

儿童Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的预后因素分析

薛玉娟 吴珺 左英熹 贾月萍 陆爱东 张乐萍

【摘要】 目的 探讨儿童Ph染色体阳性和(或)BCR-ABL融合基因阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)的临床特征及预后影响因素。方法 回顾性分析北京大学人民医院儿科2006年12月至2016年12月收治的68例初治Ph⁺ ALL患儿的临床资料。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, χ^2 检验及Log-rank检验评估各因素对预后的影响,多因素分析采用Cox回归模型。结果 68例Ph⁺ ALL患儿男女比为2.1:1,中位年龄8(1~16)岁,中位总生存(OS)时间16.8个月,中位无病生存(DFS)时间13.5个月。早期治疗反应良好率为43.9%(29/66),骨髓系抗原表达组与不骨髓系抗原表达组的早期治疗反应良好率分别为29.6%和61.3%($\chi^2 = 5.814, P = 0.020$)。1个疗程完全缓解(CR)率为86.2%(56/65),早期治疗反应良好组与不良组的1个疗程CR率分别为100.0%和74.2%($\chi^2 = 6.680, P = 0.003$)。诱导化疗期加用伊马替尼组与单纯化疗组的1个疗程CR率分别为94.9%和73.1%($\chi^2 = 5.185, P = 0.024$)。2年和5年的OS率分别为(61.4±7.0)%和(50.8±8.1)%,2年和5年的DFS率分别为(54.6±6.8)%和(48.6±7.3)%。单因素分析显示,Ph⁺ ALL患儿的2年OS率与初诊WBC、LDH水平、脾脏大小、肝脏大小、是否骨髓系抗原表达、早期治疗反应、1个疗程后流式细胞术检测的MRD水平(或BCR-ABL)、是否应用伊马替尼及不同治疗方案等因素有关(P 值均 < 0.05),2年DFS率与LDH水平、脾脏大小、肝脏大小、是否骨髓系抗原表达、早期治疗反应、1个疗程后流式细胞术检测的MRD水平(或BCR-ABL)、是否应用伊马替尼及不同治疗方案等因素有关(P 值均 < 0.05)。多因素分析显示脾脏肋缘下 ≥ 3 cm是影响患者OS($RR = 45.7, 95\% CI 1.4 \sim 1528.2, P = 0.033$)及DFS($RR = 52.3, 95\% CI 1.6 \sim 1725.9, P = 0.026$)的独立预后危险因素。结论 儿童Ph⁺ ALL具有独特的临床和生物学特征。免疫分型中骨髓系抗原表达患儿的早期治疗反应差。早期治疗反应差的患儿1个疗程CR率低,诱导化疗期加用伊马替尼可明显提高1个疗程CR率。脾脏肋缘下 ≥ 3 cm是影响患者预后的独立危险因素。单纯化疗疗效差,化疗联合伊马替尼可以明显提高疗效。

【关键词】 费城染色体; 白血病,淋巴细胞,急性; 儿童; 伊马替尼; 预后

Prognostic factors of pediatric patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia Xue Yujuan, Wu Jun, Zuo Yingxi, Jia Yueping, Lu Aidong, Zhang Leping. Department of Paediatric, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhang Leping, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and prognostic factors of Ph-positive and/or BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) in children. **Methods** The clinical data of 68 Ph⁺ ALL children who were treated at Peking University People's Hospital from December 2006 to December 2016 was retrospectively reviewed. Survival analysis were estimated by Kaplan-Meier method. Univariate analysis was estimated by Log-rank test and Chi-square, and multivariate analysis was estimated by Cox proportional hazards regression model. **Results** In the 68 cases, the proportion of male to female was 2.1:1, with a median age of 8 (1-16) years, and the median overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were 16.8 months and 13.5 months, respectively. The early response rate to treatment was 43.9%, with myeloid-antigens-expression group lower than the non-expression group (29.6% vs 61.3%, $\chi^2 = 5.814, P = 0.020$); The complete remission (CR) rate after one-course induction therapy was 86.2% (56/65), with good-response group higher than the poor-response group (100.0% vs 74.2%, $\chi^2 = 6.680, P = 0.003$);

