

培门冬酶一线治疗儿童淋巴系统肿瘤的 临床研究

王宏胜 翟晓文 陆凤娟 李军 苗慧 钱晓文 朱晓华 吴玥

复旦大学附属儿科医院血液科, 上海 201102

[摘要] **背景与目的:** 门冬酰胺酶是目前治疗儿童淋巴系统肿瘤的重要组成药物, 但左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)的不良反应较多, 培门冬酶(pegasparaginase, PEG-Asp)是近年国内新上市的门冬酰胺酶制剂。本研究观察PEG-Asp在儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和(或)淋巴母细胞性淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)中作为一线应用药物的疗效, 并对其安全性进行评价。**方法:** 2008年4月—2013年3月复旦大学附属儿科医院血液科住院使用门冬酰胺酶治疗的ALL和LBL患儿共211例, 其中PEG-Asp一线治疗患儿42例, 非PEG-Asp一线治疗组169例(包括L-Asp一线治疗组116例, 诱导期使用L-Asp、巩固期使用PEG-Asp组53例)。分析CCLG 2008及NHL-BFM 90方案使用期间PEG-Asp一线治疗组和非PEG-Asp一线治疗组儿童ALL和(或)LBL的临床疗效、不良反应发生率的差异。**结果:** 42例PEG-Asp一线治疗患儿中ALL 35例, 治疗1个疗程诱导缓解后完全缓解率为97.1%, 其中高危ALL为83.3%; LBL 7例, 无I、II期患儿, III、IV期患儿经1个疗程完全治疗缓解率为57.1%。与诱导期使用L-Asp治疗组患儿比较, 1个疗程完全缓解率差异无统计学意义($P>0.05$)。复发患儿34例, PEG-Asp一线治疗组5例; 以L-Asp作为一线治疗组16例; 诱导期使用L-Asp, 巩固及强化期使用PEG-Asp组13例。死亡31例, 3组分别为3例、18例、10例。死于复发22例, 疾病未缓解死亡4例, 因并发症死亡5例。PEG-Asp一线治疗组和非PEG-Asp一线治疗组之间复发率和死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。门冬酰胺酶相关不良反应127例, PEG-Asp一线治疗组发生不良反应事件20例, 发生率为47.6%, 非PEG-Asp一线治疗组发生不良反应107例, 发生率为63.3%, 主要不良反应为过敏反应、肝功能异常、凝血功能异常、消化道反应、高血糖和胰腺炎。除过敏反应发生率PEG-Asp一线治疗组低于非PEG-Asp组外($P=0.03$), 两组间其他不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** ALL和(或)LBL患儿中以PEG-Asp替代L-Asp作为一线治疗近期疗效满意, 过敏反应发生率低, 治疗时仍需监测与干预不良反应。

[关键词] 培门冬酶; 儿童; 白血病; 淋巴瘤; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.05.009

中图分类号: R725.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)05-0374-07

Pegasparaginase as first-line treatment of children with leukemia and lymphoma WANG Hong-sheng, ZHAI Xiao-wen, LU Feng-juan, LI Jun, MIAO Hui, QIAN Xiao-wen, ZHU Xiao-hua, WU Yue (Department of Hematology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

Correspondence to: ZHAI Xiao-wen E-mail: zhaixiaowendy@yahoo.com.cn

[Abstract] **Background and purpose:** L-asparaginase (L-Asp) is an important drug in the treatment of childhood lymphoid neoplasms at present, but a lot of adverse reactions of L-Asp were observed. Pegasparaginase (PEG-Asp) is available in China in recent years. This study aimed to explore efficacy and side-effect of PEG-Asp as first-line treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL). **Methods:** A total number of 211 ALL or LBL patients were treated with CCLG 2008 or BFM-90 protocol with PEG-Asp or L-Asp between Apr. 2008 and Mar. 2013; 42 patients, among whom, were 35 ALL patients and 7 LBL patients, were treated with PEG-Asp as first-line treatment; 169 patients were treated with L-Asp as first-line treatment (including 53 patients treated with L-Asp during induction protocol; with PEG-Asp during consolidate protocol). The clinical outcome and adverse reaction of PEG-Asp with L-Asp were observe and compared. **Results:** There were 35 ALL patients in PEG-Asp first-line treatment group and the complete remission rate after 1 course of PEG-Asp was 97.1%,

