

论著·临床研究

IKZF1 基因拷贝数异常在儿童 BCR/ABL 阴性 B 系急性淋巴细胞白血病中的意义

邹尧 刘晓明 张丽 陈玉梅 郭晔 陈晓娟 杨文钰 王书春
阮敏 刘天峰 张家源 刘芳 戚本泉 竺晓凡

(中国医学科学院北京协和医学院血液病医院/血液学研究所/儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] **目的** 了解 BCR/ABL 阴性 B 系急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患儿 IKZF1 基因拷贝数异常情况, 并分析 IKZF1 基因拷贝数异常与该部分患儿预后的相关性。**方法** 应用多重连接探针扩增 (MLPA) 技术检测 180 例初诊 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 IKZF1 基因拷贝数异常情况。根据有无 IKZF1 基因缺失将其分成两组: IKZF1 缺失组和 IKZF1 正常组。回顾性分析 IKZF1 拷贝数缺失与 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿预后的关系。**结果** 180 例患儿中共有 27 例 (15.0%) 患儿发生了 IKZF1 缺失, 其中 IKZF1 基因 8 个外显子全部缺失者 4 例, 单纯 1 号外显子缺失者 17 例, 4~7 号外显子缺失者 3 例, 2~7 号外显子缺失者 3 例。IKZF1 缺失组患儿初诊时白细胞水平及流式 MRD- 高危组患儿的比例明显高于 IKZF1 正常组; IKZF1 缺失组患儿多发生在无特殊融合基因异常的 BCR/ABL 阴性患儿, 且 IKZF1 基因缺失患儿易伴随出现 11、8、5、7、21 号等染色体的异常。Kaplan-Meier 法分析显示, IKZF1 缺失组无病生存率 (DFS) 明显低于 IKZF1 正常组 (0.740 ± 0.096 vs 0.905 ± 0.034 , $P=0.002$)。Cox 法分析显示在排除了年龄、性别、初始 WBC、初诊时脑脊液状态、泼尼松试验反应情况、染色体核型后, IKZF1 缺失仍不利于患儿的 DFS ($P<0.05$)。**结论** 部分 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿存在 IKZF1 缺失, IKZF1 缺失为 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 DFS 的独立危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1154-1159]

[关键词] IKZF1; BCR/ABL 阴性; β 系急性淋巴细胞白血病; 儿童

Significance of IKZF1 gene copy number abnormalities in BCR/ABL-negative B-lineage acute lymphoblastic leukemia in children

ZOU Yao, LIU Xiao-Ming, ZHANG Li, CHEN Yu-Mei, GUO Ye, CHEN Xiao-Juan, YANG Wen-Yu, WANG Shu-Chun, RUAN Min, LIU Tian-Feng, ZHANG Jia-Yuan, LIU Fang, QI Ben-Quan, ZHU Xiao-Fan. Pediatric Blood Disease Centre, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xzfzhu1981@126.com)

Abstract: Objective To identify IKZF1 gene copy number abnormalities in BCR/ABL-negative B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children, and to investigate the association between such abnormalities and prognosis. **Methods** Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) was applied to detect IKZF1 gene copy number abnormalities in 180 children diagnosed with BCR/ABL-negative B-ALL. These children were classified into IKZF1 deletion group and IKZF1 normal group according to the presence or absence of IKZF1 gene deletion. The association between IKZF1 copy number abnormalities and prognosis of children with BCR/ABL-negative B-ALL was analyzed retrospectively. **Results** Among 180 children, 27 (15.0%) had IKZF1 deletion; among the 27 children, 4 had complete deletions of 8 exons of IKZF1 gene, 17 had deletion of exon 1, 3 had deletions of exons 4-7, and 3 children had deletions of exons 2-7. Compared with those in the IKZF1 normal group, children in the IKZF1 deletion group had

