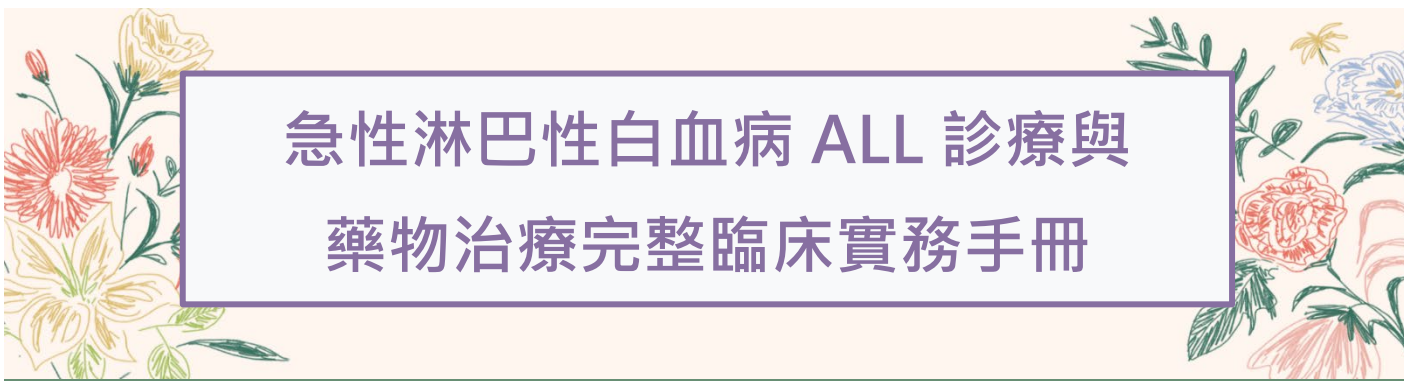




急性淋巴性白血病 ALL 診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

簡介：

急性淋巴性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 是一種發病急遽且具高度異質性的血液惡性腫瘤，在台灣更是兒童癌症的首位。隨著醫學進步，其治療已從傳統化療轉向結合風險分層、MRD 監測及免疫標靶治療的精準醫療模式。本指引從精確的遺傳學亞型分群、MRD 驅動的動態治療決策，探討到最新的雙特異性抗體與 CAR-T 細胞療法。此外亦詳述了 Asparaginase 毒性管理與 TLS 預防等關鍵支持性療法。首先回顧人類對 ALL 醫學先驅筆路藍縷的研究，建立了 ALL 複雜的治療策略，將有助於學習。

導讀 ALL 治療策略歷史發展

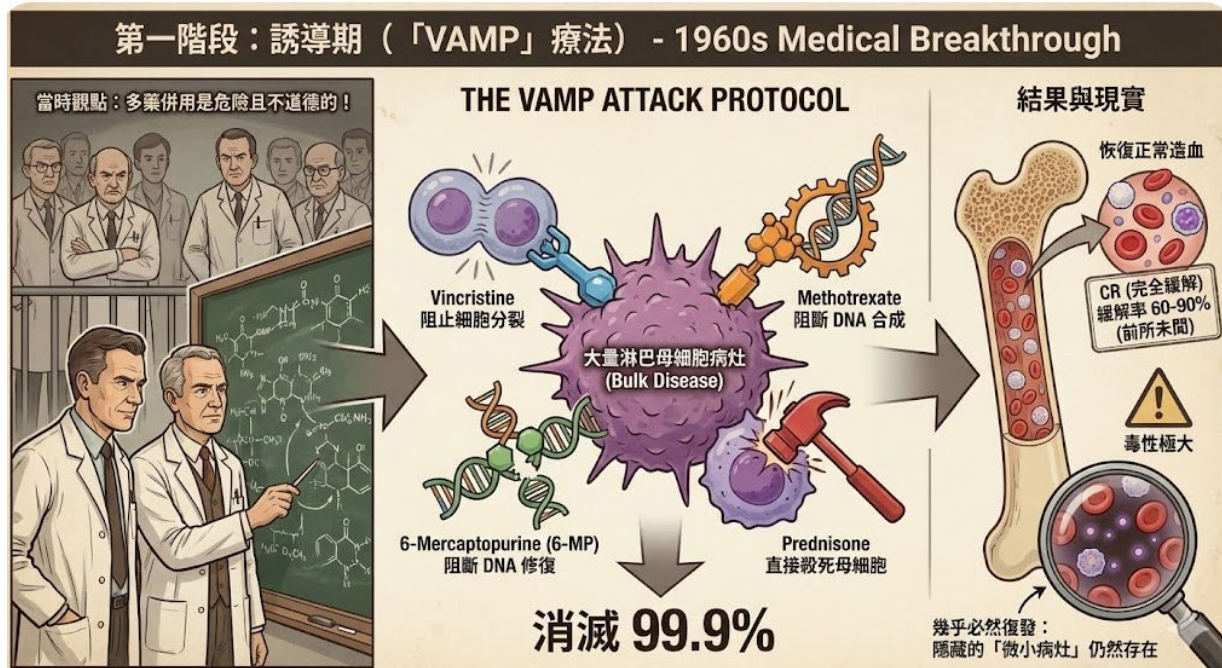
誘導、鞏固與維持——是治療急性淋巴性白血病 (ALL) 的「黃金標準」路線圖。它不是一夜之間被發現的；而是在 1960 年代，透過激進的風險承擔與數學理論的結合所設計出來的。

在 1960 年代之前，白血病是 100% 致命的。醫生只用一種藥，病人會好轉（緩解），但癌症總會復發（復發）並對該藥產生抗藥性。突破來自霍華·斯基珀 (Dr. Howard Skipper) 博士，他用小鼠實驗證明了「分數性細胞殺滅假說」（對數殺滅假說）。

- 理論：一次化療並不是殺死固定數量的細胞（例如 100 萬個）；而是殺死一個比例（例如 99.9% 或 3 個「對數」）。
- 問題：如果一個小孩有一兆個白血病細胞（ 10^{12} ），殺死了 99.9%，仍然剩下一十億個細胞（ 10^9 ）。肉眼看起來，病患像是「治癒」了（完全緩解），但那十億個隱藏的細胞會重新增生。
- 解方：在病患看起來健康後不能停止治療。必須持續用不同藥物反覆打擊那些「看不見」的癌細胞，將細胞數量逼近零。

發展史與方案設計

第一階段：誘導期（「VAMP」療法）



- 目標：消滅「大量」病灶（99.9%）以達成完全緩解（CR）。恢復正常造血。
- 在 1960 年代初，同時使用多種藥物被認為是危險且不道德的。
 - Frei 和 Freireich 忽視了這點，並設計了 VAMP 療程，這是第一個合併化療方案。
 - Vincristine (阻止細胞分裂)
 - Methotrexate - 阻斷 DNA 合成)
 - Mercaptopurine (6-MP 阻斷 DNA 修復)
 - Prednisone (類固醇直接殺死淋巴母細胞)
- 結果：毒性極大，但它產生了 60–90% 的緩解率（在當時前所未聞）。幾乎每個孩童復發，因為「隱藏的」微小病灶仍然存在。

第二期：鞏固期（強化治療）

- 目標：消滅在誘導期存活下來、對藥物具抗性的殘存細胞。
- 概念：Goldie-Coldman 假說認為癌細胞會自發突變。如果在誘導期仍使用相同藥物，倖存的細胞很可能對這些藥物產生抗性。

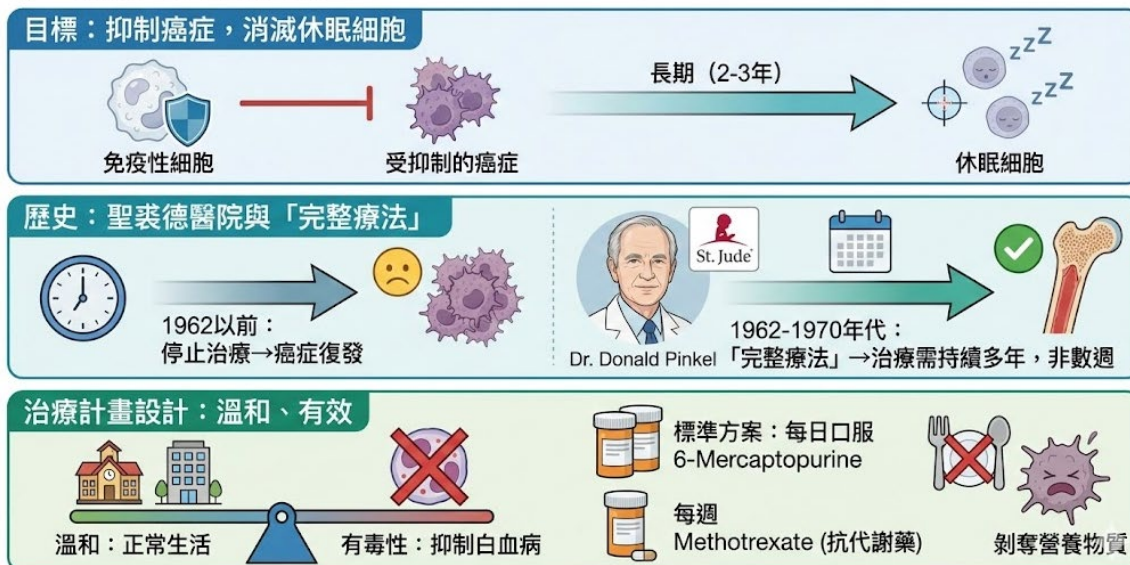
- 設計：

- 更換藥物或改用更高劑量。
- 範例方案：如果誘導期使用 Vincristine/Prednisone，鞏固期可能改用高劑量 **High-Dose Methotrexate or Cytarabine and Asparaginase**.
- 這個「強化」階段的設計目的是要捕捉那些學會在第一波治療中存活下來的細胞。

第三期：維持治療期

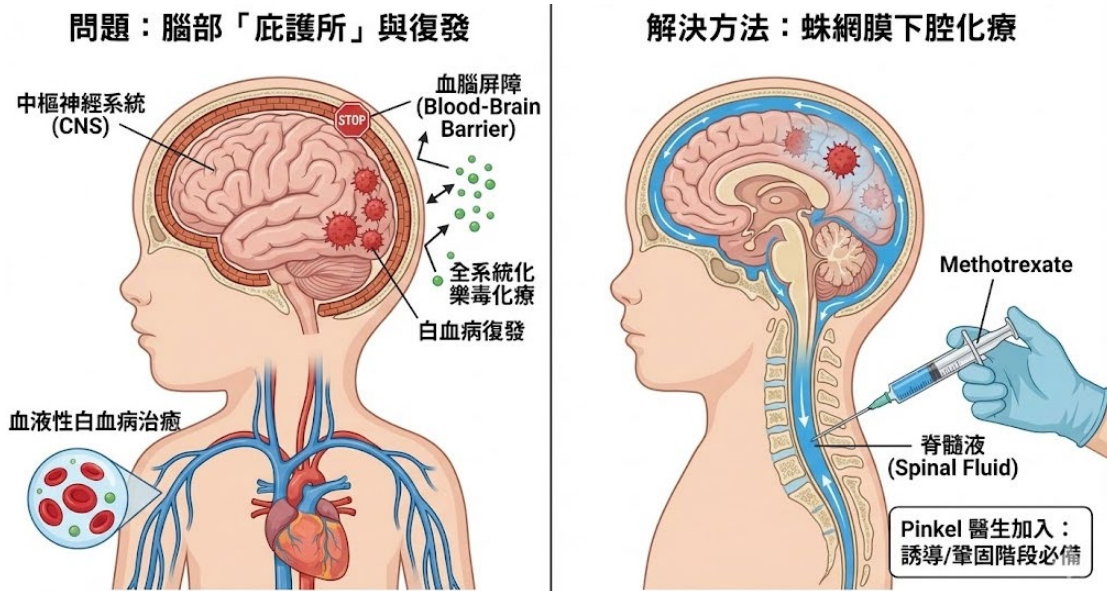
- 目標：保持免疫系統抑制癌症，並在長期（2-3 年）內消滅任何生長緩慢的「休眠」細胞。
- 歷史：
 - 研究人員注意到，如果在鞏固療程後停止治療，癌症最終會復發。
 - 聖裘德(St. Jude)醫院提出「(Total Therapy)完整療法」研究（1962–1970 年代）：由 Donald Pinkel 醫師意識到治療需要持續多年，而非數週。
- 治療計畫設計：
 - 此階段必須「溫和」到讓病人能過正常生活（上學/上班），但又要有足夠毒性以抑制白血病。
 - 標準方案：每日口服 **6-Mercaptopurine** 和每週 **Methotrexate**。這些屬於「抗代謝藥」用於剝奪癌細胞繁殖所需的營養物質。

第三階段：維持治療期 (Maintenance Phase)



「第四」隱藏階段：中樞神經系統預防

- 問題：在早期的成功案例中，孩子們的血液性白血病獲得治癒，但白血病會在腦部（中樞神經系統）復發。大腦是一個「庇護所」——血腦屏障阻止化療藥物進入。
- 解決方法：Pinkel 醫生加入了蛛網膜下腔化療（將 Methotrexate 直接注入脊髓液）。這成為誘導/鞏固階段的必備部分。



這種多階段方法將兒童急性淋巴性白血病（ALL）的存活率從 1960 年的低於 5% 提高到如今的超過 90%。

1980s - 1990s 期間，治療重點從「尋找新藥」轉向「優化現有藥物的用法」，特別是德國 BFM（柏林-法蘭克福-慕尼黑）團隊的貢獻。BFM 方案：證明在誘導緩解後，給予高強度的「再誘導」治療可以顯著提高治癒率。根據年齡、白血球數、基因型，將病人分為低危、中危、高危的風險分層 (Risk Stratification) 可以避免過度與治療不足。

2000s - 2010s 隨著分子生物學的進步，治療進入了基因與微觀層次。標靶治療：對於帶有費城染色體（Ph+ ALL）這種以前預後極差的亞型，引入了 TKI 抑制劑（如 Imatinib），將生存率從 <30% 提升至 >70%。MRD 監測 (微量殘存疾病) 技術，不再只看顯微鏡下有沒有癌細胞，而是用基因技術檢測百萬分之一的癌細胞殘留。

這時不再把 ALL 當成一種病，而是根據基因突變（如 BCR-ABL, ETV6-RUNX1）視為不同的病來治。疾病會進行動態調整：如果治療 2 週後 MRD 仍是陽性，代表該病人對標準化療反應不佳，必須立刻換更強的藥；反之則可減藥。這讓治療決策是基於「實時反應」而非死板的方案。

免疫治療的新紀元 (2010s - 現在)

對於化療無效或復發的病人，免疫治療提供了新的希望。雙特異性抗體 (BiTEs)：如 Blinatumomab，一端拉著 T 細胞，一端拉著癌細胞，強迫免疫系統殺敵。CAR-T 細胞治療則是改造病人的 T 細胞，使其能精準識別並消滅白血病細胞（CD19 靶點）。

目錄：

第一章、ALL 流行病學概論與臨床特徵.....	7
第二章、ALL 的診斷與病理分類 (Diagnosis).....	11
第三章、ALL 初始診療評估與風險分層策略	19
第四章、ALL 療法歷史演進與治療階段概述	26
第五章、費城染色體陽性 B-ALL 之治療 (Ph-Positive B-ALL).....	31
第六章、費城染色體陰性 B-ALL 的治療 (Ph-Negative)	43
第七章、T-ALL 的治療.....	57
第八章、支持性療法與特殊毒性管理.....	60
結語	62

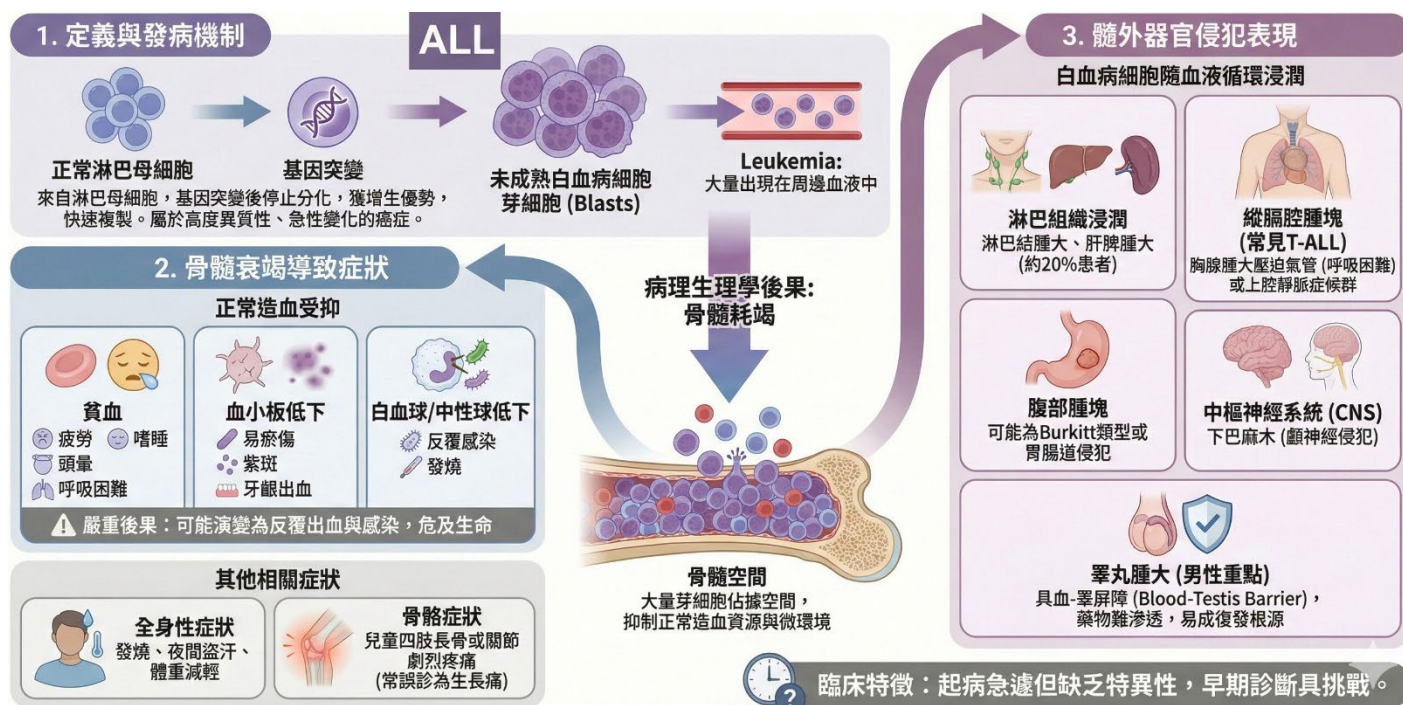
白血病相關機構縮寫名稱表：

- CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 美國癌症與白血病研究合作 B 組
- COG (Children's Oncology Group)：美國兒童腫瘤小組
- DFCI (Dana-Farber Cancer Institute)：Dana-Farber 癌症研究機構 (波士頓)
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)：美國東岸癌症研究合作組織
- EWALL (European Working Group on Adult ALL group)：歐洲成人 ALL 工作小組
- GRAALL (Group for Research on Adult ALL)：法國成人 ALL 研究小組
- GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL)：德國成人 ALL 研究小組
- GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)：義大利成人血液病小組
- MDACC (MD Anderson Cancer Center)：德克薩斯大學安德森癌症中心
- MRC UKALL (Medical Research Council United Kingdom ALL)：英國醫學研究委員會 ALL 系列試驗
- MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)：紀念斯隆-凱特琳癌症中心(紐約)
- PETHEMA (Programa Español de Tratamiento de la Leucemia Aguda)：西班牙急性白血病治療研究小組
- SWOG (Southwest Oncology Group) 美國西南腫瘤小組

第一章、ALL 流行病學概論與臨床特徵

1.1 急性淋巴性白血病 (ALL) 定義

- ALL 起源於骨髓中未成熟的淋巴細胞，稱為淋巴母細胞 (lymphoblasts) 或芽細胞 (blasts)。這些未成熟的細胞在獲得特定的基因突變後，停止分化，同時獲得了增生優勢。這些淋巴母細胞大量出現在周邊血液中，形成急性白血病。(1)(2)
- ALL 的快速複製將導致骨髓耗竭。大量芽細胞佔據了骨髓空間，並抑制了正常造血細胞的生長空間與微環境資源，進而導致貧血、血小板低下與白血球低下。更嚴重可能演變為反覆出血與感染，將有危及生命可能，成為 ALL 致命之關鍵。
- ALL 為高度異質性的血液惡性腫瘤，其病理特徵在於骨髓、周邊血液及淋巴結、脾臟、肝臟、中樞神經系統等髓外器官中，未成熟淋巴母細胞的異常增生與積聚。



1.2 ALL 常見的臨床表現

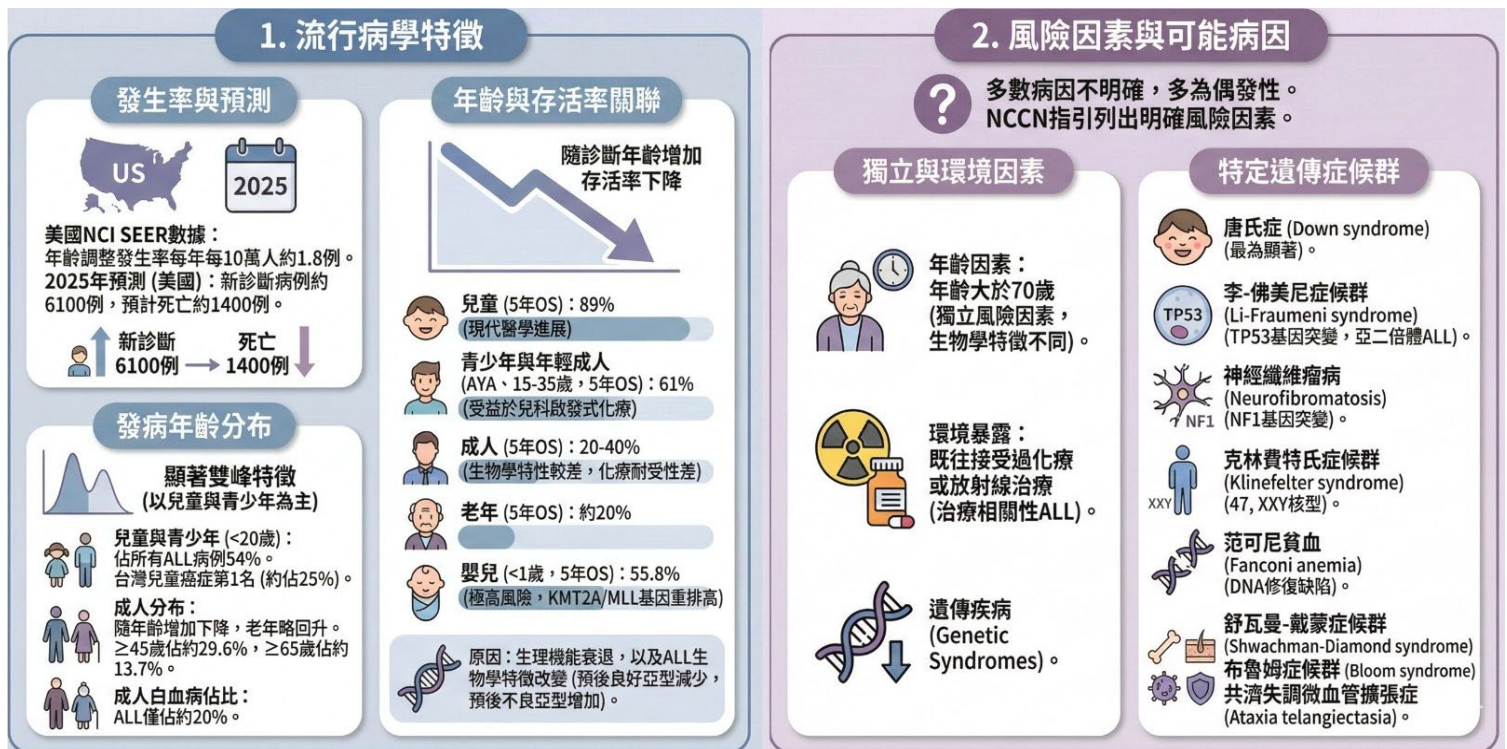
ALL 的臨床症狀通常起病急遽但缺乏特異性，這給早期診斷帶來挑戰。(1)(2)

