



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

儿童急性淋 巴细胞白血病

版本 2.2023 — 2023 年 3 月 10 日

NCCN.org

续



***Hiroto Inaba, MD, PhD/ Chair €**
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee
Health Science Center

***David Teachey, MD/ Vice-Chair €**
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania -
Children's Hospital of Philadelphia

Colleen Annesley, MD €
Fred Hutchinson Cancer Center

Sandeep Batra, MD €
Indiana University
Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Jill Beck, MD €
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Jong Chung, MD €
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Susan Colace, MD, MSCI €
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Stacy Cooper, MD ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Kevin Curran, MD x
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Mari Dallas, MD ‡ €
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Satiro De Oliveira, MD €
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Kara Kelly, MD €
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Carrie Kitko, MD x €
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Mira Kohorst, MD €
Mayo Clinic Cancer Center

Norman Lacayo, MD €
Stanford Cancer Institute

Cathy Lee-Miller, MD €
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Kathleen Ludwig, MD €
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Luke Maese, DO €
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kris Mahadeo, MD, MPH x €
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Kelly Maloney, MD €
University of Colorado Cancer Center

Valentina Nardi, MD ≠
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Jenna Rossoff, MD ‡ €
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University
Ann & Robert H. Lurie Children's
Hospital of Chicago

Laura Schuettepelz, MD, PhD €
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Bijal Shah, MD €
Moffitt Cancer Center

Shilpa Shahani, MD €
City of Hope National Medical Center

Lewis Silverman, MD €
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Jessica Sun, MD ‡ €
Duke Cancer Institute

Aman Wadhwa, MD €
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Victor Wong, MD €
UC San Diego Moores Cancer Center -
Rady Children's Hospital of San Diego

Gregory Yanik, MD €
University of Michigan Rogel Cancer Center

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Megan Lyons, MS
Katie Stehman, PA-C

续

x 骨髓移植科
‡ 血液科/血液肿瘤科
≠ 病理科
€ 肿瘤儿科
* 讨论部分编委会



[NCCN 儿童急性淋巴细胞白血病专家组成员指南更新摘要](#)

[诊断 \(PEDALL-1\)](#)

[检查与危险分层 \(PEDALL-2\)](#)

- [Ph 阴性或 Ph 样 B-ALL 诱导及巩固治疗 \(PEDALL-3\)](#)
- [Ph 阳性 B-ALL 诱导及巩固治疗 \(PEDALL-5\)](#)
- [T-ALL 诱导及巩固治疗 \(PEDALL-6\)](#)
- [婴儿 ALL 诱导及巩固治疗 \(PEDALL-7\)](#)

[监测 \(PEDALL-8\)](#)

[B-ALL 第一次复发 \(PEDALL-9\)](#)

[T-ALL 第一次复发 \(PEDALL-10\)](#)

[多次复发或难治性疾病 \(PEDALL-11\)](#)

[B-ALL 遗传危险度分组 \(PEDALL-A\)](#)

[支持治疗原则 \(PEDALL-B\)](#)

[髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)

[易感人群的特殊注意事项 \(PEDALL-D\)](#)

[危险度分层定义 \(PEDALL-E\)](#)

[全身治疗原则 \(PEDALL-F\)](#)

[药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)

[疗效评估 \(PEDALL-H\)](#)

[微小残留病变 \(PEDALL-I\)](#)

[造血干细胞移植原则 \(PEDALL-J\)](#)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

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与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 对证据和共识的分类: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类: 所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

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。©2023。



儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 2 版较 2023 年第 1 版的更新包括：

MS-1

- 讨论部分已更新，以反映算法方面的改变。

儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：

PEDALL-1A

- 修改了脚注 b: 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: $t(9;22)(q34.1;q11.2)[BCR-ABL1]; t(v;11q23.3)[KMT2A \text{ 重排}]; t(12;21)(p13.2;q22.1)[ETV6-RUNX1]$ 用于检测隐性 $t(12;21)$ 的双色探针套装, 也可检测 $iAMP21$ (当检测到 $RUNX1$ 基因 ≥ 5 个拷贝时); (移至下方) $t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1]; t(5;14)(q31.1;q32.3)[IL3-IGH]; B$ 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 非特指型; B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, $BCR-ABL1$ 样; B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴 $iAMP21$ 阳性; 早期前体 T 细胞 (ETP) 淋巴母细胞白血病。其他可能有用的 FISH 探针包括: 用于检测超二倍体的 4、10 和 17 号染色体的着丝粒探针; 用于检测位于 9p21.3 的 $CDKN2A$ 缺失的探针; 用于检测隐性 $t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32) IGH-CRLF2$ 重排的探针; 用于检测隐性 $t(12;21)$ 的双色探针套装, 也可用于检测 $iAMP21$ (当检测到 $RUNX1$ 基因 ≥ 5 个拷贝时); 用于检测 $ABL1$ 、 $ABL2$ 和 $PDGFRB$ 重排的探针; 用于检测高危疾病患者 $BCR::ABL1$ 和 $KMT2Ar$ 重排的探针; 和用于检测隐性 $JAK2$ 和 $FGFR1$ 重排的探针。B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (B-ALL/LBL) 亚型包括非特指型 (NOS) 亚型, 具有高超二倍体、亚二倍体和 $iAMP21$, 具有常见的复发性遗传异常: $t(9;22)(q34.1;q11.2)[BCR::ABL1]; BCR::ABL1$ 样 (Ph 样) $B-ALL; t(v;11q23.3)[KMT2A \text{ 重排}]; t(12;21)(p13.2;q22.1) [ETV6::RUNX1]; ETV6::RUNX1$ 样特征, $t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3::PBX1]; t(5;14)(q31.1;q32.3) [IGH::IL3]$ 和 $t(17;19)(q22;p13.3)[TCF3::HLF]$, 以及其他已定义的遗传异常, 包括 $DUX4$ 、 $MEF2D$ 、 $ZNF384$ 和 $NUTM1$ 的重排; $IG::MYC$ 融合; $PAX5alt$ 和 $PAX5 p.P80R$ 。
- 新增脚注 c: T 细胞急性淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (T-ALL/T-LBL) 亚型包括 T-ALL/T-LBL、NOS 和早期 T 细胞前体 (ETP) 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤。
- 新增脚注 d: 可能有用的 FISH 探针包括: 用于检测超二倍体的 4、10 和 17 号染色体的着丝粒探针; 用于检测隐性 $t(12;21)$ 的双色探针套装, 也可用于检测 $iAMP21$ (当检测到 $RUNX1$ 基因 ≥ 5 个拷贝时); 用于检测 $BCR::ABL1$ 和 $KMT2Ar$ 重排的探针; 用于检测 $ABL1$ 、 $ABL2$ 和 $PDGFRB$ 重排的探针; 用于检测位于 9p21.3 的 $CDKN2A$ 缺失的探针; 用于检测隐性 $t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32) IGH::CRLF2$ 重排的探针和用于检测 $JAK2$ 重排的探针。
- 修改脚注 j: 发现以下免疫表型应特别注意: $CD10$ 阴性与 $KMT2A$ 重排 ($KMT2Ar$) 相关; ETP T-ALL (通常无 $CD5$ 、 $CD8$ 、 $CD1a$ 表达, 表达一种或多种髓系细胞/干细胞标志物); $CD20$ 阳性: 尚无标准, 多数研究采用 $>20\%$ 原始细胞表达 $CD20$; 和 $CRLF2$ 过表达作为 $CRLF2$ 基因基因组改变的一个替代指标, 包括 $CRLF2::P2RY8$ 和 $IGH::CRLF2$ (Harvey RC, et al. Blood 2012;120:2529)。可考虑行流式细胞术 DNA 倍数分析以快速鉴定超二倍体和亚二倍体 B-ALL。

PEDALL-4

- 新增脚注 bb: 为了确认维持治疗期间口服化疗药物的依从性, 临床医生可以详细了解病史、进行药片计数和/或测量代谢物。(同样适用于 [PEDALL-5](#))

PEDALL-6

- 新增脚注 ee: 专家组认为, 考虑在儿童 T-LBL 患者的 Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 骨干化疗中加入硼替佐米是合理的, 因为它被证明可以改善 T-LBL 的无事件生存率 (EFS)/总生存率 (OS), 但不是白血病 (Teachey DT, et al. J Clin Oncol 2022;40:2106-2118)。

续

更新

**儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：****PEDALL-8**

- 修改了迟发效应的监测, 第 1 条: 超声心动图根据临床指征(与蒽环类药物累积剂量相关)(频率基于蒽环类药物累积剂量或更早, 根据临床指征)。

PEDALL-A 1/2

- 危险度分组
 - 预后良好的风险特征, 细胞遗传学:
 - ◇ 修订了第 1 条, 第 1 子条: 4 号和 10 号染色体的双三体 (DT) 或 4、10 和 17 号染色体的三三体是预后最佳的三体
 - ◇ 新增了第 3 条: *DUX4r*
 - ◇ 新增了第 4 条: *NUTM1r*
 - 新增了危险度分组: 中等风险特征
 - ◇ 新增了遗传学条目: *MEF2Dr*、*ZNF384r*、*PAX5alt*、*PAX5 P80R*、*ETV6::RUNX1* 样

PEDALL-A 2/2

- 新增脚注 b: 新出现的证据表明存在新亚型: *ETV6::RUNX1* 样和其他已定义的遗传学异常: *DUX4*、*MEF2D*、*ZNF384* 和 *NUTM1* 的重排; *IG::MYC* 融合; *PAX5alt* 和 *PAX5 p.P80R*。需要进一步的验证性研究来评估与这些变异相关的风险。
- 修改脚注 c: 或者定义为 DNA 指数小于方案定义的阈值或亚二倍体克隆的其他明显证据: 近单倍体 (24-31 条染色体); 低亚二倍体 (32-39 条染色体); 或高亚二倍体 (40-43 条染色体)。亚二倍体 ALL 也经常与功能缺失型 TP53 突变和李-佛美尼症候群有关。
- 修改脚注 d: 还有其他一些结果是不低于 44 条染色体, 可能相当于低倍体, 具有同样的意义。重要的是要区分真正的高二倍体和伪装的亚二倍体, 后者是由亚二倍体克隆加倍而来。用于寻找杂合性缺失 (LOH) 的单核苷酸多态性 (SNP) 阵列或全基因组测序可以区分真正的超二倍体和伪装的亚二倍体。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.
- 新增脚注 f: 在没有 *ERG* 缺失的情况下, *IKZF1* 缺失伴有 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 或 *PAR1* 区域的缺失, 称为 *IKZF1plus*, 以及伴有 22q11.22 缺失的缺失, 尤其与预后不良相关。然而, 具有 *IKZF1* 改变的 *DUX4* 重排并不意味着预后不良。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. *IKZF1plus* 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. Mangum DS, Meyer JA, Mason CC, et al. Association of combined focal 22q11.22 deletion and *IKZF1* alterations with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA Oncol* 2021;7:1521-1528.
- 删除脚注: 新出现的证据表明存在新亚型: *DUX4r*、*NUTM1r*、*ZNF384r*、*MEF2Dr*、*PAX5alt*、*PAX5 P80R* 和 *ETV6/RUNX1* 样。*DUX4r* 和 *NUTM1r* 与良好预后相关。在没有 *ERG* 缺失的情况下, *IKZF1* 缺失伴有 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 或 *PAR1* 区域的缺失, 称为 *IKZF1plus*, 以及伴有 22q11.22 缺失的缺失, 尤其与预后不良相关。然而, 在 *DUX4r* 病例中, *IKZF1* 变异不会导致预后不良。*ZNF384r*、*MEF2Dr*、*PAX5alt*、*PAX5 P80R* 和 *ETV6/RUNX1-like* 被认为是中度风险。需要进一步的验证性研究。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. *IKZF1plus* defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in

**儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：**

pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2018;36:1240-1249. Mangum DS, Meyer JA, et al. Association of Combined Focal 22q11.22 Deletion and IKZF1 Alterations With Outcomes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol. 2021 1;7(10):1521-1528.

- 删除脚注：新证据提示 DUX4r ALL 预后良好。此外，在 DUX4r 病例中，IKZF1 变异不会导致预后不良。

PEDALL-B 2 of 10

- 在右列新增了以下条目和子条目：

▶ 化疗后 3 个月，患者应按照 CDC 免疫正常个体时间表接种水痘、麻疹、流行性腮腺炎和风疹疫苗。对于接受包含抗 B 细胞抗体治疗方案的患者，疫苗接种应至少延迟 6 个月。关于每位个体患者的具体疫苗接种，参考传染病或免疫学指南可能是适当的。有关癌症患者接种 COVID-19 疫苗以及管理并发 COVID-19 和癌症的一般信息，请参阅：

◇ <https://www.nccn.org/covid-19>

◇ [癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)

▶ 有关感染 SARSCoV-2 的儿科 ALL 患者的 COVID-19 疫苗接种和管理的具体信息，请参阅：

◇ <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pediatric-all>

PEDALL-B 3 of 10

- 急性肿瘤溶解综合征

▶ 修改了第 5 条：对于白细胞 (WBC) 计数高 (例如 $>100 \times 10^9/L$) 或 LDH (例如 $>2 \times ULN$) 的患者，在开始治疗前，即使尿酸 $< 8 \text{ mg/dL}$ ，也应考虑进行预防性拉布酸酶治疗。

PEDALL-B 4 of 10

- 甲氨蝶呤 (MTX) 毒性管理

▶ 删除条目：对于显著肾功能不全和 MTX 清除延迟导致毒性 MTX 血药浓度 (血浆 MTX 浓度 $> \text{MTX 给药剂量特异性平均 MTX 排泄曲线的 2 个标准差}$) 的患者，考虑使用谷卡匹酶治疗。亚叶酸钙仍然是治疗 MTX 毒性的组成药物，应在给予谷卡匹酶后继续使用 2 天以上。然而，考虑到亚叶酸钙是谷卡匹酶的酶作用物，因此在采用谷卡匹酶前后 2 小时内不应给予亚叶酸钙。

▶ 新增了第 2 条：如果接受高剂量 MTX 的患者因肾功能损害而出现消除延迟，当血浆 MTX 浓度比 [MTXPK.org](#) 确定的平均预期 MTX 血浆浓度高出两个标准差时，或者如果 36 小时血浆 MTX 水平高于 $30 \mu\text{M}$ ，42 小时水平高于 $10 \mu\text{M}$ ，或 48 小时水平高于 $5 \mu\text{M}$ 时，强烈建议使用谷卡匹酶。谷卡匹酶的最佳给药时间为 MTX 输注开始后 48 至 60 小时内。亚叶酸钙应根据前谷卡匹酶血浆 MTX 浓度给药，并应在给予谷卡匹酶后继续使用 2 天以上。然而，由于亚叶酸钙是谷卡匹酶的酶作用物，因此在给予谷卡匹酶前后 2 小时内不应给予亚叶酸钙。

▶ 新增了第 3 条：通过标准免疫测定方法测量谷卡匹酶后的血浆 MTX 水平不能区分 MTX 与其代谢物，并且可能会高估真实的 MTX 浓度。

PEDALL-B 5/10

- 类固醇管理，骨折：

▶ 修改了第 1 子条：对于类固醇相关骨折，停用类固醇直至骨折愈合 (基于影像学或症状好转)，重新使用时无需减量；对于反复骨折和严重骨质疏松患者，可考虑使用双膦酸盐。

续

更新



儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：

[PEDALL-B 7/10](#)

• 门冬酰胺酶毒性管理

- ▶ 修改了第 2 条：临床上使用的门冬酰胺酶制剂有四三种：1) 培门冬酶，2) 培戈卡门冬酶，3) 菊欧氏杆菌天门冬酰胺酶 (ERW)，和 4) 3) 菊欧文氏菌 (重组) 天门冬酰胺酶 (ERW-rywn)。
- ▶ 新增了第 5 条：对于培门冬酶和培戈卡门冬酶，在基线肥胖的情况下，可以考虑将剂量上限设置为 3,750 单位/剂量 (1 瓶)。
- ▶ 新增了第 6 条：对于 ERW-rywn，一项 2/3 期研究支持新的 IM 给药方案，即基于正风险获益比，周一/周三 25 mg/m²，周五 50 mg/m²。

[PEDALL-B 8/10](#)

• 超敏反应、过敏和过敏反应

- ▶ 修改了第 1 条：门冬酰胺酶产品可引起全身性临床超敏反应，临床表现为荨麻疹、支气管痉挛、血管性水肿或全身性过敏反应。这些反应可能 (但并不总是) 与产生中和抗体和缺乏门冬酰胺酶活性有关。反应的严重程度与中和的风险无关。事实上，有些患者虽产生中和抗体但并无任何临床表现，称为“沉默失活”。ERW 或 ERW-rywn 适用于对大肠杆菌门冬酰胺酶产品发生超敏反应的患者。
- ▶ 第 4 条修改：过去因为担心“掩盖”超敏反应，一般避免在给药前进行常规预处理。但是，鉴于难以区分过敏反应和非过敏性输液反应以及 TDM 的可用性，可考虑在给药前普遍进行预处理并行 TDM，从而减少门冬酰胺酶不良反应的发生率和严重程度，并降低使用 ERW 或 ERW-rywn 替代培门冬酶的需求。

• 非 CNS 血栓形成

- ▶ 新增了第 3 条：置管相关血栓形成在治疗中也相当常见。抗凝治疗可在治疗期间安全给药。

[PEDALL-B 9/10](#)

• 肝毒性 (胆红素、AST、ALT 升高)

- ▶ 修改条目：如果根据方案特定标准，若出现胆红素和/或转氨酶升高，考虑停用门冬酰胺酶直至指标好转，再次使用时应非常密切进行监测。

[PEDALL-B 10/10](#)

• 新增参考文献：

- ▶ Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58:309-318.
- ▶ Maese LD, Loh ML, Choi MR, et al. Recombinant Erwinia Asparaginase (JZP458) in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the Phase 2/3 AALL1931 Study. Blood. 2022; Online ahead of print.
- ▶ Sibson KR, Biss TT, Furness CL, et al. BSH Guideline: management of thrombotic and haemostatic issues in paediatric malignancy. Br J Haematol 2018;180:511-525.
- ▶ Bhatt MD, Parmar N, Fowler JA, et al. Feasibility and safety of delivering full-dose anticoagulation therapy in children treated according to Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium therapy protocols. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27483.



儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：

PEDALL-C

• 髓外受累的评估与治疗

- ▶ 修改了第 3 条第 3 子条：CSF 中 WBC 计数 $\geq 5/\mu\text{L}$ ，存在淋巴母细胞或有临床症状（例如面神经麻痹、脑/眼受累、CNS 出血或下丘脑综合征）。如果患者外周血中存在白血病细胞、LP 有损伤且 CSF 中 WBC 计数 $\geq 5/\mu\text{L}$ 伴原始细胞，则将 CSF 中 WBC/RBC 之比与血液中 WBC/RBC 之比进行比较。如果 CSF 中比率较血液中比率高 ≥ 2 倍，则归入 CNS-3；如否，则归入 CNS-2。
- ▶ 新增了第 10 条第 1 子条：请参阅 COG 长期随访指南：<http://www.survivorshipguidelines.org/>

PEDALL-D

• 唐氏综合征患者的注意事项

- ▶ 新增了第 2 条：可以使用中等剂量的 MTX（例如 500 mg/m²）代替高剂量 MTX。

PEDALL-E 3/3

• 修改脚注 c：预后不良的遗传学风险特征包括 BCR::ABL1 融合/t(9;22)；TCF3::PBX1 融合/t(1;19)；*MLL* 重排/*KMT2Ar*；亚二倍体；21 号染色体 (iAMP21) 内部扩增；或 MEF2D 融合。

PEDALL-F 2/12

• 婴儿 ALL 的方案

- ▶ 修改：Interfant 方案 \pm *blinatumomab*

PEDALL-F 3/12

• 修改脚注 h：h 对于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏患者，ERW 或 ERW-rywn 可以替代为多药化疗方案的一个组成部分，以完成整个疗程。（同样适用于 [PEDALL-F 4/12](#)，[PEDALL-F 5/12](#) 和 [PEDALL-F 6/12](#)）

PEDALL-F 4/12

• Ph 样 B-ALL

- ▶ 全程 XVII 方案 + 达沙替尼，或全程 XVII 方案 \pm 鲁索替尼，包括：
 - ◇ 修改了第 2 条：存在与 JAK-STAT 通路激活相关的突变：全程 XVII 方案 \pm 鲁索替尼

PEDALL-F 7/12

• Ph 阴性 ALL

- ▶ 修改了其他推荐方案，第 7 条：奥英妥珠单抗 \pm *mini-hyper-CVD*

PEDALL-F 10/12

• Tisagenlecleucel

- ▶ 新增了第 10 条：二代基因测序 (NGS) 可用于 MRD 监测。

续

更新



儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版较 2022 年第 1 版的更新包括：

[PEDALL-F 11/12](#)

- 新增参考文献：Van Der Sluis IM, De Lorenzo P, Kotecha RS, et al. A phase 2 study to test the feasibility, safety and efficacy of the of the addition of blinatumomab to the Interfant06 backbone in infants with newly diagnosed KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia. a collaborative study of the Interfant Network. Blood 2021;138:361.

[PEDALL-F 12/12](#)

- 新增参考文献：Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. Cancer 2019;125:2579-2586.

[PEDALL-G 1/3](#)

- 新增脚注 b: 减少剂量的建议可能因治疗方案而异。(同样适用于 [PEDALL-G 2/3](#))

[PEDALL-I 1/2](#)

- 微小残留病变
 - ▶ 新增了第 9 条: EOI 后出现高 MRD 的婴儿可能受益于 AML 样的巩固治疗。

[PEDALL-I 2/2](#)

- 新增参考文献：Stutterheim J, van der Sluis IM, de Lorenzo P, et al. Clinical implications of minimal residual disease detection in infants with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-06 protocol. J Clin Oncol 2021 Feb;39:652-662.

[PEDALL-J 2/5](#)

- B-ALL 首次复发, 髓内 (孤立或联合), 距初始诊断 ≥ 36 个月, 后续治疗, 修改为:
 - ▶ 如果再诱导后 4-8 周内 MRD ≥ 0.04 0.1%, 或后续出现任何复发
- 新增脚注 e: 建议可能因治疗方案而异。

[PEDALL-J 3/5](#)

- HCT 前 MRD 状态的影响
 - ▶ 新增了第 2 条: HCT 前后 NGS 未检测到 MRD 可能与良好预后相关。

[PEDALL-J 5/5](#)

- 新增参考文献：Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, et al. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. Blood 2015;125:3501-3508.



诊断

诊断 ALL 通常需要骨髓穿刺和活检物进行血液病理学检查, 证明骨髓淋巴母细胞 $\geq 20\%$ ^{h,i}, 包括:

- Wright-Giemsa 染色骨髓涂片、苏木精和伊红 (H&E) 染色芯针穿刺活检及凝块切片进行形态学检查
- 全面流式细胞仪免疫分型^j
- 进行白血病克隆的基线流式细胞术和/或分子表征, 以便于后续微小残留病变 (MRD) 分析^k (参见 [PEDALL-1](#))

遗传学特征

优化危险因素分层和治疗计划需要采取以下方法检测骨髓或外周血淋巴母细胞是否具有特定的重现性遗传异常:

- G 带中期染色体核型分析
- 间期荧光原位杂交 (FISH) 检测, 包括能够检测主要重现性遗传学异常的探针^b
- 逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 B-ALL 中的 *BCR::ABL1* (定量或定性), 包括确定转录本大小 (即 p190 与 p210)
 - ▶ 如果 *BCR::ABL1* 阴性: 鼓励检测与 *BCR::ABL1* 样 (Ph 样) ALL 相关的基因融合和突变^l

其他可选的检查项目包括:

- 对非整倍性或核型分析失败的病例, 行进一步评估 (例如微阵列比较基因组杂交 [CGH])
- 评估各种可行的或有预后意义的突变 (见 [遗传危险度分组 \[PEDALL-A\]](#))

分类

- 总体而言, 这些检查可以确定世界卫生组织 (WHO) ALL 亚型和遗传危险度分组 (参见 [B-ALL 遗传学危险度分组 \[PEDALL-A\]](#))
- 患者应在专科中心接受评估和治疗

儿童^a急性淋
巴细胞白血病
(ALL)^{b,c,d,e,f,g}

请参见检查
([PEDALL-2](#))

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

参见 [PEDALL-1A](#) 脚注

脚注

- ^a 儿童 ALL 专家组认为“儿童”包括年龄 ≤18 岁的所有患者, 以及某些年龄 >18 岁的青少年和年轻人 (AYA) 患者。对于 AYA 患者, 各中心在 ALL 患者主要由儿童还是成人肿瘤科医生治疗方面的实践模式不同。本指南适用于在儿童肿瘤科接受治疗的 AYA 患者, 可能包括年龄最高达 30 岁的患者。[急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines](#) 旨在用于在成人肿瘤科接受治疗的 AYA 患者。
- ^b B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (B-ALL/LBL) 亚型包括非特指型 (NOS) 亚型, 具有高超二倍体、亚二倍体和 21 号染色体 (iAMP21) 的体内扩增, 通常具有复发性遗传异常: t(9;22)(q34.1;q11.2)[*BCR::ABL1*]; *BCR::ABL1* 样 (Ph 样) B-ALL; t(v;11q23.3)[*KMT2A* 重排]; t(12;21)(p13.2;q22.1)[*ETV6::RUNX1*]; *ETV6::RUNX1* 样特征, t(1;19)(q23;p13.3)[*TCF3::PBX1*]; t(5;14)(q31.1;q32.3)[*IGH::IL3*] 和 t(17;19)(q22;p13.3)[*TCF3::HLF*], 以及其他定义的遗传异常, 包括 *DUX4*、*MEF2D*、*ZNF384* 和 *NUTM1* 的重排; *IG::MYC* 融合; 和 *PAX5alt* 以及 *PAX5* p.P80R。
- ^c 细胞急性淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (T-ALL/T-LBL) 亚型包括 T-ALL/T-LBL、NOS 和早期 T 细胞前体 (ETP) 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤。
- ^d 可能有用的 FISH 探针包括: 用于检测超二倍体的 4、10 和 17 号染色体的着丝粒探针; 用于检测隐性 t(12;21) 的双色探针套装, 也可用于检测 iAMP21 (当检测到 *RUNX1* ≥5 个拷贝时); 用于检测 *BCR::ABL1* 和 *KMT2A* 重排的探针; 用于检测 *ABL1*、*ABL2* 和 *PDGFRB* 重排的探针; 用于检测位于 9p21.3 的 *CDKN2A* 缺失的探针; 用于检测隐性 t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32) *IGH::CRLF2* 重排的探针和用于检测 *JAK2* 重排的探针。
- ^e 混合表型急性白血病 (MPAL) 的分类标准应基于 2016 年 WHO 标准。注意, ALL 可以表达髓系相关抗原 (如 CD13 和 CD33), 出现这些髓系标志物并不排除 ALL 诊断, 也不意味着与不良预后相关。
- ^f 对于 Burkitt 白血病/淋巴瘤; 请参见 [B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。
- ^g 虽然这些指南主要用于白血病患者, 但淋巴母细胞淋巴瘤 (LBL) (B 细胞或 T 细胞) 患者也可能会因 ALL 样治疗方案获益。此类患者应在有 LBL 经验的中心接受治疗。
- ^h 如果外周血循环中有足够数目的淋巴母细胞 (一般指南中为 ≥ 1000 个/微升) 而临床上不宜进行骨髓穿刺和活检, 可考虑采用外周血检查替代骨髓检查。
- ⁱ 在许多治疗方案中, 用骨髓中原始细胞 >25% 来定义白血病。与髓系白血病不同, 目前未确定诊断为 ALL 的下限标准。通常, 当原始细胞 < 20% 时应避免诊断。ALL 就诊时低原始细胞并不常见, 无令人信服的证据表明对骨髓淋巴母细胞低于 20% 的患者不加治疗会对结局产生不利影响。Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press: Lyon 2017.
- ^j 发现以下免疫表型应特别注意: CD10 阴性与 *KMT2A* 重排 (*KMT2Ar*) 相关; ETP T-ALL (通常无 CD5、CD8、CD1a 表达, 表达一种或多种髓系细胞/干细胞标志物); CD20 阳性: 尚无标准, 多数研究采用 >20% 原始细胞表达 CD20; 和 *CRLF2* 过表达作为 *CRLF2* 基因基因组改变的一个替代指标, 包括 *CRLF2::P2RY8* 和 *IGH::CRLF2* (Harvey RC, et al. Blood 2012;120:2529)。可考虑行流式细胞术 DNA 倍数分析以快速鉴定超二倍体和亚二倍体 B-ALL。
- ^k 通过流式细胞学分析或者通过检测克隆性免疫球蛋白或 T 细胞受体基因重排。
- ^l *BCR::ABL1* 样 (Ph 样) 表型与激活酪氨酸激酶通路的重现性基因融合和突变相关, 包括涉及 *ABL1*、*ABL2*、*CRLF2*、*CSF1R*、*EPOR*、*JAK2* 或 *PDGFRB* 的基因融合和涉及 *CRLF2*、*FLT3*、*IL7R*、*SH2B3*、*JAK1*、*JAK3* 和 *JAK2* 的突变 (与 *CRLF2* 基因融合)。诊断时检测这些异常有助于遗传危险度分层。低密度阵列 (LDA) (Harvey RC, et al. Blood 2013;122:21)、基于二代测序 (NGS) 的分析和多联 RT-PCR 用于检测 *BCR::ABL1* 样 ALL 的特征性或隐性重排和突变特征。靶向药物在该人群中的安全性和有效性是当前的研究热点领域。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

检查^m

- 病史和体检 (H&P)
- 全血细胞计数 (CBC)、分类、生化、肝功能检查 (LFT)
- 肿瘤溶解综合征 (TLS) panel: 乳酸脱氢酶 (LDH) 尿酸、钾、钙、磷 (请参见 [支持治疗原则 \[PEDALL-B\]](#) 中的肿瘤溶解综合征)
- 弥散性血管内凝血 (DIC) 检查组合: d-二聚体、纤维蛋白原、凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (PTT)
- 根据指征进行妊娠试验、生育咨询和生育力保存等
- 头部 CT/MRI 加增强扫描 (如有神经系统症状)
- 行胸部 X 线检查以排除纵隔肿块
- 全身 PET/CT (如果怀疑淋巴瘤母细胞淋巴瘤)
- 腰椎穿刺 (LP)^{n,o} 加 IT 化疗
 - ▶ 参见 [髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)
- 睾丸检查, 包括根据指征行阴囊超声检查
- 感染评估:
 - ▶ 酌情筛查机会性感染
- 对于所有接受蒽环类药物作为治疗计划一部分的患者, 均需进行左心室功能评估 (超声心动图或心脏核医学扫描)
- 选择中心静脉通路装置
- 考虑行 *TPMT*、*NUDT15* 药物基因组学检测 (见 [药物基因组学 \[PEDALL-G\]](#))
- 考虑易感综合征
 - ▶ 唐氏综合征是一种重要的 ALL 易感综合征。
 - ▶ 对于非唐氏综合征相关的 ALL, 大多数患者无明确的白血病易感综合征。一个重要的例外是亚二倍体 ALL, 其中胚系 *TP53* 突变很常见, 应考虑进行检测。
 - ▶ 已经报告了与 ALL 风险有关的其他胚系突变。^p 尽管已经报道了新发突变, 但完整家族史可以帮助识别癌症易感综合征的风险。
 - ▶ 对于可能患有癌症易感综合征的患者, 应考虑癌症风险评估和咨询的原则 (参见 [遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#))

Ph 阴性或 Ph 样 B-ALL^q → 参见 [PEDALL-3](#)Ph 阳性 B-ALL → 参见 [PEDALL-5](#)T-ALL → 参见 [PEDALL-6](#)婴儿 ALL → 参见 [PEDALL-7](#)

^m 以下所列项目代表建议进行的最少检查内容; 可能需要根据临床症状和临床医生的判断进行其它检查。

ⁿ 对于在诊断时出现严重神经系统体征或症状的患者, 应进行适当的影像学检查以检测脑膜疾病、绿色瘤或中枢神经系统 (CNS) 出血。请参见 [髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)。

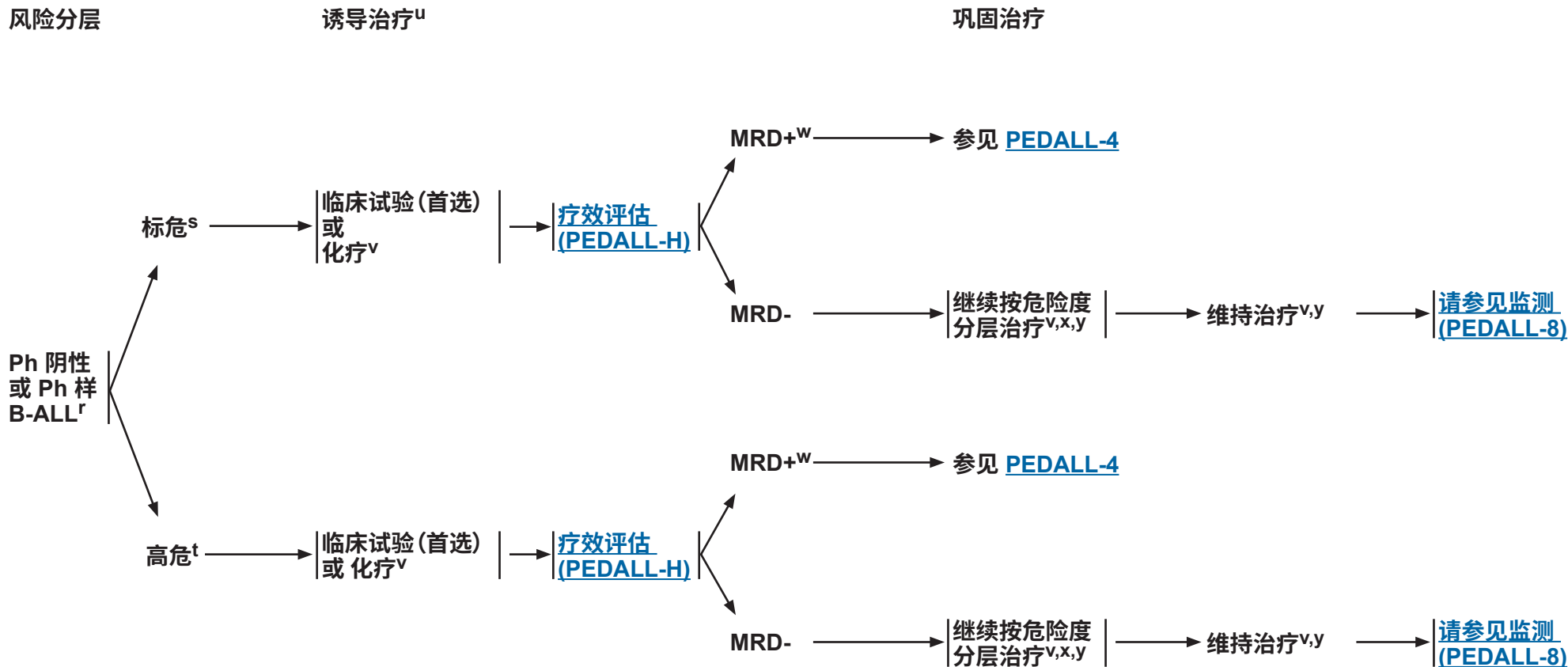
^o LP 的时机应与所选择的治疗方案同步。儿童方案通常包括在诊断性检查时行 LP 和预防性鞘内 (IT) 化疗。专家组建议 LP 与初始 IT 治疗同时进行。

^p ALL 中常发生体细胞突变基因, 尤其是 *PAX5*、*ETV6*、*IKZF1*、和 *SH2B3* 等基因的种系突变, 已被证实具有发展为 B-ALL 的易感性。Pui CH, et al. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:227-240.

^q Ph-like ALL is classified using LDA, FISH, RT-PCR, and NGS (Roberts KG, et al. N Engl J Med 2014;37:1005-1015)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。



^r 对于唐氏综合征患者, 参见易感人群的特殊注意事项 ([PEDALL-D](#))。

^s 标危标准与 NCI 一致: WBC 计数 <50,000/mm³, ≥1 岁至 <10 岁。更多详细信息, 参见危险度分层定义 ([PEDALL-E](#))。

^t 高危标准与 NCI 一致: 白细胞 (WBC) 计数 ≥50,000/mm³, <1 岁或 ≥10 岁。更多详细信息, 参见危险度分层定义 ([PEDALL-E](#))。

^u 参见支持治疗原则 ([PEDALL-B](#))。

^v 参见全身治疗原则 ([PEDALL-F](#))。

^w MRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息, 参见微小残留病变 ([PEDALL-I](#))。

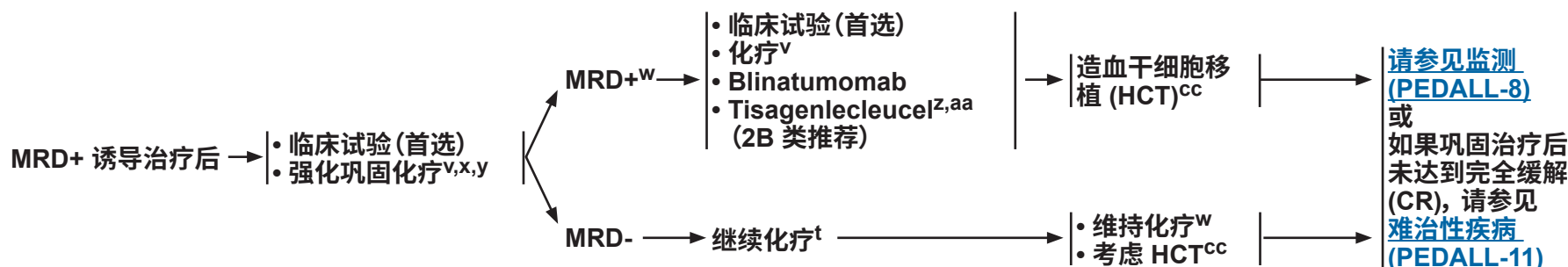
^x 参见诱导治疗后危险度分层的定义 ([PEDALL-E, 2/3](#))。

^y 对于 Ph 样患者, 可考虑酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。更多信息, 参见全身治疗原则 ([PEDALL-F](#))。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



巩固治疗

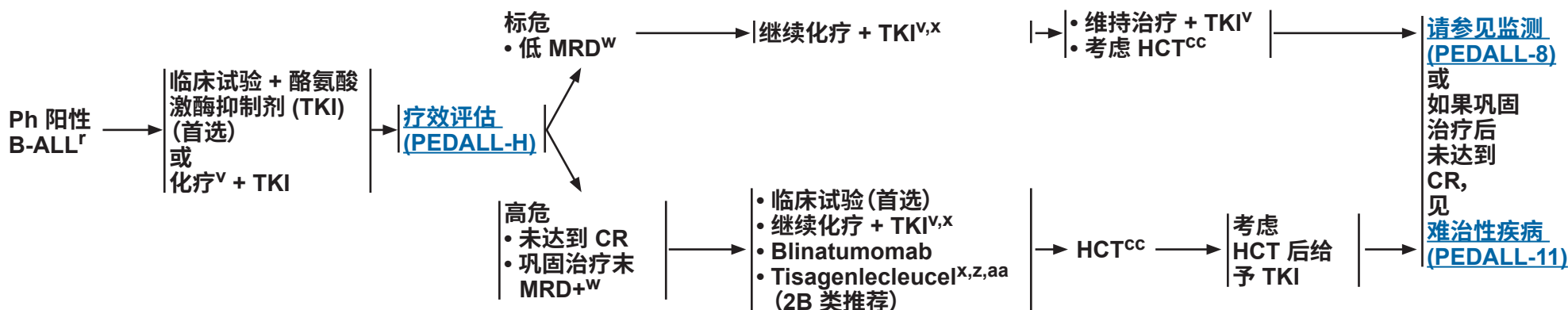
维持治疗^{bb}^v 参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。^w MRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息, 参见微小残留病变 (PEDALL-I)。^x 参见诱导治疗后危险度分层的定义 (PEDALL-E, 2/3)。^y Ph 样患者可以考虑使用 TKI。更多信息, 参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。^z 强烈建议在临床试验中这种情况下使用 tisagenlecleucel。参见全身治疗原则 (PEDALL-F [10/12]) 中的 Tisagenlecleucel 章节。^{aa} Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。已表明在未序贯行 HCT 情况下, 外周血中 Tisagenlecleucel 持续时间和 B 淋巴细胞持续再生障碍与临床疗效的持久性相关。全球注册试验表明, 12 个月无复发生存率为 59%, 而仅有 9% 患者序贯接受了 HCT (Maude SL, et al. N Engl J Med 2018;378:439-448)。参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。^{bb} 为了确认维持治疗期间口服化疗药物的依从性, 临床医生可以详细了解病史、进行药片计数和/或测量代谢物。^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

诱导治疗^u

巩固治疗

维持治疗^{bb}^r 对于唐氏综合征患者, 参见易感人群的特殊注意事项 (PEDALL-D)。^u 参见支持治疗原则 (PEDALL-B)。^v 参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。^w MRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息, 参见微小残留病变 (PEDALL-I)。^x 参见诱导治疗后危险度分层的定义 (PEDALL-E, 2/3)。^z 强烈建议在临床试验中这种情况下使用 tisagenlecleucel。参见全身治疗原则 (PEDALL-F [10/12]) 中的 Tisagenlecleucel 章节。^{aa} Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。已表明在未序贯行 HCT 情况下, 外周血中 Tisagenlecleucel 持续时间和 B 淋巴细胞持续再生障碍与临床疗效的持久性相关。全球注册试验表明, 12 个月无复发生存率为 59%, 而仅有 9% 患者序贯接受了 HCT (Maude SL, et al. N Engl J Med 2018;378:439-448)。参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。^{bb} 为了确认维持治疗期间口服化疗药物的依从性, 临床医生可以详细了解病史、进行药片计数和/或测量代谢物。^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

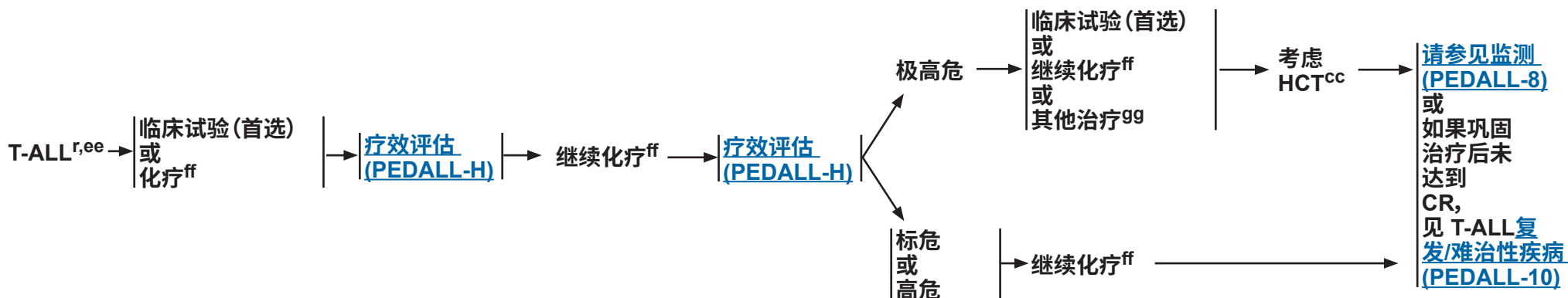
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诱导治疗^{u,dd}

巩固治疗

继续治疗



T-ALL 诱导治疗后危险度分组定义：

危险度分组	特征 ^w
极高危	巩固治疗末 MRD > 0.1%
高危	无标危组和极高危组特征
标危	第 29 天 MRD <0.01%、CNS-1、无睾丸受累，治疗前未接受类固醇预处理 ^{hh}

^r 对于唐氏综合征患者，参见易感人群的特殊注意事项 (PEDALL-D)。

^u 参见支持治疗原则 (PEDALL-B)。

^wMRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息，参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^{dd} 应在诱导治疗后评估 MRD 和骨髓形态学反应，若 MRD 不是阴性，则在巩固治疗后再次评估。根据指征，基于化疗方案和反应在其它时间点评估 MRD。参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

^{ee} 专家组认为，考虑在儿童 T-LBL 患者的 Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 骨干化疗中加入硼替佐米是合理的，因为它被证明可以改善 T-LBL 的无事件生存率 (EFS)/总生存率 (OS)，但不是白血病 (Teachey DT, et al. J Clin Oncol 2022;40:2106-2118)。

^{ff} 参见全身治疗原则 (PEDALL-F, 2/12) 中的 T-ALL 方案。

^{gg} 参见全身治疗原则 (PEDALL-F, 9/12) 中的 T-ALL 方案。

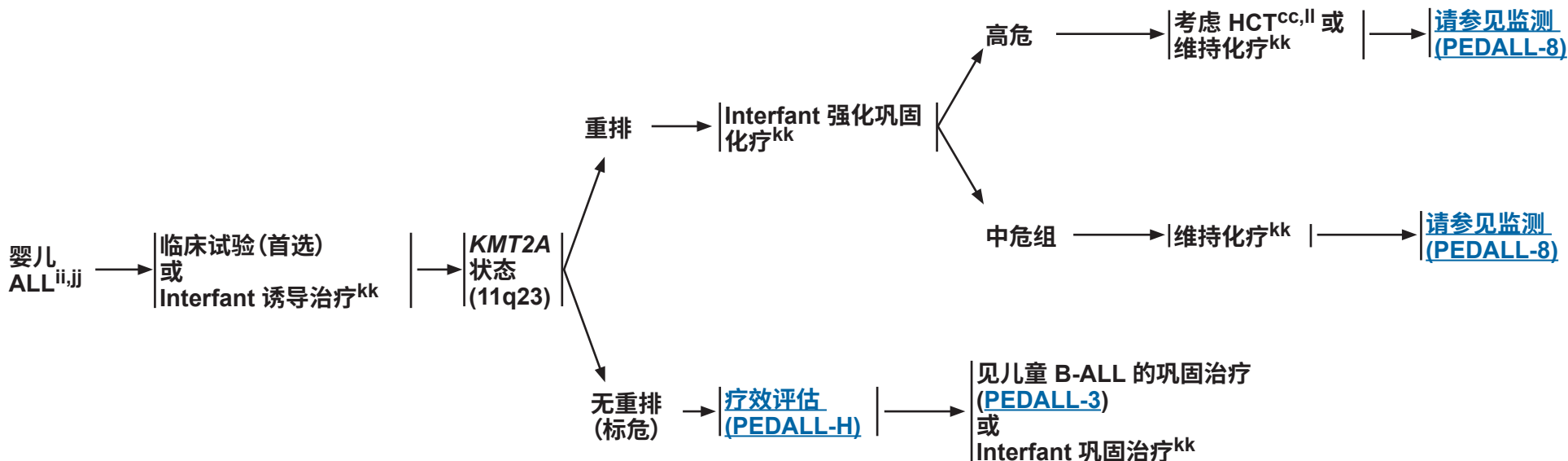
^{hh} 类固醇预处理的具体定义因不同方案而异。参照方案特异性类固醇预处理定义。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



诱导治疗^u

巩固治疗



婴儿危险度分组定义:

危险度分组	特征 ^w
高危	<i>KMT2A</i> 重排; 和 年龄 <3 个月, 任何 WBC 计数, 或年龄 <6 个月, WBC 计数 ≥300,000; 或强化巩固治疗后仍 MRD+ (任何年龄/WBC 计数)
中危	<i>KMT2A</i> 重排且非高危组
标危	无 <i>KMT2A</i> 重排

^u 参见支持治疗原则 (PEDALL-B)。

^w MRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息, 参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

ⁱⁱ 参见易感人群的特殊注意事项 (PEDALL-D)。

^{jj} 经许可重编: Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood 2019; 133:205-214.

