

巩固治疗前微小残留病检测在预后中等初诊年轻成人急性髓系白血病患者中的预后价值

张莹 张益敏 陈琪 唐古生 邱慧颖 高磊 陈洁
倪雄 陈莉 章卫平 杨建民 王健民 胡晓霞

第二军医大学附属长海医院血液科、解放军血液病研究所,上海 200433

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770160、81470321、81270567、81530047);上海市卫生计生委卫生系统优秀学科带头人培养计划(2017BR012)

通信作者:胡晓霞,Email:hu_xiaoxia@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.011

Minimal residual disease before post-remission therapy predicts outcomes in younger adult with intermediate-risk acute myeloid leukemia

Zhang Ying, Zhang Yimin, Chen Qi, Tang Gusheng, Qiu Huiying, Gao Lei, Chen Jie, Ni Xiong, Chen Li, Zhang Weiping, Yang Jianmin, Wang Jianmin, Hu Xiaoxia

Department of Hematology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University; Institute of Hematologic Disease of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Hu Xiaoxia, Email: hu_xiaoxia@126.com

微小残留病(MRD)在急性髓系白血病(AML)疗效评估、预后分析和危险分层指导的治疗中发挥着重要作用^[1-2],MRD是白血病复发的根源。定量检测MRD常用的方法有多参数流式细胞术(MPFC)检测白血病相关免疫表型(LAIP)和实时荧光定量PCR(RQ-PCR)检测特异性融合基因或泛白血病基因的表达^[3]。本研究回顾性分析131例我中心收治的预后中等、年龄≤60岁的成人AML患者,探讨MRD对AML诱导缓解后接受化疗(PR-CT)或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者预后的影响。

病例与方法

一、病例

2010年1月至2017年12月,我中心收治的年龄≤60岁的初治成人AML(非急性早幼粒细胞白血病)共400例,其中按照2017年ELN危险度分层^[4]纳入预后中等组共279例,经过诱导化疗1~2个疗程后获形态学无白血病状态(morphologic leukemia-free state, MLFS)的AML患者131例,分析诊断时特征、缓解后巩固治疗方案、巩固治疗PRT前MRD水平与预后的关系。

二、白血病相关检查方法

所有初诊患者均采用细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)诊断模式,危险度预后分组采用ENL标准。

1. 免疫学分析:采用FACS Aria II型流式细胞仪(美国BD公司产品),利用14色免疫标记法MPFC检测骨髓细胞

免疫表型^[5]。结合抗体采用CD34-FITC/CD13-PE/CD117-PerCP/CD33-APC/HLA-DR-APC-CY7/CD45-V500, CD38/CD7/CD56抗体用于初步诊断为AML的患者。

2. 细胞遗传学分析:骨髓标本经G显带法分析染色体核型,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN, 1995)》进行核型分析^[6]。

3. 分子生物学检测:

(1)白血病相关融合基因检测:取初诊患者骨髓液3~4 ml,提取总RNA,合成cDNA,采用Prism 7500实时荧光定量PCR仪对43种AML常见融合基因进行检测,覆盖95%以上的白血病融合基因类型。扩增条件:预变性42℃ 5 min, 1个循环,95℃ 10 min, 1个循环;PCR循环:94℃ 15 s, 60℃ 60 s, 40个循环,内参基因选用ABL,融合基因表达水平(%) = 目标融合基因拷贝数/ABL基因拷贝数×100%。

(2)二代测序检测(NGS)基因突变:取初诊患者骨髓液3~4 ml,提取细胞内DNA制备全基因组文库,采用Ion Torrent测序平台对血液恶性疾病相关的基因突变进行目标区域PCR富集和高通量平行测序,平均测序深度2 000×,灵敏度1%。检测AML/MDS/MPN 34个相关基因突变。将FLT3-ITD突变率<0.5定义为FLT3-ITD低频突变(FLT3-ITD^{low}),FLT3-ITD突变率≥0.5定义为FLT3-ITD高频突变(FLT3-ITD^{high})^[7]。将正常核型且不伴“NPM1突变”、“CEBPA双突变”及“FLT3-ITD突变”(NPM1^{mut-neg}CEBPA^{dm-neg}FLT3-ITD^{neg})定义为“三阴性”。正常核型AML,除外“三阴性”,其余归类为“非三阴性”^[8]。

