

提高维持治疗强度对Ⅲ期和Ⅳ期儿童青少年淋巴母细胞淋巴瘤患者预后的影响

杨凯彬 孙晓非 甄子俊 路素英 朱佳 孙斐斐
王娟 黄俊廷 陈日荣 叶莉彤 刘颖 游志瑶

【摘要】 目的 探讨增加维持治疗强度对Ⅲ期和Ⅳ期儿童青少年淋巴母细胞淋巴瘤(Lymphoblastic lymphoma, LBL)患者预后的影响。方法 回顾性分析接受BFM-NHL-90/-95方案治疗且未做纵隔和中枢预防性放疗的Ⅲ期和Ⅳ期儿童青少年LBL患者的治疗结果。研究分组:1998年至2005年收治的患者于维持治疗阶段,在口服巯基嘌呤和甲氨蝶呤的基础上,定期采用“足叶乙甙+阿糖胞苷”和大剂量甲氨蝶呤交替进行化疗,为强化维持治疗组;其余为非强化维持治疗组。结果 187例LBL患者纳入研究,其中强化维持治疗组52例,非强化维持治疗组135例,两组患者的性别、年龄、免疫分型、临床分期、危险度分层、受累部位的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);中位随访48(0.5~221)个月,两组患者的5年无事件生存(EFS)率分别为(76.9±5.8)%和(77.9±4.3)%($\chi^2=0.249, P=0.617$),5年总生存(OS)率分别为(78.8±5.7)%和(79.8±4.1)%($\chi^2=0.353, P=0.552$),差异均无统计学意义;亚组分析结果显示,两组患者在不同临床分期(Ⅲ/Ⅳ期)、免疫分型(T/B-LBL)和危险分层(中/高危)中的EFS、OS率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。维持治疗期间,强化维持治疗组和非强化维持治疗组患者Ⅲ、Ⅳ级骨髓抑制发生率分别为55.8%和18.5%($\chi^2=25.363, P<0.05$)。结论 提高维持治疗强度并未提高Ⅲ期和Ⅳ期儿童青少年LBL患者的长期生存且可增加骨髓抑制等治疗相关不良反应。

【关键词】 前体细胞淋巴母细胞白血病淋巴瘤; 儿童; 青少年; 维持化疗; 预后

Impact of intensified maintenance therapy on the prognosis of children and adolescents with advanced lymphoblastic lymphoma Yang Kaibin, Sun Xiaofei, Zhen Zijun, Lu Suying, Zhu Jia, Sun Feifei, Wang Juan, Huang Junting, Chen Rirong, Ye Litong, Liu Ying, You Zhiyao. State Key Laboratory of Oncology in Southern China; Department of Pediatric Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Zhen Zijun, Email: zhenzj@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the impact of intensified maintenance therapy on the prognosis of children and adolescents with advanced lymphoblastic lymphoma (LBL). **Methods** Retrospective analysis on the treatment results of children and adolescents with stage III and stage IV LBL who underwent BFM-NHL-90/-95 regimen without prophylactic radiotherapy. The intensified therapy group included the patients admitted from 1998 to 2005, while others were classified as the non-intensified therapy group. Patients in the intensified therapy group were intravenously treated with "etoposide phosphate plus cytarabine" and high-dose methotrexate alternately per 2.5-3 months in addition to the oral chemotherapy with 6-mercaptopurine and methotrexate during the maintenance phase. **Results** A total of 187 LBL patients were enrolled. The rates of 5-year event free survival were (76.9±5.8)% and (77.9±4.3)% ($\chi^2=0.249, P=0.617$) respectively, in the intensified therapy ($n=52$) and the non-intensified therapy groups ($n=135$), while the rates of 5-year overall survival of them were (78.8±5.7)% and (79.8±4.1)% ($\chi^2=0.353, P=0.552$), respectively. Stratified by stage, immunological type as well as risk stratification, the rates of long-term survival were similar between the two groups. During the maintenance phase, the rates of grade III and IV myelosuppression in the intensified therapy and the non-intensified

maintenance groups were 55.8% and 18.5%, respectively ($\chi^2 = 25.363, P < 0.05$). **Conclusion** Intensified maintenance therapy failed to improve the prognosis of patients with advanced LBL.

