

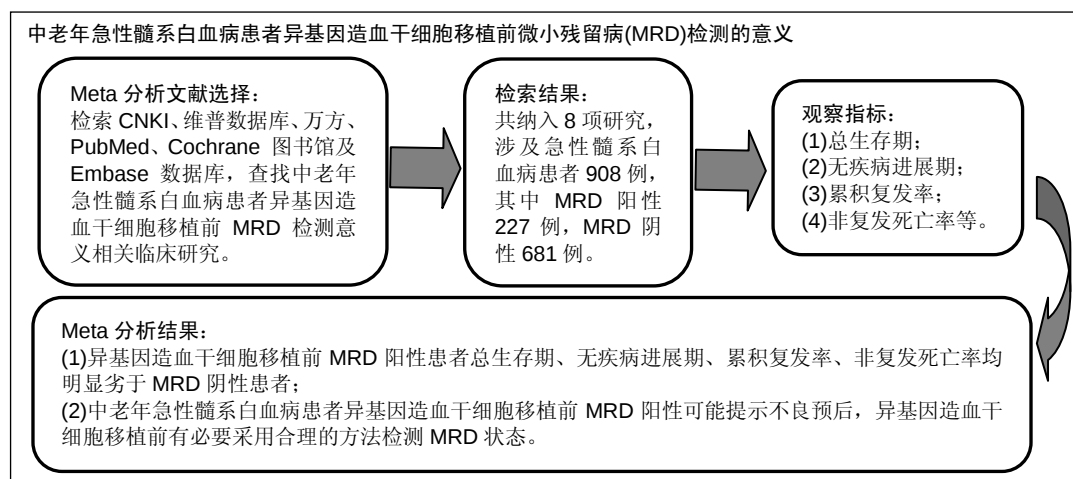
中老年急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植前微小残留病检测意义的Meta分析

冯友繁, 魏小芳, 张启科(甘肃省人民医院血液科, 甘肃省兰州市 730000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0628

ORCID: 0000-0001-6312-1932(张启科)

文章快速阅读:



冯友繁, 女, 1983 年生, 甘肃省庆阳市人, 2009 年兰州大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性血液病, 尤其是浆细胞疾病方面的研究。

通讯作者: 张启科, 硕士, 主任医师, 甘肃省人民医院血液科, 甘肃省兰州市 730000

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

稿件接受: 2018-06-05



文题释义:

异基因造血干细胞移植: 是血液系统恶性疾病、部分免疫缺陷性疾病、遗传性疾病、代谢性疾病、及部分实体瘤的重要治疗手段, 但是移植后疾病复发是导致移植患者死亡的首要原因。

微小残留病变(mini-residual disease, MRD): 是指白血病诱导化疗完全缓解后(或骨髓移植治疗后), 在体内残留少量白血病细胞的状态。

摘要

背景: 白血病患者经过治疗后, 临床和血液细胞学达到完全缓解后体内仍残留白血病细胞, 因此微小残留病变(minimal residual disease, MRD)被认为与患者的复发有高度相关性。MRD 状态是否会影响异基因造血干细胞移植后患者的生存, 仍是争议的焦点。

目的: 探讨中老年急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植前 MRD 检测的意义。

方法: 计算机检索 CNKI、维普数据库、万方数据库、PubMed 数据库、Cochrane 图书馆及 Embase 数据库, 查找中老年急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植前 MRD 检测意义相关临床研究。采用 STAT 12.0 进行数据分析, 应用 HR 及其 95%CI 表示其关联强度。

结果与结论: 共纳入 8 项研究, 涉及急性髓系白血病患者 908 例, 其中 MRD 阳性患者 227 例, MRD 阴性患者 681 例。Meta 分析发现, 异基因造血干细胞移植前 MRD 阳性患者总生存期($HR=11.81$, $95\%CI: 4.76-29.31$, $P=0.0001$)、无疾病进展期($HR=10.75$, $95\%CI: 3.73-30.96$, $P=0.0001$)、累积复发率($HR=44.15$, $95\%CI: 13.20-147.69$, $P=0.0001$)、非复发死亡率($HR=2.14$, $95\%CI: 1.48-3.10$, $P=0.001$)均明显劣于 MRD 阴性患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明中老年急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植前 MRD 阳性可能提示不良预后, 异基因造血干细胞移植前有必要采用合理的方法检测 MRD 状态。

关键词:

急性髓系白血病; 异基因造血干细胞移植; 微小残留病变; Meta 分析

主题词:

白血病; 造血干细胞移植; 老年人; 中年人; 干细胞

缩略语:

急性髓系白血病: acute myeloid leukemia, AML; 微小残留病变: minimal residual disease, MRD

Feng You-fan, Master, Attending physician, Department of Hematology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Zhang Qi-ke, Master, Chief physician, Department of Hematology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Detection of minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in middle-aged and elderly acute myeloid leukemia patients: a meta-analysis

Feng You-fan, Wei Xiao-fang, Zhang Qi-ke (Department of Hematology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Residual leukemia cells still remain in the body of leukemia patients who are in complete remission at clinical and blood cytology levels. Therefore, minimal residual disease (MRD) is considered to be highly correlated with leukemia recurrence. Whether the MRD status affects the survival of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the focus of controversy.

OBJECTIVE: To evaluate the prognostic role of minimal residual disease (MRD) testing before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

METHODS: Published literature regarding MRD testing in middle-aged and elderly acute myeloid leukemia patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within CNKI, VIP Database, WanFang Database, PubMed, Embase, and the Cochrane Library were searched in this meta-analysis. Data were analyzed with the Stata 12.0 software package using pooled hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI).

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 8 studies involving 908 patients (227 positive for MRD and 681 negative for MRD) were included. The results of meta-analysis showed that pre-transplant MRD was associated with poor overall survival ($HR=11.81$, 95%CI: 4.76–29.31, $P=0.0001$), disease-free survival ($HR=10.75$, 95%CI: 3.73–30.96, $P=0.0001$), cumulative incidence of relapse ($HR=44.15$, 95%CI: 13.20–147.69, $P=0.0001$), and non-relapse mortality ($HR=2.14$, 95%CI: 1.48–3.10, $P=0.001$). To conclude, pre-transplant MRD (positive for MRD) may indicate poor prognosis in middle-aged and elderly acute myeloid leukemia patients. Therefore, a rational method to screen MRD is necessary prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Subject headings: Leukemia; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Aged; Middle Aged; Stem Cells

0 引言 Introduction

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者预后较差,特别是中老年人,由于其骨髓造血功能退化,且对骨髓抑制药物表现较年轻人更重,并发症的发生率高,因此AML的治疗仍具有巨大挑战^[1]。同时,化疗耐药和缓解后微小残留病变(microresidual disease, MRD)的根除也给AML的治疗带来了难题^[2]。异基因造血干细胞移植目前被认为是治疗AML最有效的方法,而且降低强度预处理方案的发展为老年及移植前存在共患病的患者提供了更多机会^[3]。但是,白血病患者经过治疗后,临床和血液细胞学达到完全缓解后体内仍残留白血病细胞,因此MRD被认为与患者的复发有高度相关性^[4]。MRD状态是否会影响异基因造血干细胞移植后患者的生存资料,仍是争议的焦点^[5]。此次研究采用Meta分析的方法,拟对中老年AML患者行异基因造血干细胞移植前MRD状态进行分析,进一步评价其对异基因造血干细胞移植后患者远期生存资料的影响,以期为临床治疗AML及判断预后提供依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索 计算机检索PubMed数据库、Cochrane图书馆、Embase数据库、CNKI数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,均从建库开始至2016年12月。查找中老年AML患者行异基因造血干细胞移植前MRD状态相关的随机对照试验、临床对照研究、队列研究等。中文检索词为:急性髓系白血病、AML、异基因造血干细胞移植、allo-HSCT、微小残留病变、MRD;英文检索词为:acute myeloid leukemia、hematopoietic stem cell transplantation、microresidual disease。采用自由词与主题词检索相结合的方法,语种限制为中文和英语,人种不限,尽可能的追溯参考文献及灰色文献。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①纳入研究的类型为随机对照试验、队列研究、病例对照试验、临床对照研究等;②研究对象为中

老年AML患者,行异基因造血干细胞移植前有病理学或血液学证据确诊;③所有患者在行异基因造血干细胞移植前均进行了MRD状态检测;④研究中明确报告了以下指标的1项或多项:总生存期、无疾病进展期、累积复发率、非复发死亡率等。

