

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.006

论著·临床研究

CCLG-ALL2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病复发患儿的特征分析

陈晓娟 邹尧 杨文钰 郭晔 王书春 张丽 刘晓明
阮敏 刘天峰 戚本泉 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** 了解 CCLG-ALL2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 复发患儿的临床特征。**方法** 选取 2008 年 4 月至 2013 年 6 月间初诊为儿童 ALL, 并接受 CCLG-ALL2008 方案治疗的 591 例患儿, 回顾性分析并随访观察其中 80 例复发患儿的临床特征。**结果** CCLG-ALL2008 方案治疗后标危组、中危组、高危组复发率分别为 7.0%、10.7%、28.7% ($P<0.05$)。TEL/AML1 阳性 ALL 患儿复发率为 8.0%, 其复发患儿 5 年预期总生存率 (OS) 为 37.04%; MLL 阳性与 BCR/ABL 阳性 ALL 患儿复发率分别为 35.0% 和 24.2%, 5 年 OS 为 0。复发者以超早期为主, 占 53%, 超早期复发者 5 年 OS 为 0; 早期和晚期复发分别占 34% 和 14%, 其 5 年 OS 分别为 11.44% 和 60.00%。复发部位以单纯骨髓复发为主 (83%), 单纯骨髓复发患儿 5 年 OS 为 9.23%; 骨髓伴有骨髓外复发患儿占 11%, 其 5 年 OS 为 25.00%; 单纯骨髓外复发患儿占 6%, 其 5 年 OS 为 100%。T 细胞型 ALL 患儿复发率为 9.5%, 其复发患儿 5 年 OS 为 0; B 细胞型 ALL 患儿复发率为 14.3%, 其复发患儿 5 年 OS 为 15.52%。**结论** CCLG-ALL2008 方案治疗后高危组患儿复发率较高; MLL、BCR/ABL 等基因阳性是高危复发因素。免疫分型与复发率无明显相关性。早期复发、单纯骨髓复发、T 细胞型 ALL 复发及伴有 BCR/ABL、MLL 等基因异常者复发后生存率极低。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 321-326]**

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 复发; 生存率; 儿童

Clinical features of children with relapsed acute lymphoblastic leukemia treated with the CCLG-ALL2008 protocol

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

Abstract: Objective To study the clinical features of children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with the CCLG-ALL2008 protocol. **Methods** The data of 591 children who were newly diagnosed with ALL and were treated with the CCLG-ALL 2008 protocol between April 2008 and June 2013 were collected, and the clinical features of 80 children with relapsed ALL were retrospectively analyzed. **Results** After treatment with the CCLG-ALL2008 protocol, the recurrence rate in the standard-risk, intermediate-risk and the high-risk groups were 7.0%, 10.7% and 28.7% respectively ($P<0.05$). The recurrence rate in patients with TEL/AML1-positive ALL was 8.0%, and the 5-year overall survival (OS) of the relapsed patients was 37.04%. The recurrence rates in patients with MLL-positive and BCR/ABL-positive ALL were 35.0% and 24.2% respectively, and none of the relapsed patients had long-term survival. The recurrence mainly occurred at the very early stage (53%), and none of patients with recurrence at the very early stage had long-term survival. The recurrence occurred at early stage and late stage accounted for 34% and 14% respectively, and the 5-year OS rates of patients with recurrence at early stage and late stage were 11.44% and 60.00% respectively. The sites of recurrence were mainly bone marrow alone (83%), and the 5-year OS of patients with recurrence at bone marrow alone was 9.23%. The recurrence in bone marrow and outside bone marrow accounted for 11%, and the 5-year

[收稿日期] 2014-11-17; [接受日期] 2014-12-30

[基金项目] 天津市科技支撑计划 (12ZCDZSY18100); 国家科技支撑计划 (2007BA104B03)。

[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。

OS of patients with recurrence in both bone marrow and outside bone marrow was 25.00%. The recurrence only outside bone marrow accounted for 6%, and the 5-year OS of patients with recurrence only outside bone marrow was 100%. The recurrence rate in patients with T-cell ALL was 9.5%, and none of the relapsed patients had long-term survival. The recurrence rate in patients with B-cell ALL was 14.3%, and the 5-year OS of the relapsed patients was 15.52%.

