

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.012

论著·临床研究

## CAMSBDH-ALL 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病的中长期疗效观察

陈晓娟 邹尧 陈玉梅 杨文钰 王书春 郭晔 张丽 阮敏 刘晓明  
刘芳 刘天峰 张家源 戚本泉 常丽贤 竺晓凡

(中国医学科学院血液学研究所 / 血液病医院 / 儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

**[摘要]** **目的** 回顾性分析 CAMSBDH-ALL 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的中长期疗效。**方法** 1999年1月至2007年12月间初诊儿童 ALL 共 318 例, 2002年12月前收治的 83 例患儿采用 CAMSBDH-ALL99 方案治疗, 其中标危 (SR) 患儿 48 例, 高危 (HR) 患儿 35 例; 之后收治的 235 例患儿采用 CAMSBDH-ALL03 方案, 其中 SR 患儿 131 例, HR 患儿 104 例。99 方案采用传统化疗; 03 方案在 99 方案的基础上进行调整。**结果** 03 方案组中长期 OS 率及 EFS 率均明显高于 99 方案组 (均  $P < 0.01$ ); SR 及 HR 患儿 03 方案组中长期 OS 率及 EFS 率亦均显著高于 99 方案组 (均  $P < 0.01$ ); 03 方案组复发率 (28.9%) 显著低于 99 方案组 (50.6%) ( $P < 0.05$ ), 且病死率 (28.5%) 亦显著低于 99 方案组 (56.6%) ( $P < 0.05$ )。**结论** 03 方案疗效明显优于 99 方案, 即能明显降低 ALL 患儿复发率和病死率, 提高患儿中长期生存率。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1019-1024]

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病; 化疗; 儿童

### Long-term efficacy of CAMSBDH-ALL chemotherapy protocol for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia

CHEN Xiao-Juan, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, YANG Wen-Yu, WANG Shu-Chun, GUO Ye, ZHANG Li, RUAN Min, LIU Xiao-Ming, LIU Fang, LIU Tian-Feng, ZHANG Jia-Yuan, Qi Ben-Quan, CHANG Li-Xian, ZHU Xiao-Fan. Institute of Hematology, Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), Peking Union Medical College, Tianjin 300020, Chian (Zhu X-F, Email: xfzhu1981@126.com)

**Abstract: Objective** To study the long-term efficacy of CAMSBDH-ALL chemotherapy protocol for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Three hundred and eighteen children who were newly diagnosed with ALL between January 1999 and December 2007 were enrolled in this study. Among the 318 children, 83 children who hospitalized before December 2002 were treated with CAMSBDH-ALL99 protocol, including 48 patients of standard risk and 35 patients of high risk. The patients ( $n=235$ ; 131 in standard risk and 104 in high risk) who hospitalized after December 2002 were treated with CAMSBDH-ALL03 protocol. Patients in the CAMSBDH-ALL99 protocol group were treated with conventional chemotherapy. CAMSBDH-ALL03 protocol was modified based on the CAMSBDH-ALL99 protocol. **Results** The long-term overall survival (OS) and event-free-survival (EFS) in the CAMSBDH-ALL03 group was significantly higher than in the CAMSBDH-ALL99 ( $P < 0.01$ ). The long-term OS and EFS of standard risk and high risk patients in the CAMSBDH-ALL03 protocol group were significantly higher than in the CAMSBDH-ALL99 protocol group ( $P < 0.01$ ). The CAMSBDH-ALL03 protocol group showed a significantly lower recurrence rate (28.9%) than in the CAMSBDH-ALL99 protocol group (50.6%) ( $P < 0.05$ ). The mortality rate in the CAMSBDH-ALL03 protocol group was 28.5% vs 56.6% in the CAMSBDH-ALL99 protocol group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The therapeutic effect of the CAMSBDH-ALL03 protocol is superior to the CAMSBDH-ALL99 protocol group for childhood ALL, with a higher long-term survival rate. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1019-1024]

