

CD20 阳性成人急性 B 淋巴细胞白血病患者 临床特点及预后相关分析

徐皓 魏旭东 尹青松 汪萍 米瑞华 艾昊
汪晓姣 李玉富 朱兴虎 张龔丽 宋永平

【摘要】 目的 分析 CD20 在成人急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者中的表达及 CD20 阳性 B-ALL 患者的临床特点和预后。方法 回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院血液科 2007 年 5 月至 2011 年 7 月收治的 168 例初治成人 B-ALL 患者,其中 CD20 阳性 58 例,阴性 110 例。对比分析两组患者的临床特点和生存情况。结果 CD20 阳性与阴性组在性别、年龄分布及贫血、血小板减少、肝脾或淋巴结肿大、髓外浸润、Ph 染色体阳性、髓系抗原表达、早期死亡、高危患者比例方面差异均无统计学意义(P 值均 >0.05),CD20 阳性组患者初诊时中位白细胞计数($19.2 \times 10^9/L$)和高白细胞计数患者比例(37.9%)明显高于 CD20 阴性组($6.93 \times 10^9/L$ 和 20.9%),差异有统计学意义(P 值均 <0.05);两组诱导缓解治疗 4 周完全缓解率分别为 78.6%和 76.9%,差异无统计学意义($P > 0.05$),3 年累积复发率分别为 59.3%和 42.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示 CD20 阳性是影响患者总生存($P=0.004$)和疾病无进展生存($P=0.001$)的独立预后不良因素。结论 CD20 阳性表达与成人 B-ALL 患者外周血白细胞计数相关,且 CD20 阳性者预后不良。

【关键词】 抗原,CD20; 白血病,B细胞,急性; 疾病特征; 存活率分析

Clinical features and survival analysis of patients with CD20 positive adult B-lineage acute lymphoblastic leukemia Xu Hao, Wei Xudong, Yin Qingsong, Wang Ping, Mi Ruihua, Ai Hao, Wang Xiaojiao, Li Yufu, Zhu Xinghu, Zhang Yanli, Song Yongping. Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical and survival significance of CD20 positive adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** The clinical features and survival of 168 adult patients with B-ALL diagnosed and treated in our department from May 2007 to July 2011 were analyzed retrospectively, 58 expressed CD20 and 110 not. **Results** The sex, distribution of age, anemia, thrombocytopenia, infiltration of liver, spleen and lymph nodes, the expression of myeloid lineage marker, incidence of Ph chromosome, complete remission within 4 weeks showed no significant differences in CD20 positive and negative groups ($P > 0.05$); median white blood cell count at diagnosis and the rate of patients with high white blood cell count in CD20 positive group were $19.2 \times 10^9/L$ and 37.9% respectively, which were significantly higher than those of $6.93 \times 10^9/L$ and 20.9% in CD20 negative group ($P < 0.05$); cumulative incidence of relapse between two groups showed significant difference ($P < 0.05$); multivariable analysis for overall survival and progress-free survival identified CD20 positivity as independent predictor. **Conclusion** The expression of CD20 in adult patients with B-ALL appeared to be associated with high white blood cell count and poor prognosis.

【Key words】 Antigens, CD20; Leukemia, B-lineage, acute; Disease attributes; Survival analysis

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一组异质性很高

的疾病,不同个体的生物学行为和治疗反应相差甚大,随着近几十年根据危险度分层以及治疗反应进行个体化治疗,ALL患者的预后得到一定改善,但长期生存率仍较低。随着流式细胞术的普及,一系列可用于靶向治疗的细胞表面标志被发现,其中研究最多的为 CD20,其单克隆抗体利妥昔单抗已广

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.002

基金项目:国家自然科学基金(81170520)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院
血液科

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

泛应用于多种B淋巴细胞增殖性疾病患者的治疗并取得良好疗效;但在ALL患者中利妥昔单抗应用的经验相对较少。本研究旨在分析CD20阳性成人B-ALL患者的临床特点以及在前利妥昔单抗时代CD20阳性患者的预后。