【Key words】 Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Children; Adolescent; Maintenance chemotherapy; Prognosis

儿童青少年淋巴母细胞淋巴瘤(Lymphoblastic lymphoma, LBL)属于高度恶性淋巴瘤,约占儿童青少年非霍奇金淋巴瘤的30%,好发于纵隔,较易侵犯中枢神经系统,患者的5年无事件生存(EFS)率仍只有80%左右,尤其是高危患者,总生存(OS)率仅约50%^[1]。LBL一旦复发,仅10%~30%的患者能长期生存^[2-3]。近年来有研究者报道在维持治疗阶段提高维持治疗强度可改善儿童LBL预后^[4];但也有研究者持否定意见^[5]。研究结果不一致是否与强化方案不同有关、强化维持治疗的意义等问题值得进一步探讨。

在本文中我们回顾性分析在我中心接受德国柏林-法兰克福-蒙斯特研究协作组(Berlin-Frankfurt-Münster, BFM)-非霍奇金淋巴瘤(NHL)-90/-95方案治疗且未做纵隔和中枢预防性放疗的Ⅲ、Ⅳ期儿童青少年LBL患者的治疗结果,探讨提高维持治疗强度对患者预后的影响。

病例与方法

1. 病例:以1998年3月到2015年5月收治的18岁以下、经病理学检查确诊的Ⅲ、Ⅳ期LBL患者为研究对象,共纳入187例患者。参照WHO 2008造血和淋巴组织肿瘤分类标准进行诊断。所有患者此前均未接受其他抗肿瘤治疗,入院后接受BFM-NHL-90/-95方案化疗,未做预防性放疗。化疗前常规检查无化疗禁忌,由患者和(或)法定监护人签订化疗知情同意书。根据是否接受强化维持治疗,将患者分为强化维持治疗组和非强化维持治疗组。其中2005年前收治的患者为强化维持治疗组,其余为非强化维持治疗组。

2. 临床分期:按St. Jude分期系统进行临床分期,不同之处是对于骨髓原始幼稚细胞数>25%的部分患者,由于具有LBL的典型临床特征,病理组织活检证实为LBL,我们也定义为淋巴瘤侵犯骨髓(Ⅳ期),纳入本研究。

3. 危险度分层:所有Ⅲ、Ⅳ期患者,在诱导I A结束(第33天)和诱导I B结束全面评估肿瘤疗效,符合以下任何一点定为高危:①肿瘤缩小<70%;②骨髓肿瘤细胞比例>5%;③脑脊液肿瘤细胞阳

性;④肿瘤进展;诱导I B结束,残留肿瘤仍有活性。不符合高危条件者定为中危。

4. 化疗方案:全部患者均接受改良NHL-BFM-90/-95方案化疗,包括以下4个阶段:诱导缓解(I A和I B)、巩固治疗、再诱导(ⅡA和ⅡB)以及维持治疗,总疗程2年。在巩固治疗阶段,中危患者接受大剂量甲氨蝶呤化疗,高危患者则使用6个Block方案化疗(Block 1、2、3后重复一遍Block 1、2、3)。在维持治疗阶段,非强化维持治疗组仅口服巯基嘌呤和甲氨蝶呤;强化维持治疗组则在口服巯基嘌呤和甲氨蝶呤基础上,每2.5~3.0个月接受1次“足叶乙甙+阿糖胞苷”和大剂量甲氨蝶呤交替的静脉化疗,化疗期间停止口服巯基嘌呤和甲氨蝶呤。具体化疗方案见表1。

5. 疗效及不良反应评价:在I A治疗结束、I B治疗结束和巩固治疗结束均行CT和(或)MRI、脑脊液和骨髓检查评价疗效。按WHO疗效评价方法进行疗效评估。复发是指肿瘤完全消退1个月后又重新出现症状。不良反应按NCI-CTC 2.0版进行评价。

6. 随访:通过电话方式进行随访,随访截止时间为2016年5月1日。OS时间为患者开始治疗至死亡或最后随访的时间。EFS时间是指从治疗开始至肿瘤复发或死亡的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS20.0软件进行学分析。采用Kaplan-Meier法对生存资料进行分析,采用Log-rank法进行检验。临床指标比较采用两组定性资料的卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:入组187例患者,其中强化维持治疗组52例,中位年龄10(2.5~18)岁;非强化维持治疗组135例,中位年龄10(1~18)岁。两组患者的主要临床特征见表2,差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。

2. 长期生存:中位随访时间48(0.5~221)个月。5年EFS率分别为(76.9±5.8)%和(77.9±4.3)%($\chi^2 = 0.249, P = 0.617$),5年OS率分别为(78.8±5.7)%

