

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 12. 011

利妥昔单抗用于初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿的效果及预后分析

王 健¹, 马林楠²

西安市儿童医院:1. 血液肿瘤科;2. 药学部, 陕西西安 710003

摘 要:**目的** 观察利妥昔单抗辅助 CCLG-ALL2008 方案治疗初诊 CD20 阳性 B 系急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患儿的疗效, 探讨影响患儿预后的相关因素, 并建立预后风险系数模型。**方法** 收集 2018 年 5 月至 2020 年 5 月在该院初诊 CD20 阳性 B-ALL 的 168 例患儿的临床资料进行回顾性分析。根据治疗方法不同分为对照组 (84 例, 采用 CCLG-ALL2008 方案治疗) 和观察组 (84 例, 采用利妥昔单抗联合 CCLG-ALL2008 方案治疗)。比较两组治疗效果和治疗期间不良反应的发生情况, 分析影响观察组患儿预后的相关因素, 并建立风险系数模型。**结果** 观察组患儿近期疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$), 两组患儿治疗期间不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Cox 回归模型分析显示 T315I 突变、FLT3 突变、微小残留病灶 (MRD) 阳性及 MLL/AF4 阳性是观察组患儿预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。风险系数模型 = $0.287 \times X_{T315I \text{ 突变}} + 0.940 \times X_{FLT3 \text{ 突变}} + 0.954 \times X_{MRD \text{ 阳性}} + 1.416 \times X_{MLL/AF4 \text{ 阳性}}$ 。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析结果显示该风险系数模型判断预后的 AUC 为 0.840 (95%CI: 0.696~0.985, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.846, 特异度为 0.746。**结论** 利妥昔单抗联合 CCLG-ALL2008 方案治疗初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿效果显著, 其预后可能与 T315I 突变、FLT3 突变、MRD 阳性及 MLL/AF4 阳性相关, 临床据此建立的风险系数模型对预后判断具有较高的准确性。**关键词:** 利妥昔单抗; CCLG-ALL2008 方案; CD20 阳性; B 系急性淋巴细胞白血病; 预后
中图法分类号: R733.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)12-1716-05

Analysis on effect and prognosis of rituximab in children patients with newly diagnosed CD20 positive B-ALL WANG Jian¹, MA Linnan²

1. Department of Hematology and Oncology; 2. Department of Pharmacy, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of rituximab in assisted CCLG-ALL2008 regimen for treating the children patients with newly diagnosed CD20 positive B-line acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), to investigate the relevant factors affecting their prognosis and to establish the prognosis risk coefficient model. **Methods** The clinical data of 168 children patients with newly diagnosed CD20 positive B-ALL in this hospital from May 2018 to May 2020 were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into the control group (84 cases, treated with the CCLG-ALL2008 regimen) and observation group (84 cases, treated with rituximab combined with the CCLG-ALL2008 regimen) according to the different treatment methods. The treatment effects and adverse reactions during the treatment period were compared between the two groups, the relevant factors affecting the prognosis of the children patients in the observation group were analyzed, and the risk coefficient model was established. **Results** The short-term efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in the adverse reactions occurrence situation during treatment period between the two groups ($P > 0.05$). The Cox regression model analysis showed that the T315I mutation, FLT3 mutation, minimal residual lesions (MRD) positive and MLL/AF4 positive were the independent factors affecting the prognosis of the children patients ($P < 0.05$). The risk coefficient model = $0.287 \times X_{T315I \text{ mutation}} + 0.940 \times X_{FLT3 \text{ mutation}} + 0.954 \times X_{MRD \text{ positive}} + 1.416 \times X_{MLL/AF4 \text{ positive}}$. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the risk coefficient model for judging the prognosis was 0.840 (95%CI: 0.696-0.985, $P < 0.001$), the sensitivity was 0.846, and the specificity was 0.746. **Conclusion** The rituximab combined with CCLG-ALL2008 regimen has significant effect in treating the children patients with newly diagnosed CD20 positive B-ALL, and its prognosis may be related to T315I mutation, FLT3 mutation, MRD positive and MLL/AF4 positive. The risk coefficient model established on this basis in clinic has high ac-

curacy in judging the prognosis.

