

同济96方案序贯治疗Ph染色体阴性成人急性淋巴细胞白血病疗效分析

丁懿 李萍 张文君 吴昊 陈毓华 修冰
陆惠娜 李冰 傅建非 薄兰君 梁爱斌

【摘要】 目的 探讨Ph染色体阴性成人急性淋巴细胞白血病(Ph⁻ aALL)的系统序贯治疗方案(同济96方案)的疗效。方法 回顾性分析2004年1月至2012年12月收治的95例初治Ph⁻ aALL患者的临床资料,并随访生存期。结果 95例Ph⁻ aALL患者总的完全缓解(CR)率为92.6%,7年总体生存(OS)率为(39.3±5.9)%,7年无事件生存(EFS)率为(31.5±5.3)%,中位生存期28个月;多因素COX比例风险回归模型分析,预后差核型组患者的死亡风险是预后良好组的3.380倍(95% CI 1.530~7.463, $P=0.003$),≥2个疗程获得CR者是单疗程获得CR者的3.005倍(95% CI 1.522~5.933, $P=0.002$);Kaplan-Meier法及Log-rank检验分析,<60岁患者的7年OS率和EFS率明显高于≥60岁患者;单疗程获得CR者的7年OS率和EFS率明显高于≥2个疗程获得CR者;正常核型组和超二倍体核型组患者的2年OS率和EFS率明显高于复杂核型组、t(4;11)组和其他核型组。结论 年龄(60岁为界点)、获得CR的疗程数和细胞遗传学成为影响Ph⁻ aALL患者生存的相关因素。同济96方案系统序贯治疗Ph⁻ aALL,CR率达到发达国家水平,远期疗效令人满意,可以实现部分Ph⁻ aALL患者的长期生存,减少其复发,改善预后。

【关键词】 肿瘤治疗方案; 费城染色体; 白血病,淋巴细胞,急性; 长期生存

Treatment of Ph⁻ adult acute lymphoblastic leukemia patients with Tongji-96 regimen Ding Yi, Li Ping, Zhang Wenjun, Wu Hao, Chen Yuhua, Xiu Bing, Lu Huina, Li Bing, Fu Jianfei, Bo Lanjun, Liang Aibin. Department of Hematology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China
Corresponding author: Liang Aibin, Email: lab7182@tongji.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and side effects of the consecutive chemotherapeutic protocol, Tongji-96, for adult patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia (Ph⁻ aALL). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 95 cases of Ph⁻ aALL patients treated between January 2004 and December 2012 with Tongji-96 regimen in Tongji hospital, Shanghai. **Results** Among these 95 patients, the overall complete remission (CR) rate was 92.6%, 7-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were (39.3±5.9)% and (31.5±5.3)%, respectively, with the median survival of 28 months. Based on multivariable COX proportional hazards regression model analysis, patients with the poor karyotype and failed to achieve CR after first course induction therapy had a higher risk of mortality compared to those who had good or normal cytogenetics and achieved CR after 1 course of induction treatment [the risk ratios (RR) were 3.380 (95% CI 1.530~7.463, $P=0.003$) and 3.005 (95% CI 1.522~5.933, $P=0.002$), respectively]. By means of Kaplan-Meier analysis and Log-rank test, patients aged less than 60 years and successively achieved CR after first induction therapy had more favorable 7-year OS and EFS rates. Patients with normal karyotype and hyperdiploidy had significantly higher 2-year OS and EFS rates compared with those with complex karyotype, t(4;11) translocation and other karyotypes. **Conclusion** Age (60 years as the cut-off), treatment courses for achieving CR and cytogenetics were predictive factors for the prognosis of Ph⁻ aALL from this retrospective study. As a comprehensive and sequential therapy protocol, Tongji-96 regimen was proved to obtain long-term survival, reduce risks for relapse and improve outcomes for part Ph⁻ aALL

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.002

基金项目:上海市科委重点项目子课题(14411950703);国家自然科学基金(81270615)

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院血液科

通信作者:梁爱斌, Email: lab7182@tongji.edu.cn

patients.

