

预处理前多参数流式细胞术监测的微小残留病对急性髓系白血病异基因造血干细胞移植预后的影响

卢岳 吴彤 王卉 赵艳丽 曹星玉 刘德琰 张建平

熊敏 周葭蕤 孙瑞娟 魏志杰 纪树荃 陆道培

【摘要】 目的 分析预处理前多参数流式细胞术(MFC)监测的骨髓微小残留病(MRD)对急性髓系白血病(AML)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)预后的影响,探讨MFC监测MRD在AML allo-HSCT预后评估中的价值。**方法** 回顾性分析2012年4月至2015年3月行allo-HSCT的186例AML患者,预处理前骨髓细胞形态学均达第1次完全缓解(CR₁)。采用8色MFC对预处理前骨髓进行MRD检测,任何水平异常均定义为MRD阳性。**结果** ①186例AML患者中151例MRD阴性;35例MRD阳性,其中25例MRD<1%,10例MRD为1%~3%。②2年总体无病生存(DFS)率为80.0%(95%CI 68.5%~92.3%)。与MRD阴性组比较,MRD阳性组DFS率低[62.9%(95%CI 50.6%~75.2%)对88.9%(95%CI 76.6%~100.0%), $P<0.001$]、复发率高[11.4%(95%CI 4.1%~29.0%)对3.3%(95%CI 0.6%~20.9%), $P=0.003$]、非复发死亡率(NRM)高[25.7%(95%CI 8.1%~43.3%)对7.9%(95%CI 1.3%~26.5%), $P=0.001$]。继发性AML组DFS率低($P=0.004$),NRM高($P=0.003$)。③多因素分析结果显示预处理前MFC检测的MRD阳性是DFS[$HR=4.565$ (95%CI 2.918~9.482), $P<0.001$]、复发[$HR=5.854$ (95%CI 1.538~22.288), $P=0.010$]及非复发死亡[$HR=3.379$ (95%CI 1.361~8.391), $P=0.009$]的独立危险因素。**结论** 预处理前MFC监测的MRD阳性是影响allo-HSCT治疗CR₁-AML独立危险因素,MFC监测MRD可用于AML allo-HSCT的预后评估。

【关键词】 流式细胞术; 肿瘤,残余; 造血干细胞移植; 白血病,髓样,急性

Effect of minimal residual disease monitoring by multiparameter flow cytometry pre-conditioning on prognosis of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Lu Yue, Wu Tong, Wang Hui, Zhao Yanli, Cao Xingyu, Liu Deyan, Zhang Jianping, Xiong Min, Zhou Jiarui, Sun Ruijuan, Wei Zhijie, Ji Shuquan, Lu Daopei. Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065200, China
Corresponding author: Wu Tong, Email: tongwu-qian@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of minimal residual disease (MRD) monitoring by multiparameter flow cytometry (MFC) pre-conditioning on prognosis of acute myeloid leukemia in first complete remission (CR₁-AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and to explore the value of MRD monitoring by MFC in the prognosis evaluation on allo-HSCT in CR₁-AML. **Methods** Between April 2012 and March 2015, consecutive 186 patients with CR₁-AML who underwent allo-HSCT were analyzed retrospectively. MRD in BM before conditioning was detected by eight-color MFC. Any level of residual disease was considered to be MRD positive. **Results** ①Of 186 patients, MRD was negative in 151 patients, positive in 35 patients (<1% in 25 patients and 1% to 3% in 10 patients). ② With the median follow up of 18 (5-41) months, two-year DFS was 80.0% (95%CI 68.5%-92.3%). Univariate analysis showed that MRD positive patients had lower DFS [62.9% (95%CI 50.6%-75.2%) vs 88.9% (95%CI 76.6%-100.0%), $P<0.001$], higher relapse [11.4% (95%CI 4.1%-29.0%) vs 3.3% (95%CI 0.6%-20.9%), $P=0.003$] and higher NRM [25.7% (95%CI 8.1%-43.3%) vs 7.9% (95%CI 1.3%-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.007

作者单位:065200 河北廊坊三河市,燕达陆道培医院干细胞治疗科(卢岳、吴彤、赵艳丽、曹星玉、刘德琰、张建平、熊敏、周葭蕤、孙瑞娟、魏志杰、纪树荃、陆道培),血液病理科(王卉)

