

论著·临床研究

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

张陆阳 陈晓娟 王书春 郭晔 杨文钰 陈玉梅 张丽 邹尧 竺晓凡

(中国医学科学院北京协和医学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),
实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020)

[摘要] **目的** 探讨初诊骨髓白血病细胞 CD20 表达联合白细胞计数在儿童 B 系急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 预后评估中的价值。**方法** 回顾性分析 2008 年 4 月至 2015 年 4 月接受 CCLG-ALL2008 方案治疗的 821 例初诊 B-ALL 患儿的临床资料, 并随访观察其生存情况。**结果** 821 例患儿中, CD20 阴性患儿 547 例 (66.6%), CD20 阳性患儿 274 例 (33.4%)。694 例白细胞 $<50 \times 10^9/L$ (低白细胞计数) 的患儿中, CD20 阳性、CD20 阴性患儿 5 年无事件生存 (EFS) 率分别为 $65.9\% \pm 3.2\%$ 、 $77.3\% \pm 2.0\%$ ($P=0.001$), 5 年总生存 (OS) 率分别为 $78.3\% \pm 2.9\%$ 、 $87.5\% \pm 1.6\%$ ($P=0.005$); 多因素分析示 CD 阳性是 EFS 率、OS 率的独立危险因素 (分别 $HR=1.634$, $P=0.001$; $HR=1.761$, $P=0.005$)。127 例白细胞 $\geq 50 \times 10^9/L$ (高白细胞计数) 的患儿中, CD20 阳性、CD20 阴性患儿 5 年 EFS 率分别为 $64.3\% \pm 7.7\%$ 、 $53.7\% \pm 5.5\%$ ($P=0.135$), 5 年 OS 率分别为 $81.4\% \pm 6.4\%$ 、 $58.6\% \pm 5.6\%$ ($P=0.022$); 多因素分析示 CD20 阳性是 OS 率的独立保护因素 ($HR=0.367$, $P=0.016$)。**结论** 接受 CCLG-ALL2008 方案治疗的 B-ALL 患儿中, 初诊低白细胞计数、CD20 阳性表达者长期预后较差, 而初诊高白细胞计数、CD20 阳性表达者有较好的生存趋势。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 728-733]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; CD20; 白细胞计数; 预后; 儿童

CD20 is not a poor prognostic factor for childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with high white blood cell count

ZHANG Lu-Yang, CHEN Xiao-Juan, WANG Shu-Chun, GUO Ye, YANG Wen-Yu, CHEN Yu-Mei, ZHANG Li, ZOU Yao, ZHU Xiao-Fan. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To study the significance of CD20 combined with white blood cell (WBC) count at diagnosis in the prognosis assessment in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 821 B-ALL children who were treated with CCLG-ALL2008 regimen from April 2008 to April 2015. Their survival status was followed up. **Results** Among the 821 children, 547 (66.6%) were negative, while 274 (33.4%) were positive for CD20 expression. Among 694 children with $WBC < 50 \times 10^9/L$ (lower WBC count), the 5-year EFS rates were $65.9\% \pm 3.2\%$ and $77.3\% \pm 2.0\%$ for CD20 positive and negative patients respectively ($P=0.001$); the 5-year OS rates were $78.3\% \pm 2.9\%$ and $87.5\% \pm 1.6\%$ for CD20 positive and negative patients respectively ($P=0.005$); CD20 positive expression was an independent risk factor for EFS ($HR=1.634$, $P=0.001$) and OS ($HR=1.761$, $P=0.005$). Among 127 children with $WBC > 50 \times 10^9/L$ (higher WBC count), the 5-year EFS rates was $64.3\% \pm 7.7\%$ and $53.7\% \pm 5.5\%$ for CD20 positive and negative patients respectively ($P=0.135$); the 5-year OS rate was $81.4\% \pm 6.4\%$ and $58.6\% \pm 5.6\%$ for CD20 positive and negative patients respectively ($P=0.022$); CD20 positive expression was an independent protective factor for OS ($HR=0.367$, $P=0.016$). **Conclusions** In children with B-ALL who are treated with CCLG-ALL2008 regimen, those with CD20 positive expression in lower WBC count at diagnosis have a poor prognosis; however, those with CD20 positive expression in higher WBC count at diagnosis have a better long-time survival. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 728-733]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; CD20; White blood cell count; Prognosis; Child

