

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.11.017

综述

儿童 Ph-like 急性淋巴细胞白血病的研究进展

唐雪 综述 郭霞 审校

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 费城染色体样急性淋巴细胞白血病 (Ph-like ALL) 是一组基因表达谱与费城染色体阳性 ALL (Ph⁺ ALL) 相似的 B-ALL (B-lineage ALL) 亚群, 涉及一系列细胞因子受体基因及激酶信号通路异常活化的相关基因改变, 并常伴淋系发育相关转录因子异常。Ph-like ALL 在高危组儿童 B-ALL 的比例高达 15%, 其临床特征与不良预后相一致。酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 联合化疗显著改善儿童 Ph⁺ ALL 预后提示基于 Ph-like ALL 分子遗传学异常的精准靶向治疗具有良好的研究前景。该文结合近年 Ph-like ALL 的相关研究进展, 对儿童 Ph-like ALL 的基因改变及发病机制、临床特征、诊断及治疗进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1213-1218]

[关键词] Ph-like 急性淋巴细胞白血病; 基因; 诊断; 酪氨酸激酶抑制剂; 儿童

Research progress in Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia

TANG Xue, GUO Xia. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China (Email: guoxkl@163.com)

Abstract: Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (Ph-like ALL) is a subtype of B-lineage ALL (B-ALL) that displays a gene expression profile (GEP) similar to Philadelphia chromosome-positive ALL (Ph⁺ ALL). It has a diverse range of genetic alterations that activate cytokine receptor genes and kinase signaling pathways, frequently accompanied by abnormal transcription factors related to lymphatic development. Children with Ph-like ALL account for 15% of children with high-risk B-ALL. It has adverse clinical features and a poor prognosis. Tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy can significantly improve the prognosis of children with Ph⁺ ALL, suggesting that targeted therapy based on the molecular cytogenetic abnormalities of Ph-like ALL has good research prospects. This paper expounds the genetic alterations, pathogenesis, clinical features, diagnostic measures, and potential therapeutic approaches of Ph-like childhood ALL based on recent research progress in Ph-like ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(11): 1213-1218]

Key words: Ph-like acute lymphoblastic leukemia; Gene; Diagnosis; Tyrosine kinase inhibitor; Child

近年来, 随着分子生物学技术的发展, 靶向化疗药物的不断出现, 联合化疗以及造血干细胞移植的不断改进, 儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的疗效显著提高, 其长期生存率可达 90%^[1]。尽管如此, 仍有 15%~20% 儿童 ALL 出现复发, 并成为 ALL 患儿获得长期生存的主要障碍和死亡的重要原因。因此, 进一步寻找与复发 ALL 预后相关的分子遗

传学异常是未来的研究方向。2009 年, Den Boer 等^[2]和 Mullighan 等^[3]首次发现约有 15%~19% 遗传学分型不明的 B-ALL 患儿基因表达谱与 BCR-ABL1 阳性 ALL 患儿相似, 预后也与其相似, 将其称为 Ph-like ALL, 其基因组学改变的共同特征为存在细胞因子受体基因突变和激酶信号通路异常活化, 针对这些信号通路的激酶抑制剂已经使部分患者获得了更好疗效^[4]。本文就近年来儿童 Ph-

