

应用荧光原位杂交技术诊断成人Ph样急性淋巴细胞白血病

林岱楠¹ 黎秋丽² 何显君³ 李环¹ 廖立斌¹ 何涵¹ 周玲玲¹ 李珍¹ 刘晓力¹
刘启发¹ 周红升¹ 曹睿¹

¹南方医科大学南方医院血液科,广州 510515;²广西壮族自治区人民医院血液科,南宁 530000;³解放军南部战区总医院血液科,广州 510010

通信作者:曹睿,Email:zhujiangcaorui@163.com

【摘要】 目的 建立应用荧光原位杂交技术(FISH)筛查成人Ph样急性淋巴细胞白血病(ALL)的体系。方法 根据Ph样ALL的遗传学特征,设计了针对ABL1、ABL2、JAK2、EPOR、CRLF2、CSF1R、PDGFRB、P2RY8等基因断裂重排的FISH探针;对BCR-ABL1、ETV6-RUNX1、MLL基因断裂重排和E2A断裂重排均阴性的B-ALL,采用FISH进行Ph样ALL筛查,并结合流式免疫表型、靶向二代测序突变检测和RNA测序进行Ph样ALL诊断分析。结果 2016年1月至2019年4月,南方医院血液科收治189例成人B-ALL,经FISH和(或)PCR检测,BCR-ABL1、ETV6-RUNX1、MLL断裂重排或E2A断裂重排阳性者共83例;其余106例患者接受Ph样ALL FISH探针筛查,其中,12例(11.3%)检出典型的Ph样ALL特异基因断裂重排,2例检出基因缺失。经RNA测序进一步验证,FISH检测Ph样ALL基因断裂重排结果灵敏度为71.4%,特异度为95.8%。综合免疫表型、靶向二代测序突变检测和RNA测序,共诊断融合基因阳性Ph样ALL 14例(13.2%)。结论 FISH技术检测Ph样ALL具有较高的特异性,结合免疫表型和测序技术可完善诊断体系。

【关键词】 荧光原位杂交; 白血病,淋巴细胞,急性,Ph样

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2017307)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.008

Diagnosis of adult Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia by fluorescence in situ hybridization

Lin Dainan¹, Li Qiuli², He Xianjun³, Li Huan¹, Liao Libin¹, He Han¹, Zhou Lingling¹, Li Zhen¹, Liu Xiaoli¹, Liu Qifa¹, Zhou Hongsheng¹, Cao Rui¹

¹Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China;

²Department of Hematology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530000, China; ³Department of Hematology, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou, 510010, China

Corresponding author: Cao Rui, Email: zhujiangcaorui@163.com

【Abstract】 Objective To establish a screening system of adult Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (Ph-like ALL) by fluorescence in situ hybridization (FISH). **Method** Based on the genetic characteristics of Ph-like ALL, FISH probes were designed for ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, CRLF2, CSF1R, PDGFRB, and P2RY8 gene breakpoints, which were used to screen Ph-like ALL in B-ALL patients without BCR-ABL1, ETV6-RUNX1, MLL, and E2A gene arrangement. Furthermore, it was analyzed in combination with flow immunophenotype, next-generation sequencing for targeted gene mutations, and RNA sequencing (RNA-seq). **Results** A total of 189 adult B-ALL patients diagnosed in Nanfang Hospital from January 2016 to April 2019 were enrolled in this study. Using FISH and/or PCR, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1, MLL, or E2A arrangement was detected in 83 of them, and Ph-like ALL was detected by FISH in the other 106, resulting in the presence of typical gene arrangements of Ph-like ALL in 12 patients (11.3%, 12/106). Validated by RNA-seq, the sensitivity and specificity of FISH for Ph-like ALL were 71.4% and 95.8%, respectively. After further analysis with immunophenotype, targeted gene mutations, and RNA-seq, 14 (13.2%, 14/106) were diagnosed with Ph-like ALL. **Conclusion** This data shows high specificity of FISH for identification of Ph-like ALL and combining immunophenotype and

sequencing technology can improve the diagnostic system.

