

· 临床医学 ·

## 儿童急性淋巴细胞白血病中枢复发的临床分析

杨 凯<sup>1</sup>, 方拥军<sup>1\*</sup>, 孙晓燕<sup>1</sup>, 戎留成<sup>1</sup>, 张 永<sup>2</sup><sup>1</sup>南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, <sup>2</sup>药学部, 江苏 南京 210008

**[摘要]** 目的:探讨儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中枢神经系统复发的危险因素。方法:回顾性分析2013年1月—2018年7月南京医科大学附属儿童医院治疗的426例ALL患儿临床资料。将研究对象按照不同的治疗方案和临床特征分组,比较中枢复发率,并分析中枢复发的危险因素及复发患儿的预后不良因素。结果:①CCCG-ALL-2015方案治疗的患儿中枢复发率低于儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(2006方案)治疗的患儿( $P < 0.01$ );②男性、白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L、T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)患儿中枢复发率明显较高( $P < 0.05$ );③Logistic多因素回归分析提示白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L和T-ALL是中枢复发的独立危险因素( $P < 0.05$ );④Kaplan-Meier生存分析发现激素诱导后外周血幼稚细胞计数 $\geq 1 \times 10^9$ 个/L、血小板计数 $\leq 20 \times 10^9$ 个/L的中枢复发患儿总生存率更低( $P < 0.05$ )。结论:2015方案较2006方案有效减少了中枢复发;2015方案与2006方案的危险因素相同,存在中枢复发高危因素的病例应加强中枢复发的预防。

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病;中枢神经系统;复发;危险因素

**[中图分类号]** R725.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)04-564-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20210415

## Clinical analysis of children with CNS relapsed acute lymphoblastic leukemia

YANG Kai<sup>1</sup>, FANG Yongjun<sup>1\*</sup>, SUN Xiaoyan<sup>1</sup>, RONG Liucheng<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, <sup>2</sup>Department of Pharmacy, the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the risk factors of the central nervous system recurrence in children with acute lymphoblastic leukemia. **Methods:** Retrospectively analyzed clinical data of 426 children with ALL treated in our hospital from January 2013 to July 2018. The subjects were divided into two groups according to different treatment plan and clinical characteristics to compare the recurrence rate of the central nervous system, and to analyze the risk factors of central recurrence and the poor prognostic factors of children with recurrence. **Results:** ①The central recurrence rate of Children treated with CCCG-ALL-2015 scheme (scheme 2015) was lower than that of children treated with diagnosis and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (scheme 2006) ( $P < 0.01$ ); ②The central recurrence rate of children with male, leukocyte count  $\geq 50 \times 10^9$ /L and T-ALL was significantly higher ( $P < 0.05$ ); ③Logistic regression analysis suggested that leukocyte count  $\geq 50 \times 10^9$ /L and T-ALL were independent risk factors of central recurrence ( $P < 0.05$ ); ④K-M survival analysis showed that the overall survival rate of children with hormone induced peripheral blood immature cell count  $\geq 1 \times 10^9$ /L and platelet count  $\leq 20 \times 10^9$ /L was lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Scheme 2015 effectively reduced central recurrence compared with scheme 2006. The risk factors of the 2015 regimen were the same as those of the 2006 regimen, and the prevention of central recurrence should be strengthened in the cases with central recurrence risk factors.

**[Key words]** acute lymphoblastic leukemia; central nervous system; relapse; risk factor

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(04):564-568]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81670155, 81602913);江苏省妇幼重点学科(FXK201742)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: fyj322@189.cn

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最易发生的血液系统恶性肿瘤,它是由骨髓T系或B系淋巴细胞异常增殖导