^{kk} 参见婴儿 ALL 的全身治疗原则 (PEDALL-F, 2/12)。

^{II} 若有合适供体, 首选基于非全身性放射治疗 (TBI) 的预处理方案, 并在年龄 ≥6 个月时行 HCT。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



监测^{mm}

- 第 1 年(每 1-2 个月一次):
 - ▶ 体格检查, 包括睾丸检查(适用时)
 - ▶ CBC 分类
 - ▶ LFT 检查, 直至正常
- 第 2 年(每 2-6 个月一次):
 - ▶ 体格检查, 包括睾丸检查(适用时)
 - ▶ CBC 分类
- 第 3 年及以后(每 6-12 个月一次或根据指征):
 - ▶ 体格检查, 包括睾丸检查(适用时)
 - ▶ CBC 分类

程序和分子学检测

- 对怀疑复发者, 行骨髓穿刺和脑脊液 (CSF) 检查
 - ▶ 如果行骨髓穿刺: 流式细胞术和其他检查(可能包括全套细胞遗传学检测、FISH、分子学检测和 MRD 检测)。
- 考虑定期行 *BCR::ABL1* 转录本特异性定量 (Ph+ ALL)
- 复发定义见[疗效评价 \(PEDALL-H\)](#)

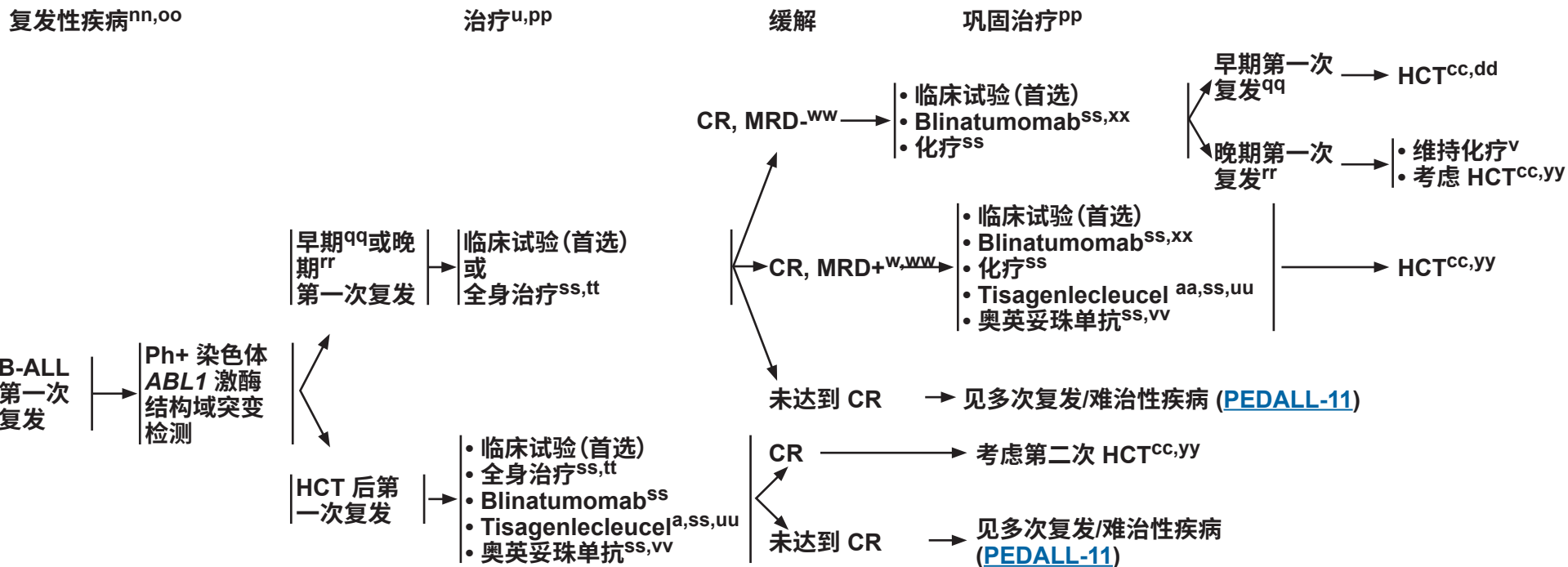
迟发反应的监测

- 超声心动图(频率基于蒽环类药物累积剂量或更早, 根据临床指征)。
- 根据临床指征行神经心理学检查(因 ALL 生存者发生神经毒性的风险增加)。
- 监测健康体重并鼓励采取健康的生活方式(因为有儿童期 ALL 病史的患者发生肥胖的风险增加)。
- 参阅[生存 NCCN Guidelines](#) 中的生存建议。
- 参照儿童肿瘤学组 (COG) 为儿童、青少年和年轻成人癌症生存者制定的 ALL 长期随访指南:<http://www.survivorshipguidelines.org/>。
- 有关社会心理和行为注意事项, 参见[青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

复发
见 B-ALL 第一次复发
([PEDALL-9](#))
或 T-ALL 第一次复发
([PEDALL-10](#))

^{mm} 建议在化疗(包括维持化疗)完成之后进行随访监测。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



^u 参见支持治疗原则 Care (PEDALL-B)。

^v 参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。

^w MRD 阳性的阈值可基于所遵循的方案和/或所使用的测定方法而变化。更多信息, 参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

^{aa} Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。已表明在未序贯行 HCT 情况下, 外周血中 Tisagenlecleucel 持续时间和 B 淋巴细胞持续再生障碍与临床疗效的持久性相关。全球注册试验表明, 12 个月无复发生存率为 59%, 而仅有 9% 患者序贯接受了 HCT (Maude SL, et al. N Engl J Med 2018;378:439-448)。参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^{dd} 应在诱导治疗后评估 MRD 和骨髓形态学反应, 若 MRD 不是阴性, 则在巩固治疗后再次评估。根据指征, 基于化疗方案和反应在其它时间点评估 MRD。参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

ⁿⁿ 孤立性髓外复发 (包括中枢和睾丸) 需要接受全身治疗以防骨髓复发。

^{oo} 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

^{pp} 对于 Ph+ ALL, 在治疗中添加 TKI; 参见复发/难治性 Ph 阳性 ALL 的治疗方案 (PEDALL-F, 8/12)。

^{qq} 早期复发定义为: 初始诊断后 <36 个月出现单纯/联合骨髓复发, 或者初始诊断后 <18 个月出现单纯髓外复发。

^{rr} 晚期复发定义为: 初始诊断后 ≥36 个月出现单纯/联合骨髓复发, 或者初始诊断后 ≥18 个月出现单纯髓外复发。

^{ss} 参见复发或难治性 ALL 的全身治疗原则 (PEDALL-F, 7/12)。

^{tt} 如果患者在初始诊断 > 3 个月后复发, 考虑采用相同诱导方案治疗, 参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。

^{uu} 参见全身治疗原则 (PEDALL-F, 10/12) 中的 Tisagenlecleucel 章节。

^{vv} 奥英妥珠单抗未获 FDA 批准用于儿童, 并与肝毒性有关, 包括致命和危及生命的肝静脉闭塞性疾病 (VOD), 以及 HCT 后非复发死亡风险增加。详细信息见: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf。

^{ww} 参见微小残留病变 (PEDALL-I)。

^{xx} 对 blinatumomab 的这种推荐仅适合早期第一次复发的患者 (Locatelli F, et al. JAMA 2021;325:843-854; Brown PA, et al. JAMA 2021;325:833-842)。

^{yy} 对于二次 CR 但 MRD 阳性的患者, 建议额外治疗 1-2 周期, 以尽量在异基因 HCT 前达到 MRD 阴性。然而, 一些患者可能无法达到 MRD 阴性, 应考虑进行异基因 HCT。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

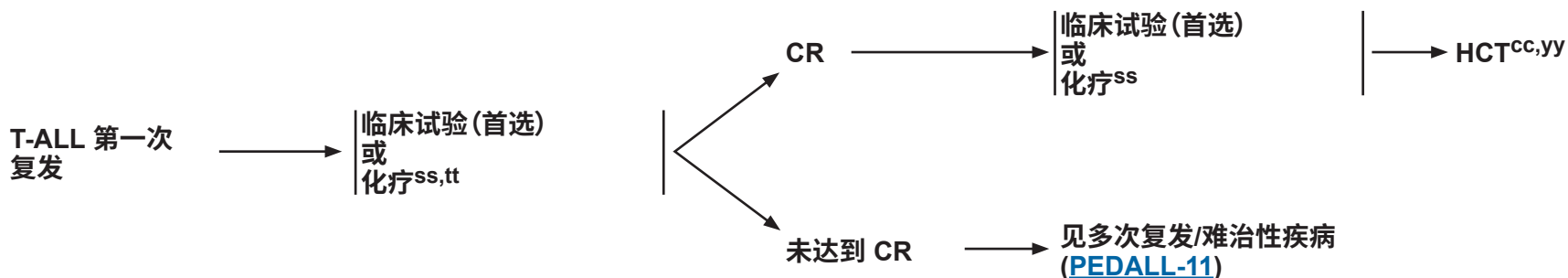


复发/难治性疾病^{nn,oo}

治疗^u

缓解

巩固治疗



^u 参见支持治疗原则 (PEDALL-B)。

^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

ⁿⁿ 孤立性髓外复发 (包括中枢和睾丸) 需要接受全身治疗以防骨髓复发。

^{oo} 参见姑息治疗 Care。

^{ss} 参见复发或难治性 ALL 的全身治疗原则 (PEDALL-F, 7/12)。

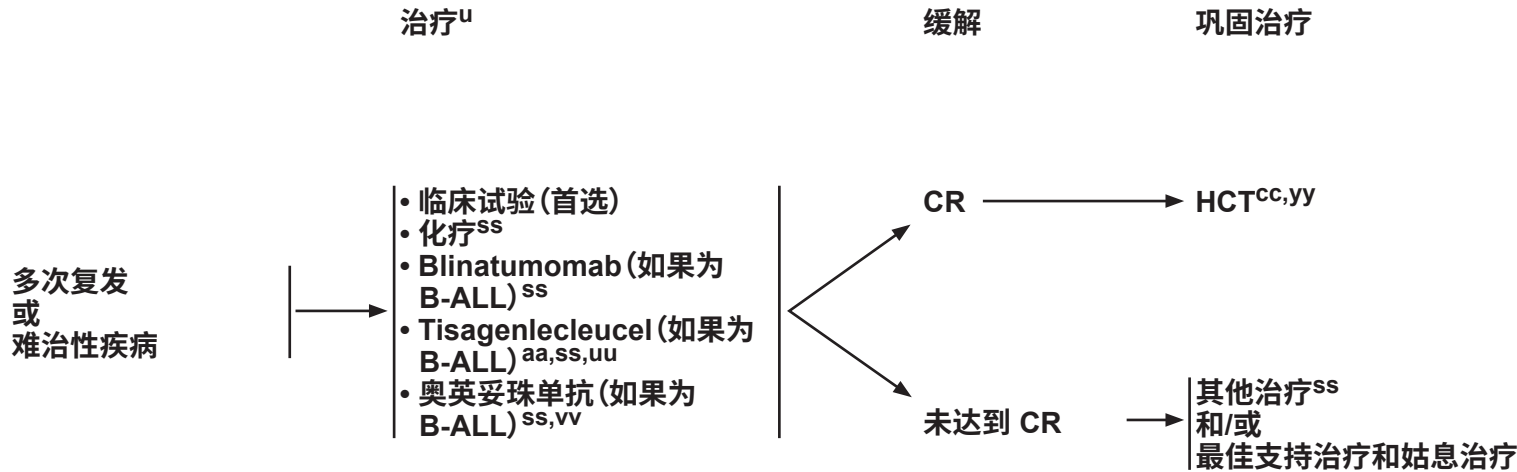
^{tt} 如果患者在初始诊断 >3 个月后复发, 考虑采用相同诱导方案治疗。参见全身治疗原则 (PEDALL-F)。

^{yy} 对于二次 CR 但 MRD 阳性的患者, 建议额外治疗 1-2 周期, 以尽量在异基因 HCT 前达到 MRD 阴性。然而, 一些患者可能无法达到 MRD 阴性, 应考虑进行异基因 HCT。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

多次复发/难治性疾病^{nn,oo}



^u 参见支持治疗原则 (PEDALL-B)。

^{aa} Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。已表明在未序贯行 HCT 情况下,外周血中 Tisagenlecleucel 持续时间和 B 淋巴细胞持续再生障碍与临床疗效的持久性相关。全球注册试验表明,12 个月无复发生存率为 59%,而仅有 9% 患者序贯接受了 HCT (Maude SL et al. N Engl J Med 2018;378:439-448)。参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^{cc} 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

ⁿⁿ 孤立性髓外复发(包括中枢和睾丸)需要接受全身治疗以防骨髓复发。

^{oo} 参见姑息治疗 Care。

^{ss} 参见复发或难治性 ALL 的全身治疗原则 (PEDALL-F, 7/12)。

^{uu} 参见全身治疗原则 (PEDALL-F, 10/12) 中的 Tisagenlecleucel 章节。

^{vv} 奥英妥珠单抗未获 FDA 批准用于儿童,并与肝毒性有关,包括致命和危及生命的肝 VOD,以及 HCT 后非复发死亡风险增加。详细信息见: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf。

^{yy} 对于二次 CR 但 MRD 阳性的患者,建议额外治疗 1-2 周期,以尽量在异基因 HCT 前达到 MRD 阴性。然而,一些患者可能无法达到 MRD 阴性,应考虑进行异基因 HCT。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

**B-ALL 的遗传学危险度分组**

危险度分组	遗传学 ^{a,b}
预后良好的风险特征	<ul style="list-style-type: none"> • 高二倍体 (51 - 67 条染色体) <ul style="list-style-type: none"> ▶ 4 号和 10 号染色体的双三体 (DT) 或 4、10 和 17 号染色体的三三体是预后最佳的三体 • 隐性 t(12;21)(p13;q22): <i>ETV6::RUNX1</i> 融合 • <i>DUX4r</i> • <i>NUTM1r</i>
中等风险特征	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MEF2Dr</i>、<i>ZNF384r</i>、<i>PAX5alt</i>、<i>PAX5 P80R</i>、<i>ETV6::RUNX1</i> 样
预后不良的风险特征	<ul style="list-style-type: none"> • 亚二倍体 (<44 条染色体)^{c,d} • <i>KMT2Ar</i>(t[4;11] 或其他) • t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR::ABL1</i> • <i>BCR::ABL1</i> 样 (Ph 样) ALL <ul style="list-style-type: none"> ▶ JAK-STAT (<i>CRLF2r</i>、^e<i>EPORr</i>、<i>JAK1/2/3r</i>、<i>YK2r</i>、和 <i>SH2B3</i>、<i>IL7R</i>、<i>JAK1/2/3</i> 突变) ▶ ABL 类 (<i>ABL1</i>、<i>ABL2</i>、<i>PDGFRA</i>、<i>PDGFRB</i>、<i>FGFR1</i> 的重排) ▶ 其他 (<i>NTRKr</i>、<i>FLT3r</i>、<i>LYNr</i>、<i>PTK2Br</i>) • t(17;19): <i>TCF3::HLF</i> 融合 • 21 号染色体内部扩增 (<i>iAMP21</i>) • <i>IKZF1</i> 变异^f

[请参见 PEDALL-A 2/2 脚注](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
 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与临床试验。



脚注

- ^a 新证据表明,此列表之外的一些分子标志物可能会影响预后。专家组将对这些数据进行审查,并在这些数据可用时及时更新。
- ^b 新出现的证据表明存在新亚型:*ETV6::RUNX1* 样和其他已定义的遗传学异常:*DUX4*、*MEF2D*、*ZNF384* 和 *NUTM1* 的重排;*IG::MYC* 融合;*PAX5alt* 和 *PAX5 p.P80R*。需要进一步的验证性研究来评估与这些变异相关的风险。
- ^c 或者定义为 DNA 指数小于方案定义的阈值或亚二倍体克隆的其他明显证据:近单倍体(24-31 条染色体);低亚二倍体(32-39 条染色体);或高亚二倍体(40-43 条染色体)。亚二倍体 ALL 也经常与功能缺失型 *TP53* 突变和李-佛美尼症候群有关。
- ^d 还有其他一些结果是不低于 44 条染色体,可能相当于亚二倍体,具有同样的意义。重要的是要区分真正的高二倍体和伪装的亚二倍体,后者是由亚二倍体克隆加倍而来。用于寻找杂合性缺失 (LOH) 的单核苷酸多态性 (SNP) 阵列或全基因组测序可以区分真正的超二倍体和伪装的亚二倍体。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.
- ^e Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of *CRLF2* is associated with mutation of JAK kinases, alteration of *IKZF1*, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:5312-5321.
- ^f 在没有 *ERG* 缺失的情况下,*IKZF1* 缺失伴有 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 或 *PAR1* 区域的缺失,称为 *IKZF1plus*,以及伴有 22q11.22 缺失的缺失,尤其与预后不良相关。然而,具有 *IKZF1* 改变的 *DUX4* 重排并不意味着预后不良。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. *IKZF1plus* 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. Mangum DS, Meyer JA, Mason CC, et al. Association of combined focal 22q11.22 deletion and *IKZF1* alterations with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA Oncol* 2021;7:1521-1528.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

支持治疗原则

控制感染

- 新诊断患者开始诱导化疗之前, 可以考虑病毒血清学检查(例如 HSV IgG、CMV IgG、EBV 检测)和定量免疫球蛋白(例如 IgA、IgM、IgG)。
- 化疗期间应考虑监测 IgG、IgG 水平 < 400 mg/dL 时, 应考虑对高危人群(婴儿和 21 三体, 见**易感人群的特殊注意事项 [PEDALL-D]**)、疑似免疫缺陷的患者、有反复机会性感染史的患者、以及正在接受可导致长时间 B 细胞增生不良的免疫治疗(包括 Tisagenlecleucel)的患者采用替代治疗。
- 预防指南
 - ▶ 所有 ALL 患者均为感染杰氏肺囊虫(卡氏肺孢子虫)的高危人群, 在整个抗白血病治疗过程中应采取预防措施。
 - ◇ 首选治疗方法为甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑(TMP/SMX), TMP 剂量为 5 mg/kg/天, 每周给药 2 - 3 天, 最大总剂量为 320 mg/天(或按机构标准)。可以每天一次或分两次服用。
 - ◇ 若血细胞计数低, 可短时间暂停 TMP/SMX 给药, 血象恢复并适当调整化疗剂量后, 应立即恢复给药。尽量避免因骨髓抑制时间延长而永久停用或暂停 TMP/SMX。接受大剂量甲氨蝶呤(MTX)治疗时, 可暂停 TMP/SMX, MTX 清除达到共识方案或机构指南时重新给药。
 - ◇ 如果 TMP/SMX 不耐受, 可考虑阿托伐醌、氨苯砜或喷他咪(雾化或静脉注射 [IV])。
 - ▶ 对于诱导治疗期间接受蒽环类药物的新诊断 ALL 患者、或接受蒽环类药物治疗的复发 ALL 患者, 如果预计会发生中性粒细胞减少症, 应考虑使用氟喹诺酮类药物(即, 左氧氟沙星、莫西沙星)预防。^{1,2} 对于由于过敏或其他毒性而无法耐受氟喹诺酮类药物的患者, 可以考虑根据机构标准选择其他抗生素, 或者考虑不使用抗生素, 仅进行监测。^{3,4}
 - ▶ 诱导治疗过程中, 应考虑预防性抗真菌治疗, 特别是接受蒽环类药物治疗的患者。唑类药物与长春新碱有潜在的相互作用, 使用时应谨慎。⁴⁻⁶ 在诱导治疗期间和可

- 能的其他高强度阶段期间, 可考虑米卡芬净或其他棘白霉素抗真菌药物。也可使用脂质体两性霉素预防。
- 长期使用皮质类固醇的注意事项
 - ▶ 肾上腺功能不全与类固醇的使用有关, 尤其是在诱导治疗期间, 以及可能需要负荷剂量类固醇控制发热时。
 - ▶ 接受长期皮质类固醇治疗期间, 感染和脓毒症的体征/症状(包括发热)可能被掩盖。对于长期接受皮质类固醇治疗的 ALL 患者, 其入院、监测和预防性使用抗生素的标准应更宽松。
- 发热与中性粒细胞减少症
 - ▶ 诱导治疗期间, 所有发热患者(根据美国传染病学会 [IDSA]⁷ 定义或机构标准)应由医务人员进行评估并立即给予广谱抗生素治疗, 无论中性粒细胞绝对计数值如何。
 - ▶ 对患者的疾病严重程度(包括休克的体征和症状)、局部症状感染的体征进行全面评估。
 - ▶ 评估中心静脉导管部位是否存在感染。
 - ▶ 在使用抗生素之前, 应尽可能留取细菌培养标本。但是, 不可仅仅为了留取标本而延迟经验性抗生素治疗。
 - ▶ 应尽快使用抗生素, 一旦出现发热、中性粒细胞减少或脓毒症, 应在 1 小时内使用。对于脓症患者, 建议使用应激剂量类固醇。
 - ▶ 应从现有中心静脉导管的每个管腔中同时抽取适量血液(基于患儿的年龄和体重), 进行需氧和厌氧血培养。
 - ▶ 对于所有发热患者和婴儿、或有泌尿生殖系统症状或留置导尿管的所有患者, 考虑在进行经验性抗生素治疗之前行尿培养。
 - ▶ 对于呼吸道感染患者, 考虑获取鼻咽或痰标本进行病毒检测和细菌培养。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



支持治疗原则

- 发热与中性粒细胞减少症(续)
 - ▶ 对于存在下呼吸道症状和体征(如缺氧)的患者,考虑行胸部影像学检查(胸片或CT扫描)
 - ▶ 对于存在显著腹痛的患者,考虑行腹部超声或CT扫描。
 - ▶ 如果怀疑脑膜炎或脑膜脑炎:
 - ◇ 行LP,检查脑脊液压力、细胞数、葡萄糖、蛋白质和其它培养(例如需氧菌、厌氧菌、真菌、抗酸菌[AFB]),或根据临床指征行病毒PCR检测(例如,肠道病毒、单纯疱疹病毒[HSV])。
 - ◇ 相应地启动或修改抗菌治疗,确保使用可渗入CSF的药物。
 - ▶ 对于过去2周内接受过抗生素治疗的腹泻患者,考虑送检大便行艰难梭状芽孢杆菌培养。
 - ▶ 对于存在皮损的患者,对怀疑感染病灶行培养或活检,并送检细胞学检查、革兰氏及真菌染色、细菌及真菌培养。抽吸法可用于革兰氏染色和细菌需氧培养。
 - ▶ 疱疹病灶应行相关病毒检测(如HSV、VZV PCR)。等待结果期间,应采取适当的隔离预防措施,并开始使用阿昔洛韦进行经验性治疗。
 - ▶ 经验性抗菌治疗选择
 - ◇ 对于血流动力学稳定的患者,建议使用抗假单胞菌药物单药治疗。
 - ◇ 对于血流动力学不稳定的患者(如低血压、呼吸衰竭、病情危重者),在等待培养结果和患者临床出现病情进展时,谨慎加用其它抗菌药物(如万古霉素、氨基糖苷类药物)。
 - ◇ 需根据患者临床症状、既往感染病史、抗生素敏感性试验和定植状况,加用其它药物或者调整初始经验性治疗药物。
 - ◇ 如果患者既往有革兰阴性菌感染或定植病史,或在等待病原菌培养结果过程中出现血流动力学不稳定,需谨慎加用第二种抗革兰阴性菌药物。
 - ◇ 对于接受大剂量阿糖胞苷化疗后出现发热的患者,经验性抗生素治疗应考虑适当覆盖草绿色链球菌。
 - ◇ 应根据患者的临床情况和微生物学证据对初始经验性抗生素治疗方案进行调整。
 - ◇ 如果血培养在24-48小时后发现革兰氏阳性细菌,应复查血培养,并开始使用万古霉素(或利奈唑胺[VRE],用于有万古霉素耐药肠球菌感染病史的患者),同时等待重复培养结果以及最终革兰氏阳性细菌的鉴定和药敏试验结果。如果培养48小时后未发现革兰氏阳性细菌感染并且已经开始使用万古霉素,则可在48小时后停用。
 - ▶ 一般不建议使用非格司亭(粒细胞集落刺激因子[G-CSF])、培非司亭、沙格司亭(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子[GM-CSF])和粒细胞输注,但在中性粒细胞减少症情况下发生严重/危及生命感染时,可根据医务人员的判断酌情使用。
 - ▶ 对于中性粒细胞减少且持续发热($\geq 4-7$ 天)的患者(即使已进行经验性抗菌治疗)、预计中性粒细胞减少症将持续或出现新症状(如咳嗽、面部疼痛、水肿)的患者,应开始进行其它诊断性检查(如肺部和鼻窦的放射影像学评估)以及经验性抗真菌治疗。
 - ◇ 如怀疑酵母菌(念珠菌属)感染,开始使用棘白菌素(如米卡芬净、卡泊芬净)或两性霉素脂质体是合适的。
 - ◇ 如果需要覆盖霉菌,则可根据临床和诊断结果,使用伏立康唑、两性霉素脂质体、泊沙康唑或棘白菌素(即米卡芬净、卡泊芬净)。
- 化疗后3个月,患者应按照CDC免疫正常个体时间表接种水痘、麻疹、流行性腮腺炎和风疹疫苗。对于接受包含抗B细胞抗体治疗方案的患者,疫苗接种应至少延迟6个月。⁸
 - ▶ 关于每位个体患者的具体疫苗接种,参考传染病或免疫学指南可能是适当的。
- 有关癌症患者接种COVID-19疫苗以及管理并发COVID-19和癌症的一般信息,请参阅:
 - ▶ <https://www.nccn.org/covid-19>
 - ▶ [请参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)
- 有关SARS-CoV-2的儿科ALL患者的COVID-19疫苗接种和管理的具体信息,请参阅:
 - ▶ <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pediatric-all>

注:除非另有说明,所有推荐均为2A类。

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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-B
2/10



支持治疗原则

急性肿瘤溶解综合征 (TLS)

- 低强度初始治疗 (皮质类固醇单药治疗 3 - 7 天) 可用于 TLS 高危患者, 以降低肾脏并发症风险。
- 使用不含钾的液体输注开始水化, 输注量为维持量的 1.5 - 2 倍。不再建议碱化尿液。如果充分水化后尿量仍然很少, 可使用袢利尿剂 (如呋塞米) 排尿, 目标尿量至少为 2 mL/kg/h。
- 入院时即开始定期监测肿瘤溶解相关实验室指标 (如钾、钙、磷、尿酸、肌酐), 直至肿瘤负荷大幅度降低。对于高白细胞和/或有 TLS 症状的患者, 需更频繁监测。
 - ▶ 如果尿酸 < 8 mg/dL 且无肾功能不全证据, 则在入院时开始别嘌醇治疗, 如可耐受则首选口服途径。
- 如果尿酸 > 8 mg/dL 和/或患者有肾功能不全或 LDH > 2x 正常值上限 (ULN), 强烈建议使用拉布立酶 (如有条件)。葡萄糖 6 磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症患者使用拉布立酶可能引起高铁血红蛋白血症或溶血。
- 对于白细胞 (WBC) 计数高 (例如 > 100 x 10⁹/L) 或 LDH (例如 > 2 x ULN) 的患者, 在开始治疗前, 即使尿酸 < 8 mg/dL, 也应考虑进行预防性拉布立酶治疗。
- 如果使用拉布立酶, 检测尿酸水平的血样本必须置于冰上, 防止尿酸在体外被拉布立酶分解而出现低尿酸假象。
- 高钾血症: 按照标准的高钾血症处理流程治疗, 如儿科高级生命支持 (PALS) 中所示。确保停用所有含钾的外源性液体 (如静脉输液)。建议密切检测血钾水平 (每 4 - 6 小时一次)、持续心电图监测、口服降钾树脂。可短暂使用葡萄糖加胰岛素或 β 受体激动剂; 血液透析和血液滤过是去除血清钾最有效的措施, 在等待血液透析和/或血液滤过期间, 可使用葡萄糖酸钙以降低发生心律失常的风险。
- 高磷血症: 低磷饮食; 对于 TLS 高危患者, 可考虑使用磷酸盐粘结剂 (如磷能解), 但不建议使用碳酸钙, 因其可促进成磷酸钙结晶形成, 使肾脏和其它器官功能恶化, 特别是如果磷酸钙产物 > 60 mg²/平方分升时。

- 低钙血症: 纠正高磷血症; 不应使用钙离子补充剂, 除非患者有手足抽搐、肌肉痉挛、Trousseau/Chvostek 征等体征。
- 对于肾功能持续恶化、药物治疗无法纠正电解质紊乱的患者, 考虑行血液透析/持续肾替代治疗 (CRRT)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-B
3/10



支持治疗原则

甲氨蝶呤 (MTX) 毒性管理

- 慎用与 MTX 竞争性排泄的药物 (例如青霉素、硫糖铝或质子泵抑制剂 [PPI]) 和肾毒性药物 (例如非甾体抗炎药 [NSAID]、两性霉素), 因其可能影响甲氨蝶呤清除。
- 如果接受高剂量 MTX 的患者因肾功能损害而出现消除延迟, 当血浆 MTX 浓度比 [MTXPK.org](#) 确定的平均预期 MTX 血浆浓度高出两个标准差时, 或者如果 36 小时血浆 MTX 水平高于 30 μM , 42 小时水平高于 10 μM , 或 48 小时水平高于 5 μM 时, 强烈建议使用谷卡匹酶。谷卡匹酶的最佳给药时间为 MTX 输注开始后 48 至 60 小时内。亚叶酸钙仍然是治疗 MTX 毒性的组成药物, 应在给予谷卡匹酶后继续使用 2 天以上。然而, 考虑到亚叶酸钙是谷卡匹酶的酶作用物, 因此在采用谷卡匹酶前后 2 小时内不应给予亚叶酸钙。⁹
- 通过标准免疫测定方法测量谷卡匹酶后的血浆 MTX 水平不能区分 MTX 与其代谢物, 并且可能会高估真实的 MTX 浓度。
- MTX 神经毒性
 - ▶ 可在大剂量或 IT MTX 给药后发生, 更常见于 10 岁以上儿童。
 - ▶ 可能伴有癫痫和/或类似中风的症状, 通常在 IV 或 IT MTX 的 21 天内。
 - ▶ MRI 检查可能可以鉴别 MTX 神经毒性和可逆性后部脑病综合征 (PRES)。
 - ▶ 大多数患者无需干预即可完全康复。
 - ▶ 出现癫痫发作的患者可能会从抗癫痫药的剩余治疗中受益。为避免与化疗的潜在相互作用, 首选非肝酶诱导剂的抗癫痫药, 如左乙拉西坦、拉考沙胺等。抗癫痫药的最终选择应考虑所有患者因素, 并在有条件的情况下听取小儿神经科专家的意见。
 - ▶ 可能的干预措施包括氨茶碱和右美沙芬, 但所有这些药物的证据都有限。
 - ▶ 继续 MTX 治疗的复发风险很低, 尽管医疗提供者可能希望逐步引入 MTX, 以避免进一步的神经毒性, 并考虑替代 IT 治疗, 例如用于中枢神经系统 (CNS) 治疗的阿糖胞苷, 密切关注急性 MTX 神经毒性。

- 唐氏综合征患者或既往 IT MTX 鞘注时发生过度毒性的患者, 在接受含 MTX 的 IT 化疗后, 可给予亚叶酸钙。建议剂量 (如已给药): LP 后 24 和 30 小时给予亚叶酸钙 5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{剂}$, 口服或静脉注射, 每日两次, 仅给药 2 次。
- 黏膜炎
 - ▶ 评估目前的牙科护理措施。开始化疗前评估口腔和牙齿、牙龈的状况。检查溃疡、红斑和疼痛。建议在开始化疗之前咨询牙科医生。
 - ▶ 预防:
 - ◇ 快速输注期间的冷冻治疗: 输液前、中、后将冰片或冷水放入患者口中。至少提前 5 分钟进行, 直至完成后 30 分钟, 或根据耐受情况。
 - ◇ 使用氯己定漱口, 因为具有杀菌效果。
 - ◇ 使用无刺激性漱口水, 例如: 0.9% 盐水、碳酸氢钠或 Biotene 漱口水 (不含酒精和糖), 每天两次, 饭后使用。
 - ▶ 治疗:
 - ◇ 局部用药: 应在刚出现发红或破损的第一时间进行冲洗, 每天 4 次。根据舒适度酌情增加。冲洗液应温和, 如盐和碳酸氢钠。
 - ◇ 支持治疗措施: 保持水化、通过肠内途径或肠外途径提供充足营养、控制出血、使用预防性药物以防止病毒 (HSV) 或真菌感染 (念珠菌感染)、使用局部麻醉药止痛、以及使用口服或静脉镇痛药。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。



支持治疗原则

蒽环类相关的心脏毒性

- 大多数 ALL 患者不会暴露于蒽环类药物和/或放射治疗的累积剂量, 这使他们面临心脏毒性的高风险; 然而, 一些患者可能有潜在的疾病或既往/预期治疗, 这使他们面临蒽环类药物相关的心脏毒性的高风险, 特别是在复发/难治性疾病的情况下。
- 患者每次用药前考虑使用右雷佐生和:
 - ▶ 阿霉素等量的预计蒽环类药物累计剂量 $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
 - ◇ 蒽环类药物剂量转换:
 - 阿霉素: 总剂量 $\times 1$
 - 柔红霉素: 总剂量 $\times 0.5$
 - 米托蒽醌: 乘总剂量 $\times 4-10$ (米托蒽醌的心脏毒性被认为是多柔比星的 4 到 5 倍, 但较新数据表明, 它的毒性可能高达 10 倍¹⁰)。
 - ▶ 过去或预期的对心脏有潜在影响的放射 (胸部、腹部、脊柱或全身性放射 [TBI])。
 - ▶ 右雷佐生的推荐剂量为 10 倍阿霉素的剂量, 在化学药物前立即给予 5-15 分钟。
 - ▶ 近期的研究并未发现接受右雷佐生的患者中出现任何继发恶性肿瘤风险增加的情况。

类固醇管理

- 无法口服类固醇药物患者可使用静脉制剂治疗。
- 急性副作用
 - ▶ 类固醇引起的高血糖症
 - ◇ 停用静脉输液中的葡萄糖
 - ◇ 使用胰岛素控制血糖, 以减少感染并发症。
 - ▶ 类固醇引起的精神和情绪变化
 - ◇ 考虑使用氢化可的松 ($10 \text{ mg/m}^2/\text{天}$) 和地塞米松。¹¹
 - ◇ 考虑使用抗精神病药物。若无反应, 考虑将剂量减少 50% 或将地塞米松换为泼尼松 (如适用)。
 - ▶ 在所有治疗 (包括类固醇治疗) 期间, 应考虑进行预防性保护胃处理。
 - ◇ 治疗选择包括口服抗酸剂 (如碳酸钙)、硫糖铝 PPI。也可使用 H2 受体拮抗剂 (如法莫替丁), 但它们可能导致骨髓抑制。
 - ◇ 大剂量 MTX 给药期间应使用 PPI, 直至血药浓度检测提示 MTX “已清除”。

- ◇ 减少胃酸的药物 (例如 PPI、抗酸剂和 H2 拮抗剂) 和 TKI 之间存在显著相互作用, 可能影响某些 BCR::ABL1 TKI (例如达沙替尼) 的生物利用度。
- ▶ 类固醇引起的高血压
 - ◇ 监测钠摄入量
 - 如果收缩压持续高于同年龄、性别、身高组的第 95 百分位数, 或者如果出现可逆性后部脑病综合征 (PRES) 的早期症状 (如头痛、视力改变), 可能有指征给予抗高血压药物。
- ▶ PRES
 - ◇ 按需使用降压药, 将血压控制在对应年龄的正常范围内。鉴于钙离子拮抗剂有增加出血的风险, 应尽可能避免使用。通常在治疗的前几个月发生高血压。
 - ◇ 基于症状/体征与 MRI 检查结果做出临床诊断。
 - ◇ 考虑使用抗癫痫药。
 - ◇ 通常经积极控制高血压 (见上述管理) 后自行缓解。
 - ◇ 监测并补充镁离子。
- ▶ 骨折
 - ◇ 对于类固醇相关骨折, 停用类固醇直至骨折愈合 (基于影像学或症状好转), 重新使用时无需减量。对于反复骨折和严重骨质疏松患者, 可考虑使用双膦酸盐。
- ▶ 胰腺炎: 主治的肿瘤科医师可能酌情停用地塞米松。
- 皮质类固醇的远期副作用
 - ▶ 骨坏死/缺血性坏死 (AVN)
 - ◇ 无证据支持在儿童患者中补充维生素 D 和钙剂可用于预防和治疗骨坏死/AVN。¹²⁻¹⁵
 - ◇ 诱导或强化治疗期间不应停用皮质类固醇, 但如果治疗期间发生严重 AVN, 可考虑在维持治疗期间停用皮质类固醇。如果在 6 个月内, MRI 检查结果提示明显改善或患者的症状缓解, 此时可考虑重新使用皮质类固醇。首选泼尼松, 而非地塞米松。
 - ◇ 目前尚无对这种情况下 ALL 患儿进行骨坏死和 AVN 筛查的建议。然而, 对于有骨坏死/AVN 症状的患者, 医务人员对其受累关节的 MRI (更敏感) 或平片检查应放宽标准。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