【Key words】 Fluorescence in situ hybridization; Leukemia, lymphoblastic, acute, philadelphia chromosome-like

Fund program: Foundation for Program of Medical Science and Technology of Guangdong Province (A2017307)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.008

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童和青少年最常见的血液肿瘤,主要预后因素包括细胞遗传学、分子生物学等生物学特征和以微小残留病(MRD)为代表的治疗反应两大类因素^[1-3]。Ph染色体阳性是成人ALL最重要的遗传学异常,在成人ALL中比例约为25%,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已显著改善了Ph阳性ALL的预后^[4-5]。2009年,美国St Jude儿童医院研究团队通过基因芯片筛查,在Ph阴性ALL中,发现一群不伴有Ph染色体,但基因表达谱与Ph阳性ALL类似、对TKI部分敏感、总体预后不良的新亚型,并将其命名为Ph样ALL(BCR-ABL1样ALL),2016年WHO淋巴造血组织疾病分类将其列为新的高危亚型^[6-8]。近年研究发现,Ph样ALL分子遗传学特征复杂,异质性大,占儿童ALL的10%~15%,成人ALL的20%~33%,总体预后差^[8-13]。因此,建立Ph样ALL的诊断体系对于ALL的分层诊治具有重要意义。我们探索采用荧光原位杂交(FISH)技术对融合基因阳性Ph样ALL进行诊断,RNA测序技术进行结果验证。现报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:纳入2016年1月至2019年4月在南方医院血液科确诊的成人B-ALL患者,所有患者均经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)检测,分型标准采用WHO2016年关于急性白血病的诊断标准^[6];诱导缓解治疗方案为VICLP(长春新碱、去甲氧柔红霉素、环磷酰胺、培门冬酶、泼尼松),在诱导治疗中期(第14~15天)、诱导治疗后(不迟于第39天)通过流式细胞术检测MRD以评估疗效。

2. 常规筛查:收集所纳入研究对象初诊时的骨髓标本,通过定性PCR检测BCR-ABL(p190/p210)、MLL-AF4、MLL-ENL、E2A-PBX1融合基因,通过FISH多探针检测MLL、E2A、IGH基因断裂重排及BCR-ABL1、ETV6-RUNX1融合基因等。

3. Ph样FISH多探针检测:参考Roberts等^[8]的研究,根据Ph样ALL的遗传学特征,设计针对

ABL1、ABL2、JAK2、CRLF2、CSF1R、EPOR、PDGFRB、P2RY8基因断裂重排的Ph样FISH多探针(表1、图1~2),由Cytocell公司制作完成。收集BCR-ABL1、ETV6-RUNX1、MLL基因断裂重排和E2A断裂重排均阴性的B-ALL患者初发时的骨髓标本,经固定、探针变性杂交、杂交后洗脱、封片等步骤,最后在Nikon E600荧光显微镜下通过三色滤光块(DAPI/TRITC/FITC)观察杂交信号。每份标本计数200个细胞并记录相应杂交信号。

表1 Ph样多探针的目标基因及探针设计

| 目标基因 | 染色体 | 起始位点 | 末端位点 | 荧光颜色 |
|--------|-----------------|-----------|-----------|------|
| ABL1 | 9q34.11-9q34.13 | 133223061 | 133396082 | 橙色 |
| | | 133343149 | 133506022 | 橙色 |
| | | 133852939 | 134027561 | 绿色 |
| | | 133965250 | 134162271 | 绿色 |
| ABL2 | 1q25.2 | 178696325 | 178873331 | 橙色 |
| | | 178828715 | 179014332 | 橙色 |
| | | 179233215 | 179432508 | 绿色 |
| | | 179422941 | 179584236 | 绿色 |
| JAK2 | 9p24.1 | 4827629 | 4986358 | 绿色 |
| | | 5147781 | 5332808 | 橙色 |
| CSF1R | 5q32 | 149162560 | 149326502 | 绿色 |
| | | 149314166 | 149433388 | 绿色 |
| | | 149488327 | 149685040 | 橙色 |
| EPOR | 19p13.2 | 11133534 | 11337676 | 橙色 |
| | | 11726016 | 11856904 | 绿色 |
| | | 11859823 | 11983270 | 绿色 |
| CRLF2 | Xp22.33 | 1035396 | 1106763 | 绿色 |
| | | 1114006 | 1245415 | 绿色 |
| | | 1388182 | 1532269 | 橙色 |
| | | 1517558 | 1622257 | 橙色 |
| PDGFRB | 5q32 | 149345834 | 149452419 | 橙色 |
| | | 149547768 | 149702254 | 绿色 |
| P2RY8 | Xp22.33 | 1388182 | 1532268 | 橙色 |
| | | 1447007 | 1630834 | 橙色 |
| | | 1662307 | 1772413 | 绿色 |
| | | 1725500 | 1952180 | 绿色 |

