

《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断 与治疗指南(2024年版)》解读

王迎^{1,2}



专家介绍:王迎,医学博士、主任医师、博士生导师,中国医学科学院血液病医院免疫细胞治疗中心主任,天津市津门医学英才。长期从事白血病、免疫细胞治疗的临床与基础研究,在 CAR-T 细胞、抗体等免疫治疗方面具有丰富经验,获得美国临床研究专业人员协会(ACRP)研究医师认证(CPI)。现任中国抗癌协会血液肿瘤专委会常委,中国医药教育协会白血病分会常委,中国细胞生物学学会细胞与基因治疗分会委员,中华医学会血液学分会实验诊断学组委员,《中华血液学杂志》通讯编委,《白血病·淋巴瘤》杂志编委等。

[摘要] 成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是成人最常见的急性白血病之一,随着诊断技术和治疗手段快速发展,成人 ALL 的精准诊断不断更新、临床实践日益丰富。为促进成人 ALL 临床诊疗的规范,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组参考国内外最新指南和文献,荟萃国内外最新研究成果,共同制定了《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2024年版)》。为更好地指导临床实践,文章拟对该指南重点更新的部分进行解读。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;成人;诊断;治疗;疗效监测

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.003

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Interpretation of Chinese guideline for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia(2024)

WANG Ying^{1,2}

(¹National Key Laboratory of Blood Sciences, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science)

Corresponding author: WANG Ying, E-mail: wangying1@ihcams.ac.cn

Abstract Adult acute lymphoblastic leukemia(ALL) is one of the most common acute leukemia in adults. With the rapid development of diagnostic technology and novel treatment methods, the precise diagnosis of adult ALL is constantly updated, and clinical practice is increasingly enriched. To promote the standardization of clinical diagnosis and treatment of adult ALL, the Hematology Oncology Committee of the Chinese Anti-Cancer Association and Leukemia & Lymphoma Group of the Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, have referred to the latest guidelines and literature both domestically and internationally, and have compiled the latest research findings from around the world to jointly formulate the "Chinese guideline for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2024)". To better guide clinical practice, this article intends to interpret the updated parts of the guideline.

Key words acute lymphoblastic leukemia; adult; diagnosis; treatment; efficacy monitoring

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室(天津,300020)

²天津医学健康研究院

通信作者:王迎, E-mail: wangying1@ihcams.ac.cn

引用本文:王迎.《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2024年版)》解读[J].临床血液学杂志,2024,37(7):453-456. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.003.

成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是成人最常见的急性白血病之一,占成人急性白血病的 20%~30%。目前国际上有比较统一的诊断标准和不同研究组报道的系统治疗方案,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组分别于 2013 年、2016 年及 2021 年发表了三版中国成人 ALL 诊断与治疗的专家共识/指南,2022 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类对 ALL(前体淋巴细胞肿瘤——淋巴母细胞白血病/淋巴瘤)的分类进行了更新,提出了一些新概念。近年来免疫治疗快速发展,且抗体、CAR-T 细胞产品陆续在国内上市,临床实践日益丰富。为促进成人 ALL 临床诊疗的规范,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组再次更新,发表了《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2024 年版)》(以下简称“指南”)[1]。本文将针对指南中重点更新的部分进行详细解读。

1 诊断分型

指南中关于 ALL 诊断分型采用的是 WHO 2022(第 5 版)标准,WHO 2016 标准中的三项建议分类——伴 *iAMP21* 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤、*BCR::ABL1* 样 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤、早期 T 前体淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL/LBL),此次更新后均列入正式分类。另外,在伴重现性遗传学异常的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤中新增了伴 *TCF3::HLF* 融合基因的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤^[2-3]、*ETV6::RUNX1* 样 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤^[4],其中后者的提出也是基于基因表达谱检测,发现一类患者具有与 *ETV6::RUNX1* 阳性 ALL 患者相似的基因表达谱,但是通过 FISH、RT-PCR、RNA-seq 等检测均未发现 *ETV6::RUNX1* 融合基因,当患者同时存在 *ETV6*(形成其他融合基因或缺失)和 *IKZF1* 异常时,有条件的单位可结合基因表达谱分析进一步诊断分型。同时,本次更新也新增了建议分类,虽然只有一项:伴其他确定基因异常的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,但包括了很多基因异常,如伴 *DUX4* 重排、*MEF2D* 重排、*ZNF384* 重排、*NUTM1* 重排、*IG::MYC* 融合基因、*PAX5* 改变(重排、基因内扩增或突变)或 *PAX5 p. P80R* 等异常,这些基因异常未来有可能成为新分类但目前证据尚不充足,因此列在建议分类。

