

论著·临床研究

## 提高化疗强度对伴 IKZF1 基因缺失儿童 急性淋巴细胞白血病预后的影响

郑湧智 李健 乐少华 郑浩 华雪玲 陈再生 胡建达

(福建省血液病研究所 / 福建省血液病学重点实验室 / 福建省血液医学中心 /  
福建医科大学附属协和医院小儿血液科, 福建 福州 350001)

**[摘要]** **目的** 总结伴 IKZF1 基因缺失儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的临床特征并观察提高化疗强度对其预后的影响。**方法** 2015年12月至2018年2月间确诊并按照中国儿童白血病协作组-ALL 2008(CCLG-ALL 2008) 方案规范治疗的 ALL 患儿共 278 例, 根据有无 IKZF1 基因缺失将其分为 IKZF1 基因缺失组和 IKZF1 基因正常组, IKZF1 基因缺失组均接受 CCLG-ALL 2008 高危 (HR) 方案治疗, IKZF1 基因正常组则按临床危险度分型接受不同强度化疗, 比较两组的临床特征及无事件生存 (EFS) 率。**结果** 278 例患儿中共 24 例 (8.6%) 检出 IKZF1 基因外显子大片段缺失。IKZF1 基因缺失组初诊时 WBC  $\geq 50 \times 10^9/L$ 、BCR-ABL1 融合基因阳性、诱导缓解治疗第 15 天微小残留病  $\geq 10\%$ 、微小残留病 -HR、临床危险度 -HR 所占比例均高于 IKZF1 基因正常组 ( $P < 0.05$ )。IKZF1 基因缺失组 3 年 EFS 率 ( $76\% \pm 10\%$ ) 低于 IKZF1 基因正常组 ( $84\% \pm 4\%$ ), 但差异无统计学意义 ( $P = 0.282$ ); 其中, IKZF1 基因缺失组 -非 HR (实际按 CCLG-ALL 2008 HR 方案化疗) 的预计 3 年 EFS 率为  $82\% \pm 12\%$ , 低于 IKZF1 基因正常组 -非 HR ( $86\% \pm 5\%$ ), 但差异无统计学意义 ( $P = 0.436$ )。**结论** 伴 IKZF1 基因缺失的儿童 ALL 早期治疗反应更差, 提高化疗强度可能改善其预后。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 690-695]

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病; IKZF1 基因; 化疗; 预后; 儿童

### Effect of increasing the intensity of chemotherapy on the prognosis of acute lymphoblastic leukemia in children with IKZF1 deletion

ZHENG Yong-Zhi, LI Jian, LE Shao-Hua, ZHENG Hao, HUA Xue-Ling, CHEN Zai-Sheng, HU Jian-Da. Department of Pediatric Hematology, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China (Li J, Email: 1354113723@qq.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical features of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children with IKAROS family zinc finger 1 (IKZF1) deletion, and to observe the effect of increasing the intensity of chemotherapy on the prognosis of this disease. **Methods** A total of 278 children diagnosed with ALL between December 2015 and February 2018 were systematically treated according to the Chinese Children's Leukemia Group-ALL 2008 protocol (CCLG-ALL 2008). The patients were divided into an IKZF1-deleted group and a control group according to the presence or absence of IKZF1. The IKZF1-deleted group was treated with the regimen for high-risk group (HR) in the CCLG-ALL 2008 protocol, while the control group received different intensities of chemotherapy according to clinical risk classification. The clinical features and event-free survival rate (EFS) were compared between the two groups. **Results** A total of 24 (8.6%) cases of 278 children were found to have large deletions of exons of the IKZF1 gene. The IKZF1-deleted group had significantly higher proportions of cases with white blood cell count  $\geq 50 \times 10^9/L$  at initial diagnosis, BCR-ABL1 fusion gene positive, minimal residual disease  $\geq 10\%$  on the 15th day of induction remission treatment, minimal residual disease-high risk and clinical risk classification-high risk compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The 3-year EFS rate ( $76\% \pm 10\%$ ) in the IKZF1-deleted group was lower than that in the control group ( $84\% \pm 4\%$ ),

