

类似儿童方案治疗 Ph 染色体阴性青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病：一项单中心回顾性研究

冯俊 张路 曹欣欣 张炎 杨辰 蔡华聪 陈苗 王为 张薇 朱铁楠 段明辉
李剑 周道斌

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科, 北京 100730

通信作者: 周道斌, Email: zhoub@pumch.cn

【摘要】 目的 探索应用类似儿童方案治疗 Ph 染色体阴性青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 11 月在北京协和医院确诊并且应用统一的类似儿童 ALL 方案治疗的 71 例 15 ~ 39 岁 Ph 染色体阴性 ALL/淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)初治患者的临床资料和生存数据。结果 71 例患者中, 男性 46 例(64.8%); 中位年龄为 20(15 ~ 38) 岁。B-ALL/LBL 占 69.0%(49/71)。高危 ALL 占 ALL 总数的 35.5%。诱导治疗的完全缓解率为 93.0%。中位随访时间为 44 个月。2 年累积复发率为 34.6%(95% CI 27.0% ~ 42.2%)。5 年无病生存(DFS)率和总生存(OS)率分别为 56.3% 和 64.3%。完成 4 个疗程化疗后一线行异基因造血干细胞移植组与化疗组患者的 5 年 OS 率差异无统计学意义($P > 0.05$)。非高危 ALL 患者的预计 5 年 DFS 率和 OS 率分别为 63.1% 和 73.7%, 明显高于高危 ALL 患者的 32.0% 和 44.4% (P 值均 < 0.001)。不良事件主要为血流感染、真菌感染、股骨头坏死, 发生率与既往报道相当。结论 类似儿童 ALL 方案是一种对 Ph 染色体阴性青少年及年轻成人 ALL/LBL 患者较为安全和有效的治疗方案。

【关键词】 白血病, 淋巴细胞, 急性; 青少年; 年轻成人; 费城染色体阴性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.007

A pediatric-inspired regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: results from a single center

Feng Jun, Zhang Lu, Cao Xinxin, Zhang Yan, Yang Chen, Cai Huacong, Chen Miao, Wang Wei, Zhang Wei, Zhu Tienan, Duan Minghui, Li Jian, Zhou Daobin

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Daobin, Email: zhoub@pumch.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of using a pediatric-inspired regimen for adolescents and young adults (AYA) with Philadelphia chromosome-negative (Ph^-) acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL) at a single center in China. **Methods** Clinical data of 71 consecutive newly diagnosed AYA patients with Ph^- ALL/LBL on a pediatric-inspired regimen in Peking Union Medical College Hospital from January 2012 to November 2018 were retrospectively analyzed. **Results** Median age at diagnosis was 20 years (range: 15 - 38), and 46 patients (64.8%) were male. Forty-nine (69.0%) had B-ALL/LBL. Among 62 ALL patients, 22 (35.5%) were high-risk. Complete remission rate was 93.0%. At follow-up with a median time of 44 months, the estimated 5-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) was 56.3% and 64.3%, respectively. There was no significant difference in 5-year OS between allogeneic hematopoietic stem cell transplantation group and the continuous chemotherapy group after completion of 4 courses of chemotherapy. The 5-year DFS and OS for the non-high-risk group was 63.1% and 73.7%, respectively, which were significantly higher than 32.0% and 44.4% for the high-risk group, respectively ($P < 0.001$). **Conclusions** The use of pediatric-inspired regimen for AYAs with Ph^- ALL/LBL was feasible and effective.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute; Adolescents; Young adults; Philadelphia chromosome-negative

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.007

儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)患者有着极好的预后,5年总生存(OS)率高达85%~90%^[1],但成人ALL患者的5年OS率仅为30%~40%^[2-3]。近年来,一些研究显示,采用ALL儿童方案可以显著提高15~39岁的青少年及年轻成人ALL患者的预后,5年OS率可达到60%~78%^[4-7]。目前,国内采用儿童方案治疗青少年及年轻成人ALL患者的研究较少^[8-9]。在此,我们回顾性分析了我院2012至2018年采用类似儿童方案治疗Ph染色体阴性(Ph⁻)青少年及年轻成人ALL/淋巴母细胞淋巴瘤(LBL)患者的单中心数据。

