

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)

中华医学会儿科学分会血液学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童期最常见的恶性肿瘤。在过去 30 年中,随着诊断、分型水平的提高和治疗方案的改进,其无病生存及治愈率有了很大的提高。国内各家医院紧跟国际进展,根据国内具体情况不断完善、优化治疗方案,取得了很好的治疗效果。国内 3 个多中心研究“中国儿童白血病协作组(Chinese Children's Leukemia Group, CCLG)”-ALL 2008 方案,上海儿童医学中心(SCMC)-ALL-2005 方案和广州(GZ)-2002 方案的长期无事件生存率(event free survival, EFS)达 70% ~ 80%,接近国际先进水平^[1-5]。为规范儿童 ALL 的诊断与治疗,吸收国外先进治疗研究组新的诊治理念与手段,并参考国内各家医院近年来的有益经验,中华医学会儿科学分会血液学组联合《中华儿科杂志》编辑委员会就 2006 年制定的儿童 ALL 诊疗建议(第三次修订)进行了再次修订。

一、儿童 ALL 的临床表现与诊断

1. 临床症状、体征:早期多表现为发热、倦怠、乏力;可有骨、关节疼痛;皮肤黏膜苍白;皮肤出血点、瘀斑、鼻衄也是常见症状;半数患儿有肝、脾、淋巴结肿大等浸润表现。

2. 血象改变:血红蛋白及红细胞计数大多降低,血小板减少,多数有白细胞计数增高但也可正常或减低,淋巴细胞比例增高,分类可发现数量不等的原始、幼稚淋巴细胞。

3. 中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)的诊断:符合以下任何一项,并排除其他原因引起的中枢神经系统病变时,可诊断 CNSL:(1)在诊断时或治疗过程中以及停药后脑脊液中白细胞计数(white blood cell, WBC) $\geq 5 \times 10^6$ 个/L,并在脑脊液离心制片中存在形态学明确的白血病细胞;(2)有颅神经麻痹症状;(3)有影像学检查(CT/MRI)显示脑或脑膜病变、脊膜病变。

4. 睾丸白血病(testicular leukemia, TL)的诊断:睾丸单侧或双侧无痛性肿大,质地变硬或呈结节状,缺乏弹性感,透光试验阴性,超声波检查可发现睾丸呈非均质性浸润灶,楔形活组织检查可见白血病细胞浸润。

二、儿童 ALL 的分型

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001

基金项目:国家科技支撑计划(2007BAI04B03);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2011-3-049);北京市医院管理局临床医学发展专项(ZY201404);国家自然科学基金(81200392);天津市科技计划(12ZCDZSY18100)

通信作者:吴敏媛,100045 首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心(Email: wuminyuanxy@hotmail.com)

(一)形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学(MICM)分型

准确的 MICM 分型是 ALL 临床分型及治疗方案正确实施的基础与前提。

1. 细胞形态学分型:骨髓形态学改变是确诊本病的主要依据。骨髓涂片中有核细胞大多呈明显增生或极度增生,仅少数呈增生低下,均以淋巴细胞增生为主,原始+幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$ 诊断为 ALL。按原始幼稚淋巴细胞形态学特点可分为 L1、L2 和 L3 型(FAB 分型),但 L1、L2 型已不具有明显的预后意义。组织化学染色检查,有助于确定细胞的生物化学性质,并与其他类型的白血病鉴别。ALL 的组织化学特征为:(1)过氧化酶染色和苏丹黑染色阴性;(2)糖原染色(±)~(+++);(3)酸性磷酸酶染色(-)~(±),T 细胞胞质呈块状或颗粒状弱阳性,其他亚型为阴性;(4)非特异性酯酶染色阴性。

