

儿童急性B淋巴细胞白血病的优化治疗

竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室,
国家血液系统疾病临床医学研究中心, 儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] 儿童急性淋巴细胞白血病约占整体儿童白血病的75%, 其中, 急性B淋巴细胞白血病占儿童急性淋巴细胞白血病的80%以上。半个世纪以来, 利用新技术不断发现新的分子生物靶标并用于精准的疾病预后分层, 儿童急性淋巴细胞白血病的5年总生存率逐年提高。随着对远期生活质量的关注日益增强, 儿童急性B淋巴细胞白血病的治疗从诱导治疗到维持治疗强度在不断优化, 包括髓外白血病治疗去除放疗也有尝试, 并获得成功。优化治疗的实现也得益于免疫学、分子生物学相关新技术的发展、规范化临床队列及与之相应的生物样本库建立。该文对近年来精准分层的实施及急性B淋巴细胞白血病降低强度优化治疗的相关研究进行梳理总结, 为临床医生提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 344-349]

[关键词] 急性B淋巴细胞白血病; 优化治疗; 儿童

Optimized treatment of childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia

ZHU Xiao-Fan. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China (Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for about 75% of childhood leukemia cases, and B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) accounts for more than 80% of childhood ALL cases. Over the past half century, new molecular biological targets discovered by new techniques have been used in precise stratification of disease prognosis, and there has been a gradual increase in the 5-year overall survival rate of childhood ALL. With the increasing attention to long-term quality of life, the treatment of childhood B-ALL has been constantly optimized from induction therapy to the intensity of maintenance therapy, including the treatment of extramedullary leukemia without radiotherapy, which has been tried with successful results. The realization of optimized treatment also benefits from the development of new techniques associated with immunology and molecular biology and the establishment of standardized clinical cohorts and corresponding biobanks. This article summarizes the relevant research on the implementation of precise stratification and the intensity reduction and optimization treatment of B-ALL in recent years, providing reference for clinicians.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 344-349]

Key words: B-lineage acute lymphoblastic leukemia; Optimized treatment; Child

儿童急性白血病是儿童肿瘤中发病率占首位的恶性疾病, 年发病率为 $4\sim 6/10^6$ ^[1], 其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)约占整体白血病的75%, 而B细胞-ALL(B-ALL)是儿童ALL的主要类型。ALL严重威胁儿童健康, 给社会与家庭带来严重的经济负担与精神负担。半个世纪以来, 该领域工作者一直致力于利用新技术不断发现新的分子生物靶标并用于精准的疾

病预后分层、新药研发, 儿童ALL的5年总生存(overall survival, OS)率逐年提高。以国际上最具代表性的美国St. Jude儿童研究院的Total方案为例, 60年代的Total I~IV方案的5年OS率约为40%, 经历了十余个方案的变更优化, 目前的Total XII方案(2007—2017年)5年OS率达94%, 使化疗提升疗效的空间所剩无几, 随之对远期毒性、生活质量的关注日益增强, 因此, 儿童ALL

[收稿日期] 2022-11-08; **[接受日期]** 2023-03-01

[作者简介] 竺晓凡, 女, 博士, 教授。Email: xfzhu@ihcams.ac.cn。

降低强度的优化治疗研究不断有报道^[2]。

降低强度的优化治疗目标实现的基础首先依赖于国内、国际上各协作组的大样本临床队列研究，方案逐步优化，从强化疗逐步稳妥实施诱导治疗、巩固强化、髓外白血病预防及维持治疗各阶段进行减强度治疗，并且获得了一系列循证医学证据。其次，新技术的不断涌现及规范化诊治临床队列相关的生物样本库建立，使新的生物靶标不断被发现，并在临床队列中再验证，实现精准诊疗医学模式。本文对近年来精准分层的实施及B-ALL降低强度优化治疗的相关研究进行梳理总结，为临床医生提供参考。

