淋巴母细胞淋巴瘤
诱导、巩固、维持治疗

北医三院 血液科
克晓燕，田磊

定 义

- 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病(**lymphoblastic lymphoma/leukemia，LBL/ALL**)是一种起源于淋巴母细胞的高度侵袭性淋巴瘤；
- 当表现为瘤块不伴或仅有轻微血液和骨髓受累时，骨髓中淋巴母细胞 ＜ **25%**，诊断为**LBL**；
- 当存在广泛骨髓血液受累，骨髓中淋巴母细胞

定 义

- 占成人NHL的3％～4％
- 占儿童NHL的40％
- 分为：

  T细胞型

  B细胞型

前体T淋巴母细胞淋巴瘤

约85-90％表现为T-LBL，10-15％ 表现为T-ALL。

多见于男性青少年，约75％有前纵隔巨大肿块，可伴胸腔积液，上腔静脉压迫综合症。极易扩散至骨髓、外周血和CNS，90％以上就诊时已为IV期。80％的成人LBL患者为T细胞型。

前体B淋巴母细胞淋巴瘤

约＞85％表现为B-ALL，10-15％ 表现为B-LBL。易发生皮肤、软组织、骨等结外病变，很少发生纵隔肿块，临床侵袭性较T细胞型稍弱。

诊断及鉴别诊断

- 病理

✓ T-LBL TdT，CD99，CD3+
CD7，CD43+，CD45RO-

✓ B-LBL TdT，CD99，Pax-5+
CD10，CD79a，CD20,HLA-DR+

临床分期

- 儿童：St.Judes 分期
- 成人：Ann Arbor 分期

T-LBL高危预后因素

ALL预后不良相关因素1

	高危因素	相关性
相关因素		
年龄	儿童：〈 1岁 和〉 10岁 成人：〉 35-55岁	Ph+ALL发生率较高
性别	男性	
种族	北美人群	遗传学相关

ALL预后不良相关因素2

参数	高危因素	相关性
疾病相关因素		
白细胞水平	〉 30x109/1 〉 100x109/1	B-ALL T-ALL
免疫表型	pro-B (CD10-negative) CD20+ early/mature-T (CD1a-neg) CD34/CD13/CD33/CD56	MLL重排/ 11q23 异常
细胞遗传学	t(9;22)/Ph chromosome t(4;11), t(1;19) Other : -7, +8,del(6q)/(7p)/(17p), t(8;14),low hypodiploid/near triploid, complex	BCR-ABL1重排 MLL-AF4 重排 E2A-PBX1 重排
分子生物学	BCR-ABL1点突变（T315I） IKZF1 缺失 NOTCH1突变，IKZF1的缺失，HOX11L2及BAALC/ERG过度表达 JAK2突变及CRLF2重排	TKI耐药性重要位点 IKZFI

ALL预后不良相关因素3

参数	高危因素	相关性
疾病相关因素		
药物耐药性	MDR1，MRP，LRP 体外药敏实验（MTT）	Ph+ALL发生率较高
其他	中枢神经系统侵犯 LDH升高	肿瘤负荷重
治疗相关因素		
前期治疗效果	激素治疗效果差	
第一疗程诱导治疗 达CR时间	血象未恢复或骨髓原始细胞较高（D7-14） 超过4-5周或第2疗程后	

治疗

- 化疗
  - 诱导化疗 induction Chemotherapy
  - 巩固化疗 consolidation Chemotherapy
  - 维持化疗 maintenance Chemotherapy
- 靶向治疗：Novel Antibody-Based Therapies
- 自体造血干细胞移植 Auto-SCT
- 异基因造血干细胞移植 Allo-SCT

化疗方案

诱导：VDCP+L-asp，VDLP

巩固：

BMF90， BMF95

Hyper-CVAD

LSA2L2

维持：

6-MP，MTX

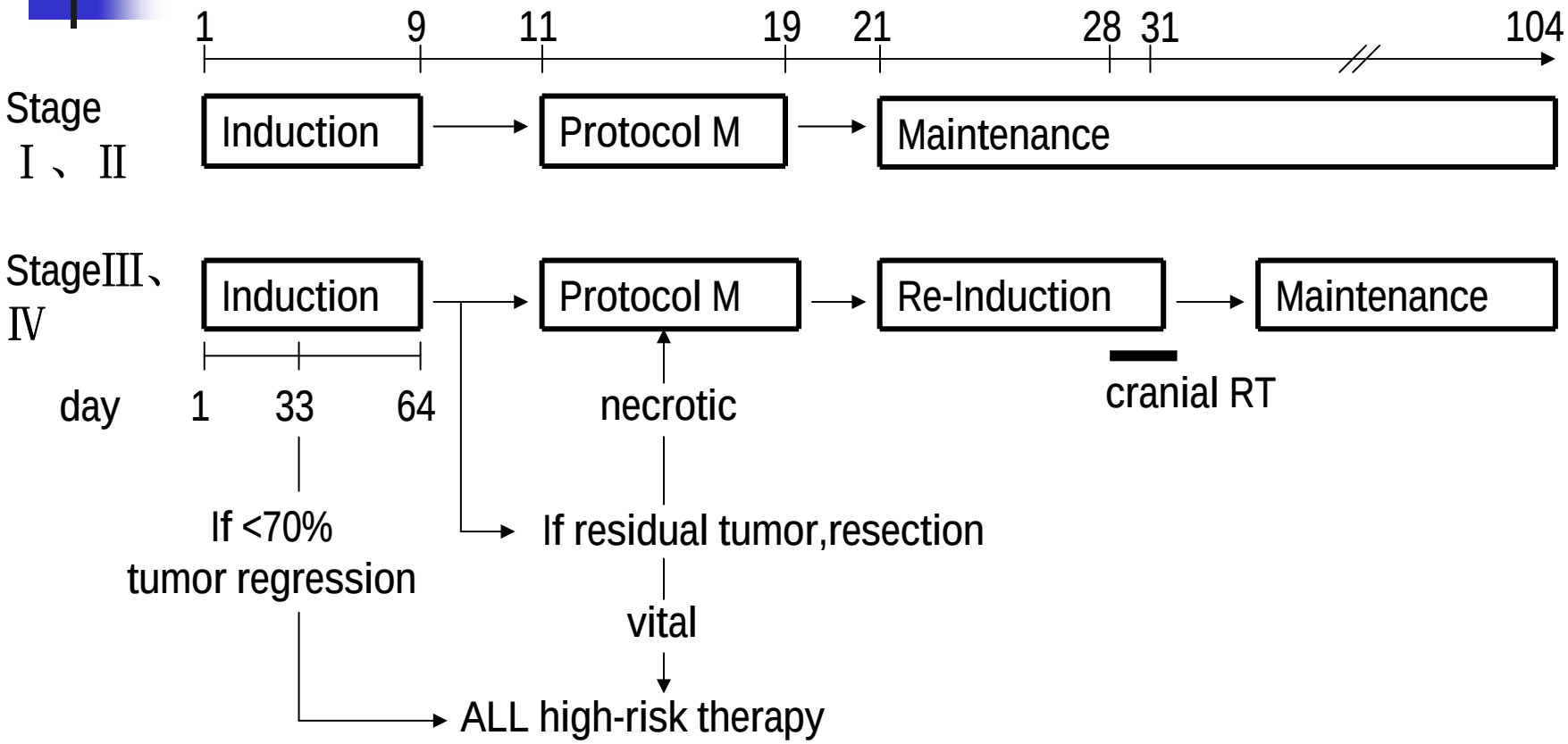
VCR，DEX

澳大利亚、德国、瑞士多中心 BFM-90

- 患者：**105例(1990-1995年)T-LBL**
- 年龄：**1.1-16.4岁**
- 治疗：
  - **NHL-BFM90**方案化疗
  - **CRT**：Ⅲ、Ⅳ期患者在**protocol II**时进行 。
    照射剂量：**CNS(-)**患者**12Gy(1**岁以下婴儿不照射)，**CNS(+)**患者**18Gy**，年长患者**24Gy**。
  - **ALL** 高危治疗： （中等累积量 阿霉素**240 mg/m2**，环磷酰胺**3 g/m2**，颅脑预防性照射）