[收稿日期] 2015-07-28; [接受日期] 2015-09-14

[基金项目] 科技部重大专项新药平台创制 (2011ZX09302-007-04); 天津市科技支撑计划急性淋巴细胞白血病的预后分层和个体化治疗策略 (12ZCDZSY18100); 国家科技支撑计划 (2007BAI04B03); 自然科学基金面上项目 (81470339); 国家自然科学基金 (81170470)。

[作者简介] 邹尧, 男, 学士, 副主任医师。

[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师。

higher white blood cell (WBC) count and percentage of individuals with high risk of minimal residual disease at the first visit. IKZF1 deletions often occurred in BCR/ABL-negative children with no special fusion gene abnormalities. They were frequently accompanied by abnormalities in chromosomes 11, 8, 5, 7, and 21. The analysis with Kaplan-Meier method showed that disease-free survival (DFS) in the IKZF1 deletion group was significantly lower than that in the IKZF1 normal group (0.740 ± 0.096 vs 0.905 ± 0.034 ; $P=0.002$). Cox analysis showed that after exclusion of sex, age, initial WBC count, cerebrospinal fluid state at the first visit, prednisone response, and chromosome karyotype, IKZF1 deletion still affected the children's DFS ($P<0.05$). **Conclusions** Some children with BCR/ABL-negative B-ALL have IKZF1 deletion, and IKZF1 deletion is an independent risk factor for DFS in children with BCR/ABL-negative B-ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1154-1159]

Key words: IKZF1; BCR/ABL-negative; B-lineage acute lymphoblastic leukemia; Child

随着对儿童白血病机制研究的不断深入、危险度分组不断细化以及化疗、特异靶向治疗、干细胞移植等技术的不断提高,近年来儿童急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的疗效不断提高,5年无事件生存率(EFS)达到80%以上^[1]。近10年来,通过不同手段监测患儿不同阶段的微小残留病(MRD)变化越来越成为指导患儿危险度划分及治疗的关键因素。随着基因检测手段的不断进步,IKZF1基因在ALL发生发展中的地位日益突显。

人类IKZF1(ikaros family zinc finger 1)基因定位于7p12, DNA序列全长125 kb,共8个外显子,其编码蛋白IKAROS是一种极为重要的造血转录调控因子,属锌指蛋白家族成员,尤其在淋巴系造血方面发挥着关键性调控作用^[2-4]。IKZF1基因的缺失曾在鼠的T-ALL细胞株上被检测出来,在人类,该基因的缺失或突变多发生于B系ALL(B-ALL),尤其是BCR/ABL阳性ALL^[5-7]。有文献报道:无论是儿童还是成人,BCR/ABL阳性ALL患者IKZF1基因缺失都是最常见的遗传学改变(发生率高达83.7%,在成人和儿童患者中分别为90.9%和76.2%)^[8]。那么,对于BCR/ABL阴性B-ALL患儿,其IKZF1基因的拷贝数情况是怎样的?该基因的拷贝数异常是否会对该部分患儿的预后产生影响?关于此部分内容国内未见报道。

为了解IKZF1基因拷贝数在BCR/ABL阴性B-ALL患儿中的异常情况及其变化对此部分患儿预后的影响,本研究应用多重连接探针扩增(MLPA)技术对2008年4月至2013年4月我中心接受CCLG-ALL2008方案治疗的180例BCR/ABL阴性B-ALL患儿初诊时的DNA标本进行检测,并回顾性分析该部分患儿的临床特点及预后,加深对我国BCR/ABL阴性B-ALL患儿发病特点的了解,寻找更加敏感实用的MRD监测指标及更加经济有效

的MRD监测手段,进一步提高ALL患儿的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院2008年4月至2013年4月的初诊并可获得足够骨髓DNA量的B-ALL患儿共214例,其中BCR/ABL阴性B-ALL患儿180例(男112例,女68例),中位年龄4.0(1.0~15.0)岁。所有患儿均满足CCLG-ALL2008方案纳入标准^[9]。同时选取20例健康志愿儿童作为正常对照,其中男10例,女10例,中位年龄7.0(3.1~14.5)岁。纳入本研究的患儿及正常儿童志愿者的监护人均知情同意。

