



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

# 儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南 2020

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
LYMPHOID MALIGNANCIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

# 中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷      李 进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程 颖	樊 嘉	郭 军	江泽飞
梁 军	马 军	秦叔逵	王 洁
吴一龙	徐瑞华	于金明	

中国临床肿瘤学会（CSCO）  
儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南

2020

**组 长**

马 军 张翼篤

**副组长**

高怡瑾 李小秋 张永红

**主 审**

吴敏媛 汤静燕 高子芬 朱 军

**顾 问**

朱雄增 竺晓凡 孙晓非 陈 静 宋玉琴

**秘书组**

赵东陆 黄俊廷 郝文鹏 张 岩

**专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（\*为执笔人）**

鲍慧铮 吉林省肿瘤医院

常 健	吉林大学白求恩第一医院
陈 静	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
段彦龙	首都医科大学附属北京儿童医院
高怡瑾*	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
高子芬	北京大学基础医学院
韩冰虹	哈尔滨血液病肿瘤研究所
郝文鹏*	哈尔滨血液病肿瘤研究所
贺湘玲	湖南省人民医院
胡绍燕	苏州大学附属儿童医院
黄东生	首都医科大学附属北京同仁医院
黄俊廷*	中山大学肿瘤防治中心
贾月萍	北京大学人民医院
江 莲	河北医科大学第四医院
李小秋*	复旦大学附属肿瘤医院

刘爱春 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
刘卫平 北京大学肿瘤医院  
罗学群 中山大学附属第一医院  
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所  
宋玉琴 北京大学肿瘤医院  
孙晓非\* 中山大学肿瘤防治中心  
汤静燕 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心  
王 娟\* 中山大学肿瘤防治中心  
吴敏媛\* 首都医科大学附属北京儿童医院  
杨丽华\* 南方医科大学珠江医院  
张翼鸢\* 中山大学肿瘤防治中心  
张永红\* 首都医科大学附属北京儿童医院  
赵东陆\* 哈尔滨血液病肿瘤研究所  
周春菊 首都医科大学附属北京儿童医院

朱 军 北京大学肿瘤医院  
朱雄增 复旦大学附属肿瘤医院  
竺晓凡 中国医学科学院血液病医院

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中国家或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

**中国临床肿瘤学会指南工作委员会**



CSCO 诊疗指南证据类别 / 1

CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2

1 淋巴瘤细胞淋巴瘤 / 3

1.1 治疗前评估 / 4

1.2 病理诊断 / 6

1.3 分期 / 8

1.4 治疗 / 12

2 霍奇金淋巴瘤 / 21

2.1 治疗前评估 / 22

2.2 病理诊断 / 23

2.3 分期 / 25

2.4 治疗 / 26

3 伯基特淋巴瘤 / 43

3.1 治疗前评估 / 44

3.2 病理诊断 / 46

3.3 分期 / 47

3.4 治疗 / 50

- 4 间变性大细胞淋巴瘤 / 67
  - 4.1 治疗前评估 / 68
  - 4.2 病理诊断 / 70
  - 4.3 分期 / 71
  - 4.4 治疗 / 72
- 5 儿童和青少年淋巴瘤常见肿瘤急诊处理 / 87
  - 5.1 肿瘤溶解综合征 / 88
  - 5.2 上腔静脉压迫综合征 / 上纵隔压迫综合征 / 94
- 6 儿童和青少年大剂量甲氨蝶呤临床应用 / 99
  - 6.1 大剂量甲氨蝶呤治疗前准备 / 100
  - 6.2 大剂量甲氨蝶呤输注方案 / 102
  - 6.3 大剂量甲氨蝶呤的剂量调整 / 103
  - 6.4 叶酸解救方案 / 104
  - 6.5 MTX 血浓度监测以及指导 CF 解救的方案 / 105
  - 6.6 水化和碱化方案 / 107
  - 6.7 毒性反应与副作用防治措施 / 108

## CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$ )
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$ )
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$ )

## CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	<b>1A 类证据和部分 2A 类证据</b> 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说，CSCO 指南 I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	<b>1B 类证据和部分 2A 类证据</b> 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说，CSCO 指南 II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	<b>2B 类证据和 3 类证据</b> 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

# 1 淋巴母细胞淋巴瘤

## 1.1 治疗前评估

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
常规检查	完整病史采集： 主诉，现病史，既往史， 家族史，生长发育史，疫 苗接种史 体格检查： 生命体征测量，全身浅表 淋巴结、肝、脾，腹部体征， 专科查体		
实验室检查	血常规，CRP，生化全项， 凝血五项，免疫功能（体 液免疫+细胞免疫），病毒 学指标（乙肝病毒、戊肝 病毒、梅毒螺旋体、艾滋 病病毒、EB 病毒、CMV、 Torch 抗体），尿、便常规		

治疗前评估（续表）

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
影像学检查	心电图、心脏彩超，胸部+腹部+盆腔增强 CT	PET-CT	B 超（颈部、腹部、消化道、睾丸或子宫、卵巢、盆腔、腹股沟、腋下、纵隔、瘤灶部位）
骨髓检查	两部位骨穿，骨髓活检，骨髓涂片，白血病免疫分型、骨髓染色体核型分析、FISH 方法、融合基因定量 RT-PCR		IgH/TCR 重排检测、NGS 方法
中枢神经系统	头颅 MRI，脑脊液常规、生化、找肿瘤细胞	脑脊液白血病免疫分型，脊髓增强核磁	
分期	修订国际儿童 NHL 分期系统（IPNHLSS）		

## 1.2 病理诊断

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
获取组织的方式	可疑淋巴结完整切除或切取活检 骨髓白血病免疫分型及活检	空芯针穿刺活检	
IHC	①淋巴母细胞的免疫分型标志： TdT、CD99、CD34、CD10、 CD1a（有时可表达 CD13、 CD33）。② T-LBL 表达：CD3、 CD2、CD4、CD5、CD7、CD8； ③ B-LBL：表达 CD19、PAX5、 CD22、CD79a（部分 T-LBL 也 可阳性）、CD20。④早前 T 淋巴 细胞白血病/淋巴瘤（ETP-ALL/ LBL）表达（CD13、CD33、CD117、 CD11b、CD34、CD65、HLA-DR）、 CD3、CD7、CD2 等 T 细胞标志		

病理诊断 (续表)

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
流式细胞	①淋巴母细胞的免疫分型标志: TdT、CD99、CD34、CD10、CD1a (有时可表达 CD13、CD33)。② T-LBL 表达: CD3、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8; ③ B-LBL: 表达 CD19、PAX5、CD22、CD79a (部分 T-LBL 也可阳性)、CD20。④ 早前 T 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤 (ETP-ALL/LBL) 表达 (CD13、CD33、CD117、CD11b、CD34、CD65、HLA-DR)、CD3、CD7、CD2 等 T 细胞标志		
遗传及基因检测	<i>TEL-AML1</i> : $t(12; 21)(p12; q22)$ , <i>BCR-ABL</i> : $t(9; 22)(q34; q11.2)$ , <i>MLL-AF4</i> : $t(4; 11)$ , <i>E2A-PBX1</i> : $t(1; 19)(q23; 13.3)$ <i>Ph-like</i> 基因或突变; 核型分析		NGS 方法

## 【注释】

早前 T 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤 (ETP-ALL/LBL) 表达特点: 缺乏 CD1a、CD8 表达; CD5 弱表达或不表达; 至少有一个髓系或干细胞抗原表达 (CD13、CD33、CD117、CD11b、CD34、CD65、HLA-DR 等), 但 MPO 阴性。

## 1.3 分期

修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)

分期	肿瘤侵犯范围
I 期	单个肿瘤 (淋巴结、结外骨或皮肤), 除外纵隔或腹部病变
II 期	单个结外肿瘤伴区域淋巴结侵犯 膈肌同侧 $\geq 2$ 个淋巴结区域侵犯 原发于胃肠道肿瘤 (常在回盲部) $\pm$ 相关肠系膜淋巴结受累, 肿瘤完全切除。如果伴随恶性腹水或肿瘤扩散到邻近器官应定为 III 期



修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS) (续表)

分期	肿瘤侵犯范围
Ⅲ期	膈肌上和 / 或膈肌下 $\geq 2$ 个结外肿瘤 (包括结外骨或结外皮肤) 膈肌上下 $\geq 2$ 个淋巴结区域侵犯 任何胸腔内肿瘤 (纵隔、肺门、肺、胸膜或胸腺) 腹腔内或腹膜后病变, 包括肝、脾、肾和 / 或卵巢, 不考虑是否切除 任何位于脊柱旁或硬脑膜外病变, 不考虑其他部位是否有病变 单个骨病灶同时伴随结外侵犯和 / 或非区域淋巴结侵犯
Ⅳ期	任何上述病变伴随中枢神经系统侵犯 (Ⅳ期 CNS), 骨髓侵犯 (Ⅳ期 BM) 或中枢和骨髓侵犯 (Ⅳ期 BM+CNS) 采用常规形态学方法检测
低危组	按照修订的国际儿童 NHL 分期系统, 不具有高危因素的 I、Ⅱ期病人 (存在早期肿瘤自发溶解或巨大瘤块的 Ⅱ期病人除外)

## 危险分层

危险分层	定义
低危组	I 期和 II 期
中危组	III 期和 IV 期 (除外高危组)
高危组	1. 中危组病人诱导 Ia (VDLP) 第 33 天疗效评估符合以下任意一点: ①肿瘤缩小 <70%; ②骨髓淋巴瘤细胞 >5%; ③脑脊液仍找到淋巴瘤细胞; ④肿瘤进展 2. 完成诱导方案后肿瘤活性残留或进展

骨髓侵犯定义:

骨髓穿刺细胞形态学: 骨髓幼稚细胞或淋巴瘤细胞  $\geq 5\%$ , 适用于所有组织学亚型

每一期、每一类型骨髓肿瘤侵犯程度和检查方法均需要特定简称描述:

BMm: 骨髓形态学阳性 (特指淋巴瘤细胞百分比)

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

BMc: 骨髓细胞遗传学或 FISH 分析阳性 (特指淋巴瘤细胞百分比)

BMmol: 骨髓分子生物学技术阳性 (PCR 基础: 特指侵犯水平)

外周血侵犯同样采用相同方式表达 (PBMm, PBMi, PBMc, PBMmol)

需要行两个部位骨髓穿刺和髂后骨髓活检进行分析定义骨髓侵犯

中枢神经系统（CNS）侵犯定义：

影像学（如：CT、MRI）证实 CNS 肿瘤包块

不能用硬膜外病变解释的脑神经瘫痪

脑脊液细胞形态学检测到幼稚细胞

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

脑脊液（CSF）状况：CSF 阳性：以脑脊液淋巴瘤细胞形态学为依据

CSF 检测到任何数量的幼稚细胞均应考虑 CSF 阳性

CSF 状况不明（未做，技术困难）

与骨髓相似，尽可能描述脑脊液侵犯的检测方法：

CSFm：脑脊液形态学阳性（特指幼稚细胞数 / $\mu\text{l}$ ）

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

CSFc：脑脊液细胞遗传学或 FISH 分析阳性（特指淋巴瘤细胞百分比）

CSFmol：脑脊液分子生物学技术阳性（PCR 基础：特指侵犯水平）

睾丸侵犯的诊断：表现为单侧或双侧睾丸肿大；阴囊透光试验阴性；B 超检查可发现睾丸呈非均质浸润灶。

## 1.4 治疗 ( NHL-BFM-90/95 方案 )

NHL-BFM-90/95 方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危组	诱导方案 I ( VDLP, CAM ) 巩固方案 M ( 6-MP+HD-MTX × 4 ) 维持治疗 ( 6-MP+MTX ) 总治疗时间为 2 年 ( 1A 类证据 )		
中危组	诱导方案 I ( VDLP, CAM ) 巩固方案 M ( 6-MP+HD-MTX × 4 ) 再诱导方案 II ( VDLP, CAM ) 维持治疗 ( 6-MP+MTX ) 总治疗时间为 2 年 ( 1A 类证据 )		

治疗（NHL-BFM-90/95 方案）（续表）

NHL-BFM-90/95 方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
高危组	诱导方案 I（VDLP，CAM） 强化巩固方案（Block1+Block2+Block3）× 2 再诱导方案 II（VDLP，CAM） 选择性局部放疗 维持治疗（6-MP+MTX） 总治疗时间为 2 年 （有条件移植病人 3 个 Block 后行异基因造血 干细胞移植）（1A 类证据）		

治疗（NHL-BFM-90/95 方案）（续表）

NHL-BFM-90/95 方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
难治及复发治疗	T-LBL：挽救化疗 CR 后行异基因造血干细胞移植（2A 类证据）	可选择参加正在进行的临床试验，如奈拉滨、达雷木单抗（CD38 单抗）等	
	B-LBL：挽救化疗 CR 后行异基因造血干细胞移植（2A 类证据）	可选择参加正在进行的临床试验，如硼替佐米、氯法拉滨、博纳吐单抗、CAR-T 等	

注：NHL-BFM-90 方案，对所有初诊、中枢无侵犯的 T 淋巴母细胞淋巴瘤病人均需行头颅 12Gy 预防照射。但 NHL-BFM-95 方案中取消了中枢阴性病人的预防性头颅照射，中枢复发未见增加，因此，目前 T 淋巴母细胞淋巴瘤病人治疗中可采用 HD-MTX 和鞘内注射化疗药物取代头颅预防照射。对于起病时中枢神经系统侵犯的淋巴母细胞淋巴瘤病人，需要在维持化疗前行全脑放疗，2 岁以上 18Gy，1~2 岁 12Gy。各医院可根据自身情况改良。