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Child

[收稿日期] 2014-03-03; [接受日期] 2014-05-12  
[基金项目] 天津市科技支撑计划 (12ZCDZSY18100)。  
[作者简介] 陈晓娟, 女, 博士, 副主任医师。  
[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童时期最常见的恶性肿瘤, 是我国儿童主要的死亡原因之一。随着分子生物学、细胞遗传学、药物代谢酶等研究的不断深入, 儿童 ALL 的危险度分组逐步完善; 且随着 ALL 治疗方案的优化, 其疗效也不断提高。目前国际上先进治疗组治疗儿童 ALL 的 5 年无事件生存 (EFS) 率接近 90%, 是当今疗效最好、治愈率最高的恶性肿瘤之一, 但仍有 10% 左右的病例会复发<sup>[1]</sup>。我国依据危险度分组的儿童 ALL 治疗已普遍应用, 同时由于支持治疗的加强, 感染等相关并发症的发生率大为降低, 近远期疗效均明显提高, 但远期疗效的报道有限。现对我院 1999 年 1 月至 2007 年 12 月收治的 318 例初治 ALL 患儿长期疗效进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 1999 年 1 月至 2007 年 12 月在中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心住院治疗的 318 例 ALL 初诊患儿为研究对象, 中位年龄 6 岁 (1~16 岁), 其中男 204 例, 女 114 例, 男女比例 1.8:1; T 细胞 ALL 38 例, B 细胞 ALL 280 例。所有病例的诊断和疗效标准按照《血液病诊断和疗效标准》第 3 版<sup>[2]</sup>。

### 1.2 危险度分型

危险度分型方法同既往报道<sup>[3]</sup>, 分为标危组 (SR) 和高危组 (HR)。(1) SR 组: 年龄 1~10 岁,  $WBC \leq 50 \times 10^9/L$ , 无预后不良的染色体结构或数量异常者; (2) HR 组: 年龄 <1 岁或 >10 岁,  $WBC > 50 \times 10^9/L$ , 伴有染色体 t(4;11) 或 t(9;22), 亚二倍体核型, 联合化疗第 4 周后骨髓未达完全缓解 (CR), 符合以上任何一项者。

### 1.3 治疗方案

按治疗方案不同分为 CAMSBDH-ALL99 治疗组 (简称 99 方案) (病例收治于 1999 年 1 月至 2002 年 12 月, 共 83 例, 其中 SR 患儿 48 例, HR 患儿 35 例) 和 CAMSBDH-ALL03 治疗组 (简称 03 方案) (病例收治于 2003 年 1 月至 2007 年 12 月, 共 235 例, 其中 SR 患儿 131 例, HR 患儿 104 例)。

具体治疗方案参照既往报道<sup>[3-4]</sup>: (1) 99 方案采用传统方案: ①患儿确诊 ALL 后给予“VDLP” [长春新碱 (VCR) + 柔红霉素 (DNR) + 左旋门冬酰胺酶 (L-asparaginase) + 泼尼松 (Pred)] 诱导治疗, 缓解后予“CAT” [环磷酰胺 (CTX) + 阿糖胞苷 (Ara-C) + 6-巯基嘌呤 (6-MP)] 巩固, 早期强化采用“TA” [替尼泊甙 (VM26) + Ara-C], 维持治疗采用“MM” [甲氨喋呤 (MTX) + 6-MP] 和“COAP” (CTX + Ara-C + VCR + Pred)。(2) 再诱导治疗: 完全缓解 (CR) 后第 12 月和第 24 月时采用“VDLP” 方案再诱导。(3) 庇护所的治疗: 采用“大剂量 MTX (HD-MTX) + 亚叶酸钙 (CF) + VCR + Pred” 方案, 每 3 个月 1 次, 同时进行“三联”鞘注, 共 21~23 次; 初诊时伴有中枢神经系统浸润和治疗中发生中枢神经系统白血病的患儿, 采取连续的“三联”鞘注, 隔日 1 次, 直到连续 3 次以上脑脊液检查正常, 均未加用颅脑放疗。(4) 总疗程: 女孩 2 年半, 男孩 3 年。(2) 03 方案在 99 方案基础上进行调整: 将 Pred 改为地塞米松 (DXM); 增加“VDLD” 方案再诱导次数, 每半年 1 次; 进行“CAT” 方案定期强化, 每年 1 次; 维持治疗采用“MM+VD” (MTX + 6-MP + VCR + DXM) 方案。同时 HR 组患儿加大 MTX 剂量 (每次  $5 g/m^2$ ), 并在早期 CAT 方案中应用中剂量 Ara-C (每次  $1 g/m^2$ , q12h, 共 3 d) 强化。