病例和方法

1. 病例:研究对象为2007年5月至2011年7月我科收治的168例初治成人B-ALL患者,所有患者均大于15岁,无其他合并肿瘤并排除HIV感染,进行骨髓细胞形态学、流式细胞术免疫分型、染色体核型分析、融合基因检测,符合WHO的形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(MICM)分型标准,并进行完整的预后评估。CD20抗原表达在白血病细胞中 $\geq 20\%$ 为阳性。168例患者中男88例,女80例,中位年龄34(15~76)岁;早期死亡4例,其他164例患者可评估初次诱导缓解治疗疗效;随访期间有14例患者失访(CD20阳性组6例,CD20阴性组8例),150例患者可进行缓解后疗效评估。

2. 治疗方案:诱导缓解治疗采用VDCP(长春新碱/长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松/地塞米松)方案 \pm 左旋门冬酰胺酶(L-Asp)/培门冬酶,于化疗的第15或28天行骨髓细胞形态学检查判定是否达到完全缓解(CR)。缓解后采用CAM(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤)、大剂量甲氨蝶呤(MTX)、EA(依托泊苷、阿糖胞苷)、COAD(环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、地塞米松)等方案巩固/强化治疗,有条件者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。维持阶段采用MTX+6-巯基嘌呤和VDex(长春新碱和地塞米松)方案反复序贯治疗,并穿插COAD、EA、VDLD(长春新碱、柔红霉素、L-Asp、地塞米松)等方案强化治疗。CR后及后续每个化疗周期均进行腰椎穿刺+三联(MTX、阿糖胞苷、地塞米松)鞘内注射进行庇护所治疗。Ph⁺或BCR-ABL融合基因阳性者加用伊马替尼,口服,用量为400 mg/d。

3. 疗效判定:治疗后CR、部分缓解(PR)、复发依据文献[1]标准判定,总生存(OS)时间定义为从诊断之日至死亡或末次随访日;疾病无进展生存(PFS)时间定义为从治疗开始至第1次白血病进展或任何原因死亡或末次随访的时间。白血病进展定义为外周血或骨髓中白血病细胞绝对数增加25%或CR后外周血或骨髓中白血病细胞比例增加大于5%,或出现髓外白血病。

4. 随访:以患者定期来院复诊或电话随访,末次随访时间为2014年7月31日。

5. 统计学处理:应用SPSS17.0软件进行统计学分析,独立样本计数资料比较采用 χ^2 检验,预后单因素分析采用Kaplan-Meier分析、Log-rank检验,多因素分析采用COX回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料和临床特征:168例患者中,CD20阳性组58例,其中男34例,女24例;CD20阴性组110例,其中男54例,女56例,男女比例分别为1.42:1和0.96:1,但两组患者性别分布差异无统计学意义($\chi^2=1.383$, $P=0.240$)。CD20阳性组中位年龄37(15~69)岁,CD20阴性组中位年龄32(15~76)岁,差异无统计学意义($P=0.558$);在各年龄段分布差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在髓外侵犯、肝脾大、淋巴结肿大和早期死亡上差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。CD20阳性和阴性组巩固治疗期间接受allo-HSCT的患者数分别为12和25例,差异无统计学意义($\chi^2=0.018$, $P=0.895$)。

2. 实验室检查结果:CD20阳性组和阴性组患者初诊时中位WBC分别为 $19.20 \times 10^9/L$ 和 $6.93 \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P=0.007$);高WBC($\geq 30 \times 10^9/L$)患者的比例CD20阳性组为37.9%,CD20阴性组为20.9%,差异有统计学意义($\chi^2=5.611$, $P=0.018$);两组发病时轻度以上贫血(HGB < 90 g/L)以及血小板减少(PLT $< 100 \times 10^9/L$)的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组外周血幼稚细胞检出率、中位骨髓原幼淋巴细胞比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。CD20阳性患者CD19表达率为86.2%,髓系抗原CD13/CD33表达率为27.6%,和CD20阴性组(分别为89.1%和35.5%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Ph染色体阳性比例在两组中分别为27.6%和24.5%,差异无统计学意义($\chi^2=0.184$, $P=0.668$),两组中正常核型和t(4;11)的比例差异亦无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