病例与方法

1. 研究对象:回顾性分析2012年1月至2018年11月在北京协和医院确诊的15~39岁Ph⁻B或T细胞ALL/LBL初治患者的临床资料。所有患者均符合如下标准:①满足WHO 2016版的ALL/LBL的诊断标准^[10];②Ph染色体阴性;③采用如表1所示的我院特定的ALL类似儿童方案。

2. ALL的危险度分层:参照文献^[6, 11-12]进行危险度分层,高危ALL患者定义为①高白细胞血症:B细胞型WBC>30×10⁹/L,T细胞型WBC>100×10⁹/L;②存在t(1;19)或E2A-PBX1,t(4;11)或MLL-AF4;③染色体亚二倍体或五种以上异常的复杂核型;④中枢神经系统受累。

3. 化疗方案:具体化疗方案见表1。化疗分为预化疗、诱导化疗、早期巩固化疗、晚期巩固化疗及维持化疗五个阶段。达到完全缓解(CR)患者在完成初始4个疗程化疗后,根据起病时危险分层、微小残留病变(MRD)及有无供者等决定是否行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。未移植患者则按照计划完成全部化疗方案。

4. 疗效评价:ALL的CR定义为骨髓原始细胞<5%、外周血无原始幼稚淋巴细胞、无髓外病变;LBL的CR定义为PET/CT未见高摄取病灶。

5. 随访:采用电话或查阅病历的方式进行随访,末次随访时间为2018年12月31日。无病生存(DFS)时间定义为自获得CR到复发、死亡或末次随访的时间;OS时间定义为自诊断至全因死亡或末次随访的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0统计学软件进行分析。利用Kaplan-Meier法绘制患者的生存曲线,并采用Log-rank比较生存曲线差异。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

表1 我院的急性淋巴细胞白血病类似儿童方案

疗程	方案
预化疗:CP方案(诊断时 WBC>50×10 ⁹ /L应用预化疗)	环磷酰胺0.3 g/m ² ,iv,第1~3天 泼尼松60 mg,口服,第1~3天
1. 诱导化疗(共1个疗程) VDLD方案(4周)	长春地辛4 mg,iv,第1、8、15、22天 柔红霉素40 mg/m ² ,iv,第1~3天 培门冬酶3 750 U,im,第1、15天 地塞米松10 mg/m ² ,iv,第1~14天 鞘注阿糖胞苷50 mg,第1、8、15、22天
2. 早期巩固化疗(共4个疗程) ①CLEA方案(4周)	环磷酰胺1 g/m ² ,iv,第1天 培门冬酶3 750 U,im,第1、15天 依托泊苷60 mg/m ² ,iv,第1~5天 阿糖胞苷75 mg/m ² ,iv,第1~5天 鞘注阿糖胞苷50 mg,第1、5天
②MTX/VL方案(4周)	甲氨蝶呤5 g/m ² ,iv,第1、15天 长春地辛4 mg,iv,第1、15天 培门冬酶3 750 U,im,第5、19天 鞘注阿糖胞苷50 mg,第1、5天
③CLEA方案	同前
④MTX/VL方案	同前
3. 晚期巩固化疗(共3个疗程) ①VDLD方案	同前
②CLEA方案	同前
③MTX/VL方案	同前
4. 维持化疗(33~108周) ①口服化疗*(维持治疗全程)	6-巯基嘌呤75 mg/m ² ,口服,每日1次 甲氨蝶呤20 mg/m ² ,口服,每周1次
②MTX(每12周1次,共6次)	甲氨蝶呤5 g/m ² ,iv,第1天(第41、53、65、77、89、101周) 鞘注阿糖胞苷50 mg,第1天

注:*口服6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤期间,随时调整剂量,目标是保持中性粒细胞绝对计数(1.0~1.5)×10⁹/L,大剂量甲氨蝶呤使用前2周暂停口服维持治疗,休疗2周后恢复口服。iv:静脉滴注;im:肌肉注射;鞘注:鞘内注射

结 果

一、一般资料

共有71例青少年及年轻成人Ph⁻ALL患者接受了类似儿童方案化疗。其中男46例(64.8%),女25例(35.2%);中位年龄为20(15~38)岁,<18岁患者共22例(31%)。B细胞型ALL/LBL占69.0%(49/71),T细胞型占31.0%(22/71)。62例患者为ALL(87.3%),9例为LBL。诊断时中位WBC为6.7(1.0~535.0)×10⁹/L,其中14例(19.7%)WBC>50×