通信作者:吴彤,Email:tongwu-qian@vip.sina.com

26.5%), $P=0.001$] after HSCT compared with that of MRD negative patients. Secondary AML showed lower DFS than primary AML [60.0% (95% CI 42.4%–76.6%) vs 86.0% (95% CI 68.4%–100.0%), $P=0.004$]. ③ Multivariate analysis indicated that MRD positive pre-HSCT was the independent risk factor on DFS [$HR=4.565$ (95% CI 2.918–9.482), $P<0.001$], relapse [$HR=5.854$ (95% CI 1.538–22.288), $P=0.010$] and NRM [$HR=3.379$ (95% CI 1.361–8.391), $P=0.009$] after allo-HSCT in CR₁-AML. **Conclusion** MRD positive pre-conditioning was the only negative impact factor for patients with CR₁-AML after allo-HSCT. MRD by MFC can be used to assess the prognosis of CR₁-AML after allo-HSCT.

【Key words】 Flow cytometry; Neoplasm, residual; Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, myeloid, acute

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是部分急性髓系白血病(AML)细胞形态学达到第1次完全缓解(CR1)后的治愈手段,但复发仍然是其治疗失败的主要原因。急性淋巴细胞白血病(ALL)移植前存在微小残留病(MRD)与MRD阴性患者相比复发率高、总生存率低^[1-2]。但是移植前MRD是否同样对AML移植预后存在影响目前尚无定论。有研究报道AML患者预处理前多参数流式细胞术(MFC)监测到MRD提示allo-HSCT后复发率高、无病生存(DFS)率低^[2]。但是也有研究报道MRD对AML移植预后的影响可以被allo-HSCT的移植抗白血病(GVL)效应所减弱^[3]。本研究中,我们回顾性分析2012年4月至2015年4月186例在我中心进行allo-HSCT的CR₁-AML患者,主要评估预处理前MFC监测的MRD对AML移植预后的影响。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2012年4月至2015年4月在本中心进行allo-HSCT的186例AML患者,预处理前均获CR₁。按照2008年WHO造血及淋巴组织肿瘤分类来定义AML,细胞遗传学分层参照文献[4]标准。危险分层按照2015年美国国立综合癌症网络(NCCN)AML标准,移植时机和供者选择参照文献[5]标准。

2. MFC监测MRD:采用8色FACS Canto II流式细胞仪(购自美国BD公司)对预处理前AML患者骨髓标本进行MRD检测。以下情况判断MRD阳性:①CD34、CD117、HLA-DR阳性的髓系原始细胞出现CD7、CD56、CD19、CD96等淋系表达或出现CD15/CD11b的早晚共表达;②CD34/CD117/HLA-DR/CD45/SSc这些正常表达标志和参数荧光强度发生改变。

3. 预处理方案:175例患者采用静脉白消安(Bu)(0.8 mg/kg,每6 h 1次,–9~–6 d)联合环磷酰胺(Cy)(1.8 g·m⁻²·d⁻¹,–5~–4 d)或氟达拉滨(Flu)30

mg·m⁻²·d⁻¹,–6~–2 d)方案。11例采用TBI(总量1 200 cGy)联合Cy(1.8 g·m⁻²·d⁻¹,–5~–2 d)或Flu(30 mg·m⁻²·d⁻¹,–6~–2 d)方案。全相合无关供者移植和半相合移植在此基础上加用兔抗人淋巴细胞球蛋白(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,–5~–2 d,总量20 mg/kg)[安斯泰来制药(中国)有限公司产品]或者兔抗人胸腺细胞球蛋白(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,–4~–2 d)(法国赛诺菲制药有限公司产品)。

4. 造血干细胞输注方式:采用G-CSF(7.5~10.0 μg/kg)动员供者干细胞连续5 d,动员第4天采集供者骨髓,第5天采集外周血干细胞。如果采集单个核细胞(MNC)数和CD34⁺细胞数未达到预期(MNC>5.0×10⁸/kg,CD34⁺细胞>2.5×10⁶/kg),第6天再次采集。

5. 干细胞植活标准:中性粒细胞绝对值连续3 d≥0.5×10⁹/L的第1天为粒细胞植活。在不输注血小板情况下,PLT连续7 d≥20×10⁹/L的第1天为血小板植活。供受者性别不同者以FISH方法进行性染色体检查鉴定供者细胞植入情况,性别相同者采用短串联重复序列基因位点和性染色体基因位点AMEL的DNA测序分析鉴定供者细胞植入情况。