3. 诱导缓解治疗4周CR率:CD20阳性组早期死亡2例,可评价诱导缓解治疗疗效的56例患者中达CR者44例(78.6%),CD20阴性组可评价的108例患者中达CR者83例(76.9%),差异无统计学意义($\chi^2=0.062$, $P=0.803$)。

4. 危险度分层:依据中国成人ALL诊断与治疗

专家共识^[2],根据发病时年龄、外周血白细胞计数、t(9;22)、t(4;11)、诱导缓解治疗4周是否达CR等指标进行危险度分层,CD20阳性和CD20阴性组高危患者分别为44例(75.9%)和80例(72.7%),差异无统计学意义($\chi^2=0.193, P=0.660$)(表1)。

5. 单因素分析:对相关因素进行影响患者OS率的单因素分析,结果显示年龄 ≥ 35 岁、初诊时WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 、CD20阳性(图1)、Ph染色体阳性

为影响患者OS率的不良因素,后续治疗行allo-HSCT为影响患者OS率的积极因素;性别、髓系抗原表达、4周治疗是否达CR对患者OS率的影响无统计学意义(表2)。

表1 168例成人急性B淋巴细胞白血病患者临床特征

特征	CD20阳性组 (58例)	CD20阴性组 (110例)	P值(χ^2)
性别[例(%)]			
男	34(58.6)	54(49.1)	0.240
女	24(41.4)	56(50.9)	
年龄[例(%)]			
15~29岁	20(34.5)	45(40.9)	0.416
30~59岁	32(55.2)	56(50.9)	0.599
>60岁	6(10.3)	9(8.2)	0.640
髓外侵犯[例(%)]	5(8.6)	7(6.4)	0.822 ^a
肝/脾肿大[例(%)]	21(36.2)	36(32.7)	0.651
淋巴结肿大[例(%)]	32(55.2)	50(45.4)	0.231
早期死亡[例(%)]	2(3.4)	2(1.8)	0.889 ^a
WBC			
中位数($\times 10^9/L$)	19.2	6.93	0.007 ^b
$\geq 30 \times 10^9/L$ [例(%)]	22(37.9)	23(20.9)	0.018
$< 30 \times 10^9/L$ [例(%)]	36(62.1)	87(79.1)	
HGB[例(%)]			
<90 g/L	31(53.4)	67(60.9)	0.351
≥ 90 g/L	27(46.6)	43(39.1)	
PLT[例(%)]			
$< 100 \times 10^9/L$	44(75.9)	78(70.9)	0.494
$\geq 100 \times 10^9/L$	14(24.1)	32(29.1)	
外周血幼稚细胞[例(%)]			
有	52(89.7)	102(24.1)	0.695 ^a
无	6(10.3)	8(7.3)	
骨髓白血病细胞			
中位数	0.905	0.810	0.052 ^c
范围	0.240~0.980	0.240~0.980	
其他细胞表面标志(%)			
CD19阳性	86.2	89.1	0.583
CD13/CD33阳性	27.6	35.5	0.301
染色体核型[例(%)]			
Ph阳性	16(27.6)	27(24.5)	0.668
t(4;11)	1(1.7)	3(2.7)	1.000 ^a
正常核型	33(56.9)	61(55.5)	0.858
其他	8(13.8)	19(17.3)	0.559
危险度分层[例(%)]			
标危组	14(24.1)	30(27.3)	0.660
高危组	44(75.9)	80(72.7)	