Reiter A, BLOOD, 15 JANUARY 2000 x VOLUME 95, NUMBER 2

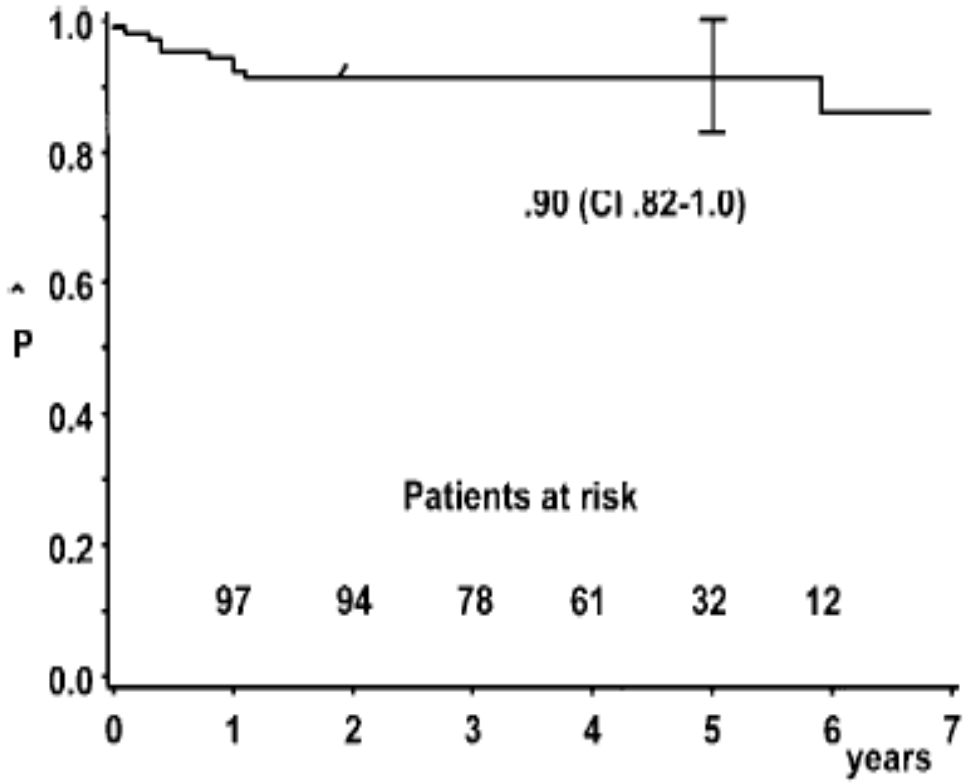
治疗方案



BLOOD, 15 JANUARY 2000 x VOLUME 95, NUMBER 2

Drug	Dose	Days of Administration
Induction protocol I		
Prednisone (orally)	60 mg/m2	1-28, then taper over 3 * 3days
Vincristine (iv)	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	8、15、22
Daunorubicin (iv over 1 h)	30 mg/m2	8, 15, 22, 29
L-Asparaginase(iv over 1 h)	10 000 IU/m2	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Cyclophosphamide*(iv over 1 h)	1000 mg/m2	36, 64
Cytarabine (iv)	75 mg/m2	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-Mercaptopurine (orally)	60 mg/m2	36-63
Methotrexate (it)	12 mg	1, 15, 29, 45, 59
Protocol M		
6-Mercaptopurine (orally)	25 mg/m2	1-56
Methotrexate	5 g/m2	8, 22, 36, 50
Methotrexate (it)	12 mg	8, 22, 36, 50
Reinduction protocol II		
Dexamethasone (orally)	10 mg/m2	1-21, then taper over 3 * 3days
Vincristine (iv)	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorubicin (iv over 1 h)	30 mg/m2	8, 15, 22, 29
L-Asparaginase(iv over 1 h)	10 000 IU/m2	8, 11, 15, 18
Cyclophosphamide(iv over 1 h)	1000 mg/m2	36
Cytarabine (iv)	75 mg/m2	38-41, 45-48
6-Thioguanine (orally)	60 mg/m2	36-49
Methotrexate (it)	12 mg	38, 45

5年pEFS



- 5年pEFS： 90%

  (CI 82%-100%)

  - Ⅲ期 90%±3%
  - Ⅳ期 95%±5%

- 8例患者复发、死亡

  （Ⅲ期 7例， Ⅳ期 1例）

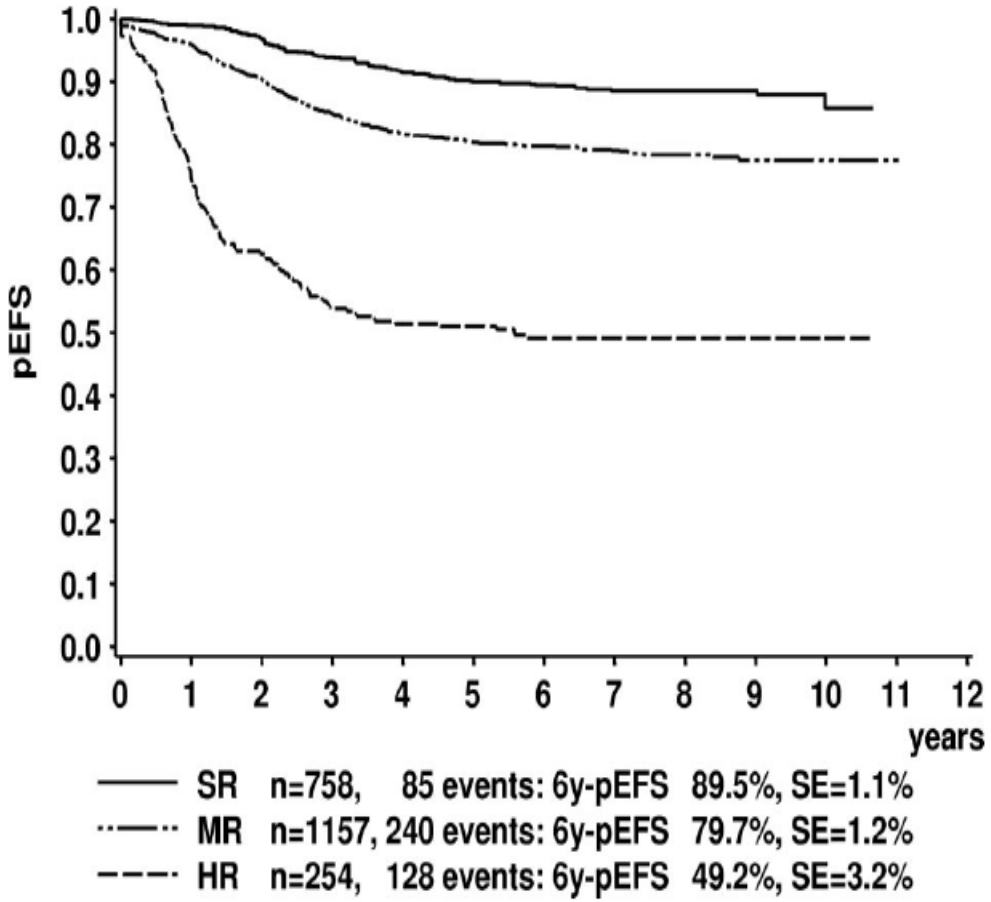
BLOOD, 15 JANUARY 2000 x VOLUME 95, NUMBER 2