[收稿日期] 2019-01-16; [接受日期] 2019-04-30

[基金项目] 福建医科大学苗圃科研基金项目 (2015MP022); 福建省血液医学中心建设项目 [闽政办 (2017) 4 号]。

[作者简介] 郑湧智, 男, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 李健, 女, 副教授。Email: 1354113723@qq.com。

but with no significant difference between the two groups ( $P=0.282$ ). The estimated 3-year EFS rate in the IKZF1-deleted-non-HR group (actually treated with the chemotherapy regimen for HR in the CCLG-ALL 2008 protocol) was  $82\% \pm 12\%$ , which was lower than that in the control-non-HR group ( $86\% \pm 5\%$ ), but there was no significant difference ( $P=0.436$ ). **Conclusions** ALL children with IKZF1 deletion have worse early treatment response, and increasing the intensity of chemotherapy might improve the prognosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(7): 690-695]

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia; IKZF1 gene; Chemotherapy; Prognosis; Child

伴有 IKZF1 基因缺失的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患儿 5 年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率仅 70% 左右, 预后明显不如 IKZF1 基因正常 ALL 患儿<sup>[1]</sup>。Jia 等<sup>[2]</sup>对 15 项临床研究进行 Meta 分析, 结果显示 IKZF1 基因缺失是儿童 ALL 的独立预后不良因素。国外有学者报道, 提高化疗强度可改善 IKZF1 基因缺失的 ALL 患儿预后<sup>[3-4]</sup>。但国内尚未报道提高化疗强度对伴 IKZF1 基因缺失 ALL 患儿预后的影响, 2014 年制订的儿童 ALL 诊疗建议 (第四次修订) 也未将 IKZF1 基因缺失作为危险度分型的依据<sup>[5]</sup>。本文通过观察提高化疗强度对 24 例伴 IKZF1 基因缺失 ALL 患儿生存率的影响, 旨在探讨提高化疗强度是否可改善其预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2015 年 12 月至 2018 年 2 月间在福建医科大学附属协和医院小儿血液科确诊并按照中国儿童白血病协作组 (Chinese Children's Leukemia Group, CCLG) ALL 2008 (CCLG-ALL 2008) 方案规范治疗的 ALL 患儿为研究对象。

排除标准: 在 2 个疗程化疗 (诱导缓解 + 早期强化治疗) 内出现任何原因所致死亡、疾病进展、复发等事件的 ALL 患儿。

共纳入 278 例患儿, 其中男 169 例 (60.8%), 女 109 例 (39.2%), 确诊年龄 4 (0.75~14) 岁。

### 1.2 IKZF1 基因缺失的检测

取 ALL 患儿骨髓 3~5 mL, EDTA 抗凝, 采用多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 技术检测 IKZF1 基因有无大片段缺失情况来判断该基因是否存在突变型异构体。

### 1.3 诊断标准及临床危险度分型

诊断标准及临床危险度分型 (IKZF1 基因缺失不作为危险度分型依据) 参照 CCLG-ALL 2008

方案<sup>[5]</sup>, 分为低危 (low risk, LR)、中危 (intermediate risk, IR) 及高危 (high risk, HR)。所有患儿采用流式细胞术检测微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 水平, 除了诊疗建议要求的诱导缓解治疗末 (第 33 天) 及巩固治疗开始前进行 MRD 检测外, 新增诱导缓解治疗第 15 天作为 MRD 检测点, 并将其作为 MRD 分型依据。MRD 标危 (MRD-SR): 第 15 天  $MRD < 10^{-2}$  且第 33 天、巩固治疗前 MRD 均  $< 10^{-4}$ 。MRD 中危 (MRD-IR):  $10^{-2} \leq$  第 15 天  $MRD < 10^{-1}$ , 和 / 或  $10^{-4} \leq$  第 33 天  $MRD < 10^{-2}$ , 和 / 或  $10^{-4} \leq$  巩固治疗前  $MRD < 10^{-3}$ 。MRD-高危 (MRD-HR): 第 15 天  $MRD \geq 10^{-2}$ , 和 / 或第 33 天  $MRD \geq 10^{-4}$ , 和 / 或巩固治疗前  $MRD \geq 10^{-3}$ 。