[收稿日期] 2020-01-17; [接受日期] 2020-05-27

[基金项目] 天津市科技计划 (15ZXLCYSY00010)。

[作者简介] 张陆阳, 女, 博士研究生。

[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师, 教授。Email: xfzhu@ihcams.ac.cn。

无论是成人急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL), 还是儿童 ALL, 初诊高白细胞 (WBC) 计数 (在儿童 ALL 中一般定义为 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$) 均提示患者预后不良, 常作为患者危险度分组的依据之一^[1]。如何更加精确地对患者的长期预后进行评估, 从而进行有效的精准治疗以期降低药物不良反应、提高疗效, 是目前众多临床医师和基础研究者不断努力的方向。CD20 是 B 淋巴细胞特异表面抗原, 广泛表达于干细胞、浆细胞以外的正常和恶性分化 B 细胞的各个阶段。尽管大部分研究提示 CD20 阳性表达是 B-ALL 患者预后不良的因素, 但 CD20 表达的预后价值在儿童和成人 B-ALL 中均未得到一致性的结论^[2-14]。本研究纳入单中心接受 CCLG-ALL2008 方案^[15] 治疗 B-ALL 患儿 821 例, 评价初诊时骨髓白血病细胞 CD20 阳性表达患儿的临床特点, 以及 CD20 表达联合初诊 WBC 计数对儿童 B-ALL 的预后价值, 为儿童 B-ALL 靶向治疗的探讨提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 4 月至 2015 年 4 月在中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心接受 CCLG-ALL2008 方案^[15] 治疗的初诊 B-ALL 患儿 834 例, 其中 821 例可查阅到初诊时骨髓流式报告。821 例患儿中, 男 492 例, 女 329 例, 中位年龄 4.3 岁 (范围: 0.4~15 岁)。回顾性分析 821 例患儿的临床特征, 并随访观察其生存情况, 分析 CD20 表达联合初诊 WBC 计数的预后价值。ALL 诊断、疗效评价标准参照第 3 版《血液病诊断及疗效标准》^[16]。

1.2 随访

以患儿末次住院、门诊就诊或电话回访的方式进行随访, 随访截止日期为 2018 年 12 月 31 日。中位随访时间 59 个月 (范围 2~128 个月)。总生存 (overall survival, OS) 指自诊断到死亡或末次随访日期。无事件生存 (event-free survival, EFS) 指自诊断到第一次事件发生或末次随访日期。事件指白血病复发、失访、第二肿瘤或任何原因导致的死亡。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资

料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 *t* 检验。计数资料采用例数和率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析并绘制生存曲线, 组间生存率的比较采用 log-rank 检验; 采用 Cox 回归模型进行多因素生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般资料及临床特征

截至末次随访, 821 例患儿中 40 例失访, 176 例复发。821 例患儿中, 初诊骨髓白血病细胞 CD20 阴性者 547 例 (66.6%), CD20 阳性者 274 例 (33.4%)。CD20 阳性和阴性两组患儿性别比例、年龄分布、初诊时血红蛋白、初诊时血小板计数、初诊时 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 患儿比例、移植患儿比例、诱导化疗第 33 天骨髓流式微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 转阴率、危险度分组等差异均无统计意义 (表 1)。