## 常用化疗方案（NHL-BFM-90/95 方案）

药物	剂量和用法	应用时间 /d
<b>诱导方案 I</b>		
泼尼松	60mg/m <sup>2</sup> , PO	d1~d28 后每 3 天减半, 9d 后减停
长春新碱	1.5mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg), IV	d8, d15, d22, d29
柔红霉素	30mg/m <sup>2</sup> , IV, 大于 1h	d8, d15, d22, d29
门冬酰胺酶	5 000U/m <sup>2</sup> , IV, 大于 1h	d12, d15, d18, d21, d24, d27
环磷酰胺	1 000mg/m <sup>2</sup> , IV, 大于 1h	d30, d33
美司钠	400mg/m <sup>2</sup> , IV, 环磷酰胺第 0、4、8h	d36, d64
阿糖胞苷	75mg/m <sup>2</sup> , IV	d36, d64
硫嘌呤	60mg/m <sup>2</sup> , PO	d38~d41, d45~d48, d52~d55, d59~d62
甲氨蝶呤	按年龄选择剂量, IT	d36~d63
		d1, d15, d29, d45, d59
<b>巩固方案 M</b>		
硫嘌呤	25mg/m <sup>2</sup> , PO	d1~d56
甲氨蝶呤	5g/m <sup>2</sup> , CI (24h)	d8, d22, d36, d50
甲氨蝶呤	按年龄选择剂量, IT (MTX 后 2h)	d8, d22, d36, d50

常用化疗方案 ( NHL-BFM-90/95 方案 ) ( 续表 )

药物	剂量和用法	应用时间 /d
<b>强化巩固方案</b>		
<b>Block1</b>		
地塞米松	20mg/m <sup>2</sup> , PO 或 IV	d1~d5
长春新碱	1.5mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg), IV	d1, d6
阿糖胞苷	2 000mg/m <sup>2</sup> , q12h, IV (3h), q12h	d5
甲氨蝶呤	5g/m <sup>2</sup> , CI (24h)	d1
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , IV (1h)	从 d2 下午开始, q12h × 5 次 d2~d4
门冬酰胺酶	25 000IU/m <sup>2</sup> , IV (2h)	d6, d11
三联鞘内注射	按年龄选择剂量 IT (甲氨蝶呤后 1h)	d1
<b>Block2</b>		
地塞米松	20mg/m <sup>2</sup> , PO 或 IV	d1~d5
长春地辛	3mg/m <sup>2</sup> (最大 5mg), IV	d1, d6
阿霉素	30mg/m <sup>2</sup> , IV (24h)	d5
甲氨蝶呤	5g/m <sup>2</sup> , CI (24h)	d1
异环磷酰胺	800mg/m <sup>2</sup> , IV (1h)	从 d2 下午开始, q12h × 5 次,
门冬酰胺酶	25 000IU/m <sup>2</sup> , IV (2h)	d2~d4
三联鞘内注射	按年龄选择剂量 IT (甲氨蝶呤后 1h)	d6, d11
		d1

常用化疗方案（NHL-BFM-90/95 方案）（续表）

药物	剂量和用法	应用时间 /d
<b>Block3</b>		
地塞米松	20mg/m <sup>2</sup> , PO 或 IV	d1~d5
阿糖胞苷	2 000mg/m <sup>2</sup> , IV (3h), q12h	d1~d2
依托泊苷	100mg/m <sup>2</sup> , IV (1h)	从 d3 下午开始, q12h × 5 次
左旋门冬酰胺酶	25 000IU/m <sup>2</sup> , IV (2h)	d6, d11
三联鞘内注射	按年龄选择剂量, IT	d5
<b>再诱导方案 II</b>		
地塞米松	10mg/m <sup>2</sup> , PO	d1~d21 后每 3 天减半, 9d 后减停
长春新碱	1.5mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg), IV	d8, d15, d22, d29
柔红霉素	30mg/m <sup>2</sup> , IV, 大于 1h	d8, d15, d22, d29
门冬酰胺酶	10 000U/m <sup>2</sup> , IV, 大于 1h	d8, d11, d15, d18
环磷酰胺	1 000mg/m <sup>2</sup> , IV 大于 1h	d36
美司钠	400mg/m <sup>2</sup> , IV, 环磷酰胺第 0、4、8h	d36
阿糖胞苷	75mg/m <sup>2</sup> , IV	d38~d41, d45~d48
巯嘌呤	60mg/m <sup>2</sup> , PO	d36~d49
甲氨蝶呤	按年龄选择剂量, IT	d38, d45
<b>维持治疗</b>		
巯嘌呤	50mg/m <sup>2</sup> , PO	每日 1 次, 直至 2 年
甲氨蝶呤	20mg/m <sup>2</sup> , PO	每周 1 次, 直至 2 年

注: PO. 口服; IV. 静脉注射; CI. 持续静脉滴注; IT. 鞘内注射

### 按年龄三联鞘内注射剂量

年龄 (岁)	MTX ( mg )	Ara-C ( mg )	Dex ( mg )
<1	6	18	2
1~	8	24	2.5
2~	10	30	3
≥ 3	12	36	4

### 参考文献

- [ 1 ] BONN B R. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood*, 2013, 121: 3153-3160.
- [ 2 ] BURKHARDT B. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3363-3369.
- [ 3 ] GROSS T G. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: 223-230.

- [ 4 ] GROSS T G, Termuhlen A M. Pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*, 2008, 3: 167-173.
- [ 5 ] MITSUI T. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 591-595.
- [ 6 ] REITER A. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 2000, 95: 416-421.
- [ 7 ] SANDLUND J T. Results of treatment of advanced-stage lymphoblastic lymphoma at St Jude Children's Research Hospital from 1962 to 2002. *Ann Oncol*, 2013, 24: 2425-2429.
- [ 8 ] SCHMIDT E, Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 30: 484-508.
- [ 9 ] REITER A. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHLBFM 90. *Blood*, 1999, 94: 3294-3306.
- [ 10 ] MITSUI T. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 591-595.
- [ 11 ] RAJENDRAN A. Tumor lysis syndrome. *Indian J Pediatr*, 2013, 80: 50-54.
- [ 12 ] REITER A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: 285-296.

- [ 13 ] REITER A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Padiatr*, 2013, 225 Suppl 1: S87-93.
- [ 14 ] OLAF NETH, KATHRIN SEIDEMANN, PETRA JANSEN, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Medical and Pediatric Oncology*, 2000, 35: 20-27.
- [ 15 ] BURKHARDT B, WOESSMANN W, ZIMMERMANN M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Ocol*, 2006.
- [ 16 ] ROSOLEN A, SHERRIE L. PERKINS, C. ROSS PINKERTON, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Ocol*, 2015.

## 2 霍奇金淋巴瘤

## 2.1 治疗前评估

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
病史	B症状(发热、盗汗、体重减轻),既往感染、潜在免疫缺陷和家族史		
体格检查	身高、体重、浅表肿大淋巴结的大小和部位、韦氏环,肝、脾、皮肤、心脏、肺和神经系统体征		
实验室检查	全血细胞计数,红细胞沉降率,肝、肾功能检查,乳酸脱氢酶和肝炎和艾滋病等传染病检查		
影像学检查	PET-CT 颈部、胸部、腹部、盆腔增强 CT/MRI 心脏彩超 心电图和胸部 X 线片		
骨髓检查	骨髓穿刺和活检		

## 2.2 病理诊断

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
活检方式	病变淋巴结或结外病灶切除或切取活检；骨髓穿刺及活检	淋巴结或结外病灶空芯针穿刺活检	
组织形态学	初步区分经典型和结节性淋巴细胞为主型，并注意和富于 T 细胞与组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤等类型鉴别		
IHC	经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）： CD45，CD20，PAX5，BOB.1，Oct-2，CD3，CD30，CD15，EBV-LMP1 或 EBER-ISH，Ki67 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（NLPHL）： CD45，CD20，PAX5，BOB.1，Oct-2，CD3，CD30，CD15，EBV-LMP1 或 EBER-ISH，EMA，IgD，Ki67		

## 【注释】

- a. CHL 典型表型：CD45<sup>-</sup>，CD20<sup>-</sup>（或异质性阳性）、PAX5（弱阳性）、BOB.1 和 Oct-2 至少一个失表达，CD30<sup>+</sup>，CD15<sup>+/-</sup>，LMP1<sup>+/-</sup> 或 EBER<sup>+/-</sup>；NLPHL 典型表型：CD45<sup>+</sup>，CD20<sup>+</sup>、PAX5<sup>+</sup>、BOB.1 和 Oct-2 均阳性，EMA<sup>+/-</sup>，IgD<sup>+/-</sup>，CD30<sup>-</sup>，CD15<sup>-</sup>，LMP<sup>-</sup> 或 EBER<sup>-</sup>。
- b. 儿童霍奇金淋巴瘤诊断同成人。①对亚型而言，NLPHL 相对少见，CHL 中 LDCHL 相对少见；②肿瘤细胞 EBV 阳性且伴有 CD20 表达的 CHL 病例需注意和 EBV 阳性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤鉴别。

## 2.3 分期

目前儿童和成人的分期都采用 2014 年 Lugano 分期标准来确定（见附表）。

### 危险分层

风险分层	
低危	I A 或 II A 期无伴大肿块
中危	I B 或 II B 期病变； I A 或 II A 期伴大肿块； 无论是否伴大肿块的 I AE 或 II AE 期、 III A 期或 IV A 期病变
高危	III B 或 IV B 期病变

### 【注释】

- 儿童霍奇金淋巴瘤不同协作组风险分层各不相同，本风险分层参考了 COG 的 AHOD0431 临床研究<sup>[1-4]</sup>。
- 外周淋巴结大肿块定义：单个或多个互相融合淋巴结直径大于 6cm<sup>[1-4]</sup>。
- 纵隔大肿块定义：CT 提示纵隔肿瘤直径 $\geq 10\text{cm}$  或胸部 X 线片提示大于胸廓内径的 1/3<sup>[5]</sup>。

## 2.4 治疗

### 2.4.1 初治方案

#### 经典型霍奇金淋巴瘤

风险分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危	AV-PC × 3 个疗程 ± IFRT (21Gy) (2A 类证据) 或 ABVD × 4 个疗程 ± IFRT (21Gy) (2B 类证据)		
中危	ABVE-PC × 4 个疗程后 ± IFRT (21Gy) (1A 类证据) 或 COPP/ABV × 6 个疗程 ± IFRT (21Gy) (1A 类证据)	ABVD × 6 个疗程 + IFRT (21Gy) (2B 类证据)	
高危	ABVE-PC × 2 个疗程后评估 快反应: ABVE-PC × 2 个疗程 + RT (起病时大肿块区域) (21Gy)。 慢反应: IFO+VNB (IV) × 2 个疗程 + ABVE-PC × 2 个疗程 + RT (2 个疗程后 PET-CT 阳性区域和任何 >2.5cm 病灶) (21Gy) (1A 类证据)		

## 【注释】

- a. 其他可选方案包括德国 GPOH-HD95 研究对男孩和女孩采用 OEPA-COPDAC (男孩) 或 OPPO-COPP (女孩) 方案<sup>[6-9]</sup>, St.Jude 低危采用 VAMP 方案<sup>[10]</sup>, 也都取得了很好的疗效, 应注意不同方案对应的危险度分层方法略有不同, 应按该方案设计进行调整。
- b. 低危组: 目前推荐 VAMP、AV-PC 和 ABVD 等方案 3~4 个疗程 ± 放疗是标准选择。St.Jude 研究显示儿童低危 HL 采用 VAMP 方案化疗 CR 后不做放疗<sup>[10]</sup>, 不影响 EFS 和 OS。GPOH-HD95 研究提示对于经 OEPA 或 OPPO 方案初始治疗后 CT 或 MRI 显示获得 CR 的早期 HL 患儿, 去除放疗不影响生存率<sup>[6]</sup>。AIEOP MH'96 研究提示低危病人经过 ABVD 化疗后 CR 不放疗的 15 年 OS 和 EFS 为 100% 和 84.5%<sup>[11, 12]</sup>。COG-AHOD0431 研究提示 AV-PC 方案虽然不放疗 OS 可达到 100%, 但是 1 个疗程后 PET 阳性, 治疗结束时获得 CR 没有进行放疗的病人, 其 2 年 EFS 仅为 65%<sup>[3]</sup>。
- c. 中危组: 不少研究探讨中危病人化疗 CR 后取消放疗。GPOH-HD 95 方案采用 OEPA/OPPO × 2 + COPP × 2 治疗儿童 HL, 中危病人 CR 后不做放疗, 5 年 EFS 低于放疗组, 但是 OS 无差别<sup>[7]</sup>。COG-0942 研究采用 COPP/ABV ± RT (21Gy), CR 后不放疗 EFS 低于放疗。而 COG AHOD0031 随机试验结果提示, 2 个疗程 ABVE-PC 治疗后 CT 扫描显示快反应 (淋巴结直径缩小 ≥ 60%), 继续行 2 个疗程 ABVE-PC 后 PET 结果阴性且实现 CR 的病人, 放疗与不放疗 EFS 无显著差别, 但进一步分析提示本组中诊断时伴有贫血或 I ~ II 期巨大肿块未放疗者预