澳大利亚、德国、瑞士多中心 BFM-95

- 患者：**2283例(1995年-2000年)**
- 危险分级
  - **HR：PPR和/或第33天未达 CR, 和/或伴有t(9;22) (or BCR/ABL) 、 t(4;11) (or MLL/AF4)染色体异常.**
  - **MR：未达HR标准, 诊断时WBC ＞20*10^9/L 或年龄小于1岁或大于6岁，或 T-ALL.**
  - **SR:未达HR标准,诊断时WBC ＜ 20*10^9/L, 年龄在1-6岁，非 T-ALL.**

Anja Moricke ,at el：BLOOD, 1 MAY 2008 VOLUME 111, NUMBER 9

BMF95-6年pEFS



- **6年pEFS：**

  79.6%±0.9%

- **SR 89.5%±1.1%**
- **MR 79.7%± 1.2%**
- **HR 49.2%± 3.2%**

BLOOD, 1 MAY 2008 VOLUME 111, NUMBER 9

BFM90与BFM95危险分层与治疗的区别

	ALL-BFM 90	ALL-BFM 95
All risk groups		
Asparaginase preparation	Crasnitin	L-asparaginase Medac
Asparaginase dosage in protocol I	10 000 IU/m^2 per dose	5000 IU/m^2 per dose
SR*		
SR criteria	No HR-90 criteria and BFM-RF <0.8 and no T-ALL and CNS-negative	No HR-95 criteria and age 1 to <6 years and WBC <20 × 10^9/L and no T-ALL
Chemotherapy protocol IA	4 doses daunorubicin	2 doses daunorubicin
Duration of maintenance for boys	24 months from diagnosis	36 months from diagnosis
MR*		
MR criteria	No HR-90 criteria and BFM-RF >0.8 and/or T-ALL and/or CNS-positive	No HR-95 criteria and age <1 or >6 years and/or WBC >20 × 10^9/L and/or T-ALL
Presymptomatic cranial irradiation	12 Gy	0 Gy (T-ALL: 12 Gy)
Randomization protocol M	± asparaginase	± cytarabine
Randomization maintenance	–	Vincristine/dexamethasone pulses
HR*		
HR criteria	PPR and/or no CR d33 and/or t(9;22) (or BCR/ABL)	PPR and/or no CR d33 and/or t(9;22) (or BCR/ABL) or t(4;11) (or MLL/AF4)
Consolidation/reinduction	9 HR courses	6 HR′ courses + protocol II

中枢和纵隔疾病的处理

- **20％ T-LBL**有**CNS**侵犯。不进行预防性鞘注复发率为**42-100％**，单纯鞘注复发率为**3-42％**，联合鞘注和头颅照射复发率为**3-15％**。
- 大剂量**MTX**和**Ara-C** 的应用可减少放疗所致的脑细胞损伤， 但复发率高于头颅照射组。
- 纵隔照射

LAS2-L2

	Drug	Dose	Route	Days
induction	CTX	1200mg/m^2	IV	d1
	VCR	2mg/m^2（max 2mg）	IV	d3,10,17,24
	MTX	6.25mg/m^2	IT	d5,31,34
	DNR	60mg/m^2	IV	d12,13
	Prednisone	60mg/m^2	PO	d3-30
Consolidation	Ara-C	100mg/m^2	IV	d1-5，8-12
	硫鸟嘌呤	50mg/m^2（Ara-C后8h）	PO	d1-5，8-12
	L-ASP	6000U/m2	IM	d1-14
	MTX	6.25mg/m^2	IT	隔日1次，共3次
	卡氮芥	60mg/m^2	IV	d2-3
Maintenance	硫鸟嘌呤	300mg/m^2	PO	d1-4
	CTX	600mg/m^2	IV	d5
	Hu	2400mg/m^2	PO	d1-4
	DNR	45mg/m^2	IV	d5
	MTX	10mg/m^2	PO	d1-4
	BCNU	60mg/m^2	IV	d5
	Ara-C	150mg/m^2	IV	d1-4
	VCR	2mg/m^2（max 2mg）	IV	d5
	MTX	6.25mg/m^2	IT	隔日1次，共3次

GMALL studies 04/89 、05/93

- 患者：**45**例成人**T-LBL**
- 年龄：**15**岁**-61**岁，平均年龄**25**岁， **91%＜50**岁。
- **89%**伴纵隔肿瘤；**40%**伴胸腔**/**心包积液；**73%**患者为Ⅲ、Ⅳ期
- 治疗：
  - 化疗：**7**例**GMALL studies 04/89** 方案；**38**例**GMALL studies 05/93**方案
  - **CNS**预防治疗：鞘注**MTX/MTX+Ara-C+Dex** 化疗及**CRT(24Gy)**
  - 局部放疗：纵隔放疗**24Gy**

BLOOD, 15 JUNE 2002 VOLUME 99, NUMBER 12

Overall results

	Total	Stage Ⅰ、Ⅱ	Stage Ⅲ、Ⅳ
Evaluable	45	12	33
CR	42 (93%)	12 (100%)	30(91%)
After induction	34 (83%)	9 (83%)	25(84%)
After salvage	7 (17%)*	2 (17%)*	5 (16%)
Failure	2 (5%)	0	2 (6%)
Early death	1 (2%)	0	1 (3%)
Relapse	15 (36%)†	4 (33%)	11 (37%)
Death in CR	2 (5%)	0	2 (7%)
CCR	25 (59%)‡	8 (67%)	17 (57%)

*One patient first evaluated before reinduction.
†One relapse after stem cell transplantation (SCT).
‡One CCR after SCT.

BLOOD, 15 JUNE 2002 VOLUME 99, NUMBER 12

成人T-LBL特点

- 7年CCR，DFS，OS：51%，62%和65%。
- 成人较儿童更多骨髓侵犯
- 91%头颅照射+中枢预防性鞘注，1例CNS+骨髓复发。
  无CNS特殊处理的30%复发
- 纵隔侵犯是初始治疗失败和复发的主要部位，
  所有T-LBL患者均接受24Gy纵隔照射。

Hyper-CVAD Chemotherapy

- **M.D.Anderson 411 例成人 pre-BALL 患者**

OVERALL SURVIVAL	N	Fail	3-Year %	Median (weeks)	P-value
t(1,19)	12	3	73	Not recorded	
Diploid	138	72	52	179	0.09
Lymphoma-like	20	17	35	54	0.008
Ph+	117	88	23	68	0.0002
Miscellaneous	112	56	56	236	0.17
t(4,11)	12	10	0	58	0.002