- 骨髓衰竭症狀：**貧血導致的疲勞、嗜睡、頭暈、呼吸困難；血小板減少導致的易瘀傷、紫斑、牙齦出血；中性球減少導致的反覆感染及發燒。
- 骨骼症狀：**在兒童中，四肢長骨或關節的劇烈疼痛可能是唯一的首發症狀，常被誤診為生長痛或關節炎。

- 全身性症狀 (類似 B symptoms)：發燒、夜間盜汗、體重減輕。
- 髓外侵犯表現：ALL 細胞容易隨血液循環浸潤至各器官，導致以下症狀。
 - 淋巴組織浸潤症狀：約 20% ALL 患者可見淋巴結腫大、脾腫大或肝腫大。
 - 縱膈腔腫塊：常見於 T 細胞 ALL (T-ALL)，由於 T 細胞在胸腺發育，癌變的 T 細胞常導致胸腺腫大，壓迫氣管引起呼吸困難或上腔靜脈症候群 (SVC syndrome)。
 - 腹部腫塊：可能為 Burkitt 類型或 B-ALL 胃腸道侵犯。
 - 下巴麻木：表示顱神經侵犯之可能。
 - 睪丸腫大：男性患者需檢查的重點。睪丸具有 Blood-Testis Barrier，使得多數化療藥物難以滲透睪丸組織。ALL 細胞可能躲藏在此處，成為日後復發的根源。

1.3 ALL 流行病學特徵

根據美國國家癌症研究所 (NCI) 監測、流行病學和 SEER 數據庫的統計，ALL 在美國的年齡調整發生率約為每年每 10 萬人 1.8 例。針對 2025 年的流行病學預測顯示，美國將有約 6100 例新診斷病例，並預計造成約 1400 例死亡。(1)(3)



1.3.1 ALL 的發病年齡分布

ALL 的發病年齡分布呈現顯著的雙峰特徵，但以兒童與青少年為主。這使其成為兒童最常見的惡性腫瘤之一。根據台灣國健署癌症統計：(4)

- **兒童與青少年 (<20 歲)**：此年齡層佔所有 ALL 病例的 54%。在**台灣所有的兒童癌症中，ALL 約佔 25%，為兒童癌症第 1 名**。而急性骨髓性白血病 (AML) 則在成人中佔多數。兒童 ALL 的年齡標準化率為 30.3/每百萬兒童。
- **成人分布**：隨著年齡增長，ALL 的發病率逐漸下降，但在老年人群中又略有回升。約 29.6% 的患者診斷年齡 ≥ 45 歲，而 ≥ 65 歲的老年患者僅佔約 13.7%。
- **ALL 在成人白血病佔比**：在成人所有類型的白血病中，ALL 僅佔約 20%。

1.3.2 ALL 患者年齡與存活率關聯

- 隨著診斷年齡的增加，ALL 患者的整體存活率呈現顯著下降的趨勢。除了是患者生理機能衰退外，更主要歸因於 ALL 生物學特徵的改變——隨著年齡增長，預後良好的遺傳亞型 (如 ETV6::RUNX1) 減少，而預後不良的亞型 (如 BCR::ABL1、複雜核型) 更為常見。

根據 SEER 數據庫的長期追蹤分析：(台灣的存活率數據與此數據相近)

- **兒童患者**：5 年 OS 已達 89%，這代表了現代醫學的重大進展。
- **青少年與年輕成人 (AYA, Adolescent and Young Adult)**：定義為 15-35 歲青少年與青年。部分患者能受益於**兒科啟發式的化療**，能較經典成人療法有更好的預後，AYA 族群的 5 年 OS 為 61%，雖然較過去有顯著提升，但仍落後於兒童。
- **成人患者**：整體存活率仍然偏低，5 年 OS 約在 20~40%之間，這反映了成人 ALL 較差的生物學特性及對高強度化療的耐受性較差。
- **老年患者**：存活率尤差，5 年 OS 約為 20%。
- **嬰兒 (<1 歲)**：為特殊的極高風險群體。主要特徵為 *KMT2A* (MLL) 基因重排的高發生率。嬰兒的存活率在過去 30 年間未見顯著改善，5 年 OS 僅為 55.8%。

1.4 風險因素與可能病因 (Risk Factors & Etiology)

雖然大多數 ALL 患者的病因尚不明確，且多為偶發性，但 NCCN 指引明確指出了一系列已證實的風險因素，這些因素對於臨床問診與家族遺傳諮詢具有重要意義：

- **年齡因素**：年齡大於 70 歲被視為一個獨立的風險因素，且此年齡段患者的生物學特徵與年輕患者顯著不同。
- **環境暴露**：既往接受過化療或放射線治療 (治療相關性 ALL) 是明確的風險因素。
- **遺傳疾病**：特定遺傳症候群與 ALL 的發病風險相關，其中以**唐氏症 (Down syndrome)** 最為顯著。雖然較為罕見，但下列遺傳條件亦被歸類為 ALL 的風險因子：
 - **李-佛美尼症候群 (Li-Fraumeni syndrome)**：與 *TP53* 基因的生殖系突變有關，常導致

亞二倍體 ALL。

- 神經纖維瘤病 (Neurofibromatosis)：與 *NF1* 基因突變有關。
- 克林費特氏症候群 (Klinefelter syndrome)：47, XXY 核型。
- 范可尼貧血 (Fanconi anemia)：涉及 DNA 修復缺陷。
- 舒瓦曼-戴蒙症候群 (Shwachman-Diamond syndrome)。
- 布魯姆症候群 (Bloom syndrome)。
- 共濟失調微血管擴張症 (Ataxia telangiectasia)。

1.5 青少年與年輕成人 (AYA) 的獨特性

AYA (Adolescent & Young Adult) 定義為 15 至 35 歲之青少年與年輕成人。這類 ALL 患者處於兒科與成人醫療體系的交界處，其療法的選擇取決於當地的轉診模式與機構慣例，他們可能被轉介至兒科腫瘤科接受兒科療法，或在成人血液科接受成人療法。⁽¹⁾

生物學特徵上，AYA 患者展現出與兒童及老年人均不同的獨特圖譜：

- 有利預後因子減少：如 *ETV6::RUNX1* 融合基因及超二倍體 (hyperdiploidy) 在 AYA 中的發生率顯著低於兒童。
- 高風險亞型增加：如 *BCR::ABL1* (費城染色體陽性, Ph (+) ALL) 及費城染色體樣 ALL (Ph-like ALL) 的發生率在 AYA 中顯著上升。

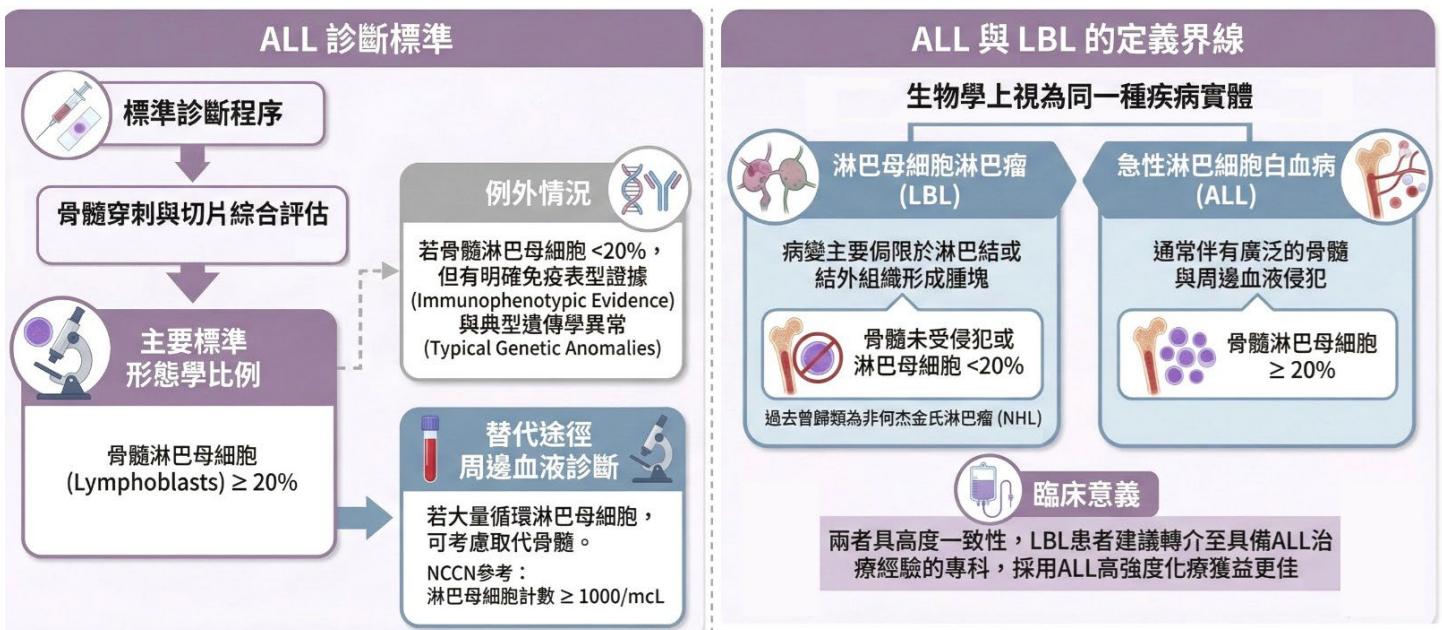
臨床證據顯示，AYA 患者若能接受兒科啟發式療法 (pediatric-inspired regimens)，其預後往往優於接受經典成人療法者。因為兒科療法通常包含更高劑量的非骨髓抑制性藥物 (如皮質類固醇、Vincristine、L-asparaginase) 以及更嚴格的中樞神經系統預防治療。

第二章、ALL 的診斷與病理分類 (Diagnosis)

2.1 ALL 診斷標準

ALL 的標準診斷程序必須基於骨髓穿刺 (Aspirate) 與切片 (Biopsy) 的綜合評估。(5)

- **形態學比例標準**：根據 WHO 標準，確診 ALL 通常須符合：骨髓中的淋巴母細胞 (lymphoblasts) 的比例 $\geq 20\%$ 。
- **例外情況**：若骨髓淋巴母細胞 $<20\%$ ，但存在明確的免疫表型證據證實為克隆性淋巴母細胞群體，且伴有典型的遺傳學異常，在適當的臨床背景下仍可診斷為 ALL。
- **周邊血液診斷**：若患者周邊血液中存在大量的循環淋巴母細胞，可考慮以周邊血液取代骨髓進行診斷。NCCN 指引：以周邊血液淋巴母細胞計數 $\geq 1000/\text{mcL}$ 作參考指標。



2.2 ALL 與淋巴母細胞淋巴瘤 (LBL) 的定義界線

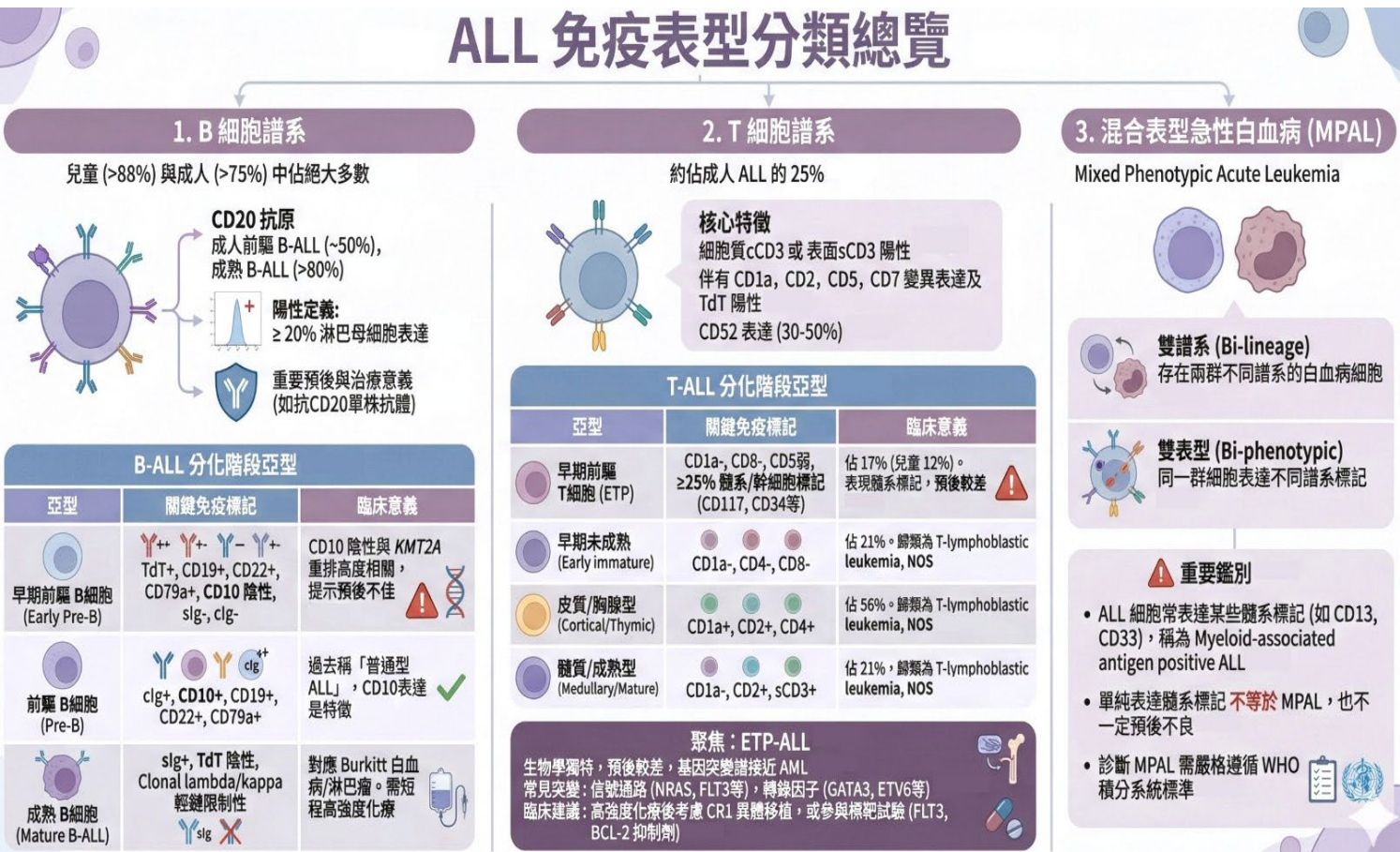
根據 WHO 分類系統，ALL 與淋巴母細胞淋巴瘤 (Lymphoblastic Lymphoma, LBL) 在生物學上被視為同一種疾病實體，其區別僅在於疾病的主要表現部位與侵犯範疇：(5)

- **淋巴母細胞淋巴瘤 (LBL)**：定義為病變主要侷限於淋巴結或結外組織形成腫塊病灶，且血液或骨髓未受侵犯或僅有極微量的侵犯 (通常定義為骨髓中淋巴母細胞 $<20\%$)。LBL 過去曾被歸類為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。
- **急性淋巴細胞白血病 (ALL)**：定義為骨髓中淋巴母細胞 $\geq 20\%$ ，通常伴有廣泛的骨髓與周邊血液侵犯。

臨床意義：儘管命名不同，但鑑於兩者在形態學、免疫表型及分子遺傳學特徵上的高度一致性，LBL 患者通常能從 ALL 的高強度多藥化療中獲益，其療效優於傳統的淋巴瘤療法 (如 CHOP)。因此指引建議 LBL 患者應轉介至具備 ALL 治療經驗的專科醫療中心。

2.3 免疫表型 (Immunophenotyping) 分類

免疫表型分析是 ALL 診斷的第一步，它將 ALL 區分為 B 細胞譜系、T 細胞譜系及混合表型三大類。這不僅決定了診斷，更直接導向治療的選擇 (如抗 CD20 單株抗體的使用)。(1)(2)



2.3.1 B 細胞譜系 (B-cell Lineage)

- 在兒童 ALL 中，B 細胞譜系佔絕大多數 (約 88%)；在成人中亦佔主導地位 (約 75%)。
- CD20 抗原**在約 50%的成人前驅 B-ALL 中表達，而在成熟 B-ALL 中表達率更高 (>80%)。臨床上通常定義 $\geq 20\%$ 的淋巴母細胞表達 CD20 為陽性。CD20 的表達具有重要的預後與治療意義，是使用抗 CD20 單株抗體 (如 Rituximab) 的依據。

表 2.3.1 B-ALL 分化階段亞型

分化階段亞型	關鍵免疫標記特徵	臨床意義
--------	----------	------

早期前驅 B 細胞 (Early Pre-B)	TdT+, CD19+, CD22+, CD79a+ CD10 陰性 , slg-, clg-	CD10 陰性與 <i>KMT2A</i> 重排高度相關，提示 預後不佳 。
前驅 B 細胞 (Pre-B)	clg+ (細胞質免疫球蛋白) CD10+ , CD19+, CD22+, CD79a+	過去稱為「普通型 ALL」，CD10 表達是其特徵。
成熟 B 細胞 (Mature B-ALL)	slg+ (表面免疫球蛋白), TdT 陰性 Clonal lambda/kappa 輕鏈 限制性	對應 Burkitt 白血病/淋巴瘤。治療需短程高強度化療，不需長期維持治療。

2.3.2 T 細胞譜系 (T-cell Lineage)

T-ALL 約佔成人 ALL 的 25%。免疫表型特徵為細胞質 CD3 (cCD3)或表面 CD3 (sCD3)陽性，並伴有 CD1a, CD2, CD5, CD7 的變異表達及 TdT 陽性。CD52 在 30-50%的 T-ALL 中表達。

表 2.3.1 T-ALL 分化階段亞型

分化階段亞型	關鍵免疫標記特徵	臨床意義
早期前驅 T 細胞 (Early T-cell precursor, ETP)	CD1a 與 CD8 陰性、CD5 弱表達、且至少一種髓系或幹細胞標記 (CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65) 且比例 $\geq 25\%$	佔 2% (兒童 ALL 的 12%)。表現部分髓系或幹細胞標記，預後較差。
早期未成熟 T 細胞 (Early immature)	CD1a、CD4 與 CD8 陰性	佔 21%
皮質/胸腺型 T 細胞 (Cortical/ Thymic)	CD1a、CD2 與 CD4 陽性	佔 56%
髓質/成熟型 T 細胞 (Medullary/ Mature)	CD1a 陰性，CD2、sCD3 陽性	佔 21%

早期前驅 T 細胞 (Early T-cell precursor, ETP-ALL)：

- ETP-ALL 是一個生物學上獨特且臨床預後較差的亞型。其基因突變譜更接近急性骨髓性白血病 (AML)，而非典型 ALL。常見突變包括：⁽¹⁾
 - 信號通路活化：*NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *IL7R*, *JAK1*, *JAK3*, *SH2B3*, *BRAF*。

- 轉錄因子失效：*GATA3, ETV6, RUNX1, IKZF1, EP300*。
- 臨床建議：由於傳統化療預後不佳，NCCN 指引建議這類患者需要考慮高強度化療後在第一次緩解期 (CR1) 進行異體幹細胞移植，或參與針對髓系信號通路 (如 FLT3 抑制劑、BCL-2 抑制劑) 的標靶治療臨床試驗。

早期未成熟 T 細胞、皮質/胸腺型 T 細胞、髓質/成熟型 T 細胞

- 目前這三種非 ETP-ALL 的 T-ALL，在 2022 年 WHO 的分類中都屬於同一類: T-lymphoblastic leukemia, NOS。三者之預後與治療均無差異。

2.3.3 混合表型急性白血病 (MPAL)

- Mixed phenotypic acute leukemia (MPAL) 包含雙譜系 (bi-lineage，存在兩群不同譜系的白血病細胞) 和雙表型 (bi-phenotypic，同一群細胞表達不同譜系標記) 白血病。
- 重要鑑別：ALL 細胞常會表達某些髓系標記 (如 CD13, CD33)，這被稱為 Myeloid-associated antigen positive ALL。單純表達這些髓系標記並不同於 MPAL，也不一定與不良預後相關。診斷 MPAL 需嚴格遵循 WHO 的積分系統標準。

2.4 遺傳學與分子亞型 (WHO/ICC 分類)

細胞遺傳學分類仍是兒童和成人 ALL 中最重要的預後因素。80% 的 B-ALL 和 70% 的 T-ALL 中可檢測到染色體異常。染色體數目異常、造血發育與分化相關的轉錄因子之結構異常均為常見現象。這些遺傳異常定義了疾病的生物學特徵，並對治療結果產生影響。⁽¹⁾

為了精確識別上述亞型，NCCN 指引強烈建議採用多種技術組合進行綜合評估：

- 染色體核型分析 (Karyotyping)：將染色體用 Giemsa 染色後進行的常規 G 顯帶分析，用於檢測染色體數目異常 (如超/亞二倍體) 及大型結構變異。
- 染色體微陣列 (CMA)：在染色體核型分析失敗/結果不明確時，可作為重要的補充工具。
- 基因螢光原位雜交 (FISH)：使用針對特定基因重排 (如 *BCR::ABL1*, *ETV6::RUNX1*, *KMT2A*) 的探針。特別注意 *t(12;21) (ETV6::RUNX1)* 在染色體分析中通常是隱匿的 (cryptic)，必須依賴 FISH 或 PCR 才能識別。
- DNA 逆轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR)：必須以檢測用 *BCR::ABL1* 融合轉錄本為準，並需明確區分轉錄本大小 (p190 vs p210)，這對於後續 MRD 監測至關重要。
- 次世代定序 (NGS)：用於全面檢測 Ph-like ALL 相關的基因融合及其他隱匿性突變。

