

· 临床研究 ·

儿童非成熟 B 淋巴细胞性白血病预后因素分析

江华, 顾龙君, 薛惠良, 汤静燕, 陈静, 潘慈, 陈静, 徐肿, 董璐, 周敏

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 分析多种预后影响因素对儿童非成熟 B 细胞性白血病长期无病生存的影响, 寻找可能的影响治疗和预后的最重要的因素。**方法** 对在该院确诊并接受治疗的非成熟 B 淋巴细胞性白血病患者 161 例, 按 ALL-XH-99 方案化疗。并在治疗前获得患者年龄、性别、外周血白细胞数、免疫分型、P170、融合基因以及泼尼松治疗第 8 天外周血幼稚细胞绝对数、诱导缓解治疗第 19 天骨髓象以及诱导缓解治疗结束时骨髓微量残留病 (MRD) 水平和危险度分级等, 并动态观测治疗疗效。**结果** 单因素分析显示: 性别、治疗前 P170 水平等对治疗对无事件生存率无影响 ($P > 0.05$); 年龄、治疗前外周血白细胞水平、泼尼松治疗反应、诱导缓解第 19 天骨髓象、融合基因、以及 CR 时 MRD 水平等则具有显著相关性 ($P < 0.01$); 免疫分型、是否具有髓系标记以及临床危险度分组对治疗预后亦具有一定程度的影响 (< 0.05)。多因素 COX 回归分析结果显示, 在所有进入本研究的各种因素的综合分析中, 预后危险因素包括: 治疗前外周血 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 、 C_{μ} 阳性、MRD 阳性以及融合基因检测阳性等 ($P < 0.05$)。而性别、年龄、治疗前 P170 水平、CD10/CD33/CD13 是否表达、危险度分组以及治疗第 19 天骨髓象等对预后并无显著的影响 ($P > 0.05$)。但根据患者治疗第 19 天骨髓象调整治疗方案具有重要意义。**结论** 在非成熟 B 系 ALL 中, 治疗前外周血高白细胞数、 C_{μ} 阳性、融合基因检测阳性以及诱导缓解结束后 $MRD \geq 0.01\%$ 具有重要的预后意义。而早期治疗反应 (第 19 天骨髓象) 对于指导治疗具有重要意义。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 290-294]

[关键词] 急性淋巴细胞性白血病; 预后; 微量残留病; 儿童

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)03-0290-05

Prognostic factors for childhood acute non-mature B-lymphoblastic leukemia

JIANG Hua, GU Long-Jun, XUE Hui-Liang, TANG Jing-Yan, CHEN Jing, PAN Ci, CHEN Jing, XU Chong, DONG Lu, ZHOU Min. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Email: jiang_hua18@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the prognostic factors for events-free survival (EFS) in children with acute non-mature B-lymphoblastic leukemia. **Methods** One hundred and sixty-one children with newly diagnosed acute non-mature B-lymphoblastic leukemia received the ALL-XH-99 protocol treatment. Their medical data, including clinical, biological and molecule features, early responses to treatment (bone marrow evaluation on the 19th day of induction therapy), minimal residual disease (MRD) in bone marrow after remission induction therapy, the risk grade of disease before the beginning of chemotherapy and the outcome, were retrospectively studied. **Results** Univariable analysis indicated that the gender and P170 levels before therapy had no effect on the outcome. Age, initial white blood cell count (WBC), prednisone response, early response to treatment, fusion genes (BCR/ABL or MLL/AF4) and MRD level were significantly related to the EFS ($P < 0.01$). Immunophenotype, myeloid-associated antigen and the risk grade of disease were also related to the EFS ($P < 0.05$). Multivariable analysis showed that $WBC \geq 50 \times 10^9/L$, C_{μ} positive, BCR/ABL or MLL/AF4 positive and MRD positive ($\geq 0.01\%$) were risk factors for the poor prognosis ($P < 0.01$). The early response to treatment was important to modify the therapy protocol. **Conclusions** $WBC \geq 50 \times 10^9/L$, C_{μ} positive, BCR/ABL or MLL/AF4 positive and MRD positive have important prognostic values in childhood acute non-mature B-lymphoblastic leukemia. Early response to treatment is an important index for modifying the chemotherapy protocol.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(3): 290-294]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Prognosis; Minimal residual disease; Child