Key words: rituximab; CCLG-ALL2008 scheme; CD20 positive; B-line acute lymphocytic leukemia; prognosis

急性淋巴细胞白血病(ALL)是造血干细胞发生恶性增殖而抑制正常造血功能的血液系统恶性肿瘤,多起源于B系淋巴祖细胞。调查显示B系ALL(B-ALL)发病率总体呈上升趋势,近年来有关B-ALL的研究不断增多,已取得一定成果^[1]。临床普遍采用分阶段分级治疗的方法,即根据患儿病情程度,通过缓解诱导、巩固强化及维持治疗3个阶段,以达到杀灭白血病细胞、降低复发风险的目的,即CCLG-ALL2008方案,已广泛用于临床^[2]。但研究显示,仍有部分患者难以达到理想效果^[3]。近年来分子靶向治疗在ALL中的应用备受临床关注,其中利妥昔单抗作为CD20单克隆抗体,已被用于B细胞淋巴瘤^[4],既往报道还显示利妥昔单抗有助于使患儿获得更好的生存效益^[5]。近年来本院将CCLG-ALL2008方案作为初诊CD20阳性ALL患儿的基本治疗方案,并给予利妥昔单抗干预。本研究通过回顾性研究,对比分析探讨该方案的临床疗效,并对可能影响患儿预后的相关因素进行分析,为优化治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年5月至2020年5月本院收治的168例初诊CD20阳性B-ALL患儿临床资料。纳入标准:(1)均符合中华医学会推荐的B-ALL诊断标准,且CD20阳性^[6];(2)患儿临床资料完整。排除标准:(1)各种原因导致未按要求完成治疗和随访者;(2)严重肝肾功能障碍者;(3)合并有淋巴瘤、再生障碍性贫血者;(4)随访期间意外死亡者。

根据治疗方法的不同将患儿分为对照组(84例,采用CCLG-ALL2008方案治疗)和观察组(84例,采用利妥昔单抗联合CCLG-ALL2008方案治疗)。对照组中男36例,女48例;年龄2~11岁,平均(6.69±2.76)岁;低危30例,中危32例,高危22例;初诊时WBC≥50×10⁹/L者39例。观察组中男40例,女44例;年龄2~12岁,平均(6.75±2.81)岁;低危32例,中危28例,高危24例;初诊时白细胞计数(WBC)≥50×10⁹/L者35例。两组患儿基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案 两组患儿均参照CCLG-ALL2008方案按诱导缓解治疗、早期强化巩固治疗、延迟强化治疗及维持治疗的流程进行分级治疗^[7]。观察组患儿在对照组的基础上联合应用利妥昔单抗,具体用法:在诱导缓解治疗期第8天和第11天时静脉滴注利妥昔单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,规格:10 mL:100 mg]各1次,每次375 mg/m²;分别在巩固治疗期第1天和第8天时静脉滴注利妥昔单抗各1次,每次375 mg/m²。

1.3 观察指标 参照美国国立癌症研究所化疗毒性分级标准,记录两组患儿不良反应发生情况^[8]。在完成诱导和强化巩固治疗后进入随访,随访以电话和入院复诊形式进行,记录总生存率,以患儿死亡为随访终点,随访截至2022年6月。参照《血液病诊断及疗效标准》^[9]评估疗效,将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。患儿病情危险分级参照2018版指南标准,以FAB分型标准记录B-ALL形态学分型。采用全自动血液分析仪检测WBC和血红蛋白(Hb)水平;采用聚合酶链反应检测T315I、FLT3突变情况及MLL/AF4阳性情况;采用直接免疫荧光标记和流式细胞术检测CD34,以阳性细胞数占比≥10%为CD34阳性;采用骨髓细胞制备染色体标本,以直接法进行染色体R显带,记录细胞遗传学核型分析结果。以EDTA-K₂抗凝骨髓3~4 mL作为检验标本,采用流式细胞仪进行检测,检出异常原始细胞或有异常表型者即微小残留病灶(MRD)阳性。