[收稿日期] 2017-06-29; [接受日期] 2017-07-31

[基金项目] 自然科学基金青年基金项目 (81600122)。

[作者简介] 唐雪, 女, 硕士研究生, 住院医师。

like ALL 的研究进展作一综述。

1 Ph-like ALL 的基因改变与发病机制

1.1 JAK 激酶通路基因异常

1.1.1 CRLF2 基因重排与过表达 CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2) 基因位于性染色体 Xp22.3 或 Yp11.3, 编码细胞因子受体样因子-2, 也称胸腺基质淋巴细胞生成素受体 (thymic stromal lymphopoietin receptor, TSLPR)。TSLPR 是一种 I 型细胞因子受体, 与配体 TSLP 结合后可与白介素 7 受体 (IL-7R) 的 α 链形成异源二聚物, 启动下游的 JAK-STAT 信号通路, 参与淋巴细胞增殖的调控^[2,5]。42% 的儿童 Ph-like ALL 存在 CRLF2 基因异常, 以易位最常见, 主要形成 IGH-CRLF2 和 P2RY8-CRLF2 两种重排基因, 导致 CRLF2 过表达^[6]。部分 Ph-like ALL 存在其他未知因素导致 CRLF2 过表达^[7]。而 CRLF2 过表达将持续活化下游 JAK-STAT 信号通路, 导致白血病细胞持续增殖。此外, CRLF2 的 F232C 点突变 (第 232 位氨基酸由半胱氨酸代替苯丙氨酸) 可促使非配体依赖性的同源二聚体形成而异常活化下游信号通路参与白血病发生^[8]。值得注意的是, CRLF2-IL7R-JAK-STAT 通路激活并非仅存在于 Ph-like ALL, 约 60% 唐氏综合征 ALL 患儿也存在此通路异常活化^[9]。

1.1.2 JAK 基因突变与重排 CRLF2 过表达的 Ph-like ALL 中, 约 50% 伴有 JAK 基因突变, 以 JAK2 R683 突变最多见^[8,10]。JAK 基因突变一方面导致 CRLF2 或 IL-7R 发生激活突变, 另一方面使

编码抑制 JAK 的接头蛋白 LNK 的 SH2B3 基因发生失活性突变, 从而活化 JAK-STAT 信号通路, 这亦提示 CRLF2 的过表达和 JAK 基因突变在活化 JAK-STAT 信号通路中有协同作用^[4]。在儿童 Ph-like ALL 中, JAK 基因家族除发生突变, 约 5% 存在 JAK2 基因重排。目前文献报道共计 10 种基因与 JAK2 形成融合基因, 包括 PAX5-JAK2、BCR-JAK2、ETV6-JAK2、SSBP2-JAK2、ATF7IP-JAK2、EBF1-JAK2、PPF1BP1-JAK2、STRN3-JAK2、TERF2-JAK2 和 TPR-JAK2, 其产生的融合蛋白保留 JAK2 的激酶区域并持续激活, 导致 JAK-STAT 信号通路持续活化^[11]。

1.1.3 红细胞生成素受体基因重排 红细胞生成素受体 (erythropoietin receptor, EPOR) 基因重排见于 4% 的儿童 Ph-like ALL, 主要形成 EPOR-IGH、EPOR-IGK 和 EPOR-LAIR1 融合基因, 即 EPOR 基因易位到免疫球蛋白重链 (IgH) 或轻链 (IgK) 的增强子区和 LAIR1 的上游区域, 这一改变导致截短型 EPOR 过度表达, 对 EPO 呈高敏感, 激活 JAK-STAT 信号通路, 早期参与白血病的形成^[12]。

1.2 ABL 激酶通路基因异常

不同于 JAK 通路基因的异常, ABL 基因异常只涉及重排。约 14% 的儿童 Ph-like ALL 存在 ABL 家族基因重排, 包括 ABL1、ABL2、PDGFRB 及 CSF1R 基因, 这些基因虽然存在众多且不确定的伙伴基因 (见表 1), 但其转录产物的结构与功能均与 BCR-ABL 融合蛋白类似, 可使酪氨酸激酶异常活化, 导致细胞持续增殖^[13]。

表 1 Ph-like ALL 中 ABL 家族基因及其伙伴基因

ABL 家族基因	伙伴基因
ABL1	ETV6、NUP214、RCS1、SFPQ、SNX2、ZMIZ1、FOXP1、RANBP2
ABL2	PAG1、RCS1、ZC3HAV1
PDGFRB	EBF1、SSBP2、ATF7IP、TNIP1、ZEB2
CSF1R	SSBP2

PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor β) 基因编码血小板衍生长因子受体 β , 其为 III 型受体酪氨酸激酶家族的一员^[14]。PDGFRB 重排最早在骨髓增殖性肿瘤中发现, 但目前发现 ALL 中也有 PDGFRB 特征性重排, 以 EBF1 (early B-cell

factor 1) -PDGFRB 融合基因最常见。EBF1 是 B 系淋巴细胞分化必需的转录因子, EBF1 的编码区与 PDGFRB 的羧基端融合, 一方面影响 EBF1 的正常功能, 使细胞分化停滞于淋系 B 前体细胞阶段, 另一方面致 PDGFRB 过表达, 导致细胞持续增殖^[13]。

集落刺激因子1受体 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R) 基因是巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 受体的编码基因, 其激活见于粒单核细胞白血病, 而在 Ph-like ALL 中 CSF1R 可与单链 DNA 结合蛋白基因 SSBP2 形成 SSBP2-CSF1R 融合基因, 持续的细胞因子受体信号可使 SSBP2 被 ABL1 磷酸化而参与肿瘤形成^[15]。

1.3 淋系转录因子基因异常

淋系转录因子基因主要包括 EBF1、PAX5 和 IKZF1^[11]。IKZF1 编码的锌指转录因子 IKAROS 是淋巴细胞发育、分化过程中的一种重要转录因子。50%~70% 的 Ph⁺ 和 Ph like B-ALL 存在 IKZF1 的遗传学改变^[16], 主要为 IKZF1 的单等位基因丢失、内部外显子缺失和移码、错义突变, 导致 IKROS 剂量不足或产生突变型 IKROS, 从而使 B 细胞发育停滞, 同时增强激酶依赖的细胞增殖和更新^[17]。此外, 突变型 IKROS 自身蛋白功能受损的同时还可以显性失活的方式影响正常 IKAROS。Witkowski 等^[18]研究发现 IKZF1 基因突变可激活 B-ALL 中大量与细胞增殖和耐药相关的基因, 但具体机制仍不明确。PAX5 和 EBF1 基因也是 B 细胞发育早期所需的转录因子, 其与激酶基因易位形成融合基因如 PAX5-JAK2、EBF1-JAK2、EBF1-PDGFRB, 不仅阻滞细胞分化, 同时亦促进细胞增殖^[19]。

1.4 其他基因异常

在 Ph-like ALL 中, SH2B3 基因的失活性突变导致衔接蛋白 LNK 量减少, 刺激 IL7 激活 JAK-STAT 信号通路, 导致细胞持续增殖^[20]。IL-7R、FLT3 和 IL2RB 基因的突变也可激活细胞因子受体参与 Ph-like ALL 的形成。Ras 信号通路突变包括 NRAS、KRAS、PTPN11 和 NF1 突变, 发生在 4% 的儿童 Ph-like ALL^[5]。GATA3 蛋白是一种具有结合 GATA 序列高度保守锌指结构的转录因子。全基因组关联分析研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现儿童 Ph-like ALL 中 GATA3 rs3824662 单核苷酸多态性 (SNP) 明显不平衡, 其中 A 等位基因表达率更高^[21]。rs3824662 A 等位基因不仅致 GATA3 mRNA 表达更高, 且多伴随 CRLF2 异常、JAK 突变及 IKZF1 缺失, 但导致 Ph-like ALL 发生的具体机制目前仍不明确。