表 1 CD20 阳性和阴性患儿临床特征比较

[例 (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	CD20 阳性 (n=274)	CD20 阴性 (n=547)	χ^2/t 值	P 值
年龄				
1 岁 ~ <10 岁	235(85.8)	468(85.6)	0.060	0.936
<1 岁或 ≥ 10 岁	39(14.2)	79(14.4)		
男性	163(59.5)	329(60.1)	0.033	0.856
WBC ($\times 10^9/L$)				
≥ 50	40(14.6)	87(15.9)	0.238	0.625
<50	234(85.4)	460(84.1)		
血红蛋白 (g/L)	80 \pm 21	79 \pm 22	0.580	0.562
血小板 ($\times 10^9/L$)	75 \pm 84	83 \pm 80	1.304	0.193
移植患儿	17(6.2)	26(4.8)	0.775	0.379
复发患儿	69(25.2)	108(19.7)	3.193	0.074
诱导化疗第 33 天 MRD 转阴率*	148(75.9)	287(74.9)	0.064	0.800
分子生物学特征				
MLL 重排	3(1.1)	16(2.9)	2.705	0.100
BCR/ABL 阳性	17(6.2)	26(4.8)	0.796	0.372
TEL-AML1 阳性	46(16.8)	138(25.2)	7.346	0.007
E2A-PBX1 阳性	14(5.1)	40(7.3)	1.442	0.230
危险度分组				
标危	94(34.3)	191(34.9)	0.030	0.862
中危	90(32.8)	208(38.0)	2.118	0.146
高危	90(32.8)	148(27.1)	2.973	0.085

注: [MRD] 微小残留病; MRD 转阴指异常细胞 $< 0.01\%$ 。
*578 例患儿有第 33 天 MRD 检测结果, 其中 CD20 阳性组 195 例, CD20 阴性组 383 例。

19例 MLL 基因重排患儿中 18 例为 MLL-AF4, 其中 15 例为 CD20 阴性患儿 (占 CD20 阴性患儿 2.7%), 3 例为 CD20 阳性患儿 (占 CD20 阳性患儿 1.1%), CD20 阳性和阴性两组患儿 MLL-AF4 阳性率的差异无统计学意义 ($P=0.204$)。融合基因 TEL-AML1 在 CD20 阴性、CD20 阳性患儿中的阳性率分别为 25.2%、16.8%, 差异有统计学意义 ($P=0.007$), 见表 1。

2.2 生存分析

对 821 例患儿进行单因素生存分析, 预后不良因素有: 初诊时高 WBC 计数 ($WBC \geq 50 \times 10^9/L$)、较高的危险度分组 (中危组、高危组)、早期泼尼松反应不良 (泼尼松治疗第 8 天外周血白血病细胞 $\geq 1000/\mu L$)、CD20 阳性表达 ($P<0.05$), 见表 2。单因素分析后, 将上述有统计学意义的预后因素纳入随后的多因素生存分析。

表 2 影响患儿预后的单因素分析 ($\bar{x} \pm s, \%$)

因素	例数	5年EFS率	5年OS率
年龄			
1~<10岁	703	70.9 ± 1.8	81.6 ± 1.6
<1岁或≥10岁	118	71.1 ± 4.3	81.0 ± 3.8
χ^2 值		0.338	0.670
P值		0.561	0.413
初诊时WBC计数			
<50 × 10 ⁹ /L	694	73.5 ± 1.7	84.4 ± 1.5
≥ 50 × 10 ⁹ /L	127	57.0 ± 4.5	65.5 ± 4.5
χ^2 值		21.296	25.369
P值		<0.001	<0.001
危险度分组			
标危	285	86.6 ± 2.1	95.3 ± 1.3
中危	298	72.8 ± 2.7	82.2 ± 2.4
高危	238	49.3 ± 3.4	62.2 ± 3.4
χ^2 值		115.476	98.680
P值		<0.001	<0.001
早期泼尼松治疗反应			
好	668	75.6 ± 1.7	85.0 ± 1.5
差	153	50.9 ± 4.1	65.2 ± 4.2
χ^2 值		55.326	34.312
P值		<0.001	<0.001
初诊CD20表达			
阳性	274	65.7 ± 3.0	78.6 ± 2.7
阴性	547	73.6 ± 2.0	82.9 ± 1.7
χ^2 值		4.756	1.467
P值		0.029	0.226