后差<sup>[13, 14]</sup>。

- d. 高危组：高强度化疗 +RT 是标准选择。COG AHOD0831 高危儿童 HL 临床试验中采用 ABVE-PC × 2 个疗程后进行 CT 或 PET-CT 评估。快反应定义为：2 个疗程化疗后 CR 或者 PET-CT 阴性（多维尔评分 1 或 2 分），否则为慢反应。快反应病人继续 2 个疗程 ABVE-PC 方案。如为慢反应则增加 2 个疗程异环磷酰胺 + 长春瑞滨（IV）和 2 程 ABVE-PC 方案化疗。大肿块和慢反应病人均需要放疗。4 年 EFS 和 OS 分别为 80.3% 和 96.5%<sup>[2]</sup>。COG-59704 评估增强剂量的 BEACOPP 方案治疗高危儿童 HL，5 年 EFS 94%。然而，治疗期间严重感染、远期不育和继发第二肿瘤风险妨碍了此方案作为儿童高危 HL 的最佳选择<sup>[15]</sup>。

#### 结节性淋巴细胞为主型 HL（NLPHL）<sup>[16-20]</sup>

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危	AV-PC × 3 个疗程（2A 类证据） 或 COPP/ABV × 4~6 个疗程 ± RT（21Gy） （2A 类证据） 或 VAMP × 4 个疗程（2A 类证据）	完整切除后仅观察（2B 类证据） 或 CVP 方案（2B 类证据）	
中危	同经典型 HL		
高危	同经典型 HL		

## 2.4.2 复发或难治性 HL

风险分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
复发时为低危且初诊治疗未行放疗	按初诊中危或高危方案挽救化疗 +RT (1A 类证据)		
其他复发难治 HL	挽救化疗 + 大剂量化疗联合自体干细胞移植 (2A 类证据)	维布妥昔单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗 (正在进行临床试验, 病人可选择参加临床试验)	

### 【注释】

大部分儿童 HL 采用标准治疗可获得治愈, 但仍有 10%~20% 病人复发或进展。复发 / 难治儿童 HL 采用积极挽救治疗仍然可获得较好的生存。化疗方案的选择取决于既往治疗, 但通常采用非交叉耐药的联合化疗<sup>[21]</sup>。目前尚无标准挽救化疗方案, 鼓励病人参加临床试验, 包括单克隆抗体, 免疫检查点抑制剂等<sup>[22-24]</sup>。

### 2.4.3 常用化疗方案

#### AV-PC

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
阿霉素 (ADM)	25mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1~d2	每 3 周重复
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d7	
环磷酰胺 (CTX)	600mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1~d2	

#### VAMP

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
长春花碱 (VLB)	6mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	每 4 周重复
阿霉素 (ADM)	25mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	
甲氨蝶呤 (MTX)	20mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d14	

## ABVE-PC

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
阿霉素 (ADM)	25mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1~d2	每 3 周重复
博来霉素 (BLM)	5mg/m <sup>2</sup> (d1) 10mg/m <sup>2</sup> (d8)	静脉推注	d1, d8	
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8	
依托泊苷 (VP16)	125mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1~d3	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d7	
环磷酰胺 (CTX)	600mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1~d2	

## IV

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
异环磷酰胺 (IFO)	3 000mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1~d4	每 3 周重复
长春瑞滨 (NVB)	25mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1, d5	

### ABVD

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
阿霉素 (ADM)	25mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	每 4 周重复
博来霉素 (BLM)	10mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	
长春花碱 (VLB)	6mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	
达卡巴嗪 (DTIC)	375mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1, d15	

### COPP/ABV

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
环磷酰胺 (CTX)	600mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1	每 4 周重复
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1	
丙卡巴肼 (PCZ)	100mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d7	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d14	
阿霉素 (ADM)	35mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d8	
博来霉素 (BLM)	10mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d8	
长春花碱 (VLB)	6mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d8	

### OEPA

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8, d15	每 4 周重复
依托泊苷 (VP16)	125mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d3-6	
泼尼松 (Pred)	60mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	
阿霉素 (ADM)	40mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	

### OPPA

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8, d15	每 4 周重复
丙卡巴肼 (PCZ)	100mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	
泼尼松 (Pred)	60mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	
阿霉素 (ADM)	40mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d15	

### COPDAC

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
环磷酰胺 (CTX)	650mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1, d8	每 4 周重复
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8	
达卡巴嗪 (DTIC)	250mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1~d3	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	

### COPP

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
环磷酰胺 (CTX)	650mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1, d8	每 4 周重复
长春新碱 (VCR)	1.4mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静脉推注	d1, d8	
丙卡巴肼 (PCZ)	100mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	分 3 次口服	d1~d15	

## CVP

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
环磷酰胺 (CTX)	500mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注	d1	每 3 周重复
长春花碱 (VLB)	6mg/m <sup>2</sup>	静脉推注	d1, d8	
泼尼松 (Pred)	40mg/m <sup>2</sup>	口服	d1~d8	

## 参考文献

- [ 1 ] DHARMARAJAN K V, FRIEDMAN D L, SCHWARTZ C L, et al. Patterns of relapse from a phase 3 Study of response-based therapy for intermediate-risk Hodgkin lymphoma (AHOD0031) : a report from the Children's Oncology Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92 (1) : 60-66.
- [ 2 ] KELLY K M, COLE P D, PEI Q, et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831) : a report from the Children's Oncology

- Group [J] . Br J Haematol, 2019, 187 (1) : 39-48.
- [ 3 ] KELLER F G, CASTELLINO S M, CHEN L, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group [J] . Cancer, 2018, 124 (15) : 3210-3219.
- [ 4 ] KAHN J M, KELLY K M, PEI Q, et al. Survival by race and ethnicity in pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group Study [J] . J Clin Oncol, 2019, 37 (32) : 3009-3017.
- [ 5 ] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J] . J Clin Oncol, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
- [ 6 ] DORFFEL W, RUHL U, LUDERS H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95 [J] . J Clin Oncol, 2013, 31 (12) : 1562-1568.
- [ 7 ] MAUZ-KORHOLZ C, HASENCLEVER D, DORFFEL W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study [J] . J Clin

- Oncol, 2010, 28 (23) : 3680-3686.
- [ 8 ] DORFFEL W, LUDERS H, RUHL U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook [J] . Klin Padiatr, 2003, 215 (3) : 139-145.
- [ 9 ] RUHL U, ALBRECHT M, DIECKMANN K, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51 (5) : 1209-1218.
- [ 10 ] METZGER M L, WEINSTEIN H J, HUDSON M M, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma [J] . JAMA, 2012, 307 (24) : 2609-2616.
- [ 11 ] BURNELLI R, RINIERI S, RONDELLI R, et al. Long-term results of the AIEOP MH'96 childhood Hodgkin's lymphoma trial and focus on significance of response to chemotherapy and its implication in low risk patients to avoid radiotherapy [J] . Leuk Lymphoma, 2018, 59 (11) : 2612-2621.
- [ 12 ] MARR K C, CONNORS J M, SAVAGE K J, et al. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma [J] . Ann Oncol, 2017, 28 (4) : 849-854.
- [ 13 ] CHARPENTIER A M, FRIEDMAN D L, WOLDEN S, et al. Predictive factor analysis of response-

- adapted radiation therapy for chemotherapy-sensitive pediatric Hodgkin lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96 (5) : 943-950.
- [ 14 ] PARZUCHOWSKI A, BUSH R, PEI Q, et al. Patterns of involved-field radiation therapy protocol deviations in pediatric versus adolescent and young adults with Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group AHOD0031 [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100 (5) : 1119-1125.
- [ 15 ] KELLY K M, SPOSTO R, HUTCHINSON R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group [J] . *Blood*, 2011, 117 (9) : 2596-2603.
- [ 16 ] MARKS L J, PEI Q, BUSH R, et al. Outcomes in intermediate-risk pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group [J] . *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65 (12) : e27375.
- [ 17 ] APPEL B E, CHEN L, BUXTON A B, et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group [J] . *J Clin Oncol*, 2016, 34 (20) : 2372-2379.
- [ 18 ] APPEL B E, CHEN L, BUXTON A, et al. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated

- with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group [J] . *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59 (7) : 1284-1289.
- [ 19 ] MAUZ-KORHOLZ C, GORDE-GROSJEAN S, HASENCLEVER D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma [J] . *Cancer*, 2007, 110 (1) : 179-185.
- [ 20 ] SHANKAR A, HALL G W, GORDE-GROSJEAN S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma-an Anglo-French collaborative report [J] . *Eur J Cancer*, 2012, 48 (11) : 1700-1706.
- [ 21 ] WIRTH A, CORRY J, LAIDLAW C, et al. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39 (3) : 599-607.
- [ 22 ] COLE P D, MCCARTEN K M, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221) : a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19 (9) : 1229-1238.
- [ 23 ] YOUNES A, GOPAL A K, SMITH S E, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J] . *J Clin*

Oncol, 2012, 30 (18) : 2183-2189.

- [ 24 ] HARRIS R E, TERMUHLEN A M, SMITH L M, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962 [J] . Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17 (2) : 249-258.

## 附表

霍奇金淋巴瘤 2014 年 Lugano 分期标准

分期	受累部位
I	侵及单一淋巴结区或淋巴样结构，如脾、甲状腺、韦氏环等或其他结外器官 / 部位 (IE)
II	在横膈一侧，侵及两个或更多淋巴结区，或外加局限侵犯 1 个结外器官 / 部位 (IIE)
III	受侵犯的淋巴结区在横膈的两侧 (III)，或外加局限侵犯 1 个结外器官 / 部位 (IIIE) 或脾 (IIIS) 或二者均有受累 (IIISE)
III1	有或无脾门、腹腔或门脉区淋巴结受累
III2	有主动脉旁、髂部、肠系膜淋巴结受累
IV	弥漫性或播散性侵犯 1 个或更多的结外器官，同时伴或不伴淋巴结受累
A	无症状
B	发热 (体温超过 38℃)、夜间盗汗、6 个月内不明原因的体重下降 10% 以上
E	单一结外部位受累，病变累及淋巴结 / 淋巴组织直接相连或邻近的器官 / 组织
S	脾受累



### 3 伯基特淋巴瘤

## 3.1 治疗前评估

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
常规检查	完整病史采集： 主诉，现病史，既往史， 家族史，生长发育史，疫 苗接种史 体格检查： 生命体征测量，全身浅表 淋巴结、肝、脾、腹部体征、 专科查体		
实验室检查	血常规，CRP，生化全项， 凝血五项，免疫功能（体液 免疫 + 细胞免疫），病毒学 指标（乙肝病毒、戊肝病 毒、梅毒螺旋体、艾滋病 病毒、EB 病毒、CMV 病毒、 Torch 抗体），尿、便常规		

治疗前评估（续表）

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
影像学检查	心电图、心脏彩超，胸部 + 腹部 + 盆腔增强 CT	PET-CT	B 超（颈部、腹部、消化道、睾丸或子宫、卵巢、盆腔、腹股沟、腋下、纵隔、瘤灶部位）
骨髓检查	2 部位骨穿，骨髓活检，骨髓涂片	骨髓白血病免疫分型	骨髓 <i>C-MYC</i> 基因检测（FISH 方法）
中枢神经系统	头颅核磁，脑脊液常规、生化、找肿瘤细胞	脑脊液白血病免疫分型 脊髓增强核磁	
分期	Murphy（St.jude）分期		

## 3.2 病理诊断

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
获取组织的方式	可疑淋巴结完整切除或切取活检 骨髓白血病免疫分型及活检	空芯针穿刺活检 胸腔积液及腹水病理检查 (沉渣离心包埋) 胸腔积液及腹水流式细胞学检查	
IHC	CD20, CD3, CD10, Bcl-2, Bcl-6, MYC, IRF4/MUM1, Ki-67	TdT	
流式细胞		CD45, CD20, CD10, CD3, CD5 kappa/lambda, CD19, TDT	
遗传及基因检测	t(8; 14)(q24; q32), FISH 检测 MYC 基因重排	<i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> 基因重排检测, EBER-ISH, 11q 异常检测	

### 3.3 分期

修订国际儿童 NHL 分期系统 (IPNHLSS)

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

骨髓侵犯定义：

骨髓穿刺细胞形态学：骨髓幼稚细胞或淋巴瘤细胞  $\geq 5\%$ ，适用于所有组织学亚型

每一期、每一类型骨髓肿瘤侵犯程度和检查方法均需要特定简称描述：

BMm：骨髓形态学阳性（特指淋巴瘤细胞百分比）

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

BMc：骨髓细胞遗传学或 FISH 分析阳性（特指淋巴瘤细胞百分比）

BMmol：骨髓分子生物学技术阳性（PCR 基础：特指侵犯水平）

外周血侵犯同样采用相同方式表达（PBMm, PBMI, PBMc, PBMmol）

需要行 2 部位骨髓穿刺和髂后骨髓活检进行分析定义骨髓侵犯

中枢神经系统（CNS）侵犯定义：

影像学技术证实 CNS 肿瘤包块（如 CT、MRI）

不能用硬膜外病变解释的脑神经瘫痪

脑脊液细胞形态学检测到幼稚细胞

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

脑脊液（CSF）状况：CSF 阳性以脑脊液淋巴瘤细胞形态学为依据

CSF 检测到任何数量的幼稚细胞均应考虑 CSF 阳性

CSF 状况不明（未做，技术困难）

与骨髓相似，尽可能描述脑脊液侵犯的检测方法：

CSFm: 脑脊液形态学阳性 (特指幼稚细胞数 / $\mu$ l)

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

CSFc: 脑脊液细胞遗传学或 FISH 分析阳性 (特指淋巴瘤细胞百分比)

CSFmol: 脑脊液分子生物学技术阳性 (PCR 基础: 特指侵犯水平)

## 3.4 治疗

儿童 BL 的治疗方案，主要采用高剂量、短疗程、按不同危险因素进行的分层治疗。国际上比较有共识的方案主要包括 LMB 协作组方案和 BFM 协作组方案，随着这两组方案的应用，儿童 BL 的预后得到了大幅度的提高。