however, which was 83.3% of high risk ALL patients. The complete remission rate of 7 LBL patients of PEG-Asp first-line treatment group was 57.1%. There was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). Thirty-four patients relapsed including 5 patients of PEG-Asp first-line treatment group, 16 patients of L-Asp first-line treatment group and 13 patients treated with L-Asp during induction protocol and with PEG-Asp during consolidate protocol. Thirty-one patients died including 3, 18, 10 patients in 3 groups respectively. Twenty-two patients died of relapse, 4 died without remission, 5 died of complications. There was also no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). The incidence rates of adverse reactions were 47.6% and 63.3% respectively. Anaphylaxis, liver functions abnormalities, blood coagulation abnormalities, gastrointestinal reaction, hyperglycemia and pancreatitis were common in our patients. The incidence rate of anaphylaxis in PEG-Asp as first-line treatment group was lower than other groups ($P=0.03$). But there was no significant difference been observed in the incidence of other adverse reaction. **Conclusion:** The short-term efficacy of PEG-Asp as the first-line treatment in childhood leukemia and lymphoma was satisfactory and the incidence rate of anaphylaxis was lower. However, we will still pay much attention to adverse reaction monitoring of PEG-Asp.

[Key words] Pegasparaginase; Child; Leukemia; Lymphoma; Chemotherapy

儿童淋巴系统肿瘤包括急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和恶性淋巴瘤,是儿童期发病率最高的肿瘤之一。近30年来随着化疗等抗肿瘤治疗方案的逐步完善,此类肿瘤的生存率已从不到20%上升至70%~80%^[1]。目前儿童淋巴系统肿瘤的研究热点也已趋向改善治疗药物的有效性和安全性。左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)是目前治疗儿童ALL和淋巴母细胞性淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)的重要组成药物,但是变态反应率高,对肝功能、凝血功能、血糖的影响及诱发急性胰腺炎等显著的不良反应也使此类药物的使用受到制约。2009年聚乙二醇化的门冬酰胺酶即培门冬酶(pegasparaginase, PEG-Asp)在国内正式上市,本研究总结最近3年复旦大学附属儿科医院淋巴系统肿瘤患者中应用门冬酰胺酶治疗的情况,评价PEG-Asp一线不良反应事件发生率和近期疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

分析2008年4月—2013年3月在复旦大学附属儿科医院血液科住院使用门冬酰胺酶治疗的ALL和LBL患儿共211例,其中PEG-Asp一线治疗患儿42例,全部患儿经临床、病理或骨髓细胞形态学及免疫学、细胞遗传学和分子生物学检查确诊。诊断标准参照《血液病诊断与疗效标准(第三

版)》^[2]和WHO淋巴系统肿瘤病理诊断标准(2008版)进行诊断和分型^[3]。ALL患儿参照BFM临床分组方案^[4]临床分为标危(standard risk, SR)、中危(intermediate risk, IR)、高危(high risk, HR)3组,SR组74例,IR组62例,HR组33例;LBL患儿参照St.Jude儿童淋巴瘤分期标准^[5]进行分期,I、II期1例,III、IV期41例。

1.2 治疗方案

ALL患者按基于德国BFM协作组ALL治疗方案的CCLG-ALL 2008化疗方案^[6]进行治疗,LBL患者按NHL-BFM 90方案^[7]进行治疗。2种治疗方案的化疗药物组成、治疗周期及疗程基本相似,门冬酰胺酶具体用药方法见表1、2,非PEG-Asp一线治疗组包括诱导期使用L-Asp,巩固及强化期使用PEG-Asp组。3组患者临床特征见表3。

1.3 不良反应评价系统监测及干预

参照WHO化疗药物不良反应标准^[8]进行不良反应评价。用药期间予低脂饮食并密切观察变态反应等不良反应发生情况,每周常规随访肝肾功能、胆红素、血浆蛋白、凝血功能、空腹血糖、尿糖、血和尿淀粉酶、血脂肪酶1~2次。有腹痛、呕吐等疑似胰腺炎性反应症状时即加做腹部B超、CT等影像学检查。发生变态反应时及时加用肾上腺皮质激素及抗组胺药物,发现肝功能异常、黄疸时予保肝退黄治疗,凝血功能异常予补充冷沉淀、血浆等纠正

