

综述

TdT 阴性的淋巴母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病临床特点、诊断及预后研究进展

后书敏, 邵静波

上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 上海 200040

[摘要] 末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT) 是一种特殊类型的 DNA 聚合酶, 它可以在无 DNA 复制模板的条件下将单个脱氧核苷酸结合到 DNA 分子的 3'-OH 端。TdT 是造血系统中不成熟淋巴细胞中特异性较强的细胞内标记, 在淋巴源性肿瘤的诊断中具有重要意义。淋巴母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病 (lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia, LBL/ALL) 的诊断依赖免疫分型。TdT 通常在 LBL/ALL 中呈阳性表达, 是临床诊断 LBL/ALL 的重要依据。TdT 阴性的 LBL/ALL 在临床中较为少见, 鉴于该分子诊断特异性较高, 其阴性表达会给诊断带来一定的困难。TdT 阴性的原因有多种, 在淋巴细胞不同分化阶段中 TdT 的表达情况不同, 另因不同检测方法的灵敏度不同, 也可导致偶见 TdT 的假阴性。此外, 有文献指出 TdT 阴性与 TdT 阳性的 LBL/ALL 在临床特点及预后方面亦不相同。了解 TdT 的表达意义、阴性的原因, 以及阴性或阳性表达的 LBL/ALL 的不同特点, 有助于临床诊断、治疗选择及预后判断。该文对国内外相关文献进行了梳理, 就 TdT 阴性的原因及其表达阴性的 LBL/ALL 的临床特点、诊断及预后等进行综述。

[关键词] 末端脱氧核苷酸转移酶; 淋巴母细胞淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病; 临床特点; 诊断; 预后

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.01.016 **[中图分类号]** R725.5 **[文献标志码]** A

Research progress in clinical characteristics, diagnosis and prognosis of TdT-negative lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia

HOU Shumin, SHAO Jingbo

Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200040, China

[Abstract] Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) is a special deoxyribonucleic acid (DNA) polymerase. It can bind a single deoxynucleotide to the 3'-OH end of a DNA molecule in the absence of a template. TdT is a specific intracellular marker of immature lymphocytes in the hematopoietic system, which is of great significance in the diagnosis of lymphoid tumors. The diagnosis of lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia (LBL/ALL) depends on immunotyping. TdT is usually positive in LBL/ALL, which is an important basis for clinical diagnosis of LBL/ALL. TdT-negative LBL/ALL is rare in clinical practice. Because of its strong specificity in diagnosis, negative TdT will bring certain difficulties to the diagnosis. There are many reasons for negative TdT. The expression of TdT is different in different differentiation stages of lymphocytes, and the sensitivity of different detection methods and the false negative of TdT can be seen occasionally. In addition, it has been reported that the clinical characteristics and prognosis of TdT-negative- and TdT-positive-LBL/ALL are different. Understanding the significance of TdT expression, the causes of negative TdT, and the different characteristics of TdT-negative- and TdT-positive-LBL/ALL are helpful for clinical diagnosis, treatment selection and prognosis judgment. In this paper, relevant literature at home and abroad is reviewed, and the causes of negative TdT, the clinical characteristics, diagnosis and prognosis of TdT-negative-LBL/ALL were reviewed.

[Key words] terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT); lymphoblastic lymphoma (LBL); acute lymphoblastic leukemia (ALL); clinical characteristics; diagnosis; prognosis

[基金项目] 上海交通大学医学院附属儿童医院院级科研基金 (2020YGZM05)。

[作者简介] 后书敏 (1997—), 女, 硕士生; 电子信箱: hsm_18895670787@163.com。

[通信作者] 邵静波, 电子信箱: sjbobo@sina.com。

[Funding Information] Scientific Foundation of Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2020YGZM05).

[Corresponding Author] SHAO Jingbo, E-mail: sjbobo@sina.com.

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20230119.1002.002.html> (2023/1/20 10:59:02)。



末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT) 是一种特殊类型的 DNA 聚合酶, 由2条多肽链组成; 其主要作用是将单个脱氧核苷酸在无模板的基础上结合到底物DNA分子的3'-OH端^[1]。TdT是造血系统中未成熟淋巴细胞的强特异性细胞内标志, 在临床中常作为诊断淋巴瘤母细胞淋巴瘤/急性淋巴细胞白血病 (lymphoblastic lymphoma/acute lymphocytic leukemia, LBL/ALL) 的重要指标之一。但临床中偶有TdT阴性的LBL/ALL病例发现, 且其与TdT阳性的LBL/ALL患者在临床特点及预后上大不相同。本文对TdT阴性的LBL/ALL的临床特点、诊断及预后研究进展进行总结, 以期提高临床对TdT的认识及对TdT阴性的LBL/ALL的诊疗能力。