支持治疗原则

长春新碱管理

- 如果接受长春新碱治疗,考虑开始肠道管理方案以避免便秘。如果开始接受长春新碱治疗时未进行肠道管理,则需要密切监测。
 - ▶ 发生肠梗阻或盲肠炎时,暂停给药;一旦症状消退,按原剂量的 50% 重新给药,然后根据耐受情况递增至全剂量。
- 周围神经病变
 - ▶ 足下垂和其它运动神经病:应尽可能提供物理治疗。不得停药或者减量(除非症状 ≥ 3 级)。
 - ▶ 声带麻痹:暂停给药;一旦症状消退,按原剂量的 50% 重新给药,然后根据耐受情况递增至全剂量。
 - ▶ 疼痛控制:考虑使用加巴喷丁、普瑞巴林或其它 GABA 类似物。一些患者可能还需要使用其它止痛药(例如阿片类药物)。
 - ◇ 神经性疼痛可持续数月甚至数年,即使在停用长春新碱之后。然而,由于长春新碱是白血病治疗的一个关键组成部分,所有因神经性疼痛而减量或停药均需由主治医师决策。
 - ◇ 重度神经病理性疼痛(> 3 级):可能需要暂停给药;一旦症状消退,按原剂量的 50% 重新给药,然后根据耐受情况递增至全剂量。
 - ▶ 患严重和早期神经病的患者,特别是高弓足患者,可能可以通过基因检测排除 Charcot-Marie-Tooth 病、1A 型神经病变、或遗传性压力易感性神经病变。
 - ▶ 使用强 CYP3A4 抑制剂,如唑类(例如伏立康唑、泊沙康唑)可能会使长春新碱相关的周围神经病变风险增加。
- 对于下颌疼痛患者,无需暂停或调整剂量,但应根据指征使用止痛药治疗。
- 可能发生与长春新碱有关的抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)。典型症状包括低钠血症和尿液浓缩。治疗通常包括限制液体量,并应考虑请内分泌会诊。

巯基嘌呤管理 - 见 [药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)

- 肝静脉闭塞性疾病 (VOD) (肝窦阻塞综合征) 以 6-硫鸟嘌呤 (6-TG) 最为常见。
 - ▶ 危险因素包括巯基嘌呤暴露、巯基嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 多态性和 HCT。
 - ▶ 肝小血管血栓一般会导致急性 VOD 伴疼痛性肝肿大、腹水、高胆红素血症、血小板减少症、多器官衰竭,致死率高。去纤核苷酸可用于严重病例。
 - ▶ 使用巯基嘌呤(最常见 6-TG) 可能导致慢性 VOD, 表现为不相称的血小板减少症和慢性门脉高压证据。

输血

若条件允许,血液制品应辐照及去白细胞处理。**高白细胞血症**

- 白细胞瘀滞症更常见于高白细胞 WBC 计数 ($> 200 \times 10^9/L$) 患者、T 细胞免疫表型患者、婴儿、携带 *KMT2A* 或 *BCR::ABL* 基因重排的患者。ALL 患者发生白细胞瘀滞的风险较急性髓系白血病 (AML) 低。
- 出现白细胞瘀滞症状的患者可能需要紧急治疗,尤其 WBC 计数 $> 400 \times 10^9/L$ 的患者(见于 $< 3\%$ 的 ALL 患者)。
- 有证据表明,白细胞分离术可以减少 ALL 患者并发白细胞瘀滞症;但在无白细胞瘀滞症状的白细胞增多症病例中,白细胞分离术与积极化疗相比并无临床优势。白细胞分离术也可能与预后不良相关。^{16,17}
 - ▶ 对于有白细胞分离术指征、有症状的白细胞瘀滞患者,一旦症状消失和原始细胞计数 $< 400 \times 10^9/L$ 时,即应停止白细胞分离术。
 - ▶ 白细胞分离术后必须迅速开始化疗,以防止循环原始细胞快速再聚集。
- 高白细胞血症患者因高粘状态,应避免输注红细胞 (RBC),直至白细胞计数 $100 \times 10^9/L$ 。血小板输注应用于降低中枢神经系统出血的风险。
- 由于试管中原始细胞的脆弱性,可能导致化学检查和凝血检查结果出现误差。在可能的情况下考虑即时检验,并在作出基于实验室异常结果采取积极治疗措施或推迟治疗决策之前进行良好的临床判断。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。



止吐剂 (见止吐 [NCCN Guidelines](#))

- 在化疗前、后按需给药。
- 应避免常规使用类固醇作为止吐剂。

行为和社会心理支持

- 有关社会心理/行为注意事项, 参见 [青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。
- 鉴于 IT 化疗相关的神经认知迟发反应的既定风险, 应考虑对所有患者在治疗期间进行神经认知监测。
- 神经认知监测可在治疗完成和/或入学或复学时进行。可以认为基线评估提供了一个了解变化的背景。
- 如果有新问题或变化的证据, 可考虑转诊进行全面神经心理学评估。

营养支持

- 对于体重下降 > 10% 的患者, 考虑刺激食欲、行肠内或肠外支持治疗。
- 对于不愿意或不能增加口服摄入量的患者, 在考虑肠外支持之前可考虑先放置饲管补充热量。
- 有肥胖风险的癌症生存者, 除了减少摄入总热量, 有必要采取其它干预措施, 尤其是预防肌肉含量减少的措施 (如体力活动)。

疼痛治疗

- 专家组鼓励请儿科疼痛专家或姑息治疗专家会诊。
- 骨痛和长春新碱相关的神经病理性疼痛在 ALL 患者中常见。

支持治疗原则 门冬酰胺酶毒性管理

白血病易感综合征的注意事项

- 鉴于治疗相关的毒性风险增加, 患者发生继发性恶性肿瘤的风险增加; 除了需要对有典型白血病病史的患者进行监测外, 临床医生全面咨询家族史以筛查可能患白血病易感性综合征的患者也很重要。如果担心有白血病易感性综合征, 考虑转诊给遗传咨询师或遗传学家, 从而进行适当的临床检测以确诊。

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情况。
- 临床上使用的门冬酰胺酶制剂有三种:
 - 1) 培门冬酶, 2) 培戈卡门冬酶, 和 3) 菊欧文氏菌 (重组) 天冬酰胺酶 (ERW-rywn)。^a
- 培门冬酶是儿童、青少年、年轻成人 ALL 患者治疗的常用药物。这些药物均可以通过肌肉注射 (IM) 或静脉注射给药; 越来越多的患者经静脉途径给药。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务人员解决这些难题。
- 更多详细信息, 请参考 Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:748-757. All toxicity grades refer to 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。
- 对于培门冬酶和培戈卡门冬酶, 在基线肥胖的情况下, 可以考虑将剂量上限设置为 3,750 单位/剂量 (1 瓶)。
- 对于 ERW-rywn, 一项 2/3 期研究支持新的 IM 给药方案, 即基于正风险获益比, 周一/周三 25 mg/m², 周五 50 mg/m²。¹⁸

^a ERW-rywn 适用于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶有过敏反应的患者。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

支持治疗原则 门冬酰胺酶毒性管理

超敏反应、过敏症和全身性过敏反应¹⁹⁻²²

- 门冬酰胺酶产品可引起全身性临床超敏反应，临床表现为荨麻疹、支气管痉挛、血管性水肿或全身性过敏反应。这些反应可能(但并不总是)与产生中和抗体和缺乏门冬酰胺酶活性有关。反应的严重程度与中和的风险无关。事实上，有些患者虽产生中和抗体但并无任何临床表现，称为“沉默失活”。ERW-rywn 适用于对大肠杆菌门冬酰胺酶产品发生超敏反应的患者。
- 培门冬酶是目前的标准给药剂型，通常静脉注射。培门冬酶静脉注射也可能发生一种不同类型的急性临床反应(非过敏性输液反应)。这些非过敏性输液反应经常发生在输注后不久(几分钟甚至几秒钟内)，与超敏反应的表现现在临床上多有重叠，表现为脸红、低血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促和焦虑。临床上通常无法区分这种反应与过敏反应。培门冬酶引起的急性高血氨症可至少介导一些与这些非过敏性输液反应相关的症状和体征。可将输注速度放慢至 ≥ 2 小时，同时输注生理盐水，并在治疗前使用抗过敏药物(如氢化可的松、苯海拉明和对乙酰氨基酚)进行预处理，可以降低发生这些反应的风险。
- 门冬酰胺酶的治疗药物监测(TDM) 选用血清天冬酰胺酶活性(SAA)，这是一种可用的(周转时间不到1周)、经 CLIA 认证的检测指标，可实时指导临床决策和调整治疗。普遍接受的 SAA 分析目标包括最低值 ≥ 0.1 IU/mL。然而，数据表明，SAA 水平下降至 0.4 IU/mL 以下时，天冬酰胺不再完全耗尽，而是开始反弹，表明 0.4 IU/mL 是一个最佳低谷。
- 过去因为担心“掩盖”超敏反应，一般避免在给药前进行常规预处理。但是，鉴于难以区分过敏反应和非过敏性输液反应以及 TDM 的可用性，可考虑在给药前普遍进行预处理并行 TDM，从而减少门冬酰胺酶不良反应的发生率和严重程度，并降低使用 ERW-rywn 替代培门冬酶的需求。

胰腺炎

- 发生 2 级胰腺炎(仅酶升高或放射影像检查发现)的患者，应暂停天冬酰胺酶，直至这些结果正常后再恢复用药。发生 4 级胰腺炎和 3 级胰腺炎且症状持续(> 72 h)和/或有后遗症(如假性囊肿形成)的患者，均应永久停用门冬酰胺酶。发生 3 级胰腺炎，但是症状和酶指标在 72 小时内显著改善的患者，一旦所有指标恢复正常，可考虑再次用门冬酰胺酶治疗。^{23,24}

非 CNS 出血

- 对于 ≥ 2 级出血，暂停门冬酰胺酶直至出血 ≤ 1 级后重新用药。考虑行凝血因子替代治疗。对于无症状的实验室检查异常发现，无需暂停门冬酰胺酶。

非 CNS 血栓形成

- 对于 ≥ 2 级血栓栓塞性事件，暂停门冬酰胺酶，直至栓子溶解，并进行适当的抗血栓治疗。症状消失和一旦抗血栓治疗稳定后，可重新使用门冬酰胺酶。
- 如果使用肝素或低分子肝素，考虑检测 ATIII 水平。
- 置管相关血栓形成在治疗中也相当常见。抗凝治疗可在治疗期间安全给药。^{25,26}

颅内出血

- 停用门冬酰胺酶。考虑行凝血因子替代治疗。如果症状/体征完全消失，可恢复使用门冬酰胺酶。
- 行磁共振血管造影(MRA)/磁共振静脉造影(MRV)检查，以排除窦静脉血栓形成导致出血可能。

脑血栓形成、局部缺血、脑卒中

- 停用门冬酰胺酶。如果症状/体征完全消失，可恢复使用门冬酰胺酶。恢复门冬酰胺酶治疗时，应考虑抗血栓形成预防。
- 考虑评估遗传性血栓性血友病。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



支持治疗原则 门冬酰胺酶毒性管理

高血糖

- 根据指征使用胰岛素治疗高血糖。

高甘油三酯血症

- 根据指征治疗高甘油三酯血症。尚无证据提出最好的实践模式，鼓励医生们为患者作出最佳临床判断。对于反复高甘油三酯血症患者，可由治疗医师酌情决定使用降脂药物。

肝毒性(胆红素、AST、ALT 升高)

- 如果根据方案特定标准，若出现胆红素和/或转氨酶升高，考虑停用门冬酰胺酶直至指标好转，再次使用时应非常密切进行监测。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

支持治疗原则 参考文献

- 1 Sulis ML, Blonquist TM, Stevenson KE, et al. Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e26952.
- 2 Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:995-1004.
- 3 Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 2019;8:4536-4546.
- 4 Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2020;71:226-236.
- 5 Yang L, Yu L, Chen X, et al. Clinical analysis of adverse drug reactions between vincristine and triazoles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit* 2015;21:1656-1661.
- 6 Nikanjam M, Sun A, Albers M, et al. Vincristine-associated neuropathy with antifungal usage: A Kaiser Northern California experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:e273-e277.
- 7 Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443-1453.
- 8 Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309-318.
- 9 Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *Oncologist* 2018;23:52-61.
- 10 Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;5:864-871.
- 11 Warris LT, van den Heuvel-Eilbrink MM, Aarsen FR, et al. Hydrocortisone as an intervention for dexamethasone-induced adverse effects in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of a double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2287-2293.
- 12 Mostoufi-Moab S, Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:300-312.
- 13 Kaste SC, Qi A, Smith K, et al. Calcium and cholecalciferol supplementation provides no added benefit to nutritional counseling to improve bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:885-893.
- 14 Leblicq C, Laverdiere C, Decarie, et al. Effectiveness of pamidronate as treatment of symptomatic osteonecrosis occurring in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:741-747.
- 15 Vrooman LM, Gotti G, Puligandla M, et al. Vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 2019. ASPHO abstract 028.
- 16 Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:111-117.
- 17 Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, et al. The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1546-1551.
- 18 Maese LD, Loh ML, Choi MR, et al. Recombinant Erwinia Asparaginase (JZP458) in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the Phase 2/3 AALL1931 Study. *Blood* 2022; Online ahead of print.
- 19 Asselin B, Riazazaru C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2273-2280.
- 20 Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, et al. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1797-1806.
- 21 Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58:540-551.
- 22 Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27797.
- 23 Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol* 2017;18:1238-1248.
- 24 Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:162-167.
- 25 Sibson KR, Biss TT, Furness CL, et al. BSH Guideline: management of thrombotic and haemostatic issues in paediatric malignancy. *Br J Haematol* 2018;180:511-525.
- 26 Bhatt MD, Parmar N, Fowler JA, et al. Feasibility and safety of delivering full-dose anticoagulation therapy in children treated according to Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium therapy protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27483.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
 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与临床试验。



髓外受累评估与治疗

- CNS 预防和/或治疗目的是清除由于血脑屏障而无法通过全身化疗轻易到达的部位的白血病细胞,其总体目标是预防 CNS 疾病或复发或骨髓侵犯。
- 应在适当的时机通过 LP 评估 CNS 受累情况:
 - ▶ LP 的时机应与所选择的治疗方案同步。
 - ▶ 儿童方案通常包括在诊断性检查时行 LP。
 - ▶ 专家组建议 LP 与初始 IT 治疗同时进行。
- CNS 状态分类:
 - ▶ CNS-1:不管 WBC 计数如何,脑脊液 (CSF) 中均无原始淋巴细胞。
 - ▶ CNS-2:CSF 中 WBC 计数 $<5/\mu\text{L}$,存在原始淋巴细胞。
 - ▶ CNS-3:CSF 中 WBC 计数 $\geq 5/\mu\text{L}$,存在淋巴母细胞或有临床症状(例如面神经麻痹、脑/眼受累、CNS 出血、或下丘脑综合征)。
 - ▶ 如果患者外周血中存在白血病细胞、LP 有损伤且 CSF 中 WBC $\geq 5/\mu\text{L}$ 伴原始细胞,则将 CSF 中 WBC/RBC 之比与血液中 WBC/RBC 之比进行比较。如果 CSF 中比率较血液中比率高 ≥ 2 倍,则归入 CNS-3;如否,则归入 CNS-2。
- 所有 ALL 患者均应接受 CNS 预防。尽管在诊断时 CNS-3 受累不常见(约 3% - 7%),但是未针对 CNS 治疗的相当一部分患者 (> 50%) 最终会发生 CNS 白血病。
- 针对 CNS 的治疗可能包括颅脑放疗、IT 化疗(例如 MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇)和/或全身化疗(例如大剂量 MTX、阿糖胞苷、培门冬酶)。由于担心迟发反应,如果允许,应尽量避免颅脑放疗,而采用 IT 化疗和全身治疗。
- T 诊断为 CNS-3 疾病的 ALL 患者颅脑放疗方案根据治疗方案不同而异。患者应根据其治疗方案进行治疗。
 - ▶ 如果进行颅脑放疗,建议总剂量为 18 Gy, 1.5-1.8 Gy/次。
 - ▶ 对于 T 细胞 ALL 患者,颅骨放疗的时机尚不清楚。建议按照特定治疗方案进行。
- 接受 HCT 治疗的部分高危患者行 TBI;对于需要颅脑放疗和 TBI 的患者,颅脑放疗应在 TBI 之前或之后用作推量照射。
 - ▶ 参见造血干细胞移植原则中的预处理方案 (PEDALL-J 3/5)
- 颅脑放疗的照射野应包括全脑和脑球的后半部分,下边界应该包括 C2。应注意的是,ALL 全脑放射治疗中放疗野与实体瘤脑转移的放疗野不一样。
- 对于孤立性中枢神经系统复发患者,应进行适当的全身治疗。建议颅脑放疗剂量为 18 Gy,放疗时机视治疗方案而定。
- 对于接受颅脑放疗的患者,应监测神经认知功能障碍和学业拖延、神经内分泌功能障碍、继发性恶性肿瘤、白内障和其它迟发反应(参见生存 NCCN Guidelines)。
- ▶ 请参阅 COG 长期随访指南:<http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 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射治疗,具体时机取决于特定的治疗方案。睾丸放疗总剂量应为 24 Gy, 2.0 Gy/次。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

易感人群的特殊注意事项^{1,2,3}

唐氏综合征和 B-ALL/LLy 患者对化疗的敏感性增加, 其中性粒细胞减少期间因感染巩固治疗致死的风险和因治疗致死的风险显著增加。婴儿 ALL 患者也同样经历显著的治疗相关并发症和毒性。建议在这些易感人群中已经证明安全的治疗方案。对这些易感人群进行治疗期间, 应考虑采取以下支持性治疗措施。

一般注意事项

- 重度骨髓抑制期间(即诱导、巩固、延迟强化治疗), 强烈建议在医院进行监测, 直至无发热、临床稳定并且显示骨髓恢复的迹象。
- 骨髓抑制期间:
 - ▶ 考虑预防性使用抗革兰阳性和阴性菌药物治疗(如广谱抗生素)。
 - ▶ 考虑预防性使用抗真菌药物治疗(如棘白菌素或唑类药物)。
 - ◇ 使用长春新碱治疗时, 应谨慎给予唑类药物, 因其可能会使神经毒性的风险增加。
 - ▶ 如果考虑预防性使用抗菌和/或抗真菌药物, 则建议与传染病科合作确定最佳药物, 因为婴儿中许多药物的毒性和有效性发生了改变。
- 每月监测 IgG 水平, < 400 mg 时建议 IVIG 替代治疗。
- 积极处理伴发热的中性粒细胞减少, 包括住院、血培养、立即静脉使用覆盖革兰阳性和革兰阴性菌的广谱抗菌素。经验性使用覆盖革兰氏阳性菌的抗生素应包括治疗绿色链球菌的抗生素(如万古霉素或克林霉素), 革兰氏阳性和革兰氏阴性菌的覆盖面应根据当地的抗生素耐药模式进行适当调整。
- 在中性粒细胞减少伴发热期间, 如果抗生素使用 3-5 天后无临床反应, 强烈建议考虑进行抗真菌治疗。
- 对于病情危重或对抗生素/抗真菌治疗无反应的发热性中性粒细胞减少症患者:
 - ▶ 考虑使用应激剂量类固醇。
 - ▶ 考虑使用非格司亭 (G-CSF)。

唐氏综合征患者的注意事项

- 如果出现严重化疗毒性反应, 考虑减少化疗剂量和/或加强亚叶酸钙解救。
- 可以使用中等剂量的 MTX(例如 500 mg/m²) 代替高剂量 MTX。

婴儿患者的注意事项

- 建议在呼吸道合胞病毒 (RSV) 季节开始前及全程中, 每月肌肉注射帕利珠单抗预防 RSV 感染。
 - ▶ 建议使用吸入性利巴韦林治疗 RSV。
- 因有出现蛋白质 - 热量营养不良的高危, 应在诊断时开始进行积极营养支持并在治疗全程中持续使用。
- 强烈建议采用隔离技术并频繁更换尿布。在柔红霉素和大剂量 MTX 治疗和经尿液排泄时, 发生皮肤溃疡的风险较高, 建议放置 Foley 导管。
- 广泛黏膜炎或尿布皮炎的婴儿:
 - ▶ 由于坏死性小肠结肠炎 (NEC) 和肠穿孔的风险增加, 应强烈考虑进行全胃肠外营养 (TPN)。
 - ▶ 强烈建议考虑基于临床评估进行广谱抗细菌、抗真菌和/或抗病毒治疗。

¹ Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2006;135:595-602.

² Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. Blood 2014;123:35-40.

³ Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood 2019;133:205-214.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
 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与临床试验。

危险度分层定义^a
初始危险组分层

	低危	标危	高危	极高危
儿童肿瘤学组 (COG) (仅限 B-ALL)	N/A	年龄 1 至 < 10 岁且 WBC 计数 < 50,000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄 ≥ 10 岁和/或 WBC 计数 > 50,000/mm³ • CNS-3/睾丸受累^b • <i>BCR::ABL1</i> 被视为 HR 特征 (见 PEDALL-5) • 类固醇预处理 	N/A
St. Jude 联盟	<ul style="list-style-type: none"> • B-ALL 伴 DNA 指数 ≥ 1.16, <i>ETV6::RUNX1</i> 融合或 • 年龄 1-9.9 岁的 B-ALL, 伴 WBC 计数 < 50,000/mm³ • 无标危组 (SR) 特征 	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄 ≥ 10 岁的 B-ALL 或 WBC 计数 ≥ 50,000/mm³ (无 DNA 指数 ≥ 1.16 或 <i>ETV6::RUNX1</i> 融合) 或 • B-ALL 伴以下特征: <ul style="list-style-type: none"> ▶ CNS-3 状态^b ▶ 明显的睾丸白血病 ▶ 不良遗传学特征^c 或 • T-ALL 	N/A	
Dana-Farber 癌症研究所 (DFCI) ALL 联盟 ^d	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • B-ALL • 年龄 1 至 < 15 岁且 WBC 计数 < 50,000/mm³ • 无高危 (HR)/极高危 (VHR) 不良生物学特征 	<ul style="list-style-type: none"> • T-ALL • <i>iAMP21</i> • <i>BCR::ABL1</i> 被视为 HR 特征 (见 PEDALL-5) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>IKZF1</i> 缺失 • <i>KMT2A</i> 重排 • 低二倍体或近单倍体 (即亚二倍体 < 40 条染色体) • <i>TCF3::HLF</i> (t[17;19])

危险度分组: 标危 (SR)、高危 (HR)、极高危 (VHR)。

见 [PEDALL-E \(2/3\)](#) 中诱导化疗后的危险度分层定义^a T-ALL 的危险度分层见 [PEDALL-6](#)。婴儿危险度分层见 [PEDALL-7](#)。^b CNS 受累的定义, 见 [髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)。^c 预后不良的遗传学风险特征包括 *BCR::ABL1* 融合/t(9;22); *TCF3::PBX1* 融合/t(1;19); *KMT2Ar*; 亚二倍体; *iAMP21*; 或 *MEF2D* 融合。^d 诱导化疗 IA 阶段第 10 天, 根据 FISH、核型、快速血红蛋白检测模板 (靶向融合测序组合) 结果, 确定初始危险度分组。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

危险度分层定义^a
诱导治疗后危险组分层

	预后良好的风险	平均风险	高危
COG ^e 初始标危 (仅限 B-ALL)	<ul style="list-style-type: none"> • NCI SR, 预后良好的细胞遗传学特征,^f 和 CNS-1 或 CNS-2^b • 第 8 天外周血 MRD <1%, 第 29 天诱导治疗结束 (EOI) 骨髓 MRD <0.01% 	<ul style="list-style-type: none"> • NCI SR, 预后良好的细胞遗传学特征,^f 和 CNS-1 或 CNS-2^b • 第 8 天外周血 MRD >1%, EOI 骨髓 MRD < 0.01% (<i>ETV6::RUNX1</i>), 或 DT <0.1% 或 • NCI SR • 预后中等的细胞遗传学特征^g • CNS-1^b • EOI 骨髓 MRD <0.01% 	<ul style="list-style-type: none"> • NCI SR • CNS-2^b • 预后中等的细胞遗传学特征^g • EOI 骨髓 MRD (阳性或阴性) 或 • NCI SR • CNS-1 或 CNS-2^b • 预后不良的细胞遗传学特征^f • EOI 骨髓 MRD (阳性或阴性) 或 • NCI SR • CNS-1 或 CNS-2^b • 任何细胞遗传学特征 • EOI 骨髓 MRD > 0.01% 或 > 0.1% (DT)
COG ^e 初始高危 (仅限 B-ALL)	<ul style="list-style-type: none"> • NCI HR, 但 < 10 岁 • 预后良好的细胞遗传学特征^f • CNS-1^b • EOI 骨髓 MRD <0.01% 		<ul style="list-style-type: none"> • NCI HR • CNS-1, CNS-2 或 CNS-3^b • 任何细胞遗传学特征 • EOI 骨髓 MRD (阳性或阴性) 或 • NCI SR • CNS-3^b • 任何细胞遗传学特征 • EOI 骨髓 MRD (阳性或阴性)

危险度分组: 标危 (SR)、高危 (HR)。

^a T-ALL 的危险度分层见 [PEDALL-6](#)。婴儿危险度分层见 [PEDALL-7](#)。^b CNS 受累的定义, 见 [髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)。^e EOI 危险度评估应在第 29 天骨髓 MRD 评估后进行。通过多参数流式细胞仪检测 MRD。^f 参见 [B-ALL 遗传学危险度分组 \(PEDALL-A\)](#)。^g 既无预后良好特征, 也无预后不良特征。参见 [B-ALL 遗传学危险度分组 \(PEDALL-A\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续

危险度分层定义^a
诱导治疗后危险度分层

	低危	标危	高危	极高危
St. Jude 联盟	<ul style="list-style-type: none"> • B-ALL 伴 DNA 指数 ≥ 1.16, <i>ETV6::RUNX1</i> 融合或 • 年龄 1-9.9 岁的 B-ALL 伴 WBC 计数 $< 50,000/\text{mm}^3$ 和 • 无 SR 或 HR 特征 	年龄 ≥ 10 岁的 B-ALL 或 WBC 计数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ (无 DNA 指数 ≥ 1.16 或 <i>ETV6::RUNX1</i> 融合) 或 B-ALL 伴以下特征: <ul style="list-style-type: none"> • CNS-3 状态^b • 明显的睾丸白血病 (超声检查证实) • 不良遗传学特征^c • 早期缓解差 (诱导缓解第 15 天 MRD $\geq 1\%$ 或诱导缓解结束时 MRD $\geq 0.01\%$) 或 <ul style="list-style-type: none"> • T-ALL • 无 HR 特征 	<ul style="list-style-type: none"> • 缓解诱导结束时 MRD $\geq 1\%$ • 早期强化结束时 MRD $\geq 0.1\%$, 巩固治疗 1 - 2 疗程后 MRD 水平下降不充分 • 诱导缓解后 MRD 水平升高至 $\geq 0.01\%$ • 诱导缓解后亚二倍体且 MRD $\geq 0.01\%$ • 先前 MRD 阴性的患者再次出现白血病淋巴瘤母细胞 (MRD $\geq 0.01\%$) • 再诱导后 MRD 持续可检出且 $\geq 0.01\%$ 	
DFCI ALL 联盟 ^h	初始为 SR 且诱导治疗结束时低 MRD ($< 10^{-4}$)	初始为 HR 且诱导治疗结束时低 MRD ($< 10^{-4}$)	<ul style="list-style-type: none"> • 初始为低危组 (LR) 或初始为 HR • 诱导治疗结束时高 MRD ($\geq 10^{-4}$) 但 IB 期末低 MRD ($< 10^{-3}$) 	存在以下任何一项: <ul style="list-style-type: none"> • 初始为 VHR 生物学特征, 无论 MRD 如何 • 任何初始危险组伴 IB 期末高 MRD ($\geq 10^{-3}$) • 诱导治疗结束时骨髓 M2 缓解但 IB 期末形态学 CR (无论 IB 期末 MRD 如何)

危险度分组: 低危 (LR)、标危 (SR)、高危 (HR)、极高危 (VHR)。

^a T-ALL 的危险度分层见 [PEDALL-6](#)。婴儿危险度分层见 [PEDALL-7](#)。^b CNS 受累的定义, 见 [髓外受累的评估与治疗 \(PEDALL-C\)](#)。^c 预后不良的遗传学风险特征包括 *BCR::ABL1* 融合/*t(9;22)*; *TCF3::PBX1* 融合/*t(1;19)*; *KMT2Ar*; 亚二倍体; *iAMP21*; 或 *MEF2D* 融合。^h DFCI 危险度分组是基于诱导治疗结束时 (TP1) 和 IB 期结束时 (TP2) 的 MRD 水平。通过 NGS 检测评估 MRD (在确诊样本中评估 *IgH*、*IgK/L*、*TCR β* 和 *TCR γ* 的克隆重排状态)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

**全身治疗原则^{a,b}****Ph 阴性 B-ALL 的方案**方案组成和适用的危险度分组见 [PEDALL-F \(3/12\)](#)

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • 标准组 COG AALL1731 方案^c (基于 COG AALL0932 方案¹) • 标准组 COG AALL1732 方案^c (基于 COG AALL1131 方案^{2,3,4}) • DFCI ALL 方案 16-001^c (基于 DFCI ALL 方案 11-001^{5,6}) • 全程 XVII 方案^c (基于全程 XVI 方案⁵)

Ph 样 B-ALL 的方案方案组成和适用的危险度分组见 [PEDALL-F \(4/12\)](#)

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • COG AALL1131 方案^{2,3,4} + 达沙替尼⁷ • COG AALL1521 方案 ± 鲁索替尼^c • DFCI-ALL 方案 16-001 + 达沙替尼^c • 全程 XVII 方案 + 达沙替尼⁸ • 全程 XVII 方案 ± 鲁索替尼^{c,8}

Ph 阳性 B-ALL 的方案方案组成和适用的危险度分组见 [PEDALL-F \(5/12\)](#)

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • 标准组 COG AALL1631^c (基于 COG AALL1122/EsPhALL 方案): 伊马替尼或达沙替尼^c; 联合以 Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 方案为基础的 HR⁹ • COG AALL0622 方案¹⁰: 达沙替尼; 诱导治疗后基于 POG/CCG 方案的强化化疗^{11,12} • 全程 XVII 方案 (第 15 天加达沙替尼)^c

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷; MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇鞘内三联治疗 [ITT])。

^b 6-MP、6-TG 剂量调整见 [药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。

^c 正在进行的多中心或合作研究的临床试验。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

[续](#)
[参考文献](#)

PEDALL-F
1/12

**全身治疗原则^{a,b}****T-ALL 的方案^{d,e,f}**方案组成和适用的危险度分组见 [PEDALL-F \(6/12\)](#)

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • COG AALL1231 方案 • COG AALL0434 方案¹³ • DFCI-ALL 方案 16-001^c (基于 DFCI ALL 方案 11-001^{5,6}) • 基于全程疗法 XVII 方案的 SJCRH 方案^c

婴儿 ALL 的方案方案组成和适用的危险度分组见 [PEDALL-F \(6/12\)](#)

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • Interfant 方案 ± blinatumomab^{14-16,17}

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷; MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。

^b 6-MP、6-TG 剂量调整见 [药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。

^c 正在进行的多中心或合作研究的临床试验。

^d 对于所有 T-ALL 患者, 特别是 MRD+ 或在诊断时有 CNS 受累的患者, 在诱导治疗后加用奈拉滨是合适的。对于诱导缓解失败 (诱导治疗后未达 CR) 的患者, 强烈建议考虑在诱导后治疗方案中加用奈拉滨。

^e 对于所有患者, 建议在治疗的任何治疗阶段均进行针对 CNS 的 IT 化疗。

^f 对于 CNS-3 患者, 应强烈建议考虑行颅脑放疗; 对于其它高危 T-ALL 患者, 进行颅脑放疗是合适的。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

[续](#)
[参考文献](#)

PEDALL-F
2/12



全身治疗原则

方案组成^{a,g,h}

下述表格中列出的方案构成表示最近发表的研究。

Ph 阴性 ALL	诱导治疗	巩固治疗
COG AALL0932 方案 ^{1,18} (SR)	标危组:地塞米松、长春新碱、培门冬酶; IT 治疗:阿糖胞苷,然后 MTX	标危 - 低/中危组:6-巯基嘌呤、 ^b 长春新碱;IT 治疗: MTX
		标危 - 中/高危组:环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、长春新碱、培门冬酶;IT 治疗:MTX
COG AALL1131 方案 ^{2,3,4,19} (HR)	高危组:泼尼松或地塞米松、长春新碱、培门冬酶、柔红霉素;IT 治疗:阿糖胞苷,然后 MTX	高危组:环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、长春新碱,培门冬酶;IT 治疗:MTX
DFCI ALL 方案 11-001 方案 ^{5,6}	泼尼松、长春新碱、培门冬酶、多柔比星、阿糖胞苷,然后鞘内三联治疗 (ITT) ^a	标危组:大剂量 MTX、长春新碱、培门冬酶、6-巯基嘌呤 ^b 、地塞米松;IT 治疗:MTX 或 ITT ^a
		高危/极高危 ⁱ 组:大剂量 MTX、长春新碱、培门冬酶、6-巯基嘌呤 ^b 、地塞米松、多柔比星、右雷佐生;IT 治疗:MTX 或 ITT ^a
全程 XVI 方案 ²⁰	泼尼松、长春新碱、柔红霉素、培门冬酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 (6-Mp) ^b 、年龄调整的 ITT ^a	低危组:大剂量 MTX、6-巯基嘌呤 ^b 、ITT ^a
		标危/高危组:大剂量 MTX、6-巯基嘌呤 ^b 、ITT ^a

危险度分组:低危 (LR)、标危 (SR)、高危 (HR)、极高危 (VHR)。

^A所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷;MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。^b6-MP、6-TG 剂量调整见[药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。^g关于所有阶段 (包括诱导 IA、IB 阶段;CNS 阶段;早期、延迟强化阶段;维持治疗阶段;巩固 IA、IB、IC 阶段;II 阶段;再诱导 I、II 阶段;和间歇维持 I、II 阶段) 治疗的详情。见[参考文献](#)。^h对于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏患者,ERW-rywn 可以替代为多药化疗方案的一个组成部分,以完成整个疗程。ⁱ极高危组的治疗还应包括环磷酰胺、阿糖胞苷和依托泊苷。注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。续
参考文献PEDALL-F
3/12



全身治疗原则

方案组成^{a,g,h}

Ph 样 B-ALL	诱导治疗	巩固治疗
COG AALL1131 方案 + 达沙替尼 ^{c,2,4,7}	长春新碱、地塞米松或泼尼松、柔红霉素、培门冬酶;IT 治疗:阿糖胞苷,然后 MTX	<i>CRLF2</i> - 伴 <i>ABL</i> 样激酶融合:环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、长春新碱、培门冬酶 + 达沙替尼;鞘内治疗:MTX
COG AALL1521 方案 ± 鲁索替尼 ^{c,21}		存在 <i>CRLF2</i> + 或 <i>CRLF2</i> - 伴 <i>JAK2</i> 融合、 <i>EPOR</i> 重排、 <i>SH2B3</i> 变异、 <i>IL7R</i> 插入/缺失:环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、长春新碱、培门冬酶, + 鲁索替尼;IT 治疗:MTX
DFCI-ALL 方案 16-001 方案 + 达沙替尼 ^{c,5,6}	<i>ABL</i> 样激酶融合:DFCI-ALL 方案 16-001 极高危组:地塞米松、长春新碱、培门冬酶、多柔比星、环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b + 达沙替尼;IT 治疗:阿糖胞苷然后 ITT ^a 或 MTX	<i>ABL</i> 样激酶融合:大剂量 MTX、6-巯基嘌呤 ^b 、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷、培门冬酶、多柔比星 + 达沙替尼;IT 治疗:MTX
全程 XVII 方案 + 达沙替尼 ⁸ 或 全程 XVII 方案 ± 鲁索替尼 ^{c,8}	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ABL</i> 样激酶融合:全程 XVII 方案 + 达沙替尼²⁰ • 存在与 <i>JAK-STAT</i> 通路激活相关的突变:全程 XVII 方案 ± 鲁索替尼 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ABL</i> 样激酶融合:全程 XVII 方案(无论低危或标危/高危组) + 达沙替尼⁷ • 存在与 <i>JAK-STAT</i> 通路激活相关的突变:全程 XVII 方案(标危/高危组) ± 鲁索替尼

危险度分组:低危 (LR)、标危 (SR)、高危 (HR)、极高危 (VHR)。

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗(例如 MTX、阿糖胞苷)和/或 IT 治疗(例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷;MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。

^b 6-MP、6-TG 剂量调整见[药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。

^c 正在进行的多中心或合作研究的临床试验。

^g 关于所有阶段(包括诱导 IA、IB 阶段;CNS 阶段;早期、延迟强化阶段;维持治疗阶段;巩固 IA、IB、IC 阶段;II 阶段;再诱导 I、II 阶段;和间歇维持 I、II 阶段)治疗的详情。见[参考文献](#)。

^h 对于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏患者,ERW-rywn 可以替代为多药化疗方案的一个组成部分,以完成整个疗程。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-F
4/12



全身治疗原则

方案组成^{a,g,h}

Ph 阳性 ALL	诱导治疗	巩固治疗
标准组 COG AALL1631 ^c (基于 COG AALL1122/EsPhALL 方案)	EsPhALL 为基础的方案 (环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、MTX) + 伊马替尼 ^g /达沙替尼 ^c	<ul style="list-style-type: none"> 地塞米松、长春新碱、MTX、异环磷酰胺、阿糖胞苷、培门冬酶、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素、6-TG^b、伊马替尼/达沙替尼 高危患者 (定义为诱导 IB 阶段后高 MRD 和/或高危组巩固阶段后) : 达到 CR1 时行异基因 HCT
COG AALL0622 方案 + 达沙替尼 ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> 泼尼松或地塞米松、长春新碱、培门冬酶、柔红霉素或多柔比星; IT 治疗: MTX、氢化可的松、阿糖胞苷 一旦发现 BCR::ABL 融合或在诱导治疗第 15 天^{13,15}, 加用 TKI (伊马替尼或达沙替尼) 	大剂量 MTX、长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、培门冬酶、地塞米松、阿糖胞苷、达沙替尼; ITT ^a 高危患者 (定义为诱导治疗结束时高 MRD [≥ 1%] 或巩固 II 阶段后高 MRD [≥ 0.01%]) : 达到 CR1 时行异基因 HCT
全程 XVII 方案 ^c + 达沙替尼	全程 XVII 方案: 泼尼松、长春新碱、柔红霉素、培门冬酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、ITT ^a ; 第 15 天加用达沙替尼	低危组: 大剂量 MTX、6-巯基嘌呤 ^b 、达沙替尼; ITT ^a 标危/高危组: 大剂量 MTX、培门冬酶、6-巯基嘌呤 ^b 、达沙替尼; ITT ^a

危险度分组: 低危 (LR)、标危 (SR)、高危 (HR)。

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷; MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。^b 6-MP、6-TG 剂量调整见 [药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。^c 正在进行的多中心或合作研究的临床试验。^g 关于所有阶段 (包括诱导 IA、IB 阶段; CNS 阶段; 早期、延迟强化阶段; 维持治疗阶段; 巩固 IA、IB、IC 阶段; II 阶段; 再诱导 I、II 阶段; 和间歇维持 I、II 阶段) 治疗的详情。见 [参考文献](#)。^h 对于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏患者, ERW-rywn 可以替代为多药化疗方案的一个组成部分, 以完成整个疗程。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
 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与临床试验。

续
参考文献PEDALL-F
5/12



全身治疗原则

方案组成^{a,g,h}

T-ALL	诱导治疗	巩固治疗
COG AALL1231 方案 ^{c,j}	地塞米松、长春新碱、培门冬酶、柔红霉素；IT 治疗 ^a	环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、培门冬酶、长春新碱；IT 治疗 ^a
COG AALL0434 方案 ¹³	泼尼松、长春新碱、培门冬酶、柔红霉素； IT 治疗：年龄调整的阿糖胞苷和 MTX	环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、培门冬酶、长春新碱、奈拉滨；IT 治疗：MTX
基于 DFCI-ALL 方案 11-001 的 DFCI ALL 16-001 ^c	地塞米松、长春新碱、培门冬酶、柔红霉素； IT 治疗：阿糖胞苷继以 ITT ^a	环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 ^b 、IT 治疗：MTX 或 ITT ^a
基于全程疗法 XVII 方案的 SJCRH 方案 ^c	泼尼松、长春新碱、培门冬酶、环磷酰胺、柔红霉素、6-巯基嘌呤 ^b 、阿糖胞苷； ^k ITT ^a	大剂量 MTX、6-巯基嘌呤 ^b 、培门冬酶；ITT ^a
婴儿 ALL	诱导治疗	巩固治疗 ^{l,m}
Interfant 方案 ¹⁴⁻¹⁶	泼尼松、地塞米松、长春新碱、阿糖胞苷、柔红霉素、培门冬酶、MTX；IT 治疗：阿糖胞苷、泼尼松（若初始 CNS 受累，则予 MTX、泼尼松）	中危和高危组： 巩固化疗：环磷酰胺、6-巯基嘌呤 ^b 、阿糖胞苷、MTX、泼尼松、培门冬酶 ¹⁴ 巩固治疗后、未行 HCT 的高危组： 地塞米松、6-TG ^b 、长春新碱、阿糖胞苷、柔红霉素、培门冬酶、阿糖胞苷、泼尼松、环磷酰胺、MTX、6-巯基嘌呤 ^{b,14} 低危组：基于遗传学和 MRD 反应，与儿童 ALL 危险度分层化疗相同的方法（见 PEDALL-I）或 interfant 巩固（参见上文）