凝血功能, 有胰腺炎表现时即予禁食、垂体后叶素和营养支持治疗。发生其他不良反应时亦予以相应对症处理。

1.4 统计学处理

临床资料采用SPSS 13.0软件进行统计分析, 资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 ALL患儿门冬酰胺酶治疗方案

Tab. 1 Treatment protocols with asparaginase for ALL

Drug	Dose	Days of administration
Induction		
Prednisone	60 mg/m ²	1-7
Dexamethasone	6 mg/m ²	8-28, then taper over 3×3 days
Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicin	30 mg/m ²	8, 15, 22*, 29*
L-Asp (or PEG-Asp)	5 000(2 500) IU/m ²	8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 (9, 23)
Delayed intensification (DI/a)		
Dexamethasone	10 mg/m ²	1-7, 15-21
Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	1, 8, 15
Doxorubicin	25 mg/m ²	1, 8, 15
L-Asp (or PEG-Asp)	10 000 (2 500) IU/m ²	1, 4, 8, 11 (4)
Consolidation blocks (HR-1)		
Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5
Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	1, 6
Methotrexate	5 000 mg/m ²	1
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	2-4 (Q12 h× 5 doses)
Cytarabine	2 000 mg/m ²	5 (Q12 h× 2 doses)
L-Asp (or PEG-Asp)	25 000 (2 500)IU/m ²	6, 11 (6)
Consolidation blocks (HR-2)		
Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5
Vindesine	3 mg/m ² (max 5 mg)	1, 6
Methotrexate	5 000 mg/m ²	1
Ifosfamide	800 mg/m ²	2-4 (Q12 h× 5 doses)
L-Asp (or PEG-Asp)	25 000 (2 500)IU/m ²	6, 11 (6)
Daunorubicin	30 mg/m ²	5
Consolidation blocks (HR-3)		
Dexamethasone	20 mg/m ²	1-5
Cytarabine	2 000 mg/m ²	1-2 (Q12 h× 4 doses)
Etoposide	100 mg/m ²	3-5 (Q12 h× 5 doses)
L-Asp (or PEG-Asp)	25 000 (2 500)IU/m ²	6, 11 (6)

*: Only for IR and HR patients; ALL: Acute lymphoblastic leukemia; SR: Standard risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk.

表 2 LBL患儿门冬酰胺酶治疗方案

Tab. 2 Treatment protocols with asparaginase for LBL

Drug	Dose	Days of administration
Induction protocol I (phase 1)		
Prednisone	60 mg/m ²	1-28, then taper over 3×3 days
Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicin	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
L-Asp (or PEG-Asp)	10 000 (2 500)IU/m ²	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 9 (23)
Reinduction protocol II (phase 1)		
Dexamethasone	10 mg/m ²	1-21, then taper over 3×3 days
Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorubicin	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
L-Asp (or PEG-Asp)	10 000 (2 500)IU/m ²	8, 11, 15, 28 (4)

LBL: Lymphoblastic lymphoma.

表3 三组患儿临床特征

Tab. 3 The clinical characteristics of three groups					
Characteristics	Group a (n=42)	Group b (n=116)	Group c (n=53)	χ^2 value	P value
Gender					
Male	32	66	32	4.899	0.086
Female	10	50	21		
Age/year					
Range	0.9-17.9	0.7-15.8	0.8-13.4		
Median	6.7	6.2	10.9		
ALL					
SR	13	46	13	8.908	0.063
IR	16	27	19		
HR	6	15	14		
NHL stage					
I/II	0	0	1	5.122	0.077
III/IV	7	28	6		

Group a: First-line treatment with PEG-Asp; Group b: First-line treatment with L-Asp; Group c: Treat with PEG-Asp in induction course and treat with L-Asp in consolidation course; ALL: Acute lymphoblastic leukemia; SR: Standard risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; LBL: Lymphoblastic lymphoma.