1.2 诊断及分型标准

参照1987年全国白血病化疗讨论会制定的白血病诊断标准^[10]。危险度分组标准参照CCLG-ALL2008方案危险度分组标准^[11-12]。MRD分组标准^[13]:应用流式细胞检测技术检测患儿诱导治疗后(d33)和巩固治疗期间(d88)骨髓肿瘤细胞残留情况。MRD标危组(MRD-SR):d33和d88 MRD均为阴性;MRD高危组(MRD-HR):d33 MRD水平 $\geq 10^{-2}$ 或d88 MRD $\geq 10^{-3}$;MRD中危组(MRD-IR):不符合标危组和高危组者入中危组。脑脊液状态分级主要依据临床表现、影像学改变、脑脊液细胞流式细胞检测技术或目力计数及脑脊液形态学(离心涂片法),分为CNS1状态(无中枢神经系统白血病)、CNS2状态(脑脊液可见到明确的白血病细胞或初次腰穿脑脊液混血)及CNS3状态(中枢神经系统白血病)。

1.3 MLPA检测

初诊时留取患儿单个核细胞,标本收集达一定数量后统一提取DNA并行MLPA检测。

单个核细胞提取:取肝素抗凝骨髓3~5 mL,经PBS稀释后,用Ficoll淋巴细胞分离液分离单

个核细胞, 1 100~1 200 转/min, 离心 11~12 min。吸取中间细胞层, 用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2次, 800~1 000 转/min, 离心 7~8 min, 弃上清。计数细胞, 分装, 冻存 -20℃冰箱备用。按试剂盒步骤提取DNA。按照 SALSA MLPA KIT P335-B1 ALL-IKZF1 试剂盒说明书进行 IKZF1 各外显子拷贝数缺失情况的检测。

(1) DNA 变性: 取 5 μ L (20 ng/ μ L) 的样品, 98℃处理 5 min, 25℃暂停。

(2) 探针与 DNA 的杂交: 取出样品, 降至室温, 加入 3 μ L 的杂交混合液(1.5 μ L SALSA probemix+1.5 μ L MLPA 缓冲液), 95℃1 min, 60℃温浴 16~24 h。

(3) 杂交探针的连接: PCR 仪降到 54℃, 打开管盖; 加入 32 μ L 的连接酶混合液(3 μ L ligase buffer A+3 μ L ligase buffer B+25 μ L 蒸馏水 + 1 μ L ligase-65 (绿盖)。54℃温浴 15 min; 98℃加热 5 min 灭活连接酶后 20℃暂停。

(4) 连接探针的 PCR 扩增: 从 PCR 仪中取出样品, 降至室温; 加入 10 μ L PCR 混合液(7.5 μ L 蒸馏水 + 2 μ L PCR Primer Mix + 0.5 μ L SALSA Polymerase); PCR 扩增: 95℃, 30 s $\rightarrow$ 60℃, 30 s $\rightarrow$ 72℃, 60 s, 35 个循环后, 72℃, 20 min $\rightarrow$ 15℃暂停。

(5) PCR 产物的毛细管电泳: 0.5 μ L 样品 + 0.5 μ L 500LIZ® Size Standard+9 μ L Hi-DiTM Formamide。所得结果通过 GeneMapper 4.0 软件和 Coffalyser 软件进行半定量分析^[13]。

根据有无 IKZF1 缺失将 180 例患儿分成两组: “IKZF1 缺失组”和“IKZF1 正常组”。IKZF1 基因 8 个外显子中任意 1 个或多个外显子发生缺失者进入“IKZF1 缺失组”; 而 IKZF1 基因无任何拷贝数异常者进入“IKZF1 正常组”。

