

儿童急性淋巴细胞白血病初诊特征及其与诱导缓解治疗疗效的关系

徐晓莲, 卢愿*

青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月20日

摘要

目的: 分析儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)初诊临床特征及其与诱导缓解化疗后完全缓解率之间的关系, 以期预测以及调整治疗方案提供依据。方法: 回顾性分析2015年1月~2020年4月在青岛大学附属医院儿童医学中心确诊的179例ALL患儿的初诊临床资料, 并进一步分析其与诱导缓解治疗疗效的关系。结果: 179例患儿中, 低危组患儿107例, 中危组66例, 高危组6例, 男女比例为1.21:1, 平均年龄为4.94岁, 中位年龄4.00岁。三组患儿初诊时WBC计数具有显著统计学差异($P < 0.001$), Hb、PLT计数无统计学差异($P > 0.05$); 患儿在LDH水平具有统计学差异($P < 0.05$), 在血清SF水平无显著差异($P > 0.05$)。白血病相关融合基因检出率为31.46%。179患儿全部完成诱导缓解化疗, d19天MRD缓解率为73.18%, d46天MRD缓解率为83.24%。患儿初诊时的年龄、WBC计数、LDH水平与d46天MRD缓解率具有相关性。结论: 初诊ALL患儿的初诊临床特征与不同研究中心存在异同, 年龄、WBC计数及LDH水平与诱导缓解化疗后MRD缓解率之间具有相关性。

关键词

急性淋巴细胞白血病, 诱导缓解治疗, 初诊特征

Initial Clinical Characteristics of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Their Relationship with the Efficacy of Induced Remission Therapy

Xiaolian Xu, Yuan Lu*

Pediatrics Department of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: luyuan6769@aliyun.com

Abstract

Objective: To Analyze the relationship between the clinical characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) at initial diagnosis and the rate of complete response after induced remission chemotherapy, so as to provide a basis for prognosis prediction and treatment adjustment. **Methods:** The clinical data of 179 children with ALL diagnosed in Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2015 to April 2020 were retrospectively analyzed, and their relationship with the curative effect of induced remission therapy was further analyzed. **Results:** Among the 179 cases, 107 were in the medium-low risk group, 66 were in the medium-risk group, and 6 were in the high-risk group. The male to female ratio was 1.21:1, the average age was 4.94 years, and the median age was 4.00 years. There were significant differences in WBC count ($P < 0.001$), but no significant differences in Hb and PLT count ($P > 0.05$). There was statistical difference in LDH level ($P < 0.05$), but no significant difference in serum SF level ($P > 0.05$). The detection rate of leukemia-related fusion gene was 31.46%. All 179 children completed the induction of remission chemotherapy, and the MRD remission rate was 73.18% at d19 day and 83.24% at d46 day. Age at first diagnosis, WBC count and LDH level were correlated with the remission rate of MRD at d46 day. **Conclusion:** There are similarities and differences in the clinical features and characteristics of newly diagnosed ALL children with different study centers. Age, WBC count and LDH level are correlated with MRD response rate after induction of remission chemotherapy.

Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Induced Remission Therapy, Initial Clinical Characteristics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是最常见的儿童血液系统疾病, 约占儿童急性白血病 70%~85%。近年来, 随着诊断、分型水平等的提高及化疗方案的不断改进优化, 其治疗取得了明显进步, 目前儿童 ALL 的总体疗效接近 90% [1]。诱导缓解治疗是 ALL 化疗方案的重要组成部分, 采取短期强效化疗, 以期清除 99%以上的肿瘤细胞负荷, 尽快恢复机体正常造血功能。研究表明诱导缓解疗效与患儿的远期预后呈显著相关性[2]。本研究选取 2015 年~2020 年间在本院进行规范化疗的 ALL 患儿, 对其初诊特征及其与诱导缓解疗效的关系进行分析, 以期为 ALL 的规范化治疗提供进一步的依据。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

收集 2015 年 1 月~2020 年 4 月在青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科确诊为 ALL 符合 CCCG-ALL-2015 方案入组标准并按危险度分组进行规范化疗的患儿共 179 例。

2.2. ALL 入组及分组标准

病人必须符合以下所有标准: ① 急性淋巴细胞白血病 ② 年龄在 1 月~18 岁。

入组前均需完善以下检查: ① 全血象、外周血肿瘤细胞计数 ② 正侧位胸片、选择性其他影像学检查 ③ 肝、肾功能、血清铁蛋白(SF)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、电解质、出凝血全套、CMV-DNA 和 EBV-DNA 等 ④ 骨髓涂片: 细胞学和细胞组织化学 ⑤ 免疫分型 ⑥ MRD 筛选 ⑦ 细胞遗传学 ⑧ 融合基因监测。