注: ^a校正的 χ^2 检验; ^b Wilcoxon秩和检验; ^c 两独立样本t检验

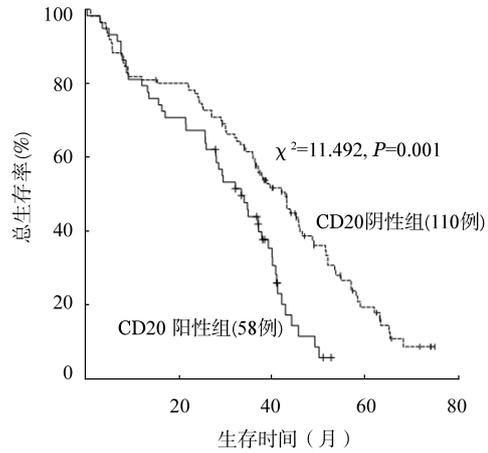


图1 CD20阳性和CD20阴性组成人急性B淋巴细胞白血病患者总生存的比较

表2 影响168例成人急性B淋巴细胞白血病患者总生存(OS)率的单因素分析

因素	例数	3年OS率 (%)	χ^2 值	P值
年龄			4.085	0.043
≥ 35 岁	86	43.4		
< 35 岁	82	62.8		
性别			0.216	0.642
男	88	50.1		
女	80	57.4		
WBC			5.584	0.018
$\geq 30 \times 10^9/L$	45	30.9		
$< 30 \times 10^9/L$	123	60.7		
CD20表达			11.492	0.001
阳性	58	41.9		
阴性	110	59.6		
髓系抗原表达			0.013	0.908
伴	55	60.0		
不伴	113	51.1		
Ph染色体			5.898	0.015
阳性	43	34.1		
阴性	125	60.2		
4周完全缓解			0.000	0.996
是	127	54.4		
否	41	51.2		
造血干细胞移植			6.364	0.012
是	37	67.6		
否	131	50.4		

对反映患者初诊时状态的相关因素进行影响患者 PFS 的单因素分析,结果显示 WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 、CD20 阳性(图 2)、Ph 染色体阳性是影响患者 PFS 的不良因素,而高龄、性别、髓系抗原表达对患者 PFS 的影响无统计学意义(表 3)。

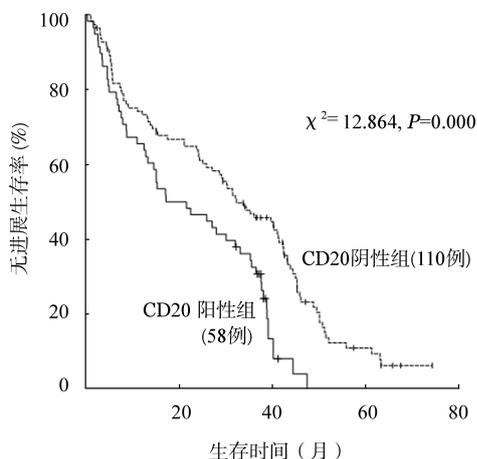


图 2 CD20 阳性和 CD20 阴组成人急性 B 淋巴细胞白血病患者疾病无进展生存的比较

表 3 影响 168 例成人急性 B 淋巴细胞白血病患者无进展生存(PFS)的单因素分析

因素	例数	中位 PFS 时间 (95%CI)(月)	χ^2 值	P 值
年龄			1.702	0.192
≥ 35 岁	86	24.3(13.0~35.6)		
< 35 岁	82	34.3(26.9~41.7)		
性别			0.296	0.586
男	88	27.9(16.0~39.8)		
女	80	31.3(24.9~37.8)		
WBC			9.175	0.002
$\geq 30 \times 10^9/L$	45	13.8(5.6~21.9)		
$< 30 \times 10^9/L$	123	35.2(30.1~40.3)		
CD20 表达			12.864	0.000
阳性	58	17.1(3.7~30.5)		
阴性	110	32.2(23.2~41.3)		
髓系抗原表达			0.378	0.538
伴	55	28.5(17.0~40.0)		
不伴	113	30.1(23.4~36.8)		
Ph 染色体			14.281	0.000
阳性	43	8.0(6.5~9.5)		
阴性	125	35.2(30.1~40.3)		