### 3.4.1 LMB 协作组方案

LMB 协作组方案主要以 89 方案为骨架，在此基础上又相继诞生出了 96 方案和 02 方案，文献报道 LMB89 方案的疗效 A/B/C 3 个治疗组的 5 年 EFS 分别为 98%、92% 及 84%；89 方案中 C 组病人全部接受颅脑放疗治疗，减少 CNS 的复发。而 96 方案及 02 方案均是在 89 方案的基础上进行了新的临床对照研究，包括 C 组病人取消颅脑放疗，增加 MTX 剂量，从而减少放疗的副作用；同时对对照组探讨减低化疗强度对预后的影响。最终结果显示，取消放疗，增加 MTX 剂量可以很好地预防及治疗中枢神经系统受累，但减低化疗强度的同时会减低病人的无事件生存率。因此，目前的改良方案仍以 LMB89 方案作为儿童 BL 主要的治疗方案，同时取消颅脑放疗。

本改良 LMB89 方案主要有以下内容：①首剂 HD-MTX 剂量减量（等同窗口试验），以减少初期 MTX 治疗相关死亡率。具体如下：C 组 CNS+ 病人除首次应用 MTX 为  $5\text{g}/\text{m}^2$  外，余疗程 MTX

均为  $8\text{g}/\text{m}^2$ ，而 C 组 CNS- 病人首次应用 MTX 为  $3\text{g}/\text{m}^2$ ，余疗程均为  $5\text{g}/\text{m}^2$ 。取消 C 组病人的放疗。  
 ②另一个改良特点是为了适应国情，将 COPADM 巩固治疗中的蒽环类药物输注时间由  $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，48 小时持续输注改为每次  $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，6 小时，分 2 天输注。具体方案如下：

LMB 协作组方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
A 组 完全切除的 I~II 期	COPAD(长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素) → COPAD		
B 组 未完全切除的 I~II 期、无中枢神经系统侵犯并且骨髓中肿瘤细胞 $\leq 25\%$ 的 III~IV 期	COP(长春新碱、泼尼松、环磷酰胺、鞘内注射) → COPADM(长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素、甲氨蝶呤、鞘内注射) → COPADM → CYM(甲氨蝶呤、阿糖胞苷、鞘内注射) → CYM → COPADM，甲氨蝶呤剂量为 $3\text{g}/\text{m}^2$	利妥昔单抗	

LMB 协作组方案（续表）

LMB 协作组方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
<p>C 组 骨髓中肿瘤细胞 &gt;25%、存在巨大瘤灶（单个瘤灶直径 &gt;10cm 或 &gt;4 个器官浸润）、存在 CNS 和 / 或睾丸侵犯，以及 A 组和 B 组早期治疗反应不好（COP 方案化疗第 7 天瘤灶缩小 &lt;25% 和 / 或中期评估存在残留病灶）</p>	<p>COP→COPADM→COPADM→CYVE（小剂量阿糖胞苷、大剂量阿糖胞苷、依托泊苷）+ 甲氨蝶呤→CYVE→M1（长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素、甲氨蝶呤、鞘内注射）→M2（阿糖胞苷、依托泊苷）→M3（长春新碱、泼尼松、柔红霉素、环磷酰胺）→M4（阿糖胞苷、依托泊苷），甲氨蝶呤剂量为 5~8g/m<sup>2</sup></p>	<p>利妥昔单抗</p>	
<p>难治 / 复发病人</p>	<p>若为 B 组病人：R+C 组方案 若为 C 组病人：R+ICR, R+EPOCH</p>	<p>自体造血干细胞移植，姑息治疗</p>	<p>CAR-T 博纳吐单抗 Bcl-2 抑制剂 BTK 抑制剂</p>

## 【注释】

若患儿化疗前检查提示存在免疫功能缺陷或乙肝病毒感染，方案中取消利妥昔单抗的应用。

改良 LMB89 方案 (A 组)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
COPAD		
CTX	500mg/m <sup>2</sup>	d1~d3 (分 2 次输注)
VCR	2mg/m <sup>2</sup> (max=2mg)	d1, d6
Pred	60mg/m <sup>2</sup>	d1~d5, 减量 3 天
DNR	30mg/m <sup>2</sup>	d1~d2, 6h 输注

改良 LMB89 方案 (B 组 /C 组)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
预处理 COP 方案		
CTX	0.3g/m <sup>2</sup>	d1
VCR	2mg/m <sup>2</sup>	d1
Pred	60mg/m <sup>2</sup>	d1~d7
鞘内注射	MTX+Dex	d1 (B 组)
	MTX+Dex+Ara-c	d1, d3, d5 (C 组)

改良 LMB89 方案 (B 组 / C 组) (续表)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
COPADM1 方案 (d8 起)		
VCR	2mg/m <sup>2</sup>	d1
HD-MTX	3g/m <sup>2</sup> (B 组, C 组 CNS-) 5g/m <sup>2</sup> (C 组 CNS+)	d1, 3h d1, 4h
CFR	15mg/m <sup>2</sup>	d2~d4 (MTX 24h 起)
DNR	30mg/m <sup>2</sup>	d2~d3, 6h 输注
CTX	0.5g/m <sup>2</sup>	d2, d3, d4 (分 2 次)
Pred	60mg/m <sup>2</sup>	d1~d5, 减停 3 天
鞘内注射	MTX+Dex MTX+Dex+Ara-c	d2, d6 d2, d4, d6
COPADM2 方案 (除以下 3 点外同 COPADM1 方案)		
HD-MTX	3g/m <sup>2</sup> (B 组) 5g/m <sup>2</sup> (CNS- 的 C 组病人) 8g/m <sup>2</sup> (CNS+ 的 C 组病人)	d1, 3h d1, 4h d1, 4h
CTX	1g/m <sup>2</sup>	d2, d3, d4 (分 2 次)

改良 LMB89 方案 (B 组 /C 组) (续表)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
B 组巩固治疗 CYM1/CYM2 方案 (完全相同)		
HD-MTX	3g/m <sup>2</sup>	d1, 3h
Ara-c	100mg/m <sup>2</sup>	d2~d6, 24h 持续静点
鞘内注射	MTX+Dex Ara-c+Dex	d2 d7 CYVE2 的 d1
C 组巩固治疗 CYVE1/CYVE2 方案 (仅 CYVE1 后追加 MTX 及鞘内注射)		
Ara-c	50mg/m <sup>2</sup>	d1~d5 (8pm~8am)
HD-Ara-c	3g/m <sup>2</sup>	d2~d5 (8am~11pm)
VP16	100mg/m <sup>2</sup>	d2~d5 (2pm~4pm)
HD-MTX	8g/m <sup>2</sup>	CYVE1 后 d18~d15
MTX+Dex+Arac (鞘内注射)	15mg+4mg+30mg/ 次	MTX 后 24h

改良 LMB89 方案 (B 组 /C 组) (续表)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
COPADM3 方案 (仅 B 组病人) (除以下 4 点外同 COPADM2 方案)		
ADR	30mg/m <sup>2</sup>	d1/d2
鞘内注射	MTX+Dex	d2
M1 方案 (仅 C 组病人) (除以下 4 点外同 COPADM2 方案)		
HD-MTX	5g/m <sup>2</sup> (CNS-) 8g/m <sup>2</sup> (CNS+)	d1 d1
CTX	1g/m <sup>2</sup>	d2, d3 (分 2 次)
ADR	60mg/m <sup>2</sup>	d2, d3, 6h
鞘内注射	MTX+Dex+Ara-c	d2
M3 方案 (仅 C 组病人)		
VCR	2mg/m <sup>2</sup>	d1
ADR	30mg/m <sup>2</sup>	d1, d2
CTX	0.5g/m <sup>2</sup>	d1, d2
Pred	60mg/m <sup>2</sup>	d1~d5, 减停 3d

改良 LMB89 方案 (B 组 /C 组) (续表)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
M2 及 M4 方案 (仅 C 组病人)		
VP16	150mg/m <sup>2</sup>	d1~d3
Ara-c	100mg/m <sup>2</sup>	d1~d5

注: CTX. 环磷酰胺; VCR. 长春新碱; Pred. 泼尼松; Dex. 地塞米松; MTX. 甲氨蝶呤; Ara-C. 阿糖胞苷; CFR. 四氢叶酸钙; ADR. 阿霉素; DNR. 柔红霉素; VP16. 依托泊苷; HD. 大剂量

## 【注释】

LMB96 方案是以 89 方案为基础进行改良: ①在 B 组和 C 组设置不同的随机对照组, 该方案将 B 组病人分为 4 个治疗组, 其中一个随机对照是将 COPADM2 方案中的环磷酰胺减半, 另一个随机对照是去除 M1 方案; ②将 C 组病人分成 4 个对照组, 分别为标准化疗组, 化疗减量组 - 即将 CYVE 中的阿糖胞苷及依托泊苷减量, 并去除了 M2-M4 方案, 其疗效如下: A 组病人 EFS 为 98%, B 组病人 4 个随机对照组 EFS 分别为 91%、92%、93%、93%; C 组病人 CNS- 组的标准方案化疗组及化疗减量组 EFS 分别为 94%、86%, C 组 CNS+ 组的标准方案化疗组及化疗减量组 EFS 分别为 84%、72%。

### 3.4.2 BFM95 方案

BFM95 方案也是目前国际上常用的儿童 BL 化疗方案。该方案疗效总结如下：A 组病人 5 年 EFS 为 95%；B 组病人 R2 和 R3 组病人的 EFS 分别为 94%、85%；C 组病人的 EFS 为 81%，具体方案如下。

BFM 协作组方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
R1 组 I 期和 II 期肿瘤完全切除	A (地塞米松、甲氨蝶呤 500mg/m <sup>2</sup> , 依托泊苷、异环磷酰胺、阿糖胞苷、鞘内注射) → B (地塞米松、甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿糖胞苷、多柔比星、鞘内注射)		
R2 组 I 期和 II 期肿瘤未完全切除或 III 期且 LDH<500U/L	预处理 V (地塞米松、环磷酰胺、鞘内注射) → A (长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺、阿糖胞苷、鞘内注射) → B (地塞米松、甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿糖胞苷、多柔比星、鞘内注射) → 评估完全缓解 → A → B		

BFM95 方案 (续表)

BFM 协作组方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
R3 组 III 期且 LDH 水平 500~1 000U/L IV 期 + 伯基特白血病, 且无中枢侵犯, 并且 LDH 水平 <1 000U/L	V → AA (长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺、阿糖胞苷、鞘内注射) → BB (地塞米松、甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿糖胞苷、多柔比星、鞘内注射) → CC (地塞米松、长春地辛、阿糖胞苷、依托泊苷) → AA → BB	利妥昔单抗	
R4 组 III / IV 期 + 伯基特白血病期, LDH ≥ 1 000U/L, 伴或不伴有中枢侵犯	V-AA-BB-CC-AA-BB-CC	利妥昔单抗	

## BFM95 方案

药物 / 方案	剂量	治疗天数
预处理 地塞米松 CTX 鞘内注射	$5\text{mg}/\text{m}^2$ , $10\text{mg}/\text{m}^2$ $200\text{mg}/\text{m}^2$	d1~d2, d3~d5 d1~d5 d1
Course A Dex VCR IFO MTX (4h 输注) Ara-C VP-16 鞘内注射	$10\text{mg}/\text{m}^2$ $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (max=2mg) $800\text{mg}/\text{m}^2$ $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ $300\text{mg}/\text{m}^2$ (分2次) $100\text{mg}/\text{m}^2$	d1~d5 d1 d1~d5 d1 d4~d5 d4~d5 d1
Course B Dex VCR CTX MTX (4h 输注) ADR 鞘内注射	$10\text{mg}/\text{m}^2$ $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (max=2mg) $200\text{mg}/\text{m}^2$ $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ $25\text{mg}/\text{m}^2$	d1~d5 d1 d1~d5 d1 d4~d5 d1

BFM95 方案 (续表)

药物 / 方案	剂量	治疗天数
Course AA 同 Course A 方案, 除了 MTX (4h 输注) 鞘内注射	5 000mg/m <sup>2</sup>	d1
Course BB		d1, d5
同 Course B 方案, 仅增加 MTX (4h 输注) 鞘内注射	5 000mg/m <sup>2</sup>	d1
Course CC		d1, d5
Dex	20mg/m <sup>2</sup>	d1~d5
VDS	3mg/m <sup>2</sup> ( max=5mg )	d1
Ara-c	3g/m <sup>2</sup>	d1~d2, q12h
VP-16	150mg/m <sup>2</sup>	d3~d5
鞘内注射		d5

## 【注释】

若患儿化疗前检查提示存在免疫功能缺陷或乙肝病毒感染, 方案中取消利妥昔单抗的应用。

各组方案不同危险度化疗药物累积量的对比

药物 mg/m <sup>2</sup>	PRED/ Dex	CTX/ IFO	VCR	MTX	Adr	Ara-c	VP-16	IT (次数)
A 组								
LMB89	720	3 000	8	0	120	0	0	0
NHL-BFM95	100 (地塞米松)	1 000/ 4 000	3	2 000	50	600	200	2
B 组								
LMB89	1440	5 800	9	15 000	180	1 000	0	6
NHL-BFM95 (R2/R3)	240/340 (地塞米松)	2 400/2 400 8 000/8 000	6/6	4 000/ 20 000	100/ 100	1 200/ 13 200	400/ 900	5/10
C 组								
LMB89	1 740	6 800	11	24 000	240	2 450	2 500	10
NHL-BFM95	440 (地塞米松)	2 400/8 000	6/6	20 000	100	25 200	1 400	11

## 参考文献

---

- [ 1 ] BARRINGTON, S. F. , MIKHAEEL, N. G. , KOSTAKOGLU, L. , et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group [J] . Journal of Clinical Oncology, 2014, 27 (27) : 3048-3058.
- [ 2 ] JENNIFER W, MARIUS R, BIRGIT BURKHARDT, et al. Mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents—review of standard chemotherapy regimen and perspectives. Pediatric Hematology and Oncology, 30: 6, 465-483, DOI: 10. 3109/08880018. 2013. 783891.
- [ 3 ] PATTE C, PHILIP T, RODARY C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell NHL and leukaemia using multi-agent chemotherapy: Results of a study of 114 children from the French Paediatric Oncology Society. J Clin Oncol, 1986, 4: 1219.
- [ 4 ] PATTE C, PHILIP T, RODARY C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: Results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J Clin Oncol, 1991, 9: 123.