三、治疗方案

1. 诱导治疗: 方案包括IA [去甲氧柔红霉素(IDA) $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天, 阿糖胞苷(Ara-C) $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天]、DA [柔红霉素(DNR) $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天, Ara-C $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天]、地西他滨联合CAG (地西他滨 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~5天, 阿克拉霉素 10 mg/d 第3~6天, Ara-C 20 mg/d 每12 h 1次第3~9天, G-CSF $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第0~14天)及其他方案。获得部分缓解(PR)患者采用原方案再诱导, 未缓解(NR)者换用其他方案。诱导化疗1个疗程获得MLFS定义为早期缓解, 诱导化疗2个疗程获得MLFS定义为晚期缓解。

2. 巩固治疗: 采用中等剂量Ara-C (2 g/m^2 , 每12 h 1次, 第1、3、5天)进行巩固化疗, PR-CT组患者巩固治疗 ≥ 4 个疗程。在第1次获得MLFS期, 部分患者根据个人意愿以及供者、经济和身体状况等因素, 在巩固化疗4个疗程内进行allo-HSCT, 移植方案参见文献[9-10]。

四、MRD检测

采用MPFC检测LAIP作为MRD的监测指标, 设定LAIP细胞 $\geq 0.1\%$ 为MRD阳性。在巩固治疗中的固定监测点(每个月监测1次)监测MRD, 本研究分析患者首次缓解后巩固化疗或造血干细胞移植前MRD水平对预后的影响。

五、随访

主要采用门诊随访及电话随访方式, 随访截止日期为2017年12月31日。

六、评估指标

疗效评估标准参见文献[11]。MLFS: 白血病的症状和体征消失, 白细胞分类中无白血病细胞, 骨髓中原始粒细胞 < 0.05 , 无髓外白血病。复发: 获得MLFS患者外周血重新出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 ≥ 0.050 或髓外出现白血病浸润的患者。无复发生存(RFS)时间: 获得MLFS患者, 从MLFS之日至复发或MLFS状态下死亡或随访截止的时间。总生存(OS)时间: 患者从诊断至死亡或随访截止的时间。

七、统计学处理

连续变量通过中位值方法确定影响复发和生存的界值。影响RFS、OS和CIR的因素采用Kaplan-Meier生存分析法并进行Log-rank检验, $P < 0.2$ 的因素进入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。累积复发率(CIR)采用竞争风险模型R软件分析。其余分析采用SPSS17.0软件进行统计。

结 果

1. 患者特征: 经1~2个疗程诱导化疗获得MLFS后接受巩固治疗, 具有完整MRD数据的中危组AML患者共131例, 67例(51.1%)患者接受PR-CT, 其余64例(48.9%)接受allo-HSCT。患者临床特征及PR-CT组和allo-HSCT组临床特征的比较详见表1。allo-HSCT患者年龄显著比PR-CT患

者年轻($P < 0.001$)(表1)。

121例(92.3%)患者进行了NGS检测, “三阴性”87例(71.9%), “非三阴性”31例(25.6%)。化疗组预后突变基因“三阴性”47例(74.6%), “非三阴性”14例(22.2%), 移植组“三阴性”40例(69.0%), “非三阴性”17例(29.3%)。AML患者获得MLFS时MRD中位水平0.070% (0.001% ~ 2.103%)。MRD阴性(MRD $< 0.1\%$)共70例, 其中PR-CT组37例(52.9%)、allo-HSCT组33例(47.1%)。MRD阳性(MRD $\geq 0.1\%$)共61例, 其中PR-CT组30例(49.2%)、allo-HSCT组31例(50.8%)(表1)。

2. 生存和复发: 年龄 < 40 岁患者中PR-CT 23例, allo-HSCT 40例, 两组的5年OS率分别为29.8%和56.6% ($P = 0.066$), 5年RFS率分别为40.7%和63.6% ($P = 0.014$); 年龄 ≥ 40 岁患者中PR-CT 44例, allo-HSCT 24例, 两组的5年OS率分别为31.6%和64.2% ($P = 0.101$), 5年RFS率分别为23.8%和48.5% ($P = 0.003$)。诱导化疗早期缓解101例, 晚期缓解30例, 两组的5年OS率分别为57.5%和41.9% ($P = 0.430$), 5年RFS率分别为49.0%和38.7% ($P = 0.828$)。