The CR rate after induction in patients receiving imatinib plus chemotherapy was higher than the patients receiving chemotherapy only (94.9% vs 73.1%, $\chi^2 = 5.185$, $P = 0.024$). The 2- and 5-year OS were (61.4±7.0)% and (50.8±8.1)%, respectively. The 2- and 5-year DFS were (54.6±6.8)% and (48.6±7.3)%, respectively. Univariate analysis showed that the initial WBC, LDH, spleen size, liver size, with-myeloid-antigens-expression, early response to treatment, MRD (BCR-ABL) after one-course induction, application of imatinib and different treatment options affected 2-year OS rate (all $P < 0.05$). LDH, spleen size, liver size, with-myeloid-antigens-expression, early response to treatment, MRD (BCR-ABL) after one-course induction, application of imatinib and different treatment options affected 2-year DFS rate (all $P < 0.05$). Multivariate prognostic analysis for OS ($RR = 45.7$, 95% CI 1.4–1 528.2, $P = 0.033$) and DFS ($RR = 52.3$, 95% CI 1.6–1 725.9, $P = 0.026$) showed that the spleen ≥ 3 cm was the independent risk factor.

Conclusions Pediatric Ph⁺ ALL is a special condition with unique clinical and biological features. The early response to treatment was poor in patients with myeloid-antigens-expression, which resulted in a low CR rate after one-course induction and the administration of imatinib can remarkably improve the CR rate. Initial spleen ≥ 3 cm is an independent prognostic factor. The efficacy of chemotherapy alone is poor, and imatinib combined with chemotherapy is applauded in the aim of improving outcomes.

【Key words】 Philadelphia chromosome; Leukemia, lymphoid, acute; Childhood; Imatinib; Prognosis

Ph染色体阳性和(或)BCR-ABL融合基因阳性急性淋巴细胞白血病(以下称Ph⁺ ALL)占儿童ALL的3%~5%,是公认的一组预后极差的高危亚型。伊马替尼前时代,单纯化疗患者的5年无病生存(DFS)率仅为20%~40%^[1-2],异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)常被推荐为首次缓解后的首选治疗手段,化疗联合移植患者的5年DFS率可达50%~60%^[3-4];伊马替尼时代,化疗联合酪氨酸激酶抑制剂的5年无事件生存(EFS)率达到了70%~80%^[4-5],为这类患儿的治疗带来了新的曙光。由于发病率低,目前针对这类患儿的临床研究较少。我们回顾性分析了自2006年12月至2016年12月在我院初诊并治疗的68例Ph⁺ ALL患儿的病例资料,包括临床特征、分子遗传学特点、治疗策略及预后相关因素,以期提高对本病的诊断和治疗水平。

病例与方法

1. 病例:2006年12月至2016年12月在我院初诊并治疗的Ph⁺ ALL患儿68例。所有患者的诊断至少满足以下一项:①染色体核型分析或FISH检测到t(9;22);②RT-PCR检测BCR-ABL融合基因阳性。除外混合表型急性白血病及慢性髓性白血病急淋变。

2. 诊断及检测:采取MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学)分型诊断。诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》(第2版)^[6]。免疫分型检测采用流式细胞术四色免疫荧光标记法(FITC、PE、PerCP、APC)。细胞遗传学分析采用染色体G显带法或FISH法。分子生物学检测应用