1 TdT的意义及检测

1.1 TdT表达意义

TdT通常表达于未成熟的淋巴细胞, 如胸腺细胞 (未成熟的T细胞) 和骨髓前体B细胞等, 是细胞未分化的一个重要标志, 可以用来识别淋巴细胞是否成熟, 因此在临床上常作为诊断LBL/ALL的重要指标之一。TdT也可表达在一些反应性增生的淋巴组织中, 其主要分布在淋巴结的滤泡间隙, 利用双重免疫组织化学 (免疫组化) 染色可见其他未成熟的淋巴细胞分子表型, 如CD10⁺、CD34⁺等^[2]。PIZZI等^[2]研究了141例淋巴组织反应性增生的患者, 其TdT阳性率在儿童组为100% (66/66), 成人组为76% (57/75), 儿童组的阳性率明显高于成人组, 提示随着年龄的增长, TdT在反应性淋巴组织中的表达逐渐减少; 但在全部病例中, TdT阳性细胞数占比均小于0.5%, 因此TdT阳性在反应性增生的淋巴组织中少见表达及主要分布在淋巴结滤泡间隙的特点, 可以与LBL/ALL进行鉴别诊断。

1.2 TdT检测方法

传统的TdT活性检测方法是基于TdT抗原抗体结合, 包括凝胶电泳、生化分析和免疫学测定。其中凝胶电泳测定方法是使用TdT催化放射性标记的核苷酸聚合三磷酸盐, 并结合到底物单链DNA的3'-OH端; 而免疫学测定方法即是运用酶联免疫吸附法来定量测定TdT活性^[3]。随着近年来检验技术的发展, 已经出现了几种不同的新方法用于检测TdT:

如基于TdT催化底物核酸的末端延伸反应 (包括荧光法、发光法、比色法、电化学法等)^[3], 相较于传统方法更为简单直观。如成像流式细胞术 (imaging flow cytometry, IFC) 比传统流式细胞术 (conventional flow cytometry, CFC) 更容易发现TdT阴性的淋巴瘤母细胞^[4]; IFC提供的事件直接可视化和形态计量学评估相较于CFC中对细胞碎片的忽略, 确保了淋巴瘤细胞亚克隆的正确识别, 因此采用IFC检测TdT活性对于TdT阴性患者的随访和后续的临床决策过程可能发挥重大作用。

2 TdT阴性的原因

2.1 在淋巴细胞不同分化阶段表达不同

一般情况下, 未成熟的淋巴细胞可呈现TdT阳性, 而在末梢淋巴组织 (如脾、末梢血、淋巴结等) 的成熟淋巴细胞中为阴性表达。但在某些特殊情况下, 如T细胞中未成熟的前体T细胞可以分为前胸腺细胞型、胸腺皮质型和胸腺髓质型3个分化阶段, 在这些分化阶段中TdT表达情况是不同的, 分化相对成熟一些的胸腺髓质型T细胞不再表达TdT, 而仍然表达CD34^[5]。此外, 在反应性增生的淋巴组织中也可见TdT阳性的细胞, 但TdT阳性细胞数占比非常小^[2]。

2.2 不同检测方法敏感度不同

临床中可偶见同一份标本在流式细胞术中显示为TdT阴性, 而在石蜡免疫组化中显示为TdT阳性^[6]。这可能与流式细胞术敏感性较低或组织抗原暴露不佳造成的假阴性有关。这些表现意味着2种检查方式可以是互补的, 在一定程度上能够提高诊断的准确率。

此外, 由于TdT阴性细胞的内部结构相对较为简单, 在CFC中表现为非常低的向前散射状态, 因此常常会被视为细胞碎片、微小直径分子或者已经凋亡的细胞, 从而被过滤掉, 未进行分析, 因此造成假阴性的检查结果^[4]。

3 TdT的调节

Ikaros是一种核内转录因子, 含有一个非常保守的N端DNA结合域 (DNA-binding domain, DBD), 包括4个C2H2锌指 (zinc finger) 结构域; Ikaros转