PR-CT组、allo-HSCT组中位随访分别为20(5~90)和26(8~96)个月($P = 0.313$)。两组5年CIR分别为70.0%和22.1% ($P < 0.001$), 5年RFS率分别为25.6%和51.8% ($P < 0.001$), 5年OS率分别为39.2%和67.2% ($P = 0.007$)。

3. MRD: 采用MPFC方法, 分析131例中危组AML患者获得MLFS后巩固治疗前MRD水平, PR-CT患者中MRD阴性37例, 阳性30例, 两组5年CIR、RFS、OS率分别为47.1%和78.3% ($P = 0.001$)、33.4%和10.3% ($P = 0.001$)、45.1%和28.3% ($P = 0.002$)(表2)。allo-HSCT患者中MRD阴性33例, 阳性31例, 两组5年CIR、RFS、OS率分别为12.4%和37.7% ($P = 0.001$)、61.1%和35.7% ($P = 0.034$), 66.8%和41.0% ($P = 0.344$)(表2)。

巩固治疗前MRD阴性的患者共70例, 其中PR-CT组37例, allo-HSCT组33例, 两组的5年RFS率分别为33.4%、61.1% ($P = 0.035$), 5年OS率分别为45.1%、66.8% ($P = 0.486$); MRD阳性患者共61例, 其中PR-CT组30例, allo-HSCT组31例, 两组的5年RFS率分别为10.3%、35.7% ($P = 0.002$), 5年OS率分别为28.3%、41.0% ($P = 0.011$)(表2)。

4. 预后影响因素分析: 单因素分析患者发病时特征(包括性别、核型、预后突变基因)、首次诱导治疗方案、早期及晚期缓解、获得MLFS后巩固治疗前MRD水平、缓解后治疗方案等对RFS、OS和CIR的影响。单因素分析显示年龄、核型、巩固治疗前MRD水平、缓解后治疗方案是影响患者预后的因素。多因素分析显示核型是影响RFS的危险因素, 获得MLFS后MRD阳性、化疗巩固方式及年龄 ≥ 40 岁是影响巩固治疗和OS的共同危险因素(表3)。总之, 对于中危组AML患者, PRT前MRD阳性是独立于年龄、诊断时血液学或分子遗传学特征之外影响RFS和OS的独立预后因素。

讨 论

目前,MRD的检测以定量RQ-PCR检测特异性融合基因或泛白血病基因的表达,如WT1等及MPFC检测LAIP为主。MPFC几乎在所有急性白血病中都可检出LAIP^[12-13],MPFC敏感性水平 $10^{-2} \sim 10^{-4}$ ^[14],MRD的动态变化与AML患者预后密切相关^[15-16]。因此,采用MPFC检测MRD预测疾病预后具有可行性,但免疫表型完全缓解尚缺乏统一的监测阈值。HOVON/SAKK AML42A研究将0.1%作为免疫学完全缓解的监测阈值^[17],证实中危组AML患者获得缓解后MRD $\geq 0.1\%$ 时复发风险高。本研究采用MRD 0.1%为阈值进行分析。

Imahashi等^[18]研究指出,年龄 ≥ 40 岁和移植前大于1个疗程达完全缓解是预后中等AML患者预后不良的危险因素。年龄是决定预后的重要因素,也是选择allo-HSCT作为巩固治疗手段的主要限制因素。本研究PR-CT组和allo-HSCT组的中位年龄差异具有统计学意义($P < 0.001$)。年龄 < 40 岁的患者经诱导化疗达MLFS后可以从allo-HSCT

中最大获益,降低复发风险,延长RFS时间。同时发现,77%的AML患者化疗诱导后可获得早期缓解,但早期缓解和晚期缓解对OS和RFS无显著影响,这可能与本研究属于回顾性研究,样本量有限,且早期缓解率高有关。