随着近几十年来在儿童急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 治疗方面的进展, 特别是多药联合化疗的应

[收稿日期] 2007-10-16; [修回日期] 2007-11-13
[作者简介] 江华, 男, 博士, 主治医师, 主攻方向: 儿童血液肿瘤疾病的诊治。

用,其5年生存率和长期存活率显著提高,国外有报道B系ALL患儿5年无事件生存率可达92%^[1],但是,仍有20%~30%患者复发。因此,早期判断患儿对化疗的治疗反应对于选择合适的治疗,提高白血患者的长期生存率具有重要的意义。随着近年来儿童白血病治疗和相关研究的进展,特别是分子生物学技术在临床中的广泛应用,人们对白血病的认识越来越深入,以往的有关白血病危险因素的评价指标已经不能满足临床需要,因此,本文拟对非成熟B系淋巴细胞性白血病治疗相关危险因素进行分析,以期获得最重要的影响治疗和预后的指标。

1 病例和方法

1.1 病例

自2001年1月1日至2005年3月31日进入ALL-XH-99治疗方案^[2]的在我院确诊并接受治疗的非成熟B淋巴细胞性白血病患儿的161例,其中,男性104例,女性57例,中位年龄5岁(8月至17岁),其中仅1例年龄小于1岁。所有纳入本统计范围的患儿必须有意愿治疗且治疗时间超过1个疗程。诊断均采用MIC分型标准,并按ALL-XH-99危险度分类标准进行分层治疗,其中低危组46例,中危组66例,高危组49例。随访截止时间为2007年7月31日,中位随访时间42个月(1~78个月),其中7例患者在治疗过程中失访。

1.2 方法

1.2.1 细胞形态学检查 泼尼松窗口实验结果以及诱导缓解治疗期间治疗反应的评判方法和标准见帖利军等的方法^[3]。所有外周血和骨髓涂片均由同一位有经验的形态学专家完成阅片。

1.2.2 免疫表型 采用流式细胞术进行免疫表型检测^[4],其中Pro-B-ALL 2例,Common-B-ALL 122例,Pre-B-ALL 37例。并根据是否伴有CD13或/和CD33表达分为有髓系表达(My+ALL)和无髓系表达(My-ALL)。此外,我们同时采用流式细胞术检测所有患者治疗前P170水平,并根据是否>5%将患者分成P170阳性和阴性。

1.2.3 融合基因检测 采用荧光定量PCR技术检测患者是否具有MLL/AF4或BCR/ABL融合基因。由于标本采集过程中,并不能保证每个患者均能获得足够数量的标本进行相关检测,因此,我们仅对其中146例患者进行该项检测,其中,MLL/AF4阳性2例,BCR/ABL阳性9例。

1.2.4 微量残留病(MRD)监测 在诱导缓解治

疗结束达缓解(CR)d35±2d时,通过四色流式细胞仪(MP-FCM)进行MRD监测^[5],其结果≥0.01%定义为阳性。

1.2.5 统计方法 无事件生存(events-free survival, EFS)定义为从患儿进入本研究开始到任何事件发生(复发、死亡或第2肿瘤等);若无事件发生或失访,其EFS定义为进入本研究至最后一次随访的时间。

1.3 统计学处理

生存分析采用Kaplan-Meier方法;各组间生存率的比较采用long-rank检验;COX回归用于分析独立预后因素的影响;所有数据分析均由SPSS13.0统计软件进行。