4. RNA测序:留取患者初发时的骨髓标本,利用TRIzol法提取总RNA,送检高通量RNA测序行

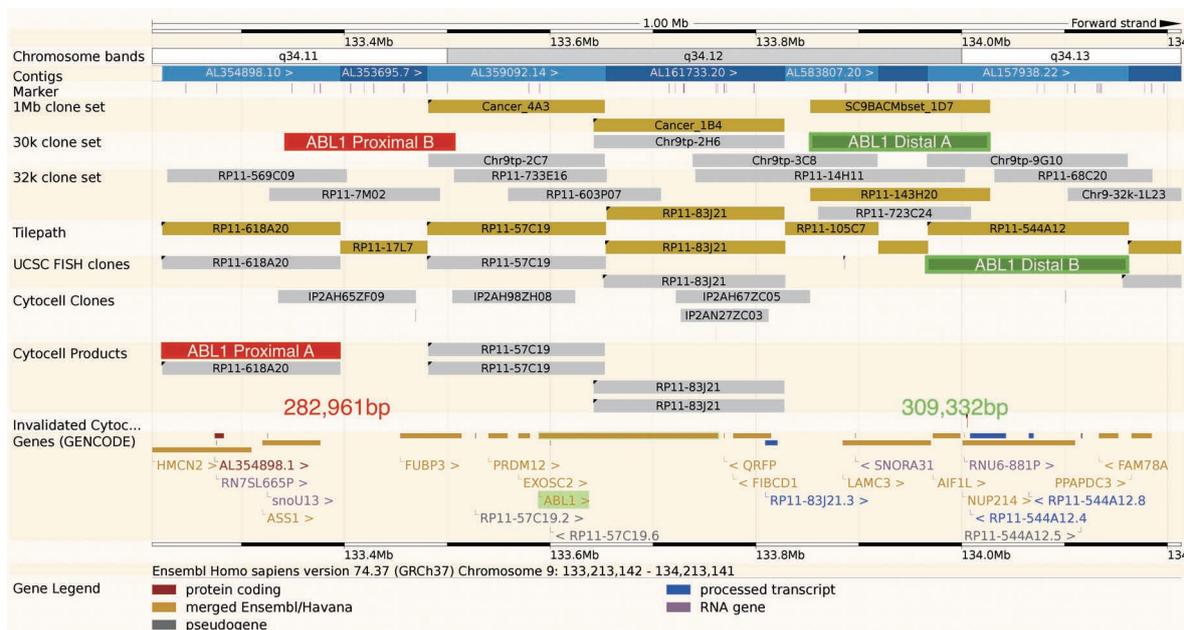


图1 Ph样多探针检测ABL1探针位点图

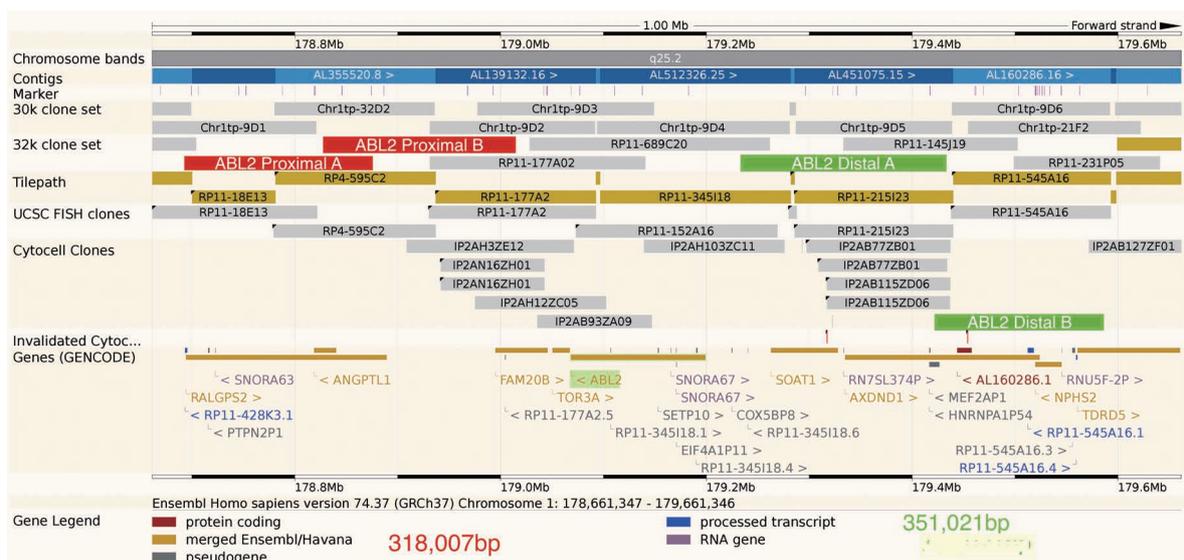


图2 Ph样多探针检测ABL2探针位点图

融合基因分析,对FISH筛查标本进行验证。

5. 流式细胞术免疫分型:留取ALL患者骨髓标本,采用直接标记法免疫荧光标记,流式细胞术所用抗体包括抗CD19、CD20、CD10、cCD79a、CD34、CD13、CD33、CD15、CRLF2、pCRKL、pStat5等抗体,以幼稚细胞中抗原表达≥20%为阳性。

6. 靶向二代测序突变检测:收集初诊患者骨髓3~4 ml,提取单个核细胞DNA,利用PCR扩增建库,应用Ion Torrent PGM对JAK1/3、IL7R、SH2B3、STAT5、FLT3等多个基因进行检测,并分析记录各基因突变情况。

7. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件完成数据

分析。计量资料以中位数表示,组间比较采用Mann-Whitney检验;计数资料采用卡方检验或Fisher's精确检验。

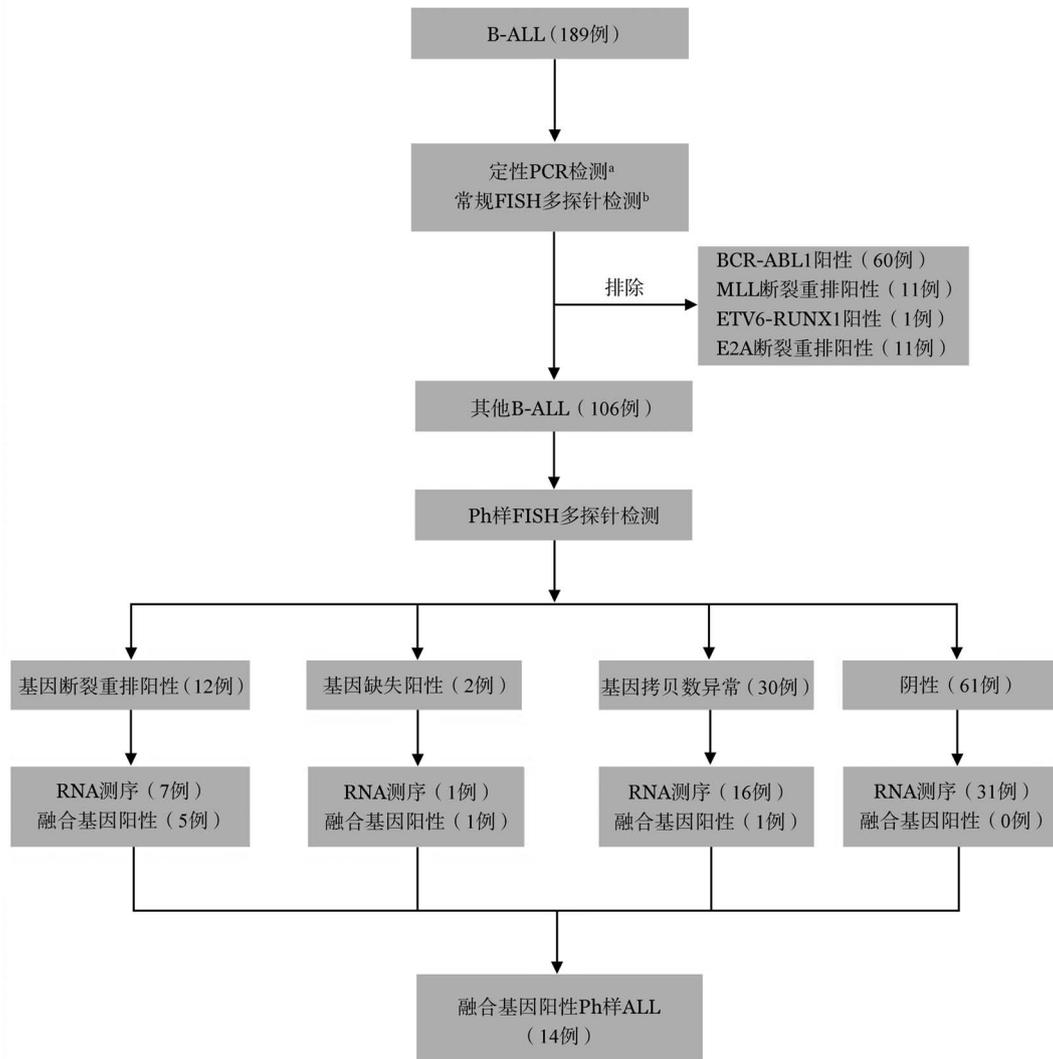
结果

1. Ph样ALL的筛查对象:本研究共纳入成人B-ALL患者189例,男女比例1.08:1,中位年龄28(14~81)岁。其中,BCR-ABL1阳性、ETV6-RUNX1阳性、MLL断裂重排或E2A断裂重排共83例,其余106例患者接受Ph样FISH探针筛查。

2. FISH初筛结果:本研究通过FISH进行Ph样ALL特异基因断裂重排检测,共检出12例(11.3%)