致的恶性肿瘤。随着近几十年来诊断水平和治疗方案的不断进步,ALL患儿的预后已取得较大改善。有报道称发达国家的5年无事件生存率(event-free survival, EFS)已经接近90%<sup>[1]</sup>,但初期缓解后仍有15%~20%的复发率<sup>[2]</sup>,髓外复发占全部复发43%~48%<sup>[3-4]</sup>,其中中枢神经系统(central nervous system, CNS)复发是儿童ALL髓外复发最重要因素(占81%~95%)<sup>[4-5]</sup>。有报道,尽管ALL在初诊时伴CNS浸润的比例不大(1%~4%),但CNS复发超过了这个比例,达到5%以上<sup>[5]</sup>。近年来,ALL整体治疗效果的改善和中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)的预防性治疗方案的改进明显减少了CNS复发的发生,但依然是导致治疗失败的原因之一。2015年7月起南京医科大学附属儿童医院用中国抗癌协会儿童肿瘤专业委员会(Chinese Children Central Group, CCCG)的ALL-2015方案即2015方案,取代了原来使用的中华医学会儿科分会血液学组儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)<sup>[6]</sup>即2006方案,本研究回顾性分析了本院诊断并治疗的ALL患儿中枢复发的危险因素,并对中枢复发患儿的预后进行了分析,现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2013年1月1日—2018年7月在南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科收治的442例急性淋巴细胞白血病患儿的临床资料,16例失访,最终纳入426例,其中男244例,女182例;初诊年龄0.5~14.5岁(中位年龄4.25岁),全部患者发生CNS复发18例。纳入标准:年龄 $\leq 16$ 岁;经骨髓细胞形态学、免疫分型、遗传学、分子生物学诊断为ALL。排除标准:放弃或外院治疗。该研究得到南京医科大学附属儿童医院医学伦理委员会的批准,10岁以下患儿由监护人签署知情同意书,10岁以上患儿由本人及其监护人签署知情同意书。

中枢复发的诊断标准参考CCCG-ALL-2015:必须有CNS浸润的决定性证据,如阳性细胞形态学和白细胞 $\geq 5$ 个/ $\mu\text{L}$ 或CNSL的临床体征。CNSL临床表现必须是由白血病复发引起,排除病毒感染引起的面部神经麻痹或化疗药不良反应造成的上述表现。如果脑脊液评估显示阳性细胞形态学和白细胞 $< 5$ 个/ $\mu\text{L}$ ,则建议在2~4周内再次评估。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方案

251例患儿按照2015方案治疗,175例患儿按照2006方案治疗,所有患儿根据危险度(低危、中危和高危)进行分层化疗,两种方案危险度分层化疗方案的药物组成见表1。

### 1.2.2 数据收集和随访

收集患儿的治疗方案、性别、年龄、中枢复发时间、实验室检查等临床资料,实验室检查包括:免疫分型、染色体核型、初诊时白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数、激素诱导后外周血幼稚细胞计数、骨髓微小残留(minimal residual disease, MRD),根据不同的治疗方案和临床特征分组比较中枢复发率,多因素分析得出中枢复发的危险因素,最后对中枢复发患儿行生存分析得出预后不良因素。随访截止时间为2019年8月1日,随访时间为4~79个月(中位随访时间为36个月),失访16例,失访率为3.6%。研究终点为CNSL复发、死亡或失访,总生存期定义为从诊断到患者死亡的时间或末次随访时间。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件分析整理数据,对不同组别的数据进行卡方检验,再将将有意义的结果行Logistic回归分析,对中枢复发患儿总生存率采用Kaplan-Meier生存分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ALL儿童中枢复发一般情况

纳入研究的426例ALL患儿共有18例中枢复发,其中12例极早期复发(诊断后18个月内),6例早期复发(诊断18个月以后36个月内);16例单独中枢复发,1例联合眼眶周围软组织复发(病理及免疫分型诊断),1例联合骨髓复发。

### 2.2 不同治疗方案及临床特征组ALL患儿中枢复发率比较

2015方案治疗的ALL患儿中枢复发率较2006方案明显下降( $P < 0.01$ );男性患儿中枢复发率高于女性患儿( $P < 0.05$ );白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L的患儿复发率高于白细胞计数 $< 50 \times 10^9$ 个/L的患儿( $P < 0.01$ );T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)患儿中枢复发率高于B细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患儿( $P < 0.01$ ,表2)。

### 2.3 ALL患儿中枢复发影响因素分析

Logistic多因素回归分析提示初诊白细胞计数

表1 两种治疗方案所用药物  
Table 1 Drugs used in both treatment regimens

治疗阶段	低危组	中危组	高危组
2015方案			
诱导缓解治疗	Dex+VDLP+CAT	Dex+VDLP+CAT+CAT*	Dex+VDLP+CAT+CAT*
巩固治疗	HDMTX	HDMTX	HDMTX
间期治疗	6-MP+MTX/VD	DNR+VD+6-MP+PEG-Asp	DNR+VD+6-MP+PEG-Asp
再诱导治疗	Dex+VCR+DNR+L-Asp+IT	Dex+VCR+Ara-C+PEG-Asp+IT	Dex+VCR+Ara-C+PEG-Asp+IT
维持治疗	6-MP+MTX/VD+IT	6-MP+MTX/CA/VD +IT	6-MP+MTX/CA/VD +IT
2006方案			
诱导缓解治疗	VDLP	VDLP	VDLP
巩固治疗	CAT	CAT	CAT
庇护所	HDMTX	HDMTX	HDMTX
早期强化治疗1	Dex+VCR+DNR+L-Asp	Dex+VCR+DNR+L-Asp	Dex+VCR+DNR+L-Asp
早期强化治疗2	Dex+VCR+L-Asp+Ara-C	Dex+VCR+L-Asp +Ara-C	VP16+Ara-C
维持治疗	6-MP+MTX+VCR+Dex	6-MP+MTX+VCR+Dex	6-MP+MTX+VCR+Dex
强化治疗	Dex+VCR+DNR+L-Asp+IT	Dex+VCR+DNR+L-Asp+Ara-C+IT	CTX+Ara-C+Dex
加强强化治疗	—	—	Dex+VCR+DNR+L-Asp+VP16+Ara-C +IT