1.4 统计学处理 选用SPSS 20.0软件包对数据进行统计学分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数检验;采用Cox多因素回归模型分析影响观察组患儿预后的相关因素,建立风险系数模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析风险系数模型对预后的判断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿疗效和不良反应发生情况的比较 观察组患儿整体疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。两组患儿胃肠道反应、骨痛、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少及感染等不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 两组患儿生存情况的比较 观察组患儿随访14~48个月,中位随访时间为37.25个月,12例死亡,存活72例,生存率为85.71%。对照组随访12~48个月,中位随访时间为37.08个月,17例死亡,存活67例,生存率为79.76%。两组生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.042, P=0.307$)。

表 1 两组患儿疗效的比较(n)

组别	n	CR	PR	SD	PD
观察组	84	16	34	20	14
对照组	84	10	24	30	20
Z			-2.262		
P			0.024		

表 2 两组患儿不良反应发生情况的比较 [$n(\%)$]

组别	不良反应	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
观察组	胃肠道反应	47(55.95)	15(17.86)	18(21.43)	4(4.76)	0(0.00)
	骨痛	58(69.05)	20(23.81)	6(7.14)	0(0.00)	0(0.00)
	贫血	60(71.43)	13(15.48)	11(13.09)	0(0.00)	0(0.00)
	中性粒细胞减少	66(78.57)	14(16.67)	4(4.76)	0(0.00)	0(0.00)
	血小板减少	62(73.81)	13(15.48)	7(8.33)	2(2.38)	0(0.00)
	感染	46(54.76)	22(26.19)	16(19.05)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	胃肠道反应	42(50.00)	27(32.14)	14(16.67)	1(1.19)	0(0.00)
	骨痛	64(76.19)	20(23.81)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	贫血	66(78.57)	13(15.48)	5(5.95)	0(0.00)	0(0.00)
	中性粒细胞减少	70(83.33)	14(16.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	血小板减少	67(79.76)	16(19.05)	1(1.19)	0(0.00)	0(0.00)
	感染	52(61.90)	27(32.14)	5(5.95)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 影响观察组患儿预后的临床特征指标分析 观察组患儿中死亡组、存活组的 WBC 水平、T315I 突变率、FLT3 突变率、细胞遗传学结构异常率、MRD 阳性率、MLL/AF4 阳性率及 CD34 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响观察组患儿预后的临床特征指标分析 [$n(\%)$]

指标	死亡组 ($n=12$)	存活组 ($n=72$)	χ^2	P
性别			0.798	0.372
男	7(58.33)	32(44.44)		
女	5(41.67)	40(55.56)		
年龄(岁)			0.208	0.648
≤6	8(66.67)	43(59.72)		
>6	4(33.33)	29(40.28)		
危险分级			0.467	0.792
低危	2(16.67)	18(25.00)		
中危	6(50.00)	30(41.67)		
高危	4(33.33)	24(33.33)		
WBC($\times 10^9/L$)			6.926	0.008
≥50	9(75.00)	25(34.72)		
<50	3(25.00)	47(65.28)		
Hb(g/L)			0.801	0.371
≥110	4(33.33)	34(47.22)		
<110	8(66.67)	38(52.78)		
T315I 突变			6.746	0.009
是	7(58.33)	16(22.22)		
否	5(41.67)	56(77.78)		
FLT3 突变			5.039	0.025
是	4(33.33)	7(9.72)		
否	8(66.67)	65(90.28)		

续表 3 影响观察组患儿预后的临床特征指标分析 [$n(\%)$]

指标	死亡组 ($n=12$)	存活组 ($n=72$)	χ^2	P
FAB 分类			4.718	0.095
L1	7(58.33)	61(84.72)		
L2	2(16.67)	5(6.94)		
L3	3(25.00)	6(8.33)		
细胞遗传学			4.911	0.027
正常核型	5(41.67)	53(73.61)		
结构异常	7(58.33)	19(26.39)		
MRD			11.790	0.001
阳性	9(75.00)	18(25.00)		
阴性	3(25.00)	54(75.00)		
MLL/AF4 阳性	5(41.67)	8(11.11)	7.341	0.007
CD34			4.403	0.036
阳性	7(58.33)	20(27.78)		
阴性	5(41.67)	52(72.22)		

