

论著·临床研究

儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关 严重不良反应的临床分析

许凤玲 管贤敏 温贤浩 沈亚莉 肖剑文 郭玉霞 邓梦月 于洁

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科诊治中心 / 儿科学重庆市重点实验室 /
儿童发育疾病研究教育部重点实验室 / 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 /
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 分析 CCCG-ALL-2015 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 合并严重不良反应 (SAE) 的临床特点, 探讨患儿发生 SAE 后死亡的危险因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月确诊并接受 CCCG-ALL-2015 方案化疗的 734 例 ALL 患儿化疗过程中发生 SAE 的临床特点, 将发生 SAE 的 ALL 患儿分为死亡组 ($n=25$) 和存活组 ($n=31$), 采用多因素 logistic 回归分析 ALL 患儿发生 SAE 后死亡的危险因素。**结果** 734 例 ALL 患儿中, 56 例 (7.6%) 化疗后发生 SAE (66 例次), 高发于诱导缓解治疗阶段 (41 例次)。感染相关 SAE 发生 46 例次 (70%), 包括脓毒性休克 25 例次 (38%), 重症肺炎 20 例次 (30%), 重症水痘 1 例次 (2%); 感染相关 SAE 患儿中多数存在中性粒细胞缺乏 (87%)。最常见的感染部位为血液系统和呼吸系统, 最常见的病原微生物依次是革兰阴性菌、病毒、真菌和革兰阳性菌。出血相关 SAE 发生 16 例次 (24%), 包括消化道出血 11 例次 (17%), 肺出血 4 例次 (6%), 颅内出血 1 例次 (2%)。734 例 ALL 患儿中死亡 66 例 (9.0%), 25 例患儿因 SAE 死亡, 治疗相关病死率为 3.4%, 感染 (72%) 和出血 (24%) 是主要原因, 合并重症肺炎是 ALL 患儿发生治疗相关死亡的独立危险因素 ($OR=4.087$, 95%CI: 1.161~14.384, $P=0.028$)。**结论** CCCG-ALL-2015 方案治疗儿童 ALL 相关 SAE 主要发生于诱导缓解化疗阶段, 感染相关 SAE 较多见。重症肺炎是 ALL 患儿发生治疗相关死亡的独立危险因素, 需重视合并重症肺炎的治疗。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 828-833]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 严重不良反应; 治疗相关死亡; 儿童

Serious adverse events associated with chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia

XU Feng-Ling, GUAN Xian-Min, WEN Xian-Hao, SHEN Ya-Li, XIAO Jian-Wen, GUO Yu-Xia, DENG Meng-Yue, YU Jie. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China (Yu J, Email: 1808106657@qq.com)

Abstract: Objective To study the occurrence of serious adverse events (SAEs) related to chemotherapy with CCCG-ALL-2015 regimen in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the risk factors for death after the SAEs. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 734 children with ALL. They were treated with CCCG-ALL-2015 regimen from January 2015 to June 2019. The occurrence of SAEs during the treatment was investigated. The children with SAEs were divided into a death group with 25 children and a survival group with 31 children. A multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for death after the SAEs. **Results** Among the 734 children with ALL, 56 (7.6%) experienced SAEs (66 cases) after chemotherapy, among which 41 cases occurred in the stage of remission induction therapy. Of all 66 cases of SAEs, 46 (70%) were infection-related SAEs, including 25 cases of septic shock (38%), 20 cases of severe pneumonia (30%), and 1 case of severe chickenpox

[收稿日期] 2020-03-24; [接受日期] 2020-07-16

[作者简介] 许凤玲, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 于洁, 女, 教授, 主任医师。Email: 1808106657@qq.com。

(2%), and 87% of the children with infection-related SAEs had neutrophil deficiency. The most common infection sites were blood and the lungs. The most common pathogens were Gram-negative bacteria, viruses, fungi, and Gram-positive bacteria. There were 16 cases (24%) of hemorrhage-related SAEs, with 11 cases of gastrointestinal bleeding (17%), 4 cases of pulmonary bleeding (6%), and 1 case of intracranial bleeding (2%). Of all 734 children with ALL, 66 (9.0%) died, among whom 25 died due to SAEs. The treatment-related mortality rate was 3.4%, and infection (72%) and bleeding (24%) were the main causes of death. Severe pneumonia was an independent risk factor for treatment-related death in ALL children ($OR=4.087$, 95% CI : 1.161-14.384, $P=0.028$). **Conclusions** SAEs often occur in the stage of remission induction therapy, and infection-related SAEs are more common in ALL children accepting chemotherapy with CCCG-ALL-2015 regimen. The development of severe pneumonia suggests an increased risk for death in these children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 828-833]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Severe adverse event; Treatment-related mortality; Child