- [ 5 ] REITER A, SCHRAPPE M, LYDWIG WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*, 1992, 80: 2471.
- [ 6 ] REITER A, SCHRAPPE M, PARWARESCH R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence. Results of a treatment stratified for biological subtypes and stage-A report of the BFM group. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 359.
- [ 7 ] REITER A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: 285-296.
- [ 8 ] BURKHARDT B, ZIMMERMANN M, OSCHLIES I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol*, 2005, 131: 39-49.
- [ 9 ] PATTE C, AUPERIN A, MICHON J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 2001, 97: 3370-3379.
- [ 10 ] PATTE C, AUPERIN A, GERRARD M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 2007, 109:

2773-2780.

- [ 11 ] BURKHARDT B, OSCHLIES I, KLAPPER W, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*, 2011, 25: 153-160.



## 4 间变性大细胞淋巴瘤

## 4.1 治疗前评估

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
常规检查	<ol style="list-style-type: none"> <li>完整的病史采集；</li> <li>体格检查：一般情况（包括身高、体重、生命体征和体表面积），全身皮肤、浅表淋巴结、肝、脾和腹部肿块；</li> <li>B 组症状；</li> <li>体能状态评估：根据 WHO Lansky 体能评分（1~16 岁）和 Karnowski 评分（17 岁以上）（附录 1）</li> </ol>		
实验室检查	<ol style="list-style-type: none"> <li>全血细胞计数、尿常规、粪常规；</li> <li>血生化全项（包括尿酸、LDH 和电解质）；</li> <li>肝炎全套、梅毒及 HIV</li> </ol>		
影像学检查	<ol style="list-style-type: none"> <li>增强 CT 或 MRI（包括原发病灶、颈、胸、腹和盆腔）；</li> <li>胸部 X 线片（正、侧位）；</li> <li>心脏超声或心电图；</li> <li>骨扫描（仅针对原发骨病人）</li> </ol>	PET	
骨髓检查	双侧骨髓穿刺 / 活检		
脑脊液检查	<ol style="list-style-type: none"> <li>常规</li> <li>找肿瘤细胞</li> </ol>		
分期	国际儿童非霍奇金淋巴瘤分期系统		

## 【注释】

儿童和青少年 ALCL 结外受累常见，多伴有全身症状，可以 HLH 起病；由于临床表现时起时伏，易诊断延迟；CNS 和骨髓受累并不常见；一部分病例可以表现为外周血白血病细胞受累，此类病人常表现为严重的呼吸衰竭；PET 在儿童 NHL 的诊断和评估价值并未完全被证实。

## 4.2 病理诊断

	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
获取组织的方式	可疑病灶切取或切除活检（不影响功能）	空芯针穿刺	
IHC	CD20, PAX5, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, CD43, CD45RO, CD30, ALK, EMA, 细胞毒分子, EBER		
流式细胞			
遗传学和基因检测		克隆性 <i>TCR</i> 基因重排; <i>t</i> (2; 5)(p23; q35); FISH 检测 <i>ALK</i> 基因重排	

### 【注释】

儿童ALCL占儿童NHL10%~15%，90%以上病例具有累及*ALK*基因的染色体易位。其中，t(2;5)(p23;q35)占85%，致形成NPM/ALK融合蛋白；其余15%病例为累及*ALK*的其他异位。罕见病例可涉及*DUSP22.P63*等其他基因重排。

## 4.3 分期

参照国际儿童非霍奇金淋巴瘤分期系统，见附录2。

## 4.4 治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
低危 完全切除的 I 或 II 期	NHL-BFM-90 K1 arm FRE-IGR-ALCL99		
高危 ◇ 没有完全切除的 I 或 II 期 ◇ III 或 IV 期	NHL-BFM-90 K2 或 K3 arm FRE-IGR-ALCL99 MTX3 arm	FRE-IGR-ALCL99 MTX3 arm-VBL	
疾病治疗失败（进展 / 复发） 病灶增大 >25% 或出现新病灶	ICE 克唑替尼 异基因造血干细胞移植	长春花碱 本妥昔单抗 自身造血干细胞移植	

## 【注释】

儿童和青少年 ALCL 高危病人的无病生存率 (DFS) 60%~75%；目前尚无数据证实一线治疗中某个方案优于另一种治疗方案；NHL-BFM-90 被认为是 FRE-IGR-ALCL99 的前身；FRE-IGR-ALCL99 随机研究中证实，长春花碱 (VBL) 不能最终提高 EFS，但可以推迟复发时间；COG-ANHL0131 随机研究证实，APO 方案基础上增加 VBL，只能增加毒副作用，不能提高生存率；中国大陆目前没有合法途径的 VBL；FRE-IGR-ALCL99 随机研究中证实，MTX3-arm 的疗效与 MTX1-arm 相同，但毒副作用较小；一线治疗失败后，进展 / 复发儿童和青少年 ALCL 的总体生存率为 40%~60%；目前并无标准的二线治疗方案，总体治疗原则是通过各种治疗手段使疾病缓解后进行自身或异基因造血干细胞移植，各种手段包括单药 VBL，强化疗，本妥昔单抗和克唑替尼，可以单独使用，也可以联合使用；本妥昔单抗尚未在中国大陆上市；有限的研究认为，异基因造血干细胞移植可能优于自身造血干细胞移植；对于儿童和青少年 ALCL，残留病灶 (< 原发病灶 25%~30%) 不是疾病治疗失败的表现。

## 常用化疗方案

儿童和青少年 ALCL 低危组 FRE-IGR-ALCL99 方案 (即 NHL-BFM-90 K1arm 方案)

方案 / 药物	剂量 / 每天	用药时间	备注
P (5d)			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> /剂, q.d.	d1, d2	
	5mg/m <sup>2</sup> /剂, b.i.d.	d3~d5	
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1, d2	
Course A (21d)			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> /剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	0.5g/m <sup>2</sup> , 24h 【总量的 10% 在 0.5h 内滴入, 剩余 90% 的剂量在 23.5h 内滴入】 【要求: CCr > 60ml/ (min · 1.73m <sup>2</sup> ); ALT < 3UNL】	d1	1. MTX 后, CF 12 mg/m <sup>2</sup> /剂, 48h, 54h; 如 MTX 排泄延迟, 持续解救到 MTX 浓度 < 0.3μmol/L (本院机器最低值); 2. 测 MTX 浓度, 24h, 48h, 或每间隔 24h, 直到 < 本院机器最低值
异环磷酰胺	800mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前; Mesna 160/m <sup>2</sup> /dose, 0h, 4h, 8h

儿童和青少年 ALCL 低危组 FRE-IGR-ALCL99 方案（即 NHL-BFM-90 K1arm 方案）（续表）

方案 / 药物	剂量 / 每天	用药时间	备注
阿糖胞苷	150mg/m <sup>2</sup> /剂, q12h × 2 剂	d4, d5	
依托泊苷	100mg/m <sup>2</sup> , 2h	d4, d5	
鞘内注射		d1	1. MTX 开始滴注后 2h; 2. 三联, 剂量根据年龄
<b>Course B (21d)</b>			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> /剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	0.5g/m <sup>2</sup> , 24h	d1	CF 同 Course A 用法
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前
阿霉素	25mg/m <sup>2</sup> , 1h	d4, d5	
鞘内注射		d1	同 Course A

### 【注释】

- P 方案后, d6 开始 A 方案; 以后各疗程, 在 d22 开始; 共 3 个疗程 (A/B/A); 每一疗程开始条件包括: ANC>0.5 × 10<sup>9</sup>/L, PLT>50 × 10<sup>9</sup>/L 和 ALT<3ULN;
- 此方案如进行 6 个疗程 (A/B/A/B/A/B), 即 NHL-BFM-90 K2 arm 方案, 也可用于儿童和青少年 ALCL 高危组。

儿童和青少年 ALCL 高危组 FRE-IGR-ALCL99 MTX3 arm 方案

方案 / 药物	剂量 / 每天	给药时间	备注
P ( 5d )			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, q.d.	d1, d2	
	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, b.i.d.	d3~d5	
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1, d2	
鞘内注射		d1	三联, 剂量根据年龄
Course A ( 21d )			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	3g/m <sup>2</sup> , 3h 【要求: CCr > 60ml/( min · 1.73m <sup>2</sup> ); ALT < 3UNL 】	d1	1. CF 15mg/m <sup>2</sup> / 剂, MTX 开始滴注后 24h 起, q6h, 持续解救到 MTX 浓度 <0.3 μmol/L (本院机器最低值); 2. 测 MTX 浓度, 24h, 48h, 或每间隔 24h, 直到 < 本院机器最低值
异环磷酰胺	800mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前; Mesna 160mg/m <sup>2</sup> / 剂, 0h, 4h, 8h

儿童和青少年 ALCL 高危组 FRE-IGR-ALCL99 MTX3 arm 方案 (续表)

方案 / 药物	剂量 / 每天	给药时间	备注
阿糖胞苷	150mg/m <sup>2</sup> /剂, × 2 剂	d4, d5	
依托泊苷	100mg/m <sup>2</sup> , 2h	d4, d5	
Course B (21d)			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> /剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	3g/m <sup>2</sup> , 3	d1	CF 同 Course A 用法
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前
阿霉素	25mg/m <sup>2</sup> , 1h	d4, d5	

## 【注释】

- P 方案后, d6 开始 A 方案; 以后各疗程, 在 d22 开始; 共 6 个疗程 (A/B/A/B/A/B); 每一疗程开始条件包括: ANC>0.5 × 10<sup>9</sup>/L, PLT>50 × 10<sup>9</sup>/L 和 ALT<3ULN;
- 第一个 Course B 起, 每疗程 d1 加入 VBL 6mg/m<sup>2</sup>/剂 (最大剂量 10mg) 【A/BV/AV/BV/AV/BV】, 且全部 6 个疗程结束后第 3 周起, 每周 1 剂 VBL 6mg/m<sup>2</sup>/dose (最大剂量 10mg), 总疗程 1 年, 即为 FRE-IGR-ALCL99 MTX3 arm-VBL 方案。

### 儿童和青少年 ALCL 高危组 NHL-BFM-90 K3 arm 方案

方案 / 药物	剂量 / 每天	给药时间	备注
P ( 5d )			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, q.d.	d1, d2	
	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, b.i.d.	d3~d5	
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1, d2	
Course AA ( 21d )			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> / 剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	5g/m <sup>2</sup> , 24h 【总量的10%在0.5h内滴入, 剩余90%的剂量在23.5h内滴入】 【要求: CCr > 60ml/ ( min · 1.73m <sup>2</sup> ); ALT < 3UNL 】	d1	1. MTX 后, CF 30mg/m <sup>2</sup> / 剂, 42h, 然后 CF 15mg/m <sup>2</sup> / 剂, 48h, 54h; 如 MTX 排泄延迟, 持续解救到 MTX 浓度 < 0.3μmol/L (本院机器最低值); 2. 测 MTX 浓度, 24h, 48h, 或每间隔 24h, 直到 < 本院机器最低值
异环磷酰胺	800mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前; Mesna 160m <sup>2</sup> /dose, 0h, 4h, 8h
长春新碱	1.5mg/m <sup>2</sup>	d1	最大剂量 2mg
阿糖胞苷	150mg/m <sup>2</sup> / 剂, q12h × 2 剂	d4, d5	
依托泊苷	100mg/m <sup>2</sup> , 2h	d4, d5	
鞘内注射		d1	1. MTX 开始滴注后 2h; 2. 三联, 剂量根据年龄

儿童和青少年 ALCL 高危组 NHL-BFM-90 K3 arm 方案 (续表)

方案 / 药物	剂量 / 每天	给药时间	备注
Course BB (21d)			
地塞米松	5mg/m <sup>2</sup> /剂, b.i.d.	d1~d5	
甲氨蝶呤	5g/m <sup>2</sup> , 24h	d1	CF 同 Course AA 用法
环磷酰胺	200mg/m <sup>2</sup> , 1h	d1~d5	MTX 前
长春新碱	1.5mg/m <sup>2</sup>	d1	最大剂量 2mg
阿霉素	25mg/m <sup>2</sup> , 1h	d4, d5	
鞘内注射		d1	同 Course AA
Course CC (21d)			
地塞米松	10mg/m <sup>2</sup> /dose, b.i.d.	d1~d5	
长春地辛	3mg/m <sup>2</sup>	d1	最大剂量 5mg
阿糖胞苷	2g/m <sup>2</sup> /剂, 3h, q12h × 2 剂	d1, d2	
依托泊苷	150mg/m <sup>2</sup> , 2h	d3~d5	
鞘内注射		d1	三联, 剂量根据年龄

### 【注释】

P 方案后, d6 开始 A 方案; 以后各疗程, 在 d22 开始; 共 6 个疗程 (AA/BB/CC/A/A/BB/CC); 每一疗程开始条件包括: ANC>0.5 × 10<sup>9</sup>/L, PLT>50 × 10<sup>9</sup>/L 和 ALT<3ULN。