### 1.4 分组及化疗方案

根据有无 IKZF1 基因缺失将 278 例患儿分为: IKZF1 基因缺失组 ( $n=24$ ) 和 IKZF1 基因正常组 ( $n=254$ )。所有 IKZF1 基因缺失组 ALL 患儿, 无论有无其他危险因素, 均接受 CCLG-ALL 2008 HR 方案化疗; 8 例伴 Ph 染色体阳性患儿, 加达沙替尼治疗。IKZF1 基因正常组则根据初诊危险因素及早期疗效评估划分临床危险度分型, 相应接受 LR、IR、HR 方案化疗。

### 1.5 随访

截至 2018 年 9 月 30 日, 随访时间 18.5 (0.9~35.5) 个月。总体生存 (overall survival, OS) 期为患者诊断至死亡或最后随访的时间; EFS 期为诊断到发生任何事件的时间, 包括任何原因所致死亡、疾病进展、复发或失访。IKZF1 基因缺失组无失访病例, IKZF1 基因正常组有 3 例 (1.2%) 失访, 其生存期均计算至末次随访日期。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理。正态分布计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 非正态分布计量资料用中位数 (范围) 表示。计数资料采用百分比 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。两组生存曲线比较采用 Kaplan-Meier 法, 并行 log-rank 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MLPA 检测结果

278例患儿中,共24例检测到IKZF1基因外显子大片段缺失,缺失率为8.6%。具体外显子缺失情况如下:1~8号外显子杂合缺失10例(42%),4~7号杂合缺失9例(38%),2~7号杂合缺失3例(12%),4~6号及1~6号杂合缺失各1例(4%)。在不同亚型ALL中的IKZF1基因外显子缺失率不同,以BCR-ABL1融合基因阳性的ALL最高(67%),其次为无融合基因阳性及重现性染色体异常的B细胞型ALL(11%),见表1。

表1 不同亚型ALL中的IKZF1基因外显子缺失情况

ALL亚型	IKZF1基因外显子缺失情况 (%)
B-ALL	9.2(23/251)
T-ALL	4(1/27)
BCR-ABL1融合基因阳性ALL	67(8/12)
BCR-ABL1融合基因阴性ALL	6.0(16/266)
MLL基因重排ALL	0(0/7)
TCF-PBX1基因阳性ALL	5(1/20)
TEL-AML1基因阳性ALL	0(0/50)
B-other*	11(10/95)
超二倍体	7(3/46)

注:[ALL]急性淋巴细胞白血病;[B-ALL]急性B细胞型淋巴细胞白血病;[T-ALL]急性T细胞型淋巴细胞白血病。\*示无融合基因阳性及重现性染色体异常的急性B细胞型淋巴细胞白血病。

### 2.2 IKZF1基因缺失组和IKZF1基因正常组的临床特征比较

两组的性别、年龄、泼尼松诱导反应差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但IKZF1基因缺失组的初诊时 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 、BCR-ABL1融合基因阳性、诱导缓解治疗第15天MRD  $\geq 10\%$ 、MRD-HR及临床危险度-HR所占比例均明显高于IKZF1基因正常组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 IKZF1基因缺失组和IKZF1基因正常组的临床特征比较 [n(%)]