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是由于造血干细胞在向淋巴细胞分化过程中发生凋亡障碍和恶性增殖所致的一种造血系统恶性肿瘤^[1]。ALL 是儿童最常见的恶性肿瘤性疾病, 发病率约 (3~5)/10 万^[2]。过去的几十年, 基于危险因素分层的化疗已显著改善了 ALL 患儿的预后。美国国家癌症研究所数据显示, ALL 患儿 5 年总体生存率已由 1975~1977 年的 54% 提高至 2009~2015 年的 90%^[2]。然而, 最近 ALL 患儿的死亡原因分析显示 30%~47% 为治疗相关死亡 (treatment-related mortality, TRM)^[3-5], 感染和出血是主要原因, 这与多种药物联合化疗引起的严重不良反应 (severe adverse reaction, SAE) 密切相关。因此, 研究 ALL 患儿化疗相关 SAE 有益于权衡化疗药物的安全性, 为化疗方案的进一步优化提供指导依据。本研究旨在通过分析重庆医科大学附属儿童医院单中心化疗 (CCCG-ALL-2015 方案) ALL 患儿的临床数据, 了解 SAE 的特点及发生 SAE 患儿的预后, 为化疗方案优化和 SAE 防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2019 年 6 月于重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤诊治中心确诊并有意向接受 CCCG-ALL-2015 方案化疗的 ALL 患儿为研究对象。纳入标准: (1) 0~18 岁; (2) 符合 ALL 的诊断标准^[1]; (3) 同意接受 CCCG-ALL-2015 方案^[6]化疗。排除标准: (1) 成熟 B-ALL 或混合表型白血病; (2) 继发于其他肿瘤或免疫缺陷病的 ALL; (3) 入组前有放化疗史。根据纳入及排除

标准共纳入 734 例 ALL 患儿, 中位年龄 4 岁 9 个月 (范围: 2 个月至 16 岁 8 个月); 男 418 例 (56.9%), 女 316 例 (43.1%), 男女比例为 1.3:1; B-ALL 650 例 (88.6%), T-ALL 84 例 (11.4%); 根据危险度^[6]分为低危组 369 例 (50.3%), 中危组 343 例 (46.7%), 高危组 22 例 (3.0%)。本研究经重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会审查并批准 [(2015) 年伦审 (研) 第 (28-1) 号], 所有入组患儿由家长签署知情同意书。

1.2 化疗方案

化疗方案主要包括诱导缓解治疗、巩固治疗、间期治疗、再诱导治疗及维持治疗。入组 ALL 患儿根据危险度 (低危、中危和高危) 进行分层化疗。危险度分层化疗方案的药物组成见表 1。伴 *BCR-ABL1* 或 *BCR-ABL1-like* 的 ALL 患儿给予化疗联合酪氨酸激酶抑制剂 (伊马替尼或达沙替尼) 治疗。

1.3 资料采集

收集发生 SAE 患儿的年龄、性别、免疫分型、危险度、化疗阶段及中性粒细胞计数等资料; 感染相关 SAE 患儿的静脉血培养、痰培养、痰呼吸道病毒抗原荧光检测或其他感染部位的病原学检查结果。

本研究定义以下治疗相关并发症为 SAE:

(1) 脓毒性休克: 在脓毒症基础上需要快速扩容者; (2) 重症肺炎: 肺炎伴有其他脏器损害, 如呼吸衰竭、肠麻痹或消化道出血、休克、惊厥或意识改变、肾功能不全者; (3) 与治疗相关的严重出血: 颅内出血、肺出血、其他出血需要紧急输血者; (4) 严重过敏反应: 药物过敏引起的过敏性休克、有明显梗阻表现的急性喉炎和过敏性哮喘; (5) 严重腹腔脏器感染: 腹腔脏器感染合并肠穿孔、腹膜炎或休克者; (6) 其他需要转入

