

成人Ph⁻急性淋巴细胞白血病诱导治疗第14天骨髓原始细胞比例的预后意义

贾晋松 杨申森 王婧 江浩 赵婷 鲍立 石红霞
路瑾 主鸿鹤 赖悦云 江滨 黄晓军 江倩

【摘要】 目的 探讨成人Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病(Ph⁻ALL)诱导治疗第14天(D14)骨髓原始细胞比例与获得完全缓解(CR)和预后的关系。方法 回顾分析166例初治Ph⁻ALL患者,通过ROC曲线确定影响诱导治疗4周达CR的D14骨髓原始细胞比例。结果 166例Ph⁻ALL患者,男94例,女72例,中位年龄32(18~64)岁。诱导治疗4周CR率为74.7%,总CR率为93.3%。存活者中位随访32(2~175)个月,5年无病生存(DFS)和总体生存(OS)率分别为45.6%和47.2%。D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 组与 < 0.075 组相比,4周CR率(42.7%对85.9%, $P < 0.001$)和总CR率(75.9%对95.6%, $P = 0.001$)显著降低,5年DFS率(29.6%对49.8%, $P = 0.006$)和OS率(32.6%对52.4%, $P = 0.010$)均显著降低。多因素分析显示,发病时高白细胞计数、存在中枢神经系统白血病、D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 、诱导治疗4周末达CR、CR后接受化疗而非移植是影响DFS和OS的不利因素。结论 成人Ph⁻ALL患者诱导化疗D14骨髓原始细胞比例较高是影响获得CR和总体预后的不利因素。

【关键词】 白血病,淋巴样; 骨髓原始细胞; 预后

The prognostic significance of proportion of blasts in bone marrow on day 14 during induction chemotherapy in patients with adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia Jia Jinsong, Yang Shenmiao, Wang Jing, Jiang Hao, Zhao Ting, Bao Li, Shi Hongxia, Lu Jin, Zhu Honghu, Lai Yueyun, Jiang Bin, Huang Xiaojun, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology 100044 Beijing, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email:jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic significance of proportion of the blasts in bone marrow on day 14 (D14) during induction chemotherapy in patients with adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (Ph⁻ALL). **Methods** Newly diagnosed Ph⁻ALL patients with bone marrow morphology analysis on day 14 during induction chemotherapy were analyzed retrospectively. The proportion of the D14 blasts which had an impact on achieving a CR by the first induction chemotherapy and outcomes were determined by ROC curve. **Results** 166 ALL patients including 94 male and 72 female were analyzed. The median age was 32 years (range, 18–64 years). The CR rate by the first induction chemotherapy was 74.7% with a total CR rate as 93.3%. By ROC analysis, 7.5% of the D14 blasts had the best sensitivity and specificity. The patients with D14 blasts $\geq 7.5\%$ had lower CR rates after the first and overall induction chemotherapy compared with those with D14 blasts $< 7.5\%$ (42.7% vs 85.9%, $P < 0.001$ and 75.9% vs 95.6%, $P = 0.001$ respectively). The probabilities of 5-year disease free survival (DFS) and 5-year overall survival (OS) were higher in the patients with D14 blasts $< 7.5\%$ than those with D14 blasts $\geq 7.5\%$ (49.8% vs 29.6%, $P = 0.006$ and 52.4% vs 32.6%, $P = 0.010$ respectively). Multivariate analysis showed that higher WBC or central nervous system leukemia at diagnosis, D14 blasts $\geq 7.5\%$, no CR after the first induction chemotherapy and receiving consolidation and maintenance chemotherapy rather than transplant were associated with poor outcomes. **Conclusions** Higher proportion of D14 blasts in bone marrow during the first induction therapy indicated poor prognosis in adult Ph⁻ALL.