1 队列研究、新靶标及新技术实现精准的预后危险度分层，优化治疗有据可依

儿童白血病的精准预后分层为适度治疗提供了重要依据，也是实现白血病规范化治疗的基础。国际上儿童白血病协作组，如美国St. Jude儿童研究院、北美儿童肿瘤研究组（Children's Oncology Group, COG）、德国柏林-法兰克福-蒙斯特（Berlin-Frankfurt-Munster）ALL研究协作组等及国内儿童白血病协作组，如中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病（Chinese Children's Cancer Group-ALL, CCCG-ALL）协作组^[3]、中国儿童白血病协作组-ALL（Chinese Children's Leukemia Group, CCLG-ALL）^[4]及广东地区-ALL（简称GD-ALL）协作组^[5]等建立了不同时期的多个队列，儿童ALL从60年代的OS率40%，到现在的OS率90%以上。疗效的取得依赖于危险度的精准分层、蒽环类药物等的联合使用及支持治疗手段的不断提高。

最初的危险度分层依据患儿年龄、性别、白细胞总数、骨髓白血病细胞形态学、肝大及脾大程度分为低、中、高危组，也就是以骨髓细胞形态学（morphology, M）为主结合临床特征的分型。随着免疫学（immunology, I）及细胞遗传学（cytogenetics, C）的发展，形成以MIC分型为主导的危险度分层，使治疗更具精确性。聚合酶链反应技术及近年发展起来的测序技术等使疾病的分子生物学（molecular biology）特征更加丰富，形成了目前国内外普遍应用的MICM预后分层系统。流式细胞术在检测化疗后残留在体内的微小残留病（minimal residual disease, MRD）发挥了极为重要

的作用，是目前危险度预后分层调整的重要依据。上述技术综合运用于临床队列，建立与临床队列相一致的生物样本库，发现新的生物靶标再用于临床精准分型，从而不断优化治疗。

1.1 标准化方案设计与临床队列的建立

经过50余年的努力，世界上先进的协作组经历了近20个临床队列研究，以St. Jude儿童研究院为例^[2]，入组患儿人数达2 000余例，形成了完整的临床研究队列，获得了生存率逐年提升的好成绩。我国CCCG-ALL-2015方案协作组入组患儿7 640例，CCLG-ALL2008方案入组患儿940例，GD-ALL-2008方案入组患儿1 765例，我国这3个大的协作组汇聚了东北、华北、华东及华南地区40余家儿童白血病治疗中心，入组了超万例的患儿，治疗成绩趋于国际水平^[3-5]。

1.2 生物样本库的建立与新的生物靶标发现

生物样本库的建立使新技术应用于临床队列，发现生物靶标得以实现。新一代测序技术不断发现临床队列中与预后相关的分子靶标，用于指导治疗^[6]。St. Jude儿童研究院对2 754个样本进行全基因组、外显子组和转录组测序发现，尽管突变负荷普遍较低，但每个ALL样本中平均存在4种体细胞驱动基因改变，确定的376个假定驱动基因在ALL亚型中普遍存在，每个样本至少存在1个罕见基因突变，包括与泛素化相关的癌症驱动基因。同时也发现了原有同一亚型ALL内基因克隆的丰富性及其在预后中的意义。DUX4-和KMT2a重组亚型分为表达CEBPA/FLT3-或NFACT4的亚组，具有潜在的临床意义。这一研究结果增加了对儿童ALL临床特征的认识和对疾病的理解^[7]。

利用生物样本库中的白血病初诊、缓解及复发不同时间点样本，探索白血病难治复发的耐药机制^[8]。患者来源肿瘤异种移植模型的建立为不同亚型白血病发病机制研究、药物作用机制及毒理学研究等都具有极为重要的意义^[9]。

单细胞测序技术可实现群体测序所不能实现的分析研究。近期利用单细胞测序方法建立了B细胞发育图谱，为B细胞发育模式的研究提供重要参考。同时在对初诊、治疗第19天的MRD细胞及复发时生物样本进行单细胞测序的研究中发现，第19天MRD细胞低氧信号通路被激活。后续经过低氧信号通路抑制剂进行体外细胞实验及患者来源肿瘤异种移植小鼠模型体内验证，证明低氧信号通路是潜在的药物作用靶点，为难治复发ALL的

临床治疗提供新思路^[10]。在 *ETV6-RUNX1* 阳性 ALL 患儿化疗期间 B 淋巴样分化和白血病细胞状态的单细胞特征研究中,也描述了正常 B 系分化和白血病骨髓中获得的转录因子活性的详细图谱,为靶向白血病免疫微环境和转录因子活性调控网络的新治疗策略提供了理论基础^[11]。