危险度分组：低危 (LR)、高危 (HR)。

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗（例如 MTX、阿糖胞苷）和/或 IT 治疗（例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷；MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT）。^b 6-MP、6-TG 剂量调整见 [药物基因组学 \(PEDALL-G\)](#)。^c 正在进行的多中心或合作研究的临床试验。^g 关于所有阶段（包括诱导 IA、IB 阶段；CNS 阶段；早期、延迟强化阶段；维持治疗阶段；巩固 IA、IB、IC 阶段；II 阶段；再诱导 I、II 阶段；IM I；和间歇维持 I、II 阶段）治疗的详情。见 [参考文献](#)。^h 对于对大肠杆菌衍生的天冬酰胺酶过敏患者，ERW-rywn 可以替代为多药化疗方案的一个组成部分，以完成整个疗程。^j AALL1231 诱导治疗的患者过渡至含奈拉滨的 AALL0434 诱导后治疗是合理的。^k 接受 SJCRH TXVII 治疗的高危患者在诱导治疗后进入强化期，然后进入巩固期。^l IT 治疗：阿糖胞苷、泼尼松（如果 CNS 开始受累，MTX、泼尼松）^m 对于 EOI 时 MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ 的患者，可以考虑髓系型巩固治疗（例如 ADE/MAE）（Stutterheim J, et al. J Clin Oncol 2021;39:652-662）。注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。续
参考文献PEDALL-F
6/12



全身治疗原则

复发/难治性 ALL 的治疗方案^{n,o}Ph 阴性 ALL^a

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • UKALL R3 方案²² • COG AALL01P2 方案²³ • ALL-REZ BFM 90 方案²⁴ • COG AALL07P1 方案²⁵ • Blinatumomab^{p,26-29} • Tisagenlecleucel (难治性疾病或 ≥2 次复发) ^{q,r,30} <ul style="list-style-type: none"> ▶ 对于复发/难治或 HCT 后复发的 B-ALL 患者, 可考虑参加靶向 CD19、CD22 或其它抗原的临床试验 ▶ 考虑参加有人源化或完全人源嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞结合结构域治疗的临床试验 • 奥英妥珠单抗 ± mini-hyper-CVD^{s,31,32,33} • 含氟达拉滨的方案 (如氟达拉滨、环磷酰胺、依托泊苷)^{34,35} • 基于氟达拉滨的方案: FLAG-IDA (氟达拉滨、阿糖胞苷、G-CSF ± 伊达比星)³⁶ • 基于大剂量阿糖胞苷的方案 (如大剂量阿糖胞苷、培门冬酶)³⁷

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷; MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。

ⁿ 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^o 所列方案中包括特殊部位 (即睾丸) 髓外复发管理指南。

^p Blinatumomab 可能导致严重、危及生命或致命的不良事件, 包括细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性。了解风险评估和缓解策略 (REMS) 计划和/或使用药物的经验以及密切监测患者至关重要。重要的是, 必须严格遵循 blinatumomab 产品制备 (包括混合) 和给药说明, 以最大程度减少用药差错, 包括用药不足和过量。详细信息见 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125557>。

^q Tisagenlecleucel 可导致 CRS, 包括致命或危及生命的反应。存在活动性感染或炎症性疾病的患者不宜使用。托珠单抗可用于治疗严重或危及生命的 CRS。神经毒性也是严重的或危及生命的毒性反应, 可在治疗后发生, 也可与 CRS 同时出现。应在治疗后监测神经系统事件。根据需要给予支持治疗。Tisagenlecleucel 治疗必须经严格 REMS 计划后方可使用。详细信息见: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>。

^r 参见全身治疗原则 - 免疫治疗 (PEDALL-F [10/12])。

^s 奥英妥珠单抗未获 FDA 批准用于儿童, 并与肝毒性有关, 包括致命和危及生命的肝 VOD, 以及 HCT 后非复发死亡风险增加。详细信息见: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-F
7/12



全身治疗原则

复发/难治性 ALL 的治疗方案^{n,o}Ph 阳性 ALL^a

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • 列于 (PEDALL-F [7/12]) 中针对 Ph 阴性 ALL 的治疗方案联合下列 TKI 可考虑用于 Ph 阳性 ALL。^t <ul style="list-style-type: none"> ▶ 可考虑的 TKI: <ul style="list-style-type: none"> ◇ 达沙替尼 ◇ 伊马替尼 • Blinatumomab (TKI 不耐受/难治性)^{p,27,28,29,38} • Tisagenlecleucel (TKI 不耐受/难治性疾病或 HCT 后复发)^{q,r,30} • 奥英妥珠单抗 (TKI 不耐受/难治性)^{s,31,32}

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗 (例如 MTX、阿糖胞苷) 和/或 IT 治疗 (例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷; MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 IT)。

ⁿ 参见造血干细胞移植原则 (PEDALL-J)。

^o 所列方案中包括特殊部位 (即睾丸) 髓外复发管理指南。

^p Blinatumomab 可能导致严重、危及生命或致命的不良事件, 包括 CRS 和神经系统毒性。了解 REMS 计划和/或使用药物的经验以及密切监测患者至关重要。重要的是, 必须严格遵循 blinatumomab 产品制备 (包括混合) 和给药说明, 以最大程度减少用药差错, 包括用药不足和过量。详细信息见 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125557>。

^q Tisagenlecleucel 可导致 CRS, 包括致命或危及生命的反应。存在活动性感染或炎症性疾病的患者不宜使用。托珠单抗可用于治疗严重或危及生命的 CRS。神经毒性也是严重的或危及生命的毒性反应, 可在治疗后发生, 也可与 CRS 同时出现。应在治疗后监测神经系统事件。根据需要给予支持治疗。Tisagenlecleucel 治疗必须经严格 REMS 计划后方可使用。详细信息见: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>。

^r 参见全身治疗原则 - 免疫治疗 (PEDALL-F [10/12])。

^s 奥英妥珠单抗未获 FDA 批准用于儿童, 并与肝毒性有关, 包括致命和危及生命的肝 VOD, 以及 HCT 后非复发死亡风险增加。详细信息见: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf。

^t 达到 CR 后应考虑 HCT。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-F
8/12



全身治疗原则

复发/难治性 ALL 的治疗方案^{n,ο}T-ALL^a

首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 	<ul style="list-style-type: none"> • 含奈拉滨的治疗方案:如奈拉滨、环磷酰胺和依托泊苷³⁹ • 含硼替佐米的方案:如硼替佐米、长春新碱、多柔比星、培门冬酶和泼尼松或地塞米松²⁵ • UKALL R3 Block 1:地塞米松、米托蒽醌、培门冬酶和长春新碱²² • BFM 强化 Block 1:大剂量 MTX、大剂量阿糖胞苷、地塞米松、长春新碱、培门冬酶和环磷酰胺²⁴ • 如果存在 ABL 易位,可考虑基于 TKI 的方案

^a 所有方案应包括 CNS 预防的全身治疗(例如 MTX、阿糖胞苷)和/或 IT 治疗(例如 IT MTX、IT 阿糖胞苷;MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇 ITT)。

ⁿ 参见[造血干细胞移植原则 \(PEDALL-J\)](#)。

^ο 所列方案中包括特殊部位(即睾丸)髓外复发管理指南。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续
参考文献

PEDALL-F
9/12



全身治疗原则

靶向 CD19 的 CAR T 细胞治疗

Tisagenlecleucel[†]

- FDA 批准的 tisagenlecleucel 适应症是难治性或复发 ≥ 2 次、年龄 < 26 岁、CD19+ 的 B-ALL 患者。值得注意的是，已公布的 CAR-T 细胞治疗 < 12 个月的婴儿 ALL 的经验不足。
 - ▶ 复发包括髓内和/或髓外病变。已证实 CAR T 细胞对髓外病变有效。
- 在分离采集 T 细胞之前，考虑避免使用可能会显著影响淋巴细胞绝对计数和/或 T 淋巴细胞功能的药物。
- 在输注 tisagenlecleucel 细胞之前，建议采用以下方案清除淋巴细胞（允许采用其它替代方案）：
 - ▶ 氟达拉滨 (30 mg/m² IV 每天一次，连续 4 天)
 - ▶ 环磷酰胺 (500 mg/m²，IV 每天一次，连续 2 天，在使用第一剂氟达拉滨时开始使用)
 - ▶ 在化疗清除淋巴细胞后 2 至 14 天输注 tisagenlecleucel 细胞。建议在输注 tisagenlecleucel 细胞 28 天后评估疗效。
- 在 tisagenlecleucel 说明书中，包含细胞因子释放综合征 (CRS) 或神经毒性的毒性处理建议。托珠单抗和皮质类固醇是治疗 CRS 和神经毒性的主要选择。^{40,41} 有关 CAR-T 细胞毒性分级、监测和管理的详细信息，见美国移植和细胞治疗协会 (ASTCT, 前身为 ASBMT) 的共识分级⁴²和 CARTOX 管理指南⁴³。
- 低丙种球蛋白血症：Tisagenlecleucel 治疗后应监测 IgG 水平，并根据标准指南 IV 或皮下给予免疫球蛋白替代治疗（一般在 IgG < 400 mg/dL 时补充）。
- 监测患者 B 细胞发育不良，可作为象征功能性 CAR-T 细胞持续存在的替代指标。
- Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。Tisagenlecleucel 持续存在 (B 细胞发育不良持续存在) 可在不接受 HCT 情况下获得持久的临床缓解。³⁰
- 对于功能性 CAR-T 细胞持续存在的患者，后续接种疫苗的作用尚无定论。
- 鼓励患者参与登记国际血液和骨髓移植研究中心 (CIBMTR) 细胞治疗注册。⁴
- 二代基因测序 (NGS) 可用于 MRD 监测。

[†] Tisagenlecleucel 可导致 CRS，包括致命或危及生命的反应。存在活动性感染或炎症性疾病的患者不宜使用。托珠单抗可用于治疗严重或危及生命的 CRS。神经毒性也是严重的或危及生命的毒性反应，可在治疗后发生，也可与 CRS 同时出现。应在治疗后监测神经系统事件。根据需要给予支持治疗。Tisagenlecleucel 治疗必须经严格 REMS 计划后方可使用。详细信息见：<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>。

⁴ CIBMTR 追踪市售 CAR-T 治疗后的安全性和有效性数据。有关详细信息和细胞治疗数据收集表，参见 <https://www.cibmtr.org/DataManagement/DataCollectionForms/Pages/index.aspx>。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

参考文献



全身治疗原则 - 参考文献

- 1 Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, et al. Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk B-lymphoblastic leukemia: Results from Children's Oncology Group AALL0932. *J Clin Oncol* 2021;39:1437-1447.
- 2 Burke MJ, Salzer WL, Devidas M, et al. Replacement of cyclophosphamide/cytarabine/mercaptopurine with cyclophosphamide/etoposide during consolidation/delayed intensification does not improve outcome for pediatric B-ALL: a report from the COG. *Haematologica* 2019;104:986-992.
- 3 Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Toxicity associated with intensive postinduction therapy incorporating clofarabine in the very high-risk stratum of patients with newly diagnosed high-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group study AALL1131. *Cancer* 2018;124:1150-1159.
- 4 Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. *J Clin Oncol* 2020;38:2628-2638.
- 5 Vrooman LM, Blonquist TM, Supko JG, et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol* 2019;37:10006.
- 6 Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28719.
- 7 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.
- 8 Inaba H, Azzato EM, Mullighan CG. Integration of next-generation sequencing to treat acute lymphoblastic leukemia with targetable lesions: The St. Jude Children's Research Hospital approach. *Front Pediatr* 2017;5:258.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 Protocol: Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37:2246-2256.
- 15 Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:240-250.
- 16 Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al. Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:414-418.
- 17 Van Der Sluis IM, De Lorenzo P, Kotecha RS, et al. A phase 2 study to test the feasibility, safety and efficacy of the of the addition of blinatumomab to the Interfant06 backbone in infants with newly diagnosed *KMT2A*-rearranged acute lymphoblastic leukemia. a collaborative study of the Interfant Network. *Blood* 2021;138:361.
- 18 Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in children with standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 2020;38:602-612.
- 19 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.
- 20 Jeha S, Pei D, Choi J, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol* 2019;37:3377-3391.
- 21 Tasian SK, Assad A, Hunter DS, et al. A phase 2 study of ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (INCB18424-269/AALL1521): Dose-finding results from the Part 1 safety phase. *Blood* 2018;ASH Abstract 555.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

续



全身治疗原则 - 参考文献

- 22 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.
- 23 Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study[corrected]. *J Clin Oncol* 2008;26:3971-3978.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-847.
- 27 von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-4389.
- 28 Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:833-842.
- 29 Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:843-854.
- 30 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.
- 31 Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019;33:884-892.
- 32 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.
- 33 Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus intensive chemotherapy (HCVD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2019;125:2579-2586.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Gabriel MA, O'Brien TA, Tapp H, et al. Fludarabine, idarubicin and high dose cytarabine (FLAG-IDA) followed by allogeneic transplantation: A successful strategy for remission re-induction in high risk pediatric patients with relapsed, refractory and secondary acute leukemias. *Blood* 2006;108:3145.
- 37 Harris RE, Sather HN, Feig SA. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group experience. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:233-239.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-3330.
- 41 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.
- 42 Lee DW, Santomaso B, Locke F, 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.
- 43 Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:45-63.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

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与临床试验。

药物基因组学¹⁻⁵

- 药物代谢相关的基因多态性可显著影响许多不同化疗药物的毒性反应。目前已有充分证据证实, *TPMT* 和 *nudix* 水解酶 15 (*NUDT15*) 两种基因参与硫嘌呤代谢, 有助于指导关于药物剂量的决策。
- 在硫嘌呤治疗开始前, 或在硫嘌呤治疗后出现严重毒性时, 应考虑行 *TPMT* 和 *NUDT15* 的无功能等位基因检测。
- *TPMT* 最常见的无功能等位基因是: *2、*3A、*3B、*3C 和 *4。
- 杂合子携带一个具有正常 *TPMT* 活性 (*1) 的正常功能等位基因和一个无功能等位基因(如*1/*2、*1/*3A)。估计频率为患者的 3% - 14%。
- 纯合子携带 2 个无功能的等位基因(例如 *2/*3A、*3C/*3A), 估计频率为患者的 0.5% - 0.03%。
- 对于携带杂合或纯合 *TPMT* 无功能等位基因的患者, 剂量建议见表 1。
- 对于正常功能 *TPMT* 和 *NUDT15* 纯合子患者, 如果不表现出对硫嘌呤耐受, 考虑测量红细胞硫嘌呤代谢物和/或红细胞 *TPMT* 活性。基因检测仍可能无法确定罕见或以前未发现的无功能等位基因。

表 1: 基于 *TPMT* 表型的硫嘌呤剂量指南^{a,b}

基因型/表型	6-MP 的建议剂量	6-TG 的建议剂量
正常功能等位基因的纯合子(如 *1/*1); 正常代谢组	起始剂量应基于治疗方案。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 周以达到稳态。	起始剂量应基于治疗方案。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 周以达到稳态。
无功能等位基因的杂合子(如 *1/*2、*3A、*3B、*3C 或 *4); 中间代谢组 ^c	起始剂量为全剂量的 30% - 80%。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 - 4 周以达到稳态。	起始剂量为全剂量的 30% - 80%。 ^c 根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 - 4 周以达到稳态。
无功能等位基因的纯合子(如 *2/*3A、*3C/*4); 代谢不良	起始剂量为全剂量的 ~10%。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 4 - 6 周以达到稳态。	根据方案所述, 起始剂量为全剂量的 ~10%。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 4 - 6 周以达到稳态。

^a 改编自 Relling M, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019;105:1095-1105.

^b 减少剂量的建议可能因治疗方案而异。

^c 对于硫嘌呤类药物起始剂量已经减量 (6-MP < 75 mg/m²/天或 6-TG < 40 mg/m²/天) 的患者, 可能无需进一步减量。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

药物基因组学¹⁻⁵

- 多达 25% 的亚洲和美洲原住民患者将携带一个无功能的 *NUDT15* 等位基因。其他祖先的患者也可能携带 *NUDT15* 无功能等位基因, 但频率较低。
- 根据患者的二倍体型, 可将其分为三个不同的 *NUDT15* 活性组 (与低活性等位基因相关的具体基因改变见表 2):
 - ▶ 正常代谢组: *1/*1
 - ▶ 中级代谢组: *1/*2、*1/*3、*1/*4 和 *1/*5
 - ▶ 代谢不良组: *3/*5、*2/*3 和 *3/*3

表 2: *NUDT15* 等位基因变异

*2	p.Val18_vAL19insGlyVal/p.Arg139/Cys
*3	p.Arg139Cys
*4	p.Arg139His
*5	p.Val18Ile

表 3: 基于 *NUDT15* 表型的巯嘌呤剂量指南^{a,b}

基因型/表型	6-MP 的建议剂量	6-TG 的建议剂量
正常功能等位基因的纯合子 (如 *1/*1); 正常代谢组	起始剂量应基于治疗方案。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 周以达到稳态。	起始剂量应基于治疗方案。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 周以达到稳态。
无功能等位基因的杂合子 (如 *1/*2、*3 或 *9); 中间代谢组 ^d	起始剂量为全剂量的 30% - 80%。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 - 4 周以达到稳态。	起始剂量为全剂量的 50% - 80%。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 2 - 4 周以达到稳态。
无功能等位基因的纯合子 (如 *2/*3); 代谢不良组	起始剂量为 10 mg/m ² /天。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 4 - 6 周以达到稳态。	起始剂量为全剂量的 25%。根据方案规定, 基于骨髓抑制程度调整剂量。在作出任何调整剂量决定之前, 等待 4 - 6 周以达到稳态。

^a 改编自 Relling M, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019;105:1095-1105.

^b 减少剂量的建议可能因治疗方案而异。

^d 对于在某些 ALL 治疗方案的非维持阶段, 巯嘌呤类药物已经减量 (6-MP <75 mg/m²/天或 6-TG <40 mg/m²/天) 的中间代谢组患者, 可能无需进一步减量。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

参考文献

PEDALL-G
2/3



参考文献

- ¹ Relling M, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on *TPMT* and *NUDT15* genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-1105.
- ² Moriyama T, Nishil R, Perez-Andreu V, et al. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48:367-373.
- ³ Yi E, Choi Y, Choi R, et al. *NUDT15* variants cause hematopoietic toxicity with low 6-TGN levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res Treat* 2018;50:872-882.
- ⁴ Lee SHR, and Yang JJ. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30:229-236.
- ⁵ Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, and Ali BR. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations. *Pharmacogenomics* 2017;18:687-699.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



疗效评估

血液和骨髓的疗效标准：

- CR
 - ▶ 无循环原始细胞或髓外疾病
 - ◇ 无淋巴结病变、脾肿大、皮肤/牙龈浸润/睾丸肿块/CNS 受累
 - ▶ 骨髓三系恢复造血 (TLH) 且原始细胞 < 5% (M1) 或流式或分子学检测原始细胞 < 1%^a
 - ▶ 血细胞计数恢复 = 中性粒细胞绝对值 (ANC) > 1000/ μ L 且血小板 >100,000/ μ L
 - ▶ 4 周无复发
- CR 伴血细胞计数未完全恢复 (CRi)
 - ▶ 符合除血小板计数和/或 ANC 以外的 CR 所有标准
- 总缓解率 (ORR = CR + CRi)
 - ▶ 注:MRD 评估不包括在形态学评估中, 应另行获取 ([参见 PEDALL-I](#))
- 难治性疾病
 - ▶ EOI 时未达到 CR
- 疾病进展 (PD)
 - ▶ 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
- 疾病复发
 - ▶ CR 后外周血或骨髓再次出现原始细胞 > 5% (M2 或以上)、或 > 1% 伴之前/支持性分子学检测结果、或出现任何髓外病变。

CNS 病变疗效评价标准：

- CNS 缓解: 诊断时为 CNS-2 或 CNS-3 的患者达到 CNS-1 (见 [PEDALL-C](#))。
- CNS 复发: 新出现的 CNS-3 状态或出现 CNS 白血病临床体征, 如无法用其它疾病解释的面神经麻痹、脑/眼受累或下丘脑综合征等。连续两次腰椎穿刺脑脊液 (间隔 2 - 4 周) 免疫分型或其它分子学检测方法证实新发 CNS-2 状态。

^a 分子学检测包括: 流式细胞术、PCR、NGS 和 FISH。如果结果不确定, 高度怀疑复发时, 建议 2 - 4 周内复查。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



微小残留病变

- ALL 中的 MRD 是指存在白血病细胞但低于常规形态学方法的检测阈值。仅形态学评估 CR 的患者,其骨髓中仍然可能存在大量白血病细胞。
- MRD 是序贯治疗过程中患者评估的一个重要组成部分。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。
- 儿童和成人 ALL 的研究均已证实 MRD 与复发风险的显著相关性,以及初始诱导治疗期间和治疗后检测 MRD 的预后意义。¹
- 有数据支持 MRD 检测在 T-ALL (所有免疫表型)、^{2,3}初治、^{4,5}及复发 B-ALL、⁶⁻⁸婴儿 ALL 中的重要性。⁹
- 最常用的 MRD 评估方法包括专门设计用于检测异常 MRD 免疫表型的流式细胞术测定^{10,11,12}、实时定量聚合酶链反应 (RQ-PCR) 测定(例如,克隆重排免疫球蛋白、T 细胞受体 [TCR] 基因)、逆转录酶定量 PCR (RT-qPCR) 测定(例如, *BCR::ABL1*)、以及基于 NGS 的测定,用于检测免疫球蛋白和 TCR 基因位点中的融合基因或克隆重排(不需要患者特异性引物)。
 - ▶ 先前接受过的免疫治疗或 HCT 会影响基于流式细胞术的 MRD 结果的解释。这种情况下,MRD 应该在有 MRD 检测经验的实验室中进行。
- MRD 评估的理想标本是初始抽吸或早期抽吸的骨髓液。
- 目前的流式细胞术^{10,11} 或 PCR 方法可检测的白血病细胞的敏感性阈值至少为 1×10^{-4} (<0.01%) 骨髓单核细胞 (MNC)。^{13,14} PCR/NGS 方法可以在 $<1 \times 10^{-6}$ (<0.0001%) 骨 MNC 的灵敏度阈值下检测白血病细胞。这些方法之间检测 MRD 的一致率一般都很高。不推荐无法达到这些灵敏度水平的方法。
 - ▶ MRD 评估的时机:
 - ◇ 诱导治疗结束时(初治或复发)。
 - ◇ 巩固治疗结束时。
 - ◇ 其它时间点应根据所选用的方案来确定。
 - ◇ 在分子复发或持续低水平疾病负担的患者中,连续监测频率可能会增加。
 - ◇ 对于某些技术,需要基线样本(即治疗前)来表征白血病克隆,以便后续进行 MRD 评估。
- 骨髓增生不良可能影响 MRD 的定量检测,有些方案要求在血细胞计数恢复正常后再送检 MRD。若在骨髓增生不良时检测 MRD,则可能需要在血细胞计数恢复后复检。
- EOI 后出现高 MRD 的婴儿可能受益于 AML 样的巩固治疗。¹⁵

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

参考文献



**微小残留病变
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 Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118:2077-2084.
- ³ 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.
- ⁴ Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111:5477-5485.
- ⁵ 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.
- ⁶ Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia—long-term results of trial ALL- REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 2013;49:1346-1355.
- ⁷ Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-384.
- ⁸ Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015;29:1648-1655.
- ⁹ Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009;23:1073-1079.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Cherian S, Soma LA. How I diagnose minimal/measurable residual disease in B lymphoblastic leukemia/lymphoma by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2021;155:38-54.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:7-12.
- ¹⁵ Stutterheim J, van der Sluis IM, de Lorenzo P, et al. Clinical implications of minimal residual disease detection in infants with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-06 protocol. *J Clin Oncol* 2021;39:652-662.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



造血干细胞移植原则

首次缓解后 HCT (B 细胞) 的适应症

- 预后不良的细胞遗传学特征
 - ▶ 如存在 *MLL/KMT2A* 突变 (年龄 < 6 个月) 伴高危特征 (见 [PEDALL-7](#))，考虑行 HCT。^{a,1}
- MRD
 - ▶ 如果巩固治疗后 MRD $\geq 0.01\%$ (诊断后 9-12 周)，考虑行 HCT。^{b,2}
- 其他考虑因素
 - ▶ HCT 在 CR1 的亚二倍体 ALL 患者中的作用尚不明确，即使是对诱导治疗结束时 MRD 阳性的患者。³⁻⁸
 - ◇ 在临床试验中可以考虑采用 HCT 治疗亚二倍体 ALL。
 - ▶ HCT 不适用于 CR1 的 Ph+ ALL 患者 (当同时接受 TKI + 全身化疗时)。^{c,9,10}
 - ▶ 无充分证据表明 HCT 对于诱导治疗结束时 MRD 阳性 ($\geq 0.01\%$) 的患者有生存获益，即使这些患者存在激酶激活突变 (即 *IKZF1*、*CDKN2A/B*、*PDGFRB*、*ABL1*、*ABL2*、*CSF1R*、*JAK2*、*CRLF*、*EPOR*) 或 *iAMP21*。

非首次缓解后 HCT (B 细胞) 的适应症

- 诱导失败 (M3 骨髓)：建议在达到 MRD 阴性状态后行 HCT。
- CR2：基于复发的时间点 (或难治性疾病) 和白血病表型，考虑行 HCT；见 [PEDALL-J \(2/5\)](#)。
- CR3：建议行 HCT。
- 对于复发时 (或难治性疾病) CNS 受累的患者，考虑在 TBI 治疗时行 CNS 推量放疗。对于复发时 (或难治性疾病) 无 CNS 受累的患者，无明确证据表明 CNS 推量放疗可预防 CNS 复发。^{11,12}
- 关于复发/难治性疾病，见 [PEDALL-J \(2/5\)](#)。

HCT (T 细胞) 的适应症

- HCT 应考虑用于以下患者：
 - ▶ 巩固治疗完成时 MRD 阳性 ($> 0.1\%$) 的患者。HCT 之前应给予其他治疗以达到 MRD 阴性。见 [PEDALL-F \(9 /12\)](#)。
 - ▶ 诱导治疗失败 (M3 骨髓)。¹³
 - ▶ 任何时间点髓内或髓外复发的患者。¹⁴见 [PEDALL-J \(2/5\)](#)。
- 关于复发/难治性疾病，见 [PEDALL-J \(2/5\)](#)。

^a Interfant-99 研究指出，HCT 对于年龄 < 6 个月伴 *MLL* 重排、且第 8 天 (诱导治疗) 对全身皮质类固醇反应较差、或在初始诊断时 WBC 计数 $> 300 \times 10^9/L$ 的 ALL 有潜在获益。

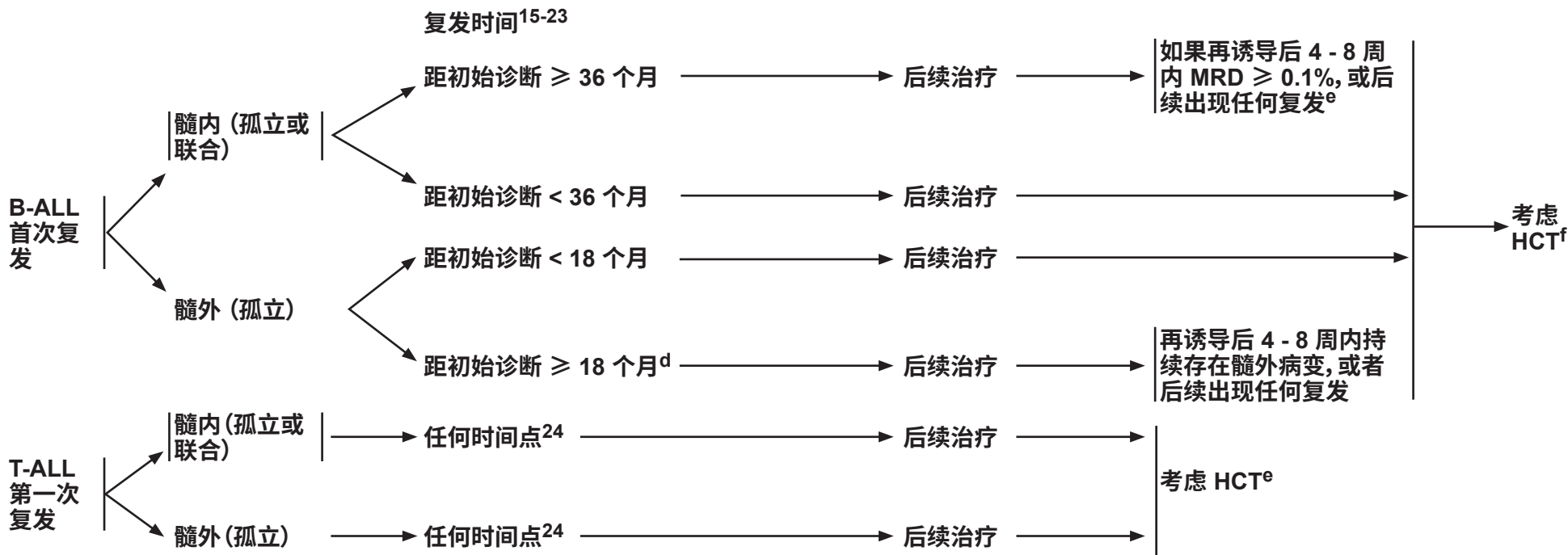
^b MRD 检测基于流式细胞术、PCR 或 NGS。

^c 达到 CR1 的 Ph+ ALL 患者无需行 HCT，前提是患者在巩固治疗后 MRD 阴性 ($< 0.01\%$) 并接受强化儿科方案加 TKI 治疗。对于 Ph+ ALL，如果任何时间点复发或 MRD $\geq 0.01\%$ (9-12 周)，则考虑行 HCT。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



造血干细胞移植原则



^d 对于迟发孤立性髓外复发, 如果患者通过再诱导/挽救治疗达到 CR2, 则无 HCT 指征。

^e 建议可能因治疗方案而异。

^f 考虑是否行 HCT 取决于供体的可获取性和潜在 HCT 时患者的临床状况。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
 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与临床试验。



造血干细胞移植原则

供体类型

- 无关供体与相关供体
 - ▶ 对于所有接受 HCT 的儿童/年轻成人 ALL 患者, 使用配型相合的无关供体 (URD) 与使用配型相合的相关供体 (RD) 在 EFS、OS 方面无生存优势。²⁵
- 无关脐带血供体 (UCB)²⁶⁻²⁸
 - ▶ 可快速获得且人白细胞抗原 (HLA) 配型要求更宽松。
 - ◇ 对于儿童白血病 HCT, 脐带血移植 (CB) 与 URD/RD 相比无生存差异。²⁶
 - ◇ 对于 HCT 前 MRD 阳性的患者, UCB 移植比 URD 移植的复发率低。²⁷
 - ◇ 对于儿童/年轻成人 HCT, 当单份脐带血的干细胞数足够时, 双份脐带血移植与单份相比, 无生存获益优势。²⁸
- 已在多个单中心和多中心研究中验证了单倍体干细胞移植治疗儿童白血病的作用, 其具有潜在的疗效, 毒性特征有利。单倍体干细胞移植 (移植后予环磷酰胺或 $\alpha\beta$ -清除) 可被视为是一个可替代的供体选择, 特别是在无匹配 HLA 供体时。²⁹

供体细胞来源

- 骨髓干细胞与外周血干细胞 (PSC) 作为供体细胞来源的比较表明, PSC 在 URD 移植中无生存优势。在接受 URD 移植的患者中, PSC (相对于骨髓) 的移植物抗宿主病 (GVHD) 发生率更高, 而存活率相似。无论在 RD 还是单倍体干细胞移植, 最理想的供体细胞来源 (骨髓 vs. PSC) 均无明确定义。由于接受 PSC 移植发生急性和慢性 GVHD 的风险增加, 因此对于儿童/年轻成人 ALL 患者, 选择 PSC 作为供体细胞来源进行 HCT 时需慎重。^{30,31}

预处理方案

- 含 TBI 和不含 TBI 的方案均已用于儿童和年轻成人 ALL 患者的 HCT。随机对照试验表明, 对于儿童 ALL 患者, 含 TBI 的方案优于不含 TBI 的方案。^{32,33,34}目前正在对一些不含 TBI 的方案进行研究。
- 已证明在 ALL 患者的预处理方案中使用 TBI 有无病生存获益, 无论供体来源如何 (匹配的相关、不相关骨髓移植 [BMT])。³⁴
- 对于婴儿: 若有合适供体, 首选基于非 TBI 的预处理方案, 并在年龄 ≥ 6 个月时行 HCT。³⁵参见 [PEDALL-F, 2/12](#)。

HCT 前 MRD 状态的影响

- 已注意到 HCT 前 MRD $\geq 0.1\%$ 的 ALL 患儿复发风险增加, 提示 HCT 前 MRD 水平必须 $< 0.1\%$ 。^{36,37}
- HCT 前后 NGS 未检测到 MRD 可能与良好预后相关。³⁸

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。

参考文献

造血干细胞移植原则
参考文献

- 1 Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010;116:2644-2650.
- 2 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;126:964-968.
- 3 Mulligan CG, Jeha S, Pei D, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 2015;126:2896-2899.
- 4 Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, et al. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood* 1999;94:4036-4045.
- 5 Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110:1112-1115.
- 6 Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125:552-559.
- 7 Pui CH, Rebora P, Schrappe M, et al. Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A retrospective multinational study. *J Clin Oncol* 2019;37:770-779.
- 8 McNeer J, Devidas M, Dai Y, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019;37:780-789.
- 9 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.
- 10 Fielding A. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia-is bone marrow transplant still necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:S84-S88.
- 11 Hiniker SM, Agarwal R, Modlin LA, et al. Survival and neurocognitive outcomes after cranial or craniospinal irradiation plus total-body irradiation before stem cell transplantation in pediatric leukemia patients with central nervous system involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:67-74.
- 12 Alexander BM, Wechsler D, Braun TM, et al. Utility of cranial boost in addition to total body irradiation in the treatment of high risk acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1191-1196.
- 13 Schrappe M, Hunger SP, Pui CH et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1371-1381.
- 14 Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:580-588.
- 15 Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120:2807-2816.
- 16 Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:505-522.
- 17 Urdezo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995;13:352-358.
- 18 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-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23:7942-7950.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse-the Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998;82:1387-1395.
- 22 Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003;101:3835-3839.
- 23 Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapse: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e204-e216.
- 24 Burke MJ, Verneris MR, La Rademacher J, et al. Transplant outcomes for children with T-cell acute lymphoblastic leukemia in second remission: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2154-2159.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



造血干细胞移植原则
参考文献

- 25 Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1265-1274.
- 26 Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Blood Rev* 2018;32:192-202.
- 27 Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016;375:944-953.
- 28 Michel G, Galambrun C, Sirvent A, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2016;127:3450-3457.
- 29 Xue YJ, Cheng YF, Lu AD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, especially haploidentical, may improve long-term survival for high-risk pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1611-1620.
- 30 Keesler DA, St Martin A, Bonfim C, et al. Bone marrow versus peripheral blood from unrelated donors for children and adolescents with acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:2487-2492.
- 31 Anesetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367:1487-1496.
- 32 Davies S, Ramsay NK, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-347.
- 33 Bunin N, Aplenc R, Kamani N et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing regimens for children with acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:543-548.
- 34 Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 2021;39:295-307.
- 35 Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 2020;136:1813-1823.
- 36 Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123:2017-2025.
- 37 Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. ALL-REZ BFM Study Group. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-384.
- 38 Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, et al. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* 2015;125:3501-3508.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
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	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于较低水平证据, 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。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

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。
某些情况下有用	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。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
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与临床试验。



		缩略语			
AML	急性髓细胞白血病	G-CSF	粒细胞集落刺激因子	REMS	风险评估和缓解策略
AVN	缺血性坏死	GVHD	移植物抗宿主病	RBC	红细胞
				RD	相关供体
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster	HCT	造血干细胞移植	RSV	呼吸道合胞病毒
B-ALL/ LBL	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤	HSV	单纯疱疹病毒	RT	放射疗法
		HR	高危	RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
CAR	嵌合抗原受体	iAMP21	21 号染色体内部扩增	SAA	血清天冬酰胺酶活性
CB	脐带血	Ig	免疫球蛋白	SR	标危
CMV	巨细胞病毒	IT	鞘内		
CBC	全血细胞计数	ITT	三联鞘内治疗	TBI	全身照射
CNS	中枢神经系统	LDH	乳酸脱氢酶	TCR	T 细胞受体
CIBMTR	国际血液和骨髓移植研究中心	LBL	淋巴瘤母细胞淋巴瘤	TDM	治疗药物监测
CR	完全缓解	LFT	肝功能检查	TKI	酪氨酸激酶抑制剂
CRI	形态学完全缓解伴血细胞计数未完全恢复	LP	腰椎穿刺	TLS	肿瘤溶解综合征
CRS	细胞因子释放综合征	MNCs	单核细胞	UCB	无关脐带血
CSF	脑脊液	MRD	微小残留病变	ULN	正常值上限
				URD	无关供体
DT	双三体	NGS	二代基因测序	VHR	极高危
		OS	总生存率	VOD	静脉闭塞性疾病
				VZV	水痘带状疱疹病毒
EBV	EB 病毒				
EFS	无事件生存率	PCR	聚合酶链反应		
EOI	诱导治疗结束	PRES	可逆性后部脑病 综合征	WBC	白细胞
FISH	荧光原位杂交	PSC	外周血干细胞		



讨论

本讨论对应儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines。
最近一次更新日期：2023 年 3 月 10 日

目录

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
诊断.....	MS-3
临床表现.....	MS-3
免疫表型.....	MS-4
遗传学异常和分子亚型.....	MS-4
NCCN 遗传学表征建议.....	MS-7
检查.....	MS-7
预后因素和危险度分层.....	MS-8
治疗注意事项：阶段与药物.....	MS-10
诱导治疗.....	MS-10
巩固治疗.....	MS-10
维持治疗.....	MS-11
髓外疾病的预防和治疗.....	MS-11
造血干细胞移植.....	MS-11
靶向药物.....	MS-12
治疗注意事项：AYA 患者.....	MS-12
治疗注意事项：易感群体.....	MS-13
微小残留病变.....	MS-13
NCCN 对 MRD 评估的建议.....	MS-15

Ph 阴性或 Ph 样 B-ALL 的管理.....	MS-16
Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的一线治疗.....	MS-16
复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的管理.....	MS-19
NCCN 关于 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的建议.....	MS-25
Ph 阳性 B-ALL 的管理.....	MS-25
Ph 阳性 ALL 的一线治疗.....	MS-25
R/R Ph 阳性 ALL 的治疗.....	MS-27
NCCN 关于 Ph 阳性 ALL 的建议.....	MS-28
T-ALL 的管理.....	MS-28
T-ALL 的一线治疗.....	MS-28
R/R T-ALL 的管理.....	MS-29
NCCN 对 T-ALL 的建议.....	MS-30
婴儿 ALL 的管理.....	MS-31
婴儿 ALL 的一线治疗.....	MS-31
R/R 婴儿 ALL 的管理.....	MS-32
NCCN 婴儿 ALL 建议.....	MS-32
髓外疾病的评估与治疗.....	MS-33
NCCN 髓外受累的评价与治疗建议.....	MS-34
疗效评价和随访监测.....	MS-34
缓解标准.....	MS-34
监测.....	MS-35
ALL 患儿的支持治疗.....	MS-35
NCCN 支持治疗建议.....	MS-36
参考文献.....	MS-41



概述

急性淋巴细胞白血病 (ALL) 是一种异质性血液病，其特征是骨髓、外周血和其他器官中不成熟淋巴样细胞增殖。在美国，按年龄调整的 ALL 发病率为每年 1.38/100,000 人，¹2023 年估计约有 6540 例新发病例和 1390 例死亡。²它也是最常见的儿童恶性肿瘤，占儿童急性白血病的 75% 至 80%。相比之下，ALL 约占成年人所有白血病的 20%。^{3,4}ALL 的诊断中位年龄为 15 岁，⁵其中 55.4% 的患者诊断时年龄 <20 岁。⁶相反，28% 的患者诊断时 ≥ 45 岁，约 12.3% 的患者诊断时 ≥ 65 岁。⁶

过去几十年间，主要在儿童中，ALL 患者的治愈率和存活率显著提高。⁷改善的主要原因如下：对疾病分子遗传学和发病机制的了解、危险度相适应疗法的引入、新靶向药物的出现以及异基因造血干细胞移植 (HCT) 的应用。SEER 数据库的分析表明，儿童、青少年和青年 (AYA) 患者的生存率提高，5 年总生存率 (OS) 分别为 89% 和 61%。^{7,8}但是，成人患者的存活率仍然很低，约为 20% 至 40%。⁹⁻¹²尽管确切的 OS 百分比会因儿童、AYA 和成人患者的年龄范围而异，但趋势很明显，即 OS 随着年龄的增长而显著下降。^{10,13}一个例外是年龄 <1 岁的婴儿，该年龄组过去 30 年间生存情况无任何改善，6 年 OS 率为 58.2%。¹⁴

AYA ALL 患者的治愈率仍不尽如人意，尽管随着儿童治疗方案的采用，情况有了实质性改善。¹⁵AYA 患者代表了一个独特的人群，因为根据当地的转诊方式和医疗机构实践，他们可能会接受儿童或成人方案治疗。

儿童急性淋巴细胞性白血病多学科专家小组召集会议，制定了 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)，目的是根据当前证据提供有关标准治疗方法的建议。该 NCCN Guidelines® 侧重于危险度评估和危险度分层相适应的疗法；费城染色体 (Ph) 阳性和 Ph 阴性 B 细胞谱系 (B-ALL)、T 细胞谱系 (T-ALL) 和婴儿 ALL 的治疗策略；以及支持治疗注意事项。鉴于 ALL 治疗方案的复杂性以及所需的支持治疗措施，NCCN 儿童 ALL 专家组建议，患者应在拥有 ALL 治疗经验的专业癌症中心接受治疗。

专家组认为，“儿童”一词包括任何年龄 ≤ 18 岁的患者，以及某些 >18 岁的 AYA 患者。对于 AYA 患者，各治疗中心在 ALL 患者主要由儿童还是成人肿瘤科医生治疗方面的实践模式不同。这些指南适用于在儿童肿瘤科接受治疗的 AYA 患者，可能包括年龄高达 30 岁的患者。[NCCN Guidelines for ALL](#) 适用于在成人肿瘤科接受治疗的 AYA 患者。

文献检索标准和指南更新方法

在制定本版儿童急性淋巴细胞白血病 NCCN Guidelines 之前，对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取上版指南更新后发表的儿童急性淋巴细胞白血病的关键文献，使用了以下检索词：急性淋巴细胞白血病和儿科或儿童或婴儿。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。¹⁶