6. 移植抗宿主病(GVHD)预防和诊治:采用环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)进行GVHD的预防和治疗,根据个体化状况调整剂量或停药。急性GVHD(aGVHD)与慢性GVHD(cGVHD)诊断和分级分别采用文献[6-7]标准。当出现Ⅱ级以上aGVHD时,加用甲泼尼龙1~2 mg/kg,疗效欠佳时联合CD25单抗、间充质干细胞、TNF-α单抗治疗。

7. 随访:采用门诊、住院病历查阅和电话联系方式进行随访,随访截至2015年12月30日,中位随访18(5~41)个月。主要观察指标为DFS时间(回输完干细胞至复发或随访截止日期的时间)、复发与非复发死亡(移植后28 d内任何原因引起的死亡或

移植 28 d 后非复发原因所造成的死亡)。复发定义为骨髓原始细胞比例大于 5% 或外周血出现原始细胞或出现髓外白血病病变。次要观察指标为 GVHD 与感染发生情况。

8. 统计学处理: MRD 阴性组与阳性组临床特征、累积 GVHD 发生率及感染情况的比较, 连续变量采用 Mann-Whitney U 检验, 分类变量采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 曲线计算 DFS 率、复发率、非复发死亡率(NRM) 及 GVHD 发生率; 采用 Kaplan-

Meier 曲线的 Log-rank 检验进行单因素分析, 采用 Cox 回归模型进行多因素分析。

结 果

1. 患者临床特征及移植情况: 186 例 AML 患者中 151 例 MRD 阴性; 35 例 MRD 阳性, 其中 25 例 MRD < 1%, 10 例 MRD 为 1%~3%。MRD 阴性与 MRD 阳性患者临床特征及移植情况见表 1, 基线情况差异均无统计学意义。

表 1 186 例移植前多参数流式细胞术检测有无微小残留病(MRD)急性髓系白血病(AML)患者基本临床特征比较

临床特征	MRD 阴性组(151 例)	MRD 阳性组(35 例)	z 值/ χ^2 值	P 值
中位年龄[岁, M (范围)]	22(2~50)	33(1.8~64)	2.376	0.063
移植前病程[月, M (范围)]	6(2~31)	6(1~26)	1.416	0.243
性别(例, 男/女)	83/68	22/13	2.624	0.141
初诊时 WBC[例(%)]			3.231	0.085
$\geq 50 \times 10^9/L$	37(14.6)	10(28.6)		
$< 50 \times 10^9/L$	114(75.4)	25(71.4)		
达 CR1 所需化疗疗程数[例(%)]			4.623	0.092
1 个	93(61.6)	12(34.3)		
2 个	43(28.5)	9(25.7)		
≥ 3 个	15(9.9)	14(40.0)		
AML 类型[例(%)]			2.818	0.153
原发性	142(94.0)	29(82.9)		
继发性	9(6.0)	6(17.1)		
巩固化疗疗程数[例(%)]			3.214	0.130
0 个	22(14.6)	16(45.7)		
1 个	27(17.9)	7(20.0)		
2 个	34(22.5)	2(5.7)		
≥ 3 个	68(45.0)	10(28.6)		
NCCN 危险分层[例(%)]			2.312	0.323
低危	38(25.2)	5(14.3)		
中危	60(39.7)	16(45.7)		
高危	53(35.1)	14(40.0)		
移植前 ANC 与 PLT ^a [例(%)]			2.631	0.181
正常	75(49.7)	11(31.4)		
异常	76(50.3)	24(68.6)		
预处理方案[例(%)]			1.741	0.432
TBI+Cy/Flu	9(6.0)	2(5.7)		
Bu+Cy/Flu	142(94.0)	33(94.3)		
移植类型[例(%)]			4.132	0.091
同胞全相合移植	38(25.2)	8(22.9)		
无关供者移植	22(14.6)	5(14.3)		
半相合移植	91(60.2)	22(62.8)		
干细胞来源[例(%)]			1.471	0.215
骨髓+外周血	136(90.0)	30(85.7)		
外周血	15(10.0)	5(14.3)		
输注 MNC 中位数[$\times 10^8/kg$, M (范围)]	8.2(3.2~22.4)	8.2(3.0~21.4)	2.513	0.324
输注 CD34 ⁺ 细胞中位数[$10^6/kg$, M (范围)]	4.29(1.01~18.68)	4.32(0.81~17.68)	2.742	0.346