分组标准请参照 CCG-ALL-2015 方案危险度分组标准。

2.3. 诱导缓解化疗方案

① 低危组诱导化疗方案

地塞米松(Dex, d1~d4, 6 mg/m²)、泼尼松(Pre, 45 mg/m², d5~d28, d29~d33 减量)、长春新碱(VCR, 1.5 mg/m², d5, d12, d19, d26)、柔红霉素(DNR, 25 mg/m², d5, d12)、培门冬(PEG, 2000 U/m², d6), IT: d5、d19。CAM: 环磷酰胺(CTX, 1000 mg/m², d29)、阿糖胞苷(Ara-C, 50 mg/m², d29~d35, q12h)、6-巯基嘌呤(6-MP, 60 mg/m², d29~d36), IT: d29。

② 中/高危组诱导化疗方案

地塞米松(Dex, d1~d4, 6 mg/m²)、泼尼松(Pre, 45 mg/m², d5~d28, d29~d33 减量)、长春新碱(VCR, 1.5 mg/m², d5, d12, d19, d26)、柔红霉素(DNR, 25 mg/m², d5, d12)、培门冬(PEG, 2000 U/m², d6, d26), 中危 IT: d5、d12、d19, T-ALL 及高危 IT: d5、d8、d12、d15、d19。CAM: 环磷酰胺(CTX, 1000 mg/m², d29)、阿糖胞苷(Ara-C, 50 mg/m², d29~d35, q12h)、6-巯基嘌呤(6-MP, 60 mg/m², d29~d36), IT: d29。对于 T-ALL 及 d19MRD ≥ 1% 的 ALL 再行 CAM 加疗: 环磷酰胺(CTX, 1000 mg/m², d50)、阿糖胞苷(Ara-C, 50 mg/m², d50~d56, q12h)、6-巯基嘌呤(6-MP, 60 mg/m², d50~d56)、长春新碱(VCR, 1.5 mg/m², d50, d57)、培门冬(PEG, 2000 U/m², d50), IT: d50。

2.4. 疗效评估

① 骨髓细胞形态学评估: M1 (原淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞 < 5%)、M2 (原淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞为 5%~25%)、M3 (原淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞 > 25%)。

② 治疗过程中行 d19、d46 微小残留病(minimal residual disease, MRD): MRD < 0.01% 为阴性, MRD > 1% 与骨髓形态学 M2 或 M3 相当。

③ 治疗反应评估: 患儿在诱导治疗早期、结束及巩固治疗前进行危险度评估治疗反应, 低危组 d19MRD ≥ 1% 调整为中危组, d19MRD > 0.1% 且 < 1% 的患儿若 d46MRD ≥ 0.01% 调整至中危组; 中危组 d46 > 1% 调整至高危组。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析, 计量资料以均数或中位数表示, 以秩和检验比较组别之间的差异; 计数资料以例数和百分比表示, 以 X² 检验比较组别之间的差异。P < 0.05 为差异具有统计学意义, P < 0.01 为差异具有显著统计学意义。

3. 结果

3.1. 病例一般资料

2015 年 1 月~2020 年 4 月我院共确诊 ALL 患儿 179 例, 初诊时低危组 123 例, 中危组 55 例, 高危组 1 例, 诱导缓解治疗结束后危险度评估后低危组 107 例, 中危组 66 例, 高危组 6 例, 其中低危组男

58例(54.21%),女49例(45.79%),男女比例为1.18:1;中危组男34例(51.52%),女32例(48.49%),男女比例为1.06:1;高危组男4例(66.67%),女2例(33.33%),男女比例为2:1。179例患儿平均年龄为4.94岁,中位年龄4.00岁。其中低危组患儿平均年龄4.09岁,中位年龄3.00岁;中危组平均年龄6.19岁,中位年龄6.00岁;高危组平均年龄5.75岁,中位年龄4.00岁。