Conclusions After treatment with the CCLG-ALL2008 protocol, a relatively high recurrence rate is observed in children with high-risk ALL. Positive MLL and positive BCR/ABL are high-risk factors for recurrence. The recurrence rate is not significantly correlated with immunophenotype. A very low survival rate is seen in children whose recurrence have the following features: at early stage, only in bone marrow, T-cell ALL, and abnormal BCR/ABL and MLL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 321-326]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Recurrence; Survival rate; Child

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是以骨髓中原始、幼稚淋巴细胞增多为特征的急性白血病。儿童 ALL 的治愈率逐年提高, 先进治疗组儿童 ALL 的 5 年无事件生存率 (EFS) 达 70%~80%, 但仍约有 15%~20% 的患儿复发, 导致治疗失败, ALL 也成为导致儿童死亡的最常见的恶性肿瘤之一^[1]。现对我院接受 CCLG-ALL2008 方案治疗的 591 例初诊 ALL 儿童的临床资料进行回顾性分析, 随访观察其中 80 例复发患儿的临床及生物学特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象及方法

2008 年 4 月至 2013 年 6 月在中国医学科学院血液病医院住院并按照 CCLG-ALL2008 方案治疗的 ALL 初诊患儿共 591 例, 其中男 363 例, 女 228 例, 中位年龄 5.0 岁 (范围 0.4~15 岁)。回顾性分析并随访观察其中 80 例复发患儿的临床及生物学特征。80 例复发患儿中, 男 50 例, 女 30 例, 中位年龄 5.5 岁 (范围 0.4~13 岁)。ALL 的诊断、完全缓解、复发标准参照《血液病诊断和疗效标准》第三版^[2]。

根据 CCLG-ALL2008 方案中的标准进行危险性分组和治疗^[3]。随访时间截止至 2014 年 6 月, 中位随访时间 34 个月 (范围 1~74 个月)。

1.2 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理与分析, 采用 Kaplan-Meier 方法评估患儿生存率, 组间生存率的比较采用 log-rank 检验。生存分析应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。计数资料以频数或百分率 (%) 表示。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 591 例患儿总疗效分析

591 例患儿中, 580 例患儿治疗后达完全缓解 (CR), CR 率为 97.4%, 5 年总生存率 (OS) 为 (80.67±0.02)%, EFS 为 (79.07±0.02)%。580 例 CR 患儿中, 标危组 230 例, 中危组 196 例, 高危组 150 例。标危组 5 年 OS 与 EFS 分别为 (94.87±0.02)% 和 (93.81±0.02)%, 中危组 5 年 OS 与 EFS 分别为 (86.03±0.03)% 和 (84.59±0.04)%, 高危组 5 年 OS 与 EFS 分别为 (52.76±0.05)% 和 (47.16±0.06)%, 不同危险性组别间 OS 与 EFS 差异有统计学意义 (P<0.001)。

2.2 复发情况分析

对 580 例获得 CR 的患儿进行长期随访观察, 中位随访时间 34 个月, 其中复发 80 例 (13.9%), 自诊断至复发的中位时间为 26.2 个月。其中超早期复发 (自诊断至复发时间 <18 个月) 42 例 (53%); 早期复发 (自诊断至复发时间为 18~36 个月) 27 例 (34%); 晚期复发 (自诊断至复发时间 >36 个月) 11 例 (14%)。

对复发部位进行分析发现, 单纯骨髓复发 66 例 (83%), 髓外复发 5 例 (6%) (单纯中枢神经系统复发 3 例, 单纯睾丸复发 2 例), 骨髓联合髓外复发 9 例 (11%)。

依据不同危险度分组对复发情况进行分析发现, 80 例患儿中, 标危组复发 16 例 (占标危组患儿的 7.0%), 中位复发时间 31.5 个月; 中危组复发 21 例 (占中危组患儿的 10.7%), 中位复发时间 21.5 个月; 高危组复发 43 例 (占高危组患儿的 28.7%), 中位复发时间 9 个月, 3 组的复发率比

较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

根据免疫学分型及分子生物学标记对复发情况进行分析发现, 复发患儿中 T- 细胞型 ALL (T-ALL) 4 例 (占 T-ALL 患儿的 9.5%), B- 细胞型 ALL (B-ALL) 76 例 (占 B-ALL 患儿的 14.3%)。80 例复发患儿中 MLL 阳性 7 例 (占 MLL 阳性患儿的 35.0%); BCR/ABL 阳性 8 例 (占 BCR/AB 阳性患儿的 24.2%); E2A/PBX1

