·短篇论著·

巩固治疗前多参数流式微小残留病检测对初诊预后中等NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻年轻成人急性髓系白血病患者的预后意义

张莹 张益敏 张悦晟 唐古生 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、中国人民解放军血液病研究所，上海 200433
通信作者：胡晓霞，Email：hu_xiaoxia@126.com
基金项目：国家自然科学基金面上项目（81770160、81470321、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）
DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.012

Prognostic significance of minimal residual disease before post-remission therapy in younger adult acute myeloid leukemia patients with intermediate risk and negative of FLT3-ITD, NPM1 and biallelic CEBPA mutations

Zhang Ying, Zhang Yimin, Zhang Yuesheng, Tang Gusheng, 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

急性髓系白血病（AML）的预后分组取决于疾病的细胞遗传学和分子遗传学标志，2017年欧洲白血病网（ELN）将AML分为低危、中危和高危组[1]。其中，正常核型AML患者属于中危组，中危组最常见的分子生物学改变包括NPM1突变（NPM1⁺）、CEBPA双等位突变（CEBPA⁺）和FLT3基因内部串联重复突变（FLT3-ITD⁺）[2]。NPM1⁺或CEBPA⁺同时FLT3-ITD阴性（FLT3-ITD⁻）的患者属于预后良好组，诱导化疗达到完全缓解（CR）后，一般不推荐异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）。FLT3-ITD⁺且NPM1⁻的患者属于中危组，其中NPM1⁻且CEBPA⁻且FLT3-ITD⁻（NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻），有研究者称之为“三阴性”[3-5]，具有较大的异质性及特殊的预后特征，正在逐步成为研究焦点[4-6]。除了核型和分子生物学特征等AML的基线预后因素外，微小残留病（MRD）水平也是影响AML预后的动态独立因素[7-8]。2017年ELN将MRD缓解列入AML的疗效评估标准[1]。本研究旨在分析巩固治疗前多参数流式细胞术（MPFC）检测MRD在中危组正常核型且“三阴性”AML患者中疾病预后及治疗策略的价值。

病例与方法

一、病例

2010年1月至2018年9月，我科收治的初诊16～65岁AML（非急性早幼粒细胞白血病）患者共445例。根据2017年ELN危险度分层为中危组AML患者共311例[1]，其中正常核型且NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻ 230例，接受化疗诱导或造血干细胞移植获得形态学无白血病状态（MLFS）且进行早期MRD监测共162例，经1～2个疗程诱导化疗达MLFS且具有完整随访资料共124例。

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ELN标准[1]。

1. 骨髓细胞形态学检查：骨髓涂片后，瑞士-吉姆萨染色，计数200个有核细胞，分析各阶段有核细胞比例和形态特点。

2. 白血病细胞免疫表型：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[9]。结合抗体采用CD34-FITC/CD13-PE/CD117-PerCP/CD33-APC/HLA-DR-APC-CY7/CD45-V500，CD38/CD7/CD56抗体用于初诊AML患者[9]。

3. MRD检测：采用MPFC检测白血病相关免疫表型（LAIP）作为MRD的监测指标，设定MRD≥0.1%为MRD阳性。在缓解后治疗中的固定监测点（每次化疗巩固治疗前、allo-HSCT前和移植后固定时间点）监测MRD。

4. 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。

5. 分子生物学检测：

（1）白血病相关融合基因检测：取初诊患者骨髓液或外周血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。扩增条件为：42 ℃预变性5 min，1个循环，95 ℃ 10 min，1个循环；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（NGS）检测基因突变：取初诊患者骨髓液或外周血3～4 ml，分离单个核细胞，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×，灵敏度达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}）[1]。将正常核型且不伴“NPM1突变”、“CEBPA双突变”及“FLT3-ITD突变”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”[3]。