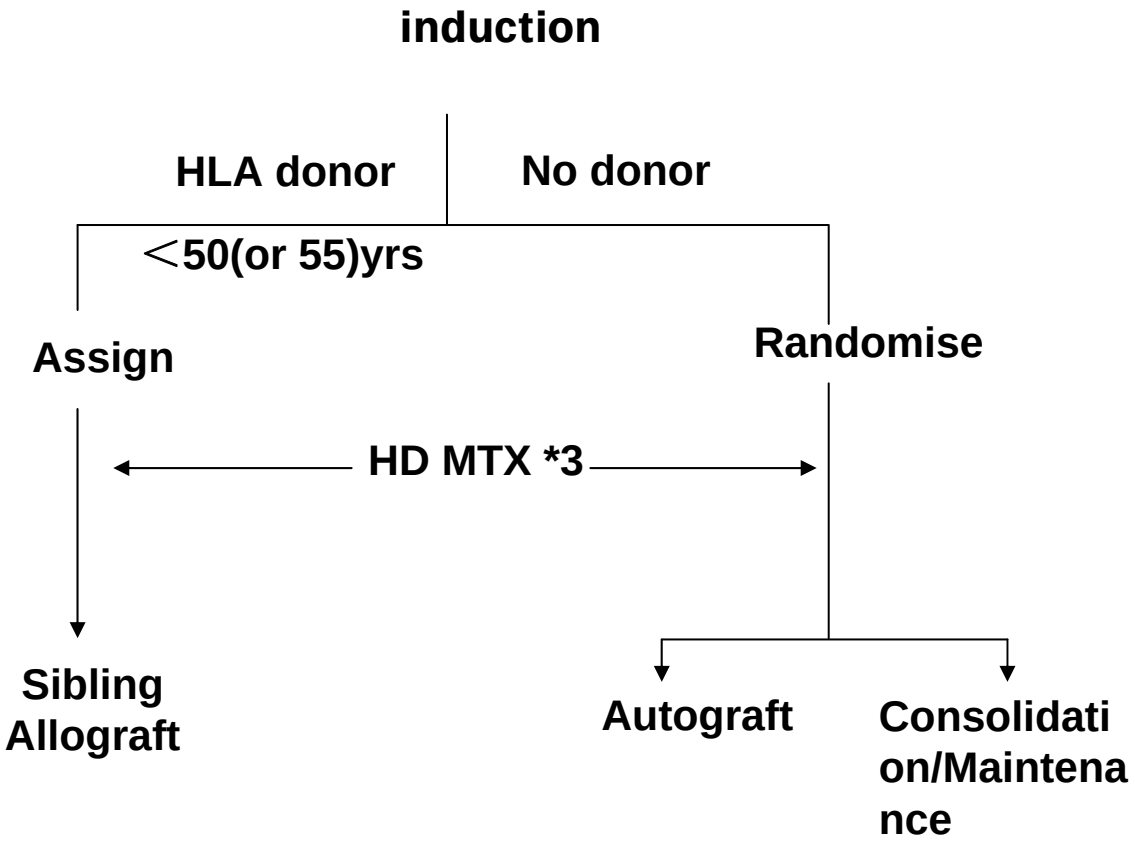
Ravin Garg, Cancer May 15, 2009

欧美协作组
MRC UKALL XII/ECOG E2993

- 患者：**457例(1993年-2006年)**
- 年龄：**16-64岁**
- 高危因素：
  - **t(9；22)，t(4；11)， t(8；14)**染色体异常
  - 低亚二倍体
  - **near triploidy**
  - **a complex karyotype**

BLOOD, 15 FEBRUARY 2008 VOLUME 111, NUMBER 4

治疗方案及分组


induction
HLA donor
No donor
＜50(or 55)yrs
Assign
Randomise
HD MTX *3
Sibling Allograft
Autograft
Consolidation/Maintenance

Induction theraphy and Consolidation/ Maintenance theraphy

Induction theraphy	Dosage	Route	Days
Phase 1,1-4w			
Daunorubicin	60mg/m^2	IV	1,8,15,22
Vincristine	1.4mg/m^2	IV	1,8,15,22
L-asparaginase	10000u	IV OR IM	17-28
Prednisone	60mg/m^2	PO	1-28
Methotrexate	12.5mg	IT	15
Phase 2, 5-8w			
CTX	650mg/m^2	IV	1,15,29
Ara-C	75mg/m^2	IV	1-4,8-11,15-18,22-25
6-Mercaptopurine	6mg/m^2	PO	1-28
Methotrexate	12.5mg	IT	1,8,15,22

Phase		Therapy	Dosage	Route	Days
Consolidation	cycle1	Ara-C	75mg/m^2	IV	1-5
		Vincristine	1.4mg/m^2	IV	1,8,15,22
		VP-16	100mg/m^2	IV	1-5
		Dex	10mg/m^2	PO	1-28
	cycle2(cycle1后4w）	Ara-C	75mg/m^2	IV	1-5
		VP-16	100mg/m^2	IV	1-5
	cycle3(cycle2后4w）	Daunorubicin	25mg/m^2	IV	1, ,8,15,22
		CTX	650mg/m^2	IV	29
		Ara-C	75mg/m^2	IV	31-34,38-41
		thioguanine	60mg/m^2	PO	29-42
	cycle4(cycle3后8w）,同cycle2				
Maintenance		6-Mercaptopurine	75mg/m^2	PO	daily
		Methotrexate	20mg/m^2	PO/IV	Once a week
		Prednisone	60mg/m^2	PO	5d/3month
		Vincristine	1.4mg/m^2	IV	1d/3month

Re-ALL

儿童　　20%

成人　　40 %

》2/3高龄患者

-------复发

7-14天外周血/骨髓

或对激素不敏感

------预后差

MRD：FAX》0.01-0.1%

pcr >104

新药及靶向治疗

Nelarabine
—— The Bologna Experience

- Adult Relapsed or Refractory T-ALL/LBL（at least 2 chemotherapy regimens）
- 16 patients（median age 33 years ），12 patients are evaluable
- 化疗方案：

  Nelarabine 1500 mg/sqm d1,3 5,21
- 结果：

✓ CR： 7例 (5 T-ALL 2 T-LBL)

✓ PR：2 例

✓ ORR： 75%.

Nelarabine

—— GRAAL （A French Experience on Behalf of the Group for Research in Adult Lymphoblastic Leukemia）

- Adult T-ALL/LBL，relapsing after Allo-SCT
- 11 patients
- 化疗方案：
  - ✓ nelarabine 1,5g/m2/d，D1,3,5, 28 (N=5)
  - ✓ nelarabine associated with hyperfractionated cyclophosphamide (HyperC; N=6)
- 结果：
  - ✓ CR：81%
  - ✓ DFS：56%（1 year）
  - ✓ OS：90% （1 year）

Clofarabine-Based Chemotherapy
—— Spanish Experience

- Relapsed/Refractory Adult ALL/LBL
- 22例
- 化疗方案：

Clo total dose/cycle in most patients was 200mg/m^2

- ✓ Clo-cyclofosfamide (Cy) (n=11, 36%)
- ✓ Clo-Cy-etoposide (n=8, 27%)
- ✓ Clo-cytarabine (n=6, 20%)
- ✓ Clo monotherapy
- 结果：
- ✓ CR：8例 (27%)
- ✓ CRi：2例 (7%)

Bortezomib Combined with Chemotherapy

- 患者：**10**例儿童 **Acute Lymphoblastic Leukemia**
- **5**例 **1st** 复发，**5**例 **2nd**复发
- 治疗： **bortezomib** 联合**VCR**、**Dex**、**Dox** 、**PGE-Asp**化疗
  - **4**例给予 **1 mg/m²**
  - **6**例给予 **1.3 mg/m²**