1.4 化疗方案及疗效评估

参照 CCLG-ALL2008 化疗方案^[11-12]进行化疗。疗效评估参照 1987 年全国白血病化疗讨论会制

定的白血病治疗疗效标准^[14]。无病生存(disease-free survival, DFS)期指患者从完全缓解(CR)开始至复发或缓解期死亡的时间。总生存(overall survival, OS)期指自诊断到死亡或末次随访日期。随访时间截至 2015 年 4 月 30 日, 失访者截止至失访日期。中位随访时间 38 个月(范围 1~84 个月)。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理与分析。计量资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验; 计数资料采用百分率(%)表示, 组间比较采用卡方检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 分析, 多因素分析采用 Cox 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MLPA 检测结果

对正常对照样本的结果进行分析, 对照样本实验的重复性较好, 且比较稳定, 每一个样本的内标均已达到检测结果可信度高的范围, 通过箱式图可以直观明了地对 IKZF1 缺失或扩增进行判断。180 例患儿中, 27 例患儿发生了 IKZF1 缺失, 缺失率为 15.0%。其中 IKZF1 基因 8 个外显子全部缺失者 4 例, 单纯 1 号外显子缺失者 14 例, 4~7 号外显子缺失者 3 例, 2~7 号外显子缺失者 2 例, 3~7 号外显子缺失者 1 例, 1、8 号外显子缺失者 3 例。未检出基因扩增现象。

2.2 两组患儿临床特征的比较

IKZF1 缺失组患儿初诊时白细胞水平及流式 MRD- 高危组患儿的比例明显高于 IKZF1 正常组; IKZF1 缺失组患儿多发生在无特殊融合基因异常的 BCR/ABL 阴性患儿, 且 IKZF1 基因缺失患儿易伴随出现 11、8、5、7、21 号等染色体的异常。而两组患儿在性别、年龄、初诊时脑脊液状态、泼尼松试验反应情况以及根据 CCLG-2008 方案划分的最终危险度分组比例均无明显差异(表 1)。

表 1 IKZF1 缺失组与 IKZF1 正常组之间临床特征比较

[n (%)]

临床特征	IKZF1 正常组 (n=153)	IKZF1 缺失组 (n=27)	χ^2 值	P 值
性别				
男	93(60.8)	19(70.4)	0.897	0.344
女	60(32.9)	8(29.6)		
年龄 (岁)				
1~10	136(88.9)	22(81.5)	1.174	0.279
>10	17(11.1)	5(18.5)		
CNS ^a				
CNS1	143(93.5)	25(92.6)	0.028	0.867
CNS2	10(6.5)	2(7.4)		
CNS3	0(0)	0(0)		
初诊白细胞数				
$\geq 50 \times 10^9/L$	20(13.1)	9(33.3)	14.196	0.003
$<50 \times 10^9/L$	133(86.9)	18(66.7)		
泼尼松试验 ^b				
反应良好	133(86.9)	21(77.8)	2.400	0.121
反应不良	17(11.1)	6(22.2)		
不详	3(2.0)	0(0)		
MRD 分组 ^c				
MRD- 标危组	70(45.8)	14(51.9)	9.046	0.011
MRD- 中危组	30(19.6)	3(11.1)		
MRD- 高危组	9(5.9)	7(25.9)		
不详	44(28.8)	3(11.1)		
最终危险度分组				
标危组	68(44.4)	11(40.7)	4.485	0.106
中危组	55(35.9)	6(22.2)		
高危组	30(19.6)	10(37.0)		
融合基因				
无	67(43.8)	19(70.4)	6.498	0.011
TEL/AML1	77(50.3)	7(25.9)	5.490	0.019
E2A/PBX1	5(3.3)	0(0)	0.908	0.341
MLL/AF4	4(2.6)	1(3.7)	0.101	0.751
染色体核型				
正常核型	80(52.3)	7(25.9)	6.387	0.011
复杂核型	31(20.3)	8(29.6)	1.187	0.276
11 号染色体异常	1(0.7)	2(7.4)	6.388	0.011
含 8、5、7、21 中 任意异常	4(2.7)	3(11.1)	4.433	0.035
未见分裂象	37(24.2)	7(25.9)	0.038	0.846