【Key words】 Antineoplastic protocols; Philadelphia chromosome; Leukemia, lymphoblastic, acute; Long-term survival

成人急性淋巴细胞白血病(aALL)的完全缓解(CR)率为80%~90%,而5年无病生存(EFS)率仅30%~40%^[1-2]。既往研究已揭示细胞遗传学是影响aALL患者预后的独立危险因素^[3]。由于Ph⁺和Ph⁻aALL患者在总体生存(OS)率和EFS率上存在明显差异,导致其在治疗上存在较大差异^[4]。2012年NCCN提出关于aALL的治疗指南,根据是否存在Ph染色体,制定了Ph⁺和Ph⁻aALL的治疗方案。对于Ph⁻aALL,目前仍以多药联合化疗为主,有关Ph⁻aALL的系统序贯治疗的研究,目前国内报道甚少。我们对2004年1月至2012年12月收治的95例初治Ph⁻aALL患者采用同济96方案进行系统序贯治疗,疗效总结如下。

病例和方法

1. 一般资料:2004年1月至2012年12月在本院住院的194例aALL患者,失访10例,Ph⁺患者49例(25.3%),Ph⁻患者135例。Ph⁻aALL患者中23例(17.0%)行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),17例(12.6%)失访,95例患者采用同济96方案进行系统序贯治疗并有完整的随访资料。男41例,女54例;中位年龄37(18~68)岁;B-ALL 85例,T-ALL 10例;初发时WBC<30×10⁹/L者48例,WBC≥30×10⁹/L者47例;复杂核型22例,正常核型30例,超二倍体15例,t(4;11)15例,其他核型13例;随访截至2012年12月31日,中位随访时间为28(1~87)个月。

2. 治疗方案:总体上包括诱导治疗、巩固强化治疗和维持治疗三部分,庇护所的防治贯穿治疗始终,总疗程:男性3.5年,女性3年。初次诱导方案采用PVLD±C方案,该方案的治疗时间为28~35 d;再次诱导时仍采用PVLD±C方案,治疗时间为21~28 d;早期强化治疗包括CAT+ Hyper CVAD (A+B)方案;上述早期治疗应尽量在6个月内完成。在巩固治疗中,PVLD、依托泊苷(Vp16)+阿糖胞苷(Ara-C)、Hyper CVAD (A)和COAT方案交替使用,第1治疗年每3个月1次,第2、3治疗年每6个月1次,循环使用;在维持治疗中,甲氨蝶呤(MTX)联合6-巯基(鸟)嘌呤(6-MP/TG)3周,后泼尼松联合长春碱1周,4周为1个循环。巩固治疗和维持治疗相互

交替使用,维持2.5~3年。具体方案见表1。在庇护所的治疗中,防治方案主要包括三联鞘内注射和大剂量MTX(HD-MTX)静脉滴注。在整个治疗过程中,鞘内注射次数为8~10次,首次腰椎穿刺尽量在外周血无幼稚细胞情况下进行;HD-MTX的通常使用剂量3~5 g/m²,每次输注维持24 h,在MTX使

表1 同济96方案的具体方案

方案及药物	剂量和用法
诱导治疗	
PVLD±C方案(28~35 d)	
长春新碱	1.5 mg/m ² ,静滴,第1、8、15、22天
柔红霉素	45 mg/m ² ,静滴,第1~3天
左旋门冬酰胺酶 ^a	6 000 IU/m ² ,肌注,第19、21、23、25、27、29天
甲泼尼龙	1 mg/kg,口服,第1~28天 ^b
环磷酰胺(高危)	600 mg/m ² ,静滴,第1天
PVLD±C方案(21~28 d)	
早期强化治疗	
CAT方案	
环磷酰胺	600 mg/m ² ,静滴,第1天
阿糖胞苷	500 mg/m ² (标危)/1 000 mg/m ² (高危)静滴,第1~3天
6-巯基(基)嘌呤	75 mg/m ² ,口服,第1~7天
Hyper-CVAD(A方案)	
环磷酰胺	600 mg/m ² ,静滴,第1~3天
长春新碱	1.5 mg/m ² ,静滴,第4、11天
柔红霉素	60 mg/m ² ,静滴,第4天
地塞米松	6 mg/m ² ,静滴,第1~4天,第11~14天
Hyper-CVAD(B方案)	
甲氨蝶呤	2 g/m ² ,静滴,第1天
阿糖胞苷	2 g/m ² ,静滴,第2~4天
巩固治疗	
PVLD方案	
Vp16+Ara-C方案	
依托泊苷	300 mg/m ² ,静滴,第1、4、7天
阿糖胞苷	500 mg/m ² ,静滴,第1、4、7天
Hyper-CVAD(A方案)	
COAT方案	
环磷酰胺	600 mg/m ² ,静滴,第1天
长春新碱	1.5 mg/m ² ,静滴,第1天
阿糖胞苷	100 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ,静滴,第1~5天,每12 h 1次
地塞米松	6 mg/m ² ,静滴,第1~7天
维持治疗	
6-巯基(鸟)嘌呤	75 mg/m ² ,口服,第1~21天
甲氨蝶呤	15 mg/m ² ,肌注,第1、8、15天
长春新碱	1.5 mg/m ² ,静滴,第22天
地塞米松	6 mg/m ² ,口服,第22~28天

