

WT-1 基因在急性髓系白血病预测分子学复发的分界值测定及其对预后的影响*

朱化超¹ 贺鹏程¹ 习杰英¹ 任娟¹ 李森静¹ 陈颖¹ 王晓宁¹ 张海玲¹ 张梅¹

【摘要】 目的:通过急性髓系白血病(AML)相关基因检测和受试者特征曲线(ROC)确定 WT-1 基因预测分子学复发的分界值,并验证该分界值是否与 AML 患者预后相关。**方法:**回顾性分析 70 例 AML 患者,应用多参数流式细胞法(MFC)测定异常免疫表型、RQ-PCR 法或基因测序法测定白血病相关基因表达、同时测定 WT-1 基因水平。根据巩固治疗期间是否达到微小残留病灶(MRD)阴性将其分为 MRD 阴性(MFC 阴性和白血病相关基因阴性)和 MRD 阳性[MFC 阳性和(或)白血病相关基因阳性]两组,依据 ROC 曲线计算 2 组之间 WT-1 分界值。然后应用该 WT-1 分界值将患者分为 WT-1(-)和 WT-1(+)两组,应用 Kaplan-Meier 法进行评估预后,观察 2 组患者的累积复发率和无疾病生存期是否存在统计学差异。**结果:**使用 ROC 曲线分析得到 WT-1 分界值为 3.68×10^{-3} ,其特异度为 87.6%,敏感度为 41.7%,约登指数为 0.293。巩固治疗 1 个疗程后,根据该分界值将 70 例患者分为 WT-1(-)组 46 例($\leq 3.68 \times 10^{-3}$)和 WT-1(+)组 17 例($> 3.68 \times 10^{-3}$),7 例失访。2 组 3 年累积复发率分别为 26.08%(12/46)和 94.12%(16/17)($P < 0.001$),中位无疾病生存期分别为 28 个月和 10 个月,Log-rank 检验 2 组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。**结论:**应用 AML 相关基因检测和 ROC 曲线,可以确定不同实验室的 WT-1 分界值;巩固化疗后 WT-1 阴性的患者与 WT-1 阳性患者相比,复发率低,无疾病生存期延长。

【关键词】 急性髓系白血病;WT-1 基因;微小残留病;分子学复发

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.008

【中图分类号】 R733.71 **【文献标志码】** A

Determination of the cut-off value of WT-1 for predicting molecular recurrence in patients with acute myeloid leukemia and its influence on prognosis

ZHU Huachao HE Pengcheng XI Jieying REN Juan LI Miaojing

CHEN Ying WANG Xiaoning ZHANG Hailing ZHANG Mei

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China)

Corresponding author: ZHANG Mei, E-mail: zhangmei@medmail.com.cn

Abstract Objective: To determine the cut-off value of Wilms' tumor gene 1 (WT-1) for predicting molecular recurrence by acute myeloid leukemia (AML)-related genes and receiver operating characteristic (ROC) curve, and verify whether the cut-off value is related to the prognosis of AML patients. **Method:** A retrospective analysis of 70 patients with AML was performed. We used multiparameter flow cytometry (MFC) to determine abnormal immune phenotypes, RQ-PCR or gene sequencing to determine leukemia-related gene and WT-1 gene quantification. The patients were divided into two groups: MRD negative (both MFC and leukemia-related gene negative) and MRD positive (MFC or leukemia related gene positive). We used the ROC curve to determine WT-1 cut-off value. The patients were divided into two groups by the WT-1 cut-off value and the Kaplan-Meier method was used to evaluate the prognosis. We observed whether the cumulative relapse rate and disease-free survival between the two groups was significantly different. **Result:** The cut-off value of WT-1 (WT-1/ABL) was 3.68×10^{-3} . The specificity was 87.6%, the sensitivity was 41.7%, and the Youden index was 0.293. After the first consolidation therapy, 70 patients were divided into 46 cases in WT-1 (-) group ($\leq 3.68 \times 10^{-3}$) and 17 cases in WT-1 (+) group ($> 3.68 \times 10^{-3}$), 7 cases were lost to follow-up. The three-year cumulative recurrence rate of the two groups was 26.08% (12/46) vs 94.12% (16/17) ($P < 0.001$), and the median disease-free survival was 28 months vs 10 months in WT-1(-) group and WT-1(+) group. The Log-rank test showed a significant difference between the two groups ($P < 0.001$). **Conclusion:** WT-1 cut-off value can be determined by AML-related gene quantification and ROC curves in different laboratories, which is related to the prognosis of patients. Patients obtained WT-1(-)