2.4 影响观察组患儿预后的多因素分析 将 2.3 结果中可能影响观察组患儿预后的相关因素赋值,见表 4。将赋值后的因素纳入 Cox 多因素回归模型,结果显示 T315I 突变、FLT3 突变、MRD 阳性及 MLL/AF4 阳性是观察组患儿预后的独立影响因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 可能影响观察组患儿预后的相关因素赋值

因素	变量名称	赋值
WBC	X_1	$\geq 50 \times 10^9/L=1, < 50 \times 10^9/L=0$
T315I 突变	X_2	是=1,否=0
FLT3 突变	X_3	是=1,否=0
细胞遗传学	X_4	结构异常=1,正常核型=0
MRD	X_5	阳性=1,阴性=0

续表 4 可能影响观察组患儿预后的相关因素赋值		
因素	变量名称	赋值
MLL/AF4 阳性	X_6	是=1, 否=0
CD34	X_7	阳性=1, 阴性=0

2.5 判断预后的预测模型的构建 根据 Cox 多因素分析结果建立判断预后的风险系数模型, 风险系数模

型= $0.287 \times X_{T315I \text{ 突变}} + 0.940 \times X_{FLT3 \text{ 突变}} + 0.954 \times X_{MRD \text{ 阳性}} + 1.416 \times X_{MLL/AF4 \text{ 阳性}}$ 。采用 ROC 曲线分析风险系数模型判断预后的价值, 结果显示风险系数模型判断不良预后的 AUC 为 0.840(95%CI: 0.696~0.985, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.846, 特异度为 0.746, 见图 1。

表 5 影响观察组患儿预后的 Cox 多因素分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
WBC	0.924	0.656	1.986	0.159	2.519	0.697~9.104
T315I 突变	0.287	0.110	6.812	0.009	1.332	1.074~1.652
FLT3 突变	0.940	0.406	5.358	0.021	2.561	1.155~5.679
细胞遗传学	1.150	0.753	2.333	0.127	3.159	0.722~13.822
MRD 阳性	0.954	0.320	8.902	0.003	2.595	1.387~4.855
MLL/AF4 阳性	1.416	0.402	12.439	0.001	4.121	1.876~9.053
CD34 阳性	0.505	0.552	0.838	0.360	1.657	0.562~4.885

