



Philadelphia kromoszóma pozitív, magas malignitású akut limfoblasztos leukémia gyermekkori előfordulása – esetbemutatás -

Horváth Adrienne¹, Köpeczi Beáta Judit², Papp Zsuzsanna Erzsébet¹, Molnár Terézia³

¹Gyermecklinika, Maros Megyei Klinikai Kórház, ²Transzplantációs Klinika, Maros Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház, ³Laboratórium, Maros Megyei Klinikai Kórház

Leucemie acuta limfoblastica cu cromosom Philadelphia pozitiv la copil – prezentare de caz –

În România, sunt diagnosticate anual 500 cazuri noi de leucemii acute limfoblastice (LAL) în grupa de vârstă 0–18 ani. Cromosomul Philadelphia (Ph+) este prezent în 2–5% din cazuri, față de 25% la adulți. Translocția t(9;22) cu apariția tirozin-kinazei active BCR-ABL1 induce proliferarea celulelor hematopoietice. LAL Ph+ este o formă de leucemie agresivă, care apare la vârste mai mari, cu număr de leucocite înalt la debut, cu morfologie FAB L2, imunologic fiind common-B, pre-B sau cu celule T, frecvent cu cariotip pseudodiploid, și care devine rapid rezistentă la chimioterapie. Prognosticul este rezervat, cu chimioterapie agresivă supraviețuirea ajunge la 25–32%, cu transplant de celule stem la 34–48%. Supraviețuirea s-a ameliorat cu asocierea chimioterapiei cu inhibitori de tirozin kinaza (TKIs).

Baiatul în vârstă de 12 ani s-a prezentat pentru infecții respiratorii recidivante, paloare, fatigabilitate, dureri abdominale. La internare a fost palid cu sufuziuni pe membre, a prezentat adenopatie generalizată și hepato-splenomegalie. Numărul de leucocite a fost 380 000/μL, Hgb 5,4 g/dL, Htc 19,8%, numărul de trombocite 52 000/μL. În frotiul periferic au fost prezenți 86% limfoblasti. Măduva osoasă a fost infiltrată în proporție de 95% cu limfoblasti tip FAB L2 care imunologic au fost pre-B iar biologia moleculară a detectat un raport bcr-abl/abl peste 100% IS. Lichidul cefalorahidian a fost pozitiv pentru limfoblasti. Bolnavul a urmat tratament citostatic combinat în asociere cu Imatinib, 400 mg p.o./zi, timp de 10 luni cu obținerea remisiunii complete. O infecție fungică invazivă s-a dovedit a fi fatală după ultimul bloc agresiv de chimioterapie.

Cuvinte cheie: cromosom Philadelphia, leucemie acuta limfoblastica, copil.

Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in a child – case report –

About 500 new cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are diagnosed annually in Romania in the age group 0–18 years. The Philadelphia chromosome (Ph+) is present in 2–5% of childhood ALL, compared to 25% in adults. The translocation t(9;22) induces the active tyrosine kinase BCR-ABL1 which causes the proliferation of hematopoietic cells in the bone marrow. Ph+ ALL is an aggressive leukemia, which appears at older ages, with high leucocyte number, L2 morphology, common-B, pre-B or T-cell immunology, often with pseudodiploid karyotype and which can rapidly become chemoresistant. The prognosis is severe, the survival is 25–32% with chemotherapy alone and 34–48% with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Survival has improved with chemotherapy associated with tyrosine kinase inhibitor (TKI).

The 12-year-old boy was admitted for repeated respiratory infections, pallor, fatigability, abdominal pain. On admission he was pale, with some ecchimoses on the extremities, generalized adenomegaly, hepato-splenomegaly. WBC 380.000/μL, Hgb 5,4 g/dL, Htc 19,8%, platelets 52.000/μL. In peripheral blood there were 86% lymphoblasts. The bone marrow was infiltrated in proportion of 95% with FAB L2 type, pre-B lymphoblasts, with a ratio of bcr-abl/abl over 100% IS (Ritus-Biotech, Codlea). The patient underwent high-risk chemotherapy, in association with Imatinib 400 mg/day po for the last 10 months. An invasive fungal infection caused his death, after the last high-risk chemotherapeutic block.

Keywords: Philadelphia chromosome, acute lymphoblastic leukemia, child.

Horváth Adrienne

540139 Marosvásárhely-Târgu Mureș,

Gheorghe Marinescu utca 38 sz.