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(No:2020SF-176)

¹ 西安交通大学第一附属医院血液内科(西安,710061)

通信作者:张梅, E-mail: zhangmei@medmail.com.cn

after first consolidation chemotherapy has a lower relapse rate and prolonged disease-free survival compared with patients with WT-1(+).

Key words acute myeloid leukemia; Wilms' tumor gene 1; minimal residual disease; molecular relapse

不同类型急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的预后有着高度异质性,目前评估 AML 患者预后的因素包括诊断时的 MICM 分型和治疗后微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)的转归情况^[1]。对于存在特异性基因突变或者融合基因的患者,治疗过程中采用逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法测定基因表达量、1 代或者 2 代测序测定是否存在基因突变,是一种检测 MRD 有效而常用的手段。然而 40%左右的 AML 患者不存在白血病相关基因突变或染色体异常,还有一部分患者虽然存在白血病相关基因突变,在因其在白血病细胞中的表达较低而无法作为 MRD 的分子标志,其疗效评估也缺乏有效的方法。对于以上两种 AML 患者,目前多家单位采用多参数流式细胞法(multiparameter flow cytometry, MFC)+WT-1 定量测定 MRD^[2-4]。多项研究表明 WT-1 基因在 AML 患者中的表达显著高于正常人群,其与 AML 的发生、发展及预后密切相关^[5]。然而,WT-1 基因的分界值在我国尚无统一的共识。因此,本研究拟通过回顾性分析 70 例存在白血病相关基因突变(包括融合基因或者基因突变)的 AML 患者的资料,应用流式细胞法测定异常免疫表型、RQ-PCR 法或者基因测序测定白血病相关基因(定量或者定性),采用受试者特征曲线确定我中心 WT-1 基因预测分子学复发的分界值,并验证该分界值是否与 AML 患者复发和预后相关。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2013-01—2016-10 我院血液内科收治的诱导化疗后获得完全缓解且接受至少 4 个疗程的巩固治疗的 AML 患者共 70 例,这些患者均存在可检测的白血病相关基因。在发病时和化疗后规律行 WT-1 基因定量、白血病相关基因检测、MFC 法测白血病异常表型细胞。随访至 2019 年 10 月。诊断标准参考张之南、沈悌主编的《血液病诊断及疗效标准》第 4 版。

1.2 基因表达水平的检测

对于可定量的白血病相关基因,应用 RQ-PCR 方法进行标本测定,且患者 ABL 内参拷贝数 $\geq 1 \times 10^5$ 。结果计算:基因表达水平=特异性表达基因或者 WT-1 拷贝数/内参基因 ABL 拷贝数。对于仅能进行定性的基因采用 1 代测序或者 2 代测序测定是否存在突变及突变比率。

1.3 随访及观察指标

采用电话随访和来院随访的方式,随访截至 2019 年 10 月 31 日。主要观察指标为累积分子学复发率和无病生存期(disease free survival, DFS)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 及 GraphPad Prism5 处理数据、作图。临床特征分析及比较采用描述性分析,计量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。制作受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定预测分子学复发的 WT-1 分界值。计数资料比较采用 χ^2 检验,生存曲线采用 Kaplan-Meier 法,两组生存曲线比较采用 Log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