2 结果

2.1 临床疗效

在42例PEG-Asp一线治疗患儿中, LBL 7例, ALL 35例, 治疗1个疗程诱导缓解后完全缓解率为90.4%。SR和IR组均为100%, HR组为75.0%, 其中无I、II期LBL患儿, III、IV期为57.1%。与两组诱导期使用L-Asp治疗组患儿比较, 用药1个疗程完全缓解率差异无统计学意义($P>0.05$)。复发患儿34例, PEG-Asp一线治疗组5例; 以L-Asp作为一线治疗组16例; 诱导期使用L-Asp, 巩固及强化期使用PEG-Asp组13例。死亡31例, 3组分别为3例、18例、10例。死于复发22例, 疾病未缓解死亡4例, 因并发症死亡5例。PEG-Asp一线治疗组和非PEG-Asp一线治疗组之间复发率和死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。PEG-Asp一线治疗组ALL患儿复发、死亡率较低, 但考虑此组6例患者起病时间均在2012年1月后, 平均随访时间短于其他组患儿, 疗效有待进一步观察。各组临床疗效见表4。

2.2 门冬酰胺酶治疗相关不良反应

本研究观察期间共发现门冬酰胺酶相关不良反应127例(60.2%), PEG-Asp一线治疗组发生不良反应事件20例, 发生率为47.6%, 非PEG-Asp一线治疗组发生不良反应为107例, 发生率为63.3%, 两组相比差异无统计学意义

($P=0.443$)。

PEG-Asp一线治疗组2例(4.8%)发生过敏反应, 且均为荨麻疹; 非PEG-Asp一线治疗组有31例发生过敏反应(18.3%), 其中荨麻疹25例, 血管神经性水肿5例, 喉头水肿1例, 两组相比差异有统计学意义($P=0.03$)。

消化道反应以恶心、呕吐、腹痛为主, PEG-Asp一线治疗组10例(23.8%)发生不良反应, 非PEG-Asp组为46例(27.2%)。肝功能异常PEG-Asp一线治疗组和非PEG-Asp一线治疗组分别为5例(11.9%)和31例(18.3%), 主要为黄疸、肝酶升高、低蛋白血症。

5例(2.8%)出现血糖升高, PEG-Asp一线治疗组1例(2.4%), 非PEG-Asp一线治疗组4例(2.2%)。

PEG-Asp一线治疗组18例(42.8%)出现凝血功能异常, 非PEG-Asp一线治疗组则为81例(47.9%), 主要为纤维蛋白降低、白陶土部分活化凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间延长。其中1例使用L-Asp后发生消化道出血、失血性休克, 经积极抗休克输血、补充凝血因子、血小板等治疗后恢复, 其余临床出现出血表现者多以皮肤出血为主, 少数出现鼻衄。

6例(2.8%)发生胰腺炎, 其中PEG-Asp一线治疗组2例(4.8%), 非PEG-Asp一线治疗组4例(2.4%), 经禁食、垂体后叶素及营养支持治疗后

均痊愈。

按WHO标准, 对III~IV级严重不良反应发生率进行统计, 其中PEG-Asp一线治疗组4例(9.8%), 非PEG-Asp一线治疗组19例(11.0%)。

所有患儿未出现门冬酰胺酶治疗相关死亡事件。除过敏反应发生率两组间差异有统计学意义外, 两组其余不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 门冬酰胺酶治疗后各组患者的临床疗效

Tab. 4 Clinical outcome of each group after treat with asparaginase

Item	Group	CR after 1 course	χ^2 value	P value	Relapse	χ^2 value	P value	[n(%)]		
								Death	χ^2 value	P value
ALL										
SR	a	13(100)			1(7.7)	0.591	0.744	0(0)	0.974	0.615
	b	46(100)			4(4.3)			2(43.5)		
	c	13(100)			2(15.4)			1(7.7)		
IR	a	16(100)			2(12.5)	1.851	0.396	2(12.5)	0.035	0.982
	b	27(100)			2(7.4)			3(11.1)		
	c	19(100)			4(21.1)			2(10.5)		
HR	a	5(83.3)	2.244	0.326	1(16.6)	1.326	0.515	0(0)	3.804	0.149
	b	12(80.0)			6(40.0)			6(40.0)		
	c	11(78.5)			6(42.9)			6(42.9)		
LBL stage										
I, II	a	-			-			-		
	b	-			-			-		
	c	1(100)			0			0		
III, IV	a	4(57.1)	0.348	0.840	1(14.3)	0.023	0.098	1(14.3)	0.490	0.783
	b	15(53.6)			4(14.3)			7(25.0)		
	c	4(66.7)			1(16.7)			1(16.7)		
Total		186(88.2)			34(16.1)			31(14.7)		