临床特征	IKZF1基因缺失组 (n=24)	IKZF1基因正常组 (n=254)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	16(66.7)	153(60.2)	0.380	0.537
女	8(33.3)	101(39.8)		
年龄(岁)				
1~10	21(87.5)	233(91.7)	0.498	0.480
$\geq 10$	3(12.5)	21(8.3)		
初诊白细胞计数				
$\geq 50 \times 10^9/L$	12(50.0)	53(20.9)	10.389	0.001
$<50 \times 10^9/L$	12(50.0)	201(79.1)		
BCR-ABL1融合基因				
阳性	8(33.3)	4(1.6)	53.549	$<0.001$
阴性	16(66.7)	250(98.4)		
泼尼松诱导试验				
反应良好	20(83.3)	234(92.1)	2.149	0.143
反应不良	4(16.7)	20(7.9)		
诱导缓解治疗第15天MRD				
$\geq 10\%$	8(33.3)	43(16.9)	3.939	0.047
$<10\%$	16(66.7)	211(83.1)		
MRD分型				
SR	6(25.0)	145(57.1)	10.822	0.004
IR	8(33.3)	63(24.8)		
HR	10(41.7)	46(18.1)		
临床危险度分型				
LR	5(20.8)	68(26.8)	6.113	0.047
IR	7(29.2)	119(46.9)		
HR	12(50.0)	67(26.4)		

注:[MRD]微小残留病;[SR]标危;[LR]低危;[IR]中危;[HR]高危。

### 2.3 IKZF1基因缺失组和IKZF1基因正常组的疗效比较

IKZF1基因缺失组中,3例(12%)复发,2例(8%)因化疗相关并发症死亡;IKZF1基因正常组,18例(7.1%)复发,12例(4.7%)因化疗相关并发症死亡。

IKZF1 基因缺失组 3 年 EFS 率为  $76\% \pm 10\%$ ，其中，BCR-ABL1 融合基因阳性与阴性患儿 3 年 EFS 率差异无统计学意义 ( $70\% \pm 18\%$  vs  $79\% \pm 11\%$ ,  $P=0.73$ )。IKZF1 基因缺失组与 IKZF1 基因正常组总体 3 年 EFS 率差异无统计学意义 ( $76\% \pm 10\%$  vs  $84\% \pm 4\%$ ,  $P=0.282$ )；临床危险

度 - HR 中，IKZF1 基因缺失组与 IKZF1 基因正常组 3 年 EFS 率差异无统计学意义 ( $71\% \pm 14\%$  vs  $74\% \pm 6\%$ ,  $P=0.953$ )；临床危险度 - 非 HR，IKZF1 基因缺失组与 IKZF1 基因正常组 3 年 EFS 率差异无统计学意义 ( $82\% \pm 12\%$  vs  $86\% \pm 5\%$ ,  $P=0.436$ )。见图 1。