10⁹/L。1例(2.6%)患者染色体核型为亚二倍体, 1例(2.6%)为超二倍体; E2A-PBX1、MLL-AF4及 TEL-AML1 阳性患者例数分别为4例(9.1%)、2例(4.5%)及1例(2.3%)。诊断时存在中枢神经系统受累3例(4.3%)。高危ALL患者占总ALL患者的35.5%(22/62)。

二、治疗情况

1. 诱导治疗: 66例患者(93.0%)诱导治疗后获CR(图1), 3例(4.2%)患者诱导期间死亡, 死于感染2例, 肺出血1例; 2例患者诱导失败并最终死于原发病。

2. 巩固/强化治疗及维持治疗: 66例CR患者中9例返回当地治疗, 具体治疗情况不详。剩余57例患者中, 3例患者在4个疗程内出现早期复发(2例)或化疗并发症死亡(1例)。在54例完成4个疗程早期巩固化疗的患者中, 10例(18.5%)接受了一线allo-HSCT治疗, 2例患者死于移植相关并发症, 其余8例为持续CR。44例未移植的患者中, 28例(63.6%)为持续CR状态。

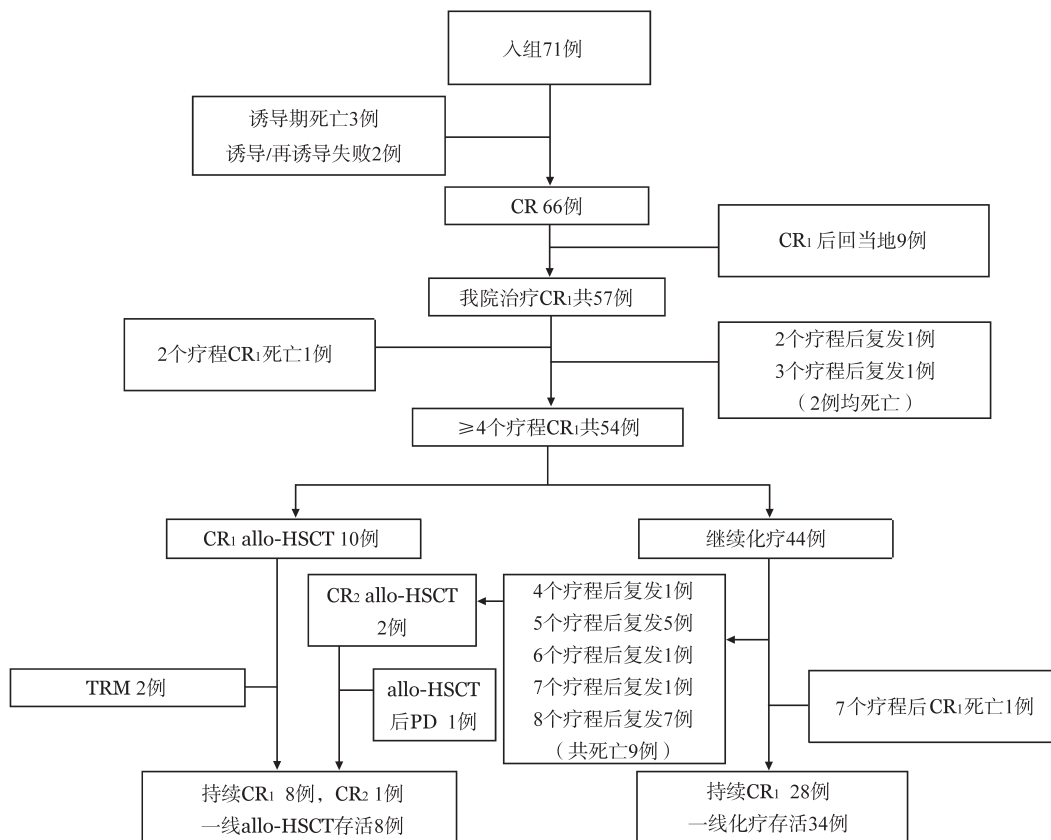
三、生存与预后

所有患者的中位随访时间为44个月。9例患者

转外院治疗后, 共有6例复发, 其中5例死亡。而在我院完成后续巩固治疗的62例患者中, 共有17例(27.4%)复发, 包括骨髓复发16例和单纯中枢神经系统复发1例; 2年累积复发率为34.6%(95% CI 27.0%~42.2%)。其中4例E2A-PBX1阳性患者中有3例复发。共有20例(32.3%)死亡, 其中13例死于原发病进展, 6例死于感染(包括两例allo-HSCT后死亡), 1例死于肺出血。因此, 3年DFS率及OS率分别为64.0%和64.3%; 预计5年DFS率及OS率分别为56.3%和64.3%(图2A)。