通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；实践指南；荟萃分析；随机对照试验；系统回顾；以及验证研究。

关键 PubMed 文章，以及视作与本指南相关的其他来源的文章（在指南更新期间专家组有所讨论），其数据均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对较低水平证据和专家意见的审核。

已经制定 NCCN 建议，尽可能包括所有性别身份的个人。当引用已发表的研究和来自其他组织的建议时，所用术语（例如，男性、女性）反映了引用的来源。NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览

www.NCCN.org。

诊断

临床表现

ALL 患者会出现与骨髓、淋巴系统和髓外部位（包括中枢神经系统 [CNS] 和睾丸）原始细胞浸润相关的症状。³ 这些症状可能包括疲劳或嗜睡、全身症状（如发热、盗汗、体重减轻）、呼吸困难、头昏眼花、感染以及容易瘀伤或出血。^{4,17} 在儿童中，四肢或关节疼痛可能是唯一主诉。⁴ 约 20% 的患者在体检时发现淋巴结肿大、脾肿大和/或肝肿大。颅神经或 CNS 受累可能导致下颌麻木或面神经麻痹。^{18,19} 胃肠道 (GI) 受累的腹部肿块多提示成熟 B 细胞 ALL（伯基特淋巴瘤）。⁴

诊断 ALL 通常需要骨髓穿刺和活检行血液病理学检查，证明骨髓淋巴母细胞 $\geq 20\%$ 。治疗方案中通常使用骨髓原始细胞大于 25% 来定义白血病。²⁰ 与髓系白血病不同，目前尚未确定诊断 ALL 的原始细胞下限标准。通常，ALL 就诊时原始细胞降低并不常见，因此骨髓原始细胞 $< 20\%$ 时应避免诊断 ALL。²⁰ 此外，无令人信服的证据表明对骨髓原始细胞低于 20% 的患者不加治疗会对结局产生不利影响。²⁰ 若外周血循环中存在大量原始细胞，可用外周血替代骨髓，^{21,22} NCCN 儿童 ALL 专家组建议，一般指南中为循环淋巴母细胞 ≥ 1000 个/微升或淋巴母细胞 $\geq 20\%$ 。

2016 年 WHO 分类将 ALL 和淋巴母细胞淋巴瘤列为同一实体，仅以疾病的主要部位加以区分。^{20,23} 当该疾病局限于肿块病灶，主要累及淋巴结或淋巴结外部位，而很少或几乎不累及血液或骨髓（通常定义为骨髓中淋巴母细胞 $< 20\%$ ）时，符合淋巴母细胞淋巴瘤诊断。^{20,23} 然而，基于形态学、遗传学和免疫表型特征，淋巴母细胞淋巴瘤与 ALL 并无区别。与传统的淋巴瘤疗法相比，淋巴母细胞淋巴瘤患者通常更多受益于 ALL 样方案治疗，^{24,25} 应在拥有淋巴母细胞淋巴瘤经验的中心接受治疗。

血液病理学评估应包括使用 Wright-Giemsa 染色涂片、苏木精和曙红染色芯针穿刺活检及凝块切片对恶性淋巴细胞进行形态学检查；全面流式细胞仪免疫分型（见免疫表型）；通过流式细胞术或分子检测（例如，免疫球蛋白 [Ig] 或 T 细胞受体 [TCR] 基因重排）对白血病克隆进行基线表征，以便后续微小残留病 (MRD) 分析。



免疫表型

ALL 的免疫分型涉及采用流式细胞术确定淋巴细胞存在的细胞表面抗原。根据免疫表型，ALL 可大致分为两类，包括前体 B 细胞 ALL 和 T 细胞 ALL。^{4,26} 在儿童中，B-ALL 约占所有病例的 80%，T-ALL 约占 10% 至 15%。^{23,27,28} 在成人患者中，B-ALL 亚型约占所有病例的 75%，而其余 25% 包含 T-ALL。^{28,29} 在 B 细胞谱系中，细胞表面标志物特征因 B 细胞成熟阶段不同而异，其中包括早期前体 B 细胞（早前 B 细胞）和前 B 细胞。早前 B 细胞 ALL 的特征是存在末端脱氧核苷酸转移酶 (TdT)、表达 CD19/CD22/CD79a 以及不存在 CD10（旧称普通型 ALL 抗原）或表面 Igs。CD10 与 *KMT2A* 重排和预后不良负相关。^{30,31} 前 B 细胞 ALL 的特征为存在细胞质 Igs 并表达 CD10/CD19/CD22/CD79a，因诊断时表达 CD10，以前称为普通型 B-ALL。^{4,20} 尽管大多数研究使用表达 CD20 的原始细胞 ≥ 20%，但 CD20 阳性的定义尚不清楚。^{32,33} 在儿童 B-ALL 中，约 50% 可表达 CD20，与 <1 岁或 >10 岁的患者相比，1 至 10 岁患者的 CD20 表达频率更高。³³ 在某些情况下，*CRLF2* 过表达（经流式细胞仪检测）可能被用作儿童 B-ALL 中 *CRLF2* 基因组突变的替代物，包括 *CRLF2::P2RY8* 和 *IGH::CRLF2*。³⁴

除了 CD1a/CD2/CD5/CD7 的不同表达和 TdT 表达外，T-ALL 通常还存在细胞质 CD3（T 细胞谱系原始细胞）或细胞表面 CD3（成熟 T 细胞）。²³ 旧的 T-ALL 分类是根据抗原表达的胸腺内分期进行的，包括以下标志物：pro-T/T-I，pre-T/T-II，皮质 T/T-III 和髓质 T/T-IV。^{23,35} 大多数之前归为 pro-T 或 pre-T 的病例，现在都符合早期 T 细胞前体 (ETP) ALL 的标准。

²³ETP ALL 代表 T-ALL 的独特生物学亚型，占儿童 T-ALL 的 12%（约占 ALL 的 2%），其特征为：CD1a/CD8 缺失、CD5 弱表达（< 75% 阳性淋巴母细胞），以及至少 25% 的淋巴母细胞存在 1 种或多种髓系或干细胞标志物（CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b 或 CD65）。^{23,36} 最初报告显示结果不良，³⁶⁻³⁸ 但随着现代强化治疗的进展，多个研究小组报告了与非 ETP T-ALL 相似的结果。³⁹⁻⁴¹

与 ALL 相关的血液系统恶性肿瘤包括谱系不明的急性白血病 (ALAL)，例如混合表型急性白血病 (MPAL)。^{42,43} MPAL 包括双谱系白血病，确定了两种不同的淋巴母细胞群体，其中一个满足急性髓细胞白血病 (AML) 标准。双表型 MPAL 定义为淋巴母细胞除表达髓系或单核细胞标志物外，还表达与 B 细胞或 T 细胞 ALL 一致的标志物。⁴² 注意，ALL 可以表达髓系相关标志物（例如 CD13 和 CD33），出现这些标志物并不排除 ALL 诊断，也不意味着与不良预后相关。^{20,23} 初始免疫表型检查应足够全面，以确立白血病相关表型，其中可能包括非谱系抗原表达。这些对于分类很有用，尤其是 MPAL。在 2022 年更新的血淋巴肿瘤 WHO 分类中，ALALs/MPALs 被分为定义性遗传异常和仅基于免疫表型分型定义的异常。⁴³ 细化了谱系分配标准，以突出强度和模式的原则。

遗传学异常和分子亚型

确定特定的重现性遗传学异常对于疾病评估、最佳危险度分层和治疗计划至关重要。具有复发性遗传异常的 B-ALL 亚型包括：超二倍体（51-67 条染色体）；亚二倍体（<44 条染色体）；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*; *ETV6::RUNX1* 样特征; t(1;19)(q23;p13.3), *TCF3::PBX1*; t(5;14)(q31.1;q32.1), *IL3::IGH* 和 t(17;19)(q22;p13.3)[*TCF3::HLF*], 以及其他定义的遗传异常, 包括 *DUX4*、*MEF2D*、*ZNF384* 和 *NUTM1* 的重排; *IG::MYC* 融合; 以及 *PAX5alt* 和 *PAX5 p.P80R*。⁴⁴ 在 2016 年 WHO 分类更新中, B-ALL 分类增加了两个新的临时实体: B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴涉及酪氨酸激酶或细胞因子受体易位 (*BCR::ABL1* 样 ALL 或 Ph 样 ALL),^{45,46} 以及 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴 21 号染色体内部扩增 (*iAMP21*)。^{45,47} T-ALL 中新增两个临时实体: ETP 淋巴母细胞白血病和自然杀伤 (NK) 细胞淋巴母细胞白血病/淋巴瘤。⁴⁵ 在 2022 年 WHO 分类更新期间, 增加了两种新 ALAL 亚型: 具有 *ZNF384* 重排和 *BCL11B* 重排的 MPAL。⁴³

在这些指南中, NCCN 儿童 ALL 专家组描述了通常与 B-ALL 良好或不良结果相关的特征 (见算法中的 *B-ALL* 遗传学危险度分组)。在此讨论中还提供了 T-ALL 相关遗传学特征的简短摘要。

预后良好的风险特征

ALL 儿童中, 最常见的染色体异常为超二倍体 (51–67 条染色体), 见于 25% 的 B-ALL 病例, 而成人 ALL 患者中则为 7%。^{28,48} 由染色体易位 t(12;21) 形成的 *ETV6::RUNX1* 亚型 (也见于 B 细胞谱系内) 也是儿童 ALL (25%) 最常见的亚型, 而成人仅为 2%。^{28,48} 超二倍体和 *ETV6::RUNX1* 亚型均与儿童 ALL 的良好预后相关,⁴⁹ AYA 患者中的发生频率低于年龄较小的儿童。⁴⁸

中等风险特征

几种染色体异常现在被认为是中危疾病的标志,^{50,51} 包括 *MEF2Dr*、*ZNF384r*、*PAX5alt*、*PAX5 P80R* 和 *ETV6::RUNX1* 样, 但需要进一步验证性研究来评估与这些变异相关的风险。

预后不良的风险特征

几种染色体异常是公认的所有年龄段高危疾病预后生物标志物, 包括亚二倍体 (<44 条染色体 [或者定义为低亚二倍体 (32–39 条染色体)、近单倍体 (24–31 条染色体)、或高亚二倍体 (40–43 条染色体)])、*KMT2A* (*MLL*) 易位、t(17;19)/*TCF3::HLF* 融合和 *BCR::ABL1*。^{52,53} 亚二倍体与预后不良相关, 见于 1% 至 2% 的儿童患者。^{54–56} 值得注意的是, 亚二倍体与高频率 *TP53* 改变有关, 在大约 50% 病例中为胚系改变。^{57,58} 此外, 值得注意的是, 需要将由亚二倍体克隆加倍产生的伪装亚二倍体与真正的超二倍体区分开来, 以便进行适当的风险分层和治疗选择。用于寻找杂合性缺失 (LOH) 的单核苷酸多态性 (SNP) 阵列或全基因组测序可以区分真正的超二倍体和伪装的亚二倍体。⁵³

涉及 *KMT2A* 基因的染色体重排旧称人类混合谱系白血病 (*MLL*), 约占儿童 ALL 病例的 5%, 婴儿发生率更高 (约 70% - 80%)。^{59–62} 这些 *KMT2A* 重排, 包括 t(4;11) 易位病例, 与预后不良相关, 尤其是婴儿。^{31,63,64} 易位 t(17;19)(q22;p13) 形成融合基因 *TCF3::HLF*, 定义了一种罕见的儿童 ALL 亚型 (< 1%), 并与预后不良相关。^{65,66} 相反, 另一种易位 t(1;19) 形成融合基因 *TCF3::PBX1*, 见于约 5% 的儿童 ALL 病例, 其预后中等。^{65,67}



B-ALL 伴 *iAMP21* 的特征为 21 号染色体部分扩增，通过使用 *RUNX1* 基因探针进行荧光原位杂交 (FISH) 检测。^{68,69}B-ALL 伴 *iAMP21* 见于约 2% 的 ALL 患儿，采用低强度方案治疗时预后不良。^{68,69}携带 *iAMP21* 的患儿通常年龄较大，中位年龄为 9 岁，血小板计数降低，白细胞计数 (WBC) 降低⁷⁰。

BCR::ABL1- 或 Ph 阳性 ALL 预后较差，在儿童 ALL 中相对较少见 (2%)，成人中这种亚型更为普遍 (25%)。^{28,48}Ph 阳性 ALL 的频率随年龄增长而增加，而年龄较小的 Ph 阳性 ALL 患儿 (1 至 9 岁) 预后要优于该亚型的青少年。^{71,72}

在 B-ALL 中，Ikaros 基因突变 (*IKZF1*) 见于大约 15% 至 20% 的儿科 B-ALL 病例，^{73,74}而 *BCR::ABL1* 阳性情况下的发生率更高，超过 75%。^{73,75}在多项研究中，*IKZF1* 突变与预后不良和复发率更高相关。^{75,76}在没有 *ERG* 缺失的情况下，*IKZF1* 缺失同时伴有 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 或 *PAR1* 的缺失，称为 *IKZF1plus*，以及伴有 22q11.22 缺失的缺失，尤其与儿科 B-ALL 患者预后不良相关。然而，具有 *IKZF1* 变异的 *DUX4* 重排并不意味着预后不良。^{75,77,78}新的数据表明，基因内 *ERG* 缺失与儿童 B-ALL 预后良好相关，这种情况下，*IKZF1* 同时缺失对预后无影响。^{79,80}

BCR::ABL1 样或 Ph 样 ALL 是预后不良的 B-ALL 亚组，约占儿童 ALL 病例的 15%。^{46,81,82}一项研究根据基因表达特征将 ALL 患儿分为不同亚型，估计 *BCR::ABL1* 样 ALL 组的 5 年无病生存率 (DFS) 为 60%。

⁴⁶*BCR::ABL1* 样 ALL 成人患者 5 年无事件生存率 (EFS) (22.5%；95% 置信区间 [CI]，14.9%-29.3%) 显著低于非 *BCR::ABL1* 样 ALL 患者

(49.3%；95% CI，42.8%-56.2%)。⁸³尽管该亚组为 Ph 阴性，但与 Ph 阳性 ALL 亚组的其他遗传学特征相似，包括 *IKZF1* 突变。⁷⁵一项评估 B 细胞前体 ALL 患儿中 *BCR::ABL1* 样蛋白与 *IKZF1* 之间关系的研究表明，40% 的病例同时存在这些突变。⁸⁴存在 *BCR::ABL1* 样特征和 *IKZF1* 缺失提示预后不良，与常规危险因素无关。⁸⁴从基因组方面讲，Ph 样亚型通常与激活酪氨酸激酶通路的基因融合和突变相关，这是转化的常见机制。这些基因融合和突变包括 ABL 基因重排 (即 *ABL1*、*ABL2*、*PDGFRA*、*PDGFRβ*、*FGFR1*)、JAK-STAT 重排和/或突变 (即 *CRLF2*、⁸⁵*EPOR*、*JAK1*、*JAK2*、*JAK3*、*TYK2*、*SH2B3*、*IL7R*) 以及 *FLT3*、*NTRK3*、*LYN* 和 *PTK2B* 基因的其他重排。^{46,86,87}基因组分析研究发现，至少有 80% 的 Ph 样 ALL 病例具有细胞因子受体或激酶激活改变，表明 *ABL* 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 或 JAK 小分子抑制剂有可能显著改善该亚组患者的预后。⁸⁶⁻⁸⁸

与 T-ALL 相关的遗传学异常

T-ALL 的特征为 *NOTCH1* 的激活突变，以及转录因子 *TLX1* (*HOX11*)、*TLX3* (*HOX11L2*)、*LYL1*、*TAL1* 和 *KMT2A* 重排。^{82,89}50% 以上的 T-ALL 病例携带 *NOTCH1* 激活突变，大约 10% 至 15% 的 T-ALL 病例存在 *NOTCH1* 靶向 E3 连接酶 *FBXW7* 突变，导致 *NOTCH1* 激活时间延长。⁹⁰⁻⁹²在 T-ALL 患者中，*NOTCH1* 和 *FBXW7* 突变通常与预后良好和 MRD 水平降低有关。⁹³⁻⁹⁵但是，尚不清楚这些突变是否是结果的独立预测因子，或者是否需要同时无 *RAS* 或 *PTEN* 突变。⁹⁶⁻⁹⁸



NCCN 遗传学表征建议

应使用 G 带中期染色体核型分析（常规细胞遗传学）、间期 FISH 检测和逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测评估是否存在重现性遗传异常。FISH 探针和 RT-PCR 引物应包括能够检出主要重现性遗传异常的探针。RT-PCR 应测定 B-ALL 中 *BCR::BL1* 转录本大小（即 p190 与 p210）。如果样本为 *ETV6::RUNX1* 和 *BCR::ABL1* 阴性，则某些病例应进行 Ph 样 ALL 相关的其他融合基因和突变检测，这可能有助于危险度分层。激活酪氨酸激酶通路并与 Ph 样 ALL 相关的重现性基因融合和突变包括：涉及 *ABL1*、*ABL2*、*CRLF2*、*CSF1R*、*EPOR*、*JAK2* 或 *PDGFRB* 的基因融合（基因融合），以及涉及 *CRLF2*、*FLT3*、*IL7R*、*SH2B3*、*JAK1*、*JAK3* 和 *JAK2* 的突变（与 *CRLF2* 基因融合相结合）。^{87,99} 低密度阵列 (LDA)、¹⁰⁰ 基于二代测序 (NGS) 的分析和多联 RT-PCR 用于检测 Ph 样 ALL 的特征性或隐性重排和突变。其他可能有用的 FISH 探针包括：用于检测超二倍体的 4、10 和 17 号染色体的着丝粒探针；用于检测隐性 t(12;21) 的双色探针套装，也可用于检测 iAMP21（当检测到 *RUNX1* 基因 ≥ 5 个拷贝时）；用于检测位于 9p21.3 的 *CDKN2A* 缺失的探针；用于检测隐性 t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32) *IGH::CRLF2* 重排的探针和用于检测 *JAK2* 重排的探针。¹⁰¹ 在非整倍体或核型检查失败情况下，其他评估可能包括微阵列比较基因组杂交 (aCGH)。

检查

ALL 的初始检查应包括全面的病史和体格检查，以及实验室和影像学检查（如适用）。实验室检查应包括全血细胞计数 (CBC)，包括血小板和分类

计数、血液生化特征、肝功能试验和弥散性血管内凝血检测（包括 D-二聚体、纤维蛋白原、凝血酶原时间和部分凝血活酶时间测定）。血液生化检查组合应包括肿瘤溶解综合征 (TLS) 组合（包括血清乳酸脱氢酶 [LDH]、尿酸、钾、磷酸盐和钙测定）。有生育潜力的患者应进行妊娠试验，有睾丸的患者均应接受睾丸受累评估，包括阴囊超声检查；睾丸受累在 ALL 中很少见（男性 1%–2%），但 T-ALL 中比 B-ALL 稍多见。应为所有患者提供生育咨询和/或生育力保存选择。

对于诊断时存在主要神经系统症状或体征的患者，还应进行适当的影像学检查，以发现脑膜疾病、绿色瘤或 CNS 出血。如果观察到神经系统症状，建议行头部 CT/MRI 加增强扫描。建议行胸部 X 线检以排除纵隔肿块。如果怀疑淋巴瘤母细胞淋巴瘤，建议行全身 PET/CT 扫描。行腰椎穿刺评估 CNS 受累情况，腰椎穿刺时机与治疗方案一致。儿童方案通常包括在诊断性检查时行腰椎穿刺和预防性鞘内 (IT) 化疗。NCCN 儿童 ALL 专家组建议，应在计划首次腰椎穿刺时进行首次 IT 治疗，除非有症状提示应提前进行（见 *NCCN 髓外受累的评估与治疗建议*）。

应酌情对所有患者的机会感染情况进行评估。此外，由于蒽环类药物是几乎所有治疗方案的基础，因此应考虑对所有患者进行超声心动图或心脏扫描。对于既往有心脏病史、蒽环类药物暴露或提示心脏功能障碍临床症状的患者，心脏功能评估尤为重要。为了适当调整所选择的化疗药物剂量（包括硫嘌呤）并最大程度减少治疗期间的不良反应，应考虑进行嘌呤甲基转移酶 (*TPMT*) 和核苷二磷酸连接的 X 型部分基序 (nudix 水解酶 15, *NUDT15*)



的药物基因组学检测。有关基于 *TPMT* 和 *NUDT15* 表型的硫嘌呤给药指南，见算法中的药物基因组学。

检查过程中，重要的是要考虑所有 ALL 易感综合征的可能影响。与 ALL 风险相关的胚系突变报道越来越多。¹⁰² 重要的是，唐氏综合征患儿发生 ALL 的风险升高。¹⁰³ 对于非唐氏综合征相关的 ALL，大多数患者无明确的白血病易感综合征。一个例外是低二倍体 ALL，其中胚系 *TP53* 突变很常见，应考虑进行检测。已报告了与 ALL 风险有关的其他胚系突变，特别是 *PAX5*、*ETV6* 和 *IKZF1*。¹⁰² 尽管已经报道了新发突变，但完整家族史可以帮助识别癌症易感综合征的风险。对于可能患有癌症易感综合征的患者，应考虑癌症风险评估和咨询的原则（参见 NCCN Guidelines：[遗传/家族性高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#)）。

应该注意的是，指南中所包含的建议是对检查的最低要求，可能需要根据临床症状进行其他评估或检测。为了将来的研究目的，应考虑采购细胞（根据机构惯例或政策）。

预后因素和危险度分层

各种疾病相关因素和患者特异性因素可能对 ALL 患者具有预后意义。特别是，已确定患者年龄、白细胞计数、免疫表型/细胞遗传学/遗传学亚型、存在 CNS 疾病以及对治疗的反应是确定儿童和成人 ALL 危险度和评估预后的重要因素。

最初，有关儿童期 ALL 的风险评估主要由各机构单独确定，这使得数据的解释变得复杂。但是，儿童肿瘤组 (POG) 和儿童癌症组 (CCG) 于 1993 年建立了一套通用的危险度标准。¹⁰⁴ 该系统指定了两个危险度分组：标危组和高危组。1 至 <10 岁、WBC 计数低于 50×10^9 细胞/L 的患者为标危组，而所有其他 ALL 患者，包括 T-ALL（不论年龄或 WBC 计数）均被视为高危。⁵⁶

不同协作组将临床、生物学和疗效变量相结合，根据结果将患者分为不同危险度组。^{56,101,105} 一些协作组将患者细分为五种或更多不同的危险度分组，并用于调整治疗。对于 B-ALL，已发现具有以下任何特征的患者为高危或极高危疾病：*t(9;22)* 染色体易位（即 Ph 阳性 ALL）和/或 *BCR::ABL1* 融合基因；亚二倍体（< 44 条染色体）；¹⁰⁶*BCR::ABL1* 样或 Ph 样 ALL；⁸⁶*iAMP21*；^{68,107}<1 岁患儿伴 *KMT2A* 基因重排，^{60,107} 或无法通过诱导治疗达到缓解。⁵⁶ 相反，针对较低危标准进行了细化，包括超二倍体，尤其是同时存在 4、10 和 17 号染色体三体^{56,108} 以及 *t(12;21)* 染色体易位（*ETV6::RUNX1* 亚型）的患者。¹⁰⁹ 是否存在髓外疾病以及对治疗的早期反应（如 MRD）也可改变危险度分层。

T-ALL 的危险度分层一直是个难题，因为除 MRD 检测外，用于对 B-ALL 进行危险度分类的临床变量（包括年龄和 WBC 计数）在 T-ALL 中并非独立预后因素。⁴⁰ 尽管根据研究机构不同，T-ALL 经常被归类为高危，但新的治疗选择已使这些患者的生存期得到改善。^{39,40,110,111} 此外，基因突变的确定和靶向疗法的使用可能会改变 T-ALL 的治疗方式，并最终改变这些患者的危险度评估方式。



此后，POG 和 CCG 合并组建了儿童肿瘤学组 (COG)，随后的危险度评估产生更多危险因素，以进一步完善治疗方法。¹⁰⁷ 美国其他组织还制定了危险度分层治疗方法标准，包括 St. Jude 联盟和¹¹²⁻¹¹⁴ Dana-Farber 癌症研究所 (DFCI) ALL 联盟。^{105,115,116} 这些协作组的初始危险度分层结合了 NCI 标准，将患者分为低危、标危、高危或极高危疾病（见算法中的危险度分层定义、初始危险组分层）。诱导缓解治疗后，每个组均应用其他危险度分层标准（见算法中的危险度分层定义、诱导治疗后危险组分层）。Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 集团根据多种因素对危险度进行了分类，包括 MRD、泼尼松疗效不佳、*MLL/AF4* 证据和亚二倍体。^{117,118}

COG 方法

在 COG 方法中，最初将 B-ALL 患者分为标危疾病（即 1 至 < 10 岁且 WBC 计数小于 50×10^9 细胞/L）或高危疾病 [即 ≥ 10 岁和/或 WBC 计数 $> 50 \times 10^9$ 细胞/L、CNS-3/睾丸疾病、t(9;22) 染色体易位（即 Ph 阳性 ALL 和/或存在 *BCR::ABL1* 融合蛋白，并已接受类固醇预处理）]。¹⁰⁷ 诱导治疗后，用于确定危险度的关键指标为 MRD，¹⁰⁷ 在初始标危或高危分类中将患者分为低危、标危或高危疾病。诱导治疗结束时 (EOI) MRD 阈值由 $\geq 0.1\%$ 降至 $\geq 0.01\%$ ，第 8 天（而非第 8 天/第 15 天评估骨髓穿刺液细胞形态）对外周血 MRD 进行评估。¹⁰⁷ 对于在 EOI 时未达到缓解的患者，COG 方法中 T-ALL 的危险度分层主要取决于诱导治疗第 29 天和巩固期结束 (EOC) 时的髓外疾病和 MRD 状态。⁴⁰ 对于需要进行 EOC MRD 评估的患者，中危和极高危之间的阈值 $\geq 0.1\%$ 。⁴⁰

St. Jude 联盟方法

在 St. Jude 联盟方法中，如果 ALL 患者具有以下特征，则初始分类为低危疾病：B-ALL 患者，DNA 指数 ≥ 1.16 且具有 *ETV6::RUNX1* 融合蛋白；或年龄在 1 - 9.9 岁且 WBC 计数低于 50×10^9 细胞/L；或无标危特征。具有标危特征的患者包括：B-ALL 患者，年龄 ≥ 10 岁或 WBC 计数 $\geq 50 \times 10^9$ 细胞/L（不包括 DNA 指数 ≥ 1.16 或存在 *ETV6::RUNX1* 融合蛋白）；B-ALL 患者，CNS-3 状态、明显睾丸白血病或预后不良遗传学特征（包括 *BCR::ABL1* 融合/t(9;22)、*TCF3::PBX1* 融合/t(1;19)、*KMT2A* 重排、亚二倍体、*iAMP21* 或 *MEF2D* 融合；或者 T-ALL 患者。¹¹⁴ 诱导治疗后，同样的标准仍然适用于低危和标危组，此外，后者根据 MRD（诱导缓解第 15 天 MRD $\geq 1\%$ ，或 EOI 时 MRD $\geq 0.01\%$ ）估计早期疗效较差。如果可检出 MRD（EOI 时 $\geq 1\%$ 或早期强化治疗时 MRD $\geq 0.1\%$ 并持续升高）和/或持续存在，则将患者归为诱导治疗后高危疾病。

DFCI ALL 联盟方法

DFCI ALL 联盟方法中，在初始诱导 IA 第 10 天，基于 FISH、染色体核型和靶向融合 NGS 检查组结果，将 ALL 患者分为不同危险组。¹¹⁹ 初始分组包括：标危（即 1 至 < 15 岁，白细胞计数 $< 50 \times 10^9$ 细胞/L，无高危或极高危的预后不良生物学特征）；高危（即表达 *BCR::ABL1* 和 *iAMP21* 的疾病，或 T-ALL 患者）；或极高危 [即具有以下特征的 B-ALL：*IKZF1* 缺失、*KMT2A* 重排、低亚二倍体或近单倍体或 *TCF3::HLF*/t(17;19)]。¹⁰⁵ 诱导治疗后，患者分类为：低危，如果患者初始为标危，且 EOI 时 MRD 较低 (< 10



4)；或标危，如果患者初始高危且 EOI 时 MRD 较低。此外，EOI 时高 MRD 和持续 MRD 是高危和极高危的特征。

对于在成人科接受治疗的 AYA 患者，见 [NCCN Guidelines for ALL](#) 以获取更多危险度分层建议。

治疗注意事项：阶段与药物

ALL 的治疗方法代表了癌症治疗中最复杂、最密集的程序之一。尽管儿童、AYA 和成年患者以及 ALL 不同亚型之间，具体治疗方案和药物选择、给药计划和治疗持续时间有所不同，但基本治疗原则是相似的。通常，治疗阶段可大致分为诱导、巩固和维持阶段。ALL 的所有治疗方案包括 CNS 预防和/或治疗。部分治疗计划可能涉及靶向药物和 HCT。

诱导治疗

诱导缓解是化疗的第一步，其目的是清除骨髓中尽可能多的白血病细胞，从而减轻肿瘤负荷。²⁷ 诱导方案通常以下列药物为基础：长春新碱、皮质类固醇（例如泼尼松、地塞米松）、和培门冬酶（或以前的左旋门冬酰胺酶）的组合，加或不加蒽环类药物（例如柔红霉素、多柔比星）。^{26,27,112,120}

BFM/COG 方案主要基于 4 药诱导方案，包括长春新碱、蒽环类药物、皮质类固醇和培门冬酶（或以前的左旋门冬酰胺酶）的组合。^{118,121-124} 在 COG 中，归类为 NCI 标危疾病的患者接受不包括蒽环类药物的 3 药诱导治疗。癌症和白血病 B 组 (CALGB) 的一些研究在 AYA 和成年患者中采用了 5 药治疗方案，在上述 4 药组合中添加了环磷酰胺。¹²⁵

随机研究对地塞米松和泼尼松作为 ALL 儿童诱导治疗一部分进行了比较，结果表明，与泼尼松相比，地塞米松显著降低 CNS 复发风险并使 EFS 结果改善。^{126,127} 地塞米松治疗中观察到的优势可能部分归因于地塞米松对 CNS 的渗透性增加。¹²⁸ 尽管据报道地塞米松与泼尼松相比，可显著降低 CNS 复发风险并提高 EFS 率，但地塞米松具有明显毒性，包括骨坏死和感染，^{129,130} 在 AIEOP-BFM ALL 2000 研究中，除泼尼松反应良好的 T-ALL 患者亚组外，尚无定论显示 OS 优势。¹²⁹

存在几种不同的天冬酰胺酶清除剂，包括培戈卡门冬酶、培门冬酶和菊欧文氏菌（重组）天冬酰胺酶 (ERW-rywn)。与天然的大肠杆菌产生的左旋门冬酰胺酶相比，培门冬酶的半衰期更长，而免疫原性降低。^{27,131} 培戈卡门冬酶是一种新型的天冬酰胺酶制剂，具有不同的连接分子，与培门冬酶相比，可增强其水解稳定性并延长其半衰期。¹³² ERW-rywn 通常用于对培戈卡门冬酶或培门冬酶发生过敏反应的患者，给药方案更频繁。¹³³ 对于 ERW-rywn，一项 2/3 期研究¹³⁴ 支持新的肌肉给药方案，即基于正风险获益比，周一/周三 25 mg/m²，周五 50 mg/m²。此外，大肠杆菌衍生的 L-门冬酰胺酶目前在美国无法获取，且已被制造商停产。

巩固治疗

诱导后巩固治疗旨在清除诱导治疗后可能残留的任何白血病细胞，以进一步清除残留疾病。巩固治疗阶段是受危险度分层影响最大的治疗阶段，因此低危疾病患者接受的强化治疗强度较低，而高危疾病患者接受的强化治疗强度较高。诱导缓解阶段之后（但在长期维持治疗之前）的治疗也可称为强化治疗。不同研究和患者人群中，巩固治疗方案的药物组合与治疗持续时间相差



很大，但可以包括与诱导治疗阶段相似的药物组合。大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX)、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤 (6-MP)、环磷酰胺、硫鸟嘌呤、长春新碱、皮质类固醇、和培门冬酶（或以前的左旋门冬酰胺酶）经常联合用于巩固/强化治疗方案。^{27,112,120,123,124} 此阶段的治疗可能包括 4 至 6 个周期治疗，某些情况下可能会持续长达 8 个月。¹¹²

维持治疗

延长维持或继续治疗的目的是防止诱导缓解和巩固治疗后疾病复发。大多数维持方案以每天 6-MP 和每周甲氨蝶呤 (MTX) 为基础，通常定期加用长春新碱和皮质类固醇，持续 2 至 3 年。^{27,112,120} 影响 6-MP 生物利用度的因素会显著影响患者的治疗。患者之间口服 6-MP 的药物和代谢物浓度可能大不相同。^{135,136} 此外，年龄、性别和遗传多态性也会影响生物利用度。¹³⁷⁻¹³⁹ 维持治疗的效果取决于 6-MP 代谢为抗代谢化疗药物 6-巯鸟嘌呤核苷酸 (6-TG) 的能力；但其他通路也可与 6-MP 竞争，从而减少活性代谢产物的产生。代谢 6-MP 的四种酶是黄嘌呤氧化酶 (XO)、次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶 (HPRT)、TPMT 和 NUDT15。5% 至 10% 的人群存在 *TPMT* 基因位点的杂合突变，已表明其具有中等酶活性。¹⁴⁰⁻¹⁴² *NUDT15* 缺乏症在东亚裔患者和西班牙裔患者中更为普遍，也与 6-MP 不耐受有关。¹⁴³ 因此，建议确定患者 *TPMT* 和 *NUDT15* 基因型以调整 6-MP 剂量，尤其是在标准剂量下发生骨髓抑制的患者。¹⁴³ 有关基于 *TPMT* 和 *NUDT15* 表型的硫嘌呤给药指南，见算法中的药物基因组学。

不依从也会导致治疗不足，尤其是在 AYA 人群中。对于无血细胞减少症的患者应解决依从性问题。如果维持治疗期间 6-MP 给药剂量增加，但未观察

到血细胞计数下降，则可能提示不依从。¹⁴⁴ 6-MP 代谢物定量非常有助于确定骨髓抑制是由于不依从还是代谢过度。临床医生还可以详细了解病史并进行药丸计数，以确认依从性。

髓外疾病的预防和治疗

CNS 预防和/或治疗的目的是清除由于血脑屏障而无法通过全身化疗轻易到达的部位的白血病细胞，从而预防 CNS 疾病或复发。CNS 导向的治疗可包括 IT 治疗（即 IT MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇给药）、颅脑放疗和/或全身化疗（例如地塞米松、大剂量甲氨蝶呤、中/大剂量阿糖胞苷、培门冬酶 [或以前的左旋门冬酰胺酶]）。^{27,112,120,128,145} 从诱导、巩固到治疗的维持阶段，在 ALL 治疗的整个过程中，通常对所有患者进行 CNS 预防。诊断时存在睾丸疾病且 EOI 时未缓解的患者可能会接受睾丸放疗。

造血干细胞移植

已证明异基因 HCT 可使具有某些高危特征和/或持续性疾病证据的儿童 ALL 患者临床结局改善。^{112,146,147} 此外，无论干细胞来源如何（配型相关、配型无关、脐带血或单倍体供体），存活率似乎均具有可比性。¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ 含全身照射 (TBI) 和不含 TBI 的方案均已用于儿童和年轻成人 ALL 患者的 HCT。随机对照试验表明，对于 ALL 患儿，TBI 优于不含 TBI 的方案。目前正在研究不含 TBI 的方案。异基因 HCT 对婴儿 ALL 的益处尚存争议，尽管一些研究表明，其对 *KMT2A* 重排和其他预后不良危险因素的高危疾病患儿有用。^{112,152,153} 如整个讨论过程中 HCT 部分所述，根据数据，考虑某些患者在首次缓解 (CR1) 期间行 HCT 是合理的。



靶向药物

血液恶性肿瘤靶向治疗的出现，包括使用 TKI 治疗 Ph 阳性疾病，代表着 ALL 治疗的重要进展。¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ 临床医生应认识到 TKI 之间存在与胃肠道吸收有关的差异。此外，组胺 2 拮抗剂或质子泵抑制剂 (PPI) 可能会影响某些 TKI 的生物利用度。正在携带 *CRLF2* 和 *JAK* 变异的 Ph 样 ALL 病例中探索 Janus 激酶抑制剂的效果。¹⁵⁹ 嘌呤核苷类似物奈拉滨已获准用于治疗复发或难治性 (R/R) T-ALL 或淋巴母细胞淋巴瘤。¹⁶⁰ 针对表面抗原 (如 CD19、CD20、CD22 和 CD52) 的单克隆抗体以非偶联形式 (如利妥昔单抗、依帕珠单抗)、与免疫毒素或化疗药偶联 (moxetumomab、奥英妥珠单抗 [InO])，或以双特异性抗体 (blinatumomab) 形式使用。^{112,161-163} 已证明靶向 CD19 的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞可使 R/R B-ALL 儿童和 AYA 患者达到持久缓解。¹⁶⁴ 总体而言，在初始 ALL 治疗过程中和 R/R 疾病情况下，可将这些药物作为一线诱导、巩固和/或维持方案的一部分。

治疗注意事项：AYA 患者

过去，根据转诊方式和机构不同，AYA 患者可接受儿童或成人 ALL 方案治疗。美国和欧洲的一些回顾性研究表明，与接受成人 ALL 方案治疗的同龄患者相比，接受儿童方案治疗的 AYA 患者 (15 - 21 岁) 在 EFS 方面有显著改善。^{15,120} 成人和儿童治疗方案的比较表明，成人接受了较低剂量的非骨髓抑制性化疗和强度较低的 IT 化疗。^{165,166} 与儿童治疗方案相比，成人治疗方案还需要更多使用异基因 HCT，但是尚未充分研究 HCT 对 AYA 人群的益处，现有数据结果存在矛盾之处。¹⁶⁷⁻¹⁷¹ 但是，这是成人和儿童患者治

疗方式之间的显著不同之处，也有可能是 AYA 患者治疗的变量。因此，初始治疗方案的选择可能会对 AYA 患者的整体临床结局产生深远影响。

尽管接受儿童方案治疗的 AYA 患者结局较成人方案治疗者有所改善，但研究表明，AYA 组患者的结局仍较 <10 岁儿童差。¹⁷² 这可能归因于基于生物学和社会差异的因素。与儿童人群相比，AYA 患者预后良好染色体异常或细胞遗传学异常的发生率较低，如超二倍体或 *ETV6::RUNX1*；¹⁷³ 而预后不良细胞遗传学异常的发生率较高，包括 Ph 阳性 ALL、亚二倍体和复杂核型；¹⁷⁴ ETP-ALL 的发生率也更高。^{36,175} 此外，儿童人群中，有积极预后意义的 *ETV6::RUNX1* 突变和超二倍体较多见，表明其获益随年龄增长而下降。¹⁷³

AYA 人群的治疗效果也与儿童人群有所不同。体外研究表明，与 <10 岁儿童的细胞相比，>10 岁儿童的 ALL 细胞对化疗更耐药。¹⁷⁶ COG AALL 0232 研究报告，与年轻患者 (1-15 岁) 相比，16 至 30 岁的 AYA 患者对诱导治疗的初始反应存在延迟。¹⁷⁷ 与年轻队列相比，16 至 30 岁队列中诱导治疗结束时 MRD 阴性的患者数量显著降低 (59% 对 74%； $P < 0.0001$)，诱导治疗第 15 天实现 M1 骨髓的患者也更少 (分别为 67% 和 80%； $P = 0.0015$)。除了生物学差异外，AYA 患者治疗的社会因素也很重要。研究表明，参加临床试验可以改善患者预后；¹⁷⁸ 但是，仅 2% 的 AYA 患者参加了临床试验，而儿童患者有 60% 参加。¹⁷⁹ 与 AYA 患者相比，儿童患者对治疗方案依从性更高，¹⁸⁰ 这可能是由于父母对治疗的监督程度更高以及健康保险范围更广。¹⁸¹



治疗注意事项：易感群体

婴儿（年龄 <12 个月）占儿童 ALL 病例的 2% 至 5%，由于对治疗缺乏缓解和治疗相关并发症，属于高危 ALL 组。^{27,182}这部分是由于早期骨髓、CNS 和髓外复发的高发生率所致。¹⁸³ALL 婴儿不良预后特征的发生率也增加，包括初始 WBC 计数较高、巨大器官肿大、血小板减少症、诊断时 CNS 白血病或 11q23 染色体带 *KMT2A* 基因重排，这是婴儿 ALL 病例最常见的分子遗传重排。^{27,183,184}

21 三体综合征（唐氏综合征）儿童罹患 ALL 的风险增加，机制尚不清楚。^{27,103,185}唐氏综合征 ALL 患儿具有独特的特征，包括 <1 岁以下无 ALL 患儿；预后良好和不良的细胞遗传学发生率较低；对 MTX 敏感性增加；对感染的易感性增加。¹⁸⁵一些报告已确定唐氏综合征 ALL 患儿经常表达 *CRLF2*，该基因与 *JAK2* 突变相关。^{186,187}过去，唐氏综合征 ALL 患儿的结局较非唐氏综合征相关 ALL 差。¹⁸⁸这些差异可能是由于医师对方案指南的依从性较差，¹⁸⁹以及患者对治疗相关毒性和感染的敏感性增加所致。目前数据表明，在生物学定义的亚组中，唐氏综合征 ALL 患儿的结局与非唐氏综合征相关 ALL 病例相当。^{185,190}对于唐氏综合征 ALL 婴幼儿，必须使用已在这些患者人群中证明安全性的方案，并采用积极和个体化的支持治疗措施（见算法中易感人群的特殊注意事项）。

微小残留病变

ALL 中的 MRD 是指存在白血病细胞但低于常规形态学方法的检测阈值。儿童 ALL 大量研究已证实诱导治疗后（和/或巩固治疗后）MRD 测定在预测疾病复发可能性方面对预后的重要意义。^{41,191-199}

MRD 定量最常用的方法包括多参数流式细胞术（如 6 色或更高）以检测白血病相关免疫表型、PCR 测定以检测融合基因（例如 *BCR::ABL1*）和免疫球蛋白克隆重排和/或 TCR 基因。²⁰⁰⁻²⁰⁷新的多重 PCR 和 NGS 是 MRD 检测的新方法。