Dex:地塞米松;VDLP:长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松;CAT:环磷酰胺+阿糖胞苷+巯嘌呤;HDMTX:大剂量甲氨喋呤;6-MP:6-巯基嘌呤;MTX:甲氨喋呤;DNR:柔红霉素;VCR:长春新碱;VD:长春新碱+地塞米松;PEG-Asp:培门冬酰胺酶;L-Asp:左旋门冬酰胺酶;CTX: Cyclophosphamide,环磷酰胺;IT: Intrathecal injection,鞘内注射;Ara-C:阿糖胞苷;CA:环磷酰胺+阿糖胞苷;VP-16:依托泊苷;\*:部分患儿追加治疗。

表2 两组患儿中枢复发率比较

Table 2 Comparison of central recurrence rate between the two groups

指标	总例数	复发例数	复发率 (%)	OR值	P值
方案				7.17	0.001
2006方案	175	15	8.57		
2015方案	251	3	1.99		
性别				3.73	0.022
男	244	15	6.15		
女	182	3	1.65		
白细胞计数				4.33	0.001
≥50×10 <sup>9</sup> 个/L	80	9	11.25		
<50×10 <sup>9</sup> 个/L	346	9	2.60		
免疫分型				5.66	<0.001
T-ALL	43	7	16.28		
B-ALL	383	11	2.87		

≥50×10<sup>9</sup>个/L和T-ALL是ALL患儿中枢复发的独立危险因素(P<0.05,表3)。

2.4 其他因素

初诊伴中枢浸润的ALL患儿5例,其中1例中枢复发,复发率20%;初诊无中枢浸润的421例,有17例中枢复发,复发率4.03%。由于病例量少,统计学上并无差异,如样本增加后可能有意义。另外首次腰穿损伤是公认的中枢复发的危险因素,但本研究中9例首次腰穿损伤患儿仅有1例发生中枢复发,统计学无意义,可能与一旦发生腰穿损伤后,增加鞘注次数,降低了发病的风险有关。其余观察因素如年龄,第19、42天的MRD情况经统计学分析与中枢复发均不相关。

2.5 中枢复发患儿的预后及生存分析

中枢复发患儿中有12例为极早期复发,6例早期复发,截至随访终止时间,7例无病生存,2例尚在治疗,9例死亡,总生存期为4~79个月(中位生存时间为36个月),生存分析发现激素诱导后外周血幼稚细胞计数≥1×10<sup>9</sup>个/L的中枢复发患儿2年生存率为0;外周血幼稚细胞计数<1×10<sup>9</sup>个/L的中枢复发

表3 ALL患儿中枢复发危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors for CNSL relapse in children with ALL

因素	β	SE	Wald卡方	P值	OR值	95%CI
男性	1.124	0.655	2.949	0.086	3.078	0.853~11.108
初发白细胞计数高	1.146	0.530	4.664	0.031	3.145	1.112~8.894
T-ALL	1.277	0.561	5.186	0.023	3.585	1.195~10.760



患儿5年生存率为54.3%,两组患儿总生存率有明显差异( $\chi^2=11.170, P=0.001$ ,图1);初诊血小板计数 $<20 \times 10^9$ 个/L的中枢复发患儿2年生存率为20%,血小板 $\geq 20 \times 10^9$ 个/L的中枢复发患儿5年生存率为57%,两组患儿总生存率具有明显差异( $\chi^2=4.317, P=0.038$ ,图2)。