2 结果

2.1 诱导缓解治疗

诱导缓解治疗后,绝大部分患者在35d左右能达到缓解状态,但仍有少数患者不能缓解,甚至死亡。在161例病例中,5例1疗程未能获得缓解,其中2例1疗程结束后放弃,1例在2疗程结束仍未能获得缓解后加用米托蒽醌和阿糖胞苷化疗后最终缓解,并接受异基因造血干细胞移植治疗,2例在2疗程后不缓解后加用米托蒽醌和阿糖胞苷化疗仍未缓解后放弃,总体CR率为96.9%(156/161)。所有病例中,诱导缓解第19天骨髓象为M1(<5%幼稚细胞)的145例,M2(5%~25%幼稚细胞)5例,M3(>25%幼稚细胞)11例。161例患者总体5年生存率为(70.4±4.5)%,最长随访时间达78月。

2.2 单因素分析多种预后影响因素对无事件生存的影响

在本研究中,分别分析了年龄、性别、治疗前外周血白细胞数、治疗前P170水平、免疫分型、是否具有髓系标记、泼尼松治疗反应、诱导缓解第19天骨髓象、临床危险度分组、融合基因检测以及诱导缓解结束时骨髓MRD水平等对患者无事件生存的影响(表1)。本研究中,由于标本采集困难等原因,部分患者并未能进行融合基因和MRD检测,此外,尚有部分患者并无MRD标记,因此,161例病例中,有146例进行融合基因检测,131例进行MRD检测,其中具有MRD标记103例。

通过比较各种预后影响因素对无事件生存率的影响,性别、治疗前P170水平等对治疗预后无影响($P>0.05$),而年龄、治疗前外周血白细胞水平、泼尼松治疗反应、诱导缓解第19天骨髓象、融合基因、

以及 CR 时 MRD 水平等对治疗预后具有显著相关性($P < 0.01$),而免疫分型、是否具有髓系标记以及临床危险度分组对治疗预后似乎具有某种程度的影响($P < 0.05$)。

2.3 COX 回归分析多种因素对患者治疗预后的影响

通过多因素 COX 回归分析后,结果显示,在所有进入本研究的各种因素的综合分析中,预后危险因素包括:治疗前外周血白细胞数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、Cμ 阳性、MRD 阳性以及融合基因检测阳性等, $P < 0.05$ (表 2)。而性别、年龄、治疗前 P170 水平、CD10/CD33/CD13 是否表达、危险度分组以及治疗第 19 天骨髓象等对预后并无显著的影响(表 3)。

表 1 各种预后影响因素对无事件生存间期的影响			
影响因素	病例数	5 年无事件生存率 (%)	P 值
性别			
男性	104	66.8 ± 5.5	>0.05
女性	57	75.7 ± 7.5	
年龄			
≥10 岁	30	58.3 ± 9.3	<0.01
<10 岁	131	73 ± 5.1	
治疗前外周血白细胞数			
≥ $50 \times 10^9/L$	25	52.9 ± 10.5	<0.01
< $50 \times 10^9/L$	136	73.6 ± 4.8	
治疗前 P170 水平			
≥5%	37	67.2 ± 10.5	>0.01
< 5%	124	71.6 ± 4.7	
免疫分型			
Pro-B(Cμ - ,CD10 -)	2	50 ± 35.4	>0.01
Common-B(CD10 + ,Cμ -)	122	74.1 ± 5.2	
Pre-B(CD10 + / - ,Cμ +)	37	59 ± 8.5	
髓系标记			
My +	34	62 ± 8.8	>0.01
My -	127	73.1 ± 4.9	
泼尼松治疗反应			
敏感(PCR)	149	73.6 ± 4.6	<0.01
不敏感(PPR)	12	28.6 ± 13.8	
诱导缓解第 19 天骨髓象			
M1	145	75.6 ± 4.6	<0.01
M2	5	30 ± 20.8	
M3	11	18.2 ± 11.6	
临床危险度分组			
LR	46	66.4 ± 10.2	=0.01
MR	66	81.4 ± 4.9	
HR	49	60 ± 6.4	
融合基因检测			
MLL/AF4	2		<0.01
BCR/ABL	9	20 ± 12.6	
阴性	135	78.1 ± 4.6	
MRD 水平			
≥0.01%	17	29.3 ± 11.8	<0.01
<0.01%	86	79.7 ± 6.8	

