**侵袭性NK细胞白血病临床路径**

（2017年版）

一、侵袭性NK细胞白血病临床路径标准住院流程

**（一）适用对象。**

第一诊断为侵袭性NK细胞白血病（ICD-10：C91.704，M99480/3）。

**（二）诊断依据。**

根据《World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue.》（2008）。

具体为：

1.临床表现：起病急，常呈爆发性，表现为不明原因高热、乏力、腹胀、黄疸、肝脾肿大、全身淋巴结肿大和多器官功能衰竭，易合并噬血细胞综合征。

2.血常规分类可见异常淋巴细胞增多、贫血及血小板减少，血清乳酸脱氢酶显著增高，可出现肝功能显著异常、凝血异常和铁蛋白显著增高等，外周血EBV-DNA增高。

3.骨髓检查：骨髓及外周血涂片中肿瘤细胞形态表现为成熟或不成熟的大颗粒淋巴细胞，胞质嗜碱，含有嗜天青颗粒。骨髓病理中肿瘤细胞呈弥漫性或片状浸润，EBER+（见于约90%病例）。部分患者外周血和骨髓肿瘤细胞比例较低，需要仔细观察。

4.免疫表型：CD2+/CD3-/cCD3ε+/CD56+/细胞毒分子+,约半数患者CD16+,CD57通常阴性。KIR单体表型多提示克隆性改变，此外ANKL患者流式Ki-67多明显升高。

5.分子生物学：TCR重排阴性。

**（三）治疗方案的选择。**

根据《淋巴瘤》（石远凯主编，北京大学医学出版社，2007年，第一版）、《恶性淋巴瘤》（沈志祥、朱雄增主编，人民卫生出版社，2011年，第二版）。

ANKL临床进展快，肿瘤细胞耐药性高，目前尚无统一推荐治疗方案，可考虑采用晚期NK/T细胞淋巴瘤方案，包含以左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的化疗方案，如SMILE、GDPE-L、GEMOX-L、EDOCH-L等。治疗有效后尽快行异基因造血干细胞移植。