2.4.1 B-ALL 的遺傳亞型種類總覽 ⁽¹⁾⁽⁶⁾



隨著對白血病分子機制理解的深入，WHO 與國際共識分類 (ICC) 對 ALL 的分類強調了遺傳學異常在定義疾病分類的主導地位。具有復發性染色體異常的 B-ALL 亞型，將直接決定預後與治療策略：(表 2.4 詳列各亞型預後) (2.4.2~2.4.6 則列特殊亞型詳細介紹)

- t(9;22)(q34;q11.2) : *BCR::ABL1* (費城染色體陽性 ALL, Ph (+) ALL)。
- t(v;11q23.3) : *KMT2A* 重排 (舊稱 *MLL* 重排)。
- t(12;21)(p13.2;q22.1) : *ETV6::RUNX1*。
- t(1;19)(q23;p13.3) : *TCF3::PBX1*。
- t(5;14)(q31.1;q32.3) : *IL3::IGH*。
- 超二倍體 (Hyperdiploidy) : 51-65 條染色體。
- 亞二倍體 (Hypodiploidy) : <44 條染色體。

2016 年與 2022 年 WHO 分類的新增之亞型：

- B-ALL 伴有 *BCR::ABL1*-like 特徵 (Ph-like ALL) : 缺乏 Ph 染色體但基因表達譜與 Ph (+) ALL 相似，且常伴有激酶活性異常。
- B-ALL 伴有 21 號染色體內擴增 (iAMP21) : 一個預後不良的獨特亞型。
- B-ALL 伴有 *TCF3::HLF* 融合。

- B-ALL 伴有 *ETV6::RUNX1*-like 特徵。
- 其他定義的遺傳異常：包括涉及 *DUX4*、*MEF2D* 或 *ZNF384* 重排的 B-ALL，伴有 *IG::MYC* 融合的 B-ALL，以及伴有 *PAX5alt* 或 *PAX5* p.P80R 突變的 B-ALL。這些新分類有助於識別那些標準治療反應不佳的患者。

表 2.4 關鍵遺傳學與分子異常亞型：成人與兒童占比與預後對照表

染色體/分子異常	涉及基因	成人 ALL 占比	兒童 ALL 占比	預後意涵與備註
B-ALL 常見染色體/分子異常				
超二倍體 (>50 條染色體)	-	7%	25%	良好。對化療敏感度高
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6::RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	2%	22%	良好。兒童最常見的亞型之一
t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3::PBX1</i> (<i>E2A::PBX1</i>)	3%	6%	傳統認為不良，但近期證據已指出其預後可能良好
Ph (+), t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR::ABL1</i> (Ph (+))	25%	3%	歷史上極差。但在 TKI 時代，若無 IKZF1 plus 且無 CML 病史，已改列為標準風險
Ph-like ALL	激酶活化 (CRLF2, JAK 等)	10-30%	15%	預後差。基因表達譜似 Ph (+) 但無 <i>BCR::ABL1</i>
t(v;11q23)	<i>KMT2A</i> 重排	10%	8%	預後差。特別是 t(4;11)，常見於嬰兒及成人，對常規化療反應差
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	<i>c-MYC</i> 重排	4%	2%	與成熟 B-ALL (Burkitt) 相關需特定短程高強度療法
iAMP21	<i>RUNX1</i> 擴增	極罕見	2%	預後差。需強化治療以降低復發風險。
複雜核型 (≥ 5 異常)	-	隨年齡增加	少見	預後差

亞二倍體 (<44 條染色體)	-	2%	1%	預後極差。與 <i>TP53</i> 突變高度相關
T-ALL 常見染色體/分子異常				
(1;14)(p32;q11)	TAL-1a	12%	7%	T-ALL 相較於 B-ALL 普遍預後較差。然而個別染色體異常子型之預後差異尚須更多研究數據支持。(7)
t(10;14)(q24;q11)	HOX11 (TLX1)a	8%	1%	
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2a	1%	3%	

2.4.2 費城染色體陽性 (Ph (+) ALL)

- 流行病學：Ph (+) ALL 為成人 ALL 中最常見的亞型，且發生率隨年齡增長而上升 (15-39 歲約 10%，40-49 歲約 25%，>50 歲可達 20-40%)。
- 預後轉變為標準風險：TKI 問世前，Ph (+) ALL 預後極差。隨著 Imatinib 及第二、三代 TKI (Dasatinib, Ponatinib) 的引入，其預後已顯著改善。NCCN 指引建議，對於不伴有 *IKZF1* plus 且無 CML 前驅病史的 Ph (+) ALL，應視為標準風險疾病。

2.4.3 類費城染色體 ALL (Ph-like ALL / BCR::ABL1-like ALL)

- 定義：缺乏 t(9;22) 易位，但在基因表達譜上與 Ph (+) ALL 高度相似的 B-ALL。
- 分子機制：特徵是激酶信號通路的異常激活。常見的基因變異涉及 *CRLF2* (約 50%)、*JAK2*、*EPOR*、*ABL1*、*ABL2*、*PDGFRB* 等。
- 預後不佳：Ph-like ALL 成人患者的 5 年 EFS 顯著低於非 Ph-like 患者 (22.5% vs 49.3%)。此亞型常與 *IKZF1* 缺失共存，進一步惡化預後。
- 治療潛力：由於激酶活化是其驅動機制，這類患者有潛力從標靶藥物 (如 ABL 類 TKI 用於 *ABL*-class 融合，JAK inhibitor 如 Ruxolitinib 用於 *JAK*-STAT 變異) 中獲益。NCCN 建議對所有 B-ALL 進行相關篩檢。

2.4.4 第 21 號染色體內擴增 (iAMP21)

- 基因學特徵：定義為 21 號染色體長臂部分區域的擴增 (通常 ≥ 3 個額外拷貝)，這是一種獨特的細胞遺傳學異常，通常透過 *RUNX1* 探針的 FISH 檢測發現。
- 臨床特徵：常見於年齡較大的兒童 (中位年齡 9 歲)，且常伴有較低的血小板與白血球。
- 預後與治療：在標準治療下預後較差，復發風險高。然而，研究顯示若給予更強化的化療療法，其預後可獲得改善。因此，iAMP21 被視為高風險標記，需調整治療強度。

2.4.5 *IKZF1* 缺失與 *IKZF1* plus

- **Ikaros 基因 (*IKZF1*)**：IKZF 系列轉錄因子對淋巴細胞分化、增生與存活至關重要。*IKZF1* 缺失是 B-ALL 強力且獨立的不良預後因子。
- **發生率**：在 Ph (+) ALL 中發生率極高 (>75% 兒童, ~65% 成人)；在 Ph-negative B-ALL 中約佔 15-30%。
- ***IKZF1* plus**：指 *IKZF1* 缺失同時伴有 *CDKN2A*、*CDKN2B*、*PAX5* 或 *PAR1* 的缺失 (且無 *ERG* 缺失)，屬於更高風險的亞型。在兒童 B-ALL 中這類患者預後極差，復發率高。
- **例外**：若 *IKZF1* 變異與 *DUX4* 重排同時存在，則其不良預後效應可能會被抵銷，不一定代表預後不良。

2.4.6 亞二倍體 (Hypodiploidy)

- **分類**：
 - 亞二倍體 (Hypodiploidy)：39~43 條染色體。
 - 低亞二倍體 (Low hypodiploidy)：30-39 條染色體。
 - 近三倍體 (Near triploidy)：60-78 條染色體。
- **預後不佳**：亞二倍體 ALL 預後極差。近三倍體通常被認為是亞二倍體克隆發生倍增的結果 (隱藏性亞二倍體)，因此預後同樣極差，需與預後良好的超二倍體嚴格區分。
- **TP53 關聯**：亞二倍體 ALL 與 *TP53* 基因突變有極高的關聯性 (高達 90% 以上)，這類患者應考慮進行生殖系 (germline) 檢測以排除 Li-Fraumeni 症候群。

2.4.7 T-ALL 遺傳亞型種類

- **分類困境**。與 B-ALL 相比，T-ALL 的發生頻率較低。且至近期為止，針對該族群的遺傳亞型研究仍相對不足，特別是大型病患數據集的基因組探究及與預後的關聯性。⁽¹⁾
- **現行分類**。目前 T-ALL 僅依照免疫表型，區分為 ETP-ALL 與非 ETP 的一般型 T-ALL。

第三章、ALL 初始診療評估與風險分層策略

NCCN 指引建議採取一套全面且系統性的檢查流程，以確保準確的分期、風險評估及治療前基準建立。(1)

ALL 初始診療評估總覽

1. 實驗室檢查



血液學

全血細胞計數 (CBC)
含白血球分類 (Differential)



生化與代謝

肝功能 (LFTs)、腎功能，
電解質、鈣、磷、磷



TLS 評估

檢測 LDH (反映腫瘤負荷)，
尿酸 (提示細胞崩解)



凝血功能 (Coagulation/DIC 篩檢)

D-Dimer, Fibrinogen, PT, PTT



感染篩檢 (Infection Screen)

B 型肝炎, C 型肝炎, HIV (免疫管理關鍵)



生殖相關 (Reproductive)

育齡婦女驗孕；男性睪丸檢查
(疑慮時超音波，留意髓外復發)

2. 影像學與器官功能



影像檢查

(Imaging Studies)
建議 CT 掃描
(頸/胸/腹/骨盆含顯影劑)

若懷疑髓外病變 (骨痛/腫塊)，
強烈建議 PET/CT



心臟功能評估

(Cardiac Function)
治療前必做心臟超音波
或 MUGA scan

建立 Anthracycline 類藥物治療前基線
(具心臟毒性)

3. 中樞神經系統 (CNS) 評估



頭部影像

CT 或 MRI (含顯影劑)

僅在出現神經系統症狀時進行
(排除腦膜白血病/腦出血)



腰椎穿刺

成人首次 LP 應與第一次鞘內注射
(IT) 同步

避免創傷性穿刺導致 CNS 污染影響分期

CSF 檢查結果分類

CNS-1: 無淋巴母細胞

CNS-2: WBC < 5/mcL 且存在淋巴母細胞

CNS-3: WBC ≥ 5/mcL 且存在淋巴母細胞

3.1 實驗室檢查

- **血液學：**全血細胞計數 (CBC) 含白血球分類 (Differential)。
- **生化與代謝：**肝功能 (LFTs)、腎功能、電解質、鈣、磷。
- **腫瘤溶解症候群 (TLS) 評估：**檢測 LDH 與尿酸 (Uric Acid)。LDH 升高反映腫瘤負荷高，尿酸升高則提示細胞崩解風險。
- **凝血功能：**瀰漫性血管內凝血 (DIC) 篩檢面板，包括 D-Dimer、纖維蛋白原 (Fibrinogen)、凝血酶原時間 (PT)、部分凝血活酶時間 (PTT)。
- **感染篩檢：**B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 檢測，這對於化療期間的免疫抑制管理及 B 肝再活化預防至關重要。
- **生殖相關：**育齡婦女必須進行驗孕。所有男性患者需進行睪丸理學檢查，若有疑慮則進行陰囊超音波，因為睪丸是 ALL 常見的髓外復發部位 (特別是 T-ALL)。

3.2 影像學與器官功能評估

- **影像檢查：**建議進行頸部、胸部、腹部及骨盆的 CT 掃描 (含靜脈顯影劑)。若臨床懷疑有其他髓外病變 (如骨痛、腫塊)，強烈建議進行 PET/CT 掃描以精確定位與追蹤。
- **心臟功能評估：**由於 ALL 療法中 Anthracycline 類藥物 (如 Doxorubicin, Daunorubicin) 是核心成分，且具心臟毒性，所有患者在治療前必須進行**心臟超音波 (Echocardiogram)** 或**核醫心臟多門掃描 (MUGA scan)** 以建立基線心臟功能 (LVEF)。這對於老年患者或既往有心臟病史者尤為關鍵。

3.3 中樞神經系統 (CNS) 評估

- **影像：**若患者在診斷時出現神經系統症狀 (如頭痛、腦神經麻痺、意識改變)，必須進行頭部 CT 或 MRI (含顯影劑) 以排除腦膜白血病、綠色瘤 (Chloroma) 或腦出血。
- **腰椎穿刺 (Lumbar Puncture, LP)：**
 - **CNS 診斷與治療：**在兒科療法中，LP 通常在診斷工作期間進行。NCCN 專家組建議，對於成人患者，首次 LP 應在**第一次預定的鞘內注射 (IT) 治療時同步進行**，除非患者有明顯 CNS 症狀需要立即評估。
 - **理由：**為了避免因診斷性 LP 操作不當造成創傷性穿刺 (traumatic tap)，導致周邊血液中的白血病細胞人為地進入 CSF，從而汙染 CNS 分期並影響預後。

根據 CSF 的檢查結果，治療反應分類如下：

- **CNS-1：**CSF 中無淋巴母細胞，不論白血球計數為何。
- **CNS-2：**CSF 中 WBC < 5/mcL，且存在淋巴母細胞。
- **CNS-3：**CSF 中 WBC ≥ 5/mcL，且存在淋巴母細胞。

3.4 預後因子評估 (Prognostic Factors)

3.4.1 傳統非遺傳預後因子

基於 MRC UKALL XII 等大型試驗的數據，傳統風險因子定義如下：⁽⁸⁾

- **年齡：**
 - **非成人：**嬰兒為極高風險族群；青少年為其次；兒童 (1~15 歲) 為最佳，其遺傳學特徵較佳，對於治療反應優良，預後最好。
 - **成人族群：**> 35 歲。
- **WBC 計數：**診斷時 B-ALL > 30 x 10⁹/L 或 T-ALL > 100 x 10⁹/L 為高風險。

- **綜合影響**：兼具高齡與高 WBC 的患者，其 5 年 OS 僅約 5%，顯示極差的預後。
- **誘導治療後是否達到 CR (完全緩解)**：誘導治療後達到 CR 的患者，在 2.5 年的追蹤下有 45% 存活率；而誘導治療後未達完全緩解之患者僅有 5% 存活率 ($p=0.001$)。

其他非遺傳風險因子：

- **不同療法對 AYA 患者影響**。AYA 患者若接受兒科導向的療法 (pediatric-inspired regimens)，其 EFS 顯著優於接受傳統成人療法者。
 - **實證研究**：一項比較 CCG (兒科) 與 CALGB (成人) 療法的研究顯示，16-20 歲患者接受兒科療法的 7 年 EFS 為 63%，而成人療法僅為 34% ($P < 0.001$)。⁽⁹⁾
 - **原因分析**：兒科療法的優勢在於更高累積劑量的非骨髓抑制性藥物 (如類固醇、Vincristine、L-asparaginase) 以及更早期且頻繁的 CNS 預防治療。

1. 傳統非遺傳預後因子		2. 遺傳學預後因子	
年齡  嬰兒 極高風險  兒童 (1-15歲) • 最佳 • 治療反應優良，預後最好  成人 (>35歲) 高風險	WBC計數  診斷時 • B-ALL $> 30 \times 10^9/L$ 或 T-ALL $> 100 \times 10^9/L$ 為高風險 誘導治療後CR  兼具高齡與高WBC • 5年OS僅約5% • 極差預後	 • 細胞遺傳學是ALL最重要的預後指標 極高風險  • t(4;11)/KMT2A重排 • t(8;14) • 複雜核型 (≥ 5 異常) • 亞二倍體/近三倍體 • 5年存活率約15-25%	 未達治療後高因率 • 僅5%存活率 標準/低風險  • 超二倍體 • del(9p)
WBC計數  診斷時 • B-ALL $> 30 \times 10^9/L$ 或 T-ALL $> 100 \times 10^9/L$ 為高風險 綜合影響  兼具高齡與高WBC • 5年OS僅約5% • 極差預後	其他非遺傳風險因子 不同療法對AYA影響  AYA患者接受兒科導向療法 • EFS顯著優於傳統成人療法 實證研究  • 16-20歲 7年EFS 兒科療法 63% vs 成人療法 34% 原因  • 兒科療法更高累積劑量非 骨髓抑制性藥物 • 更早期且頻繁CNS預防	Ph(+) ALL  • TKI時代前預後極差 • TKI合併化療及移植下 顯著改善 • 視為獨立類別 標準/低風險  • 超二倍體 • del(9p)	T-ALL突變  NOTCH1 和 FBXW7 突變 • 通常預示良好預後 • 5年OS可達75%  若同時存在 RAS 或 PTEN 突變 • 良好預後效應消失  高風險T-ALL定義 - NOTCH1/FBXW7野生型 或 RAS/PTEN突變

3.4.2 遺傳學預後因子

根據 ECOG E2993 試驗之結果，細胞遺傳學是 ALL 最重要的預後指標：⁽¹⁰⁾

- **極高風險**：t(4;11)/KMT2A 重排、t(8;14)、複雜核型 (≥ 5 個異常)、亞二倍體/近三倍體。此研究顯示這些亞型 5 年存活率僅約 15-25%；而所有人的 5 年存活率為 38%。
- **Ph (+) ALL**：在 TKI 時代之前預後極差，但在 TKI 合併化療及移植的策略下已有顯著改善，目前視為獨立類別管理。

- 標準/低風險：超二倍體、del(9p)
- NOTCH1 和 FBXW7 突變 (T-ALL)：通常預示良好預後 (5 年 OS 可達 75%)。然而若同時存在 RAS 或 PTEN 突變，則 NOTCH1/FBXW7 的良好預後效應將消失。因此，基因型組合 (NOTCH1/FBXW7 野生型 或 RAS/PTEN 突變) 被定義為高風險 T-ALL。⁽¹¹⁾

3.5 治療反應評估與監測標準

3.5.1 骨髓與周邊血液之反應標準

ALL 治療反應評估與監測標準總覽			
1. 骨髓與周邊血液反應	2. 中樞神經系統 疾病反應	3. 淋巴瘤髓外病灶反應	4. MRD (微量殘留病灶) 評估
 完全緩解 (Complete Remission, CR) 無周邊血液循環淋巴母細胞，無髓外病灶。 骨髓三系造血恢復，Blasts <5% 血液學數值：ANC >1.0×10 ⁹ /L， 血小板 >100×10 ⁹ /L，維持至少4週	 評估時機與預防 (Timing & Prophylaxis) 腰椎穿刺(LP)時機與療法一致。 首次LP應同步進行鞘內注射(IT)。 所有患者需CNS預防以防復發。	 評估手段 (Assessment Methods) 頸/胸/腹/骨盆CT (含顯影劑) 及 PET/CT。	 定義與意義 (Definition & Significance) 低於傳統檢測閾值的殘留細胞。具顯著預後意義，與復發風險強相關。
 CRi / CRh (未完全恢復) 符合CR標準，但血液學恢復不完全 CRi: ANC <1.0 或 血小板 <100。 CRh: ANC >0.5 且 血小板 >50。	CNS分類 (CNS Classification) CNS-1: 無淋巴母細胞。 CNS-2: WBC <5/mcL 且有淋巴母細胞。 CNS-3: WBC ≥5/mcL 且有淋巴母細胞。	 完全緩解 (CR) CT顯示腫大完全消退。 PET轉為陰性。	 檢體與方法 (Specimen & Methods) 首選：第一管小體積(≤3mL)骨髓穿刺液。 方法：流式細胞儀、NGS (確認流式陰性)、RT-qPCR (BCR::ABL1)。 注意免疫治療干擾。
 頑固性疾病 (Refractory Disease) 誘導治療結束時未達到CR。	 CNS緩解 (CNS Remission) 診斷時CNS-2/3治療後達到CNS-1。	 部分緩解 (PR) SPD減少 >50%。 PET至少一個原部位維持陽性。	 評估時機 (Assessment Timing) 1. 初始誘導治療結束時。 2. 鞏固治療結束時。 3. 依療法/風險增加監測頻率。
 疾病進展 (Progressive Disease, PD) 周邊/骨髓芽細胞增加 ≥25%，或出現新髓外病灶。	 CNS復發 (CNS Relapse) 發展為CNS-2/3，或出現臨床CNS症狀。	 疾病進展 (PD) / 無反應 (No Response) PD: SPD增加 >25%。 無反應: 未達PR或PD。	
 復發 (Relapse) 達CR後，血液、骨髓(>5%)或髓外部位再次出現芽細胞。		 復發 (Relapse) 達CR後，病灶再次出現。	

- 完全緩解 (Complete Remission, CR)：代表 ALL 細胞在血液檢體中監測不到，且曾被影響的造血功能已經恢復。而在臨床上的意義並不代表疾病已經「痊癒」，而是已穩定好 ALL 的早期病況，並開啟了後續「鞏固治療」與「維持治療」的大門，用以清除這些微量殘留病灶 (MRD) 並防止復發。詳細定義見下表 3.5。⁽¹²⁾⁽¹⁾
- 而 CRi 與 CRh 則代表符合 CR 的前兩項標準，但骨髓造血功能尚未完全恢復。
- 頑固性疾病 (Refractory disease)：ALL 治療反應定義中沒有 partial response，若誘導期結束後若皆不符合 CR/CRi/CRh 之定義，通常為較為惡性之 ALL，復發機率較高。故此類治療反應被歸類為頑固性疾病，建議進一步增強療法強度。

3.5.2. 中樞神經系統 (CNS) 疾病之反應

- **評估時機：**應在適當時機進行腰椎穿刺 (Lumbar puncture) 評估，其時機應與所選療法保持一致。兒科啟發式療法通常在診斷評估期間即包含腰椎穿刺。**NCCN 指引建議，首次腰椎穿刺時應同步給予鞘內注射 (IT) 治療。**
- **預防之必要性：**所有 ALL 患者均應接受 CNS 預防。雖然診斷時僅約 3%~7% 的患者出現 CNS 侵犯，但若不進行預防，超過 50% 的患者最終會發展為中樞神經復發。

根據 CSF 的檢查結果，治療反應分類與診斷相同如下：

- **CNS-1：**CSF 中無淋巴母細胞，不論白血球計數為何。
- **CNS-2：**CSF 中 WBC < 5/mcL，且存在淋巴母細胞。
- **CNS-3：**CSF 中 WBC ≥ 5/mcL，且存在淋巴母細胞。