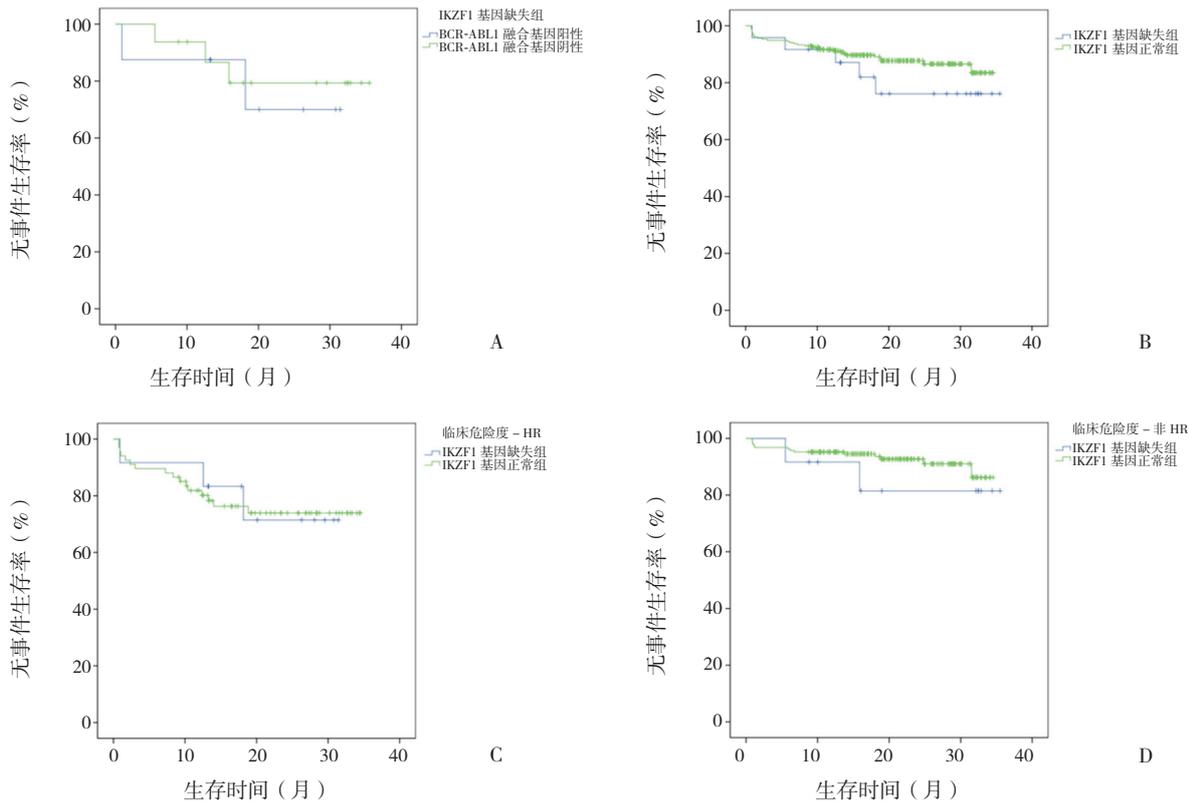


图 1 各组患儿 3 年无事件生存 (EFS) 率比较 图 A 示 IKZF1 基因缺失组中 BCR-ABL1 融合基因阳性与 BCR-ABL1 融合基因阴性患儿的 3 年 EFS 率差异无统计学意义；图 B 示 IKZF1 基因缺失组和 IKZF1 基因正常组的 3 年 EFS 率差异无统计学意义；图 C 示临床危险度 -HR 中 IKZF1 基因缺失组和 IKZF1 基因正常组的 3 年 EFS 率差异无统计学意义；图 D 示临床危险度 - 非 HR 中 IKZF1 基因缺失组和 IKZF1 基因正常组的 3 年 EFS 率差异无统计学意义。

### 3 讨论

人类的 IKZF1 基因位于 7p12, 共有 8 个外显子, 其编码的 Ikaros 蛋白属锌指蛋白家族成员, 是一种极为重要的造血转录调控因子, 尤其在淋巴系统造血方面发挥关键性调控作用; IKZF1 基因失活导致 Ikaros 蛋白功能下降或丧失, 影响淋巴系统造血调控<sup>[6]</sup>。研究表明, IKZF1 基因异常在白血病发病机制及复发进展中起关键作用, 并可通过调控不同的信号途径和直接作用于糖皮质激素靶基因介导 B 细胞型 ALL 对糖皮质激素耐药以及 BCR-ABL1 融合基因阳性 ALL 对酪氨酸激酶抑制剂的耐

药<sup>[7-9]</sup>。大约 30% 的儿童 B 细胞型 ALL 有 IKZF1 基因的失活, 其中约 7% 为插入、移码或错义突变, 其余大部分为缺失<sup>[9-10]</sup>。IKZF1 基因缺失以外显子 1~8 及 2~7 缺失最常见, 外显子 2~3、2~7、2~8、4~8 等则较为少见<sup>[11]</sup>。

