

我如何诊断和治疗成人急性淋巴细胞白血病

秘营昌

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:秘营昌,Email:yhmi@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.002

How I diagnose and treat adult acute lymphoblastic leukemia

Mi Yingchang

Institute of Hematology & Hospital of Blood Disease, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Mi Yingchang, Email: yhmi@ihcams.ac.cn

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种常见的恶性血液病,以骨髓和淋巴组织中不成熟淋巴细胞的异常增殖和聚集为特点,生物学特征多样而临床异质性很大。ALL占有白血病的15%左右,占急性白血病的30%~40%。成人ALL的中位发病年龄为30~40岁;根据患者年龄,成人ALL往往分为青少年(一般指15~20岁)、年轻成人(20~40岁)、成人(≥ 40 岁,老年ALL一般指55~60岁以上的患者)几个年龄段。本文通过介绍1例成人ALL患者的诊疗过程,就成人ALL的诊断和治疗(主要是化疗)谈谈笔者的认识和经验。

一、病例资料

男,44岁,因乏力、低热半个月入院。查血常规:WBC $79.5 \times 10^9/L$,HGB 75 g/L,PLT $55 \times 10^9/L$ 。骨髓原始细胞占0.800,考虑ALL。免疫表型:原始细胞表达HLA-DR、CD38、CD123、CD22、CD19、CD10、cCD79a、TdT,部分表达CD34,弱表达CD20、CD33、CD13,不表达cIg、CD117、CD14、CD5、CD7、CD2、cCD3、mCD3、MPO。融合基因(43种)筛查阴性,Ph样ALL相关融合基因筛查阴性;染色体核型为46,XY。确诊为普通型B-ALL。入院后根据骨髓细胞形态学、免疫表型结果基本明确诊断后予环磷酰胺和泼尼松预处理5 d,然后予以VDCLP方案(长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松、门冬酰胺酶)诱导缓解治疗。第28天复查骨髓达完全缓解(CR),腰椎穿刺、鞘注1次。骨髓流式细胞术检查微小残留病(MRD)为0.10%,脑脊液检查未发现异常。间歇10 d后再次入院,行HLA配型,予CAML方案(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯嘌呤、门冬酰胺酶)巩固治疗。目前巩固治疗中。

二、ALL的诊断、分型

ALL诊断分型除FAB分型系列、WHO系列外,还包括以免疫学为主的欧洲白血病免疫分型协作组(EGIL)标准。在形态学、免疫学基础上,结合遗传学特点(细胞遗传学、分子学等)即组成MICM分型,该分型对于判断预后、指导治疗及MRD的监测有重要意义。WHO淋巴与造血组织肿瘤分类较好地体现了MICM分型的特点,目前临床应用的ALL诊断分类主要是WHO 2016分类(表1)^[1]。

随着基因组学技术的应用,相当比例ALL患者白血病转化的分子机制被阐明,一系列新的疾病亚型被认识。2005年Chiaretti等^[2]和Haferlach等^[3]首先发现在成人B-ALL中有部分患者和“BCR-ABL1阳性”病例极为相似。2009年DCOG(Dutch Childhood Oncology Group)和St.Jude儿童研究医院^[4]在儿童ALL中正式命名这部分患者为“Ph样或BCR-ABL1样”ALL。这类患者约占全部B-ALL的20%左右,在儿童B-ALL中占10%~15%、成人B-ALL中占20%~30%(年轻成人和青少年约占25%)。Ph样ALL的特点是基因表达谱和Ph阳性ALL高度相似,主要分为两大类:ABL1激酶激活、JAK-STAT途径激活(表1)。2014年Roberts等^[5]对1 725例B-ALL进行了基因组学分析,诊断154例Ph样ALL;儿童标危组发生率为10%,年轻成人ALL中发生率达27%,预后较差。其中91%的患者涉及激酶激活改变,重排涉及ABL1、ABL2、CRLF2、CSF1R、EPOR、JAK2、NTRK3、PDGFRB、PTK2B、TSLP、TYK2等。目前关于Ph样ALL筛查的流程一般如图1所示^[6-7]。

早期T前体细胞急性淋巴细胞白血病(ETP)也

表1 WHO 2016前体淋巴细胞肿瘤分类

B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(急性淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤)
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤,非特指型
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴重现性遗传学异常
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴t(v;11q23.3);KMT2A重排
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴超二倍体
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴亚二倍体
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH
急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
临时分类:急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤,BCR-ABL1样
临时分类:急性B淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤伴iAMP21
T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(急性淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤)
临时分类:早期T前体细胞急性淋巴细胞白血病(ETP)
NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