3.5.3 淋巴瘤髓外病灶之反應

骨髓外病灶評估手段：應進行頸部/胸部/腹部/骨盆含顯影劑之 CT，以及 PET/CT 檢查。

表 3.5 治療反應評估標準 ⁽¹²⁾⁽¹⁾

骨髓與周邊血液之反應標準	
完全緩解 (Complete Remission, CR)	無周邊血液循環淋巴母細胞，且無髓外病灶 (包括：淋巴結腫大、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊、中樞神經系統受累或其他髓外侵犯) 骨髓評估顯示具備三系造血功能，Blasts 比例 <5%。 血液學數值：嗜中性球絕對計數 (ANC) >1.0 × 10 ⁹ /L 且血小板計數 >100 × 10 ⁹ /L。此外，必須維持至少 4 週無復發
完全緩解伴隨血液學恢復不完全 (CRi)	符合 CR 的所有標準，但 ANC 仍 <1.0 × 10 ⁹ /L 或血小板計數仍 <100 × 10 ⁹ /L
完全緩解伴隨部分血液學恢復 (CRh)	符合 CR 的所有標準，且周邊血球計數已部分恢復 (ANC >0.5 × 10 ⁹ /L 且血小板計數 >50 × 10 ⁹ /L)
頑固性疾病 (Refractory disease)	定義為在誘導治療結束時未達到 CR

疾病進展 (Progressive Disease, PD)	定義為周邊血循環芽細胞絕對數值或骨髓芽細胞比例增加至少 25%，或出現新的髓外病灶
復發 (Relapse)	達 CR 後於血液、骨髓 (>5%) 或任何髓外部位再次出現芽細胞
中樞神經系統 (CNS) 疾病之反應	
中樞神經系統疾病緩解	診斷時為 CNS-2 或 CNS-3 的患者，治療後達到 CNS-1 狀態 (腦脊髓液中無淋巴母細胞，不論白血球計數為何)
中樞神經系統復發	發展為 CNS-2 或 CNS-3 狀態，或出現臨床中樞神經白血病症狀 (如：面神經麻痺、腦/眼部受累、下丘腦症候群)，且無其他解釋原因
淋巴瘤髓外病灶之反應	
完全緩解 (CR)	CT 顯示淋巴瘤樣腫大完全消退。若患者先前 PET 掃描為陽性，則治療後任何大小的殘餘腫塊若在 PET 轉為陰性，亦視為 CR。
部分緩解 (PR)	淋巴瘤樣腫大的最大垂直直徑乘積總和 (SPD) 減少 >50%。對於治療前 PET 為陽性的患者，治療後 PET 必須在至少一個原先受累部位維持陽性
疾病進展 (PD)	SPD 增加 >25%
無反應 (No response)	未達上述 PR 或 PD 之標準。若先前 PET 為陽性，治療後之 PET 必須在至少一個原先受累部位維持陽性
復發 (Relapse)	達到 CR 後，縱膈腔淋巴瘤樣腫大再次出現。

3.5.4 MRD (Minimal Residual disease) 評估⁽¹⁾

MRD 定義與臨床意義定義：MRD 指的是體內殘留的白血病細胞數量低於傳統形態學方法或標準免疫分型技術的檢測閾值。

- **必要性與預後關聯：**在 ALL 的治療過程中，MRD 定量評估是追蹤中不可或缺的部分。針對兒童與成人 ALL 的研究證實，緩解期間 MRD 的存在與復發風險呈強正相關；此外，誘導治

療與鞏固治療後的 MRD 測量結果具有顯著的預後意義。

- **個體化考量：**MRD 陽性的預後意義可能取決於療法、ALL 亞型及風險分級。啟動異體造血幹細胞移植 (Allo-HCT) 的時機與 MRD 水準應參考所使用的特定療法。鑑於評估與監測的複雜性，建議諮詢具備專業知識的中心。
- **檢體採集規範：**MRD 評估的首選檢體為**第一管小體積 (最多 3 mL) 的骨髓穿刺液**。若當地無法提供敏感度達 10^{-4} 且經驗證的檢測技術，可考慮使用市售的檢測服務。
- **臨床執行注意事項：**若流式細胞儀檢測結果為**陰性**，應考慮使用經 FDA 核准的**次世代基因檢測 (NGS)** 來進一步確認陰性狀態。
- **免疫治療干擾：**若患者曾接受免疫治療 (如單株抗體、雙特異性抗體或 CAR-T 細胞) 或造血幹細胞移植，務必通知實驗室，因為這些治療會影響流式細胞儀的判讀
- **BCR::ABL1 的特殊性：**RT-qPCR 雖敏感但在某些情況下缺乏**特異性** (可能受多系受累影響)；流式細胞儀與 NGS 則可能具備更高的特異性。
- **MRD 評估時機：**
 - 初始誘導治療結束時。
 - 鞏固治療結束時。
 - **額外時間點：**應根據所使用的療法與風險特徵決定。對於分子學復發或持續低疾病負擔的患者，應增加連續監測的頻率。
 - **基線樣本：**某些技術 (如 PCR) 需要治療前的基線樣本，以界定 ALL 的特徵。

第四章、ALL 療法歷史演進與治療階段概述

4.1 ALL 治療的歷史演進

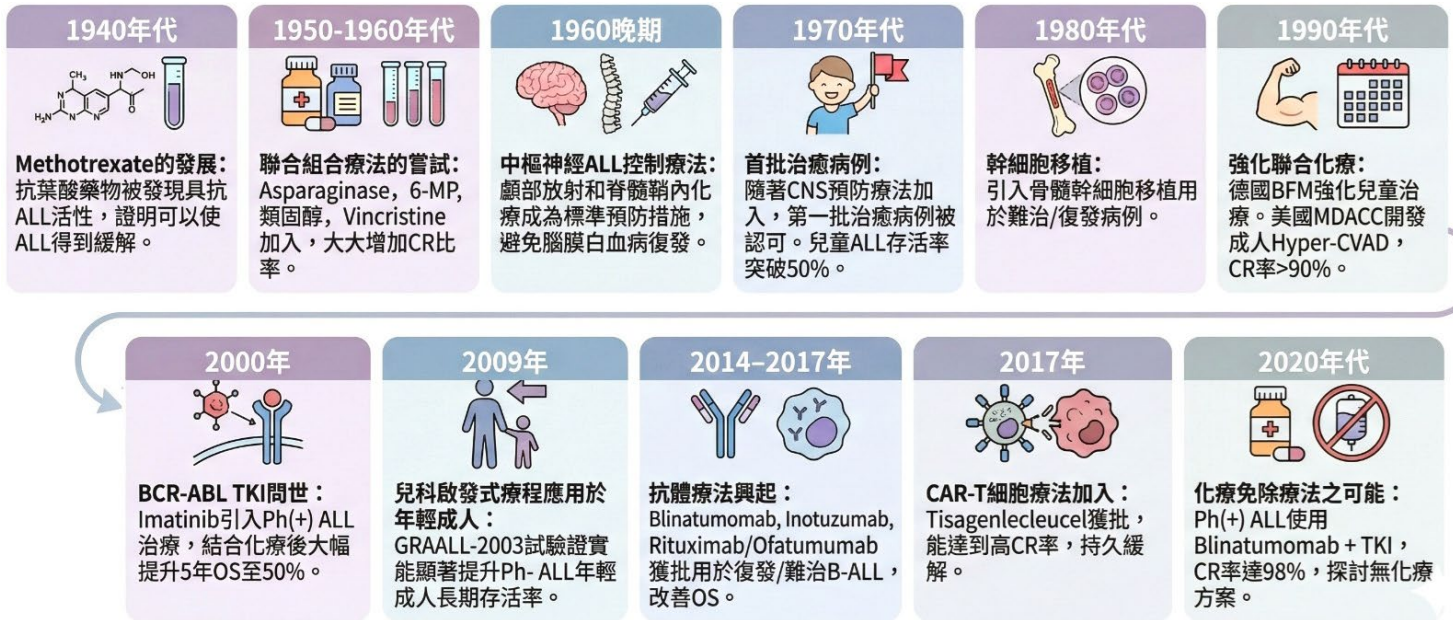


表 4.1 ALL 治療發展的關鍵里程碑

年代	里程碑	事件
1940 年代	Methotrexate 的發展	抗葉酸藥物 Methotrexate 被發現具有抗 ALL 之活性，證明可以使 ALL 得到緩解。(13)
1950-1960 年代	聯合組合療法的嘗試	科學家發現了天竺鼠血清中的 Asparaginase 能有效抑制 ALL 細胞活性。而嘌呤類似物 6-MP 的成功合成與類固醇，也加入抗 ALL 的療法中。後續 1960 年代日日春生物鹼 Vincristine 的加入，也大大增加了 CR 比率。
1960 晚期	中樞神經 ALL 控制療法	識別並治療隱藏性中樞神經系統 ALL，使用顱部放射和脊髓鞘內化療注射，成為標準預防措施，避免腦膜白血病復發。
1970 年代	首批治癒病例	隨著 CNS 預防療法加入，第一批治癒病例被認可。兒童 ALL 存活率突破 50%。
1980 年代	幹細胞移植	引入骨髓幹細胞移植用於難治/復發病例。
1990 年代	兒童 ALL 強化聯合化療	德國 BFM 的研究小組透過更高劑量與多種藥物交替，強化了兒童 ALL 誘導後的鞏固治療，並顯著改善了存活率，尤其

		是對於高風險患者。(1)
	成人多藥物交替療法	美國德州 MDACC 開發 Hyper-CVAD 療法作為成人 ALL 一線治療，CR 率達 90%以上，5 年 OS 約 40%。(14)
2000 年	BCR-ABL TKI 問世	Imatinib 引入 Ph (+) ALL 治療，結合化療後能將 Ph (+) ALL 患者 5 年 OS 從 < 10%大幅提升到 50%。(1)
2009 年	兒科啟發式療程應用於年輕成人	GRAALL-2003 兒科啟發式療程：將兒童 ALL 療法應用於年輕成人，增加累積劑量但遵循劑量限制強度。結果證實在 Ph- ALL 成人患者能顯著提升長期存活率 (與 LALA-94 試驗歷史數據相比: 42 個月 OS: 66% vs. 44%, $p < 0.001$)。(15)
2014–2017 年	抗體療法興起	Blinatumomab (anti-CD19 BiTE) 和 Inotuzumab ozogamicin (anti-CD22 ADC) 被 FDA 批准用於復發/難治 B-ALL，能改善 OS。Rituximab/ofatumumab 加入 CD20+ALL 患者之療程中，4 年 OS 達 66~70%。(14)
2017 年	CAR-T 細胞療法加入	Tisagenlecleucel 被 FDA 批准用於復發/難治 B-ALL，能達到高 CR 率 81~83%，持久緩解。(14)
2020 年代	化療免除療法之可能	Ph (+) ALL 患者使用 blinatumomab + dasatinib/ponatinib，能達到 CR 率 98%，1 年 OS 達 94%

4.2 風險分層 (Risk stratification) 為主的治療分群

準確的風險分層制定，目的在對高風險患者強化治療以提高治癒率，並對低風險患者減少治療強度以降低毒性。NCCN 指引建議採取以下分層邏輯指導治療：⁽¹⁾

- Ph (+) B-ALL：所有患者 (無論年齡) 首先應依據 Ph 染色體/*BCR::ABL1* 狀態進行分層。而 Ph (+) 患者必須接受含 TKI 的療法。
- Ph (-) 的 AYA 與 < 65 歲成人：
 - 高風險定義：高 WBC 計數 (B-ALL: $> 30 \times 10^9/L$ 或 T-ALL: $> 100 \times 10^9/L$)、具備不良遺傳學特徵 (如 *KMT2A* 重排、亞二倍體、Ph-like 特徵)、或誘導治療後 MRD 陽性。
 - 治療策略：被歸類為高風險的患者，應強烈考慮在第一次緩解期 (CR1) 進行異體幹細胞移植作為鞏固治療。
 - 標準風險：無上述任何不良因子。
- Ph (-) 且 ≥ 65 歲成人：年齡本身即為重要預後因子，且此群體通常伴隨共病。對於老年患

者，不應單純依據 WBC 進行高風險分層，而應更強調體能狀態與器官功能狀態。

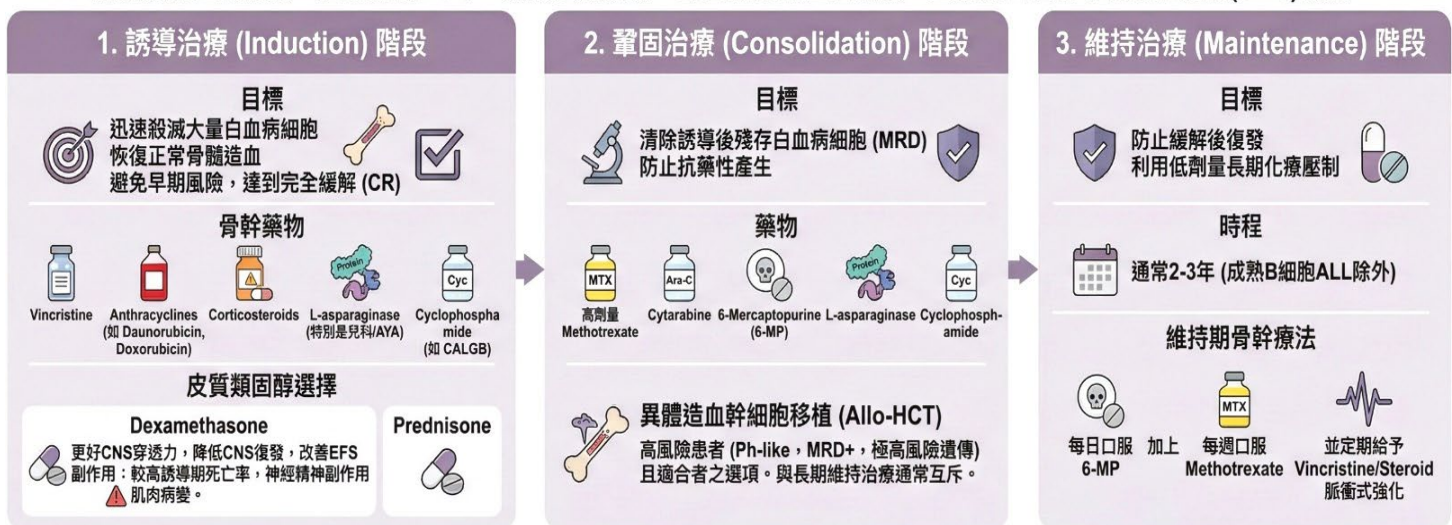
- **MRD 的關鍵角色：**治療後的 MRD 狀態為預測復發最強的獨立因子，其預後價值超越了傳統的 WBC 與年齡。成人患者若能達到 MRD 陰性，其預後將顯著優於 MRD 陽性者，且 MRD 狀態可用於動態調整是否需要進行異體幹細胞移植。

4.3 誘導治療 (Induction) 階段

ALL 的治療是癌症治療中最複雜且高強度的療法之一，通常持續 2-3 年。治療原則包括誘導 (Induction)、鞏固 (Consolidation) 和維持 (Maintenance) 三個階段，並結合貫穿全程的中樞神經系統 (CNS) 預防。這些治療概念先由兒童 ALL 發展，再推及到成人 ALL 治療。

ALL 治療各階段概述

ALL 治療複雜且高強度，通常持續 2-3 年。原則包括誘導、鞏固和維持三個階段，並結合全程的中樞神經系統 (CNS) 預防。



全程中樞神經系統 (CNS) 預防與治療



- **誘導治療目標：**迅速殺滅大量的白血病細胞，恢復正常的骨髓造血功能，以避免急性白血病的早期生命風險 (如嚴重感染、大量出血等危及生命事件)，並達到完全緩解 (CR)。
- 當前臨床上最廣泛應用的 ALL 療法主要源自兩大體系：
 - **德國柏林-法蘭克福-明斯特 (BFM) 體系：**這是針對兒科患者開發的多藥物聯合化療療法。而法國 GRAALL 首先於年輕成人進行兒科啟發式療法之試驗 (GRAALL- 2003)，開創先河。這些療法也經美國 COG 或 CALGB 等小組改良與應用。
 - **Hyper-CVAD 療法：**由德州 MDACC 為成人 ALL 開發的高強度分段

(Hyperfractionated) 療法。

- **骨幹藥物**：典型的誘導療法由 **Vincristine**、**Anthracyclines** (如 Daunorubicin, Doxorubicin)、**Corticosteroids** 組成，通常會加入 **L-asparaginase** (特別是兒科或 AYA 療法)或 **Cyclophosphamide** (如 CALGB 療法)。(16)
- **皮質類固醇的選擇 (Dexamethasone vs. Prednisone)：**
 - **療效差異**：一項統合分析顯示，Dexamethasone 相較於 Prednisone 使用於 ALL 患者的誘導療法，能顯著降低 CNS 復發風險 (RR: 0.53) 並改善 EFS (RR: 0.80)，這歸因於 Dexamethasone 具有更好的 CNS 穿透力及更長的半衰期。(17)
 - **副作用**：Dexamethasone 組別伴隨著顯著更高的誘導期死亡率 (RR: 2.31)、神經精神副作用及肌肉病變 (RR: 7.06)、精神異常風險 (RR: 4.55)。
 - **結論**：雖然 Dexamethasone 在 EFS 上有優勢，但對 OS 的益處尚未有定論，需根據患者年齡與耐受性謹慎選擇。

4.4 鞏固治療 (Consolidation or Intensification) 階段

- **目標**：清除誘導治療後殘存的白血病細胞 (MRD)，防止抗藥性的產生。
- **藥物**：組合通常包含高劑量 **Methotrexate**、**Cytarabine**、6-Mercaptopurine (6-MP)、L-asparaginase、Cyclophosphamide 等。(18)
- **異體造血幹細胞移植 (Allo-HCT)**：對於高風險患者 (如 Ph-like ALL、MRD 持續陽性、極高風險遺傳學)且適合接受移植之 AYA 成人，異體幹細胞移植是鞏固治療的重要選項。移植與長期維持治療通常是互斥的選擇 (即接受移植者通常不再進行維持化療)。(1)

4.5 維持治療 (Maintenance) 階段

- **目標**：防止緩解後的疾病復發，利用低劑量、長期的化療持續壓制白血病。
- **時程**：通常持續 2-3 年。但對於成熟 B 細胞 ALL (治療類似 Burkitt Lymphoma) 則僅需要早期密集療法，治癒後不需要維持治療。
- **維持期骨幹療法**：每日口服 **6-MP** 加上每週口服 **Methotrexate**，並定期給予 Vincristine/Steroid 的脈衝式強化治療。即常見的 POMP 療法。

4.6 中樞神經系統預防與治療 (CNS Prophylaxis/Treatment)

- **重要性**：由於血腦屏障 (Blood-Brain Barrier) 的存在，許多全身性化療藥物難以進入 CNS 清除白血病細胞。若不進行預防，CNS 復發率極高 (>50%)。(1)

- **手段**：包括**鞘內三合一療法 (Triple IT Methotrexate, Cytarabine, Steroids)**、**顱腦放射治療 (Cranial Irradiation)** 及**全身性高劑量化療 (Methotrexate/Cytarabine)**。⁽¹⁹⁾
- **化療與放療差異**：現代療法傾向於通過強化的鞘內注射與高劑量全身化療來減少或取消顱腦放療的使用，**以避免顱腦放療帶來的神經認知後遺症與二次癌症風險**。
- **預防療法時機**：CNS 預防治療必須貫穿從誘導到維持的整個治療過程。

4.7 標靶藥物、免疫治療與細胞療法

新興標靶藥物在各階段與特定亞型上各有角色：

- **酪胺酸激酶抑制劑 (TKIs)**：如 Imatinib, Dasatinib, Ponatinib，是用於 Ph (+)ALL 的標準治療骨幹。
- **Rituximab**：用於 CD20 陽性 (>20%) 的前驅 B-ALL，可改善 EFS。
- **Blinatumomab**：屬於雙特异性 T 細胞銜接抗體 (BiTE)，用於鞏固其清除 MRD 及復發難治型 B-ALL 的救援治療。
- **Inotuzumab ozogamicin (InO)**：InO 是一種抗體藥物複合體 (ADC)，由抗 CD22 單株抗體連結細胞毒性藥物 Calicheamicin 組成。結合後內化入細胞，釋放 Calicheamicin 導致 DNA 雙股斷裂。用於復發難治型 B-ALL。
- **CAR T-cell 療法**：如 Tisagenlecleucel, Brexucabtagene autoleucel, Obecabtagene autoleucel，用於復發難治型 ALL。
- **Nelarabine**：為一種 T 細胞特異性核苷類似物，用於治療復發難治型 T-ALL。
- **Revumenib**：為口服 Menin 抑制劑，能阻斷 Menin-KMT2A 交互作用，用於復發難治型且具有 KMT2A 基因重排之 ALL 患者。

第五章、費城染色體陽性 B-ALL 之治療 (Ph-Positive B-ALL)

- 費城染色體陽性 (Ph-positive, Ph (+)) ALL 的特徵是染色體易位 t(9;22)(q34;q11.2)，產生 BCR::ABL1 融合基因。這曾是 ALL 中預後最差的亞型，但隨著 BCR-ABL TKI 的引入，其治療結果已獲得革命性的改善。(1)
- 與 TKI 合併之療法選擇，則需考量年齡與病人耐受性高低。目前 NCCN 指引將費城染色體陽性 B-ALL 治療分為兩群人：AYA 與 65 歲以下成人、以及 65 歲 (含) 以上之成人，或患有重大合併症之成人。

5.1 Ph (+) B-ALL 流行病學與風險特徵

- 發生率：Ph (+) ALL 在兒童中相對罕見 (約佔 3%)，但在成人中是最常見的亞型 (約佔 25%)。其發生率隨年齡增長而顯著上升，在 50 歲以上的患者中可高達 20~40%。在 AYA 族群中，Ph (+) ALL 的發生率也顯著高於兒童。
- 風險分層：傳統上 Ph (+) 被歸類為極高風險。然而，隨著 TKI 聯合化療的應用，只要能達到深度分子緩解，許多患者的預後已大幅改善。目前按照年齡與共病症分為兩組。

以下為 NCCN 指引的一線建議總結，於 5.2.1 至 5.3 章將詳細解說關鍵試驗結果與考量。

NCCN 指引針對不同分群 Ph (+) B-ALL 之治療建議	
AYA 或 65 歲以下成人患者	65 歲以上或不適合強效化療者
Induction 誘導期療法	
參與新的臨床試驗 (優選) TKI 合併化療 (如 Hyper-CVAD) TKI 合併 Blinatumomab (無/減化療療法, Chemotherapy-free/light)	參與新的臨床試驗 (優選) - TKI 合併 Blinatumomab - TKI 合併 Corticosteroid - TKI 合併 Vincristine + Dexamethasone - TKI 合併 mini-Hyper-CVAD
Consolidation 鞏固期療法	
MRD 導向策略 若誘導後達到 MRD 陰性：可考慮繼續 TKI + 化療或者 Blinatumomab + TKI，或進行異體幹細胞移植。移植需考量患者的整體風	- TKI 合併 Vincristine + Dexamethasone - TKI 合併 mini-Hyper-CVAD