B细胞及T细胞ALL/LBL、<18岁与≥18岁的亚组间OS差异无统计学意义(图2B、2C)。完成4个疗程化疗后行allo-HSCT与继续化疗组间的5年OS率差异无统计学意义(图2D)。而ALL中非高危患者组预计5年DFS率及OS率分别为63.1%和73.7%, 明显高于高危组的32.0%和44.4%(图3A、3B)。

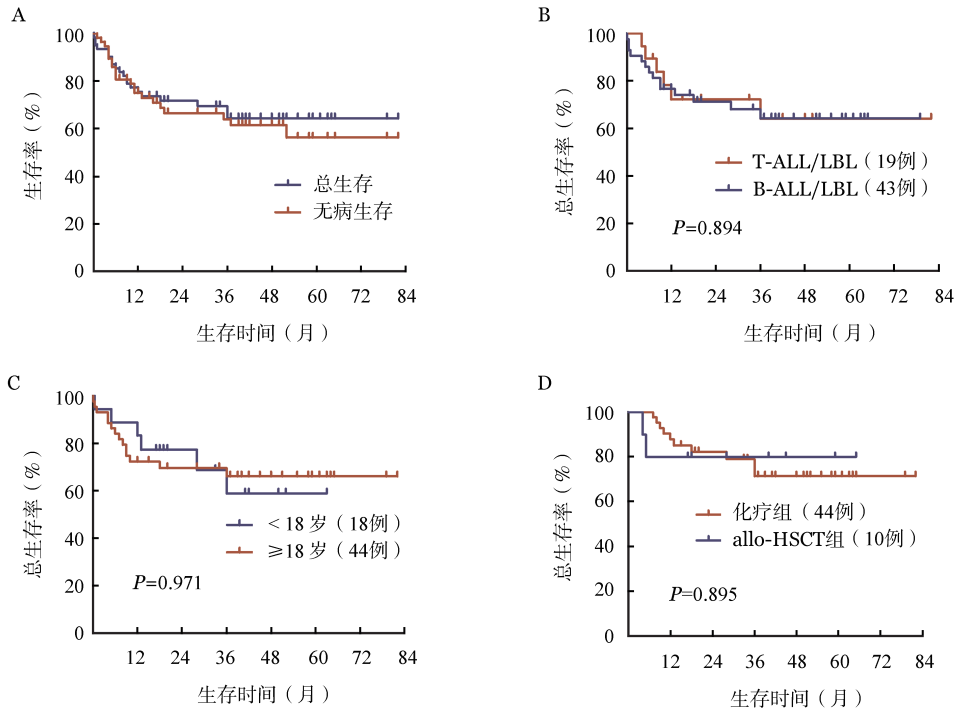
四、主要不良事件

29例(40.8%)患者出现血流感染; 12例(16.9%)发生真菌感染, 8例(11.3%)发生股骨头坏死。在培门冬酶特殊不良反应方面, 6例(8.5%)发生出血(3例消化道出血、2例肺出血及1例脑出血); 5例(7.0%)



CR: 完全缓解; CR₁: 第1次完全缓解; CR₂: 第2次完全缓解; TRM: 移植相关死亡; PD: 疾病进展; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植

图1 71例采用类似儿童方案治疗的Ph染色体阴性青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病患者疗效汇总图



A: 患者的整体无病生存及总生存曲线; B: B-ALL/淋巴瘤细胞淋巴瘤(LBL)及T-ALL/LBL的总生存曲线; C: ≥18岁及<18岁组的总生存曲线; D: 第1次完全缓解并完成4个疗程化疗后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)及化疗组的总生存曲线

图2 62例采用类似儿童方案治疗的Ph染色体阴性青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的生存曲线