Group a: First-line treatment with PEG-Asp; Group b: First-line treatment with L-Asp; Group c: Treat with PEG-Asp in induction course and treat with L-Asp in consolidation course; CR: Complete remission; ALL: Acute lymphoblastic leukemia; SR: Standard risk; IR: Intermediate risk; HR: High risk; LBL: Lymphoblastic lymphoma

3 讨 论

门冬酰胺酶是一种重要的抗白血病药物, 用于多种淋巴造血系统肿瘤的临床治疗。目前临床使用的天门冬酰胺酶主要有3种, 分别是来源于大肠杆菌(*E. Coli*)或欧文菌(*Erwinia carotovora*)的天然L-Asp和乙二醇化的PEG-Asp。这些酶抗肿瘤的作用都是通过消耗天冬酰胺而达到治疗目的, 此氨基酸是癌变淋巴母细胞的一种基础氨基酸, 可抑制蛋白质合成中细胞毒性的产生^[9]。

自1964年Mashburn等^[10]报道该药的抗肿瘤作用以来, 已应用于儿童ALL的治疗近30年。门冬酰胺酶已公认为儿童ALL和LBL标准

化疗方案的组成药物之一。但L-Asp的变态反应率高, 过敏反应发生率为13%~30%^[11]。PEG偶联的PEG-Asp在不改变药物抗肿瘤性能的同时减少了免疫原性, 而且乙二醇化增加了药物在血液中的稳定性和络合物的停留时间, 减少了蛋白水解和肾脏排泄, 剂量和使用频率也得以减少^[12]。2008年以来本院使用L-Asp发生变态反应的发生率为18.3%, 而PEG-Asp变态反应发生率为4.8%, 远低于L-Asp。本院的ALL和LBL化疗方案中PEG-Asp的单次剂量为L-Asp的10%~25%, 注射次数较少, 为L-Asp的25%~50%, 患者的依从性明显提高。减低的剂量可能有益于控制药物不良反应。在国内PEG-Asp的早期临床试验中PEG-Asp过敏反应发生率为4.4%, 与本组资料相仿^[13]。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2006年批准PEG-Asp作为儿童ALL的一线治疗药物^[14]。本院2010年在儿童ALL和LBL的治疗中引入PEG-Asp, 本研究观察2008年4月以来使用L-Asp和PEG-Asp的不良反应, 发现除过敏反应外, 1例使用L-Asp患者在诱导化疗期间出现治疗相关的消化道出血、失血性休克, 经积极救治后痊愈。一线使用PEG-Asp组未发现严重出血和门冬酰胺酶治疗相关死亡患者, 胰腺炎和高血糖的发生率与一线使用L-Asp组相仿。

L-Asp组过敏反应除1例发生于诱导缓解期以外, 其余均发生于巩固(再诱导)或延迟强化治疗期。考虑L-Asp治疗后期变态反应发生率高, 2011年1月起本院将PEG-Asp作为L-Asp过敏的替代治疗改为在诱导缓解期使用L-Asp, 诱导后疗程应用PEG-Asp。因PEG-Asp用药次数少, 住院时间得以缩短, 并且有更好的患者依从性, 2012年3月以来已将PEG-Asp作为ALL和LBL的一线治疗药物。

尽管PEG-Asp变态反应发生率明显少于L-Asp, 但仍观察到胰腺炎、高血糖、黄疸、肝功能损害和凝血异常等化疗不良反应, 故使用门冬酰胺酶期间除临床观察外我们常规每周随访肝肾功能、淀粉酶、脂肪酶、空腹血糖等生化指标1~2次, 同时监测凝血功能、尿糖、尿淀粉酶, 出现胰腺炎性反应症状时加做腹部B超、CT等影像学检查。发现异常时采取必要干预手段并及时复查, 以减少严重不良反应发生率及治疗相关死亡的发生。

目前国外PEG-Asp作为一线治疗应用于儿童淋巴系统肿瘤的临床对照研究并未发现PEG-Asp的应用使疗效降低^[15-16], 国内相关资料较少, 但本院的资料显示, 35例使用PEG-Asp的ALL患儿诱导缓解率达97.1%, 7例LBL患儿治疗1个疗程的缓解率达57.1%。此数据与本院自2008年以来应用CCLG-ALL 2008和NHL-BFM 90方案中使用L-Asp的患儿疗效相当, 提示PEG-Asp在较少不良反应的同时近期疗效并未降低。