为了便于 ETP-ALL 的诊断,指南中增加了 ETP-ALL 免疫表型诊断积分,但需要注意的是首先应满足 CD7 阳性、cCD3 阳性,在此基础上使用该积分,≥8 分可诊断 ETP-ALL。

2 预后分组

预后分组依旧由两部分组成,临床预后危险分层及细胞遗传学/分子生物学预后分组。指南中细

胞遗传学和分子生物学预后分组更新较多,其中一个重要的更新是将既往列在高危组的 Ph^+ -ALL 进一步细分,*BCR::ABL1* 阳性不伴 *IKZF1 plus* 且无慢性髓性白血病(CML)病史的 Ph^+ -ALL 患者归为标危组,*BCR::ABL1* 阳性伴 *IKZF1 plus* 和(或)CML 病史的 Ph^+ -ALL 患者依旧是高危组。同时进一步明确了 *IKZF1 plus* 的标准,指 *IKZF1* 缺失伴 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 缺失,或无 *ERG* 缺失时存在 *PAR1* 缺失。初诊 CML 急变和初诊 Ph^+ -ALL 鉴别诊断不易,有条件的医疗机构可通过 FISH 检测外周血,若 FISH 发现中性粒细胞中存在 *BCR::ABL1* 融合基因则考虑 CML 急变。

另外,建议分类——伴其他确定基因异常的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤包括的基因异常大部分更新进入不同的细胞遗传学和分子生物学预后分组,如伴 *DUX4* 重排、*PAX5 p. P80R* 为标危组,伴 *MEF2D* 重排、*ZNF384* 重排、*PAX5* 改变(重排、基因内扩增或突变)等异常则为高危组。还有 *TP53* 突变、*HLF* 重排、*IgH* 重排、*MYC* 重排等也都为高危组。预后分组内容的不断丰富细化将不断推动精准诊疗。

3 治疗

3.1 初诊一线治疗

ALL 的治疗包括诱导治疗、缓解后巩固强化治疗、维持治疗及中枢神经系统白血病(CNSL)的预防等部分,较为复杂,整体治疗方案的良好执行对于疗效提升有重要意义。指南中强调诱导治疗结束后应尽快开始缓解后的巩固强化治疗,诱导缓解治疗和缓解后治疗不要有过长的间歇期。CNSL 防治是 ALL 整体治疗的重要组成部分。未经 CNSL 预防的成人 ALL,中枢神经系统复发率高达 30%。指南强调 CNSL 的预防也应尽早开始,在血小板计数(PLT)达安全水平、外周血没有原始细胞时即可进行腰椎穿刺(腰穿)、鞘内注射(鞘注),持续至巩固、强化治疗甚至维持治疗阶段,放疗因毒性较大,仅作为 CNSL 预防的备选。同时强调鞘注总次数一般至少应达 12 次以上,拟行造血干细胞移植(HSCT)的患者一般在 HSCT 前至少应完成 4~6 次,鞘注频率一般不超过 2 次/周。维持治疗同样是 ALL 整体治疗中重要的一部分,不同研究组的整体治疗方案中维持治疗时间长短不完全一样,从 1 年余到 3 年,指南中强调维持治疗的时长应达到自取得完全缓解(CR)后总的治疗周期至少 2 年, Ph^- -ALL 维持治疗以小剂量化疗为主, Ph^+ -ALL 维持治疗在小剂量化疗基础上联合酪氨酸激酶抑制剂(TKIs), Ph^+ -ALL 在化疗维持治疗结束后还可用 TKIs 单药继续维持治疗,由于目前缺乏循证医学证据,指南未对 TKIs 维持治疗持续时间做出推荐。

儿童 ALL 通过联合化疗获得良好的疗效,国内外多项研究结果证实成人 ALL 患者^[5-6],尤其是 40 岁以下的年轻成人和青少年(AYA)患者采用儿童 ALL 方案可提升疗效,改善生存。因此,指南强调对初诊 AYA 患者一线治疗优先选择儿童特点联合化疗方案,且整体治疗过程均参考儿童 ALL 方案的设计,加强非骨髓抑制性药物(包括糖皮质激素、长春碱类、门冬酰胺酶、甲氨蝶呤等)的应用,在初诊 Ph⁻-ALL AYA 患者优先推荐方案中除国际常用的 CALGB 10403 方案^[5],DFCI00-01 为基础的 DFCI ALL 方案^[6]之外,也纳入了我国研究团队的儿童样 ALL 方案——IH-2014 方案^[7]、PDT-ALL-2016 方案^[8-9]。由于 ALL 整体方案较为复杂,受限于篇幅,指南中未列出方案具体细节,可在相应参考文献中找到具体方案。IH-2014 方案^[7]入组患者不限于 AYA 患者,其入组年龄为 14~65 岁,且在 40~65 岁患者依旧耐受性良好,因此也作为初诊 Ph⁻-ALL 成年(40~59 岁)患者的一般推荐方案。