RT-PCR及多重巢式PCR方法对初治骨髓标本进行BCR-ABL融合基因不同转录本(P190、P210、P230)检测,内参基因为ABL。

3. 治疗方案:采用改良的德国柏林-法兰克福-蒙斯特(BFM)方案^[7]。巩固强化和再诱导治疗采用大剂量甲氨蝶呤(MTX)、长春新碱、地塞米松(或醋酸泼尼松)、柔红霉素(或去甲氧柔红霉素)、左旋门冬酰胺酶(或培门冬酶)、大剂量阿糖胞苷(Ara-C)等药物序贯、交替治疗,约每6个月应用1次CODPL(环磷酰胺、长春新碱/长春地辛、去甲氧柔红霉素、泼尼松/地塞米松、门冬酰胺酶)方案再诱导治疗,共2次。维持治疗采用巯嘌呤每日50 mg/m²,每晚睡前口服;MTX每次20 mg/m²,每周1次肌肉注射。根据患儿的白细胞水平及耐受程度适当调整药物剂量。55例患儿在治疗期间加用伊马替尼(每日270~340 mg/m²),其中41例患儿在诱导化疗期间开始加用。26例患儿在第1次完全缓解(CR₁)后行allo-HSCT。所有患儿均采用MTX、Ara-C、地塞米松三联鞘内注射预防中枢神经系统白血病(CNSL)。对已确诊为CNSL的患儿,在规范化疗的同时,给予较密集的三联鞘内注射治疗。

4. 疗效评估及随访:疗效判断参考《血液病诊断及疗效标准》(第2版)^[6]。早期治疗反应参照诱导化疗第15天的骨髓幼稚细胞比例(<0.05为反应良好,≥0.05为反应不良)^[8]。流式细胞术检测的微小残留病(FCM-MRD)转阴定义为<10⁻⁴。BCR-ABL融合基因转阴定义为RT-PCR检测阴性或定量检测下降3个对数级。随访时间截至2017年2月1日,中位随访时间16.8(0.3~150.8)个月。5例

(7.3%)患儿失访,其中3例患儿治疗早期失访,2例患儿分别于治疗1.5、2.0个月放弃治疗后失访。总生存(OS)时间定义为从确诊日到死亡或随访截止的时间。DFS时间定义为CR至白血病复发、死亡或随访截止的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行统计学分析。临床特征分析及比较采用描述性分析、 χ^2 检验或 t 检验等;生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线,单因素分析采用Log-rank检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素分析,多因素分析采用Cox回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, P 值均为双侧检验。

结 果

一、患儿临床及生物学特征

68例患儿中男46例,女22例,男女比例2.1:1;中位年龄8(1~16)岁,>10岁者31例(45.6%);初诊时伴肝、脾或淋巴结肿大者66例(97.1%),其中,肝脏肋缘下 ≥ 3 cm者35例(51.5%),脾脏肋缘下 ≥ 3 cm者34例(50.0%);初诊中位WBC $51.67(2.02 \sim 481.20) \times 10^9/L$, $\geq 50 \times 10^9/L$ 者38例(55.9%);初诊中位LDH水平 $711(133 \sim 3810) U/L$, $\geq 1000 U/L$ 者20例(35.0%);免疫分型中普通型B-ALL患儿54例(90.0%),前B-ALL患儿6例(10.0%),骨髓系抗原表达27例(45.0%),伴CD34表达患儿55例(91.6%);染色体核型分析显示正常核型8例(15.4%),单纯t(9;22)核型25例(48.1%),t(9;22)伴附加染色体异常者18例(34.6%),其他核型1例(1.9%);BCR-ABL融合基因检测显示单纯P190阳性者51例(77.3%),单纯P210阳性者6例(9.1%),P190和P210双阳性者9例(13.6%);初诊时伴有中枢神经系统浸润患儿4例(5.9%)。

二、近期疗效及其影响因素分析

66例患儿进行了早期治疗反应评估,其中29例(43.9%)早期治疗反应良好。初诊时高白细胞组与非高白细胞组的早期治疗反应良好率分别为36.1%和53.3%($\chi^2 = 1.333, P = 0.215$);普通型B-ALL组与前B-ALL组的早期治疗反应良好率分别为48.1%和33.3%($\chi^2 = 0.064, P = 0.675$);骨髓系抗原表达组与不骨髓系抗原表达组的早期治疗反应良好率分别为29.6%和61.3%($\chi^2 = 5.814, P = 0.020$);伴附加染色体异常组与不伴附加染色体异常组的早期治疗反应良好率分别为46.7%和36.4%($\chi^2 = 0.458, P =$