文献报道中 CD20 阳性表达对成人 B-ALL 预后的不良影响在 $WBC \geq 30 \times 10^9/L$ 或年龄小于 30 岁的患者中更显著^[5-6]。本研究根据儿童白血病的特点, 依据初诊 WBC 计数 ($WBC \geq 50 \times 10^9/L$ vs $WBC < 50 \times 10^9/L$)、年龄 (1~<10岁 vs <1岁或≥10岁)、危险度 (标危、中危、高危^[15])、诱导化疗第 33 天骨髓流式 MRD 结果 (异常细胞 $\geq 0.01\%$ 为阳性 vs 异常细胞 $< 0.01\%$ 为阴性), 就 CD20 的长期预后价值进行亚组分析, 分析结果见表 3。

表 3 亚组分析 CD20 对患儿预后的影响 ($\bar{x} \pm s, \%$)

因素	例数	5年EFS率	5年OS率
1~<10岁			
CD20 阳性	235	64.8 ± 3.2	78.0 ± 2.9
CD20 阴性	468	74.1 ± 2.1	83.4 ± 1.8
χ^2 值		6.163	2.678
P值		0.013	0.102
<1岁或≥10岁			
CD20 阳性	39	71.5 ± 7.3	82.6 ± 6.6
CD20 阴性	79	71.1 ± 5.3	80.0 ± 4.6
χ^2 值		0.071	0.531
P值		0.789	0.466
WBC<50 × 10 ⁹ /L			
CD20 阳性	234	65.9 ± 3.2	78.3 ± 2.9
CD20 阴性	460	77.3 ± 2.0	87.5 ± 1.6
χ^2 值		10.762	7.881
P值		0.001	0.005
WBC ≥ 50 × 10 ⁹ /L			
CD20 阳性	40	64.3 ± 7.7	81.4 ± 6.4
CD20 阴性	87	53.7 ± 5.5	58.6 ± 5.6
χ^2 值		2.229	5.228
P值		0.135	0.022
危险度标危			
CD20 阳性	94	84.7 ± 3.8	95.4 ± 2.2
CD20 阴性	191	87.5 ± 2.5	95.3 ± 1.6
χ^2 值		0.455	0.000
P值		0.500	0.988
危险度中危			
CD20 阳性	90	68.6 ± 5.0	78.3 ± 4.7
CD20 阴性	208	74.7 ± 3.2	83.9 ± 2.7
χ^2 值		1.548	0.598
P值		0.213	0.439
危险度高危			
CD20 阳性	90	41.0 ± 5.7	58.4 ± 6.0
CD20 阴性	148	53.8 ± 4.2	64.1 ± 4.3
χ^2 值		1.579	0.507
P值		0.209	0.477

表3 (续)

因素	例数	5年EFS率	5年OS率
第33天MRD阳性			
CD20阳性	47	43.2 ± 7.5	53.1 ± 7.8
CD20阴性	96	66.9 ± 4.9	75.4 ± 4.6
χ^2 值		7.302	7.127
P值		0.007	0.008
第33天MRD阴性			
CD20阳性	148	79.6 ± 3.4	90.9 ± 2.5
CD20阴性	287	81.5 ± 2.4	86.9 ± 2.1
χ^2 值		0.181	1.359
P值		0.671	0.244

注: [MRD] 微小残留病; MRD阳性指异常细胞 $\geq 0.01\%$, MRD阴性指异常细胞 $< 0.01\%$ 。

单因素分析显示, 在 $WBC < 50 \times 10^9/L$ 的患儿中, CD20阳性患儿5年EFS率和5年OS率均显著低于CD20阴性患儿 ($P < 0.05$), 见表3、图1; 进一步行多因素生存分析, 显示CD20阳性是EFS率、OS率的独立危险因素 (分别 $HR=1.634, P=0.001$; $HR=1.761, P=0.005$)。而在 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 的患儿中, CD20阳性