三、治疗方案

1. 诱导治疗：所有患者均接受1～2个疗程诱导治疗，方案包括IA［去甲氧柔红霉素（IDA）10 mg/m^{2}第1～3天，阿糖胞苷（Ara-C）100～200 mg/m^{2}第1～7天］、DA［柔红霉素（DNR）60 mg/m^{2}第1～3天，Ara-C 100～200 mg/m^{2}第1～7天）］、地西他滨+CAG［地西他滨15 mg/m^{2}第1～5天，阿克拉霉素10 mg第3～6天，Ara-C 20 mg每12 h 1次第3～9天，重组人G-CSF 5 μg·kg^{-1}·d^{-1}，第0～14天）］。1个疗程获得部分缓解（PR）者原方案再诱导，未缓解（NR）者换用FLAG方案（氟达拉滨30 mg/m^{2}第1～5天，Ara-C 1～2 g/m^{2}第1～5天，G-CSF 5 μg·kg^{-1}·d^{-1}，第0～5天）。2个疗程诱导化疗后未获得CR患者换用其他挽救性化疗方案或者直接接受allo-HSCT。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：中等剂量Ara-C（2 g/m^{2}每12 h 1次，第1、3、5天）方案巩固化疗；诱导缓解后接受化疗组（PR-CT）患者巩固治疗至少4个疗程。在诱导化疗达MLFS时，根据个人意愿以及供者、经济和身体状况等因素，至少巩固2个疗程后进行allo-HSCT，移植方案参见文献[10-11]。

四、随访

主要采用门诊随访及电话随访方式，随访截止日期为2018年9月1日。

五、评估指标

疗效标准参照文献[12-13]。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。PR定义为骨髓原始细胞较治疗前下降至少50%，至0.050～0.250。疾病抵抗（RD）定义为骨髓原始细胞大于0.050，且未下降至少50%。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。

六、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和累积复发率（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。CIR采用竞争风险模型R软件分析，不同组别比较采用Gray检验。其他分析采用SPSS 17.0软件进行统计。

结　果

1. 患者特征：预后中等、正常核型且“三阴性”患者接受化疗诱导或allo-HSCT获得MLFS共162例。2个疗程内获得MLFS 124例（76.5%），其中早期达MLFS 84例（51.8%），晚期达MLFS 40例（24.7%）。2个疗程尚未达MLFS的共38例，其中PR 10例（6.2%），RD 28例（17.3%），所有患者再次经诱导化疗或接受allo-HSCT后最终获得MLFS。124例具有完整资料、经诱导化疗2个疗程内达MLFS的“三阴性”AML患者纳入研究，获MLFS时MRD阴性或阳性组的临床特征详见表1。

2. 整体疗效分析：124例患者5年OS和RFS率分别为47.1%和41.2%，早期达MLFS患者5年OS和RFS率分别为50.1%和44.5%（P＝0.783），晚期达MLFS患者分别为43.7%和40.1%（P＝0.649）（表1）。

3. 获得MLFS时具有不同MRD水平患者疗效的比较：MLFS时MRD阴性组85例（68.5%），MRD阳性组39例（31.5%）。两组的5年CIR、RFS和OS率分别为9.1%对23.7%（P＝0.004）、52.3%对34.0%（P＝0.011）和55.6%对36.3%（P＝0.022）（表1），两组差异具有统计学意义。

4. 化疗和allo-HSCT患者不同MRD水平疗效的比较：124例患者中接受化疗和allo-HSCT巩固治疗的5年CIR分别为58.3%和25.9%（P＝0.001），5年RFS率分别为26.2%和50.9%（P＝0.018），5年OS率分别为33.3%和58.4%（P＝0.007）。

化疗组中MLFS时MRD阴性38例，MLFS时MRD阳性22例，两者的5年CIR、RFS、OS率分别为47.1%对69.3%（P＝0.668）、33.4%对10.3%（P＝0.581）和45.1%对28.3%（P＝0.823）。allo-HSCT组中MLFS时MRD阴性49例，MLFS时MRD阳性15例，两者的5年CIR、RFS、OS率分别为12.4%对37.7%（P＝0.011）、61.1%对35.7%（P＝0.007）和66.8%对41.0%（P＝0.004）。诱导化疗达MLFS时MRD阴性的患者接受化疗和allo-HSCT巩固治疗，其5年CIR、RFS和OS率差异均具有统计学意义（P值均＜0.05），但MRD阳性的患者无论化疗或allo-HSCT巩固治疗后5年CIR、RFS和OS率差异均无统计学意义（P值均＞0.05）（图1）。