IKZF1 基因外显子缺失在儿童 B 细胞型 ALL 中的检出率为 12%~15%, 在不同亚型的儿童 ALL 均可检出: BCR-ABL1 融合基因阳性 ALL 为 66%~76.2%, BCR/ABL1 样 ALL 约 70%, TCF3 基因重排约 3%, MLL 基因重排约 5%, T 细胞型 ALL 约 4%, 超二倍体及不伴有重现性染色体及融合基因的 B 细胞型 ALL 为 15%~20%, BCR-ABL1

融合基因阴性的 ALL 约 7%，ETV6/RUNX1 基因阳性 ALL 约 3%<sup>[1,9,12-15]</sup>。本研究中，IKZF1 基因缺失在各亚型 ALL 的检出率与报道接近，但总体检出率为 8.6%，低于报道，可能的主要原因为入组患儿的年龄不同：本研究入组病例年龄为 0~14 岁，而报道中入组病例的年龄多为 0~18 岁，而 IKZF1 基因缺失检出率与年龄有明显相关性，在年龄  $\geq 10$  岁患儿的比例高于年龄在 1~10 岁患儿<sup>[1,16]</sup>。

临床研究显示，IKZF1 基因缺失往往伴随初诊时更高的 WBC、年龄更大、治疗后 MRD 更高、BCR-ABL1 融合基因阳性、CRLF2 基因重排等危险因素，但多因素分析显示 IKZF1 基因缺失仍为儿童 ALL 预后不良最强的独立预测因素之一<sup>[1-3,9,11,17]</sup>。那提高化疗强度可否改善伴 IKZF1 基因缺失 ALL 患儿的预后呢？国外已有报道，提高化疗强度可改善伴 IKZF1 基因缺失 ALL 患儿的预后。欧洲癌症治疗研究组织（EORTC）临床试验显示，伴 IKZF1 基因缺失的 ALL 患儿在强化治疗中增加脉冲式长春新碱-类固醇激素化疗次数，无进展生存（progression-free survival, PFS）率及 OS 率均明显提高<sup>[3]</sup>。Yeoh 等报道<sup>[4]</sup>，一组为 59 例伴 IKZF1 基因缺失的 ALL 患者，不将 IKZF1 基因缺失作为危险度分型依据，按照原来危险度分型治疗（马来西亚-新加坡 ALL 2003 研究，MS-2003）；另一组为 50 例伴 IKZF1 基因缺失的 ALL 患者，将 IKZF1 基因缺失作为危险度分型依据，提高一个危险度分型治疗，对伴有 BCR-ABL1 融合基因阳性，加用伊马替尼治疗（马来西亚-新加坡 ALL 2010 研究，MS-2010）；MS-2010 组的 5 年 OS 率为 91.6%，显著高于 MS-2003 组的 69.6%，表明提高化疗强度，可降低伴 IKZF1 基因缺失 ALL 患儿的复发率，提高远期疗效。Volejnikova 等<sup>[15]</sup>报道，单独以 IKZF1 基因缺失作为危险因素或联合诱导治疗第 15 天 MRD 结果调整化疗强度，可更好的危险度分型，提高总体的远期生存率。以上研究表明，伴 IKZF1 基因缺失的 ALL 患儿或许可通过提高化疗强度改善预后。

在本组病例中，IKZF1 基因缺失组的初诊时 WBC  $\geq 50 \times 10^9/L$ 、BCR-ABL1 融合基因阳性、诱导缓解治疗第 15 天 MRD  $\geq 10\%$ 、MRD-HR 及临床危险度 -HR 所占比例均显著高于 IKZF1 基因正常组，这与文献报道相符合<sup>[1-3,9,11,17]</sup>。在伴 IKZF1

