

移植前微小残留病检测在急性 T 淋巴细胞白血病 患者异基因造血干细胞移植治疗中的意义*

王晴晴¹ 千晨静¹ 杨菲燕¹ 夏凌辉¹

[摘要] 目的:探讨移植前微小残留病(MRD)检测在急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)患者行异基因造血干细胞移植治疗中临床意义。方法:选取并分析 2013 年 1 月—2019 年 8 月在武汉协和医院层流病房行异基因造血干细胞移植的 67 例 T-ALL 患者的病例资料。其中移植前达形态学完全缓解(CR)的患者 65 例,未完全缓解者(NCR)2 例,按照移植前 MRD 是否转阴将 CR 组分为 MRD⁺组(13 例)和 MRD⁻组(52 例)。对比分析 CR 组与 NCR 组,MRD⁺组与 MRD⁻组移植预后的差异,探讨移植前 MRD 是否转阴与患者移植预后的相关性。**结果:**CR 组与 NCR 组患者移植后 3 年总生存率(72.4% vs 0)、无病生存率(67.1% vs 0)、累积复发率(36.1% vs 100%)比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。CR 组中移植前 MRD⁺患者与 MRD⁻患者移植后 3 年总生存率(41.5% vs 52.9%)、无病生存率(41.5% vs 55.8%)、累积复发率(67.6% vs 33.6%)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**移植前检测 MRD 是否转阴可作为 T-ALL 患者异基因造血干细胞移植治疗中判断预后的重要因素。

[关键词] 急性 T 淋巴细胞白血病;异基因造血干细胞移植;微小残留病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.004

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Significance of preoperative minimal residual disease detection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute T-lymphoblastic leukemia

WANG Qingqing QIAN Chenjing YANG Feiyan XIA Linghui

(Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: XIA Linghui, E-mail: linghuixia@hust.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical significance of minimal residual disease(MRD) detection before transplantation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute T-lymphoblastic leukemia(T-ALL). **Methods:** The data of 67 T-ALL patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in laminar flow ward of Wuhan Union Hospital from January 2013 to August 2019 were selected and analyzed. There were 65 patients with morphological complete remission(CR) and 2 patients with incomplete remission(NCR) before transplantation. According to whether MRD turned negative before transplantation, 65 patients in CR group was divided into MRD⁺ group(13 cases) and MRD⁻ group(52 cases). We compared and analyzed the prognosis of CR group and NCR group, MRD⁺ group and MRD⁻ group. And we explore the correlation between whether MRD turned negative before transplantation and the prognosis of patients. **Results:** There were significant differences in the 3-year overall survival rate(72.4% vs 0), disease-free survival rate(67.1% vs 0) and cumulative recurrence rate(36.1% vs 100%) between CR group and NCR group($P < 0.001$). In patients with CR, there were significant differences in the 3-year overall survival rate(41.5% vs 52.9%), disease-free survival rate(41.5% vs 55.8%) and cumulative recurrence rate(67.6% vs 33.6%) between MRD⁺ group and MRD⁻ group($P < 0.05$). **Conclusion:** The detection of negative MRD before transplantation can be an important prognostic factor in the treatment of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-ALL patients.

Key words acute T-lymphoblastic leukemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; minimal residual disease

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一类生物学特性和预后差异性

较大的血液系统恶性肿瘤^[1],其中急性 T 淋巴细胞白血病(acute T-lymphoblastic leukemia, T-ALL)占 ALL 的 15%~25%,预后欠佳^[2]。目前异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治愈 T-ALL 的有效方法,但治疗后的高复发率仍是制约

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81974003)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉, 430022)