录因子为淋巴细胞特异性基因的调节因子,在几乎所有类型的造血细胞中发挥多种作用^[7]。Ikaros在白血病中是作为造血功能的主要调节因子和肿瘤抑制因子,其缺乏活性会导致B细胞的缺失;并且单一的IKAROS等位基因的缺失与高危白血病和原发性免疫缺陷病的发展相关^[7]。WANG等^[8]也发现,Ikaros蛋白介导的TdT阴性表达是胸腺细胞分化的正常步骤;在胸腺细胞和T细胞白血病中,Ikaros在其目标基因TdT的末端结合DNA,以负性调控其转录;而蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)和酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)是直接和Ikaros相互作用的2种酶,具有调节Ikaros进而控制目标基因TdT转录的能力。因此,PP1、CK2或者Ikaros出现异常,容易造成血液系统恶性肿瘤的发生。

4 TdT阴性的LBL/ALL

LBL是临床中少见的一种具有高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,源于未成熟的淋巴细胞,约占所有淋巴瘤的2%^[9];当淋巴瘤细胞在骨髓中浸润 $\geq 25\%$ 时,与ALL难以区分。通常仅有淋巴结或结外部位受累时称LBL,当同时出现外周血和骨髓受累时称为LBL/ALL,即认为LBL是疾病早期局部表现,ALL为晚期全身表现^[10]。LBL/ALL根据细胞来源又可分T-LBL/ALL和B-LBL/ALL。

4.1 TdT阴性的T-LBL/ALL

4.1.1 临床特点及诊断 T-LBL是起源于前体T淋巴细胞的具有高度侵袭性的淋巴瘤,主要发生于淋巴结,常表现为颈部、腋窝及锁骨上等浅表部位淋巴结肿大,也可累及纵隔、骨髓及中枢神经系统,预后较B-LBL差^[11]。T-LBL与T-ALL在生物学、免疫表型等方面非常相似,但在B淋巴细胞瘤2(B cell lymphoma 2, BCL-2)蛋白表达、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)信号转导、细胞黏附调节和1-磷酸鞘氨醇受体(sphingosine 1-phosphate receptor, S1PR)激活等方面不同,这些可能也是两者临床表现具有差异的原因^[12]。有文献^[13]指出,当BCL-2与MYC(MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor)过表达时,可以限制T-LBL发展为T-ALL。

T-LBL的免疫表型为CD2⁺、CD7⁺、CD4⁺、CD8⁺、TdT⁺、CD34⁺、CD99⁺、sCD3⁻(偶见sCD3⁺)、

胞质CD3⁺等。TdT是最特异和敏感的标志物之一,因此TdT阳性是诊断T-LBL/ALL的主要依据之一,而TdT阴性则会给临床上确诊T-LBL/ALL带来一定的困难。研究者在回顾性分析TdT阴性的T-LBL/ALL病例后认为,在临床表现、免疫组化、分子检测、病理活检等临床常用的诊断手段中,免疫表型和分子检测发挥了最为重要的作用。如果高度怀疑是T-LBL/ALL的病例,在高倍镜下发现细胞具有胞质少、有核分裂象等肿瘤细胞特征,而TdT显示阴性时,可做一组不成熟细胞标志检测,如CD34、CD10、CD99、CD1a等^[14]。CD34属于膜性黏蛋白分子家族,在正常造血干细胞中几乎全部表达,也属于LBL/ALL相对特异的标志。CD99是幼稚淋巴细胞造血细胞标志物,但是特异性相对较差^[15]。因此当形态学支持LBL/ALL而TdT阴性时,若CD34阳性可直接诊断;若两者均为阴性时,可补充检测CD10、CD99和CD1a。此外,可选用CD3、CD7、配对盒基因5蛋白(paired box gene 5, PAX5)、CD20进一步行免疫表型分型。T-LBL/ALL最常见的T细胞表达的标志是CD7和胞质CD3^[14]。

4.1.2 预后 目前TdT阴性表达在T-LBL/ALL临床预后中的意义尚存在争议,但有较多研究指出TdT阴性可能是患者预后不良的高危因素。有学者^[16]比较了TdT阴性和TdT阳性病例的生存率,发现TdT阴性和TdT阳性的病例在核型异常、高白细胞计数、中枢神经系统受累及性别上的差异不具有统计学意义,然而TdT阴性的T-ALL/LBL患者有明显更高的疾病进展率和更短的总生存期。因此,该学者认为TdT阴性是T-LBL/ALL预后不良的高危因素之一。HASSAN等^[17]报道了1例TdT阴性的T-LBL患者,其复发后T细胞标志物CD3表达缺失,且对化学治疗(化疗)无反应,故提示TdT阴性与患者预后不良可能有一定的关联。