3.2. 初诊特征

- 血常规179例患儿在初诊时均进行了血常规检测,低危组患儿初诊时平均WBC计数为 $9.89 \times 10^9/L$,中位WBC计数为 $6.47 \times 10^9/L$;平均Hb计数为82.15 g/L,中位Hb计数76 g/L;平均PLT计数为 $84.07 \times 10^9/L$,中位PLT计数为 $59.00 \times 10^9/L$ 。中危组患儿平均WBC计数为 $46.18 \times 10^9/L$,中位WBC计数为 $16.24 \times 10^9/L$;平均Hb计数为82.02 g/L,中位Hb计数81.50 g/L;平均PLT计数为 $87.67 \times 10^9/L$,中位PLT计数为 $68.50 \times 10^9/L$ 。高危组患儿平均WBC计数为 $99.83 \times 10^9/L$,中位WBC计数为 $45.37 \times 10^9/L$;平均Hb计数为78.50 g/L,中位Hb计数84.50 g/L;平均PLT计数为 $69.92 \times 10^9/L$,中位PLT计数为 $54.50 \times 10^9/L$ 。三组患儿初诊时WBC计数具有显著统计学差异($P < 0.001$),Hb及PLT计数无统计学差异($P > 0.05$)。
- LDH可进行资料统计的共179例,三组患儿初诊时LDH的分布特点见表1,三组LDH计数具有统计学差异($P < 0.05$)。
- SF在179例确诊患儿中,有5例患儿SF资料未完善,共174例患儿资料纳入分析,两组患儿SF分布特征见表1。
- 白血病相关融合基因共178例患儿进行了分子生物学的筛查,其中共检出56例(检出率31.46%),结果见表1。

Table 1. Clinical characteristics at initial diagnosis and comparison of 179 ALL children

表 1. 179 例 ALL 患儿初诊临床特征及对比

| 项目 | 低危组 | 中危组 | 高危组 | P 值 |
|-------------------------|-----|-----|-----|------------|
| WBC ($\times 10^9/L$) | | | | $P < 0.01$ |
| ≤10 | 74 | 31 | 1 | |
| 10~100 | 33 | 24 | 3 | |
| ≥100 | 0 | 11 | 2 | |
| Hb (g/L) | | | | 0.516 |
| ≤60 | 19 | 15 | 1 | |
| 60~90 | 62 | 29 | 4 | |
| ≥90 | 26 | 22 | 1 | |
| PLT ($\times 10^9/L$) | | | | 0.920 |
| ≤30 | 23 | 13 | 3 | |
| 30~100 | 54 | 34 | 2 | |
| ≥100 | 30 | 19 | 1 | |
| LDH (U/L) | | | | 0.004 |
| ≤500 | 79 | 33 | 1 | |
| 500~1000 | 16 | 15 | 1 | |
| ≥1000 | 12 | 18 | 4 | |

Continued

| | | | | |
|------------|----|----|---|-------|
| SF (ng/mL) | | | | 0.161 |
| ≤450 | 80 | 44 | 4 | |
| > 450 | 25 | 19 | 2 | |
| 融合基因 | | | | |
| BCR-ABL1 | 0 | 5 | 0 | |
| TEL-AML1 | 36 | 3 | 0 | |
| E2A-PBX1 | 0 | 8 | 0 | |
| MLLr | 0 | 3 | 1 | |

3.3. 诱导缓解治疗疗效

初诊时低、中、高危组分别有 123 例、55 例、1 例, 根据 d19 天骨髓形态学及 MRD $\geq 1\%$, 低危组有 13 例调整至中危组, 其中有 131 例(73.18%)达到 MRD 缓解; 根据 d46 天骨髓形态学及 MRD 结果, 低危组有 3 例调整至中危组, 中危组有 5 例调整至高危组, 其中有 149 例(83.24%)达到 MRD 缓解。

3.4. 初诊临床特征与诱导缓解化疗疗效的关系

对 179 例患儿的性别、年龄、WBC 计数、LDH 计数、SF 计数及分子生物学特征等临床特征与 d46 天诱导缓解化疗的疗效进行统计学分析, 患儿初诊时的年龄、WBC 计数及 LDH 计数与 d46 天 MRD 缓解率具有统计学差异。具体见表 2。