1.3 新技术助力早期识别预后因素

儿童 ALL 诱导治疗期不同时间点(诱导治疗第 15 天或第 19 天及诱导治疗结束)流式细胞术 MRD 监测已成为危险度分层调整的重要依据^[12]。对具有特殊分子生物学标志(如融合基因或突变基因)的患儿采用定量聚合酶链反应、数字聚合酶链反应及高敏感二代测序技术可更加精准地靶向监测,为临床治疗策略调整提供依据^[12-13],达到优化治疗,减少不良反应的目的。

2 随机对照研究的开展及新药问世,降低强度的优化治疗保持疗效,降低不良反应

国际临床试验队列中,儿童 ALL 的 OS 率超过 90%。多药联合的传统化疗强度已达到极限。在现有依赖于细胞遗传学、分子生物学精确危险度分层和 MRD 监测前提下,如 *ETV6-RUNX1* 阳性或超二倍体患儿诱导治疗结束时 MRD 检测阴性的低危组 ALL 患儿,成功实现降低强度而未增加复发率^[14],中危和部分以往定义为高危组[费城染色体阳性 ALL (Philadelphia chromosome-positive ALL, Ph⁺ALL)] 的患儿也实现了降低治疗强度的目标^[15-16]。

随着倍利妥单抗、抗体-药物偶联物、依珠单抗和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗在 B-ALL 治疗的应用及用于 T 细胞 ALL 治疗的达雷木单抗和奈拉滨的出现,靶向治疗与非重叠的细胞毒性药物合理组合备受关注,在低危组患儿减强度的良好实践下,中、高危患儿合理降低强度治疗也有望实现。

2.1 降低诱导、巩固和维持治疗强度

在儿童 ALL 的临床队列中,国内以 GD-ALL-2008 方案为代表,综合比较了国际上先进治疗组 COG AALL 0331、DFCI ALL 方案 5-001、DCOG ALL 10 等方案,在诱导治疗期减少蒽环类药物频次和在巩固强化阶段缩短治疗周期,低危组患儿 5 年 OS 率和无事件生存(event-free survival, EFS)率分别为 $90.7\% \pm 1.4\%$ 和 $89.6\% \pm 1.6\%$, 8 年 OS 率

和 EFS 率分别为 $81.5\% \pm 1.8\%$ 和 $80.0\% \pm 2.0\%$ 。同时,显著降低了治疗相关不良反应和感染的发生,治疗第 15 天和第 33 天流式细胞术 MRD 水平与预后相关。值得注意的是,危险度分层条件中年龄界限以 6 岁为界,白细胞划分标准以 $20 \times 10^9/L$ 为界^[5]。CCCG-ALL-2015 方案中也同样证明在低危组患儿减少一剂蒽环类药物并未降低疗效^[17]。因此,在降低治疗强度的方案执行中,应遵循同一治疗方案体系,避免不同方案交叉使用。

ALL 的维持治疗极为重要,缩短治疗周期的研究尚无报道,但降低治疗强度的研究已获得较为可靠的结论。随机对照非劣效研究显示,CCCG-ALL-2015 方案在初始治疗 1 年后的维持治疗,无论在低危组还是中高危组,去掉 7 个循环(7 剂长春新碱和 7 周地塞米松,即 VD 方案)历时 1 年的维持治疗,低危组中对照组和试验组 5 年 EFS 率分别为 90.3% 和 90.2%,中高危组中对照组和试验组 5 年 EFS 率分别为 82.8% 和 80.8%。晚期感染并发症明显减少,减少了静脉药物应用频率,实现了低危组患儿无静脉用药的维持治疗^[17]。对 CCCG-ALL-2015 中危组 *TCF3-PBX1* 融合基因阳性 ALL 患儿延长随访再次分析,同样证明,减少 7 个循环 VD 方案仍获得对照组的 5 年 EFS 率和 OS 率分别为 90.1% 和 94.7%,试验组的 5 年 EFS 和 OS 率分别为 89.2% 和 95.6%,差异均无统计学意义。因此,*TCF3-PBX1* 阳性治疗 1 年后不进行 VD 静脉治疗并不影响 *TCF3-PBX1* 阳性患儿的预后^[18]。