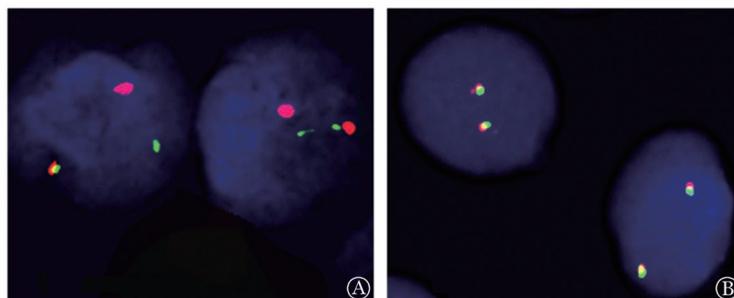
存在典型基因断裂重排(图3~4);JAK2断裂重排阳性5例、EPOR断裂重排阳性2例、ABL1断裂重排阳性2例、CRLF2断裂重排阳性3例(其中1例同时存在P2RY8断裂重排阳性)。其中2例在复发或难

治时期进行了复测,结果均表现为原发克隆。此外,另有1例显示PDGFRB基因5'端缺失、CSF1R基因5'端缺失;1例显示CRLF2基因5'端缺失、P2RY8基因3'端缺失。



注:^a定性PCR检测BCR-ABL(190/210)、MLL-AF4、MLL-ENL、E2A-PBX1融合基因;^b常规FISH多探针检测MLL、E2A、IGH基因断裂重排及BCR-ABL1、ETV6-RUNX1融合基因等