阳性 6 例 (占 E2A/PBX1 阳性患儿的 18.2%); TEL/AML1 阳性 10 例 (占 TEL/AML1 阳性患儿的 8.0%); FLT3/ITD 阳性 1 例 (占 FLT3/ITD 阳性患儿的 33.3%); 无特殊分子生物学标记 47 例 (占无特殊分子生物学标记患儿的 14.2%)。不同复发时间复发患儿的免疫分型、复发部位及分子生物学标记分布情况见表 1。

表 1 复发患儿情况 (例)

复发时间	例数	危险性			免疫分型			分子生物学标记					复发部位			
		标危	中危	高危	T-ALL	B-ALL	MLL	BCR/ABL	TEL/AML1	E2A/PBX1	FLT3/TKD	FLT3/ITD	无特殊标记	骨髓	髓外	联合
超早期	42	4	7	31	2	40	7	5	5	3	0	1	21	38	1	3
早期	27	6	11	10	2	25	0	3	2	2	1	0	19	19	3	5
晚期	11	6	3	2	0	11	0	0	3	1	0	0	7	9	1	1
合计	80	16	21	43	4	76	7	8	10	6	1	1	47	66	5	9

2.3 复发后疗效分析

80 例复发的患儿中, 超早期复发 42 例, 18 例再诱导, 7 例达第二次 CR (CR2) (39%), 4 例至随访结束时存活 (其中 1 例为中枢神经系统白血病, 存活, 1 例接受半相合移植, 2 例持续化疗中), 3 例达 CR2 后未继续治疗再复发死亡。早期复发 27 例中, 18 例再诱导, 14 例达 CR2 (78%), 3 例部分缓解; 6 例存活, 余 21 例死亡。晚期复发 11 例中, 9 例再诱导, 均获 CR2 (100%), 但 1 例巩固化疗感染死亡, 1 例移植时死亡; 最终 1 例失访, 6 例存活 (3 例移植存活), 余 4 例死亡。

80 例患儿中, 共 45 例接受再诱导治疗, 完全缓解率为 62%, 生存率为 (14.05 ± 0.05) %。

2.4 不同特征复发患儿的预后分析

(1) 复发时间与预后: 超早期复发患儿 42 例, 5 年预期生存率为 0; 早期复发患儿 27 例, 5 年预期生存率 (11.44 ± 0.09) %; 晚期复发的 11 例患儿 5 年预期生存率 (60.00 ± 0.15) % ($P<0.001$) (图 1)。

(2) 复发部位与预后: 单纯骨髓复发患儿 66 例, 5 年预期生存率 (9.23 ± 0.04) %; 单纯髓外复发患儿 5 例, 5 年预期生存率 100%; 骨髓复发同时伴有髓外复发的 9 例患儿 5 年预期生存率 (25.00 ± 0.15) % ($P=0.010$) (图 2)。

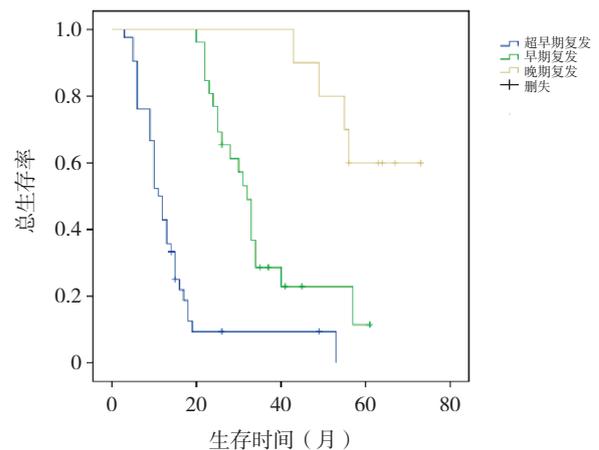


图 1 不同时间复发患儿生存曲线

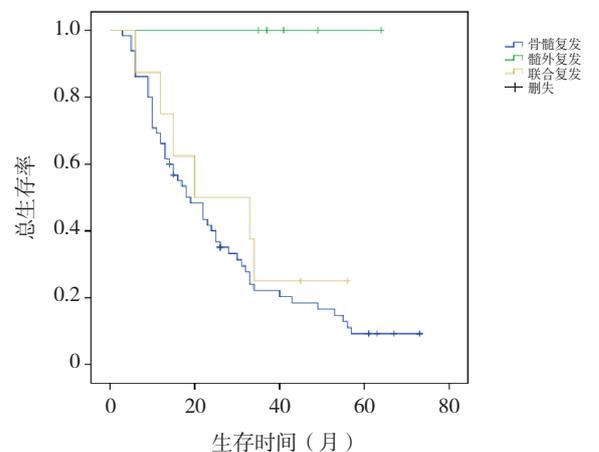


图 2 不同部位复发患儿生存曲线

(3) 免疫分型与预后: T-ALL 复发 7 例患儿 5 年预期总生存率为 0, B-ALL 复发 73 例患儿 5 年预期总生存率为 $(15.52 \pm 0.05)\%$ ($P=0.020$) (图 3)。

