

异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性髓系白血病的疗效及预后因素分析

苏秀华 姚剑峰 张桂新 何祎 魏嘉璘 马巧玲 杨栋林
黄勇 翟卫华 梁晨 李刚 陈欣 冯四洲 韩明哲 姜尔烈

【摘要】 目的 评价异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗难治/复发急性髓系白血病(AML)的疗效,并对预后相关因素进行分析。方法 回顾性分析allo-HSCT治疗99例难治/复发AML患者总体生存(OS)率、无病生存(DFS)率、移植物抗宿主病(GVHD)发生率、移植相关死亡率(TRM)及复发率,并分析影响预后的危险因素。结果 全部99例患者中男59例,女40例,中位年龄为35(6~58)岁,均接受清髓性预处理。所有患者中性粒细胞均达植入标准,中位植活时间为14(9~25)d。移植后100 d II~IV度急性GVHD累积发生率为27.3%(95% CI 18.9%~36.3%);2年慢性GVHD累积发生率为33.9%(95% CI 24.6%~43.5%),其中广泛型慢性GVHD累积发生率为9.3%(95% CI 4.5%~16.1%)。移植后3年OS、DFS、TRM率分别为45.0%(95% CI 34.6%~55.4%)、45.0%(95% CI 34.8%~55.2%)、19.7%(95% CI 12.4%~28.3%),复发率为36.6%(95% CI 26.9%~46.4%)。多因素分析显示,影响OS的独立危险因素包括移植前未缓解[$P=0.009$, $HR=2.21$ (95% CI 1.22~4.04)]、初诊WBC $>50\times 10^9/L$ [$P=0.024$, $HR=2.11$ (95% CI 1.11~4.02)]、供者年龄 >35 岁[$P=0.031$, $HR=1.96$ (95% CI 1.06~3.60)]、移植后未发生慢性GVHD[$P=0.008$, $HR=0.38$ (95% CI 0.18~0.78)]。根据移植前危险因素(移植前未缓解、初诊WBC $>50\times 10^9/L$ 、供者年龄 >35 岁)进行危险度分组,具有0、1、2~3个危险因素患者的3年OS率分别为75.0%、46.9%、15.4%($\chi^2=26.873$, $P<0.001$)。结论 allo-HSCT是挽救性治疗难治/复发AML的有效手段,复发是影响生存的主要原因。移植前缓解状态、发病时WBC水平、供者年龄及移植后是否发生慢性GVHD是难治/复发AML患者allo-HSCT预后的独立影响因素。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 造血干细胞移植; 预后

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2015CB964402)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of refractory and relapsed acute myeloid leukemia: outcomes and prognostic factors Su Xiuhua, Yao Jianfeng, Zhang Guixin, He Yi, Wei Jialin, Ma Qiaoling, Yang Donglin, Huang Yong, Zhai Weihua, Liang Chen, Li Gang, Chen Xin, Feng Sizhou, Han Mingzhe, Jiang Erlie. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Jiang Erlie, Email: jiangerlie@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the outcomes and prognostic factors of patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia (AML) who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The overall survival (OS), disease free survival (DFS), acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD), relapse rate (RR), transplantation related mortality (TRM) and their related risk factors were analyzed retrospectively. **Results** All the patients (median age 35 years, range 6 to 58) received myeloablative conditioning regimens. All patients had successful engraftment, and the median time of neutrophils engraftment was 14 days (range 9 to 25). Of the patients who survived more than 100 days, the accumulative incidence of grade II-IV acute GVHD and chronic GVHD (cGVHD) were 27.3% (95% CI 18.9%-36.3%), 33.9% (95% CI 24.6%-43.5%), respectively. Meanwhile, the accumulative incidence of extensive cGVHD was 9.3% (95% CI 4.5%-16.1%). The 3-year