## 附录 1 体能评分 ( performance score )

Karnowski 评分 ( ≥ 17 岁 )		Lansky ( 1~16 岁 )	
100	正常, 无不适主诉, 无疾病表现	100	完全正常
90	可以正常活动, 微小的疾病症状和体征	90	体力活动轻微受限
80	需要“用力”才能维持正常活动, 一些疾病症状和体征	80	正常, 但很容易疲劳
70	只能照顾自己, 不能进行正常活动或工作	70	体力活动进一步受限, 越来越不愿意活动
60	大部分时间可以自己照顾自己, 偶尔需要帮助	60	很少主动活动, 喜欢较为“安静”的活动
50	需要大量帮助, 并需要医学照护	50	大多数时间躺着, 可以有主动安静的活动
40	无法自己照顾自己; 需要特别照护	40	完全卧床
30	毫无照顾自己能力, 需要住院; 但不会马上死亡	30	卧床, 很安静的活动也需要帮助
20	非常虚弱, 需要住院; 不会马上死亡	20	经常睡着, 有限的被动活动
10	病情进展快, 已经无法挽回, 即将死亡	10	没有任何活动

## 附录 2 国际儿童非霍奇金淋巴瘤分期系统

I 期	单个肿块（可以是淋巴结 / 结外肿块 / 骨质 / 皮肤），除外纵隔和腹部起源
II 期	1 个淋巴结外肿块，伴有区域淋巴结浸润
	横膈同一侧的病变， $\geq 2$ 个淋巴结区域
	可完全切除的原发于胃肠道肿块（通常在回盲部），伴或不伴相关肠系膜淋巴结累及（如有腹水或肿块延伸至相邻脏器，为 III 期）
III 期	横膈两侧有病变
	所有原发于胸腔的病变（纵隔，肺门，肺，胸膜或胸腺）
	所有广泛的未完全切除的腹腔病变
	所有脊柱旁或硬膜外肿瘤
	$\geq 2$ 个结外肿块（包括 $\geq 2$ 个骨质受累；包括 $\geq 2$ 个皮肤受累）
	单个骨病变同时伴结外和 / 或非区域淋巴结受累
IV 期	有中枢神经系统受累或骨髓浸润或同时受累

## 【注释】

- a. 影像学诊断基于增强 MRI/CT；骨髓或脑脊液受累诊断基于传统形态学；
- b. 国际儿童非霍奇金淋巴瘤分期系统是 St.Jude 儿童和青少年 NHL 分期系统的修订版。原版 St.Jude 儿童和青少年 NHL 分期系统于 1980 年被提出，当时 X 线检查是唯一的影像学诊断方法，且 ALCL 还不是一种独立的病理类型。

## 参考文献

---

- [ 1 ] ROSOLEN A, PERKINS S L, PINKERTON C R, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol*, 2015, 33:2112-2118.
- [ 2 ] CARRARO E, MUSSOLIN L, ONOFRILLO D, et al. The revised international paediatric non-Hodgkin lymphoma staging system (IPHNLS): a test of applicability. *Br J Haematol*, 2019,186:e201-e203.
- [ 3 ] SANDLUND J T, GUILLERMAN R P, PERKINS S L, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2106-2111.
- [ 4 ] SEIDEMANN K, TIEMANN M, SCHRAPPE M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the

Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 2001, 97: 3699-3706.

- [ 5 ] ATTARBASCHI A, MANN G, ROSOLEN A, et al. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2011, 117: 5616-5619.
- [ 6 ] WROBEL G, MAUGUEN A, ROSOLEN A, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56: 1071-1077.
- [ 7 ] BRUGIÈRES L, LE DELEY M C, ROSOLEN A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 897-903.
- [ 8 ] LE DELEY M C, ROSOLEN A, WILLIAMS D M, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3987-3993.
- [ 9 ] ALEXANDER S, KRAVEKA J M, WEITZMAN S, et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61: 2236-2242.
- [ 10 ] ATTARBASCHI A, DWORZAK M, STEINER M, et al. Outcome of children with primary resistant

- or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 44: 70-76.
- [ 11 ] MORI T, TAKIMOTO T, KATANO N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*, 2006, 132: 594-597.
- [ 12 ] WOESSMANN W, ZIMMERMANN M, LENHARD M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy. A BFM-group study. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3065-3071.
- [ 13 ] BRUGIÈRES L, PACQUEMENT H, LE DELEY M C, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5056-5061.
- [ 14 ] PRO B, ADVANI R, BRICE P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2190-2196.
- [ 15 ] LOCATELLI F, MAUZ-KOERHOLZ C, NEVILLE K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*, 2018, 5: e450-e461.
- [ 16 ] MOSSÉYP, LIM MS, VOSS SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with

- refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 472-480.
- [ 17 ] MOSSÉY P, VOSS S D, LIM M S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 3215-3221.
- [ 18 ] GROSS T G, HALE G A, HE W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: 223-230.
- [ 19 ] STRULLU M, THOMAS C, LE DELEY MC, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in relapsed ALK+ anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: a study on behalf of the SFCE and SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50: 795-801.
- [ 20 ] WOESSMANN W, PETERS C, LENHARD M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol*, 2006, 133: 176-182.
- [ 21 ] FUKANO R, MORI T, KOBAYASHI R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: A study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol*, 2015, 168: 557-563.



## 5 儿童和青少年淋巴瘤常见肿瘤急诊处理

## 5.1 肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS) 分为实验室 TLS 和临床 TLS, 诊断标准见表 1。儿童和青少年伯基特白血病 / 淋巴瘤 (B-AL/BL)、淋巴母细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤属于发生 TLS 的中高危人群 (表 2)。预防或治疗 TLS 的临床措施包括水化、利尿、减少尿酸形成或增加尿酸排泄以及密切监护并维持电解质出入量平衡 (表 3)。

值得注意的是, 即使正规处理, 仍有部分病人会发生严重急性肾损伤需要肾脏替代疗法, 如传统血液透析或持续静脉血液透析滤过。TLS 需要肾脏替代治疗的指征与其他原因导致的急性肾损伤相同, 但由于拉布立海的使用, 高尿酸血症触发肾脏替代治疗风险很低, 高钾血症 (尤其是少尿病人) 较其他病人突出。

表 1 LTLS 和 CTLS 诊断标准<sup>#</sup>

代谢异常	LTLS 分类标准	CTLS 分类标准
高尿酸血症	尿酸 >476 $\mu$ mol/L 或同年龄儿童正常值高限； 或较基础值上升 >25%	
高磷酸血症	磷酸 >2.1mmol/L (儿童) 或 1.45mmol/L (成人)； 或较基础值上升 >25%	
高钾血症	钾 >6mmol/L； 或较基础值上升 >25%	可能或肯定由高钾血症引起：心律失常 或猝死
低钙血症	钙 <1.75mmol/L，离子钙 <0.3mmol/L； 或较基础值下降 >25%	可能或肯定由低钙血症引起： 心律失常，猝死，抽搐，神经肌肉易激惹 (手足搐搦、感觉异常、肌肉抽搐、 缺钙束臂征阳性、面神经征阳性、腕足 痉挛、喉痉挛或支气管痉挛)，低血压； 或心功能衰竭
急性肾损伤 <sup>&amp;</sup>	—	急性肾损伤定义： 血清肌酐上升 26.5 $\mu$ mol/L (或 > 各年龄 段 / 性别正常值上限 1.5 倍 <sup>*</sup> )； 少尿 [ 6h 尿量 <0.5ml / ( kg · h ) ]

注：LTLS. 实验室肿瘤溶解综合征；CTLS. 临床肿瘤溶解综合征。<sup>#</sup>LTLS 需要同一 24 小时内 2 项或以上代谢异常(肿瘤治疗前 3 天至治疗后 7 天)；CTLS 在 LTLS 基础上，出现肌酐升高，抽搐，心律失常或死亡中任一项。

\*. 如果治疗医院无年龄 / 性别正常值上限标准，建议参照如下标准：1~12 岁，61.6 $\mu$ mol/L (男 / 女相同)；12~16 岁，88 $\mu$ mol/L (男 / 女相同)；16 岁，女 105.6 $\mu$ mol/L，男 114.4 $\mu$ mol/L。<sup>&</sup>急性肾损伤一旦出现，即可诊断 CTLS。

表 2 儿童和青少年非霍奇金淋巴瘤肿瘤溶解综合征危险度分组

高风险 (发生率 >5%)	中等风险 (发生率 1%~5%)	低风险 (发生率 <1%)
所有 B-AL BL Ⅲ/Ⅳ期 BL Ⅰ/Ⅱ期 +LDH $\geq$ 2UNL	BL Ⅰ/Ⅱ期 +LDH<2UNL	其他类型病人
淋巴瘤细胞淋巴瘤 Ⅲ/Ⅳ期 淋巴瘤细胞淋巴瘤 Ⅰ/Ⅱ期 +LDH $\geq$ 2UNL	淋巴瘤细胞淋巴瘤 Ⅰ/Ⅱ期 +LDH<2UNL	
	间变大细胞淋巴瘤 Ⅲ/Ⅳ期 +LDH $\geq$ 2UNL	
DLBCL Ⅲ/Ⅳ期 + LDH $\geq$ 2UNL	DLBCL Ⅲ/Ⅳ期 +LDH<2UNL	

B-AL. 伯基特白血病; BL. 伯基特淋巴瘤; DLBCL. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; LDH. 乳酸脱氢酶; UNL. 正常值高限。

表 3 预防或治疗儿童和青少年肿瘤溶解综合征的临床措施

一般措施	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 避免或减少使用损害肾功能药物，如造影剂或影响损害肾功能的抗生素；</li> <li>2. 限制钾和磷酸盐摄入</li> </ol>
监测	高危病人： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 每 4~6 小时总结出入液量；</li> <li>2. 每 4~6 小时检测电解质、尿酸和肌酐；</li> <li>3. 持续心电监护</li> </ol>
	中危病人： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 每 8 小时总结出入液量；</li> <li>2. 每 8 小时检测电解质、尿酸和肌酐；</li> <li>3. 持续心电监护</li> </ol>
水化	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 化疗前 6~12h 开始；</li> <li>2. 通常不含钙、磷和钾；</li> <li>3. 高危病人：<math>3\ 000\text{ml}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})</math> [<math>125\text{ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})</math>]，5% 葡萄糖 1/4 张（低 NaCl 含量可以降低尿酸过饱和风险）</li> </ol>

预防或治疗儿童和青少年肿瘤溶解综合征的临床措施（续表）

利尿	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 呋塞米（速尿）每次 0.5mg/kg（首选）；</li> <li>2. 甘露醇 0.5g/kg，15min 慢推</li> </ol> <p>合适水化后，仍有少尿 [尿量 &lt; 2ml/ (kg · h)] 者；低血容量者，不需要</p>
降低尿酸	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高危病人：首选拉布立海，推荐剂量 0.20mg/kg，静脉 30min，每日 1 次，最多 5 天；使用拉布立海病人无须使用别嘌醇；</li> <li>2. 低危病人：可选用别嘌醇，300mg/ (m<sup>2</sup> · d)，每日 1 次，口服</li> </ol>
高钾血症	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 聚苯乙烯磺酸钠口服（也利于预防 TLS 和急性肾损伤）；</li> <li>2. 胰岛素 0.1U/kg+25% 葡萄糖 2ml/kg（暂时性措施）；</li> <li>3. 等待血液透析前，葡萄糖酸钙的使用可以降低心律失常风险（剂量见下）</li> </ol>
低钙血症	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限制磷酸盐摄入（预防低钙血症）；</li> <li>2. 无症状者无须干预；</li> <li>3. 有临床症状者，10% 葡萄糖酸钙 1~2mg/kg，以缓解症状（无须使血钙达到正常值）</li> </ol>
碱化尿液	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常不需要；</li> <li>2. 如果使用拉布立海均不需要（无论尿 pH）；</li> <li>3. 如果未使用拉布立海，仅在尿 pH &lt;7 时，可能需要</li> </ol>

## 参考文献

---

- [ 1 ] CAIRO M S, BISHOP M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*, 2004, 127: 3-11.
- [ 2 ] HOWARD S C, JONES D P, PUI C H. The tumor lysis syndrome. *N Eng J Med*, 2011, 364: 1844-1854.
- [ 3 ] RAHMANI B, PATEL S, SEYAM O, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol*, 2019, 37: 537-547.