險、可用性及共病狀況。

若誘導後 MRD 陽性：這提示潛在的抗藥性或治療反應不佳。強烈建議更換 TKI (如改為 Ponatinib) 或使用

Blinatumomab/Inotuzumab 清除殘存疾病，並應評估異體幹細胞移植可能。

Maintenance 維持期療法

- 若患者未進行移植，需進行含 TKI 的長期維持治療 (如 POMP 療法)。
- 若患者移植後，建議使用 TKI 維持治療一段時間以預防復發。

5.2 AYA 或 65 歲以下成人 Ph (+) B-ALL 的初始治療

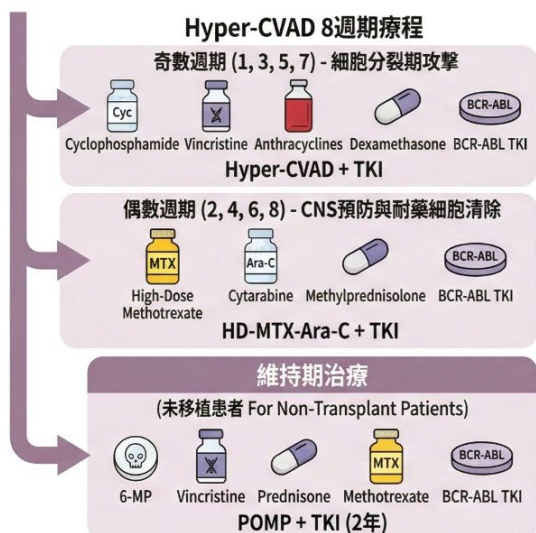
5.2.1 第一線：TKI 結合 Hyper-CVAD 等多藥化療療法

這是目前許多醫學中心的標準一線治療。

AYA或65歲以下成人Ph (+) B-ALL的初始治療總覽

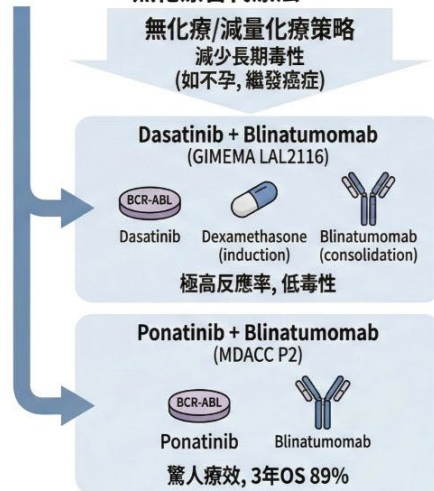
治療選擇包括TKI結合多藥化療或無化療替代療法，目標為達成深層分子緩解 (MRD陰性)。

1. 第一線：TKI結合Hyper-CVAD等多藥化療療法



PhALLCON試驗關鍵結果: Ponatinib組MRD陰性CR率顯著優於Imatinib組

2. 第一線：TKI結合Blinatumomab的無化療替代療法



臨床意義: 提供深層緩解, 許多患者無需高劑量化療或異體移植

台灣健保侷限: Blinatumomab尚未給付Ph (+) ALL且與TKI互斥, 需自費

TKIs的選用原則

個體化評估要素

考量耐受性, 既往副作用, 給藥劑量, BCR::ABL1突變, 疾病特徵

主要TKI選項與考量

優選 (PhALLCON)
療效卓越, 對T315I具活性
風險: 動脈血管栓塞 (需評估心血管風險)

常用選項
Dasatinib Nilotinib

臨床地位下降 (PhALLCON)
MRD轉陰表現較差
保留於無法耐受其他TKIs者

臨床數據有限
Bosutinib

- **TKI 合併 Hyper-CVAD 的實證：**多項 BCR-ABL TKI 與 Hyper-CVAD 合併使用的試驗已證實其良好療效，如下表 5.2 所示。(22)(23)(24)(25)
- **Hyper-CVAD (Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone)：**由 MDACC 開發的經典成人 ALL 高劑量分段療法。誘導階段包含 8 個

週期療程，由 Hyper-CVAD 組成第 1, 3, 5, 7 週期；並由與高劑量 Methotrexate 與 Cytarabine (HD-MTX-Ara-C) 組成第 2, 4, 6, 8 週期，兩者交替進行。⁽²⁶⁾

- Hyper-CVAD: 奇數週期療程針對細胞分裂期的攻擊。
- HD-MTX-Ara-C: 偶數週期療程針對中樞神經系統的預防與耐藥細胞的清除。
- 維持期治療 POMP：對於未移植患者需接受 2 年的 POMP 維持治療。

表 5.2.2 Hyper-CVAD 療法

階段	藥物	劑量
Induction 誘導 1, 3, 5, 7	Cyclophosphamide Mesna Vincristine Doxorubicin Dexamethasone	300 mg/m ² IV Q12H*6 doses on D1–D3; CIF (劑量為 cyclophosphamide 總劑量之兩倍); 2 mg IV on D4 & D11; 50 mg/m ² IV on D4; 40 mg QD on D1–D4 and on D11–D14.
Induction 誘導 2, 4, 6, 8	MTX Cytarabine Methylprednisolone	1 g/m ² CIF over 24 hrs on D1 & D15 with leucovorin rescue 3 g/m ² IV for 2 hrs Q12H on D2 & D3; 50 mg IV BID on D1–D3.
Maintenance 維持期治療	6-MP Vincristine Prednisone	50 mg TID; 2 mg IV QW; MTX 20 mg/m ² PO QW; 200 mg PO QD for 5 days/month

- 第一線 TKI 效果差異之關鍵試驗：PhALLCON 試驗 (Ponatinib vs. Imatinib)
 - 試驗設計：第三期 RCT，比較第三代 TKI Ponatinib 與第一代 TKI Imatinib 結合低強度化療於新診斷 Ph (+) ALL 成人患者的一線治療效果。試驗中的 Ponatinib 劑量與以往不同，為 30 mg QD，並於達到 MRD (-) CR 後降低劑量為 15 mg QD。⁽²⁴⁾
 - 關鍵結果：MRD 陰性 CR 率：Ponatinib 組顯著優於 Imatinib 組 (34.4% vs. 16.7%, P=0.0021)。總體 MRD 陰性率：Ponatinib 組在誘導治療結束後時達到 41.6%，而 Imatinib 組僅為 20.5%。
 - 長期預後：Ponatinib 組展現出更深層且持久的反應，並顯示出改善 EFS 的趨勢。
 - 安全性：兩組的動脈阻塞事件 (AOE) 發生率相似且罕見，這與 Ponatinib 較低的起始劑量與降低劑量策略有關，緩解了過去對於 Ponatinib 心血管毒性的部分擔憂。

- **指引影響：**基於此試驗結果，NCCN 指引將 Ponatinib 列為新診斷 Ph (+) ALL 的優選 TKI 之一，特別是對於追求一線治療即達到 MRD 陰性的患者。

5.2.2 第一線：TKI 結合 Blinatumomab 的無化療替代療法

為了減少傳統化療的長期毒性 (如不孕、繼發性癌症)，"無化療" (Chemotherapy-free) 或"減量化療" (Chemotherapy-light) 療法在 AYA 族群中備受關注。

- **Dasatinib + Blinatumomab 組合療法：**GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) 試驗評估了 Dasatinib + dexamethasone 誘導療法後接續 Blinatumomab 鞏固療法策略。結果顯示，在成人 (包含 AYA) 中，此組合能達極高的反應率，且毒性顯著低於傳統化療。⁽²⁷⁾
- **Ponatinib + Blinatumomab：**MDACC 進行的一項第二期試驗 顯示，此組合療法在新診斷 Ph (+) ALL 患者中產生了驚人的療效，3 年 OS 來到 89%。⁽²⁸⁾
- **無化療替代方案之臨床意義：**對於 AYA 患者，可提供足夠深的緩解效果，使得多數患者無需承受高劑量化療，甚至無須進行異體移植即可長期存活。
- **台灣健保條件之侷限：**目前 Blinatumomab 尚未給付給 Ph (+) ALL 之患者，且健保給付規範與 TKI 互斥。若欲使用無化療療法，則需自費使用 Blinatumomab。

5.2.3 TKIs 的選用原則：

- **藥物選項：**包括 Bosutinib、Dasatinib、Imatinib、Nilotinib 或 Ponatinib。其中 Bosutinib 在 Ph (+) ALL 患者的臨床數據仍相對有限。⁽¹⁾
- **個體化評估：**選藥時應綜合考量患者對 TKI 的耐受性與既往副作用、給藥劑量、BCR::ABL1 基因突變狀態，以及疾病整體的臨床特徵。
- **Imatinib 的臨床地位下降：**根據 PhALLCON 這項關鍵的頭對頭 (Head-to-head) 試驗結果，Imatinib 在達成 MRD 轉陰之完全緩解 (MRD-negative CR) 的表現上顯著劣於 Ponatinib。故 Imatinib 保留於無法耐受其他 TKIs 之患者使用，不再作為首選。⁽²⁴⁾
- **Ponatinib 的療效與風險權衡：**雖然 Ponatinib 療效卓越且對 T315I 突變具備高度活性，但其引發重大動脈血管栓塞事件 (如中風、冠狀動脈症候群等) 的風險較高，限制了其適用對象。臨床使用前，必須嚴格評估患者的心血管共病症與相關風險因子。⁽²⁶⁾

表 5.2 費城染色體陽性 B-ALL AYA 或 65 歲以下成人 第一線療法相關試驗

實驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果	評論
Imatinib [a]+	Phase II trial	45 位 de novo	5 年 OS: 43%	首個被證實於

Hyper-CVAD (22)		Ph (+) ALL (39 位未治療)患者	達 CR 比率: 93%	Ph (+) ALL 能延長 OS 之 TKI
Dasatinib [b] + Hyper-CVAD (23)	Phase II trial	72 位新診斷 Ph (+) ALL 患者	mOS: 47 個月 達 CR 比率: 96%	二代 TKI 於 Ph (+) ALL 亦有良好療效
Ponatinib [c] + Hyper-CVAD (24)	Phase II trial	37 位新診斷 Ph (+) ALL 患者	2-years EFS: 81% Grade ≥ 3 AEs: 54%	此療法能更早達到維持緩解 但因毒性較高需劑量調整與患者篩選
Ponatinib [d] vs. Imatinib + reduced-intensity chemotherapy [e] (25)	PhALLCON phase III trial	245 位新診斷 Ph (+) ALL 患者	MRD (-) CR: 34.4% vs. 16.7% (HR: 0.18, p= 0.002) MRD (-): 41.6% vs. 20.5%	首個 Ph (+)ALL 的頭對頭試驗證實 Ponatinib 療效上顯著優於 imatinib
Dasatinib + Blinatumomab [f] (27)	GIMEMA LAL2116 phase II trial	63 位新診斷 Ph (+) ALL 患者	CR: 98% 18 個月 OS: 95% 18 個月 DFS: 88%	首個無化療療法被證實仍有長期療效
Ponatinib + Blinatumomab [g] (28)	NCT03263572, phase II trial	75 位新診斷 Ph (+) ALL 患者	MRD (-) CR: 96% mTTR: 19.9 months 3-year EFS: 80% 3-year OS: 89%	第二種無化療療法被證實具長期療效

- a. Imatinib dosing: 600 mg/day in D1-D14 during induction & consolidation, then 800 mg/day in maintenance.
- b. Dasatinib dosing: 50 mg BID in D1-D14 during induction & consolidation, maintenance: dasatinib QD and vincristine and prednisone for 2 years, followed by dasatinib indefinitely;
- c. Ponatinib dosing: 45 mg QD D1-D14 of cycle 1, then continuously in subsequent cycles, then maintenance with ponatinib 45 mg QD with vincristine and prednisone monthly for 2 years followed by ponatinib indefinitely;
- d. Ponatinib in PhALLCON trial: 30 mg QD, then 15 mg QD after MRD (-) CR.

e. Chemotherapy in PhALLCON trial, Induction (3*28 days-cycles): Vincristine 1.4 mg/m² IV D1&D14; Dexamethasone D1~4; D11~14; consolidation (28 days/cycle): MTX (4th, 6th, 8th cycle) 1 gm/m² 24-hr CIF with leucovorine rescue. Cytarabine (5th, 7th, 9th cycle) 1 gm IV Q12H D1, D3, D5; maintenance (11*28 days-cycles): Vincristine 1.4 mg/m² (max. 2 mg) IV D1 & Prednisolone 200 mg/m² D1-5.

f. Induction: Prephase glucocorticoid for 7 days, continued for 24 more days and discontinued on day 31. Dasatinib 140 mg QD as induction therapy for 85 days. Consolidation: dexamethasone 20 mg, then blinatumomab 28 µg CIF for 24 hrs.

g. Ponatinib 30 mg PO QD and Blinatumomab 28 µg CID for 24 hrs *28 days/cycle, for up to 5*42-days cycles, followed by ponatinib monotherapy (reduced to 15 mg QD once CR).

TTR: time to relapse.

5.3 65 歲以上或不適合強效化療者 (with Comorbidities) 之 Ph (+) B-ALL 初始治療

65 歲以上或不適合強效化療者 (with Comorbidities) 之初始治療總覽

治療原則：對化療毒性耐受低，重點在平衡療效與生活品質。目標：確保安全前提下，盡可能達到MRD陰性。

1. 誘導治療：優先使用TKI + 低強度療法

選項 A：TKI + 類固醇 (Corticosteroid) (+ Vincristine)



GIMEMA LAL 1205 (極簡療法)：100% CR，OS中位數31個月。適合極度虛弱者。



選項 B：TKI + Blinatumomab

耐受性極佳，能達深層分子緩解。

選項 C (限特定能耐受者)：TKI + 中強度療法 (mini-hyper CVAD)



僅限部分患者。



全程中樞神經系統 (CNS) 預防 (Mandatory CNS Prophylaxis)

所有病人須接受IT預防 (如IT MTX)。

2. 關鍵實證與考量



降低化療強度之優勢

(Advantages of Reduced Chemo Intensity)

GRAAPH-2005 試驗 (TKI + 低強度 vs 高強度)

低強度組誘導期CR率反而較高 (98.5% vs 91%)，因毒性與感染死亡率較低。長期療效無差異。證實不犧牲療效且提升安全性。



療效進步與抗藥性風險

(Improved Outcomes & Resistance Risk)

EWALL-Ph-01 試驗 (Dasatinib + 低強度 + IT)

CR率 96%，5年OS 36% (顯著進步)。主要復發原因：T315I突變 (約75%復發病例)。

- 治療原則：此族群對化療毒性的耐受度較低，治療重點在於平衡療效與生活品質。
- 誘導治療：優先使用 TKI + 低強度療法。低強度療法的選擇包括類固醇 + Vincristine、單用類固醇、或是 blinatumomab。(27)(28)(29)(30)(31)
 - TKI + 類固醇 + Vincristine
 - TKI + 類固醇

- **TKI + Blinatumomab**：低強度療法之一，其耐受性極佳且能達到深層的分化緩解。
- **TKI + 中強度療法 (mini-hyper CVAD)**：限特定能耐受患者使用。
- **IT**：所有病人依然須接受 CNS 預防療法，如 IT MTX。
- **治療目標**：在確保安全與生活品質的前提下，盡可能達到 MRD 陰性。

5.3.1 TKI 結合皮質類固醇或低強度化療 (針對高齡/不適合強效化療者)

對於年長 (通常指年齡 ≥ 60 或 ≥ 65 歲) 或體能狀況不佳無法耐受高強度化療的患者，策略轉向依賴 TKI 的強效抑制作用，同時最大限度減少化療毒性。

- **法國等國 GRAAPH-2005 試驗** ⁽²⁹⁾
 - **試驗設計**：比較高劑量 Imatinib (800 mg) 結合低強度化療 (Vincristine + Dexamethasone) 或高強度化療 (Hyper-CVAD) 之療效。
 - **關鍵結果**：低強度組的誘導期 CR 率反而顯著較高 (98.5% vs. 91%)，主要是因為高強度組在誘導期間感染與毒性相關死亡率較高。兩組長期 EFS 與 OS 無顯著差異。
 - **結論**：這項研究證實在 TKI 時代，降低誘導化療強度並不會犧牲 Ph (+) ALL 的長期療效，且能顯著提升患者的耐受性與安全性。
- **歐洲多國 EWALL-Ph-01 試驗** ⁽³⁰⁾
 - **試驗設計**：納入 71 位新診斷 Ph (+) ALL 的 55 歲以上年長患者，評估 Dasatinib 結合低強度化療 (Vincristine + Dexamethasone) 與 IT 的療效。
 - **療效結果**：CR 率高達 96%，5 年 OS 達到 36%。這在過去預後極差的老年 Ph (+) ALL 族群中是一個顯著的進步。
 - **抗藥性**：研究發現 T315I 突變是導致此類患者復發的主要原因，約 75% 的復發病例檢測出 T315I 突變，這提示了後續治療可能需要更換為 Ponatinib 或新型藥物。
- **義大利 GIMEMA LAL 1205 試驗** ⁽³¹⁾
 - **試驗設計**：極簡療法，僅使用 Dasatinib 結合皮質類固醇作為誘導治療，完全不使用系統性細胞毒殺化療。
 - **結果**：所有可評估患者 (100%) 均達到 CR，OS 中位數為 31 個月。這證明了對於極度虛弱或高齡患者，TKI 加上單獨類固醇是一個有效且安全的誘導選擇。

表 5.3 費城染色體陽性 B-ALL 65 歲以上或不適合強效化療患者 第一線療法相關試驗

實驗/對照組	試驗設計	納入人群	關鍵結果	評論
Imatinib (800	GRAAPH-2005,	268 位 Ph	CR: 98% vs	降低化療強度同

mg/d) + 低強度化療 vs. 高強度化療 + Imatinib	phase III RCT ⁽²⁹⁾	(+)ALL 患者 (年齡中位數 47 歲)	91% (p=0.006) 5 年 EFS: 37.1% 5 年 OS: 45.6%	時提升 TKI 劑量仍有好的長期療效與更佳耐受性
Dasatinib (140 mg/day) + 低強度化療 [a]	EWALL-Ph-01, phase II ⁽³⁰⁾	71 位新診斷 Ph (+)ALL 的 55 歲以上年長患者	CR: 96% 5 年 OS: 36%	二代 TKI 與低劑量化療仍提供年長患者長期療效
Dasatinib + 類固醇單療法 [b]	GIMEMA LAL 1205 ⁽³¹⁾	53 位新診斷 Ph (+)ALL 患者 (年齡中位數 53 歲)	CHR: 100% mOS: 30 個月 mDFS: 21.5 個月	僅 TKI 與類固醇之療法仍能達到快速疾病控制

a. Induction: Dasatinib 140 mg QD (100 mg QD for pts with 70 y/o) with IT therapy, vincristine & dexamethasone; Consolidation: dasatinib, cytarabine, asparaginase, and methotrexate (sequentially) for 6 months. Maintenance: dasatinib and vincristine & dexamethasone for 18 months followed by dasatinib.

b. Prephase: Prednisone 10-60 mg/m²/day at increasing doses for 7 days; Induction: Dasatinib 70 mg BID for 84 days & Prednisone 60 mg/m²/d (capped at 120 mg/d) on D1-D24, then tapered and stopped at D32. IT MTX: on D22& D43.