和CD20阴性患儿5年EFS率差异无统计学意义 ($P=0.135$); CD20阳性患儿5年OS率显著高于CD20阴性患儿 ($P=0.022$), 见表3和图2; 进一步行多因素生存分析, 显示CD20阳性是OS率的独立保护因素 ($HR=0.367, P=0.016$)。

单因素分析显示, 在第33天骨髓流式MRD阳性患儿中, CD20阳性患儿5年EFS率和5年OS率均显著低于CD20阴性患儿 ($P < 0.05$), 见表3; 进一步行多因素生存分析, 显示CD20阳性是EFS率、OS率的独立危险因素 (分别 $HR=1.828, P=0.030$; $HR=2.013, P=0.030$)。

另外, 在CD20阴性患儿中, $WBC < 50 \times 10^9/L$ 和 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 患儿5年EFS率和5年OS率差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表4; 进一步行多因素生存分析, 显示 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 是EFS率、OS率的独立危险因素 (分别 $HR=1.605, P=0.017$; $HR=2.084, P=0.002$)。而在CD20阳性患儿中, $WBC < 50 \times 10^9/L$ 和 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 患儿5年EFS率和5年OS率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表4。

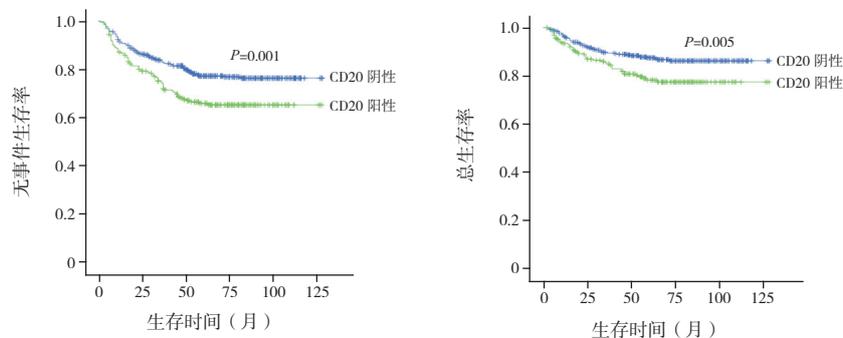


图1 初诊 $WBC < 50 \times 10^9/L$ 的患儿中CD20对预后的影响

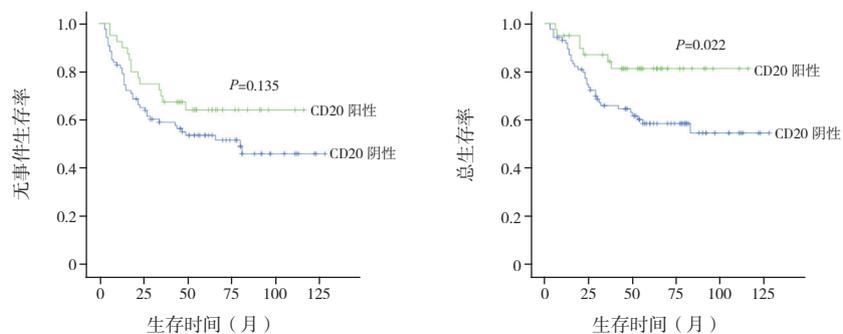


图2 初诊 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 的患儿中CD20对预后的影响

表4 WBC计数对CD20阳性、CD20阴性
患儿预后的分析 ($\bar{x} \pm s, \%$)