参考方案：

1. SMILE方案：

甲氨蝶呤 2g·m-2·d-1 静脉点滴，第1天，亚叶酸钙解救至甲氨蝶呤浓度低于0.1 mmol/L

异环磷酰胺1.5g·m-2·d-1 静脉点滴，第2,3,4天，美斯纳解救

依托泊苷 100mg·m-2·d-1静脉点滴，第2,3,4天

地塞米松 40mg·d-1 静脉点滴，第2,3,4天

左旋门冬酰胺酶 6000U·m-2·d-1 静脉点滴，第8,10,12,14,16,18,20天

建议D6开始使用G-CSF支持治疗，直到WBC>5×109/L

2. GDPE-L方案

吉西他滨 1g·m-2·d-1 静脉点滴，第1，8天

地塞米松 40mg·d-1 静脉点滴，第1,2,3,4天

顺铂 75mg·m-2·d-1静脉点滴，第1天

依托泊苷 60mg·m-2·d-1 静脉点滴，第1,2,3,4天

左旋门冬酰胺酶 6000U·m-2·d-1 静脉点滴，第5,7,9,11,13天

或培门冬酶 2500IU·m-2·d-1 肌肉注射，第5天

3. P-Gemox方案

吉西他滨 1g·m-2·d-1 静脉点滴，第1，8天

奥沙利铂130mg·m-2·d-1静脉点滴，第1天

培门冬酶 2500IU·m-2·d-1 肌肉注射，第1天

4. EPOCH-L方案

依托泊苷 50mg·m-2·d-1 静脉点滴维持24h，第1-4天

泼尼松 60mg·m-2·d-1 bid 口服，第1-5天

长春新碱 0.4mg·m-2·d-1 静脉点滴维持24h，第1-4天

多柔比星 50mg·m-2·d-1 静脉点滴维持24h，第1-4天

环磷酰胺 750mg·m-2·d-1 静脉点滴，第5天

培门冬酶2500IU·m-2·d-1 肌肉注射，第5天

**（四）根据患者的疾病状态选择路径。**

初治侵袭性NK细胞白血病临床路径和治疗有效的侵袭性NK细胞白血病临床路径（附后）。

**初治侵袭性NK细胞白血病临床路径**

（2017年版）

**（一）进入路径标准。**

1.第一诊断为侵袭性NK细胞白血病（ICD10：C91.704，M99480/3）。

2.当患者同时具有其他疾病诊断时，但在住院期间不需要特殊处理，也不影响第一诊断的临床路径流程实施时，可以进入路径。

**（二）标准住院日30天内。**

**（三）住院期间的检查项目。**

**1.必需的检查项目**

（1）血常规、尿常规、大便常规、血型；

（2）肝肾心脏功能、乳酸脱氢酶、电解质、血脂、血糖、凝血功能、外周血EBV-DNA定量、铁蛋白、抗核抗体、淋巴细胞亚群、输血前病毒学检查；

（3）颈胸腹盆增强CT或全身PET-CT、心电图、腹部B超、心脏超声。

（4）骨髓检查（包括涂片、活检、流式、染色体和分子生物学检查）

（5）组织病理检查

**2.根据患者病情进行的检查项目**

（1）MRI检查（出现鼻腔、中枢或其他软组织可疑病变）；

（2）脑脊液检查（病情允许者）

（3）血培养、病原微生物检查、内毒素、降钙素原、G试验、GM试验、血气分析；

（4）sIL-2R，NK细胞活性，细胞因子；

（5）ENA抗体谱，类风湿因子；

**3.患者及家属签署以下同意书：**

病重或病危通知书、骨穿同意书、腰穿及鞘注化疗同意书、化

疗知情同意书、输血知情同意书、静脉插管同意书（有条件时）。

**（四）治疗方案的选择。**

包含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶的联合化疗，如SMILE, GDPE-L，P-Gemox,EPOCH-L方案。

**（五）预防性抗菌药物选择与使用时机。**

1.初诊时发热患者建议立即进行病原微生物及相关感染指标检测（如内毒素、降钙素原、G和GM试验），可经验性使用抗菌药物；有明确脏器感染的患者，应根据感染部位及病原微生物培养结果选用相应抗菌药物。

2. 化疗后中性粒细胞减少伴发热的患者，应立即进行病原微生物及相关感染指标检测（如内毒素、降钙素原、G和GM试验），并经验性使用抗菌药物；可选用头孢类（或青霉素类）抗炎治疗；3天后发热不缓解者，可考虑更换碳青酶烯类和/或糖肽类和/或抗真菌药物治疗；有明确脏器感染的患者，应根据感染部位及病原微生物培养结果选用相应抗菌药物。