表1 改良NHL-BFM-90/-95化疗方案

治疗阶段	药物	剂量	给药方式	用药时间		
诱导缓解	I A	Pred	60 mg/m ²	口服	第1~7天	
		DEX	6 mg/m ²	口服	第8~28天	
		ADR	30 mg/m ²	静脉注射	第8、15、22、29天	
		VCR	1.5 mg/m ²	静脉注射	第8、15、22、29天	
		L-Asp	6 000/m ²	静脉注射	第12天,隔日1次×8	
	I B	MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1、15、29天	
		CTX	1 000 mg/m ²	静脉注射	第1天	
		Ara-C	75 mg/m ²	静脉注射	第2~5、9~12天	
		6-MP	60 mg/m ²	口服每日1次	第1~12天	
		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第9天	
巩固治疗	HD-MTX	MTX	5 g/m ²	24 h持续静脉滴注	第8、22、36、50天	
		6-MP	25 mg/m ²	口服每日1次	第1~56天	
		MTX+Ara-C+ DEX		鞘内注射	第8、22、36、50天	
	Block1	DEX	20 mg/m ²	口服/静脉注射	第1~5天	
		VCR	1.5 mg/m ²	静脉注射	第1、6天	
		MTX	5 g/m ²	24 h持续静脉滴注	第1天	
		CTX	200 mg/m ²	静脉注射	第1~5天	
		Ara-C	2 g/m ²	静脉注射每12 h 1次	第5天	
		L-Asp	10 000 U/m ²	静脉注射	第1~5天	
	Block2	MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1天	
		DEX	20 mg/m ²	口服/静脉注射	第1~5天	
		VDS	3 mg/m ²	静脉注射	第1、6天	
		MTX	5 g/m ²	24 h持续静脉滴注	第1天	
		IFO	800 mg/m ²	静脉注射	第1~5天	
		L-Asp	10 000 U/m ²	静脉注射	第1~5天	
	Block3	DNR	30 mg/m ²	静脉注射	第5天	
		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1天	
		DEX	20 mg/m ²	口服/静脉注射	第1~5天	
		Ara-C	2 g/m ²	静脉注射每12 h 1次	第1~2天	
		VP16	100 mg/m ²	静脉注射	第1~5天	
		L-Asp	10 000 U/m ²	静脉注射	第1~5天	
	再诱导治疗	II A	MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1天
			DEX	10 mg/m ²	口服	第1~21天
			VCR	1.5 mg/m ²	静脉注射	第1、8、15、22天
ADR			30 mg/m ²	静脉注射	第1、8、15、22天	
L-Asp			10 000/m ²	静脉注射	第1、4、7、10天	
II B		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1、8天	
		CTX	1 000 mg/m ²	静脉注射	第1天	
		Ara-C	75 mg/m ²	静脉注射	第2~5、9~12天	
		6-MP	60 mg/m ²	口服	第1~12天,每日1次	
		MTX+ Ara-C+ DEX		鞘内注射	第2、9天	
维持治疗	非强化组	6-MP	50 mg/m ²	口服	每日1次	
		MTX	20 mg/m ²	口服/静脉注射	每周1次	
		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	每月1次	
		6-MP	50 mg·m ⁻² ·d ⁻¹	口服	每日1次	
	强化组	MTX	20 mg/m ²	口服/静脉注射	每周1次	
		MTX	3 g/m ²	24 h持续静脉滴注	第1天,隔2.5个月1次	
		VCR	1.5 mg/m ²	静脉注射	第1天,隔2.5个月1次	
		DEX	6 mg/m ²	口服	第1~5天,隔2.5个月1次	
		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1天,隔2.5个月1次	
		VP16	100 mg/m ²	静脉注射	第1~3天,隔6个月1次	
		Ara-C	100 mg/m ²	静脉注射	第1~3天,隔6个月1次	
		MTX+Ara-C+DEX		鞘内注射	第1~3天,隔6个月1次	

注: Pred: 泼尼松; DEX: 地塞米松; ADR: 阿霉素; VCR: 长春新碱; L-Asp: 左旋门冬酰胺酶; MTX: 甲氨蝶呤; Ara-C: 阿糖胞苷; CTX: 环磷酰胺; 6-MP: 巯基嘌呤; VDS: 长春地辛; IFO: 异环磷酰胺; DNR: 柔红霉素; VP16: 足叶乙甙

表2 非强化维持治疗组和强化维持治疗组患者临床特征比较[例(%)]