任欣等^[19]回顾性研究指出,缓解后未接受allo-HSCT的成人AML,大剂量Ara-C巩固治疗1个疗程后MRD阳性是影响CIR和DFS的共同不利因素,单体核型与预后不良相关。我中心采用流式细胞术联合荧光原位杂交技术(F-FISH)对携带核心结合因子(CBF)AML患者(年龄 ≤ 65 岁)的MRD水平进行动态随访^[20-21]。结果发现巩固治疗(化疗)前FISH⁺CD34⁺CD38⁺阳性患者复发率增高。Ravandi等^[22]分析了186例成人AML患者获得MLFS后采用MPFC评估的MRD数据,证实MRD阳性是影响患者RFS和OS的不利因素。本文以MRD 0.1%为界值进行分析,在获得MLFS后接受化疗巩固的患者中,巩固治疗前MRD阴性患者的RFS和OS显著优于MRD阳性患者(5年RFS和OS率分别为33.4%对10.3%,45.1%对28.3%, P 值均 < 0.05)。接受allo-HSCT的患者,尽管MRD阴性患者比MRD阳性患者的OS率明显

表1 131例患者基本临床特征

临床特征	所有患者	PR-CT	allo-HSCT	P 值
例数(%)	131	67(51.1)	64(48.9)	0.655
中位年龄[岁, M (范围)]	40(17~60)	48(18~60)	35(17~58)	< 0.001
女性[例(%)]	66(50.4)	33(49.3)	33(51.6)	0.671
诊断时血细胞计数				
WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	7.3(0.5~276.3)	7.9(0.5~264.1)	6.6(0.9~276.3)	0.712
HGB[g/L, M (范围)]	91(30~148)	87.5(40~148)	95(30~131)	0.654
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	45(2~268)	51(5~268)	44(2~265)	0.497
骨髓原始细胞[M (范围)]	0.660(0.210~0.985)	0.720(0.210~0.960)	0.603(0.235~0.985)	0.055
FAB分型[例(%)]				
M ₀	7(5.3)	3(4.5)	4(6.2)	0.744
M ₁	7(5.3)	4(6.0)	3(4.7)	0.756
M ₂	37(28.2)	20(29.9)	17(26.6)	0.638
M ₄	42(32.1)	22(32.8)	20(31.3)	0.762
M ₅	32(24.4)	16(23.8)	16(25.0)	0.869
M ₆	6(4.7)	2(3.0)	4(6.2)	0.306
染色体核型[例(%)]				
CN-X-Y	124(95)	64(95)	60(93)	0.552
分子生物学特征[例(%)]				
NPM1突变伴FLT3-ITD ^{high}	15(11.5)	6(9.0)	9(14.1)	0.268
NPM1野生型,无FLT3-ITD突变	10(7.6)	4(6.0)	6(9.4)	0.421
NPM1野生型,伴FLT3-ITD ^{low}	6(4.6)	4(6.0)	2(3.1)	0.495
t(9;11)(p21.3;q23.3)	3(2.3)	2(3.0)	1(1.6)	0.651
NPM1 ^{mut-neg} CEBPA ^{dim-neg} FLT3-ITD ^{neg} (三阴性)	87(66.4)	47(70.1)	40(62.5)	0.253
未检测	10(7.6)	4(5.9)	6(9.3)	0.591
MRD水平[%, M (范围)]	0.070(0.001~2.103)	0.074(0.001~1.421)	0.068(0.008~2.103)	0.723
MRD及其分组[例(%)]				0.671
阴性($< 0.1\%$)	70(53.4)	37(52.9)	33(47.1)	
阳性($\geq 0.1\%$)	61(46.6)	30(49.2)	31(50.8)	

注:PR-CT:持续化疗巩固治疗;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;CN-X-Y:细胞遗传学正常或仅有X染色体或Y染色体丢失;MRD:微小残留病,指化疗缓解后巩固治疗前流式细胞术检测的MRD;NPM1^{mut-neg}CEBPA^{dim-neg}FLT3-ITD^{neg}:正常核型且二代基因测序无NPM1基因突变、CEBPA双等位基因突变及FLT3-ITD突变;FLT3-ITD^{low}:等位基因低频突变(< 0.5);FLT3-ITD^{high}:等位基因高频突变(≥ 0.5)