5. 预后影响因素分析：单因素分析显示，年龄≥42岁是影响核型正常且“三阴性”中危组AML患者RFS的不利因

表1 核型正常且NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻的预后中等AML患者获得MLFS时不同MRD组患者临床特征的比较

因素	MRD阴性(85例)	MRD阳性(39例)	*P*值
年龄[岁,*M*(范围)]	44(11～65)	38(20～60)	0.613
女性[例(%)]	48(55.2)	17(18.9)	<0.001
诊断时血细胞计数			
WBC[×10⁹/L,*M*(范围)]	7.04(0.86 ～276.30)	17.70(0.54～264.10)	0.037
HGB[g/L,*M*(范围)]	92(32～146)	99(25～148)	0.756
PLT[×10⁹/L,*M*(范围)]	46 (2～307)	34(6～268)	0.951
骨髓原始细胞[*M*(范围)]	0.650(0.210～0.950)	0.680(0.230～0.960)	0.881
MLFS时MRD水平[%,*M*(范围)]	0.043(0.001～0.790)	0.190(0.100～5.400)	<0.001
5年OS率(%)	55.6±7.2	36.3±9.7	0.022
5年RFS率(%)	52.3±8.6	34.0±8.8	0.011
5年CIR(%)	9.1±0.3	23.7±0.9	0.004
随访时间[月,*M*(范围)]	32(7～88)	49(11～65)	0.539

注:AML:急性髓系白血病;MRD:微小残留病; MLFS:形态学无白血病状态; OS:总体生存;RFS:无复发生存; CIR:累积复发率

表2 影响核型正常且NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻的预后中等AML患者预后的单因素分析结果

因素	OS			RFS			CIR		
	HR	95%*CI*	*P*值	*HR*	95%*CI*	*P*值	*HR*	95%*CI*	*P*值
男性	1.16	0.70～1.94	0.549	0.12	0.77～2.08	0.344	1.28	0.72～2.27	0.391
年龄<42岁	0.70	0.42～1.17	0.181	0.19	0.03～0.96	0.045	0.99	0.56～1.76	0.988
WBC<8.7×10⁹/L	0.68	0.38～1.20	0.188	0.88	0.51～1.53	0.665	1.01	0.52～1.95	0.974
HGB<94.5×10⁹/L	1.38	0.76～2.48	0.284	1.27	0.71～2.26	0.405	1.31	0.66～2.60	0.427
PLT<41×10⁹/L	0.98	0.57～1.68	0.951	1.02	0.60～1.73	0.921	0.90	0.49～1.66	0.748
骨髓原始细胞<0.665	0.65	0.36～1.15	0.141	0.71	0.40～1.25	0.244	0.51	0.25～1.02	0.059
诱导方案为IA	1.23	0.68～2.22	0.480	0.99	0.56～1.74	0.983	0.83	0.44～1.56	0.570
诱导化疗≤2个疗程后达MLFS	0.26	0.16～0.40	<0.001	0.24	0.15～0.37	<0.001	0.20	0.11～0.36	<0.001
MLFS时MRD阴性	0.58	0.37～0.97	0.040	0.56	0.33～0.94	0.029	0.46	0.25～0.85	0.013
缓解后治疗为化疗	1.64	0.98～2.74	0.059	1.81	1.10～2.99	0.019	3.17	1.71～5.86	<0.001

注:AML:急性髓系白血病;OS:总生存;RFS:无复发生存;CIR:累积复发率;;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;MLFS:形态学无白血病状态;MRD:微小残留病; allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

素,HGB<94 g/L是影响患者OS、RFS的不利因素,诱导化疗≤2个疗程获得MLFS、达到MLFS时MRD阴性和缓解后接受allo-HSCT是影响患者OS、RFS和CIR的保护因素。多因素结果显示,诱导化疗较早达MLFS及缓解后接受allo-HSCT是核型正常且"三阴性"的中危组AML患者CIR的独立影响因素(表3)。