## 5.2 上腔静脉压迫综合征 / 上纵隔压迫综合征

疾病诊断之初，儿童非霍奇金淋巴瘤（尤其是前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤）、T 细胞急性淋巴细胞白血病和霍奇金病最易出现上腔静脉压迫综合征（superior vena cava syndrome, SVCS）和 / 或上纵隔压迫综合征（superior mediastinal syndrome, SMS）。

急诊处理的目标实际包含正确诊断和经验性治疗两部分。整个处理流程关键包括麻醉风险评估和管理（表 1 和表 2）、“最小侵袭性操作”原则以及必要经验性治疗后肿块活检术的落实与随后可能出现的肿瘤溶解综合征预防与处理（流程见图 1）。

表 1 表现为 SVCS/SMS 且具有纵隔占位淋巴瘤患儿的麻醉危险度分级

	低风险	中风险	高风险
体征	放射学检查无气道压迫 无心脏、血管压迫	轻度气管压迫，小于 70% 无支气管压迫	气管压迫大于 70% 气管横截面小于 70%，伴支气管压迫 大血管压迫 超声心动图显示有生理学改变的心脏压塞
症状	无症状	适应性体位	端坐呼吸 喘鸣或发绀

上腔静脉压迫综合征（superior Vena cava syndrome, SVCS）；上纵隔压迫综合征（superior mediastinal syndrome, SMS）

表 2 表现为 SVCS/SMS 且具有纵隔占位淋巴瘤患儿的麻醉管理

流程要素	注释
1. 保持适应性体位	指最有利于自身呼吸和循环生理的患儿自主选择体位
2. 选择下肢静脉通路	
3. 以保留自主呼吸为基本策略的麻醉方式	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 尽可能使用局部麻醉或浅镇静下局部麻醉；</li> <li>2. 中、高风险患儿需接受经验性治疗后才能进入麻醉手术环节；</li> <li>3. 当必须在全身麻醉下获取组织样本时，推荐不使用肌松剂</li> </ol>
4. 麻醉全程监护	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脉搏氧饱和度、心电图、血压等基本监测；</li> <li>2. 呼气末二氧化碳分压检测；</li> <li>3. 中、高风险患儿尽可能建立持续有创动脉压监测</li> </ol>
5. 急救设备和团队随时就位（一旦发生严重的呼吸道压迫）	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 放置适应性体位；</li> <li>2. 放置硬式气管镜；</li> <li>3. 快速建立体外膜肺氧合（ECMO）（应在麻醉诱导之前做好准备）；</li> <li>4. 快速正中切口手术干预</li> </ol>

上腔静脉压迫综合征（superior vena cava syndrome, SVCS）；上纵隔压迫综合征（superior mediastinal syndrome, SMS）

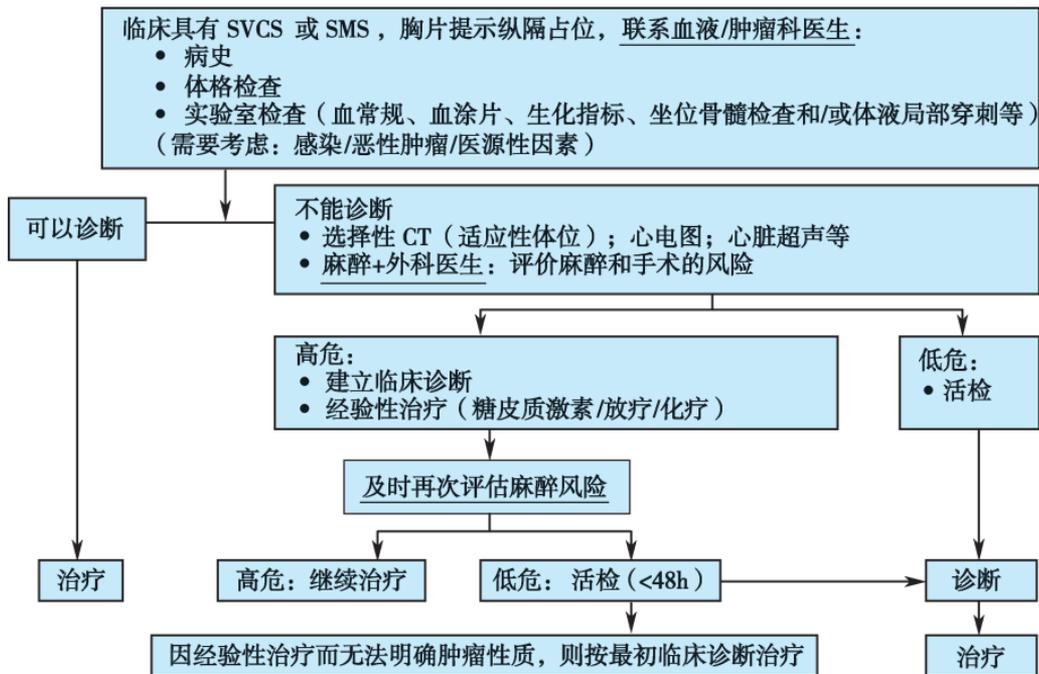


图 1 表现为上腔静脉压迫综合征（SVCS）或上纵隔压迫综合征（SMS）且具有纵隔占位患儿的诊断处理流程（注：急诊糖皮质激素全身给药是目前“标准经验性治疗”）

## 参考文献

---

- [ 1 ] PIZZO P, POPLACK D. Principles and practice of pediatric oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.
- [ 2 ] HENRY M, SUNG L. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62: 27-46.
- [ 3 ] BLANK R S, DE SOUZA D G. Anesthetic management of patients with an anterior mediastinal mass: continuing professional development. *Can J Anaesth*, 2011, 58: 853-859, 860-867. [Article in English, French]
- [ 4 ] PEARSON J K, TAN G M. Pediatric anterior mediastinal mass: A review article. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 19: 248-254.
- [ 5 ] LI W W, VAN BOVEN W J, ANNEMA J T, et al. Management of large mediastinal masses: surgical and anesthesiological considerations. *J Thorac Dis*, 2016, 8: E175-184.
- [ 6 ] WICKISER J E, THOMPSON M, LEAVEY P J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) initiation without intubation in two children with mediastinal malignancy. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49: 751-754.

- [ 7 ] HUANG Y L, YANG M C, HUANG C H, et al. Rescue of cardiopulmonary collapse in anterior mediastinal tumor: case presentation and review of literature. *Pediatr Emerg Care*, 2010, 26: 296-298.
- [ 8 ] THEODORE P R. Emergent management of malignancy-related acute airway obstruction. *Emerg Med Clin North Am*, 2009, 27: 231-241.

## 6 儿童和青少年大剂量甲氨蝶呤临床应用

## 6.1 大剂量甲氨蝶呤治疗前准备

1. 病史	1. 没有做过头颅放疗 2. 无 MTX 过敏
2. 体格检查	1. 一般状况良好：Karnofsky (KPS) 功能状态评分 >60% 2. 无严重感染 3. 无浆膜腔积液 4. 无尿路和肠道梗阻 5. 皮肤、黏膜完整
3. 影像学检查	心脏彩超：EF ≥ 50%
4. 实验室检查	1. 血常规：细胞呈上升趋势，WBC > $1.5 \times 10^9/L$ 且 ANC > $0.5 \times 10^9/L$ 且 PLT > $50 \times 10^9/L$ 且 Hb > 70g/L 2. 肝功：ALT 及 AST < $5 \times ULN$ 且 TBIL < $2 \times ULN$ 且 DBIL < $2 \times ULN$ 3. 肾功：血清肌酐 (Scr)、内生肌酐清除率 (Ccr) 及预估肾小球滤过率 (eGFR) 在同年龄正常范围，有条件的单位尽可能做内生肌酐清除率或者肾图 (1) 不同年龄的 Scr ( $\mu\text{mol/L}$ ): <2岁, 35~40; 2~8岁, 40~60; 8~18岁, 50~80。Scr 的单位换算： $1\text{mg/dl} = 88.4\mu\text{mol/L}$ $Ccr \times 1.73m^2$ (2) 校正 Ccr ( $\text{ml/min}$ ) = $\frac{\text{实际体表面积} (m^2)}{\text{实际体表面积} (m^2)}$ $Ucr (\mu\text{mol/L}) \times 24h \text{ 尿量} (ml)$ (3) Ccr ( $\text{ml/min}$ ) = $\frac{Ccr (\mu\text{mol/L}) \times 24 \times 60\text{min}}{K \times \text{身高} (cm) \times 88.4}$ (4) eGFR = $\frac{Ccr (\mu\text{mol/L}) \times 24 \times 60\text{min}}{K \times \text{身高} (cm) \times 88.4}$ (K 为常数, 女孩 = 0.55, 男孩 = 0.7)

## 大剂量甲氨蝶呤治疗前准备（续表）

	<p>4. 尿 pH&gt;7.0</p> <p>5. 有条件可行 MTX 代谢关键酶相关基因多态性检测</p> <p>(1) 亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR): A1298C/C677T/ATIC C347G</p> <p>(2) 还原性叶酸载体 (RFC, SLC19A1): G80A</p> <p>(3) ATP 结合盒亚家族 C2 (ABCC2): -24C&gt;T 有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1 或 SLCO1B1): 521T&gt;C</p>
5. 合并用药	<p>6. 大剂量甲氨蝶呤 (high dose methotrexate, HDMTX) 前 24h 停用不必要用药</p> <p>(1) 阿昔洛韦 (无环鸟苷): 增加神经学毒性, 密切观察病人</p> <p>(2) 降低磷苯妥英、苯妥英的浓度, 密切监测药物浓度</p> <p>(3) 奥美拉唑、泮托拉唑等质子泵抑制剂通过抑制 BCRP 介导的 MTX 转运, 导致 MTX 排泄延迟, 尽量避免合用</p> <p>(4) 非甾体抗炎药 (双氯芬酸、布洛芬、氟比洛芬和萘普生) 抑制 MTX 尿排泄, 尽量避免合用</p> <p>(5) 青霉素和磺胺类可增加 MTX 浓度, 观察 MTX 毒性</p> <p>(6) MTX 可增加茶碱浓度, 密切监测茶碱浓度</p> <p>(7) 日光照射可引起光过敏反应, 要求病人避免过度日光照射</p> <p>(8) 糖皮质激素可升高 MTX 血药浓度和毒性</p> <p>(9) TKI 会导致 MTX 排泄延迟, 避免合用</p> <p>7. 联合用药的前后顺序及时间间隔</p> <p>(1) 给药前 24h 或后 10min 使用阿糖胞苷, 可增强本药的抗癌活性</p> <p>(2) 用门冬酰胺酶 10d 后用 MTX 或用 MTX 后 24 小时用门冬酰胺酶, 可增效且减少胃肠道和骨髓的毒副作用。</p> <p>(3) 氢化可的松、博来霉素、长春碱类化疗药物等可能降低细胞对 MTX 的摄取率, 合用时 要间隔 24h。</p> <p>(4) 唐氏综合征病人用 HDMTX, 胃肠道毒性反应较重且 MTX 排泄延迟, 要适当减少剂量。</p>
6. 静脉通路	留置 PICC 或者 CVC 或者输液港
7. 观察表	建立 HDMTX 的毒性反应观察表及毒性反应处置表

## 6.2 大剂量甲氨蝶呤输注方案

HDMTX 的剂量方案			
方案	总量 (输注时间)	负荷量 (h)	余量 (h)
(LBL) NHL-BFM90	5g/m <sup>2</sup> (24h)	0.5g/m <sup>2</sup> (0.5h)	4.5g/m <sup>2</sup> (23.5h)
	2g/m <sup>2</sup> (24h)	0.2g/m <sup>2</sup> (0.5h)	1.8g/m <sup>2</sup> (23.5h)
(BL) NHL-BFM95	1g/m <sup>2</sup> (4h)	0	1g/m <sup>2</sup> (4h)
	5g/m <sup>2</sup> (24h)	0.5g/m <sup>2</sup> (0.5h)	4.5g/m <sup>2</sup> (23.5h)
(BL) LMB89	8g/m <sup>2</sup> (4h)	0	8g/m <sup>2</sup> (4h)
	3g/m <sup>2</sup> (3h)	0	3g/m <sup>2</sup> (3h)
FRE-IGR-ALCL99	3g/m <sup>2</sup> (3h)	0	3g/m <sup>2</sup> (3h)
配置和输注方法			
药物配置	<ol style="list-style-type: none"> <li>有负荷量的方案               <ol style="list-style-type: none"> <li>静脉配置中心配药: 负荷量 MTX 加至 0.9% 氯化钠注射液中, 配成 30ml 药液, 置入一次性 50ml 避光注射器中</li> <li>余量 MTX 加至 0.9% 氯化钠注射液中, 配成 94ml 的药液, 分置入两个一次性 50ml 避光注射器中</li> </ol> </li> <li>没有负荷量的方案: MTX 加至 0.9% 氯化钠注射液中, 配成 80ml (8g/m<sup>2</sup>, 静滴 4h, 20ml/h) 或者 60ml (3g/m<sup>2</sup>, 静滴 3h, 20ml/h) 的药液, 分置入两个一次性 50ml 避光注射器中</li> <li>也可以根据各单位情况酌情调整配置方法</li> </ol>		
药物输注	<ol style="list-style-type: none"> <li>将装有药液的注射器连接一次性避光压力延长管, 然后装入注射泵</li> <li>有负荷剂量的方案: 负荷量的泵入速度为 60ml/h, 余药的泵入速度为 4ml/h</li> <li>没有负荷剂量的方案: 泵入速度为 20ml/h</li> <li>水化和碱化液体用输液泵, 通过三通管与注射泵一同接入 PICC</li> <li>输注记录表: 当班护士每小时观察药液输注速度是否准确、有无外渗等, 并在记录表上记录、签名</li> </ol>		

## 6.3 大剂量甲氨蝶呤的剂量调整

根据内生肌酐清除率来调整初始用药剂量

校正 Ccr (ml/min)	初始 MTX 剂量校正
>100	100%
80~100	80%
60~80	70%
40~60	50%
20~40	40%

根据上一疗程 48h 的 MTX 浓度值调整后续疗程的剂量

上一疗程 48h MTX 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	HDMTX 剂量校正
<0.5	+20%
0.5~1	无须调整
>1	-20%

根据药物基因组学适当调整用药剂量

基因	多态性	影响
亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR)	677C>T 1298A>C	酶活性降低, 毒性增加
ATP 结合盒亚家族 C2 (ABCC2)	-24C>T	转运缺陷, 血药浓度高, 加重骨髓抑制
ATP 结合盒亚家族 B1 (ABCB1)	3435C>T	转运缺陷, 血药浓度高, 加重骨髓抑制
有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1 或 SLCO1B1)	c.521T>C	清除率下降, 血药浓度高, 毒性增加