表 2 多因素分析显示与无事件生存负相关的各种危险因素				
影响因素	β	SE	95% 可信区间	P 值
治疗前外周血 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$	0.006	0.003	1.001 ~ 1.012	<0.05
Cμ(+)	0.018	0.007	1.004 ~ 1.034	<0.05
MRD 阳性	2.060	0.601	2.417 ~ 25.467	<0.01
融合基因阳性	2.232	0.603	2.854 ~ 30.401	<0.01

表 3 多因素分析显示与无事件生存无显著相关性的各种因素		
影响因素	分值	P 值
性别	0.912	>0.05
年龄	1.241	>0.05
治疗前 P170 水平	0.015	>0.05
CD10(+)	2.597	>0.05
CD33	0.329	>0.05
CD13	0.264	>0.05
临床危险度分组	0.246	>0.05
松尼松治疗反应	0.081	>0.05
诱导缓解第 19 天骨髓象	1.925	>0.05

3 讨论

B 系急性淋巴细胞性白血病在儿童白血病中预后相对较好,一旦复发,特别是骨髓复发,则预后极差^[6]。因此,基于危险因素分析的治疗,特别是明确患者早期是否具有不利的临床和实验室特征,并使患者得到合适的治疗,对于提高治疗预后具有重要意义。由于 B 系 ALL 中,成熟 B 系 ALL 与非成熟 B 系 ALL 治疗方案完全不同,因此,本研究仅对非成熟 B 系 ALL 预后相关因素进行分析。在 ALL-XH-99 治疗方案中,患者的年龄、发病时外周血白细胞数、肝脾大小、免疫分型是否为 T 系、是否存在 CNSL、染色体核型、泼尼松窗口实验、诱导缓解治疗第 19 天骨髓象以及第 35 天是否 CR 等均作为危险因素进行分析,并作为患者危险度分级标准。由于在实际应用中,绝大部分患者均能在 35 d 左右达到 CR、肝脾大小检测的主观性强、发病时存在中枢神经系统白血病的病例相对很少、而染色体核型分析中存在一些难以判断的类型,如 43-50,XY^[CP7]/46,XY 等,因此本研究中没有将这些因素进行分析。考虑到多药耐药蛋白表达有可能对预后具有影响^[9],我们对 P170 也同时检测。此外,自 2002 年开始,我院对有条件的患者均进行了 MRD、融合基因等的检测,因此本研究中将这些内容也都进行了相关分析。结果显示,治疗前 P170 水平等对治疗预后无影响,而年龄、治疗前外周血白细胞水平、泼尼松治疗反应、诱导缓解第 19 天骨髓象、融合基因、以及

CR 时 MRD 水平等对治疗预后具有显著相关性,而免疫分型、是否具有髓系标记以及临床危险度分组对治疗预后似乎具有某种程度的影响。但在随后的多因素 COX 回归分析中,我们发现,与不良预后相关的危险因素只包括:治疗前外周血白细胞数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 、C μ 阳性、MRD 阳性以及融合基因检测阳性等。而性别、治疗前 P170 水平、CD10 阳性、CD33 阳性、CD13 阳性、危险度分组以及治疗第 19 天骨髓象等对预后并无太显著的影响。