Gyermecklinika

Email: adigyer1@yahoo.com

A Philadelphia kromoszómát Nowell és Hungerford fedezték fel 1960-ban, krónikus myeloid leukémiában szenvedő beteg sejtjeiben, nevét a városról kapta, ahol a tudósok dolgoztak. Később bebizonyosodott, hogy akut limfoblasztos (ALL) betegek leukemia-sejtjeiben is meg-

található, felnőtt betegeknél 25–50%-ban, gyermekkorban sokkal ritkábban, az esetek 2–5%-ában. A 9-es és 22-es kromoszómák reciprok transzlokációja következtében létrejött rövid 22-es kromoszóma (Philadelphia kromoszóma) az elsőnek felfedezett citogenetikai elváltozás volt ALL-ben. A génfüzió terméke egy olyan fehérje, amely magas tirozin-kináz aktivitással bír, és a hematopoietikus sejtekben több, sejt-proliferációt elősegítő jelátviteli kaszkádot indít el. A Ph+ALL gyermekkorban a legrosszabb prognózisú leukémia, kedvezőtlen túlélési eséllyel. Nagyobb gyermekeknél jelentkezik, igen magas kezdeti fehér vérszámával, FAB L2-es morfológiával, gyakran pszeudodiploid karyotípussal, igen hamar rezisztenssé válik a kemoterápiára. Kezelésében agresszív kemoterápiát, csontvelő- vagy hematopoietikus őssejt-átültetést, újabban tirozin-kináz inhibitorokat (imatinib, dasatinib, nilotinib) is alkalmaznak [17].

Esetbemutató

A 12 éves fiú, vidéki, három gyermekes család legfiatalabb tagja, ismétlődő légúti fertőzések, hasfájás, étvágytalanság, fáradékonyság és sápadtság miatt került felvételre. A fizikális vizsgálat meglehetősen jó általános állapotú, 44 kg-os, 142 cm magas, 38°C hővel rendelkező fiút mutatott, akinek bőre és nyálkahártyája nagyon sápadt, a végtagokon néhány ecchymosissal, generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodása volt, 1–2 cm átmérőjű nyirokmirigyekkel, a máj a bordaív alatt 2 cm-re, a lép 3 cm-re volt tapintható. Nem volt központi idegrendszeri elváltozása. Testisek a kornak megfelelőek voltak. Vérnyomása 110/65 Hgmm, pulzusa 78/perc, légzés száma 24/perc, oxygen-saturációja levegőn 98% volt. Laboratóriumi eredményei közül kiemelendő az extrém magas fehérvérsejt-szám ($380.000/\text{mm}^3$), súlyos anémia (Hgb 5,4 g/dl, Htc 19,8%) és trombocitopénia ($52.000/\text{mm}^3$). A perifériás vérkenetben 86% blaszt, 2% szegmentált granulocita, 1% eozinofilgranulocita, 1% monocita és 10% limfocita volt jelen. Igen magas gyulladási jelek (vörös vérszékélyedés 130 mm/óra), magas húgysavszint (8,01 mg/dl) és laktát-dehidrogenáz szint (LDH) 2459 E/L, normális ionogramm, transzaminázok és vesefunkció került kimutatásra. A szemfenékvizsgálat peripapillaris pontszerű bevérzéseket mutatott. A trombocitopenia korrigálása és a bizonyos fehér vérszékély redukciós kezelés után végzett lumbál punctio eredményeképpen a liquorban 67/3 leucocita, illetve az üledékből végzett kenetben

(May-Grünwald-Giemsa festéssel) 9% limfoblaszt jelenléte volt kimutatható. A csontvelő monoton, gazdag volt, 95%-ban L2 típusú limfoblasztos beszűrődéssel. Immunofenotipizálással 78% blasztot találtak, a következő jellegzetességekkel:

- 58%: CD10+, CD19+, CD22+, CD20-, HLA-DR+, CD38+ (37%), CD13+ (33,7%), CD33-, CD11b+ (11,5%), CD15-, CD11c-, CD3-, CD4-, CD5+ (33%), CD117-, CD123+, CD34+.
 - 42%: CD10-, CD19+, CD22+ (22,74%), CD20-, HLA-DR+, CD38+, CD13-, CD33-, CD11b-, CD11c-, CD15-, CD3-, CD4-, CD5-, CD117-, CD123+, CD34-.
- Következtetés: common B ALL, pro-B ALL?