讨 论

MPFC检测LAIP是监测MRD的一种方法,其灵敏度高(10^{-3}～10^{-5}),能较好地应用于中危组AML的MRD检测[14-15]。我中心采用流式-荧光原位杂交技术检测AML不同治疗阶段MRD水平,发现巩固治疗前MRD可早期预测疾病预后[16]。随着二代测序的应用,分子生物学在AML预后分层中发挥重要作用。2017年ELN指南显示FLT3-ITD⁺、NPM1⁺和CEBPA⁺对AML预后分层具有指导意义。然而,约占中危组70%的"三阴性"突变基因缺乏特异的分子学标志[4,6],临床预后意义不明。同时,有研究指出此类AML诱导治疗后的MRD水平反映疗效,指导缓解后的治疗[15,17-18]。故本研究回顾性分析缓解后巩固治疗前MPFC检测MRD(以0.1%为阈值)对"三阴性"初诊预后中等年轻成人AML患者的预后意义。

本研究我们发现,核型正常的"三阴性"AML患者,5年的OS和RFS率分别为47.1%和41.2%,但MLFS时MRD阴性的患者预后最好,MLFS时MRD阳性的患者预后次之。前组较后组患者在CIR、OS和RFS均有显著优势(*P*值均<0.05),说明早期获得MRD阴性患者预后良好。

Schmid等[4]回顾性分析702例获得CR_1后接受allo-HSCT的"三阴性"AML患者,发现2年OS率达77.0%,指出allo-HSCT可改善此类患者的预后,可能移植物抗白血病效应发挥了重要作用。Ahn等[5]回顾性分析115例"三阴性"与非"三阴性"AML患者移植后疗效,指出"三阴性"AML患者进行allo-HSCT后获得与低危组患者相似的生存时间,

表3　影响核型正常且NPM1⁻CEBPA⁻FLT3-ITD⁻的预后中等AML患者预后的多因素分析结果

因素	OS			RFS			CIR		
	HR	95%*CI*	*P*值	*HR*	95%*CI*	*P*值	*HR*	95%*CI*	*P*值
年龄＜42岁	0.71	0.38～1.32	0.281	0.68	0.37～1.28	0.240	1.27	0.62～2.58	0.507
骨髓原始细胞＜0.665	0.69	0.37～1.26	0.229	0.77	0.42～1.41	0.410	0.68	0.33～1.38	0.291
诱导化疗≤2个疗程后达MLFS	0.26	0.15～0.44	＜0.001	0.26	0.15～0.43	＜0.001	0.24	0.12～0.47	＜0.001
MLFS时MRD阴性	0.72	0.39～1.33	0.301	0.64	0.35～1.17	0.155	0.75	0.36～1.57	0.453
缓解后治疗为化疗	1.45	0.76～2.76	0.251	1.66	0.89～3.10	0.106	5.19	2.17～12.41	＜0.001