注:在2017年正式出版物中没有临时分类的字样

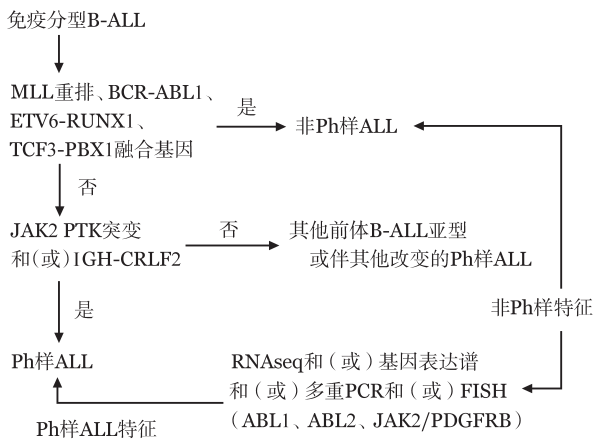


图1 Ph样急性淋巴细胞白血病(ALL)的筛查诊断流程^[6]

是新认识的疾病类型,早期系统描述该疾病亚型是2009年,诊断要点是CD7阳性,CD1a和CD8阴性;CD2、cCD3阳性,CD4可以阳性(非诊断必需);CD5一般阴性,或阳性率<75%;髓系/干细胞抗原CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b或CD65一个或多个阳性。常伴有髓系相关基因突变,如FLT3、NRAS/KRAS、DNMT3A、IDH1、IDH2等;而T-ALL常见的突变,如NOTCH1、CDKN1/2不常见。临床预后较差^[1,8,9]。

相信随着基因组研究的深入会认识更多新的疾病亚型、开展更多亚型特异性的治疗方案和策略。

三、成人Ph阴性ALL的治疗

成人ALL确诊后应尽快开始治疗。成人ALL的治疗是一种整体综合治疗模式,包括抗白血病治疗和支持治疗。联合化疗是ALL治疗的主要方法。初诊ALL的抗白血病治疗一般分诱导治疗(包括预处理)、缓解后治疗(可以分为巩固强化治疗和维持治疗)阶段,总疗程一般要2~3年以上,主要是多药联合化疗。在诱导、巩固强化治疗的同时也十分重视“庇护所”白血病[主要是中枢神经系统白血病(CNSL)]的早期防治。

1. 诱导治疗:无论是儿童ALL还是成人ALL,基本的诱导治疗方案包括长春碱类(长春新碱、长春地辛等)、糖皮质激素和蒽环类药物,组成VDP方案;一般还会加入门冬酰胺酶(ASP)和(或)环磷酰胺(CTX),组成VDC(L)P方案。

糖皮质激素常用的是泼尼松和地塞米松。曾经认为地塞米松体外抗白血病活性要强于泼尼松,药物作用时间更长,在脑脊液中能达到更高的药物浓度;地塞米松取代泼尼松可降低成人ALL的CNS复发,提高总生存(OS)率。EORTC^[10]的Ⅲ期临床试验随机比较了诱导治疗中应用泼尼松和地塞米松的疗效,完全缓解(CR)率、生存情况、CNSL发生等方面二者差异均无统计学意义;应用地塞米松的患者反而易导致严重的菌血症和真菌感染。柔红霉素(DNR)是最常用的蒽环类药物,诱导治疗时一般用量为30~45 mg·m⁻²·d⁻¹,可以连续应用(连续3d,第1、3周,或仅第1周用药);也可以每周用药1次。儿童ALL诱导或缓解后治疗加用ASP虽不增加CR率,但可提高缓解质量,改善长期生存;多个成人ALL临床研究结果也支持这一结论。成人ALL应用ASP较儿童患者更易引起胰腺炎,更易出现凝血障碍、血糖异常、增加肝毒性,严重时需减量或推迟治疗。CTX在诱导治疗早期使用的意义认识不一。意大利GIMEMA^[11]的报道认为,三药诱导治疗方案加不加CTX并不影响CR率。但几个非随机临床试验结果显示,CTX可提高CR率,对改善成人T-ALL的预后尤其明显。

