

# 异基因造血干细胞移植前巩固化疗 对第一次形态学完全缓解且微小残留病 阴性中/高危急性髓系白血病患者预后的影响

张益敏 张莹 倪雄 高磊 邱慧颖 张悦晟 唐古生 陈洁 章卫平

王健民 杨建民 胡晓霞

海军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

**【摘要】目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)前巩固化疗对第1次形态学完全缓解且微小残留病阴性(CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>)中/高危急性髓系白血病(AML)患者预后的影响。**方法** 对2010年1月至2019年3月在CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>状态下接受allo-HSCT的155例中/高危AML(不含急性早幼粒细胞白血病)患者进行回顾性分析。**结果** 全部155例患者中,102例获得CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>后接受移植前巩固化疗(巩固组),53例获得CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>后直接行allo-HSCT(非巩固组),两组中位年龄分别为39(18~56)岁、38(19~67)岁。巩固组、非巩固组移植后5年总生存率分别为(59.3±7.5)%、(62.2±6.9)%( $P=0.919$ ),无复发生存率分别为(53.0±8.9)%、(61.6±7.0)%( $P=0.936$ ),累积复发率分别为(21.9±5.4)%、(18.3±6.0)%( $P=0.942$ ),非复发死亡率分别为(22.4±4.3)%、(28.4±6.5)%( $P=0.464$ )。多因素分析显示,移植前是否接受巩固化疗及其疗程(<2个/≥2个)对预后无显著影响。**结论** 中/高危AML患者可在获得CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>后直接进行allo-HSCT。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; 微小残留病; 巩固化疗; 异基因造血干细胞移植; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81770160、81470321);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.0253-2727.2020.01.004

## Effect of consolidation before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-favorable acute myeloid leukemia patients with first complete remission and negative minimal residual disease

Zhang Yimin, Zhang Ying, Ni Xiong, Gao Lei, Qiu Huiying, Zhang Yuesheng, Tang Gusheng, Chen Jie, Zhang Weiping, Wang Jianmin, Yang Jianmin, Hu Xiaoxia

Department of Hematology, Changhai Hospital, the Naval Medical University; Institute of Hematologic Disease of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Hu Xiaoxia, Email: hu\_xiaoxia@126.com

**[Abstract]** **Objective** To probe the prognostic value of consolidation chemotherapy in non-favorable acute myeloid leukemia (AML) patients who were candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with first complete remission (CR<sub>1</sub>) and negative minimal residual disease (MRD<sup>-</sup>). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 155 patients with non-favorable AML who received allo-HSCT in CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup> from January 2010 to March 2019. The survival data were compared between patients who received and those not received pre-transplant consolidation chemotherapy. **Results** A total of 102 patients received pre-transplant consolidation chemotherapy (consolidation group), and 53 cases directly proceeded to allo-HSCT when CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup> was achieved (nonconsolidation group). The median ages were 39 (18~56) years old and 38 (19~67) years old, respectively. Five-year post-transplant overall survival [(59.3±7.5)% vs (62.2±6.9)% ,  $P=0.919$ ] and relapse-free survival [(53.0±8.9)% vs (61.6±7.0)% ,  $P=0.936$ ] were not significantly different between the two groups (consolidation vs nonconsolidation). There was a weak relationship between consolidation therapy and cumulative incidence of relapse [consolidation: (21.9±5.4)% vs nonconsolidation: (18.3±6.0)% ,  $P=0.942$ ], as well as non-relapse mortality [consolidation: (22.4±4.3)% vs nonconsolidation: (28.4±6.5)% ,

$P = 0.464$ ]。Multivariate analysis indicated that pre-transplant consolidation and the consolidation courses ( $< 2$  vs  $\geq 2$  courses) did not have an impact on allo-HSCT outcomes. **Conclusion** Allo-HSCT for candidate patients without further consolidation when CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup> was attained was feasible.

**[Key words]** Leukemia, myeloid, acute; Minimal residual disease; Consolidation chemotherapy; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81770160, 81470321); Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines in Shanghai (2017BR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.004