重症监护室治疗的化疗相关不良反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料用中位数 (范围) 表示; 计数资料

以例数、构成比或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 危险因素分析采用多因素 logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 CCCG-ALL-2015 方案

治疗阶段	低危组 (n=369)	中 / 高危组 (n=365)
诱导缓解治疗	Dex+VDLP+CAT	Dex+VDLP+CAT+CAT2*
巩固治疗	HDMTX	HDMTX
间期治疗	6-MP+MTX/VD	DNR+VD+6-MP+PEG-Asp
再诱导治疗	Dex+VCR+DNR+L-Asp+IT	Dex+VCR+Ara-C+PEG-Asp+IT
维持治疗	6-MP+MTX/VD+IT	6-MP+MTX/CA/VD+IT

注: [Dex] 地塞米松; [VDLP] 长春新碱-柔红霉素-左旋门冬酰胺酶-泼尼松; [CAT] 环磷酰胺-阿糖胞苷-6-巯基嘌呤-鞘内注射; [CAT2] 环磷酰胺-阿糖胞苷-6-巯基嘌呤-长春新碱-培门冬酰胺酶-鞘内注射; [HDMTX] 6-巯基嘌呤-甲氨喋呤; [6-MP] 6-巯基嘌呤; [MTX/VD] 甲氨喋呤和 / 或长春新碱-地塞米松; [DNR] 柔红霉素; [VD] 长春新碱-地塞米松; [PEG-Asp] 培门冬酰胺酶; [VCR] 长春新碱; [L-Asp] 左旋门冬酰胺酶; [IT] 鞘内注射; [Ara-C] 阿糖胞苷; [MTX/CA/VD] 甲氨喋呤和 / 或环磷酰胺-阿糖胞苷和 / 或长春新碱-地塞米松。
* 示部分患儿追加治疗。

2 结果

2.1 一般资料

共有 56 例 (56/734, 7.6%) 患儿发生治疗相关 SAE, 中位年龄 5 岁 10 个月 (范围: 3 个月至 15 岁 9 个月); 男 39 例 (36/418, 9.3%), 女 17 例 (17/316, 5.4%), 男女比例为 2.3:1, 男性患儿 SAE 发生率高于女性患儿 ($\chi^2=3.985$, $P=0.046$)。T-ALL 9 例 (9/84, 10.7%), B-ALL 47 例 (47/650, 7.2%), T-ALL 和 B-ALL 组间 SAE 发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.281$, $P=0.258$)。中 / 高危组 41 例 (41/365, 11.2%), 低危组 15 例 (15/369, 4.1%), 中 / 高危组 SAE 发生率高于低危组 ($\chi^2=13.377$, $P<0.001$)。

2.2 严重不良反应

56 例发生 SAE 患儿共发生 66 例次 SAE, 其中 10 例患儿分别发生 2 次 SAE。感染相关 SAE 发生 46 例次 (70%), 包括脓毒性休克 25 例次 (25/66, 38%), 重症肺炎 20 例次 (20/66, 30%), 重症水痘 1 例次 (1/66, 2%)。出血相关 SAE 发生 16 例次 (24%), 包括消化道出血 11 例次 (11/66, 17%), 肺出血 4 例次 (4/66, 6%), 颅内出血 1 例次 (1/66, 2%)。其他 SAE 包括肿瘤溶解综合征、

非感染性呼吸衰竭、严重过敏反应和肝功能衰竭, 各 1 例次 (1/66, 2%)。

ALL 患儿的 SAE 主要发生于诱导缓解治疗阶段 (41/66, 62%), 其次为维持治疗阶段 (9/66, 14%), 间期治疗阶段 (7/66, 11%), 再诱导治疗阶段 (7/66, 11%), 巩固治疗阶段 (2/66, 3%)。16 例次 (16/66, 24%) 发生于院外, 主要发生于维持治疗和间期治疗阶段, 其中 12 例次 (12/66, 18%) 为危及生命的 SAE。SAE 在各治疗阶段的发生分布情况见表 2。