OS, DFS, RR, and TRM was 45.0% (95% CI 34.6%–55.4%), 45.0% (95% CI 34.8%–55.2%), 36.6% (95% CI 26.9%–46.4%) and 19.7% (95% CI 12.4%–28.3%) respectively. Multivariate analysis revealed four independent risk factors: non remission status before transplantation [$P=0.009$, $HR=2.21$ (95% CI 1.22–4.04)], WBC at diagnosis $>50\times 10^9/L$ [$P=0.024$, $HR=2.11$ (95% CI 1.11–4.02)], donor age >35 years [$P=0.031$, $HR=1.96$ (95% CI 1.06–3.60)] and without cGVHD [$P=0.008$, $HR=0.38$ (95% CI 0.18–0.78)]. According to the risk factors before transplantation (non remission status, WBC at diagnosis $>50\times 10^9/L$, donor age >35 years), we then defined three subgroups with striking different OS at 3 years: no adverse factor (75.0%); one adverse factor (46.9%); two or three adverse factors (15.4%) ($\chi^2=26.873$, $P<0.001$). **Conclusion** Allo-HSCT is a promising and safe choice for patients with refractory and relapsed AML and relapse is the major cause of the transplantation failure. Disease status before transplantation, donor age, WBC at diagnosis and cGVHD are confirmed as prognostic factors for these patients who received allo-HSCT.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

Fund program: National Basic Research Program of China(2015CB964402)

难治/复发急性髓系白血病(AML)常规化疗效果不佳,大剂量强化疗虽可使部分患者获得完全缓解(CR),但维持时间短,复发/再复发率较高,1年总生存(OS)率低于10%^[1]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)通过大剂量放、化疗及移植抗白血病(GVL)效应清除肿瘤细胞,是患者获得长期生存的手段之一^[2-4],但移植后仍有较高的复发率^[5]。既往研究显示,难治/复发AML患者allo-HSCT后的3年OS率仅为20%~40%^[6-7]。本研究对2005年至2015年期间99例行allo-HSCT的难治/复发AML患者进行回顾分析并探讨相关预后因素。

病例与方法

1. 病例:本研究共纳入99例患者。难治性AML符合以下条件之一:①经过标准方案化疗2个疗程无效的初治病例;②CR后经过巩固强化治疗,12个月内复发;③12个月后复发但常规化疗无效;④2次或多次复发;⑤髓外白血病持续存在。复发AML定义:CR后外周血再次出现白血病细胞或骨髓原始细胞比例 >0.050 或髓外出现白血病细胞浸润^[8]。所有患者预处理前均接受脏器功能评估,并接受复方磺胺甲恶唑、膦甲酸钠及阿苯达唑进行相关病原体预防。

2. 供者及干细胞来源:供者中位年龄35(10~67)岁,其中亲缘供者81例、无关供者18例;供受者HLA全相合85例,其中亲缘全相合68例、无关全相合17例;供受者HLA不全相合14例,其中亲缘不全相合13例、无关不全相合1例。外周血干细胞移植(PBSCT)93例,骨髓移植(BMT)4例,BMT+PBSCT 2例。造血干细胞动员方案:G-CSF 5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\sim 6$ d,动员后第5或第6天进行造血干细胞采集。采集 $\text{CD}34^+$ 细胞 $\geq 2\times 10^6/\text{kg}$,单个核细胞

(MNC)(6~8) $\times 10^8/\text{kg}$ 。

3. 预处理方案:所有患者均采用清髓性预处理方案。62例采用BCFA/BMFA方案[白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)+环磷酰胺(Cy)/Bu+Flu+ Ara-C+美法仑],3例采用TCFA方案[全身照射(TBI)+Cy+Flu+Ara-C],24例采用BFA方案(Bu+Flu+Ara-C),10例采用BCFAI方案[Bu+Cy+Flu+Ara-C+去甲氧柔红霉素(IDA)]。具体剂量:Bu 3.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\sim 4$ d;Cy 40~50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2$ d;Flu 30 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3$ d;Ara-C 1~2 $\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3$ d(BFA方案中Flu和Ara-c为5 d);TBI 10 Gy(肺 <7 Gy);美法仑 100~140 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 1$ d;IDA 15 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3$ d。无关供者及亲缘不全相合移植预处理方案加用兔ATG 2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\sim 4$ d。预处理期间所有患者均接受碱化、水化,以低剂量肝素钠和丹参注射液预防肝静脉闭塞病。