本院的资料显示, PEG-Asp用于儿童ALL和LBL的一线治疗药物或常规应用于诱导缓解期以后疗程, 过敏反应发生率低于L-Asp, 严重不良反应较低, 治疗期间密切监测不良反应指标可增加用药安全性。

[参 考 文 献]

- [1] PUI C H, EVANS W E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J] . N Engl J Med, 2006, 354(2): 166-178.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M] . 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 116-121, 217-228.
- [3] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. World Health Organization Classification of Tumours [M] , 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 2008: 270-299.
- [4] MORICKE A, ZIMMERMANN M, REITER A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 [J] . Leukemia, 2010, 24(2): 265-284.
- [5] MICHEAL P. Link and Howard Weinstein. Malignant non-Hodgkin lymphoma [M] // PHILIP A P, DAVID G P. Principle and practice of pediatric Oncology, 5th ed. Philadelphia. New York: LWW.com, 2006: 722-747.
- [6] GAO C, ZHAO X X, LI W J, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1,004 patients [J] . Am J Hematol, 2012, 87(11): 1022-1027.
- [7] REITER A, SCHRAPPE M, LUDWIG W D, 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.
- [8] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [EB/OL] . <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>.
- [9] ASSELIN B L, RYAN D, FRANTZ C N, et al. *In vitro* and *in vivo* killing of acute lymphoblastic leukemia cells by L-asparaginase [J] . Cancer Res, 1989, 49(15): 4363-4368.
- [10] MASHBURN L T, WRISTON J C. Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from Escherichia Coli [J] . Arch Biochem Biophys, 1964, 105: 450-452.
- [11] NARTA U K, KANWAR S S, AZMI W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia [J] . Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 61(3): 208-221.
- [12] VERONESE F M, MERO A. The impact of PEGylation on biological therapies [J] . Biol Drugs, 2008, 22(5): 315-329.
- [13] 培门冬酶 II 期临床试验协作组. 培门冬酶与左旋门冬

- 酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的随机对照研究 [J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(1): 29-33.
- [14] DINNDORF P A, GOOTENBERG J, COHEN M H, et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Oncologist, 2007, 12(8): 991-998.
- [15] AVRAMIS V I, SENCER S, PERICLOU A P, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study [J]. Blood, 2002, 99(6): 1986-1994.
- [16] SILVERMAN L B, GELBER R D, DALTON V K, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01 [J]. Blood, 2001, 97(5): 1211-1218.
- (收稿日期: 2013-09-26 修回日期: 2014-03-15)

力扑素有奖征文通知

为了促进力扑素在临床应用方面的经验交流,《中国癌症杂志》杂志社与绿叶制药集团联合举办第六届力扑素有奖征文活动,现将征文活动事项通知如下:

征文内容:

- (1)力扑素用于各种肿瘤的临床病例讨论,具有临床指导价值的个例报道。
- (2)力扑素临床前试验、药代动力学研究及其他基础研究等。
- (3)力扑素新的化疗方案、新的给药方式、与普通紫杉醇注射液或多西他赛的比较研究等。

征文要求:

- (1)写作规范参照《中国癌症杂志》稿约要求;
- (2)投稿论文提供电子文档;
- (3)请注明作者姓名、单位、地址、职称、邮编和联系电话。

征文截止日期: 2014年9月30日(以E-mail发出日期为准)

征文联系E-mail: scb@luye.cn(请注明“征文”字样)

评选办法:

- (1)由《中国癌症杂志》杂志社组织专家成立评审委员会,以公正、公平的方式评选获奖论文。
- (2)奖项设置:一等奖1名,赞助参加欧美会议一次;二等奖2名,赞助参加亚太会议一次,三等奖5名,赞助参加国内会议一次;优秀奖10名,赠送《中国癌症杂志》2015年全年杂志一套。
- (3)全部论文将以《中国癌症杂志》杂志社名义颁发证书,并编入《论文汇编》。获奖论文经筛选后优先在《中国癌症杂志》上发表。

《中国癌症杂志》杂志社
绿叶制药集团