说明: 目前尚无根据基因型调整 HDMTX 剂量的指导性方案报道, 仅供参考

## 6.4 叶酸解救方案

不同解救药物的特性		
亚叶酸	甲酰四氢叶酸 (leucovorin, LCV), 叶酸在肝和骨髓转为 LCV 才能起作用, LCV 的 T1/2 为 6~7h	
四氢叶酸钙	calcium folinate (CF), LCV 和 CF 的剂量可以等量换算	
左亚叶酸钙	L-calcium levofolinate (L-LV), 是四氢叶酸 (THF) 的 5- 甲酰衍生物的非对映异构体混合物, 是 LCV 的活性形式, L-LV 向细胞的转运能力高于亚叶酸, L-LV 分布容积远高于 LCV, 药效和安全性均优于 LCV。血浆 L-LV 的 T1/2 为 0.5h, L-LV 仅需要 LCV 的一半。LCV、CF 和 L-LV 不含防腐剂, 故配制时充分注意细菌污染, 配制后 24h 内使用	
CF 解救方案		
MTX 方案	开始解救时间 (MTX 开始输注后) 及首剂量	CF 解救 6h 后的剂量
5g/m <sup>2</sup> (24h)	42h, 15mg/m <sup>2</sup>	q6h, 每次的 CF 剂量根据 MTX 血浓度进行调整
2g/m <sup>2</sup> (24h)	42h, 15mg/m <sup>2</sup>	
1g/m <sup>2</sup> (4h)	24h, 15mg/m <sup>2</sup>	
8g/m <sup>2</sup> (4h)	24h, 15mg/m <sup>2</sup>	
3g/m <sup>2</sup> (3h)	24h, 15mg/m <sup>2</sup>	
备注	严密观察病人的皮肤、黏膜、消化道、骨髓、肝肾功能等器官的毒性反应, 并酌情追加解救剂量和次数, 尤其是 Scr 超过基线的 25μmol/L 或 1.5 倍时	

## 6.5 MTX 血药浓度监测以及指导 CF 解救的方案

MTX 的血药浓度检测方法	
采样时间	HDMTX 静脉滴注结束时（了解 MTX 峰浓度或者稳态血浓度），结束后（了解 MTX 排泄情况）12h、24h、48h、72h，或根据血药浓度适当增加采样次数，至少每日监测一次 MTX 血药浓度
样品与处理	避开输液部位（最好不在输液用的肢体）采集外周血 2ml，血清（常用）或血浆样品避光送检，立即检测，若无法及时送检，应按时间点留取标本，抽血后放置在 4℃ 冰箱中避光保存
测定方法	荧光偏振免疫法（FPIA），固相萃取高效液相色谱法（SPE-HPLC）最常用
MTX 排泄正常时 MTX 血药浓度监测以及 CF 解救方案	
MTX <sub>h</sub> （ $\mu\text{mol/L}$ ）	CF 解救时间（h）和静脉解救剂量
MTX <sub>24</sub> < 150	CF 开始解救的时间和剂量遵照原始方案中的要求进行，直至 MTX $\leq 0.25\mu\text{mol/L}$
MTX <sub>36</sub> < 3.0	
MTX <sub>42</sub> $\leq 1.0$	
MTX <sub>48</sub> $\leq 0.4$	
MTX 排泄延迟时 MTX 血药浓度监测以及 CF 解救方案	
MTX <sub>24</sub> $\geq 150$	对于持续 24h 输注方案，由 MTX 开始输注后 42h 开始解救改为 36h 开始解救， $15\text{mg/m}^2$ ，q6h，IV，之后根据 MTX <sub>42</sub> 调整
MTX <sub>36</sub> $\geq 3.0$	首剂 $15\text{mg/m}^2$ ，之后根据 MTX <sub>42</sub> 调整，q6h，IV，直至 MTX $\leq 0.25\mu\text{mol/L}$

## MTX 血浓度监测以及指导 CF 解救的方案 (续表)

MTX<sub>42</sub> ≥ 5.0  
(MTX 中毒)

1. 当 MTX<sub>42</sub> ≥ 5.0 μmol/L 时:

(1) CF 与 MTX 竞争 RFC 介导的细胞摄取, 当 MTX 血浆浓度很高时, CF 解救效果欠佳, 应采用 CRRT 中的 CVVH 模式体外清除 MTX (血液透析和血液滤过容易导致 MTX 血浓度反跳), 同时积极水化、碱化和 CF 解救

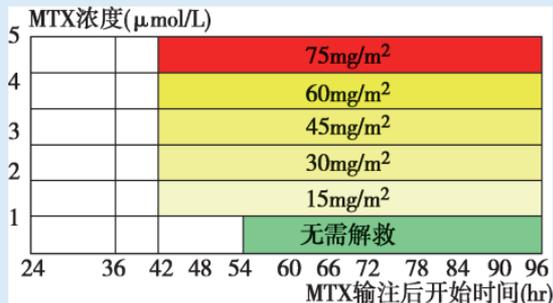
(2) 葡聚糖酶(羧肽酶 G2) 在细胞外将 MTX 分解成两个不经肾消除的非活性代谢物, 在 HDMTX 输注开始后 48~60h 内使用, 对细胞内的 MTX 没有作用, 在 MTX 被充分清除之前, CF 解救治疗仍必需; 在用葡聚糖酶之前或之后 2h 内不用 CF, 因为 CF 也是葡聚糖酶的代谢底物

(3) CF (mg) = MTX 浓度 (μmol/L) × 体重 (kg), q6h, 持续输注 1h, 每次最大量 <20mg/kg

(4) 当 MTX<sub>42</sub> 1~5.0 μmol/L 时, 按下图调整, q6h, IV, 直至 MTX ≤ 0.25 μmol/L

MTX<sub>42</sub>: 1~5.0  
或  
MTX<sub>48</sub>: ≥ 0.4

按下图调整剂量, q6h, IV, 直至 MTX ≤ 0.25 μmol/L



## 6.6 水化和碱化方案

水化			
时间	剂量	配置	注意事项
MTX 输注 -4h~72h	3 000ml/m <sup>2</sup> , 24h, 即 125ml/ ( m <sup>2</sup> · h ) 持续匀速	1/2 张 液 体, 10% 氯 化 钾 稀 释 为 2‰,	鼓励患儿饮水, 占总液体的 1/4~1/3, 余量匀速静滴; 每 12h 估算一次出入量, 入量比 出量 >400ml/ ( m <sup>2</sup> · 12h ), 呋塞 米 (速尿) 0.5mg/kg (单次最大 量 20mg), IV; 若无 MTX 排泄延迟, 48h 后可 适当减少水化量
如果 MTX 排泄延迟, 可延长水化时间	200ml/m <sup>2</sup> · h	5%SB 5ml/kg, 24h	
碳酸氢钠 ( SB ) 静脉碱化			
时间	方案		注意事项
MTX 输注 -4h~ 至 0h	5%SB 1.25ml/ ( kg · h ), 使尿 pH 维持在 7.0~8.0		每次排尿均须测定尿 pH (尿常 规); 如果尿 pH<7, 酌情静脉补 充碳酸氢钠; 儿童不主张口服乙 酰唑胺或者 SB 片剂碱化尿液
MTX 输注 0hr 至 72hr	同静脉水化, 5%SB 5ml/kg.24h		

## 6.7 毒性反应与副作用防治措施

毒性反应（ADR）评价标准参照 NCI 常见毒性分级标准（NCI-CTCAE）4.0 版

ADR 类型	3~4 级的表现	防治措施
黏膜	黏膜红斑、溃疡，影响正常进食（仅进食流质或不能进食）	监测患儿一般状况，液体出入量，血、尿常规及肝、肾功能；加强口腔护理、局部应用黏膜生长因子、利多卡因稀释后漱口止痛，稀释后的 CF 和粒细胞集落刺激因子（G-CSF）漱口，以促进口腔黏膜的修复；预防感染、补充液体和肠外营养支持；可酌情延期或加量 CF
肝功能	ALT/AST $> 5 \times$ ULN 或 TBIL $> 3 \times$ ULN	停用所有具有肝损害的药物，化疗过程中，清淡饮食，监测肝功能，酌情使用保肝药物
肾功能	Scr $> 3 \times$ ULN	肾功能损害较隐匿，若 Scr 升高，及时加强水化和碱化，同时增加 CF 解救的次数和剂量（见前面 CF 解救方案）；若发生肾功能衰竭或者 MTX <sub>42</sub> $\geq 5.0 \mu\text{mol/L}$ ，要用连续性肾脏替代治疗（CRRT）中的连续静脉-静脉血液透析（CVVH）模式体外清除 MTX（血液透析和血液滤过容易导致 MTX 血浓度反跳）；有条件的单位可以用葡聚糖酶（羧肽酶 G2）并加强 CF 解救（见前面 MTX 中毒的处理）

毒性反应与副作用防治措施（续表）

消化道	呕吐 6~10 次 /24h, 不能进食, 大便 7~9 次 /d, 或大便失禁或严重腹痛	监测液体出入量和血电解质, HD-MTX 化疗前使用 5-羟色胺受体拮抗剂和地塞米松预防恶心、呕吐, 必要时选择性使用 NK-1 受体拮抗剂; 腹泻严重者, 积极止泻, 改流食或要素膳食, 必要时禁食, 肠外营养支持; 呕吐和腹泻会影响 MTX 排泄, 密切监测 MTX 浓度, 并酌情增加 CF 解救剂量或次数
骨髓	WBC $<1.0 \times 10^9/L$ 或 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 或 PLT $<20.0$ 或 HGB $<60g/L$	监测血常规, 成分输血, G-CSF 和 TPO 等细胞因子, 预防感染
感染	持续发热 $>3d$ , 血流感染或者复合感染, 或血流动力学不稳定	皮肤及黏膜破溃、呕吐和腹泻、粒细胞缺乏等, 会增加感染的发生率, 加强局部的护理和感染的预防等支持治疗, 按相关指南选用敏感抗生素
皮肤	有症状的全身性斑疹、丘疹或疱疹、剥脱性皮炎或溃疡性皮炎	注意皮肤清洁, 勤换衣被, 衣物宽松; 干痒明显时, 可用炉甘石洗剂涂擦; 加强 CF 解救, HD-MTX 治疗期间要避免强紫外线照射; 发生光敏感性皮炎、多形红斑和 Steven-Johnson 综合征时, 可局部甚至全身应用糖皮质激素, 对症支持治疗
神经	头痛、厌食、恶心、呕吐、意识模糊、眩晕、视物模糊、失语、易激惹、嗜睡、抽搐、感知迟钝到昏迷和偏瘫等	镇静、降颅压等对症处理; 氨茶碱 $2.5mg/kg$ , 持续静脉输注 $45\sim 60min$ , 或 $0.5mg/(kg \cdot h)$ , 持续静脉输注 $12h$

## 参考文献

---

- [ 1 ] TIWARI P, THOMAS M K, PATHANIA S, et al. Serum creatinine versus plasma methotrexate levels to predict toxicities in children receiving high-dose methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32: 576-584.
- [ 2 ] HOWARD SC, MCCORMICK J, PUI CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*, 2016, 21: 1471-1482.
- [ 3 ] VAISHNAVI K, BANSAL D, TREHAN D, et al. Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65: e27241.
- [ 4 ] DROST S A, WENTZELL J R, GIGUERE P, et al. Outcomes associated with reducing the urine alkalization threshold in patients receiving high-dose methotrexate. *Pharmacotherapy*, 2017, 37 (6) : 684-691.
- [ 5 ] 杨丽华, 卢新天, 顾健, 等. 大剂量甲氨蝶呤持续静脉滴注后四氢叶酸钙解救方案的研究. *中华儿科杂志*, 2005, 43 (5) : 393-394.
- [ 6 ] RAZALI R H, NOORIZHAB M N F, JAMARI H, et al. Association of ABCC2 with levels and toxic-

- ity of methotrexate in Malaysian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) . *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 23: 1-13.
- [ 7 ] PUI C H, YANG JJ, BHAKTA N, et al. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2 (6) : 440-454.
- [ 8 ] BHINDER M T M, HALUM A S, MUFLIH S M, et al. Pharmacogenetic testing for methotrexate treatment in leukemia patients. *J Biomol Res Ther*, 2015, 4: 134.
- [ 9 ] YANAGIMACHI M, GOTO H, KANETO T, et al. Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy. *Int J Hematol*, 2013, 98 (6) : 702-707.
- [ 10 ] 张华年, 文玲莉, 张少文, 等. 固相萃取高效液相色谱法检测生物样品中甲氨蝶呤. *药物分析杂志*, 2000, 20 (6) : 401-404.
- [ 11 ] LOPEZ-LOPEZ E, BALLESTEROS J, PINAN M A, et al. Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23 (2) : 53-61.
- [ 12 ] HEIL S G. Genetics of high-dose methotrexate-induced oral mucositis: current perspectives. *Pharmacogenomics*, 2019, 20 (9) : 621-623.
- [ 13 ] RAMSEY L B, PANETTA J C, SMITH C, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood*, 2013, 121 (6) : 898-904.

- [ 14 ] LI X, SUI Z, JING F, et al. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *CMAR*, 2019, 11: 6265-6274.
- [ 15 ] 杨丽华, 卢新天. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性白血病的现状和进展. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2012, 17 (06) : 241-244.
- [ 16 ] 王丽, 王刚, 张华年, 等. *儿科治疗药物监测与合理用药*. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [ 17 ] CTE Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5. 0. Bethesda, MD: National Institutes of Health National Cancer Institute, 2017.
- [ 18 ] PATTE C, AUPERIN A, MICHON J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 2001, 97 (11) : 3370-3379.
- [ 19 ] WOESSMANN W, SEIDEMANN K, MANN G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 2005, 105 (3) : 948-958.
- [ 20 ] LE DELEY M C, ROSOLEN A, WILLIAMS D M, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (25) : 3987-3993.