI 方案初始治疗后复发的患者的挑战。伊马替尼的耐药机制涉及到 ABL 激酶结构域和 SRC 家族激酶介导的其他信号通路的点突变。²¹⁸⁻²²⁰ 前者已在很大一部分接受包含伊马替尼治疗后疾病复发的患者中被发现。^{221,222} 另外, 在接受任何 TKI 治疗前, *ABL* 激酶结构域突变可见于一小部分初次使用伊马替尼的患者, 甚至出现在任何 TKI 治疗之前。^{223,224}

CNS 复发见于对伊马替尼治疗有效 (单独 CNS 复发而骨髓 CR) 和伊马替尼耐药的患者。²²⁵⁻²²⁸ 伊马替尼在脑脊液 (CSF) 的浓度比血液中低大约 2 logs, 提示该药不能完全透过血脑屏障以确保覆盖 CNS。^{226,228} 一项研究显示, 接受伊马替尼且未接受常规鞘内治疗或颅脑放疗的 ALL 患者中, 12% 出现了 CNS 白血病。²²⁷ 对伊马替尼耐药、出现 CNS 疾病的患者由于疾病进展很快死亡。相反, 对伊马替尼敏感、单纯 CNS 复发的患者可通过鞘内治疗加或不加颅脑放疗而得到顺利治疗。^{225,227}

达沙替尼和尼洛替尼是二代 TKIs, 与伊马替尼相比, 它们抑制 *BCR-ABL* 的能力更强, 并且在具有某些对伊马替尼耐药的 *ABL* 突变的细胞中保持抗白血病活性。^{154,229-231}另外, 达沙替尼比伊马替尼具有更好的 CNS 渗透性, 因此在预防 CNS 复发方面可能具有优势。两种 TKIs 作为单药治疗在伊马替尼耐药的 Ph 阳性 ALL 患者中进行了评估。²³²⁻²³⁴一项 III 期随机试验研究了达沙替尼每日一次 (140mg qd) 与每日两次 (70mg bid) 在伊马替尼耐药的 Ph 阳性白血病患者中的疗效。²³³每日一次比每日两次获得了更高的反应率 (主要是细胞遗传学反应) (70% vs. 52%)。虽然每日一次的中位 OS 较短 (6.5个月 vs. 9个月), 但是延长了 PFS (4个月 vs. 3个月)。²³³两种剂量组结果没有统计学差异。

一项 II 试验研究了达沙替尼联合 hyper-CVAD 方案 (高剂量分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松), 该试验包括 Ph 阳性复发 ALL 患者 (n=19) 和慢粒急变期 (BP) (n=15) 患者。²³⁵总缓解率 (ORR) 为 91%, 其中 26 名患者 (84%) 获得完全细胞遗传学缓解, 13 名患者 (42%) 获得完全分子学缓解, 以及 11 名患者 (35%) 获得主要分子学反应。9 名患者继续接受异基因 HCT, 包括 2 名 ALL 患者。在复发 ALL 患者中, 30% 的患者在 3 年后仍处于完全缓解状态, 3 年 OS 率为 26%。中位随访时间为 52 个月 (范围为 45-59 个月), 2 名 ALL 患者 (11%) 仍旧存活。

博舒替尼是一种二代 TKI, 作为 *BCR-ABL* 和 SRC 家族激酶的双重抑制剂,^{236,237}基于一项开放性多中心 I/II 试验, FDA 于 2012 年 9 月批准用于既往对 TKI 耐药的成人 Ph 阳性 CML 慢性期、加速期或急变期的治疗。²³⁷该研究在晚期白血病患者 [AP CML (n = 79), BP CML (n = 64) 或 ALL (n = 24)] 中评估了博舒替尼单药治疗的疗效和安全性, 这些患者之前至少接受过一次 TKI 治疗。^{238,239}在 2 名可评估的 ALL 患者中, 2 名患者 (9%) 在 4 年内达到或保持了经证实的总体血液学反应。²³⁸晚期白血病患者常见的总体治疗相关不良事件报告包括腹泻 (74%), 恶心 (48%) 和呕吐 (44%)。^{238,239}

帕纳替尼是一种第三代 TKI, 最初于 2012 年 12 月获得 FDA 批准, 用于对既往治疗耐药的成年慢性期、加速期或急变期 Ph 阳性 CML 或者 Ph 阳性 ALL 患者的治疗。2013 年被纳入 R/R Ph 阳性 ALL 的治疗方案选择。虽然在 2013 年 11 月被暂时撤出市场, 但在修订了处方信息和风险评估及缓解策略计划以解决严重的心血管不良事件的风险后, 于 2013 年 12 月恢复了帕纳替尼的分销。临床前研究表明, 该药可以同时抑制天然 *BCR-ABL* 和突变型 *BCR-ABL* (包括 T315I 突变)。²⁴⁰在一项多中心开放性 II 期研究中 (PACE 试验; n=449), 帕纳替尼对二代 TKI 耐药或不耐受的 Ph 阳性白血病患者具有良好活性。²⁴¹主要血液学缓解见于 41% 的 Ph 阳性 ALL 亚组 (n=32)。在 Ph 阳性且伴有 *ABL* T315I 突变的 ALL 患者, 36% 的患者出现了主要血液学缓解。²⁴¹PACE 试验中常见的总体治疗相关不良事件包括血小板减少 (37%), 皮疹 (34%) 和皮肤干燥 (32%)。此外, 尽管减少剂量可能会降低风险, 该试验还观察到了动脉血栓事件, 7.1% 的患者发生了心血管事件。²⁴¹

不是对伊马替尼耐药的所有 *ABL* 突变都对新的 TKIs 敏感。例如, 达沙替尼对包含 *ABL* T315I、V299L 和 F317L 突变的细胞没有活性。^{220,230,242,243}因此, 对 TKI 治疗耐药的患者而言, 重要的是要鉴别可能对治疗耐药的 *ABL* 突变。来自欧洲白血病网络的专家组发表了对 CML 患者 *ABL* 激酶结构域突变的分析建议, 以及根据不同 *ABL* 突变情况选择治疗的推荐。²⁴⁴ (基于 *BCR-ABL1* 突变谱的治疗方案, 请参见全身治疗原则中 TKI 治疗选择部分)

贝林妥欧单抗

2014年12月, FDA 批准贝林妥欧单抗用于治疗复发或难治性 Ph 阴性前体 B-ALL (关于贝林妥欧单抗的详细讨论, 请参见 *复发性 Ph 阴性 ALL 治疗*)。2017年7月, FDA 全面批准贝林妥欧单抗用于治疗 R/R 前体 B-ALL (Ph 阴性和 Ph 阳性)。在一项随访、开放性、单臂、多中心、II 期研究评估中, 对贝林妥欧单抗用于伊马替尼和至少一种二代或三代 TKI 复发的 R/R Ph 阳性 ALL (n=45)²⁴⁵ 的疗效和安全性进行了评估。在贝林妥欧单抗的前两个周期中, 36% 的患者达到完全缓解或完全缓解伴血液学部分恢复, 其中 88% 的患者实现了 MRD 完全缓解。²⁴⁵ 值得注意的是, 缓解与 T315I 的突变状态无关 (关于贝林妥欧单抗和化疗耐药 MRD 相关研究的讨论, 请参见 *Ph 阴性 ALL AYA 患者的初始治疗*)。

奥加伊妥珠单抗

奥加伊妥珠单抗 (InO) 是基于卡奇霉素的抗体-药物偶联物, 靶向 CD22。在获得令人鼓舞的 II 期单药治疗数据后,²⁴⁶ 一项随机研究对 InO 与标准强化治疗方案用于 Ph 阴性或 Ph 阳性 ALL 第一次或第二次复发 (定义为骨髓原始细胞 > 5%) 进行了比较 (n=326)。InO 组 CR/Cri 率 (80.7% vs. 29.4%; $P < .001$) 和 MRD 阴性率 (78.4% vs. 28.1%; $P < .001$) 显著高于标准治疗组。²⁴⁷ 值得注意的是, 大多数亚组的疗效都一致, 包括骨髓负荷高的人群和 Ph 阳性白血患者群。各治疗组严重不良事件的总发生率相似, inotuzumab 组中观察到的肝静脉闭塞性疾病的发生率更高, 部分与缓解期间使用基于双烷化剂的移植前预处理有关。这些数据表明, 中位缓解时间 (4.6 个月 vs. 3.1 个月; $P = .03$)、中位 PFS 时间 (5 个月 vs. 1.8 个月; $P < .001$) 和中位 OS 时间 (13.9 个月 vs. 9.9 个月; $P = .005$) 显著获益。²⁴⁷ 2017年8月, FDA 全面批准 InO 用于治疗 R/R 前体 B-ALL。

CAR T 细胞

目前, 骨髓移植是治疗 R/R ALL 患者的唯一方法, 但是许多患者由于年龄或疾病进展不符合移植的条件。嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞治疗 ALL 的出现是该领域的一个重大进展, 而且该方案的 OS 明显高于目前治疗方案。²⁴⁸ 使用 CAR T 细胞对患者进行预处理已成为移植的桥梁, 使以前因缓解状况差而无法接受移植的患者可获得 CR, 最终进行移植。CAR T 细胞治疗的基础是对患者的 T 细胞进行基因改造, 以产生对白血病细胞表面抗原, 通常为 CD19/249 (有关 CAR T 细胞的详细讨论, 请参见 *复发性 Ph 阴性 ALL 的治疗*)。FDA 肿瘤药物专家咨询委员会于 2017 年 7 月建议加速批准 CAR T 细胞联合 tisagenlecleucel, 并于 2017 年 8 月由 FDA 完全批准用于 25 岁以下 (年龄 < 26 岁) 的 R/R 前体 B-ALL。2021 年 10 月, FDA 批准了第二种 CAR T 细胞疗法, 用于治疗复发或难治性 B-ALL 成年患者: brexucabtagene autoleucel, 这是首个针对 26 岁及以上患者的 CAR T 细胞疗法。

Ph 阳性 ALL 的 NCCN 建议

Ph 阳性的 AYA ALL 患者和成人患者

专家组推荐, Ph 阳性的 AYA ALL 患者、< 65 岁的成人患者以及没有严重合并症的患者应在可能的情况下进入临床试验。没有合适的临床试验时, 推荐的诱导治疗应包括多种药物化疗或皮质类固醇联合一种 TKI。但是, 专家小组指出并非所有的 TKI 都已在每种方案的背景下进行了研究, 而且博舒替尼用于治疗 Ph 阳性 ALL 患者的数据有限。使用特定的 TKI 应考虑预期或先前的 TKI 不耐受和疾病相关特征。所有患者的治疗方案应包括充分 CNS 的预防, 尤其是在使用无已知 CNS 渗透性的药物, 如伊马替尼。同样重要的是, 从应保持所使用的治疗方案从诱导治疗到巩固/后期强化到维持治疗的完整性。

对于在初次诱导后达 CR 的 AYA 和成年患者 (年龄 < 65 岁), 在对合适的患者进行异基因 HCT 巩固治疗前应进行 MRD 评估。许多变量决定了异基因 HCT 的可行性, 包括有无供体, 缓解的深度, 合并症以及社会支持。²⁵⁰患者接受异基因 HCT 的最佳时间尚不清楚。但是, 有 MRD 的情况下进行异基因 HCT 并不是最佳选择, 建议在移植前进行额外治疗去清除 MRD。在 MRD 持续存在或上升的情况下, 巩固治疗选择应包括 贝林妥欧单抗 (B-ALL) 加或不加 TKI,¹⁷¹或继续使用多种药物化疗或皮质类固醇联合一种 TKI。虽然 贝林妥欧单抗 治疗之后可能会获得长期缓解, 但是在诱导治疗结束后 MRD 阳性的合适患者应评估行 HCT 的条件。在年轻 AYA 患者 (年龄 ≤ 21 岁) 中, 新的数据提示异基因 HCT 可能不比化疗联合 TKI 有优势。¹⁶⁵推荐用一种 TKI 维持治疗, 加或不加每月长春新碱/泼尼松 (共 2-3 年)。虽然移植后或 TKI 维持的最佳持续时间未知, 但建议最短的持续时间为 1 年。对于完全分子学缓解 (检测不到水平) 的患者, 应考虑定期进行 MRD 评估 (不超过每 3 个月一次)。如果可检测到的 MRD 水平, 频率可以增加。对于 CD20 阳性的患者, 考虑在化疗中加入利妥昔单抗。

对于达到 MRD 阴性的患者, CR 后的巩固治疗应包括持续性多种药物化疗或者皮质类固醇联合一种 TKI, 并且考虑根据患者的年龄和表现状态进行适当的剂量调整。这些患者应继续接受包括一种 TKI 在内的方案的巩固后维持治疗。异基因 HCT 可能对 MRD 阴性的合适患者有效, 同时考虑 HCT 后使用 TKI 维持治疗。如能耐受, 可在维持方案中加入每周甲氨蝶呤和每日 6-MP。一旦出现肝毒性或骨髓抑制, 则需减低抗代谢药物剂量。已知遗传了 *TPMT* 基因的非功能性变异等位基因的个体使用 6-MP 治疗后发生血液学毒性 (特别是严重的中性粒细胞减少症) 风险很高。¹⁴²对于采用 6-MP 作为维持治疗的患者, 尤其是发生严重骨髓抑制的患者, 应考虑检测 *TPMT* 基因多态性 (参见 *MRD 评估的作用*)。

对于 AYA 或初始诱导治疗后未达到 CR 的成年患者 (即原发难治型) 对其治疗方法与 R/R ALL 患者治疗方法相似 (参见 *复发/难治 Ph 阳性 ALL 患者*)。

≥65 岁 Ph 阳性 ALL 成年患者

对于 ≥65 岁或有严重合并症的 Ph 阳性 ALL 成年患者, 专家组建议尽可能参加临床试验。如无合适临床试验, 推荐根据患者的年龄及有无合并症选择诱导方案。治疗方案应包括对所有患者进行充分的中枢神经系统预防, 并应完整遵循给定的治疗方案。尽管指南对年龄临界值设定为 65 岁, 但应注意, 单纯实际年龄不是定义适合治疗的充分指标, 应根据年龄、体力状态、终末器官功能和终末器官储备等因素对患者进行个体评估, 以确定是否适合治疗。另外还应考虑根据患者年龄和体能状态进行剂量调整。

对于体能较差的成年患者 (年龄 ≥65 岁或有严重合并症), 建议巩固治疗遵循与 AYA 和成年患者相同的治疗选择和注意事项 (参见 NCCN 对 Ph 阳性 ALL、AYA 和 *Ph 阳性 ALL 成人患者* 的建议)。

复发/难治性 Ph 阳性 B-ALL 患者

建议对初始含 TKI 治疗后复发或难治的 Ph 阳性 B-ALL 患者进行 *ABL1* 激酶结构域的突变检测。专家组在很大程度上采纳了欧洲白血病网发布的基于 CML 的 *ABL* 突变状态的治疗选择建议。²⁴⁴如果在初始诱导期间未给予 TKI (伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼 或帕纳替尼), 则推荐用于 R/R Ph 阳性 ALL 患者。对于第二代和第三代 TKI, 相关的 *BCR-ABL1* 突变应按照标题为 “*基于 BCR-ABL1 突变谱的治疗选项*” 的流程表中的概述进行考虑。



对于所有 R/R Ph 阳性 B-ALL 患者, 首选参加临床试验。如缺乏合适的临床试验, 患者可考虑单独使用替代 TKI (即不同于用作诱导治疗部分的 TKI)、TKI 联合多药化疗或 TKI 联合皮质类固醇 (尤其是对于不能耐受多药联合治疗的老年患者)。也可以考虑贝林妥欧单抗联合或不联合 TKI。对于 TKI 难治或不耐受的患者, 建议使用 InO 联合或不联合 博舒替尼。与标准治疗相比, InO 会导致肝毒性增加, 包括致命的肝静脉闭塞症, 并增加 HCT 后非复发死亡率的风险。²⁵¹ Brexucabtagene autoleucel 是 AYA 和 R/R Ph 阳性 B-ALL 成人患者在接受 TKI 治疗后的一种选择。Tisagenlecleucel 也是 25 岁以下 (<26 岁) 大于等于 2 次复发和 2 种 TKIs 治疗失败的难治性患者的一种选择。

如既往未移植患者在移植前经历二次 CR, 则应强烈考虑异基因 HCT 巩固。对于初次异基因 HCT 后疾病复发的患者, 可选择二次异基因 HCT 和/或 DLI。然而, 用 tisagenlecleucel 或 brexucabtagene autoleucel 治疗后异基因 HCT 的作用尚不清楚。虽然 tisagenlecleucel 在外周血中的持续存在以及持续的 B 细胞再生障碍与持续的临床反应且后续未进行异基因 HCT 相关, 但在做出结论性建议之前需要进一步研究。²⁵² 如缺乏合适临床试验, 对于 TKIs 无效的 T-ALL 患者, 可以考虑 R/R Ph 阴性 ALL 的治疗方案。(参见复发 Ph 阴性 ALL 的治疗)。

Ph 阴性 ALL 的管理

AYA Ph 阴性 ALL 患者的初始治疗

考虑到根据当地转诊模式和机构实践, 患者可能接受儿童或成人方案治疗, 患有 ALL 的 AYA 人群可能面临独特的挑战。基于美国和欧洲合作小组研究的回顾性分析一致显示了接受儿童 ALL 方案治疗的 AYA 患者(15-21岁)优于接受成人 ALL 方案。在 AYA 人群中, 接受儿童方案治疗的患者的 5 年 EFS 率为 63% 至 74%, 而接受成人方案治疗的患者为 34% 至 49%。^{90,91,117,253,254} 在一项回顾性研究中, 分析比较接受儿童 CCG 研究方案 (n = 197; 中位年龄 16 岁) 与成人 CALGB 研究方案 (n = 124; 中位年龄 19 岁), 接受儿童治疗的患者与接受成人治疗的患者相比, 7 年 EFS (分别为 63% 和 34%; $P < .001$) 和 OS 率 (分别为 67% 和 46%; $P < .001$) 显著改善。¹¹⁷ 此外, 接受成人方案治疗的 AYA 患者在 7 年时独立 CNS 复发率显著升高 (11% 和 1%; $P = .006$)。在本研究, 以及其他合作小组早期回顾性分析中观察到儿童方案的预后结果有显著改善, 可能主要归因于使用更大累积剂量的药物, 例如皮质类固醇 (泼尼松和/或地塞米松), 长春新碱和 L-门冬酰胺酶, 以及与成人方案相比更早、更频繁和/或更密集 CNS 定向治疗。¹¹⁷ 鉴于多药强化化疗方案对 ALL 儿童患者的成功, 一些临床试验已经评估了针对 AYA 患者群体的儿童方案。

造血干细胞移植

对于首次 CR 的 Ph 阴性 ALL AYA 患者, 高危病例特别是对于诱导后任何时间 MRD 阳性疾病的患者、或白细胞计数升高的患者、或诊断 B-ALL 和低风险细胞遗传学[例如, 亚二倍体、*KTM2A (MLL)* 重排]的患者可考虑异基因 HCT。一项大型多中心试验 (LALA-94 研究) 评估了诱导后 HCT 作为研究目标之一在接受治疗的青少年和成人 ALL 患者中的作用 (n = 922; 中位年龄 33 岁; 范围 15-55 岁)。⁹³ 患者被分为四个风险组: 1) Ph 阴性标危组[定义为在 1 个疗程化



疗后达到 CR；没有中枢神经系统疾病；不存在 t (4 ; 11) 、 t (1 ; 19) 或其他 11q23 重排；WBC 计数 $< 30 \times 10^9/L$ ；2) Ph 阴性高危 ALL (定义为非标危组且无 CNS 受累的患者)；3) Ph 阳性 ALL；4) 具有中枢神经系统疾病的证据。诱导治疗后，如有匹配的同胞供体，Ph 阴性高危 ALL 患者可接受异基因 HCT；没有同胞供体患者被随机分配接受自体 HCT 或单纯化疗。⁹³在 Ph 阴性高危 ALL 患者亚组 (n = 211) 中，5 年 DFS 和 OS 率分别为 30% (中位 16 个月) 和 38% (中位 29 个月)。根据意向治疗分析，Ph 阴性高危 ALL 患者的结局在自体 HCT (n = 70) 和单纯化疗 (n = 59) 方面，中位 DFS (15 个月与 11 个月)，中位 OS (28 个月与 26 个月)，以及 5 年 OS 率 (32% 与 21%) 相似。⁹³ Ph 阴性高危 ALL 患者和 CNS 受累患者进行异基因 HCT 后结局获得改善。其中位 DFS 为 21 个月，中位 OS 尚未达到；5 年 OS 率为 51%。⁹³ 因此，Ph 阴性高危患者，第一次 CR 后进行异基因 HCT 似乎改善了 DFS，但与单纯化疗相比，自体 HCT 并没有带来显著获益。

在 PETHEMA ALL-93 试验中，患有高危 ALL 的成年患者 [定义为具有以下至少一项标准：30-50 岁；白细胞计数 $\geq 25 \times 10^9/L$ ；存在 t (9;22)、t (4;11) 或其他 11q 重排；和 t (1;19)] 接受缓解后诱导治疗 (n = 222 符合条件；中位年龄 27 岁；范围 15-50 岁) 以及异基因 HCT (n = 84；如果有匹配供体)，自体 HCT (n = 50) 或单纯化疗 (n = 48)。²⁵⁵根据对 Ph 阴性高危患者数据的意向治疗分析，在中位 DFS (21 个月与 38 个月)、中位 OS (32 个月与 67 个月)、5 年 DFS 率 (37% 与 46%) 或 5 年 OS 率 (40% 与 49%) 方面，有供体组与无供体组比较无显著差异。此外，当根据实际接受的缓解后治疗进行分析时，治疗组之间 5 年 DFS 率无显著差异 (异基因 HCT 为 50%；自体 HCT 为 55%；单纯化疗为 54%)。²⁵⁵