共 70 例 AML 患者纳入本研究(急性早幼粒细胞白血病除外),男 40 例,女 30 例;中位年龄 37 (7~71)岁;中位随访时间 29 (3~49)个月。按成人 AML(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 版)指南危险分层标准分层,低危组 27 例,中危组 26 例,高危组 17 例。

70 例患者初发时的白血病相关基因检测结果为:AML1-ETO 不伴有 c-KIT 突变 14 例,CBF β -MYH11 患者 7 例,NPM1 不伴有 FLT3-ITD 突变 3 例,CEBP α 双突变 3 例。AML-ETO 伴有 c-KIT 突变 6 例,CEBP α 单突变 5 例,MLL-AF9 突变 9 例,NPM1 伴有 FLT3-ITD 突变 1 例,DNMT3a 突变 5 例。FLT3-ITD 突变 8 例,MLL-AFn(n 代表 4、6、10 中的任意一个)突变 7 例,TP53 突变 2 例(表 1)。初诊时的 WT-1 拷贝数在低、中、高危组之间的表达无明显差异($P=0.0817$)(图 1)。

2.2 MRD 阳性组与 MRD 阴性组 WT-1 mRNA 表达差异

在巩固治疗 1 个疗程后,每次复查骨髓形态学检查的同时采集骨髓液,采用 RQ-PCR 法或者基因测序来测定白血病相关基因的基因表达是否转为阴性;MFC 检测是否仍存在可检测的异常白血病表型($>1 \times 10^{-4}$)。并根据结果分为 MRD 阳性组[白血病相关基因表达阳性和(或)MFC 可以检测的异常表型细胞群]及 MRD 阴性组(白血病相关基因表达阴性且 MFC 未检测的异常表型细胞群),分析 2 组之间 WT-1 表达是否存在差异(需要说明的是,每例患者均进行超过 2 次以上的检查,可能同一例患者在不同时期会归入不同的 MRD 组)。

表1 70例患者初发时的白血病相关基因检测结果

低危	数量/例	中危	数量/例	高危	数量/例
AML1-ETO	14	AML-ETO 伴 c-KIT	6	TP53	2
CBF β -MYH11	7	MLL-AF9	9	MLL-AFn(4,6,10)	7
NPM1	3	NPM1 伴有 FLT3-ITD	1	FLT3-ITD	8
CEBP α 双突变	3	CEBP α 单突变	5		
		DNMT3a 突变	5		
总计	27	总计	26	总计	17

其中,MRD 阳性组检测 WT-1 基因 102 人次,MRD 阴性组检测 WT-1 基因 116 人次。MRD 阳性组 WT-1 表达 $[(4.02 \pm 0.47) \times 10^{-3}]$ 高于 MRD 阴性组 $[(1.93 \pm 0.17) \times 10^{-3}]$,两者比较差异有统计学意义($P < 0.001$),提示 WT-1 与白血病相关基因及 MFC 对于 MRD 的预后判断具有相同趋势,可以作为监测 MRD 的指标之一(图 2)。