近年来 ALL 的免疫治疗快速发展,双特异性抗体、抗体药物偶联物(ADC)、嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞产品陆续在国内上市,随着国内外多项免疫治疗相关临床研究数据的报道,指南中对于免疫治疗的应用也有较多更新。对于可测量残留病(MRD)持续阳性或上升的患者,可使用 CD19/CD3 双特异性抗体(Blinatumomab, 贝林妥欧单抗)清除残留,也可通过前瞻性临床试验探索 CAR-T 细胞治疗或 CD22 ADC(Inotuzumab Ozogamicin, 奥加依托珠单抗)清除 MRD。对于初诊 Ph⁻-ALL 患者,ECOG1910 方案^[10]通过前瞻随机对照试验证实传统化疗基础上,巩固治疗阶段加入多个疗程 CD19/CD3 双特异性抗体,无论是 MRD⁻ 还是 MRD⁺ 的患者生存均优于仅用化疗的对照组。因此指南在 Ph⁻-ALL 患者 CR 后的治疗中推荐条件允许的患者可加入多个疗程 CD19/CD3 双特异性抗体进行巩固。由于 ECOG1910 方案^[10]入组患者年龄为 30~70 岁,中位年龄 51 岁,因此指南将 ECOG1910 方案作为初诊 Ph⁻-ALL 成年(40~59 岁)患者的优先推荐方案,初诊 Ph⁻-ALL AYA 患者的一般推荐方案,60 岁以上老年患者如能耐受强化疗,也可使用 ECOG1910 方案。CD22 ADC 作为与 CD19/CD3 双特异性抗体不同作用机制不同靶点的免疫治疗药物,也有很多临床研究探索将其纳入一线整体治疗方案中,并获得了疗效的提升,因此 Mini-HCVD 方案+CD22 ADC±CD19/CD3 双特异性抗体^[11-13]在指南中作为初诊 Ph⁻-ALL 成年患者的一般推荐方案及老年患者的中等强度方案。Ph⁺-ALL 更是由于 D-ALBA 试验“chemo-free”方案^[14]的疗效确认,指南在 Ph⁺-ALL 巩固治疗中也推荐可以考虑采用 TKI+

CD19/CD3 双特异性抗体,鉴于该方案耐受性良好,Ph⁺-ALL 成年及老年患者的巩固治疗中都可以使用该方案。

HSCT 是 ALL 缓解后治疗中重要的手段之一,对于初诊伴预后不良临床特征或遗传学异常的患者以及治疗过程中 MRD 持续阳性或由阴性转为阳性的患者,应及时寻找合适的供者,行异基因 HSCT。对于 Ph⁺-ALL 拟行自体 HSCT 的患者,需要注意的是 3 个月内 BCR::ABL1 融合基因转阴性者,可以考虑自体 HSCT,移植后予 TKI 维持治疗。

3.2 难治复发 ALL 的治疗

难治复发 ALL 目前的治疗手段也日渐丰富,尤其是免疫治疗,CD19 CAR-T 细胞(Inaticabtagene Autoleucel, 纳基奥仑赛)^[15]作为国内首款治疗白血病的 CAR-T 细胞产品于 2023 年 11 月在中国上市,其 2 期临床试验显示对难治复发 ALL 的总缓解率为 82.1%,缓解的患者 MRD 阴性率为 100%。CD22 ADC^[16]和 CD19/CD3 双特异性抗体^[17]也分别在 3 期随机对照研究中证实总缓解率优于传统强化疗,因此难治复发 ALL 患者可考虑免疫治疗为基础的挽救治疗。难治复发 Ph⁺-ALL 可以根据流式抗原表达及 ABL1 激酶区突变结果选择合适的 TKI 药物联合抗体或者 CAR-T 细胞治疗。

临床试验也是难治复发 ALL 患者非常重要的治疗选择,可根据流式结果选择相应靶点的 CAR-T 细胞治疗。除此之外,西达本胺为基础的 T-ALL 方案,BCL-2 抑制剂为基础的联合挽救治疗方案以及其他具有科学依据的临床试验都可以选择。