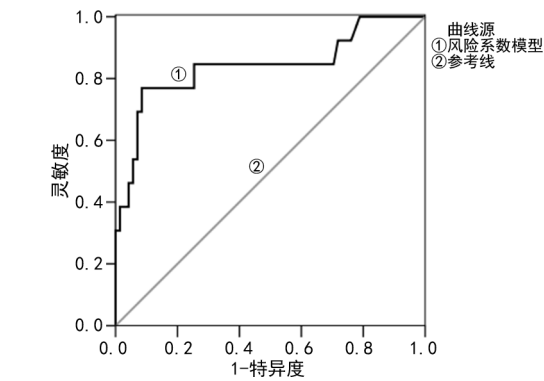


图 1 风险系数模型判断患者预后的 ROC 曲线分析

3 讨论

B-ALL 是以骨髓淋巴细胞异常增生为主要特点的恶性肿瘤, 儿童是其高发群体, CD20 属于 B 淋巴细胞特异表面抗原, 参与肿瘤细胞的分化、增殖, CD20 阳性 B-ALL 患儿预后较阴性者更差^[10]。目前, 临床多遵循分阶段、分层治疗原则, 这有助于及时调整、优化治疗方案。另外, CCLG-2008 方案优化用药方案, 减少骨髓抑制性药物用量, 而增加非骨髓抑制性药物剂量。在保障疗效的同时, 减轻神经毒性等不良反应。近年来有关改进 CD20 阳性 B-ALL 治疗方案的报道逐渐增多, 其中靶向基因治疗将抗肿瘤药物靶向作用于肿瘤细胞组织, 进而干扰或激活基因功能, 达到抑癌目的^[11]。利妥昔单抗是近年来用于临床的 CD20 单抗类药物, 研究证实利妥昔单抗可通过补体依赖细胞毒性作用而发挥抗癌作用^[12]。还有研究显示, 利妥昔单抗与 CD20 抗原结合, 并保持较高浓度, 诱导 B-ALL 细胞凋亡, 消除 B-ALL MRD, 提高患儿对化疗的敏感性^[13], 这可能是利妥昔单抗配合 CCLG-2008 方案在初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿中取

得良好近期疗效的原因。本研究针对初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿进行利妥昔单抗干预, 结果也显示患儿生存率为 85.71%, 这与既往报道结果相近^[14]。另外, 本研究中未发生Ⅳ级威胁患儿生命安全的严重不良反应病例, 提示利妥昔单抗配合 CCLG-2008 具有一定疗效, 在初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿中具有可行性。但仍有部分患儿难以达到预期效果。因而, 分析患儿预后相关因素, 对指导临床具有重要意义。本研究通过 Cox 多因素分析显示 T315I 突变、FLT3 突变、MRD 阳性及 MLL/AF4 阳性与预后相关。T315I 突变属 ABL 激酶区点基因突变, T315I 突变的发生改变了利妥昔单抗与 ATP 结合位点的构型, 使 B-ALL 产生耐药^[15]。临床有研究认为博纳替尼可能对 T315I 敏感, 但尚未在临床广泛应用^[16], 其效果还有待今后进一步研究证实。FLT3 是血小板源性生长因子受体家族重要成员, 既往研究显示 FLT3 参与造血干细胞和祖细胞分化、增殖等一系列过程, 具有重要的生物学作用。一旦 FLT3 发生突变, 可介导下游信号通路的异常转化, 影响正常造血^[17]。而 FLT3 突变早期可体现在 WBC 异常升高, 这提示早期监测 WBC 可能有助于判断治疗效果和患儿预后, 但本研究发现 WBC 并非独立影响因素, 提示在监测 WBC 的同时, 还应密切关注病情, 并将 WBC 异常升高患儿作为高危群体进行 FLT3 突变筛查, 以指导临床及时调整治疗方案, 提高疗效, 使患儿获得更好生存效益。另外, 本研究还显示, MLL/AF4 阳性也是影响患儿预后的高危因素, 这与赵莉等^[18]结果一致。MLL/AF4 是 ALL 患儿重要的融合基因, 既往研究显示融合基因阳性患儿预后较其他患儿预后更差, 这可能是因为 MLL/AF4 阳性患儿是由不同机制引起, 肿瘤恶性程

度更高^[19],但具体机制仍有待探讨。此外,CD34 与 B-ALL 的关系已被临床多次报道^[20],本研究显示 CD34 阳性患儿预后更差,这可能是因为 CD34 阳性者肿瘤浸润性和增殖能力更强所致。但近年来有学者对此提出异议,认为 CD34 阳性与阴性 B-ALL 患儿预后并无差异,本研究也显示 CD34 阳性并非独立危险因素,这可能是因为 CCLG-ALL 2008 等联合治疗方案的应用,减弱了 CD34 阳性对预后的影响^[21]。因而,对于 CD34 阳性者,临床不必盲目调整治疗方案,应密切关注,根据病情进展和疗效进一步干预。本研究在 Cox 多因素分析基础上建立风险系数模型,以期进一步提高预后判断的准确性,结果也证实该模型判断预后的 AUC 和灵敏度分别达 0.840 和 0.846,说明该模型具有较高的准确性,临床在采用 CCGL-ALL 2018 方案联合利妥昔单抗靶向治疗时,应注意监测其他相关基因表达水平,为优化治疗方案提供参考。

综上所述,利妥昔单抗联合 CCLG-ALL 2008 方案治疗初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿疗效显著,具有可行性,其预后可能受 T315I 突变、FLT3 突变、MRD 阳性及 MLL/AF4 阳性等因素影响,临床可据此建立风险系数模型,判断预后,指导临床干预。

参考文献

[1] 周文娣,崔莲,高健,等. 江苏淮安地区 2010-2015 年儿童白血病流行病学特征分析[J]. 东南国防医药,2017,19(4):409-411.