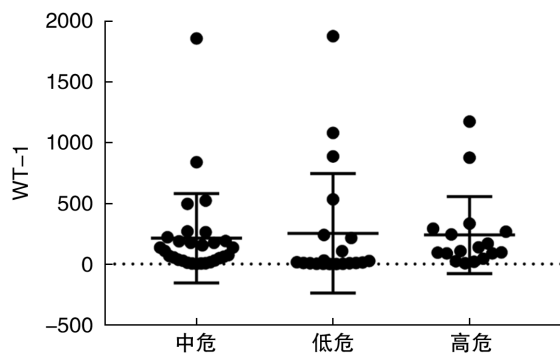


图1 AML 患者初诊时 WT-1 拷贝数在低、中、高危组之间无显著性差异

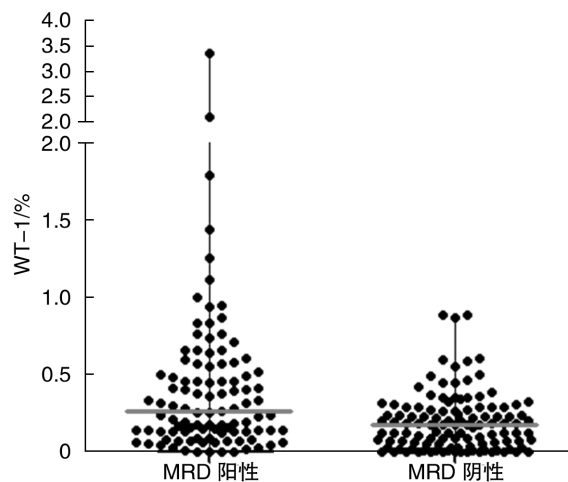


图2 MRD 阳性组与 MRD 阴性组 WT-1 mRNA 表达差异

2.3 确定预测 AML 患者分子学复发的 WT-1 分界值

我们根据巩固治疗 2 个疗程后是否达到 MRD 阴性将患者分为 2 组,一组为 MRD 阴性(白血病相关基因阴性且 MFC 法未发现异常表型细胞),另一

组为 MRD 阳性[白血病相关基因阳性和(或)MFC 法测定存在异常表型细胞],其中阴性患者 44 例,阳性患者 26 例,2 组患者的 WT-1 数值(WT-1/ABL 比值)作为制作 ROC 曲线的数据。当 WT-1 基因的表达水平大于 3.68×10^{-3} 时,预测 AML 分子学复发与分子学缓解的 ROC 曲线下面积最大,为 0.665,95% CI 为 0.586 ~ 0.745,标准误为 0.040, $P = 0.000$ 。即使用 ROC 曲线分析得到 WT-1 预测分子学复发的分界值为 3.68×10^{-3} ,其特异度为 87.6%,敏感度为 41.7%,约登指数为 0.293(图 3)。故在接下来的研究中,以 3.68×10^{-3} 作为 WT-1 预测分子学复发的分界值,评估该分界值与 AML 患者的预后是否相关。

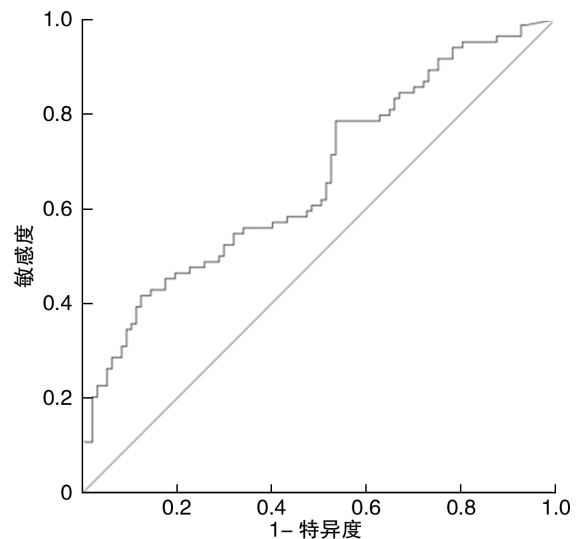


图3 WT-1 mRNA 水平检测的 ROC 曲线

2.4 巩固治疗阶段 WT-1 表达与 AML 患者预后的关系

为明确该 WT-1 分界值与 AML 患者预后的关系,我们对所有 70 例 AML 患者进行随访,随访时间截止至 2018 年 12 月 31 日,其中 7 例患者失访,获得 63 例有效随访数据。WT-1 阴性组($\leq 3.68 \times 10^{-3}$)随访 46 例,分子学复发 12 例,死亡 11 例,均为复发死亡。WT-1 阳性组($> 3.68 \times 10^{-3}$)共随访 17 例患者,分子学复发 16 例,死亡 15 例,均为复发死亡;巩固治疗后 WT-1 阴性组和 WT-1 阳性组分