排除标准: ①会议摘要、重复发表、细胞学或动物实验等;②研究中无可用数据或数据报道不详实者;③经追溯参考文献或联系作者未能获取全文的文献。

1.3 文献筛选及数据提取 由2名研究员严格按照纳入排除标准进行文献筛选。首先阅读题目及摘要对检索的文献进行初步评价,最后获取全文后再次对文献进行审核。过程中如有分歧可与第3方商议解决。采用Excel 2007绘制数据提取表格,数据提取内容包括:①基本资料:第一作者、文献发表年代、患者年龄、样本量、MRD样本类型、MRD检测方法、MRD阳性参考标准等;②结局指标:总生存期、无疾病进展期、累积复发率、非复发死亡率等。

1.4 质量评价 依据Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表对纳入文献进行质量评价^[6]。条目包括:①病例确定是否恰当(1分);②病例的代表性(1分);③对照的选择(1分);④对照的确定(1分);⑤设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2分);⑥暴露因素的确定(1分);⑦采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素(1分);⑧无应答率(1分)。满分为9分,其中0–4分为低质量研究,5–9分为高质量研究。

1.5 统计学分析 采用Stata SE 12.0软件进行Meta分析。异质性检验采用Q检验,如果 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.1$,认为研究间异质性较小,选用固定效应模型(fixed effects model, FEM)Mantel-Haenszel法进行数据合并;反之则认为纳入研究间的异质性较大,分析异质性来源,进行亚组分析及敏感性分析判别,如果异质性仍存在则采用随机效应模型(random-effects model, REM)M-Hheterogeneity法。采用HR(hazard ratio)及其95%可信区间(confidence interval, CI)进行统计学分析,显著性水平设定为 $\alpha=0.05$ 。绘制漏斗图评价发表偏倚。

2 结果 Results

2.1 纳入研究的一般特征 根据预先制定的检索策略进行文献检索, 共获得334条记录, 严格按照纳入排除标准最终纳入8篇文献进行数据分析^[7-14], 纳入文献流程图见图1。

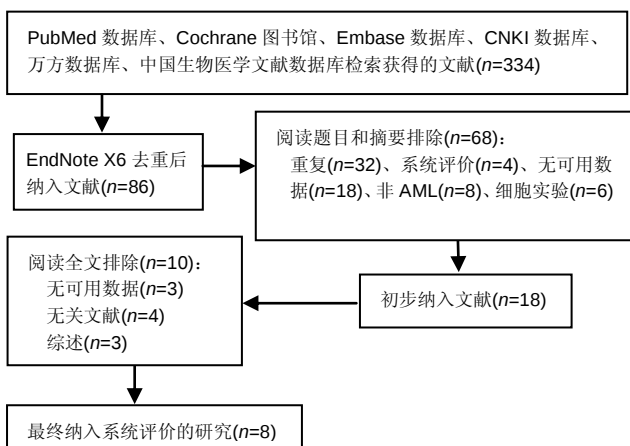


图1 纳入文献流程图

Figure 1 Flow chart of literature selection

纳入的研究共涉及AML患者908例, 其中MRD阳性患者227例, MRD阴性患者681例, 纳入的患者平均年龄均在45岁以上。仅有1项研究(1/8, 12.5%)的MRD检测样本来源于外周血, 其余7项研究(7/8, 87.5%)均来自于骨髓。有2项研究(2/8, 25.0%)采用了PCR的方法进行了MRD检测, 而4项研究(4/8, 50.0%)采用了多参数流式细胞术, 2项研究(2/8, 25.0%)采用了联合检测的方法。纳入研究NOS评分最低分为6分, 最高为8分。纳入研究的基本特征及质量评价结果见表1。

2.2 总生存期的Meta分析 纳入的8项研究均报告了患者的总生存期资料^[7-14], 异质性检验结果显示 $I^2=74.2\%$, $P=0.0001$, 提示研究间存在统计学异质性, 故采用随机效应模型进行Meta分析。数据合并结果显示: 异基因造血干细胞移植前MRD阳性与阴性患者之间总生存期的差异有统计学意义($HR=11.81$, $95\%CI: 4.76-29.31$, $P=0.0001$), 见图2。

2.3 无疾病进展期的Meta分析 纳入的研究中7项报告了患者的无疾病进展期资料^[7-9, 11-14], 异质性检验结果显示 $I^2=73.8\%$, $P=0.001$, 提示研究间存在统计学异质性, 故采用随机效应模型进行Meta分析。数据合并结果显示: 异基因造血干细胞移植前MRD阳性与阴性患者之间无疾病进展期的差异有统计学意义($HR=10.75$, $95\%CI: 3.73-30.96$, $P=0.0001$), 见图3。