4 治疗反应

在临床工作中会遇到有些患者疗效评价时既不符合 CR,也不符合 CR 伴不完全血液学恢复(CR_i),因此本次指南在治疗反应中参考 NCCN,补充了 CR 伴部分血液学恢复(CR_h):PLT≥50×10⁹/L 且中性粒细胞计数(ANC)≥0.5×10⁹/L,其他应满足 CR 的标准;形态学无白血病状态(MLFS):①原始细胞<5%,且无髓外白血病;②PLT<50×10⁹/L 且 ANC<0.5×10⁹/L;③骨髓细胞成分≥10%,骨髓标本取材合格且至少计数 200 个细胞;再生障碍性骨髓:骨髓细胞成分<10%和(或)无法计数 200 个细胞,其他符合 MLFS 标准。

指南中 CNSL 的治疗反应部分关于 CNS 复发,在既往 CNS-3 状态或出现 CNSL 的临床症状的基础上新增了一条——新出现的 CNS-2。髓外疾病治疗反应中除了对肿块大小变化的要求之外,也增加了对 PET 检查结果的要求,无论是部分缓解还是疾病进展,都要求治疗前 PET 阳性的患者,治疗后至少一个前期累及部位 PET 阳性。

5 疗效监测

治疗反应是判断 ALL 预后最直接、最客观的指标。按 MRD 水平来调整治疗可避免治疗不足或治疗过度。流式细胞术和 PCR 是 MRD 监测的敏感方法。多色流式细胞术检测 MRD 的敏感性可达 0.01% 以上;实时定量 PCR 通常以特异融合基因为监测对象,敏感性可达 0.001% 以上;IgH、TCR 高通量测序敏感性可达 0.0001% 以上。目前临床广泛使用的流式细胞术,一般将 MRD \geq 0.01% 定义为 MRD 阳性。指南中建议应至少保证诱导治疗结束时(1 个月左右),治疗 3 个月、6 个月及巩固治疗结束时的 MRD 监测,鉴于成人 ALL 缓解后复发率较高,条件允许的情况下每个疗程都应复查骨髓,并进行 MRD 监测,根据 MRD 水平的变化及时调整治疗策略。

ALL 的治疗手段丰富,化疗、分子靶向治疗、免疫靶向治疗、HSCT、支持治疗等都是 ALL 整体治疗策略中的重要组成部分,指南的意义在于推动 ALL 规范治疗,从而进一步提升疗效。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.
- [2] Panagopoulos I, Micci F, Thorsen J, et al. A novel TCF3-HLF fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia with a t(17;19)(q22;p13)[J]. *Cancer Genet*, 2012, 205(12): 669-672.
- [3] 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[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1020-1029.
- [4] Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, et al. Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11790.
- [5] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 [J]. *Blood*, 2019, 133(14): 1548-1559.
- [6] DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2015, 29(3): 526-534.
- [7] Gong XY, Fang QY, Gu RX, et al. Pediatric-inspired regimen for adolescent and adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a prospective study from China[J]. *Haematologica*, 2024, Jan 18. doi: 10.3324/haematol.2023.284228. Epub ahead of print.
- [8] Wang Z, Fan Z, Wu Z, et al. PASS-ALL study of paediatric-inspired versus adult chemotherapy regimens on survival of high-risk Philadelphia-negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(2): 628-637.
- [9] Qi HZ, Xu J, Yang QQ, et al. Effect of pediatric-versus adult-type chemotherapy regimens on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplants for adult T-cell acute lymphoblastic leukemia in first complete remission[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(11): 1704-1711.
- [10] Litzow Mark R, Sun ZX, Elisabeth P, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III national cooperative clinical trials network trial[J]. *Blood*, 2022, 140(S2): LBA-1.
- [11] Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 240-248.
- [12] Jabbour E, Sasaki K, Short NJ, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2021, 127(12): 2025-2038.
- [13] Jabbour E, Short NJ, Senapati J, et al. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(6): e433-e444.
- [14] Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1613-1623.
- [15] Wang Y, Wei XD, Yan DM, et al. Sustained Remission and Decreased Severity of CAR-T Cell Related Adverse Events: A Pivotal Study of CNCT19 (inaticabtagene autoleucl) Treatment in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia(R/R B-Cell ALL) in China [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 1598-1600.
- [16] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 740-753.
- [17] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847.

(收稿日期: 2024-05-20)