(4) 分子生物学特征与预后: 无特殊分子生物学标记者 5 年预期总生存率 $(17.41 \pm 0.06)\%$; 伴有 TEL/AML1 阳性的复发患儿 5 年预期总生存率 $(37.04 \pm 0.19)\%$; 余伴有分子生物学标记, 如 BCR/ABL、MLL、E2A/PBX1、FLT3/TKD 异常的复发患儿 5 年预期总生存率均为 0 ($P=0.008$) (图 4)。

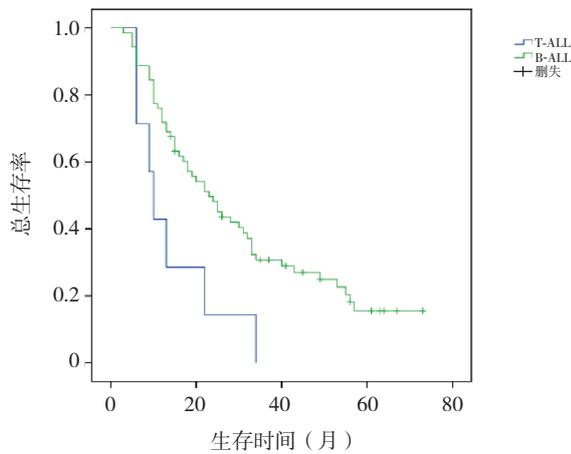


图 3 不同免疫分型复发患儿生存曲线

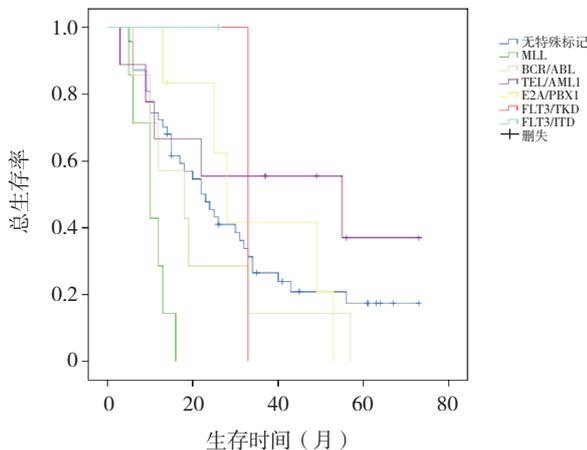


图 4 不同分子生物学标记复发患儿生存曲线

3 讨论

急性白血病发病率在儿童肿瘤占第一位, 其中以 ALL 为主, 占 70%~80%。随着免疫学、细胞遗传学、分子生物学的进展, 对白血病细胞的生物学特性有了新的认识, 新的化疗药物不断出现, 大剂量多种药物联合化疗及造血干细胞移植等的

应用, 儿童白血病的疗效大大提高了。国际上儿童 ALL 诱导治疗完全缓解率在 95% 以上, 5 年无事件生存率达 80%, 总生存率达 90%, 但仍有 15%~20% 的患儿复发, 是导致治疗失败的最主要原因^[4]。

单纯骨髓复发者预后差, 其次是骨髓联合髓外复发, 预后最好的是单纯髓外复发者, COG 协作组数据显示单纯骨髓复发、骨髓联合髓外复发及单纯髓外复发 3 组病人 5 年 EFS 分别是 24%、33% 和 59%; 同时, 复发的时间、复发部位、疾病免疫分型均与复发者的预后相关^[5]。据报道, 泰国儿童 ALL 复发率为 20.9%^[6]。我国上海应用 98 方案治疗儿童 ALL 的回顾性分析显示 ALL 复发率为 30%, 以骨髓复发为主 (22.5%)^[7]。本研究应用 CCLG-ALL2008 方案治疗儿童 ALL, 总体疗效明显提高, 复发率为 13.9%, 但复发的 80 例患儿中仅 45 例接受再诱导治疗, CR2 为 62%, 生存率仅为 14.05%, 且复发部位与预后明显相关, 单纯髓外复发者预后最好, 5 年预期总生存率达 100%, 骨髓联合髓外复发为 25.00%, 而单纯骨髓复发预后差, 仅为 9.23%。本组病例采用造血干细胞移植者很少, 且部分患儿复发后未进行序贯治疗, 限制了复发后的疗效, 复发患儿治疗方案的进一步改善及治疗依从性的增强可改善预后。