通信作者:夏凌辉, E-mail: linghuixia@hust.edu.cn

其疗效的一大障碍^[3]。尽早预测和防治复发,成为提高行 allo-HSCT 的 T-ALL 患者长期生存率的重要环节。近年来,微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)越来越多地应用于优化血液系统疾病的预后评定,MRD 的监测对制定 ALL 患者后续治疗策略有重要意义^[4-6]。对于急性白血病患者来说,MRD 是一个强有力的预后相关指标,也是监测复发的有效工具^[7]。本研究将回顾性分析在我院层流病房行 allo-HSCT 的 67 例 T-ALL 患者的病例资料,分析移植前 MRD 检测在改善移植患者预后中的意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2013 年 1 月—2019 年 8 月在武汉协和医院行 allo-HSCT 的 T-ALL 患者 67 例,其中 pro-T-ALL 8 例,pre-T-ALL 23 例,皮质 T-ALL 8 例,髓质 T-ALL 28 例。均为初次行造血干细胞移植。比较所选患者的临床特征,将 67 例患者分为完全缓解(CR)组(65 例)和不完全缓解(NCR)组(2 例)。采用流式细胞分析仪对行预处理前 65 例 CR 患者的骨髓标本 3~4 mL 进行 MRD 检测,出现异常原始细胞或异常表型均定义为 MRD⁺(13 例),未出现异常原始细胞和仅表型不完全正常判断为 MRD⁻(52 例)。疗效评价标准参照张之南主编的《血液病诊疗及疗效标准》第 4 版。

1.2 危险度分层^[8]

满足下列任何 1 条指标,即可划分为高危组:①年龄 ≥ 35 岁,初诊时 WBC $\geq 100 \times 10^9/L$;②流式细胞学提示不成熟的免疫表型,如 Pro-T-ALL、Pre-T-ALL;③晚期 CR(达 CR 的时间 > 4 周);④诱导化疗后 MRD $> 10^{-3}$ 或治疗 1 年后 $> 10^{-4}$;⑤预后不良细胞遗传学特征,包括 t(9;22)、t(4;11)、t(8;14)、t(1;19)、abn11q23、+8、-7、del 6q 以及亚二倍体、近三倍体以及复杂核型(≥ 5 个异常染色体核型);⑥预后不良分子遗传学特征:BCR-ABL1 重排、KMT2a 重排、CLRF2/JAK 突变、野生型 Notch1/FXBW7、RAS/PTEN 基因改变、基因的异常增殖或凋亡(如 P53、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶、MYC);其余为标危组。

1.3 预处理及移植抗宿主病预防

预处理方案选用全身照射+去甲氧柔红霉素+环磷酰胺[进仓前行全骨髓照射(屏蔽肺和双眼)],去甲氧柔红霉素(-6~-5 d, 15 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹),环磷酰胺(-3~-2 d, 60 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹),或选择依托泊苷+白消安+环磷酰胺(白消安-9~-7 d, 3.2 mg/kg),依托泊苷(-6~-4 d, 5 mg/kg Q12 h),环磷酰胺(-3~-1 d, 60 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹)。移植后采用两种方案预防移植抗宿主病(GVHD)的发生,全相合同胞供者移

植采用环孢素(5 mg/kg, +1 d 起口服, 2 次/d)和甲氨蝶呤(+1 d, +3 d, +6 d, +11 d; 20 mg/m²)来预防 GVHD 的发生。半相合或 HLA 无关供者移植预防 GVHD 的方案包括:他克莫司(0.05 mg/kg, 2 次/d, +1 d 起口服),抗胸腺细胞球蛋白(2.5~3.0 mg/kg, 甲泼尼龙前后使用),抗 CD25 单克隆抗体(+4 d; 20 mg),霉酚酸酯(7.5 mg/kg, 2 次/d 口服)和甲氨蝶呤(+1 d; 20 mg/m², +2 d, +3 d, +6 d, +11 d; 15 mg/m²)。

1.4 并发症的预防与支持治疗

进仓前,均给予患者庆大霉素、莫西沙星等行肠道准备,使用前列腺素 E 预防肝静脉闭塞病,使用氟康唑、更昔洛韦、复方磺胺甲噁唑预防真菌、病毒感染,使用复方硼酸漱口液减少口腔感染、高锰酸钾坐浴减少肛周感染。监测 CMV-DNA,连续 2 次阳性时(CMV-DNA > 400 copies/mL)给予更昔洛韦抗病毒治疗,必要时使用丙种球蛋白。定期复查血常规,当 PLT $< 20 \times 10^9/L$ 、Hb < 60 g/L 时给予对症输注血小板或(和)红细胞治疗。当出现发热症状,予以细菌学培养,根据药敏结果给予相应抗感染方案对症处理。

