

急性淋巴细胞白血病 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/307/2021_2022__E6_80_A5_E6_80_A7_E6_B7_8B_E5_c22_307563.htm 名称急性淋巴细胞白血病所属科室血液内科病因根据形态学、免疫学和遗传学分型（即MIC分型），可分为几个亚型。治疗及预后与分型密切相关。1. 形态学分型 目前国际通用FAB分型，即按照细胞大小、核浆比例、核仁大小及数目、胞浆嗜碱程度，将急淋分为L1~L3三型。小儿ALL以L1型最多见，约占70%左右，L2型约为25%左右，L3型仅占0~4%。2. 免疫学分型 白血病发生学的成熟遏制学说认为，白血病是造血细胞的某一克隆被阻滞在某一分化阶段上并异常增殖的结果。因此白血病细胞具有相应的正常细胞分化阶段的免疫标志。国际上用quot.（CD：cluster of differentiation）对单克隆抗体（McAb）统一命名。目前将ALL主要分为T细胞系和B细胞系两大类。儿童ALL以B细胞系为主，占80%左右。B细胞系ALL又可分为若干亚类，目前尚无统一标准，各家不一，有的分为四型（表33-4），有的分为六型。T细胞学ALL一般分为三型。由于白血病细胞具有quot.和quot.，其免疫表型的表达差异非常大。少数病人可以同时或先后表达两种或两种以上系列的特征，称为混合性白血病（mixed lineage leukemia，MAL）或杂合性白血病（hybrid leukemia，HAL）。这类白血病可能起源于多能干细胞。一般分为三型：双表型，指同一个白血病细胞同时表达淋系和髓系特征；双系型（双克隆型），指同时存在具有淋系和髓系特征的两群独立细胞群；转换型，指白血病细胞由一个系列向另一个系列转化。3. 细胞遗

传学分型 由于细胞遗传学的发展，非凡是高分辨分带技术以及分子探针的应用，使白血病的分型又向前推进一步。目前发现90%以上的ALL具有克隆性染色体异常。染色体异常包括数量异常和结构异常。ALL多数表现为46条染色体，其中以假二倍体为主，其次为超二倍体。（1）数量异常 超二倍体，约占ALL的1/4，以前B-ALL多见。虽然二倍体可累及任何一条染色体，但以4、6、10、14、17、18、20、21及X染色体最常见。假二倍体，即伴有结构异常的46条染色体，常表现为染色体易位。以L2型多见。亚二倍体，较少见，约占3%~8%，以45条者居多，一般为20号染色体缺失。（2）结构异常 儿童ALL中，已发现近40种非随机的染色体结构异常，其中约50%为染色体易位，多数已明确其基因定位。4 . MIC分型1985年4月在比利时组成了MIC协作组，将形态学、免疫学和细胞遗传学结合起来，制定了MIC分型。5 . 临床分型 临床一般将ALL分为标危（standard risk, SR）和高危（high risk, HR）两大类。根据1993年4月广西北海会议制定的评分标准，凡总积分 < 3分者为标危型，times.10⁹/L，亦可低于1times.10⁹/L以下。未成熟淋巴细胞在分类中的比例可因诊断早晚和分型而不同。多数超过20%，亦有高达90%以上者。少数病人在早期不存在未成熟淋巴细胞，此类白血病分类中以淋巴细胞为主。贫血一般为正细胞正色素性。但严重者，其MCV可能增高，可能由于骨髓红细胞生成障碍所致。网织红细胞正常或低下。贫血程度轻重不一，发病急者，贫血程度较轻。血小板大多减少，约25%在正常范围。2 . 骨髓象 骨髓检查是确立诊断和评定疗效的重要依据。骨髓增生活跃或极度活跃，少数可表现增生低下。分类以原始和幼稚淋