Bortezomib Combined with Chemotherapy

Day	1	2	4	8	11	14	15	18	22	29 - 35
Bortezomib			B	B	B	B				Evaluate
VCR (1.5 mg/m^2)	V			V			V		V	
Dox (60 mg/m^2)	Dox									
Dex (10 mg/m^2)	——	——	——	——	——	—>				
PEG-Asp (2500 U/ m^2)		PEG		PEG			PEG		PEG	
IT Ara-C	ITA									
CNS (+): IT MTX							ITM			
CNS (-): IT Triples				ITT			ITT		ITT	

Result

- 毒副作用：
  - **1例DLT，并死于弥漫性感染**
  - **2例外周神经病变(grade 1、2)**
- 结果：**7（10）例CR；1例骨髓CR，但持续CNS侵犯**

脂质体包裹的Cytarabine

- 腰穿鞘注，治疗CNS复发患者

前瞻性研究：14例CNS复发患者

Ph-ALL　　CR 80%；

Burkitt/B-ALL　　CR 40%

中位生存期：11个月

不良反应：神经毒性作用

Novel Antibody-Based Therapies

Table 1. Expression of surface antigens for potential antibody therapy in ALL

Surface antigen	ALL subtype	Expression on > 20% of LBC		Antibody
		Thiel*	Raponi[4]	
CD19	B-precursor	95%	100%	Blinatumomab
	Mature B-ALL	94%	100%	
CD20	B-precursor	41%	22%-30%	Rituximab
	Mature B-ALL	86%	100%	
CD22	B-precursor	60–85%	93%-96%	Epratuzumab
	Mature B-ALL	69%	100%	
CD33	B-precursor	23%	17%-26%	Gemtuzumab
	T-precursor	40%		Ozogamicin
	Ph^+ ALL	9%		
CD52	B-precursor	79%		Alemtuzumab
	T-precursor	77%		

*Data from the GMALL central immunophenotyping (E. Thiel and S. Schwartz, Berlin, Germany, personal communication).

CD20 antigen-- Rituximab

Reference	Protocol	Age (range)	N	CR	OS
18	Hyper CVAD Rituximab 8×	46 (17-77)	31	86%	89%
21	GMALL B-NHL 2002 Rituximab 8×	36 (16-78)	227		88%
22	DA-EPOCH Rituximab 6×	29 (18-66)	19	100%	100%
20	GMALL B-NHL 2002 Rituximab 8×	39 (29-54)	19	84%	73%
19	CODOX-M/IVAC Rituximab 4×	45 (17-67)	24	96%	75%
17	CALGB 9251 Rituximab 7×	19-79	105	82%	73%

Rituximab in younger patients with CD20 B-precursor ALL--M.D. Anderson Cancer Center

- R-Hyper-CVAD

	3-yearCRD (%)	OS (%)	MRD- (%)
R+ arm	70	75	81
R- arm	38	47	58

CD19 antigen--Blinatumomab

Table 4. Blinatumomab in MRD$^+$ B-precursor adult ALL patients (GMALL study)[31]

N	21 (20 evaluable)	
Age (range)	47 (20-77)	
Female/male	12/9	
Disease characteristics		
ALL subtype/MRD status	n = 20	Response MRD$^-$ CR, n
Bcr/abl$^-$ (individual rearrangements)	14	12
Bcr/abl$^-$; t(4;11)	2	1
Bcr/abl$^+$	5	3
MRD response	16/20	80%
Relapses after MRD$^-$	4	

CD52 antigen
--Alemtuzumab; Campath-1H

- Alemtuzumab may have activity in both B- and T-cell precursor ALL
- optimal dose seems to be 30 mg IV 3 times per week for 4 weeks or, even better, up to 3 months.
- Close follow-up of CMV viremia seems to be required

CD22 antigen--Epratuzumab

- 15 children with relapsed ALL
- Epratuzumab：
  - ✓ Reinduction phase： 4 doses of 360 mg/m2/dose IV twice weekly during the 14-day,
  - ✓ Follow ： 4 weekly doses, 360 mg/m2/dose, administered with chemotherapy
- Result：
  - ✓ Died：2
  - ✓ CR：9 patients（7 a morphologic CR）

Others

- **CD33 antigen--Gemtuzumab ozogamicin**
- **T-cell antibodies**

Choose

Table 5. Questions remaining on the use of mAbs in the treatment of ALL

Treatment strategies

- What is the best setting of mAbs in ALL: in induction, consolidation, or in maintenance as in B-NHL?
- What are optimal combinations of mAbs with chemotherapy?
- Can elderly/frail patients benefit from a monotherapy with mAbs?
- What is the best end point: achievement of MRD negativity?
- Can combinations of different mAbs together with tyrosine kinase inhibitors further improve the outcome?

Anti-CD20 rituximab

- Will patients with $< 20\%$ CD^+ cells benefit from rituximab?
- Is a potential up-regulation of CD20 by corticosteroids clinically relevant?
- Is the antigen expression per cell relevant?
- What is the optimal design, such as dose and times for anti-CD20 rituximab application?

Stem cell transplantation

- What is the best strategy for mAbs in the setting of SCT?