1.5 疗效标准及植入检测

移植后中性粒细胞绝对值第 1 次持续 3 d $> 0.5 \times 10^9/L$ 为粒细胞植入时间,在脱离输注的情况下,血小板计数第 1 次连续 7 d $> 20 \times 10^9/L$ 为血小板植入时间。植活后每个月复查骨髓细胞学、MRD。

1.6 随访

患者术后于门诊或住院复诊,按期复查大生化、血常规、骨髓细胞学、MRD 等相关检查。使用电话和检索病例的方法进行随访。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理和分析,使用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。

2 结果

2.1 患者基本特征

67 例 T-ALL 患者中,男 52 例,女 15 例;中位年龄 24(8~46)岁;移植前 55 例患者为第 1 次完全缓解(CR1),10 例患者为第 2 次完全缓解(CR2),2 例患者未达完全缓解(NCR)。在 65 例 CR 患者中,移植前 MRD⁺ 13 例,MRD⁻ 52 例。各组患者的观察指标比较差异无统计学意义(包括移植时性别、年龄、NCCN 危险分层、CR 状态、预处理方案、抗 GVHD 方案及供者来源等),见表 1。

2.2 回输干细胞及造血重建情况

67 例患者输注总单个核细胞的中位数为 14.16 $\times 10^8/kg$ (7.26 $\times 10^8/kg$ ~48.35 $\times 10^8/kg$),总 CD34⁺ 细胞中位数为 6.72 $\times 10^6/kg$ (1.99 $\times 10^6/kg$ ~14.27 $\times 10^6/kg$)。粒细胞植入的中位时间为 12 d(8~35 d),血小板植入的中位时间为

10 d(7~26 d),其中 2 例患者分别于移植后 16、21 天死于重度感染所致感染性休克,其余 65 例患者均获得造血重建。

2.3 移植后 GVHD 情况

67 例患者中 16 例出现 I~II 级急性 GVHD,1 例患者出现 IV 级 aGVHD,急性 GVHD 发生的中位时间为 25(10~62) d,累及器官分别为皮肤 9 例、消化道 3 例、肝脏 2 例、口腔溃疡 1 例。在移植 3 个月后,7 例患者发生局限型慢性 GVHD,4 例患者发生广泛型慢性 GVHD,发生慢性 GVHD 的中位时间为 4.5(3.5~6)个月。

2.4 移植后复发及生存情况

截至 2020 年 1 月 16 日,中位随访时间为 13(1~83)个月,67 例患者中 38 例存活,3 年总生存(OS)率及无病生存(DFS)率分别为 64.5%、62.5%,20 例患者于移植后复发,中位复发时间为

5(1~29)个月,累积复发率为 37.1%。CR 组与 NCR 组患者移植后 3 年 OS 率(72.4% vs 0)、DFS 率(67.1% vs 0)、累积复发率(36.1% vs 100%)比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。CR 组患者中,MRD⁺组与 MRD⁻组患者移植后 3 年 OS 率(41.5% vs 52.9%)、DFS 率(41.5% vs 55.8%)及累积复发率(67.6% vs 33.6%)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1~3。MRD⁺组 2 年非复发死亡率为 45.4%,6 个月非复发死亡率为 25.0%,MRD⁻组 2 年非复发死亡率为 22.6%,6 个月非复发死亡率为 13.6%。2 例 NCR 患者均死于白血病复发,2 年非复发死亡率达 100%,6 个月非复发死亡率为 50.0%。与 MRD⁺比较,MRD⁻组的预后好,累积复发率更低,DFS 率更高。患者的年龄、NCCN 危险分层、缓解状态、供者来源并非影响移植预后的危险因素(表 2)。

表 1 纳入患者的临床特征

	总例数	MRD ⁺ 组	MRD ⁻ 组	NCR 组	P
病例数	67	13	52	2	
中位年龄/岁	24(8~46)	24(14~43)	24(8~46)	18(13~23)	0.640
性别(男/女)	52/15	9/4	42/10	1/1	0.362
疾病危险分层					0.183
标危	33	6	27	0	
高危	34	7	25	2	
疾病状态					0.304
CR1	55	9	46	/	
CR2	10	4	6	/	
预处理方案					0.079
TBI+IDA+CY	51	11	39	1	
BU+CY+VP16	16	2	13	1	
GVHD 预防方案					1.128
环孢素为主	30	5	25	0	
他克莫司为主	37	8	27	2	
HLA 相合情况					0.739
全相合	21	1	19	1	
不全相合	46	12	33	1	