注: CR₁: 第 1 次完全缓解; NCCN: 美国国立综合癌症网络; TBI: 全身照射; Cy: 环磷酰胺; Flu: 氟达拉滨; Bu: 白消安; MNC: 单个核细胞。

^a ANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 且 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 为正常, 其他情况为异常

2. 造血重建:中性粒细胞植入中位时间为 14 (8~23)d,血小板植入中位时间为 12(4~56)d。2 例患者(1 例无关供者移植,1 例半相合移植)原发植入失败,其中 1 例(无关供者移植)自行骨髓恢复,1 例(半相合移植)在第 1 次移植后 43 d 进行了二次半相合移植。

3. 预后因素分析:186 例 AML 患者 2 年总体 DFS 率为 80.0%(95%CI 68.5%~92.3%)。对影响 DFS、复发、及 NRM 的因素进行单因素分析,结果见表 2。与 MRD 阴性组比较,MRD 阳性组 DFS 率低 [62.9%(95%CI 50.6%~75.2%) 对 88.9%(95%CI 76.6%~100.0%), $P<0.001$]、复发率高 [11.4%(95%CI 4.1%~29.0%) 对 3.3%(95%CI 0.6%~20.9%), $P=0.003$]、NRM 高 [25.7%(95%CI 8.1%~43.3%) 对 7.9%(95%CI 1.3%~26.5%), $P=0.001$];与原发性 AML 比较,继发性 AML 组 DFS 率低 [60.0%(95%CI 42.4%~76.6%) 对 86.0%(95%CI 68.4%~100.0%), $P=0.004$]、NRM 高 [33.3%(95%CI 15.7%~

50.9%) 对 9.4%(95%CI 2.0~27.0), $P=0.003$];初诊时 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 组复发率高于 $< 50 \times 10^9/L$ [6.5%(95%CI 2.3%~24.1%) 对 0, $P=0.052$];巩固化疗 1 个疗程复发率为 14.3%(95%CI 3.0%~31.9%),高于其他各组($P=0.009$)。将上述因素纳入 Cox 回归模型,分别进行 DFS、复发及非复发死亡的多因素分析,结果见表 3,预处理前 MFC 检测的 MRD 阳性是 DFS、复发及 NRM 的独立危险因素。

年龄(是否 ≥ 14 岁)、达 CR₁ 诱导化疗疗程数、NCCN 危险因素分层、预处理前 ANC 与 PLT 是否正常、供者类型、预处理方案并非 DFS、复发和非复发死亡的影响因素。

4. GVHD 发生情况:总体 II~IV 度 aGVHD 和 III~IV 度 aGVHD 累积发生率分别为 23.6%(95%CI 6.0%~41.2%)和 12.2%(95%CI 3.1%~29.8%);局限型 cGVHD 和广泛型 cGVHD 累积发生率分别为 46.5%(95%CI 28.9%~64.1%)和 23.4%(95%CI 5.8%~42.0%)。其中 MRD 阴性组 II~IV 度 aGVHD [20.5%(95%CI 2.9%~18.1%) 对 37.1%(95%CI 20.0%~54.7%), $P=0.033$]和 III~IV 度 aGVHD [8.71%(95%CI 0.6%~26.3%) 对 26.9%(95%CI 10.0%~44.0%), $P=0.002$]累积发生率明显低于 MRD 阳性组;MRD 阴性组局限型 cGVHD [45.4%(95%CI 27.8%~63.0%) 对 52.3%(95%CI 34.7%~69.9%), $P=0.414$]和广泛型 cGVHD [24.7%(95%CI 7.1%~42.3%) 对 15.4%(95%CI 1.2%~33.0%), $P=0.700$]累积发生率与 MRD 阳性组比较差异无统计学意义。

5. 感染情况:127 例(68.2%)患者发生 CMV 血症,26 例(13.9%)发生 EBV 血症;81 例(43.5%)发生出血性膀胱炎。45 例患者新发肺部感染,52 例新发其他部位感染。MRD 阴性与阳性组各种感染发生率差异均无统计学意义(表 4)。

讨 论

Allo-HSCT 是部分 AML 的治愈手段,但是即便

表 2 影响 186 例急性髓系白血病患者预后的单因素分析 (P 值)