5.4 造血幹細胞移植 (HCT) 於 Ph (+) ALL 之角色

在 TKI 問世之前，異體幹細胞移植是 Ph (+) ALL 患者唯一能提供長期存活的療法。然而 TKI 加入療法後，移植對於長期存活率的優勢開始下降。

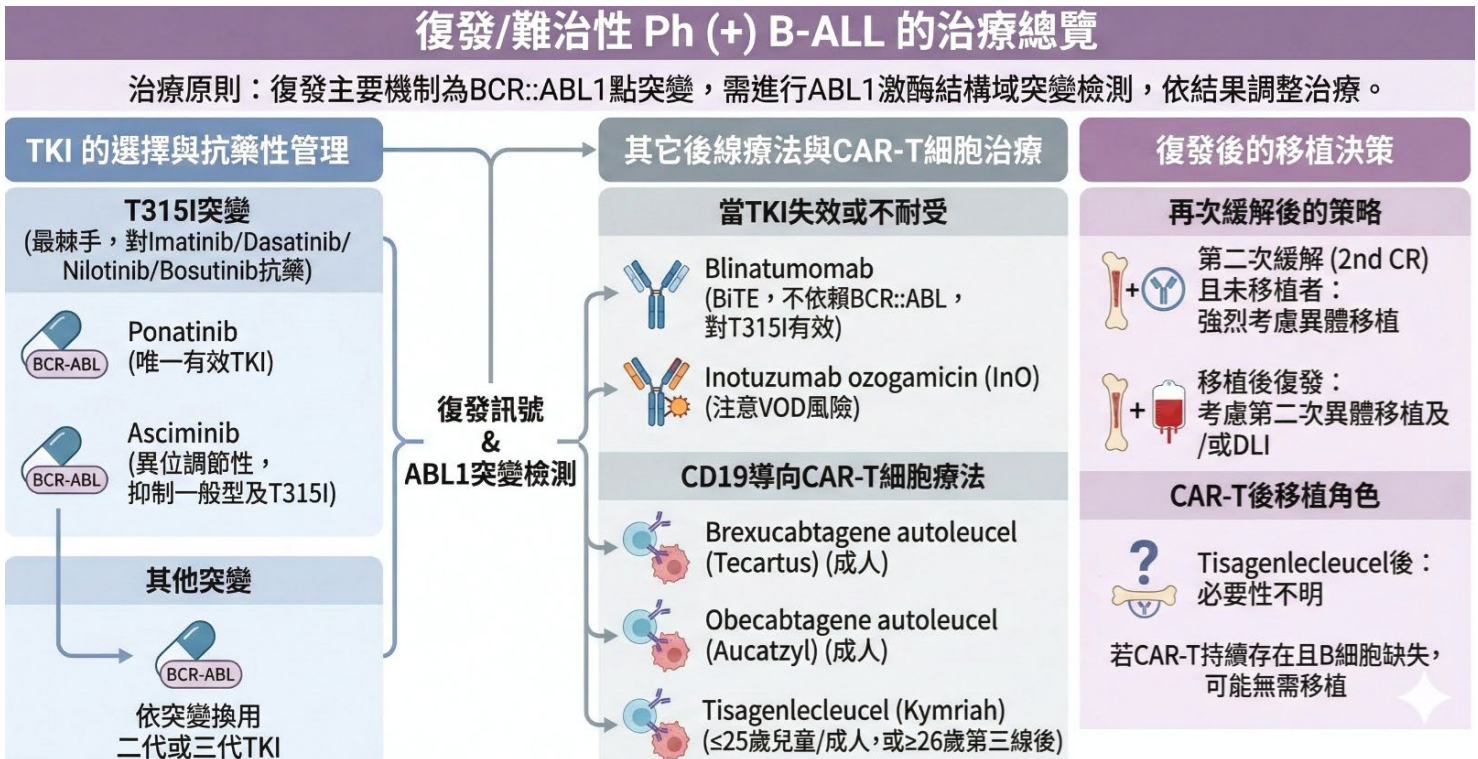
5.4.1 異體造血幹細胞移植於 Ph (+) ALL AYA 患者：

- 早期的回顧性分析顯示在 Ph (+) ALL 的兒童與年輕成人中 (年齡 < 20 歲)，與單純化療相比，異體幹細胞移植能顯著提高 5 年 OS (72% vs. 42%; p=0.002)。⁽²⁰⁾
- COG AALL0031 試驗顯示，Imatinib 聯合高強度化療在兒童與青少年中能達到 70% 的 5 年 DFS。而後續是否接受移植 (仍有維持療法) 對 DFS 的影響並無顯著差異。這引發了對於所有 Ph (+) ALL 患者在 CR1，是否都需要進行移植的討論。⁽²¹⁾
- MRD 為導向的移植建議：目前共識傾向若患者能達到深度的分子緩解 (MRD 陰性)，或許可以推遲或避免一線移植，特別是對於年輕且對 TKI 反應良好的患者。⁽¹⁾

5.4.2 異體造血幹細胞移植於 Ph (+) ALL 一般成人患者

- 較年長的 Ph (+) ALL 患者，仍有部分能耐受降低劑量之移植前調節療法 (RIC conditioning)。
- 在一篇由 CIBMTR 進行的多中心回顧性研究，以配對方式分析 Ph (+) ALL 患者接受不同種調理療法強度之差異。結果顯示，移植前曾接受 TKI 治療且移植前達到 MRD 陰性的患者，進行 RIC 調理組 OS 顯著優於 MAC 組 (55% vs. 33%; $p=0.0042$)。而在曾接受 TKI 且 MRD 陽性患者，雖 RIC 調理組復發風險較高，但未達顯著差異 ($p=0.054$)。⁽³⁷⁾

5.5 復發/難治性 Ph (+) B-ALL 的治療



Ph (+) ALL 復發的主要機制為 BCR::ABL1 激酶結構域發生點突變，導致藥物無法結合。因此發現復發訊號時，必須進行 ABL1 突變檢測。(1)

- 突變檢測：建議進行 ABL1 激酶結構域突變分析。治療應依據突變結果進行調整。
- 第二線治療選擇總攬：
 - 依據突變結果更換二代或三代 TKI (如 T315I 陽性選用 Ponatinib 或 Asciminib)。
 - 考慮 TKI 合併使用之療法：Blinatumomab 或 Inotuzumab ozogamicin。
 - CAR-T 細胞療法 (Brexucabtagene autoleucel)：符合條件者考慮使用。
 - 異體幹細胞移植：若成功達到緩解，應重新評估異體幹細胞移植作為治癒手段。

5.5.1 TKI 的選擇與抗藥性管理

- **T315I 突變**：對 Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib 均產生抗藥性，最為棘手。然而對於這類 Ph (+) ALL 患者之研究尚不足。**NCCN 指引多借鑑於 CML 患者之經驗**。(1)
 - **Ponatinib**：是目前唯一對 T315I 突變有效的 BCR-ABL TKI。
 - **Asciminib**：為異位調節性 (allosteric) BCR-ABL 抑制劑，模擬原生 ABL 蛋白中的 myristoylated 端功能，與 myristoyl 結合位結合後產生構型改變，使 ABL 蛋白“恢復”不活化狀態，進而抑制腫瘤增生相關訊號。Asciminib 能抑制一般型態的 BCR-ABL 與 T315I 等 ATP 結合位突變型。

5.5.2 其它後線療法與 CAR-T 細胞治療

當 TKI 失效或患者不耐受時，免疫療法提供了另一條救援途徑。

- **Blinatumomab**：
 - **機轉**：作為 BiTE，其作用機制不依賴 BCR::ABL 路徑，因此對 TKI 抗藥性 (包括 T315I) 的細胞同樣有效。
 - **關鍵試驗**：ALCANTARA 試驗中，顯示於 Ph (+)ALL 患者復發後使用 Blinatumomab 單藥，仍有 31% CR 比率，存活年中位數為 9 個月。合併後線 TKI 亦是增強療效的作法，然需更多研究實證之資料。(32)
- **Inotuzumab ozogamicin (InO)**：
 - **關鍵試驗**：在 INO-VATE 試驗的 Ph (+)亞群復發/難治性 ALL 中，InO 相較於標準化療，展現了更高的 CR 率與 MRD 陰性率。(33)
 - **安全性警示**：需特別注意其引發**肝靜脈閉塞性疾病 (VOD/SOS)** 的風險，特別是對於後續計畫進行異體幹細胞移植的患者，須小心使用 VOD 高風險 alkylating agent 藥物。建議在移植前適當停藥並密切監測肝功能。
- **CD19 導向之 CAR-T 細胞療法**：
 - **Brexucabtagene autoleucel (Tecartus, KTE-X19)**：基於 **ZUMA-3 試驗**的顯著結果 (CR/CRi 率達 71%)，FDA 已核准其用於治療復發/難治性 B-ALL 成人患者 (含 Ph (+))。這是首個獲批用於成人 ALL 的 CAR-T 療法。(34)
 - **Obecabtagene autoleucel (Aucatzyl)**：基於 **FELIX 試驗**的顯著結果 (CR/CRi 率達 76%)，FDA 已核准其用於治療復發/難治性 B-ALL 成人患者 (含 Ph (+))。(35)
 - **Tisagenlecleucel (Kymriah)**：基於 **ELIANA 試驗**的顯著結果 (CR/CRi 率達 76%)，FDA 已核准其用於復發/難治性 B-ALL 兒童或 25 歲以內(含)成人患者 (含 Ph (+))。NCCN 指引建議用於 25 歲以內(含)成人之復發後治療；26 歲以上患者則建議為第三線

(含) 或用過兩種 TKI 仍復發之後再使用。⁽³⁶⁾

表 5.4 費城染色體陽性復發患者 後線療法相關試驗

實驗/對照組	試驗設計	納入人群	關鍵結果	評論
Blinatumomab	ALCANTARA, phase II trial ⁽³²⁾	45 位至少一種 TKI 後復發之 Ph (+) ALL 成人患者	CR: 31.1% mRFS: 6.8 個月 mOS: 9.0 個月	後線使用不同機轉之 blinatumomab 仍有部分療效
Inotuzumab ozogamicin vs 標準二線化療	INO-VATE, phase III RCT ⁽³³⁾	Ph (+)亞組 32 位 Ph (+)ALL 成人患者	CR: 78.6% vs 44.4% (p=0.08)	InO 在 Ph (+)ALL 亞組之治療效果較二線化療有較優之趨勢
Brexucabtagene autoleucel	ZUMA-3, phase I/II trial ⁽³⁴⁾	71 位復發 ALL 患者	CR or CRi: 71% mRFS: 11.6 個月 mOS: 18.2 個月	兩種 CAR-T 對於復發 B-ALL (不限 Ph (+))均有良好之後線治療效果
Obecabtagene autoleucel	FELIX, phase I/II trial ⁽³⁵⁾	127 位復發 ALL 患者	CR or CRi: 76% mEFS: 11.9 個月 mOS: 15.6 個月	
Tisagenlecleucel	ELIANA, phase I/II trial ⁽³⁶⁾	63 位復發 ALL 25 歲以內(含)兒童或成人患者	CR or CRi: 83% 1 年 EFS: 50% 1 年 OS: 76% G3/4 TRAEs: 73%	限用於第三線以後且 26 歲以下患者

5.5.3 復發後的移植決策

再次緩解後的移植策略：⁽¹⁾

- **第二次緩解 (2nd CR)：**尚未接受過移植的患者，在移植前達到了第二次完全緩解，應強烈考慮進行鞏固性的異體造血幹細胞移植。

- **經移植後復發**：對於在首次異體移植後復發的患者，後續選項可能包括**第二次異體移植**及/**或捐贈者淋巴球輸注 (Donor lymphocyte infusion, DLI)**。

CAR-T 治療 (Tisagenlecleucel) 後的移植角色不明：

- 接受 Tisagenlecleucel (Kymriah) 治療後，續接異體移植的必要性目前尚不明確。
- **生物標記與療效**：研究觀察到，若 Tisagenlecleucel 能持續存在於周邊血中，且患者出現持續性的 B 細胞缺失 (B-cell aplasia)，則往往與持久的臨床療效相關，且這類患者即便不進行後續的異體移植，也能維持療效。
- **臨床數據**：在全球註冊試驗中，預估的 3 年 RFS 對後續治療進行移植設限 (Censoring) 分析時為 52%。未進行設限分析時則為 48%，且該研究中僅有 22% 的患者在 CAR-T 後進行移植。表示對這類患者接受完 CAR-T 後，再接受移植對預後影響有限。

第六章、費城染色體陰性 B-ALL 的治療 (Ph-Negative)

6.1 Ph (-) B-ALL 流行病學與特徵

- 費城染色體陰性 (Ph-negative) 亞型 ALL 為高異質性的群體，其治療策略需結合年齡、體能狀態、免疫表型及分子遺傳學特徵以進行分群。
- 治療原則：按照年齡與耐受性，決定是否採用兒科啟發療法；考量於特定患者整合新型免疫療法 (如 Blinatumomab、Inotuzumab ozogamicin) 以及細胞治療 (CAR-T)。

表 6.1 Ph (-) B-ALL 一線治療建議

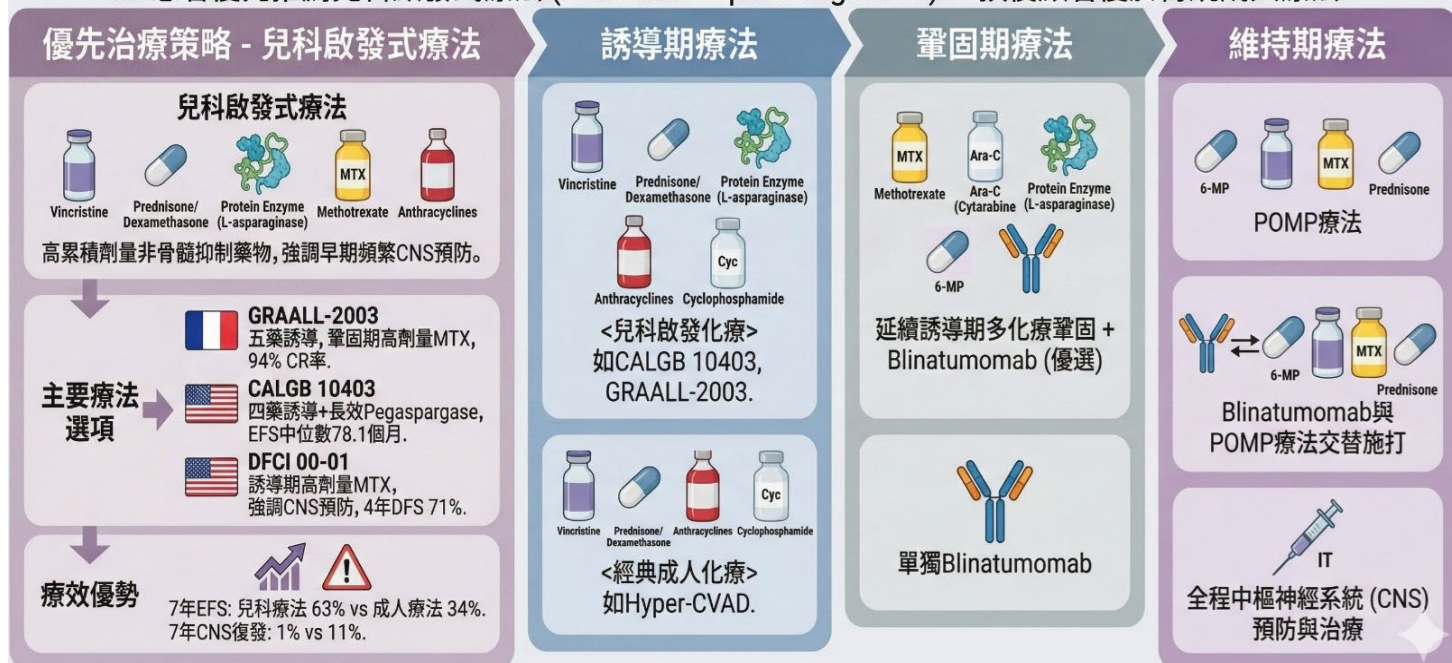
NCCN 指引針對不同分群 Ph (-) B-ALL 之治療建議		
AYA 患者	一般無共病症成人	65 歲以上成人或具共病症
Induction 誘導期療法		
<兒科啟發化療> CALGB 10403 療法 DCFI-00-01 療法 (GRAALL-2003 療法)	<經典成人化療> Hyper-CVAD 療法 MSKCC ALL 療法 Inotuzumab ozogamicin + mini-hyperCVD 療法	<低強度化療> Vincristine + prednisone POMP 療法 <中強度化療> Inotuzumab ozogamicin (category 2B)
Consolidation 鞏固期療法		
延續誘導期多化療鞏固期療法 + Blinatumomab (首選) 單獨 Blinatumomab		
Maintenance 維持期療法		
POMP (mercaptopurine, vincristine, methotrexate, prednisone) Blinatumomab 與 POMP 療法交替施打		

6.2 AYA Ph (-) B-ALL 的初始治療

- 長期回顧性分析與前瞻性研究一致顯示，AYA 患者若接受兒科啟發式療法 (Pediatric-inspired regimens 以下簡稱兒科療法)，其預後顯著優於接受傳統成人療法的患者。
- 推薦的兒科療法：包括經典的 GRAALL-2003、CALGB 10403 與 DFCI-00-01 等。

AYA Ph (-) B-ALL的治療總覽

AYA患者優先推薦兒科啟發式療法 (Pediatric-inspired regimens)，預後顯著優於傳統成人療法。



6.2.1 兒科啟發式療法 (Pediatric-inspired regimens) 對比成人療法的回顧性分析

- **療效差異分析。**來自美國與歐洲的多個合作小組數據顯示，接受兒科療法的 AYA 患者，其 5 年 EFS 介於 63%至 74%，而接受成人療法的同齡患者僅為 34%至 49%。⁽¹⁾
- **另一項具代表性的回顧性研究比較了兒童癌症組 (CCG) 療法與成人癌症白血病組 (CALGB) 療法。**結果顯示：⁽³⁸⁾
 - **7 年 EFS 優勢：**兒科療法的患者為 63%，顯著高於成人療法的 34% ($p < 0.001$)。
 - **7 年 OS 優勢：**兒科療法組的為 67%，而成人療法組僅為 45% ($p < 0.001$)。
 - **7 年 CNS 復發率：**兒科療法組的為 1%，而成人療法組高達 11% ($p = 0.006$)。
- **兒科療法藥理學機制探討：**其優越的療效主要歸因於以下幾項差異。⁽¹⁾
 - **非骨髓抑制性藥物的劑量強度提升：**兒科療法包含更高累積劑量的 Vincristine、類固醇以及 Asparaginase。這些藥物對 ALL 具有高特異性的殺傷力，且骨髓抑制並非其劑量限制性毒性。
 - **CNS 預防的強度：**強調早期且頻繁的 IT 療法，有效預防中樞神經復發。
 - **維持治療的依從性：**對維持期的 6-MP 和 MTX 的劑量調整與依從性管理更為嚴格。

6.2.2 法國 GRAALL-2003 療法：開創兒科啟發式療法試驗之先河⁽³⁹⁾

GRAALL-2003 為法國成人 ALL 小組發起的第二期試驗，為首個證實兒科啟發式療法於 60 歲以下成人 (含) 之適用性，在 ALL 治療上具有里程碑意義。(療程詳見表 6.2)

- **試驗族群：**試驗納入 225 位 Ph (-) ALL 成人患者，其年齡介於 15 至 60 歲之間。
- **療程設計：**誘導階段使用五種藥物，而鞏固階段分為 3 區塊 (blocks)，每區塊各兩週給予不同藥物，持續三輪共 9 個區塊。由於其高血液毒性，於誘導與鞏固期個階段以 G-CSF 進行支持性療法。維持期給予 POMP 每月療程持續 2 年。
- **累積劑量差異：**相較於成人 LALA-94 療法，此試驗非骨髓毒性藥物之累積劑量大幅提升。Asparaginase 高出 16 倍；Vincristine 高出 3.7 倍；Prednisone 則高出 8.6 倍。
- **關鍵結果：**誘導療法能達到 94%CR；而 3.5 年 DFS 達到 59%；3.5 年 OS 高達 60%。這在當時是非常良好之療效。與傳統成人化療的 LALA-94 試驗結果相比，這三項結果皆有顯著差異 (p 值分別為 0.02, < 0.001 與 < 0.001)。
- **影響：**該試驗證實兒科療法在成人中的可行性和優越性，且耐受性良好，並推動了後續多國對於兒科療法於年輕成人 ALL 之研究。

6.2.3 美國 CALGB 10403 療法之關鍵試驗結果

背景：美國以成人為主的合作小組亦發起了 CALGB 10403 第二期前瞻性試驗，旨在評估將標準兒科療法 (COG AALL0232) 應用於 AYA 患者 (17-39 歲) 的可行性與療效。⁽⁴⁰⁾

CALGB 10403 試驗設計與結果

- **試驗設計：**納入 295 名新診斷的 Ph (-) 年輕 ALL 患者 (中位數 24 歲)。治療階段包括四藥誘導 (Vincristine, Prednisone, Pegaspargase, Daunorubicin)、鞏固治療、延遲強化 (Delayed Intensification) 及長達 2-3 年的維持治療。該療法使用了高劑量的長效型 Pegaspargase (2,500 IU/m²)，這在成人治療中以往較少見。(療程詳見表 6.2)
- **療效數據：**EFS 中位數達到 78.1 個月。而相較於以往成人 ALL 試驗中的 30 個月上下，這是前所未見的長。3 年 EFS：59%；3 年 OS：73%。
- **治療相關死亡率 (TRM) 不高：**儘管療法強度高，但緩解後死亡率僅為 3%，顯示在適當的支持性療法下，成人內科醫師亦能安全執行此類療法。

實際臨床數據 (Real-World Evidence)

儘管 CALGB 10403 試驗確立了新標準，但後續真實世界研究揭示臨床實踐中的挑戰。一項多中心回顧性研究分析了 139 名接受 CALGB 10403 療法的 AYA ALL 患者，結果顯示：⁽⁴¹⁾

- **CR/CRi 率：**88%；3 年 EFS：66%；3 年 OS：81%，均與原試驗數據相當。
- **維持治療完成率低：**但僅 35% 的患者完成了預定的維持治療，主要原因包括毒性 (如肝毒

性、胰臟炎) 及轉向異體移植。

- **毒性管理**：最常見的三級以上 (含) 副作用包括 ALT 升高 (22%)、高膽紅素血症 (12%) 及敗血症 (14%)。因此追蹤 Asparaginase 相關 (凝血功能、肝功能、TG) 至關重要。

6.2.4 美國 DFCI 00-01 (Dana-Farber Cancer Institute)⁽⁴²⁾

- **DFCI 00-01 療法**：DFCI 為一間位於美國波士頓的癌症研究中心，該中心研究之療法使用含 L-asparaginase 的多藥聯合化療，並強調 CNS 預防。針對 18-50 歲患者的研究數據顯示，4 年 DFS 可達 71%。(療程詳見表 6.2)
- **安全性疑慮**。該療法在嘗試以 Pegaspargase 取代原生型 L-asparaginase 時遇到了較高的肝毒性與胰臟炎發生率。顯示成人患者對 Pegaspargase 的代謝與耐受性較低。

表 6.2 ALL 兒科啟發療法: GRAALL-2003; CALGB 10403; DFCI 00-01。

三種療法差異最大處在於 Asparaginase 與 MTX 劑量選擇。DFCI 00-01 選擇使用長效的 Pegaspargase。GRAALL-2003 於鞏固期 2&5&8 使用到高劑量 MTX；CALGB 10403 僅於中間維持期使用低劑量多次漸進式 MTX；DFCI 00-01 則是在誘導期就先使用高劑量 MTX。

階段	藥物	劑量
法國 GRAALL-2003 兒科啟發式療法 ⁽³⁹⁾		
Prephase 誘導前期	Prednisone IT MTX	60 mg/m ² /d on D-7~D-1 15 mg IT on D-7~D-4
Induction 誘導期	Prednisone Daunorubicin Vincristine L-asparaginase Cyclophosphamide Lenograstim	60 mg/m ² /d on D1-D14 50 mg/m ² IV QD on D1, D2 & D3; 30 mg/m ² IV QD on D15 & D16 2 mg IV QD on D1, D8, D15, D22 6000 U/m ² IV QD on D8, D10, D12, D20, D22, D24, D26, D28 750 mg/m ² /d on D1; 750 mg/m ² /d on D15 (good early responders); 500 mg/m ² Q12H D15 & D16 (poor early responders) 0.15 mg/m ² from D17 to myeloid recovery
Salvage (針對 頑固性 ALL)	Idarubicin Cytarabine Lenograstim	12 mg/m ² /d IV QD on D1-D3 2 g/m ² / IV Q12H on D1-D4 0.15 mg/m ² SC QD D9 to myeloid recovery

Consolidation 鞏固期 1&4&7	Cytarabine Dexamethasone L-asparaginase Lenograstim	2 g/m ² /12 h on D1, D2 10 mg/12 h on D1, D2 10,000 U/m ² on D3 0.15 mg/m ² SC QD on D7-D13
Consolidation 鞏固期 2&5&8	MTX Vincristine L-asparaginase 6-MP Lenograstim	3 g/m ² CIF on D15 2 mg on D15 10000 U/m ² on D16 60 mg/m ² /d on D15-D21 0.15 mg/m ² SC QD on D22-D27
Consolidation 鞏固期 3&6&9	Cyclophosphamide Etoposide MTX Lenograstim	500 mg/m ² /d on D29, D30 75 mg/m ² /d on D29, D30 25 mg/m ² on D29 0.15 mg/m ² SC QD D31 to myeloid recovery
Maintenance 維持療法	Prednisolone Vincristine MTX 6-MP	40 mg/m ² /d PO on D1-D7 QM for 12 months 2 mg on PO QM for 12 months 25 mg/m ² PO QW for 24 months 60 mg/m ² PO QD for 24 months
CNS 預防療法	Triple IT Cranial irradiation 6-MP	Induction: on D1, D8; Consolidation on D29 of each block; Late intensification: on D1. 18 Gy before maintenance therapy initiation 60 mg/m ² /d during irradiation
美國 CALGB 10403 兒科啟發式療法 ⁽⁴⁰⁾		
Induction 誘導期 (I)	Prednisolone/MP Vincristine Daunorubicin Pegaspargase IT-Ara-C IT-MTX	30 mg/m ² /day PO/IV BID on D1-D28 1.5 mg/m ² (max: 2 mg) IV D1, D8, D15, D22 25 mg/m ² IV on D1, D8, D15, D22 2500 IU/m ² IM/IV on D4 70 mg IT on D1; 15 mg IT on D8 & D29 (on D15, D22 for CNS3)
Extended Induction	Prednisolone/MP Daunorubicin	30 mg/m ² PO/IV BID on D1-14 25 mg/m ² IV on D1