子学复发率分别为 26.08% (12/46) 和 94.12% (16/17) ($P < 0.01$)。WT-1 阴性组和 WT-1 阳性组死亡率分别为 23.91% (11/46) 和 88.24% (15/17) ($P < 0.01$)。可以看出巩固治疗阶段 WT-1 阴性组的累积复发率与死亡率均低于 WT-1 阳性组 (图 4)。

应用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, 统计 3 年 DFS。WT-1 阴性组患者的中位 DFS 为 28 (9~56) 个月, WT-1 阳性组患者的中位 DFS 为 10 (3~41) 个月, Log-rank 检验 2 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 危害比: 0.389 6 (95% CI: 0.184 8~0.821 2, HR 0.389 6) (图 5)。我们得出结论, 巩固治疗阶段监测 WT-1 表达水平至少 2 次 $\leq 3.68 \times 10^{-3}$ 的患者 DFS 延长。提示动态监测 WT-1 对于预测 AML 患者分子学复发有着重要意义, 尤其对于缺乏白血病相关基因表达的白血病患者, 我们可以将 WT-1 作为监测 MRD 复发的指标之一。

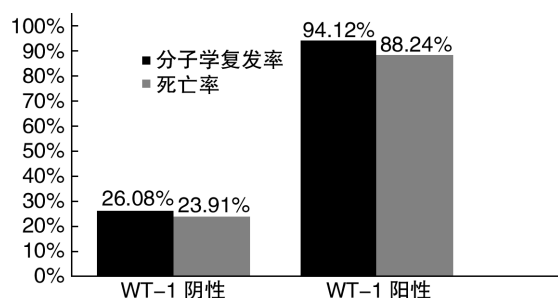


图 4 WT-1 阳性组与阴性组复发率及死亡率比较

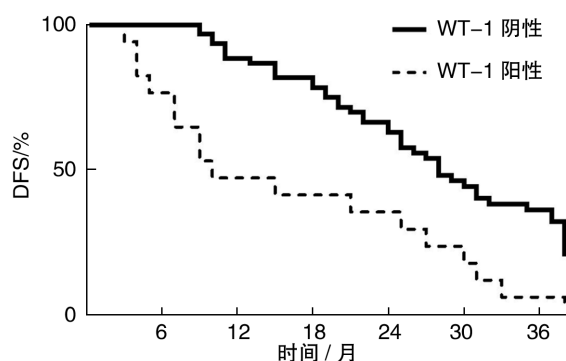


图 5 WT-1 阳性组与 WT-1 阴性组 AML 患者生存分析

3 讨论

随着检测技术的发展,越来越多的与急性白血病预后相关的基因被发现。但仍有约 40% 的 AML 患者不能用 PCR 方法检测到特异性的基因突变或者融合基因^[6];还有一部分患者虽然存在白血病相关基因突变,但该突变不适于作为 MRD 的检测指标,例如 MLL-AF9 基因和 FLT3-ITD 基因^[7]。这部分患者经过诱导化疗达到完全缓解后,根据发病