2.4 累积复发率的Meta分析 纳入的研究中7项报告了患者的累积复发率^[7-10, 12-14], 异质性检验结果显示 $I^2=0.0\%$, $P=0.667$, 提示研究间统计学异质性较小, 故采用固定效应模型进行Meta分析。数据合并结果显示: 异基因造血干细胞移植前MRD阳性与阴性患者之间累积复发率的差

异有统计学意义($HR=44.15$, $95\%CI: 13.20-147.69$, $P=0.0001$), 见图4。

2.5 非复发死亡率的Meta分析 纳入的研究中7项报告了患者的非复发死亡率^[7-10, 12-14], 异质性检验结果显示 $I^2=13.1\%$, $P=0.330$, 提示研究间统计学异质性较小, 故采用固定效应模型进行Meta分析。数据合并结果显示: 异基因造血干细胞移植前MRD阳性与阴性患者之间非复发死亡率的差异有统计学意义($HR=2.14$, $95\%CI: 1.48-3.10$, $P=0.001$), 见图5。

2.6 发表偏倚风险评估 绘制漏斗图发现, 纳入的研究具有向漏斗顶部集中的趋势, 提示阴性结果未被发表的可能性较小, 如图6。

3 讨论 Discussion

AML是一种造血干细胞疾病, 其主要特征表现为造血生成分化阻滞, 原始细胞克隆增长, 造血干细胞恶性改变引起的正常造血功能丧失, 其具有高度的异质性^[15]。随着免疫分型、细胞遗传学、分子遗传学及基因表达谱分析等, 使得对于AML本质的认识越来越深刻^[16]。目前, 已明确证实年龄、染色体核型、器官功能、体力状态、白细胞计数等是影响AML患者预后的重要指标, 其中年龄被认为是AML预后重要的决定性因素^[17], 尤其是年龄在60岁以上的患者预后更差, 其可能与AML老年患者高危细胞遗传学改变、骨髓增生异常综合征及其他不明确的危险因素相关^[18]。近年来, 随着个体化治疗、靶向治疗及新药的不断开发, 使AML治疗效果得到了有效提高, 尤其使AML年轻患者的预后得到了明显改善, 但老年患者的完全缓解率、无疾病生存率、无复发转移率、总生存期等生存资料未得到明显改善^[19]。因此, 探讨中老年AML患者的治疗方案仍势在必行。

尽管白血病的治疗效果得到了有效改善, 但治疗后复发仍是困扰达到治愈效果的难题。当下研究发现, 白血病复发与MRD有密切的关系, MRD升高可提示白血病的全面复发^[20]。目前, 检测MRD的方法主要依赖于分子生物学技术, 例如聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、流式细胞术(flow cytometry, FCM)等^[21]。尽管监测MRD的方法有多种, 但PCR技术已成为其主要手段, 也是判断AML复发的重要方法^[22]。但对于中老年AML患者在行异基因造血干细胞移植前MRD的状态是否会影响其预后仍缺乏相关证据, 对于MRD状态的监测价值还需进一步验证。作者此次研究采用Meta分析的方法, 拟对中老年急性髓系白血病患者行异基因造血干细胞移植前MRD状态的分析, 进一步评价其对异基因造血干细胞移植后患者远期生存资料的影响, 以期为临床治疗AML及判断预后提供依据。

此次Meta分析共纳入8项研究, 涉及AML患者908例, 其中MRD阳性患者227例, MRD阴性患者681例。通过Meta分析发现, 异基因造血干细胞移植前MRD阳性患者总生存