目前的多参数流式细胞术方法或 PCR 方法检测白血病细胞的最佳/最大敏感性阈值为至少 10^{-4} (0.01%) 骨髓单个核细胞 (MNC)，而 NGS 方法检测白血病细胞的最佳/最大敏感性阈值为 10^{-6} (0.0001%) 骨髓 MNC。

^{201,203,205,206,208,209}在疾病负荷 10^{-4} (> 0.01%) 时，这些方法之间定量 MRD 的一致性通常很高，但是 NGS 检测 MRD 的阈值较低。^{202,204,206,210-212}两种方法相结合或串联使用可对所有患者进行 MRD 监测，从而避免了假阴性结果可能。^{203,210,213}但是，这种做法可能会导致费用增加，而对治疗方法的改良却无明确指导作用。

已证明治疗期间较早时间点（例如，治疗期间或 EOI 时）进行 MRD 评估对 ALL 患儿的预后有高度意义。在 COG 进行的一项研究中，通过流式细胞术，测定 B-ALL 患儿诱导治疗第 8 天外周血、诱导治疗结束时（第 29 天）和巩固治疗结束时骨髓 MRD，探讨其对预后的影响 ($n = 2143$)。¹⁹³在所有危险度组（NCI 标危和高危）中，第 8 天血液 MRD 和第 29 天骨髓 MRD



存在与 EFS 缩短有关。¹⁹³此外，诱导治疗结束时 MRD 可预测早期复发（3 年内）和晚期复发。MRD 阴性组与 MRD 阳性组 ($> 0.01\%$) 的早期无复发生存率 (RFS) 分别为 6.8% 和 28% ($P < 0.001$)。此外，MRD 阴性组和 MRD 阳性组的晚期 RFS 发生率分别为 4.6% 和 24% ($P < .001$)。¹⁹³在 St. Jude 儿童研究医院一项 ALL 患儿全程治疗研究 ($n = 158$) 中，EOI 时 MRD 可检出（流式细胞仪最佳敏感度水平为 1×10^{-4} ）的患者，其 3 年累积复发率明显高于实现 MRD 阴性的患者 (33% vs. 7.5%; $P < .001$)。²¹⁴后续研究证实了这些结果。²¹⁵在另一项儿童 ALL 患者全程治疗研究中，近 50% 的患者在诱导治疗第 19 天（诱导开始后约 2 - 3 周）之前达到 MRD 清除（流式细胞术 MRD $< 1 \times 10^{-4}$ ）；治疗第 19 天 MRD 阳性患者 5 年累积复发率显著高于 MRD 未检出的患者 (33% vs. 6%; $P < .001$)。²¹⁶

在 COG AALL 0232 试验中，MRD 也成为有意义的预后因素。该试验中，将 ALL 患儿 ($n = 2479$ 可评估) 以 2×2 因子设计随机分组，间期维持 (IM) 期间接受 HD-MTX 或 Capizzi 剂量递增 MTX (C-MTX)，或在诱导期间接受泼尼松或地塞米松。²¹⁷通过 6 色流式细胞仪评估 MRD，诱导治疗结束时 MRD $< 0.01\%$ 的患者，其 5 年 EFS 为 $87\% \pm 1\%$ ，而诱导治疗结束时 MRD 范围为 0.01% 至 0.1% 的患者，其 5 年 EFS 为 $74\% \pm 4\%$ 。²¹⁷EOC 时 MRD 由阳性转为 MRD 阴性状态的患者，其 5 年 DFS 率优于巩固治疗结束时 MRD $\geq 0.01\%$ 的患者（分别为 $79\% \pm 5\%$ 和 $39 \pm 7\%$ ）。²¹⁷尽管 HD-MTX 优于 C-MTX，但两组中 MRD 均有预后意义。²¹⁷

AIEOP-BFM ALL 2000 研究中，根据两个时间点（第 33 和 78 天）的 MRD 状态（PCR 最佳敏感性水平 $\leq 0.01\%$ ），对 Ph 阴性 B-ALL ($n =$

3184，可评估) 患儿进行了危险度分层，用于指导诱导后治疗。¹⁹⁴如果患儿在第 33 天和第 78 天均达到 MRD 阴性 ($\leq 0.01\%$)，则将其视为处于标危；如果在第 33 天和第 78 天其中一次（另一个时间点为 MRD 阴性）或两次 MRD $> 0.01\%$ （但 $< 0.1\%$ ），则将其视为中危；如果第 78 天 MRD $\geq 0.1\%$ ，则视为高危。标危 ($n = 1348$)、中危 ($n = 1647$)、高危 ($n = 189$) 患者 5 年 EFS 率分别为 92%、78% 和 50%，组间存在统计学显著差异 ($P < .001$)；5 年 OS 率分别为 98%、93% 和 60%。重要的是，在这项研究中，MRD 仍然是总人群复发的重要、独立的预后因素。¹⁹⁴UK ALL 试验的数据还表明，可根据 EOI 时 MRD 调整儿童和年轻成人 ALL 患者的治疗强度。^{218,219}

COG AALL 0434 试验中，T-ALL ($n = 1144$) 患儿接受标准 4 药诱导方案，随后在第 29 天根据疗效进行危险度分层，中危和高危疾病患儿在巩固、延迟强化 (DI) 和维持期间随机接受（或不接受）奈拉滨。⁴¹所有患者也被随机分组，在 IM 期间接受 C-MTX 或 HD-MTX。⁴¹研究入组时，通过流式细胞术将患者分为 ETP、近 ETP 或非 ETP，危险度分组包括流式细胞术评估 MRD，采用以下标准：低危 $< 0.1\%$ ；中危 $< 1\%$ ；高危 $> 1\%$ 。⁴¹第 29 天 MRD $> 0.01\%$ 与总队列和非 ETP 组 EFS 和 OS 率显著降低有关。

⁴¹AIEOP-BFM ALL 2000 研究还使用类似的标危、中危和高危等危险度分层措施（如前所述），探讨了 MRD 对 T-ALL 患儿 ($n = 464$) 的预后价值。¹⁹⁷处于标危 ($n = 75$)、中危 ($n = 292$)、高危 ($n = 97$) 患者的 7 年 EFS 率分别为 91.1%、80.6% 和 49.8%，组间存在统计学显著差异 ($P < .001$)。¹⁹⁷第 33 天（时间点 1 [TP1]）MRD 阴性是最有利的预后因素，而第 78 天



(TP2) MRD > 0.1% 是复发的最重要预测因素，¹⁹⁷ 凸显了晚期 MRD 评估对 T-ALL 患儿预后的重要性。

为探讨遗传学异常与 MRD 评估相结合的影响，对 UK ALL 2003 试验中治疗的儿童 ALL 队列样本 (n = 3113) 进行了分析。²²⁰ 通过 Ig/TCR 重排 PCR 分析，EOI 时对 86% 的患者 (n = 2678) 进行了 MRD 检测。同时，根据免疫表型、细胞遗传学和 FISH 将患者分为不同的遗传学亚型。²²⁰ 具有良好风险细胞遗传学 (*ETV6::RUNX1*、高二倍体 [51 - 65 条染色体]) 疾病的患者疾病清除最快，而具有高危遗传学 (*KMT2A* 融合、近单倍体、亚二倍体 [< 40 条染色体]、*iAMP21*、*TCF3::HLF*) 疾病和 T-ALL 的患者缓解速度较慢。²²⁰ 另一项研究探讨了 MRD 在接受 Interfant-06 方案治疗的 *KMT2A* 重排 ALL 婴儿中的价值，发现 EOI 和 EOC MRD 水平可预测预后。对于阴性、中等和高 EOI MRD 水平的婴儿，6 年 DFS 率分别为 60.2%、45% 和 33.8% ($P = 0.0039$)。EOC 时 MRD 阳性预示了不良预后。对于阴性、中等和高 EOI MRD 水平的婴儿，6 年 DFS 率分别为 68.2%、40.1% 和 11.9% ($P < 0.0001$)。

基于 MRD 分层，也可能提示哪些患者应该接受异基因 HCT，哪些应接受持续化疗。在 BFM 组 ALL 复发研究 (ALL -REZ BFM) 2002 中，基于 MRD 临界水平 10^{-3} ，将中度复发风险的患儿 (基于 MRD) 进行了分层。²²² MRD $\geq 10^{-3}$ 的患者被分配接受 HCT (n = 99)。该组中，83% 患儿有供体并接受了 HCT，而无合适供体的 17% 患儿接受了化疗。接受 HCT 患者的 EFS ($64\% \pm 5\%$) 高于仍接受化疗的患者 ($24\% \pm 10\%$)。要求 MRD 水平低 ($< 10^{-3}$) 的患者 (n = 109) 继续接受化疗。该队列中，83 例患者接受单纯

化疗或放疗，22 例患者接受了异基因 HCT。两组之间 EFS 无显著差异 ($66\% \pm 6\%$ vs. $80\% \pm 9\%$; $P = .45$)。结果表明，MRD 有助于将中等复发风险的患者进一步分层以接受适当的治疗方案。值得注意的是，该研究承认 MRD 临界值取决于治疗方案，不一定适用于其他方案。ALL R3 试验使用较低的 MRD 最佳阈值 (10^{-4}) 对 HCT 患者进行分层，这可能反映了所用诱导治疗方案的强度。²²³ 因此，MRD 水平可能会影响治疗决策，但必须根据每个方案仔细评估该预后因素的应用。

接受全程 ALL 强化治疗的儿童约有 20% 会出现疾病复发。²²⁴ MRD 评估可能在复发性疾病的管理中发挥预后作用。²²⁵⁻²²⁷ 数项研究表明，诱导治疗期间 (如治疗开始后第 15 天) 尽早评估 MRD 可以高度预测 ALL 患儿后续复发情况。^{228,229} 这增加了根据早期 MRD 检测结果确定可能因早期强化治疗或调整治疗方案获益的高危患者的可能性，或允许对复发风险较低患者进行低强度治疗的可能性。尽管长期治疗过程中可能需要行连续 MRD 检测以监测白血病细胞动力学，但仍需要进行大量试验来解决这些可能性。

NCCN 对 MRD 评估的建议

总体而言，研究证明了 MRD 对评估 ALL 患者复发风险具有较高的预后价值，以及 MRD 监测对确定可能受益于进一步强化治疗或替代治疗策略的患者亚组的作用。^{41,191,194-198,217} MRD 评估的理想标本是初始抽吸或早期抽吸的骨髓液。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。目前的流式细胞术方法或 PCR 方法检测白血病细胞的最佳敏感性阈值为至少 1×10^{-4} (0.01%) 骨髓 (MNC)，^{201,203,208,209} 而 NGS 方法检测白血病细胞的最佳/最大敏感性阈值为 10^{-6} ($< 0.0001\%$) 骨



髓 MNC。^{201,203,205,206,208,209} 应获得表征白血病克隆的基线样本，以促进对未来 MRD 评估的解释。

骨髓增生不良可能影响 MRD 的定量检测，有些方案要求在血细胞计数恢复正常后再送检 MRD 样本。因此，如果在增生不良期间送检 MRD 样本分析，则在细胞计数恢复后可能需要进行后续 MRD 评估。此外，接受过免疫疗法或 HCT 治疗可能会影响基于流式细胞仪的 MRD 结果解释，因此应由拥有此经验的实验室进行评估。

MRD 评估时机取决于所使用的 ALL 治疗方案，可能在初始诱导治疗期间或结束之后进行。因此，建议在诱导治疗完成时（初治或复发治疗）检测。

MRD 评估的其他时间点应以所用治疗方案或计划为指导。^{208,209} 在分子复发或持续低水平疾病负担的患者中，连续监测频率可能会增加。通常，EOI 时 MRD 阳性预示复发率较高，并提示应进行异基因 HCT 评估。如果可能，应考虑在异基因 HCT 之前进行治疗以清除 MRD。

Ph 阴性或 Ph 样 B-ALL 的管理

Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的一线治疗

初治 Ph 阴性和 Ph 样 B-ALL 的管理很复杂，目前的治疗方案基于该算法中引用的多项完成或正在进行的试验，总结如下。

COG AALL0331 和 AALL0932

COG AALL 0331 试验帮助确定了 EOI MRD > 0.01% 的患者接受强化治疗的益处，现已成为所有 COG 方案的一部分。该试验纳入 5377 例标危 B-

ALL 患者，使用了 3 药诱导方案（即地塞米松、长春新碱和培门冬酶），未加用蒽环类药物，并根据遗传学和早期疗效，将患者分为诱导后精细化危险度分组（即标准低危、标准中危和标准高危）。²³⁰EOI 时，患者随机分组，接受标准巩固治疗（6-MP、长春新碱和 IT MTX）或强化巩固治疗（环磷酰胺、阿糖胞苷、6-MP、长春新碱、培门冬酶和 IT MTX）。²³⁰所有可评估标危患者的 6 年 EFS 和 OS 分别为 89% 和 96%，强化巩固治疗并不能显著改善标准中危疾病患者的结局。²³⁰标准高危疾病患者（第 15 天骨髓原始细胞 ≥ 5% 和/或第 29 天 MRD ≥ 0.1%）未进行随机分组，接受强化巩固治疗和两个 IM 和 DI 强化治疗疗程，结果 6 年连续 CR 和 OS 率分别为 86% 和 93%。²³⁰

由于维持前治疗的强化治疗和现代危险度分层，COG AALL 0932 研究（随机 III 期研究）提出了两个问题，试图优化新诊断 B-ALL 患儿的维持治疗：1) 每周口服更大剂量 MTX（40 mg/m²/剂）是否优于标准剂量（20 mg/m²/剂）？(2) 降低长春新碱和地塞米松脉冲式给药频率（由每 4 周降至每 12 周给药一次）是否会影响结果？接受口服 MTX 20 mg/m²/剂与 40 mg/m²/剂的中危疾病患者的 5 年 DFS（95.1% [95% CI, 93.3%–96.8%] 对 98.8% [95% CI, 97.9%–99.7%]，*P* = 0.92）和 OS 率（94.2% [95% CI, 92.2%–96.1%] 对 98.1% [95% CI, 97.0%–99.2%]，*P* = 0.89）相似，表明较高的 MTX 起始剂量不会改善结局。²³¹随机接受长春新碱和地塞米松每 4 周一次脉冲式给药与每 12 周一次脉冲式给药的中危疾病患者的 5 年 DFS 分别为 94.1%（95% CI, 92.2%–96.0%）和 95.1%（95% CI, 93.3%–96.9%）(*P* = 0.86)。每 4 周与每 12 周给药方案的 5 年 OS 分别为 98.3%（95% CI, 97.2%–99.4%）和 98.6%（95% CI, 97.7%–99.6%）(*P* = 0.69)。²³¹这项研究突出了随机接受长



春新碱/地塞米松每 12 周一次脉冲式给药患者的出色结果，尽管接受的给药量是 COG 试验护理标准中所用脉冲式给药量的三分之一。

COG AALL0232 和 AALL1131

该 AALL 0232 试验纳入 2154 例 1 至 30 岁诊断为高危 B 细胞 ALL 的患者。²³² 该研究中，患者随机分组，在诱导期间接受地塞米松或泼尼松治疗，IM1 期间接受 HD-MTX 或 C-MTX 加培门冬酶治疗。HD-MTX 组 5 年 EFS (79.6% 对 75.2%; $P = 0.008$) 和 OS ($88.9\% \pm 1.2\%$ 对 $86.1\% \pm 1.4\%$; $P = 0.025$) 较 C-MTX 组改善。在黏膜炎、神经毒性、坏死或其他毒性的发生方面，无统计学显著差异报道。ALL 0232 试验将地塞米松 10 mg/m²/天持续 14 天和泼尼松 60 mg/m²/天持续 28 天进行了比较。对于 <10 岁的患儿，显示诱导期间使用地塞米松可改善结局；但在 ≥ 10 岁患者中，其与骨坏死风险增加有关。这些数据表明年龄可能是皮质类固醇选择的重要因素。²³²

相对于标危 B-ALL 患儿，高危 B-ALL 患者复发率高且临床预后较差。^{156,217} 正在探讨在诱导治疗后方案中加入新药以解决此问题。COG AALL 1131 研究为 III 期临床试验，以 1 - 30 岁年龄段新诊断的高危 B-ALL 患者为对象。²³³⁻²³⁵ 纳入该试验的患者接受了标准 4 药诱导治疗（地塞米松/泼尼松、长春新碱、柔红霉素和培门冬酶）。这项研究的高危阶层旨在对诱导后 CNS 预防加标准护理 IT MTX 与三联 IT 治疗（包括 MTX、氢化可的松和阿糖胞苷）进行比较。在越过无效边界后，随机分组提前结束，得出的结论认为三联 IT 疗法并不优于 IT MTX。无论是 5 年诱导后 DFS 还是 OS 率，在统计学上均不支持三联 IT 疗法优于标准 MTX；因此，在这种情况下，IT MTX

仍然是 CNS 预防护理的标准。该研究的另一个实验组旨在评估氟达拉滨、环磷酰胺和依托泊苷作为多药化疗一部分的安全性和有效性。²³⁴ 但因传染性毒性促使该研究组关闭。另一个实验组研究了以环磷酰胺和依托泊苷代替诱导后化疗（环磷酰胺、阿糖胞苷和 6-MP）是否可以改善高危 B-ALL 患儿的 4 年 DFS。²³³ 这种替代治疗结果并不优于对照组。鉴于这些经验，将来的治疗方法将研究靶向药物的效果。在此背景下，COG 对达沙替尼用于新诊断的携带 ABL 类变异的 Ph 样 B-ALL 高危患者进行了研究 (AALL 1131)，⁸⁶ 并正在探讨鲁索替尼用于新诊断的携带 CRLF2 重排和/或 JAK-STAT 通路激活突变的 Ph 样 ALL 高危患者 (AALL 1521)。^{236,237} 此外，一些正在进行的试验正在研究免疫疗法与化学疗法相结合是否可以改善某些患者亚组的结果（blinatumomab 用于标危 B-ALL：COG AALL 1731；InO 用于高危 B-ALL：COG AALL1732）。

DFCI ALL 方案 05-001、11-001 和 16-001

DFCI ALL 联盟方案 05-001 纳入 678 例新诊断的 Ph 阴性 B-ALL 儿童和青少年患者（年龄在 1 - 18 岁），并对新的危险度分层系统进行了测试。¹⁰⁵ 研究开始时，将患者分类为标危或高危疾病，并使用 4 药诱导治疗（泼尼松、长春新碱、多柔比星和培门冬酶）。¹⁰⁵ 达到完全缓解后，高 EOI MRD（患者特异性免疫球蛋白或 TCR 重排 PCR 分析 $\geq 10^{-3}$ ）和/或不良细胞遗传学（KMT2A 重排或亚二倍体性）患者重新分类为极高危疾病，并接受了强化治疗。¹⁰⁵ 所有患者中，5 年 EFS 和 OS 率分别为 87% (95% CI, 84% - 89%) 和 93% (95% CI, 90% - 94%)。标危 (n = 407)、高危 (n = 176) 和极高危 (n = 65) 组的 5 年 DFS 率分别为 94%、84% 和 79%。



为完善危险度分类以用于将来的试验，检查了替代年龄和 WBC 计数阈值、替代 EOI MRD 水平和 *IKZF1* 缺失状态的预后意义。*IKZF1* 缺失与 5 年 EFS 较低和累积复发率较高相关，包括低 MRD 患者。¹⁰⁵按年龄进一步分析结局表明，对于 Ph 阴性 B-ALL 患者，10 至 14.99 岁患者的 EFS 与 < 10 岁的患者相似，而 ≥ 15 岁患者的结局显著更差。¹⁰⁵正在进行的试验中，DFCI 方案 16-001 对 B-ALL 的危险度分层做了一些更改，包括使用：1) 15 岁作为区分标危和高危的临界值；2) 前瞻性确定 *IKZF1* 缺失状态；3) 通过 NGS 分析评估 MRD，以识别极高危疾病患者。¹⁰⁵

DFCI ALL 联盟方案 11-001 评估了培戈卡门冬酶与标准培门冬酶在新诊断的 ALL 或淋巴母细胞淋巴瘤 (n = 239) 儿科患者 (1-21 岁) 中的疗效和毒性。²³⁸患者随机分配接受 IV 标准培门冬酶 (n = 120) 或培戈卡门冬酶 (n = 119)，并通过实时定量 PCR 评估 ALL 患者的 EOI MRD。在 230 名可评估患者中，标准培门冬酶组 99% 的患者和培戈卡门冬酶组 95% 的患者达到完全缓解 (CR)($P = 0.12$)，两组之间 EOI MRD 的发生率没有差异。此外，培戈卡门冬酶的 3 周给药方案和标准培门冬酶的 2 周给药方案具有相似的安全性特征和最低血清天冬酰胺酶活性 (SAA)。培门冬酶的 5 年 EFS (\pm SE) 为 84.9% ($\pm 3.4\%$)，而培戈卡门冬酶为 88.1% ($\pm 3.0\%$) ($P = 0.65$)。

St. Jude 全程疗法 XV-XVII 研究

St. Jude Total XV 研究纳入 498 例新诊断的可评估 ALL 患者 (1 - 18 岁)，旨在确定是否可在所有患者中安全省略预防性颅脑放疗，并确定其对总 EFS 的影响。¹¹³诱导治疗包括多药化疗 (泼尼松、长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷和 6-MP)，造血恢复后评估

MRD，然后根据危险度分组，予强化巩固/继续治疗。498 例患者中，492 例 (98.8%) 达到完全缓解状态 (低危组 99.6%；标危组 99.5%；高危组 90.4%)。估计 5 年 EFS 和 OS 分别为 85.6% 和 93.5%。¹¹³该研究表明，可以省略预防性颅脑照射而不影响 OS。

在 Total XVI 研究中，研究者评估了更高剂量的培门冬酶 (3,500 U/m² 对 2,500 U/m²) 和三联 IT 治疗的早期强化是否会改善 ALL 儿科患者的全身和 CNS 控制 (n = 598)。²³⁹具有与 CNS 复发增加性风险相关特征的患者在诱导缓解前 2 周内接受两次额外剂量的 IT 治疗。5 年 EFS 和 OS 率分别为 88.2% 和 94.1%，任何 CNS 复发的累积风险为 1.5%。²³⁹在 Total XV 研究中，较高剂量的培门冬酶不影响治疗结果，具有与 CNS 复发增加性风险相关特征的患者 CNS 复发率显著低于具有相似特征的患者。²³⁹

正在进行的 Total XVII 研究将整合基于基因组特征和靶向治疗的新型精密医疗策略。¹⁰¹其中一些方法包括使用基于 NGS 的诊断程序。此外，Total XVII 研究还将探讨达沙替尼用于 *ABL* 嵌合融合基因 (经 RNA 测序确定) 疾病患者、以及鲁索替尼用于改变 JAK-STAT 信号激活通路疾病的患者。¹⁰¹

Blinatumomab

Blinatumomab 是一种双特异性 T 细胞结合抗体，可将 CD3 阳性效应记忆 T 细胞导向 CD19 阳性靶细胞，诱导细胞死亡。^{240,241}作为对前期化疗后持续 MRD 的清除方法，Blinatumomab 首先显示了有希望的临床疗效。在一项多中心、单臂 II 期研究中，Topp 等人¹⁶³评估了 blinatumomab 对 MRD 阳性 Ph 阴性 B-ALL 患者的疗效 (n = 21；年龄范围为 20 - 77 岁)。如果患者在接受 blinatumomab 治疗前从未达到过 MRD 阴性，或者发生过血液



学缓解伴 MRD $\geq 10^{-4}$ ，则视为 MRD 阳性。接受 Blinatumomab 治疗后，20 例可评估患者中有 16 例达到 MRD 阴性，检测阈值为 10^{-4} 。¹⁶³ 中位随访 33 个月，可评估队列血液学 RFS 为 61%。²⁴² Gökbuğet 等人²⁴³ 使用较高 MRD 阳性阈值（血液学 CR 伴 MRD $\geq 10^{-3}$ ），在扩展队列研究中（n = 116；年龄范围 18 - 76 岁）探讨了 blinatumomab 的疗效。经过 blinatumomab 28 天周期治疗后，可评估的 113 例患者中，88 例获得完全 MRD 缓解，18 个月时 RFS 率为 54%。²⁴³ 这两项试验中，大多数患者在 blinatumomab 治疗后达到 MRD 阴性并行异基因 HCT，因此 blinatumomab 成为 MRD 阳性患者的有效“移植桥梁”。随后的 blinatumomab 研究评估了其在 R/R B 前体 ALL 儿童和成人患者中诱导完全缓解（包括快速 MRD 阴性反应）的能力。^{162,244-246} 2018 年 3 月，FDA 批准 blinatumomab 用于 B 细胞前体 ALL 成人和儿童患者第一次或第二次 CR 的治疗，MRD 定义为疾病 $\geq 0.1\%$ （关于 blinatumomab 用于 R/R B-ALL 的相关研究讨论，见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的管理）。

造血干细胞移植

对于 CR1 的 Ph 阴性 ALL 儿童和 AYA 患者，以下情况可考虑行异基因 HCT：1) EOC 时 MRD 仍阳性（无论遗传特征如何）；或 (2) 具有高危遗传学特征，且 EOI 时 MRD 仍阳性。²¹⁷ 在后一组中，应当注意一些研究已经探讨了 HCT 对亚二倍体 B-ALL 患儿的作用，目前尚不清楚 EOI 时 MRD 阳性的患者在 CR1 期间行 HCT 能否改善结局。²⁴⁷⁻²⁵⁰ 但是，在临床试验中可以考虑采用 HCT 治疗亚二倍体 ALL。

复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的管理

过去 R/R B-ALL 患儿的预后很差。此外，既往抢救治疗尝试次数和 CR1 持续时间也会影响结果。^{224,251,252} 指南中早期复发的定义为：初始诊断后 < 36 个月出现单纯或合并 BM 复发，或者初始诊断后 < 18 个月出现单纯髓外复发。晚期复发定义为：初始诊断后 ≥ 36 个月出现单纯或合并骨髓复发，或者初始诊断后 ≥ 18 个月出现单纯髓外复发。通常，HCT 是 B-ALL 早期复发的唯一已知治疗方法。对于 B-ALL 晚期复发或孤立的 CNS 晚期 T-ALL 复发患者，单纯化疗足矣。^{223,251} 也有报道称，接受 CAR T 细胞治疗的患者可以维持长期缓解，后续无需行 HCT。¹⁶⁴ 该算法中引用的几项试验已开发了目前用于治疗 R/R B-ALL 的方案，这些研究总结如下。

ALL-REZ BFM 90

ALL Relapse BFM 90 (ALL-REZ BFM 90) 试验旨在通过额外的多疗程联合化疗以改善 ALL 复发 (< 19 岁；n = 525) 患儿的预后。²⁵³ 将患者分为三个危险度组：A（早期骨髓复发；n = 126）；B（晚期骨髓复发；n = 183）；C（单纯髓外复发；n = 64）。早期骨髓复发或 T-ALL 复发（预后不良/PPG；n = 152）的患者符合实验方案要求。该方案治疗后，440 例患者 (84%) 达到第二次 CR (CR2)，25 例患者在诱导治疗期间死亡，60 患者 (11%) 无缓解。每组大多数患者均获得第二次 CR（A 组：83%；B 组：94%；和 C 组：100%）。²⁵³ 另外，117 例患者在 CR2 时接受了 HCT。各治疗组之间存在显著差异：EFS/pEFS (A) 概率 = $.17 \pm .03$ ；pEFS (B) = $.43 \pm .04$ ；pEFS (C) = $.54 \pm .06$ ；pEFS (PPG) = $.15 \pm .03$ ；对数秩 $P < .001$ 。²⁵³ 多因素分析中 EFS 的重要预测因素包括时间点、复发部位、免疫表型和 HCT。²⁵³

**COG AALL01P2**

在 COG AALL 01P2 研究中，对 124 例 1 至 21 岁复发 ALL 患儿进行了 3 疗程再诱导化疗，并预先按疗程顺序随机分组（A 组 = 疗程 1、2、3；B 组 = 疗程 1、3、2）。²⁵⁴ CNS 白血病患者非随机分入 B 组，以便尽早接受大剂量阿糖胞苷，排除成熟 B-ALL 和唐氏综合征患者。²⁵⁴ 此外，Ph 阳性 ALL 患者接受了伊马替尼联合所有疗程化疗。疗程 1 可评估缓解的 117 例患者中，81.2% 达到 CR2。早期复发（定义为初次诊断后 36 个月内复发）与晚期复发（定义为初始诊断后 ≥ 36 个月复发）的 CR2 率分别为 68% ± 6% 和 96% ± 3% ($P < .0001$)。²⁵⁴ 该研究的一个目的是确定在完成每个疗程治疗后，在单个 COG 中央参考实验室中检测 MRD 以监测反应动力学的可行性。所有患者再诱导治疗第一个月末无 MRD 与预后较好相关。²⁵⁴ 此外，疗程 1 后，56 例 MRD 阳性患者中有 40 (71%) 例在后续疗程的治疗中 MRD 负荷减轻。

UK ALL R3

UK ALL R3 试验探讨了 1 至 18 岁 ($n = 239$) 复发 ALL 患儿的结局。²²³ 根据 CR1 持续时间、复发部位和免疫表型，将患者分为标危、中危或高危组。另外，患者在诱导治疗第 1 天和第 2 天随机接受米托蒽醌或伊达比星治疗。²²³ 三个疗程治疗后，高危组所有患者和中危组诱导治疗后高 MRD ($\geq 10^{-4}$ 细胞) 的所有患者均接受了 HCT。米托蒽醌组和伊达比星组 3 年 PFS 和 OS 估计值分别为 64.6% 对 35.9% ($P = 0.0004$)；和 69% 对 45.2% ($P = 0.004$)。²²³ 中位随访 84 个月后，所有随机分组患者的 PFS 为 60% (95% CI, 54% - 70%)。接受 HCT 的 92 例患者中，58 例 (63%) 仍为 CR2，13 例 (14%) 死于并发症，21 例 (23%) HCT 后复发。²⁵¹ 继续接

受化疗的 70 例患者中，49 例仍为 (70%) CR2，2 例 (3%) 死于并发症，19 例 (27%) 复发。5 年时，高 MRD 患者的 PFS 为 56% (95% CI, 46% - 65%)，低 MRD 患者 ($< 10^{-4}$ 细胞； $P = .0078$) PFS 为 72% (95% CI, 60% - 81%)。²⁵¹

COG AALL07P1

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂，已表明其对复发 ALL 患儿有一定活性。²⁵⁵⁻²⁵⁷ COG AALL 07P1 II 期研究验证了以下假设，即首次复发的患儿再诱导化疗中加用硼替佐米可使 CR2 率升高。^{255,258} 在接受硼替佐米和化学疗法治疗的可评估患者 ($n = 135$ ；B-ALL, $n = 103$ ；T-ALL, $n = 22$ ；T-淋巴母细胞淋巴瘤, $n = 10$) 中，总 CR2 率分别为前体 B-ALL 患者 (< 21 岁) 68% ± 5%，极早期复发（诊断后 < 18 个月）63% ± 7%，早期复发（诊断后 18 - 36 个月）72% ± 6%。²⁵⁵ 复发性 T-ALL 患者的 CR2 率为 68% ± 10%。

基于氟达拉滨的方案

氟达拉滨是第二代嘌呤类似物，已表明其单药治疗对 R/R 儿童 ALL 有活性，^{259,260} FDA 已批准其单药治疗用于 1 至 21 岁、已接受过至少两种治疗方案的 R/R ALL 患儿。其他临床研究已经评估了其于化疗联合使用的效果。^{261,262} 一项 II 期研究评估了氟达拉滨、依托泊苷和环磷酰胺对 R/R ALL 患儿 (1 - 21 岁； $n = 25$) 的疗效和安全性。²⁶¹ 总缓解率 (ORR) 为 44% (7 例 CR, 4 例完全缓解伴部分恢复)，在前次随访时截尾，中位缓解持续时间为 67.3 周。²⁶¹



基于氟达拉滨的方案

对于 R/R ALL 成人患者，大剂量阿糖胞苷和氟达拉滨，继以粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) (即单纯 FLAG) 或联合伊达比星 (FLAG-IDA) 方案的缓解率范围为 39% 至 83%。²⁶³⁻²⁶⁶ 在 Gabriel 等人的研究中，32 例高危白血病患儿 (中位年龄为 10.4 岁；范围为 1.7 - 15.5 岁) 接受 FLAG-IDA 方案治疗，包括复发 ALL (n = 13)、原发性难治性 ALL (n = 3)、AML 复发 (n = 13)、原发性难治性 AML (n = 1) 和继发性 AML (n = 2)。²⁶⁷ 总体而言，FLAG-IDA 治疗一周期后，32 例患者中有 23 例 (71.9%) 达到了 CR。13 例 ALL 复发患者中，10 例 (76.9%) 实现完全缓解；3 例原发性难治性 ALL 中，2 例达到完全缓解，2 例均为 Ph 阳性，其中 1 例为 FLAG-IDA 第二疗程后缓解。²⁶⁷ 总体而言，在接受 FLAG 方案 2 至 3 个疗程进一步巩固后，23 例患者达到缓解，其中 22 例 (10 例 AML，12 例 ALL) 行 HCT。

基于大剂量阿糖胞苷的方案

在 CCG 的一项研究中，52 例 R/R ALL 患儿接受了大剂量阿糖胞苷和左旋门冬酰胺酶治疗。²⁶⁸ 至第 28 天，已有 10 例患者死于本病及治疗相关并发症。42 例可评估患者中，22 例 (占有所有患者的 42%) 达到 CR2。²⁶⁸ 然而，进入 CR2 的 22 例患者中，16 例随后复发，CR2 中位持续时间为 3 个月 (范围 0.7 - 19 个月)。²⁶⁸

Blinatumomab

Blinatumomab 是不不断涌现的癌症免疫疗法之一，是一种双特异性抗 CD3/CD19 单克隆抗体，在 R/R B-前体 ALL AYA 和成人患者 (n = 25) 中显示了高 CR 率 (69%；包括快速 MRD 阴性反应)。^{246,269} FDA 基于一项大

型 II 期验证性研究的数据批准了 Blinatumomab，该研究纳入 189 例 R/R Ph 阴性 B 细胞 ALL AYA 和成人患者，结果表明在前 2 个疗程内，43% 的患者达到 CR 或 CR 伴血小板未恢复。^{245,270} 在一项随访的前瞻性、多中心、随机、III 期试验中，R/R B 细胞前体 ALL 患者 (n = 405) 被分配接受 blinatumomab (n = 271) 或标准化疗 (n = 134)。²⁴⁴ blinatumomab 组 OS 较标准化疗组长，中位 OS 为 7.7 个月，标准化疗组中位 OS 为 4.0 个月 (95% CI, 0.55 - 0.93, P = .01)。²⁴⁴ 治疗开始后 12 周内，就 CR 伴血液学完全恢复 (CR, 34% vs. 16%；P < .001)，和 CR 伴血液学完全、部分或不完全恢复 (CR、CR 伴部分血液学恢复 [CRh]，或 CR 伴不完全计数恢复 [CRi]，44% vs. 25%；P < .001) 而言，blinatumomab 组缓解率均显著高于标准化疗组。²⁴⁴ 值得注意的是，对复发时高骨髓计数 (≥ 50%) 患者进行的预定义亚组分析表明，blinatumomab 介导的中位生存率和缓解率较低。²⁴⁴

在一项 I/II 期开放标签研究中，评估了 blinatumomab 对 <18 岁的 R/R B-ALL 患儿的安全性和有效性。¹⁶² 根据 I 期数据，blinatumomab 的推荐剂量为前 7 天 5 μg/m²/天，后续 15 μg/m²/天。¹⁶² 接受该剂量的 70 例患者中，27 例 (39%) 在前两个周期内完全缓解，其中 14 例 (52%) 实现了完全 MRD 反应。¹⁶²

在一项 III 期试验中，在首次复发的中危或高危 B-ALL 儿科患者 (1-30 岁) 中评估了 blinatumomab 与化疗相比的疗效 (n = 208)。²⁷¹ 在这项研究中，在再次诱导化疗 (UKALLR3 的疗程 1 组) 后，患者随机分配接受两个强化化疗疗程 (A 组；n = 103) 或两个 blinatumomab 4 周疗程 (B 组；n = 105) 随机分组提前停止，不是因为触发了预定义的 DFS 停止规则，而是



因为与化疗相比，blinatumomab 的 DFS 和 OS 更高、严重不良事件发生率更低、以及 MRD 阴性率更高。在中位数 2.9 年时，DFS 优于 blinatumomab 组，但无统计学意义（54.4% 对 39.0%；HR，0.70；95% CI，0.47–1.03； $P = 0.06$ ）；尽管这项研究受到提前终止随机分组的限制。Blinatumomab 组的 2 年 OS 率在统计学上显著占优（71.3% 对化疗组的 58.4%；HR，0.62；95% CI，0.39–0.98； $P = 0.04$ ）。此外，在随机治疗的第一个疗程后，blinatumomab 组中达到 MRD 阴性的患者百分比更高（75% 对化疗组的 32%； $P < 0.001$ ），并且这种显著差异在随机治疗的第二个疗程后仍然存在（66% 对化疗组的 32%； $P < 0.001$ ）。blinatumomab 组中能够行 HCT 的患者比例更高（70% 对化疗组的 43%； $P < 0.001$ ）。

在另一项随机 III 期试验中，²⁷²在诱导治疗和 2 轮巩固化疗后，108 例首次复发的高危 B-ALL 儿科患者在行 HCT 前随机分组接受了 1 个疗程的 blinatumomab 或化疗，进行第三次巩固治疗。Blinatumomab 组的 24 个月 EFS 率为 66.2% (95% CI，50.1%–78.2%)，而巩固化疗组为 27.1% (95% CI，13.2%–43.0%)(HR，0.33；95% CI，0.18–0.61； $P < 0.001$)。在所有特定亚组中均观察到 blinatumomab 的获益，且这种获益与 EOI 时或治疗开始前的 MRD 状态无关。与巩固化疗相比，blinatumomab 在 OS 方面无明显获益 (HR，0.43；95% CI，0.18–1.01)。与巩固化疗组相比，blinatumomab 组中通过 PCR 观察到 MRD 缓解的患者比例更高（90% 对 54%，绝对百分比差异，35.6% [95% CI，15.6%–52.5%]）。在基线时可检测到 MRD 的患者亚组中也观察到了这种获益（93% 对 24%，绝对百分

比差异，69.1% [95% CI，45.4%–85.5%]）。Blinatumomab 组共有 88.9% 的患者进行了 HCT，而巩固化疗组为 70.4%。

与目前的标准治疗方案相比，blinatumomab 治疗具有明显且独特的副作用。此外，由于 blinatumomab 半衰期短，仅为 1.25 ± 0.63 小时（均值 \pm SD），因此需要延长暴露时间才能获得疗效。^{273,274} 临床研究中最显著的毒性是 CNS 事件和细胞因子释放综合征 (CRS)。据报道，50% 的患者发生神经毒性（中位发病 7 天），而 15% 的患者发生 ≥ 3 级神经毒性，包括脑病、惊厥和定向障碍。²⁷³ CRS 通常在 blinatumomab 输注开始后的前两天内发生。²⁷³ CRS 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。通过监测症状发作时的早期干预，可以减少不良事件发生。但是，这些事件的严重性强调了在拥有 blinatumomab 经验的专科癌症中心接受治疗的重要性。

CAR T 细胞

晚期 ALL 患者的早期治疗方法之一包括通过异基因 HCT 或供体淋巴细胞输注诱导移植抗白血病作用的过继性细胞治疗。但是，这种方法导致了移植抗宿主病 (GVHD) 的重大风险。为避免这个问题，目前的进展焦点是使用患者自身的 T 细胞靶向 B-ALL 细胞。产生用于治疗 B-ALL 的 CAR T 细胞是该领域的重大进步。^{164,275-277} 使用 CAR T 细胞治疗患者已成为移植的桥梁，使以前因缓解状况差而无法接受移植的患者获得 CR 并最终接受移植。另据报道，接受 CAR T 细胞治疗的患者可以维持长期缓解，后续无需行 HCT。¹⁶⁴ CAR T 细胞疗法的基础是对患者 T 细胞进行基因改造，以产生针对白血病细胞表面抗原（通常为 CD19）的反应。²⁷⁸ 简而言之，收集患者



的 T 细胞，并将其改造成表达靶向细胞表面肿瘤抗原的嵌合 T 细胞受体（例如，B-ALL 细胞上的 CD19）。CAR T 细胞可以设计成靶向白血病细胞上的任何细胞表面抗原，甚至不止一种抗原，这可能有助于避免通过受体下调而逃避肿瘤的问题。CAR T 细胞靶向 CD19 以外的抗原，以及 CD19 和其他抗原（例如 CD22）组合的研究正在进行中。²⁷⁸CAR T 细胞的生产目前需要离体病毒转导、激活和扩增，为期数天到数周，以产生足够量的细胞来引发疾病反应。²⁷⁹CAR T 细胞输注后，在不足一周时间内发生肿瘤消退，这些细胞可能会在体内保留更长时间，以针对复发进行免疫监视。

一项针对输注经 CD19 定向 CAR (CTL019) 慢病毒载体转导的自体 T 细胞的 25 例儿童和 5 例成人的研究表明，在治疗一个月内，90% (27/30) 的患者达到形态学 CR，6 个月 OS 率为 78% (95% CI, 65%-95%)，EFS 为 78% (95% CI, 51%-88%)。²⁸⁰19 例患者持续缓解，其中 15 例未接受进一步治疗。

关键 II 期 ELIANA 试验研究了 CD19 定向 CAR T 细胞疗法 tisagenlecleucel 在 75 例 R/R B-ALL 儿童和年轻人患者中的使用情况，结果表明，输注 3 个月内总缓解率为 81%，所有缓解者均为明显 MRD 阴性。¹⁶⁴缓解率如此之高，与 6 个月和 12 个月时的 OS 率分别为 90% 和 76% 有关。与 blinatumomab 相同，T 细胞活化伴随着严重 CRS 和神经毒性，以及更高的感染风险，但治疗相关死亡率仍较低。¹⁶⁴基于这些数据，FDA 肿瘤药物咨询委员会于 2017 年 7 月建议加速批准 CTL019/tisagenlecleucel，并于 2017 年 8 月由 FDA 完全批准用于治疗年龄 <26 岁的 R/R 前体 B 细胞 ALL。最近的长期随访数据显示，当截尾基因 HCT 和/或进一步治疗的数