延長誘導期 (IA)	Vincristine Pegaspargase	1.5 mg/m ² (maximum 2 mg) IV on D1, D8 2500 IU/m ² IM or IV D4
Consolidation 鞏固期 (II)	Cyclophosphamide Ara-C 6-MP Vincristine Pegaspargase IT-MTX	1000 mg/m ² IV on D1 & 29 75 mg/m ² IV or SC on D1-D4, D8-D11, D29-D32, D36-D39 60 mg/m ² PO on D1-D14 and D29-D42 1.5 mg/m ² (max: 2 mg) IV D15, D22, D43, D50 2500 IU/m ² IM or IV on D15 and 43 15 mg IT on D1, 8, 15 and 22 (omit doses on D15 & 22 for CNS3 patients)
Interim Maintenance 中間維持期(III)	IV-MTX Pegaspargase IT-MTX	100 mg/m ² IV (escalate by 50 mg/m ² /dose on D1, D11, D21, D31, D41 2500 IU/m ² IM/IV on D2, D22 15 mg IT on D1, D31
Delayed Consolidation 後鞏固期 (IV)	Vincristine Dexamethasone Pegaspargase Cyclophosphamide Cytarabine 6-TG IT-MTX	1.5 mg/m ² (max: 2 mg) IV D1, D8, D43, D50 5 mg/m ² PO/IV BID on D1-D7 and 15-21 2500 IU/m ² IM or IV D4 and D43 1000 mg/m ² IV on D29 75 mg/m ² IV or SC on D29-32 and 36-39 60 mg/m ² /day PO on D29-42 15 mg IT on D1, 29, & 36
Maintenance 維持期 (V)	Vincristine Dexamethasone 6-MP PO-MTX IT-MTX	1.5 mg/m ² (max. 2 mg) IV on D1, 29, and 57 3 mg/m ² /day PO/IV) BID Q4W on D1-D5, D29-D33, and D57-D61 75 mg/m ² /day PO on D1-D84 20 mg/m ² PO QW on D8, D15, D22, D29, D36, D43, D50, D57, D64, D71, D78 (held on D29 of the first 4 courses) 15 mg IT on D1 (also is given on D 29 of the first 4 courses of maintenance)

美國 DFCI 00-01 兒科啟發式療法⁽⁴²⁾

Induction 誘導期 (4 週)	Vincristine Prednisone Doxorubicin HD MTX Leucovorin L-asparaginase IT Ara-C Triple IT	2 mg QW D1, D8, D15 and D22 40 mg/m ² /day, D1–D28 30 mg/m ² /dose, D1, D2 4 g/m ² (8–24 hrs after doxorubicin) Rescue since D3 25000 IU/m ² IM, D5 50 mg IT, day 0a (prior to systemic therapy) IT on D15 & D29
CNS therapy 中樞神經療法 (3 週)	Vincristine 6-MP Doxorubicin IT MTX/Ara-C Cranial radiation	2 mg D1 50 mg/m ² PO QD, D1–D14 30 mg/m ² D1 BIW × 4 doses 24 Gy for patients with CNS-2 or CNS-3
Consolidation 鞏固期 (30 週)	Vincristine Dexamethasone Doxorubicin 6-MP Asparaginase MTX IT MTX/Ara-C/HC IT MTX/Ara-C	2 mg IV D1 9 mg/m ² PO BID, D1–D5 30 mg/m ² , D1 (to cumulative 300 mg/m ²) 50 mg/m ² PO QD D1–D14 12500 IU/m ² /dose 30 mg/m ² IV/M QW, 1 day after asparaginase At start of a cycle At start of a cycle Q18 weeks
Continuation 持續期 (74 週)	Q3W cycles: 與鞏固期相同但無 asparaginase，且 dexamethasone 劑量降低至 6 mg/m ² /day	

Ara-C: cytarabine; HC: hydrocortisone; HD: high-dose; IT: intrathecal; 6-MP:

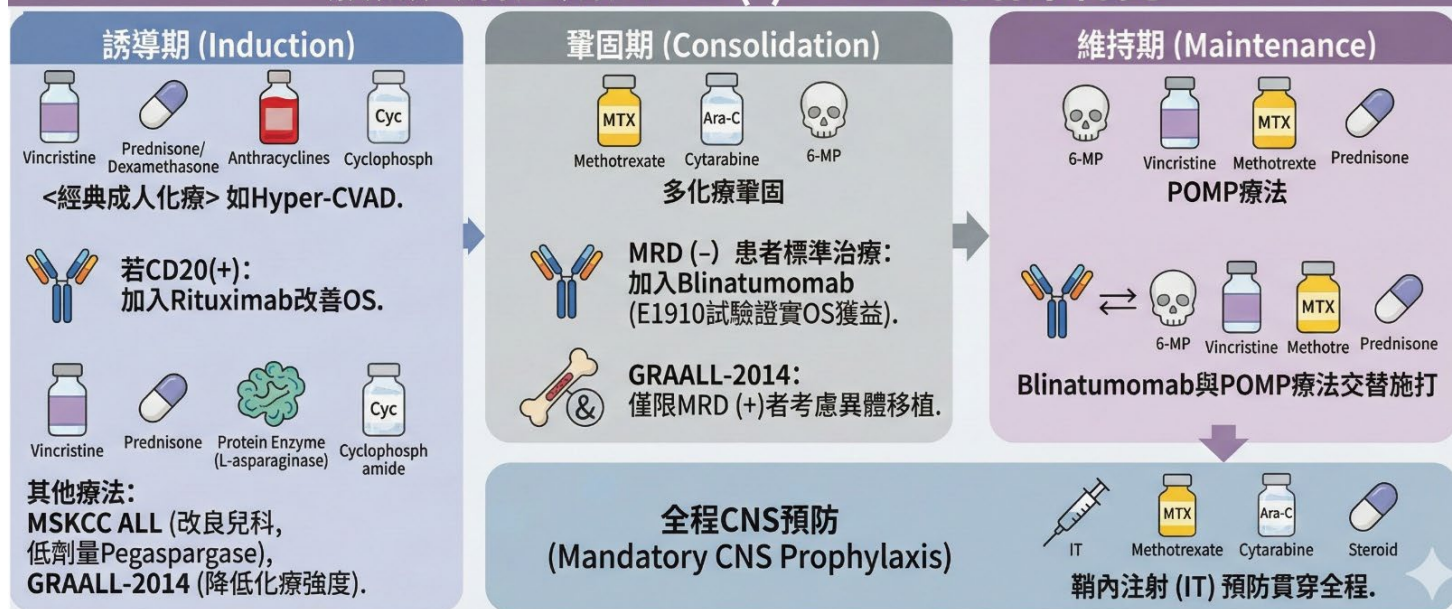
Mercaptopurine; MP: methylprednisolone; MTX: methotrexate; 6-TG: 6-thioguanine.

6.3. 一般無共病症成人 Ph-Negative B-ALL 的治療

- 對於年齡稍長 (35~65 歲) 無共病的成人患者，由於無法耐受高強度的兒科療法，治療策略需在「治癒意圖」與「毒性控制」之間取得平衡。這類患者誘導期建議經典的成人療法如

Hyper-CVAD，並於鞏固期使用 blinatumomab 免疫療法來有效延長存活率。

一般無共病症成人 Ph (-) B-ALL 的治療總覽



6.3.1 Hyper-CVAD 經典成人療法⁽²⁶⁾

- 療效：長期追蹤數據顯示 Ph (-) ALL 患者的 5 年 OS 約為 42%。(5.2.1 章已介紹療程)
- 年齡效應：年齡是影響預後的最關鍵因素。60 歲以上患者的 5 年 OS 驟降至 17%，主要死因是緩解期的高死亡率，這與高劑量化療導致的骨髓抑制及感染併發症有關。

Rituximab 於 CD20 (+) ALL 患者的角色：

- 對於 CD20 陽性 (定義為芽細胞表現 CD20 >20%) 的 B-ALL 患者，於 Hyper-CVAD 療法中加入 Rituximab 可顯著改善 3 年 OS (75% vs. 47%, p=0.003)。根據這項結果，Rituximab 的加入已成為 CD20 陽性 Ph (-) ALL 的標準治療。⁽⁴³⁾

6.3.2 GRAALL 療法 (2005 vs. 2014)

法國 GRAALL 團隊致力於優化成人 ALL 的治療。

- GRAALL-2005**：該試驗證實超分割劑量之 Cyclophosphamide 相較於一般施打方式，於成人患者並無法有效延長 EFS，且對年長患者毒性較大，反而可能降低耐受度。⁽⁴⁴⁾
- GRAALL-2014**：針對 45-59 歲患者進行了調整，降低化療強度並限制了異體移植的適應症 (僅限於 MRD 陽性者)。結果顯示雖然復發率略有上升 (37.6% vs. 29.6%)，但由於移植相關死亡率的顯著降低 (從 11%降至 5%)，年長組的 4 年 OS 反而從 49.6% 提升至 59.5%。這強調了在成人 ALL 治療中，減法治療結合 MRD 導向策略的重要性。⁽⁴⁵⁾

6.3.3 MSKCC ALL 療法

- **研究背景與設計：**MSKCC ALL 臨床試驗基於兒科 CCG-1882 療法進行改良。研究納入 51 位 18 至 60 歲新診斷 ALL 患者的成效。⁽⁴⁶⁾
- **Pegaspargase 之劑量調整：**療程中 Pegaspargase 劑量較低 (2000 IU/m²，低於 FDA 核准的標準劑量 2500 IU/m²) 且每劑間隔 $\geq$ 4 週總共六劑。給藥前均先給予類固醇以預防過敏反應，隨後接著進行 1 至 2 週的口服類固醇治療。
- **療程完成度：**45% 的患者完成全部 6 劑療程，而 20% 患者因毒性反應而中斷治療。
- **試驗結果：**7 年 OS：51% (Ph (-) ALL: 58%)。7 年 DFS：58%。
- **結論：**此療程相較於兒科療法，於成人 ALL 患者耐受度更高。

6.3.4 MRD (-) 患者：鞏固治療中加入 Blinatumomab 療法

ECOG-ACRIN E1910 試驗的結果徹底改變了臨床實踐，使 Blinatumomab 成為 MRD 陰性 B-ALL 患者的標準治療選項。⁽⁴⁷⁾

- **試驗設計：**納入 30-70 歲新診斷 Ph (-) B-ALL 患者。所有患者先接受 BFM 的誘導化療。224 位達到 MRD 陰性 (<0.01%) 的患者被隨機分配接受「標準鞏固化療」或「標準鞏固化療 + Blinatumomab (4 個週期)」。
- **關鍵結果 3 年 OS：**加入 Blinatumomab 組達到 85%，顯著優於單純化療組的 68% (HR: 0.42, p=0.002)。
- **3 年 RFS：**顯示出 Blinatumomab 組的優勢 (80% vs. 64%, HR: 0.53)。
- **臨床意義：**這是首個證實免疫療法在前線 MRD (-) 患者中能帶來生存獲益的第三期試驗。這打破了過去認為「MRD 陰性患者預後已足夠好，無需額外介入」之觀念，證明了利用免疫系統清除更深層次殘留病灶的價值。NCCN 指引因此將 Blinatumomab + 多化療組合納入鞏固治療的優先建議。

6.4. 65 歲以上成人或具共病症之 Ph-Negative B-ALL 的治療

65歲以上成人或具共病症之 Ph (-) B-ALL的治療總覽

考量高強度化療之高早期死亡率，需在療效與毒性間取得平衡，探索「無化療」或低強度策略。

1. 中強度「無化療」策略 (針對CD22+患者) (Alliance A041703試驗)

InO誘導治療



Inotuzumab
ozogamicin (InO)
(抗CD22抗體)

IA/IB/IC階段調整劑量。
若未達細胞減量直接
進入下一階段。

Blinatumomab鞏固治療



Blinatumomab (雙特異性抗體)
連續輸注療法。對InO反應佳
者接受更多週期。

✓
關鍵結果：
1年EFS 75%，
1年OS高達84%。

2. 低強度療法 (Low Intensity Therapy)

註：此類療法之CR率通常較低。

A



Vincristine



Prednisone

Vincristine + Prednisone

B



Prednisone



黃色MTX
字樣藥水罐
(Methotrexate)



白色口服錠劑
(6-MP)

POMP療法

3. 造血幹細胞移植 (HCT) 之考量

現有原則：移植保留給具高復發風險或MRD持續陽性者。

支持高風險者移植
(LALA 94)

異體移植於高風險患者
優於自體/不移植。

僅支持標準風險者移植
(MRC UKALLXII / HOVON)

高風險者NRM較高，移
植僅對標準風險有益。

結論：此族群移植效力證據不一，需審慎個體化評估。

6.4.1 中強度療法 Inotuzumab Ozogamicin (針對 CD22+ 患者)

60 歲以上 ALL 患者，高強度化療的早期死亡率令人卻步。Alliance A041703 試驗納入 34 位 CD22+ Ph (-) 新診斷且不接受移植之 ALL 患者，探索「無化療」策略。⁽⁴⁸⁾

● 療法：

- **InO 誘導治療**：IA 階段：InO 0.8 mg/m² IV on D1, 0.5 mg/m² IV on D8, D15 21-days cycle；若達到 CR/CRi，進入 IB 階段 (InO 0.5 mg/m² d1, d8, d15；28 天週期)。若未達 CR/CRi，進入 IC 階段 (InO 0.8 mg/m² d1, 0.5 mg/m² d8, d15；28 天週期)。IA 後未達細胞減量：直接開始第二階段的 Blinatumomab 療程。
- **Blinatumomab 鞏固治療** 9 mcg/d CIfx 7D, 隨後 28 mcg/d CIfx 21d；停藥 14 天；再給予 28 mcg/d x 28d)。對 InO 有 CR/CRi 反應者額外接受 2 個週期的 Blinatumomab，其餘則接受 3 個週期。

- **關鍵結果**：1 年 EFS 為 75%，1 年 OS 高達 84%。此策略極大程度地避免了傳統化療的骨髓抑制與感染併發症，為無法耐受強化治療的年長患者提供了新的希望。

6.4.2 低強度療法

可選擇 Vincristine + prednisone 或是 POMP 療法，然而此類療法之 CR 率較低。⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

6.5 Ph (-) ALL 造血幹細胞移植 (HCT) 之考量

- 現有移植原則：移植保留給具高復發風險或 MRD 持續陽性 Ph (-) ALL 患者。相較於傳統成人療法將移植作為鞏固治療的核心，兒科啟發療法 (如 CALGB 10403) 則更強調高強度化療。如 CALGB 10403 研究顯示，誘導治療後 MRD 陰性者的 3 年 DFS 高達 85%，這類患者即便不接受移植，預後也極佳。⁽³⁹⁾
- 這類患者上的移植效力曾被大量研究過，然而研究結果間各有出入。
如 LALA 94 試驗結果支持高風險 Ph (-) 患者使用異體幹細胞移植，效果顯著優於自體移植或是不移植。⁽⁵¹⁾ 但 MRC UKALLXII/ECOG E2993 與 HOVON 兩試驗則顯示，在標準風險病人上，異體幹細胞移植效果才有顯著益處。⁽⁵²⁾⁽¹⁰⁾⁽⁵³⁾

表 6.5：Ph (-) ALL 患者接受移植療法之關鍵試驗

試驗	族群	調理/移植選擇	關鍵結果	試驗評論
LALA 94 ⁽⁵¹⁾	211 位高風險 Ph (-) ALL (中位數 33 歲)	TBICy (12 Gy in six fractions); MRD vs 自體移植	5 年 OS: 51% vs. 32% vs. 21%	異體移植於高風險患者優於自體移植與不移植
PETHEMA-93 ⁽⁵²⁾	222 位高風險 ALL 患者	TBICy (12 Gy in six fractions); MSD	5 年 OS: 48% vs 51%	異體移植相較於自體移植或維持化療沒有差異
MRC UKALLXII/ECOG E2993 ⁽¹⁰⁾	120 位高風險 ALL 患者: 138 位標準風險 ALL 患者	TBIEto (13.2 Gy in six fractions) vs 維持化療	NRM: 高風險(36% vs 14%)* 5 年 OS: 高風險 (41% vs, 35%); 標準風險 (62% vs. 52%)*	異體移植僅對標準風險患者有益
HOVON ⁽⁵³⁾	257 位標準風險 ALL	TBICy (12 Gy in six fractions) vs 維持化療	高風險 5 年 OS: 53% vs. 41% 標準風險 5 年 OS: 69% vs. 49%, (p=0.05)*	異體移植僅對標準風險患者有益

MRD: matched related donor; MSD: matched sibling donor.

6.6. 復發/難治性 Ph (-) B-ALL 的治療 (R/R Ph (-) B-ALL)

- 流行病學數據。根據 MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究與 PETHEMA 研究中，關於一線治療後疾病復發患者的數據顯示：^{(54) (55)}
 - 復發後 mOS：4.5 至 6 個月；其 5 年 OS 僅 7%至 10%。
 - 治療反應：僅約 20~30%患者二線治療後能達到第二次完全緩解 (2nd CR)。
 - 較佳之預後因子：年齡較輕、第一次完全緩解持續時間超過 2 年。
- 特定族群預後：在 PETHEMA 試驗中，對於年齡較輕 (<30 歲) 且一線治療後首次完全緩解後超過 2 年才復發的患者，自第一次復發起算，其 5 年 OS 可達 38%。⁽⁵⁵⁾

Ph (-) B-ALL 第二線治療選擇總攬：

- 首選：Blinatumomab 或 Inotuzumab Ozogamicin (NCCN 指引 Category 1 建議)
- 其他救援療法：CAR-T 細胞療法 (包括：Tisagenlecleucel、Brexucabtagene Autoleucel、Obecabtagene Autoleucel)、Revumenib (針對 KMT2A 重排 ALL 患者)

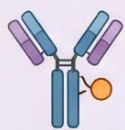
復發/難治性 Ph (-) B-ALL的治療總覽

NCCN Category 1 首選治療

免疫療法優先



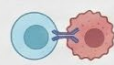
Blinatumomab (BiTE, CD19導向)
(TOWER試驗):
mOS 7.7個月 (vs 化療 4.0個月),
較高CR/CRh/CRi率。
風險: CRS, ICANS (9.4% ≥3級神經毒性)。



Inotuzumab ozogamicin (InO) (ADC, CD22導向)
(INO-VATE試驗):
CR/CRi率 80.7% (vs 化療 29.4%),
MRD陰性率 78.4%。
風險: VOD/SOS (14% vs 化療 2.1%)。

其他救援療法

CAR-T細胞療法 (Category 2A) (CD19導向)



Tisagenlecleucel (Kymriah) (≤25歲兒童/成人)
(ELIANA試驗)。



Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) (成人)
(ZUMA-3試驗)。



Obecabtagene autoleucel (Aucatzyl) (成人)
(FELIX試驗)。

特定基因型標靶治療



Menin
Inhibitor

Revumenib (針對KMT2A重排) (AUGMENT-101試驗):
ORR 63.2%, CR/CRh 22.8%。
口服Menin抑制劑。
風險: 分化症候群, QTc延長。

後續考量: 橋接異體幹細胞移植 (HCT)

InO後移植需注意VOD風險, 避免雙重烷化劑, 建議停藥≥4週

6.6.1 Blinatumomab : TOWER 試驗 (Category 1 建議)

- 試驗結果：第三期 TOWER 試驗於 R/R Ph (-) B-ALL 成人患者中，比較 Blinatumomab 與標準救援化療療效，mOS 在 Blinatumomab 組顯著優於救援化療組 (7.7 vs. 4.0 個月，HR: 0.71; p=0.01)，且 12 週內的 CR/CRh/CRi 率亦較高。⁽⁵⁶⁾

- **安全性：**主要風險為 CRS 和 ICANS。3 級以上神經毒性發生率約 9.4%，需密切監測並及時使用 Dexamethasone 處理。

6.6.2 Inotuzumab Ozogamicin (InO)：INO-VATE 試驗 (Category 1 建議)

- **試驗結果：**第三期 INO-VATE 顯示，在 R/R ALL 患者，使用第二線 InO 的 CR/CRi 率高達 80.7%，顯著優於標準二線化療組的 29.4% ($P < 0.001$)。更重要的是，在達成緩解的患者中，InO 組的 MRD 陰性率達 78.4%。
- **橋接移植的雙刃劍：**InO 能幫助更多患者達到深層緩解並進行異體移植，但也顯著增加了移植後發生肝靜脈阻塞疾病 (VOD/SOS) 的風險 (InO 組 14% vs. 化療組 2.1%)。
- **VOD 風險考量：**若計畫進行移植，應避免使用含雙重烷化劑 (Dual-alkylator) 的預處理療法，並建議在移植前至少停藥 4 週以降低 VOD 風險。

6.6.3 CAR-T 細胞療法

CAR-T 療法是近年來最突破性的進展，利用基因工程改造患者 T 細胞，使其表達抗 CD19 的嵌合抗原受體。雖然效力很好能達到約 80~90% 緩解率，但三種 CAR-T 的樞紐性試驗皆為 phase II，證據等級較低。(NCCN 指引列為 Category 2A)

- **Tisagenlecleucel (Kymriah)：**根據 ELIANA 試驗結果 (同 5.4.2 章)。(34)
- **Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus)：**根據 ZUMA-3 試驗結果 (同 5.4.2 章)。(35)
- **Obecabtagene Autoleucel (Aucatzyl)：**根據 FELIX 試驗結果 (同 5.4.2 章)。(36)

6.6.4 KMT2A 重排 ALL 患者的標靶治療：Revumenib

KMT2A 基因重排 (*KMT2Ar*) 的 ALL 患者，約佔嬰兒 ALL 的 80% 及成人 ALL 的 5-10%，預後極差。*KMT2A* 基因若發生重排，則會與致癌蛋白 Menin 形成異常的複合體。這種異常複合物會過度活化某些致癌基因，並阻止前驅細胞分化，導致其異常生長。