图3 Ph样急性淋巴细胞白血病(ALL)诊断流程



A:一红一绿一融合信号提示基因断裂重排阳性;B:两个融合信号提示阴性

图4 Ph样急性淋巴细胞白血病荧光原位杂交探针检测结果示意图

FISH结果中,19.8%(21/106)显示存在基因拷贝数增加,其中13例完成了染色体核型分析,有6例表现为对应染色体数目增加,余7例未见相应染色体异常。9.4%(10/106)提示JAK2或(和)ABL1基因拷贝数为1,其中7例成功进行染色体核型分析,结果提示有5例存在9号染色体缺失或其短臂缺失,2例染色体核型正常。

3. RNA 测序验证 FISH 结果:本研究进一步利用RNA测序对FISH初筛结果进行验证,共55例完成RNA测序融合基因分析。结果显示7例Ph样ALL特异融合基因阳性(图5):5例与FISH检测结果一致;1例为EBF1-PDGFRB融合基因阳性,而相应FISH显示PDGFRB基因5'端缺失、CSF1R基因5'端缺失;1例为CRLF2-P2RY8融合基因阳性,但相应FISH结果提示多个基因拷贝数增加,其染色体核型正常,而首疗程诱导化疗后未缓解。其余48例检测结果阴性,但其中2例相应FISH结果提示CRLF2、IGH基因断裂重排阳性,流式细胞术检测结果提示CRLF2高表达,靶向二代测序突变检测显示伴有IL7R、FLT3、SH2B3基因突变,且为难治复发患者,考虑假阴性可能。

因此,以RNA测序为参照,FISH诊断融合基因阳性Ph样ALL的灵敏度为71.4%,特异度为95.8%。

4. Ph样ALL的临床特征:本研究中,融合基因阳性Ph样ALL占B-ALL的7.4%(14/189)。男女比例1.33:1,中位年龄27.5(15~71)岁,免疫表型以普通型B-ALL为主,其中4例(4/12,33.3%)伴有IL7R、FLT3或SH2B3基因突变,11例(11/12)流式细胞术检测CRLF2、pCRKL、pStat5结果显示至少其

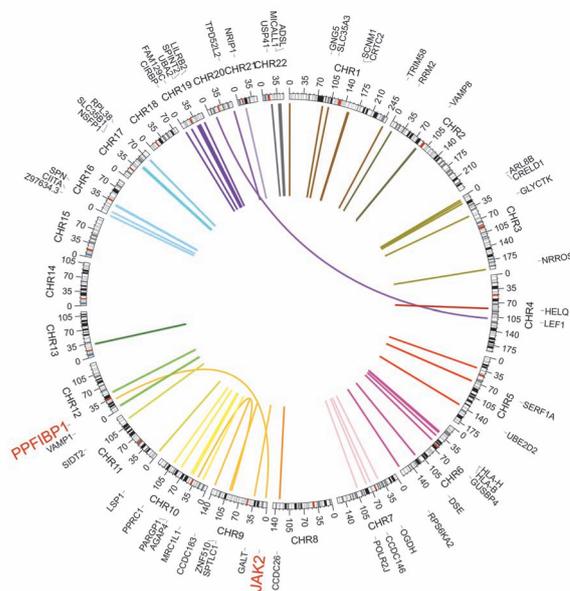


图5 RNA 测序融合基因 circos 图(PPF1BIP1-JAK2)

中一种阳性。对比分析Ph样ALL与Ph阳性ALL、其他B-ALL(BCR-ABL1、ETV6-RUNX1、MLL/E2A断裂重排均阴性且非Ph样ALL)的临床特征:Ph样ALL、Ph阳性ALL初诊时WBC均较高($P=0.111$, $P=0.000$),而三组间Ph样ALL乳酸脱氢酶最低。另一方面,Ph样ALL诱导缓解治疗中期、诱导缓解治疗后的骨髓MRD转阴率分别为18.3%、35.7%,三组中最低,提示Ph样ALL早期治疗反应最差(表2)。