大型多中心 MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究 (n = 1913；年龄 15-59 岁) 也评估了异基因 HCT 在成人 ALL 中的作用。⁹⁴ 在这项研究中，高风险定义为 ≥ 35 岁；诱导至 CR 的时间大于 4 周；白细胞计数升高 (B-ALL $> 30 \times 10^9/L$ ；T-ALL $> 100 \times 10^9/L$)；或 Ph 染色体的存在。所有其他患者都被认为是标危组。如有匹配同胞供体，诱导治疗获得缓解后可接受异基因 HCT，若无同胞供体，则随机接受自体 HCT 或化疗。与自体 HCT 相比，接受单纯化疗患者的 5 年 OS 率更高 (46% 与 37%； $P=.03$)。所有 Ph 阴性 ALL 患者有供体组与无供体组比较显示，供体组 5 年 OS 率显著高于无供体组 (53% 比 45%； $P = .01$)。标危患者观察到有供体组在 OS 方面具有优势 (62% 与 52%； $P = .02$)，但 Ph 阴性高危患者 (41% 与 35%) 则未观察到。⁹⁴ 部分原因是高危患者中供体组的非复发死亡率高于无供体组 (2 年时分别为 36% 和 14%)。在标危患者中，供体组和无供体组的 2 年非复发死亡率分别为 19.5% 和 7%。无论标危患者 (24% 与 49%； $P<.001$) 还是高危患者 (37% 与 63%； $P<.001$)，供体组的复发率明显低于无供体组。⁹⁴ 然而，在标危患者中，供体组的高非复发死亡率似乎削弱了该组降低复发风险的优势。这项研究表明，首次 CR 行异基因 HCT 对标危 ALL 患者有益。

HOVON 合作组也报告了相合同胞异基因 HCT 对标危 ALL 成年患者的获益。标危 ALL 患者缓解后治疗包括有供体组接受匹配同胞异基因 HCT，无供体组行自体 HCT，分别对其分析，有供体组相较无供体组，具有显著降低的 5 年复发率 (24% vs. 55%； $P<.001$) 和更高的 5 年 DFS 率 (60% 对 42%； $P = .01$)。²⁵⁶在供体组中，5 年非复发死亡率为 16%，5 年 OS 率为 69%。²⁵⁶

正如前述研究证明, 匹配同胞 HCT 已被确立为标危和高危 Ph 阴性 ALL 患者的有价值的治疗策略, 随后的研究探索 URD 移植在高危 Ph 阴性患者中的地位。在一项对首次CR期间接受 URD HCT 的 169 名患者的回顾性分析中, 60 名患者 (36%) 有一个不良预后因素, 97 名 (57%) 有多种危险因素。5 年生存率为 39%, 高于研究报道的接受单纯化疗的高危患者的生存率。²⁵⁷ 与部分或完全相合的供体相比, 不相合供体患者的治疗相关死亡率最高。老年患者和年轻患者的结果没有显著差异, 这表明 URD 移植可能是老年患者的一种选择。在同一组的一项后续回顾性研究中, 评估 RIC 可降低治疗相关死亡率。²⁵⁸ 最常见的 RIC 方案包括白消安 ($\leq 9 \text{ mg/kg}$)、美法仑 (150 mg/m^2)、低剂量全身照射 (TBI) ($<500 \text{ cGy}$ 单剂量或低于 800 cGy 分次照射) 或氟达拉滨加 TBI 200 cGy 。RIC 在老年患者的治疗中更为突出; 因此, 接受足量 (FI) 方案患者的中位年龄为 28 岁 (范围 16-62 岁), 而接受 RIC 患者, 中位年龄为 45 岁 (范围 17-66 岁)。尽管年龄不同, 但研究结果显示与 RIC 相比, 3 年复发率 (35% 与 26%, $P = .08$) 或 3 年治疗相关死亡率没有差异 (FI, 33%; 95% CI, 31%–36% 与 RIC, 32%; 95% CI, 23%–43%; $P = .86$)。²⁵⁸ HCT 的 3 年生存率在首次 CR (FI, 51%; 95% CI, 48%–55% vs. 比 RIC, 45%; 95% CI, 31–59%) 和二次 CR (FI, 33%; 95% CI, 30%–37% 对比 RIC, 28%; 95% CI, 14%–44%) 是相似的。各组 DFS 首次 CR (FI, 49%; 95% CI, 45%–53% 对比 RIC, 36%; 95% CI, 23%–51%) 和二次 CR (FI, 32%; 95% CI, 29%–36% 对比 RIC, 27%; 95% CI, 14%–43%) 也相似。²⁵⁸

一项对已发表的 ALL 成人诱导缓解后治疗随机试验的系统综述和荟萃分析报告称, 与自体 HCT 或化疗相比, 首次 CR 后行异基因 HCT 全因死亡率显著降低 (RR, 0.88; 95% CI, 0.80-0.97)。²⁵⁹ 一项亚组分析显示, 异基因 HCT 在标危 ALL 中具有显著的生存优势, 而在高危 ALL 中则没有。²⁵⁹ 几项大型研究和荟萃分析显示, 首次 CR 时行自体 HCT 较化疗未获益。^{93,94,259,260}

CCG-1961

CCG-1961 试验是一项开创性研究, 允许在 AYA 患者中比较成人与儿童方案。在对接受 Dana-Farber 癌症研究所 (DFCI) ALL 联合方案 (1991-2000) 治疗的儿童和 AYA 患者的结果进行分析, 年轻 AYA 患者 (年龄 15-18 岁; $n = 51$) 的 5 年 EFS 率为 78%, 与 10 至 15 岁儿童 (77%; $n = 108$) 或 1 至 10 岁儿童 (85%; $n = 685$) 的 EFS 率没有显著差异。²⁶¹ CCG 1961 研究旨在评估 1 至 9 岁高白细胞计数 ($\geq 50 \times 10^9/\text{L}$) 儿童或 10 至 21 岁较大儿童以及青少年人群中强化与标准诱导后强化治疗的益处。¹¹⁶ 根据对诱导治疗的初始反应将患者分为早期慢速反应者 (诱导第 7 天骨髓原始细胞 $> 25\%$ 的患者) 或早期快速反应者。在早期快速反应患者 ($n = 1299$) 中, 与标准强度组相比, 增强强度组 5 年 EFS (81% vs. 72%; $P < .0001$) 和 OS (89% 与 83%; $P = .003$) 率显著增加。¹¹⁶ 在 CCG 1961 研究的 AYA 患者亚组 (年龄 16-21 岁; $n = 262$) 中, 接受增强或标准强度方案治疗的 5 年 EFS 和 OS 率分别为 71.5% 和 77.5%。²⁶² 在早期快速反应的 AYA 患者中, 增强强度 ($n = 88$) 和标准强度 ($n = 76$) 组的 5 年 EFS 率 (分别 82% 和 67%) 或 OS 率 (分别为 83% 和 76%) 无统计学差异。对于早期反应较慢的 AYA 患者 (均接受增强强度方案), 5 年 EFS 率为 71%。²⁶²

COG AALL0232

AALL0232 试验纳入了 2154 名年龄在 1 至 30 岁之间的高危 B-ALL 患者。²⁶³ 在这项研究中, 患者被随机分配在诱导期间接受地塞米松与泼尼松治疗, 在中期维持期间接受高剂量甲氨蝶呤或 Capizzi 递增剂量甲氨蝶呤联合培内冬酶 (PEG)。与 Capizzi 递增剂量甲氨蝶呤相比, 大剂量甲氨蝶呤显示出更优的 5 年 EFS (80% vs. 75%; $P = .008$) 和 OS 率 ($88.9\% \pm 1.2\%$ vs. $86.1\% \pm 1.4\%$; $P = 0.25$)。粘膜炎、神经毒性、骨坏死或其他毒性的发生率无统计学差异。ALL0232 试验比较了 14 天的 $10 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 的地塞米松和 28 天的 $60 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 的泼尼松。地塞米松在 10 岁以下患者具有生存获益; 然而, 它在 10 岁或以上患者发生骨坏死的风险较高。这些数据表明, 年龄可能是选择皮质类固醇的一个重要因素。

²⁶³

PETHEMA ALL-96 方案

在 PETHEMA ALL-96 试验中, 患有标准风险[定义为白细胞计数 $<30 \times 10^9/L$; t (9;22)、t (1;19)、t (4;11) 或任何其他 11q23 重排] Ph 阴性 ALL 的青少年 ($n = 35$; 15-18 岁) 和年轻成人 ($n = 46$; 19-30 岁) 患者接受 5 种药物诱导方案(长春新碱、柔红霉素、泼尼松、L-门冬酰胺酶和环磷酰胺)、巩固/再诱导和维持治疗, 以及整个治疗期间的三联鞘内治疗。²⁶⁴ 整个患者队列的 6 年 EFS 和 OS 率分别为 61% 和 69%。青少年 (60%; 95% CI, 43%-77%) 和年轻人 (63%; 95% CI, 48%-78%) 的 EFS 率无显著差异; 同样, 青少年 (77%; 95% CI, 63%-91%) 与年轻成人 (63%; 95% CI, 46%-80%) 的 OS 率也无显著差异。²⁶⁴ 根据多变量回归分析, 诱导治疗反应缓慢(定义为在治疗第 14 天骨髓中原始细胞 $>10\%$) 是 EFS 较差的唯一因素(优势比 [OR], 2.99; 95% CI, 1.25-7.17) 和 OS (OR, 3.26; 95% CI, 1.22-8.70)。²⁶⁴

基于 DFCI Protocol 00-01 的 DFCI ALL 方案

一项多中心 II 期试验评估了基于 DFCI 儿童 ALL Protocol 00-01 方案在初治 AYA 和成人 ALL 患者(年龄 18-50 岁)中的疗效; 本研究中 20% 为 Ph 阳性患者。²⁶⁵ 治疗方案包括诱导(长春新碱、多柔比星、泼尼松、L-门冬酰胺酶和大剂量甲氨蝶呤)、三联鞘内治疗、强化和维持治疗。在有可评估数据的 75 名患者中, 2 年 EFS 和 OS 率分别为 72.5% 和 77%。²⁶⁵ 不良事件包括 1 例败血症死亡(诱导期间)、9 例胰腺炎(12%; 包括 1 例死亡)、2 例骨坏死(3%)、14 例血栓形成/栓塞(19%) 和 23 例中性粒细胞减少感染(31%)。²⁶⁵ 中位随访 4.5 年后, Ph 阴性 ALL ($n = 64$) 且达到 CR 的患者 4 年 DFS 率为 71% (95% CI, 58%-81%), 所有 Ph 阴性 ALL 患者的 4 年 OS 率为 70% (95% CI, 58%-79%)。²⁶⁶ 为确定方案中聚乙二醇化门冬酰胺酶是否可以替代 L-门冬酰胺酶, 研究者启动了一项 II 期后续试验。²⁶⁷ 诱导期间因为应用 L-门冬酰胺酶发生了较高频率的门冬酰胺酶毒性沉积, 因此减少了巩固治疗期间聚乙二醇化门冬酰胺酶的剂量。4 周后 CR 率为 89%, 中位随访 39 个月, 3 年 DFS 和 OS 率分别为 73% 和 75%。²⁶⁷ 这些数据表明, 强化儿童方案经过修改可能对初诊年轻成人 ALL 是可行的。但需要进一步的随访数据来评估长期生存结果。

GRAALL-2005 方案

前瞻性 II 期 GRAALL-2003 研究评估了一种类似儿童方案的改良方案(受相关儿童方案所启发), 使用强化剂量的长春新碱、泼尼松和门冬酰胺酶治疗 Ph 阴性的青少年和成人 ALL ($n = 225$; 中位年龄 31 岁; 范围 15-60 岁)。²⁶⁸ 诱导方案包括长春新碱、柔红霉素、泼尼松、L-门冬酰胺酶和环磷酰胺。允许高危且有合适供体患者进行异基因 HCT。42 个月的 EFS 和 OS 率分别为 55% 和 60%。当对首次 CR 时接受移植的患者的数据进行删失时, 高危患者的 42 个月 DFS 率为 52%, 标危病患者为 68% (基于 GRAALL 方案的风险分配); 这些风险组的 DFS 结果与使用 MRC UKALL/ECOG 定义进行风险分类的结果相似。²⁶⁸ 在这项研究中, 高龄预示着较差的生存结果; 45 岁以上患者的 42 个月 OS 率为 41%, 而 45 岁或以下患者的 OS 率为 66%。此外, 与年轻队列相比, 45 岁以上患者的治疗相关死亡(23% vs. 5%) 和首次 CR 死亡(22% vs. 5%) 的累积发生率更高。²⁶⁸ 因此, 仅对那些年龄不超过 45 岁的 Ph 阴性 ALL 患者而言, 这种儿童方案改良疗法的获益似乎超过了治疗相关死亡的风险。GRAALL-2005 研究的设计与 GRAALL-2003 试验相似, 增加了在诱导和后期强化期间采用环磷酰胺治疗的评估, 以及对 CD20 阳性 Ph 阴性 ALL 患者采用利妥昔单抗的随机治疗的评估 ($n = 209$; 中位年龄约 40 岁; 范围 18-59 岁)。²⁶⁹ 利妥昔单抗组的 2 年 EFS 率为 65% (95% CI, 56%-75%), 而对照组为 52% (95% CI, 43%-63%)。中位随访 30 个月后, 利妥昔单抗组的 EFS 比对照组长 (HR, 0.66; 95% CI, 0.45-0.98; $P = .04$)。²⁶⁹

基于 CCG-1882 方案的 USC/MSKCC ALL 方案

基于儿童 CCG-1882 方案的 USC ALL 试验研究了柔红霉素、长春新碱、泼尼松和甲氨蝶呤联合增强 PEG 在 18 岁至 60 岁新诊断 ALL 的患者 ($n = 51$) 中的应用。^{270,271} 增强组在 6 个总预定剂量的每个周期中包括一个长效 PEG 剂量。每个剂量的 PEG (2000 IU/m² IV) 在使用之前应用氯化可的松预防超敏反应, 随后口服类固醇 1 至 2 周。该试验平均每名患者接受 3.8 剂,

其中 45% 的患者接受了全部 6 剂, 20% 患者因毒性而停止治疗。7 年 OS 为 51% (这些患者中有 58% 为 Ph 阴性), 7 年 DFS 为 58%。PEG 的剂量低于 FDA 批准的 2500 IU/m² 剂量, 并且调整给药间隔 ≥ 4 周。该方案不同于儿童方案是出于成人与儿童药物酶活性差异的考虑。研究数据表明, 通过调整儿童方案降低毒性以适应成人人群可能是可行的。

CALGB 10403 方案

一项多中心 II 期组间研究 (CALGB 10403), 评估一类儿童方案治疗 Ph 阴性 ALL 的 AYA 患者。研究目标之一是在本试验中治疗的患者结果与在 COG 试验 (AALL-0232) 中由儿科肿瘤学家治疗的相似患者组 (在年龄和疾病特征方面) 结果进行比较。治疗方案包括鞘内注射阿糖胞苷和甲氨蝶呤的 4 药诱导、巩固、中期维持、晚期强化、维持 (2-3 年) 以及放疗 (针对患有睾丸或 CNS 疾病或 T-ALL 的患者) 方案。295 名可评估患者 (中位年龄 24 岁; 范围 17-39 岁) 中有 2 例缓解后死亡, 总体治疗相关死亡率为 3%。²⁷² 中位 EFS 为 78.1 个月 (95% CI, 41.8 个月至 NR), 3 年 EFS 率为 59% (95% CI, 54%-65%)。3 年 OS 率为 73% (95% CI, 68%-78%)。²⁷² 研究还注意到诱导后 MRD 阳性、具有 Ph 样基因表达特征以及肥胖与较差的治疗结局相关。²⁷²

COG AALL0434 方案

Nelarabine 是一种核苷代谢抑制剂和 ara-G 的前体药物, 被批准用于治疗至少 2 次化疗方案无效或复发的 T-ALL 患者。随机 III 期 COG 研究 (AALL0434) 评估了 nelarabine 作为一线治疗一部分的安全性, 患者使用强化 BFM 化疗方案联合 (n = 47) 或不联合 nelarabine (n = 47), 结果显示高危 T-ALL 患者两组毒性特征相似。²⁷³ 组间神经系统不良事件的发生率没有显著差异, 包括周围运动神经病变、周围神经病变或 CNS 神经毒性。中性粒细胞减少性发热和肝酶升高等不良事件的发生率在治疗组间也相似。这些初步的安全性数据表明, nelarabine 在一线治疗方案中的耐受性可能比在 R/R 中更好。²⁷³

本研究疗效阶段的结果评估了来自 1,895 名新诊断的 T-ALL 和 T-LL 患者的数据。²⁷⁴ 患者被随机分配接受递增剂量且无亚叶酸拯救的甲氨蝶呤和 PEG, 或高剂量且无亚叶酸拯救的甲氨蝶呤。中危和高危 T-ALL 及 T-LL 患者均接受预防性或治疗性颅脑放疗, 并被随机分为使用或不使用 nelarabine (650 mg/m²/天) 组。Nelarabine 组 (n = 323) 与不使用 nelarabine 组 (n = 336) 的 T-ALL 患者 4 年 DFS 率分别为 88.9% ± 2.2% 和 83.3% ± 2.5% (P = .0332)。²⁷⁴ 与高剂量甲氨蝶呤联合 nelarabine 组相比, 使用递增剂量甲氨蝶呤联合 nelarabine 似乎提高了 4 年 DFS 率。²⁷⁴ COG AALL0434 研究的另一份报告确定, 与高剂量甲氨蝶呤相比, 递增剂量甲氨蝶呤联合强化 BFM 方案可改善 T-ALL 患者的 DFS 和 OS 结局。²⁷⁵

MDACC 的一项单臂 II 期研究评估了 hyper-CVAD 联合 nelarabine 作为一线治疗对成年 T-ALL 患者 (n = 23) 的疗效。²⁷⁶ 中位随访时间为 30.4 个月 (范围 2.4-69.2 个月), T-ALL 患者的 CR 率为 89%; 然而, ETP ALL 患者的 DFS 和 OS 则呈较差趋势。²⁷⁶ 中位随访 42.5 个月, 3 年持续完全缓解率和 OS 率为 66% (95% CI, 52%-77%) 和 65% (95% CI, 51%-76%)。²⁷⁷ 这些研究表明, 对于 T-ALL 患者, 在一线治疗中加入 nelarabine 可能具有一定的治疗前景。

含或不含利妥昔单抗的 Hyper-CVAD

Hyper CVAD 方案是成人 ALL 患者另一个常用方案。MDACC 的一项 II 期研究评估 hyper-CVAD 应用于初诊 ALL 的青少年和成人 (n = 288; 中位年龄 40 岁; 范围 15-92 岁; Ph 阳性率为 17%) 的疗效。²⁰ 所有患者中位随访时间为 63 个月, 中位 OS 为 32 个月, 5 年 OS 率为 38%。在 Ph 阴性 ALL 患者 (n = 234) 中, 5 年 OS 率为 42%。²⁰ 在获得 CR 的患者 (占有所有患者的 92%) 中, 5 年持续 CR 率为 38%。²⁰ 有 5% 的患者在诱导治疗期间死亡, 其中在 60 岁或以上患者中更为常见。60 岁或以上患者的 5 年 OS 率为 17%。²⁰ 随后来自同一机构的回顾性研究表明, 与较年轻患者 (7%) 相比, 老年患者缓解期死亡率 (34%) 更高。²⁷⁸



根据对临床试验中成人 B-ALL 的数据进行回顾性分析, 发现 CD20 阳性 (通常定义为原始细胞表达 CD20 >20%) 与不良结局相关, 包括较高的累积复发率, 较低的 CR 持续时间及生存率。^{43,279} 鉴于 CD20 表达的预后意义, 包含 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的治疗方案已被进行评估。MDACC 的一项 II 期研究在初诊 Ph 阴性 B-ALL 患者 (n = 282; 中位年龄 41 岁; 范围 13-83 岁) 中对 hyper-CVAD 联合或不联合利妥昔单抗进行评估。¹⁶⁰ 在接受 hyper-CVAD 联合利妥昔单抗治疗的 CD20 阳性 ALL 患者亚组中, 3 年持续 CR 率和 OS 率分别为 67% 和 61%。此外, 在 CD20 阳性的年轻患者 (年龄 <60 岁) 中, 与不含利妥昔单抗的标准 hyper-CVAD 方案相比, 改良 hyper-CVAD 联合利妥昔单抗可显著改善持续 CR 率 (70% vs. 38%; $P < .001$) 和 OS 率 (75% vs. 47%; $P = .003$)。¹⁶⁰ 对于 CD20 阴性患者组, 是否联合利妥昔单抗对结局无显著差异。值得注意的是, CD20 阳性的老年患者 (年龄 ≥ 60 岁) 在加入利妥昔单抗后表现出更高的 MRD 阴性率; 但并未转化为生存获益, 这主要是由于其 CR 期死亡率增加。老年患者 CR 期的高死亡率可能与蒽环类药物的强化作用有关, 而不是利妥昔单抗。²⁸⁰

Linker 4 药物方案

Linker 等人²⁸¹评估了一种强化化疗方案, 该方案采用 4 种药物诱导 (包括长春新碱、柔红霉素、泼尼松和门冬酰胺酶) 同时联合或不联合利妥昔单抗治疗 CD20 阳性青少年和成人 ALL (n = 84; Ph 阳性率 16%; 中位年龄为 27 岁; 范围 16-59 岁), 所有患者的 5 年 EFS 和 OS 率分别为 48% 和 47%。在获得 CR 的患者中 (占有所有患者的 93%), 5 年 EFS 率为 52%; 没有高危特征的患者 (n = 53) 5 年 EFS 率为 60%。²⁸¹

贝林妥欧单抗

贝林妥欧单抗作为清除前期化疗后持续 MRD 阳性的一种手段, 已显示出具有一定临床前景。在一项多中心、单臂、II 期研究中, Topp 等人²⁸²评估了贝林妥欧单抗在 MRD 阳性 Ph 阴性 B-ALL 患者 (n = 21; 年龄范围 20-77 岁) 中的疗效。如果患者在使用贝林妥欧单抗前从未达到 MRD 阴性, 或者仅获得 MRD $\geq 10^{-4}$ 的血液学 CR, 则认为患者 MRD 阳性。在贝林妥欧单抗治疗后, 20 名可评估患者中有 16 名被确定为 MRD 阴性, 检测阈值为 10^{-4} 。²⁸² 中位随访 33 个月后, 可评估队列的血液学 RFS 为 61%。²⁸³ Gökbüget 等人²⁸⁴在一个扩大队列 (n = 116) 中使用更高的 MRD 阳性阈值 (血液学缓解伴 MRD $\geq 10^{-3}$) 检验了贝林妥欧单抗的疗效。在一个为期 28 天的贝林妥欧单抗治疗后, 113 例可评估的患者中有 88 例获得完全的 MRD 反应, 18 个月的 RFS 率为 54%。²⁸⁴ 在这两个试验中, 大多数在贝林妥欧单抗治疗后获得 MRD 阴性的患者继续进行异基因 HCT, 从而使贝林妥欧单抗成为 MRD 阳性患者有效的“移植桥接”措施。随后的研究评估了贝林妥欧单抗在 R/R B 前体 ALL 患者中诱导 CR (包括快速 MRD 阴性反应) 的能力。²⁸⁵⁻²⁸⁷ 2018 年 3 月, FDA 批准贝林妥欧单抗用于治疗处于第一次或第二次 CR、MRD $\geq 0.1\%$ 的成人和儿童 B 细胞前体患者 (关于贝林妥欧单抗在 R/R B-ALL 的研究讨论, 参见 *Ph 阴性 ALL 复发患者的治疗*)。