4. 移植抗宿主病(GVHD)防治:采用环孢素A(1 mg/kg 每12 h静脉滴注,-1 d开始)或他克莫司(0.03 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注24 h,-1 d开始)联合短疗程甲氨蝶呤(MTX, 15 mg/m^2 , +1 d; 10 mg/m^2 , +3、6、11 d)±吗替麦考酚酯(1 000 mg/d)预防GVHD。GVHD分级采用西雅图标准^[9-10]。GVHD的一线治疗选用糖皮质激素。

5. 植活标准:粒细胞植活标准为连续3 d中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5\times 10^9/L$,血小板植活标准为脱离血小板输注且连续7 d $\text{PLT}\geq 20\times 10^9/L$ 。

6. 其他:所有患者均入住百级层流病房,造血重建前输注红细胞、血小板及抗感染治疗。+7 d起予以G-CSF促进粒细胞恢复。移植后定期检测骨髓细胞形态学、微小残留病(MRD)及嵌合状态。

7. 随访和定义:采用门诊和电话随访。随访截止日期为2017年2月1日。MRD检测采用间接免

疫荧光法标记和多色流式细胞术分析。主要观察终点及定义:OS时间(从移植日开始至死亡或未次随访)、无病生存(DFS)时间(从移植日开始至复发或未次随访)、移植相关死亡(TRM)时间(从移植日到非复发死亡的时间)、复发时间(从移植日到骨髓或外周血白血病细胞 ≥ 0.050 或髓外复发时间)。次要观察终点:造血重建、GVHD、移植相关并发症等。

8. 统计学处理:采用SPSS 23.0及R 3.2.2软件进行数据分析。GVHD、复发、TRM累积发生率采用竞争性分析,Gray检验比较组间差异;OS、DFS、植活率采用Kaplan-Meier曲线法分析,Log-rank法比较组间差异。影响生存的危险因素分析:单因素分析 $P < 0.1$ 的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。采用双侧检验 P 值, $P \leq 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本资料:99例患者中男59例、女40例,中位年龄为35(6~58)岁。FAB亚型: M_0 、 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 、 M_6 分别为3例(3.0%)、2例(2.0%)、35例(35.3%)、1例(1.0%)、12例(12.1%)、43例(43.4%)、3例(3.0%)。移植时机:第1次完全缓解期(CR_1)32例(32.3%), CR_2 25例(25.3%), CR_3 10例(10.1%), CR_4 1例(1.0%),发病后持续未缓解(NR_1) 11例(11.1%),复发后接受化疗未缓解(NR_2) 11例(11.1%),复发后未接受化疗(NR_3)9例(9.1%)。患者基本资料见表1。

2. 造血重建:所有患者均获得粒细胞植活,中位植活时间为14(9~25)d。6例患者在血小板植活前死亡。初诊 $PLT \leq 40 \times 10^9/L$ 、供者年龄 > 35 岁是血小板植入不良的危险因素,但多因素分析显示上述因素均不是独立危险因素。

3. GVHD发生情况:共44例患者发生急性GVHD(aGVHD),+100 d的aGVHD累积发生率为50.4%(95%CI 45.2%~64.8%);27例发生II~IV度aGVHD,其中7例发生III/IV度aGVHD,II~IV度aGVHD的累积发生率为27.3%(95%CI 18.9%~36.3%)。33例患者发生慢性GVHD(cGVHD),2年cGVHD的累积发生率为33.9%(95%CI 24.6%~43.5%);其中9例发生广泛型cGVHD,广泛型cGVHD的累积发生率为9.3%(95%CI 4.5%~16.1%)。供者年龄 > 35 岁、HLA配型不相合是aGVHD的危险因素。多因素分析显示HLA配型不