注：a 示脑脊液状态分级，分为 CNS1 状态（无中枢神经系统白血病）、CNS2 状态（脑脊液可见到明确的白血病细胞或初次腰穿脑脊液混血）及 CNS3 状态（中枢神经系统白血病）。b 示泼尼松反应评估标准：第 8 天（经过 7 d 泼尼松试验治疗后）外周血白细胞 $<1000/\mu L$ 为反应良好， $\geq 1000/\mu L$ 为反应不良。c 示 MRD 分组标准：应用流式细胞检测技术检测患儿诱导治疗后（d33）和巩固治疗期间（d88）骨髓肿瘤细胞残留情况。MRD- 标危组：d33 和 d88 MRD 均为阴性；MRD- 高危组：d33 MRD 水平 $\geq 10^{-2}$ 或 d88 MRD $\geq 10^{-3}$ ；MRD- 中危组：不符合标危组和高危组者入中危组。

2.3 两组患儿预后比较

应用 Kaplan-Meier 法分析 IKZF1 缺失与否对 180 例 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 DFS 及 OS 的影响。结果显示：IKZF1 缺失组其 DFS 率明显低于 IKZF1 正常组（ 0.740 ± 0.096 vs 0.905 ± 0.034 ， $P=0.002$ ）（图 1）；而两组患儿 OS 率差异无统计学意义（ 0.849 ± 0.070 vs 0.930 ± 0.021 ， $P=0.148$ ）（图 2）。应用 Cox 法分析 IKZF1 缺失与否对 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 DFS 及 OS 的影响，结果显示：IKZF1 缺失不利于患儿的 DFS（ $P<0.05$ ），但对患儿的 OS 无明显影响（表 2、3）。比较两组复发患儿情况发现，IKZF1 缺失组患儿中 5 例复发，复发率 18.5%（5/27），均为骨髓复发；而 IKZF1 正常组共有 8 例患儿复发，复发率 5.2%（8/153），其中 4 例（50%）为骨髓复发，4 例（50%）为髓外复发（其中中枢神经系统复发 2 例，睾丸复发 2 例）。

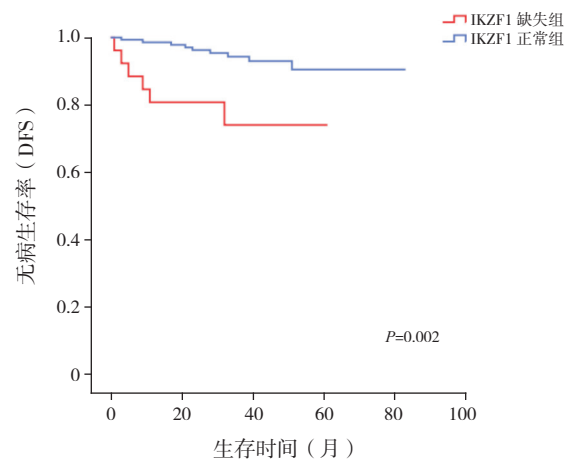


图 1 IKZF1 缺失组与 IKZF1 正常组患儿 3 年 DFS 比较

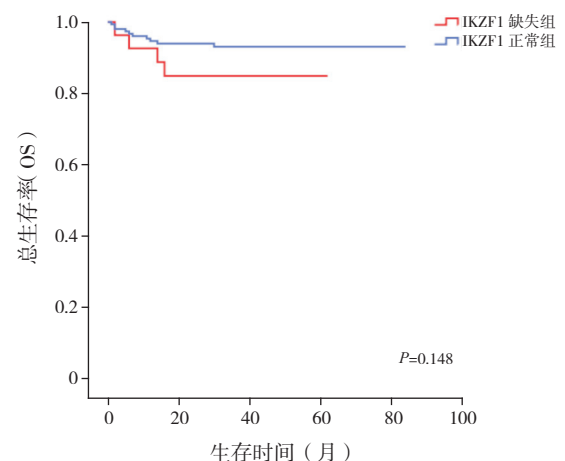


图 2 IKZF1 缺失组与 IKZF1 正常组患儿 3 年 OS 比较

表 2 Cox 法分析 IKZF1 缺失与否对 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 DFS 的影响