据时，估计 RFS 在第 24 个月时为 58%，在第 36 个月时为 52%，未截尾时，估计 RFS 在第 24 个月时为 52.3%，在第 36 个月时为 47.8%。²⁸¹在 CR 期间未接受后续治疗的患者中，第 24 个月和第 36 个月的估计 RFS 率分别为 81% 和 76%。在第 36 个月时，所有接受 tisagenlecleucel 治疗患者的估计 EFS 为 44%。

在一项试点临床试验中，74 例 R/R B-ALL 或 B 淋巴母细胞淋巴瘤的儿童和 AYA 患者（年龄范围 1-29 岁）接受了 huCART19（一种人源化 CD19 CAR T 细胞产品）治疗。²⁸²试验这项有两个队列：有既往 CAR 接触队列（再治疗队列，n = 33）和无既往 CAR 接触队列（CAR 初治队列，n = 41）。输注后一个月，CAR 初治队列的 ORR 为 98%（B-ALL 患者为 100%），再治疗队列为 68%。CAR 初治队列在第 12 个月和第 24 个月时的 RFS 分别为 85% 和 74%，而再治疗队列为 74% 和 58%。这项研究突出了 R/R B-all 患儿和 AYA 患者的持久缓解，即使既往接受了 CAR T 细胞治疗。

CAR T 细胞的副作用与标准疗法（如化疗、HCT）所观察到的完全不同。尽管 CAR T 细胞的副作用可能很严重，但它们是可逆的。不良事件归因于 CRS 和巨噬细胞激活，在对过继性细胞移植反应中直接发生，导致高热、低血压、呼吸困难、谵妄、失语和神经系统并发症。Tocilizumab，抗白介素 6 受体的单克隆抗体；siltuximab，白介素 6 拮抗剂；以及皮质类固醇是用于治疗 CRS 和神经毒性症状的主要选择。^{283,284}几个研究组已经制定了有关 CAR T 细胞相关毒性分级系统和管理的综合指南。^{285,286}



对来自五项临床试验并纳入了 195 例年龄在 1 至 29 岁之间的 R/R CD19 阳性 ALL 或淋巴细胞淋巴瘤患者的汇总数据进行的事后分析中，比较了 CD19 定向 CAR T 细胞疗法在治疗复发时有或无 CNS 受累患者中的安全性和疗效。²⁸⁷ 在 CNS 阳性和 CNS 阴性队列之间，输注后第 28 天的 CR 率 (97% 对 94%; $P = 0.74$)、RFS (60% 对 60%; $P = 0.50$)、或 2 年 OS (83% 对 71%; $P = 0.39$) 无显著差异。此外，两组间的 CRS 发生率和严重程度以及神经毒性无显著差异，尽管这项研究要求在入组时和 CAR T 细胞输注时控制 CNS 疾病。

奥英妥珠单抗

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，²⁸⁸ 进行了一项随机研究，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%）患者 ($n = 326$) 进行了比较。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。²⁸⁹ 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 阳性白血病人群。各治疗组严重不良事件的总发生率相似，InO 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 vs. 3.1 个月; $P = .03$)、中位 PFS (5 vs. 1.8 个月; $P < .001$) 和平均 OS (13.9 vs. 9.9 个月; $P = .005$) 显著获益。²⁸⁹ InO 于 2017 年 8 月获得 FDA 全面批准，用于治疗 R/R 前体 B 细胞 ALL 成人患者。

一项针对 ≥ 60 岁新确诊 Ph 阴性 ALL 患者的分析显示，InO 加 mini-hyper-CVD 组的 CR 率呈上升趋势，死亡率呈下降趋势，这些患者在 2 期临床试验中或者接受了强化 HCVAD（超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松）治疗，或者接受了 InO 联合 mini-hyper-CVD（微超分割环磷酰胺、长春新碱和地塞米松）伴或不伴 blinatumomab 治疗。InO 加 mini-hyper-CVD 组的 3 年 EFS 率为 49%，而 HCVAD 组为 29% ($P = 0.001$)。3 年 OS 率分别为 54% 对 32% ($P < 0.002$)。²⁹⁰

但是，InO 的儿童用药经验有限。在一项对 R/R B-ALL ($n = 51$) 患儿进行的回顾性研究中，患者在同情使用计划中接受 InO 治疗，其中 67% 获得 CR，大多数缓解者为 MRD 阴性 (71%)。²⁹¹ 治疗过程中无一例患者发生肝窦阻塞综合征 (SOS)，但在 InO 之后接受 HCT 的患者中，52% (11/21; 52%) 出现了 SOS。²⁹¹

II 期 COG 试验 AALL1621 在 48 例 1 至 21 岁 R/R CD22 阳性 B-ALL 儿童和 AYA 患者中评估了 InO 的安全性和有效性。²⁹² CR/CRi 为 58.3%，66.7% 的 CR 或 CRi 患者的 MRD $< 0.01\%$ 。在随后行 HCT 的患者中，28.6% 发生 3 级 SOS。

另一项 II 期研究在年龄 > 1 岁至 < 18 岁的 R/R CD22 阳性 B-ALL 儿科患者中评估了 InO 的安全性和有效性。在 27 例可评估患者中，估计 ORR（包括 CR、CR 伴血小板恢复不足 [CRp] 和 CRi）为 81.5%，其中 81.8% 的有应答患者实现 MRD 阴性。一年 EFS 为 36.7%，OS 为 55.1%，中位随访时间为 16 个月。18 例患者接受了后续巩固治疗（14 例接受 HCT，2 例接



受 CAR T 细胞治疗，2 例接受 CAR T 细胞治疗后行 HCT）。7 例患者发生 SOS，其中 6 例 > 3 级。

造血干细胞移植

对于 B-ALL 早期复发患者，HCT 是目前唯一确定的治愈方法。CIBMTR 组对复发期间接受移植的 ALL 患者（n = 582；中位年龄 29 岁；范围 <1 至 60 岁）进行了分析。²⁹⁴3 年时，OS 率为 16% (95% CI, 13% - 20%)。²⁹⁴基于对已发表文献的循证回顾结果，美国移植与细胞治疗学会 (ASTCT) 指南建议早期骨髓复发的 ALL 患儿在 CR2 期接受 HCT。²⁹⁵

NCCN 关于 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的建议

一线治疗：专家组建议，在可能的情况下，Ph 阴性或 Ph 样 ALL 儿童和 AYA 患者应在临床试验中接受治疗。在无适当临床试验情况下，首先根据危险度标准对患者进行分组（见算法中的危险度分层定义、初始危险组分层），诱导治疗由多药化疗组成。诱导后达到 MRD 阴性的患者将继续进行危险度分层治疗。诱导后呈 MRD 阳性的患者需接受强化巩固治疗。如果 MRD 持续存在，则其他选择包括 blinatumomab 或 tisagenlecleucel（2B 类推荐）。强烈建议在临床试验中这种情况下使用 tisagenlecleucel。对于所有病例，HCT 均可被视为巩固或维持治疗的一部分。然而，Tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不明确。已表明在未序贯行 HCT 情况下，外周血中 Tisagenlecleucel 持续时间和 B 淋巴细胞持续再生障碍与临床疗效的持久性相关。在全球注册试验中，截尾和未截尾 HCT 及后续治疗数据的 3 年 RFS 估计率分别为 52% 和 47.8%，在 CR 期间未接受后续治疗的患者中，第 24 个月和第 36 个月的估计 RFS 分别为 81% 和 76%。²⁸¹

R/R 管理：对于出现早期或晚期第一次复发的 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 儿童和 AYA 患者，专家组建议采用全身疗法进行初始治疗。如果患者达到 CR (CR2) 且 MRD 阴性，则根据后续复发风险，选择接受 blinatumomab（如果在首次复发早期）或继续化疗并接受维持治疗，或可行情况下行 HCT。如果患者达到 CR2 但 MRD 阳性，或在先前 HCT 之后出现第一次复发，则除化疗外，可考虑在第一次或第二次 HCT 之前使用 blinatumomab、tisagenlecleucel 或 InO。如果患者未达到 CR（即多次复发），则治疗选择包括化疗、blinatumomab、tisagenlecleucel 或 InO ± mini-hyper-CVD，如果患者疾病对后续治疗有反应，则可以接受 HCT 作为巩固治疗。接受 tisagenlecleucel 治疗后不行后续 HCT 也有长期缓解的报告；因此，tisagenlecleucel 后 HCT 的作用尚不清楚。¹⁶⁴如果疾病对治疗无反应，则可以考虑选择其他治疗方案，如最佳支持和姑息治疗。

Ph 阳性 B-ALL 的管理

Ph 阳性 ALL 在儿童患者中相对较少见，TKI 的开发使过去的不良治疗效果得到了改善。⁸¹本讨论中所述 Ph 阳性 B-ALL 的管理基于该算法中引用的多项临床试验，总结如下。

Ph 阳性 ALL 的一线治疗

COG AALL0031 和 AALL0622

在一项多中心研究 (COG AALL 0031) 中，Ph 阳性 ALL (n = 92；1 - 21 岁) 儿童和青少年接受强化化疗方案联合伊马替尼 (340 mg/m²/天；在诱导缓解治疗和维持期间给药)。¹⁵⁶在接受连续伊马替尼暴露（维持治疗开



始前连续 280 天) 的人群中 ($n = 44$), 3 年 EFS 率为 80.5% (95% CI, 64.5% - 89.8%)。该结果优于接受 POG 方案治疗的 Ph 阳性 ALL 患者 ($n = 120$) 的历史人群, 后者 3 年 EFS 率仅为 35% ($P < .0001$)。¹⁵⁶ 此外, 接受化疗联合连续伊马替尼 (88%; $n = 25$) 或相关供体 (57%; $n = 21$) 或无关供体 [URD] (72%; $n = 11$) 异基因 HCT 的患者组之间, 3 年 EFS 率相似。未发现与强化化疗方案中加用伊马替尼有关的主要毒性反应。¹⁵⁶ 后续 5 年随访证实了这些结果。¹⁵⁷ 在一项 II 期单臂试验 (COG AALL 0622) 中, 纳入 Ph 阳性 ALL 儿童和青少年患者 ($n = 60$; 年龄 1 - 30 岁), 诱导第 15 天时用达沙替尼替代伊马替尼, 并联合 COG AALL 0031 中的相同化疗方案。¹⁵⁸ 5 年 OS 和 EFS 率 (\pm 标准偏差 [SD]) 分别为 $86\% \pm 5\%$ 和 $60\% \pm 7\%$, 结局与 COG AALL 0031 中观察到的相似。¹⁵⁸

EsPhALL

欧洲 Ph 染色体阳性 ALL (EsPh ALL) 诱导治疗后组间研究报告了一项随机开放标签试验的结果, 该试验旨在评估诱导治疗后间断伊马替尼加 BFM 为基础的强化治疗与单纯化疗相比的安全性和长期疗效。¹⁵⁵ 该研究纳入 1 岁至 18 岁的 108 例低危疾病患者和 70 例高危疾病患者。低危组患者按 1:1 随机分组, 高危组患者全部接受化疗加伊马替尼治疗。低危组中接受伊马替尼联合化疗的患者与接受单纯化疗的患者相比, 4 年 DFS 有改善趋势 (72.9% vs. 61.7% ; $P = .24$)。实际治疗分析表明, 对于低危组患者, 接受伊马替尼联合化疗患者的 4 年 EFS 为 75.2%, 而未接受伊马替尼的患者为 55.9% ($P = .06$)。两组之间严重不良事件发生率无静态差异 ($P = 0.64$)。

¹⁵⁵COG AALL 0031 研究结果证明了伊马替尼连续给药的益处, 该试验于 2009 年停止招募。EsPh ALL 研究改为单臂研究, 于诱导第 15 天加用伊马

替尼连续给药, 97% 的患者达到第一次 CR。¹⁵⁴ 然而, 诱导治疗后接受间断伊马替尼和连续伊马替尼加 BFM 为基础的强化化疗的队列中, 5 年 EFS 和 OS 率相似 (分别为 57% 和 71.8%)。^{154,155} 此外, 一项 II 期试验对初诊 Ph 阳性 ALL 患儿 (纳入 $n = 109$; 年龄范围 1 - 17 岁) 在强化 BFM 方案第 15 天连续加用达沙替尼的安全性和有效性进行了评估。²⁹⁶ 疗效分析包括 104 例达到 CR 的患者。15 例患者在 CR1 期间接受异基因 HCT。中期分析表明, 3 年 EFS 为 66.0% (95% CI, 54.8% - 75.0%), 3 年 OS 为 92.3% (95% CI, 85.2% - 96.1)。²⁹⁶

St. Jude 全程疗法 XV-XVII 研究

St. Jude 儿童研究医院的 Total XV 和 XVI 研究中, Jeha 等人试图对 TKI 前时代与目前纳入 TKI 方案治疗的 Ph 阳性 ALL 患儿的缓解率和整体临床结局进行比较。²⁹⁷ 新诊断的 B-ALL 患者 ($n = 1035$; 年龄范围 1 - 18 岁) 接受低危和标危/高危组方案治疗, 其中包括 30 例 Ph 阳性 ALL。²⁹⁷ 从缓解诱导治疗第 22 天至第 26 天开始, 在所有治疗阶段连续加用 TKI (伊马替尼或达沙替尼), 与接受单纯化疗的 TKI 前队列相比, MRD 显著降低 ($P < .001$)。²⁹⁷ TKI 组与 TKI 前组的 5 年 EFS 分别为 $68.6 \pm 19.2\%$ 和 $31.6 \pm 9.9\%$ ($P = .022$)。²⁹⁷ Total XVII 研究中, 达沙替尼用于 Ph 阳性 ALL 患者和经 RNA 序列确定的 ABL 嵌合融合疾病患者 (包括 *ABL1*、*ABL2*、*CSF1R*、*PDGFRA* 或 *PDGFRB*)。¹⁰¹ 这种情况下, 达沙替尼将在缓解后第 15 天给药。¹⁰¹

**造血干细胞移植**

Arico 等人的回顾性分析报告，CR1 期间接受 HCT（包括匹配的相关供体、匹配的 URD、或不匹配的相关供体异基因 HCT 或自体 HCT）的 Ph 阳性 ALL 儿童和 AYA 患者，其 5 年 DFS 和 OS 较接受单纯化疗（无 TKI）的患者显著改善。^{295,298} 在一项大型国际合作性 MRC UK ALL XII/ECOG E2993 试验中，以初治 ALL 患者为对象，Ph 阳性亚组（n = 267；中位年龄 40 岁；范围为 15-60 岁）符合异基因 HCT 条件，前提是年龄 <50 岁（ECOG E2993 试验）或 55 岁（MRC UK ALL XII 试验），且有匹配同胞或匹配 URD。²⁹⁹ 在 Ph 阳性患者队列中，缓解后治疗包括匹配同胞异基因 HCT（n = 45）、匹配 URD 异基因 HCT（n = 31）和单纯化疗（n = 86）。根据缓解后治疗，5 年 OS 率分别为 44%、36% 和 19%，5 年 EFS 率分别为 41%、36% 和 9%。²⁹⁹ 接受异基因 HCT（配型相关或无关）的患者，其 OS 和 EFS 结果均较单纯化疗患者显著改善。匹配同胞异基因 HCT 移植相关死亡率为 27%，而匹配 URD HCT 则为 39%。对有或无匹配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%）。²⁹⁹

如前所述，COG AALL0031 试验报告，对于 Ph 阳性 ALL 极高危组患者，CR1 期间接受伊马替尼加强化疗后行 HCT 者，与接受伊马替尼维持化疗而未行 HCT 者，其 3 年 EFS 率相似。^{156,157,295}

R/R Ph 阳性 ALL 的治疗

如前所述，过去 R/R B-ALL 患儿的结局一直很差。Ph 阳性 ALL 中，几种机制可能发挥作用，包括发生了针对 TKI 的耐药性。⁸¹ 该算法中引用的几项试验已开发了目前用于治疗 R/R Ph 阳性 B-ALL 的方案，这些研究总结如下。

化疗和酪氨酸激酶抑制剂

在一项 I 期研究中，评估了伊马替尼对 R/R Ph 阳性白血病患儿的疗效和毒性，包括 ALL、AML 和慢性粒细胞白血病 (CML) (n = 31)。³⁰⁰ 该研究中，伊马替尼显示出良好的毒性特征，在 260 至 570 mg/m²/天剂量范围内耐受性良好。在形态学缓解的可评估 ALL 患者 (n = 10) 中，7 例达到 M1 (0%–5% 骨髓原始细胞)，1 例达到 M2 (>5%–25% 骨髓原始细胞) 骨髓。³⁰⁰ COG AALL 0031 研究中，伊马替尼和化疗初始治疗后复发的 Ph 阳性 ALL 患儿，其总 CR2 率可达到 67% (n = 20/30)。¹⁵⁷ 在获得 CR2 的患者中，85% (n = 17/20) 缓解持续至少 3 个月。¹⁵⁷

Blinatumomab

在一项开放标签、单臂、多中心、II 期临床研究中，对 blinatumomab 用于伊马替尼和至少一种二代或三代 TKI 后复发的 R/R Ph 阳性 ALL 成人 (≥ 18 岁) 患者 (n = 45) 的疗效和安全性进行了评估。³⁰¹ 在 blinatumomab 的前两个周期中，36% 的患者达到 CR 或 CRh，其中 88% 缓解者实现了 MRD 完全缓解。³⁰¹ Blinatumomab 于 2017 年 7 月获得 FDA 全面批准，用于治疗 R/R 前体 B 细胞 ALL (Ph 阴性和 Ph 阳性)，前述临床研究包括 R/R Ph 阳性和 Ph 阴性 ALL 患者。^{162,244-246} 几项成人研究已经对



blinatumomab 联合 TKI 进行了探讨。^{301,302}有关这些研究的讨论，见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

CAR T 细胞

前述临床研究包括 R/R Ph 阳性和 Ph 阴性 ALL 患者。^{164,280,303,304}有关这些研究的讨论，见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

奥英妥珠单抗

前述临床研究包括 R/R Ph 阳性和 Ph 阴性 ALL 患者。^{288,289,291}有关这些研究的讨论，见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

造血干细胞移植

如前所述，ASTCT 指南建议早期骨髓复发 ALL 患者在 CR2 期间接受 HCT。²⁹⁵对于接受异基因 HCT 巩固治疗后复发的 Ph 阳性 ALL 患者，治疗选择极为有限。一些研究报告了使用 TKI（包括伊马替尼和达沙替尼）对第一次异基因 HCT 后早期复发的患者诱导第二次分子 CR，从而进行第二次异基因 HCT 的可行性。³⁰⁵⁻³⁰⁷

NCCN 关于 Ph 阳性 ALL 的建议

一线治疗：专家组建议，在可能的情况下，Ph 阳性 ALL 儿童和 AYA 患者应在纳入 TKI 的临床试验中接受治疗。在无适当临床试验情况下，对患者进行化疗加一种 TKI 治疗。经过疗效评估后，标危患者（即低 MRD）继续接受 TKI 巩固化疗和维持治疗。可以考虑采用 HCT 作为维持治疗的替代方法。对于高危患者（即诱导治疗后未达到 CR 或 EOC 时 MRD+），其他选择包括 blinatumomab 和 tisagenlecleucel（2B 类推荐）。强烈建议在临床

试验中这种情况下使用 tisagenlecleucel。对于这些患者，建议 HCT 巩固治疗，并应考虑移植后 TKI 给药。如前所述，tisagenlecleucel 后异基因 HCT 的作用尚不清楚（参见 NCCN 关于 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的建议，一线治疗）。值得注意的是，HCT 不是必需的，但 Ph 阳性 ALL 患者在 CR1 期间可以考虑。

R/R 管理：对于 R/R Ph 阴性 ALL 儿童和 AYA 患者，NCCN 专家组的建议与针对 R/R Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的总结相似。如果可行，应进行 *BCR::ABL1* 激酶结构域突变分析（如 T315I），并在方案中增加适当的 TKI。

T-ALL 的管理

T-ALL 在生物学上不同于 B-ALL，但与 B-ALL 相似，MRD 是关键预后决定因素。⁴⁰目前 T-ALL 治疗方法的主要主题是早期采用多药物化疗进行强化治疗，然后进行强化巩固治疗。基于算法中引用的试验，初治 T-ALL 的治疗总结如下。

T-ALL 的一线治疗

COG AALL0434

奈拉滨是一种核苷代谢抑制剂和 ara-G 的前药，已获准用于至少两种化疗方案治疗后无反应或复发的 T-ALL 患者。随机 III 期 COG 研究 (AALL 0434) 使用强化 BFM 化疗方案 (± 奈拉滨)，对奈拉滨作为一线治疗组成部分的安全性进行了评估，结果表明奈拉滨治疗 (n = 47) 和非奈拉滨治疗 (n = 47) 的高危 T-ALL 患者，其毒性特征相似。³⁰⁸ 这些组之间神经系统不



良事件发生率无显著差异，包括周围运动神经病、周围感觉神经病或 CNS 神经毒性。治疗组之间不良反应发生率，如发热性中性粒细胞减少和肝酶升高也相似。这些初始安全性数据表明，一线治疗方案中奈拉滨的耐受性可能优于 R/R 病例。³⁰⁸

该研究疗效阶段的结果评估了 1895 例新诊断的 T-ALL 和 T 细胞淋巴细胞白血病患者数据。³⁰⁹ 患者随机分组，接受递增剂量 MTX（不伴亚叶酸解救）和聚乙二醇（PEG），或 HD-MTX 伴亚叶酸解救。中危及高危 T-ALL 和 T 细胞淋巴瘤白血病均接受了预防性或治疗性颅脑放疗，并随机分为有或无奈拉滨（650 mg/m²/天）组。奈拉滨组（n = 323）与非奈拉滨组（n = 336）T-ALL 患者的 4 年 DFS 率分别为 88.9% ± 2.2% 和 83.3% ± 2.5%（*P* = .0332）。³⁰⁹ 对于随机接受 HD-MTX 治疗的患者，加用奈拉滨似乎可以提高 4 年 DFS 率：无奈拉滨：78.0% ± 3.7%，奈拉滨：86.2% ± 3.2%；*P* = 0.024。³⁰⁹

COG AALL 0434 研究的另一份报告探讨了两种不同的 MTX 强化方案对 T-ALL 患儿结果的影响。¹¹¹ 所有无 CNS3 疾病或睾丸白血病的患者随机分组接受强化 BFM 化疗方案，在 8 周 IM 阶段接受 C-MTX（n = 519）或 HD-MTX（n = 512）。¹¹¹ C-MTX 组估计 5 年 DFS 和 OS 率显著高于 HD-MTX 组，分别为 91.5% 对 85.3%（*P* = 0.005）和 93.7% 对 89.4%（*P* = 0.04）。¹¹¹ 这些数据表明，对于 T-ALL 患者，C-MTX 联合化疗优于 HD-MTX 加化疗。¹¹¹

DFCI ALL 联盟方案 05-001 和 11-001

DFCI ALL 联盟方案 05-001 中，无论其他特征如何，新诊断的 T-ALL 患儿（1 - 18 岁）均被视为高危（n = 97）。¹¹⁰ 中位随访 4.3 年，4 年 EFS 和 OS 率分别为 83% 和 89%。58 例（67%）达到 CR 的患者 EOI MRD（经 PCR 评价）可评估，高 MRD 与 DFS 降低有关。¹¹⁰

正如之前在 *Ph* 阴性或 *Ph* 样 ALL 的一线治疗中所讨论的，DFCI ALL 联盟方案 11-001 也包括新确诊 T-ALL 儿科患者。²³⁸ 共有 123 例 T-ALL 患者入组 DFCI ALL 联盟方案 05-001 和 11-001 联盟研究，两项联盟研究中 T-ALL 患者的 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 81%（95% CI，73%–87%）和 90%（95% CI，83%–94%）。³¹⁰

造血干细胞移植

在对 ALL BFM 90 和 95 试验（评估单纯化疗与异基因 HCT 对 T-ALL 患儿的影响）的回顾性分析中，Schrauder 等人报道与单纯化疗相比，CR1 期间行异基因 HCT 使 5 年 DFS 和 OS 显著改善。³¹¹ 但是，除非 MRD 阳性，否则现代方案中并无 CR1 期间行 HCT 的指征。

R/R T-ALL 的管理

大多数 T-ALL 疾病在诊断后 2 年内复发，诱导缓解成功是 R/R T-ALL 面临的重大挑战。⁴⁰ 基于算法中引用的试验，R/R T-ALL 的治疗总结如下。

基于奈拉滨的方案

奈拉滨是一种核苷类似物，目前已获准用于至少两种化疗方案治疗后无反应或复发的 T-ALL 患者。对奈拉滨单药用于 R/R T-ALL 或 T 细胞非霍奇金淋



巴瘤儿童和青少年患者 (n = 121) 的 II 期临床研究表明, 第一次骨髓复发的 T-ALL 亚组中, 缓解率为 55% (n = 34), 而第二次或更多次骨髓复发 (n = 36) 亚组缓解率为 27%。¹⁶⁰ 主要毒性包括 ≥ 3 级神经系统 (外周和 CNS) 不良事件, 见于 18% 的患者。在一项 II 期研究 (n = 39; 中位年龄, 34 岁; 范围 16 - 66 岁; 既往治疗方案中位数 2 个; T-ALL, n = 26) 中, 还对奈拉滨单药治疗 R/R T-ALL 或 T 细胞淋巴瘤 AYA 和成人 (≥ 16 岁) 患者进行了评估。³¹² CR 率 (包括 CRi) 为 31%; 另有 10% 患者达到部分缓解。中位 DFS 和 OS 均为 20 个月, 1 年 OS 率为 28%。3 级或 4 级骨髓抑制很常见, 但仅观察到 1 例 4 级 CNS 毒性 (可逆)。³¹²

I 期临床试验 NECTAR 中, 在 R/R T-ALL 或 T 细胞淋巴瘤 AYA 和成人 (n = 23) 患儿中, 对奈拉滨联合依托泊苷和环磷酰胺的疗效和安全性进行了评估。³¹³ 在可评估 R/R T-ALL 患者 (n = 12) 中, 观察到缓解率为 33%。

基于硼替佐米的方案

引用的研究 COG AALL 07P1 对含硼替佐米的治疗方案进行了评估, 其中包括 R/R T-ALL 患儿。²⁵⁵ 有关摘要, 见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

UK ALL R3

引用的研究 UK ALL R3 对米托蒽醌在多种危险度分层化疗疗程中的作用进行了评估, 其中包括 R/R T-ALL 患儿。^{223,251} 有关摘要, 见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

ALL-REZ BFM 90

引用的研究 ALL -REZ BFM 90 对多种危险度分层化疗疗程进行了评估, 其中包括 R/R T-ALL 患儿。²⁵³ 有关摘要, 见复发或难治性 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的治疗。

造血干细胞移植

HCT 是 R/R T-ALL 的唯一治疗方法, 但这需要成功诱导缓解, 并且数据有限。⁴⁰ COG AALL 01P2 研究中, 大多数 T-ALL 患者 (n = 5/7) 未能达到 CR2。²⁵⁴ MRC UK ALL R1 试验中, 与单纯化疗相比, 异基因 HCT 并未显著改善 R/R ALL 患儿的 EFS。³¹⁴

NCCN 对 T-ALL 的建议

一线治疗: 专家组建议, 在可能的情况下, T-ALL 儿童和 AYA 患者应在临床试验中接受治疗。在无适当临床试验情况下, 对患者进行化疗。经疗效评估后, 标危或高危患者继续接受巩固化疗。这种情况下, 定义标危的特征是: 第 29 天 MRD < 0.01%、CNS-1、无睾丸疾病、无类固醇预处理。极高危患者为巩固治疗结束时 MRD > 0.1%。这种情况下, 高危患者无任何标危或极高危因素。具有极高危特征的患者可以继续化疗或继续接受其他治疗, 并将 HCT 作为巩固治疗的一部分。但是, 建议给予其他治疗, 并在达到 MRD 阴性后行 HCT。

R/R 管理: 对于第一次复发的 T-ALL 儿童和 AYA 患者, 专家组建议参加临床试验或采用化疗开始治疗。如果患者达到 CR2, 应继续行 HCT 联合化疗巩固治疗。如果患者未达到 CR (即多次复发), 则治疗选择包括化疗, 如



果患者后续对治疗有反应，则可以接受 HCT 作为巩固治疗。如果疾病对治疗无反应，则可以考虑选择其他治疗方案，如最佳支持和姑息治疗。

婴儿 ALL 的管理

大多数 ALL 婴儿患者表现出侵袭性特征，包括高白细胞计数、CNS 受累和皮肤白血病，因此必须使用强化化疗方案。⁶⁰但是，婴儿患者特别容易受到治疗相关毒性的影响，因此临床试验正在不断研究减少这种毒性的新策略。

⁶⁰基于算法中引用的试验，婴儿 ALL 的治疗总结如下。

婴儿 ALL 的一线治疗

Interfant-99

在多中心 Interfant-99 试验中，根据外周血对 7 天泼尼松前期治疗的反应，对 482 例 0 至 12 个月的 ALL 婴儿患者进行了危险度分层，并采用了包含标准 ALL 和 AML 方案的混合方案。⁶²如果第 8 天外周血中原始细胞计数 < 1000 细胞/ μ l，则定义为反应良好，危险度定义为标危。反应不良定义为第 8 天原始细胞计数 \geq 1000 个细胞/ μ l。⁶²如果有供体，高危患者再诱导治疗结束时有资格接受 HCT。EOI 时，474 例可评估患者中，94% 完全缓解

（标危组患者 312 例，高危组患者 133 例）。⁶²中位随访 38 个月（1 - 78 个月），接受混合治疗的患者（ $n = 260$ ）中，58% 完全缓解，4 年 EFS 为 47%。白细胞计数升高、年龄 <6 个月、对泼尼松前期反应差以及 *KMT2A* 重排均与预后不良相关。⁶²此外，在维持治疗阶段之前，完全缓解的患者随机分组，接受标准治疗或大剂量阿糖胞苷和 MTX 强化化疗，但并未能改善预后。⁶²

Interfant-06

婴儿 ALL 中，不成熟 B 细胞前体经常共表达髓样标志物，并对阿糖胞苷（AML 治疗的关键药物）敏感。^{14,315,316}基于一个假设，即具有骨髓分化潜能的早期造血前体细胞将会改善患者对 AML 化疗方案的反应，⁶⁰ Interfant-06 试验探讨了在婴儿 ALL 患者（ $n = 651$ ）中，巩固治疗期间采用髓系化疗方案是否优于淋系化疗方案。¹⁴该研究中定义了三个危险度分组：低危（*KMT2A* 胚系； $n = 167$ ）；高危（*KMT2A* 重排、>6 个月、WBC 计数 $\geq 300 \times 10^9/L$ 或泼尼松反应不良； $n = 164$ ）；中危（所有其他 *KMT2A* 重排病例； $n = 320$ ）。中、高危患者随机分组，接受淋系方案巩固疗程（小剂量阿糖胞苷、6-MP 和环磷酰胺 [Ib]）或实验性髓系疗程（阿糖胞苷、柔红霉素和依托泊苷 [ADE]；以及米托蒽醌、阿糖胞苷和依托泊苷 [MAE]）。所有患者 6 年 EFS 和 OS 概率分别为 46.1% 和 58.2%。¹⁴随机分组的 DFS 6 年概率相当（ADE + MAE 39.3% vs. IB 36.8%；对数秩 $P = .47$ ）。¹⁴

在一项关于 *KMT2A* 重排 ALL 婴儿接受 Interfant-06 方案治疗的研究中探讨了 MRD 的值，EOI 和 EOC MRD 水平可预测预后，如先前在 NCCN 关于 MRD 评估的建议中所述。²²¹对 EOI 时 MRD 的分析表明，EOI 时 MRD 高的婴儿可能受益于髓系型巩固治疗而非淋巴型巩固治疗（6 年 DFS 为 45.9% 对 23.2%），而 EOI 时 MRD 低的婴儿可能受益于淋巴型巩固治疗更多（6 年 DFS 为 78.2% 对 45.0%）。

一项正在进行的前瞻性、单臂、2 期研究正在评估在 Interfant-06 基础方案中加入 blinatumomab 的安全性和有效性。³¹⁷在这项研究中，年龄 <1 岁的 *KMT2A* 重排 ALL 新确诊患者，如果根据 Interfant-06 方案接受治疗且在



EOI 时具有 M1/M2 骨髓，则在诱导后接受一个疗程的 blinatumomab，15 μg/m²/天。患者分为高危组（确诊时年龄 <6 个月，且 WBC 计数 ≥300 x 10⁹/L 和/或对泼尼松响应差）和中危组（所有其他患者）。在 blinatumomab 连续输注的第 15 天和第 29 天，54% 的患者 (n = 15/28) 达到 MRD 阴性 CR，89% 的患者 (n = 25/28) 在第 29 天达到 MRD 阴性或不可量化 (<0.05%) 状态。中位随访时间为 11 个月，中危组中所有继续接受化疗的患者在进一步治疗期间均达到 MRD 阴性状态。Blinatumomab 治疗结束时，中危组达到 MRD 阴性 CR 的频率高于高危组 (68% 对 22%; *P* = 0.0418)，且 EOI 时 MRD 低 (<0.05%) 较 EOI 时 MRD 高的情况相似 (76% 对 18%; *P* = 0.0056)。1 年 EFS (± SE) 为 96.2 ± 3.8。期待更长时间的随访数据。加入 blinatumomab 的总体耐受性良好，共记录到 70 起不良事件，最常见的 >3 级不良事件是发热性中性粒细胞减少 (n = 2)、贫血 (n = 5) 和 γ-谷氨酰转移酶 (GGT) 升高 (n = 2)。

COG AALL0631

基于 KMT2A 重排婴儿 ALL 中 FLT3 通路异常激活的数据，³¹⁸⁻³²⁰ 设计了 COG AALL 0631 试验，以评估在诱导后化疗中加用 FLT3 TKI lestaurtinib 是否会提高新诊断 ALL 婴儿的治疗效果。^{60,321} 初始诱导治疗包括 3 周基于 COG P9407 的治疗（队列 1）。^{321,322} 修订 COG P9407 诱导和 AALL 0631 诱导之间的区别包括使用小剂量阿糖胞苷代替环磷酰胺、柔红霉素减量以及用培门冬酰胺酶替代天然左旋门冬酰胺酶。³²¹ 由于过度的诱导毒性，对该研究进行了修订，包括基于 Interfant-99 改良的 5 周诱导和强化支持治疗指南（队列 2）。³²¹ 队列 2 患者诱导死亡率和无菌部位感染显著降低，且诱导强化结束时 CR 率（第 9 周，n = 94/100 [94%]）显著高于队列

1（第 7 周，n = 17/25 [68%]; *P* = 0.0012）。³²¹ 加用来他替尼并未表明对预后有益。⁶⁰

造血干细胞移植

婴儿白血病使用 HCT 的益处尚不清楚。⁶⁰ 多项回顾性研究表明无临床优势或获益，EFS 率低。³²³ Interfant-99 研究中，与单纯化疗相比，仅部分 KMT2A 重排 ALL 和其他预后不良因素（年龄 < 6 个月，第 8 天对类固醇反应不良、高 WBC）的婴儿患者似乎因 CR1 期间接受 HCT 受益。¹⁵³

R/R 婴儿 ALL 的管理

R/R ALL 婴儿患者预后较差，针对这一特定人群的研究很少。^{324,325} 之前对 B-ALL 和 T-ALL 研究的汇总包括一些婴儿患者，这些管理策略适用于这种情况。

NCCN 婴儿 ALL 建议

一线治疗： 专家组建议，在可能的情况下，ALL 婴儿患者应在临床试验中接受治疗。在无适当临床试验情况下，患者需要接受基于 Interfant 的化疗。为了确保适当的巩固治疗，重要的是评估疾病的 KMT2A 状态。如果患者为标危（即无 KMT2A 重排），则在反应评估后，可以接受基于 Interfant 的巩固方案治疗。或者，诱导后达到 MRD 阴性的患者将继续接受危险度分层化疗，与前述 Ph 阴性或 Ph 样 ALL 类似。诱导后呈 MRD 阳性的患者需接受强化巩固治疗。对于 EOI 时 MRD 阳性 ≥5x10⁻⁴ 的患者，可以考虑髓系型巩固治疗（例如 ADE/MAE）。²²¹ 对于所有病例，HCT 均可被视为巩固或维持治疗的一部分。



存在 *KMT2A* 重排患者接受基于 Interfant 的强化巩固化疗，伴或不伴 blinatumomab。如果患者为高危（如年龄小于 3 个月且无论 WBC 如何，年龄小于 6 个月且 WBC \geq 300,000，或强化巩固治疗后持续 MRD 阳性），则建议维持治疗或考虑行 HCT。如果有供体，则首选使用基于非 TBI 的预处理方案，且移植时患者年龄至少为 6 个月。如果患者为中危（即无任何高危特征），则建议维持化疗。

R/R 管理：对于 R/R ALL 婴儿患者，NCCN 专家组的建议与针对 R/R Ph 阴性或 Ph 样 ALL 的总结相似。

髓外疾病的评估与治疗

控制 CNS 疾病是儿童 ALL 治疗的关键部分，¹¹² 诊断时 CNS 白血病与 EFS 率显著降低相关。^{113,118,327} CNS 白血病的定义为脑脊髓液 (CSF) 中 WBC 计数至少为 5 个白细胞/ μ L，且存在淋巴母细胞。¹²⁰ CNS 状态的分类包括以下内容：CNS-1 定义为 CSF 中无淋巴母细胞，而无论 WBC 计数如何；CNS-2 定义为 CSF 中 WBC 计数少于 5 个/ μ L 且存在原始细胞；CNS-3 定义 CSF 中 WBC 计数 \geq 5 个/ μ L，存在原始淋巴细胞或有临床症状，包括面神经麻痹、脑或眼受累、CNS 出血或下丘脑综合征。

如果患者外周血中存在白血病细胞、腰椎穿刺有损伤且 CSF 中 WBC \geq 5 个/ μ L 伴原始细胞，则可使用 Steinherz-Bleyer 算法以确定 CNS 分类（如果 CSF 中 WBC/RBC 之比至少为血液中 WBC/RBC 之比的 2 倍，则归类为 CNS-3；否则归类为 CNS-2）。尽管在诊断时 CNS-3 受累不常见（约

3% - 7%），但是未针对 CNS 治疗的相当一部分患者 (> 50%) 最终会发生 CNS 白血病。¹²⁰

与儿童 CNS 复发风险增加相关的因素包括 T 细胞免疫表型、就诊时高白细胞计数、Ph 阳性疾病、t(4;11) 易位以及 CSF 中存在白血病细胞。¹²⁸ CNS 定向治疗可能包括 IT 化疗（例如 MTX、阿糖胞苷、皮质类固醇）、颅脑放疗和/或全身化疗（例如 HD-MTX、阿糖胞苷、培门冬酶）。^{113,120}

尽管预防性颅脑放疗是 CNS 白血病的有效治疗手段，但由于其与严重不良事件（如神经认知功能障碍、继发性恶性肿瘤和其他长期并发症）相关，已被减少或取消。^{27,112,128} 随着有效的 IT 化疗和大剂量全身化疗方案的广泛应用，研究已经对取消颅脑放疗作为 CNS 预防一部分的可行性进行了探讨。在仅接受 IT 治疗和/或强化全身化疗预防 CNS 的 ALL 儿童中，孤立 CNS 复发或任何 CNS 复发的 5 年累积发生率分别为 3% 至 4% 和 4% 至 5%。^{113,121}

St.Jude 全程疗法 XV 研究的数据表明，AYA 人群的生存结局在省略颅脑放疗后发生显著改善。^{113,328} 该研究主要根据治疗反应对患者进行危险度分层。患者接受基于危险度调整的强化化疗，并在诱导期间（第 19 天）纳入 MRD 评估以确定是否需要门冬酰胺酶额外给药。^{113,328} AYA 人群（15 - 18 岁；n = 45）的 5 年 EFS 率为 86%（95% CI, 72% - 94%），与较年轻患者（n = 448）观察到的 87% EFS 率无显著差异（95% CI, 84% - 90%；*P* = .61）。AYA 患者和较年轻患者的 5 年 OS 率分别为 88% 和 94%（*P* = .13）。^{113,328} 该研究中，AYA 患者 EFS 和 OS 的良好结局部分归因于针对 CNS 的治疗：使用强化地塞米松、长春新碱和门冬酰胺酶方案以及早期 IT



治疗（即 MTX、氢化可的松和阿糖胞苷三联 IT 化疗）。此外，这项研究安全地省略了预防性颅脑放疗。整个研究人群 (n = 498) 中，孤立 CNS 复发和任何 CNS 复发的 5 年累积发生率分别为 3% 和 4%。¹¹³ 此外，所有 11 例孤立 CNS 复发患者均为 <12 岁儿童。该研究表明，通过强化危险度调整方案和针对 CNS 的有效 IT 治疗，AYA 患者无需进行颅脑放疗或常规异体 HCT 即可获得长期 EFS。^{113,328}

NCCN 髓外受累的评估与治疗建议

应根据每例患者使用的具体治疗方案在适当时机行腰椎穿刺评估 CNS 受累情况。儿童治疗方案通常包括诊断性检查时行腰椎穿刺。专家组建议，如果行腰椎穿刺，应与初始 IT 治疗同时进行。在 ALL 治疗的整个过程中，从诱导治疗开始，到巩固再到维持治疗阶段，所有患者均应接受 IT 治疗和/或含 MTX 的全身治疗，以充分预防 CNS。

对于诊断时 CNS-3 受累的 ALL 患儿，通常颅脑放疗的使用因治疗方案不同而异。如果进行颅脑放疗，推荐剂量为 18 Gy，1.5 - 1.8 Gy/次。对于 T-ALL 患者，颅脑放疗的时机尚不明确，但建议整体遵循特定的治疗方案。建议接受 HCT 的部分高危患者采用 TBI。对于需要颅脑放疗和 TBI 的患者，颅脑放疗应在 TBI 之前或之后用作推量照射（请参见算法中造血干细胞移植原理中的调理方案）。颅脑放疗的照射野应包括全脑和脑球的后半部分，下边界应该包括 C2。应注意的是，在儿科 ALL 患者治疗中，放疗野靶向的脑部区域与实体瘤脑转移的靶向区域不同。