A csontvelő molekuláris biológiai vizsgálata a Ritus Biotech akkreditált laboratóriumban történt (Codlea), kantitativ real-time polymerase lánreakcióval (polymerase chain reaction- PCR) (Real Time PCR- System, ABI-7300 Applied Biosystems), ahol vizsgáltuk a minor bcr-abl (p190) és TEL-AML1 (t:12;21) és MLL-AF4 transcripteket. A bcr-abl minor (p190) pozitív eredményt adott, a bcr-abl minor/abl arány > 100% IS volt. A TEL-AML1 és MLL-AF4 negatívak voltak. A hasi ultrahangvizsgálat megerősítette a hepato (148/65 mm) és splenomegáliát (150/97 mm), és a májkapuban nyirokcsomókat valószínűsített. A kardiológiai vizsgálat 73%-os ejekciós frakciót és 43%-os rövidülési frakciót mutatott, ami megengedte a cardiotoxikus citosztatikumok alkalmazását. A mellkasi roentgenvizsgálat tágult hilusokat, fokozott bronchus-rajzolatot, mediastinális tumor hiányát mutatta. A diagnosis magas malignitású, Ph+ ALL, KIR érintettséggel és igen magas kezdeti fehérvérsejtszámmal. Az ALL IC-BFM 2009 felosztás szerint a t(9;22) jelenléte a beteget a magas malignitású csoportba sorolja, ahova az összes ALL-es beteg mintegy 21%-a kerül, és amely csoportban a várható visszaesések aránya 40%. A kezelési terv a magas rizikó csoport agresszív kemoterápiájából állt, amihez az indukciós kezelés után tirozin-kináz inhibitor (imatinib) társítottunk 400 mg/nap adagban, folytonosan. A kezelésre adott választ a kezelési protokoll által javasolt időpontokban mértük le. A prednison-válasz gyenge volt, 7 nap prednison-kezelés után a perifériás vérben $121.000/\text{mm}^3$ limfoblaszt volt jelen (1000/ mm^3 alatti limfoblasztszám jelent kedvező prednison-választ) a $197.000/\text{mm}^3$ össz fehér vérszékélyből, igaz, a tumor lysis syndroma kivédése céljából lassan, fokozatosan vezettük be a kortikoterápiát. A 15 napos csontvelői válasz kitűnő volt 4% limfoblaszt jelenlétével (M1-es csontvelő) és a

33 napos csontvelő is teljes remissziót mutatott, 3%-os limfoblaszttal. Jelenleg a beteg befejezte az indukciós kezelés 2 hónapját és 6 magas rizikójú blokkot. Hat hónapos imatinib kezelés után a csontvelőben a BCR-ABL minor (p190) 100%-ról 10,2%-ra csökkent, így a nemzeti egészségügyi biztosító további 6 hónapra engedélyezte az imatinib, kezelést. Szövődményként jatrogén diabetes mellitus, anémia, trombocitopénia, súlyos neutropénia, lázas neutropénia, perianalis abscessus, mucositis, cortizon miopatia, perifériás neuropatia, tumor lysis syndrome, osteoporosis jelentkeztek, amit mind uralni lehetett gyógyszeres kezeléssel, kintoterápiával. Életveszélybe az utolsó magas rizikójú blokk után került, amikor egy viszonylag rövid, de súlyos neutropéniás állapot után (L 120/mm³) a jobb tüdőt beszűrő pneumonia alakult ki lázas állapottal, szúró mellkasi fájdalommal, véres köpettel és légzési elégtelenséggel, eredete Candida és Aspergillus kombinált fertőzésnek bizonyult a köpet mikrobiológiai vizsgálata alapján. A mellkas CT vizsgálata a jobb tüdő kiterjedt, legalább 90%-át cranio-caudalis irányban érintő beszűrődést mutatott. Szupportív kezelése izolálással, vörösvérsejt-, trombocita- transzfúziókkal, filgrastimmal, antibiotikumokkal, intravénás gammaglobulinnal, humán albuminnal, trimethoprimmel, hidratálás- alkalinizálással, kalcium, D3 vitaminnal, kombinált antimikotikumokkal, vitaminokkal, oxigén-terápiával történt. A beteg 10 hónap kezelés után, teljes hematológiai remisszióban, az utolsó magas rizikójú citosztatikus blokk után exitált Aspergillus és Candida pneumoniában.