不同诱导治疗方案的初步疗效多无显著差别,2000年以后报道的临床研究中成人ALL的CR率几乎均在80%以上。目前已很难再通过调整常规的诱导治疗方案来进一步提高CR率。诱导治疗应在

平衡治疗风险的情况下着重于提高CR质量,以获得高质量的缓解(流式细胞术MRD水平 $\leq 0.1\%$ 或 $\leq 0.01\%$)为追求目标。成人ALL的诱导治疗相关死亡率为5%~10%,且随着年龄增长而增加,60岁以上可达20%;感染是主要死因,真菌感染较为常见;需积极加强抗感染、支持治疗。5%~15%的成人ALL经诱导治疗不能取得CR,这些患者预后极差,需进入临床试验或进行造血干细胞移植。

2. 巩固、强化治疗:成人ALL一旦达到CR后应尽快开始缓解后治疗,自诱导缓解治疗开始至缓解后治疗开始时间不要过长(一般不应超过8周),否则会影响长期生存,部分患者甚至会早期复发。

缓解后强烈的巩固治疗可清除残存的白血病细胞、提高疗效,但是巩固治疗方案在不同的研究组、不同的人群并不相同,没有公认一致的“标准”程序。一般应给予多疗程的治疗,药物组合包括诱导治疗使用的药物(如长春碱类药物、蒽环类药物、糖皮质激素等)、大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、6-巯嘌呤(6-MP)、ASP等。鉴于表鬼白毒素类药物相关性肿瘤发生率较高,目前儿童ALL方案中已多不含有这类药物,成人ALL方案中应用也逐渐减少。因此,缓解后的巩固强化治疗可以有1~2个疗程再诱导方案,2~4个疗程HD-MTX、含Ara-C、ASP的方案^[12-14]。

目前成人ALL的治疗越来越强调借鉴儿童ALL的成功治疗经验,治疗过程中强调非骨髓抑制性药物(包括糖皮质激素、长春碱类、ASP)的应用、强调延迟强化的理念(儿童方案中常用,成人方案更强调高剂量的Ara-C和提高异基因造血干细胞移植的比例)。在这一理念下,多个儿童临床研究证明15-18-24岁的青少年ALL患者疗效在稳步改善,如St. Jude儿童医院整体治疗研究(Total Therapy) XV^[15]的5年无事件生存(EFS)率和OS率分别为86.4%和87.9%,但治疗相关不良反应亦明显增加,3年累积4~5级的严重感染发生率为11.7%,3~4级股骨头坏死32.9%、2~4级的血栓23.8%、3~4级高血糖症27.7%。

年轻成人(20~40岁),甚至一般成人ALL主要采用的方案可以分为两类:①儿童特点方案:不仅用于年轻成人患者,也用于50~60岁的患者。如Dana-Farber癌症研究所的方案^[16],包括30周的巩固治疗,根据药代动力学调整ASP剂量,4年无病生存(DFS)率和OS率分别为71%和70%。德国成人ALL多中心临床试验^[17]和法国成人ALL研究组

(GRAALL)^[18]采用BFM样诱导方案治疗60岁以下患者,德国成人ALL07/03多中心临床试验中15~35岁的患者5年OS率65%,15~17岁患者为73%;GRAALL 2005研究中18~24岁、25~34岁患者的5年OS率分别为60%、58%。②40岁以下成人ALL患者完全采用儿童的临床研究方案:西班牙PEDTEH研究组^[19]第一个报道采用儿童标危组方案(儿童ALL-96研究)治疗15~30岁的ALL患者,6年EFS率和OS率分别为61%和69%,青少年和年轻成人间无明显差异。NOPHO 2008研究^[20]包含了1~45岁的患者,1~9岁、10~17岁、18~45岁患者的5年OS率分别为(89 \pm 1)%、(80 \pm 3)%、(74 \pm 4)%。预期评估的19种不良反应中只有3种发生率增加(胰腺炎、血栓、股骨头坏死),10~17岁和18~45岁的人群无明显差异。

这些研究表明从儿童至40~45岁的成年人均可采用儿童方案治疗。这些临床试验或多或少地缩小了大龄儿童和年轻成人的生存差别,但短期和长期不良反应均可能增加,需要关注。