表1 99例接受异基因造血干细胞移植难治/复发急性髓系白血病患者的临床特征

临床特征	结果
性别[例(%)]	
男	59(59.6)
女	40(40.4)
年龄[岁, M (范围)]	35(6~58)
初诊WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	15.42 (0.66~295.20)
合并髓外浸润[例(%)]	6(6.1)
供者类型[例(%)]	
同胞全相合	68(68.7)
同胞不全相合	13(13.1)
无关供者	18(18.2)
供者年龄[岁, M (范围)]	35 (10~67)
供受者性别组合[例(%)]	
男供男	33(33.3)
男供女	19(19.2)
女供男	25(25.3)
女供女	22(22.2)
供受者ABO血型[例(%)]	
相合	53(53.5)
不合	46(46.5)
移植物抗宿主病预防方案[例(%)]	
环孢素A	44(44.4)
他克莫司为基础	55(55.6)
预处理方案[例(%)]	
BCFA/BMFA	62(62.6)
BFA	24(24.2)
BCFAI	10(10.1)
TCFA	3(3.0)
移植物来源[例(%)]	
外周血	93(93.9)
骨髓	4(4.0)
外周血+骨髓	2(2.0)
回输单个核细胞数[$\times 10^6/kg$, M (范围)]	7.520 (2.400~14.220)
回输CD34 ⁺ 细胞数[$\times 10^6/kg$, M (范围)]	2.625 (1.100~9.040)

注:BCFA方案:白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)+环磷酰胺(Cy);BMFA方案:Bu+Flu+ Ara-C+美法仑;BFA方案:Bu+Flu+Ara-C;BCFAI方案:Bu+Cy+Flu+Ara-C+去甲氧柔红霉素;TCFA方案:全身照射+Cy+Flu+Ara-C

合是aGVHD发生的独立危险因素。

4. 生存情况:随访至2017年2月1日,中位随访时间为42.6(8.3~142.4)个月,共44例患者存活,其中43例(43.4%)为无病生存状态,55例死亡。移植后3年OS、DFS率分别为45.0%(95%CI 34.6%~55.4%)、45.0%(95%CI 34.8%~55.2%)(图1)。

5. 影响OS的危险因素:单因素分析结果显示:

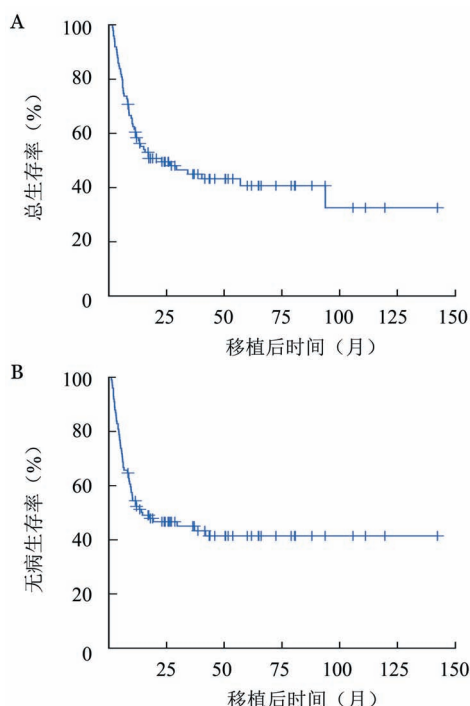


图 1 异基因造血干细胞移植治疗 99 例难治/复发急性髓系白血病患者总生存曲线(A)和无病生存曲线(B)

初诊 WBC > 50 × 10⁹/L、移植前未缓解、供者年龄 > 35 岁、移植后未发生 cGVHD、供受者性别组合(男供男/女供男/女供女)、回输 CD34⁺细胞数 ≤ 2.625 × 10⁶/kg 是预后不良的危险因素。其中,移植前 CR 组、未缓解组的 3 年 OS 率分别为 56.7%、18.7% ($P < 0.001$),发生 cGVHD 组、未发生 cGVHD 组 3 年 OS 率分别为 62.6%、35.2% ($P = 0.001$)。替代供者组和亲缘相合供者组(MSD)的 3 年 OS 率差异无统计学意义(44.4%对 45.1%, $P = 0.721$)。Cox 回归分析显示,影响 OS 的独立危险因素包括:移植前未缓解 [$P = 0.009$, $HR = 2.21$ (95% CI 1.22 ~ 4.04)],初诊 WBC > 50 × 10⁹/L [$P = 0.024$, $HR = 2.11$ (95% CI 1.11 ~ 4.02)],供者年龄 > 35 岁 [$P = 0.031$, $HR = 1.96$ (95% CI 1.06 ~ 3.60)],移植后未发生 cGVHD [$P =$