巴细胞为主，多超过50%以上，甚至高达90%以上。有的骨髓几乎全部被白血病细胞所占据，红系和巨核细胞不易见到。

3. 组织化学染色 主要用于研究骨髓细胞的生物化学性质，有助于鉴别不同类型的白血病。ALL的组织化学特征为过氧化酶染色和苏丹黑染色阴性；糖原染色（plusmn.），T细胞胞浆呈块状或颗粒状，其它亚型为阴性；非特异性脂酶阴性，加氟化钠不抑制。

4. 其他检查 出血时间延长可能由于血小板质与量异常所致。白血病细胞浸润可造成凝血酶原和纤维蛋白原减少，从而导致凝血酶原时间延长和出血。肝功能检查SGOT轻度或中度升高。由于骨髓白血病细胞大量破坏，致使LDH增高。胸部X线检查有5%~15%的患儿可见纵隔肿物，为胸腺浸润或纵隔淋巴结肿大。长骨片约50%可见广泛骨质稀疏，骨干骺端近侧可见密度减低的横线或横带，即quot。有时可见骨质缺损及骨膜增生等改变。诊断典型病例根据病史、血象和骨髓象诊断并不困难。但有些病例在发病早期外周血白细胞数正常或减少，且可不出现幼稚细胞，经常被误诊。因此碰到一些可疑的病例，如不明原因的发热、贫血、出血、骨关节痛、肝脾淋巴结肿大等应早期提高警惕，考虑到白血病，及时做骨髓穿刺检查以明确诊断。骨髓检查对于诊断十分重要，但应注重白血病细胞在体内分布不均匀现象。对于不典型病例应与下列疾病鉴别：

1. 再生障性贫血 出血、贫血、发热和全血减少与白细胞减少的ALL相似。但肝、脾和淋巴结不肿大，骨髓中无幼稚细胞增多。

2. 恶性肿瘤骨转移 如神经母细胞瘤，可出现全血减少，并可有突眼，外周血出现非凡细胞。但骨髓检查，瘤细胞多成堆或呈菊团状排列，尿VMA增高，且多可找到原发瘤

。 3 . 风湿与类风湿关节炎 发热、关节痛、贫血、白细胞增高等与ALL类似，但肝、脾、淋巴结多不肿大，行骨髓检查则不难区别。 4 . 传染性单核细胞增多症 肝脾、淋巴结肿大，白细胞增多并出现异型淋巴细胞，有时易与ALL混淆。但多无血小板减少，骨髓检查无原幼淋巴细胞增多，嗜异凝集反应阳性。 5 . 传染性淋巴细胞增多症 虽有白细胞总数增多，淋巴细胞增高。但皆为成熟的小淋巴细胞，且无贫血和血小板减少，骨髓检查不难鉴别。并发症自然病程较短，若不治疗，一般多在6个月内死亡，平均病程约3个月。自从应用联合化疗以来，预后有了明显改善。缓解率可达95%以上，目前发达国家如德国BFM协作组的五年无病生存率已达到80%，国内的五年无病存活率也达到74%以上。因此ALL已成为一种可治愈的恶性肿瘤。预后与临床分型的评分关系密切（表33-8）。一般认为高危患儿较标危患儿预后差。此外，化疗后达到完全缓解的时间与预后关系密切。诱导治疗后，四周血幼稚细胞在5天内减少一半，骨髓于2周内明显好转，4周内达到完全缓解者，则预后较好。治疗近20年来，由于新的抗白血病药物不断出现，新的化疗方案和治疗方法不断改进，ALL的预后明显改善。现代的治疗已不是单纯获得缓解，而是争取长期存活，最终达到治愈，并高质量生活。

1 . 联合化疗 是白血病治疗的核心，并贯彻治疗的始终。其目的是尽量杀灭白血病细胞，清除体内的微量残留白血病细胞，防止耐药的形成，恢复骨髓造血功能，尽快达到完全缓解，尽量少损伤正常组织，减少治疗晚期的后遗症。白血病的缓解标准是：（1）完全缓解（CR） 临床无贫血、出血、感染及白血病细胞浸润表现； 血象血红蛋白 $> 90\text{g/L}$ ，白细胞