2.2 Ph⁺ALL 减少移植

Ph⁺ALL 占儿童 ALL 的 3%~5%,与预后不良相关,5 年 EFS 率为 28%~32%。1996 年,Drucker 等发现了一种后来被命名为“伊马替尼”的化合物——酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),一种针对 *BCR-ABL* 融合基因靶点的抑制剂,可以在体外减少 *BCR-ABL* 融合基因阳性的慢性髓性白血病细胞的增殖,开启了靶向抗癌疗法的新时代,更有效和更低毒的治疗策略得以实现。Ph⁺ALL 的治疗策略因第一代 TKI——伊马替尼的问世而发生重大变革。

第一代 TKI 联合化疗序贯造血干细胞移植使 Ph⁺ALL 的 5 年 EFS 率提高至接近 60%,但预防中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)复发仍需要接受颅脑放疗。由于第一代 TKI 的耐药导致复发仍是治疗失败的主要原因。因此,第二代 TKI 同时作用于 ABL/SRC 的双抑制剂问

世,最常用的药物是达沙替尼。此后,多个中心开展了伊马替尼和达沙替尼治疗儿童Ph⁺ALL的对照研究,二者疗效差异无统计学意义。2015年,我国CCCG-ALL-2015协作组开展了前瞻性、随机、非劣效研究,发现达沙替尼80 mg/(m²·d)比甲磺酸伊马替尼300 mg/(m²·d)治疗儿童Ph⁺ALL更有效。入组189例18岁以下患儿,中位随访26.4(16.3,34.1)个月,达沙替尼组4年EFS率和OS率分别为71.0%和88.4%,伊马替尼组4年EFS率和OS率分别为48.9%和69.2%;4年累积复发风险达沙替尼组为19.8%(95%CI: 4.2%~35.4%),伊马替尼组为34.4%(95%CI: 15.6%~53.2%)(*P*=0.01),并且达沙替尼组孤立CNSL复发的4年累积风险为2.7%(95%CI: 0~8.1%),伊马替尼组为8.4%(95%CI: 1.2%~15.6%)(*P*=0.06)。两组严重毒性反应发生率差异无统计学意义。由于达沙替尼透过血脑屏障的作用,取消预防性颅脑放疗仍可有效预防CNSL^[15],在未接受造血干细胞移植治疗情况下仍使70%的患儿获得了高质量生存。

2.3 CNSL去除放疗

CNSL通过脑脊液细胞学诊断,3%~5%的患儿在诊断时细胞学呈阳性。然而,来自动物模型和尸检研究的数据表明,大多数ALL儿童有亚临床(细胞学阴性)中枢神经系统浸润而细胞学无法准确测量的CNSL。由于缺乏特异的生物标志物,亚临床CNSL诊断困难。为此,包括颅脑放疗在内的长时间强化治疗预防CNSL策略普遍使用,可能的过度治疗使患儿面临不必要的毒性风险,导致严重的急性和慢性神经毒性后遗症,包括20%~40%的患儿长期认知障碍。尽管如此,半个世纪以来没有针对CNSL治疗的新药问世。

随着儿童ALL整体治愈率不断提高,如何改善CNSL的治疗呢?在危险度分层指导下的治疗方案在髓外白血病(庇护所治疗)预防上做了一系列的探索,总体趋势是去除颅脑放疗,但增加了早期评价手段,如脑脊液流式细胞术检测,早期发现早期干预^[19];外周血白细胞高时,推迟腰椎穿刺并避免穿刺损伤;早期使用能穿透血脑屏障的药物,尽量清除中枢神经系统的MRD减少CNSL的发生等^[20]。由20家医疗中心参与的CCCG-ALL-2015协作组入组7 640例0~18岁儿童,该研究在诊断性腰椎穿刺前预先使用地塞米松4~5 d,穿刺前全身麻醉和脑脊液流式细胞术检测:一方面可减少创伤性腰椎穿刺的发生率,同时可以准确确

定初始中枢神经系统受累程度。除了已知的高危险因素(免疫表型为T细胞表型、初诊时白细胞计数和CNSL复发相关的细胞遗传学异常)外,还确定了女性、全身麻醉和流式细胞术脑脊液检测与CNSL低发生率有关。该研究在各危险度分层的患儿中均未进行颅脑放疗,仍然获得了低CNSL发生率的好结果。提示在诊断性腰椎穿刺前应用糖皮质激素可能有潜在保护作用^[21],这也支持了我国台湾儿童肿瘤小组的一项报告,即延迟腰椎穿刺不会影响CNSL的控制^[20]。