Megbeszélés

A Ph+ ALL biológiája

A Philadelphia kromoszóma (rövid 22 kromoszóma) a 9-es és 22-es kromoszómák reciprok transzlokációja következtében keletkezik, amikor a 22-es kromoszóma BCR (breakpoint cluster region) génje a 9-es kromoszóma ABL (Abelson) génjével egyesül. A BCR-ABL fusio gén terméke egy fokozott tirozin-kináz aktivitással rendelkező fehérje, ami számos sejt-proliferációt elősegítő jelátviteli kaskádöt indít el, aminek következménye a leukémia kialakulása lesz. A Ph kromoszóma a gyermekkori ALL 2–5%-ban fordul elő, incidenciája az életkor előrehaladásával nő, így felnőttkorban az ALL esetek 25%-ában pozitív. A BCR génben a töréspont legalább két régióban történhet, következményképpen 2 gyakoribb BCR-ABL protein jöhet létre: a p190 fehérje a Ph+ ALL esetek 2/3-

ában, míg a p210 fehérje az esetek 1/3-ában van jelen. A p190-es fehérjének van magasabb tirozin-kináz aktivitása. Nagyon ritka a p230-as fehérje létrejötte [15].

A Ph+ ALL klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

A Ph+ ALL nagyon agresszív leukémia, inkább nagyobb gyermekeknél fordul elő (átlagéletkor 6,3 év), magas kezdeti leukocitaszámmal (átlag 33.000/mm³), FAB L2 morfológiával, pseudodiploid kariotípussal, immunológiailag lehet pro-B, pre-B vagy T-sejtes, és korán kialakul a kemorezisztencia [7,13]. A CD25 pozitívitas egy specifikus és viszonylag érzékeny marker a gyermekkori Ph+ B-ALL azonosítására [8].

A Ph+ ALL kezelési lehetőségei és eredményessége

A tirozin-kinázok felfedezése fordulópontot jelentett a PH+ ALL kezelésében is. Az imatinib-éra előtt agresszív kemoterápia és csontvelőátültetés (HSCT) valamely formája (allogén csontvelőátültetés, ritkán autolog csontvelőátültetés, perifériás őssejt-átültetés, köldökvérből kivont őssejt-átültetés) az első teljes remisszió elérésekor voltak a kezelési lehetőségek, sajnos az 5 éves túlélés jóval 50% alatt maradt [14]. Intenzív kemoterápiával a betegek 70–80%-a remisszióba kerül rövid időre, de 12 hónapon belül recidiva és exitus következik be. A betegek mintegy 10%-a marad tartósan remisszióban kemoterápiával. Csontvelő-transzplantációval a betegek 30–45%-a él 5 év után [11,2]. Az első remisszióban elvégzett csontvelőátültetés eredményei jobbakként, mint a 2-ik vagy következő remissziókban. A HSCT-t javasolják minden Ph+ALL-ben, ahol nem kielégítő a korai prednison-válasz [3,12]. A prognózist olyan tényezők is befolyásolják, mint a beteg életkora a betegség kezdetén, a kezdeti fehér vérsejt szám, korai kortizon-válasz, indukciós kezelés végén elért teljes csontvelői remisszió [9]. Új fogalmakat is bevezettek a könnyebb utánkövetésre. Így teljes remisszió alatt értjük, amikor a perifériás vérben az abszolút neutrofilszám (ANC) 1500/mm³ fölötti, a trombocitaszám 100.000/mm³, és a csontvelőben a blaszto aránya 5% alatt van. Kedvező korai prednison-válasznak tekintik, amikor 7 nap prednison és egy adag intratechalis methotrexat adagra a perifériás vérben a blaszto abszolút száma 1000/mm³ alatti. Késői válasznak tekintik, amikor az 5% alatti csontvelői blaszto arányt csak 2–5 hónapos intenzív kezeléssel sikerül elérni. Kezelésre rezisztensnek tartják azt a leukémiát, ahol a 3-ik magas rizikóblokk kezelés után is több mint 5% blaszto van a csontvelőben. Relapsusznak tekintik azt az időpontot, amikor a csontvelőben a blaszto aránya meghaladja a 25%-ot [11].