### 1.4 随访

随访时间截止至 2013 年 10 月, 随访中位时间为 82 个月 (1~177 个月); 318 例患儿中, 失访 13 例, 占 4.1%。总体生存 (OS) 期为患儿开始治疗至死亡或末次随访时间; EFS 期为自诊断到第 1 次事故或末次随访时间; 事故评估包括: 未达缓解 (早期死亡或白血病耐药)、复发、在持续完全缓解 (CCR) 期间的死亡和发生第二肿瘤。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的数据采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 方法评估患儿的 OS 率和 EFS 率, 组间患儿 OS 率和 EFS 率差异比较用 log-rank 检验。生存分析应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同治疗方案诱导治疗疗效的比较

318例患儿诱导治疗采用VDLP(D)方案,其中313例患儿达CR,CR率为98.4%。99方案治疗组CR率为96.4%(80/83);03方案治疗组CR率为99.1%(233/235),两组CR率差异无统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.2 不同治疗方案患儿中长期疗效的比较

318例患儿的中长期疗效统计分析结果显示,5、10年OS率分别为 $64.5\% \pm 2.7\%$ 和 $62.5\% \pm 2.8\%$ ,EFS率均为 $61.8\% \pm 2.8\%$ 。03方案治疗组5、10年OS率和EFS率均高于99方案治

疗组(均 $P<0.001$ ),见表1,图1~2。

### 2.3 不同危险度分型患儿在不同治疗方案下中长期疗效的比较

按危险度分型采用不同治疗方案进行治疗,随访疗效显示,SR和HR患儿采用03方案治疗,其5、10年OS率和EFS率均显著高于99方案治疗组(均 $P<0.001$ ),见表2,图3~6。

表1 不同治疗方案患儿中长期疗效的比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	例数	5年OS	10年OS	5年EFS	10年EFS
99方案	83	47 ± 6	43 ± 6	43 ± 6	43 ± 6
03方案	235	71 ± 3	70 ± 3	69 ± 3	69 ± 3
$\chi^2$ 值		17.269	17.269	17.965	17.965
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同危险度分型患儿在不同治疗方案下中长期疗效的比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	例数	标危				例数	高危			
		5年OS	10年OS	5年EFS	10年EFS		5年OS	10年OS	5年EFS	10年EFS
99方案	48	60 ± 7	53 ± 7	53 ± 7	53 ± 7	35	30 ± 8	30 ± 8	30 ± 8	30 ± 8
03方案	131	86 ± 3	84 ± 3	84 ± 3	84 ± 3	104	52 ± 5	51 ± 5	49 ± 5	49 ± 5
$\chi^2$ 值		17.322	17.322	18.084	18.084		5.966	5.966	5.859	5.851
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