因素	例数	5年EFS率	5年OS率
CD20阴性组			
WBC < 50 × 10 ⁹ /L	460	77.3 ± 2.0	87.5 ± 1.6
WBC ≥ 50 × 10 ⁹ /L	87	53.7 ± 5.5	58.6 ± 5.6
χ ² 值		33.008	43.812
P值		<0.001	<0.001
CD20阳性组			
WBC < 50 × 10 ⁹ /L	234	65.9 ± 3.2	78.3 ± 2.9
WBC ≥ 50 × 10 ⁹ /L	40	64.3 ± 7.7	81.4 ± 6.4
χ ² 值		0.031	0.096
P值		0.861	0.757

3 讨论

欧洲成人 ALL 研究组 (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, GRAALL)^[5] 的报道中, 仅在 WBC ≥ 30 × 10⁹/L 的患者中发现 CD20 阳性是 EFS 的不良影响因素, WBC < 30 × 10⁹/L 的患者中 CD20 表达与否并不影响患者 EFS。日本学者 Isshiki 等^[3] 通过对 96 例 16 岁以上 ALL 患者的分析发现, 接受成人方案化疗的患者, CD20 阳性表达是 EFS 的独立危险因素 (HR=2.60, P=0.020), WBC ≥ 30 × 10⁹/L 且 CD20 阳性表达的患者可以从儿童方案化疗或造血干细胞移植中获益。Chang 等^[2] 有关成人 B-ALL 患者的研究中, 无论 WBC < 30 × 10⁹/L 还是 ≥ 30 × 10⁹/L, CD20 阳性表达对患者 EFS、OS 均无显著影响。国内徐皓等^[12] 有关成人 B-ALL 的研究发现, 无论初诊 WBC < 30 × 10⁹/L 或是 ≥ 30 × 10⁹/L, CD20 表达均为患者无进展生存的不良因素。

本研究以儿童 ALL 危险度分组中常用的 WBC 50 × 10⁹/L 为界, 发现 WBC 计数相对低的患儿中, CD20 阳性表达为 EFS、OS 的独立危险因素, 而 WBC 计数相对高的患儿中, CD20 阳性表达为 OS 的独立保护因素。既往有关成人 B-ALL 的研究认为, 含门冬酰胺酶的儿童来源的化疗方案或许可改善 CD20 阳性患者的预后^[2-3,6]。按照 CCLG-ALL2008 方案, 中危、高危患儿门冬酰胺酶的应用剂量明显大于标危患儿^[17]。本研究标危、中危、高危患儿中, CD20 阳性者预后较 CD20 阴性者差 (差异无统计学意义), 随着危险度的增加

(也即门冬酰胺酶使用剂量的增加), 并未观察到 CD20 阳性与 CD20 阴性患儿的生存率差距缩小。CD20 分子作为一种跨膜磷酸蛋白, 其在细胞周期、细胞分化和凋亡中发挥重要作用^[18]。本研究提示, 探讨 CD20 在 B-ALL 患者中的预后价值时, 需要同时考虑患者的初诊 WBC 计数, 其深层次的机制还有待进一步研究。另外, 本研究中 WBC ≥ 50 × 10⁹/L 的患儿数量偏少, CD20 在该群患儿中预后价值的探讨可能需要更多病例的积累。

GRAALL 研究显示, CD20 阳性表达患者中, WBC ≥ 30 × 10⁹/L 是预后不良的因素; CD20 阴性患者中, WBC ≥ 30 × 10⁹/L 并不影响患者预后^[5]。本研究发现, 在 CD20 阴性患儿中, 高 WBC 计数是 EFS、OS 的独立危险因素; 而在 CD20 阳性患儿中, 高 WBC 计数并不影响 EFS、OS。这说明 CCLG-ALL2008 方案一定程度上克服了高 WBC 计数对 CD20 阳性 B-ALL 患儿不良预后的影响。