影响因素	无病生存	复发	非复发死亡
年龄(<14 岁/ ≥ 14 岁)	0.159	0.301	0.314
初诊时 WBC($\geq 50 \times 10^9/L$ / $< 50 \times 10^9/L$)	0.086	0.052	0.452
达 CR ₁ 所需化疗疗程数(1 个/2 个/ ≥ 3 个)	0.174	0.158	0.590
疾病类型(原发性/继发性)	0.004	0.524	0.003
巩固化疗疗程数(0 个/1 个/2 个/ ≥ 3 个)	0.171	0.009	0.727
NCCN 危险分层(低危/中危/高危)	0.573	0.313	0.724
移植前 ANC 与 PLT(正常/异常) ^a	0.747	0.822	0.594
MRD(阴性/阳性)	<0.001	0.003	0.001
预处理方案(TBI+Cy/Flu+Bu+Cy/Flu)	0.322	0.474	0.475
供者类型(同胞全相合/无关供者/半相合)	0.976	0.801	0.797

注:CR₁:第 1 次完全缓解;NCCN:美国国立综合癌症网络;MRD:微小残留病;TBI:全身照射;Cy:环磷酰胺;Flu:氟达拉滨;Bu:白消安。^aANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 且 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 为正常,其他情况为异常

表 3 影响 186 例急性髓系白血病患者预后的多因素分析

因素	无病生存			复发			非复发死亡		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
MRD(阴性/阳性)	4.565	2.918~9.482	<0.001	5.854	1.538~22.288	0.010	3.379	1.361~8.391	0.009
疾病类型(原发性/继发性)	3.542	1.453~7.654	0.076	1.142	0.012~4.231	0.285	2.821	0.985~8.078	0.053
初诊时 WBC($\geq 50 \times 10^9/L$ / $< 50 \times 10^9/L$)	3.074	0.978~6.543	0.080	2.432	0.432~5.341	0.987	1.302	0.432~5.214	0.254
巩固化疗疗程数	2.207	0.762~5.432	0.137	3.458	1.132~7.142	0.063	1.543	0.543~6.412	0.741

注:MRD:微小残留病

是移植前达到了传统评估疗效的细胞形态学缓解,复发仍然是其治疗失败的主要原因,提示细胞形态学缓解不足以精确评估残留肿瘤负荷。尽管 PCR 是目前监测 MRD 最敏感的方法,但是仅有 50%左右的 AML 有分子生物学标志,无法对每例患者进行分子水平 MRD 监测^[8]。与 PCR 相比,几乎每例 AML 患者都可以采用 MFC 来进行 MRD 检测,且 MFC 结果回报快^[9],因此,MFC 被越来越多应用于 AML 患者 MRD 监测^[10]。在 AML 诱导及巩固治疗过程中监测到 MRD 以及 allo-HSCT 后出现 MRD 阳性提示复发率高已经被广泛证实^[11-13]。但是移植前 MRD 阳性是否同样对移植后的 AML 预后产生影响目前尚无统一论。

Walter 等^[2]首次在 2011 年报道了进行清髓 allo-HSCT 的 99 例 CR₁-AML 患者,移植前 MFC 检测的 MRD 阳性与阴性患者相比,2 年总生存(OS)率分别为 30.2%和 76.6%,复发率分别为 64.9%和 17.6%,提示移植前 MFC 监测到的 MRD 阳性组复发率高、OS 率低,是影响预后的独立危险因素。紧接着 Walter 等^[14]又报道了 183 例 CR₁和 70 例第 2 次 CR(CR₂)接受 allo-HSCT 的 AML 患者,与 CR₁-AML 相似,CR₂-AML 患者 MFC 监测的 MRD 阳性与阴性组 2 年 OS 率分别为 44%和 73%,复发率分别为 68%和 19%,提示同样在 CR₂-AML 中,移植前 MFC 监测的 MRD 阳性是 allo-HSCT 预后的影响因素。但是 Leung 等^[3]认为与在 ALL 中不一样,移植前 MFC 监测的 MRD 不同水平对 allo-HSCT 治疗 AML 的影响不大,考虑对 AML GVL 强于 ALL,allo-HSCT 可以减弱移植前 MRD 对 AML 的影响。Tian 等^[15]在 2014 年报道 allo-HSCT 治疗 CR₁-AML 研究中,MFC 监测的 MRD 阴性与阳性组 OS 率分别为 51%和 41%,差异无统计学意义($P=0.37$)。