讨论

Ph样ALL是近年来被认识的一类高危亚组,占成人B-ALL的15%~30%;以不伴有Ph染色体和

表2 Ph样急性淋巴细胞白血病(ALL)的临床特征分析

| 特征 | Ph样ALL (14例) | Ph阳性ALL (60例) | 其他B-ALL (92例) | P_1 值 | P_2 值 | P_3 值 |
|------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------|---------|---------|
| 发病年龄[岁, M (范围)] | 27.5(15~71) | 39(16~59) | 23(14~81) | 0.076 | 0.380 | 0.000 |
| 男性[例(%)] | 8(57.1) | 32(53.3) | 48(52.2) | 0.797 | 0.729 | 0.889 |
| WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ [例(%)] | 7(50.0) | 31(51.7) | 24(26.1) | 0.864 | 0.111 | 0.001 |
| 乳酸脱氢酶 ≥ 600 U/L[例(%)] | 2(14.3) | 22(39.3) | 39(46.4) | 0.078 | 0.024 | 0.404 |
| 普通型B-ALL[例(%)] | 13(92.9) | 56(93.3) | 69(75.0) | 1.000 | 0.183 | 0.004 |
| 中枢侵犯[例(%)] | 4(28.6) | 4(6.7) | 10(10.9) | 0.037 | 0.088 | 0.381 |
| MRD1 $\geq 1\%$ [例(%)] | 11(91.7) | 18(36.7) | 30(36.6) | 0.001 | 0.000 | 0.986 |
| MRD2 $\geq 0.1\%$ [例(%)] | 9(64.3) | 16(29.1) | 30(33.0) | 0.014 | 0.024 | 0.625 |

注: P_1 : Ph样ALL与Ph阳性ALL的组间比较; P_2 : Ph样ALL与其他B-ALL的组间比较; P_3 : Ph阳性ALL与其他B-ALL的组间比较; MRD1: 诱导治疗中期(第14~15天)通过流式细胞术检测的微小残留病水平; MRD2: 诱导治疗后(不迟于第39天)通过流式细胞术检测的微小残留病水平

BCR-ABL1融合基因,但基因表达谱与Ph阳性ALL相似为主要特征。研究发现,Ph样ALL存在重要酪氨酸激酶的过度激活,主要是通过ABL1、ABL2、EPOR、JAK2、CRLF2等关键驱动基因断裂重排形成的融合基因所导致的下游酪氨酸激酶信号通路激活,但由于上述驱动基因断裂重排的伴侣基因众多,并且一部分不存在上述融合基因的Ph样ALL主要伴随JAK/STAT信号通路的热点突变,这构成了Ph样ALL的分子遗传学特征具有多种染色体异常、多通路激活、多基因突变和融合/突变重叠等特点^[8,12-16]。因此,建立Ph样ALL的精准诊断体系,具有重要意义。

Ph样ALL的诊断最初由美国St Jude儿童医院采用基因芯片方法进行鉴别和诊断^[7];在此基础上,美国儿童癌症协作组(COG)等研究组针对Ph样ALL的特异性基因表达谱,探索构建了基于Taqman探针逆转录PCR技术的低密度基因芯片(LDA)筛选模型和流程,主要用于临床研究入组筛选,目前尚未得到广泛临床应用^[10,15]。Ph样ALL分子遗传学改变的核心特征是重现性染色体异常以及相应驱动融合基因的断裂重排;研究发现其中73.6%存在ABL类(ABL1、ABL2、CSF1R、PDGFRB)、EPOR、JAK2或CRLF2基因断裂重排^[8,16]。因此,通过FISH技术靶向关键的驱动基因,理论上可以初筛出70%以上的伴有典型驱动基因断裂重排的Ph样ALL,进一步指导靶向治疗,而且操作简便,耗时较短,临床应用前景广阔。