成人ALL治疗中风格比较独特的方案是美国M.D Anderson肿瘤中心(MDACC)采用的Hyper-CVAD、HD-MTX+Ara-C(Hyper-CVAD/MA)方案,整套方案不包括ASP^[21-22]。基本用法是Hyper-CVAD(第1、3、5、7疗程):CTX 300 mg/m²,每12 h 1次,第1~3天;VCR 2 mg,第4、11天;阿霉素(Dox) 50 mg/m²,第4天;地塞米松40 mg/d,第1~4、11~14天。MA(第2、4、6、8疗程):HD-MTX 1 g/m²,第1天;Ara-C 3 g/m²,每12 h 1次,第2、3天;甲泼尼龙50 mg,每日2次,第1~3天。2004年报道治疗288例成人ALL的疗效,CR率92%,5年OS、DFS率均为38%。2016年Rytting等^[23]报道了MDACC 106例13~39岁采用强化BFM方案(ABFM)和102例Hyper-CVAD方案治疗的患者,疗效没有明显差异。ABFM组的不良反应主要与门冬酰胺酶有关,而Hyper-CVAD组主要与骨髓抑制有关。

成人ALL中约30%的患者年龄在60岁以上。老年患者常合并多种器官、系统疾病,强化疗不良反应发生率较高、治疗反应不理想;但按前瞻性临床研究进行规范的治疗可以明显改善疗效。UKALLXII/ECOG 2993研究中^[24-25]老年ALL(55~65岁)的CR率为73%,5年OS率为21%。O'Brien等^[22]采用hyper-CVAD方案治疗老年ALL(60岁以上),CR率达84%,预计5年OS率为20%。Martell等^[26]采用儿童方案(改良的DFCI老年方案)

治疗老年Ph阴性ALL(60~79岁,中位年龄65岁),CR率71%,5年OS率40%,5年DFS率57%。因此,老年ALL患者应积极推荐进入临床试验、在严密观察下采用儿童特点的方案治疗。由于80%左右的ALL为B-ALL,常强表达CD20、CD22、CD19等抗原,靶向这些抗原的免疫治疗(如单克隆抗体治疗)取得了令人瞩目的疗效。Inotuzumab ozogamicin是一种人源化的单克隆抗体(靶向CD22抗原),结合细胞毒抗生素刺孢霉素。2018年Kantarjian等^[27]报道了Inotuzumab ozogamicin与低强度化疗(mini-hyper-CVD方案)联合治疗老年Ph阴性ALL取得较好的疗效。48例初诊ALL患者,98%的患者取得CR,中位随访29(13~48)个月,2年无进展生存(PFS)率为59%。可以推测,抗体免疫治疗与化疗(低强度治疗)结合有望提高老年ALL患者的疗效。

造血干细胞移植(HSCT)是成人ALL极为重要的强化治疗手段,是治愈高危患者的主要方法,也是难治、复发患者挽救性治疗的重要选择。大量的研究证明成人标危组ALL可以从HSCT中获益,包括年龄<35岁、低WBC(B-ALL WBC<30×10⁹/L和T-ALL WBC<50×10⁹/L)患者^[28]。随着化疗的进展、新药的应用,以及考虑到HSCT的近远期不良反应,关于移植适应证越来越严格,在一些临床研究中年轻成人ALL只有早期化疗耐药(MRD评估)的患者才考虑移植。如NOPHO2008研究^[20]中,只有第29天高MRD(≥5%)和第79天高MRD(≥0.1%)的患者进行了HSCT(18~45岁患者的比例为15.8%,1~17岁为5.5%)。

成人ALL治疗中还应关注依从性(化疗的间隔时间、化疗方案的执行率等问题,部分患者可能因粒细胞缺乏时间延长、脏器功能异常等原因推迟后续化疗,增加了复发的风险。因此成人ALL治疗不能一味追求强烈骨髓抑制,间隔期较长者应予以一定的维持治疗(如6-MP、MTX或长春新碱、泼尼松等)。

3. 维持治疗:ALL经诱导和巩固强化治疗后,还需要进行维持治疗(多维持治疗到诊断后2年以上)。已有多项临床研究证明,取消维持治疗会降低ALL的长期疗效。维持治疗主要药物是MTX(15~30 mg/m²,每周1次,多采用口服或肌肉注射用药)和6-MP(50~100 mg·m⁻²·d⁻¹,每日1次口服,晚上服药吸收较好)。维持治疗应有足够的治疗强度,以达到WBC≤3.0×10⁹/L、中性粒细胞为(0.5~