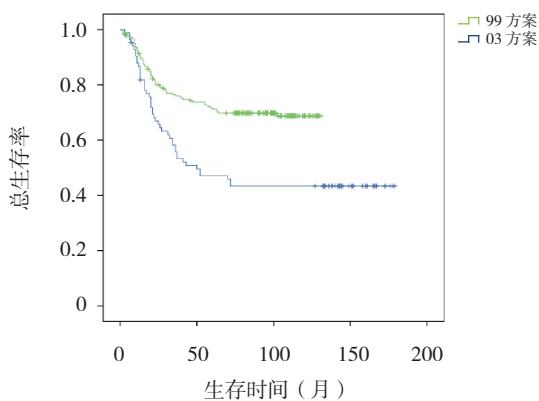


图1 不同方案治疗组总生存曲线

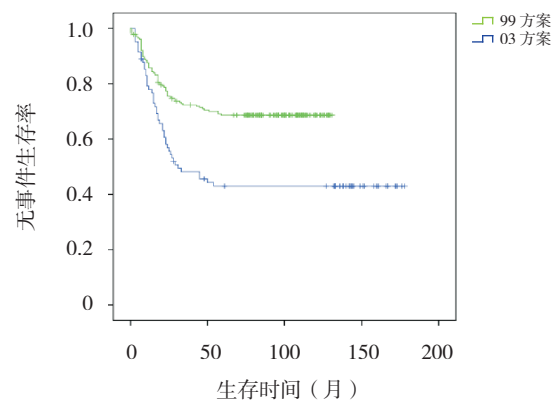


图2 不同方案治疗组无事件生存曲线

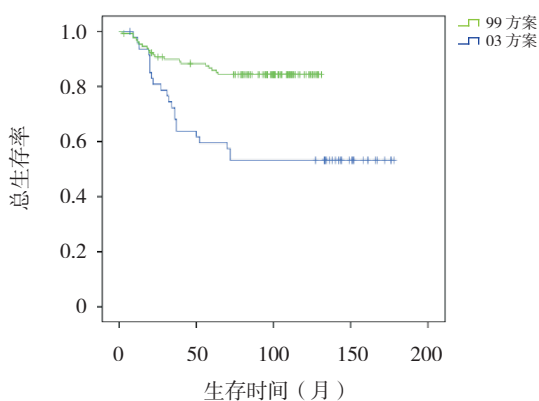


图3 不同方案治疗标危组患儿总生存曲线

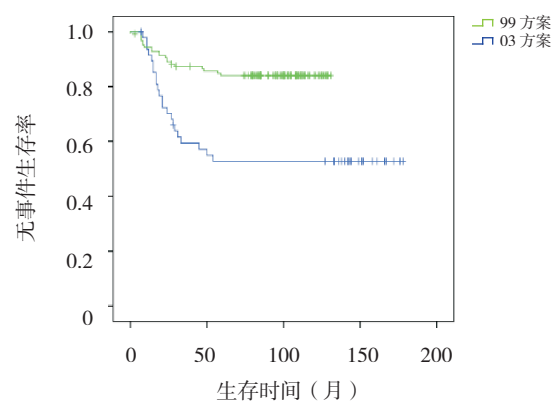


图4 不同方案治疗标危组患儿无事件生存曲线

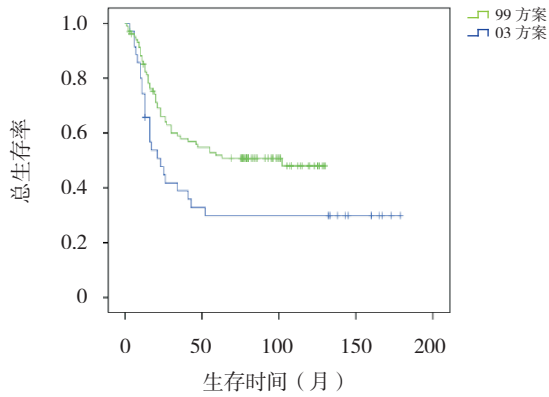


图5 不同方案治疗高危组患儿总生存曲线

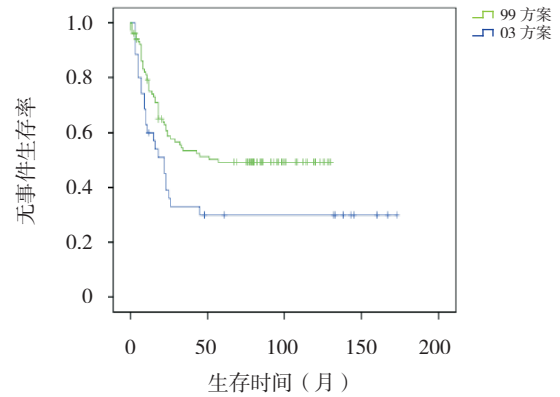


图6 不同方案治疗高危组患儿无事件生存曲线

### 2.4 不同免疫分型患儿在不同治疗方案下中长期疗效的比较

按免疫分型采用不同治疗方案进行治疗,随访疗效显示,B-ALL患儿采用03方案治疗后,5、10年OS率和EFS率均显著高于99方案治疗组(均 $P<0.001$ )(表3);99方案治疗组无长期生存T-ALL患儿,03方案组T-ALL患儿5年OS率和EFS率分别为 $57\% \pm 9\%$ 和 $54\% \pm 9\%$ 。

### 2.5 患儿复发情况

99方案治疗组共83例患儿,复发42例,复发率为50.6%,复发中位时间为17.0个月,其中85.7%的患儿在36个月内复发,复发部位主要发生在骨髓(表4)。8例T-ALL患儿中6例获得CR,但均复发,复发中位时间为11个月,所有复发患儿均放弃治疗后死亡。

03方案治疗组共235例患儿,复发68例,复

发率为28.9%,复发中位时间为18.1个月,其中86.8%的患儿在36个月内复发,复发部位主要发生在骨髓(表4)。30例T-ALL患儿中29例获得CR,11例复发,复发中位时间为12个月,复发患儿中7例放弃治疗后死亡,4例接受VDLD再诱导治疗,其中3例获得第2次完全缓解(CR2),1例感染死亡;获得CR2的3例患儿中1例行造血干细胞移植后获得长期生存,1例再次复发死亡,1例失访。

表3 B-ALL患儿在不同治疗方案下中长期疗效的比较  
( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	例数	5年OS	10年OS	5年EFS	10年EFS
99方案	75	$52 \pm 6$	$48 \pm 6$	$48 \pm 6$	$48 \pm 6$
03方案	205	$73 \pm 3$	$71 \pm 3$	$71 \pm 3$	$71 \pm 3$
$\chi^2$ 值		12.253	12.253	12.477	12.477
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 复发患儿复发部位与时间一览表 [例(%)]

复发情况	99方案			03方案		
	标危(n=19)	高危(n=23)	合计(n=42)	标危(n=14)	高危(n=54)	合计(n=68)
<b>复发部位</b>						
单纯骨髓	17(89)	15(65)	32(76)	12(86)	46(85)	57(84)
单纯CNS	0(0)	2(9)	2(5)	1(7)	3(6)	4(6)
单纯睾丸	1(5)	0(0)	1(2)	0(0)	1(2)	1(1)
骨髓+CNS	1(5)	6(26)	7(17)	1(7)	3(6)	5(7)
骨髓+睾丸	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	1(1)
<b>复发时间</b>						
<18月	8(42)	14(61)	22(52)	6(43)	25(46)	31(46)
18月~	8(42)	6(26)	14(33)	5(36)	23(43)	28(41)
36~60月	3(16)	2(9)	5(12)	2(14)	6(11)	8(12)
>60月	0(0)	1(4)	1(2)	1(7)	0(0)	1(1)

注: CNS为中枢神经系统。

### 2.6 死亡情况分析

318例患儿中，死亡114例，病死率为35.8%。99方案治疗组死亡47例，病死率为56.6%，03方案治疗组死亡67例，病死率为28.5%，与99方案治疗组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。死亡情况分析显示复发为导致患儿死亡的主要原因，见表5。