【Key words】 Leukemia, lymphoid; Bone marrow blasts; Prognosis

急性淋巴细胞白血病(ALL)是起源于淋巴系统的一种恶性血液肿瘤。与儿童ALL相比,尽管多药联合化疗在成人Ph染色体阴性ALL(Ph-ALL)患者中可获得60%~90%的完全缓解(CR)率,但总体治疗结果不能令人满意,CR后持续接受化疗的患者5年无病生存(DFS)率仅为30%~40%^[1-2]。与化疗相比,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)能够改善患者预后。如何早期识别成人ALL患者中的高危人群,预测治疗反应,选择最佳干预策略,降低复发率,改善生存,是临床医师面临的重要挑战^[3-4]。我们对166例有诱导治疗第14天(D14)骨髓形态学分析资料的成人Ph-ALL患者进行回顾性分析,评估D14骨髓原始细胞比例与治疗反应和预后的关系,探索CR后治疗选择对不同早期反应人群的意义。

病例与方法

一、病例

收集2000年7月至2015年2月北京大学人民医院血液病研究所连续收治的18~65岁初治Ph-ALL患者361例,对其中有可评估D14骨髓形态学资料的166例(45.98%)患者进行回顾性分析。所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)检查进行诊断分型,诊断分型符合文献^[3-4]标准。

二、治疗

1. 诱导化疗:采用CODP±L方案:环磷酰胺(CTX)750 mg/m²,第1天;长春新碱(VCR)2 mg或长春地辛(VDS)4 mg,第1、8、15、22天;柔红霉素(DNR)40~45 mg/m²,第1~3天;泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹或等效剂量地塞米松(Dex)×21 d,第21天开始递减剂量,1周减停。97例加用左旋门冬酰胺酶(L-Asp)10 000 U/d(第15~24天)。未缓解(NR)者采用高剂量甲氨蝶呤(MTX)、替尼泊昔(Teniposide)+米托蒽醌(MIT)方案或高剂量阿糖胞苷(Ara-C)(如FLAG)等方案再诱导治疗。

2. 巩固化疗:99例患者采用CODP±L和高剂量MTX方案交替:MTX 1~1.5 g/m²,第1天;续之以CODP 7 d方案交替巩固,其中43例加用L-Asp。67例患者采用改良hyper-CVAD方案^[5],第1、3、5、7疗程采用B方案,第2、4、6、8疗程采用A方案。B方案:MTX 1 g/m²,第1天;Ara-C 1~2 g/m²(对于>60岁的患者减量为0.5 g/m²),每12 h 1次,第2~3天。A方案:CTX 300 mg/m²,每12 h 1次,第1~3天;

Dex 40 mg/d,第1~4天、第11~14天;VDS 4 mg 第4、11天;表阿霉素(EPI) 60 mg/m²,第4天。持续化疗患者巩固8个疗程后进入维持治疗。

3. allo-HSCT:有移植条件的患者在巩固治疗3~5个疗程后行HLA配型相合或半相合allo-HSCT,否则继续接受巩固和维持治疗。

4. 维持治疗:泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~7天;VCR 2mg或VDS 4 mg,第1天;MTX 20 mg/m²,每周1次,口服;6-巯基嘌呤(6-MP)60 mg·m⁻²·d⁻¹,口服,第1~28天。每月1次,直至缓解后2年。

5. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防和治疗:采用MTX或(和)Ara-C联合Dex鞘内注射。

三、疗效评估

患者于诱导治疗第14±1天及诱导缓解治疗结束时进行骨髓细胞形态学分析,了解原始细胞所占比例,评估治疗反应。并且之后每次化疗结束后均进行MICM各项指标的疗效评估。CR:骨髓中原始细胞<0.050,中性粒细胞绝对计数>1×10⁹/L, HGB>100 g/L, PLT>100×10⁹/L,无髓外白血病证据。复发:获得CR患者骨髓中原始细胞>0.050或发现髓外白血病证据。DFS时间:获得CR患者,从获得CR之日至复发或CR状态下的死亡之日。总生存(OS)时间:从诊断日期至末次随访之日或死亡之日。

四、随访

主要通过门诊和电话随访,随访截止时间为2015年5月1日。主要随访指标:累积复发率(cumulative incidence of relapse, CIR)、DFS和OS。

五、统计学处理

各组生物学特征的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。通过受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)方法确定有利于诱导治疗4周达到CR的D14骨髓原始细胞比例,并分析其与预后的关系。CIR采用R软件进行竞争风险分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法,各组生存之间的比较采用Log-rank检验。单因素分析 $P<0.1$ 的因素进入COX回归模型进行多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。数据分析采用SPSS 19.0软件完成。