0.499)。

3例患儿早期放弃治疗后失访,余65例患儿全部获得CR,其中56例(86.2%)1个疗程达CR。初诊高白细胞组与非高白细胞组的1个疗程CR率分别为83.8%和89.3%($\chi^2 = 0.266, P = 0.606$);普通型B-ALL组与前B-ALL组的1个疗程CR率分别为86.3%和100.0%($\chi^2 = 0.097, P = 1.000$);骨髓系抗原表达组与不骨髓系抗原表达组的1个疗程CR率分别为88.5%和87.1%($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$);伴附加染色体异常组与不伴附加染色体异常组的1个疗程CR率分别为81.3%和87.5%($\chi^2 = 0.021, P = 0.672$);早期治疗反应良好组与不良组的1个疗程CR率分别为100.0%和74.2%($\chi^2 = 6.680, P = 0.003$)。41例患儿在诱导治疗期加用伊马替尼,其中39例进行了1个疗程CR率的评估,37例(94.9%)诱导化疗1个疗程后达CR;27例患儿在诱导治疗期单纯接受化疗,其中26例进行了1个疗程CR率的评估,19例(73.1%)诱导化疗1个疗程后达CR,两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.185, P = 0.024$)。

三、远期生存情况及其影响因素分析

1. 总体生存情况:68例患儿的中位OS时间为16.8个月,2年和5年的OS率分别为(61.4 \pm 7.0)%和(50.8 \pm 8.1)%;中位DFS时间为13.5个月,2年和5年DFS率分别为(54.6 \pm 6.8)%和(48.6 \pm 7.3)% (图1)。24例患儿死亡,其中17例死于复发,5例死于化疗相关并发症,2例死于移植后并发症;19例患儿复发,复发率为30.2%(19/63),中位复发时间为13.0(1.6~99.0)个月,其中16例为单纯骨髓复发,3例为单纯中枢神经系统复发。

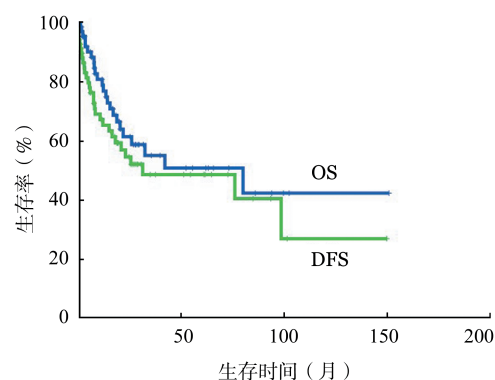


图1 68例Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患儿的总生存(OS)及无病生存(DFS)曲线

2. 不同治疗方案对远期生存情况的影响:68例患儿中失访5例,余63例根据治疗方案分为四组:

22例为化疗+伊马替尼+allo-HSCT组,29例为化疗+伊马替尼组,4例为化疗+allo-HSCT组,8例为单纯化疗组。四个治疗组患儿的基线特征大致相当。化疗+伊马替尼+allo-HSCT组的2年和5年OS率分别为(65.0±10.8)%和(51.7±12.1)%,2年和5年DFS率分别为(55.5±11.2)%和(48.6±11.8)%;化疗+伊马替尼组的2年和5年OS率分别为(78.1±8.9)%和(52.0±22.1)%,2年和5年DFS率分别为(79.6±8.2)%和(69.7±11.8)%;化疗+allo-HSCT组的2年和5年OS率均为(50.0±25.0)%,2年和5年DFS率均为(50.0±25.0)%;单纯化疗组的2年和5年OS率均为(25.0±15.3)%,2年和5年DFS率均为(25.0±15.3)%。四个治疗组的OS率($\chi^2 = 8.246, P = 0.041$)及DFS率($\chi^2 = 9.983, P = 0.019$)差异具有统计学意义(图2)。两两比较,化疗+伊马替尼+allo-HSCT组、化疗+伊马替尼组与单纯化疗组相比,OS率和DFS率差异均具有统计学意义(P 值均 < 0.05);前两者相比差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