2 Ph-like ALL 的临床特征

不同年龄阶段 Ph-like ALL 的发生率不同, 在儿童、青少年、年轻成人、成年人及老年人 ALL 的发生率分别为 10%~15%, 21%, 27%、20.4% 和 24%^[5,22]。在儿童 Ph-like ALL 人群中, 大年龄组患儿所占比例更高, 男:女之比为 1.5:1, 而且西班牙裔发病率更高^[2,5,21]。儿童 Ph-like ALL 初诊时外周血白细胞总数偏高, 多超过 $100 \times 10^9/L$ ^[5]; 早期治疗反应不佳, 诱导化疗第 19 天及诱导结束时 MRD 水平均较非 Ph-like ALL 组更高^[23]。有研究发现, 存在 EBF1-PDGFRB 重排的 ALL 患儿更易发生诱导化疗失败^[24]。多项研究证实, 儿童 Ph-like ALL 具有高复发率和不良预后的特点^[5,25]。Roberts 等^[5]以 1725 名 ALL 患者为研究对象, 发现各年龄段的 Ph-like ALL 患儿 5 年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率显著低于非 Ph-like ALL 组。美国儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 对 772 例高危组儿童 ALL 进行随访, Ph-like ALL 组 5 年 EFS 明显低于非 Ph-like ALL 组^[10]。此外, 各种基因改变类型的 Ph-like ALL 的预后也不同, 以发生 JAK2 和 EPOR 重排的生存率更低, 伴随 IKZF1 异常的 Ph-like ALL 预后更差^[5]。美国 St. Jude 儿童医院随访 344 例儿童 ALL, 依据诱导化疗第 19 天和 46 天 MRD 水平调整危险度, 高危组患儿优先接受造血干细胞移植治疗, 虽然结果显示 Ph-like ALL 组与非 Ph-like ALL 组的 EFS 差异无统计学意义, 但是 Ph-like ALL 患儿进入高危组以及接受造血干细胞移植患儿的比例较高^[23]。

3 Ph-like ALL 的诊断

儿童 Ph-like ALL 的分子生物学改变呈现高度异质性使其诊断充满挑战, 目前尚无统一的诊断标准。美国 St. Jude 儿童医院对所有新诊断的 ALL 采用二代测序方法筛选 Ph-like ALL, 英国研究中心对于早期化疗效果差的 ALL 进行 ABL 相关重排基因检测, COG 利用良好验证性的基因芯片对所有新诊断的高危组 ALL 进行初步筛选, 阳性者在诱导化疗中进行基因检测验证。

最早 Ph-like ALL 的诊断是通过分析基因表达

谱与 Ph⁺ ALL 的相似性来确定,但这较大程度依赖基因芯片的选择,而选择不同基因组分析表达谱的结果将会不一致,使其临床应用受到限制。高通量新一代测序虽可检测出完整的基因突变,展示基因表达谱,但其昂贵的费用及高度依赖生物信息技术使其不能广泛推广。而核型分析、FISH、多重 PCR 等技术只能检测到部分异常基因。Yap 等^[25]针对一些常见的靶向融合转录子测序有效检测到 Ph-like ALL 众多异常基因。在 Ph-like ALL 的诊断中明确异常活化的激酶信号通路有助于靶向药物的选择。采用流式细胞术分析 JAK2 下游的 STAT5 和 ABL 下游的 CRKL 磷酸化水平不仅可明确异常激活信号通路,还能绕过特定遗传学病变的诊断困境,同时分析酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治疗前后的相关下游分子磷酸化水平可预测 TKIs 治疗反应能力。此外,儿童 Ph-like ALL 最常见的分子遗传学改变为 CRLF2 的异常表达。正常情况下 CRLF2 蛋白不会在 B 细胞中表达,因此可将 CRLF2 抗体加入到 ALL 免疫表型的分析中,并且通过 FISH、多重 PCR、多重交联探针扩增以及基因组芯片等验证其基因改变类型。

4 Ph-like ALL 的治疗

Ph-like ALL 中约 90% 存在激酶异常激活,主要为 ABL 和 JAK 激酶通路基因异常,因此 TKIs 治疗 Ph-like ALL 有较好的前景^[5,26-28]。ABL 抑制剂伊马替尼 (imatinib)、达沙替尼 (dasatinib) 适用于发生 ABL1、ABL2、PDGFRB 或 CSF1R 重排者, JAK 抑制剂鲁索利替尼 (ruxolitinib) 可有效抑制 JAK-STAT 信号通路的异常激活,存在 ETV6-NTRK3 融合基因者对 ALK 抑制剂克里唑替尼 (Crizotinib) 敏感^[5,13,29]。Weston 等^[28]报道 1 例伴 EBF1-PDGFRB 易位的 10 岁男性 ALL 患儿在常规化疗效果不佳后加用伊马替尼,骨髓迅速缓解并持续完全缓解超过 1 年。Kobayashi 等^[30]报道 1 例达沙替尼单药成功治疗儿童 Ph-like ALL。Roberts 等^[5]对 12 例接受 TKIs 治疗的 Ph-like ALL 随访, 11 例获良好疗效。但 TKIs 治疗 Ph-like ALL 的有效性及安全性还需进一步研究。COG 正在进行两项临床试验以检验 BFM 方案巩固治疗阶段加