时危险度分层和治疗后 MRD 水平来决定后续的治疗方案,尤其是是否需要行异基因造血干细胞移植。临床上多采用 MFC 法的方法进行 MRD 的评估,但 MFC 法在判断 MRD 时需要 8 色甚至 10 色流式细胞仪,且部分恶性细胞缺乏特异性抗原、表型转换、缺乏有经验的检测技师限制了其广泛临床应用。因此,应用 RQ-PCR 法检测白血病泛表达基因 WT-1 具有操作相对简单、敏感度高的优势而在临床上被广泛应用。WT-1 基因是 1990 年由 Call 等从儿童肾脏 Wilms 瘤细胞中分离出来,定位于人类染色体 11p13,编码 4 个锌指结构域的 DNA 结合蛋白^[8]。WT-1 基因在 80%~90% 的 AML 患者中高表达,且化疗可以降低其表达^[9-10]。但 WT-1 基因与白血病长期预后的关系仍存在争议,主要是由于 WT-1 在正常造血祖细胞中也有低表达,且各中心 WT-1 测定方法不同,国内外所报道的可以预测复发、指导预后的 WT-1 基因的表达水平也各不相同^[11-13]。Candoni 等^[14]通过分析 122 例初诊 WT-1 阳性 (8607 ± 8187 拷贝/ 10^4 Abelson) 急性白血病患者临床数据,所有患者于完全缓解期均接受异基因造血干细胞移植,结果显示移植前 WT-1 阳性组 (>250 拷贝) 总生存及 DFS 明显低于阴性组 (≤ 250 拷贝),而复发率明显高于阴性组,多因素分析显示移植前 WT-1 表达阴性是提高总生存及 DFS 的独立预后因素。我们的数据表明,在巩固治疗期间,2 次 WT-1 值阴性的患者,其复发率明显低于阳性患者,且患者 DFS 延长,与国内外研究结果一致。因此,WT-1 可以作为无白血病相关基因表达的 AML 患者的分子学检测指标。

国内多家血液中心已经确定了本单位的 WT-1 分界值。王建祥等 (2017) 分析了 121 例患者资料,应用 ROC 工作曲线确定的 WT-1 分界值为 2.98×10^{-2} ,其敏感度为 53.8%,特异度为 93.7%。其判断复发的条件为骨髓形态学复发。从检测到 WT-1 阳性至骨髓复发的中位时间为 58 d。黄晓军等通过分析 1299 例接受造血干细胞移植的急性白血病患者 WT-1 监测数据,以 0.6%、1.2% 和 1.8% 将 WT-1 界值区分为 4 组,结果发现移植后患者 WT-1 水平在 0.6%~1.2% 和 1.2%~1.8% 这两组患者累积复发率无统计学差异,而移植后 WT-1 $< 0.6\%$ 组患者累积复发率明显低于 WT-1 $> 1.8\%$ 组患者^[15]。我们 WT-1 的分界值为 3.68×10^{-3} ,原因是 ROC 曲线采用的参照不同,前者为骨髓形态学复发,而本研究为白血病相关基因阳性,敏感度较前者提高。较之骨髓形态学复发,分子学复发能更加早期的识别出早期复发的患者,从而采取更积极的干预措施。需要我们警惕的是敏感度较高,但是特异度较低。带来的好处是更容易发现可能复发的患者,但是也可能带来更多的化疗次数或者

异基因造血干细胞移植。这些积极的治疗方案也可能带来治疗相关死亡率。

对于无白血病相关基因检测 MRD 的患者,联合应用 WT-1 定量与 MFC 监测 MRD 对判断患者后续的治疗有一定的指导价值^[16]。Malagola 等^[4]回顾性分析 104 例 AML 患者,通过多因素分析,第 1 次巩固强化治疗后骨髓 WT-1/ABL 拷贝数 $\geq 12.1 \times 10^{-3}$ ($P = 0.02$) 和 LAIP $\geq 0.2\%$ ($P = 0.0001$) 提示较高的复发率(51% vs 82%),而单独 WT-1/ABL 拷贝数 $\geq 1.6 \times 10^{-3}$ ($P < 0.0001$) 同样可以判断复发率(43% vs 95%)。我们目前也采用 WT-1 和 MFC 的方法检测 MRD。巩固化疗 2 个疗程后 WT-1 和 MFC 二者同时阴性则提示良好的预后,可考虑巩固化疗或者接受自体造血干细胞移植;二者之一为阳性则需要桥接异基因造血干细胞移植。二者均阳性则提示预后不佳,在异基因造血干细胞移植前尽量通过巩固化疗将其中之一转为阴性,否则患者即使接受了异基因造血干细胞移植也存在高复发的风险。在异基因造血干细胞移植术后,WT-1 的低表达患者 2 年的移植相关死亡率明显降低^[17]。该判断方法是否准确还需更多的临床数据支持。