Ribeiro^[7]曾经综合分析儿童各种预后因子对 EFS 的影响,包括年龄、外周血白细胞数以及泼尼松治疗反应等,提出仅外周血白细胞数与 EFS 间具有显著相关性。而 Dama 等^[8]分析了 1967 ~ 2004 年意大利 CCRP 组的各种儿童肿瘤中相关预后影响因子(包括性别、年龄、外周血白细胞数、免疫分型等)对生存率的影响,最后发现,在 ALL 中,仅外周血白细胞数 $> 50 \times 10^9/L$ 与不良预后相关。这些结论均与我们的研究结果一致,即外周血高白细胞数具有预后意义,而泼尼松治疗反应、年龄等对预后的影响均不能肯定。所不同的是,他们并没有进行 MRD 水平、融合基因等的分析,此外,Ribeiro 等并没有分析 B 系 ALL 中各种亚型之间的差异,而 Dama 的免疫分型相对简单,也未能对 C μ 阳性的预后意义进行分析。在我们的研究中,无论是单因素分析还是多因素分析,均提示在非成熟 B 系 ALL 中,C μ 阳性(即 Pre-B ALL)预后相对较差。由于我们仅仅对非成熟 B 系 ALL 进行分析,且 C μ 仅在 Pre-B ALL 中表达,而且在本研究中 Pro-B ALL 病例数很少,仅有 2 例,本研究中的 EFS 值并不能反映该类型白血病的真实 EFS,因此不能排除在所有类型 ALL 的大样本综合分析时 C μ 阳性可能并不具有独立预后因素,但在非成熟 B 系 ALL 预后的比较中,C μ 阳性具有独立预后意义。

此外,多项研究表明,MLL/AF4 以及 BCR/ABL 阳性的儿童 ALL 患者预后不良^[10,11]。在我们的研究中,2 例该 MLL/AF4 阳性患者,1 例在治疗 22 月严重感染死亡,另 1 例至今无事件生存,9 例 BCR/ABL 阳性 7 例复发,复发时间为治疗 9 ~ 20 月;1 例因治疗 6 月后 MRD 始终阳性后失访,1 例治疗后转阴,2 年后再次呈阳性,继续化疗后再次转阴,至今无病生存,复发病例中 1 例接受异基因造血干细胞移植治疗并成功植入,MRD 转阴,但 3 个月后再发死亡。提示 BCR/ABL 阳性的儿童 ALL 患者预后不良,由于 MLL/AF4 阳性患者数量相对较少,因此其预后意义还有待于进一步随访观测。

通过对治疗前患者 P170 水平检测并分析其与预后相关性,我们未能发现其与预后存在相关性,我们推测,可能与目前均采用联合化疗方案治疗白血病有关,即单药的耐药作用有可能被其他敏感药物的作用所掩盖。既往研究表明^[12],即使不表达 P170 的白血病细胞也可产生耐药性,单独 P170 并不能解释白血病的耐药现象。因此我们认为,P170 水平与非成熟 B 系 ALL 治疗预后无相关性。

在我们的观测中,我们并未发现髓系标记对非成熟 B 系 ALL 患儿治疗预后的影响,这与以前我们的观测结论一致^[13]。

早期治疗反应在白血病治疗预后中的意义已被广泛接受。CCG 协作组的研究显示,治疗第 14 天骨髓幼稚细胞超过 25% 并随后接受增加的治疗的患者比未接受增加治疗的患者预后显著好转^[14]。Morimoto 等报道^[15],低危组 ALL 儿童患者治疗第 14 天骨髓象检测为 M1 者再次复发率最低,而且全部可以获得再次缓解,而骨髓象 M2 和 M3 患者则具有相对高的复发率,高危组患者若第 14 天骨髓象为 M2 或 M3 则预后极差。在我们的治疗方案中,我们采用的是检测第 19 天骨髓象,并根据结果调整后续治疗。因此,在我们的研究中,单独第 19 天骨髓象检测显示各组间差异显著,其中 M1 组预后最好,但在随后的多因素分析中,则未能显示这种差异,可能与我们在获得第 19 天骨髓象后及时的治疗跟进、调整危险度等级以及后续的 MRD 检测并根据 MRD 结果再次调整治疗等有关。因此,多因素 COX 回归分析中,危险度分组也未能显示预后意义。显示有些预后危险因素如性别、种族、肝脾大、纵隔占位和 FAB 形态学分类等,将逐渐被白血病细胞的遗传学检测和早期治疗反应检测所替代^[14]。