2.4 睾丸白血病去除放疗、免手术

儿童和青少年ALL在诊断或复发时可累及睾丸,新诊断的男性儿童ALL中,睾丸受累比例为1.1%~2.4%,但在成人中罕见。由于血-睾丸屏障的存在,阻止了大分子化合物进入精管、睾丸,因此,睾丸一直被认为是药理学上的避难所^[22]。

既往睾丸受累患儿均接受睾丸局部放疗或睾丸切除治疗。现有化疗方案中,包括大剂量氨甲蝶呤、长春新碱/糖皮质激素脉冲给药和环磷酰胺应用,可根除初诊睾丸白血病,睾丸复发风险为2%或更低。化疗可以有效治疗晚期孤立的睾丸B-ALL复发,对早期反应良好的患儿不需要进行放疗或睾丸切除术,从而保留睾丸功能。对于难治性或早期复发的睾丸白血病,新的治疗方法如CAR-T治疗正在研究中。我国学者报道了目前国际上样本量最大的研究,入组7例患儿,经CAR-T治疗均获得完全缓解,睾丸大小恢复正常。6例患儿缓解持续了5~23个月(文章发表时,中位随访时间为14个月),1例患儿骨髓复发。所有患儿随访12个月EFS率为83.3%±15.2%。治疗耐受性良好,其中5例患儿出现1级细胞因子释放综合征^[23],这些患儿避免了睾丸局部放疗和切除。这也许成为未来睾丸白血病治疗的新选择。

3 展望

本文涉及的在不同治疗阶段降低化疗强度的相关研究主要群体为低危的儿童B-ALL,也涉及了Ph⁺ALL和TCF3-PBX1阳性ALL,并得出了可靠的结论。值得强调的是,不同方案体系所采用的策略存在差别,实施过程中应遵循整体方案体系下的“降低强度优化治疗”策略,在此框架下进行前瞻性设计,形成更为优化的治疗方案。另外,精准诊断下的准确危险度分层也是方案执行的必

要条件。

随着 CAR-T 治疗、双特异性抗体药物（靶向 CD19 和 CD3 的细胞衔接分子 BiTE）及抗体偶联药物（抗体-药物偶联物药物 CD22 单抗）等新型靶向药物在儿童中适应证的获批，相信在现有临床队列的基础上进行方案的优化、组合，实现高质量生存的患者将越来越多。

[参 考 文 献]