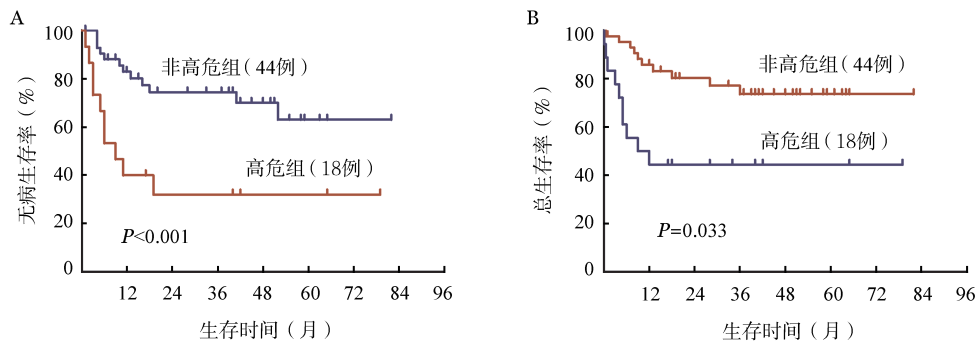


图3 采用类似儿童方案治疗的高危及非高危Ph染色体阴性青少年及年轻成人急性淋巴细胞白血病患者的无病生存(A)及总生存(B)曲线

发生深静脉血栓,且均为中心静脉导管相关;2例(2.8%)出现胆汁淤积及急性脂肪肝,无患者发生急性胰腺炎。累计有11例(15.5%)患者因上述不良反应而中止培门冬酶化疗。

讨 论

与成人ALL方案广泛应用较强的细胞毒药物及allo-HSCT不同,儿童ALL方案减少了细胞毒药物如柔红霉素、环磷酰胺的应用,增加了糖皮质激素、长春新碱及门冬酰胺酶的剂量,并且更早期及更长期采用中枢神经系统白血病的防治,以及进行更长时间的低剂量化疗作为维持治疗^[13]。我院所

采用的方案在诱导环节中去除了环磷酰胺,降低了柔红霉素剂量,改用大剂量地塞米松;在诱导及巩固化疗中均加用了多剂量培门冬酶;每疗程进行腰椎穿刺及鞘内注射,并应用多疗程大剂量甲氨蝶呤进行中枢神经系统白血病防治;最后还给予约2年的口服化疗药物及间歇甲氨蝶呤化疗的维持治疗。本方案中全程累计培门冬酶3 750 U共16次、长春地辛4 mg共14次及鞘内注射共26次,累计环磷酰胺3 g/m²以及柔红霉素240 mg/m²,这些与文献报道的常用儿童ALL方案,如AALL0232^[14]、FRALLE93^[6]、ALL-96^[5]、ABFM^[4]及JALSG-ALL202-U^[15]中所报道的相当于培门冬酶7~18次、

长春地辛 13~35 次、环磷酰胺 1~7.0 g/m²、柔红霉素 0~240 mg/m²及鞘内注射 12~24 次相类似。而累计地塞米松 280 mg/m²虽然比其他儿童方案中所用的 392~947.5 mg/m²略低,但累计甲氨蝶呤 60 g/m²却比其他儿童方案中所用的甲氨蝶呤剂量更大。因此,我们的方案是一种较典型的类似儿童 ALL 方案。