因此,我们针对Ph样ALL的分子遗传学特征,设计了针对关键驱动基因断裂重排的FISH探针。我们初步的结果显示,在常规筛选阴性的标本中,约13%的患者(14/106)为FISH筛查阳性的Ph样ALL患者,同时通过RNA测序融合基因分析验证了FISH的可靠性,特异性达96%,灵敏度约71%。Roberts等^[8]的全转录组测序的研究中成人Ph样ALL占B-ALL 24.3%(194/798),Ph样ALL中65%存在基因断裂重排,提示转录组测序的方法可覆盖更广泛的Ph样ALL的分子遗传学异常。因此,我们对部分FISH筛查阴性的标本进一步进行了转录组测序的检查,本研究中超过一半基因拷贝数异常者未发现对应染色体数目变化,其中1例患者FISH结果仅见相应基因拷贝数增加,通过转录组测序证实了CRLF2-P2RY8融合基因阳性。提示FISH存在一定的技术局限性:当融合基因拷贝增加时,荧光信号叠加,肉眼难以分辨出典型断裂重排信号;当

基因断裂重排片段较短时,肉眼也难以识别,可能出现假阴性。此外,基因断裂重排除了典型的一红一绿一融合信号外,也可能表现为缺失信号(一红一融合或一绿一融合),结合免疫分型、基因突变或高通量测序有助于进一步验证。再者,本研究中目标基因仅为8个高频基因,部分少见融合基因未包含在内,如NTRK3、DGKH等。另一方面,目前关于成人Ph样ALL在中国人或亚洲人中的流行病学资料暂较缺乏,中国医学科学院血液学研究所血液病医院^[17]所发表的数据中通过荧光定量PCR检测,Ph样ALL占B-ALL的7.6%(9/118),与本文结果一致。此外,本研究中并未出现ABL2基因断裂重排阳性结果;而既往报道曾涉及此类型,但发生率小于1%^[11,18]。由于本研究目前所纳入样本量较少,有待多中心大样本检测数据进一步验证。

我们利用FISH技术诊断融合基因阳性Ph样ALL,特异性、灵敏度可观;由于单中心研究样本量小以及Ph样ALL分子遗传学特征的高度复杂性,亟待进行多中心大样本临床研究,进一步完善和修正诊断模型,完善Ph样ALL的流行病学数据。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10):837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [2] Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9881): 1943-1955. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
- [3] Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):975-983. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
- [4] Jing Y, Chen H, Liu M, et al. Susceptibility of Ph-positive all to TKI therapy associated with Bcr-Abl rearrangement patterns: a retrospective analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11):e110431. DOI: 10.1371/journal.pone.0110431.
- [5] Burmeister T, Schwartz S, Bartram C R, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group [J]. *Blood*, 2008, 112 (3):918-919. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149286.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [7] Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2):125-134. DOI: 10.1016/S1470-2045

- (08)70339-5.
- [8] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (11):1005- 1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1403088.
- [9] Roberts K G, Yang Y, Payne-Turner D, et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL- class and JAK- STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL[J]. Blood advances, 2017, 1 (20):1657-1671. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011296.
- [10] Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al. Targetable kinase gene fusions in high risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group [J]. Blood, 2017, 129 (25):3352- 3361. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758979.
- [11] Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (4): 394-401. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.0073.
- [12] Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis [J]. Haematologica, 2017, 102(1):130-138. DOI: 10.3324/haematol.2015.136366.
- [13] Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults[J]. Blood, 2017, 129 (5):572-581. DOI: 10.1182/blood-2016-07-726588.
- [14] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [15] Heatley SL, Sadras T, Kok CH, et al. High prevalence of relapse in children with Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia despite risk- adapted treatment [J]. Haematologica, 2017, 102 (12):e490-e493. DOI: 10.3324/haematol.2016.162925.
- [16] Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Cell, 2012, 22(2):153-166. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.005.
- [17] 徐梅珍, 房秋云, 弓晓媛, 等. 多重实时荧光定量PCR法筛查成人Ph样急性淋巴细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (11): 956- 961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2017. 11.011.
- [18] Chiaretti S, Messina M, Grammatico S, et al. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications [J]. Br J Haematol, 2018, 181 (5):642-652. DOI: 10.1111/bjh.15251.

(收稿日期:2020-04-28)

(本文编辑:王叶青)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总 编 辑 黄晓军

副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡

通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