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是中/高危急性髓系白血病(AML)患者的重要治疗手段<sup>[1-2]</sup>。细胞遗传学和分子遗传学特征是急性白血病治疗分层的重要依据之一,微小残留病(MRD)与遗传学指标相结合可以更好判断白血病患者的预后<sup>[3-6]</sup>。以往研究证实移植前MRD阳性是影响预后的独立危险因素<sup>[7-9]</sup>。有研究显示,移植物抗白血病(GVL)效应能克服移植前MRD阳性的不利影响<sup>[10-12]</sup>。如何根据MRD进行分层治疗以及MRD阴性患者可否减轻治疗强度,目前尚无定论<sup>[3,6]</sup>。对于已经获得MRD阴性的中/高危AML患者,移植前是否需要巩固治疗有待进一步研究<sup>[13-15]</sup>。本研究对2010年1月至2019年3月在第1次形态学完全缓解且MRD阴性(CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>)状态下接受allo-HSCT的155例中/高危AML患者[按照欧洲白血病网(ELN)标准<sup>[16]</sup>诊断,不含急性早幼粒细胞白血病患者]进行回顾性分析,探讨移植前巩固化疗对CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>患者预后的影响。

## 病例与方法

1. 病例:2010年1月至2019年3月,155例中/高危AML患者在CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>状态下接受allo-HSCT,其中102例进行了移植前巩固化疗(巩固组,中危82例,高危20例),53例患者未行巩固化疗直接进行移植(非巩固组,中危36例,高危17例)。

2. 细胞遗传学及分子生物学检测:骨髓标本经G显带法检测染色体核型,并按照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)2013》进行核型描述。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<sup>[12]</sup>。通过Ion Torrent测序平台对髓系肿瘤相关34个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×,灵敏度为1%<sup>[12]</sup>。

3. MRD检测:采用多参数流式检测白血病相关免疫表型(LAIP)作为MRD监测指标。抗体组合包

括:CD34-PE /CD117-APC /CD45-Percp /CD56-PE-cy7 /CD2- FITC /CD7- FITC 及 CD34- APC /CD64-FITC /CD15- FITC /CD11c-PE /CD45-Percp。LAIP细胞 $\geq 0.1\%$ 判定为MRD阳性。在巩固治疗中的固定监测点、移植前以及移植后固定监测点均检测MRD。

4. 诱导治疗:年龄 $< 65$ 岁的AML患者采用DA方案(柔红霉素 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天,阿糖胞苷 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天)或IA方案(去甲氧柔红霉素 $10 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天,阿糖胞苷 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天)。年龄 $\geq 65$ 岁或ECOG评分 $> 2$ 分的患者采用D-CAG方案(地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~5天,阿克拉霉素 $10 \text{ mg/d}$ 第3~6天,阿糖胞苷 $10 \text{ mg/m}^2$ 每12 h 1次第3~9天,粒细胞集落刺激因子 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~14天)<sup>[17-19]</sup>。

5. 巩固治疗:采用中等剂量阿糖胞苷( $2 \text{ g/m}^2$ 每12 h 1次,第1、3、5天)巩固化疗1~4个疗程。ECOG评分 $> 2$ 分的患者以D-CAG方案<sup>[18-19]</sup>巩固治疗。第1次诱导化疗获得部分缓解的患者采用原方案再诱导,未缓解者换用其他方案<sup>[18]</sup>。

6. 移植方案:清髓预处理(MAC)采用经典的Bu-Cy方案(白消安+环磷酰胺)。年龄 $\geq 55$ 岁或ECOG评分 $> 1$ 分的患者采用FBA(氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安)减低剂量预处理方案(RIC)<sup>[17]</sup>。无关供者移植和亲属单倍型移植加用抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)。急性GVHD按照修订的西雅图标准<sup>[20]</sup>进行诊断。慢性GVHD采用美国国立卫生研究院(NIH)的诊断标准及严重程度积分系统<sup>[21]</sup>。采用环孢素A+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤方案进行GVHD预防<sup>[22]</sup>。中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d为粒细胞植活;PLT $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注为血小板植活。

7. 随访及疗效评估:采用查阅门诊、住院病例和电话随访方式。随访截至2019年5月20日,中位随访时间为52.5(9~110)个月。疗效评估标准参见

文献[18,23]。CR:白血病的症状和体征消失,白细胞分类中无白血病细胞,骨髓涂片原始粒细胞<5%,无髓外白血病。复发:获得CR患者外周血重新出现白血病细胞或骨髓中原始细胞≥5%或髓外出现白血病浸润。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至随访截止或死亡的时间;无复发生存(RFS)时间:造血干细胞回输至复发、随访截止或患者死亡的时间。

8. 统计学处理:巩固组及非巩固组临床特征、GVHD发生率的比较,连续变量采用Mann-Whitney U检验,分类变量采用 $\chi^2$ 检验。OS、RFS率分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验。影响OS、RFS的因素采用Cox回归模型进行多因素分析;其中,CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至allo-HSCT间隔以时依协变量纳入分析。采用SPSS 22.0软件进行统计。通过R软件竞争风险模型计算累积复发率(CIR),以复发和非复发死亡(NRM)为竞争风险<sup>[24]</sup>。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