3. 其他因素对远期生存情况的影响:单因素分析显示Ph⁺ALL患儿的2年OS率与初诊WBC、LDH水平、肝脏大小、脾脏大小、是否伴髓系抗原表达、早期治疗反应、1个疗程后FCM-MRD水平(或BCR-ABL)、是否应用伊马替尼等因素有关(P 值均 < 0.05)(表1)。2年DFS率与LDH水平、脾脏大小、肝脏大小、是否伴髓系抗原表达、早期治疗反应、1个疗程后FCM-MRD水平(或BCR-ABL)、是否应用伊马替尼等因素有关($P < 0.05$)(表1)。

4. 影响远期生存的多因素分析:脾脏肋缘下≥3 cm [$RR = 45.7(95\%CI 1.4 \sim 1\ 528.2), P = 0.033$]是影响患儿OS的独立危险因素。同样,脾脏肋缘下≥3 cm [$RR = 52.3(95\%CI 1.6 \sim 1\ 725.9), P = 0.026$]也

是影响患儿DFS的独立危险因素。

讨 论

Ph⁺ALL是儿童ALL中的一种特殊类型,具有独特的临床和生物学特征。本组患儿男性居多,发病年龄较大,多伴有肝、脾、淋巴结肿大,初诊WBC及LDH水平较高,免疫分型以普通型B-ALL为主,常伴CD34及髓系抗原表达,伴附加染色体核型异常比例较高,融合蛋白以P190为主。这与既往文献报道^[1,3,8]一致。

既往研究表明初诊时的年龄、WBC、LDH水平、髓外浸润程度等临床特征对儿童ALL具有重要预后价值。国外多家协作组^[1,3,9-10]研究显示,这些危险因素同样适用于Ph⁺ALL患儿的预后提示。在本研究中,初诊时WBC≥50×10⁹/L、LDH≥710 U/L、脾脏肋缘下≥3 cm、肝脏肋缘下≥3 cm均提示预后不良,其中,脾脏肋缘下≥3 cm是影响预后的独立危险因素,与其他各中心研究结果基本相符。Sobol-Milejska等^[11]报道,伴髓系抗原表达的ALL患儿化疗第15天疗效较差,CD13在儿童ALL中的表达与诱导化疗第33天骨髓象是否缓解呈负相关。本研究结果显示,伴髓系抗原表达的Ph⁺ALL患儿早期治疗反应不良($P < 0.05$),但多因素分析显示其并不是影响远期预后的独立危险因素。

Ph⁺ALL患儿的近期疗效及其远期生存情况一直是学者们关注的热点。在FRALLE 93临床试验中,Gandemer等^[10]研究了Ph⁺ALL患儿化疗第21天的骨髓状况,结果显示M1状态(原幼淋巴细胞≤0.05)及M2+M3(原幼淋巴细胞 > 0.05)状态患儿的5年OS率分别为(62±11)%和(27±11)%,差异具有统计学意义($P = 0.06$)。此后,SHOP协作组^[12]根据化疗第15天骨髓缓解情况对伊马替尼前时代的