**（六）出院标准。**

1.一般情况良好，主要临床症状消失或明显减轻。

2.没有需要住院处理的并发症和/或合并症。

**（十一）变异及原因分析。**

1.治疗前、中、后有感染、贫血、出血、脏器功能衰竭及其他合并症者，需进行相关的诊断和治疗，可能延长住院时间并致费用增加。

2.若腰穿后脑脊液检查示存在CNS侵犯，退出此路径，进入相关路径。

3.治疗反应不佳、疾病进展或复发需要选择其他治疗的患者退出路径，进入相关路径。

二、侵袭性NK细胞白血病临床路径表单

适用对象：**第一诊断**侵袭性NK细胞白血病（ICD-10：C91.704，M99480/3）；**行**诱导化疗术

患者姓名 性别年龄门诊号住院号

住院日期 年月日 出院日期 年月日 标准住院日天

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间 | 住院第１天 | 住院第２天 |
| 诊  疗  工  作 | * 询问病史及体格检查 * 完成病历书写 * 开化验单 * 根据血象及凝血功能决定是否成分输血 * 对症处理相关并发症 * 向家属告病重或病危并签署病重或病危通知书（必要时） * 患者家属签署骨穿同意书、腰穿同意书、输血知情同意书、静脉插管同意书（必要时） | * 上级医师查房 * 完成入院检查   □病变组织活检（常规病理、免疫病理、FISH）  □骨穿（骨髓形态学、骨髓活检及免疫组化、流式免疫分型、染色体、分子生物等检测）   * 根据血象及凝血功能决定是否成分输血 * 对症处理相关并发症   □完成必要的相关科室会诊  □完成上级医师查房记录等病历书写   * 确定化疗方案和日期 * 患者家属签署化疗同意书 |
| 重  点  医  嘱 | **长期医嘱：**   * 血液病护理常规 * 饮食 * 患者既往基础用药 * 抗菌药物（必要时） * 对症及支持治疗（护肝、静脉营养等） * 别嘌呤醇（可选） * 其他医嘱   **临时医嘱：**  □血常规、尿常规、大便常规、血型  □肝肾心功能、LDH、电解质、血脂、血糖、凝血功能、铁蛋白、淋巴细胞亚群  □病毒学检测：EBV-DNA，输血前相关检查  □ 细胞因子、sIL-2R   * 影像学检查：胸CT，心电图、腹部B超，超声心动图 * 病原微生物培养（必要时） * 输血医嘱（必要时） * 其他医嘱 | **长期医嘱**：   * 患者既往基础用药 * 抗菌药物（必要时） * 对症及支持治疗（护肝、静脉营养等） * 别嘌呤醇（可选） * 其他医嘱   **临时医嘱：**  骨穿  □骨髓形态学、骨髓活检、免疫分型、染色体、分子生物等检测  □病变组织活检  □病变组织常规病理、免疫组化、   * 影像学检查：颈腹盆增强CT或全身PET-CT，MRI（必要时）   □输血医嘱（必要时）   * 静脉插管术（条件允许时）   □其他医嘱 |
| 护理工作 | * 介绍病房环境、设施和设备 * 入院护理评估 * 危重病人监护（必要时） * 静脉输液治疗 | * 静脉输液治疗 * 患者日常护理 * 危重病人监护（必要时） * 宣教（血液病知识） |
| 变异 | □无 □有，原因： | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |  |
| 医师  签名 |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间 | 住院第3-7天 | 住院第8-29天 |
| 诊  疗  工  作 | □患者家属签署化疗知情同意书  □上级医师查房，制定化疗方案  □住院医师完成病程记录  □化疗  □ 支持治疗  □ 监测相关化验及检查指标  □ 成分输血、抗感染等治疗（必要时） | □上级医师查房，注意病情变化  □住院医师完成常规病历书写  □监测相关化验及检查指标  □成分输血、抗感染等支持治疗（必要时） |
| 重  点  医  嘱 | **长期医嘱：**  □ 洁净低脂饮食   * 化疗医嘱   包含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶的化疗  □ 别嘌呤醇0.1g tid p.o.  □补液治疗（碱化、水化）  □ 支持治疗  □监测体重、出入量  □止吐、保肝、抑酸、抗感染等治疗  □其他医嘱  **临时医嘱：**   * 输血医嘱（必要时） * G-CSF 5μg/(kg⋅d)（必要时） * 心电监护（必要时） * 根据需要复查血常规、肝肾功、电解质、凝血功能、EBV-DNA * 影像学检查（必要时） * 血培养（高热时） * 病原微生物培养（必要时） * 腰穿、鞘注（病情允许时） * 脑脊液常规、生化、流式细胞检测（有条件时） * 静脉插管护理、换药 * 其他医嘱 | **长期医嘱：**  □洁净饮食  □抗感染等支持治疗  □其他医嘱  **临时医嘱：**   * 根据需要复查血常规、肝肾功、电解质、凝血功能、EBV-DNA   □输血医嘱（必要时）  □G-CSF 5μg/(kg⋅d)（必要时）  □影像学检查（必要时）  □血培养（高热时）  □病原微生物培养（必要时）   * 腰穿、鞘注（病情允许时） * 脑脊液常规、生化、流式细胞检测（有条件时）   □静脉插管维护、换药  □其他医嘱 |
| 护理工作 | * 观察患者病情变化 * 静脉输液治疗 * 化疗期间嘱患者保持大便通畅 * 心理与生活护理 | * 观察患者病情变化 * 静脉输液治疗 * 心理与生活护理 |
| 变异 | □无 □有，原因： | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |  |
| 医师  签名 |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 时间 | 出院日 |
| 诊  疗  工  作 | □上级医师查房，确定有无并发症情况，明确是否出院  □完成出院记录、病案首页、出院证明书等  □向患者交代出院后的注意事项，如返院复诊的时间、地点、发生紧急情况时的处理等 |
| 重  点  医  嘱 | **出院医嘱：**   * 出院带药 * 出院后注意事项 * 下次返院化疗时间 |
| 护理工作 | * 指导患者办理出院手续 |
| 变异 | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |
| 医师  签名 |  |

**治疗有效的侵袭性NK细胞白血病临床路径**

（2017年版）

**（一）进入路径标准。**

1. 第一诊断为侵袭性NK细胞白血病（ICD-10：C91.704，M99480/3）。

2. 当前治疗有效。

3.当患者同时具有其他疾病诊断时，但在住院期间不需要特殊处理，也不影响第一诊断的临床路径流程实施时，可以进入路径。

**（二）标准住院日21天内。**

**（三）住院期间的检查项目。**

1.必需的检查项目

（1）血常规、尿常规、大便常规；

（2）肝肾心功能、乳酸脱氢酶、电解质、血脂、血糖、凝血功能、EBV-DNA、铁蛋白、输血前病毒学检查；

（3）胸CT、心电图、腹部B超、心脏超声（必要时）。

（4）骨髓检查（残留肿瘤细胞检测）

（5）腰穿鞘注及脑脊液检查

2.根据患者病情进行的检查项目

（1） 颈胸腹盆增强CT或全身PET-CT（必要时）、MRI检查（必要时）；

（2）淋巴细胞亚群、细胞因子；

3.患者及家属签署以下同意书：

骨穿同意书、腰穿及鞘内注射化疗同意书、化疗知情同意书、输血知情同意书、静脉插管同意书。

**（四）治疗方案的选择。**

包含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶的联合化疗。

**（五）预防性抗菌药物选择与使用时机。**

化疗后中性粒细胞减少伴发热的患者，应立即进行病原微生物及相关感染指标检测（如内毒素、降钙素原、G和GM试验），并经验性使用抗菌药物；可选用头孢类（或青霉素类）抗炎治疗；3天后发热不缓解者，可考虑更换碳青酶烯类和/或糖肽类和/或抗真菌药物治疗；有明确脏器感染的患者，应根据感染部位及病原微生物培养结果选用相应抗菌药物。