[2] 张珏,张艳丽,李欣,等. CCLG-ALL-2008 方案治疗 169 例儿童急性淋巴细胞白血病长期随访结果[J]. 华中科技大学学报(医学版),2016,45(4):411-414.

[3] SUN Y N,GAO Y X,GAO L,et al. The therapeutic efficacy of pediatric ALL patients with MLL gene rearrangement treated with CCLG-ALL2008 protocol[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,22(18):6020-6029.

[4] 李玉,董彦成,李小平. 磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂 LY294002 联合利妥昔单抗注射液对白血病 T 细胞的作用机制分析[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(6):569-573.

[5] 吴胜胜,刘燕燕,张楚,等. 改良利妥昔单抗联合新鲜冰冻血浆及甲泼尼龙方案治疗九例以血小板减少为主要表现的慢性淋巴细胞白血病临床疗效分析[J]. 中华血液学杂志,2019,40(3):243-245.

[6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南:2018 年版[J]. 中华血液学杂志,2018,39(5):353-358.

[7] CUI L,LI Z G,CHAI Y H,et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia trea-

ted with CCLG-ALL 2008:the first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. Am J Hematol,2018,93(7):913-920.

[8] CHEN A P,SETSER A,ANADKAT M J,et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol,2012,67(5):1025-1039.

[9] 沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科技出版社,2018:210-215.

[10] 张陆阳,陈晓娟,王书春,等. CD20 阳性不提示高白细胞计数急性 B 淋巴细胞白血病患儿预后不良[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(7):728-733.

[11] 韦楠,陈天平. 儿童高危急性 B 淋巴细胞白血病免疫靶向治疗进展[J]. 国际免疫学杂志,2022,45(3):332-337.

[12] 肖文武,方汉卿. 利妥昔单抗联合阿糖胞苷对急性淋巴细胞白血病患儿的临床疗效及不良反应发生的影响[J]. 检验医学与临床,2020,17(17):2442-2444.

[13] 马忠正,张宁宁,康伟莉,等. 氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病的临床疗效 5 年随访观察[J]. 安徽医药,2020,24(5):993-998.

[14] 周进,王婧,刘辉,等. B 系急性淋巴细胞白血病中 CD20 表达及其对预后影响[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(3):619-622.

[15] MORI S,PATEL R,AHMAD S,et al. Aggressive leukemic non-nodal mantle cell lymphoma with P53 gene rearrangement/mutation is highly responsive to rituximab/ibrutinib combination therapy[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2019,19(2):93-97.

[16] ROSTI G,GUGLIOTTA G,CASTAGNETTI F,等. 慢性粒细胞白血病一线治疗:如何选择 TKI? [J]. 中华医学信息导报,2014,29(14):15.

[17] 孙玲玲,孙佳英,杨威. FLT3-ITD 突变的急性髓系白血病免疫表型及临床特征分析[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(12):58-62.

[18] 赵莉,高吉照,李艳,等. 50 例儿童急性淋巴细胞白血病免疫分型、染色体核型及融合基因与预后分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(2):95-99.

[19] CHEN Y,JONES K L,ANASTASSIADIS K,et al. Distinct pathways affected by menin versus MLL1/MLL2 in MLL-rearranged acute myeloid leukemia[J]. Exp Hematol,2018,69(7):37-42.

[20] 王孝会,陈芳,王绍坤,等. 儿童与成人急性 B 淋巴细胞白血病免疫表型的差异分析[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(2):289-292.

[21] 邹尧,陈晓娟,刘晓明,等. 单中心应用 CCLG-ALL2008 方案治疗 940 例儿童急性淋巴细胞白血病的长期疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志,2020,28(4):1075-1080.