既往评价 CD20 表达对 B-ALL 患者治疗反应影响的研究中, 聂述山等^[19] 报道 CD20 阳性表达的 B-ALL 患儿诱导治疗后完全缓解率高。意大利学者 Mannelli 等^[10] 的研究中, 以 RT-PCR 进行 MRD 监测, 在不同时间点评估 MRD, 发现 CD20 表达并不影响成人 B-ALL 患者 MRD 转阴率。本研究中, CD20 表达与否不影响患者诱导缓解治疗后 MRD 转阴率即第 33 天 MRD 转阴率。同时本研究发现, 诱导治疗后未实现深度缓解的患者, 即第 33 天 MRD 阳性的患者, CD20 阳性可作为其不良预后的指标。这是国内外相关报道中, 首次将初诊 CD20 表达与早期治疗反应相结合, 对患者长期生存进行预测的探讨, 为临床更精确的预后分组提供了新的思路。

本研究发现, 接受 CCLG-ALL2008 方案治疗的 B-ALL 患儿, 初诊低 WBC 计数、CD20 阳性表达者长期预后差, 而初诊高 WBC 计数、CD20 阳性表达者有较好的生存趋势, 这为进一步探讨 CD20 单抗在 B-ALL 中的治疗价值提供了理论依据。值得一提的是, CD20 作为一种细胞表面标志, 其在白血病细胞表面的表达并不稳定, 有文献报道泼尼松治疗后白血病细胞表面的 CD20 分子表达增加^[20]。进一步的研究发现这一现象并不是白血病细胞发生了克隆演变, 而是白血病细胞对糖皮质激素治疗的一种“反应”(modulation)^[21]。因此

我们在探讨 CD20 单抗在 B-ALL 中的治疗价值时, 哪些患者获益最大、何时应用、应用次数和剂量、CD20 表达强度的不同是否会影响疗效都需要审慎评估。

[参 考 文 献]

[1] 衣晓丽, 刘晓明, 刘天峰, 等. CCLG-ALL2008 方案治疗 303 例儿童 ALL 诱导期感染并发症分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017, 22(6): 286-291.

[2] 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.

[3] Isshiki Y, Ohwada C, Sakaida E, et al. CD20 positivity and white blood cell count predict treatment outcomes in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia patients ineligible for pediatric-inspired chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(11): 1047-1054.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Yang S, Wang J, Zhao T, et al. CD20 expression sub-stratifies standard-risk patients with B cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105397-105406.

[8] Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group study[J]. *Blood*, 1997, 89(11): 3960-3966.

[9] Esteban RE, Christianne B, Alvaro A, et al. Prognostic effect of CD20 expression in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(5): 361-367.

[10] Mannelli F, Gianfaldoni G, Intermesoli T, et al. CD20 expression

has no prognostic role in Philadelphia-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: new insights from the molecular study of minimal residual disease[J]. *Haematologica*, 2012, 97(4): 568-571.

[11] Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, et al. CD20 expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is common in Mexican patients and lacks a prognostic value[J]. *Hematology*, 2012, 17(2): 66-70.

[12] 徐皓, 魏旭东, 尹青松, 等. 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 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(1): 4-9.

[13] 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.

[14] Kim DY, Park HS, Choi EJ, et al. Immunophenotypic markers in adult acute lymphoblastic leukemia: the prognostic significance of CD20 and TdT expression[J]. *Blood Res*, 2015, 50(4): 227-234.

[15] 兰洋, 陈晓娟, 邹尧, 等. 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.

[16] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.

[17] 陈波, 莹莹, 苏庸春, 等. CCLG-ALL 08 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病病毒副作用的临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 737-742.

[18] Kawabata KC, Ehata S, Komuro A, et al. TGF- β -induced apoptosis of B-cell lymphoma ramos cells through reduction of MS4A1/CD20[J]. *Oncogene*, 2013, 32(16): 2096-2106.

[19] 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.

[20] Dworzak MN, Schumich A, Printz D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 3982-3988.

[21] Dworzak MN, Gaipa G, Schumich A, et al. Modulation of antigen expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction therapy is partly transient: evidence for a drug-induced regulatory phenomenon. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FLOW-MRD-Study Group[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78(3): 147-153.

(本文编辑: 邓芳明)