结 果

1. 一般资料:具有可评估D14骨髓细胞形态学分析结果的166例患者的基线特征见表1。男94例,女72例,中位年龄32(18~64)岁,B-ALL 135例

(81.3%), T-ALL 31例(18.7%), 根据MRC及SWOG染色体分级标准^[5], 预后差和极差者(3级和4级)共34例(20.5%)。

全部患者中, 124例(74.7%)在诱导化疗4周结束时达CR, 155例(93.3%)最终获得CR。CR患者中, 79例(51.0%)持续接受化疗, 其中11例(7.1%)在复发后以移植为挽救治疗; 76例(49.0%)在第1次CR(CR₁)期接受allo-HSCT。

全部患者中位随访19(2~175)个月, 存活患者中位随访32(2~175)个月。155例CR患者中, 56例在中位9(2~20)个月时复发。全部患者中, 79例死亡, 8例(10.1%)死于NR, 51例(64.6%)死于复发, 20例(25.3%)死于移植后相关合并症。5年CIR、DFS和OS率分别为53.9%、45.6%和47.2%。

2. 影响诱导治疗4周获得CR的D14骨髓原始细胞比例: D14骨髓原始细胞比例中位数为0.020(0~0.980)。因为诱导治疗4周是否达到CR是公认的影响ALL患者预后的指标, 因此, 我们通过ROC曲线分析探索D14骨髓原始细胞比例预测诱导4周获得CR的界值, 发现最佳界值为0.075, 曲线下面积为0.763(95%CI 0.664~0.861), 曲线下面积与A₀=0.5比较, 差异有统计学意义。显示该界值具有最佳的预测价值(灵敏度为72.2%, 特异度为77.1%)。

按D14骨髓原始细胞比例将全部患者分为<0.075组(101例, 60.8%)和≥0.075组(65例, 39.2%), 两组患者诊断时的临床特征和获得CR后采用的治疗方式(维持化疗或allo-HSCT)差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。D14骨髓原始细胞≥0.075与<0.075的患者相比, 诱导治疗第4周获得CR(42.7%对85.9%, $P<0.001$)和最终获得CR的比例(75.9%对95.6%, $P=0.001$)均显著降低。

3. 影响诱导治疗4周获得CR的因素: 分析全部患者诊断时的特征[年龄(分别以35岁和39岁为界)、性别、WBC(B-ALL以 $30\times 10^9/L$ 、T-ALL以 $100\times 10^9/L$ 为界)、HGB(以100g/L为界)、PLT(以 $100\times 10^9/L$ 为界)、肝/脾/淋巴结是否肿大、是否伴随CNSL或其他髓外白血病、免疫分型(B或T细胞型)、染色体是否为预后差核型]、诱导化疗方案是否加入L-Asp和D14骨髓原始细胞比例(以0.075为界)与诱导治疗4周是否获得CR的关系。多因素分析显示, 高WBC($HR=1.8$, 95%CI 1.3~2.9, $P=0.015$)和D14骨髓原始细胞≥0.075($HR=2.5$, 95%CI 1.2~3.9, $P=0.001$)是患者诱导治疗4周时获得CR的不利因素。

4. D14骨髓原始细胞比例与复发和生存: 155例CR患者中, D14骨髓原始细胞≥0.075与<0.075的患者相比, 5年CIR显著升高(49.6%对32.5%, $P<$

表1 全部患者以及诱导治疗第14天(D14)骨髓原始细胞<0.075和≥0.075两组患者的基线特征

特征	总体 (166例)	D14骨髓原始细胞比例		P值
		<0.075(101例)	≥0.075(65例)	
性别[例,男/女]	93/73	56/45	37/28	0.131
年龄[岁, M(范围)]	32(18~64)	31(18~62)	33(21~64)	0.346
WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	11.3(0.5~563.6)	10.7(0.5~435.2)	12.2(0.65~563.6)	0.252
HGB[g/L, M(范围)]	89(34~194)	88(41~194)	90(34~186)	0.374
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	58(2~469)	59(3~469)	56(2~411)	0.551
外周血原始细胞[M(范围)]	0.457(0~0.979)	0.443(0~0.949)	0.469(0~0.982)	0.119
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.788(0.183~0.980)	0.753(0.183~0.980)	0.812(0.235~0.980)	0.183
免疫分型[例(%)]				0.122
B细胞型	135(81.3)	84(50.6)	51(30.7)	
T细胞型	31(18.7)	17(10.3)	14(8.4)	
细胞遗传学分组[例(%)]				0.318
1级	3(1.8)	2(1.2)	1(0.6)	
2级	129(77.7)	85(51.2)	44(26.5)	
3级	6(3.6)	3(1.8)	3(1.8)	
4级	28(16.9)	15(9.0)	13(7.8)	
获得CR后治疗选择[例(%)]				0.123
维持化疗	79(54.2)	49(29.5)	30(18.1)	
allo-HSCT	87(52.4)	52(31.3)	35(21.1)	