0.008, $HR = 0.38$ (95% CI 0.18 ~ 0.78)],详见表 2。

共 63 例患者移植前进行 MRD 检测,MRD < 0.01% (阴性)、0.01% ~ 1.0%、> 1.0% ~ 20.0%、> 20.0% 四组患者 3 年 OS 率分别为 75.0%、51.9%、18.9%、0 ($\chi^2 = 23.012$, $P < 0.001$)。

根据患者移植前存在的危险因素(移植前未缓解、初诊 WBC > 50 × 10⁹/L、供者年龄 > 35 岁)的数目进行危险度分组,将具有 0、1、2 ~ 3 个危险因素的患者分别定义为低危组(24 例)、中危组(41 例)和高危组(26 例),3 年 OS 率分别为 75.0%、46.9%、15.4% ($\chi^2 = 26.873$, $P < 0.001$) (图 2)。

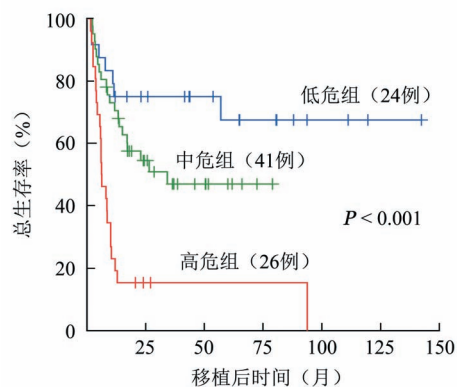


图 2 不同危险度难治/复发急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后总生存曲线

6. 复发和移植相关死亡:共 37 例患者复发,中位复发时间为 5.9 (1.1 ~ 41.9) 个月,3 年累积复发率为 36.6% (95% CI 26.9% ~ 46.4%) (图 3)。37 例复发患者中 36 例死亡,复发至死亡的中位时间为 2.7 (0.1 ~ 56.7) 个月;另 1 例移植后 17.6 个月复发,经过再诱导化疗后取得再次缓解,末次随访距复发 3 个月,目前仍处于 CR 状态。移植前 CR 组(68 例)、未缓解组(31 例)移植后 3 年累积复发率分别为 26.4% (95% CI 16.1% ~ 37.7%)、58.1% (95% CI 38.2% ~ 73.5%) ($P < 0.001$);共 90 例患者生存超过 100 d,移

表 2 影响异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性髓系白血病患者总生存的危险因素分析

因素	P 值	HR (95% CI)
移植前缓解状态(CR/NR)	0.009	2.21 (1.22 ~ 4.04)
初诊 WBC (≤ 50 × 10 ⁹ /L / > 50 × 10 ⁹ /L)	0.024	2.11 (1.11 ~ 4.02)
供者年龄 (≤ 35 岁 / > 35 岁)	0.031	1.96 (1.06 ~ 3.60)
移植后发生 cGVHD (是/否)	0.008	0.38 (0.18 ~ 0.78)
供受者性别组合(男供男、女供男、女供女/男供女)	0.486	0.91 (0.69 ~ 1.92)
回输 CD34 ⁺ 细胞数 (≤ 2.625 × 10 ⁶ /kg / > 2.625 × 10 ⁶ /kg)	0.268	0.70 (0.37 ~ 1.32)

注:CR:完全缓解;NR:未缓解;cGVHD:慢性移植植物抗宿主病

植后未发生 cGVHD 组(57例)的3年累积复发率高于发生 cGVHD 组(33例)[44.7% (95% CI 32.2% ~ 56.5%) 对 21.5% (95% CI 8.0% ~ 39.1%) , $P=0.020$]。