在不同性别组和不同年龄组中分析 CD20 阳性对 OS 和 PFS 的影响,发现无论是男性或女性、高龄或低龄(< 35 岁)、初诊 WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 或 $< 30 \times$

$10^9/L$ 组患者,CD20 阳性均是影响患者 OS 的 PFS 率的不良因素($P < 0.05$)。分析 allo-HSCT 对 CD20 阳性和阴性组患者 OS 的影响,发现在 CD20 阳性组中,接受 allo-HSCT 的患者和未接受 allo-HSCT 患者的中位 OS 时间分别为 34.7(95% CI 25.6~43.8)和 32.1(95% CI 24.6~39.6)个月,差异无统计学意义(图 3);而在 CD20 阴性组中,接受 allo-HSCT 患者和未接受 allo-HSCT 患者的中位 OS 时间分别为 58.1(95% CI 47.7~68.5)和 37.0(95% CI 32.6~41.4)个月,差异有统计学意义(图 4)。

CD20 阳性组患者 3 年累积复发率(CIR)为 59.3%,高于 CD20 阴性组的 42.5%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.24, P = 0.002$)。

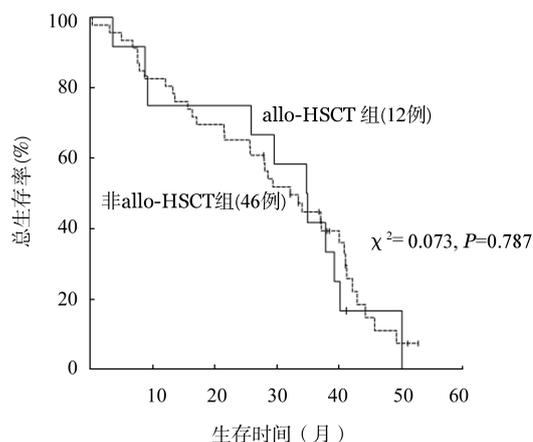


图 3 CD20 阳性组行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与未行 allo-HSCT 患者总生存的比较

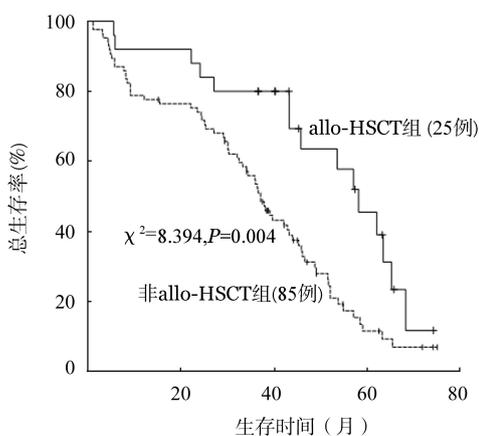


图 4 CD20 阴性组行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与未行 allo-HSCT 患者总生存的比较

6. 多因素分析:将单因素分析中对 OS 有意义的 5 个因素纳入 COX 回归模型分析,结果显示 CD20 阳性($HR = 1.764, 95\% CI 1.195 \sim 2.603, P = 0.004$)、Ph 染色体阳性($HR = 1.764, 95\% CI 1.148 \sim$

2.711, $P=0.010$)是影响患者OS率的独立危险因素,而后续治疗行allo-HSCT($HR=0.503$, 95% CI 0.319~0.793, $P=0.003$)是独立保护因素。