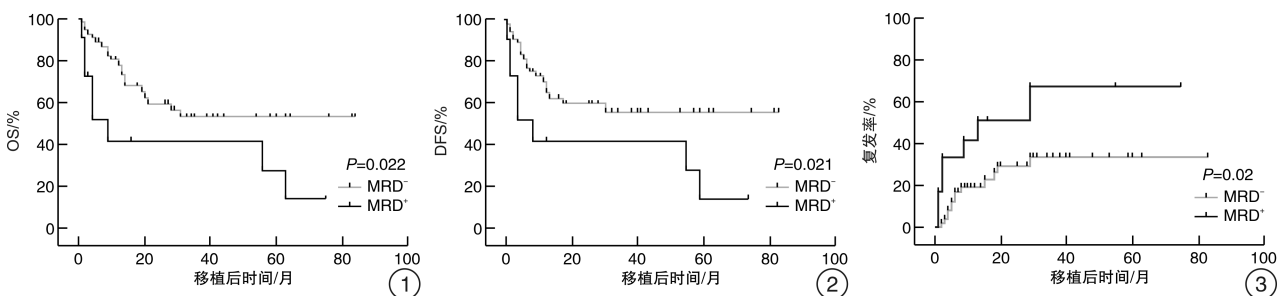


图 1 MRD⁺组与 MRD⁻组移植后 3 年 OS 率比较; 图 2 MRD⁺组与 MRD⁻组移植后 3 年 DFS 率比较; 图 3 MRD⁺组与 MRD⁻组移植后 3 年累积复发率比较

表2 预后因素的单因素分析

影响因素	DFS的P值	复发的P值
年龄 ≥ 30 岁/ < 30 岁	0.705	0.436
缓解状态(PR/CR1/CR2)	0.126	0.407
MRD ⁺ /MRD ⁻	0.021	0.020
HLA(全相合/不全相合)	0.187	0.367
危险分层(标危/高危)	0.253	0.322

3 讨论

成人 T-ALL 为常见的血液系统疾病,预后较差,既往文献报道 5 年 OS 率仅 30%~50%^[9]。复发难治的 T-ALL 患者 5 年 OS 率仅 5%^[10],allo-HSCT 是当前治疗 T-ALL 的有效手段之一。随着移植技术的不断改进,移植相关死亡率明显下降,但原发病的复发率减低并不明显,是移植后最主要的致死因素。根据国际骨髓移植登记组(CIBMTR)的数据提示^[11],复发分别占非血缘和血缘移植后死亡的 33%和 47%。根据北京大学血液病研究所的数据,单倍型和同胞相合移植后的复发相关死亡率在死因中分别占 32%和 42%^[12]。早期预测和预防复发,尽早采取临床干预,对降低移植后复发率、延长生存具有重要作用。

MRD 是指 CR 后仍然残留在血液中的少量白血病细胞,是 2017 年 NCCN 指南在 CR 基础上提出的一项重要预后决定因素,MRD 的监测对于危险分层以及化疗方案的选择有一定的指导意义^[13-15]。MRD 阳性与高复发率、低生存的风险相关^[16]。尽管 MRD⁺ 的患者行移植治疗可获得较化疗更好的结局,但目前多数研究显示,移植前 MRD⁺ 仍是移植后预后不良的影响因素^[17]。Beldjord 等^[18] 的研究表明,流式细胞术检测 MRD 在接受化疗、allo-HSCT 等治疗的 T-ALL 患者中,能很好地评估预后,甚至可能较特征性分子标志更可靠。MRD 可以作为评估造血干细胞移植 OS 及 DFS 的独立因素,无论其是否携带危险染色体核型,如果 MRD 转阴,造血干细胞移植后达 CR 的概率要更高。Bar 等^[19] 和 Doney 等^[20] 的研究均报道,allo-HSCT 前以 MFC 评估的 MRD 阳性与复发和死亡风险增加显著相关。根据上述论证,本研究选取的 67 例患者中,移植前 MRD 转阴的 T-ALL 患者 OS 率和 DFS 率均高于 MRD⁺ 组,累积复发率低于 MRD⁺ 组,差异均有统计学意义,这与前期研究成果一致。