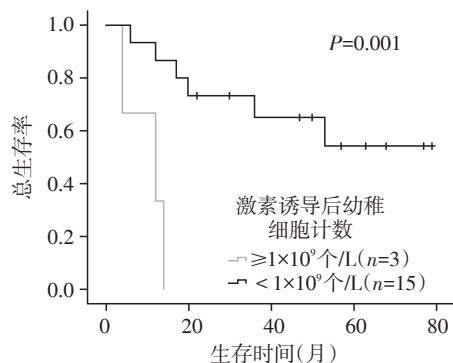


图1 激素诱导后外周血幼稚细胞对总生存率的影响

Figure 1 Effect of peripheral blood naive cells after hormone induction on overall survival

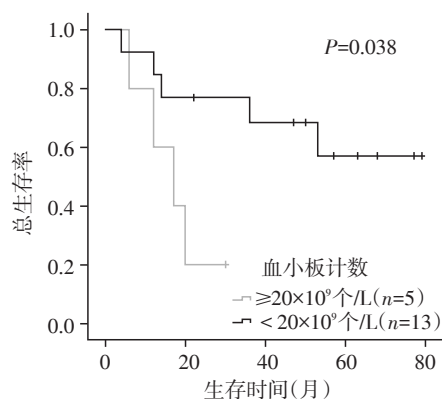


图2 血小板计数对总生存率的影响

Figure 2 Effect of platelet count on overall survival

### 3 讨论

随着精准分层治疗的发展,儿童ALL的治疗效果有了明显改善,已成为可治愈的恶性肿瘤<sup>[7]</sup>,但复发依然是患儿治疗失败的重要原因,因此减少复发提高整体生存率及生活质量非常重要。本研究发现2015方案比既往2006方案有效减少了ALL患儿的中枢复发,提示国内多中心使用CCCG-ALL-2015方案后,我国ALL儿童治疗取得了一定的进步。男性复发率明显高于女性,而白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L和T-ALL是中枢复发的独立危险因素,2015方案中伴有这两种高危因素的患儿中枢复发率仍很高,提示预防中枢复发的化疗强度仍不够。

对比2006与2015两种方案,在门冬酰胺酶、三联鞘注、大剂量甲氨喋呤的应用上有明显差异。门冬酰胺酶是被认为对CNSL有预防作用的至关重要的药物,它可以通过血脑屏障降低脑脊液中门冬酰胺的浓度,从而达到抑制白血病细胞的目的<sup>[8-9]</sup>。2006方案组患儿主要使用L-Asp,高危组的ALL患儿在诱导缓解中使用L-Asp  $6\,000\text{ U/m}^2$  10次,中危组8次,低危组6次。2015方案组患儿在诱导缓解中使用Peg-Asp  $2\,000\text{ U/m}^2$  2次,低危组使用Peg-Asp  $2\,000\text{ U/m}^2$  1次, $2\,500\text{ U}$ 的Peg-ASP大约可换算为 $60\,000\text{ U}$ 的L-Asp。两种方案在诱导期低危组使用门冬酰胺酶的剂量并没有差异,而中高危组在2015方案中诱导期门冬酰胺酶的剂量增加了60%以上,故减少了CNSL的发生。已经有研究表明由于培门冬酶作用持久,其CNSL的预防治疗效果优于左旋门冬酰胺酶<sup>[10]</sup>。

有文献报道诱导治疗时增加鞘注次数可减少CNSL复发<sup>[11]</sup>,两种方案中患儿鞘注的甲氨喋呤、阿糖胞苷、地塞米松剂量相同,但次数不同,2006方案组患儿诱导疗程中均为4次鞘注,而2015方案根据不同危险度差异化给药,低危组2次,若发生脑脊液幼稚细胞阳性或首次腰穿损伤增加3次鞘注;中危组3次,若合并T-ALL、脑脊液幼稚细胞阳性或首次腰穿损伤增加2次鞘注;高危组5次,因此对CNSL高危因素的患儿增加鞘注次数,可有效减少中枢复发的风险。HD-MTX是预防髓外白血病的有效手段<sup>[12]</sup>,但MTX具有一定神经毒性,其毒性会增加儿童ALL复发的风险,在治疗过程中需警惕其不良反应<sup>[13]</sup>。2006方案先在CAT后HD-MTX化疗3轮,高危组在后面的维持治疗化疗2次,中危组1次,低危组无;而2015方案CAT后均连用使用HD-MTX化疗4轮,比2006方案早期多了1轮,且中危组患儿HD-MTX疗程中甲氨喋呤的剂量从 $3\text{ g/m}^2$ 增加至 $5\text{ g/m}^2$ ,因此2015方案增加了早期HD-MTX的化疗次数及强度,有助于减少CNSL复发。