基因缺失的病例中，如果按 CCLG-2008 ALL 方案的临床危险度分型依据，而未将 IKZF1 基因缺失作为危险度分型依据，有 12 例患儿为非 HR（LR 5 例，IR 7 例），这部分患儿均接受 CCLG-ALL 2008 HR 方案化疗，实际上提高了整体的化疗强度。经以上方案的调整，IKZF1 基因缺失组 3 年 EFS 率为  $76\% \pm 10\%$ ，与 IKZF1 基因正常组比较差异无统计学意义。IKZF1 基因缺失组 -HR、非 HR（实际上提高了化疗强度）的 3 年 EFS 率接近 IKZF1 基因正常组 -HR、非 HR。以上结果表明，提高化疗强度可能改善伴 IKZF1 基因缺失儿童 ALL 的整体预后，但因病例数较少，随访时间较短，仍需累积病例并延长随访时间明确。

在伴 IKZF1 基因缺失的 ALL 患儿中，其预后也有所差异。Boer 等报道<sup>[11]</sup>，在伴有 IKZF1 基因缺失的儿童 ALL 中，少见的缺失类型（外显子 2~3、2~7、2~8、4~8 缺失）的预后差于常见的缺失类型（外显子 1~8、4~7 缺失）。Volejnikova 等<sup>[15]</sup>报道，在伴 IKZF1 基因缺失的儿童 BCR-ABL1 融合基因阴性 ALL 中，诱导治疗第 15 天 MRD  $\geq 10\%$  组的预后显著低于 MRD  $< 10\%$  组。Stanulla 等<sup>[18]</sup>报道，在伴有 IKZF1 基因缺失的儿童 ALL 中，同时伴有 CDKN2A、CDKN2B、PAX5 或 PAR1 基因缺失组的 5 年 EFS 率显著低于不伴有以上基因缺失。以上研究表明，伴 IKZF1 基因缺失的儿童 ALL 可同时存在其他的危险因素，或许还可进一步危险度分型治疗。

总之，伴有 IKZF1 基因缺失的儿童 ALL 初诊时往往同时有更多的危险因素，早期治疗反应较差，提高化疗强度，可改善该亚型 ALL 的预后。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Jia M, Wang ZJ, Li JY, et al. The impact of IKZF1 deletion on the prognosis of acute lymphoblastic leukemia: an updated meta-analysis[J]. Cancer Biomark, 2014, 14(6): 493-503.
- [3] Clappier E, Grardel N, Bakkus M, et al. IKZF1 deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from pulses during maintenance therapy: results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951[J]. Leukemia, 2015, 29(11): 2154-2161.

- [4] Yeoh AEJ, Lu Y, Chin WHN, et al. Intensifying treatment of childhood B-lymphoblastic leukemia with IKZF1 deletion reduces relapse and improves overall survival: results of Malaysia-Singapore ALL 2010 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26): 2726-2735.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644.
- [6] Olsson L, Johansson B. Ikaros and leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4): 479-491.
- [7] Marke R, Havinga J, Cloos J, et al. Tumor suppressor IKZF1 mediates glucocorticoid resistance in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(7): 1599-1603.
- [8] 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.
- [9] Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): 565-574.
- [10] 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.
- [11] Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D, et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 32-38.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Volejnikova J, Mejstrikova E, Dörge P, et al. Ikaros (IKZF1) alterations and minimal residual disease at day 15 assessed by flow cytometry predict prognosis of childhood BCR/ABL-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(3): 420-427.
- [16] Górnaiak P, Pastorczyk A, Zalewska-Szewczyk B, et al. Polymorphism in IKZF1 gene affects age at onset of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(9): 2174-2178.
- [17] Olsson L, Ivanov Öfverholm I, Norén-Nyström U, et al. The clinical impact of IKZF1 deletions in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is independent of minimal residual disease stratification in Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology treatment protocols used between 1992 and 2013[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(6): 847-858.
- [18] Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, et al. IKZF1<sup>plus</sup> defines a new minimal residual disease—dependent very-poor prognostic profile in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(12): 1240-1249.

(本文编辑: 王颖)