1. 患者特征:155例CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>患者中男69例(44.5%),女86例(55.5%),中位年龄38(18~67)岁,65岁以上5例(3.2%)。CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至移植中位时间为5(1~12.5)个月。巩固组中55例诱导化疗后达到MRD阴性,78例患者接受了≥2个疗程巩固化疗,CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至移植的中位时间为8.5(6.5~12.5)个月。非巩固组中25例诱导化疗后达到MRD阴性,17例巩固化疗1个疗程后达MRD阴性,11例巩固2个疗程后获得MRD阴性,CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至移植的中位时间为3(1~7)个月。两组患者在年龄、性别、初诊时血细胞计数、细胞遗传学、分子生物学特征、移植预处理方案、ECOG评分、ELN危险度分组等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

2. GVHD发生情况:非巩固组、巩固组急性GVHD发生率分别为18.9%、21.6%( $P = 0.747$ ),慢性GVHD发生率分别为66.0%(35/53)、63.7%(65/102)( $P = 0.649$ ),重度慢性GVHD的发生率分别为5.6%(3/53)、8.8%(9/102)( $P = 0.805$ )。非巩固组、巩固组分别有3、4例患者肺受累积分≥2分<sup>[25]</sup>。两组GVHD情况详见表2。

3. 生存及复发:非巩固组、巩固组移植后5年OS率分别为(59.3±7.5)%、(62.2±6.9)%( $P = 0.919$ )(图1A),RFS率分别为(53.0±8.9)%、(61.6±7.0)%

( $P = 0.936$ )(图1B),5年CIR分别为(21.9±5.4)%、(18.3±6.0%)( $P = 0.942$ )(图2A)。非巩固组、巩固组移植后5年NRM率分别为(22.4±4.3)%、(28.4±6.5%)( $P = 0.464$ )(图2B)。非复发死亡原因:非巩固组GVHD 7例,感染7例,出血2例;巩固组GVHD 13例,感染6例,出血2例。

巩固组、非巩固组ELN中危AML患者分别为82、36例,移植后5年OS率分别为(57.2±18.0)%、(71.5±6.3%)( $P = 0.753$ ),RFS率分别为(54.1±17.3)%、(68.4±6.4%)( $P = 0.759$ )。

4. 预后影响因素的多因素分析:多因素分析结果显示,FLT3-ITD高频突变(FLT3-ITD突变率≥0.5,FLT3-ITD<sup>high</sup>)及TP53突变是影响预后的独立危险因素。而移植前巩固化疗的疗程数(<2个/≥2个)、获得CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>后是否接受巩固化疗及获得CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至移植的间隔时间均对OS和RFS无显著影响( $P > 0.05$ ),详见表3。

## 讨 论

越来越多研究表明,对于中危AML患者,allo-HSCT的疗效优于化疗<sup>[22,26-27]</sup>。而移植前病程和移植时机也影响预后<sup>[28]</sup>。既往文献报道,CR<sub>i</sub>后继续巩固对移植患者的预后影响不大<sup>[28-32]</sup>。近期,刘秀娟等<sup>[28]</sup>研究结果显示,allo-HSCT前病程≥6个月的AML患者预后较差。

Rashidi等<sup>[14]</sup>的一项单中心回顾性研究纳入126例在CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>状态下接受allo-HSCT的AML患者,中位年龄60(23~74)岁,以多参数流式细胞术检测MRD<0.5%定义为MRD阴性,结果显示移植前巩固化疗的患者预后较好。随后,该团队又开展了一项多中心研究<sup>[33]</sup>,纳入明尼苏达大学和华盛顿大学共111例AML患者,均在CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>状态下接受移植,其中26例患者以MRD<0.5%定义为MRD阴性,85例以MRD<0.1%为MRD阴性,移植前巩固组和非巩固组复发率和NRM差异均无统计学意义<sup>[33]</sup>。相对于Rashidi等<sup>[14]</sup>的研究,本组患者较年轻(中位年龄38岁),以<0.1%为MRD阴性阈值,移植前MRD阴性患者的预后优于MRD阳性患者,与文献[34-35]报道的结果一致。我们进一步分析CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>状态下接受allo-HSCT中/高危AML患者的预后,结果显示,是否进行移植前巩固化疗对患者的OS、RFS、CIR及NRM无显著影响,多因素分析结果也证实CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>至移植的时间、移植

表1 移植前巩固化疗与非巩固化疗CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>中/高危AML患者的临床特征