临床特征	非强化维持治疗组 (135例)	强化维持治疗组 (52例)	χ^2 值	P值
性别			0.444	0.505
男性	100(74.1)	36(69.2)		
女性	35(25.9)	16(30.8)		
年龄			0.115	0.734
儿童	106(78.5)	42(80.8)		
青少年	29(21.5)	10(19.2)		
免疫分型			0.017	0.897
T-LBL	100(74.1)	39(75.0)		
B-LBL	35(25.9)	13(25.0)		
临床分期			0.134	0.714
Ⅲ期	40(29.6)	14(26.9)		
Ⅳ期	95(70.4)	38(73.1)		
危险度分型			0.090	0.764
中危	99(73.3)	37(71.2)		
高危	36(26.7)	15(28.8)		
侵犯部位			3.293	0.349
皮肤	9(6.7)	8(15.4)		
纵隔	104(77.0)	39(75.0)		
中枢	4(3.0)	1(1.9)		
骨髓	72(53.3)	34(65.4)		

注: T-LBL: T细胞淋巴瘤; B-LBL: B细胞淋巴瘤; 儿童: <14岁; 青少年: ≥14岁, <18岁

和(79.8±4.1)%($\chi^2 = 0.353, P = 0.552$), 差异均无统计学意义(图1)。亚组分析结果显示, 两组患者在临床分期(Ⅲ/Ⅳ期)、免疫分型(T/B-LBL)和危险分层(中/高危)中的5年EFS、OS率差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表3)。

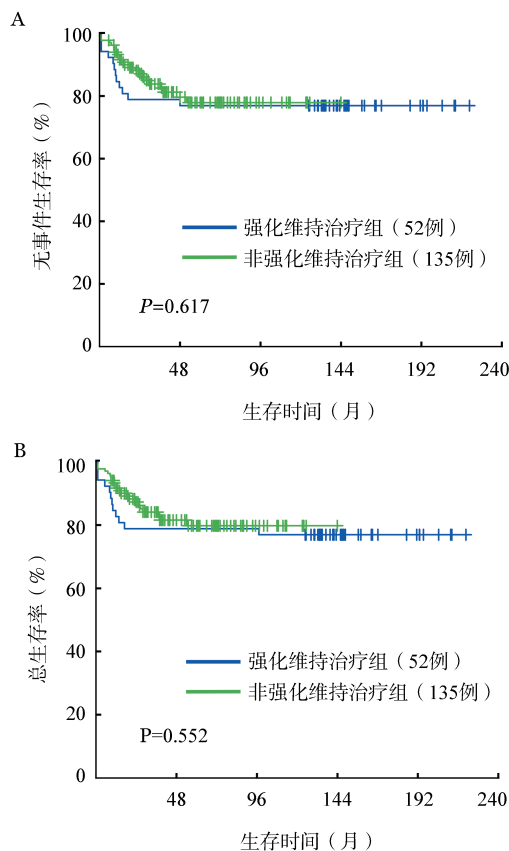


图1 强化维持治疗组和非强化维持治疗组患者的无事件生存(A)和总体生存(B)曲线

3. 复发和死亡: 随访结束时, 非强化维持治疗组共复发20例(14.8%), 治疗前、中、后复发例数分别为3例(2.2%)、10例(7.4%)、7例(5.2%), 强化维持治疗组共复发10例(19.2%), 治疗前、中、后复发

表3 非强化维持治疗组和强化维持治疗组患者生存率比较(%)

组别	例数	5年无事件生存率									
		性别		年龄		免疫分型		临床分期		危险度分型	
		男	女	儿童	青少年	T-LBL	B-LBL	Ⅲ期	Ⅳ期	中危	高危
非强化组	135	74.7	81.7	75.8	80.7	76.5	78.7	73.7	78.2	85.7	56.5
强化组	52	75.0	81.2	82.5	58.3	76.9	76.9	78.6	76.3	81.1	66.7
χ^2 值		0.068	0.705	0.342	4.029	0.086	0.135	0.012	0.524	0.681	0.038
P值		0.795	0.401	0.559	0.045	0.770	0.713	0.912	0.469	0.409	0.846
组别	例数	5年总体生存率									
		性别		年龄		免疫分型		临床分期		危险度分型	
		男	女	儿童	青少年	T-LBL	B-LBL	Ⅲ期	Ⅳ期	中危	高危
非强化组	135	79.2	81.7	79.3	80.7	76.6	89.7	82.5	78.2	85.9	62.8
强化组	52	77.8	81.2	85.0	58.3	76.9	84.6	78.6	78.9	83.8	66.7
χ^2 值		0.376	0.047	0.119	3.007	0.097	0.477	0.195	0.162	0.447	0.001
P值		0.540	0.828	0.730	0.083	0.756	0.490	0.659	0.688	0.504	0.977