Table 2. Comparison of clinical characteristics at initial diagnosis and the remission rate of MRD at d46 day
表 2. 初诊临床特征与 d46 天 MRD 缓解率关系的比较

| 临床特征 | CR 率(%) | P 值 |
|-------------------------|-----------------|-------|
| 性别 | | 0.300 |
| 男 | 80.61 (79/98) | |
| 女 | 86.42 (70/81) | |
| 年龄(岁) | | <0.01 |
| ≤ 1 或 ≥ 10 | 65.63 (21/32) | |
| 1~10 | 87.07 (128/147) | |
| WBC ($\times 10^9/L$) | | <0.01 |
| ≤ 10 | 90.57 (96/106) | |
| 10~100 | 80.00 (48/60) | |
| ≥ 100 | 46.13 (6/13) | |
| LDH (U/L) | | 0.020 |
| ≤ 500 | 89.38 (101/113) | |
| 500~1000 | 77.42 (24/31) | |
| ≥ 1000 | 70.59 (24/34) | |

Continued

| | | |
|------------|-----------------|-------|
| SF (ng/mL) | | 0.305 |
| ≤450 | 86.72 (111/128) | |
| > 450 | 80.43 (37/46) | |
| 融合基因 | | |
| BCR-ABL1 | 60.00 (3/5) | |
| TEL-AML1 | 76.92 (30/39) | |
| E2A-PBX1 | 75.00 (6/8) | |
| MLLr | 50.00 (2/4) | |

4. 讨论

国内多中心 1497 例初诊 ALL 患儿男女比例为 1.58:1, 发病中位年龄为 4.8 岁[3], 本研究中初诊患儿男女比例为 1.16:1, 中位年龄 4.00 岁。有研究报道[3], 性别与年龄对预后的影响具有显著差异, 年龄小于 1 岁或者大于 10 岁是儿童 ALL 预后不良确切相关的危险因素。在本研究中, 年龄与患儿的诱导缓解疗效具有统计学差异, 与报道相符。同样作为重要影响因素的性别, 在本研究中并未有统计学意义, 考虑是与本研究中样本量小, 男女比例相近有关。

研究报道[4], 在初诊为 ALL 的患儿中, WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 者约占 61%, 而本研究中低危组 WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 患儿的比例为 69.16%, 中危组为 46.97%, 高危组为 16.7%, 这提示我们在临床上注意避免漏诊 WBC 计数不高的 ALL 患儿, 尤其是中高危患儿。研究发现[5], 初诊时高 WBC 计数是影响预后的危险因素, WBC 计数越高风险越高。在本研究中, 三组患儿白细胞计数与 d46 天 MRD 缓解率相关, 与以上研究结果相一致。

LDH 是无氧糖酵解过程的重要酶系, 可在一定程度上反应肿瘤细胞的增殖性, 故近年来作为判断肿瘤疗效与预后的指标而被广泛研究[6]。据文献报道, 血清 LDH 水平与白血病患者的疾病恶性程度相关, 其水平升高是生存不良的预后生物标志物[7] [8]。本研究中三组患儿初诊时 LDH 水平存在统计学差异, 且患儿初诊时 LDH 水平与其诱导缓解治疗后 MRD 缓解率相关, 这与以上研究一致。该因素的分析提示我们可以根据 ALL 患儿初诊时 LDH 的水平对其诱导缓解的疗效进行初步的评价和预测。

研究表明, 肿瘤细胞的增殖与铁的正常代谢相关, 多种肿瘤组织中铁蛋白表达增高。近年来, 部分关于铁与 ALL 预后的报道显示铁的异常代谢与 ALL 化疗反应差相关[9] [10]。但在本研究中, 三组患儿组间血清 SF 分布无统计学差异, 且其组内血清 SF 的含量与其诱导缓解治疗后的疗效无明显统计学差异。我们考虑这可能与以下三点因素相关, 一是部分患儿初诊时血清 SF 数据未完善, 造成部分数据的缺失, 以及纳入研究的样本量不足等; 二是本研究仅进行了初诊时的血清 SF 的分析, 在诱导缓解化疗过程中, 体内 SF 的含量是动态变化的; 三是考虑 ALL 患儿在诱导化疗过程中各种影响因素相互作用, MRD 的缓解受多因素的影响, SF 单一因素的分析可能不能正确反映其与疗效的关系。虽然本研究中 SF 与诱导缓解疗效无显著相关性, 但根据既往研究仍提示我们在临床过程中动态监测患儿 SF 的变化, 维持患儿体内的铁稳态可能会增加其诱导缓解治疗疗效。