2.2.1 感染相关 SAE 感染相关 SAE 共发生 46 例次 (70%), 其中 40 例次 (40/46, 87%) 合并中性粒细胞缺乏 ($<0.5 \times 10^9/L$), 30 例次 (30/46, 65%) 为严重中性粒细胞缺乏 ($<0.1 \times 10^9/L$)。中高危组 (33/365, 9.0%) 感染相关 SAE 发生率显著高于低危组 (9/369, 2.5%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=15.117$, $P<0.001$)。

感染相关 SAE 中, 27 例次 (27/46, 59%) 有明确病原, 单一病原感染 18 例次 (18/46, 39%), 混合病原感染 9 例次 (9/46, 20%)。最常见的感染分布在血液系统和呼吸系统, 最常见的病原微生物依次是革兰阴性菌、病毒、真菌和革兰阳性菌, 各类病原微生物分布情况详见表 3。

表2 ALL 患儿 SAE 发生的例次及其在不同治疗阶段的分布情况 (例次)

严重不良反应	诱导缓解治疗		巩固治疗		间期治疗		再诱导治疗		维持治疗		合计
	低危组	中高危组	低危组	中高危组	低危组	中高危组	低危组	中高危组	低危组	中高危组	
脓毒性休克	3	10	1	0	1	3	0	3	1	3	25
重症肺炎	2	11	0	0	0	2	0	1	0	4	20
严重出血	3	10	0	1	1	0	0	1	0	0	16
其他	0	2	0	0	0	0	2	0	1	0	5
合计	8	33	1	1	2	5	2	5	2	7	66

表3 ALL 患儿感染相关 SAE 的病原微生物分布

病原	株数	分布范围
革兰阴性菌	15	
大肠埃希菌	4	血液系统
肺炎克雷伯杆菌	3	血液系统
鲍曼不动杆菌	2	呼吸系统
铜绿假单胞菌	1	血液系统
粪肠杆菌	1	血液系统
琼氏不动杆菌	1	血液系统
产气肠杆菌	1	呼吸系统
阴沟肠杆菌	2	血液系统、呼吸系统
革兰阳性菌	5	
金黄色葡萄球菌	1	血液系统
人葡萄球菌	1	血液系统
唾液链球菌	2	血液系统
脑膜脓毒性伊丽莎白白菌	1	呼吸系统
真菌	6	
光滑球拟酵母菌	1	血液系统
热带假丝酵母菌	1	血液系统
霉菌	3	呼吸系统
白色假丝酵母菌	1	呼吸系统
病毒	12	
流感病毒	5	呼吸系统
副流感病毒	2	呼吸系统
呼吸道合胞病毒	5	呼吸系统

2.2.2 出血相关 SAE 出血相关 SAE 共发生 16 例次 (24%), 13 例次 (13/16, 81%) 发生于诱导缓解治疗阶段, 7 例次 (7/16, 54%) 初诊时合

并高白细胞水平 (白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$)。消化道出血主要临床表现有腹痛、血便和呕血, 其中 3 例次有明确消化性溃疡史。4 例次肺出血均合并肺部真菌感染。1 例次颅内出血以惊厥、意识障碍为主要表现, 遗留右侧偏瘫。

出血相关 SAE 中, 5 例次 (5/16, 31%) 发生出血时仅合并血小板计数减少 ($<50 \times 10^9/L$), 2 例次 (2/16, 12%) 出血时仅有凝血功能障碍, 5 例次 (5/16, 31%) 同时合并凝血功能障碍和血小板计数减少。4 例次 (4/16, 25%) 出血时不伴有凝血功能障碍或血小板计数减少, 其中 3 例次为肺部真菌感染合并肺出血, 1 例次为不明原因消化道出血。

2.3 影响发生 SAE 患儿预后的危险因素分析

734 例 ALL 患儿中, 66 例 (9.0%) 死亡, 其中治疗相关死亡 25 例 (25/66, 38%), 死亡原因包括感染 (18/25, 72%), 严重出血 (6/25, 24%) 和肝功能衰竭 (1/25, 4%)。将发生 SAE 的 56 例 ALL 患儿分为死亡组 ($n=25$, 均为治疗相关死亡) 和存活组 ($n=31$) 进行危险因素分析。单因素分析显示合并重症肺炎、危险度分组与发生 SAE 的 ALL 患儿死亡有关 (表 4)。将 $P<0.1$ 的变量进行多因素 logistic 分析, 结果显示 ALL 患儿合并重症肺炎 ($OR=4.087$, 95%CI: 1.161~14.384, $P=0.028$) 是发生 SAE 的 ALL 患儿死亡的独立危险因素 (表 5), 即合并重症肺炎 ALL 患儿的死亡风险是未合并重症肺炎 ALL 患儿的 4.087 倍。