4例因发生心力衰竭导致死亡的患儿均为99方案治疗组患儿，分别发生于治疗后3个月、

12个月、27个月和31个月。4例患儿在治疗中应用蒽环类抗生素的平均累计剂量为：柔红霉素337.75 mg/m<sup>2</sup>，米托蒽醌24.5 mg/m<sup>2</sup>。03方案中无因心力衰竭死亡的患儿。

### 2.7 患儿远期生存质量分析

长期生存患儿中仅1例患儿诊断为丙型肝炎病毒携带者，转氨酶正常，能正常生活与学习。至随访时未发现第二肿瘤发生者，无身材矮小、智力低下者，无内分泌功能障碍者，生存质量均良好。

表5 患儿死亡情况一览表 [例(%)]

死亡相关因素	99方案			03方案		
	标危 (n=22)	高危 (n=25)	合计 (n=47)	标危 (n=12)	高危 (n=55)	合计 (n=67)
复发	18(82)	20(80)	38(79)	8(67)	49(89)	57(85)
诱导治疗	0(0)	3(12)	3(6)	3(25)	5(9)	8(12)
维持治疗	1(5)	0(0)	1(2)	1(8)	1(2)	2(3)
心力衰竭	3(14)	1(4)	4(8)	0(0)	0(0)	0(0)
复发移植	0(0)	1(4)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)

## 3 讨论

ALL是儿童最常见的恶性肿瘤，15岁以下儿童急性白血病中约80%为ALL<sup>[5-6]</sup>。随着治疗方案的不断优化，儿童ALL治愈率不断提高，目前国际先进治疗组5年OS率可达90%<sup>[11,7]</sup>，但治疗失败仍是导致儿童死亡的一个主要原因。本研究回顾性分析我院初诊儿童ALL的长期疗效，对进一步改进治疗方案，提高长期生存率极为重要。

本治疗组318例初诊儿童ALL的发病高峰年龄、性别比例、免疫学分型等生物学特征与欧美报道接近<sup>[8-9]</sup>。99方案治疗组远期疗效显示10年EFS仅为43%。03方案治疗组10年EFS为69%，SR组和HR组10年EFS分别为84%和49%，均明显高于99方案组。

既往T-ALL疗效较差，张艳兰等<sup>[10]</sup>报道26例T-ALL患儿，3年EFS率中、高危组分别为51.7%和22.4%，其中8例(30.8%)复发，CR至复发时间为9.78~3.48个月，明显短于B-ALL。近年来，治疗方案的优化，T-ALL的疗效有了较大提高。Silverman等<sup>[11]</sup>总结了DFCI ALL治疗组20年T-ALL的疗效，10年EFS达79%~85%。国内有研究报道采用ALL-XH-99方案治疗的T-ALL患儿，8年EFS为40.2%，调整方案后的ALL-2005

方案，5年EFS提高到73.5%，分析与降低了因化疗强度较大而导致的治疗相关并发症，同时治疗依从性提高有关<sup>[12-13]</sup>。本研究99方案治疗的8例T-ALL无长期生存者；03方案治疗30例T-ALL患儿，5年EFS率为54%，疗效明显优于99方案，分析原因与03方案采用高危方案治疗，早期应用中剂量Ara-C有关。

研究报道ALL患儿约有15%~20%复发<sup>[14]</sup>，其中T-ALL早期复发率高，占复发患儿15%<sup>[15-16]</sup>，复发后3~5年OS率仅为7%~23%<sup>[17]</sup>。本研究中T-ALL复发患儿占总复发患儿的17.3%，复发中位时间12个月。03方案T-ALL复发率较99方案明显减低，但复发后患儿大多放弃治疗而死亡。本研究分析发现03方案HR组患儿髓外复发率低于99方案治疗组，提示增加MTX(5 g/m<sup>2</sup>)剂量及采用中剂量Ara-C可减低HR患儿髓外复发风险，并能有效减低T-ALL患儿的复发。虽然有研究认为鞘内注射代替颅脑照射可能增加全身复发的危险<sup>[18-19]</sup>，本研究未能证实该结论，但本研究认为三联鞘注预防中枢神经系统白血病的同时，加强全身化疗，可取得较好疗效。