本研究中,allo-HSCT 治疗 CR₁-AML 的 2 年总体 DFS 率达到了 80.0%,特别是在预处理前 MRD 阴性患者,2 年 DFS 率达到了 88.9%,复发率仅为 4.3%;而在 MRD 阳性患者中,2 年 DFS 率则明显降

低为 62.9%,复发率增高至 11.8%,同时 MRD 阳性患者 NRM 明显高于 MRD 阴性患者,而且单因素和多因素分析均提示预处理前 MRD 是否阳性是影响 DFS、复发率、NRM 的预后因素,与 Walter 等^[2,14]报道的基本一致。与其他影响预后因素例如年龄、诱导 CR₁所需的疗程、移植前 ANC 与 PLT 是否恢复正常、NCCN 危险分层、预处理方案、移植类型无明显相关性,说明 allo-HSCT 可以减弱这些因素对 CR₁-AML 预后的影响。

既然预处理前 MFC 检测出 MRD 阳性是影响 allo-HSCT 治疗 CR₁-AML 独立预后危险因素,因此,在今后治疗 AML 过程中,首先尽量争取预处理前达到 MRD 阴性;其次,对于不能达到 MRD 阴性而持续阳性的患者,有必要通过加强预处理强度、移植后快速减免疫抑制剂、主动输注供者淋巴细胞等干预措施去减低复发的风险。

总而言之,本研究结果提示预处理前 MFC 检测的 MRD 阳性是影响 allo-HSCT 治疗 CR₁-AML 独立危险因素;allo-HSCT 治疗 CR₁-AML 获得了较高的 DFS 率,特别是在预处理前 MRD 阴性患者中;allo-HSCT 减弱了细胞遗传学和分子生物学对 CR₁-AML 预后的影响。

参考文献

- [1] Buckley SA, Appelbaum FR, Walter RB. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5):630-641. DOI: 10.1038/bmt.2012.139.
- [2] 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.
- [3] Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia [J]. Blood, 2012, 120(2):468-472. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813.

表 4 移植前多参数流式细胞术检测有无微小残留病(MRD)急性髓系白血病患者感染发生情况[例数(%)]

组别	例数	CMV 血症	EBV 血症	出血性膀胱炎	肺部感染	其他部位感染
MRD 阳性组	35	25(71.4)	9(25.7)	18(52.4)	12(34.2)	13(37.1)
MRD 阴性组	151	102(67.5)	17(11.2)	63(41.7)	33(21.8)	39(25.8)
χ^2 值		2.653	3.542	1.231	0.009	0.643
P 值		0.567	0.063	0.783	0.963	0.348

- [4] Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia [J]. Blood Rev, 2004, 18 (2):115-136. DOI: 10.1016/S0268-960X(03)00040-7.
- [5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(I)——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (8):775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [6] Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts) [J]. N Engl J Med, 1975, 292 (17): 895-902. DOI: 10.1056/NEJM197504242921706.
- [7] Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft- versus- Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (7):1167-1187. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
- [8] Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012:35-42. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.35.
- [9] 阮国瑞, 陈珊珊, 王卉, 等. 成人慢性髓性白血病骨髓细胞内 IL-1 受体拮抗剂的表达及意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11 (1):34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2003.01.008.
- [10] Buccisano F, Maurillo L, Del PMI, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2012, 119 (2):332-341. DOI: 10.1182/blood-2011-08-363291.
- [11] Paietta E. Minimal Residual Disease in AML: Why Has It Lagged Behind Pediatric ALL? [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15 Suppl: S2-6. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.009.
- [12] 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.
- [13] 肖志坚, 郝玉书. 急性白血病患者诱导缓解治疗期间残留白血病检测的重要意义 [J]. 中华血液学杂志, 2003, 24 (1):5. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2003.01.001.
- [14] Walter RB, Buckley SA, Pagel JM, et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission [J]. Blood, 2013, 122 (10):1813-1821. DOI: 10.1182/blood-2013-06-506725.
- [15] Tian H, Chen GH, Xu Y, et al. Impact of pre-transplant disease burden on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in refractory and relapsed acute myeloid leukemia: a single-center study [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56 (5):1353-1361. DOI: 10.3109/10428194.2014.961016.

(收稿日期:2016-05-10)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部