2. 免疫学分型:根据世界卫生组织(WHO)2008 分型标准,可将 ALL 分为前体 B-ALL 和前体 T-ALL 两型,将 FAB 分类中的 L3 型(Burkitt 型)归入成熟 B 细胞肿瘤^[6]。(1)前体 B-ALL:TdT、CD34、HLA-DR、CD19、cytCD79a 阳性,多数 CD10 阳性,CD22、CD24 和 CD20 多有不同程度的表达,CD45 可阴性。伴 t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AF4*⁺ 的患者 CD10 和 CD24 阴性。成熟 B-ALL 表达单一轻链的膜 IgM 和 CD19、CD20、CD22 及 CD10、BCL6、TdT 和 CD34 阴性。(2)前体 T-ALL:TdT、CD34、cytCD3 和 CD7 阳性;CD1a、CD2、CD4、CD5、CD8 有不同程度表达,多数 T 细胞受体克隆性重排阳性。ALL 中髓系相关抗原 CD13、CD33 等可以呈阳性,该阳性不能排除 ALL 的诊断^[7-8]。

3. 细胞遗传学及分子生物学分型:(1)染色体数量改变:常见 $2n < 45$ 的低二倍体和 $2n > 50$ 的高超二倍体。(2)染色体结构改变:4 种常见的与预后相关的染色体易位及其形成的融合基因有 t(12;21)(p13;q22)/*TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)、t(1;19)(q23;p13)/*E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*)、t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR-ABL1* 以及 *MLL* 基因重排,其中 t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AF4* 最常见。

(二)早期治疗反应评估

早期治疗反应评估的内容包括第 8 天泼尼松试验反应、第 15 天和第 33 天骨髓缓解状态、治疗早期的微小残留病(minimal residual disease, MRD)水平。前二者采用细胞形态学方法评估,MRD 水平采用免疫学和(或)分子生物学技术检测。

早期治疗反应具有重要的预后价值,有助于识别出那些具有高度复发风险的患儿,重新评估危险度,调整治疗强度,从而改善预后。调整危险度的原则如下^[1]:

1. 初诊危险度为低度危险(low risk, LR)组者,符合以下条件之一者,提升危险度到中度危险(intermediate risk, IR)组:(1)诱导缓解治疗第 15 天骨髓原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$;(2)诱导缓解治疗末(第 33 天)MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$,且 $< 1 \times 10^{-2}$ 。

2. 初诊危险度为 LR 或 IR 的患儿,符合以下条件之一者,提升危险度到高度危险(high risk, HR)组:(1)泼尼松反应不良(泼尼松试验治疗第 8 天外周血幼稚细胞数 $\geq 1 \times 10^9/L$);(2)初诊 IR 患者经诱导缓解治疗第 15 天骨髓原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$;(3)诱导缓解治疗第 33 天骨髓未获得完全缓解(原始及幼稚淋巴细胞 $> 5\%$);(4)诱导缓解治疗末(第 33 天)MRD $\geq 1 \times 10^{-2}$,或巩固治疗开始前(第 12 周)MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$ 。

(三)临床危险度分型

在 MICM 分型、MRD 水平和其他临床生物学特点中,与儿童 ALL 预后确切相关的危险因素包括^[9-10]:(1)诊断时年龄 < 1 岁或 ≥ 10 岁。(2)诊断时外周血 WBC $> 50 \times 10^9/L$ 。(3)诊断时已发生 CNSL 或 TL。(4)免疫表型为 T 系 ALL。成熟 B-ALL 建议按 IV 期 B 细胞系非霍奇金淋巴瘤方案治疗。(5)细胞及分子遗传学特征:染色体数目 < 45 的低二倍体,t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1,t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 或其他 MLL 基因重排,t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1。(6)泼尼松反应不良。(7)诱导缓解治疗第 15 天骨髓原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$ 。(8)诱导缓解治疗结束(化疗第 33 天)骨髓未获得完全缓解,原始及幼稚淋巴细胞 $> 5\%$ 。(9)MRD 水平:在具备技术条件的中心可以检测 MRD。一般认为,诱导缓解治疗结束(化疗第 33 天)MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$,或巩固治疗开始前(第 12 周)MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$ 的患儿预后差^[11]。

在上述危险因素的基础上进行儿童 ALL 的临床危险度分型,一般分为 3 型:

1. LR:不具备上述任何一项危险因素者。

2. IR:具备以下任何 1 项或多项者:(1)诊断时年龄 ≥ 10 岁或 < 1 岁;(2)诊断时外周血 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$;(3)诊断时已发生 CNSL 和(或)TL;(4)免疫表型为 T 系 ALL;(5)t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1 阳性;(6)初诊危险度为 LR,在诱导缓解治疗第 15 天骨髓原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$;(7)诱导缓解治疗末(第 33 天)MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$,且 $< 1 \times 10^{-2}$ 。