将单因素分析中对PFS有意义的3个因素纳入COX回归模型,结果显示CD20阳性($HR=1.857$, 95% CI 1.274~2.708, $P=0.001$)、Ph染色体阳性($HR=1.834$, 95% CI 1.214~2.770, $P=0.004$)是影响患者PFS的独立危险因素。

讨 论

CD20分子是B淋巴细胞表面特有的抗原,除外干/祖B细胞和浆细胞,几乎表达于正常B细胞和恶性B细胞的各个分化阶段。CD20是相对分子质量($33\sim 37$) $\times 10^3$ 的跨膜糖蛋白,具有钙离子通道的功能,能够通过调节细胞内钙离子的转运影响凋亡蛋白SERCA3和Bax/Bak的活性^[3],也可以通过活化NF- κ B和ERK1/2通路导致Bcl-2和Bcl-2相关基因过表达,从而引起耐药的发生^[4]。

基于CD20分子在细胞存活和增殖通路中的作用,CD20阳性B-ALL理应具有更加侵袭的临床进程以及更高的耐药及复发率,但早期在CD20阳性儿童B-ALL的研究中并没有发现这一规律,JeHa等^[5]发现在儿童B-ALL中CD20的表达与高白细胞计数、不良的细胞学和分子学异常无明显的相关性,CD20阳性组患者的5年无事件生存(EFS)率甚至高于CD20阴性组患者;聂述山等^[6]也报道CD20阳性和CD20阴性的B-ALL患儿的临床特征以及远期疗效差异均无统计学意义,而CD20阳性组患儿的CR率还要高于CD20阴性组。

CD20在成人B-ALL患者中的预后意义也无一致的结论。Thomas等^[7]分析了253例成人B-ALL患者,根据是否表达CD20进行分组,结果发现除伴CD13或CD33表达的患者多于CD20阴性组($P=0.030$)以外,CD20阳性组患者的性别和年龄分布、初诊时WBC、贫血或血小板减少的比例、合并Ph染色体、肝脾或淋巴结肿大比例等临床特征的差异均无统计学意义,两组患者的CR率差异也无统计学意义;但CD20阳性组患者的3年持续CR率和3年OS率均显著低于CD20阴性组,差异有统计学意义,对影响EFS的因素进行COX回归分析显示CD20阳性是独立的危险因素($HR=1.42$, 95% CI 1.04~1.93, $P=0.03$)。而之后的研究显示119例成人B-ALL患者中,CD20阳性和阴性组仅发病时低PLT患者比例差异有统计学意义,其余临床特征以及

OS、EFS、CIR的差异均无统计学意义^[8]。

我们报道的168例患者,CD20阳性与阴性组的临床特征除初诊时WBC以及高WBC患者的比例差异有统计学意义外,其余如年龄分布、髓外浸润、Ph染色体、髓系抗原表达、早期死亡、高危患者比例等差异均无统计学意义,与国外文献结果类似。CD20阳性和阴性组患者CR率分别为78.6%和76.9%,差异无统计学意义,但较文献^[7]中报道的84%和89%偏低,可能与地域、人种、化疗方案以及化疗强度的差异有关。我们发现CD20阳性是影响患者OS以及PFS的独立危险因素,而且两组CIR的差异也有统计学意义,与Thomas等的结果一致。有学者提出CD20的预后意义在不同的临床研究中的差异可能归因于临床设计中治疗方案强度的差异,认为高强度的化疗能够抵消CD20对预后的不良影响,但文献^[7]中的患者分别接受VAD/CVAD以及更强烈的Hyper-CVAD方案治疗,结果显示Hyper-CVAD方案只能改善CD20阴性组患者的生存,而对CD20阳性患者的生存无明显改善;我们同样将allo-HSCT对OS的影响进行分层分析,发现allo-HSCT只能改善CD20阴性患者的OS率,均不支持治疗强度能够抵消CD20对预后的影响。