表2 MRD阴性及MRD阳性患者中化疗组及移植组患者特征比较

因素	MRD阴性(70例)			MRD阳性(61例)		
	PR-CT	allo-HSCT	P值	PR-CT	allo-HSCT	P值
例数	37	33	0.080	30	31	0.753
中位年龄[岁, M(范围)]	46(18~60)	39(18~60)	0.126	48(19~59)	34(20~60)	0.001
女性[例(%)]	21(52.5)	24(50)	0.818	12(44.4)	13(44.8)	0.978
MRD [% , M(范围)]	0.043(0.001~0.098)	0.050(0.003~0.097)	0.281	0.202(0.100~1.421)	0.900(0.104~7.100)	0.002
5年OS率(%)	45.1±0.8	66.8±7.1	0.486	28.3±9.4	41.0±9.1	0.011
5年RFS率(%)	33.4±0.9	61.1±7.9	0.035	10.3±6.3	35.7±9.7	0.002
复发[例(%)]	20(47.6)	8(16.6)	0.001	22(81.5)	11(37.9)	<0.001
5年CIR(%)	47.1±0.8	12.4±0.2	0.001	78.3±0.6	37.7±0.3	0.001
随访时间[月, M(范围)]	23(7~80)	24(9~96)	0.339	22(5~75)	24(8~78)	0.737

注:MRD:微小残留病,表中指化疗缓解后巩固治疗前流式细胞术检测的MRD;MRD阴性:MRD<0.1%;MRD阳性:MRD≥0.1%;PR-CT:持续化疗巩固治疗;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;OS:总生存;RFS:无复发生存;CIR:累积复发率

表3 影响患者总生存(OS)、无复发生存(RFS)及累积复发率(CIR)的多因素分析结果

因素	OS			RFS			CIR		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄(≥40岁/<40岁)	0.09	0.01~0.65	0.017	0.19	0.03~0.96	0.045	0.35	0.02~5.22	0.452
染色体核型(异常/正常)	0.97	0.07~12.74	0.976	0.08	0.01~1.06	0.056	0.10	0.01~1.36	0.085
诱导方案(1A/DA)	0.48	0.03~7.05	0.593	0.11	0.01~1.71	0.114	0.14	0.01~3.09	0.216
MRD(阳性/阴性)	0.41	0.18~0.95	0.039	0.35	0.15~0.77	0.009	0.24	0.08~0.74	0.013
缓解后治疗(allo-HSCT/PR-CT)	2.14	1.21~3.76	0.008	2.79	1.69~4.60	<0.001	5.30	2.78~10.10	<0.001

注:MRD:微小残留病,表中指化疗缓解后巩固治疗前流式细胞术检测的MRD;PR-CT:持续化疗巩固治疗;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

提高(5年OS率分别为66.8%、41.0%),但由于样本量有限,差异尚无统计学意义($P=0.344$),而MRD阳性患者接受移植后的RFS比接受化疗巩固治疗患者的RFS明显提高(5年RFS率分别为35.7%、10.3%, $P=0.002$),复发率降低,可能是allo-HSCT的移植抗白血病效应克服MRD阳性造成的高复发率,降低白血病复发风险^[23]。Walter等^[24]采用MPFC检测99例接受allo-HSCT AML患者的MRD水平,指出移植前MRD阳性和阴性,2年CIR分别为64.9%和17.6%、OS率为30.2%和76.6%,移植前MRD阳性是总体死亡和复发的独立危险因素。我们先前的数据也证实巩固化疗前FISH⁺CD34⁺CD38⁺阳性细胞比例≥0.1%是影响CBF-AML患者长期生存的危险因素^[23]。此外,Araki等^[25]亦回顾性分析359例诱导缓解后接受allo-HSCT的AML患者的预后影响因素,证实移植前同时获得分子生物学完全缓解是移植后低复发率和长期生存的独立预后因素。我们的研究发现,获得MLFS后巩固治疗前MRD阴性时,PR-CT组、allo-HSCT组5年的RFS率分别为33.4%、61.1%($P=0.035$),MRD阳性时两组RFS率分别为10.3%、35.7%($P=0.002$)。OS的变化趋势与RFS基本相同(表2),结合多因素分析研究显示年轻的中危组AML患者巩固治疗前MRD阳性和未进行造血干细胞移植是影响AML患者RFS和OS的不利因素。