3. HR:具备以下任何 1 项或多项者:(1)t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 阳性;(2)t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 或其他 MLL 基因重排阳性;(3)泼尼松反应不良;(4)初诊危险度为 IR 经诱导缓解治疗第 15 天骨髓原始及幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$;(5)诱导缓解治疗结束(化疗第 33 天)骨髓未获得完全缓解,原始及幼稚淋巴细胞 $> 5\%$;(6)诱导缓解治疗

结束(化疗第 33 天)MRD $\geq 1 \times 10^{-2}$,或巩固治疗开始前(第 12 周)MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$ 。

三、儿童 ALL 的化疗

(一)化疗原则:按不同危险度分型治疗,采用早期强化疗、后期弱化疗、分阶段、长期规范治疗的方针。治疗程序依次是:诱导缓解治疗、早期强化治疗、巩固治疗、延迟强化治疗和维持治疗,总疗程 2.0~2.5 年。

(二)化疗方案组成:ALL 治疗方案日趋成熟,治疗策略、原则大致相同,在此推荐 CCLG-ALL 2008 方案^[1,12](表 1)。

(三)方案释义

1. 泼尼松试验治疗:d1~d7(具体方法见化疗说明)。

2. 诱导缓解治疗:VDLD 方案:长春新碱(VCR)1.5 mg/($m^2 \cdot d$),静脉注射,d8、d15、d22、d29;柔红霉素(DNR)30 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,LR:d8、d15,IR 和 HR:d8、d15、d22、d29;左旋门冬酰胺酶(L-ASP)5 000 U/($m^2 \cdot d$),肌肉注射或静脉滴注,d8、d11、d14、d17、d20、d23、d26、d29;地塞米松(Dex)6~10 mg/($m^2 \cdot d$),口服,d8~28,d29 起每 2 天减半,1 周内减停。各地可以根据医疗水平及患儿具体状况选用泼尼松代替地塞米松。LR:鞘注甲氨蝶呤(MTX)d1、d15、d33;IR 和 HR:鞘注 MTX d1,三联鞘注 d15、d33,具体剂量见表 2。

3. 早期强化治疗:CAM 方案:环磷酰胺(CTX)1 000 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d1;阿糖胞苷(Ara-C)75 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d3~d6、d10~d13;6-巯基嘌呤(6-MP)60 mg/($m^2 \cdot d$),口服,d1~d14;LR:1 次 CAM,IR 和 HR:2 次 CAM。LR:鞘注 MTX,d3、d10。IR 和 HR:三联鞘注,分别在 2 次 CAM 的 d3。

4. 巩固治疗:大剂量 MTX,LR:2 g/($m^2 \cdot d$),IR:5 g/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d8、d22、d36、d50;6-MP 25 mg/($m^2 \cdot d$),口服,d1~56;LR:鞘注 MTX,IR:三联鞘注,d8、d22、d36、d50,共 4 次。水化、碱化,足量四氢叶酸钙(CF)解救:每次 15 mg/ m^2 ,静脉注射 3 次,分别于 42、48、54 h;或者 42 h 按每次 15 mg/ m^2 解救,48 h 及以后按 MTX 血药浓度解救。HR 巩固治疗采用 2 次(HR-1'、HR-2'、HR-3')方案。(1)HR-1':Dex 20 mg/($m^2 \cdot d$),口服或静脉滴注,每日 3 次,d1~5;VCR 1.5 mg/($m^2 \cdot d$),静脉注射,d1、d6;大剂量 MTX 5 000 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d1;CTX 每次 200 mg/ m^2 ,静脉滴注,每 12 小时 1 次共 5 次,d2~4;Ara-C 每次 2 000 mg/ m^2 ,静脉滴注,每 12 小时 1 次共 2 次,d5;L-ASP 25 000 U/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d6。三联鞘注 d1。(2)HR-2':Dex、大剂量 MTX 和 L-ASP 用法同 HR-1';长春地辛(VDS)3 mg/($m^2 \cdot d$),缓慢静脉注射,d1、d6;异环磷酰胺(IFO)每次 800 mg/ m^2 ,静脉滴注,每 12 小时 1 次共 5 次,d2~4;DNR 30 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,d5;三联鞘注 d1,CNSL 者在 d5 增加 1 次三联鞘注。(3)HR-3':Dex 和 L-ASP 用法同 HR-1';Ara-C 每次 2 000 mg/ m^2 ,静脉滴注,每 12 小时 1 次共 4 次,d1~2;依托泊苷(VP16)每次 100 mg/ m^2 ,静