**（六）出院标准。**

1.一般情况良好。

2.没有需要住院处理的并发症和/或合并症。

**（七）变异及原因分析。**

1.治疗前、中、后有感染、贫血、出血、脏器功能衰竭及其他合并症者，需进行相关的诊断和治疗，可能延长住院时间并致费用增加。

2.若腰穿后脑脊液检查示存在CNS侵犯，退出此路径，进入相关路径。

3.治疗反应不佳、疾病进展或复发需要选择其他治疗的患者退出路径。

4.完成化疗拟行异基因造血干细胞移植的患者退出路径，进入相关路径。

二、临床路径表单

适用对象：**第一诊断**侵袭性NK细胞白血病（ICD-10：C91.704，M99480/3）；**行**巩固化疗术

患者姓名 性别年龄门诊号住院号

住院日期 年月日 出院日期 年月日 标准住院日天

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间 | 住院第１天 | 住院第２天 |
| 诊  疗  工  作 | * 询问病史及体格检查 * 完成病历书写 * 开化验单 * 上级医师查房与化疗前评估 * 患者家属签署输血同意书、骨穿同意书、腰穿同意书、静脉插管同意书 | * 上级医师查房 * 完成入院检查 * 骨髓检查（评估残留肿瘤细胞） * 腰穿+鞘内注射 * 依据病情对症治疗 * 完成必要的相关科室会诊 * 住院医师完成上级医师查房记录等病历书写 * 确定化疗方案和日期 |
| 重  点  医  嘱 | **长期医嘱：**   * 血液病护理常规 * 低脂饮食 * 患者既往基础用药 * 其他医嘱   **临时医嘱：**  □血常规、尿常规、大便常规  □肝肾心功能、LDH、电解质、血脂、血糖、凝血功能、铁蛋白  □病毒学检测：EBV-DNA，输血前相关检查   * 影像学检查：胸CT，心电图、腹部B超，超声心动图（必要时） * 其他医嘱 | **长期医嘱**：   * 患者既往基础用药 * 对症及支持治疗 * 其他医嘱   **临时医嘱：**  骨穿  □骨髓形态学、免疫分型残留病检测、骨髓活检（必要时）、   * 腰穿、鞘注 * 脑脊液常规、生化、流式细胞检测（有条件时） * 影像学检查：颈腹盆CT或全身PET-CT（必要时），MRI（必要时） * 静脉插管术（条件允许时）   □其他医嘱 |
| 护理工作 | * 介绍病房环境、设施和设备 * 入院护理评估 | * 患者日常护理 * 宣教（血液病知识） |
| 变异 | □无 □有，原因： | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |  |
| 医师  签名 |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 时间 | 住院第3-20天 |
| 诊  疗  工  作 | □患者家属签署化疗知情同意书  □上级医师查房，制定化疗方案  □住院医师完成病程记录  □化疗  □ 支持治疗  □ 成分输血、抗感染等治疗（必要时） |
| 重  点  医  嘱 | **长期医嘱：**  □ 洁净低脂饮食   * 化疗医嘱   包含左旋门冬酰胺酶的化疗  □ 别嘌呤醇0.1g tid p.o.  □补液治疗（碱化、水化）  □ 支持治疗  □ 监测体重  □ 止吐、保肝、抑酸、抗感染等治疗  □其他医嘱  **临时医嘱：**   * 输血医嘱（必要时） * G-CSF 5μg/(kg⋅d)（必要时） * 根据需要复查血常规、肝肾功、电解质、血糖、凝血功能 * 影像学检查（必要时） * 血培养（高热时） * 病原微生物培养（必要时） * 静脉插管护理、换药 * 其他医嘱 |
| 护理工作 | * 观察患者病情变化 * 静脉输液治疗 * 化疗期间嘱患者保持大便通畅 * 心理与生活护理 |
| 变异 | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |
| 医师  签名 |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 时间 | 出院日 |
| 诊  疗  工  作 | □上级医师查房，确定有无并发症情况，明确是否出院  □完成出院记录、病案首页、出院证明书等  □向患者交代出院后的注意事项，如返院复诊的时间、地点、发生紧急情况时的处理等 |
| 重  点  医  嘱 | **出院医嘱：**   * 出院带药 * 出院后注意事项 * 下次返院化疗时间 |
| 护理工作 | * 指导患者办理出院手续 |
| 变异 | □无 □有，原因： |
| 护士  签名 |  |
| 医师  签名 |  |