正常或减低，分类无幼稚细胞，血小板 $> 100 \times 10^9 / L$ （个体化mididot.d），口服，共4周；L-Asp $10,000 u / m^2$ ，静脉或肌肉注射，于治疗第二或三周开始，共6~10次。VDLP：即CTX换为DNR每次 $30 \sim 40 mg / m^2$ ，静注，连用2日。其它同上。CODLP（或COALP）：即在VCP基础上加DNR每次 $30 \sim 40 mg / m^2$ ，连用2日。应用上述方案，95%以上的病人于治疗2~4周可获CR。由于开始即应用3~4种药物，白细胞降低明显，轻易合并感染。L-Asp无骨髓抑制的作用，故主张于治疗的第3周开始应用，效果较好。高危ALL：尽可能采用强烈化疗，否则即使达到CR，骨髓、中枢神经系统和睾丸白血病的复发率仍很高。因此必须采用4~6种大剂量的化疗药物，如大剂量CTX，Ara-C，DNR、MTX，VM26或VP16、IDR等。常用的方案有：COAP：CTX $400 mg / m^2$ 于治疗第1、15天静注；VCR $1.5 \sim 2 mg / m^2$ ，每周一次，Ara-c $100 mg / m^2$ ，每12小时一次，肌注或静注，连用5~7天第1、3周用；Pred $60 mg / (m^2 \cdot d)$ 。用以上方案，一般于第二周末（一个疗程）即可达到CR。如获得部分缓解，可用原方案再进行一个疗程。若治疗五天血象无明显好转，或4周后骨髓未达到CR，则应改换其他方案，如VM26 Ara-c或IDR Ara-c等。（2）巩固治疗 经诱导缓解达到CR后，用原诱导方案继续治疗2个疗程。应用CODP或PODP等强烈方案者，可给予L-ASP $10,000 U / (m^2 \cdot 109 / L)$ ，血小板低者，B-ALL及T-ALL轻易发生CNSL。高危组的发生率明显高于标危组，且发生时间早。采用强烈化疗者，采用大剂量MTX，Ara-C及L-ASP者CNSL发生率较低。由于部分病例初诊时已出现中枢神经系统的侵犯，因此CNSL的预防应从治

疗开始时即进行。常用的预防方法有：单纯药物鞘注：一般采用MTX、AraC、DXM三联鞘注，按儿童脑室容量计算给药（表33-9）。于治疗第一天鞘注一次。待CR后每周鞘注一次，连续四次，以后每8周一次，直至停药。颅脑放疗加鞘注：即CR后用直线加速器或 ^{60}Co 照射，每周5次，连续3周，标危及高危病人总量分别为1800cGy及2000cGy。鞘注于第一天注射一次。放疗期间每周一次，共4次。放疗后每3个月一次。缓解2年后改为每4个月一次。剂量同前。大剂量MTX、放疗及鞘注并用大剂量MTX静注既能预防CNSL，又能预防睾丸白血病，是目前应用最广泛的方法。中剂量MTX（每次500~1000mg/m²）效果不佳，目前多不采用。在巩固治疗完成后应用大剂量MTX每次3g/m²，静注，共三个疗程，间隔10~14天。1/10量静脉推注，其余9/10量在6小时内均匀静脉滴注。为预防大剂量MTX的毒性反应，应给予水化、碱化。入量3000ml/（m²·d）。一般在注射前3小时先输入含碳酸氢钠的液体，碱化尿液，使尿pH>7.0，比重<1.010。用药开始36小时后开始四氢叶酸钙解救，每次15mg/m²，第1次肌注，以后每6小时给药一次，即42、48、54、60、66小时各给药一次，静脉、肌注或口服。于静注MTX2小时后鞘注一次，此后每8周鞘注一次，直至大剂量MTX后6个月进行颅脑放疗。应用大剂量MTX同时用VP方案。北京市儿童医院自1987年应用此方法进行庇护所预防，213例中仅2例发生CNSL。此外，应用大剂量Ara-C亦可以防止CNSL。由于颅脑放疗影响儿童的神经系统发育、智力、生长及性腺发育。因此对于标危病人多数人不再主张用此方法作为预防CNSL的手段。2) 睾丸白血病的预防 睾丸白血