注: T-LBL: T细胞淋巴瘤; B-LBL: B细胞淋巴瘤; 儿童: <14岁; 青少年: ≥14岁, <18岁

例数分别为2例(3.8%)、6例(11.5%)、2例(3.8%);两组患者的中位复发时间分别为诊断后16.5个月和10.9个月。

非强化维持治疗组死亡22例(16.3%),中位死亡时间为诊断后13个月;强化维持治疗组死亡12例(23.1%),中位死亡时间为诊断后9.1个月。

4. 治疗相关不良反应:187例患者中,在维持治疗前出现Ⅲ、Ⅳ级骨髓抑制160例(85.6%),合并严重感染37例(19.8%),其中败血症15例(8.0%),感染性休克8例(4.3%)。此外,脑出血3例(1.6%)、胰腺炎2例(1.1%),肺出血、脑栓塞、弥漫性血管内凝血各1例(0.5%)。维持治疗期间,强化维持治疗组和非强化维持治疗组患者Ⅲ、Ⅳ级骨髓抑制发生率分别为55.8%(29/52)和18.5%(25/135)($\chi^2=25.363$, $P<0.05$)。至随访结束时,两组均未发现第二肿瘤和远期心脏毒性。因为本研究为回顾性分析,不孕不育等远期不良反应未作系统监测。

讨 论

近年来,类急性淋巴细胞白血病的化疗方案被普遍应用于LBL的治疗,效果较好。尤其是BFM-NHL-90和-95方案,患者5年EFS率分别达90%和80%^[6-7]。改良BFM方案在中国儿童LBL患者中也取得良好疗效^[1,8]。为进一步提高儿童LBL患者的生存,有研究者在维持治疗阶段提高治疗强度,但疗效存在争议^[4-5]。在本研究中,我们尝试在维持治疗阶段,在口服巯基嘌呤和甲氨蝶呤的基础上,定期采用“足叶乙甙+阿糖胞苷”和大剂量甲氨蝶呤交替进行静脉化疗,以提高维持治疗强度。结果显示强化维持治疗组和非强化维持治疗组的远期生存率相似,在临床分期、免疫分型、危险分层等亚组分析中两组的结果也相近。提高维持治疗强度未能改善晚期儿童青少年LBL患者的预后。相反,较高强度的维持治疗可增加骨髓抑制等治疗相关不良反应。

在研究中我们较早去除对LBL患者的纵隔和中枢神经系统进行预防性放疗,避免放疗的不良反应,而疗效没有减低。强化维持治疗组和非强化维持治疗组的5年EFS率分别为76.9%和77.9%,接近国外治疗水平。由于LBL多在纵隔和中枢神经系统复发,且复发患者一般预后极差,以往曾在常规化疗基础上行纵隔和中枢神经系统预防性放疗。BFM经大规模临床研究证实取消预防性放疗的安全性,颅脑放疗仅用于初始诊断时中枢神经系统有

肿瘤细胞浸润的患者^[6-7]。其他取消LBL预防性放疗的研究也有类似发现^[9-10]。在本研究中我们发现,与以往的资料相比^[6-7,9-10],中枢神经系统复发的比例未见明显增高。

分层分析发现,中危患者疗效较好,5年EFS率达81.1%~85.7%。而高危患者疗效较差,5年EFS率仅为56.5%~66.7%,提高维持治疗强度也未能改善其预后。以往有研究者报道,在巩固治疗阶段采用自体或异基因造血干细胞移植支持下的超大剂量化疗治疗高危LBL。该治疗手段首先使用强度为常规化疗3~5倍的大剂量化疗较为彻底地清除LBL细胞,再经静脉注射预先采集的自体或异基因造血干细胞以恢复患者的造血和免疫功能,而残余的LBL细胞可以被重建的免疫系统清除^[11]。然而,这种高强度的化疗对LBL效果尚不肯定,而且造血干细胞移植相关风险较高,因此目前许多前瞻性研究的一线方案已不含移植。造血干细胞移植仅用于复发患者的挽救性治疗^[2,12]。