成人 Ph 阴性 ALL 患者的初始治疗

造血干细胞移植

评价 Ph 阴性 AYA ALL 患者获得首次 CR 后进行 HCT 的研究通常已经包含成年患者, 因此前面章节已经进行过讨论 (参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)。对于年龄较大或者身体状况较差的患者, 正在考虑进行更积极的治疗。一项回顾性研究纳入了 576 例年龄 ≥ 45 岁的成年患者, 比较了 RIC 或 MAC 在 HLA 相合同胞 HCT 中的应用。¹⁹¹ 接受 RIC (n = 127) 和 MAC (n = 449) 的患者无白血病生存期无统计学差异 ($P = .23$; HR, 0.84), 从而支持对该人群进行更积极的治疗。¹⁹¹

**CALGB 8811 Larson 方案**

通常来说, 成年 ALL 患者的诱导方案基于长春新碱、皮质类固醇和蒽环类药物。CALGB 8811 试验评价了 5 种药物诱导方案(包括长春新碱、柔红霉素、泼尼松、L-门冬酰胺酶和环磷酰胺)作为强化化疗方案的一部分治疗以前未经治疗的 ALL 患者($n = 197$; 29% Ph 阳性患者; 中位年龄, 32 岁; 范围, 16–80 岁)。¹¹⁸年龄大于或等于 60 岁的患者接受剂量调整方案, 泼尼松冲击治疗仅 7 天, 柔红霉素和环磷酰胺剂量减少 33%。中位随访时间 43 个月, 所有患者的中位 OS 为 36 个月。在获得 CR 的患者中(85% 的患者), 中位缓解时间为 29 个月。年龄小于 30 岁的患者的预计 3 年 OS 率高于 30 至 59 岁或 60 岁及以上的患者(69% vs. 39% vs. 17%; $P < .001$)。这主要是由于 60 岁及以上患者的高诱导死亡率(50%), 导致该人群中位 OS 为 1 个月。¹¹⁸在细胞遗传学和分子学检测为费城染色体阴性的亚组中($n = 29$), 中位 OS 为 39 个月, 3 年 OS 率为 62%。¹¹⁸

CALGB 9111 研究评估了成人 ALL 患者强化治疗后加用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(CALGB 8811 Larson 方案)对中性粒细胞恢复的影响($n = 198$; 中位年龄, 35 岁; 范围, 16–83 岁)。²⁸⁸患者自诱导后 4 天开始随机接受安慰剂或 G-CSF 治疗, G-CSF 组在巩固期间继续接受 G-CSF 治疗。虽然加用 G-CSF 对 OS 或 DFS 没有显著影响, 但与安慰剂组相比, G-CSF 组患者的中性粒细胞减少和血小板减少持续时间明显缩短, CR 率较高, 诱导死亡率较低($P = 0.04$)。²⁸⁸在 41 例年龄大于或等于 60 岁的随机接受 G-CSF($n = 21$)或安慰剂($n = 20$)的患者中, G-CSF 的使用与较低的诱导死亡率(10% vs. 25%)相关; 然而, 两组并没有显著的统计学差异。诱导期死亡率降低的同时, G-CSF 组 CR 率也出现了一定的增高, 但同样两组间没有显著的统计学差异(81% vs. 55%; $P = 0.1$)。对于整个老年组, 中位 OS 改善到 12 个月, 但 3 年 OS 仍然很差, 为 17%。²⁸⁸

GRAALL-2005 方案

评价 GRAALL-2003 方案以及针对 CD20 阳性病例加入利妥昔单抗的 GRAALL-2005 方案研究都包含了 AYA 和成人患者。^{268,269}关于这些研究的讨论, 请参见上一节(参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)。标准剂量与加强剂量环磷酰胺在新诊断成人 Ph 阴性 ALL 患者中初次诱导和晚期强化中的作用在 GRAALL-2005 试验的后续报告中进行了评估。²⁸⁹在中位随访 5.2 年后, 随机分组至加强剂量环磷酰胺组的患者并没有增加 CR 率或延长 EFS 和 OS 率, 而年龄大于或等于 55 岁的患者对该方案的耐受性较差。²⁸⁹

基于 CCG-1882 方案的 USC/MSKCC ALL 方案

评价 USC/MSKCC ALL 方案的研究包含了 AYA 和成人患者。^{270,271}关于这些研究的讨论, 请参见上一节(参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)。

Linker 4 药物方案

评价 Linker 4 药物方案的参照研究包含了 AYA 和成人患者。²⁸¹关于这些研究的总结, 请参见上一节(参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)。在一项 II 期研究中, Wieduwilt 等人研究了在成人 ALL 或淋巴瘤母细胞性淋巴瘤患者中, Linker 4 药方案基础上加入培门冬酶、环磷酰胺、利妥昔单抗、达沙替尼和鞘内注射脂质体阿糖胞苷是否可以实现强化且安全的治疗($n = 29$; 中位年龄, 28 岁; 范围, 20–54 岁)。²⁹⁰ ALL 患者 CR 率为 88%。Ph 阴性 ALL ($n = 16$) CR 率为 86%, Ph 阳性 ALL ($n = 7$) CR 率为 88%。²⁹⁰中位随访时间 32 个月, 2 年和 3 年 EFS 为 59%, 且 B-ALL、T-ALL、淋巴瘤母细胞性淋巴瘤、Ph 阴性 B-ALL 和 Ph 阳性 B-ALL 的 EFS 相似。²⁹⁰

**MRC UKALL XII/ECOG E2993方案**

在迄今为止进行的最大的多中心前瞻性试验之一 (MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究) 中, 以前未经治疗的青少年和成人患者 (n = 1521; 年龄 15-59 岁) 接受长春新碱、柔红霉素、泼尼松和 L-门冬酰胺酶诱导治疗 4 周 (第一阶段), 然后是环磷酰胺、阿糖胞苷、口服 6-MP 和鞘内注射甲氨蝶呤 4 周 (第二阶段)。¹⁰⁹在诱导治疗完成后, 获得 CR 的患者接受三个周期的大剂量甲氨蝶呤 (标准亚叶酸钙解救) 和 L-门冬酰胺酶的强化治疗。强化治疗后, 50 岁以下有 HLA 相合同胞供体的患者行异基因 HCT; 其余患者随机接受自体 HCT 或巩固/维持治疗。¹⁰⁹对于 Ph 阴性 ALL, 高危定义为具有以下任何一个因素: 35 岁或以上; 获得 CR 的时间大于 4 周; 或白细胞计数升高 (B 细胞系 > 30×10⁹/L, T 细胞系 > 100×10⁹/L)。所有其他 Ph 阴性患者均被认为为标准危险 ALL。所有 Ph 阴性 ALL 患者 5 年 OS 率为 41%; 标准危险组 (n = 533) 和高危组 (n = 590) 的 OS 率分别为 54% 和 29%。¹⁰⁹在 T-ALL 亚组 (n = 356) 中, 5 年 OS 发生率为 48%; 对于有相合同胞供者的患者, OS 率提高到 61%, 主要是因为累积复发的发生率较低。²⁹¹在 T-ALL 患者中, 具有复杂细胞遗传学异常的患者 5 年 OS 预后较差 (19%)。

Hyper-CVAD 加或不加利妥昔单抗

评价 hyper-CVAD 加或不加利妥昔单抗的研究包含了 AYA 和成人患者。

^{20,160}关于这些研究的讨论, 请参见上一节 (参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)

奥加伊妥珠单抗联合 Mini-Hyper-CVD

在一项 II 期研究中, 评估了 InO 联合低强度化疗 (mini-hyper-CVD) 治疗新诊断的老年、ECOG 评分 ≤ 3 分 Ph 阴性 ALL 患者的有效性和安全性 (n = 52; 中位年龄, 68 岁; 四分位数范围, 64-72 岁)。²⁹²与 Hyper-CVD 相比, mini-hyper-CVD 没有蒽环类药物, 由减低剂量的地塞米松 (减少 50%)、甲氨蝶呤 (减少 75%) 和阿糖胞苷 (第 2 天和第 3 天每 12 小时给药 0.5 g/m²) 组成。在本研究中, InO 在前 4 个周期的第 3 天给药, 第 1 周期以 1.3-1.8 mg/m² 的剂量给药, 随后的周期以 1.0-1.3 mg/m² 的剂量给药。²⁹²

此外, 还给予减低剂量 POMP (6-MP、硫酸长春新碱、甲氨蝶呤和泼尼松) 维持治疗 3 年。中位随访 29 个月, 2 年 PFS 为 59% (95% CI, 43-72%)。²⁹²一些最常见的 3 级和 4 级不良事件是长时间血小板减少 (81%)、诱导和巩固期间感染 (分别为 52% 和 69%) 以及高血糖 (54%)。²⁹²在本研究中, 4 例 (8%) 发生了静脉闭塞性疾病。

GRAALL-SA1 方案

为了降低毒性, GRAALL-SA1 研究比较了聚乙二醇脂质体多柔比星 (Peg-Dox) 与持续输注多柔比星 (CI-Dox) 在老年患者 (≥ 55 岁) ALL 中的疗效和毒性。²⁹³在这个包含长春新碱、地塞米松和环磷酰胺的中等强度方案中, 患者随机接受 CI-Dox (n = 31; 12 mg/m²/day) 或 Peg-Dox (n = 29; 40mg/m²)。²⁹³与 CI-Dox 组相比, Peg-Dox 组的毒性降低、感染减少, 但无生存优势: 诱导死亡率为 8% (CI-Dox 组, 7% vs. Peg-Dox 组, 10%), 诱导难治率为 10% (CI-Dox 组, 17% vs. Peg-Dox 组, 3%; P = .1), CR 率为 82% (CI-Dox 组, 90% vs. Peg-Dox 组, 72%; P = .1)。²⁹³获得 CR 患者的 2 年预计死亡率为 26.5% (CI-Dox 组, 37% vs. Peg-Dox 组, 19%), CI-Dox 组和 Peg-Dox 组的 OS 和 EFS 率分别为 35% 和 24%。²⁹³

GMALL 方案

在一项前瞻性试验中, GMALL 小组评估了中等强度方案治疗老年 Ph 阴性 ALL 患者 (n = 268; 年龄范围, 55-85 岁) 的疗效。²⁹⁴诱导治疗包括诱导 I (地塞米松、长春新碱、多柔比星) 和诱导 II (环磷酰胺、阿糖胞苷), CD20 阳性患者加用利妥昔单抗。对原治疗方案 (组 1) 进行改进, 使用脂质体阿糖胞苷预防中枢神经系统白血病, 并使用门冬酰胺酶作为替代巩固方案 (组 2); 诱导后, 进行一个周期的 500 U/m² 培门冬酶以评价可行性 (组 3), 总 CR 率为 76% (n=203), 组 1、组 2 和组 3 的 CR 率分别为 72%、86% 和 82%。²⁹⁴5 年 OS 率为 23%, 第 1、2 组 2 年 OS 率分别为 33% 和 52%。²⁹⁴

这项研究的一个主要发现包括 ALL 发病前的 ECOG 表现状态 (ECOGb) 在预测诱导死亡率方面的重要性。ECOGb 评分大于或等于 2 的患者与 ECOGb 评分 0-1 的患者相比, 诱导死亡率更高 (53% vs. 7%; $P < .0001$)。²⁹⁴此外, 研究表明, 用天然大肠杆菌 (*E.coli*) 内冬酰胺酶和培门冬酶巩固是可行的、耐受性好的, 并与老年患者亚群的 CR 率和 2 年 OS 的改善有关。²⁹⁴

基于PETHEMA 的方案

西班牙 PETHEMA 小组对老年 Ph 阴性 ALL 患者进行了 II 期前瞻性研究 (ALLOLD07; $n = 56$; 年龄范围, 56-79岁)。^{295,296} ALLOLD07 方案基于 EWALL 方案, 治疗包括由地塞米松、长春新碱、盐酸伊达比星、环磷酰胺和阿糖胞苷组成的 4 周诱导方案, 而后进行中剂量甲氨蝶呤和天然 *E. coli* 内冬酰胺酶的巩固治疗。CR 率为 74%, 早期死亡率为 13%。中位 DFS 为 8 个月, 中位 OS 为 12 个月。该试验包括了用于治疗 Ph 阳性 ALL 和成熟 B-ALL 的调整方案, 但结局最差的是 Ph 阴性 ALL 组。²⁹⁶

DFCI 91-01 修正方案

一项回顾性研究分析了 DFCI 儿童方案的修正版本, DFCI 91-01,^{261,297} 在新诊断的成人 ALL ($n = 51$; 年龄范围, 60-79 岁) 中的疗效。²⁹⁸ 诱导方案包括地塞米松 (替代泼尼松)、多柔比星、阿糖胞苷、减低剂量的甲氨蝶呤、长春新碱和天然内冬酰胺酶。对于获得 CR 的患者, 中位复发时间为 30 个月 (范围, 1-94 个月)。²⁹⁸ 在 Ph 阴性 ALL 患者 ($n = 35$) 中, CR 率为 71%, 诱导死亡率和原发难治率分别为 20% 和 9%。²⁹⁸ 达到 CR 者的 DFS 率为 57.4% (95%CI, 32.8—75.8%), 而总体预计 5 年 OS 为 40.5% (95% CI, 20—60.2%)。²⁹⁸

低剂量化疗与皮质类固醇

对于可能患有多种合并症的老年 ALL 患者, 基于长春新碱、皮质类固醇和蒽环类药物的传统化疗在很大程度上受到了治疗相关毒性的限制。²⁹⁹ 在这一人群中确定最佳治疗方案的一些尝试包括调整为包含长春新碱和皮质类固醇的温和方案, 以及 POMP。³⁰⁰⁻³⁰³ 虽然这些方案不太可能根治疾病, 但可以延缓疾病进展、延长生存, 临床预后与更强化疗方案的预后相似。值得注意的是, 老年以及患有多种合并症的 ALL 患者通常没有资格参加临床试验, 为了改善临床预后, 需要专门为这一人群设计临床试验。这些试验方案应当包括基于免疫表型和/或基因突变状态的新的、个性化的疗法。

贝林妥欧单抗

评价贝林妥欧单抗在多药化疗期间或之后根除 MRD 有效性的研究纳入了 AYA 和成人患者。²⁸²⁻²⁸⁴ 关于这些研究的讨论, 请参见前一节 (参见 *Ph 阴性 AYA ALL 患者的初始治疗*)。

复发性 Ph 阴性 ALL 患者的治疗

尽管儿童 ALL 的治疗取得了重大进展, 但是大约 20% 的儿童患者在经过一线治疗方案达到初始 CR 后会复发。³⁰⁴⁻³⁰⁶ 在这些复发患者中, 只有大约 30% 的患者经过后续治疗可以实现长期缓解。^{161,307,308} 根据来自 COG 研究历史资料的回顾性分析 (招募患者时间自 1998 年至 2002 年, $n = 9585$), 早期复发 (自诊断起 < 18 个月) 的患者预后非常差, 预计 5 年生存率 (自复发起) 为 21%。³⁰⁴ 单纯骨髓复发患者的 5 年预计生存率在早期 ($n = 412$)、中期 ($n = 324$)、晚期 ($n = 387$) 复发患者中分别为 11.5%、18.0%、和 43.5% ($P < .0001$)。中期复发是指自诊断起 18-36 个月的复发; 晚期复发是指自诊断起 36 个月或更长时间的复发。单纯 CNS 复发患者的预计 5 年生存率, 在早期 ($n = 175$)、中期 ($n = 180$) 和晚期 ($n = 54$) 复发患者中分别为 43.5%、68.0% 和 78.0% ($P < .0001$)。³⁰⁴



根据多因素分析（已校正复发时间和部位），年龄（> 10 岁）、诊断时存在 CNS 疾病、男性和 T 细胞系疾病是复发后生存率降低的显著独立预测因素。³⁰⁴分别分析上述 COG 研究（CCG-1952）的资料，第一次复发的时间和部位对 EFS 和 OS 结果有显著预测意义，即使是标危 ALL 患者（ $n = 347$ ；根据 NCI 标准；年龄 1 至 < 10 岁以及白细胞计数 $< 50 \times 10^9/L$ ）。³⁰⁹早期骨髓复发（第一次 CR 持续时间 < 36 个月）与晚期骨髓复发比较，预计 3 年 EFS（30% vs. 44.5%； $P = .002$ ）和 OS（35% vs. 58%； $P = .001$ ）明显缩短。³⁰⁹同样，单纯早期髓外复发（第一次 CR 持续时间 < 18 个月）与晚期髓外复发比较，预计 3 年 EFS（37% vs. 71%； $P = .01$ ）和 OS（55% vs. 81.5%； $P = .039$ ）明显缩短。多变量回归分析显示，早期骨髓和髓外复发时 EFS 较差的独立预测因素。³⁰⁹

MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究和 PETHEMA 研究中一线治疗后疾病复发患者的资料表明，复发后中位 OS 时间仅 4.5 至 6 个月；5 年 OS 率 7% 至 10%。^{205,206}大约 20% 至 30% 患者经过二线治疗可获得第二次 CR。^{206,208}后续治疗疗效较好的预测因素包括年龄小和第一次 CR 持续时间超过 2 年。^{188,206}在 PETHEMA 临床试验中，一线治疗后第一次 CR 持续时间超过 2 年再复发的年轻患者（年龄 < 30 岁），自第一次复发时起的 5 年 OS 率为 38%。²⁰⁶

造血干细胞移植

HCT 是唯一可能治疗复发/难治 ALL 的方法。基于以证据为基础的文献综述，美国血液和骨髓移植协会指南推荐第二次 CR 的成人 ALL 患者首选 HCT 而非单纯化疗。³¹⁰一些研究显示，对于第二次 CR 的 AYA 患者，特别是早期骨髓复发或具有其他高危因素的患者，异基因 HCT 能够改善预后。^{307,308,311}与之相反，COG CCG-1952 研究显示，标危组 ALL（年龄 1 至 < 10 岁以及白细胞计数 $< 50 \times 10^9/L$ ）患者早期骨髓复发后的预后依然很差，无论何时复发（比如早期或晚期），未观察到 HCT 具有明显优势。

309

然而，与其他试验相比，未能获得该研究中 HCT 预处理方案的资料。UKALLXII/ECOG2993 试验（ $n = 609$ ；年龄范围，15-60 岁）在一个未接受过移植的复发 ALL 患者亚组中评估了复发后进行移植的疗效。²⁰⁵与单纯化疗相比，HCT 治疗的患者表现出更好的 5 年 OS 率。²⁰⁵CIBMTR 研究组对复发期间进行移植的 ALL（ $n = 582$ ；中位年龄，29 岁；范围，< 1-60 岁）患者的预后进行了分析。³¹²3 年 OS 率为 16%（95% CI, 13%-20%）。³¹²在 HCT 前对挽救性治疗的反应也可以预测预后。一项回顾性研究显示，在 HCT 时取得第二次或以后 MRD 阴性缓解的患者，预计 3 年 OS 和 EFS 分别为 69% 和 62%，与在同一中心接受 HCT 的首次 MRD 阴性缓解的患者预后相似。¹⁹⁰

贝林妥欧单抗

作为日益增长的肿瘤免疫治疗的武器之一，贝林妥欧单抗是一种双特异性抗 CD3/CD19 单克隆抗体，在 R/R B 前体 ALL（ $n = 25$ ）患者中显示出高的 CR 率（69%；包括快速 MRD 阴性反应）。^{287,313}基于一项大型 II 期验证性研究的数据，FDA 批准贝林妥欧单抗上市，该研究中 189 例 R/R Ph 阴性 B-ALL 患者在两个周期治疗后，43% 患者获得 CR 或 CR 伴不完全血小板恢复（CRp）。^{286,314}在一项前瞻性、多中心、随机、III 期试验中，R/R B 细胞前体 ALL（ $n = 405$ ）患者随机接受贝林妥欧单抗（ $n = 271$ ）或标准化疗（ $n = 134$ ），²⁸⁵标准化疗组的中位 OS 为 4.0 个月，与之相比，贝林妥欧单抗组的中位 OS 为 7.7 个月（95% CI, 0.55-0.93， $P = .01$ ）。²⁸⁵治疗开始后 12 周内，贝林妥欧单抗组血液学完全恢复的 CR（CR, 34% vs. 16%； $P < .001$ ）和血液学完全、部分或不完全恢复的 CR（CR, CRh 或 CRi, 44% vs. 25%； $P < .001$ ）的缓解率明显高于标准化疗组。²⁸⁵值得注意的是，对复发时骨髓计数较高（ $\geq 50\%$ ）的患者进行事先规定的亚组分析显示，贝林妥欧单抗介导的中位生存率和缓解率较低。

285

与目前的标准方案相比, 贝林妥欧单抗治疗有显著和独特的副作用。临床研究中发现的最主要的毒性是中枢神经系统事件和细胞因子释放综合征 (CRS)。50% 的患者报告了神经毒性 (中位发病, 7 天), 15% 的患者报告了 3 级或更高的神经毒性, 包括脑病、抽搐和定向障碍。³¹⁵ CRS 通常发生在开始贝林妥欧单抗输注后的前 2 天内。³¹⁵ CRS 的症状包括发热、头痛、恶心、乏力、低血压、转氨酶升高和总胆红素升高。通过在症状出现时进行早期干预监测, 不良事件的发生率可以减少。然而, 这些事件的严重性质强调了在具有贝林妥欧单抗治疗经验的专门癌症中心接受治疗的重要性。