Pui 等^[8]报道的儿童 ALL, 单纯中枢神经系统白血病发生率为 3% 左右, 发生中枢神经系统白血病的高危因素包括: T-ALL、高白细胞、高危基因异常如 BCR-ABL 阳性等。初诊时脑脊液存在白血病细胞或穿刺损伤对中枢神经系统白血病发生的影响不同协作组有所不同, 可能与采取的治疗措施不同有关^[9-13]。本研究中单纯中枢神经系统白血病的发生率为 0.5%, 与国际先进水平相当^[8]。Kawedia 等^[14]报道地塞米松清除率高者复发率高, 中枢神经系统白血病发生率高, 可能与地塞米松高清除率者血清中抗门冬酰胺酶抗体水平高有关。

Pui 等^[9]报道复发时间与预后密切相关, 本研究同样提示初诊至复发的时间少于 36 个月者预后差, 尤其在 18 个月内复发者, 而晚期复发患儿 5 年总生存率可达 60%。本研究同时显示 T-ALL 复发的患儿 5 年预期总生存率为 0, 低于 B-ALL 复发的患儿, 进一步提示对于早期复发尤其是超早期复发的患儿及 T-ALL 复发的患儿应进行造血干

细胞移植。

研究白血病细胞的生物学特征对预后判断具有重要意义,有利于进一步减少复发。超二倍体、4号、10号、17号三体及ETV6-RUNX1阳性者预后相对好,而亚二倍体、21号染色体内部扩增及BCR-ABL阳性者预后差,更易复发,伴有t(1;19)(q23;p13)或TCF3-PBX1融合基因表达者不同治疗组报道不一^[15]。Pui等^[16]报道,伴有t(9;22)/BCR-ABL1、t(1;19)/TCF3-PBX1或t(4;11)/MLL-AFF1异常的未发现2年以后复发的,预示这些患者比其他亚型更早治愈;患儿缓解后10年复发率仅为0.6%。本组病例应用CCLG-ALL2008方案进行化疗,改善了T-ALL患儿的生存率。但其中高危组复发率仍较高,且多早期复发。MLL、BCR-ABL等阳性是高危复发因素,且易早期复发,与文献报道一致^[16]。Marjerrison等^[17]的研究显示,儿童ALL的复发中位时间是1.7年(范围0.8~3.1年);第一次复发后3年OS为28.2%;年龄大于10岁、白细胞高于 $50 \times 10^9/L$ 、有骨髓复发及初诊至复发时间小于36个月是预后不良因素;复发后生存率明显下降,放弃治疗的患儿均死亡。

目前尚无统一的复发后治疗方案。复发患儿的治疗是一大挑战,造血干细胞移植是挽救性治疗的优良策略^[18]。近年Pui等^[15]对复发患儿进行分析总结,认为仅部分患儿需要造血干细胞移植。对早期复发(自缓解到复发的时间小于30个月)者获得CR2后采用含有全身照射(TBI)预处理方案的HLA相合异基因造血干细胞移植的无白血病生存(LFS)和OS均优于单纯化疗者。造血干细胞移植推荐用于:Pre-B-ALL早期复发并获得CR2;T-ALL的CR2期;所有处于CR3及以上期者。而对单纯发生髓外复发的患儿采取局部治疗联合系统性治疗,无需进行造血干细胞移植,对第一次晚期复发的Pre-B-ALL患儿且微小残留白血病清除好的行化疗亦取得好的进展^[10]。对复发患儿生物学机制和药物耐药的认识,研究白血病细胞靶向治疗和宿主基因治疗,以微小残留白血病测量作为危险分组的精确性,靶向治疗和免疫治疗的发展可进一步提高复发患儿的疗效^[19-20]。本组患儿中晚期复发者预后明显优于早期复发者,但部分患儿未能序贯治疗导致治疗失败。MLL、BCR-ABL阳性复发患儿预后差,无长期生存者,对复