共19例患者死于治疗相关并发症,3年累积 TRM 为 19.7% (95% CI 12.4% ~ 28.3%) (图4)。死亡原因:严重肺部真菌感染13例(68.4%),心律失常1例(5.3%),脑出血3例(15.8%),严重 GVHD 2例(10.5%);其中6例血小板未植入患者中3例死于严重肺部真菌感染,1例死于脑出血,2例死于复发。移植前 CR 组、未缓解组移植后3年累积 TRM 分别为 17.7% (95% CI 9.7% ~ 27.7%)、25.0% (95% CI 9.9% ~ 43.5%), 差异无统计学意义($P=0.580$); 移植后发生 cGVHD 组、未发生 cGVHD 组3年累积 TRM 分别为 14.1% (95% CI 4.0% ~ 30.2%)、22.9% (95% CI 13.6% ~ 33.8%), 差异无统计学意义($P=0.180$)。供者年龄 ≤ 35 岁组和 > 35 岁组、初诊 WBC $> 50 \times 10^9/L$ 组和 $\leq 50 \times 10^9/L$ 组比较,3年累积 TRM 差异均无统计学意义($P=0.241$, $P=0.167$)。

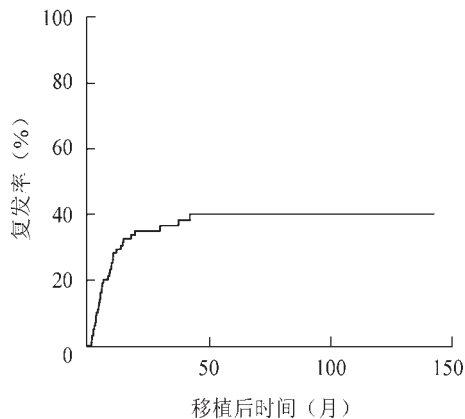


图3 99例难治/复发急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后累积复发曲线

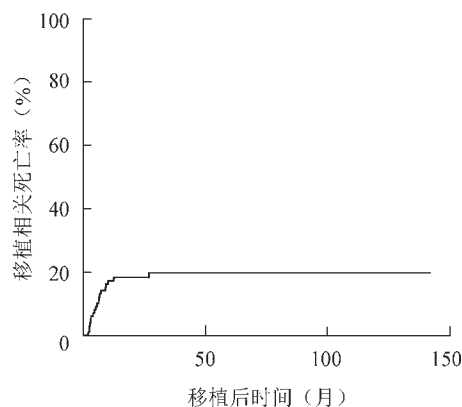


图4 99例难治/复发急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后移植相关死亡曲线

讨 论

近年来,虽然随着新药的出现及化疗方案的改进,AML的缓解率得到了一定程度的提高,但仍有近20%~30%的年轻患者不能获得缓解,并且近半数获得CR的患者最终因复发而死亡^[11]。allo-HSCT是难治/复发AML的有效治疗手段之一,可提高长期生存率、降低复发率^[12]。Schmid等^[3]的研究结果显示,在减低剂量预处理之前加用Flu、Ara-C和安吡啶,1、4年OS率分别为54.0%、32.0%。来自国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)的大样本(病例数超过2000例)数据显示,3年OS率为19.0%,其中预后较好组3年OS率达42.0%^[7]。本组99例难治/复发AML患者allo-HSCT后3年OS率达45.0% (95% CI 34.6% ~ 55.4%), 优于上述文献报道,考虑与本组半数以上病例在移植前达到CR状态且移植前均接受3个以上疗程的巩固化疗有关。

难治/复发AML患者移植失败的重要原因是移植后复发率较高,与其高白血病负荷有关^[13]。本组患者3年的累积复发率为36.6%,复发死亡占总体死亡构成比为65.4% (36/55),表明难治/复发AML患者allo-HSCT后影响生存的最主要因素是复发,与Dominik等^[5]报道的结果相似。本组病例移植前缓解状态(未缓解)、移植后未发生cGVHD是影响移植后复发的独立危险因素。移植前应慎重选择供者,对高危复发患者应加强预处理方案,移植后对高危复发患者提前干预,预防性淋巴细胞输注(DLI)或谨慎提前减停免疫抑制剂,严密监测患者MRD和GVHD发生情况,予以针对性化疗、二次移植、DLI或者联合应用。目前,临床上治疗移植后复发的策略有限,根据具体情况多种方案联合可能提高疗效^[14]。本组病例3年的TRM仅为19.7% (95% CI 12.4% ~ 28.3%),严重肺感染在移植相关并发症中占很大比例(68.4%),提示在移植早期需积极促进患者免疫重建恢复和防治移植后严重感染。