综上所述,MRD 检测对于急性白血病患者,特别在移植前是必要的检测,可用于进一步提高诊疗的精准度,应用于个体化精准治疗。T-ALL 患者在行 allo-HSCT 前 MRD 阴性能获得更长的 OS 时间和 DFS 时间,因此可通过检测移植前 MRD 指标,及时给予干预和预防,这对降低移植后复发死

亡率具有重要意义。但目前 MRD 检测的方法尚未统一化,且此次研究入组样本较少,平均跟踪时间短,上述定论尚需大样本量研究进行验证。

参考文献

- [1] Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 725-734.
- [2] 鲁英娟. 异基因造血干细胞移植治疗成人 T 细胞急性淋巴细胞白血病的临床研究[C]//2015 临床急重症经验交流第二次高峰论坛, 2015: 1.
- [3] 申昱妍, 陈书连, 杨栋林, 等. 成人急性淋巴细胞白血病自体 and 异基因造血干细胞移植疗效对比分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3): 210-215.
- [4] Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies [J]. *Haematologica*, 2018, 103(1): 107-115.
- [5] Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(5): 286-295.
- [6] Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(25): 2456-2466.
- [7] 江倩, 李宗儒. 微小残留病在急性淋巴细胞白血病中的意义[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3): 151-156.
- [8] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 110-118.
- [9] Sakurai M, Mori T, Kato J, et al. Efficacy of aprepitant in preventing nausea and vomiting due to high-dose melphalan-based conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4): 457-462.
- [10] Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(6): 957-963.
- [11] 舒晓艳, 闫侠芳, 董磊, 等. 异基因造血干细胞移植后白血病复发的危险因素分析和治疗[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4): 1137-1142.
- [12] Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(3): 391-397.

- [5] Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib(50 mg daily)as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2018, 124(13):2740-2747.
- [6] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):353-364.
- [7] CTCAE V4.0 Common Terminology Criteria for Adverse Event [EB/OL]. [2011/09/11] http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summergroup/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.
- [8] Yeung CC, Egan D, Radich J. New Methodologies in the Molecular Monitoring of CML[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(2):94-101.
- [9] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [10] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 212:29-68.
- [11] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20):2333-2340.
- [12] Maiti A, Cortes JE, Patel KP, et al. Long-Term Results of Frontline Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(7):1502-1511.
- [13] Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib(50 mg daily)as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(1):67-75.
- [14] 王琼. 新诊断慢性髓系白血病慢性期患者应用达沙替尼、尼洛替尼与伊马替尼治疗的效果评价[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(6):562-564.
- [15] 陈怡琳, 孟力, 袁国林, 等. 国产达沙替尼二线治疗慢性髓系性白血病早期分子学反应的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(7):608-611.
- [16] 苏梅芳, 周小芳, 孟力, 等. 国产与原研达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病慢性期患者的有效性对比研究[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9):710-713.
- [17] 刘靛, 许娜, 吴婉儿, 等. 慢性髓系白血病慢性期患者伊马替尼治疗 3 个月未达最佳反应转换国产达沙替尼的回顾性研究[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7):464-467.
- [18] Chen LF, Yuan GL, Zhong ZD, et al. Efficacy and Safety of Generic Dasatinib as a Second-line Treatment for Patients with Chronic Myeloid Leukemia; a Multicenter Retrospective Study in Hubei Province, China[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(6):1005-1011.
- [19] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3):231-237.

(收稿日期:2020-11-06)

(上接第 471 页)

- [13] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia; a Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7):e170580.
- [14] Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease(UKALL 2003): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3):199-209.
- [15] Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):809-818.
- [16] 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.
- [17] 唐古生, 杨建民. 微小残留病精准检测指导急性髓系白血病分层治疗新进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3):161-165.
- [18] Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(24):3739-3749.
- [19] Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res Treatment*, 2014, 2014:421723.
- [20] Doney K, Gooley TA, Deeg HJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with full-intensity conditioning for adult acute lymphoblastic leukemia: results from a single center, 1998-2006[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(8):1187-1195.

(收稿日期:2020-11-16)