1.5)×10⁹/L为佳。ALL的维持治疗既可以在完成巩固强化治疗之后单独连续使用,也可与巩固强化方案交替序贯进行。

4. CNSL的预防:CNSL是急性白血病(尤其是ALL)复发的主要根源之一,严重影响白血病的疗效。诊断时有CNS症状者应先进行物理检查(CT或核磁检查),排除出血或占位后再考虑腰椎穿刺,无神经系统症状者按计划进行CNSL的预防,且应早期开始。CNSL预防包括鞘注(主要药物包括MTX、Ara-C、地塞米松)、大剂量全身化疗(大剂量Ara-C、HD-MTX等)和颅脑-脊髓照射等。预防性的颅脑-脊髓照射存有较多的争议,目前主要用于确诊CNSL患者的治疗或作为无法行腰穿、鞘注患者的预防措施。

治疗早期的腰穿鞘注要注意时机、操作者的穿刺水平。外周血还有较高比例原始细胞时,腰穿穿刺损伤有可能将外周血中的白血病细胞带入脑脊液中,降低长期生存率。因此,腰穿应由有经验的操作者施行,并尽量在外周血白血病细胞数明显控制或消失以后执行。血小板较低者在腰穿前应输血小板以防出血。

四、Ph染色体/BCR-ABL阳性成人ALL的治疗

Ph染色体/BCR-ABL阳性ALL(简称Ph⁺ALL)占成人ALL的20%~30%,在50岁以上患者中甚至达50%以上。易位形成的BCR-ABL融合基因编码具有酪氨酸激酶活性的P190或P210蛋白,对白血病发病起着至关重要的作用,也成为成功的治疗靶点。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)与各种化疗方案联合治疗Ph⁺ALL已经获得显著的临床疗效,绝大多数临床研究的CR率均超过90%。

TKI用于Ph⁺ALL治疗的用药方式和慢性髓性白血病存在很大差异,目前尚无统一的用药方式。诱导治疗阶段一般主张确诊后即应早期用药或判断早期治疗反应后开始用药。缓解后治疗阶段可以①与化疗交替(序贯、间断)用药(JALSG等);②与化疗同时用药,脉冲式用药(MDACC、意大利北方白血病协作组方案);③整个治疗过程中连续用药(GMALL等)^[29-32]。伊马替尼用量一般为400~600 mg/d,少数为800 mg/d。化疗方案各种各样,但一般不再使用ASP。如MDACC的方案为Hyper-CVAD方案联合伊马替尼,化疗方案为传统的Hyper-CVAD/MA,伊马替尼400 mg/d(每个疗程的第1~14天用药);完成8个疗程治疗后开始为期13个月的维持治疗:伊马替尼600 mg/d、VCR每月

2 mg/d,泼尼松200 mg/d(每月用5 d,和VCR同时开始),第6、13个月分别用hyper-CVAD方案强化1个疗程。1个疗程CR率91%,分子学CR率60%,2年DFS率达85%。法国GRAAPH2005研究^[33]阐述了联合应用伊马替尼的情况下诱导化疗强度的问题(入组病例中位年龄47岁),降低剂量组CR率更高(98%对91%, $P=0.006$)。而主要分子学缓解(MMR)率分别为66%和64%,2组5年OS率均为45.6%。二代TKI(达沙替尼、尼洛替尼)、三代TKI(Ponatinib)与化疗联合治疗Ph⁺ALL也取得了很好的疗效。仍以MDACC的报道为例,用达沙替尼100 mg/d替代伊马替尼与Hyper-CVAD/MA方案联合治疗Ph⁺ALL,CR率达95%,2年EFS率49%,OS率61%。Ponatinib联合Hyper-CVAD方案,CR率100%,2年EFS率76%、OS率83%,是否移植对生存无影响^[34]。

TKI的应用改变了老年Ph⁺ALL的治疗模式和预后,几乎可以采用无化疗治疗。意大利(GIMEMA)协作组^[31]2007年报道伊马替尼(800 mg/d)联合泼尼松($40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~45天)诱导治疗老年Ph⁺ALL,达CR后继续予伊马替尼800 mg/d治疗,CR率达100%。欧洲ALL协作组(EWALL-Ph-01临床研究)^[35]报道达沙替尼140 mg/d(70岁以上改为100 mg/d)、VCR 1 mg/次(每周1次)、地塞米松40 mg/d(2 d/周,70岁以上改为20 mg/d),每4周1个疗程,治疗71例老年患者,CR率96%,5年OS率36%。EWALL-PH-02^[36]用尼洛替尼400 mg每日两次替代达沙替尼,治疗47例老年Ph⁺ALL患者,CR率87%,2年OS率为67.1%。