移植前疾病状态可以影响移植的疗效。较早的报道来自法国协作组SFGM的数据,这项研究共纳入379例接受allo-HSCT的难治/复发AML患者,其中接受再诱导治疗并获得CR患者的OS率为32.0%,部分缓解(PR)者、未缓解者的OS率分别为13.0%、11.0%^[6]。Duval等^[7]、Koh等^[15]和Tian等^[16]的研究结果也显示移植前CR患者具有更高的OS率。本研究移植前CR组和未缓解组3年的OS率分别为56.7%和18.7% ($P < 0.001$),与上述文献报道一

致。本研究移植前CR组的3年累积复发率低于未缓解组[26.4% (95% CI 16.1% ~ 37.7%) 对 58.1% (95% CI 38.2% ~ 73.5%)], $P < 0.001$], 提示移植前获得CR可以降低复发率、改善生存。Zhang等^[17]分析了58例行allo-HSCT的难治/复发AML患者, 移植前CR组(35例)、移植前未缓解组(25例)5年DFS率差异无统计学意义(53.4%对51.6%, $P = 0.740$)。上述不同研究结果考虑与患者的异质性及样本量不同有关。本研究中移植前未缓解组患者多数都在移植前接受再诱导化疗仍未能获得缓解, 其耐药风险较高, 长期生存较差。虽然移植前达到CR能提高allo-HSCT的疗效, 但是仍有部分患者移植前无法获得CR。对未缓解的AML患者是否进行移植前再诱导化疗应进行风险评估: 复发较晚、无不良细胞遗传学和分子学特征以及原始细胞比例较低的患者再诱导治疗预期CR率超过50%, 这类患者可以在移植前尝试再诱导化疗^[18]; 早期复发、有不良细胞遗传学改变或FLT3突变的高危患者, 再诱导化疗的CR率不足20%, 这类患者以allo-HSCT作为挽救治疗更为合理^[19], 因为一味强求CR而反复化疗导致的脏器损伤和感染会增加移植风险。

移植后主要影响移植疗效的因素为GVL效应, 移植后GVHD的发生与产生GVL效应密不可分。本研究中发生cGVHD组3年OS率高于未发生cGVHD组(62.6%对35.2%, $P = 0.001$), 而且发生cGVHD组较未发生cGVHD组复发率有所降低, 可能与其介导较强的GVL效应有关。但GVHD本身是一把双刃剑, Baron等^[20]研究结果显示广泛型cGVHD可以降低复发率, 但由于TRM增高, 导致OS与未发生cGVHD患者相似。本组病例中, 发生局限型及广泛型cGVHD患者的生存优于未发生cGVHD患者, 可能与病例数较少有关。

虽然替代供者移植后TRM高于亲缘相合供者(MSD), 但对于难治/复发AML患者而言, 替代供者移植具有更强的GVL效应, 减少了移植后的复发率, 因此抵消了TRM方面的劣势。Liu等^[21]回顾性分析了133例未缓解状态下接受移植的难治/复发AML患者, 无关供者、亲缘供者和单倍体相合移植三组的3年OS、DFS率差异均无统计学意义。本研究替代供者组和MSD组的3年OS率差异无统计学意义(44.4%对45.1%, $P = 0.721$)。因此, 对难治/复发AML患者而言, 如无MSD, 替代供者也应尽早纳入考虑, 且随着HLA配型技术的发展、预处理方案和支持治疗的进步, 替代供者可以和亲缘供者同等