奥加伊妥珠单抗

前述的临床研究包括复发或难治性 Ph 阳性和 Ph 阴性 ALL 的患者。^{246,247} 关于这些研究的讨论, 参见 *复发 Ph 阳性 ALL 的治疗*。

一项 II 期研究评价了 InO 联合低强度化疗 (mini-hyper-CVD) 在成人 R/R B-ALL (n = 59; 中位年龄, 35 岁; 范围, 18-87 岁) 中的有效性和安全性。³¹⁶ 反应率为 78%, 其中 35 例患者 (59%) 获得 CR。³¹⁶ 有反应的患者中总体 MRD 阴性率为 82%。中位随访 24 个月, 中位 RFS 和 OS 分别为 8 个月和 11 个月。1 年 RFS 和 OS 发生率分别为 40% 和 46%。当使用该方案时, 应考虑既往肝损害以及拟移植患者中静脉闭塞性疾病的风险。在研究中, 9 例患者 (15%) 发生了静脉闭塞性疾病。³¹⁶

在随后的一份报告中, 为了降低静脉闭塞性疾病的风险并改善预后, 研究人员修改了该方案, 降低了每周 InO 剂量, 并在巩固期加入 4 个周期的贝林妥欧单抗。³¹⁷ 在一组接受首次治疗的复发成人 Ph 阴性 B-ALL 患者 (n = 48; 中位年龄, 39 岁; 范围, 18-87 岁) 中, 方案修改前和方案修改后的静脉闭塞率分别为 13% (n = 5/38) 和 0% (n = 0/10)。³¹⁷ 此外, 根据倾向性评分匹配, InO 与 mini-hyper-CVD 联合, 使用或不使用贝林妥欧单抗都比单独使用 InO 或强化挽救性化疗预后更优。³¹⁷

CAR T 细胞

晚期 ALL 患者的早期治疗之一包括过继细胞治疗, 通过异基因 HCT 或 DLI 诱导移植物抗白血病效应。然而, 这种方法存在发生 GVHD 的显著风险。为了避免这个问题, 目前的进展关注使用患者自身的 T 细胞来靶向肿瘤。制备 CAR T 细胞治疗 ALL 是该领域的一个重大进展。^{248,318,319} CAR T 细胞治疗依赖于对患者 T 细胞的遗传操作, 以产生针对白血病细胞表面抗原的反应, 最常见的是 CD19。²⁴⁹ 简单地说, 从患者身上收集 T 细胞, 并用一种靶向细胞表面肿瘤特异性抗原 (如, 白血病细胞表面的 CD19 抗原) 的受体进行工程改造。CAR T 细胞能够被重新编辑以靶向白血病细胞上的任何细胞表面抗原, 这是有利的, 能够避免肿瘤通过受体下调逃避免疫系统的问题。²⁴⁹ CAR T 细胞的制造需要体外病毒转导、激活和几天的扩增, 以产生足够数量的细胞来产生疾病反应。³²⁰ 输注后, 肿瘤在不到一周的时间内被杀灭, 这些细胞可能会在体内停留很长一段时间, 以提供免疫监测, 防止复发。

有几项受体结构不同的 CAR T 细胞的临床试验治疗复发或难治性 ALL 患者。第一批被研究的 CAR 构建物为 19-28z—它将 CD19 结合受体与共刺激蛋白 CD28 连接在一起—16 例复发或难治性 B-ALL 患者中有 14 例在输注 CAR T 细胞后显示出总体 CR。³²¹ 与复发后接受标准化疗患者的平均缓解率相比, 这一平均缓解率显著提高 (88% vs. 约 30%)。^{205,321-323} 此外, 16 例患者中有 7 例能够接受异基因 HCT, 表明 CAR T 细胞可能为移植提供了纽带。³²¹ 进行异基因 HCT 的患者无复发 (随访 2-24 个月); 但有 2 例死于移植并发症。入组该试验的成人患者的随访资料 (n = 53) 显示, 输注后的 CR 率为 83%, 其中 32 例获得 MRD 阴性。³²⁴ 中位随访 29 个月 (范围, 1-65), 中位 OS 为 12.9 个月 (95% CI, 8.7-23.4 个月), 随后的异基因 HCT 似乎没有改善生存。³²⁴ 相比之下, 在美国国立卫生研究院/国家癌症研究所的另一项临床试验中, 使用类似 CAR 结构的儿童和年轻成人的数据表明, CAR T 细胞治疗后进行巩固性异基因 HCT 后可能与更好的预后相关 (移植后 2 年复发累积发生率为 9.5%; 移植后 5 年 EFS 为 62%)。³²⁵



其他 CD19 靶向结构已经被研究——一些包含替代的共刺激蛋白 4-1BB——在总体 CR 方面显示出与 19-28Z CAR T 细胞相似的结果。³²⁶与此相关的是来自 ELIANA 的 CTL019 (tisagenlecleucel) 试验的数据, 结果显示, 75 例 R/R B-ALL 的儿童和年轻成人患者在输注后 3 个月内总缓解率为 81%, 所有这些患者都是 MRD 阴性。²⁵²这些结果导致 FDA 于 2017 年 8 月批准 CTL019 用于治疗 25 岁以下 (< 26 岁) 的 R/R 前体 B-ALL 患者。最近 CIBMTR 的注册数据证实了 CTL019 在非试验环境中对儿童和年轻成人 R/R B-ALL 的疗效。该回顾性分析显示 85% 的患者显示出形态 CR。³²⁷在现有资料中, 99% 的 CR 患者报告了 MRD 阴性。与接受 ELIANA 临床试验治疗的患者相比, CIBMTR 队列中在 12 个月时出现持久反应的患者比例相当 (分别为 61% 和 67%)。在 2019 年美国移植和细胞治疗学会 (ASTCT) 年会上, ELIANA 数据的最后一次更新 (中位随访, 24 个月), 中位持续缓解和 OS 为 NR, 反应者 24 个月 RFS 的概率为 62%。生存概率曲线在 1 年后趋于稳定。仅有 9% 的 CR 患者在 CTL019 后进行了巩固性异基因 HCT。这些最新的结果表明, 在不进行巩固性 allo-HCT 的情况下, CTL019 可以治愈儿童和年轻成人 R/R B-ALL 患者。³²⁸

单臂、开放标记、国际多中心、2 期的 ZUMA-3 临床试验评估了 CAR T 细胞产品 KTE X19 (brexucabtagene autoleucel) 治疗 71 例成人 R/R B-ALL 患者的疗效。³²⁹试验实现了主要终点, 即总 CR 或 CRi (71%; 95% CI, 57-82, $P < .0001$)。也实现了次要终点: 76% 患者获得 MRD 阴性 CR, 中位缓解持续时间为 12.8 个月, 中位 RFS 为 11.6 个月, 中位 OS 为 18.2 个月。³²⁹Brexucabtagene autoleucel 具有可管理的安全性。最常见的 3 级或以上不良事件是贫血 (49%) 和发热 (36%)。ZUMA-4 试验 (NCT02625480) 评估了其在 ≤ 21 岁的儿童和年轻成人 R/R ALL 中的作用。

与贝林妥欧单抗一样, T 细胞和 CAR T 细胞激活可能伴随严重的 CRS 和神经毒性 (免疫效应细胞相关神经毒性综合征或 ICANS) 以及感染风险——尽管与治疗相关的死亡率仍然很低。²⁵²虽然 CAR T 细胞的副作用可能很严重,

但在大多数情况下是可逆的。CRS 临床表现为高热、低血压、心动过速、缺氧; ICANS 包括谵妄、失语、头痛、震颤、局灶性缺损和脑水肿。与非霍奇金淋巴瘤患者相比, B-ALL 在 CD19 CAR T 细胞治疗后 CRS 和 ICANS 严重程度更高。³³⁰推荐使用 ASTCT 共识标准来评估 CRS 和 ICANS 的严重性。³³¹托珠单抗 (白细胞介素-6 受体拮抗剂) 和皮质类固醇是 CRS 和 ICANS 管理的基石。癌症免疫治疗协会最近公布了专家共识临床指南, 以指导毒性管理。³³²

Nelarabine

Nelarabine 是一种核苷类似物, 目前被批准用于治疗至少两种化疗方案后无反应或复发的 T-ALL 患者。一项 nelarabine 单药治疗儿童和青少年 R/R T-ALL 或 T 细胞非霍奇金淋巴瘤 (n = 121) 的 II 期研究显示, 第一次骨髓复发的 T-ALL 亚组反应率为 55% (n = 34), 第二次或更高程度骨髓复发的亚组有效率为 27% (n = 36)。¹⁶¹主要毒性包括 3 级或更高的神经系统 (周围和中枢神经系统) 不良事件, 发生在 18% 的患者中。一项 II 期研究评估了 nelarabine 单药治疗成人 R/R T-ALL 或 T 细胞淋巴细胞白血病患者患者的疗效 (n = 39; 中位年龄, 34 岁; 范围, 16-66 岁; 中位 2 种前期方案; T-ALL, n = 26)。¹⁶³CR 率 (包括 CRi) 为 31%; 另外 10% 的患者经历了部分缓解。中位 DFS 和 OS 均为 20 周, 1 年 OS 率为 28%。常见 3 或 4 级骨髓抑制, 但只观察到 1 例 4 级中枢神经系统毒性 (可逆)。¹⁶³

nelarabine 联合方案治疗成人 R/R T-ALL 的研究有限。在 Commander 等人的一项研究中, 儿童 R/R T-ALL (n = 7; 范围, 1-19 岁) 患者接受了 nelarabine、依托泊苷和环磷酰胺的治疗。³³³此外, 所有患者均接受甲氨蝶呤鞘内预防或甲氨蝶呤、阿糖胞苷和氯化可的松三联鞘内治疗。所有患者在治疗 1 或 2 个疗程后均获得 CR。nelarabine 最常见的不良事件是 2 级和 3 级感觉和运动神经病变以及肌肉骨骼疼痛。³³³在 NECTARI 期试验中, 儿童 R/R T-ALL 和 T-LL (范围, 1-21 岁) 患者也接受了 nelarabine、依托泊苷和环磷酰胺的治疗。³³⁴在 9 例可评估的 T-ALL 患者中, 有 2 例达到 CR, 1 例 PR, 1 例骨髓达到 CR/髓外 PR, 总有效率为 44%。³³⁴

Hyper-CVAD强化方案

MDACC 的一项 II 期研究评估了强化 Hyper-CVAD 方案（包括门冬酰胺酶、强化长春新碱和强化地塞米松）作为成人 R/R ALL 的治疗方案（n = 90；中位年龄 34 岁；范围 14-70 岁；中位既往疗程 1）。³³⁵可评估患者（n = 88）的 CR 率为 47%，CRp 率为 13%，PR 率为 5%。30 天死亡率为 9%，中位持续缓解时间 5 个月。所有可评估患者的中位 OS 为 6.3 个月；获得 CR 患者的中位 OS 为 10.2 个月。该研究中，32% 的患者可进行 HCT。³³⁵

硫酸长春新碱脂质体注射液

硫酸长春新碱脂质体注射液（VSLI）是一种封装在鞘磷脂-胆固醇脂质体中的新型长春新碱纳米颗粒制剂。脂质体封装可以延长活性药物在血液循环中的暴露时间，并可能提高长春新碱在靶组织中的释放剂量而并不增加其全身毒性。^{336,337}一项开放标签多中心 II 期临床试验（RALLY 研究）评估了 VSLI 在成人 Ph 阴性 ALL 中的疗效（n = 65；中位年龄 31 岁；范围 19-83 岁），入组患者均为二次或多次复发，或者在接受二次或多次治疗后仍出现疾病进展。³²³接受单剂 VSLI 患者 CR（CR + CRi）率为 20%。中位持续 CR 时间为 23 周（范围，5-66 周），参试患者中位 OS 为 20 周（范围 2-94 周）；获得 CR 患者中位 OS 为 7.7 个月。³²³早期诱导死亡率（30 天死亡率）为 12%。³²³与既往发表的二次复发时接受其他药物治疗的 Ph 阴性 ALL 患者的单中心历史数据相比，该研究结果似乎更好（n = 56；CR 率 4%；中位 OS 7.5 周；早期诱导死亡率 30%）。^{323,338}该研究中最常见的 3 级或 3 级以上治疗相关毒性包括神经毒性（23%）、中性粒细胞减少（15%）和血小板减少（6%）。³²³基于 RALLY 研究的 II 期临床数据，VSLI 于 2012 年 9 月获得 FDA 加速批准，用于治疗二次或多次复发的成人 Ph 阴性 B-ALL。III 期临床研究的获益尚待证实。

Clofarabine

Clofarabine 是一种核苷类似物，现已被批准用于治疗既往至少接受过 2 线治疗的儿童 R/R ALL 患者（1-21 岁）。一项 clofarabine 单药治疗曾接受过强烈化疗的 R/R 儿童 ALL 患者（n = 61；中位年龄 12 岁；范围 1-20 岁）的 II 期研究显示，缓解率（CR + CRp）为 20%。³³⁹clofarabine 单药可出现严重肝毒性（通常可逆）及发热性疾病包括 3 或 4 级感染和发热性中性粒细胞减少。³³⁹clofarabine 联合环磷酰胺和足叶乙甙治疗儿童 R/R ALL 患者的 II 期研究数据显示，该联合方案的缓解率为 44%-52%。^{340,341}但是该联合方案可出现长期且严重的骨髓抑制、发热性疾病、严重感染（包括败血症或感染性休克）、粘膜炎及肝脏毒性包括致命性静脉阻塞性疾病（后者见于异基因 HCT 后）。³⁴⁰

目前，成人 R/R ALL 患者使用 clofarabine 联合方案的研究有限。Miano 等人³⁴²报道了一项儿童 R/R ALL（n = 24；中位年龄 7.6 岁；范围 1-20 岁）接受 clofarabine、依托泊苷和环磷酰胺的联合治疗的一项研究，共有 42%（10/24）的患者获得缓解，24 个月的 OS 为 25%。³⁴²来自 GRAALL 的一项研究，55 例成人 R/R ALL 患者接受 clofarabine 联合传统化疗（环磷酰胺 [ENDEVOL 队列；中位年龄 53 岁；范围 18-78 岁]，或治疗强度更强的包含地塞米松、米托蒽醌、依托泊苷和培门冬酶方案 [VANDEVOL 队列；中位年龄，34 岁；范围 19-67 岁]）。ENDEVOL 队列中 50% 达到 CR（9/18），VANDEVOL 队列中 41% 获得 CR（15/37）。中位随访时间为 6 个月，中位 OS 为 6.5 个月。³⁴³最常见的 3 或 4 级不良反应包括感染（58%）和肝毒性（24%），早期死亡率为 11%。³⁴³由于使用该方案需要密切监测及积极支持治疗，患者只能在具有 ALL 管理专业知识的中心接受治疗，最好是在临床试验的背景下。



MOpAD 方案

一项单臂临床试验表明, MOAD 方案(甲氨蝶呤、长春新碱、L-门冬酰胺酶和地塞米松)在新诊断的成人ALL (n = 55) 中 CR 率可达 76%, 中位 CR 持续时间超过 12 月。³⁴⁴为提高耐受性, 一项 II 期试验采用了一种新的 PEG 化 L-门冬酰胺酶制剂,³⁴⁵并评估 MOpAD 方案(甲氨蝶呤、长春新碱、PEG-L-门冬酰胺酶和地塞米松)在成人 R/R ALL 中的安全性和有效性 (n = 37)。³⁴⁶该研究中, 对于 Ph 阳性 ALL 患者, 将 TKIs (即伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼) 添加到方案中; 对于 CD20 阳性 B-ALL 患者, 将利妥昔单抗添加到方案中。CR 和 ORR 率分别为 28% 和 39%, 中位持续缓解时间为 4.3 个月。³⁴⁶ Ph 阳性 ALL 患者的 CR 和 ORR 率分别为 50% 和 67%。³⁴⁶该方案可以考虑用于已经接受最大剂量蒽环类药物、且伴有心功能不全和体能状态受限的患者。

TKIs

靶向特定遗传学亚型的新一代 TKIs 药物对 R/R T-ALL 的疗效已在多项研究中进行评估。达雷妥尤单抗具有降低 MRD 的作用已被证实, 研究还表明, 达雷妥尤单抗对 CD38 阳性 T-ALL 具有潜在疗效。³⁴⁷在一项评价选择性 BCL2 抑制剂—维奈克拉治疗 R/R T-ALL 的回顾性分析中, 60% 接受维奈克拉联合化疗(如 hyper-CVAD、nelarabine 或地西他滨) 的患者可获得骨髓缓解, 中位 OS 为 7.7 个月。³⁴⁸蛋白酶体抑制剂-硼替佐米联合化疗可提高复发 T-ALL 患者的缓解率。在 COG II 期研究中, 复发 T-ALL 患者接受加入硼替佐米的再诱导化疗方案后, CR 率可达 68%, 诱导结束后的 MRD 水平可显著预测患者生存。³⁴⁹

Ph 阴性 ALL NCCN 建议

Ph 阴性的 AYA ALL 患者

专家组推荐, Ph 阴性的 AYA ALL 患者(不管危险度分组如何) 应尽可能进入临床试验。没有合适临床试验时, 推荐的诱导治疗应包括基于儿童方案的改良版本和多中心研究数据的多药化疗方案, 如 COG AALL-0232、PETHEMA ALL-96、GRAALL-2005 (CD20 阳性的患者加用利妥昔单抗)、COG AALL-0434 (用于 T-ALL)、DFCI-00-01 或正在进行的 CALGB 10403 方案为基础。

其他基于单中心研究的多药化疗方案, 包括 CCG-1882、Linker 方案及 hyper-CVAD (加或不加利妥昔单抗), 同样被推荐使用。¹⁶⁰ 所有患者的治疗方案应包括足够的 CNS 预防。也很重要, 保持所用治疗方案从诱导治疗到巩固/后期强化到维持治疗的完整性。维持治疗中接受 6-MP 的患者应考虑检测 *TPMT* 基因多态性, 特别是出现严重骨髓毒性的患者。

初始诱导治疗后达 CR 的患者, 应开始监测 MRD (参见 *MRD 评价的 NCCN 建议*)。对于 MRD 阴性的患者, 应继续行多药化疗方案进行巩固和维持治疗。如果有合适的相合供者, 也应考虑异基因 HCT 巩固治疗, 特别是具有高危细胞遗传学特征的患者。对于 MRD 阳性的患者, 建议使用贝林妥欧单抗(用于 B-ALL) 或考虑异基因 HCT。尽管贝林妥欧单抗治疗后可能会获得长期缓解, 但应考虑行异基因 HCT 作为巩固治疗。如果 MRD 状态未知, 推荐行异基因 HCT, 特别是具有高危细胞遗传学特征的患者, 同时应在第一时间考虑重新检测 MRD。也可以考虑行多药化疗方案, 并尽早进行 MRD 评估。总的来说, HCT 的最佳时机尚不清楚。对于适合的患者, 建议在移植前进行清 MRD 治疗。对于初始诱导治疗后未达到 CR 的 AYA 患者(如原发难治性疾病), 治疗方案应与 R/R ALL 患者相似(参见 *复发/难治性 Ph 阴性 B-ALL 患者*)。

Ph 阴性成人 ALL 患者

对于 Ph 阴性成人 ALL 患者, 专家组也推荐尽可能进入临床试验。在没有合适临床试验的情况下, 推荐的治疗方案首先应取决于患者的年龄和/或有无合并症。所有患者的治疗方案应包括充分的 CNS 预防, 并且应保持所用治疗方案从诱导治疗到巩固/后期强化到维持治疗的完整性。且维持治疗中接受 6-MP 的患者也应考虑检测 *TPMT* 基因多态性, 特别是出现严重骨髓毒性的患者。

虽然指南中所用的年龄截值设定为 65 岁, 但应注意的是, 单纯实际年龄不是定义适合治疗的充分指标; 应根据体能状态、终末器官功能和储备等因素进行个体化评价以确定是否适合治疗。

对于相对健康的患者(年龄 <65 岁且没有严重并发症), 推荐的治疗方案与 AYA 患者相似。诱导治疗应由多药化疗组成, 比如那些来自 CALGB 8811 研究的方案(Larson 方案)、Linker 方案、GRAALL-20059 (CD20 阳性的患者加用利妥昔单抗)、hyper-CVAD (加或不加利妥昔单抗)、USC/MSKCC ALL 方案 (CCG-1882方案) 或 MRC UK ALL XII/ECOG E2993 方案。初始诱导治疗后达 CR 的患者, 应考虑开始监测 MRD (参见 *MRD 评价的 NCCN 建议*)。对于 MRD 阴性的患者, 应继续行多药化疗方案进行巩固和维持。如果有合适的相合供者, 也应考虑异基因 HCT 巩固治疗, 特别是具有高危细胞遗传学特征的患者。相较于儿童 ALL 患者, WBC 计数对成人 ALL 患者预后的影响尚不确定。对于 MRD 阳性的患者, 建议使用贝林妥欧单抗(用于 B-ALL) 或考虑异基因 HCT。贝林妥欧单抗治疗后建议考虑行异基因 HCT 作为巩固治疗。如果 MRD 状态未知, 推荐行异基因 HCT, 特别是具有高危细胞遗传学特征的患者, 也可以考虑行多药化疗方案。总的来说, HCT 的最佳时机尚不清楚。对于合适的患者, 建议在移植前进行清 MRD 治疗。

初始诱导治疗后未达 CR 的成年患者, 治疗方案与复发/难治性 ALL 患者相似(参见 *复发/难治性 Ph 阴性 B-ALL 患者*)。

对于体质较差的患者(年龄 ≥65 岁或伴有严重合并症), 推荐的诱导治疗包括多药化疗方案或姑息性类固醇。必要时调整化疗药物的剂量。诱导治疗达 CR 的患者, 应监测 MRD 以考虑是否使用贝林妥欧单抗。对于 MRD 阳性的患者, 建议使用贝林妥欧单抗(用于 B-ALL)。对于 MRD 阴性或未知的患者, 推荐继续用化疗方案巩固和维持治疗(通常为每周甲氨喋呤、每日 6-MP, 以及每月长春新碱/泼尼松, 共 2-3 年)。诱导治疗未达 CR 的患者, 治疗选择与复发/难治性 ALL 患者相似(参见 *复发/难治性 Ph 阴性 B-ALL 患者*)。