- **治療首選-Revumenib：**口服 Menin 抑制劑，能阻斷 Menin-KMT2A 交互作用。
- **AUGMENT-101 試驗：**對待有 *KMT2A* 突變的且復發之白血病患者。Revumenib 展現了 63.2% 的 ORR，且 CR/CRh 率為 22.8%。此藥物於 2024 年獲 FDA 核准，為此高風險亞型提供了精準醫療的新選擇。(57)
- **劑量：**體重 40 公斤以上：270 mg PO BID；40 公斤以下：160 mg/m² PO BID。此藥為 CYP3A4 受質。與 CYP3A4 強抑制劑並用須減量 (160 mg PO BID；95 mg/m² PO BID)。
- **副作用與監測：**試驗中發生 3/4 級副作用以白血球低下發燒、分化症候群與 QTc 延長為

主。一旦發生發燒、呼吸困難、低氧血症、肺部浸潤、體重迅速增加、週邊水腫、低血壓或腎功能障礙，需積極給予類固醇與輸液治療。治療前建議監測心電圖中 QTc 數值。

表 6.6 復發/難治性費城染色體陰性 ALL 患者 (R/R Ph(-) ALL) 後線療法相關試驗

實驗/對照組	試驗設計	納入人群	關鍵結果	評論
Blinatumo mab vs. 標準化療	TOWER, phase III RCT (56)	405 位 R/R Ph (-) B-ALL 成人患者	mOS: 7.7 vs. 4.0 個月 (HR: 0.71; p=0.01) 12 週 CR/CRi/CRh: 44% vs. 25% (p<0.001)	須注意 CRS 與 ICANS
Inotuzumab Ozogamicin vs 標準化療	INO-VATE, phase III RCT (33)	326 位 R/R ALL (包含 Ph (-)與 Ph(+)) 成人患者	CR/CRi: 80.7% vs. 29.4% (p<0.001) mOS: 7.7 vs. 6.7 個月 (p=0.04)	能有高達 8 成 CR/CRi 效果顯著 須注意後續移植 VOD 風險
Revumenib	AUGMENT-101, phase II (57)	104 位帶有 KMT2A 突變的 AML, ALL 成人患者 (16 位 ALL)	ORR: 63.2% CR/CRh: 22.8%	後線單獨使用上有 22%CR/CRi 比率 但須注意分化症候群與 QTc 延長
Brexucabtagene autoleucel, Obecabtagene autoleucel, Tisagenlecleucel 見表 5.4				

6.7 救援療法後之異體造血幹細胞移植 (Allo-HCT)

- Allo-HCT 是 R/R ALL 目前唯一具備治癒可能之療法。
- 指引建議：根據美國血與骨髓移植學會的實證指引，對於 AYA 與成人 ALL 患者達第二次完全緩解 (2nd CR)，強烈建議進行異體幹細胞移植，其效果優於單純化療。⁽¹⁾
- 實證研究：
 - UKALLXII/ECOG2993 試驗：針對 15–60 歲復發患者，移植組的 5 年 OS 顯著優於單純化療組。⁽⁵⁸⁾
 - CIBMTR 數據：若在未達第二次緩解時就進行移植，3 年 OS 僅 16%，顯示緩解後再移植重要性。⁽⁵⁹⁾
- MRD 陰性之重要性：一項回顧性研究指出，若患者在移植前已達到 MRD 陰性緩解 (不論是 CR2 或更晚)，其 3 年 OS (69%) 與 EFS (62%) 與在第一次緩解 (CR1) 期間接受移植的患者預後相當。

第七章、T-ALL 的治療

T-ALL 特徵：T-LL 的預後較 B-ALL 為差，特別是早期前驅 T 細胞 ALL (ETP ALL)。對於高風險且能耐受高強度化療之患者，若達 CR 建議進行異體幹細胞移植，以降低復發風險。T-ALL 的誘導治療與 Ph (-) B-ALL 大多相同，差異在於尚有輔助化療藥物 Nelarabine 可做選擇，能為中高風險之 T-ALL 患者降低復發風險。

T-ALL 的治療總覽

不論風險分組，優先考慮參與臨床試驗。所有治療均應包含 CNS 預防。

AYA 及 65 歲以下無重大合併症患者

1. 誘導療法



AYA 首選：兒科啟發式療法 (如 CALGB 10403, COG AALL0434 含 Nelarabine). Nelarabine 顯著提升 5 年 DFS.



其他推薦 (Other Recommended): DFCI ALL, MSKCC ALL, Hyper-CVAD.

2. 治療後評估與鞏固



反應評估
未達 CR 考慮 NGS.
達到 CR 需 MRD 評估.



鞏固治療
多藥聯合化療 (無論 MRD 結果).



異體移植 (Allo-HCT):
MRD 陰性 CR 者可考慮.

3. 維持治療 (Maintenance Therapy)



再次 MRD 評估
(Re-assess MRD).



MRD 陰性 (MRD-negative):
POMP 維持治療 或 異體移植.



優先移植 (Priority Transplant):
MRD 清除慢/不完全, 高風險特徵
(ETP, RAS/PTEN 突變,
NOTCH1/FBXW7 野生型).

65 歲 (含) 以上或具有重大合併症患者

治療重點：平衡強度與毒性



低強度誘導
Vincristine + Prednisone, 或 POMP 療法.



中強度誘導
基於 PETHEMA, GMALL, GRAAL,
改良 DFCI, mini-Hyper-CVD.



注意事項 (Notes):
個別評估體能 (PS)/器官功能, 劑量調整.



全程中樞神經系統 (CNS) 預防
(Mandatory CNS Prophylaxis throughout)

7.1 T-ALL AYA 及 65 歲以下無重大合併症之成人患者

7.1.1 誘導療法

針對 T-ALL 患者，不論其風險分組為何，NCCN 指引建議在可能的情況下優先參與臨床試驗。若無合適試驗，應採取以下系統性誘導療法：

- 青少年與年輕成人 (AYA) 首選療法：建議「兒科啟發式療法」(Pediatric-inspired protocols)，包括 CALGB 10403 與含 Nelarabine 的 COG AALL0434 療法。⁽⁶⁰⁾

- 輔助藥物 Nelarabine：

AALL0434 是一項針對 T-ALL 的第三期試驗，納入 1~31 歲標準至高風險 T-ALL 患者，並比較 Nelarabine 加入 ABFM 療法的效益。結果顯示，Nelarabine 的加入顯著提升了 5 年 DFS (88.2% vs. 82.1%, $p=0.029$)，且未顯著增加神經毒性。這確立了 Nelarabine 在 T-

ALL 前線治療中的角色，特別是對於 AYA 患者。⁽⁶⁰⁾

- **其他推薦療法：**

- 多中心研究數據支持之療法：如基於 DFCI-00-01 的 **DFCI ALL** 療法。
- 單一中心研究數據支持之療法：包括針對 18 歲 (含) 以上患者的 **MSKCC ALL** 療法 (基於 CCG-1882) 以及 **Hyper-CVAD** 療法。
- **65 歲以下無重大合併症之成人**：推薦使用 **Hyper-CVAD** 或劑量調整後的 **GRAALL-2014** 療法。

- **中樞神經系統預防**：所有患者的治療均應包含充分的 **CNS 預防**。

7.1.2 治療後評估與鞏固策略

- **反應評估**：誘導治療結束後應進行評估。⁽¹⁾
 - **未達 CR 者**：在開始復發/難治型 (R/R) 治療前，應考慮進行次世代定序 (NGS) 以協助選藥。
 - **達到 CR 者**：必須進行 **MRD (微量殘留病灶)** 評估。
- **鞏固治療**：無論 MRD 結果為何，皆建議繼續進行多藥聯合化療作為鞏固治療。對於達到 MRD 陰性 CR 的患者，**異體造血幹細胞移植 (Allo-HCT)** 是可考慮的鞏固手段。

7.1.3 維持治療：

鞏固治療後再次評估 MRD。⁽¹⁾

- **MRD 陰性者**：建議進行 **POMP 維持治療** 或異體移植。
- **優先考慮移植的情況**：MRD 清除緩慢或不完全者，或是具備高風險特徵者 (如 **ETP 表型**、**RAS/PTEN 突變**、及/或 **NOTCH1/FBXW7 野生型者**)。

7.2. 65 歲 (含) 以上或具有重大合併症之患者

此族群的治療重點在於平衡強度與毒性，專家小組同樣建議**優先參與臨床試驗**。若無試驗可參加，可依強度選擇療法：

- **低強度誘導選項**：Vincristine + Prednisone，或 **POMP 療法**。
- **中強度誘導療法**：包括基於 PETHEMA 的 **ALLOLD07 療法**、**GMALL**、**GRAAL**、改良版 **DFCI 91-01** 以及 **mini-Hyper-CVD 療法**。
- **注意事項**：
 - **體能評估**：實際年齡並非定義身體機能的唯一標準。應個別評估患者的體能狀態 (PS)、器官功能及儲備力。

- **劑量調整**：系統性治療藥物可能需要根據耐受性進行劑量修正。

7.3 復發/難治型 (R/R) T-ALL 的處置

- **晚期復發 (診斷 ≥ 3 年後)**：重新使用原誘導療法是合理的選擇。
- **其他情況**：優先參加臨床試驗。若無試驗，可參考 Ph 陰性 B-ALL 的救援療法。
- **其他推薦選項**：
 - **Nelarabine + Etoposide + Cyclophosphamide**。A CAMPUS ALL 試驗 114 位 R/R T-ALL 患者，CR 比率達 36%。40%於療法後接受異體幹細胞移植，5 年預期存活率高達 38%。⁽⁶¹⁾
 - **高劑量 Cytarabine 療法 (HiDAC)**。
 - **含 Daratumumab 的療法**。(Category 2B 建議) 由於 CD38 在 T-ALL 細胞與 B-precursor ALL 高度表達，加入 Daratumumab 的療法在某些案例已取得 MRD 緩解的良好結果。但尚須待更多研究證實其療效。⁽⁶²⁾
 - **含 Venetoclax 療法**。(Category 2B 建議) 在一項納入 18 位 R/R T-ALL 患者之第一期試驗中，顯示含 Venetoclax 療法有 90%的 CR 比率。⁽⁶³⁾
 - **含 Bortezomib 療法**。於一項納入 21 位 R/R T-ALL 21 歲以下患者之第一期試驗中，顯示含 Bortezomib 療法有 68%的 CR 比率。⁽⁶⁴⁾
 - **精準醫療**：在適當情況下，根據分子突變狀態選擇標靶治療。

第八章、支持性療法與特殊毒性管理

鑑於 ALL 治療的高度複雜性，完善的支持性療法是確保療效的基礎。

8.1 腫瘤溶解症候群 (TLS)

- **TLS 成因**：化療導致血癌細胞大量崩解，釋放細胞內物質鉀、尿酸與磷進入血液。
- **臨床影響**：電解質異常、心律不整、癲癇、急性腎衰竭甚至死亡。
- **TLS 預防**：水分補充 (Hydration)、使用 Allopurinol 或 Febuxostat。

高風險者：如高尿酸血症、腎功能受損、母細胞快速增加，應考慮使用 Rasburicase 快速降解尿酸。

8.2 特定藥物毒性與處置

ALL 治療藥物副作用總覽

化療藥物	類固醇	標靶治療藥物
Anthracyclines (如 Daunorubicin, Doxorubicin)  心毒性 落髮 骨髓抑制	Steroids (如 Prednisone, Dexamethasone)  高血糖 消化性潰瘍 Prednisone, Dexamethasone 情緒波動/精神異常 骨壞死 肌肉病變	BCR-ABL TKI (如 Imatinib, Ponatinib)  體液滯留/水腫 皮疹 腸胃不適 血管阻塞事件 (Ponatinib)
Cyclophosphamide  出血性膀胱炎 骨髓抑制 不孕症風險	Methotrexate (MTX)  腎功能不全/延遲排泄 肝毒性 神經毒性 黏膜炎 (高劑量或IT)	免疫治療 / 抗體藥物 抗體類藥物 (Antibodies) (如 Blinatumomab, Inotuzumab)  細胞激素釋放症候群 (CRS) (Blinatumomab) 神經毒性 (ICANS) (Blinatumomab) 肝靜脈阻塞疾病 (VOD/SOS) (Inotuzumab)
Cytarabine (Ara-C)  骨髓抑制 小腦毒性 (高劑量) 結膜炎 (高劑量)	6-Mercaptopurine (6-MP)  骨髓抑制 肝毒性	鞘內注射治療 鞘內注射 (Intrathecal Therapy, IT)  頭痛 化學性腦膜炎 神經毒性
Asparaginase (L-asparaginase, PEG-asparaginase)  過敏反應 胰臟炎 高血糖 凝血功能異常/血栓 肝毒性/高三酸甘油酯	Nelarabine  嚴重神經毒性 骨髓抑制	

8.2.1 Asparaginase (1)

Asparaginase 是 ALL 治療的基石，但伴隨顯著副作用，其中以過敏反應最為常見。

- **過敏反應**：而發生嚴重過敏，應改用不同來源的如 **Erwinia asparaginase**。
建議進行 SAA (serum asparaginase activity 血清活性) 監測。若患者出現 1 或 2 級反應但 SAA 活性足夠，可考慮 Rechallenge；若出現 3 或 4 級嚴重過敏或過敏性休克，則必須永久停藥。

- **Silent Inactivation**：代表患者已產生針對 Asparaginase 的抗體，使得藥物失效，此時患者大多沒有任何症狀。
- **製劑選擇**：
 - **PEG-asparaginase**：目前的主流首選，免疫原性較原生型低。
 - **Calaspargase pegol (cal-PEG)**：較新的劑型 (適用≤21 歲以下患者)，因半衰期更長，可減少給藥頻率。研究顯示其血清活性在第 25 天仍高於 PEG 型。
 - **Erwinia-derived**：對 E. coli 來源 (PEG) 產生嚴重過敏患者的替代方案。
- **代謝毒性**：需監測高血糖、高三酸甘油酯血症及胰臟炎。

表 8.2 ALL 常見藥物副作用

藥物	常見副作用	預防監測與處置建議
Doxorubicin or Daunorubicin	落髮 心毒性骨髓抑制	治療期間持續監測心臟超音波
Methotrexate (MTX)	口腔黏膜炎 腎毒性 肝毒性 骨髓抑制	1. 給藥期間暫停 TMP/SMX 2. 預防性給予 Leucovorin rescue 3. 監測 MTX 濃度
Asparaginase	過敏反應 高血糖 凝血功能異常 肝毒性 胰臟炎	密集監測過敏反應、血糖、肝指數、TG。
Vincristine	神經毒性 便秘	預防性給予軟便藥物。
Steroids	高血糖 消化性潰瘍 情緒波動 骨壞死	1. 監測血糖。 2. 使用 H2 受體拮抗劑或 PPI 預防潰瘍 (注意 PPI 與 MTX 的交互作用)。 3. 精神症狀可用抗精神病藥。
6-MP	骨髓抑制	監測全血球數值
Inotuzumab ozagamicin	骨髓抑制 肝毒性 VOD/SOS	後續計畫異體幹細胞移植患者，避免使用兩種烷化劑。預防考慮使用 Ursodiol
Blinatumomab	輸注反應 感染 胰臟炎 細胞激素釋放症候群 神經毒性	監測 CRS 症狀 (發燒、低血壓、缺氧)、神經學症狀 (意識模糊、失語、震顫、癲癇)
Revumenib	分化症候群 感染 QTc 延長	一旦懷疑有分化症候群症狀(發燒、呼吸困難、週邊水腫、低血壓或 AKI) 立即給予類

8.3 藥物基因學考量 (6-MP)

- 6-MP 的代謝受 **TPMT** (Thiopurine methyltransferase) 基因多型性影響顯著。
 - TPMT 缺陷者 (Homozygous deficient)**：佔人口約 0.3%，需減少 6-MP 劑量 10-15 倍以避免致死性骨髓抑制。
 - 雜合子 (Heterozygous)**：佔約 10%，需減少劑量 10-15%。
 - NUDT15 變異**：在亞洲人種中較常見，同樣影響 6-MP 耐受性。
- 臨床建議**：建議進行 *TPMT* (及 *NUDT15*) 基因型檢測以優化劑量。依從性是維持治療成功的關鍵，若患者白血球計數未出現預期的下降，需懷疑患者是否按時服藥。

8.4 免疫療法相關毒性 (CRS & ICANS)

- 細胞激素釋放症候群 (CRS)**：表現為發燒、低血壓、缺氧。處理藥物為 **Tocilizumab** (IL-6 受體拮抗劑)。
- 免疫系統相關神經毒性 (ICANS)**：表現為震顫、失語、意識混亂、癲癇。處理藥物為 **Dexamethasone**。Blinatumomab 引起的神經毒性通常可逆，但需暫停給藥。

結語

ALL 治療從「一體適用」的化療模式，轉向高度個人化、風險導向及免疫治療整合的精準醫療模式。

- 精確診斷與分群是前提**：每位患者須進行完整的遺傳學 (包括 FISH, PCR, NGS) 與免疫表型分析，以識別 Ph-like、Ph (+)、iAMP21 等關鍵亞型，以此區分不同風險亞型。
- MRD 驅動的動態治療**：利用 MRD 作為最強大的動態風險指標。治療期間的 MRD 監測結果應直接影響是否進行異體移植或改變治療強度的決策。而 Blinatumomab 等免疫療法已成功進入前線鞏固治療。
- 對於 Ph (+) B-ALL**，TKI 的精準應用已使化療強度得以降低，甚至在部分患者中實現「無化療」治療。Ponatinib 於一線治療展現了優越的 MRD 清除能力。
- 對於 Ph (-) B-ALL**：AYA 患者應優先考慮療效更佳的兒科導向療法；高風險患者需在早期緩解後儘快評估異體幹細胞移植資格。
- 復發/難治性疾病**：後線 CAR-T 細胞療法與新一代標靶藥物 (如 Revumenib, Inotuzumab)

提供了第二次緩解的新契機，但也帶來了新的毒性管理挑戰 (如 VOD, ICANS)。若能達成二次緩解，需考量異體幹細胞移植做為唯一可能治癒之手段。

- **精細的支持療法：**治療期間需嚴密監測類固醇引起的代謝副作用 (高血糖、骨壞死)、Asparaginase 的過敏與胰臟炎風險、鞘內注射的神經毒性，並針對 6-MP 進行藥物基因學指導下的劑量調整。

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2025. Published February 2025. Accessed January 2, 2026. <https://www.nccn.org>.
2. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Elsevier; 2023:chap 66.
3. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review 1975-2018. National Cancer Institute 2021. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
4. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. Cancer Registry Annual Report.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
6. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350(15):1535-1548.
7. Buckley M, Yeung DT, White DL, Eadie LN. T-cell acute lymphoblastic leukaemia: subtype prevalence, clinical outcome, and emerging targeted treatments. Leukemia. 2025;39(6):1294-1310.
8. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 2007;109(8):3189-3197.
9. Raetz EA, Devidas M, Carroll AJ, et al. Cytogenetic and early-response characteristics of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): a Children's Oncology Group (COG) study [abstract]. J Clin Oncol. 2010;28(15 suppl):Abstract 9509.
10. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood. 2005;106(12):3760-3767.
11. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. J Clin Oncol. 2013;31(34):4333-4342.
12. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood. 2022;139(12):1785-1793.
13. Seibel NL. Acute lymphoblastic leukemia: an historical perspective. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;365.
14. Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. J Hematol Oncol. 2023;16(1):22. Published 2023 Mar 16.
15. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009;27(6):911-918.
16. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood. 1995;85(8):2025-2037.
17. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leukemia. 2011;25(8):1232-1238.
18. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;142-146.
19. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2008;111(5):2548-2555.
20. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic

leukemia. N Engl J Med. 2000;342(14):998-1006.

21. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia. 2014;28(7):1467-1471.
22. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2015;100(5):653-661.
23. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121(23):4158-4164.
24. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(15):1547-1555.
25. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331(21):1814-1823.
26. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004;101(12):2788-2801.
27. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613-1623.
28. Nicholas J. Short, Hagop Kantarjian; Blinatumomab and Ponatinib for Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Results and Predictors of Relapse. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 837.
29. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(24):3711-3719.
30. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood. 2016;128(6):774-782.
31. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011;118(25):6521-6528.
32. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer. 2021;146:107-114.
33. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753.
34. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021;398(10299):491-502.
35. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, et al. Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2024;391(23):2219-2230.
36. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448.
37. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, et al. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. Leukemia. 2014;28(3):658-665.
38. de Bont JM, Holt Bv, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. Leukemia. 2004;18(12):2032-2035.
39. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009;27(6):911-918.
40. 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. Blood. 2019;133(14):1548-1559.
41. DaSilva B, Darwin A, Zhang A, et al. Real-world performance of the CALGB 10403 regimen in young adults in the United States. Blood Neoplasia. 2025;2(3):100111. Published 2025 May 12.
42. 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. Leukemia. 2015;29(3):526-534.
43. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(24):3880-3889.
44. Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36(24):2514-2523.
45. Nicolas Boissel, Françoise Huguet, et al. In Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Age-Adapted Chemotherapy

Intensity and MRD-Driven Transplant Indication Significantly Reduces Treatment-Related Mortality (TRM) and Improves Overall Survival - Results from the Graall-2014 Trial. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 112–114.

46. Geyer MB, Ritchie EK, Rao AV, et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to age 60 with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(8):2086-2094. Published 2021 Aug 1.
47. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333.
48. Matthew Joseph Wieduwilt et al. Chemotherapy-free treatment with inotuzumab ozogamicin and blinatumomab for older adults with newly diagnosed, Ph-negative, CD22-positive, B-cell acute lymphoblastic leukemia: Alliance A041703.. *J Clin Oncol* 41, 7006-7006(2023).
49. Hardisty RM, McElwain TJ, Darby CW. Vincristine and prednisone for the induction of remissions in acute childhood leukaemia. *Br Med J*. 1969;2(5658):662-665.
50. Berry DH, Pullen J, George S, Vietti TJ, Sullivan MP, Fernbach D. Comparison of prednisolone, vincristine, methotrexate, and 6-mercaptopurine vs. vincristine and prednisone induction therapy in childhood acute leukemia. *Cancer*. 1975;36(1):98-102.
51. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4075-4086.
52. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):16-24.
53. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375-1382.
54. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-950.
55. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-596.
56. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
57. Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, et al. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol*. 2025;43(1):75-84.
58. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-3767.
59. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3730-3738.
60. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3282-3293.
61. Candoni A, Lazzarotto D, Ferrara F, et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1466-1472.
62. Bonda A, Punatar S, Gokarn A, et al. Daratumumab at the frontiers of post-transplant refractory T-acute lymphoblastic leukemia-a worthwhile strategy?. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1487-1489.
63. Nitin Jain, Kristen E. Stevenson, et al; A Multicenter Phase I Study Combining Venetoclax with Mini-Hyper-CVD in Older Adults with Untreated and Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 3867.
64. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol*. 2019;186(2):274-285.