T-LBL具有临床进展快、预后差的特点,且在疾病复发后无有效方案治疗。挽救性强化化疗及异基因造血干细胞移植对复发的T-ALL/LBL患者治疗效果通常不佳,因此在首次诊断时识别复发风险高的患者,并实施风险评估治疗是提高生存率的关键。有研究^[17]认为TdT阴性的T-LBL/ALL患者属于高危人群,因此TdT阴性可以作为一个独立的风险因素;临床治疗中发现TdT阴性时,在患者首次完全缓解后进行异基因干细胞移植可能于患者有益。

此外,有研究^[18]表明90%的T-LBL/ALL患者在诱导化疗后,微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)中的TdT表达可逐渐下调,而诱导结束时的MRD是预测T-LBL/ALL患者复发和不良预后的最重要的危险因素之一,TdT表达减少或缺失可能是化疗耐药的一个标志。

4.2 TdT阴性的B-LBL/ALL

4.2.1 临床特点及诊断 B-LBL多见于儿童,易发生皮肤和骨髓浸润。相比T-LBL而言,其容易同时出现骨髓和外周血广泛受累。B-LBL/ALL同样具有起病急、发展快、复发率高、预后不佳等特点。其发病率在人群中较低,因此目前的大规模临床研究较少,而TdT阴性的B-LBL/ALL则更为少见。

与TdT阴性的T-LBL相似,有研究者^[17-18]提出当形态学检查怀疑B-LBL/ALL,建议做一组幼稚细胞标志检测,如CD34、CD99、CD10和CD1a,并可选用CD3、CD7、PAX-5、CD20进一步行免疫表型分型。

4.2.2 预后 研究发现TdT阴性与高白细胞计数、混合谱系白血病(mixed lineage leukemia 1, MLL)基因重排等B-LBL/ALL预后不良指标相关。但由于样本量有限,TdT作为预后的独立预测指标并不能完全确定。KLAIRMONT等^[19]研究显示,55.2%的KMT2A(lysine methyltransferase 2A)重排的B-ALL儿童患者被发现为TdT阴性,且在這些TdT阴性病例中有66.7%病例显示,KMT2A重排是唯一的细胞遗传学异常;这种关联可能是这些病例不良临床预后的基础。因此,通过识别TdT阴性表达来判断KMT2A重排的可能性,在预测患者的临床预后中具有一定价值。

5 TdT与急性髓系白血病

TdT的表达在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中也具有一定的意义。SABURI等^[20]通过回顾性分析发现,TdT阳性和TdT阴性的AML患者1年总生存率(overall survival, OS)和无事件生存率(event free survival, EFS)的差异无统

计学意义,但TdT阳性的AML患者1年无复发生存率(relapse free survival, RFS)明显低于TdT阴性的患者(10.0% vs 71.3%, $P=0.002$),提示TdT阳性表达与AML患者复发风险增加相关。有文献^[21]也发现,AML中TdT表达与FLT3-ITD(Fms-like tyrosine kinase 3-intenal tandem duplication)具有相关性,以及与TdT阴性相比,TdT阳性患者的生存率更低。

6 小结

TdT在LBL/ALL中常为阳性表达,是诊断LBL/ALL的重要指标之一,但临床中偶见TdT阴性的LBL/ALL患者。因TdT阴性表达罕见,给诊断带来了一定的困难。部分学者进一步研究发现:当患者临床表现及细胞形态支持LBL/ALL,而TdT阴性时,可以做一组幼稚细胞标志检测,如CD34、CD10、CD99和CD1a等;如有阳性表达,则有助于明确诊断。此外可再选用CD3、CD7、PAX5、CD20行进一步免疫表型分型。TdT阴性和TdT阳性的LBL/ALL在临床特点,如性别、中枢神经系统受累、核型异常上表现相似;然而,TdT阴性的LBL/ALL患者有明显更高的疾病进展率和更短的总生存期。因此TdT表达的缺失或许可作为LBL/ALL疾病预后的预测指标,在临床上具有一定的应用价值。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

后书敏负责提出撰写思路、搜集整理文献、撰写综述。邵静波负责审阅、批改综述内容。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。HOU Shumin was responsible for proposing writing ideas, collecting literatures and writing the review. SHAO Jingbo was responsible for checking and correcting the content of the review. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-08-16

• Accepted: 2022-11-09

• Published online: 2023-01-20

参·考·文·献

[1] 曹石,周荔雯,冯颖. TdT及其表达的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(10): 1190-1193.