- [1] 倪鑫. 国家儿童肿瘤监测年报 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [2] Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1926. PMID: 33946897. PMCID: PMC8124693. DOI: 10.3390/jcm10091926.
- [3] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会急性淋巴细胞白血病 2015 多中心研究协作组. CCG-ALL-2015 方案多中心临床报告[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 1002-1010. PMID: 36207846. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220719-00895.
- [4] 邹尧, 陈晓娟, 刘晓明, 等. 单中心应用 CCLG-ALL2008 方案治疗 940 例儿童急性淋巴细胞白血病的长期疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1075-1080. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.04.001.
- [5] Li XY, Li JQ, Luo XQ, et al. Reduced intensity of early intensification does not increase the risk of relapse in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia—a multicentric clinical study of GD-2008-ALL protocol[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 59. PMID: 33435902. PMCID: PMC7805214. DOI: 10.1186/s12885-020-07752-x.
- [6] Tran TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 84: 144-152. PMID: 33197607. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.013.
- [7] Brady SW, Roberts KG, Gu Z, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Nat Genet, 2022, 54(9): 1376-1389. PMID: 36050548. PMCID: PMC9700506. DOI: 10.1038/s41588-022-01159-z.
- [8] Zhang Y, Gao Y, Zhang H, et al. *PDGFRB* mutation and tyrosine kinase inhibitor resistance in Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2018, 131(20): 2256-2261. PMID: 29434033. PMCID: PMC5958655. DOI: 10.1182/blood-2017-11-817510.
- [9] Tanaka K, Kato I, Dobashi Y, et al. The first Japanese biobank of patient-derived pediatric acute lymphoblastic leukemia xenograft models[J]. Cancer Sci, 2022, 113(11): 3814-3825. PMID: 35879192. PMCID: PMC9633318. DOI: 10.1111/cas.15506.
- [10] Zhang Y, Wang S, Zhang J, et al. Elucidating minimal residual disease of paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia by single-cell analysis[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2): 242-252. PMID: 35145224. DOI: 10.1038/s41556-021-00814-7.
- [11] Mehtonen J, Teppo S, Lahnalampi M, et al. Single cell characterization of B-lymphoid differentiation and leukemic cell states during chemotherapy in *ETV6-RUNX1*-positive pediatric leukemia identifies drug-targetable transcription factor activities[J]. Genome Med, 2020, 12(1): 99. PMID: 33218352. PMCID: PMC7679990. DOI: 10.1186/s13073-020-00799-2.
- [12] Bartram J, Patel B, Fielding AK. Monitoring MRD in ALL: methodologies, technical aspects and optimal time points for measurement[J]. Semin Hematol, 2020, 57(3): 142-148. PMID: 33256904. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2020.06.003.
- [13] Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, et al. High-sensitivity next-generation sequencing MRD assessment in ALL identifies patients at very low risk of relapse[J]. Blood Adv, 2022, 6(13): 4006-4014. PMID: 35533262. PMCID: PMC9278301. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007378.
- [14] Angiolillo AL, Schore RJ, Kairalla JA, et al. Excellent outcomes with reduced frequency of vincristine and dexamethasone pulses in standard-risk B-lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group AALL0932[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13): 1437-1447. PMID: 33411585. PMCID: PMC8274746. DOI: 10.1200/JCO.20.00494.
- [15] 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. PMID: 31944221. PMCID: PMC6990720. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.
- [16] Yang W, Cai J, Shen S, et al. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1322-1332. PMID: 34329606. PMCID: PMC8416799. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00328-4.
- [17] Zhuang Y, Wu K, Zhu X, et al. Reduced dose intensity of daunorubicin during remission induction for low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Chinese Children's Cancer Group[J]. Front Oncol, 2022, 12: 911567. PMID: 35747795. PMCID: PMC9209708. DOI: 10.3389/fonc.2022.911567.
- [18] Wan Y, Zhang H, Zhang L, et al. Extended vincristine and dexamethasone pulse therapy may not be necessary for children with *TCF3-PBX1* positive acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2022, 199(4): 587-596. PMID: 36114009. PMCID: PMC9649883. DOI: 10.1111/bjh.18437.
- [19] 杨文钰, 郭晔, 陈晓娟, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病患儿脑脊液状态与预后的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 350-354. PMID: 32312374. PMCID: PMC7389698. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1910157.
- [20] Yeh TC, Liang DC, Hou JY, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: results of the TPOG-ALL-2002 study[J]. Cancer, 2018, 124(23): 4538-4547. PMID: 30303520. DOI: 10.1002/cncr.31758.
- [21] Tang J, Yu J, Cai J, et al. Prognostic factors for CNS control in

- children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation[J]. Blood, 2021, 138(4): 331-343. PMID: 33684941. PMCID: PMC8323972. DOI: 10.1182/blood.2020010438.
- [22] Nguyen HTK, Terao MA, Green DM, et al. Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: diagnosis, biology, and management[J]. Cancer, 2021, 127(17): 3067-3081. PMID: 34031876. PMCID: PMC9677247. DOI: 10.1002/cncl.33609.
- [23] Chen X, Wang Y, Ruan M, et al. Treatment of testicular relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia with CD19-specific chimeric antigen receptor T cells[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(6): 366-370. PMID: 32205078. PMCID: PMC8312220. DOI: 10.1016/j.clml.2019.10.016.
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

川崎病专栏征稿启事

本刊在焦富勇教授等国内知名川崎病专家的策划、指导下开辟了川崎病专栏, 常年面向各位专家、学者征稿。本专栏聚焦国内外川崎病领域的新研究新进展, 发表川崎病诊疗相关的指南、共识, 以及最实用的临床实践经验和最新的研究成果, 并邀请专家回答读者关于川崎病的相关问题, 致力于为广大学者提供一个川崎病学术交流的权威平台。热忱欢迎大家投稿!

投稿邮箱: www.zgdek.com。投稿时注明“川崎病专栏”, 本刊将对本栏目文章予以优先处理与发表。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2023 年 1 月 31 日