Boissel 等^[6]首先在 2003 年对比了儿童方案 FRALLE93 与成人方案 LALA 94 在 15~20 岁 ALL 患者中的疗效,结果发现儿童方案的 CR 率高达 94%,显著高于成人方案的 83%,并且 5 年无事件生存(EFS)率在儿童方案组高达 67%,明显高于成人方案的 41%。随后,不同中心又陆续报道了在 14~20 岁 ALL 患者中应用儿童方案的 CR 率达 90% 以上,5 年 OS 率 67%~80%^[7,16]。Ribera 等^[5]首先报道的青少年及年轻成人 ALL 的 PETHEMA ALL-96 研究中,81 例 15~30 岁的非高危 ALL 患者应用儿童方案,CR 率达 98%,6 年 OS 率为 69%,并且 15~18 岁与 19~30 岁的年龄组间差异无统计学意义。美国 MD 安德森癌症中心的 Rytting 等^[4]报道 106 例 12~40 岁青少年及年轻成人 ALL 患者应用儿童方案 ABFM,其 CR 率为 93%,5 年持续缓解率为 55%,5 年 OS 率为 60%。日本报道^[15] 139 例 15~24 岁 ALL 患者使用儿童方案 ALL202-U 后 5 年 DFS 及 OS 率分别为 67%、73%。Rijneveld 等^[17]报道了 54 例 17~39 岁的 ALL 患者使用儿童 FRALLE 93 方案的 HOVON 70 研究中 CR 率为 91%,2 年 EFS 率为 66%,2 年 OS 率为 72%。Stock 等^[14]报道了迄今为止最大宗的青少年及年轻成人使用儿童方案 CALGB10403 的结果,发现 CR 率为 89%,3 年 DFS 率为 66%,3 年 OS 率为 73%。而本研究中,我院的类似儿童 ALL 方案的 CR 率为 93%,5 年 DFS 率为 56.3%,5 年 OS 率为 64.3%。特别是非高危 ALL 患者的预计 5 年 DFS 及 OS 率可高达 63.1% 及 73.7%。这些结果与上述文献报道结果相近。因此,我们的类似儿童 ALL 方案是一种比较有效的治疗方案。

而从不良反应的角度上看,本研究中的诱导相关死亡率为 4.2%,与其他儿童方案报道的 1.1%~5.0% 类似^[14-15, 17-19]。本方案的血流感染发生率为 40.5%,患者股骨头坏死比例为 11.3%,严重出血并发症发生率为 8.5%,也与既往报道相当^[4, 17]。7% 的患者出现深静脉血栓,低于文献报道的 13%~19%^[16, 20]。本组病例中无急性胰腺炎发生,

而文献报道该并发症发生率为 6.6%~11%^[6, 15, 19]。

本研究尚有许多不足之处:①本中心在 2015 年后才开始应用 MRD 检测,故 2015 年之前患者行造血干细胞移植的指征主要参考初诊时危险因素以及患者意愿,而非 MRD;②基线数据中缺乏 Ph like-ALL 的资料;③诱导缓解后有 9 例患者由于经济因素(医疗保险)到其他中心进行治疗,造成了方案不统一而导致数据无法参考;④患者复发后再诱导及后续巩固治疗方案不统一,故在研究中未分析复发后治疗对 OS 的影响。

综上,本中心所采用的类似儿童 ALL 方案是一种对青少年及年轻成人 Ph⁻ ALL 患者较为安全和有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27):2938-2948. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
- [2] Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):547-561. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.547.
- [3] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993) [J]. *Blood*, 2008, 111(4):1827-1833. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116582.
- [4] Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(8):819-823. DOI: 10.1002/ajh.24419.
- [5] Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11):1843-1849. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7265.
- [6] Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(5):774-780. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.053.
- [7] Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic

- leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies [J]. *Blood*, 2008, 112 (5):1646-1654. DOI: 10.1182/blood-2008-01-130237.
- [8] 倪勋, 林晓静, 赵攀, 等. Hyper-CVAD/MA 方案联合晚期强化治疗对年轻成年人费城染色体阴性急性淋巴细胞白血病的疗效 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(11):686-688. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.11.014.
- [9] 张娜, 沈树红, 王宁玲, 等. 年长儿童及青少年急性淋巴细胞白血病多中心临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9):717-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.003.
- [10] Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (23):2708-2715. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6745.
- [11] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):911-918. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6916.
- [12] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (suppl 5):v69-69v82. DOI: 10.1093/annonc/mdw025.
- [13] Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults [J]. *Blood*, 2015, 125(24):3702-3710. DOI: 10.1182/blood-2014-11-551481.
- [14] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 [J]. *Blood*, 2019, 133(14):1548-1559. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
- [15] Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4:e252. DOI: 10.1038/ncj.2014.72.
- [16] Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? [J]. *Blood*, 2018, 132(4):351-361. DOI: 10.1182/blood-2018-02-778530.
- [17] Rijneveld AW, van der Holt B, Daenen SM, et al. Intensified chemotherapy inspired by a pediatric regimen combined with allogeneic transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia up to the age of 40 [J]. *Leukemia*, 2011, 25(11):1697-1703. DOI: 10.1038/leu.2011.141.
- [18] Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (20):2380-2388. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4544.
- [19] DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3):526-534. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
- [20] Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2514-2523. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8192.

(收稿日期:2019-08-01)

(本文编辑:王叶青)