表 1 CCLG-ALL 2008 方案的构成

治疗方案	低度危险	中度危险	高度危险
诱导缓解治疗	VDLD (DNR × 2)	VDLD (DNR × 4)	VDLD (DNR × 4)
早期强化治疗	CAM	CAM × 2	CAM × 2
巩固治疗	HD-MTX 2 g/m ² × 4	HD-MTX 5 g/m ² × 4	(HR-1', HR-2', HR-3') × 2 次
延迟强化治疗 I	VDLD + CAM	VDLD + CAM	VDLD + CAM
中间维持治疗	-	6-MP + MTX	-
延迟强化治疗 II	-	VDLD + CAM	-
维持治疗	6-MP + MTX/VD + 鞘注	6-MP + MTX/VD + 三联鞘注	6-MP + MTX/CA/VD + 三联鞘注

注: CCLG: 中国儿童白血病协作组; ALL: 急性淋巴细胞白血病; VDLD 方案: 长春新碱-柔红霉素-左旋门冬酰胺酶-地塞米松; DNR: 柔红霉素; CAM: 环磷酰胺-阿糖胞苷-6-巯基嘌呤; HD-MTX: 大剂量甲氨蝶呤; HR-1', 2', 3': BFM 协作组高危模块方案 1', 2', 3'; VDLD (延迟强化 I): 长春新碱-阿霉素-左旋门冬酰胺酶-地塞米松; 6-MP: 6-巯基嘌呤; MTX/VD: 甲氨蝶呤和(或)长春新碱-地塞米松; MTX/CA/VD: 甲氨蝶呤和(或)环磷酰胺-阿糖胞苷和(或)长春新碱-地塞米松; - 为无方案

表 2 按年龄鞘注的药物剂量(mg)

年龄(岁)	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
<1	6	18	2.0
1 ~ <2	8	24	2.5
2 ~ <3	10	30	3.0
≥3	12	36	4.0

脉滴注, 每 12 小时 1 次共 5 次, d3 ~ 5。三联鞘注 d5。

5. 延迟强化治疗: VDLD + CAM 方案: 对于 LR 患儿, VCR 1.5 mg/(m² · d), 静脉注射, d1、d8、d15; 阿霉素 25 mg/(m² · d), 静脉滴注, d1、d8、d15; L-ASP 10 000 U/(m² · d), 肌肉注射或静脉滴注, d1、d4、d8、d11; Dex 10 mg/(m² · d), 口服, d1 ~ 7、d15 ~ 21, 无需减停。CAM 方案剂量和用法同 LR 早期强化治疗。IR 患儿在插入 8 周维持治疗(6-MP + MTX)后, 再重复 1 次上述的(VDLD + CAM)。高危延迟强化治疗(VDLD + CAM): VCR 1.5 mg/(m² · d), 静脉注射, d8、d15、d22、d29; 阿霉素 25 mg/(m² · d), 静脉滴注, d8、d15、d22、d29; L-ASP 10 000 U/(m² · d), 肌注或静脉滴注, d8、d11、d15、d18; Dex 10 mg/(m² · d), 口服, d1 ~ 21, 9d 减停。CAM 方案剂量和用法与 IR-ALL 相同。