ALL 的病因与发病机制目前尚不明确, 融合基因的发生被认为是主要因素之一。本研究中在 178 例 ALL 患儿中共检测出 56 例融合基因阳性患儿, 检出率为 31.46%, 其中 TEL-AML1 基因阳性 39 例(21.91%), BCR-ABL1 基因阳性 5 例(2.81%), MLLr 基因阳性 4 例(2.25%)以及 E2A-PBX1 阳性 8 例(4.94%), 检出率与相关文献报道基本相符[11] [12]。TEL-AML1 融合基因是儿童 ALL 中阳性率最高的融合基因, 也是预

后良好的独立因素[13]。但在本研究中, 低危组 36 例 TEL-AML1 融合基因阳性患儿, d46 天 MRD 缓解率为 80.55%, 低于低危组整体 d46 天 MRD 缓解率 87.85%, 这可能与不同研究中心所采用的化疗方案不同相关, 另外, 本研究的疗效是以 d46 天 MRD 缓解率为监测指标, 延长患儿化疗后的随访时间, 可能会发现 TEL-AML1 基因阳性的患儿生存率较无融合基因阳性的患儿高。另也有研究发现, TEL-AML1 基因阳性患儿与无特异性融合基因患儿在早期治疗反应方面无显著性差异[14]。在约 90%的慢性粒细胞白血病和 20%的 ALL 患者中可检测到 t(9:22)易位产生的 BCR-ABL1 基因[15]。儿童 ALL 中 BCR-ABL1 融合基因阳性率较成人明显降低, 据报道, BCR-ABL1 基因阳性的 ALL 患儿约占儿童 ALL 的 5%左右, 且经分析, BCR-ABL1 基因是引起预后不良的独立危险因素[16]。随着靶向药物酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) 在融合基因 BCR-ABL1 阳性的 ALL 患儿中的应用, 其缓解率和生存率也有了明显的提高[17]。在本研究 179 例 ALL 患儿中, BCR-ABL1 融合基因阳性的患儿为 5 例(2.81%), 低于国内其他研究中心的数据, 可能与纳入研究的样本量不足相关。5 例患儿在诱导缓解化疗中均接受 TKI 治疗, MRD 缓解率为 60% (3/5)。MLLr 基因同样是高危、预后差的危险因素, 在 ALL 中的阳性率约为 2%~5% [18]。本研究中 MLLr 基因检出率为 2.25%, 其诱导缓解治疗后 MRD 缓解率仅为 50%。E2A-PBX1 融合基因, 近年来因高强度化疗的应用, 其诱导缓解率与 5 年无病生存率与 TEL-AML1 相近[19]。St. Jude 儿童研究医院通过对 841 例 ALL 患儿的分子生物学特征及预后关系的研究, 发现 E2A-PBX1 融合基因是有利的预后影响因素[20]。本研究中共有 8 例 E2A-PBX1 融合基因阳性的患儿, 诱导缓解治疗后达到 MRD 缓解的共有 6 例(75%)。

临床研究表明, 在诱导缓解期间检测 MRD 是评估治疗反应的最敏感方法, 也是 ALL 结果的最强预测因子之一。对诱导缓解治疗反应敏感, 化疗后能迅速获得 MRD 缓解是预后良好的独立因素[4] [21] [22]。

综上所述, 初诊 ALL 患儿的年龄、性别、血象、LDH 水平、SF 水平及融合基因等特征及其与诱导缓解化疗后 MRD 缓解率之间的关系与不同研究中心存在异同。诱导治疗后的 MRD 水平对于预测预后以及调整治疗方案具有重要意义。在临床工作中, 我们需对患儿的临床特征及 MRD 水平进行综合分析, 以更加全面规范地进行诊疗。

参考文献

- [1] Pui, C.H., Yang, J.J., Hunger, S.P., Pieters, R., Schrappe, M., Biondi, A., *et al.* (2015) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 2938-2948. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>
- [2] 兰洋, 陈晓娟, 邹尧, 阮敏, 竺晓凡. CCLG-ALL2008 方案治疗 10 岁以上儿童及青少年急性淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 405-410.
- [3] 蔡娇阳, 王宁玲, 蒋慧, 沈树红, 薛惠良, 陈静, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病 2005 方案多中心远期临床报告[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(7): 511-517.
- [4] Radu, L.E., Colita, A., Pasca, S., Tomuleasa, C., Popa, C., Serban, C., *et al.* (2020) Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 923. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00923>
- [5] Landau, H. and Lamanna, N. (2006) Clinical Manifestations and Treatment of Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **1**, 171-179. <https://doi.org/10.1007/s11899-996-0005-8>
- [6] Koukourakis, M.I., Giatromanolaki, A. and Sivridis, E. (2003) Lactate Dehydrogenase Isoenzymes 1 and 5: Differential Expression by Neoplastic and Stromal Cells in Non-Small Cell Lung Cancer and Other Epithelial Malignant Tumors. *Tumor Biology*, **24**, 199-202. <https://doi.org/10.1159/000074430>
- [7] 吴永霞, 王海燕, 王伟. 骨髓增生异常综合征和急性白血病病人血清 TPO、LDH 的测定及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(3): 671-674.