综上,通过分析本中心的病例资料得出结论:应用 AML 可重现性基因定量和受试者特征曲线,可以确定不同实验室的 WT-1 分界值,该分界值与患者预后相关;我单位 WT-1 基因的分界值为 3.68×10^{-3} ,巩固治疗过程中,连续 2 次 WT-1 $> 3.68 \times 10^{-3}$ 提示存在较高的复发风险。由于样本量较小,未能根据诊断时的预后分层分别计算不同预后组患者之间的 WT-1 分界值;未能纳入治疗方案,尤其是造血干细胞移植对 WT-1 分组后不同危险度患者预后的影响。随着病例数量的累积,在后续研究中会对上述问题进行进一步分析。

参考文献

- [1] Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373: 1136—1152.
- [2] Israilyan A, Goldstein L, Tsai W, et al. Real-time assessment of relapse risk based on the WT1 marker in acute leukemia and myelodysplastic syndrome patients after hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50: 26—33.
- [3] Hao Y, Cheng Y, Wu Q, et al. Combined usage of Wilms' tumor gene quantitative analysis and multiparameter flow cytometry for minimal residual disease monitoring of acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation[J]. Exp Ther Med, 2018, 15: 1403—1409.
- [4] Malagola M, Skert C, Borlenghi E, et al. Postremission sequential monitoring of minimal residual disease by WT1 Q-PCR and multiparametric flow cytometry assessment predicts relapse and may help to address risk-adapted therapy in acute myeloid leukemia patients[J]. Cancer Med, 2016, 5: 265—274.
- [5] Duléry R, Nibourel O, Gauthier J, et al. Impact of Wilms' tumor 1 expression on outcome of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for AML[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52: 539—543.
- [6] Dohner 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: 424—447.
- [7] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. Leukemia, 2019, 33: 299—312.
- [8] 尤亚红. WT1 基因异常表达在血液系统疾病中的意义[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(7): 570—572.
- [9] Marjanovic I, Karan-Djurasevic T, Ugrin M, et al. Use of Wilms Tumor 1 Gene Expression as a Reliable Marker for Prognosis and Minimal Residual Disease Monitoring in Acute Myeloid Leukemia With Normal Karyotype Patients [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17: 312—319.
- [10] 张玉玲, 李海亮. WT1 基因与造血系统肿瘤研究现状[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 395—398.
- [11] Qin Y, Wang Y, Zhu H, et al. Low WT1 transcript levels at diagnosis predicted poor outcomes of acute myeloid leukemia patients with t(8;21) who received chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Cancer, 2016, 35: 46.
- [12] Cho BS, Min GJ, Park SS, et al. WT1 Measurable Residual Disease Assay in Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Optimal Time Points, Thresholds, and Candidates [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25: 1925—1932.
- [13] Løvnik Juul-Dam K, Guldberg Nyvold C, Valerhaugen H, et al. Measurable residual disease monitoring using Wilms tumor gene 1 expression in childhood acute myeloid leukemia based on child-specific reference values [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66: e27671.
- [14] Candoni A, De Marchi F, Zannier ME, et al. High prognostic value of pre-allogeneic stem cell transplantation minimal residual disease detection by WT1 gene expression in AML transplanted in cytologic complete remission[J]. Leuk Res, 2017, 63: 22—27.
- [15] Zhao XS, Yan CH, Liu DH, et al. Combined use of WT1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic HSCT without affecting specificity[J]. Ann Hematol, 2013, 92: 1111—1119.
- [16] Tomlinson B, Lazarus HM. Enhancing acute myeloid leukemia therapy-monitoring response using residual disease testing as a guide to therapeutic decision-making[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10: 563—574.
- [17] Liu H, Wang X, Zhang H, et al. Dynamic changes in the level of WT1 as an MRD marker to predict the therapeutic outcome of patients with AML with and without allogeneic stem cell transplantation [J]. Mol Med Rep, 2019, 20: 2426—2432.