Reményteljes eredmények születtek tirozin-kináz inhibitorok (imatinib, dasatinib, nilotinib), kemoterápia és HSCT társításával [1,10]. Az optimális kezelés még nem ismert, nagyobb betegszámot felölelő felmérések szükségesek ennek eldöntésére. Az imatinib megköti a bcr-abl kináz inaktív alakját, az ATP-kötő részhez tapadva, így megakadályozza az aktív tirozin-kinázra való átalakulását. Az imatinib kezelés egyik előnye, hogy több beteg jut el a teljes remisszió állapotába, amikor a HSCT elvégzése kedvezőbb eredménnyel jár. A HSCT után adott imatinib kezelés elegendő suppressziót okoz, amíg a graft versus leukémia hatás eliminálja a reziduális leukémias sejteket azoknál a betegeknél, akiknél a minimális reziduális betegség (MRD) jelen volt a transplantatio idején, és a kondicionáló kezelésnek nem sikerült felszámolni ezt [11,16]. Imatinib hatás felmérésére két nagyobb tanulmány készült, majdnem egy időben, egyik az Egyesült Államokban (COG trial AAL0031) és a másik Európában (EsPhALL phase 3 trial). A COG trialban az imatinibet a 4 hetes indukciós kezelés után vezették be, 340 mg/m² adagban, folytonosan az agresszív kemoterápia alatt és intermittálva (14 nap/hónap) a fenntartó kezelés alatt. Vállalható toxicitás mellett a történelmi 35%-os 5 éves esemény nélküli túlélés (event free survival-EFS) 80%-ra emelkedett. Ezt az eredményt nem szárnyalta túl a HSCT sem, ezért a COG azt javasolja, hogy csontvelőátültetést csak azokon a betegeken hajtsanak végre, akik nem reagálnak megfelelőképpen a kemoterápia és imatinib kezelésre [18,19]. Ezzel szemben az EsPhALL trialban az imatinibet kisebb adagban és rövidebb ideig (126 nap versus 616 nap a COG-ban), intermittálva adagolták és előnyben részesítették a HSCT-t, amit a betegek 77%-ban hajtottak végre. A 4 éves túlélés 53–75% között változott, de itt is rámutattak az Imatinib hatásosságára [4]. A transplantáció után 12 hónapig adagolt imatinib kezelés csökkentette a relapszusok arányát [5,6].

Következtetés

A Ph+ALL magas malignitású leukémia gyermekkorban, amely kezelésében a tirozin-kinázok társítása egy agresszív kemoterápiához, maximális szupportív kezelés mellett reményteljesebb kimenetelt biztosíthat a betegeknek. Ugyanakkor az agresszív kemoterápia és kontinua imatinib kezelés társítása súlyos immunuszuppressziót okoz, az opportunisztikus fertőzések állandó veszélyt jelentenek a beteg számára.

Irodalom

1. Aplenc R., Blaney S.M., Strauss L.C., et al. - *Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium*. J Clin Oncol. 2011 Mar 1;29(7):839-44.
2. Aricò M., Schrappe M., Hunger S.P., et al. - Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4755-61.
3. Bhojwani D., Howard S.C., Pui C.H. - *High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia*. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9 Suppl 3:S222-30.
4. Biondi A., Schrappe M., De Lorenzo P., et al. - *Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study*. Lancet Oncol. 2012 Sep;13(9):936-45.
5. Carpenter P.A., Snyder D.S., Flowers M.E., et al. - *Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia*. Blood. 2007 Apr 1;109(7):2791-3.
6. Chen H., Liu K.Y., Xu L.P., et al. - Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2012 Jun 8;5:29.
7. Crist W., Carroll A., Shuster J. et al. - Philadelphia Chromosome Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical and Cytogenetic Characteristics and Treatment Outcome. A Pediatric Oncology Group Study. Blood, Vol 76, No 3 (August 1), 1990, pp: 489- 494.
8. Gaikwad A.S., Donohue R.E., Elghetany M.T., et al. - Expression of CD25 is a specific and relatively sensitive marker for the Philadelphia chromosome (BCR-ABL1) translocation in pediatric B acute lymphoblastic leukemia. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Aug 15;7(9):6225-30. eCollection 2014.
9. Gandemer V., Auclerc M.F., Perel Y., et al. - *Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study*. BMC Cancer. 2009 Jan 13;9:14.
10. Kebriaei P., Saliba R., Rondon G., et al. - Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Apr;18(4):584-92.
11. Koo H.H. - Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. Korean J Pediatr. 2011 Mar; 54(3):106-10.
12. Laport G.G., Alvarnas J.C., Palmer J.M., et al. - Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. Blood. 2008 Aug 1; 112(3):903-9.
13. Nachman J.B., Heerema N.A., Sather H., et al. - Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007 Aug 15; 110(4):1112-5.
14. Piñana J.L., Sanz J., Picardi A., et al. - Umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with

- Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):378-84.
15. Ravandi F, Kebriaei P. - *Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):1043-63.
 16. Ribera J.M., Oriol A., González M., et al. - Programa Español de Tratamiento en Hematología; Grupo Español de Trasplante Hemopoyético Groups. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute trial. *Haematologica*. 2010 Jan;95(1):87-95.
 17. Satwani P, Sather H., Ozkaynak F., et al. - *Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study report*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Feb;13(2):218-27.
 18. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A., et al. - Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov1;27(31):5175-81.
 19. Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., et al. - Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014 Jul; 28(7):1467-71.