发后患儿的系统评估与治疗势在必行。

由于部分复发患儿并无已知高危因素,所以Yang等^[21]对2535例初诊患儿进行基因组测序,结果显示一些基因型与复发相关,并发现PDE4B和ABCB1等与白血病细胞耐药有关。Bhojwani等^[19]通过RNA测序发现白血病细胞的细胞增殖、DNA修复和凋亡异常,NT5C2突变者易早期复发,可能与耐药克隆发生有关。二氢叶酸还原酶是MTX的靶点,其多态性与复发有关^[22-23]。<10%的患儿复发时的异常克隆与初诊时不同,30%的患儿复发时发现额外异常基因克隆,50%的患儿复发时有丢失或获得新的基因,有一些与治疗相关或与疾病进展相关,如IKZF1和CDKN2A/B缺失,19%的复发ALL患者有CREBBP缺失突变,亦有一些基因初诊与复发时保持不变或加倍异常。早期复发(<36个月)和晚期复发者基因表型可能不同,Wnt通路、Ras/Raf/MEK/ERK及NOTCH1、PI3K-AKT和Cyclin D3:CDK4/6的信号调节异常可能与复发相关^[24-28]。所以应进一步研究基因型与预后的相关性,以利于靶向治疗的应用。本组患儿中部分无特殊基因型表达,早期发现与预后不良相关的基因,早期进行个体化治疗及靶向治疗的策略,有望进一步提高疗效。

随着我国健康教育的加强,患儿父母对疾病的认识逐步提高,治疗的依从性逐渐提高,对减少疾病复发也尤为重要。总之,CCLG-ALL2008方案一疗程完全缓解率高,复发率低。但伴有MLL、BCR/ABL等基因异常者复发率明显增高,并有部分患儿无目前已知特异分子生物学标记,且复发患儿生存率低,尤其早期复发及伴有骨髓复发的患儿,故而加强个体化治疗,适时采用造血干细胞移植,提高复发者的总生存率,并继续寻找未知的与复发相关的基因,以期进一步降低复发率,提高总体生存率。

[参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet, 2008, 371(9617): 1030-1043.
- [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.

- [4] Pui CH. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(11): 777-787.
- [5] 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.
- [6] Tharnprisan P, Khiewyoo J, Sripraya P, et al. Relapse-free rate with childhood acute lymphoblastic leukemia treated under the Thai national protocol[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2): 1127-1130.
- [7] 刘瑞海, 宋亮, 刘华林, 等. 98-方案诊治儿童急性淋巴细胞白血病疗效和预后因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(5): 423-427.
- [8] Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(26): 2730-2741.
- [9] Cancela CS, Murao M, Viana MB, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2012, 34(6): 436-441.
- [10] Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2807-2816.
- [11] Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 257-268.
- [12] Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(4 Suppl 2): S2-S16.
- [13] Jorgensen M, Shankar A, Aabideen Z, et al. The role of routine surveillance for silent central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(3): 368-370.
- [14] Kawedia JD, Liu C, Pei D, et al. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(7): 1658-1664.
- [15] 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.
- [16] Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(12): 2336-2343.
- [17] Marjerrison S, Antillon F, Fu L, et al. Outcome of children treated for relapsed acute lymphoblastic leukemia in Central America[J]. *Cancer*, 2013, 119(6): 1277-1283.
- [18] Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(1 Suppl): S137-S148.
- [19] Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): e205-e217.
- [20] Burke MJ, Lamba JK, Pounds S, et al. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(9): 889-895.
- [21] Yang JJ, Cheng C, Devidas M, et al. Genome-wide association study identifies germline polymorphisms associated with relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(20): 4197-4204.
- [22] Gómez-Gómez Y, Organista-Nava J, Saavedra-Herrera MV, et al. Survival and risk of relapse of acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population is affected by dihydrofolate reductase gene polymorphisms[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(4): 665-672.
- [23] Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3): 290-294.
- [24] Lo Nigro L. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(4): 245-252.
- [25] Dandekar S, Romanos-Sirakis E, Pais F, et al. Wnt inhibition leads to improved chemosensitivity in paediatric acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(1): 87-99.
- [26] Knight T, Irving JA. Ras/Raf/MEK/ERK pathway activation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic targeting[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 160.
- [27] Roti G, Stegmaier K. New approaches to target T-ALL[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 170.
- [28] Bhatla T, Jones CL, Meyer JA, et al. The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(6): 413-418.

(本文编辑: 邓芳明)