获益^[22-23]。

参考文献

- [1] Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia[J]. *Leukemia*, 2000, 14(3):476-479.
- [2] Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (9):1969- 1978. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.027.
- [3] Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 108 (3):1092-1099. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4165.
- [4] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2010, 115(3):453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [5] Schneidawind D, Federmann B, Faul C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92 (10):1389-1395. DOI: 10.1007/s00277-013-1774-5.
- [6] Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (11):1157-1163. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702690.
- [7] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (23):3730- 3738. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8852.
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (3): 183- 184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2017.03.002.
- [9] Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects [J]. *Annu Rev Med*, 1984, 35: 11-24.
- [10] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (4):215- 233. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.
- [11] Ofran Y, Rowe JM. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(2): 89-94. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834ff4e1.
- [12] Robak T, Wrzesień-Kuś A. The search for optimal treatment in relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43 (2):281- 291. DOI: 10.1080/10428190290006053.
- [13] Arita K, Kondo T, Sugita J, et al. Sequential chemotherapy and myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplanta-

tion for refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Hematol, 2011, 94(3):291-295. DOI: 10.1007/s12185-011-0919-3.

[14] 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(Ⅱ)—移植后白血病复发(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 846-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.004.

[15] Koh H, Nakamae H, Hagihara K, et al. Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30:36. DOI: 10.1186/1756-9966-30-36.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2010, 116(17):3147-3156. DOI: 10.1182/blood-2010-05-260117.

[19] Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study [J]. Leukemia, 2011, 25(6):939-944. DOI: 10.1038/leu.2011.25.

[20] Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus- host disease after reduced- intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. Leukemia, 2012, 26 (12):2462- 2468. DOI: 10.1038/leu.2012.135.

[21] Liu N, Ning HM, Hu LD, et al. Outcome of myeloablative allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed AML patients in NR status [J]. Leuk Res, 2015, 39 (12):1375- 1381. DOI: 10.1016/j.leukres. 2015.10.011.

[22] Perez LE. Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cancer Control, 2011, 18(4):216-221.

[23] Ferrá C, Sanz J, de la Cámara R, et al. Unrelated transplantation for poor-prognosis adult acute lymphoblastic leukemia: long-term outcome analysis and study of the impact of hematopoietic graft source [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010,16 (7): 957-966. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.003.

(收稿日期:2017-06-18)

(本文编辑:徐茂强)

《中华血液学杂志》2017年度审稿专家名单

以下为2017年度本刊审稿专家,在此表示衷心感谢!(以姓氏汉语拼音为序)

蔡真 常春康 常英军 陈芳源 陈国安 陈虎 陈洁平 陈苏宁 陈文明 陈晓娟 陈协群
 陈元仲 陈子兴 程涛 杜欣 冯国双 冯建明 冯四洲 付蓉 傅卫军 高春记 高子芬
 顾健 韩冰 韩明哲 郝思国 侯健 侯明 胡建达 胡豫 黄河 黄晓军 纪春岩
 贾永前 江明 江倩 姜尔烈 金洁 鞠秀丽 克晓燕 赖永榕 李建勇 李剑 李津婴
 李娟 李军民 李薇 李晓 李艳 李扬秋 李玉明 李振宇 梁爱斌 刘兵城 刘代红
 刘红 刘开彦 刘澎 刘启发 刘霆 刘艳荣 刘卓刚 路瑾 罗建民 马军 秘营昌
 潘峻 庞天翔 裴雪涛 彭军 钱文斌 秦亚溱 邱林 邱录贵 任汉云 沈括 沈志祥
 汝昆 邵宗鸿 施均 石远凯 宋永平 宋玉琴 孙竞 孙自敏 佟红艳 童春容 王椿
 王恒湘 王宏伟 王季石 王建祥 王健民 王景文 王黎 王敏 王小钦 王欣 王学锋
 王迎 王昱 王昭 魏辉 魏旭东 文珠 吴德沛 吴竞生 吴彤 肖扬 肖志坚
 徐开林 徐卫 许兰平 许小平 阎石 杨林花 杨仁池 于力 余自强 俞文娟 张凤奎
 张磊 张连生 张梅 张曦 张晓辉 张毅 张翼鹭 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑国光
 郑以州 周道斌 周晋 周郁鸿 朱焕玲 朱军 朱力 朱琦 朱易萍 竺晓凡 庄俊玲
 邹萍 邹善华