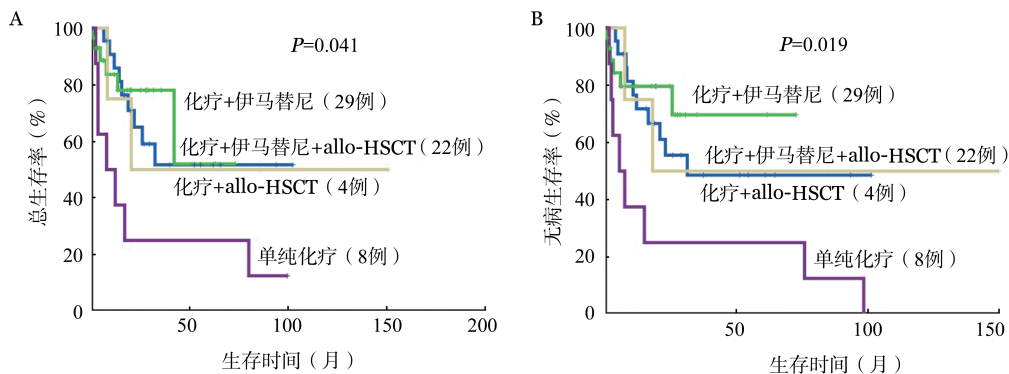


图2 不同治疗方案组Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患儿总生存(A)及无病生存(B)曲线

表1 影响Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患儿远期疗效的单因素分析

预后因素	例数	2年OS率(%)	χ^2 值	P值	2年DFS(%)	χ^2 值	P值
性别			0.132	0.716		0.023	0.879
男	46	58.9±8.7			52.3±8.5		
女	22	66.8±11.2			59.5±11.2		
年龄			1.760	0.185		0.827	0.363
≥10岁	32	51.2±10.5			48.8±10.0		
<10岁	36	70.9±8.8			60.2±9.1		
WBC			4.890	0.027		2.389	0.122
≥50×10 ⁹ /L	38	49.3±9.2			42.6±8.9		
<50×10 ⁹ /L	30	81.5±8.5			73.6±8.7		
LDH			4.672	0.031		6.120	0.013
≥710 U/L	19	49.5±12.9			43.1±12.8		
<710 U/L	19	81.1±9.9			80.7±10.1		
脾脏大小 ^a			9.519	0.002		10.884	0.001
≥3 cm	34	42.3±9.8			40.3±9.5		
<3 cm	29	84.0±7.4			78.9±8.6		
肝脏大小 ^a			6.136	0.013		5.093	0.024
≥3 cm	35	47.8±9.2			44.0±9.4		
<3 cm	28	82.1±8.3			71.3±10.3		
髓系抗原表达			6.488	0.011		8.491	0.004
伴	27	47.4±10.7			36.5±9.8		
不伴	33	75.8±9.8			72.3±9.3		
染色体核型			0.002	0.969		0.371	0.542
伴附加染色体异常	16	61.9±13.4			54.2±14.1		
不伴附加染色体异常	33	56.8±10.2			50.4±9.7		
BCR-ABL			1.563	0.211		0.189	0.664
P190	51	56.2±8.2			52.0±8.0		
P210	15	79.1±13.8			61.9±13.9		
早期治疗反应			7.303	0.007		9.507	0.002
良好	29	85.7±7.7			84.2±7.5		
不良	37	45.2±9.1			36.1±8.3		
1个疗程达形态学完全缓解			0.436	0.509			0.783
是	56	61.2±7.6			56.4±7.6		
否	9	61.0±18.1			61.0±18.1		
1个疗程FCM-MRD			5.229	0.022		5.203	0.023
阴性	32	73.0±8.9			72.5±8.6		
阳性	30	49.7±10.2			42.2±10.2		
1个疗程BCR-ABL			12.242	0.000		14.582	<0.001
阴性	25	89.4±7.1			89.4±7.1		
阳性	40	44.7±9.2			38.3±8.9		
伊马替尼治疗			4.414	0.036		4.451	0.035
是	55	70.0±7.5			61.5±7.7		
否	13	33.3±13.6			30.8±12.8		
allo-HSCT			0.510	0.475		0.507	0.477
是	26	71.6±9.1			54.6±10.2		
否	37	62.9±9.1			57.6±10.0		