对于孤立性 CNS 复发患者，应进行适当的全身治疗。建议颅脑放疗剂量为 18 Gy，放疗时机视治疗方案而定。对于接受颅脑放疗的所有患者，应监测神经认知功能障碍和学业拖延、神经内分泌功能障碍、继发性恶性肿瘤、白内障和其它迟发反应。更多信息请参见 [生存/长期社会心理和身体问题 NCCN Guidelines](#)。此外，COG 发布了有关儿童癌症生存者长期生存问题的指南。³²⁹

诊断时有睾丸受累临床证据、EOI 时尚未完全缓解的患者，应考虑对双侧阴囊内的睾丸进行放疗，具体时机取决于治疗方案。睾丸放疗总剂量应为 24 Gy，2 Gy/次。

疗效评价和随访监测

缓解标准

骨髓和外周血缓解

CR 要求无循环原始细胞、无髓外疾病（无淋巴结病变、脾肿大、皮肤/牙龈浸润、睾丸肿块、CNS 受累或其他部位病变）。骨髓评估应显示三系恢复造血，原始细胞 < 5% (M1)，流式或分子学检测显示原始细胞 < 1%。对于 CR，中性粒细胞绝对值 (ANC) > 1000/μL，血小板计数应 > 100,000/μL。此外，至少 4 周末观察到复发。

如果患者满足 CR 标准，但 ANC 仍低于 1000/μL 或血小板计数仍低于 100,000/μL，则为 CRi。通常，ORR 是 CR 和 Cri 值之和。值得注意的是，MRD 评估不包括在形态学评估中，应另行获取。



难治性疾病定义为在 EOI 时无法实现 CR。疾病进展 (PD) 定义为外周血循环原始细胞或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定义为达到 CR 后外周血或骨髓再次出现原始细胞 (> 5%，M2 或以上)、或 > 1% 伴之前/支持性分子学检测结果、或出现任何髓外病变。

CNS 疾病的疗效

CNS 疾病的缓解定义为诊断时为 CNS-2 或 CNS-3 的患者达到 CNS-1 状态。CNS 复发定义为新出现的 CNS-3 状态或出现 CNS 白血病临床体征，如无法用其它疾病解释的面神经麻痹、脑/眼受累、CNS 出血或下丘脑综合征等。连续 2 次腰椎穿刺脑脊液（间隔 2 - 4 周）免疫分型或其它分子学检测方法证实新发 CNS-2 状态，也考虑 CNS 复发。

监测

专家组建议，完成 ALL 治疗方案（包括维持治疗）后，定期进行监测以评估疾病状态。治疗结束后第一年，应每 1 至 4 个月对患者进行一次全面体格检查（包括睾丸检查，如适用）和血液检查（CBC 及分类）。应进行肝功能检查，直至达到正常值。治疗结束后第二年，应每 2 至 6 个月进行一次体格检查（包括睾丸检查，如适用）和血液检查（CBC 及分类）。治疗结束后第三年（及以后），每 6 至 12 个月或根据临床情况进行体格检查（包括睾丸检查，如适用）和血液检查（CBC 及分类）。

对怀疑复发者，应根据临床指征，行骨髓穿刺和脑脊液评估。如果行骨髓穿刺，则应行流式细胞术以及其他检查（可能包括全套细胞遗传学检测、

FISH、分子学检测和 MRD 评估）。如果怀疑复发，应考虑进行全面检查。对于 Ph 阳性 ALL，应定期行 *BCR::ABL1* 转录本定量。

为了监测与葱环类药物累积暴露相关的迟发效应，应根据葱环类药物的累积剂量，或根据临床指征更早地进行超声心动图检查。此外，鉴于生存者因 ALL 治疗发生神经毒性的风险增加，因此建议根据临床指征行神经心理学检查。有儿童期 ALL 病史的患者发生肥胖的风险增加；³³⁰ 因此，监测健康体重并鼓励采取健康的生活方式。有关生存的更多建议，见[青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 和[生存 NCCN Guidelines](#)。正如之前在 *NCCN 髓外受累的评估与治疗建议* 中所讨论，COG 已经发布了关于儿童癌症幸存者长期生存问题的指南。³²⁹ 这些指南可作为临床医生和家庭成员/护理人员的资源，旨在为迟发反应（可能影响生长、认知功能、情绪问题、生殖健康、继发性恶性肿瘤风险以及其他重要的健康问题）提供筛查和管理建议，AYA 癌症生存者在一生中可能出现这些迟发反应，是抗肿瘤治疗过程中所用治疗药物的结果。

ALL 患儿的支持治疗

鉴于在 ALL 治疗中使用了高度复杂且密集的治疗方案，支持性治疗问题是确保患者从 ALL 疗法中获得最大益处的重要考虑因素。尽管机构标准和实践之间可能存在差异，但是 ALL 患者支持治疗措施通常包括使用止吐药预防恶心和呕吐、严重血细胞减少症者予输血、营养支持以预防体重减轻、肠胃病支持、疼痛管理、感染并发症的预防和管理以及 TLS 的预防。此外，应考虑 ALL 方案中所用特定药物相关潜在毒性的短期和长期后果，如类固



醇（如急性情况下有高血糖或消化性溃疡风险；长期使用有缺血性坏死风险）和门冬酰胺酶（如过敏反应、高血糖症、凝血病、肝脏毒性和/或胰腺炎风险）。支持治疗措施应根据年龄、体能状态、治疗前后血细胞减少症的程度、感染并发症风险、疾病状况以及 ALL 治疗方案中使用的特定药物等因素个体化，以满足每个患者的不同需求。

NCCN 支持治疗建议

有关儿童 ALL 专家组提出的全面支持治疗建议，见算法中的支持治疗原则部分。

控制感染

接受强化化疗或异基因 HCT 的 ALL 患者极易发生感染。因基础疾病和治疗方案引起的免疫抑制可能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、杰氏肺囊虫、CMV 重新激活和感染），特别是在中性粒细胞减少症持续期间。诱导治疗期间，所有发热患者（美国传染病学会标准定义³³¹或机构标准）应由医务人员进行评估并立即给予广谱抗生素治疗，无论中性粒细胞计数值如何。

ALL 患者应在整个治疗过程中采取适当的预防性抗菌和抗真菌措施，^{332,333} 并应密切监测感染的任何体征或症状。所有 ALL 患者均为感染杰氏肺囊虫（卡氏肺孢子虫）的高危人群，在整个抗白血病治疗过程中应采取预防措施。甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑 (TMP/SMX) 是预防杰氏肺囊虫的首选疗法。

³³⁴ 如果血细胞计数低，可短时间停用 TMP/SMX，因为此类药物存在药物诱导性骨髓抑制的风险；但应避免长时间停用 TMP/SMX 或永久中断

TMP/SMX。接受大剂量 MTX 治疗时，可暂停 TMP/SMX，MTX 清除达到共识方案或机构指南时重新给药。如果对 TMP/SMX 不耐受，可考虑阿托伐醌、氨苯砜或喷他咪（雾化或静脉注射）。

在对新确诊 ALL 患者进行诱导治疗期间，或对预期会出现中性粒细胞减少的复发 ALL 患者进行治疗期间，接受蒽环类药物治疗的患者应考虑使用氟喹诺酮类药物进行预防。^{332,333,335} 然而，氟喹诺酮类药物可能具有明显毒性，并不适合所有患者。可以考虑根据机构标准使用替代抗生素，在不使用抗生素的情况下进行监测。^{336,337}

一些抗真菌剂（唑类）与长春新碱有潜在的相互作用，使用时应谨慎。^{338,339} 一般不建议 G-CSF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和粒细胞输注，但在中性粒细胞减少症情况下发生严重/危及生命感染时，可根据医务人员的判断酌情使用。某些患者需要更积极地预防并监测感染（详细信息见算法支持性治疗原则部分中的控制感染小标题）。

化疗后 3 个月，患者应按照 CDC 免疫正常个体时间表接种水痘、麻疹、流行性腮腺炎和风疹疫苗。对于接受包含抗 B 细胞抗体治疗方案的患者，疫苗接种应至少延迟 6 个月。³⁴⁰ 传染病或免疫学会诊可能适合为每位患者提供具体的疫苗接种建议。美国血液学会 (ASH) 有更多关于 SARS-CoV-2 患者的 COVID-19 疫苗接种和儿科 ALL 管理的具体信息。³⁴¹ 有关癌症患者接种 COVID-19 疫苗的一般信息，请参阅 [癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)。



急性肿瘤溶解综合征管理

ALL 患者发生急性 TLS 的风险较高，特别是诱导化疗前 WBC 计数显著升高的患者。TLS 的特征是由于化疗诱导细胞崩解，导致细胞内的内容物突然释放至外周血中而引起代谢异常。如果不加治疗，TLS 会引起明显的代谢变化，导致心律失常、癫痫、肌肉失控、急性肾衰竭，甚至死亡。TLS 的标准预防措施包括使用不含钾的晶体 IV 液过度水化。如果充分水化后尿量仍然很少，可使用袢利尿剂（如呋塞米）排尿。不建议碱化尿液。³⁴² 对于 TLS 高危患者，为了降低肾脏并发症风险，可以使用低强度初始治疗（皮质类固醇单药治疗 3 - 7 天）。如果尿酸水平 < 8 mg/dL 且无肾功能不全证据，则在入院时开始别嘌醇治疗。拉布立酶应被视为原始细胞计数迅速升高、高尿酸或肾功能不全患者的初始治疗。

甲氨蝶呤毒性管理

大剂量 MTX 可导致严重肾功能不全、大量积液/腹水及 MTX 清除延迟患者血浆 MTX 达到毒性浓度（血浆 MTX 浓度 > MTX 给药剂量特异性平均 MTX 排泄曲线的 2 个标准差）。由于其他相互作用药物（例如青霉素、PPI、非甾体类抗炎药 [NSAID]、两性霉素），也可能会观察到患者毒性血浆 MTX 浓度。

如果接受 MTX 的患者因肾功能损害而出现消除延迟，当血浆 MTX 浓度比 [MTXPK.org](https://www.mtxpk.org) 确定的平均预期 MTX 血浆浓度高出两个 SD 时，或者如果 36 小时血浆 MTX 水平高于 30μM，42 小时水平高于 10μM，或 48 小时水平高于 5μM 时，强烈建议使用谷卡匹酶。谷卡匹酶的最佳给药时间为 MTX 输注开始后 48 至 60 小时内。亚叶酸钙仍然是治疗 MTX 毒性的组成药物，

应在给予谷卡匹酶后继续使用 2 天以上。但是，由于亚叶酸钙是谷卡匹酶的底物，因此不应在谷卡匹酶用药前、后 2 小时内给药。³⁴³ 通过标准免疫测定方法测量谷卡匹酶后的血浆 MTX 水平不能区分 MTX 与其代谢物，并且可能会高估真实的 MTX 浓度。

患有唐氏综合症和 ALL 的儿童经常会出现严重的治疗相关毒性，尤其是与 HD-MTX 相关的毒性。³⁴⁴ 经历过过度全身性 MTX 毒性并随后接受 IT MTX 治疗的患者可能会受益于 IT 治疗后的亚叶酸解救。

大剂量或 IT MTX 后也可能发生 CNS 毒性。³⁴⁵ 症状可能包括癫痫发作或中风样症状，这些症状往往在 MTX 暴露后 10 至 14 天出现，通常会自行消退，无需干预，没有长期后遗症。³⁴⁵⁻³⁴⁷ MRI 检查可能有助于鉴别 MTX 诱导的神经毒性和可逆性后部脑病综合征 (PRES)。出现癫痫发作的患者可能会受益于抗癫痫药—最好是非肝酶诱导剂，例如左乙拉西坦³⁴⁸ 和拉科酰胺³⁴⁹，以避免在剩余治疗时间中与化疗的潜在相互作用。抗癫痫药物的最终选择应根据儿科神经病学专家的意见，并考虑所有患者因素。尽管 MTX 诱导的 CNS 毒性复发的风险很低，但为了最大限度地减少或防止进一步的神经毒性，治疗提供者可考虑在急性 MTX 神经毒性后逐渐引入 MTX 或替代 IT 疗法，例如阿糖胞苷。

蒽环类药物相关心脏毒性的治疗

按照目前的治疗策略，大多数患者不会暴露于使他们面临心脏毒性风险的蒽环类药物和/或放射治疗的累积剂量。然而，有些患者可能存在基础疾病或既往治疗，使他们处于蒽环类药物相关心脏毒性的较高风险中。³⁵⁰ 既往或



预期的针对胸部、腹部、脊柱或 TBI 的放射治疗可能会影响心脏。在每次蒽环类药物给药前，采用右丙亚胺（一种铁螯合剂）治疗可能会缓解这种情况。^{351,352} 尽管一项研究观察到右丙亚胺可能与发生继发性恶性肿瘤的风险有关，³⁵³ 但其他后续研究并未观察到这一现象。^{354,355}

类固醇管理

皮质类固醇（如泼尼松和地塞米松）几乎构成所有 ALL 诱导方案的核心成分，并经常纳入巩固和/或维持方案。

类固醇的急性副作用可能包括高血糖症和类固醇诱发的糖尿病。应监测患者血糖控制情况，以尽可能降低发生感染性并发症风险。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。类固醇治疗期间应考虑使用组胺 2 受体拮抗剂或 PPI 以减少这些风险。PPI 和 MTX 之间存在重要的药物相互作用，在开始基于 MTX 的治疗之前也需要考虑。皮质类固醇还与 ALL 患儿情绪改变、精神病和其他神经精神并发症有关。^{356,357} 这种情况下，地塞米松加用生理剂量氢化可的松（10 mg/m²/天）可减轻 ALL 患儿的严重神经心理不良反应和睡眠相关困难。³⁵⁸ 此外，可以考虑使用抗精神病药。如果未观察到反应，则可考虑将剂量减少 50%，或将地塞米松换为泼尼松（如适用）。³⁵⁸

与类固醇治疗相关的潜在长期副作用包括骨坏死/缺血性坏死。^{359,360} 骨坏死最常累及承重关节，如髌和/或膝，并且似乎青少年（很可能是由于骨骼生长时期）发生率高于较年幼儿童或成人。^{359,361-365} 对这种情况的治疗方案可能有所不同，但专家组建议考虑在诱导或强化疗程时不停用皮质类固醇。但

是，如果在治疗过程中发生严重缺血性坏死，则考虑在维持治疗期间暂停皮质类固醇。如果在 6 个月内，MRI 检查结果提示明显改善或患者症状缓解，此时可考虑重新使用皮质类固醇。这种情况下，泼尼松优于地塞米松。³⁶⁵ 无证据支持儿童患者补充维生素 D 和钙剂可用于预防和治疗骨坏死/缺血性坏死。³⁶⁶⁻³⁶⁸

长春新碱管理

长春新碱是许多 ALL 方案中必不可少的化疗药物，与剂量限制性神经毒性相关。³⁶⁹ 如果接受长春新碱治疗，考虑开始肠道管理方案以避免便秘。以下情况时考虑暂停长春新碱给药：肠梗阻或阑尾炎、声带麻痹和影响日常生活活动的严重神经性疼痛（> 3 级）；随后以原剂量的一半恢复给药。症状缓解后，可以按耐受程度恢复全剂量。疼痛控制：考虑使用加巴喷丁、普瑞巴林或其他 γ-氨基丁酸 (GABA) 类似物。一些患者可能需要其他止痛药，包括阿片类药物。

硫嘌呤管理

SOS（肝静脉闭塞性疾病）是可能与 6-TG 有关的不良反应。³⁷⁰ 去纤核苷酸可用于严重病例。^{371,372}

高白细胞血症管理

高白细胞血症（白细胞瘀滞）最常见于白细胞计数升高（通常 > 200 × 10⁹/L）、T 细胞免疫表型、BCR::ABL1 患者，以及携带 KMT2A 重排的婴儿。³⁷³⁻³⁷⁵ 有证据表明，白细胞分离术可以减少 ALL 患者并发白细胞瘀滞



症；但在无白细胞淤滞症状的白细胞增多症病例中，白细胞分离与积极化疗相比并无临床优势。白细胞分离术也可能与预后不良相关。^{376,377}

止吐剂

ALL 中使用的大多数化疗方案都包含至少中等程度的致呕药，可能需要在开始致呕化疗之前使用止吐药。预防呕吐可能包括使用 5-羟色胺受体拮抗剂、皮质类固醇和/或神经激肽-1 受体拮抗剂。化疗患者的止吐支持建议见 [止吐 NCCN Guidelines](#)。对于 ALL 患者，由于类固醇是 ALL 治疗方案的重要组成部分，应避免常规使用皮质类固醇作为止吐疗法的一部分。

行为和社会心理支持

鉴于与 IT 化疗相关的神经认知迟发效应的既定风险，应考虑对所有患者在治疗期间进行神经认知监测。³⁷⁸ 对接受单纯化疗方案治疗的 ALL 幸存者进行的神经认知研究也强调了在执行功能、注意力、精细运动技能、处理速度和数学方面的困难。³⁷⁹ 对儿童时期接受过 ALL 治疗的患者进行的研究表明，菌血症、脓毒症和急性 MTX 神经毒性会增加神经认知缺陷的风险，而支持治疗干预（例如在手术过程中反复接受全身麻醉）也与神经认知迟发效应有关。³⁸⁰ 神经认知监测可在治疗完成和/或入学或复学时进行。可以认为基线评估提供了一个了解变化的背景。如果有新问题或变化的证据，专家组鼓励转诊进行全面神经心理学评估。有关行为和心理社会支持的进一步建议，请参阅 [青少年和年轻成人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#)。

营养支持

对于体重减轻超过 10% 的患者，应考虑刺激食欲、行肠内或肠外支持治疗。ALL 患儿肥胖风险增加，³⁸¹ 除了减少总热量摄入外，有必要采取其它干预措施，尤其是预防肌肉含量减少的措施（例如体力活动）。

输血

对于需要输血支持以治疗严重或长期血细胞减少症的患者，应尽可能使用经辐照的血液和去白细胞产品。

疼痛治疗

骨痛和长春新碱相关的神经病理性疼痛在 ALL 患者中常见。无论疾病阶段如何，应对癌症患者进行疼痛管理。专家组鼓励请儿科疼痛专家或姑息治疗专家会诊。

白血病易感综合征

白血病易感综合征患者治疗相关毒性和继发性恶性肿瘤的风险增加，需要密切监测；但是，由于这一领域的数据和指南有限，具体细节还不清楚。³⁸²⁻³⁸⁴ 因此，尽管已经报告了新生突变，但对于临床治疗医生来说，进行全面家族史审查，以筛查白血病易感综合征患者也很重要。如果担心有白血病易感性综合征，考虑转诊给遗传咨询师或遗传学家，从而进行适当的临床检测以确诊（请参阅 [遗传/家族性高风险评估：乳腺、卵巢和胰腺 NCCN Guidelines](#)）。



门冬酰胺酶毒性管理

门冬酰胺酶也是所有治疗方案的核心组成部分，应仅在专门中心使用。这种情况下，还应在输液期间和之后密切监测患者的过敏反应。³⁸⁵ 临床上使用三种不同的门冬酰胺酶制剂：1) 培门冬酶；2) 培戈卡门冬酶；和 3) ERW-rywn。由于抗门冬酰胺酶或抗 PEG 抗体，门冬酰胺酶产品与潜在的严重过敏反应（包括过敏反应）相关。³⁸⁶⁻³⁸⁹ 这些反应可能（但并不总是）与产生中和抗体和缺乏门冬酰胺酶活性有关。³⁹⁰⁻³⁹² ERW-rywn 适用于对大肠杆菌衍生的门冬酰胺酶有过敏反应的患者。静脉注射培门冬酶时，可能会出现非过敏性输注反应，通常在输注后不久（几分钟或几秒钟内）发生，且症状可能与超敏反应重叠。这些非过敏性输注反应可能表现为脸红、低血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促和焦虑。可将输注速度减慢至 ≥ 2 小时，同时输注盐水，并使用抗过敏药物（例如氢化可的松、苯海拉明、法莫替丁、对乙酰氨基酚）进行预处理，可以减少这些反应。^{388,393}

门冬酰胺酶的治疗药物监测 (TDM) 选用 SAA，这是一种可用的、经临床实验室改进修正案 (CLIA) 认证的检测指标，可实时指导临床决策和调整治疗。^{393,394} 因为担心掩盖超敏反应，一般避免在给药前进行常规预处理。但是，鉴于过敏反应和非过敏性输液反应难以区分以及 TDM 的可用性，可考虑在给药前普遍进行预处理并行 TDM，从而减少门冬酰胺酶不良反应的发生率和严重程度，并降低使用 ERW-rywn 替代培门冬酶的需求。一些研究发现，对于既往有培门冬酶过敏反应的患者，脱敏方案很有帮助。^{395,396} 但是，当前指南中不建议使用此做法。

门冬酰胺酶与其他毒性有关，包括胰腺炎^{397,398}（从无症状的淀粉酶或脂肪酶升高，到有呕吐或严重腹痛症状）、肝脏毒性（如丙氨酸或谷氨酰胺转氨酶升高、高胆红素血症）和凝血病（如血栓形成、出血）。有关这些毒性管理的详细建议，见算法中的支持治疗原则。



参考文献

1. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2015: Leukemia, annual incidence rates (acute lymphocytic leukemia). 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed January 24, 2023.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>.
3. 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>.
4. 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>.
5. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2015: Overview, median age at diagnosis. 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed January 24, 2023.
6. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2015: Overview, age distribution of incidence cases by site. 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed January 24, 2023.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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;132:660-660. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111954>.
13. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32940362>.
14. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37:2246-2256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31283407>.
15. 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>.
16. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed January 24, 2023.
17. 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>.



18. Karimi M, Cohan N, Zareifar S, et al. Initial presentation of childhood leukaemia with facial palsy: three case reports. *BMJ Case Rep* 2009;2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162740>.

19. Kraigher-Krainer E, Lackner H, Sovinz P, et al. Numb chin syndrome as initial manifestation in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:426-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506757>.

20. Borowitz MJ, Chan JKC, Downing JR, et al. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified (NOS). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon, France: IARC; 2017:200-202.

21. 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>.

22. 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>.

23. Borowitz MJ, Chan JKC, Bene MC, Arber DA. 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, France: IARC; 2017:209-212.

24. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol* 2016;96:447-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679753>.

25. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427520>.

26. 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>.

27. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:61-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435112>.

28. 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>.

29. 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>.

30. Attarbaschi A, Mann G, Konig M, et al. Mixed lineage leukemia-rearranged childhood pro-B and CD10-negative pre-B acute lymphoblastic leukemia constitute a distinct clinical entity. *Clin Cancer Res* 2006;12:2988-2994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707593>.

31. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909-1915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057554>.

32. Dworzak MN, Schumich A, Printz D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112:3982-3988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780832>.

33. Jeha S, Behm F, Pei D, et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:3302-3304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896151>.



34. Harvey RC, Wood BL, Chen I-M, et al. Identification of CRLF2 genomic lesions in patients with pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL) by flow cytometry or quantitative RT-PCR: A Children's Oncology Group (COG) Study. *Blood* 2012;120:2529-2529. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/2529>.

35. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564526>.

36. 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>.

37. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012;156:358-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22128890>.

38. Ma M, Wang X, Tang J, et al. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 2012;6:416-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065427>.

39. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 2014;166:421-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708207>.

40. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:580-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913532>.

41. 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;124:1-1. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1>.

42. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon, France: IARC; 2017:180-187.

43. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732831>.

44. Borowitz MJ, Chan JKC, Downing JR, et al. 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, France: IARC; 2017:203-209.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220611>.



49. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:429-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409752>.

50. Jeha S, Choi J, Roberts KG, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. *Blood Cancer Discov* 2021;2:326-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34250504>.

51. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2019;51:296-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643249>.

52. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101:407-416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033238>.

53. 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>.

54. Raimondi SC, Zhou Y, Mathew S, et al. Reassessment of the prognostic significance of hypodiploidy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003;98:2715-2722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669294>.

55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

60. 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>.

61. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:441-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556894>.

62. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2007;370:240-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658395>.

63. 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>.



64. Attarbaschi A, Moricke A, Harrison CJ, et al. Outcomes of Childhood Noninfant Acute Lymphoblastic Leukemia With 11q23/KMT2A Rearrangements in a Modern Therapy Era: A Retrospective International Study. *J Clin Oncol* 2022;JCO2201297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36256911>.

65. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet* 2015;47:1020-1029. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214592>.

66. Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia* 2007;21:288-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183364>.

67. Felice MS, Gallego MS, Alonso CN, et al. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Munster-based protocols. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1215-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534874>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. Arico 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>.

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

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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>.

77. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498923>.



78. Mangum DS, Meyer JA, Mason CC, et al. Association of combined focal 22q11.22 deletion and IKZF1 alterations with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA Oncol* 2021;7:1521-1528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34410295>.

79. Clappier E, Auclerc MF, Rapon J, et al. An intragenic ERG deletion is a marker of an oncogenic subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a favorable outcome despite frequent IKZF1 deletions. *Leukemia* 2014;28:70-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24064621>.

80. Zaliouva M, Zimmermannova O, Dorge P, et al. ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28:182-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072102>.

81. Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2014;4:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24724051>.

82. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:389-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233609>.

83. 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>.

84. 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>.

85. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:5312-5321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139093>.

86. 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>.

87. 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>.

88. 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>.

89. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008;8:380-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421304>.

90. Hernandez Tejada FN, Galvez Silva JR, Zweidler-McKay PA. The challenge of targeting notch in hematologic malignancies. *Front Pediatr* 2014;2:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24959528>.

91. O'Neil J, Grim J, Strack P, et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007;204:1813-1824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646409>.

92. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306:269-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472075>.

93. Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009;113:3918-3924. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109228>.



94. Breit S, Stanulla M, Flohr T, et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:1151-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614245>.

95. Clappier E, Collette S, Grardel N, et al. NOTCH1 and FBXW7 mutations have a favorable impact on early response to treatment, but not on outcome, in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treated on EORTC trials 58881 and 58951. *Leukemia* 2010;24:2023-2031. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861920>.

96. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013;31:4333-4342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166518>.

97. Jenkinson S, Kirkwood AA, Goulden N, et al. Impact of PTEN abnormalities on outcome in pediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALL2003 trial. *Leukemia* 2016;30:39-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220040>.

98. Zuurbier L, Homminga I, Calvert V, et al. NOTCH1 and/or FBXW7 mutations predict for initial good prednisone response but not for improved outcome in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patients treated on DCOG or COALL protocols. *Leukemia* 2010;24:2014-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861909>.

99. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2018;132:815-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997224>.

100. Harvey RC, Kang H, Roberts KG, et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-like") signature for therapeutic targeting and clinical

intervention. *Blood* 2013;122:826. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/826>.

101. Inaba H, Azzato EM, Mullighan CG. Integration of next-generation sequencing to treat acute lymphoblastic leukemia with targetable lesions: the St. Jude Children's Research Hospital approach. *Front Pediatr* 2017;5:258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255701>.

102. Pui CH, Nichols KE, Yang JJ. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:227-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30546053>.

103. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675114>.

104. 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>.

105. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *Blood Adv* 2018;2:1449-1458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29941458>.

106. Gardner 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>.

107. 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>.



108. 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>.

109. 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>.

110. Place AE, Stevenson KE, Harris MH, et al. Outcome of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Results from DFCl protocol 05-001. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:10015-10015. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.10015.

111. 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>.

112. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943-1955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523389>.

113. 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>.

114. 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>.

115. Silverman LB, Decker L, Gelber RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000;14:2247-2256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11187916>.

116. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:320-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016537>.

117. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010625>.

118. Schrappe 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>.

119. Kluk MJ, Lindsley RC, Aster JC, et al. Validation and Implementation of a Custom Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Hematologic Malignancies. *J Mol Diagn* 2016;18:507-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339098>.

120. 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>.

121. 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>.



122. 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>.

123. 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>.

124. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502832>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016;127:2101-2112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888258>.

130. 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>.

131. Avramis 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>.

132. 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 DFCI ALL Consortium Protocol 11-001. *Blood* 2016;128:175-175. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/175?sso-checked=true>.

133. Prescribing information for asparaginase erwinia chrysanthemi (recombinant-rywn) injection, for intramuscular use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761179s001bl.pdf. Accessed January 25, 2023.



134. Maese L, Loh ML, Lin T, et al. Initial Results from a Phase 2/3 Study of Recombinant Erwinia Asparaginase (JZP458) in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)/Lymphoblastic Lymphoma (LBL) Who Are Allergic/Hypersensitive to E. coli-Derived Asparaginases. *Blood* 2021;138:2307-2307. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147023>.

135. 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>.

136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

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. 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>.

142. 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>.

143. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447069>.

144. 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>.

145. Richards S, Pui CH, Gayon P, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative G. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:185-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693038>.

146. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366:635-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112299>.

147. Leung W, Campana D, Yang J, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118:223-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613256>.



148. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-1954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560447>.

149. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 2021;39:295-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332189>.

150. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637248>.

151. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:543-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953124>.

152. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:214-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135279>.

153. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010;116:2644-2650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592248>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9414-9418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470474>.

160. 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>.

161. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:243-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160041>.



162. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34:4381-4389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998223>.

163. 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>.

164. 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>.

165. Boissel N, Auclerc MF, 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610173>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.



175. 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>.

176. 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>.

177. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:9509. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.9509.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9:762-769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769837>.

183. Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed Third edition). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:409-462.

184. Heerema NA, Arthur DC, Sather H, et al. Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Children's Cancer Group. *Blood* 1994;83:2274-2284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8161794>.

185. 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>.

186. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. *Blood* 2010;115:1006-1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965641>.

187. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1243-1246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838194>.

188. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-2628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139078>.

189. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014;123:35-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235135>.



190. Bassal M, La MK, Whitlock JA, et al. Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:21-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368546>.

191. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064980>.

192. 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>.

193. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111:5477-5485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388178>.

194. 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>.

195. Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015;29:1648-1655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748682>.

196. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 2013;49:1346-1355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265714>.

197. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118:2077-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719599>.

198. Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009;23:1073-1079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212338>.

199. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:e170580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28494052>.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.



205. 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>.

206. 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>.

207. Cherian S, Soma LA. How I diagnose minimal/measurable residual disease in B lymphoblastic leukemia/lymphoma by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2021;155:38-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33236071>.

208. 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>.

209. 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>.

210. 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. *Leukemia* 2004;18:934-938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15029212>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.



220. 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>.

221. Stutterheim J, van der Sluis IM, de Lorenzo P, et al. Clinical implications of minimal residual disease detection in infants with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-06 Protocol. *J Clin Oncol* 2021;39:652-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33405950>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya 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>.

226. Paganin M, Fabbri G, Conter V, et al. Postinduction minimal residual disease monitoring by polymerase chain reaction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:3553-3558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287825>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol* 2020;38:602-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825704>.

231. Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, et al. Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk B-lymphoblastic leukemia: Results from Children's Oncology Group AALL0932. *J Clin Oncol* 2021;39:1437-1447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33411585>.

232. 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>.

233. Burke MJ, Salzer WL, Devidas M, et al. Replacing cyclophosphamide/cytarabine/mercaptopurine with cyclophosphamide/etoposide during consolidation/delayed intensification does not improve outcome for pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the COG. *Haematologica* 2019;104:986-992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545921>.



234. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Toxicity associated with intensive postinduction therapy incorporating clofarabine in the very high-risk stratum of patients with newly diagnosed high-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group study AALL1131. *Cancer* 2018;124:1150-1159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266189>.

235. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL1131. *J Clin Oncol* 2020;JCO1902892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32496902>.

236. Tasian SK, Assad A, Hunter DS, et al. A phase 2 study of ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (INCB18424-269/AALL1521): Dose-finding results from the Part 1 safety phase. *Blood* 2018;132:555-555. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110221>.

237. Tasian SK, Hunter DS, Chen IML, et al. A phase 2 study of ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (AALL1521/INCB18424-269): biologic characteristics and minimal residual disease response of patients with non-CRLF2-rearranged JAK pathway alterations. *Blood* 2022;140:6117-6118. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-164699>.

238. Vrooman LM, Blonquist TM, Stevenson KE, et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol* 2021;39:3496-3505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34228505>.

239. Jeha S, Pei D, Choi J, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J Clin Oncol* 2019;37:3377-3391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31657981>.

240. Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer* 2002;100:690-697. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209608>.

241. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer* 2005;115:98-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688411>.

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

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.



247. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019;37:780-789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742559>.

248. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 2015;126:2896-2899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527677>.

249. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110:1112-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473063>.

250. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, et al. Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A retrospective multinational study. *J Clin Oncol* 2019;37:770-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30657737>.

251. Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e204-e216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826273>.

252. Sun W, Malvar J, Sposto R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018;32:2316-2325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29728694>.

253. 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>.

254. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study[corrected]. *J Clin Oncol* 2008;26:3971-3978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711187>.

255. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30957229>.

256. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:254-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582937>.

257. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012;120:285-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653976>.

258. Horton TM, Lu X, O'Brien MM, et al. Bortezomib reinduction therapy to improve response rates in pediatric ALL in first relapse: A Children's Oncology Group (COG) study (AALL07P1). *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:Abstract #10003. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10003.

259. Jeha S, Gandhi V, Chan KW, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. *Blood* 2004;103:784-789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551141>.

260. 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>.



261. 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. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967976>.

262. 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>.

263. Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:589-596. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25966988>.

264. Montillo M, Tedeschi A, Centurioni R, Leoni P. Treatment of relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with fludarabine and cytosine arabinoside followed by granulocyte colony-stimulating factor (FLAG-GCSF). *Leuk Lymphoma* 1997;25:579-583. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250830>.

265. 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>.

266. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* 2006;13:389-393. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988532>.

267. Gabriel MA, O'Brien TA, Tapp H, et al. Fludarabine, idarubicin and high dose cytarabine (FLAG-IDA) followed by allogeneic transplantation: A successful strategy for remission re-induction in high risk pediatric patients with relapsed, refractory and secondary acute leukemias. *Blood* 2006;108:3145. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/108/11/3145>.

268. Harris RE, Sather HN, Feig SA. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group experience. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:233-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9473758>.

269. 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. *Blood* 2011;118:252-252. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/118/21/252>.

270. 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). *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:7005-7005. Available at: https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7005.

271. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:833-842. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33651090>.

272. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:843-854. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33651091>.

273. Prescribing information for blinatumomab for injection, for intravenous use. 2022. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125557s0211bl.pdf. Accessed January 24, 2023.

274. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013;5:5-11. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671399>.



275. 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>.

276. 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>.

277. Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;132:895-895. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112599>.

278. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018;379:64-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972754>.

279. 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>.

280. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317870>.

281. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol* 2022;JCO2200642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36399695>.

282. Myers RM, Li Y, Barz Leahy A, et al. Humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) t cells in CAR-naive and CAR-exposed children and young adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic

leukemia. *J Clin Oncol* 2021;39:3044-3055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34156874>.

283. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-3330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207799>.

284. 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>.

285. Lee DW, Santomasso 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30592986>.

286. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30082906>.

287. Leahy AB, Newman H, Li Y, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. *Lancet Haematol* 2021;8:e711-e722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34560014>.

288. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin 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>.

289. 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>.



290. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2019;125:2579-2586. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30985931>.

291. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019;33:884-892. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267011>.

292. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. Phase II trial of inotuzumab ozogamicin in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol* 2022;40:956-967. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35007127>.

293. Pennesi E, Michels N, Brivio E, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia* 2022;36:1516-1524. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35468945>.

294. 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>.

295. Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:505-522. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209888>.

296. 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;130:98-98. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.98.98.

297. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120:1514-1519. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501014>.

298. 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>.

299. 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>.

300. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104:2655-2660. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231574>.

301. 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>.



302. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927784>.

303. 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>.

304. 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>.

305. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2016;122:2941-2951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27309127>.

306. 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>.

307. 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>.

308. 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>.

309. Dunsmore KP, Winter S, Devidas M, et al. COG AALL0434: A randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed t-cell malignancy. Journal of Clinical Oncology 2018;36:10500-10500. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10500.

310. Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001. Pediatr Blood Cancer 2021;68:e28719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33026184>.

311. 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>.

312. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344466>.

313. Whitlock JA, Malvar J, Dalla-Pozza L, et al. Nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed pediatric T-acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma (study T2008-002 NECTAR). Pediatr Blood Cancer 2022;69:e29901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35989458>.

314. Harrison G, Richards S, Lawson S, et al. Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. Ann Oncol 2000;11:999-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038037>.



315. Ramakers-van Woerden NL, Beverloo HB, Veerman AJ, et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia* 2004;18:521-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712291>.

316. Stam RW, den Boer ML, Meijerink JP, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003;101:1270-1276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406912>.

317. Van Der Sluis IM, De Lorenzo P, Kotecha RS, et al. A phase 2 study to test the feasibility, safety and efficacy of the addition of blinatumomab to the Interfant06 backbone in infants with newly diagnosed KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia. A collaborative study of the Interfant Network. *Blood* 2021;138:361-361. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-144843>.

318. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002;30:41-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731795>.

319. Kang H, Wilson CS, Harvey RC, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2012;119:1872-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210879>.

320. Stam RW, den Boer ML, Schneider P, et al. Targeting FLT3 in primary MLL-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;106:2484-2490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956279>.

321. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al. Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:414-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407157>.

322. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, et al. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:834-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488662>.

323. Sison EA, Brown P. Does hematopoietic stem cell transplantation benefit infants with acute leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:601-604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319238>.

324. Driessen EM, de Lorenzo P, Campbell M, et al. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia* 2016;30:1184-1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369984>.

325. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:808-813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229974>.

326. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 2020;136:1813-1823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32845001>.

327. 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>.

328. 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>.



329. 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 24, 2023.

330. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018;124:4248-4259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358906>.

331. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443-1453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29461916>.

332. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:995-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30208456>.

333. Sulis ML, Blonquist TM, Stevenson KE, et al. Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e26952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319209>.

334. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2397-2404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27550992>.

335. Wolf J, Tang L, Flynn PM, et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis* 2017;65:1790-1798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020310>.

336. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2020;71:226-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31676904>.

337. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 2019;8:4536-4546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31274245>.

338. Nikanjam M, Sun A, Albers M, et al. Vincristine-associated neuropathy with antifungal usage: A Kaiser Northern California Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:e273-e277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771861>.

339. Yang L, Yu L, Chen X, et al. Clinical analysis of adverse drug reactions between vincristine and triazoles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit* 2015;21:1656-1661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050202>.

340. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421306>.

341. American Society of Hematology COVID-19 Resources: COVID-19 and Pediatric ALL. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pediatric-all>. Accessed January 30, 2023.

342. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509186>.

343. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *Oncologist* 2018;23:52-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079637>.



344. Kroll M, Kaupat-Bleckmann K, Morickel A, et al. Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica* 2020;105:1013-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31371414>.

345. Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21:1471-1482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496039>.

346. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:949-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550419>.

347. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12:1176-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697870>.

348. Wheless JW. Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:409-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300570>.

349. Buck ML, Goodkin HP. Use of lacosamide in children with refractory epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17:211-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258963>.

350. Harake D, Franco VI, Henkel JM, et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol* 2012;8:647-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22871201>.

351. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247354>.

352. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:950-961. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850381>.

353. Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290056>.

354. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1106-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309945>.

355. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer* 2011;47:1373-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514146>.

356. Hochhauser CJ, Lewis M, Kamen BA, Cole PD. Steroid-induced alterations of mood and behavior in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* 2005;13:967-974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16189647>.

357. Warris LT, van den Heuvel-Eibrink MM, den Hoed MA, et al. Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532490>.



358. Warris LT, van den Heuvel-Eibrink MM, Aarsen FK, et al. Hydrocortisone as an intervention for dexamethasone-induced adverse effects in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of a double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2287-2293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161966>.

359. 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>.

360. 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>.

361. 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>.

362. 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>.

363. 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>.

364. 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>.

365. 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>.

366. Kaste SC, Qi A, Smith K, et al. Calcium and cholecalciferol supplementation provides no added benefit to nutritional counseling to improve bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:885-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395288>.

367. Leblicq C, Laverdiere C, Decarie JC, et al. Effectiveness of pamidronate as treatment of symptomatic osteonecrosis occurring in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:741-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002054>.

368. Mostoufi-Moab S, Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:300-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986711>.

369. Mora E, Smith EM, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res* 2016;6:2416-2430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904761>.

370. McAtee CL, Schneller N, Brackett J, et al. Treatment-related sinusoidal obstruction syndrome in children with de novo acute lymphoblastic leukemia during intensification. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:1261-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29051993>.



371. Kernan NA, Richardson PG, Smith AR, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29873895>.

372. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30804485>.

373. Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113:522-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484648>.

374. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975379>.

375. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica* 2012;97:1770-1773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801969>.

376. Abal O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794706>.

377. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, et al. The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1546-1551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187265>.

378. Annett RD, Patel SK, Phipps S. Monitoring and assessment of neuropsychological outcomes as a standard of care in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62 Suppl 5:S460-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700917>.

379. van der Plas E, Modi AJ, Li CK, et al. Cognitive impairment in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Clin Oncol* 2021;39:1705-1717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33886368>.

380. Jacola LM, Partanen M, Lemiere J, et al. Assessment and monitoring of neurocognitive function in pediatric cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:1696-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33886364>.

381. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124:3932-3938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349177>.

382. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, et al. Pediatric cancer predisposition and surveillance: An overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23:e1-e5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572261>.

383. Kohlmann W, Schiffman JD. Discussing and managing hematologic germ line variants. *Blood* 2016;128:2497-2503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881370>.

384. Porter CC, Druley TE, Erez A, et al. Recommendations for surveillance for children with leukemia-predisposing conditions. *Clin Cancer Res* 2017;23:e14-e22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572263>.

385. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:748-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457414>.



386. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2273-2280. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586605>.

387. Liu Y, Smith CA, Panetta JC, et al. Antibodies predict pegaspargase allergic reactions and failure of rechallenge. *J Clin Oncol* 2019;37:2051-2061. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31188727>.

388. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58:540-551. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546298>.

389. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, et al. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1797-1806. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045165>.

390. 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>.

391. Willer A, Gerst 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>.

392. 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>.

393. Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27797. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099154>.

394. 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>.

395. August KJ, Farooki S, Fulbright JM, et al. Desensitization to pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e28021. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31571395>.

396. Verma A, Chen K, Bender C, et al. PEGylated E. coli asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase Erwinia chrysanthemi availability. *Pediatr Hematol Oncol* 2019;36:277-286. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31296092>.

397. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:162-167. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405141>.

398. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol* 2017;18:1238-1248. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736188>.