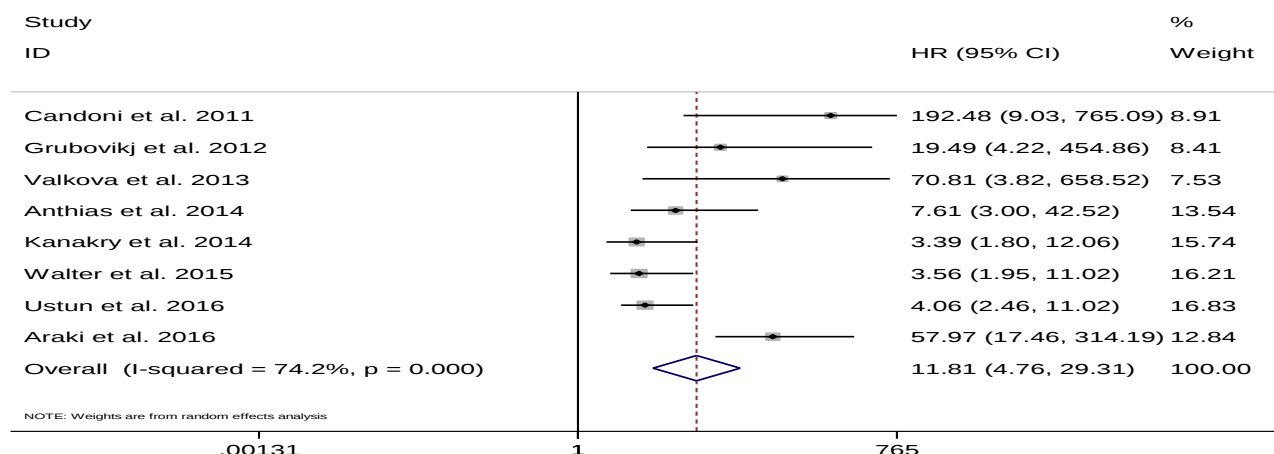


图2 异基因造血干细胞移植术前微小残留病变(MRD)状态与患者总生存期的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of the impact of pre-transplant minimal residual disease on overall survival of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation

图注: 异基因造血干细胞移植术前 MRD 阳性患者总生存期低于 MRD 阴性患者($HR=11.81$, $95\%CI$: 4.76-29.31, $P=0.000$ 1)。

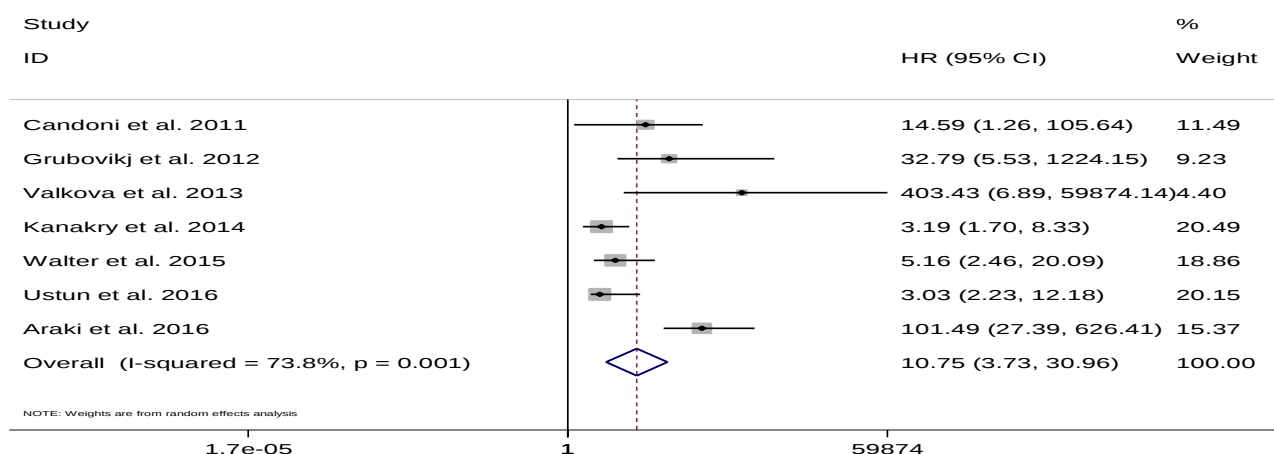


图3 异基因造血干细胞移植术前微小残留病变(MRD)状态与患者无疾病进展期的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the impact of pre-transplant minimal residual disease on diseases-free survival of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation

图注: 异基因造血干细胞移植术前 MRD 阳性患者无疾病进展期低于 MRD 阴性患者($HR=10.75$, $95\%CI$: 3.73-30.96, $P=0.000$ 1)。