注: CR: 完全缓解; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植

0.001), 5年DFS率和OS率显著降低(29.6%对49.8%, $P=0.006$; 32.6%对52.4%, $P=0.010$)。

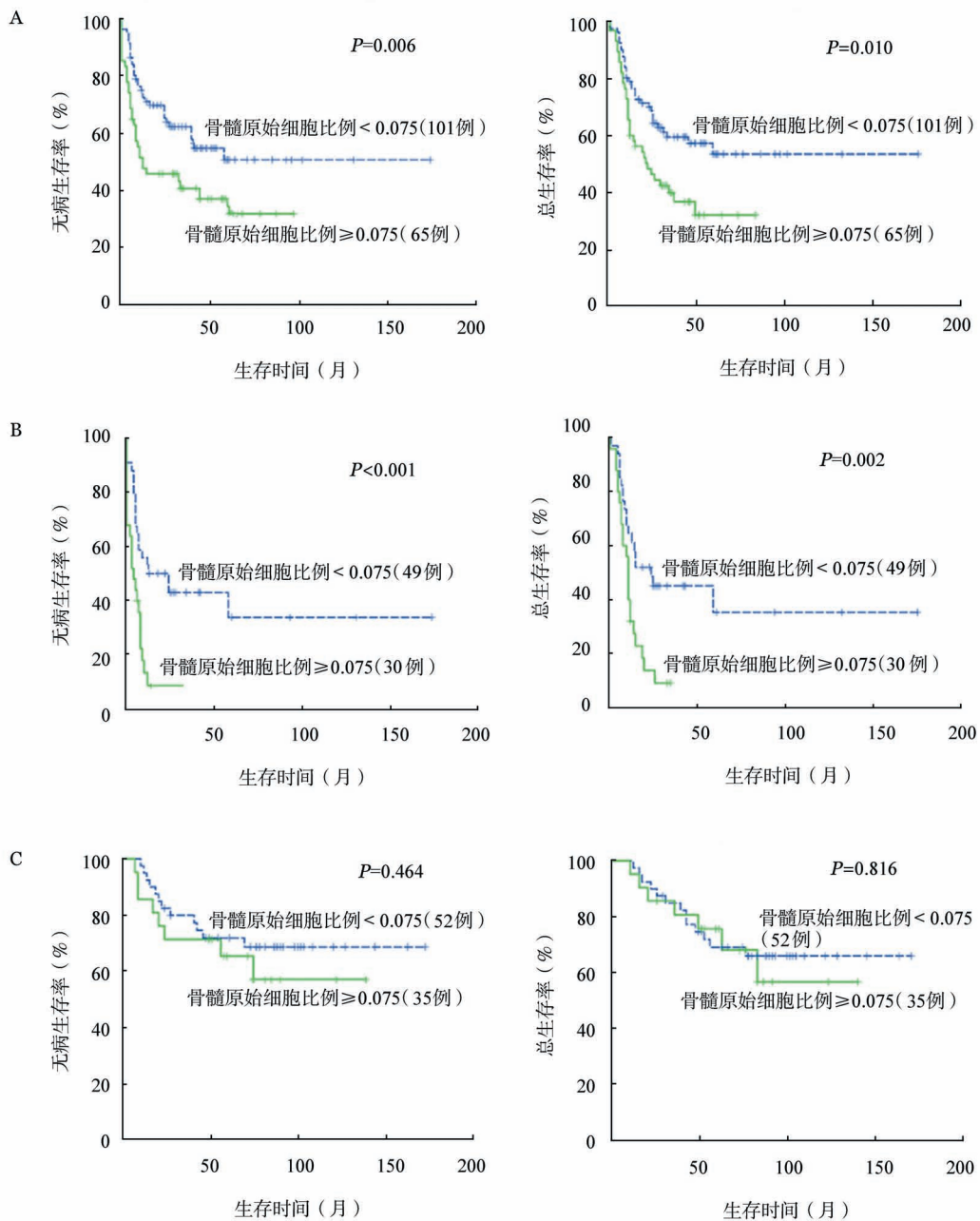
79例在CR后接受持续化疗的患者中, 5年CIR、DFS和OS率分别为65.6%、24.57%和27.29%。D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 与 < 0.075 患者相比, 5年CIR显著升高(81.5%对56.9%, $P<0.001$), 5年DFS和OS率显著降低(9.7%对32.2%, $P<0.001$; 10.5%对34.7%, $P=0.002$)。