注:a:或用培门冬酰胺酶,2 500 IU/m²,肌注第13、31天;b:第29天起1周内减停;静滴:静脉滴注;肌注:肌内注射

用结束12 h后用四氢叶酸钙进行解救,同时在MTX使用后的44和68 h监测MTX的血药浓度。当MTX浓度持续超标且解救无效时,及时进行血浆置换治疗。HD-MTX通常在第2治疗年使用,即穿插于巩固治疗中使用。对于白血病细胞中枢神经系统(CNS)浸润,我们通常采取的治疗措施为鞘内注射联合大剂量化放疗,注意放疗中脑白质病变的发生;先期鞘内注射为隔日1次,共8次,脑脊液恢复正常后,1周2次,共2周;之后,每疗程2次,共26~28次;对于白血病细胞睾丸浸润,我们采取手术、鞘内注射联合大剂量化放疗。

3. 疗效及不良反应判定:患者治疗疗效根据张之南主编《血液病诊断及疗效标准》进行评判;不良反应采用WHO制订的急性及亚急性毒性反应分级标准进行判定。

4. 统计学处理:采用SPSS13.0统计软件包进行统计分析。单变量分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验筛选出影响预后的相关因素;采用COX比例风险回归模型分析Ph⁻aALL有关的风险因素与患者预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、疗效

95例Ph⁻aALL患者的总体CR率为92.6%,1个疗程CR 56例,≥2个疗程CR 32例,未获CR 7例。7例在诱导期死亡,其中未缓解3例,死于肺部侵袭性真菌感染3例,死于急性胰腺炎1例;95例患者的3、5和7年OS率分别为(46.3±5.1)%、(42.5±5.4)%和(39.3±5.9)%;EFS率分别为(38.9±5.0)%、(31.5±5.3)%和(31.5±5.3)%,中位生存期28个月。

二、预后影响因素分析

根据既往研究,我们将患者的性别、年龄(40岁和60岁分别作为界点)、免疫表型、初诊时WBC、细胞遗传学预后分组(预后好与预后差)和获得CR的疗程数作为相关风险因素,进行多因素COX比例风险回归模型分析,细胞遗传学预后分组和获得CR疗程数成为影响预后的相关因素。其中,预后差核型患者的死亡风险是预后好患者的3.380倍(95%CI 1.530~7.463, $P=0.003$),≥2个疗程CR患者的死亡风险是单疗程获得CR患者的3.005倍(95%CI 1.522~5.933, $P=0.002$)(表2),其余风险因素无统计学意义。

关于aALL预后风险因素的分析,我们根据性

别、细胞免疫分型和初诊时WBC进行分组,各组间的OS和EFS率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。根据年龄分组,以40岁为界点时,组间的7年OS率差异无统计学意义($P=0.112$),而7年EFS率差异有统计学意义($P=0.023$);当以60岁为界点分组,<60岁患者的7年OS率和EFS率明显高于≥60岁患者,差异有统计学意义(P 值分别为0.007和0.011);根据细胞遗传学及获得CR的疗程数分组,正常核型组和超二倍体核型组的2年OS率和EFS率明显高于复杂核型组、t(4;11)组和其他核型组(P 值均<0.001);单疗程获得CR组的7年OS率和EFS率明显高于≥2个疗程获得CR组(P 值均<0.001)(表3)。

表2 临床特征对Ph⁻成人急性淋巴细胞白血病患者生存预后影响的COX回归分析

临床特征	HR	95% CI	P值
性别(男/女)	0.934	0.510~1.709	0.824
年龄(<40岁/≥40岁)	0.863	0.388~1.917	0.717
年龄(<60岁/≥60岁)	1.840	0.759~4.459	0.177
免疫表型(B细胞/T细胞)	1.131	0.731~1.751	0.580
初诊WBC(<30×10 ⁹ /L/≥30×10 ⁹ /L)	0.291	0.375~1.341	0.709
细胞遗传学预后分组(预后差核型/预后好核型)	3.380	1.530~7.463	0.003
获CR疗程数(≥2个疗程/1个疗程)	3.005	1.522~5.933	0.002