Maury等^[9]将患者根据初诊时WBC分组,发现CD20阳性在WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 组中是影响预后的不良因素。我们同样根据性别、年龄、初诊时WBC进行分组,结果发现在不同的性别、不同的年龄和不同的WBC分组中,CD20阳性均为影响患者OS和PFS的不良因素。

CD20单克隆抗体利妥昔单抗已用于多种B细胞性血液系统肿瘤,与传统药物联合组成免疫化学治疗方案显著提高了弥漫大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、滤泡淋巴瘤等的疗效;利妥昔单抗治疗ALL的临床研究起步较晚,但已在复发的儿童ALL以及ALL患者HSCT前的预处理中应用并取得良好疗效。Thomas等^[10]的临床研究纳入了282例B-ALL患者,分别用Hyper-CVAD(109例)和利妥昔单抗(R)联合Hyper-CVAD(73例)方案治疗,发现联用利妥昔单抗后能够改善CD20阳性年轻患者的预后,利妥昔单抗联合Hyper-CVAD组患者的3年持续CR率和OS率分别为70%和75%,明显高于Hyper-CVAD组的38%和47%($P < 0.05$)。Hoelzer等^[11]将185例CD20阳性B-ALL患者分为高危组(52例)和标危组(133例),标危组患者采用Hyper-CVAD \pm R治疗,结果显示应用利妥昔单抗和未应用

利妥昔单抗患者的3年持续CR率分别为64%和48% ($P=0.009$), 3年OS率分别为75%和54%; 高危组患者采用Hyper-CVAD±R治疗后行allo-HSCT, 结果发现联合利妥昔单抗化疗的患者3年OS率为75%, 显著高于未用利妥昔单抗组的40%。可见利妥昔单抗无论是联合化疗还是allo-HSCT都能够显著提高CD20阳性B-ALL患者的生存率, 而前文提到allo-HSCT不能改善CD20阳性B-ALL患者的预后, 加大化疗强度亦不能提高生存率且还有可能加重治疗相关不良反应。所以对于CD20阳性B-ALL患者的诱导缓解、巩固强化和allo-HSCT前的预处理, 我们都建议联用利妥昔单抗并期待ALL靶向治疗时代的到来。

参考文献

- [1] 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: 116-123.
- [2] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792.
- [3] Czuczman MS, Olejniczak S, Gowda A, et al. Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down-regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5): 1561-1570.
- [4] Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy [J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 1270-1281.
- [5] Jeha S, Behm F, Pei D, et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2006, 108(10): 3302-3304.
- [6] 聂述山, 赵文理, 季正华, 等. CD20阳性儿童前B急性淋巴细胞白血病临床特点与预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(4): 275-277.
- [7] Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2009, 113(25): 6330-6337.
- [8] Chang H, Jiang A, Brandwein J. Prognostic relevance of CD20 in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2010, 95(6): 1040-1042.
- [9] Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2010, 95(2): 324-328.
- [10] Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24): 3880-3889.
- [11] Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with rituximab in adult CD20 B-precursor ALL improves molecular CR rate and outcome in standard risk (SR) as well as in high risk (HR) patients with SCT [J]. Haematologica, 2009, 94(Suppl 2): abstr 481.

(收稿日期: 2014-08-19)

(本文编辑: 王叶青)

·读者·作者·编者·

本刊对图表的要求

作者投稿时, 原稿中若有图(表), 每幅图表应随内容排入相应段落, 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中, 并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写词汇的全称。线条图高宽比例以5:7为宜。以计算机制图提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度; 图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上, 不要直接标注在照片上。每幅图的背面应贴上标签, 注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像, 应征得本人的书面同意, 或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者, 应注明出处。电子版投稿中图片建议采用JPG格式。

关于表格, 建议采用三横线表(顶线、表头线、底线), 如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等), 则在此行上面加一条分界横线; 表内数据要求同一指标有效位数一致, 一般按标准差的1/3确定有效位数, 统计数据要有样本数。

本刊编辑部