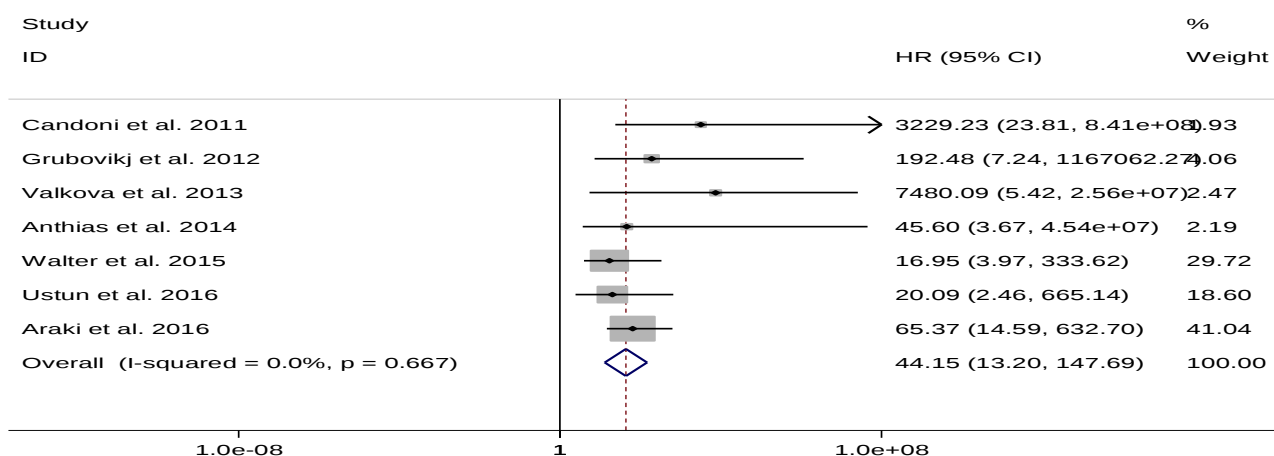


图4 异基因造血干细胞移植术前微小残留病变(MRD)状态与患者累积复发率的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the impact of pre-transplant minimal residual disease on cumulative incidence of relapse in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation

图注: 异基因造血干细胞移植术前 MRD 阳性患者累积复发率高于 MRD 阴性患者($HR=44.15$, $95\%CI$: 13.20-147.69, $P=0.000$ 1)。

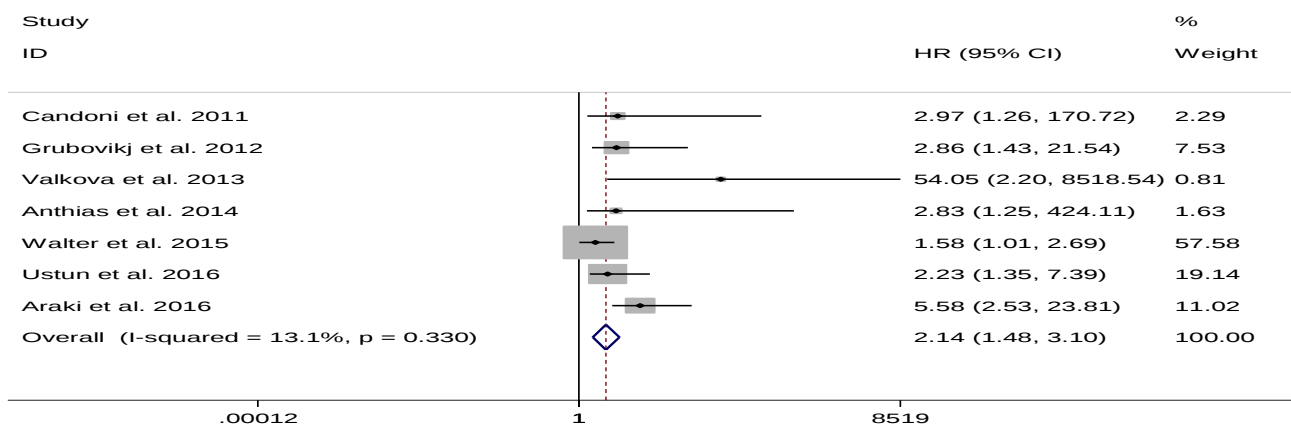


图 5 异基因造血干细胞移植术前微小残留病变(MRD)状态与患者非复发死亡率的 Meta 分析
Figure 5 Meta-analysis of the impact of pre-transplant minimal residual disease on non-relapse mortality in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation
图注: 异基因造血干细胞移植术前 MRD 阳性患者非复发死亡率高于 MRD 阴性患者(HR=2.14, 95%CI: 1.48-3.10, P=0.001)。