注:预后差核型:复杂核型、t(4;11)和其他核型;预后好核型:正常核型和超二倍体;CR:完全缓解

三、不良反应

1. 血液学不良反应:为主要的不良反应,大多数患者出现不同程度的骨髓抑制,表现为粒细胞减少、贫血和血小板减少,以诱导阶段最为显著(表4),约97.8%的患者出现IV级血液学不良反应。诱导方案较巩固方案引起的骨髓抑制程度更深,持续时间更长。红细胞、血小板的输注及rhG-CSF的使用可以提供有效的支持治疗。

2. 非血液学不良反应:最常见的为粒细胞缺乏期出现发热、感染,细菌感染主要为呼吸道、消化道、口腔皮肤黏膜及肛周等部位感染(78例),予以超广谱抗生素等积极治疗后均能得到有效控制,部分患者(30例)继发真菌感染,25例予以伏立康唑、卡泊芬净及两性霉素B等抗真菌药物治疗后好转,5例因病情未有效控制而死亡。少数患者发生药物性肝炎,肝功能损伤表现为I~II级,多数发生于使用6-MP或MTX后,加强保肝治疗后均可恢复。其

他非血液学不良反应还包括 I ~ II 级消化道反应、神经系统反应等,予以停药或对症处理可恢复。在诱导治疗过程中,3 例患者发生左旋门冬酰胺酶引起的急性胰腺炎,其中 1 例死亡;左旋门冬酰胺酶或培门冬酰胺酶还可引起凝血功能障碍,如 APTT 或 PT 延长、低纤维蛋白原血症,予以输注血浆及纤维蛋白原后好转,未发生重要脏器出血,也未出现血

栓形成。使用大剂量 MTX 后 37 例患者出现口腔、消化道黏膜损伤。糖皮质激素为 ALL 治疗方案中不可或缺的药物,在本研究中,3 例患者出现股骨头坏死;17 例患者出现血糖增高,在停用糖皮质激素或给予胰岛素降血糖后 12 例恢复正常,5 例为不可逆;2 例患者出现精神障碍,分别为精神分裂症和抑郁症。

表3 临床特征对 Ph⁻ 成人急性淋巴细胞白血病患者总体生存(OS)率和无事件生存(EFS)率的影响

临床特征	例数	7年OS率 (%)	P值	7年EFS率 (%)	P值
年龄(岁)					
<60	78	43.3±6.7	0.007	34.8±6.0	0.011
≥60	17	22.1±10.5		17.6±9.2	
<40	58	42.0±7.6	0.112	37.6±7.1	0.023
≥40	37	36.5±8.5		21.6±7.6	
细胞遗传学 ^a					
正常核型	22	76.7±7.7	<0.001	70.0±8.4	<0.001
超二倍体	30	66.7±12.2		60.0±12.6	
复杂核型	15	13.6±7.3		9.1±6.1	
t(4;11)	15	6.7±6.4		6.7±6.4	
其他	13	43.1±14.7		30.8±12.8	
获完全缓解疗程数					
单疗程	56	54.1±8.3	<0.001	47.3±7.7	<0.001
≥2个疗程	32	20.0±6.3		10.0±4.7	
性别					
男	41	40.0±8.7	0.955	33.4±8.3	0.946
女	54	40.0±7.2		29.9±6.8	
免疫表型					
B细胞型	85	40.4±5.7	0.496	31.2±5.5	0.731
T细胞型	10	30.0±22.6		25.0±14.8	
初诊时 WBC					
<30×10 ⁹ /L	48	48.8±8.0	0.155	39.0±8.0	0.139
≥30×10 ⁹ /L	47	24.1±10.9		23.7±6.7	

注:^a按细胞遗传学分组所统计的数据为2年OS率及2年EFS率

表4 95例Ph⁻成人急性淋巴细胞白血病患者应用同96方案化疗不同阶段主要不良反应发生率(%)

不良反应	诱导治疗	早期强化治疗	巩固治疗
白细胞减少(WBC < 2×10 ⁹ /L)	97.8	54.7	93.7
血小板减少(PLT < 50×10 ⁹ /L)	96.8	48.4	94.7
贫血(HGB < 80 g/L)	97.9	56.8	88.4
感染	82.1	33.7	47.4
出血	24.2	5.3	8.4
肝功能损伤(I~II级)	9.5	17.9	4.2
消化道反应(I~II级)	94.7	91.6	89.5
神经系统反应	13.7	10.5	12.9

讨 论

初治 aALL 的 CR 率可达 80%~90%,而 5 年无病生存率仅有 30%~40%,究其原因主要为:①预后不良的细胞遗传学亚型在成人患者中比例较高;②成人患者对强烈化疗的耐受性较差;③其他因素:成人患者治疗依从性较差;化疗方案复杂,很多医疗机构的治疗不规范等。