表4 ALL 患儿发生 SAE 后死亡的单因素分析

[例(%)]

项目	死亡组 (n=25)	存活组 (n=31)	χ^2 值	P 值
性别				
男	16(64)	24(77)	1.221	0.374
女	9(36)	7(23)		
免疫分型				
T-ALL	7(28)	2(6)	-	0.063*
B-ALL	18(72)	29(94)		
危险度分组				
中高危组	22(88)	19(61)	5.034	0.034
低危组	3(12)	12(39)		
治疗阶段				
诱导缓解期	17(68)	18(58)	0.583	0.580
非诱导缓解期	8(32)	13(42)		
ANC 最低值 ($\times 10^9/L$)				
<0.1	14(56)	17(55)	0.008	1.000
≥ 0.1	11(44)	14(45)		
合并脓毒性休克				
是	8(32)	17(55)	2.921	0.110
否	17(68)	14(45)		
合并重症肺炎				
是	14(56)	6(19)	8.095	0.006
否	11(44)	25(81)		
合并严重出血				
是	6(24)	10(32)	0.462	0.562
否	19(76)	21(68)		

注: * 示采用 Fisher 确切概率法; [ANC] 中性粒细胞计数。

表5 ALL 患儿发生 SAE 后死亡的 logistic 回归分析

变量	B	Wald χ^2	P	OR	95%CI
合并重症肺炎	1.408	4.807	0.028	4.087	1.161~14.384
T-ALL	1.308	2.038	0.153	3.700	0.614~22.300
中高危	0.937	1.468	0.226	2.551	0.561~11.604

3 讨论

随着对 ALL 患儿临床特征、免疫学、遗传学和分子特征的深入认识,危险度分层化疗方案随之优化,ALL 患儿的生存因此得到显著提高。然而,治疗相关 SAE 的发生往往严重影响化疗效果,甚至导致死亡。因此,防治 SAE 以减少治疗相关死亡是提高 ALL 患儿总体生存、改善生活质量的迫切要求。

ALL 患儿疾病初期体内有大量白血病细胞浸润,需要高强度诱导缓解化疗。本研究中,62% 的 SAE 发生于诱导缓解阶段,可能与高强度化疗、较长时间激素使用所致的严重骨髓抑制有关。因此,诱导缓解化疗是 SAE 防治的重要阶段,需要加强护理和支持治疗。此外,24% 的 SAE 发生于院外,其中感染为主要原因。院外治疗以口服化疗药物为主,合理的血常规指标控制和病情观察有赖于家庭照护者。因此,加强家庭照护者的宣教、做好感染防护、定期监测血常规和脏器功能,利于 SAE 的早期识别和及时救治。

细胞毒性药物化疗常导致患者中性粒细胞减少和缺乏,从而增加致命性感染的风险。本研究中,87% 的感染相关 SAE 合并中性粒细胞缺乏。接受高强度化疗的中高危组患儿感染相关 SAE 发生率较低危组更高,与 Inaba 等^[7]的报道相似,提示 SAE 的发生与危险度分组、化疗强度及粒细胞缺乏密切相关。因此,高强度化疗期间(包括诱导缓解治疗、中高危组间期静脉化疗和再诱导化疗)应加强粒细胞缺乏患者的护理,积极抗感染治疗。预防性使用抗生素可减少感染的发生^[8]。有研究表明,急性白血病患者在高强度化疗期间预防性使用左氧氟沙星可显著降低菌血症的发生^[9]。