表 1 纳入研究的基本资料
Table 1 The basic information of the included studies

研究	患者例数		患者年龄(岁)	MRD 检测样本	MRD 检测方法	MRD 阳性参考标准	骨髓性	NOS 评分
	MRD 阳性	MRD 阴性						
Candoni et al. 2011	13	5	MRD(+): 61(39-66) MRD(-): 61(36-68)	骨髓	PCR	NR	0%	7
Grubovikj et al. 2012	19	40	MRD(+): 45(20-65) MRD(-): 50(28-65)	骨髓	MFC/FISH	10 ⁴ 拷贝	84%MRD(+); 90%MRD(-)	6
Valkova et al. 2013	13	29	MRD (+): 45(20-63) MRD(-): 51(36-63)	外周血	PCR	10 ⁴ 拷贝	79%MRD(+); 85% MRD(-)	7
Anthias et al. 2014	35	53	MRD(+): 45(18-70) MRD(-): 52(21-70)	骨髓	MFC	0.40%	60%MRD(+); 40% MRD(-)	7
Kanakry et al. 2014	25	76	51(20-66)	骨髓	MFC/PCR	MFC: 0.10%; PCR: 10 ⁴ 拷贝	100%	8
Walter et al. 2015	21	65	MRD(+): 62(20-75) MRD(-): 63(33-74)	骨髓	MFC	0.10%	0%	8
Ustun et al. 2016	25	178	47(0-74)	骨髓	MFC	0.10%	60% MRD(+); 39% MRD(-)	7
Araki et al. 2016	76	235	MRD(+): 51(18-72) MRD(-): 47(19-71)	骨髓	MFC	0.10%	100%	8

表注: MRD: 微小残留病; MFC: 多参数流式细胞术; PCR: 聚合酶链反应; FISH: 荧光原位杂交技术。

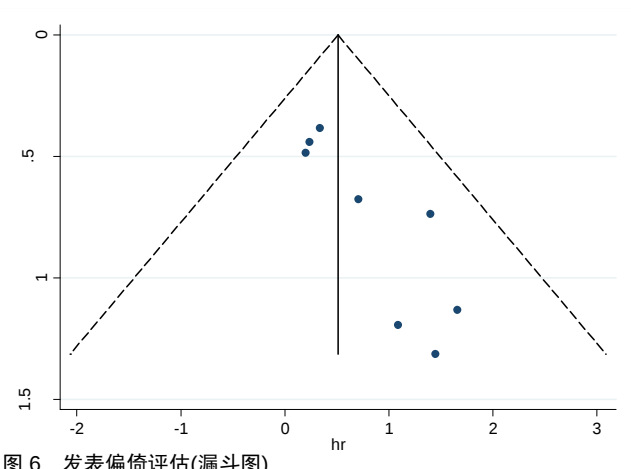


图 6 发表偏倚评估(漏斗图)
Figure 6 Funnel plots for publication bias
图注: 纳入的研究具有向漏斗顶部集中的趋势, 提示阴性结果未被发表的可能性较小。

期(HR=11.81, 95%CI: 4.76-29.31, P=0.000 1)、无疾

病进展期(HR=10.75, 95%CI: 3.73-30.96, P=0.000 1)、累积复发率(HR=44.15, 95%CI: 13.20-147.69, P=0.000 1)、非复发死亡率(HR=2.14, 95%CI: 1.48-3.10, P=0.001)均明显劣于MRD阴性患者, 差异有显著性意义(P < 0.05)。提示中老年AML患者异基因造血干细胞移植前MRD阳性会影响患者生存期, 不能明显改善患者的生存质量。徐瑞琴等^[23]对62例ALL患者和126例成人AML患者MRD进行了检测, 发现ALL和AML患者均可见MRD > 0.001时复发率明显升高, 而复发率与性别、年龄、是否为难治性无关(P > 0.05), MRD ≥ 0.01患者的复发时间明显短于MRD ≤ 0.005和0.005 < MRD < 0.01(P < 0.05), 提示定期动态检测MRD对复发提示、预后预测及个体化治疗的指导有重要意义。Velden等^[24]在对94例AML患者在第1轮化疗结束后进行MRD检测发现, 当MRD水平< 0.001、0.001-0.005、> 0.005时对应患者的3年无复发率为84%, 64%, 14%。Rubnitz等^[25]发现在第1次诱导化疗后MRD阴性和阳性患

者3年累计复发率分别为17%，39%，且当MRD> 0.01时，复发率高达49%，而MRD为0.001-0.01时复发率仅为17%。但是目前关于MRD在AML患者应用的研究仍较欠缺。