病多发生于高危病人。作为预防措施必须在缓解后应用大剂量MTX，用法如前述。北京儿童医院自应用大剂量MTX以来，无一例发生睾丸白血病。（4）维持治疗与加强治疗 经诱导缓解后，体内约有 $10^8 \sim 10^{10}$ 的微量残留白血病细胞。如此时停药，则很快复发，故需要继续维持治疗，最大程度杀灭并最终清除MRLC。为防止产生耐药性，需采用几种药物交替轮换使用。但由于维持治疗需要较长时间，强烈的化疗会导致严重骨髓抑制、免疫功能低下和脏器损害（如肝功能损害），因此不应使用蓄积毒性较大的药物。为了加强对MRLC的杀死，需要间歇重复原诱导方案，即“或”，并定期给予冲击性治疗，即“治疗”。目前维持治疗的方案有多种，最简单而有效的方法是6MP+MTX，MTX每周 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉或口服；MP $50 \sim 75\text{mg}/(\text{m}^2 \times 109/\text{L})$ ；涂片见到白血病细胞；蛋白 $> 450\text{mg}/\text{L}$ ，或潘氏试验阳性。

排除其他原因所致中枢神经系统或脑脊液的相似改变。 CNSL的治疗方法尚不统一，一般的方法包括： 联合鞘注：即MTX、Ara-C、DXM三联鞘注，剂量同预防。第一周每2天鞘注1次，第二周每周2次，直至CSF正常两次后，改为每1、2、3、6周各1次，此后每6~8周1次，直至停止化疗。或开始每2天鞘注一次，直至CSF正常后改为每4~6周1次。 放疗：对反复发生CNSL者，经鞘注CSF正常后进行颅脑放疗 $18 \sim 26\text{Gy}$ ，3周内完成，第4周开始脊髓放疗 $10 \sim 18\text{Gy}$ 。 脑室内化疗：利用Ommaya贮存器植入颅内，直接将药物注入侧脑室，使药物均匀分布于整个蛛网膜下腔，并可减少反复腰椎穿刺。但有一定危险性，导管位置不易固定，有合并感染的危险等。 单纯睾丸复发 睾丸复发多在缓解2年以后，停药

后复发者比较多见。因此不能放松对睾丸的检查。临床多无自觉症状，仅出现硬肿。开始多为一侧肿大，若不进行治疗，对侧也可波及。睾丸白血病的治疗主要为睾丸放疗。一侧睾丸复发时，应进行对侧睾丸活检。若仅为一侧发生浸润，则对患侧进行放疗。由于睾丸活检往往不能反映整个睾丸的情况，因此主张对两侧睾丸同时放疗，总量20~24Gy。若发现临近部位及四周的淋巴结有白血病细胞浸润，则放疗亦应包括这些部位。凡CNSL或睾丸白血病复发者，无论有无骨髓复发皆应进行全身再次诱导缓解治疗，否则轻易导致骨髓复发。

2. 骨髓移植

骨髓移植 (bone marrow transplantation, BMT) 治疗白血病是通过植入多能干细胞，使白血病患者因强烈化疗和放疗而受到严重损害的骨髓功能得到恢复，并通过移植引起的移植物抗白血病作用 (graft versus leukemia, GVL) 消灭化疗和放疗后微量残留白血病细胞 (minimal residual leukemic cell, MRLC)。近年来由于BMT技术和方法不断改进，移植成功率亦随之提高，为白血病的治疗开辟了一条新的途径。由于联合化疗对儿童ALL效果较好，故先不采用BMT治疗。但对于部分高危、复发和难治的病例，BMT往往是最有效的治疗手段。详见骨髓移植章。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问
www.100test.com