成人成熟 B - ALL 患者的治疗推荐, [参见 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。

复发/难治 Ph 阴性 ALL 患者

对于 R/R Ph 阴性 B-ALL 患者, 二线治疗的方案的选择可能取决于初始反应的持续时间。对于晚期复发的患者(如从诊断起 ≥36 个月), 建议采用相同的诱导方案进行再治疗。对于其他患者, 在可能的情况下, 参与临床试验。对于 R/R Ph 阴性前体 B-ALL 患者, 在没有合适临床试验的情况下, I 类推荐的治疗方案包括贝林妥欧单抗或者 InO。如上文所述, InO 会增加肝脏毒性包括致命性静脉阻塞性疾病, 以及增加异基因 HCT 后非复发死亡风险。²⁵¹

Brexucabtagene autoleucel 可以用于治疗 AYA 和成人 R/R Ph 阴性 B-ALL 患者。Tisagenlecleucel 也可以作为治疗 25 /26 岁以下, 原发难治或经历 2 次或 2 次以上复发患者的挽救治疗。后续化疗也可考虑以下治疗方案, 包含 clofarabine 的方案、VSLI、强化 hyper-CVAD、MOpAD 方案 [用于 R/R Ph 阴性 ALL], 或其他含氟达拉滨、阿糖胞苷或 alkylator 的方案。^{350 - 353}如果未经移植的患者在移植前经历第二次 CR, 则应强烈推荐异基因 HCT 作为巩固治疗。对于初次异基因 HCT 后复发的患者, 治疗方案包括二次异基因 HCT 和/或 DLI。然而, 异基因 HCT 桥接 tisagenlecleucel 或 brexucabtagene autoleucel 治疗 R/R Ph 阴性 ALL 的疗效尚不清楚。尽管在不桥接异基因 HCT 的情况下, tisagenlecleucel 在外周血的维持时间以及持续 B 细胞再生障碍与持久的临床疗效相关, 但仍需要进一步研究才能得到结论。²⁵²

上述提及的 R/R Ph 阴性 B-ALL 方案也可以用于治疗 R/R T-ALL。然而, nelarabine^{163,354,355} 与依托泊苷和环磷酰胺联合方案是 Ph 阴性 T-ALL 首选的治疗方案。^{333,334}其他可考虑的推荐方案包括 HiDAC、达雷妥尤单抗、³⁵⁶⁻³⁵⁸米托蒽醌-、依托泊苷-、阿糖胞苷、³⁵⁹含维奈克拉的化疗方案, ^{348,360}和含硼替佐米³⁴⁹化疗方案。



淋巴瘤细胞性淋巴瘤的治疗

如前所述, 淋巴瘤细胞性淋巴瘤患者可获益于 ALL 样方案的治疗, 但是应在具有淋巴瘤细胞性淋巴瘤管理经验的中心进行治疗并应该在确诊后尽快开始化疗。尽管复发很常见, 但联合化疗可以提高淋巴瘤细胞性淋巴瘤的治疗反应。³⁶¹对于接受环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松 (CHOP) 或其他 CHOP 样的治疗方案的淋巴瘤细胞性淋巴瘤患者, 儿童和成人 5 年的 DFS 率分别为 60%-80% 和 55%-95%。^{362,363}Hyper-CVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用) 也是淋巴瘤细胞性淋巴瘤的常用治疗方案。在一项单臂研究中, Hyper-CVAD 的缓解率可达100%, 其中 91% 的患者达到 CR, 3 年 PFS 为 66%。¹⁵⁵然而值得注意的是, 在此研究中 40% - 60% 成年患者出现复发, 这表明淋巴瘤细胞性淋巴瘤可能需要包括 HCT 在内的其他治疗。

髓外病灶的评估和治疗

ALL 的 CNS 受累

虽然在诊断时出现 CNS 受累并不常见 (大约 3%-7%), 但是未行 CNS 预防 (CNS-directed therapy) 的患者中有相当一部分 (>50%) 最终将出现 CNS 白血病。^{1,50}CNS 白血病是指脑脊液中 WBC $\geq 5/\text{mcl}$ 伴原始淋巴细胞。^{1,50}儿童 ALL 中, 诊断时出现 CNS 白血病与 EFS 率降低显著相关。^{115,364,365}与儿童 CNS 复发风险增加相关的因素包括 T 细胞免疫表型、高白细胞计数、Ph 阳性疾病、t (4; 11) 易位、以及脑脊液中出现白血病细胞。¹²¹一些大型试验中, 成年 ALL 诊断时出现 CNS 白血病 5 年 EFS 或 DFS 率与没有 CNS 白血病表现的患者无明显差别, 但与增加 CNS 复发风险显著相关。^{366,367}在一项临床研究中, 诊断时出现 CNS 白血病的患者 5 年 OS 率显著降低 (29% vs.38%; $P=0.03$), ³⁶⁶但另一项研究中未发现相似结果 (35% vs.31%)。³⁶⁷与增加成人 CNS 白血病发生风险相关的危险因素包括成熟 B 细胞表型、T 细胞免疫表型、高白细胞计数和血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平升高。^{44,366}CNS 预防 (CNS-directed therapy) 策略包括颅脑放疗 (cranial irradiation)、鞘注化疗 (如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、类固醇) 和/或高剂量全身化疗 (如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、6-MP、L-门冬酰胺酶)。^{1,50,121}

虽然颅脑放疗是治疗 CNS 白血病的有效手段, 但是其与严重不良事件比如神经认知功能障碍、继发性肿瘤和其它长期并发症有关。^{1,121}随着有效的鞘注化疗和高剂量全身化疗方案的广泛应用, 有研究探索了取消颅脑放疗作为 CNS 预防一部分的可行性。在只接受鞘注和/或强化全身化疗作为 CNS 预防的儿童 ALL 研究中, 孤立性 CNS 的 5 年累积复发率或任何 CNS 的 5 年复发率分别为 3%-4% 和 4%-5%。^{113,365}

在圣裘德儿童研究医院的总疗法 (XV) 研究中 AYA 患者的生存得到显著提高。该研究主要根据治疗反应对患者进行风险分层, 患者根据风险调整的强化化疗方案进行治疗, 并在诱导期间 (第 19 天) 进行 MRD 监测以评估是否需要额外剂量的门冬酰胺酶。^{365,368}结果表明 AYA 患者的 (15-18 岁; $n = 45$) 的 5 年 EFS 率为 86% (95% CI, 72%-94%), 与年轻患者 ($n = 448$) 87% 的 5 年 EFS 率 (95% CI, 84%-90%; $P = .61$) 无显著不同。AYA 患者和年轻患者的 5 年 OS 率分别为 88% 和 94% ($P =$ 值无显著性)。^{365,368}此研究中 AYA 患者取得良好的 EFS 和 OS 的原因, 部分是由于使用了强化地塞米松、长春新碱和门冬酰胺酶, 以及早期使用鞘内注射 (如阿糖胞苷、氢化可的松和甲氨蝶呤三联鞘内注射) 预防 CNS 的发生。此外, 该研究安全地去除了预防性颅脑放疗, 所有患者 ($n = 498$) 孤立的 CNS 复发和任何 CNS 复发的 5 年累积发生率分别为 3% 和 4%。³⁶⁵11 名孤立 CNS 复发的患者均为 12 岁以下的儿童。该研究表明, 通过强化风险调整治疗和有效的用于 CNS 预防的鞘内注射方案, AYA 患者无需进行颅脑放疗或常规异基因 HCT 即可获得长期 EFS。^{365,368}

在只接受鞘注化疗和强化全身化疗作为 CNS 预防的成年 ALL 患者中, CNS 总复发率为 2%-6%。^{20,123,369,370}因此, 足量的全身化疗 (如高剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷) 结合鞘注化疗 (如单纯甲氨蝶呤或加阿糖胞苷和类固醇, 构成三联鞘注方案), 有可能使患者能够避免使用前述的颅脑放疗。除非患者表现为典型 CNS 白血病, 否则更推荐将颅脑放疗用于晚期疾病。CNS 预防通常贯穿于从诱导、巩固到维持阶段的整个 ALL 治疗过程。

**髓外病灶评估和治疗 NCCN 建议**

应在与每个患者所使用的具体治疗方案相一致的合适时间通过腰穿来评价有无 CNS 受累。儿童治疗方案通常要求在初诊检查时即进行腰穿。专家组推荐初次腰椎穿刺时进行鞘内注射治疗，所有 ALL 患者应通过足够的鞘内治疗和/或包含甲氨喋呤的全身治疗来进行 CNS 预防。

CNS 状态分类包括：CNS-1 是指没有原始淋巴细胞，不考虑白细胞计数；CNS-2 是指 CSF 中 WBC<5/mcL 伴原始细胞；CNS-3 是指 WBC≥5/mcL 伴原始细胞。如果患者外周血中有白血病细胞，并且腰穿有损伤（包括 CSF 中≥5/mcL 伴原始细胞），则可使用 Steinherz-Bleyer 公式来确定 CNS 的分类（如果 CSF 中 WBC/RBC 比率高出血液中 WBC/RBC 比率至少 2 倍，则分类应为 CNS-3；反之，则分类为 CNS-2）。

总体来看，诊断时 CNS 受累的患者（如 CNS-3 和/或颅神经受累）或诱导鞘内化疗后 CNS 疾病未能清除的患者应接受 18Gy（1.8-2 Gy/分次照射）的颅脑放疗。放疗区域应包括整个大脑和大脑半球的后半部分，下边界应包括 C2。应注意的是，ALL 患者的脑部放疗区域与实体肿瘤脑转移的患者不同。此外，诊断时有 CNS 白血病的患者应接受充分的全身治疗，以及在整个治疗过程中行包含甲氨喋呤的鞘内治疗，充分的全身治疗也应用于孤立 CNS 复发的患者。

在诊断性检查时，所有男性患者都应进行睾丸检查；T-ALL 患者较易出现睾丸受累。诊断时有睾丸疾病的临床证据、诱导治疗结束时病灶尚未完全消失的患者，应考虑对双侧睾丸进行放疗。放疗通常与第一疗程维持化疗同时进行，睾丸放疗的总剂量应为 24 Gy（2.0 Gy/分数）。

疗效评价和监测**疗效标准****骨髓和外周血缓解**

完全缓解（CR）要求血液循环中没有原始细胞且没有髓外疾病（如无淋巴结肿大、脾脏肿大、皮肤/牙龈浸润、睾丸肿块、CNS 受累或其他部位受累）。骨髓评估应显示三系造血且原始细胞 < 5%。对于 CR，中性粒细胞绝对计数（ANC）应 $>1.0 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ ，此外，至少观察 4 周无复发。如果除了 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 或血小板 $<100 \times 10^9/L$ 外，均符合 CR 的标准，则考虑为 CR 伴血细胞未完全恢复（CRi）。

难治性疾病是指诱导治疗结束时未达 CR；进展性疾病是指循环（外周血）或骨髓原始细胞绝对计数增加至少 25%，或出现髓外疾病；复发性疾病是指达 CR 后原始细胞再次出现在血液或骨髓中（>5%）或任一髓外部位。

CNS 疾病缓解

CNS 疾病缓解是指诊断时为 CNS-2（CSF 中白细胞计数 < 5/mcL 伴原始细胞）或 CNS-3（CSF 中白细胞计数 ≥ 5/mcL 伴原始细胞）的患者达 CNS-1 状态（CSF 中无原始淋巴细胞，不考虑白细胞计数）。CNS 复发是指进展为 CNS-3 状态或出现排除其他原因的 CNS 白血病临床症状（如面神经麻痹、脑/眼受累、下丘脑综合征）。

髓外淋巴结病灶的疗效评估

为了评估治疗反应，应进行颈/胸/腹/盆的增强 CT 和 PET/CT 检查。CR 指 CT 扫描淋巴肿块完全消失。对于治疗前 PET 阳性的患者，如果治疗后 PET 阴性，则任何大小的治疗后残留肿块都被视为 CR。部分缓解（PR）是指纵隔肿块的 SPD 缩小 > 50%。疾病进展是指 SPD 增加 > 25%。无效是指不能达 PR 的标准以及没有进展性疾病（如上所述）。对于既往 PET 扫描阳性的患者，治疗后 PET 必须存在至少一个先前受累部位呈阳性。



监测

ALL 治疗方案完成后(包括维持治疗), 专家组推荐定期监测以评价疾病状态。完成治疗后第一年内, 应进行全身体格检查(包括睾丸检查)和血液检测(CBC及分类)。应进行肝功检测直至正常。有临床指征时, 在最初的5年内每3-6个月应进行骨髓穿刺; 如果进行了骨髓穿刺, 应进行流式细胞术和包括全面的细胞遗传学、FISH、分子检测和MRD评估在内的其他检测。如果怀疑复发, 应考虑全面检查。对于Ph阳性ALL, 应定期监测BCR-ABL1转录本的表达水平。完成治疗后第二年, 应每3-6个月进行一次体格检查(包括睾丸检查)和血液检测(CBC及分类)。完成治疗后第三年(及以上), 可每6-12个月或有临床指征时进行体格检查(包括睾丸检查)和血液检测(CBC及分类)。[青少年和年轻成人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)和[生存 NCCN Guidelines](#)中提供了生存建议。

COG发表了儿童癌症幸存者长期生存问题的指南。³⁷¹这些指南作为临床医生和家庭成员/管理人员的一种资源, 目的是对监测和处理远期影响(比如生长发育、认知功能、情感意识、生育健康、继发性肿瘤风险以及其它重要的健康问题)提供推荐, 这些影响是由于抗肿瘤过程中所用的治疗性药物所致, 在AYA癌症幸存者的一生中都可能面对。

微小残留病(MRD)评价的作用

ALL的MRD是指存在传统形态学方法检测阈值以下的白血病细胞。单纯形态学CR的患者的骨髓中隐藏着高达 10^{10} 的恶性细胞。^{38,372}

最常用的MRD检测方法包括用于检测白血病相关免疫表型的多色流式细胞术(例如6色或以上)、用于检测融合基因(例如*BCR-ABL1*)的PCR和用于检测免疫球蛋白和/或T细胞受体基因克隆性重排的NGS。³⁷³⁻³⁸⁰专门使用NGS(而不是PCR)检测替代白血病特异性融合基因的检测方法也在研发中, 但不建议在临床试验范围之外使用该方法进行MRD检测。

NCCN专家组承认FDA批准的基于ALL患者免疫受体基因量化的NGS方法检测MRD。但专家组成员一致认为, 多色流式细胞术和NGS一样都是检测MRD的有效方法。

目前的多色流式细胞术可检测的白血病细胞的敏感性阈值为 $<1 \times 10^{-4}/L$

($<0.01\%$)骨髓单个核细胞, PCR/NGS方法可检测的白血病细胞的敏感性阈值为 $<1 \times 10^{-6}/L$ ($<0.0001\%$)骨髓单个核细胞(MNCs)。^{374,376,379,380}在残留肿瘤负荷 $>10^{-4}/L$ ($>0.01\%$)时, 上述方法检测MRD的一致率很高, 但是NGS能够检测更低阈值的MRD。^{375,377,380-384}一项研究使用流式细胞术和PCR分析了227例ALL的1375份样本的MRD, MRD的检测一致率

(两种方法的检测阈值为 $<1 \times 10^{-4}/L$)达97%。³⁸²在另一项用流式细胞术和高通量测序技术检测MRD的研究中(阈值为0.01%), 分析了619名儿童B-ALL患者的样本。³⁸⁰在0.01%的阈值下, 两种方法的结果具有高度一致性, 但是高通量测序能够检测更低阈值的MRD。³⁸⁰应允许联合或先后用两种方法来监测所有患者的MRD, 从而避免可能的假阴性结果。^{376,382,385}然而, 如果没有明确的更改治疗策略的证据, 这种做法可能会导致成本增加。对于儿童和成人ALL的大量研究表明, 诱导后(和/或巩固后)MRD检测在预测疾病复发的可能性方面具有重要的预后意义, 新型多重PCR和NGS是用于检测MRD的新兴手段。

儿童ALL患者MRD评估

诱导治疗后形态学CR的儿童ALL中, 大约25%-50%的患者通过敏感的方法(MRD阴性阈值为 $<1 \times 10^{-4}/L$ 骨髓单个核细胞)仍可检出MRD。^{386,387}一项对于儿童ALL(N=178)的早期研究显示, 初始诱导治疗后MRD阳性的患者(42%)到复发的时间明显短于MRD阴性的患者($P<0.001$), MRD阴性定义为PCR检测敏感性水平 $<1.5 \times 10^{-4}/L$ 。³⁸⁸诱导后检出MRD的患者的死亡风险是未检出MRD的患者的10倍。而且, 发现MRD水平与复发有关; MRD $\geq 1 \times 10^{-2}$ 的患者的复发风险是MRD水平 $<1 \times 10^{-3}$ 的患者的16倍。³⁸⁸另一项儿童ALL患者(n=158)的研究中, 诱导治疗结束时检测到MRD(用流式细胞术检测的敏感性水平为 $1 \times 10^{-4}/L$)的患者的3年累积复发率明显高于MRD阴性的患者(33% vs.7.5%; $P<0.001$)。³⁸⁹随后的研究证实了这些发现。在一项诱导治疗后评价MRD(用流式细胞术检测的敏感性水平为 $1 \times 10^{-4}/L$)的研究中(n=165), MRD阳性患者的5年复发率明显高于MRD阴性患者(43% vs.10%; $P<0.001$)。³⁸⁷



此外, 治疗过程中 MRD 持续存在和复发风险相关; 继续治疗 14 周 MRD 持续存在的患者的累积复发率显著高于在这个时间点上 MRD 转阴的患者 (68% vs.7%; $P=0.035$)。³⁸⁷该研究表明 MRD 具有重要的独立预测作用。

在儿童 ALL 治疗过程更早的时间点(如诱导治疗期间)评价 MRD, 也显示出对预后具有显著的预测意义。一项研究中, 接近 50% 的患者在诱导治疗的第 19 天(从诱导治疗起大约 2-3 周)清除了 MRD (MRD 阴性是指用流式细胞术 $< 1 \times 10^{-4}$); 治疗第 19 天有 MRD 的患者的 5 年累积复发率明显高于不能检测到 MRD 的患者 (33% vs. 6%; $P<.001$)。³⁸⁶在用现代方案治疗的儿童 B-ALL 中评价了检测更低水平 MRD (敏感性水平 $\leq 1 \times 10^{-5}$, 或 $\leq 0.001\%$, PCR 法)的预后意义。³⁷⁹诱导治疗结束时, 58% 的患者通过 PCR 检测不出 MRD。其余能检测出 MRD 的患者中, 17% MRD $\geq 0.01\%$ 、14% $< 0.01\%$ (但 $\geq 0.001\%$)、11% $< 0.001\%$ 。MRD $\geq 0.01\%$ 的患者 5 年累积复发率明显高于那些 MRD $< 0.01\%$ 或不能检测出疾病的患者 (23% vs.6%; $P< 0.001$)。³⁷⁹而且, MRD $< 0.01\%$ (但 $\geq 0.001\%$) 组患者的 5 年累积复发率明显高于 MRD $< 0.001\%$ 或不能检测到疾病组的患者 (13% vs.5%; $P<0.05$)。诱导治疗结束时的 MRD 状态与诱导期间第 19 天的 MRD 水平(通过流式细胞术检测, 敏感性水平 $< 0.01\%$)密切相关; 所有在第 19 天的 MRD $\geq 0.01\%$ 患者, 在诱导结束时 MRD 仍 $\geq 0.01\%$ 。虽然该研究显示 MRD 低于通常可接受的阈值水平 ($< 0.01\%$ 但 $\geq 0.001\%$) 的患者的复发风险高于 MRD 水平极低 ($< 0.001\%$) 或不能检测到 MRD 的患者, 但需要进一步的研究, 来确定第 19 天的 MRD 阈值是否可以用于进行危险度分层或指导选择治疗强度。³⁷⁹

一项在欧洲进行的最大合作研究中 (AIEOP-BFM ALL 2000), 儿童 Ph 阴性 B-ALL (可评估患者 $n=3184$) 按照两个时间点 (第 33 天和第 78 天)的 MRD 状态 (通过 PCR 测量的敏感性水平 $\leq 0.01\%$) 进行危险度分层, 并将 MRD 状态用于指导诱导后的治疗。³⁹⁰如果第 33 天和第 78 天的 MRD 均为阴性 ($\leq 0.01\%$) 的患者则为标危组, 如果第 33 天或第 78 天的 MRD $> 0.01\%$ (但 $< 0.1\%$) (另一时间点为 MRD 阴性) 则为中危组, 如果第 78 天的 MRD $\geq 0.1\%$ 则为高危组。根据 MRD 评估, 几乎所有具有有利的细胞遗传学/分子标记 (如 *ETV6-RUNX1* 亚型或超二倍体) 的患者都是标准风险或中度风险。³⁹⁰被归类为标准风险的患者 5 年 EFS 率为 92% ($n = 1348$), 中度风险为 78% ($n = 1647$), 高风险为 50% ($n = 189$), 结果各组之间有统计学意义 ($P<.001$); 5 年 OS 率分别为 98%、93% 和 60%。基于 MRD 的风险分层明显区分了复发的风险 (在标准风险和中等风险亚组之间), 甚至在具有 *ETV6-RUNX1* 或超二倍体的患者群体中也是如此。重要的是, 在这项大规模的研究中, MRD 仍然是整体人群复发的一个重要和最具说服力的独立预后因素。³⁹⁰

一项针对儿童和年轻成年低危 ALL 患者的随机对照试验中, 根据 MRD 比较了减低剂量诱导化疗和标准剂量诱导化疗的疗效 ($n = 521$)。³⁹¹患者随机接受一个或两个延迟强化疗程, 这个疗程包括第 4 天的 PEG; 3 周的长春新碱、地塞米松 (隔周) 和多柔比星; 以及 4 周的环磷酰胺和阿糖胞苷。两个队列之间的 5 年 EFS 没有统计学意义 (94.4% vs. 95.5%; OR: 1, 95% CI, 0.43-2.31; 双侧 $P = .99$)。在复发或严重不良事件这两个因素方面未见统计学差异; 然而, 在第二个延迟强化队列中出现了一例治疗相关死亡, 以及 74 例 3 级或 4 级的毒性事件。结果表明, 根据诱导化疗结束时的 MRD 判断, 对于复发风险较低的儿童和年轻成人 ALL 患者, 减低剂量诱导化疗是合理的。