值得注意的是,我们的研究显示,无论是单因素分析还是多因素回归分析,均提示治疗缓解时 MRD 阳性均与不良预后显著相关。国外研究表明,诱导缓解治疗结束时 MRD 阴性的儿童 ALL 患者预后非常好(3 年 EFS $> 90\%$),MRD 超过 1% 的患者预后很差(3 年 EFS 仅 25% 左右);MRD 在 0.1% ~ 0.01% 之间的患者则需要进行第二时间点的检测。Coustan-Smith 等^[16]研究发现,32 例诱导缓解治疗结束时 MRD 阳性但在治疗第 14 周时转阴的患者,只有 1 例复发,而 18 例在第二时间点仍然阳性的患者有 10 例复发。我们的研究结果与国外相似,MRD $\geq 0.01\%$ 组 5 年 EFS 仅 $(29.3 \pm 11.8)\%$,而 MRD $< 0.01\%$ 组则为 $(79.7 \pm 6.8)\%$ 。因此我们认为,诱导缓解结束时 MRD 水平监测具有重要的预

后意义。

因此我们认为,在非成熟 B 系 ALL 中,治疗前外周血高白细胞数、Cμ 阳性、融合基因检测特别是 BCR/ABL 阳性以及诱导缓解结束后 MRD≥0. 01% 具有重要的预后意义。而早期治疗反应(第 19 天骨髓象)对于指导治疗具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2006,354(2):166-178.

[2] 顾龙君,李娟,薛惠良,汤静燕,陈静,赵惠君,等. ALL-XH-99 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病 158 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志,2004,25(1):1-4.

[3] 帖利军,顾龙君,陈静,蒋黎敏,董璐,潘慈,等. 儿童 B-急性淋巴细胞白血病治疗中微量残留病动态监测及其意义[J]. 中华血液学杂志,2006,27(2):120-123.

[4] 徐肿,蒋黎敏,吴政宏,李莉,沈立松. 儿童期急性白血病免疫分型诊断新方案的临床应用[J]. 上海第二医科大学学报,2004,24(7):568-571.

[5] 徐肿,赵惠君,吴政宏,薛惠良,汤静燕,陈静,等. 流式细胞术检测儿童 B 细胞急性淋巴细胞白血病微小残留病[J]. 中华血液学杂志,2003,24(6):295-299.

[6] Gaynon PS, Qu RP, Chapell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after replase in childhood acute lymphoblastic leukemia; impact of site and time to first replase-the Children's Cancer Group Experience[J]. Cancer, 1998,82(7):1387-1395.

[7] Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, 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.

[8] Dama E, Pastore G, Mosso ML, Maule MM, Zuccolo L, Magnani C, Merletti F. Time trends and prognostic factors for survival from childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy) [J]. Eur J Pediatr, 2006,165(4):240-249.

[9] Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter [J]. Annu Rev Biochem, 1993, 62:385-427.

[10] Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 reagements [J]. Leukemia, 2003,17(4):700-706.

[11] Hotfilder M, Rottgers S, Rosemann A, Schrauder A, Schappe M, Pieters R, et al. Leukemic stem cell in childhood high-risk ALL/ t(9;22) and t(4;11) are present in primitive lymphoid-restricted CD34 + CD19-cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(4):1442-1449.

[12] Grandgirard N, Ly-Sunnaram B, Ferrant D, Gandemer V, Edan C, Le Gall E, et al. Impact of topoisomerase II alpha and spermine on the clinical outcome of children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia Res, 2004, 28(5):479-486.

[13] 帖利军,顾龙君,蒋黎敏,陈静,潘慈,董璐,等. 儿童双表型白血病的临床特征及预后分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1):47-50.

[14] Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster J, Devidas M, Borowitz M, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia; a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) [J]. Blood, 2007, 109(3):926-935.

[15] Morimoto A, Kuriyama K, Hibi S, Todo S, Yoshihara T, Kuroda H, et al. Prognostic value of early response to treatment combined with conventional risk factors in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Hematol, 2005, 81(3):228-234.

[16] Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, Hancock ML, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2002, 100(1):52-58.

[17] Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2000,96(8):2691-2696.

(本文编辑:吉耕中)