接受allo-HSCT患者中, 5年CIR、DFS和OS率

分别为46.2%、58.65%和63.59%, D14骨髓原始细胞比例是否 ≥ 0.075 与allo-HSCT后CIR(49.1%对44.6%, $P=0.373$)、DFS(53.6%对60.8%, $P=0.464$)和OS(58.9%对65.2%, $P=0.816$)无明显关系。

上述D14骨髓原始细胞比例与预后的关系见图1。

5. 影响复发和生存的因素: 分析全部CR患者诊断时的特征、诱导化疗方案是否加入L-Asp、D14骨髓原始细胞比例是否 ≥ 0.075 、诱导治疗4周是否



A:全部患者; B:化疗组; C:移植组

图1 诱导治疗第14天骨髓原始细胞比例 < 0.075 和 ≥ 0.075 Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病患者生存曲线

获得CR和CR后治疗选择(化疗或移植)等因素与CIR、DFS和OS的关系。多因素分析显示,诊断时伴随CNSL、D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 、诱导治疗4周后未达CR、化疗而非移植是增加复发、降低DFS率及OS率的因素。此外,诊断时高WBC是影响DFS率的不利因素(表2)。

在79例CR后持续化疗的患者中,多因素分析显示,诊断时高WBC、伴随CNSL、诱导治疗未加用L-Asp、D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 及诱导治疗4周后未达CR是增加复发、降低DFS率及OS率的因素。而在76例在CR,状态接受移植患者中,未发现影响预后的因素。

讨 论

本研究结果显示,成人Ph⁻ALL患者在CODP±L诱导治疗、高剂量MTX方案交替和改良hyper-CVAD巩固治疗、具有移植适应证且有合适供者来源的患者采取allo-HSCT的体系下,除了公认的因素(如诊断时高WBC、伴随CNSL、诱导治疗未加用L-Asp及诱导治疗4周后未达CR)外,D14骨髓原始细胞以0.075为界值,也是影响复发和生存的独立因素,特别是在持续化疗的患者中,但allo-HSCT可以克服D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的不利因素。

诱导化疗期间的早期治疗反应能够反映白血病细胞的清除速度,体现了患者对化疗的敏感性。骨髓形态学分析可作为早期治疗反应的评估方法。然而,早期评估的最佳时间点以及原始细胞的比例在不同的研究中结果有别^[6-12]。对于儿童ALL,美国儿童癌症治疗组和美国儿童肿瘤治疗组回顾分析6 238例儿童B-ALL患者,根据D14骨髓原始细胞比例将患儿分为 <0.05 、 $0.05 \sim 0.25$ 和 >0.25 三个组别, <0.05 称为快速早期反应(rapid early

response, RER), $0.05 \sim 0.25$ 和 >0.25 的称为慢速早期反应(slow early response, SER),RER组5年无事件生存(EFS)率高于SER组(84.4%对66.5%),作者建议对SER患儿采取更强的治疗方案^[6]。St Jude儿童研究医院的研究显示D14骨髓有可辨认的原始、幼稚淋巴细胞的患儿5年DFS率较低^[7]。MD Anderson癌症中心回顾分析365例成人ALL,评估两种不同化疗方案(VAD和HCVAD)D14骨髓原始细胞 >0.050 对成人ALL预后的影响,在VAD治疗组发现D14骨髓原始细胞 >0.050 的患者其3年EFS率较D14骨髓原始细胞 <0.050 的患者低,D14骨髓原始细胞是否 >0.050 是影响EFS的独立因素^[13]。本研究对象为成人Ph⁻ALL患者,在我院治疗体系下,通过ROC曲线方法确定D14骨髓原始细胞是否 >0.075 是影响治疗反应和总体预后的独立因素,得到与MD Anderson癌症中心相似的结论,证实早期治疗反应是预测ALL患者预后的重要指标。