入达沙替尼治疗 ABL 重排 Ph-like ALL 的疗效,并评估鲁索利替尼联合化疗治疗 JAK-STAT 通路异常激活的 Ph-like ALL 的疗效,以寻找鲁索利替尼最佳剂量。2015 年中国儿童癌症协作组 (Chinese Children Cancer Group, CCGG) 启动 ALL 2015 研究方案 (CCCG-ALL-2015), 亦将 TKIs 治疗 Ph-like ALL 纳入临床试验中。

Ph-like ALL 中 CRLF2 重排除涉及 JAK-STAT 外, 还有 PI3K、mTOR 和 BCL2 信号通路的异常激活, 针对这些信号通路的抑制剂正在进行相关的临床前和临床研究^[29,31-32]。也有针对 Ras 信号通路抑制剂治疗 Ph-like ALL 的早期临床试验^[33]。Tasian 等^[34]对 Ph-like ALL 小鼠模型进行研究, 发现 PI3K/mTOR (phosphoinositide-3-kinase/the mammalian target of rapamycin) 抑制剂 gedatolisib 联合鲁索利替尼或达沙替尼的治疗效果优于单药治疗, 能更大程度抑制白血病细胞增殖。

虽然 TKIs 治疗 Ph-like ALL 显示良好的研究前景, 但接受 TKIs 治疗后仍可能复发或死亡^[35]。在细胞株和小鼠模型中发现, 对于 JAK 抑制剂治疗效果差者使用热休克蛋白 90 (heat-shock protein 90, HSP 90) 抑制剂可成功抑制白血病细胞增殖及下游信号通路活化^[36-37]。在 IKZF1 突变致白血病的小鼠模型中, 维 A 酸可改善 TKIs 的耐药并同时增强 TKIs 的活性^[38]。然而, HSP 90 抑制剂及维 A 酸能否用于临床需进一步研究。

5 总结和展望

大部分 Ph-like ALL 存在激酶通路异常活化, 为靶向治疗提供了新靶点。儿童高危 B-ALL 中 15% 为 Ph-like ALL, TKIs 联合化疗治疗成功的报道为高危 B-ALL 儿童带来了希望。虽然 Ph-like ALL 的发病率是 Ph⁺ ALL 的 3~4 倍, 但基因改变类型繁多, 难以针对每种异常基因进行随机对照研究, 因此需要各个研究中心协作共同致力于更加深入的研究, 但前提是实现 Ph-like ALL 检测方法的标准化。同时, 未来随着 TKIs 应用于 Ph-like ALL 治疗, 激酶结构域可能发生突变而耐药, 因此对 TKIs 耐药机制的研究同样重要。尽管儿童 Ph-like ALL 的研究仍面临许多困难, 但从 Ph-like ALL 的发现到靶向治疗的实现很好地诠释了精准

医学治疗,随着研究的深入,儿童高危 ALL 预后能够得到进一步改善。

[参 考 文 献]