变量	b	S_b	OR	χ^2	P	95%CI	
						下限	上限
IKZF1 是否缺失	-1.199	0.590	0.301	4.137	0.042	0.095	0.957
性别	-0.762	0.620	0.467	1.512	0.219	0.139	1.572
年龄	0.119	0.078	1.126	2.329	0.127	0.967	1.312
CSF 状态	0.818	0.804	2.267	1.036	0.309	0.469	10.964
初诊白细胞总数	0.008	0.003	1.008	10.184	0.001	1.003	1.013
激素是否敏感	2.367	0.544	10.664	18.930	<0.001	3.672	30.972
染色体	0.198	0.085	1.219	5.416	0.020	1.032	1.439

表 3 Cox 法分析 IKZF1 缺失与否对 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 OS 的影响

变量	b	S_b	OR	χ^2	P	95%CI	
						下限	上限
IKZF1 是否缺失	-0.605	0.631	0.546	0.921	0.337	0.159	1.880
性别	0.280	0.578	1.323	0.235	0.628	0.426	4.109
年龄	-0.037	0.089	0.964	0.168	0.682	0.809	1.148
CSF 状态	-0.481	1.133	0.618	0.180	0.671	0.067	5.698
初诊白细胞总数	0.002	0.004	1.002	0.207	0.649	0.994	1.010
激素是否敏感	1.776	0.527	5.906	11.362	0.001	2.103	16.586
染色体	0.064	0.081	1.066	0.621	0.431	0.910	1.248

3 讨论

IKZF1 基因编码 IKaros 蛋白。Ikaros 蛋白定位于细胞核，是多能干细胞发育为成熟淋巴细胞的关键。体外实验显示，Ikaros 蛋白可以诱导 B、T 淋巴细胞分化，调控细胞凋亡及细胞周期。近期研究显示，大约 10%~30% 的 B-ALL 有 IKZF1 基因的失活，其中多数为 IKZF1 基因的缺失，小部分为突变（无意义、错义或导致无活性的 Ikaros 蛋白）^[6]。且该基因的缺失多与 BCR/ABL 阳性伴随发生^[15]。van der Veer 等^[16]报道 IKZF1 基因的状态对于 BCR/ABL 阳性 B-ALL 患儿的预后具有指导意义。那么，IKZF1 基因的改变在 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿中的表达情况是怎样的？它对于该部分患儿的预后是否存在一定的价值呢？国内目前未见报道。

本研究对我院初诊并可获得足够骨髓 DNA 量的 B-ALL 患儿 214 例进行 IKZF1 基因的检测，其中 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 180 例。本研究显示 180 例患儿中共有 27 例发生了 IKZF1 缺失，缺失率为 15.0%，与国际报道的 IKZF1 基因在 B-ALL 中的缺失率（10%~30%）相一致^[6]。根据是否有

在 IKZF1 缺失将 180 例患儿分为 IKZF1 缺失组和 IKZF1 正常组后比较两组临床资料发现，IKZF1 缺失组患儿初诊时白细胞水平及流式 MRD- 高危组患儿的比例明显高于 IKZF1 正常组。该结果间接提示 IKZF1 缺失患儿肿瘤细胞增殖速度明显高于 IKZF1 正常组。同时本研究发现 IKZF1 基因缺失患儿易伴随出现 11、8、5、7、21 号等染色体的异常。该结果提示该 IKZF1 基因缺失与附加染色体异常相伴随，具体机制尚需进一步研究。且上述染色体异常多发生于骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, MDS）患者中，是否提示 IKZF1 基因缺失患儿多伴有 MDS 经过？有待进一步研究证实。应用 Kaplan-Meier 法分析 IKZF1 缺失与否对 180 例 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿 DFS 及 OS 的影响，结果显示 IKZF1 缺失组 DFS 明显低于 IKZF1 正常组，Cox 法多因素回归分析同样支持 IKZF1 缺失对 BCR/ABL 阴性 B-ALL 的 DFS 存在独立的影响。该结果提示，IKZF1 基因缺失与否对于患儿的缓解期长短有重要的预示作用，是独立于目前已知危险因素以外的重要指标。但 Vitanza 等^[17]报道单纯敲除 IKZF1 基因并不能导致 BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿发生耐药，提示 IKZF1 基因缺失可能与其他基