病原学结果对指导感染相关 SAE 的后续治疗具有重要意义。本研究中,59% 的感染相关 SAE 有明确病原,其中革兰阴性菌如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌感染最常见,与国内其他血液病中心报道一致^[10]。因此,经验性抗菌治疗应尽量选择能覆盖大部分革兰阴性菌的 β -内酰胺类抗生素、第4代头孢菌素或者碳青霉烯类抗生素^[11]。本研究中,感染相关 SAE 第2种常见病原是病毒,主要是引起肺部感染的流感病毒和呼吸道合胞病毒,多见于冬春季节。儿童肿瘤患者中流感病毒感染的发病率和病死率高于健康人群,因此,病毒流行季节应加强化疗患儿的感染防护,必要时可行病毒疫苗接种^[12]。本组 SAE 患儿真菌感染的比例低于革兰阴性菌和病毒感染,最常见为霉菌,感染部位以肺部多见,与国外研究一致^[13]。既往研究显示,真菌感染相关病死率高达 25.9%^[14],本组 SAE 患儿中,真菌感染 6 例,其中 5 例死亡。因此,中性粒细胞缺乏伴发热的患儿还应积极筛查真菌感染证据,尽早考虑抗真菌治疗,避免相关 SAE

发生。本组患儿在化疗期间预防性口服复方磺胺甲恶唑片,无卡氏肺囊虫肺炎相关SAE。

出血相关SAE主要发生于诱导缓解治疗阶段。化疗早期造血功能抑制、肿瘤细胞浸润引起血管内皮细胞损伤、门冬酰胺酶相关凝血功能障碍^[15]等都是诱导缓解期出血的高风险因素。本研究分析显示最常见的出血部位是消化道和肺部。化疗药物如激素导致的应激性溃疡、甲氨蝶呤引起的消化道黏膜损伤等,增加了消化道出血的风险^[16]。4例肺部出血患儿都合并有肺部真菌感染,提示肺部真菌感染时,需高度警惕肺出血风险。

本研究分析显示,734例ALL患儿中25例因SAE死亡,治疗相关病死率为3.4%,低于之前我国CCLG-ALL 2008方案相关报道^[5],与欧美等发达国家报道相似^[3-4,7,17]。感染和出血是治疗相关死亡的主要原因。死亡危险因素分析提示中高危组SAE患儿的病死率高于低危组,可能与患者自身疾病状态及高强度化疗相关。值得注意的是,重症肺炎是SAE患儿死亡的独立危险因素,因此需重视早期呼吸道感染或肺炎的综合诊治,避免重症肺炎和相关死亡的发生。

综上所述,本组ALL患儿在所用的CCCG-ALL-2015方案化疗过程中SAE的总体发生率为7.6%,感染和出血是其主要原因。SAE主要发生于诱导缓解治疗阶段,在非诱导缓解治疗期,甚至低风险的维持治疗期也存在SAE风险,甚至可能导致死亡。本组患儿总体治疗相关病死率为3.4%,发生SAE患儿的病死率为45%,需要早期识别和治疗SAE,尤其是重症肺炎。总体而言,CCCG-ALL-2015方案治疗ALL患儿安全性较好,治疗相关病死率接近发达国家水平。

[参 考 文 献]

- [1] 王建祥. 急性淋巴细胞白血病[M]//沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准. 第4版. 北京:科学出版社,2018:110-119.
- [2] National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2017[EB/OL]. [2020-03-20]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/browse_csr.php?sectionSEL=28&pageSEL=sect_28_table.08.
- [3] O'Connor D, Bate J, Wade R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003[J]. Blood, 2014, 124(7): 1056-1061.
- [4] 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.
- [5] Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: the first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. Am J Hematol, 2018, 93(7): 913-920.
- [6] Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 358-366.
- [7] Inaba H, Pei D, Wolf J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 386-392.
- [8] Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Update on infection control practices in cancer hospitals[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(5): 340-355.
- [9] Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(10): 995-1004.
- [10] 闫晨华,徐婷,郑晓云,等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 177-182.
- [11] Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2082-2094.
- [12] Doganis D, Kafasi A, Dana H, et al. Immune response to influenza vaccination in children with cancer[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(9): 2310-2317.
- [13] Hsu LY, Lee DG, Yeh SP, et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: a prospective observational study[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(6): 594.e7-594.e11.
- [14] Gong Y, Li C, Wang C, et al. Epidemiology and mortality-associated factors of invasive fungal disease in elderly patients: a 20-year retrospective study from southern China[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 711-723.
- [15] Liang J, Shi P, Guo X, et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 75-82.
- [16] Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(6): 857.
- [17] Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, et al, et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial[J]. Am J Hematol, 2019, 94(11): E307-E310.

(本文编辑: 万静)