Ph⁻aALL 患者的治疗主要以化疗和造血干细胞移植为主。其中,完整的化疗方案包括诱导治疗、巩固治疗和维持治疗三个阶段。诱导治疗是为了降低肿瘤负荷,巩固治疗可以进一步清除病灶,而维持治疗是为了预防白血病复发。此外,CNS 浸润的防治要贯穿治疗始终,这是由于血脑屏障的存在使常规化疗无法清除 CNS 中的白血病细胞。在各个治疗阶段,治疗药物都是固定的。在诱导治疗阶段,长春碱、糖皮质激素、蒽环类抗生素和左旋门冬酰胺酶是其主要药物;在巩固治疗阶段,除诱导治疗的药物外,还包括 Ara-C、Vp16、烷化剂等;维持治疗阶段的药物主要是长春碱、糖皮质激素、6-MP/TG 和 MTX。关于髓外白血病的防治,主要采取的方法是鞘内注射和大剂量 MTX。近年研究表明 39 岁以下的 aALL 患者使用儿童化疗方案治疗,疗效显著提高,5 年 EFS 率为 63%~74%,而使用成人方案的对照组为 34%~49%^[5]。这可能与儿童 ALL 治疗方案中高剂量的左旋门冬酰胺酶、长春新碱、激素以及针对 CNS 白血病预防治疗有关,这也提示了多药的系统序贯治疗在 Ph⁻aALL 治疗中的重要性。同96方案是在儿童 ALL 治疗方案的基础上提出的一个系统化的序贯治疗方案,该方案用药更加多元化,并注重庇护所的防治。在本研究中,该方案的总体 CR 率为 92.6%,这与 NCCN 指南中提及的既往国际上大规模临床研究结果无明显差异^[6-12],7 年 OS 率为 (39.3±5.9)%,7 年 EFS 率为 (31.5±5.3)%,中位生存期 28 个月,与国际上相关的研究结果相似。同96方案的不良反应主要表现为骨髓抑制、感染、

肝功能损害等,大多数患者通过停药或对症支持治疗后能恢复正常,在本研究中的治疗相关死亡率为5.26%(95例中5例),提示成人患者对该方案有较好的耐受性。

关于aALL预后风险因素的分析,我们根据性别、细胞免疫分型和初诊时WBC这些因素进行分组,组间的OS和EFS率差异无统计学意义。性别和细胞免疫表型与预后无明显相关性,这与既往文献报道相一致;初诊WBC既往被认为是高危因素^[13],近年有关aALL的研究显示,考虑了细胞遗传学因素后,WBC可能没有独立的预后意义^[4]。在本研究中,初诊WBC与预后也无明显的相关性,但有待进一步扩大随访病例数予以证实;根据年龄分组,以40岁为界点时,组间的7年OS率差异无统计学意义,而7年EFS率差异存在统计学意义;当以60岁为界点分组,组间的OS和EFS率差异均存在统计学意义, ≥ 60 岁患者7年OS率和EFS率分别为 $(22.1\pm 10.5)\%$ 和 $(17.6\pm 9.2)\%$,这提示老年患者在同济96方案的序贯治疗中预后不佳;根据细胞遗传学进行分组,正常核型组和超二倍体组患者的预后明显优于其他组,这与既往研究认为细胞遗传学是aALL的独立预后因素相一致;根据获得CR的疗程数进行分组,单疗程获得CR组的疗效明显优于 ≥ 2 个疗程获得CR组,这也与既往研究相一致。

综上所述,年龄(60岁为界点)、获得CR的疗程数和细胞遗传学成为影响Ph⁻aALL生存预后的相关因素,同济96方案作为系统序贯治疗方案可以实现部分Ph⁻aALL患者的长期生存,减少其复发,改善预后。

参考文献

- [1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2006, 354(2): 166-178.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study [J]. Blood, 2008, 111(5): 2563-2572.
- [5] 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.
- [6] Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811 [J]. Blood, 1995, 85(8): 2025-2037.
- [7] 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.
- [8] Linker C, Damon L, Ries C, et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(10): 2464-2471.
- [9] 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-intensified regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. Cancer, 2004, 101(12): 2788-2801.
- [10] Storrington JM, Minden MD, Kao S, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen [J]. Br J Haematol, 2009, 146(1): 76-85.
- [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.
- [12] Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(31): 5189-5194.
- [13] Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. Blood, 1988, 71(1): 123-131.

(收稿日期:2014-11-25)

(本文编辑:王叶青)