6. 维持治疗: LR 和 IR: 6-MP + MTX/VD 方案选择以下任 1 种: (1) 6-MP 50 mg/(m² · d), 口服 8 周; MTX 20 mg/(m² · d), 口服或肌注, 每周 1 次, 持续至终止治疗; 每 4 周叠加 VD (VCR 1.5 mg/m²/d, 静脉注射, d1; Dex 6 mg/(m² · d), 口服, d1 ~ 5); (2) 1 周 VD 与 3 周 6-MP + MTX 序贯进行, 每 4 周为 1 个循环。HR: (6-MP + MTX/CA/VD): 每 4 周 1 个循环, 持续至终止治疗。第 1 ~ 2 周(6-MP + MTX), 6-MP 50 mg/(m² · d), 口服, d1 ~ 14; MTX 20 mg/(m² · d), 口服或肌肉注射, d1、d8。第 3 周(CA), CTX 300 mg/(m² · d), 静脉滴注, d15; Ara-C 300 mg/(m² · d), 静脉滴注, d15。从维持治疗的第 49 周开始, 由 6-MP + MTX 代替 CA。第 4 周(VD), VCR 2 mg/(m² · d), 静脉注射, d22; Dex 6 mg/(m² · d), 口服, d22 ~ 26。从维持治疗的第 81 周开始, 由 6MP + MTX 代替 VD。庇护所预防: LR: 鞘注 MTX, d1, 每 8 周 1 次共 6 次; IR: 三联鞘注每 8 周 1 次, d1, 共 4 次; T-ALL 及 HR: 三联鞘注每 4 周 1 次, 共 10

次。总疗程 LR 为 2 年, IR 和 HR: 女孩 2.0 年, 男孩 2.5 年。

7. t(9;22)/BCR-ABL1 阳性患儿的治疗: t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 阳性的儿童 ALL 应给予高危方案化疗, 或进行造血干细胞移植^[13]。对有条件的患儿在化疗的同时可应用酪氨酸激酶抑制剂^[14]。

8. CNSL 和 TL 的治疗: 初诊时合并 CNSL 的患儿在诱导治疗中每周 1 次三联鞘注治疗, 直至脑脊液转阴至少 5 次。在完成延迟强化治疗后接受颅脑放疗, 但 <1 岁不放疗; 1 ~ 2 岁剂量为 12 Gy; 年龄 ≥ 2 岁剂量为 18 Gy。复发的 CNSL 隔天 1 次三联鞘注治疗, 直至脑脊液转阴, 颅脑放疗同上。同时根据复发的阶段, 重新调整全身化疗方案。初诊时合并 TL 的患儿在巩固治疗结束后进行楔形活检, 确定是否睾丸放疗。TL 复发的患儿, 一般作双侧睾丸放疗(即使为单侧复发), 剂量 20 ~ 26 Gy, 对年龄较小的幼儿采用 12 ~ 15 Gy 可保护正常的性腺功能^[15]。在作 TL 治疗的同时根据治疗的阶段, 重新调整全身化疗方案。

(四) 化疗说明

1. 泼尼松试验 d1 ~ 7, 从足量的 25% 用起, 根据临床反应逐渐加至足量, 7 d 内累积剂量 > 210 mg/m², 对于肿瘤负荷大的患者可减低起始剂量 0.2 ~ 0.5 mg/(m² · d), 以免发生肿瘤溶解综合征。第 8 天评估泼尼松反应, 如在使用泼尼松过程中白细胞计数升高, 表现泼尼松反应不良而被评估为高危患者, 应转用 HR-ALL 方案。

2. 在诱导缓解治疗的 d15、d33 行骨髓形态学检查, LR 患者 d15 骨髓原始及幼稚淋巴细胞 ≥ 25% 应转用 IR-ALL 方案; IR 患者 d15 骨髓原始及幼稚淋巴细胞 ≥ 25% 应转用 HR-ALL 方案; d33 骨髓原始及幼稚淋巴细胞 > 5% 者应转用 HR-ALL 方案。

3. MTX 鞘注治疗应在泼尼松实验治疗第 1 天内就进行(WBC > 100 × 10⁹/L 可延迟至第 2 ~ 3 天进行), 尽量避免穿刺损伤性出血, 第 1 次腰椎穿刺应由有经验的医师来操作, 操作前应注意血小板计数及出血情况。

4. 每个疗程化疗完成后, 一旦血象恢复(外周血白细胞计数 ≥ 2.0 × 10⁹/L, 中性粒细胞计数绝对值 ≥ 0.5 × 10⁹/L, 血小板 ≥ 50 × 10⁹/L), 肝肾功能无异常, 须及时作下一阶段