因协同发生作用。在本研究中, IKZF1 基因缺失与否虽然与患儿的 DFS 密切相关, 但本研究未发现 IKZF1 基因缺失对患儿的长期生存产生统计学意义的影响, 可能与病例数量有限、随访时间不够长、医疗水平提高以及人民生活水平提高等因素导致复发患儿存活率提高有关。本研究还显示, IKZF1 缺失组患儿均为骨髓复发, 而 IKZF1 正常组有 50% 为髓外复发(其中中枢神经系统复发 2 例, 睾丸复发 2 例), 提示 IKZF1 缺失可能对于患儿骨髓肿瘤干细胞有更加重要的影响。

综上所述, BCR/ABL 阴性 B-ALL 患儿存在一定比例的 IKZF1 缺失, 该基因缺失往往提示患儿具有较短的缓解期。适当加大该部分患儿的化疗剂量、缩短化疗间期可能有望延长这部分患儿的缓解时间, 为其争取更多的治疗机会, 得到更加满意的治疗效果。MLPA 方法检测基因拷贝数变化, 方法简单快捷, 成本适中, 为 ALL 患儿 MRD 的监测提供了新的可能检测手段。

[参 考 文 献]

- [1] Ribera J, Morgades M, Zamora L, et al. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols[J]. *Cancer*, 2015, 121(21): 3809-3817.
- [2] Olsson L, Johansson B. Ikaros and leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4): 479-491.
- [3] Georgopoulos K, Moore DD, Derfler B. Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment[J]. *Science*, 1992, 258(5083): 808-812.
- [4] Medina KL, Pongubala JM, Reddy KL, et al. Assembling a gene regulatory network for specification of the B cell fate[J]. *Dev Cell*, 2004, 7(4): 607-617.
- [5] Iacobucci I, Storlazzi CT, Cilloni D, et al. Identification and molecular characterization of recurrent genomic deletions on 7p12 in the IKZF1 gene in a large cohort of BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients: on behalf of Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Acute Leukemia Working Party (GIMEMA AL WP)[J]. *Blood*, 2009, 114(10): 2159-2167.
- [6] Medeiros BC. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(17): 1787.
- [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.
- [8] Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros[J]. *Nature*, 2008, 453(7191): 110-114.
- [9] Ofverholm I, Tran AN, Heyman M, et al. Impact of IKZF1 deletions and PAX5 amplifications in pediatric B-cell precursor ALL treated according to NOPHO protocols[J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1936-1939.
- [10] 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.
- [11] Gao C, Zhao XX, Li WJ, et al. Clinical features, early treatment responses, and outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia in China with or without specific fusion transcripts: a single institutional study of 1,004 patients[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11): 1022-7.
- [12] 刘晓明, 邹尧, 王慧君, 等. CCLG-2008 方案治疗标危中危儿童急性淋巴细胞白血病中期随访访 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 449-454.
- [13] Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, et al. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 428-432.
- [14] 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: 131-132.
- [15] Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT, et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5202-5207.
- [16] van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL[J]. *Blood*, 2014, 123(11): 1691-1698.
- [17] Vitanza NA, Zaky W, Blum R, et al. Ikaros deletions in BCR-ABL-negative childhood acute lymphoblastic leukemia are associated with a distinct gene expression signature but do not result in intrinsic chemoresistance[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(10): 1779-1785.

(本文编辑: 邓芳明)