注：OS：总生存；RFS：无复发生存；CIR：累积复发率；MLFS：形态学无白血病状态；MRD：微小残留病；allo-HSCT：异基因造血干细胞移植

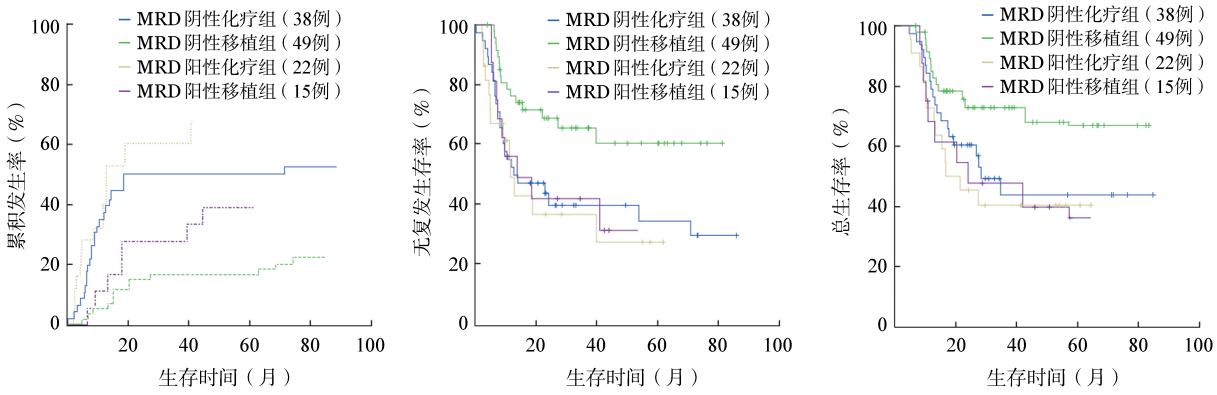

图1　“三阴性”中危组AML患者巩固治疗前微小残留病（MRD）阴性及阳性患者不同治疗方案组的累积复发（A）、无复发生存（B）、总生存（C）曲线

其5年OS率为60.9%。我们的数据显示其5年OS率为58.4%，与其研究结果基本一致。本研究单因素分析显示，中危组“三阴性”AML患者缓解后接受allo-HSCT是CIR、RFS和OS的保护性因素，移植可改善“三阴性”中危组AML的预后。同时，研究发现早期MRD阴性时进行移植可显著降低复发率，提高RFS及OS率，而早期未能达到形态学缓解或者形态学缓解而MRD阳性患者，即使接受移植，仍有较高的复发风险，导致预后不良[15,19]。AML治疗后存在分子学改变、抗原表达模式转变及预后突变基因持续阳性表达等问题均可能导致复发[20]，二代测序检测预后突变基因可在一定程度克服上述问题[21]。Jongen-Lavrencic等[22]研究显示联合应用MPFC检测MRD水平及二代测序检测预后突变基因的方法，可能会早期、精准地预测疾病预后，指导治疗策略，改善“三阴性”中危AML患者的疗效。本研究为单中心、回顾性研究，样本例数较少，存在一定缺陷，应开展大规模、多中心、前瞻性、随机对照研究，以得出更确凿的结论。

参考文献

[1] 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.

[2] Harada Y, Nagata Y, Kihara R, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study[J]. Leuk Res, 2018, 66: 20-27. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.01.008.

[3] 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/NEJMoa074306.

[4] Schmid C, Labopin M, Socié G, et al. Outcome of patients with distinct molecular genotypes and cytogenetically normal AML after allogeneic transplantation [J]. Blood, 2015, 126 (17): 2062-2069. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651562.

[5] Ahn JS, Kim HJ, Kim YK, et al. Transplant outcomes of the triple-negative NPM1/FLT3-ITD/CEBPA mutation subgroup are equivalent to those of the favourable ELN risk group, but significantly better than the intermediate-I risk group after allogeneic transplant in normal-karyotype AML[J]. Ann Hematol, 2016, 95 (4):625-635. DOI: 10.1007/s00277-015-2580-z.

[6] Heidrich K, Thiede C, Schäfer-Eckart K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in intermediate risk acute myeloid leukemia negative for FLT3-ITD, NPM1- or biallelic CEBPA mutations [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (11):2793-2798. DOI: 10.1093/annonc/mdx500.

[7] Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19):2709-2716. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0371.

[8] Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M, et al. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML[J]. Blood, 2013, 122(1): 83-92. DOI: 10.1182/blood-2012-10-461749.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Zhang WP, Wang ZW, Hu XX, et al. Preconditioning with fludarabine, busulfan and cytarabine versus standard BuCy2 for patients with acute myeloid leukemia: a prospective, randomized phase II study[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, DOI: 10.1038/s41409-018-0356-5.

[12] 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.

[13] 李舒心, 常英军, 魏辉. 急性髓系白血病微小残留病研究现状及展望[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 83-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.018.

[14] Szczepański T, Orfão A, van der Velden VH, et al. Minimal residual disease in leukaemia patients[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(7):409-417.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2010, 116(13):2295-2303. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258178.

[18] 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.

[19] Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group[J]. Blood, 2012, 120(8):1581-1588. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408336.

[20] Burke MJ. Minimal Residual Disease in NPM1-Mutated AML[J]. N Engl J Med, 2016, 374(5):481-482. DOI: 10.1056/NEJMe1515525.

[21] Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML[J]. Blood, 2018,132(16):1703-1713. DOI: 10.1182/blood-2018-02-829911.

[22] 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/NEJMoa1716863.

(收稿日期:2018-10-23)
(本文编辑:王叶青)

更正

本刊2019年第4期中文目次续页第1篇短篇论著题目有误,应改为“携带ASXL1突变干细胞在供受者体内分别发展为FLT3-ITD阳性AML-M_2及FLT3-ITD阴性AML-M_5一例报告并附文献复习”,特此更正并致歉!

本刊编辑部