CAO S, ZHOU L W, FENG Y. Research progress of TdT and its expression[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental

- Pathology, 2020, 36(10): 1190-1193.
- [2] PIZZI M, BRIGNOLA S, RIGHI S, et al. Benign TdT-positive cells in pediatric and adult lymph nodes: a potential diagnostic pitfall[J]. Hum Pathol, 2018, 81: 131-137.
- [3] 王媛媛. 荧光增强法检测末端脱氧核苷酸转移酶和碱性磷酸酶活性[D]. 广州: 暨南大学, 2019.
- WANG Y Y. Terminal deoxynucleotide transferase and alkaline phosphatase were detected by fluorescence enhanced assay[D]. Guangzhou: Jinan University, 2019.
- [4] ROSENBERG C A, BILL M, MAGUIRE O, et al. Imaging flow cytometry reveals a subset of TdT negative T-ALL blasts with very low forward scatter on conventional flow cytometry[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2022, 102(2): 107-114.
- [5] 吴秉铨, 刘彦仿. 免疫组织化学病理诊断[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2007: 490.
- WU B Q, LIU Y F. Immunohistochemical pathological diagnosis[M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2007: 490.
- [6] YASMEEN S, RAJKUMAR A, GROSSMAN H, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-negative lymphoblastic leukemia in pediatric patients: incidence and clinical significance[J]. Pediatr Dev Pathol, 2017, 20(6): 463-468.
- [7] HEIZMANN B, KASTNER P, CHAN S S. The Ikaros family in lymphocyte development[J]. Curr Opin Immunol, 2018, 51: 14-23.
- [8] WANG H J, SONG C H, GUREL Z, et al. Protein phosphatase 1 (PP1) and casein kinase II (CK2) regulate Ikaros-mediated repression of TdT in thymocytes and T-cell leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(12): 2230-2235.
- [9] 程艳芹, 翟晓文, 陈莲. 儿童T淋巴母细胞淋巴瘤研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(1): 68-72.
- CHEN Y Q, ZHAI X W, CHEN L. Study progress of T-lymphoblastic lymphoma in children[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019, 34(1): 68-72.
- [10] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [11] 赖文普, 谭获. T淋巴母细胞淋巴瘤的诊治与预后影响因素的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(4): 332-337.
- LAI W P, TAN H. Current research status of diagnosis, treatment and prognostic factors of T-lymphoblastic lymphoma[J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology, 2019, 42(4): 332-337.
- [12] BILOUS N I, ABRAMENKO I V, CHUMAK A A, et al. NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia patients sufferers of Chernobyl NPP accident[J]. Probl Radiac Med Radiobiol, 2015, 20: 319-327.
- [13] FIELDING A K, BANERJEE L, MARKS D I. Recent developments in the management of T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2012, 7(2): 160-169.
- [14] 雷建园, 陈琳, 王原, 等. TdT阴性的淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤3例临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(8): 556-559.
- LEI J Y, CHEN L, WANG Y, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase-negative lymphoblastic lymphoma/leukemia: a clinicopathological analysis of three cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2020, 27(8): 556-559.
- [15] BHAKER P, DAS A, RAJWANSHI A, et al. Precursor T-lymphoblastic lymphoma: speedy diagnosis in FNA and effusion cytology by morphology, immunocytochemistry, and flow cytometry[J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(9): 557-565.
- [16] ZHOU Y, FAN X S, ROUTBORT M, et al. Absence of terminal deoxynucleotidyl transferase expression identifies a subset of high-risk adult T-lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Mod Pathol, 2013, 26(10): 1338-1345.
- [17] HASSAN M, ABDULLAH H M A, WAHID A, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-negative T-cell lymphoblastic lymphoma with loss of the T-cell lineage-specific marker CD3 at relapse: a rare entity with an aggressive outcome[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2018224570.
- [18] ROSHAL M, FROMM J R, WINTER S, et al. Immaturity associated antigens are lost during induction for T-cell lymphoblastic leukemia: implications for minimal residual disease detection[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2010, 78(3): 139-146.
- [19] KLAIRMONT M M, ZHOU Y M, CHENG C, et al. Clinicopathologic and prognostic features of TdT-negative pediatric B-lymphoblastic leukemia[J]. Mod Pathol, 2021, 34(11): 2050-2054.
- [20] SABURI M, OGATA M, SATOU T, et al. Prognostic implications of TdT expression in acute myeloid leukemia with an intermediate-risk karyotype[J]. Int J Hematol, 2020, 112(1): 17-23.
- [21] DE BELLIS E, OTTONE T, MERCANTE L, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) expression is associated with FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2020, 99: 106462.

[本文编辑] 包玲