本研究发现T-ALL是中枢复发的独立危险因素,由于T-ALL的细胞组织起源特殊、增殖周期短、细胞突变快的特点,患儿易CNS复发且复发早,既往研究表明T-ALL患儿复发后的5年无事件生存率和总生存率不到25%<sup>[14]</sup>,因此目前在儿童ALL治疗方案中免疫分型为T-ALL的患儿直接入中危组,2015方案中T-ALL患儿需增加三联鞘注,诱导缓解疗程中增加了培门冬酰胺酶 $2\,000\text{ U/m}^2$ 和CAT各1次化疗。但我们也发现,2015方案与2006方案中T-

ALL患儿 CNSL 复发率并无明显下降,2015 方案并没有显著优势,可能与病例数不足,达不到统计学要求有关。今后的研究需增加样本,同时提示 T-ALL 患儿需进一步加强化疗预防 CNSL 复发。本研究还发现初诊白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 也是中枢复发的独立危险因素。另有研究表明,白细胞计数升高也会增加死亡的风险<sup>[15]</sup>。在白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L 的患儿中 T-ALL 的比例为 27.5%(22/80),高于白细胞计数 $< 50 \times 10^9$ 个/L 的患儿 T-ALL 的比例 6.1%(21/346)( $P < 0.01$ );同时白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L 的患儿中伴有 SIL-TAL1、E2A/PBX1、MLL-AF4、BCR-ABL 融合基因,比例为 26.3%(21/80),高于白细胞计数 $< 50 \times 10^9$ 个/L 并伴这 4 种融合基因的比例 10.1%(35/346)( $P < 0.01$ ),这 4 种融合基因均可以增加 CNSL 复发风险<sup>[16-17]</sup>,可能机制为这 4 种基因均与酪氨酸蛋白激酶有关,相关信号通路持续激活,造血细胞过度增殖并分化受抑,从而出现高白细胞,远处浸润<sup>[18]</sup>。提示白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L 的患儿易伴有 T-ALL,高危融合基因。目前白细胞计数是危险度分层的重要因素,两种方案中白细胞计数 $< 50 \times 10^9$ 个/L 是低危组入组的必要条件,对白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L 的患儿已采取了更强的化疗方案,但本研究中其 CNSL 复发率仍很高,有可能仍需加强化疗预防复发。

#### [参考文献]

- [1] PUI C H, PEI D, COUSTAN-SMITH E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 465-474
- [2] HUNGER S P, MULLIGHAN C G, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10): 1541-1552
- [3] JAIME-PÉREZ J C, PINZÓN-URESTI M, JIMÉNEZ-CASTILLO R A, et al. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor [J]. *Hematology*, 2018, 23(1): 1-9
- [4] 罗湘琴,徐宏贵,薛红漫,等. 儿童复发急性淋巴细胞白血病临床特征与疗效分析 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2016, 21(1): 24-29
- [5] VAN DER VELDEN V H, DE L D, DE VRIES J F, et al. New cellular markers at diagnosis are associated with isolated central nervous system relapse in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5): 769-781
- [6] 顾龙君. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案) [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395
- [7] PUI C H, YANG J J, HUNGER S P, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2938-2948
- [8] DINNDORF P A, GOOTENBERG J, COHEN M H, et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Oncologist*, 2007, 12(8): 991-998
- [9] HEO Y A, SYED Y Y, KEAM S J. Pegaspargase: a review in acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Drugs*, 2019, 79(7): 767-777
- [10] JEHA S, PEI D, CHOI J, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude total therapy study 16 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3377-3391
- [11] JASTANIAH W, ELIMAM N, ABDALLA K, et al. Intrathecal dose intensification by CNS status at diagnosis in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 369-377
- [12] GERVASINI G, MOTA-ZAMORANO S. Clinical implications of methotrexate pharmacogenetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4): 313-330
- [13] TAYLOR O A, BROWN A L, BRACKETT J, et al. Disparities in neurotoxicity risk and outcomes among pediatric acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5012-5017
- [14] RAETZ E A, TEACHEY D T. T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1): 580-588
- [15] 王文鹏,高吉照,郭雷,等. 儿童急性淋巴细胞白血病临床分析及预后 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5): 126-129
- [16] CHEN X, WANG F, ZHANG Y, et al. Retrospective analysis of 36 fusion genes in 2479 Chinese patients of de novo acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 72: 99-104
- [17] 徐一卓,王西阁,陈力溶. 河南地区 248 例儿童急性淋巴细胞白血病融合基因类型分析 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54(3): 470-473
- [18] MAUDE S L, DOLAI S, DELGADO-MARTIN C, et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(11): 1759-1767

[收稿日期] 2020-03-19