- 针对Ph+ALL的靶向治疗

  对T315I突变患者，新药Bosutinib,ponatinib

  前期试验对复发Ph+ALL：37% OR

- Ph-ALL的治疗：

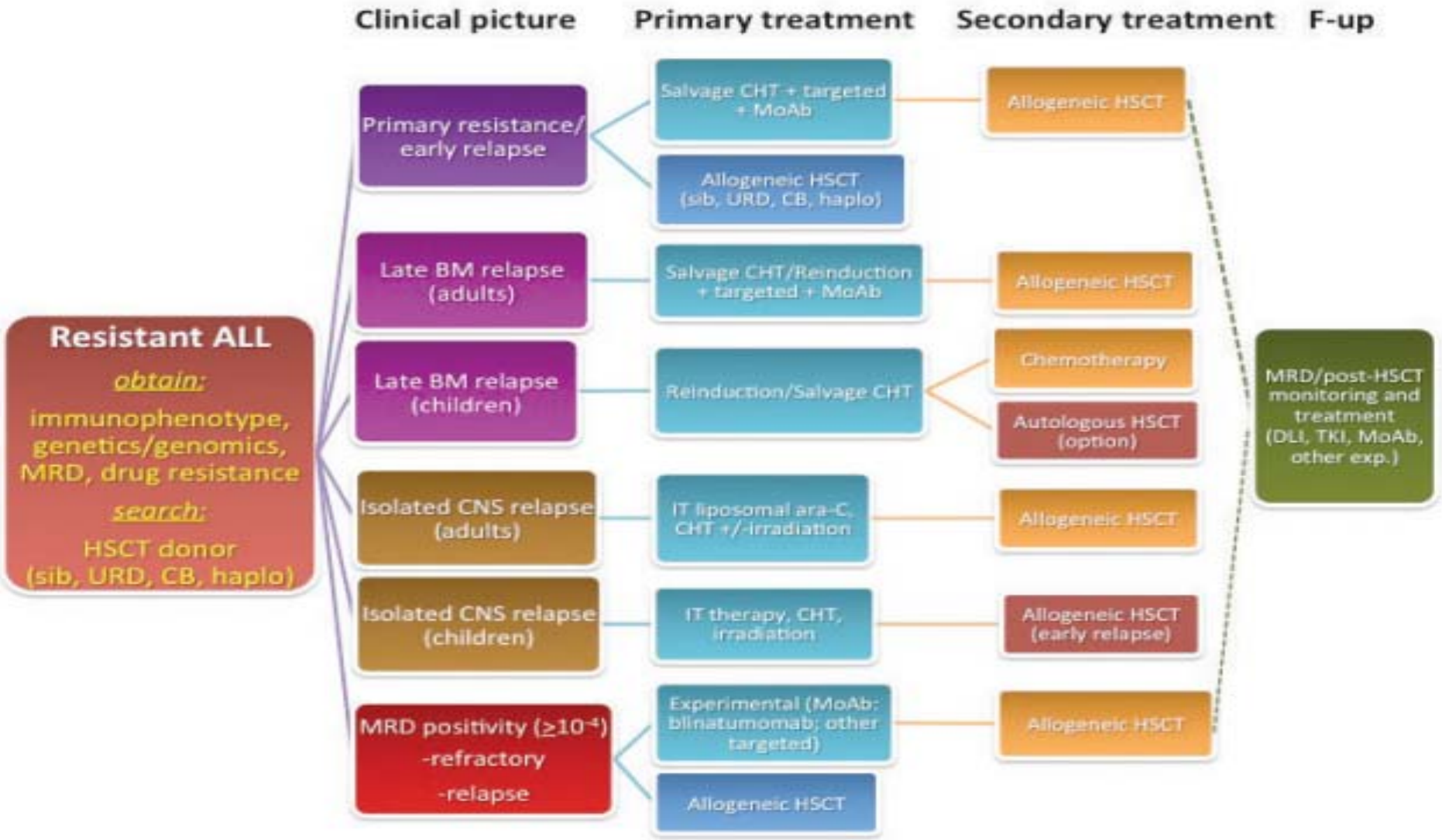
  硼替佐米 1.3m g / m2

  Ⅰ期前瞻性研究 CR 67%

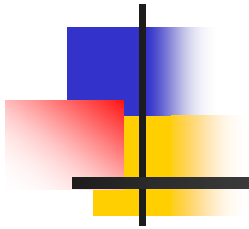
- T-ALL

  Notch信号通路的靶向治疗药物(GSI):研究中

复发难治ALL的治疗策略



Hematology Education: programme for the annual congress of EHA 2012; 6(1) | 1|



病 例 分 享

病史

高某，男，16岁，学生

咳嗽、咳痰2周，右颈部肿大1周

体格检查：

双侧锁骨上窝、腹股沟可触及多发淋巴结肿大，1*2cm大小，质硬，可活动。心肺（-）。腹软，无压痛，肝肋下2cm可触及，脾肋下3cm可触及，质韧，无触痛。双下肢无浮肿。

实验室检查（1）

血常规：**WBC 59300/mm3，HGB 16.7g/dl，PLT 16万/mm3**

生化检查：**LDH 365 U/L，UA 1028 ummol/L，β2微球蛋白2.73mg/dl**

B超：双侧锁骨上窝多发淋巴结肿大，右侧最大**2.4*1.4cm**，左侧最大**1.6*1.3cm**，血流丰富；脾大；腹腔少量积液

胸部**CT**：纵隔、肺门病变，考虑为肿大淋巴结

实验室检查（2）

骨髓细胞形态学检查：骨髓增生活跃，幼淋占**66.5%；POX（-）。**

骨髓活检：大量增生的淋巴样细胞，符合**T-LBL/ALL**

淋巴结活检：非霍奇金淋巴瘤，前**T-LBL/ALL；EBV（-）；TdT（+）；CD99（+）；CD3（+）；CD43**部分（+），**ki-67 >90%；CD20**

实验室检查（3）

染色体：未见异常核型

IgH重排：阴性；

TCR：阴性

脑脊液（**-**）

诊断

非霍奇金淋巴瘤，淋巴母细胞白血病，
前T细胞型，ⅣA期

治 疗

患者治疗至今共3年，每次化疗前给予预防性鞘注治疗

	化疗方案	疗程	缓解状态
诱导期	**VDLP±L-asp**	**3**	第二个疗程后达**CR**
巩固期	**HD-MTX+Ara-c**	**5**	持续**CR**

小 结

传统**CHOP**方案对于**LBL/ALL**治疗无效

中枢神经系统预防性治疗是预防复发的关键

目前多采用大剂量化疗联合鞘注治疗

对于儿童**B**细胞型患者可以免去颅脑放疗

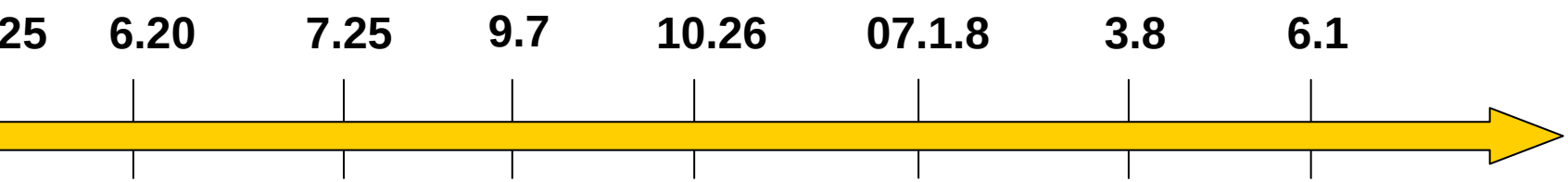
对于**T**细胞型和成人患者是否可以免去颅脑放疗？

纵隔照射预防复发

对于高危患者有HLA配型相合的患者建议Allo-SCT


谢 谢
!