- [1] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1541-1552.
- [2] 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.
- [3] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 470-480.
- [4] Ofra Y, Izraeli S. BCR-ABL(Ph)-like acute leukemia-pathogenesis, diagnosis and therapeutic options[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 11-16.
- [5] 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.
- [6] Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(13): 2688-2698.
- [7] Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3512-3522.
- [8] Yoda A, Yoda Y, Chiaretti S, et al. Functional screening identifies CRLF2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1): 252-257.
- [9] Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group[J]. *Blood*, 2014, 123(1): 70-77.
- [10] Loh ML, Zhang J, Harvey RC, et al. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project[J]. *Blood*, 2013, 121(3): 485-488.
- [11] Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6): 344-357.
- [12] Iacobucci I, Li Y, Roberts KG, et al. Truncating erythropoietin receptor rearrangements in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(2): 186-200.
- [13] Robert 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.
- [14] Demoulin JB, Montano-Almendras CP. Platelet-derived growth factors and their receptors in normal and malignant hematopoiesis[J]. *Am J Blood Res*, 2012, 2(1): 44-56.
- [15] Kasyapa C, Gu TL, Nagarajan L, et al. Phosphorylation of the SSBP2 and ABL proteins by the ZNF198-FGFR1 fusion kinase seen in atypical myeloproliferative disorders as revealed by phosphopeptide-specific MS[J]. *Proteomics*, 2009, 9(16): 3979-3988.
- [16] Churchman ML, Low J, Qu C, et al. Efficacy of retinoids in IKZF1-mutated BCR-ABL1 acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(3): 343-356.
- [17] Joshi I, Yoshida T, Jena N, et al. Loss of Ikaros DNA-binding function confers integrin-dependent survival on pre-B cells and progression to acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(3): 294-304.
- [18] Witkowski MT, Hu Y, Roberts KG, et al. Conserved IKAROS-regulated genes associated with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia outcome[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3): 773-791.
- [19] Schinnerl D, Fortschegger K, Kauer M, et al. The role of the Janus-faced transcription factor PAX5-JAK2 in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(8): 1282-1291.
- [20] Cheng Y, Chikwava K, Wu C, et al. LNK/SH2B3 regulates IL-7 receptor signaling in normal and malignant B-progenitors[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1267-1281.
- [21] Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1494-1498.
- [22] 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.
- [23] Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3012-3020.
- [24] Schwab C, Ryan SL, Chilton L, et al. EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications[J]. *Blood*, 2016, 127(18): 2214-2218.
- [25] Yap KL, Furtado LV, Kiyotani K, et al. Diagnostic evaluation of RNA sequencing for the detection of genetic abnormalities associated with Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(4): 950-958.
- [26] Ishibashi T, Yaguchi A, Terada K, et al. Ph-like ALL-related novel fusion kinase ATF7IP-PDGFRB exhibits high sensitivity to tyrosine kinase inhibitors in murine cells[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(3): 177-188.e5.
- [27] Lengline E, Beldjord K, Dombret H, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): e146-e148.
- [28] Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): e413-e416.
- [29] Maude SL, Tasian SK, Vincent T, et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(17): 3510-3518.
- [30] Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, et al. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/

- PDGFRB translocation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(6): 1058-1060.
- [31] Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(4): 833-842.
- [32] Waibel M, Solomon VS, Knight DA, et al. Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(4): 1047-1059.
- [33] Irving J, Matheson E, Minto L, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition[J]. *Blood*, 2014, 124(23): 3420-3430.
- [34] Tasian SK, Teachey DT, Li Y, et al. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or ABL inhibition in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(2): 177-187.
- [35] Zaliowa M, Moorman AV, Cazzaniga G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion[J]. *Haematologica*, 2016, 101(9): 1082-1093.
- [36] Weigert O, Lane AA, Bird L, et al. Genetic resistance to JAK2 enzymatic inhibitors is overcome by HSP90 inhibition[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(2): 259-273.
- [37] Kucine N, Marubayashi S, Bhagwat N, et al. Tumor-specific HSP90 inhibition as a therapeutic approach in JAK-mutant acute lymphoblastic leukemias[J]. *Blood*, 2015, 126(22): 2479-2483.
- [38] Churchman ML, Low J, Qu C, et al. Efficacy of retinoids in IKZF1-mutated BCR-ABL1 acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(3): 343-356.
- (本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: <http://www.cjcp.org>。

《中国当代儿科杂志》编辑部