治疗相关死亡是治疗失败的另一个主要原因，多发生在诱导治疗阶段，因此减低诱导治疗时期病死率是进一步提高生存率的关键。

随着治愈率的提高,长期生存患儿的生存质量备受关注<sup>[20]</sup>。其中心脏毒性是最主要的,多是蒽环类化疗药物引起。本研究中4例发生心力衰竭的患儿,均发生在99方案治疗组,考虑可能与蒽环类药物应用累积剂量较多相关。定期检查心脏功能,及时发现心脏功能异常,并且在不减低疗效的基础上减少蒽环类药物的累积用量可减少心力衰竭的发生<sup>[21]</sup>。

本研究对318例儿童ALL进行的疗效分析结果显示03方案在HR组加用中剂量Ara-C, MTX量加至5 g/m<sup>2</sup>,以及支持治疗的加强,家属对疾病认识的提高,依从性增强,使治愈率较99方案明显提高,复发率减低,但较国际先进治疗组仍有差距<sup>[22-24]</sup>。因此需要在目前基础上进一步优化治疗策略,进行前瞻性随机对照研究,以尽快达到和超过国际水平。由于长期生存者的逐渐增多,加强远期并发症的观察是亟待关注和解决的问题。

#### [参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? [J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1165-1174.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [3] 陈晓娟,张丽,刘天峰,等. 225例儿童急性淋巴细胞白血病临床疗效的回顾性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(12): 824-827.
- [4] 陈晓娟,张丽,刘天峰,等. 中剂量阿糖胞苷治疗儿童急性淋巴细胞白血病 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(3): 225-226, 231.
- [5] McCredie M, Williams S, Coates M. Cancer mortality in migrants from the British Isles and continental Europe to New South Wales, Australia, 1975-1995 [J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(2): 179-185.
- [6] Yeoh AE, Tan D, Li CK, et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013 [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): e508-e523.
- [7] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification and therapy of pediatric leukemias: an update [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 551-565.
- [8] Crist W, Boyett J, Pullen J, et al. Clinical and biologic features predict poor prognosis in acute lymphoid leukemias in children and adolescents: a Pediatric Oncology Group review [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1986, 14(3): 135-139.
- [9] Taskov H, Dimitrova E, Serbinova M, et al. Immunological subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia in Bulgaria [J]. *Leuk Res*, 1995, 19(11): 877-881.
- [10] 张艳兰,赵文理,聂述山,等. 儿童T系急性淋巴细胞白血病的临床特点及预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 6(19): 1496-1500.
- [11] Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000) [J]. *Leukemia*, 2010, 24(2): 320-334.
- [12] 顾龙君,李娟,薛惠良,等. ALL-XH-99方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病158例疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(1): 1-4.
- [13] 周敏,顾龙君,汤静燕,等. ALL-2005方案治疗儿童T系急性淋巴细胞白血病35例疗效 [J]. *中国小儿与血液肿瘤杂志*, 2012, 17(5): 224-227.
- [14] Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2807-2816.
- [15] Pui CH, Boyett JM, Ruvera GK, et al. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital [J]. *Leukemia*, 2000, 14(12): 2286-2294.
- [16] Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995 [J]. *Leukemia*, 2000, 14(12): 2205-2222.
- [17] Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(12): 2142-2150.
- [18] Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(6): 734-745.
- [19] Pinkel D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in a second remission [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(12): 823-824.
- [20] Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 199-209.
- [21] 陈波,宪莹,苏庸春,等. CCLG-ALL 08方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副作用的临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 737-742.
- [22] Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(26): 2730-2741.
- [23] 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(14): 1663-1669.
- [24] Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9): 1202-1210.

(本文编辑: 万静)