注:OS:总生存;DFS:无病生存;FCM-MRD:流式细胞术检测的微小残留病;^a脾脏/肝脏大小指脾脏/肝脏下缘与肋缘的距离

27例Ph⁺ ALL患儿进行分组比较,发现第15天原幼淋巴细胞<0.05组患儿的5年EFS率更高($P=0.09$)。Schultz等^[13]对COG AALL0031临床试验的结果进行报道,显示诱导化疗结束时MRD≤10⁻⁴患儿的3年EFS率达100%,明显高于MRD>10⁻⁴组的(38.6±15.1)%($P=0.02$)。国内周励等^[14]的研究也

证实了FCM-MRD及BCR-ABL融合基因转阴对Ph⁺ ALL患者远期预后的重要意义。本组数据显示早期治疗反应差的患儿的1个疗程CR率低,远期预后不良,而诱导化疗结束时的FCM-MRD和BCR-ABL融合基因水平作为更为敏感的检测指标,也是提示远期预后的重要因素。

伊马替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂,通过与BCR-ABL融合基因上的ATP结合域相结合来阻断酪氨酸激酶的磷酸化,最终实现抑制肿瘤细胞增殖的作用。伊马替尼时代的到来,为Ph⁺ ALL患儿的治疗带来了新的转机。Schultz等^[4]更新了伊马替尼时代COG协作组的长期随访数据,化疗联合伊马替尼组患儿的5年EFS率为(70±12)%,同胞相合移植组5年EFS率为(65±11)%,无关供者移植组5年EFS率为(59±15)%,三组间差异无统计学意义($P=0.60$)。同期,欧洲协作组开展的EsPhALL试验^[9]也证实了伊马替尼对儿童Ph⁺ ALL的良好疗效。在本研究中,诱导化疗期加用伊马替尼可明显提高1个疗程CR率。此外,不同治疗方案比较显示,化疗联合伊马替尼组长期生存状态最佳,单纯化疗组预后最差。但值得一提的是,移植组患儿发病初期整体年龄偏大、WBC偏高,而且包含较高比例的FCM-MRD持续阳性或反复转阳患儿,考虑可能影响移植组的整体生存情况。另外,部分治疗组病例数较少,存在统计偏差。但伊马替尼的疗效仍明显可见。

总之,儿童Ph⁺ ALL具有众多影响预后的危险因素,接受单纯化疗的患儿长期生存率低,早期加用伊马替尼能够使患儿尽早获得CR,长期生存率显著提高。

参考文献

- [1] Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(14): 998-1006.
- [2] Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts [J]. *Leukemia*, 1997, 11(9):1493-1496.
- [3] Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31):4755-4761. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1325.
- [4] Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031 [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1467-1471. DOI: 10.1038/leu.2014.30.
- [5] Jeha S, Coustansmith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2014, 120(10):1514-1519.
- [6] 张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京:科学出版社,1999:214-218.
- [7] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90 [J]. *Blood*, 1999, 94(10): 3294-3306.
- [8] Rives S, Estella J, Gómez P, et al. 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 [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(5):600-611. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08783.x.
- [9] Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9):936-945. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70377-7.
- [10] Gandemer V, Auclerc MF, Perel Y, et al. Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 14. DOI: 10.1186/1471-2407-9-14.
- [11] Sobol-Milejska G, Mizia-Malarz A, Wos H. Expression of myeloid antigens on lymphoblast surface in childhood acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and its effect on early response to treatment: a preliminary report [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(3):331-336. DOI: 10.1007/s12185-013-1397-6.
- [12] Rives S, Camós M, Estella J, et al. Validation of the 'French Acute Lymphoblastic Leukaemia Study Group FRALLE prognostic index' for paediatric Philadelphia-chromosome acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(2):284-286. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08860.x.
- [13] Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5175-5181. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2514.
- [14] 周励,胡炯,陈娟,等. Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(2):109-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.011.

(收稿日期:2017-08-29)

(本文编辑:王叶青)