本研究的结果提示,D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者应被视为高危人群,后续治疗强度应增加。邱录贵等^[14]及杨小珠等^[15]采用CALLG-2008方案治疗成人ALL,诱导治疗方案为VDCLP(VDS+DNR+CTX+L-Asp+Pred),根据D14骨髓情况第3周给予DNR 40 mg/m²×3 d,4周CR率高达90.1%。提示对于早期治疗反应不佳的患者,推荐诱导化疗第3周追加化疗药物的使用(如DNR40~45 mg/m²),以期提高诱导4周CR率。

本研究还发现,在持续接受化疗的患者中,D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者预后极差。而在接受allo-HSCT的患者中,这一不良因素并未影响allo-HSCT的总体结果。提示allo-HSCT可以克服早期治疗反应不佳这一不良因素,改善患者预后。因此,这类高危患者获得CR后,应强力推荐进行allo-

表2 影响成人Ph⁻ALL患者复发及生存多因素分析

变量	CIR			DFS			OS		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
诊断时WBC增高	1.4	0.8~2.1	0.211	1.5	1.0~2.4	0.038	1.4	1.0~1.5	0.091
诊断时存在CNSL	2.0	1.0~3.3	0.009	2.5	1.3~4.8	0.001	2.5	1.4~4.9	<0.001
D14骨髓原始细胞 ≥ 0.075	1.6	1.0~2.5	0.040	1.8	1.3~2.9	0.012	2.1	1.0~3.3	0.008
诱导4周未达CR	1.5	1.0~2.2	0.028	1.6	1.1~2.3	0.022	1.9	1.2~2.9	0.006
持续化疗而非移植	3.6	2.3~5.8	<0.001	3.2	2.0~4.4	<0.001	3.0	2.1~4.1	<0.001

注:ALL:急性淋巴细胞白血病;D14:诱导治疗第14天;CNSL:中枢神经系统白血病;CR:完全缓解;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植。诊断时WBC增高:B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$,T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$;CIR:累积复发率;DFS:无病生存;OS:总生存

HSCT。但移植是否能让这些高危患者获益,还需要前瞻性、大样本临床试验来证实。

本研究的局限性包括:回顾性研究,非连续性病例,病例数相对较少,治疗方案不统一,进行维持化疗或allo-HSCT的选择为非随机性等。

总之,我们的研究结果显示,D14骨髓原始细胞比例可作为成人Ph⁻ALL早期治疗反应的评估指标,具有提示预后并指导后续治疗策略制定的意义。

参考文献

- [1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2):166-178. doi: 10.1056/NEJMr052603.
- [2] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (5): 551- 565. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
- [3] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会.中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2012,33(9):789-792. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [4] Alvarnas JC, Brown PA, Advani A, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute lymphoblastic leukemia. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Version 1. 2016.
- [5] Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial [J]. *Blood*, 2007, 109(8):3189-3197. doi: 10.1182/blood-2006-10-051912.
- [6] Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) [J]. *Blood*, 2007, 109(3):926-935. doi: 10.1182/blood-2006-01-024729.
- [7] Sandlund JT, Harrison PL, Rivera G, et al. Persistence of lymphoblasts in bone marrow on day 15 and days 22 to 25 of remission induction predicts a dismal treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(1):43-47.
- [8] Sutton R, Venn NC, Tolisano J, et al. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009,146(3):292-299. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07744.x.
- [9] Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (31):5168- 5174. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8934.
- [10] Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2010, 116(14):3447-3457. doi: 10.1002/cncr.25136.
- [11] Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review [J]. *Cancer*, 1997, 80(9):1717-1726.
- [12] Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995 [J]. *Leukemia*, 2000, 14(12):2223-2233.
- [13] Cortes J, Fayad L, O'Brien S, et al. Persistence of peripheral blood and bone marrow blasts during remission induction in adult acute lymphoblastic leukemia confers a poor prognosis depending on treatment intensity [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5 (9):2491-2497.
- [14] 邱录贵,秘营昌,王建祥,等.中国成人急性淋巴细胞白血病CALLG-2008方案多中心研究初步结果报告[J].中华血液学杂志,2012,33(增刊):128.
- [15] 杨小珠,刘庭波,郑静,等. CALLG-2008方案治疗成人急性淋巴细胞白血病的单中心疗效分析[J].中国实验血液学杂志,2013,21(4):886-890. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.04.014.

(收稿日期:2015-11-23)

(本文编辑:王叶青)