虽然该研究采用循证医学的方法对中老年AML患者行异基因造血干细胞移植前MRD状态与其生存资料进行了分析，但研究仍可能存在以下局限性：①可纳入研究数较少，样本量偏小，存在假阳性的可能；②由于大部分纳入研究无更详细的分组数据，如性别、基因型、骨髓移植前治疗方案等，故无法进一步进行亚组分析；③该系统评价是基于历史文献的数据，相关混杂因素未能得到有效控制。

综上所述，中老年AML患者异基因造血干细胞移植前MRD阳性可能提示不良预后，MRD状态可作为评价中老年AML患者异基因造血干细胞移植后疗效的指标，异基因造血干细胞移植前有采用合理的方法检测MRD状态。

致谢：感谢各位同事及老师从论文选题、设计到最终的定稿给予我的指导和帮助，感谢兰州大学统计学教研室的老师在论文统计方面给予的无私帮助。

作者贡献：张启科、冯友繁负责设计和撰写；资料收集和数据分析为冯友繁；评估和数据提取为魏小芳；张启科审核；张启科、冯友繁、魏小芳均对文章负责。

经费支持：该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突：所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重：文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经国内小同行外审专家双盲外审，符合本刊发稿宗旨。

生物统计学声明：本文统计学方法已经兰州大学医学院流行病学专家审核。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Krause A, Luciana M, Krause F, et al. Targeting the acute myeloid leukemia stem cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010;10(2):104-110.
- [2] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433.
- [3] El-Jawahri A, Li S, Ballen KK, et al. Phase II Trial of Reduced-Intensity Busulfan/Clofarabine Conditioning with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, and Acute Lymphoid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):80-85.
- [4] Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(3):392-400.
- [5] 郭青, 金润铭. 微小残留病检测指导白血病治疗的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(4):264-268.
- [6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-605.
- [7] Candoni A, Toffoletti E, Gallina R, et al. Monitoring of minimal residual disease by quantitative WT1 gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Clin Transplant*. 2011;25(2):308-316.
- [8] Grubovikj RM, Alavi A, Koppel A, et al. Minimal residual disease as a predictive factor for relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adult patients with acute myeloid leukemia in first and second complete remission. *Cancers (Basel)*. 2012;4(2):601-617.
- [9] Valkova V, Polak J, Markova M, et al. Minimal residual disease detectable by quantitative assessment of WT1 gene before allogeneic stem cell transplantation in patients in first remission of acute myeloid leukemia has an impact on their future prognosis. *Clin Transplant*. 2013;27(1):E21-29.
- [10] Anthias C, Dignan FL, Morilla R, et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(5):679-683.
- [11] Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood*. 2014;124(25):3817-3827.
- [12] Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29(1):137-144.
- [13] Ustun C, Courville EL, DeFor T, et al. Myeloablative, but not reduced-intensity, conditioning overcomes the negative effect of flow-cytometric evidence of leukemia in acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):669-675.
- [14] 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 Clin Oncol*. 2016;34(4):329-336.
- [15] 杨莉, 何浩明. 急性髓细胞白血病患者外周血淋巴细胞亚群的检验分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6):817-819.
- [16] 王昱, 黄晓军. 单倍型移植治疗中高危急性髓系白血病第一次缓解期: 指南与实践[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8):721-724.
- [17] 周慧, 王建虹, 闵捷. 老年急性髓系白血病治疗的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(10):816-820.
- [18] 卢晟晔, 江浩. 老年急性髓系白血病危险度分层治疗[J]. 中国老年学, 2016, 36(12):3054-3057.
- [19] 陈喜填, 夏维林. 老年急性髓系白血病治疗效果及预后因素分析[J]. 中国医学工程, 2016, (6):76-78.
- [20] 万岁桂, 赵弘, 孙雪静, 等. 多参数流式细胞术对急性髓系白血病微小残留病变与疾病复发的监测[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(3):557-562.
- [21] 朱勇梅, 陈赛娟. 微小残留病检测方法及其临床应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 13(6):1131-1136.
- [22] 李丽君, 刘蓓, 徐茜, 等. 急性髓系白血病患者化疗后微小残留病与多药耐药基因表达相关[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(1):62-66.
- [23] 徐瑞琴, 陆小云, 张敏. 急性白血病缓解期微小残留病灶与预后的关系[J]. 临床血液学杂志, 2016(2):209-212.
- [24] van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia*. 2010;24(9):1599-1606.
- [25] Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):543-552.