在一项随机对照研究中，调查了对于按 MRD 分层的儿童和年轻成年患者缓解后强化治疗是否可以改善预后。³⁹²在这项试验中，533 名 MRD 高风险患者（定义为临床标准风险和中度风险患者，诱导第 29 天的 MRD 为 0.01% 或更高）被随机分配接受标准治疗或缓解后强化治疗。强化治疗方案包括 8 疗程 PEG，18 疗程长春新碱，并逐步静脉注射甲氨蝶呤，以及在中期维持疗程中不加亚叶酸。与标准治疗组相比，接受强化治疗方案的患者 5 年 EFS 更高（89.6% vs. 82.8%；OR：0.61；95% CI, 0.39-0.98； $P = .04$ ）。然而，值得注意的是，接受强化治疗方案的患者出现了更多的不良事件，而且 5 年 OS 率未见统计学差异（92.9% vs. 88.9%；OR：0.67；95% CI, 0.38-1.17； $P = .16$ ）。

基于 MRD 的分层也可以说明哪些患者应该接受造血干细胞移植而不是继续化疗。基于 MRD 的中度复发风险的儿童，根据 MRD 的截止水平（ 10^{-3} ）进行分层。³⁹³MRD 大于或等于 10^{-3} 的患者被分配接受 HCT（ $n = 99$ ）。在这一组中，83% 的患者有供体并接受了 HCT，而 17% 的患者没有合适的供体，因此继续化疗。接受 HCT 的患者 EFS（64% ±5%）高于继续化疗的患者（24% ±10%）。MRD 水平较低（低于 10^{-3} ）的患者被推荐继续接受化疗（ $n = 109$ ）。在这一队列中，83 名患者单独接受了化疗或放疗，22 名患者接受了异基因 HCT。这两组患者的 EFS 没有明显差异（66% ±6% vs. 80% ±9%； $P = 0.45$ ）。结果表明，MRD 可用于进一步对具有中等复发风险的患者进行风险分层，选择适当的治疗方案。然而，该研究承认，MRD 临界值取决于治疗方案。如同与早期 ALL-R3 试验的差异所表明的那样，虽然早期的试验主张使用 MRD 来对 HCT 患者进行分层，但使用了更高的 MRD 水平阈值（ 10^{-4} ），这一差异可能会影响强化诱导治疗方案。³⁹⁴因此，MRD 水平可能会改变治疗决策，但必须根据每个方案认真评估这一预后因素的应用。

在接受强化治疗的 ALL 儿童中，大约 20% 最终会出现疾病复发。³⁹⁵MRD 评估在复发患者的管理中可能起到提示预后的作用。^{396,397}在再诱导治疗后出现第二次缓解（形态学 CR）的患者（ $n = 35$ ）中，再诱导治疗后（第 36 天）的 MRD 水平（通过流式细胞术测量，敏感度 $<0.01\%$ ）与复发风险显著相关；MRD 为 0.01% 或以上的患者 2 年累计复发率为 70%，而 MRD 小于 0.01% 的患者则为 28%（ $P = .008$ ）。³⁹⁶此外，在停止治疗后首次复发的患者亚组中，MRD 为 0.01% 或以上的患者 2 年累计复发率为 49%，而 MRD 小于 0.01% 的患者为 0%（ $P = .014$ ）。基于多因素分析，再诱导治疗第 36 天仍存在 MRD 以及治疗期间出现首次复发，是二次复发的重要独立预测因素。³⁹⁶在另一项研究中，对诊断后 30 个月内首次复发的高危 ALL 患儿（ $n = 60$ ）进行了 MRD（PCR 敏感性水平 $<0.01\%$ ）的评估，结果显示，治疗期间首次复发时存在 MRD 升高是第二次复发的重要独立预测因素。³⁹⁷基于第一个化疗周期后（启动再诱导治疗后 3-5 周）的 MRD 评估，包括 MRD 阴性（检测不到 MRD），MRD 阳性但无法量化（水平 $<0.01\%$ ），以及 MRD 为 0.01% 或以上。基于以上 MRD 分类的 3 年 EFS 率分别为 73%、45% 和 19%（ $P < .05$ ）。³⁹⁷因此，MRD 评估可以识别出第二次复发概率高的患者，这可能为适应风险的二线治疗策略提供机会。

一些研究表明，在诱导治疗期间（例如，从开始治疗的第 15 天）对 MRD 的早期评估可能对儿童 ALL 患者后期复发有较好的预测效果。^{398,399}这就提出了一种可能性，即识别出那些可能从早期强化或调整治疗方案中受益的高危患者，或根据早期 MRD 的测量结果允许对低风险的复发患者进行较低强度的治疗。尽管可能需要进行连续的 MRD 测量来监测长期治疗过程中的白血病细胞动力学，但仍需要进行大型试验来确认这些可能性。

成年 ALL 患者的 MRD 评估

对成年 ALL 患者的研究表明，MRD 和复发风险之间有很强的相关性，以及在初始诱导治疗期间和之后的 MRD 检测具有预后意义。^{372,400-403}在对成年 ALL 患者（n=87）诱导治疗后 MRD 的分析中（流式细胞术，敏感性水平 < 0.05%），与 MRD 为 0.05% 或以上的患者相比，第 35 天时 MRD 小于 0.05% 的患者的中位 RFS 明显更长（42 个月与 16 个月； $P=.001$ ）。⁴⁰³虽然患者人数有限，但在较早的时间点（诱导治疗期间的第 14 天），90% 的患者 MRD 小于 0.03%，在 5 年后仍无复发。⁴⁰³在 MRC UKALL/ECOG 对 Ph 阴性 B-ALL 患者（n = 161）的亚组分析中，诱导治疗后的 MRD 是复发的重要预测因素。⁴⁰²MRD 阴性的患者与 MRD 为 0.01% 或以上的患者相比，5 年 RFS 率明显更高（71% vs. 15%； $P=.0002$ ）。⁴⁰²

诱导后的 MRD 可以作为一个复发的独立预测因素，即使在根据传统预后因素被认为是标准风险的成年患者中也是如此。在一项针对 Ph 阴性 ALL 成年患者（n = 116）的研究中，无论患者在最初评估时是标准风险还是高风险，诱导治疗后的 MRD 状态（流式细胞术，敏感性水平 < 0.1%）对复发有明显的预测作用。⁴⁰¹在最初被归类为标准风险的患者中，与 MRD 水平较高的患者相比，诱导后 MRD 低于 0.1% 的患者 3 年后复发的风险明显降低（9% vs. 71%； $P=.001$ ）。有趣的是，在该方案中，巩固治疗后测量的 MRD 对结果没有明显的预测性。⁴⁰¹在 GMALL 06/99 研究中，标准风险疾病患者（n = 148 可评估的患者）在治疗第一年的不同时间点检测 MRD（PCR 敏感性水平 < 0.01%）。⁴⁰⁰只有符合以下所有标准风险的 ALL 患者才被纳入本研究：无 t (4;11) *MLL* 易位或 t (9;22) *BCR-ABL* 易位；B 细胞系 ALL 患者的白细胞计数小于 $30 \times 10^9/L$ ；T 细胞系 ALL 患者的白细胞计数小于 $100 \times 10^9/L$ ；年龄 15 至 65 岁；以及在诱导治疗第一阶段后达到形态学 CR。在初始诱导治疗结束时（第 24 天），MRD 大于或等于 0.01% 的患者的复发风险比 MRD 小于 0.01% 的患者高 2.4 倍（95% CI, 1.3-4.2）。⁴⁰⁰此外，这项研究根据不同时间点的 MRD 状态确定了不同的风险组，被归类为低风险的患者（占研究患者的 10%）在第 11 天和 24 天（初始诱导期间和之后）的 MRD 小于 0.01%，3 年 DFS

和 OS 率均为 100%（两个终点）；高风险组的患者（23%）的 MRD 在第 16 周之前持续在 0.01% 或以上，3 年 DFS 和 OS 率分别为 6% 和 45%；所有其他被归类为中度风险的患者（67%）的 3 年 DFS 和 OS 率分别为 53% 和 70%。⁴⁰⁰重要的是，在包括性别、年龄、白细胞计数、B 细胞或 T 细胞系和 MRD 在内的多变量 Cox 回归分析中，MRD 是唯一独立显著的预测因素。在 MDACC 的一项前瞻性研究中，成年 B-ALL 患者（n = 340；中位年龄，52 岁；范围，15-84 岁）在 CR 时和 CR 后大约 3 个月的间隔内，通过多参数流式细胞术监测 MRD（敏感性水平 = 0.01%）。⁴⁰⁴CR 时的 MRD 阴性状态与 DFS 和 OS 的改善明显相关，并且是 DFS 的一个独立预测因素（ $P < .05$ ）。⁴⁰⁴

一项前瞻性研究（JAPAN-ALL-MRD2002）评估了 Ph 阴性 ALL 成年患者的 MRD 状态的结果。⁴⁰⁵在诱导/巩固治疗后获得 CR 的患者中（n = 39），诱导后 MRD 阴性（< 0.1%）的患者与 MRD 阳性的患者相比，3 年 DFS 明显较高（69% vs. 31%； $P=.004$ ）；诱导后 MRD 阴性的患者 3 年 OS 较高，但差异没有统计学意义（85% vs. 59%）。多因素 Cox 回归分析显示，年龄较大（> 35 岁）和诱导后 MRD 阳性是预测 DFS 降低的重要独立因素。而巩固治疗后的白细胞计数和 MRD 状态并不是 DFS 结果的重要预测因素。⁴⁰⁵

巩固治疗后的 MRD 评估已被证明具有预后意义，为调整巩固治疗后的方法提供了可能。在一项评估成年 ALL 患者（n = 142）巩固治疗后（从开始诱导的第 16-22 周）MRD（PCR 敏感性水平 < 0.01%）的研究中，MRD 小于 0.01% 的患者（n = 58）主要被分配接受 2 年的维持化疗，而 MRD 大于或等于 0.01% 的患者（n = 54）有资格在大剂量治疗后接受异基因 HCT。⁴⁰⁶MRD 阴性的患者与 MRD 大于或等于 0.01% 的患者相比，5 年 DFS 率明显较高（72% vs. 14%； $P=.001$ ）。同样，MRD 阴性状态的患者巩固后的 5 年 OS 率也明显较高（75% vs. 33%； $P=.001$ ）。⁴⁰⁶在前面提到的 GMALL 06/99 试验的后续研究中，对在治疗的第 1 年出现 MRD 阴性（PCR 敏感性 < 0.01% 的白血病细胞）的标准风险 ALL 患者（由 Bruggemann 等人定义⁴⁰⁰），在维持治疗和随访期间进行了连续的 MRD 监测。⁴⁰⁷



在纳入本分析的患者中 (n = 105), 28 例 (27%) 在接受治疗第一年后出现 MRD 阳性; 其中 17 例患者在血液学复发前检测到 MRD。⁴⁰⁷在 MRD 呈阳性的亚组中, 中位 RFS 为 18 个月 (从初始治疗结束时开始计算), 而在 MRD 保持阴性的患者中, 中位 RFS 尚未达到。从 MRD 阳性 (任何水平, 包括不可量化的病例) 到临床复发的中位时间为 9.5 个月; 从 MRD 定量检测到临床复发的中位时间仅为 4 个月。⁴⁰⁷巩固后 MRD 的检测对随后的血液学复发具有高度的预测性, 并引入了 ALL 中分子学复发的概念。

GMALL 的研究者评估了基于巩固后 MRD 状态的强化或修改治疗方案 (例如, 合并异基因 HCT) 的潜在优势。在评估 MRD 对 Ph 阴性 ALL 成年患者治疗结果的预后影响的最大研究之一中 (n = 580, 有 CR 和可评估的 MRD 结果; 患者来自 GMALL 06/99 和 07/03 研究; 年龄 15-55 岁), 巩固治疗后达分子学 CR (定义为 MRD < 0.01%) 与分子学未达到 CR 组 (MRD ≥ 0.01%) 相比, 5 年连续 CR 率 (74% vs. 35%; $P < .0001$) 和 OS 率 (80% vs. 42%; $P = .0001$) 明显更高。⁴⁰⁸多变量分析显示, 分子反应状态是 5 年连续 CR 和 OS 结果的一个显著独立预测因素。在未达分子学 CR 的患者中, 临床达 CR 并接受异基因 HCT 的亚组 (n = 57) 的 5 年连续 CR 率明显较高 (66% vs. 12%; $P < .0001$), 且 OS 有提高的趋势 (54% vs. 33%; $P = 0.06$)。在未达分子学 CR 且未接受 HCT 的患者亚组中, 从检测到 MRD 至临床复发的中位时间约为 8 个月。⁴⁰⁸这一分析表明, 巩固治疗后的 MRD 状态是成年 ALL 患者较差预后的独立危险因素, 并可识别出可能受益于异基因 HCT 的高风险患者。

对儿童和成年 ALL 患者的研究表明, 这些患者群体之间可能存在白血病细胞清除动力学的差异。在接受当代治疗方案的儿童中, 60% 至 75% 的患者在诱导治疗结束时 (通常是诱导治疗开始后 5-6 周) 出现了 MRD 清除。^{379,386-389,409}在一项研究中, 近 50% 的儿童在诱导治疗的第 19 天就已经显示 MRD 阴性 (流式细胞术显示 < 0.01%)。³⁸⁶与儿童相比, 成年患者的白血病细胞清除率似乎较慢, 30% 至 50% 的成年患者在初始诱导后 MRD 呈阴性。

400,403

约 50% 的病例在开始诱导治疗后的 2 个月仍为 MRD 阳性, 3-5 个月后 MRD 阳性病例的比例进一步降低。^{372,400}骨髓中白血病细胞减少的动力学差异的决定因素可能归因于治疗方案、免疫表型或细胞遗传学/分子特征分布的变化以及其他宿主因素。

MRD 评估的 NCCN 建议

总的来说, 研究表明 MRD 在评估 ALL 患者复发风险方面具有很高的预后价值, 而且 MRD 监测在识别可能从进一步强化治疗或替代治疗策略中获益的患者亚群方面也有作用。如果可行的话, MRD 评估的首选样本是第一次小容量 (不超过 3 毫升) 抽吸或早期抽吸的骨髓。如果患者没有在学术医疗中心接受治疗, 有一些商业化的测试应该用于 MRD 评估。六色流式细胞术检测骨髓 MNCs 中的白血病细胞的灵敏度阈值小于 1×10^{-4} (< 0.01%),^{374,376,410,411} PCR 或 NGS 方法检测骨髓 MNCs 中的白血病细胞的灵敏度阈值小于 1×10^{-6} (< 0.0001%)。这些方法之间检测 MRD 的一致率普遍较高。没有达到这些灵敏度水平的方法是不适合的。对于 MRD 的流式细胞术分析, 如果使用了免疫治疗 (如利妥昔单抗、贝林妥欧单抗、InO、tisagenlecleucel 或 brexucabtagene autoleucel), 应告知进行 MRD 评估的实验室。

评估的时间取决于所使用的 ALL 治疗方案, 可能在初始诱导治疗期间或完成后进行。因此, 建议在诱导治疗完成后进行首次测定; MRD 评估的其他时间点应以所使用的治疗策略或方案为指导。^{410,411}重要的是, 免疫表型 (B 系与 T 系) 和基因型都可能影响不同时间点上不同水平 MRD 的预后意义, 反映了这些变量对治疗反应动力学的影响。^{408,412-414}这进一步强调了在解释 MRD 结果时参考正在使用的方案或计划的重要性。



增加对 MRD 的连续监测频率可能对分子复发和肿瘤负荷低水平的患者有用。⁴¹⁵一般来说, 在诱导治疗结束时, MRD 阳性预示着高复发率, 应尽快评估异基因 HCT 条件。如果可能的话, 最好是在异基因 HCT 前进行旨在消除 MRD 的强化治疗。

对 ALL 患者的支持性治疗

鉴于 ALL 管理中使用的高度复杂和强化治疗方案, 支持性护理问题是重要的考虑因素, 以确保患者从 ALL 治疗中获得最大利益。尽管各机构的标准和做法可能存在差异, 但 ALL 患者的支持性护理措施一般包括使用止吐药预防恶心和呕吐, 输血产品或细胞因子支持严重的细胞减少症, 营养支持预防体重下降, 胃肠道支持, 疼痛管理, 预防和管理感染性并发症, 以及预防 TLS 的发生。此外, 应考虑与 ALL 方案中使用的特定药物相关的潜在毒性的短期和长期后果, 如类固醇(例如, 在急性期有高血糖或消化性溃疡的风险; 长期使用有缺血性坏死的风险)和门冬酰胺酶(有超敏反应、高血糖、凝血功能障碍、肝脏毒性和/或胰腺炎的风险)。支持性护理措施应根据年龄、身体状况、治疗前和治疗中细胞减少的程度、感染性并发症的风险、疾病状况以及 ALL 治疗方案中使用的特定药物等因素来满足每个患者的个性化需求。

支持性治疗的 NCCN 建议

大多数用于 ALL 的化疗方案都含有至少是中度致吐的药物, 因此在开始化疗前可能需要止吐支持。预防呕吐的方法包括使用 5-羟色胺受体拮抗剂、皮质激素和/或神经激肽-1 受体拮抗剂等药物。[止吐 NCCN Guidelines](#) 中有对接受化疗的患者进行了止吐的建议。对于 ALL 患者, 鉴于类固醇是 ALL 治疗方案的主要组成部分, 应避免常规使用皮质类固醇作为止吐治疗的一部分。对于体重下降超过 10% 的患者, 应考虑使用肠内或肠外营养支持。如果接受长春新碱治疗, 可能需要考虑维持肠道运动和防止发生便秘的方案。对于因严重或长时间的细胞减少而需要输血支持的患者, 只应使用经过辐照的血液制品。在骨髓抑制治疗的区间内, 或根据个别患者所遵循的治疗方案的指示, 建议使用生长因子支持(见[造血生长因子 NCCN Guidelines](#))。

接受强化化疗或异体造血干细胞移植的 ALL 患者极易受到感染。由基础疾病和治疗方案引起的免疫抑制会使患者容易发生常见的细菌和病毒感染, 以及各种机会性感染(如念珠菌病、侵袭性霉菌感染、肺囊虫病、CMV 再激活和感染), 特别是在长期中性粒细胞减少期间。ALL 患者应密切监测任何感染的迹象或症状。发热性中性粒细胞减少症的病例应及时使用经验性抗感染药物和住院治疗。有关预防和处理癌症患者感染的建议, 参见[预防和治疗癌症相关感染 NCCN Guidelines](#)。

大剂量的甲氨蝶呤在有明显肾功能不全、大量积液/腹水和甲氨蝶呤清除延迟的患者中可导致血浆甲氨蝶呤的毒性浓度(血浆甲氨蝶呤浓度 > 2 SDs 的平均甲氨蝶呤排泄曲线与给药剂量相关)。由于其他相互作用的药物, 也可能观察到患者的血浆甲氨蝶呤毒性浓度升高。虽然这种情况在骨肉瘤和软组织肿瘤中更常见, 因为治疗中的甲氨蝶呤剂量较高, 但 FDA 已批准在 ALL 患者中使用葡甲胺酶作为解救药物。作为治疗甲氨蝶呤毒性的一部分, 也应给予亮菌甲素(见[算法中的支持性护理](#))。TMP/SMX 与甲氨蝶呤的药物相互作用会加重甲氨蝶呤的毒性,⁴¹⁶因此专家组建议在使用大剂量甲氨蝶呤时暂不使用 TMP/SMX, 待甲氨蝶呤清除后根据治疗方案或机构指南重新开始使用。

ALL 患者可能是急性 TLS 的高危人群, 尤其是在诱导化疗前白细胞计数高度升高的患者。TLS 的特点是, 由于化疗引起的细胞解体, 细胞内容物突然释放到外周血中, 导致代谢异常。如果不加以治疗, TLS 可导致严重的代谢变化, 导致心律失常、癫痫发作、肌肉失控、急性肾衰竭, 甚至死亡。对 TLS 的处理建议参见[B细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)的肿瘤溶解综合征部分。TLS 的标准预防措施包括水化利尿、碱化尿液和用别嘌醇或拉布立酶治疗。如果患者的原始细胞数迅速增加, 尿酸过高, 或有肾功能受损的证据, 应考虑将拉布立酶作为初始治疗。尽管在 ALL 患者中相对不常见, 但根据[急性髓系白血病 NCCN Guidelines](#)的建议, 有症状的高白细胞(白细胞增多症)构成医疗紧急情况, 需要立即治疗。

白细胞增多症的特点是白细胞计数高度升高(通常 $>100 \times 10^9/L$)和组织灌注减少的症状,常常影响呼吸和中枢神经系统功能。虽然白细胞清除术通常不被推荐用于高白细胞计数患者的常规治疗,但在对其他干预措施无反应的白细胞增多症病例中,可以考虑谨慎使用。

ALL 治疗方案的关键组成部分,如皮质类固醇、免疫疗法和门冬酰胺酶,都与独特的毒性有关,需要密切监测和管理。皮质激素,如泼尼松和地塞米松,构成了几乎所有 ALL 诱导治疗方案的核心成分,并经常被纳入巩固治疗和/或维持治疗方案。类固醇的急性副作用可能包括高血糖和类固醇引起的糖尿病。应监测患者的血糖控制情况,以减少发生感染性并发症的风险。类固醇治疗的另一个急性副作用包括消化性溃疡和消化不良症状;在类固醇治疗期间应考虑使用组胺-2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂以降低这些风险。PPIs 和甲氨蝶呤之间也可能存在重要的药物相互作用,在开始基于甲氨蝶呤的治疗之前需要考虑。尽管不常见,但在恶性肿瘤患者中,使用大剂量皮质类固醇可能与情绪改变、精神病和其他神经精神并发症有关;⁴¹⁷⁻⁴²⁰在这种情况下,应考虑使用抗精神病药物。如果没有反应,在这些情况下可能需要减少剂量。^{421,422}与类固醇治疗相关的一个潜在的长期副作用包括骨坏死/缺血性坏死。骨坏死最常影响负重关节,如髋关节和/或膝关节,而且青少年的发病率似乎比年轻儿童或成人高(可能是由于处于骨骼生长的时期)。^{421,423-427}在 CCG 的大型研究中评估的儿童和青少年(1-21 岁) ALL 患者中,症状性骨坏死的累积发生率随年龄增长而增加,从 10 岁以下患者的约 1%,到 10-15 岁患者的 10%-13.5%,到 16 岁及以上患者的 18%-20%。^{423,424}在 ALL 儿童的 Total XV 研究中,18% 的患者发生了症状性骨坏死,大多数病例发生在开始治疗的 1 年内。⁴²¹与年龄较小的儿童(年龄大于 10 岁)相比,年龄较大的儿童(年龄大于 10 岁)的骨坏死累积发生率明显较高(45% vs. 10%; $P < .001$)。在这项研究中,年龄较大、血清白蛋白水平较低、血清脂质水平较高和地塞米松暴露较多等因素与骨坏死的风险有关。此外,较高的地塞米松血浆暴露量(以治疗第 8 周的浓度曲线下面积衡量)和较低的血清白蛋白是与严重(3 级或 4 级)骨坏死发生相关的重要因素,即使在调整了年龄和治疗组之后。⁴²¹