化疗,尽量缩短 2 个疗程之间的间隙时间(一般 2 周)。

5. 在每一化疗疗程中,一旦疗程未完成时出现白细胞水平低下,尤其是诱导过程中出现骨髓抑制时,不能轻易终止,应该作积极支持治疗的同时,继续完成化疗。一旦出现严重感染,应减缓或暂时中断化疗,待积极控制感染后继续尽快完成化疗。

6. 遇严重出血时,及时大力止血,注意防治弥漫性血管内凝血,血小板极低($<20 \times 10^9/L$)时,及时输注足量单采血小板悬液,以免发生致死性颅内出血。初诊患儿如血小板低,为保证鞘注不出血也建议输注血小板。

7. 每个疗程前后必须检查肝肾功能,尤其是用大剂量 MTX 和 Ara-C 治疗前后。肝肾功能异常时,须及时积极治疗,以期尽早恢复。

四、支持治疗及积极防治感染的要点

1. 尽可能清除急、慢性感染灶。对疑似结核病患者需用抗结核等保护性治疗。

2. 加强营养,不能进食或进食极少者可用静脉营养;加强口腔、皮肤和肛周的清洁护理;加强保护隔离;预防和避免院内交叉感染。

3. 强烈化疗期间可酌情用成分输血,用少浆红细胞悬液或单采血小板悬液;还可酌情应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF 或 GM-CSF)等。

4. 建议在诱导缓解治疗后长期服用复方新诺明 25 mg/(kg·d),每周连用 3 d,预防卡氏囊虫肺炎,积极预防和治疗细菌、病毒、真菌等感染。

5. 预防高尿酸血症,在诱导化疗期间充分水化及碱化尿液,白细胞水平 $>100 \times 10^9/L$ 时必须同时服用别嘌醇 200~300 mg/(m²·d)连服 4~7 d。

五、造血干细胞移植

对诱导缓解治疗失败(诱导治疗第 33 天骨髓未达完全缓解)、t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AF4* 阳性、t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR-ABL1* 阳性,特别是 MRD 持续高水平,以及骨髓复发的患者建议进行造血干细胞移植^[16-19]。

(吴敏媛 李志刚 崔蕾 执笔)

参与本建议审定的专家(以姓氏拼音为序): 柴忆欢 方建培 高举 高怡瑾 顾龙君 金润铭 刘桂兰 栾佐 李志光 李志刚 孙立荣 汤静燕 唐锁勤 汤永民 吴敏媛 王天有 于洁 郑胡镛 张乐萍 张瑞东 竺晓凡

参 考 文 献

- [1] Gao C, Zhao XX, Li WJ, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in china with or without specific fusion transcripts: A single institutional study of 1004 patients[J]. Am J Hematol, 2012, 87: 1022-1027.
- [2] 儿童急性淋巴细胞性白血病诊疗研究协作组. 上海儿童医学中心急性淋巴细胞性白血病 2005 方案疗效多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51: 1-7.
- [3] 方建培, 罗学群, 屠立明. GZ-2002 急性淋巴细胞白血病化疗方案治疗非高危儿童急性淋巴细胞白血病多中心协作临床研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16: 60-65.
- [4] Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 174-184.
- [5] Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 2730-2741.
- [6] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114: 937-951.
- [7] Pui CH. Childhood leukemias [M]. New York: Cambridge University Press, 2012: 72-103.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M], 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 119-120.
- [9] Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 1663-1669.
- [10] Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000[J]. Leukemia, 2010, 24: 265-284.
- [11] Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22: 771-782.
- [12] 吴敏媛, 李志光, 李志刚. 儿童急性淋巴细胞性白血病治疗策略的思考[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48: 161-165.
- [13] Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4755-4761.
- [14] Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 5175-5181.
- [15] Castillo LA, Craft AW, Kernahan J, et al. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. Med Pediatr Oncol, 1990, 18: 185-189.
- [16] Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1371-1381.
- [17] Leung W, Campana D, Yang J, et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia[J]. Blood, 2011, 118: 223-230.
- [18] Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in First Remission for Children with Ultra-high-risk Features of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study Report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13: 218-227.
- [19] Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM90[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 2339-2347.

(收稿日期: 2014-05-25)

(本文编辑: 李伟)