治疗（第1年）



P

DVCP+ L-asp

DVCP+ Ara-C

HD-MTX+ Ara-c

DVCD +L-asp

HD-MTX+ Ara-c

EA

HD-MTX+ 6-MP

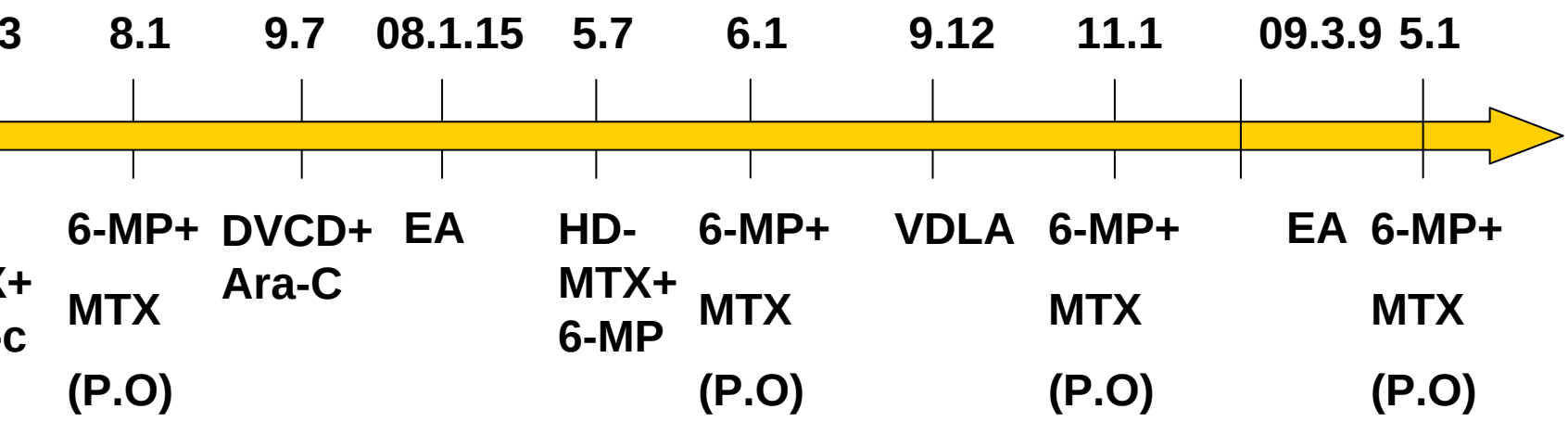
（6.20）

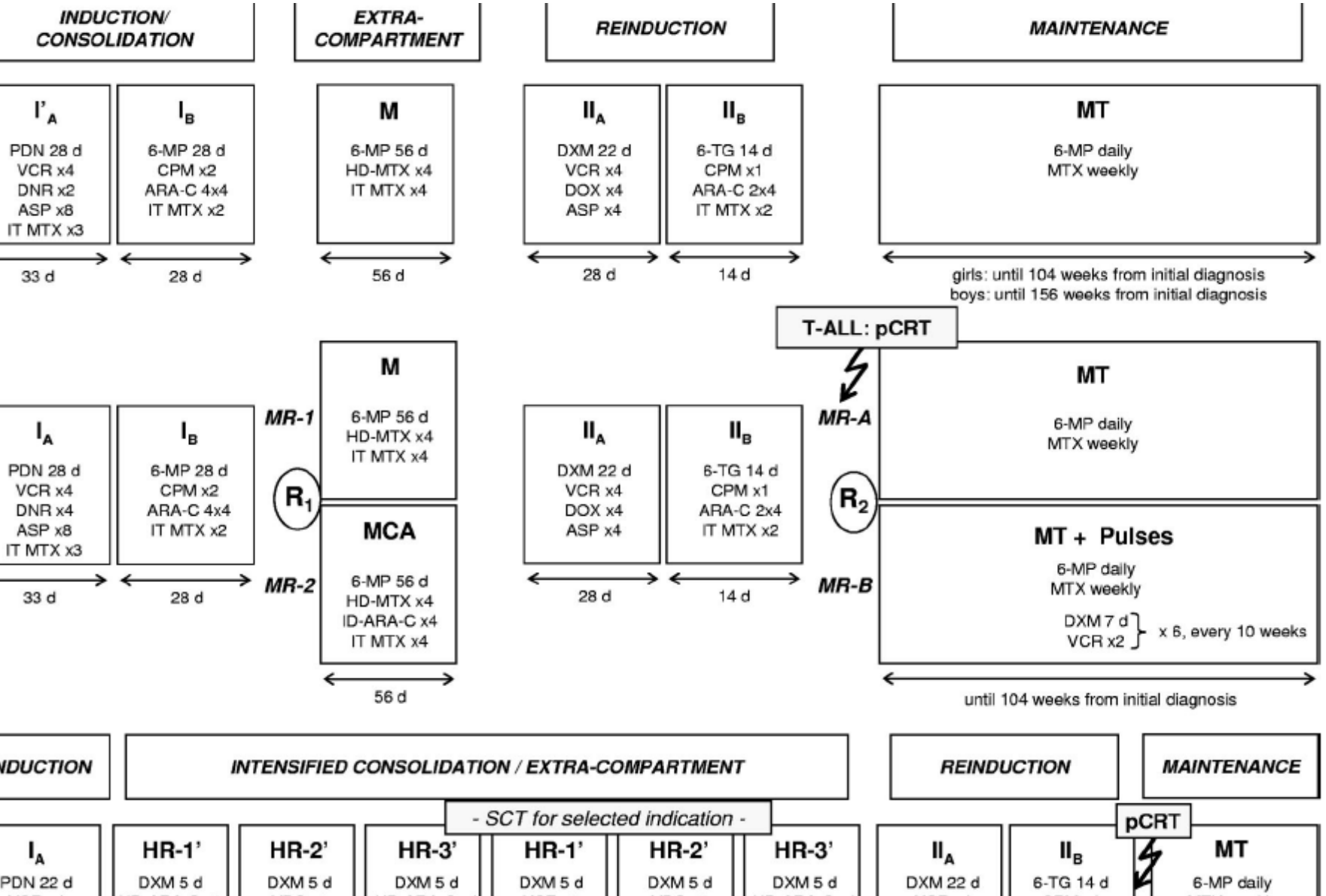
（7.25）

原幼淋

原幼淋1%

治疗（第2、3年）


3
8.1
9.7
08.1.15
5.7
6.1
9.12
11.1
09.3.9
5.1
X+
c
6-MP+
MTX
(P.O)
DVCD+
Ara-C
EA
HD-
MTX+
6-MP
6-MP+
MTX
(P.O)
VDLA
6-MP+
MTX
(P.O)
EA
6-MP+
MTX
(P.O)


INDUCTION/ CONSOLIDATION
EXTRA-COMPARTMENT
REINDUCTION
MAINTENANCE
I'A
PDN 28 d
VCR x4
DNR x2
ASP x8
IT MTX x3
33 d
IB
6-MP 28 d
CPM x2
ARA-C 4x4
IT MTX x2
28 d
M
6-MP 56 d
HD-MTX x4
IT MTX x4
56 d
IIA
DXM 22 d
VCR x4
DOX x4
ASP x4
28 d
IIB
6-TG 14 d
CPM x1
ARA-C 2x4
IT MTX x2
14 d
MT
6-MP daily
MTX weekly
girls: until 104 weeks from initial diagnosis
boys: until 156 weeks from initial diagnosis
T-ALL: pCRT
IA
PDN 28 d
VCR x4
DNR x4
ASP x8
IT MTX x3
33 d
IB
6-MP 28 d
CPM x2
ARA-C 4x4
IT MTX x2
28 d
MR-1
R1
M
6-MP 56 d
HD-MTX x4
IT MTX x4
MR-2
MCA
6-MP 56 d
HD-MTX x4
ID-ARA-C x4
IT MTX x4
56 d
IIA
DXM 22 d
VCR x4
DOX x4
ASP x4
28 d
IIB
6-TG 14 d
CPM x1
ARA-C 2x4
IT MTX x2
14 d
MR-A
R2
MR-B
MT
6-MP daily
MTX weekly
MT + Pulses
6-MP daily
MTX weekly
DXM 7 d
VCR x2
x 6, every 10 weeks
until 104 weeks from initial diagnosis
NDUCTION
INTENSIFIED CONSOLIDATION / EXTRA-COMPARTMENT
REINDUCTION
MAINTENANCE
- SCT for selected indication -
pCRT
IA
PDN 22 d
HR-1'
DXM 5 d
HR-2'
DXM 5 d
HR-3'
DXM 5 d
HR-1'
DXM 5 d
HR-2'
DXM 5 d
HR-3'
DXM 5 d
IIA
DXM 22 d
IIB
6-TG 14 d
MT
6-MP daily

Nelarabine

患者分组：

A组：复发/难治(**2**次或以上诱导化疗失败)患者，**39**例儿童、**28**例成人

B组：复发/难治(**1**次诱导化疗失败)患者，**31**例儿童，**11**例成人

治疗方案

nelarabine	剂量	用法	周期
儿童	**650 mg/m2/日**	静点大于**1**小时，**d1-5**	**21**天
成人	**1500 mg/m2**	静点大于**2**小时，**d1、3、5**	**21**天

有条件者可以进行Allo-SCT

- 儿童组

	A组(n=39)	B组(n=31)
CR，n(%)	5(13)	13 (42)
95%CI	4–27	25–61
CR+CR*，n(%)	9 (23)	15 (48)
95%CI	11–39	30–67

- 成人组

	A组(n=28)	B组(n=11)
CR，n(%)	5 (18)	2 (18)
95%CI	6–37	2–52
CR+CR*，n(%)	6 (21)	3 (27)
95%CI	8–41	6–61