因此,随着更强更新的TKI、免疫治疗的应用,MRD为基础的方案调整,成人Ph⁺ALL的最佳治疗策略还有待进一步研究,化疗的强度有望进一步降低,行异基因造血干细胞移植的比例会逐渐下降。

随着MICM分型诊断的普及以及基因组学研究的临床应用,可以更加准确地对疾病进行分型、预后评估,贯彻实施个体化、精准化的治疗策略,开发新的亚型特异性的治疗(如针对Ph样ALL的靶向治疗)。借鉴儿童ALL的成功治疗经验,规范、推广儿童特点的化疗方案,治疗过程中规范的MRD监测、动态的预后评估和相应的治疗调整将使成人ALL的疗效逐步提高。另外,随着Ph阳性ALL靶向治疗的持续优化、更强更新TKI的临床应用、免疫治疗的一线应用、支持治疗的加强,成人ALL的疗效必将有大的飞跃。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
- [2] Chiaretti S, Li X, Gentleman R, et al. Gene expression profiles of B-lineage adult acute lymphocytic leukemia reveal genetic patterns that identify lineage derivation and distinct mechanisms of transformation [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (20):7209-7219. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2165.
- [3] Haferlach T, Kohlmann A, Schnittger S, et al. Global approach to the diagnosis of leukemia using gene expression profiling [J]. Blood, 2005, 106(4):1189-1198. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4938.
- [4] Den BML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(2):125-134. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70339-5.
- [5] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1403088.
- [6] Herold T, Gökbuğet N. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(5):31. DOI: 10.1007/s11912-017-0589-2.
- [7] 徐梅珍, 房秋云, 弓晓媛, 等. 多重实时荧光定量PCR法筛查成人Ph样急性淋巴细胞白血病 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(11):956-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.011.
- [8] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. 成人早期前体T细胞急性淋巴细胞白血病的临床特征和预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12):977-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.002.
- [9] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(2):147-156. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0.
- [10] Labar B, Suci S, Willemze R, et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group [J]. Haematologica, 2010, 95(9):1489-1495. DOI: 10.3324/haematol.2009.018580.
- [11] Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy [J]. Br J Haematol, 1996, 92(3):665-672.
- [12] Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults [J]. Cancer, 2017, 123(13):2398-2403. DOI: 10.1002/ncr.30624.
- [13] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):439-448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [14] O'Dwyer KM, Liesveld JL. Philadelphia chromosome negative B-cell acute lymphoblastic leukemia in older adults: Current treatment and novel therapies [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(3):184-192. DOI: 10.1016/j.beha.2017.08.001.
- [15] Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older

- adolescents with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):386-391. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0325.
- [16] Barry E, DeAngelo DJ, Neuberger D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7):813-819. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.6397.
- [17] Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2012, 120: 1493.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(3):606-615. DOI: 10.1038/leu.2017.265.
- [21] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2004, 101(12):2788-2801.
- [22] O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2008, 113(8):2097-2101. DOI: 10.1002/cncr.23819.
- [23] 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.
- [24] Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(4):463-471. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
- [25] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993 [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3760-3767. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1623.
- [26] Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4):458-464. DOI: 10.1111/bjh.12561.
- [27] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):740-753. DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.
- [28] Gupta V, Richards S, Rowe J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis [J]. *Blood*, 2013, 121(2):339-350. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445098.
- [29] de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study [J]. *Blood*, 2007, 109(4):1408-1413. DOI: 10.1182/blood-2006-03-011908.
- [30] Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) [J]. *Cancer*, 2007, 109(10):2068-2076. DOI: 10.1002/cncr.22631.
- [31] Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol [J]. *Blood*, 2007, 109(9):3676-3678. DOI: 10.1182/blood-2006-10-052746.
- [32] Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):653-661. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588.
- [33] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24):3711-3719. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
- [34] Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis [J]. *Cancer*, 2016, 122(23):3650-3656. DOI: 10.1002/cncr.30231.
- [35] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *Blood*, 2016, 128(6):774-782. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
- [36] Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela JM, et al. Nilotinib (Tasigna®) and Chemotherapy for First-Line Treatment in Elderly Patients with De Novo Philadelphia Chromosome/BCR-ABL1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2014, 124: 798.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:王叶青)