在 DFCI ALL 联盟对儿童和青少年的研究中,包括随机分配地塞米松与泼尼松的诱导后治疗,地塞米松与 5 年 EFS 的显著增加有关,但在较大的儿童中,骨坏死的累积发生率的增加与泼尼松相当。⁴²⁷早期的 CCG 研究(CCG-1882)报道,与接受一个疗程地塞米松的儿童相比,随机接受两个疗程的增强型 ALL 方案的儿童中,症状性骨坏死的发生率较高(23% vs. 16%; $P =$ 不显著)。⁴²⁴这些研究似乎表明,地塞米松,特别是较高剂量的地塞米松,可能与年龄较大的儿童和青少年的骨坏死风险增加有关。为了进一步研究这些发现,CCG-1961 试验将患者($n = 2056$;年龄 1-21 岁)随机分配到诱导后强化治疗,采用地塞米松的间歇性剂量方案(0-6 天和 14-20 天每天 10 mg/m^2)与地塞米松的连续剂量(0-20 天每天 10 mg/m^2)。⁴²³在对诱导有快速反应的年龄较大的儿童和青少年(年龄 ≥ 10 岁)中,与标准的连续剂量地塞米松相比,在强化阶段使用间歇性地塞米松与骨坏死的发生率显著降低有关(9% vs. 17%; $P = .0005$)。这一差异在 16 岁及以上的青少年患者中尤为明显(分别为 11% vs. 37.5%; $P = .0003$)。这项随机试验表明,在强化阶段使用间歇性(每隔一周)地塞米松可减少青少年骨坏死的风险。⁴²³为了监测患者发生症状性骨坏死的风险,应常规测量维生素 D 和钙水平,并应考虑定期进行影像学评估(使用平片或 MRI)。在严重的缺血性坏死病例中,考虑暂停类固醇的治疗。

当患者接受 InO 治疗时,应密切监测肝酶,尤其是胆红素,因为可能会出现静脉闭塞性疾病或窦道阻塞综合征。⁴²⁸可以考虑用熊去氧胆酸来预防静脉闭塞性疾病。^{429,430}对于发生与 InO 毒性有关的静脉闭塞性疾病的患者,可考虑使用去纤维苷。⁴³¹如果使用 InO 作为异基因 HCT 的桥梁,强烈建议不要使用双烷基化预处理。^{429,430}用贝林妥欧单抗和 tisagenlecleucel 治疗的患者应监测 CRS 和神经系统的毒性。对于 CRS(包括难治性 CRS),应考虑使用托珠单抗。如果出现 CRS,专家小组建议坚持贝林妥欧单抗输注,根据制造商指南和处方信息,考虑对症状严重的患者使用类固醇和/或血管升压药。^{433,434}在输注 tisagenlecleucel 后的第一个月,可考虑使用抗癫痫药物进行预防。有关免疫疗法相关的毒性反应指南的其他信息, [请参见免疫疗法相关的毒性反应管理 NCCN Guidelines。](#)



门冬酰胺酶也是 ALL 治疗方案的核心成分，最常 Ph 阴性疾病的诱导和巩固治疗中使用，并且只能在专业中心使用。在这种情况下，在输液期间和输液后也应密切监测患者的过敏反应。有四种不同配方的酶已被 FDA 批准。1) 来源于大肠杆菌并与 PEG 共价连接的门冬酰胺酶；2) Calaspargase pegol-mknl (Cal-PEG) (用于≤ 21 岁的患者)；3) 来源于不同的革兰氏阴性菌 *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia asparaginase*)；以及 4) 门冬酰胺酶 *Erwinia chrysanthemi* (重组)。这些制剂的药理特性不同，在免疫原性方面也可能不同。⁴³⁵⁻⁴³⁸在一些方案中，门冬酰胺酶与潜在的严重超敏反应(包括过敏性休克)明显相关，原因是抗门冬酰胺酶抗体和在一些情况下缺乏疗效。与天然的门冬酰胺酶相比，PEG 似乎与中和抗体的发生率较低有关。⁴³⁹然而，已经有报道称，针对天然大肠杆菌门冬酰胺酶的中和抗体与 PEG 的交叉反应性。^{440,441}此外，在最初使用天然大肠杆菌门冬酰胺酶治疗后，高的抗门冬酰胺酶抗体水平与随后使用 pegaspargase 治疗时门冬酰胺酶活性下降有关。⁴⁴²相比之下，针对天然大肠杆菌门冬酰胺酶的抗体和埃文氏门冬酰胺酶的抗体之间没有交叉反应的报道，^{440,441}埃文氏门冬酰胺酶的酶活性不受抗大肠杆菌门冬酰胺酶抗体存在的影响。⁴⁴²DFCI ALL 联盟的一项研究显示，在一线治疗期间对大肠杆菌门冬酰胺酶产生超敏反应的儿童和青少年患者使用 *Erwinia* 门冬酰胺酶具有可行性和活性。重要的是，用 *Erwinia* 门冬酰胺酶治疗并没有对这些患者的 EFS 结果产生负面影响。⁴⁴³

与 PEG 类似，Calaspargase pegol 是一种较新的门冬酰胺酶制剂，具有不同的连接分子，增强了其水解稳定性。⁴³⁵一项多中心、开放标签的随机研究确定，PEG 和 Calaspargase pegol 在高危 ALL 患者 (n = 165；年龄范围，1-30.99 岁) 中的药代动力学和药效学特征相似，而后的半衰期更长。⁴³⁵DFCI ALL 联盟还评估了 Calaspargase pegol 是否可以比 PEG 用得更少，而毒性情况和血清门冬酰胺酶活性 (SAA) 相似。⁴⁴⁴在这项研究中，新诊断的 ALL 患者 (n = 230；年龄范围，1-21 岁) 被随机安排接受静脉剂量 2500 IU/m² 的 PEG 或 Calaspargase pegol。两种酶在诱导剂量后 4 天、11 天和 18 天的 SAA 相似，但在诱导后 25 天，Calaspargase Pegol 的 SAA 较高，这表明这种酶有可能可以比 PEG 给药频率更少。⁴⁴⁴

然而，需要更长时间的随访以确定与这一发现相关的生存结果。美国 FDA 于 2018 年 12 月批准 Calaspargase pegol 作为多药化疗的一部分用于儿童和 AYA ALL 患者 (年龄≤21 岁)。

原生大肠杆菌门冬酰胺酶已不再可用；因此，NCCN 小组推荐使用 PEG 治疗 ALL 患者。对于在使用 PEG 治疗期间出现严重超敏反应的患者，可以用 *Erwinia* 门冬酰胺酶或重组 *Erwinia* 门冬酰胺酶代替 (参见支持性护理：算法中的门冬酰胺酶毒性管理)。埃文氏门冬酰胺酶和重组埃文氏门冬酰胺酶目前已被 FDA 批准用于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶过敏的 ALL 患者。如果患者出现 1 级或 2 级反应，包括皮疹、潮红、荨麻疹和大于或等于 38°C 的药物热，但没有支气管痉挛、低血压、水肿或需要肠外干预，可继续使用引起反应的门冬酰胺酶，并考虑使用抗过敏预处理药物 (如氢化可的松、法莫替丁或雷尼替丁、苯海拉明和对乙酰氨基酚)。可以考虑采取措施预防或限制输液反应或超敏反应的严重性，包括放慢输液速度至大于或等于 2 小时，同时输注正常生理盐水，以及使用预处理药物。如果在 PEG 或 *Erwinia* 门冬酰胺酶给药前使用抗过敏药物，应考虑使用市售的门冬酰胺酶活性检测法进行治疗药物监测，因为预用药可能会掩盖全身性过敏反应，而这些反应可能表明中和抗体的产生。⁴⁴⁵然而，如果患者出现过敏性休克或其他 3 级或 4 级严重程度的过敏反应 (CTCAE 4.03)，则应永久停用致病的门冬酰胺酶。

门冬酰胺酶可能与各种器官毒性有关，包括胰腺炎 (从无症状的淀粉酶或脂肪酶升高，到有症状的呕吐或严重腹痛)、肝脏毒性 (如丙氨酸或谷氨酰胺转氨酶升高) 和凝血功能障碍 (如血栓形成、出血)。对于 AYA 和成人患者门冬酰胺酶毒性管理的详细建议已经发表，⁴³⁸并被纳入 NCCN ALL 指南 (见支持性护理：算法中的门冬酰胺酶毒性管理)。

对于癌症患者，无论疾病处于什么阶段，都应该采用疼痛管理。关于疼痛评估和管理的核心原则的讨论，请参见[成人癌痛 NCCN Guidelines](#)。



参考文献

- Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc 2005;80:1517-1527. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295033>.
- Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review 1975-2018. National Cancer Institute 2021. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71:7-33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>.
- Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. MedGenMed 2005;7:23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369328>.
- Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2001;2:429-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905737>.
- Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2006;135:595-602. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054672>.
- Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019;5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709875/>.
- Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer 1994;70:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7947106>.
- Shaw MP, Eden OB, Grace E, Ellis PM. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1992;9:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558779>.
- Gurgey A, Kara A, Tuncer M, et al. Acute lymphoblastic leukemia associated with Klinefelter syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:227-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204450>.
- Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:621-626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15626018>.
- Flatt T, Neville K, Lewing K, Dalal J. Successful treatment of fanconi anemia and T-cell acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Hematol 2012;2012:396395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937327>.
- Yetgin S, Tuncer M, Guler E, et al. Acute lymphoblastic leukemia in Fanconi's anemia. Am J Hematol 1994;45:94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250016>.
- Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br Med J 1978;2:18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/277273>.
- Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W. The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. J Pediatr 1981;99:425-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7264801>.
- Passarge E. Bloom's syndrome: the German experience. Ann Genet 1991;34:179-197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809225>.
- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood 1996;87:423-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555463>.
- Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. Sci Rep 2014;4:4227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572378>.



19.Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009;113:1408-1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18974371>.

20.Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788-2801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481055>.

21.Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One* 2014;9:e85554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475044>.

22.Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012;157:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409379>.

23.Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, et al. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood* 2017;129:1878-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122741>.

24.Wermann WK, Viardot A, Kayser S, et al. Comorbidities are frequent in older patients with de novo acute lymphoblastic leukemia (ALL) and correlate with induction mortality: Analysis of more than 1200 patients from GMALL data bases. *Blood* 2018;132:660. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/660.

25.Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:21-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239766>.

26.Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130:2064-2072. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972016/>.

27.U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed February 1, 2019.

28.Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010;116:1165-1176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101737>.

29.Amin HM, Yang Y, Shen Y, et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia* 2005;19:1567-1572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049515>.

30.Weinkauff R, Estey EH, Starostik P, et al. Use of peripheral blood blasts vs bone marrow blasts for diagnosis of acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 1999;111:733-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361507>.

31.Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th) . Lyon: IARC; 2008:168-170.

32.Borowitz MJ, Chan JKC. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th) . Lyon: IARC; 2008 176-178.

33.Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th) . Lyon: IARC; 2008:171-175.

34.Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.



35. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125-134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138562>.
36. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2017;35:394-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870571>.
37. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014;28:1015-1021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166298>.
38. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:532-543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592>.
39. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128>.
40. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:223-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182827>.
41. Burmeister T, Meyer C, Schwartz S, et al. The MLL recombinome of adult CD10-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the GMALL study group. *Blood* 2009;113:4011-4015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144982>.
42. Gleissner B, Goekbuget N, Rieder H, et al. CD10- pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a distinct high-risk subgroup of adult ALL associated with a high frequency of MLL aberrations: results of the German Multicenter Trials for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2005;106:4054-4056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123216>.
43. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113:6330-6337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703706>.
44. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:133-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124052>.
45. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147408>.
46. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481:157-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237106>.
47. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006;24:5742-5749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179108>.
48. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306-6315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155013>.
49. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:206-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897583>.
50. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:374-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074113>.



51.Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood* 2008;112:918-919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650471>.

52.Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002;99:1536-1543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861265>.

53.Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407512>.

54.Arco M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749961>.

55.Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129520>.

56.Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-1015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207766>.

57.Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:153-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897847>.

58.Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129:572-581. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919910/>.

59.Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-1015. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25207766/>.

60.Roberts KG, Yang YL, Payne-Turner D, et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL. *Blood Adv* 2017;1:1657-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296813>.

61.Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2013;31:3397-3402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940221>.

62.Moorman AV, Robinson H, Schwab C, et al. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol* 2013;31:3389-3396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940220>.

63.Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109:2327-2330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095619>.

64.Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003380>.

65.Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334668>.



66.Muhlbacher V, Zenger M, Schnittger S, et al. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high TP53 mutation frequency of 93%. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53:524-536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619868>.

67.Carroll AJ, Shago M, Mikhail FM, et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet* 2019;238:62-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31425927>.

68.Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D, et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia* 2016;30:32-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202931>.

69.Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453:110-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408710>.

70.Caye A, Beldjord K, Mass-Malo K, et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of IKZF1 intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98:597-601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065506>.

71.Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, et al. IKZF1 (plus) Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:1240-1249. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498923/>.

72.Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123:3739-3749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740809>.

73.Dupuis A, Gaub MP, Legrain M, et al. Biclinal and biallelic deletions occur in 20% of B-ALL cases with IKZF1 mutations. *Leukemia* 2013;27:503-507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868967>.

74.Mi JQ, Wang X, Yao Y, et al. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (II) : prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1091 cases. *Leukemia* 2012;26:1507-1516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297722>.

75.Ribera J, Morgades M, Zamora L, et al. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols. *Cancer* 2015;121:3809-3817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194343>.

76.Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT, et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* 2009;27:5202-5207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770381>.

77.Iacobucci I, Storlazzi CT, Cilloni D, et al. Identification and molecular characterization of recurrent genomic deletions on 7p12 in the IKZF1 gene in a large cohort of BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients: on behalf of Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Acute Leukemia Working Party (GIMEMA AL WP) . *Blood* 2009;114:2159- 2167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589926>.

78.van der Veer A, Waanders E, Pieters R, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122:2622- 2629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974192>.

79.Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-480. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19129520/>.



80.Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558195>.

81.Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood* 2019;133:205-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30459160>.

82.Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:957-963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255467>.

83.Gadner H, Masera G, Schrappe M, et al. The Eighth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop ('Ponte di legno meeting') report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia* 2006;20:9-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281070>.

84.Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood* 2017;129:3352-3361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408464>.

85.Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996;87:2870-2877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639906>.

86.Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003;17:700-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682627>.

87.Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, et al. Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis Of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). *Br J*

Cancer 2000;83:1617-1622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104555>.

88.Romana SP, Mauchauffe M, Le Coniat M, et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995;85:3662-3670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7780150>.

89.Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005;19:734-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15789069>.

90.Boissel N, Auclerc M-F, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610173>.

91.Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:254-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421910>.

92.Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med* 1995;123:428-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639442>.

93.Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-4086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353542>.



94. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048644>.

95. Vey N, Thomas X, Picard C, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t (1;19) /E2A-PBX1 and t (4;11) /MLL- AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006;20:2155-2161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039234>.

96. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1353-1366, x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147227>.

97. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130:166-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029445>.

98. Aguiar RC, Sohal J, van Rhee F, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. M.R.C. Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1996;95:673-677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8982044>.

99. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991;5:196-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2013979>.

100. Neumann M, Heesch S, Gokbuget N, et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in

adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutations. *Blood Cancer J* 2012;2:e55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829239>.

101. Pieters R, Kaspers GJ, Klumper E, Veerman AJ. Clinical relevance of in vitro drug resistance testing in childhood acute lymphoblastic leukemia: the state of the art. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:299-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127253>.

102. Raetz EA, Devidas M, Carroll AJ, et al. Cytogenetic and early-response characteristics of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 9509. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.9509.

103. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer* 2006;107:1645-1655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906507>.

104. Fern LA, Whelan JS. Recruitment of adolescents and young adults to cancer clinical trials--international comparisons, barriers, and implications. *Semin Oncol* 2010;37:e1-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494693>.

105. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010;24:715-720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130603>.

106. Martin S, Ulrich C, Munsell M, et al. Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 2007;12:816-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673613>.

107. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984;64:38-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375764>.



108.Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988;71:123-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3422030>.

109.Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005;106:3760-3767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105981>.

110.Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-3197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170120>.

111.Charrin C, Thomas X, Ffrench M, et al. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2004;104:2444-2451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039281>.

112.Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood 2008;111:2563-2572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156492>.

113.Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). Leukemia 2002;16:1099-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040440>.

114.Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent

patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 2008;111:4477-4489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285545>.

115.Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood 2000;95:3310-3322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10828010>.

116.Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2008;111:2548-2555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039957>.

117.Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008;112:1646-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502832>.

118.Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995;85:2025-2037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718875>.

119.Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 2003;101:3809-3817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531809>.

120.Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol 2005;129:734-745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952999>.



121.Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;142-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124053>.

122.Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leukemia 2011;25:1232-1238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527934>.

123.Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000;18:547-561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653870>.

124.Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1997;11:2039-2044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447817>.

125.Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B- cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996;87:495-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555471>.

126.Chrzanowska M, Kolecki P, Duczmal-Cichocka B, Fiet J. Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: a relationship between 6-thioguanine nucleotides and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia. Eur J Pharm Sci 1999;8:329-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425383>.

127.Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1989;7:1816-1823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585022>.

128.McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. Br J Cancer Suppl

1992;18:S23-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503923>.

129.Hawwa AF, Collier PS, Millership JS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of 6-mercaptopurine in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Clin Pharmacol 2008;66:826-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823306>.

130.McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 1999;105:696-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354134>.

131.Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2012;30:2094-2101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564992>.

132.Grant DM, Tang BK, Kalow W. Variability in caffeine metabolism. Clin Pharmacol Ther 1983;33:591-602. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6687705>.

133.Grant DM, Tang BK, Campbell ME, Kalow W. Effect of allopurinol on caffeine disposition in man. Br J Clin Pharmacol 1986;21:454-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3754760>.

134.Burton NK, Barnett MJ, Aherne GW, et al. The effect of food on the oral administration of 6-mercaptopurine. Cancer Chemother Pharmacol 1986;18:90-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3757164>.

135.Riccardi R, Balis FM, Ferrara P, et al. Influence of food intake on bioavailability of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 1986;3:319-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3153245>.



- 136.Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7191632>.
- 137.Evans WE, Horner M, Chu YQ, et al. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1991;119:985-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1960624>.
- 138.Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993;69:577-579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8257179>.
- 139.McLeod HL, Lin JS, Scott EP, et al. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299312>.
- 140.Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999;9:37-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208641>.
- 141.Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit* 1996;18:328-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857546>.
- 142.Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580024>.
- 143.Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:324-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422873>.
- 144.Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270794>.
- 145.Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-1105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447069/>.
- 146.U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. PURIXAN (mercaptopurine) oral suspension. 2014. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205919s0001b1.pdf. Accessed September 29, 2016.
- 147.Hanff LM, Mathot RA, Smeets O, et al. A novel 6-mercaptopurine oral liquid formulation for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients - results of a randomized clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52:653-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800919>.
- 148.Chessells JM, Harrison G, Lilleyman JS, et al. Continuing (maintenance) therapy in lymphoblastic leukaemia: lessons from MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997;98:945-951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326194>.
- 149.Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6521-6528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931113>.
- 150.Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with帕纳替尼 as first-line therapy for patients with Philadelphia



chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547-1555. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432046>.

151.Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100:1965-1971. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200353>.

152.Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Nilotinib in patients (pts) with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) who are resistant or intolerant to imatinib [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 2815. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/2815>.

153.Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela JM, et al. Nilotinib (Tasigna®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment of elderly patients with BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: Final results of a prospective multicenter trial (EWALL-PH02). *Blood* 2018;132:31. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/31.

154.Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775234>.

155.Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004;104:1624-1630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178574>.

156.Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL). *J Clin Oncol* 2010;28:6506. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.6506.

157. Wassmann B, Gokbuget N, Scheuring UJ, et al. A randomized multicenter open label phase II study to determine the safety and efficacy

of induction therapy with imatinib (Glivec, formerly STI571) in comparison with standard induction chemotherapy in elderly (>55 years) patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) (CSTI571ADE 10). *Ann Hematol* 2003;82:716-720.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648032>.

158.Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:551-603. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827214>.

159.Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.

160.Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880-3889. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660823>.

161.Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3376-3382. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908649>.

162.Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist* 2008;13:709-714.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586926>.

163.DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007;109:5136-5142. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344466/>.



164. Arico M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010;28:4755-4761. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876426>.

165. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, 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;27:5175-5181. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805687>.

166. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014;28:1467-1471. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441288>.

167. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36:2306-2314. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29812996>.

168. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, 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;13:936-945. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898679>.

169. Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P, et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e641-e652. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501871>.

170. Hunger SP, Saha V, Devidas M, et al. CA180-372: An international collaborative phase 2 trial of dasatinib and chemotherapy in pediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute

lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2017;130:98.

Available at:

http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/98.

171. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2020;383:1613-1623. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085860/>.

172. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, et al. Safety and Efficacy of blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:897-901. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927784/>.

173. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, et al. blinatumomab + 帕纳替尼 for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma* 2021;62:620-629.

Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153370/>.

174. King AC, Pappacena JJ, Tallman MS, et al. blinatumomab administered concurrently with oral tyrosine kinase inhibitor therapy is a well-tolerated consolidation strategy and eradicates measurable residual disease in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2019;79:27-33. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30831480/>.

175. Short N, Kantarjian HM, Konopleva M, et al. Combination of 帕纳替尼 and blinatumomab in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Early results from a phase II study [Abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2021. Available at:

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195835/abstract>.

176. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:2070-2077. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466853>.



177. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with 帕纳替尼 as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e618-e627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501869>.
178. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007;109:1408-1413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062730>.
179. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:150-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22960387>.
180. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010;28:3644-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606084>.
181. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25:41-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944676>.
182. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:460-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344315>.
183. Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:746-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065651>.
184. Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. A phase II study of dasatinib and dexamethasone as primary therapy followed by transplantation for adults with newly diagnosed Ph/BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): Final results of Alliance/CALGB Study 10701. *Blood* 2018;132:309. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-120029>.
185. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551133>.
186. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001;97:1572-1577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238093>.
187. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:909-918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748668>.
188. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113:4489-4496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244158>.
189. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia* 2014;28:658-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989431>.



190.Cassaday RD, Alan Potts D, Jr., Stevenson PA, et al. Evaluation of allogeneic transplantation in first or later minimal residual disease - negative remission following adult-inspired therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2109-2118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002921>.

191.Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116:4439-4443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716774>.

192.Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010;95:87-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797728>.

193.Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol* 2006;43:126-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616046>.

194.Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007;109:2068-2076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429836>.

195.Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006;20:1526-1532. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838024>.

196.Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without

additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007;109:3676-3678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213285>.

197.Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First report of the Gimema LAL1811 phase II prospective study of the combination of steroids with帕纳替尼 as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130:99. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl.1.99.99>.

198.Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. First results of the GRAAPH-2005 study in younger adult patients with de novo Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 12. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/12>.

199.Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Is less chemotherapy detrimental in adults with Philadelphia chromosome (Ph)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with high-dose imatinib? Results of the prospective randomized GRAAPH-2005 study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 138. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/138>.

200.Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph- positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3711-3719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878120>.

201.Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome- positive ALL. *Blood* 2016;128:774-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27121472>.

202.Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high- risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2007;109:2791- 2793. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119111>.



203.Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2012;5:29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682059>.

204.Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1254-1262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212150>.

205.Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032921>.

206.Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010;95:589-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145276>.

207.Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21:1907-1914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611565>.

208.Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999;86:1216-1230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506707>.

209.Ishida Y, Terasako K, Oshima K, et al. Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after the first transplantation. *Int J Hematol* 2010;92:542-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824399>.

210.Millot F, Cividin M, Brizard F, et al. Successful second allogeneic stem cell transplantation in second remission induced by dasatinib in a child with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:891-892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19202569>.

211.Collins RH, Jr., Goldstein S, Giralt S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:511-516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019840>.

212.Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655033>.

213.Keil F, Kalhs P, Haas OA, et al. Relapse of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia after marrow transplantation: sustained molecular remission after early and dose-escalating infusion of donor leucocytes. *Br J Haematol* 1997;97:161-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9136959>.

214.Matsue K, Tabayashi T, Yamada K, Takeuchi M. Eradication of residual bcr-abl-positive clones by inducing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:63-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840146>.

215.Yazaki M, Andoh M, Ito T, et al. Successful prevention of hematological relapse for a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation by donor leukocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:393-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051252>.

216.Tiribelli M, Sperotto A, Candoni A, et al. Nilotinib and donor lymphocyte infusion in the treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) relapsing after allogeneic stem cell



transplantation and resistant to imatinib. *Leuk Res* 2009;33:174-177. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471874>.

217.Yoshimitsu M, Fujiwara H, Ozaki A, et al. Case of a patient with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsed after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated successfully with imatinib and sequential donor lymphocyte infusions. *Int J Hematol* 2008;88:331-335.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18696183>.

218.Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 2002;99:3472-3475. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964322>.

219.Hu Y, Liu Y, Pelletier S, et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2004;36:453-461.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15098032>.

220.Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12:7374-7379.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189410>.

221.Hofmann WK, Jones LC, Lemp NA, et al. Ph (+) acute lymphoblastic leukemia resistant to the tyrosine kinase inhibitor STI571 has a unique BCR-ABL gene mutation. *Blood* 2002;99:1860-1862. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861307>.

222.Jones D, Thomas D, Yin CC, et al. Kinase domain point mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia emerge after therapy with BCR-ABL kinase inhibitors. *Cancer* 2008;113:985-994. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615627>.

223.Hofmann WK, Komor M, Wassmann B, et al. Presence of the BCR-ABL mutation Glu255Lys prior to STI571 (imatinib) treatment in patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003;102:659-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663457>.

224.Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007;110:727-734.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405907>.

225.Bujassoum S, Rifkind J, Lipton JH. Isolated central nervous system relapse in lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in patients on imatinib therapy. *Leuk Lymphoma* 2004;45:401-403. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15101732>.

226.Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, et al. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). *Leuk Lymphoma* 2004;45:695-698.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160941>.

227.Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK, et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2003;9:4674-4681. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581336>.

228.Takayama N, Sato N, O'Brien SG, et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. *Br J Haematol* 2002;119:106-108.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358909>.

229.Reddaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of 博舒替尼, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27:469-471. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075254>.



230. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256671>.

231. Verstovsek S, Golemovic M, Kantarjian H, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of p190 Bcr-Abl activation and of in vitro proliferation of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer* 2005;104:1230-1236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078266>.

232. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775235>.

233. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol* 2010;85:164-170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131302>.

234. Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-- positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1411-1413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138184>.

235. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2014;89:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24779033>.

236. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of 博舒替尼 (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome- positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567-4576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865346>.

237. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. 博舒替尼 is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-3412. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371878>.

238. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of 博舒替尼 in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2015;90:755-768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040495>.

239. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. 博舒替尼 safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014;123:1309- 1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345751>.

240. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. 帕纳替尼 in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075-2088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190221>.

241. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of 帕纳替尼 in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180494>.

242. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007;92:401-404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339191>.

243. Soverini S, Martinelli G, Colarossi S, et al. Presence or the emergence of a F317L BCR-ABL mutation may be associated with resistance to dasatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:e51-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114651>.



- 244.Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208-1215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562040>.
- 245.Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol* 2017;35:1795-1802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355115>.
- 246.Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-cathecalin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:403-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357140>.
- 247.Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-753. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27292104>.
- 248.Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527958>.
- 249.Sadelain M, Riviere I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer* 2003;3:35-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509765>.
- 250.Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood* 2010;116:4762-4770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702782>.
- 251.Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 2017;4:e387-e398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687420>.
- 252.Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385370>.
- 253.de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032-2035. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483674>.
- 254.Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107:1551-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955505>.
- 255.Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90:1346-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219571>.
- 256.Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113:1375-1382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988865>.
- 257.Marks DI, Perez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008;112:426-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398065>.
- 258.Marks DI, Wang T, Perez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor



transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2010;116:366-374. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404137>.

259.Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2010;116:3447-3457.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564092>.

260.Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:2657-2663. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703597>.

261.Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007;25:813-819. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327603>.

262.Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2009;27:5189-5194. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805689>.

263.Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 2016;34:2380-2388. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114587>.

264.Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008;26:1843-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398150>.

265.DeAngelo DJ, Dahlberg S, Silverman LB, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 587.

Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/110/11/587?sso-checked=true>.

266.DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29:526-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079173>.

267.DeAngelo DJ, Stevenson K, Neuberg DS, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pegylated-asparaginase pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia: A DFCI ALL Consortium Trial. *Blood* 2015;126:80-80. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/80>.

268.Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27:911-918.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124805>.

269.Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044-1053.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626518>.

270.Douer D, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:905-911. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516026>.

271.Geyer MB, Ritchie EK, Rao AV, et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to age 60 with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020;Online ahead of print. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054114/>.



272. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658992>.

273. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1176-1183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25755211>.

274. Dunsmore KP, Winter S, Devidas M, et al. COG AALL0434: A randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed t-cell malignancy. *J Clin Oncol* 2018;36:10500-10500. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10500.

275. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: Results from the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol* 2018;36:2926-2934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138085>.

276. Jain P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. The combination of hyper-CVAD plus nelarabine as frontline therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma: MD Anderson Cancer Center experience. *Leukemia* 2014;28:973-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157581>.

277. Abaza Y, H MK, Faderl S, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93:91-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29047158>.

278. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;113:2097-2101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720356>.

279. Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:324-328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773266>.

280. Thomas D, O'Brien S, Faderl S, et al. Anthracycline dose intensification in adult acute lymphoblastic leukemia: lack of benefit in the context of the fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen. *Cancer* 2010;116:4580-4589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572037>.

281. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-2471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011123>.

282. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576633>.

283. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomabin patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012;120:5185-5187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024237>.

284. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:1522-1531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358182>.

285. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28249141>.



286.Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524800>.

287.Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti- CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:4134-4140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385737>.

288.Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92:1556-1564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716583>.

289.Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: Report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2514-2523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863974>.

290.Wieduwilt MJ, Jonas BA, Schiller GJ, et al. A phase II study of pegylated asparaginase, cyclophosphamide, rituximab, and dasatinib added to the UCSF 8707 (Linker 4-drug) regimen with liposomal cytarabine CNS prophylaxis for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL): University of California Hematologic Malignancies Consortium Study (UCHMC) 1401. *Blood* 2018;132:4018-4018. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/4018.

291.Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009;114:5136-5145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828704>.

292.Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:240-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29352703>.

293.Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica* 2011;96:245-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971822>.

294.Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2012;120:1493. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1493>.

295.Ribera JM, Garcia O, Fernandez-Abellan P, et al. Lack of negative impact of Philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era: comparison of two prospective parallel protocols. *Br J Haematol* 2012;159:485-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966847>.

296.Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res* 2016;41:12-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686475>.

297.Storring JM, Minden MD, Kao S, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009;146:76-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438471>.

298.Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based



protocol. Br J Haematol 2013;163:458-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033272>.

299.Kozlowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. Eur J Haematol 2017;99:141-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419558>.

300.Berry DH, Pullen J, George S, et al. Comparison of prednisolone, vincristine, methotrexate, and 6-mercaptopurine vs. vincristine and prednisone induction therapy in childhood acute leukemia. Cancer 1975;36:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1203854>.

301.Hardisty RM, McElwain TJ, Darby CW. Vincristine and prednisone for the induction of remissions in acute childhood leukaemia. Br Med J 1969;2:662-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5254045>.

302.Hess CE, Zirkle JW. Results of induction therapy with vincristine and prednisone alone in adult acute lymphoblastic leukemia: report of 43 patients and review of the literature. Am J Hematol 1982;13:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6958203>.

303.Rodriguez V, Hart JS, Freireich EJ, et al. Pomp combination chemotherapy of adult acute leukemia. Cancer 1973;32:69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4515259>.

304.Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia 2008;22:2142-2150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818707>.

305.Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998;339:605-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718381>.

306.Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute

lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010;24:371-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010620>.

307.Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin- Frankfurt-Munster Group 87. J Clin Oncol 2005;23:7942-7950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258094>.

308.Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010;28:2339-2347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385996>.

309.Malempati S, Gaynon PS, Sather H, et al. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. J Clin Oncol 2007;25:5800-5807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089878>.

310.Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:1-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399566>.

311.Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Blood 2006;107:4961-4967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493003>.

312.Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. J Clin Oncol 2010;28:3730-3738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625136>.



313.Topp MS, Goekbuget N, Zugmaier G, et al. Anti-CD19 BiTE blinatumomab induces high complete remission rate in adult patients with relapsed B-precursor ALL: Updated results of an ongoing phase II trial [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 252. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/252>.

314.Topp MS, Goekbuget N, Stein AS, et al. Confirmatory open-label, single-arm, multicenter phase 2 study of the BiTE antibody blinatumomab in patients (pts) with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) [abstract]. J Clin Oncol 2014;32:Abstract 7005. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7005.

315.U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Blincyto® (blinatumomab) injection. 2014. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557lbl.pdf. Accessed September 29, 2016.

316.Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini- hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:230-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859185>.

317.Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. Cancer 2018;124:4044-4055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30307611>.

318.Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2013;5:177ra138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515080>.

319.Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a

clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. Blood 2012;119:2709-2720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160384>.

320.Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, et al. Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. J Immunother 2009;32:169-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238016>.

321.Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2014;6:224ra225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553386>.

322.Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 2012;120:2032-2041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493293>.

323.O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2013;31:676-683. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169518>.

324.Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018;378:449-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385376>.

325.Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. J Clin Oncol 2021;39:1650-1659. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764809/>.

326.Grupp SA, Frey NV, Aplenc R, et al. T Cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce significant in vivo proliferation, complete responses and long-term persistence without GVHD in children and adults with relapsed, refractory



ALL [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 67. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/67.short#af-f-1>.

327.Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020;4:5414-5424. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147337/>.

328.Stephan A. Grupp SLM, Susana Rives, Andre Baruchel, Michael Boyer, Henrique Bittencourt, Peter Bader, Jochen Buchner, Theodore W Laetsch, Heather Stefanski, Gary Douglas Myers, Muna Qayed, Michael A. Pulsipher, Barbara De Moerloose, Gregory A. Yanik, Kara L Davis, Paul L. Martin, Eneida R. Nemecek, Christina Peters, Joerg Krueger, Adriana Balduzzi, Nicolas Boissel, Francoise Mechinaud, Mimi Leung, Lamis Eldjerou, Eric Bleickardt, Karen Thudium Mueller, Hidefumi Hiramatsu. Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Analysis of the ELIANA Clinical Trial. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019;25:S126-S127. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879118312321>.

329.Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097852/>.

330.Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. Bone Marrow Transplant 2021;56:552-566. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230186/>.

331.Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-638. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592986/>.

332.Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related

adverse events. J Immunother Cancer 2020;8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335028/>.

333.Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. Br J Haematol 2010;150:345-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528871>.

334.Whitlock J, dalla Pozza L, Goldberg JM, et al. Nelarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide is active in first relapse of childhood T-acute lymphocytic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LL). Blood 2014;124:795. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/795>.

335.Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454191>.

336.Thomas DA, Kantarjian HM, Stock W, et al. Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2009;115:5490-5498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708032>.

337.Silverman JA, Reynolds L, Deitcher SR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine sulfate liposome injection (VSLI) in adults with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Pharmacol 2013;53:1139-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907766>.

338.O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. Cancer 2008;113:3186-3191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18846563>.

339. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic



leukemia. J Clin Oncol 2006;24:1917-1923. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622268>.

340.Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011;118:6043-6049. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967976>.

341.Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2009;147:371-378. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747360>.

342.Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leuk Lymphoma 2012;53:1693-1698. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22303898>.

343.Pigneux A, Sauvezie M, Vey N, et al. Clofarabine combinations in adults with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) : A GRAALL Report. Blood 2011;118:2586-2586. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/118/21/2586?sso-checked=true>.

344.Wiernik PH, Dutcher JP, Paietta E, et al. Long-term follow-up of treatment and potential cure of adult acute lymphocytic leukemia with MOAD: a non-anthracycline containing regimen. Leukemia 1993;7:1236-1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8350624>.

345.Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. Blood 2007;109:4164-4167. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264295>.

346.Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic

leukemia. Am J Hematol 2015;90:120-124. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368968>.

347.Bride KL, Vincent TL, Im SY, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018;131:995-999. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305553/>.

348.Richard-Carpentier G, Jabbour E, Short NJ, et al. Clinical Experience With Venetoclax Combined With Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20:212-218. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035785/>.

349.Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol 2019;186:274-285. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957229/>.

350.Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG) . Ann Hematol 2006;85:717-722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832677>.

351.Schiller G, Lee M, Territo M, et al. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol 1993;43:195-199. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8352235>.

352.Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2005;84:792-795. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047203>.

353.Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer



2002;95:581-587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209751>.

354.Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:3504-3511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715318>.

355.Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol* 2020;95:1466-1472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32777149>.

356.Bonda A, Punatar S, Gokarn A, et al. Daratumumab at the frontiers of post-transplant refractory T-acute lymphoblastic leukemia-a worthwhile strategy? *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1487-1489. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884853/>.

357.Mirgh S, Ahmed R, Agrawal N, et al. Will Daratumumab be the next game changer in early thymic precursor-acute lymphoblastic leukaemia? *Br J Haematol* 2019;187:e33-e35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452197/>.

358.Ofran Y, Ringelstein-Harlev S, Slouzkey I, et al. Daratumumab for eradication of minimal residual disease in high-risk advanced relapse of T-cell/CD19/CD22-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2020;34:293-295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435023/>.

359.Liedtke M, Dunn T, Dinner S, et al. Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2014;38:1441-1445. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449689/>.

360.Jain N, Stevenson KE, Winer ES, et al. A Multicenter Phase I Study Combining Venetoclax with Mini-Hyper-CVD in Older Adults with Untreated and Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*

2019;134:3867-3867. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129988>.

361.Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9:873-883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760243>.

362.Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:4379-4385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036865>.

363.Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1078-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607914>.

364.Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:184-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525508>.

365.Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553647>.

366.Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556888>.

367.Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. *Leuk Res* 2008;32:1741-1750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508120>.



368. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:386-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172890>.

369. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806988>.

370. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006;106:2540-2546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700036>.

371. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. 2018. Available at: http://survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf. Accessed January 31, 2019.

372. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:1094-1104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844835>.

373. Carlson CS, Emerson RO, Sherwood AM, et al. Using synthetic templates to design an unbiased multiplex PCR assay. *Nat Commun* 2013;4:2680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157944>.

374. Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27:635-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22945774>.

375. Faham M, Zheng J, Moorhead M, et al. Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia.

Blood 2012;120:5173-5180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074282>.

376. Gaipa G, Cazzaniga G, Valsecchi MG, et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2012;97:1582-1593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581001>.

377. Ladetto M, Bruggemann M, Monitillo L, et al. Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. *Leukemia* 2014;28:1299-1307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342950>.

378. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol* 2019;94:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394566>.

379. Stow P, Key L, Chen X, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:4657-4663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304809>.

380. Wood B, Wu D, Crossley B, et al. Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood* 2018;131:1350-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284596>.

381. Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1659-1665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419792>.

382. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia.



2004;18:934-938. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15029212>.

383.Wu D, Emerson RO, Sherwood A, et al. Detection of minimal residual disease in B lymphoblastic leukemia by high-throughput sequencing of IGH. Clin Cancer Res 2014;20:4540-4548. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970842>.

384.Wu D, Sherwood A, Fromm JR, et al. High-throughput sequencing detects minimal residual disease in acute T lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2012;4:134ra163. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593176>.

385.Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, et al. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. Br J Haematol 2005;128:774-782. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755280>.

386.Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;100:52-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070008>.

387.Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;96:2691-2696. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023499>.

388.Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-- Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med 1998;339:591-598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718378>.

389. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 1998;351:550-554. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492773>.

390.Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010;115:3206-3214. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154213>.

391.Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:199-209. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395119>.

392.Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:809-818. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924991>.

393.Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol 2013;31:2736-2742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775972>.

394.Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3) : an open-label randomised trial. Lancet 2010;376:2009-2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131038>.

395.Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol 2010;28:648-654. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841326>.

396.Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijya N, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after



first relapse. *Leukemia* 2004;18:499-504. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981525>.

397.Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2193-2200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754029>.

398.Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27:5168-5174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805690>.

399.Panzer-Grumayer ER, Schneider M, Panzer S, et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95:790-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648387>.

400.Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107:1116-1123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195338>.

401.Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008;142:227-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492099>.

402.Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010;148:80-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863538>.

403.Vidriales MB, Perez JJ, Lopez-Berges MC, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic

leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* 2003;101:4695-4700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586618>.

404.Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;172:392-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492205>.

405.Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph- negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol* 2013;6:14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388549>.

406.Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113:4153-4162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141862>.

407.Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007;109:910-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023577>.

408.Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868-1876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442346>.

409.Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:1952-1958. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877265>.



410.Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24:521-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033054>.

411.Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:7-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239764>.

412.Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126:964-971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124497>.

413.O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. Genotype-specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:34-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29131699>.

414.Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, et al. T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the early thymic precursor (ETP) immunophenotype, and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood* 2014;124:1. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1>.

415.Pemmaraju N, Kantarjian H, Jorgensen JL, et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol* 2017;92:279-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052371>.

416.Hamid M, Lashari B, Ahsan I, et al. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8:149-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29915656>.

417.Ducore JM, Waller DA, Emslie G, Bertolone SJ. Acute psychosis complicating induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1983;103:477-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6577167>.

418.Friedenberg WR, Kyle RA, Knospe WH, et al. High-dose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Am J Hematol* 1991;36:171-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1996557>.

419.Jenkins CA, Bruera E. Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients: two case reports. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:309-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799797>.

420.Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695230>.

421.Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117:2340-2347; quiz 2556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148812>.

422.Patel B, Richards SM, Rowe JM, et al. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL XII analysis. *Leukemia* 2008;22:308-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989709>.

423.Mattano LA, Jr., Devidas M, Nachman JB, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 2012;13:906-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901620>.

424.Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a



report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2000;18:3262-3272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986059>.

425.te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:4143-4150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947829>.

426.Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2011;155:549-560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077340>.

427.Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. J Clin Oncol 2013;31:1202-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358966>.

428.Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer 2019;125:2474-2487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30920645>.

429.George B, Kantarjian H, Jabbour E, Jain N. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Immunotherapy 2016;8:135-143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780449>.

430.Kebriaei P, Wilhelm K, Ravandi F, et al. Feasibility of allografting in patients with advanced acute lymphoblastic leukemia after salvage therapy with inotuzumab ozogamicin. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:296-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313065>.

431.Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel

review. Bone Marrow Transplant 2018;53:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330398>.

432.Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:567-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913530>.

433.Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2018;15:47-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28925994>.

434.Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'. Nat Rev Clin Oncol 2018;15:218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29434334>.

435.Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. J Clin Oncol 2014;32:3874-3882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348002>.

436.Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. Adv Exp Med Biol 1999;457:621- 629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500842>.

437.Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. Cancer 2011;117:238-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824725>.

438.Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma 2011;52:2237-2253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827361>.



439.Avrakis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood 2002;99:1986-1994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877270>.

440.Wang B, Relling MV, Storm MC, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. Leukemia 2003;17:1583-1588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886246>.

441.Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, et al. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. Clin Exp Med 2009;9:113-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184328>.

442.Willer A, Gerss J, Konig T, et al. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL- BFM trials. Blood 2011;118:5774-5782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940824>.

443.Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;54:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973>.

444.Silverman LB, Blonquist TM, Hunt SK, et al. Randomized study of pegasparagase (SS-PEG) and calaspargase pegol (SC-PEG) in pediatric patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Results of DFCL ALL Consortium Protocol 11-001. Blood 2016;128:175-175. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/175?sso-checked=true>.

445.Bleyer A, Asselin BL, Koontz SE, Hunger SP. Clinical application of asparaginase activity levels following treatment with pegaspargase. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1102-1105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393506>.