Auto-SCT

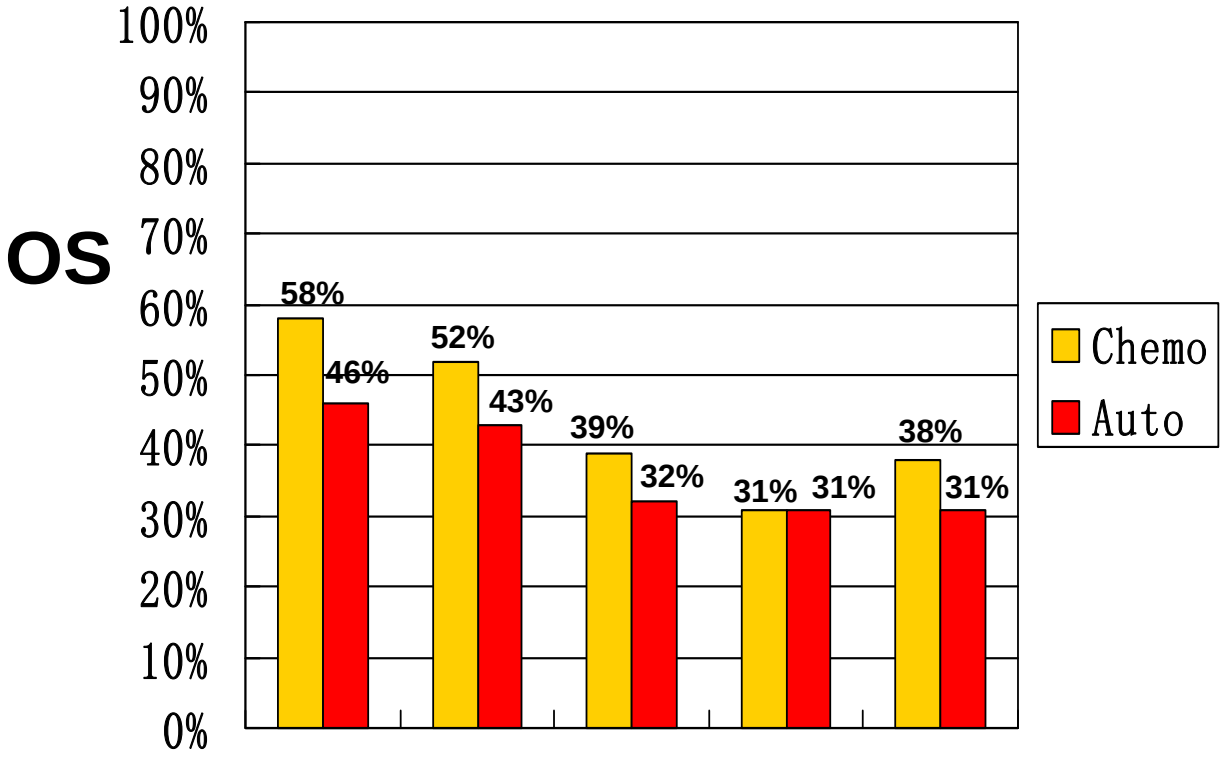
- 预处理方案：

  TBI：220cGy，Bid，d-6，-5，-4（总剂量**1320cGy**）

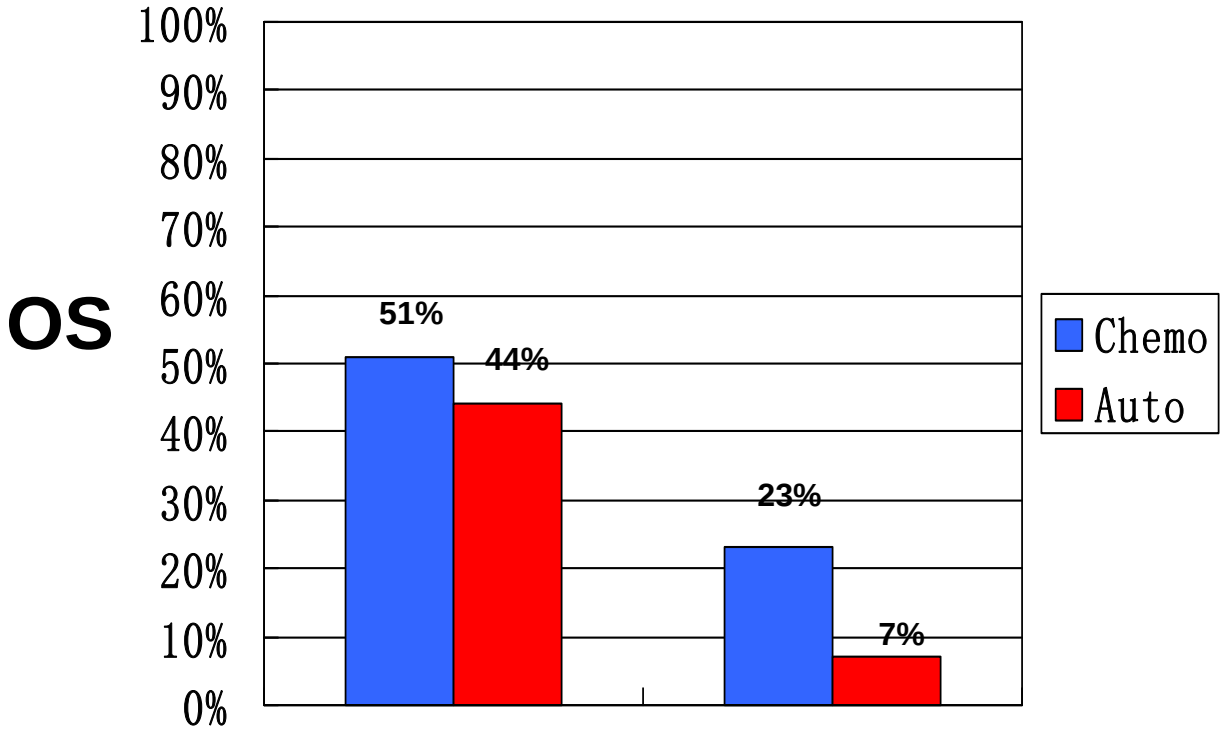
  VP-16：60mg/kg，d-3

- **Ph（+）**患者给予**3×10⁶**单位的α-**interferon**每周**3**次，共**15**周
- 其余患者无移植后维持治疗

OS at 5 years


OS
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
58%
46%
52%
43%
39%
32%
31%
31%
38%
31%
Chemo
Auto

OS at 5 years



- 1，诱导CR率高
- 2，单次Auto-SCT效果不好
- 3，需一定的巩固和维持时间
- 维持：6-MP， MTX
- VCR， DEX
- 时间：B-LBL ：2年， T及HR：3年

Rituximab in younger patients with CD20 B-precursor ALL--GMALL Study 07/2003

CD20+ Ph/Bcr-abl B-precursor ALL

185 patients （SR 133，HR 52）

117 received rituximab (R+ arm) VS 70 recruited earlier without rituximab (R- arm)

Rituximab用法：

SR patients：R：375 mg/m2 day 1 before each induction course (phase I and II) and before each of the 6 consolidation courses, for a total of 8 doses.

HR patients：candidates for a SCT in CR 1 and received

- 结果

	SR					HR
	CR (%)	PR (%)	MRD (21天)	MRD (16周)	OS (3年)	OS (3年)
+ rm	94	1	60	89	P=.75	*P*=.54
- rm	93	2	19	57	P=.54	*P*=.32