由于提高一线化疗强度暂未能明确改善LBL疗效,因此开发新的预后因子和改进治疗方法尤为重要。Bonn等^[13]研究发现存在Notch1/FBXW7突变的患者预后较好,存在PTEN突变的患者预后极差,而同时发生Notch1/FBXW7和PTEN突变的患者预后介于两者之间^[14]。并可据此建立LBL危险度分层新方法^[15]。Stark等^[16]研究发现CXCL12/CXCR4高表达、CASP8AP2杂合缺失和TRG纯合缺失等是影响患者预后的不良因素,此外,骨髓中的微小弥散病灶和微小残留病灶可能与预后相关。意大利血液学和肿瘤学协会协作组的一项研究结果显示,是否存在微小弥散病灶对患者5年EFS率的影响差异有统计学意义(60%对83%, $P=0.040$)^[17]。微小弥散病灶和微小残留病灶可用于诊断时的危险度分型。

新的靶向药物的应用可能有助于改善高危和复发LBL患者的预后。目前在LBL患者中进行临床试验的新药有三类^[18-19]:第一类是肿瘤细胞DNA复制的抑制剂,包括奈拉滨、氟达拉滨等核苷酸类似物和DNA聚合酶抑制剂;第二类是免疫制剂,主要是各种药物偶联的单克隆抗体和嵌合抗原受体修饰的T细胞;第三类是肿瘤相关信号通路的靶向抑制剂,如蛋白酶体抑制剂和靶向Notch1通路的 γ -分泌酶抑制剂等。这些新药的效果和安全性正在评估中。

总之,在维持治疗阶段提高维持治疗强度并未

提高晚期LBL患者的长期生存且可增加骨髓抑制等治疗相关不良反应。结合Notch1/FBXW7/PTEN突变、微小弥散病灶和残留病灶等新的预后相关因素,改进治疗方法,有助于进一步提高LBL患者的预后。

参考文献

- [1] Sun XF, Xia ZJ, Zhen ZJ, et al. Intensive chemotherapy improved treatment outcome for Chinese children and adolescents with lymphoblastic lymphoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(5): 436-441. DOI: 10.1007/s10147-008-0771-5.
- [2] Michaux K, Bergeron C, Gandemer V, et al. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (7): 1214- 1221. DOI: 10.1002/pbc.25990.
- [3] Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (20): 3363-3369. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
- [4] Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study [J]. *Leukemia*, 1999, 13(3): 335-342.
- [5] Sunami S, Sekimizu M, Takimoto T, et al. Prognostic Impact of Intensified Maintenance Therapy on Children With Advanced Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ALB-NHL03 Study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (3): 451- 457. DOI: 10.1002/pbc.25824.
- [6] Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report[J]. *Blood*, 2000, 95(2): 416-421.
- [7] Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 491-499. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2707.
- [8] 孙晓非, 甄子俊, 夏奕, 等. B淋巴瘤母细胞淋巴瘤的临床特点和采用改良BFM-90方案治疗的结果[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27 (10): 649- 652. DOI: 10.3760/j.issn:0253- 2727. 2006.10.001.
- [9] Uyttebroeck A, Suci S, Laureys G, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 840-846. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.011.
- [10] Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (6): 1127- 1130. DOI: 10.1038/leu.2008.400.
- [11] Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Stem Cells and Cloning : Advances and Applications*, 2010. 3: 105-117 doi: 10.2147/SCCAA.S6815.
- [12] Pillon M, Aricò M, Mussolin L, et al. Long-term results of the AIEOP LNH- 97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62 (8): 1388-1394. DOI: 10.1002/pbc.25469.
- [13] Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence [J]. *Blood*, 2013, 121 (16): 3153-3160. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474148.
- [14] Bandapalli OR, Zimmermann M, Kox C, et al. NOTCH1 activation clinically antagonizes the unfavorable effect of PTEN inactivation in BFM-treated children with precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 928-936. DOI: 10.3324/haematol.2012.073585.
- [15] Balbach ST, Makarova O, Bonn BR, et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (4): 970- 973. DOI: 10.1038/leu.2015.203.
- [16] Stark B, Avigad S, Luria D, et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52 (1): 20-25. DOI: 10.1002/pbc.21823.
- [17] Coustan-Smith E, Sandlund JT, Perkins SL, et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the children's oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (21): 3533- 3539. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1318.
- [18] Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment [J]. *J Haematol*, 2016, 96(5): 447-460. DOI: 10.1111/ejh.12722.
- [19] Burkhardt B, Mueller S, Khanam T, et al. Current status and future directions of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173 (4): 545-559. DOI: 10.1111/bjh.14017.

(收稿日期:2017-02-27)

(本文编辑:刘志红)