本研究单因素分析发现核型与RFS和OS均相关。正常核型AML患者的复发风险低于异常核型($HR=0.08$,95%CI 0.01~1.06),核型仍然是影响RFS的因素。NGS的应用有助于治疗药物及治疗方案的选择,NGS联合MPFC监测

MRD均阳性时复发率较高^[26-27]。虽然NGS具有检测深度更深、快速、准确定量突变比例等优势,但是费用昂贵、敏感度易受测序平台影响等缺陷使其应用受到一定限制。因此,MPFC监测MRD在临床应用中具有便捷、快速和结果可重复性高的优势。

总之,MLFS时MRD阳性和年龄≥40岁是影响RFS和OS的不利因素,核型是影响患者RFS的不利因素。中危组AML患者获得MLFS后应推荐allo-HSCT为缓解后治疗方案,尤其是巩固治疗前MRD阳性的年轻AML患者。

参考文献

- [1] 常英军,魏辉.急性髓系白血病的免疫表型完全缓解是否应该取代细胞形态学完全缓解[J].中华血液学杂志,2018,39(1):72-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.018.
- [2] Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(11):1258-1264. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3518.
- [3] 任欣,赵婷,王婧,等.微小残留病在成人急性髓系白血病非预后良好型患者中的预后价值[J].中华血液学杂志,2017,38(7):578-585. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.005.
- [4] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [5] 黄爱杰,程辉,唐古生,等.NPM-MLF1融合基因呈阳性成年人

- 急性髓细胞白血病的诊治并文献复习[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40 (5): 369- 377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2017.05.001.
- [6] 乔旭刚. 人类细胞遗传学的国际命名体制(ISCN)[J]. 中国优生及遗传杂志, 1989, 1: 66- 67. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.1989.01.018.
- [7] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [8] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (18):1909- 1918. DOI: 10.1056/NEJ-Moa074306.
- [9] Zhang WP, Yang D, Song XM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (4):653- 660. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.015.
- [10] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(4):291-297. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705445.
- [11] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (3):177- 182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [12] Oлару D, Campos L, Flandrin P, et al. Multiparametric analysis of normal and postchemotherapy bone marrow: Implication for the detection of leukemia-associated immunophenotypes [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008, 74 (1):17- 24. DOI: 10.1002/cyto.b.20371.
- [13] Kern W, Voskova D, Schoch C, et al. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104(10):3078-3085. DOI: 10.1002/cyto.b.20371.
- [14] Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(8):460-471. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.100.
- [15] Rashidi A, Linden MA, DeFor TE, et al. History of consolidation is prognostic in acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10):1032-1036. DOI: 10.1002/ajh.24834.
- [16] 郝启, 张书芹, 张冬梅, 等. 流式细胞术监测异基因造血干细胞移植后 AML 微小残留病的预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1):239-244. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.01.042.
- [17] Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (31):3889- 3897. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628.
- [18] Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(1):56-62. DOI: 10.1038/bmt.2012.84.
- [19] 任欣, 赵婷, 王婧, 等. 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (1):15-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.004.
- [20] Wang L, Gao L, Xu S, et al. FISH+CD34+CD38- cells detected in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients can predict the clinical outcome [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):85. DOI: 10.1186/1756-8722-6-85.
- [21] Wang L, Gao L, Xu S, et al. High prognostic value of minimal residual disease detected by flow-cytometry-enhanced fluorescence in situ hybridization in core-binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (10):1685-1694. DOI: 10.1007/s00277-014-2107-z.
- [22] Ravandi F, Jorgensen J, Borthakur G, et al. Persistence of minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry is highly prognostic in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2017, 123 (3):426- 435. DOI: 10.1002/cncr.30361.
- [23] Ringdén O, Pavletic SZ, Anasetti C, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA- identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113 (13):3110- 3118. DOI: 10.1182/blood-2008-07-163212.
- [24] Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9):1190-1197. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8121.
- [25] Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (4):329- 336. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3826.
- [26] Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (13):1189- 1199. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1716863.
- [27] Getta BM, Devlin SM, Levine RL, et al. Multicolor flow cytometry and multigene next-generation sequencing are complementary and highly predictive for relapse in acute myeloid leukemia after allogeneic transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (7): 1064- 1071. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.017.

(收稿日期:2018-08-16)

(本文编辑:王叶青)