- [8] Miao, P., Sheng, S., Sun, X., Liu, J. and Huang, G. (2013) Lactate Dehydrogenase A in Cancer: A Promising Target for Diagnosis and Therapy. *IUBMB Life*, **65**, 904-910. <https://doi.org/10.1002/iub.1216>
- [9] Benadiba, J., Rosilio, C., Nebout, M., Heimeroth, V., Neffati, Z., Popa, A., *et al.* (2017) Iron Chelation: An Adjuvant Therapy to Target Metabolism, Growth and Survival of Murine PTEN-Deficient T Lymphoma and Human T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 1433-1445. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1239257>
- [10] Hagag, A.A., Badraia, I.M., Abdelmageed, M.M., Hablas, N.M., Hazzaa, S.M.E. and Nosair, N.A. (2018) Prognostic Value of Transferrin Receptor-1 (CD71) Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **18**, 610-617. <https://doi.org/10.2174/1871530318666180605094706>
- [11] 刘青, 蒋慧, 孙恒娟, 宋以菊, 包黎明. 儿童急性淋巴细胞白血病细胞遗传学特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 282-285.
- [12] 张小珍, 乐萍, 霍小春, 黄慧, 黎文婷, 郭智彬. 178 例儿童急性淋巴细胞白血病细胞与分子遗传学特征研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(9): 33-35+49.
- [13] Rubnitz, J.E., Wichlan, D., Devidas, M., Shuster, J., Linda, S.B., Kurtzberg, J., *et al.* (2008) Prospective Analysis of *TEL* Gene Rearrangements in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2186-2191. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3552>
- [14] 高静, 胡绍燕, 卢俊, 何海龙, 王易, 赵文理, 等. *TEL/AML1* 基因阳性急性淋巴细胞白血病患者 CCLG-ALL-2008 方案疗效分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(5): 325-330.
- [15] Ismail, S.I., Naffa, R.G., Yousef, A.M. and Ghanim, M.T. (2014) Incidence of bcr-abl Fusion Transcripts in Healthy Individuals. *Molecular Medicine Reports*, **9**, 1271-1276. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1951>
- [16] Gao, C., Zhao, X.X., Li, W.J., Cui, L., Zhao, W., Liu, S.G., *et al.* (2012) 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. *American Journal of Hematology*, **87**, 1022-1027. <https://doi.org/10.1002/ajh.23307>
- [17] Rives, S., Estella, J., Gómez, P., López-Duarte, M., de Miguel, P.G., Verdeguez, A., *et al.* (2011) Intermediate Dose of Imatinib in Combination with Chemotherapy Followed by Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Early Outcome in Paediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Results of the Spanish Cooperative Group SHOP Studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *British Journal of Haematology*, **154**, 600-611. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08783.x>
- [18] Tomizawa, D., Kato, M., Takahashi, H., Fujimura, J., Inukai, T., Fukushima, T., *et al.* (2015) Favorable Outcome in Non-Infant Children with *MLL-AF4*-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *International Journal of Hematology*, **102**, 602-610. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1869-y>
- [19] 张琳琳. E2 A-PBX1 融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病发病机制及复发相关因素[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(10): 776-778+782.
- [20] Pui, C.H., Sandlund, J.T., Pei, D., Campana, D., Rivera, G.K., Ribeiro, R.C., *et al.* (2004) Improved Outcome for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*, **104**, 2690-2696. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1616>
- [21] Jovanovska, A., Martinova, K., Kocheva, S., Trajkova-Antevska, Z., Coneska-Jovanova, B., Panovska-Stavridis, I., *et al.* (2019) Clinical Significance of Minimal Residual Disease at the End of Remission Induction Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 2818-2823.
- [22] Wei, W., Chen, X., Zou, Y., Chang, L., An, W., Wan, Y., *et al.* (2015) Prediction of Outcomes by Early Treatment Responses in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study in China. *BMC Pediatrics*, **15**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0390-z>