因素	非巩固组(53例)	巩固组(102例)	$\chi^2/z$ 值	P值
年龄[岁,M(范围)]	39(18~56)	38(19~67)	-0.354	0.526
男性[例(%)]	28(52.8)	41(40.2)	0.079	0.168
诊断[例(%)]			0.092	0.713
原发 AML	47(88.7)	87(85.3)		
继发 AML	6(11.3)	15(14.7)		
AML 亚型[例(%)]			7.523	0.658
M <sub>1</sub>	4(7.5)	5(4.9)		
M <sub>2</sub>	17(32.1)	31(30.5)		
M <sub>4</sub>	19(35.8)	37(36.3)		
M <sub>5</sub>	10(18.9)	18(17.6)		
M <sub>6</sub>	2(3.8)	8(7.8)		
M <sub>7</sub>	1(1.9)	3(2.9)		
诊断时血细胞计数[M(范围)]				
WBC( $\times 10^9/L$ )	15.8(0.5~372.7)	14.7(0.3~286.2)	-0.759	0.681
HGB(g/L)	85.5(7.5~133.0)	92.0(44.5~149.0)	-0.063	0.853
PLT( $\times 10^9/L$ )	58(4~283)	29(7~275)	-2.158	0.427
达CR <sub>i</sub> /MRD <sup>-</sup> 疗程数[例(%)]			1.971	0.562
1个	39(73.6)	71(69.6)		
2个	14(26.4)	31(30.4)		
诱导化疗方案[例(%)]			5.758	0.469
DA	26(49.1)	56(54.9)		
IA	23(43.4)	45(44.1)		
D-CAG	4(7.5)	1(1.0)		
移植前巩固化疗疗程数[例(%)]			14.712	<0.001
<2个	41(77.4)	22(21.6)		
≥2个	12(22.6)	80(78.4)		
诊断至CR <sub>i</sub> /MRD <sup>-</sup> 时间[月,M(范围)]	2.0(1.5~4.0)	2.0(1.5~5.5)	0.367	0.996
CR <sub>i</sub> /MRD <sup>-</sup> 至移植时间[月,M(范围)]	3.0(1.0~7.0)	8.5(6.5~12.5)	11.436	<0.001
染色体核型 <sup>a</sup> [例(%)]			0.718	0.718
低危	5(9.4)	15(14.7)		
中危	34(64.2)	71(69.6)		
高危	14(26.4)	16(15.7)		
分子生物学特征[例(%)]				
NPM1 突变伴FLT3-ITD <sup>high</sup>	10(18.9)	21(20.6)	1.125	0.736
NPM1 野生型(无FLT3-ITD突变或FLT3-ITD <sup>low</sup> )	27(50.9)	45(44.1)	0.529	0.464
NPM1 野生型(伴FLT3-ITD <sup>high</sup> )	6(11.3)	15(14.7)	0.115	0.521
RUNX1突变	4(7.5)	7(6.9)	1.634	0.879
ASXL1突变	9(17.0)	14(13.7)	0.085	0.614
TP53突变	12(22.6)	18(17.6)	1.247	0.545
ELN 危险度分组[例(%)]			0.943	0.627
中危组	36(67.9)	82(80.4)		
高危组	17(32.1)	20(19.6)		
移植预处理方案[例(%)]			1.936	0.462
减低剂量预处理	9(17.0)	35(34.3)		
清髓预处理	44(83.0)	67(65.7)		
预处理方案含ATG[例(%)]	20(37.7)	41(40.2)	0.069	0.953
移植前ECOG体能评分[例(%)]			0.693	0.459
≤1分	25(47.2)	35(34.3)		
2分	23(43.4)	54(52.9)		
3分	5(9.4)	13(12.8)		

注: AML: 急性髓系白血病; CR<sub>i</sub>/MRD<sup>-</sup>: 第1次完全缓解且 MRD 阴性; ITD: 内部串联重复; FLT3-ITD<sup>low</sup>: 等位基因低频突变(<0.5); FLT3-ITD<sup>high</sup>: 等位基因高频突变(≥0.5); ATG: 抗人胸腺细胞球蛋白; DA 方案: 柔红霉素+阿糖胞苷; IA 方案: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷; D-CAG 方案: 地西他滨+阿克拉霉素+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子; ELN: 欧洲白血病网。<sup>a</sup>根据 ELN 标准, 低危核型包括 t(8;21)(q22;q21.1)、inv(16)(p13.1q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22); 中危核型包括正常核型、t(9;11)(p21.3;q23.3) 及其他所有未定义异常; 高危核型包括 t(6;9)(p23;q34.1)、t(v;11q23.3)、t(9;22)(q34.1;q11.2)、inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2)、-5 或 5q-; -7; -17 或 17p 异常、复杂核型(≥3 种克隆性染色体异常)、单体核型。

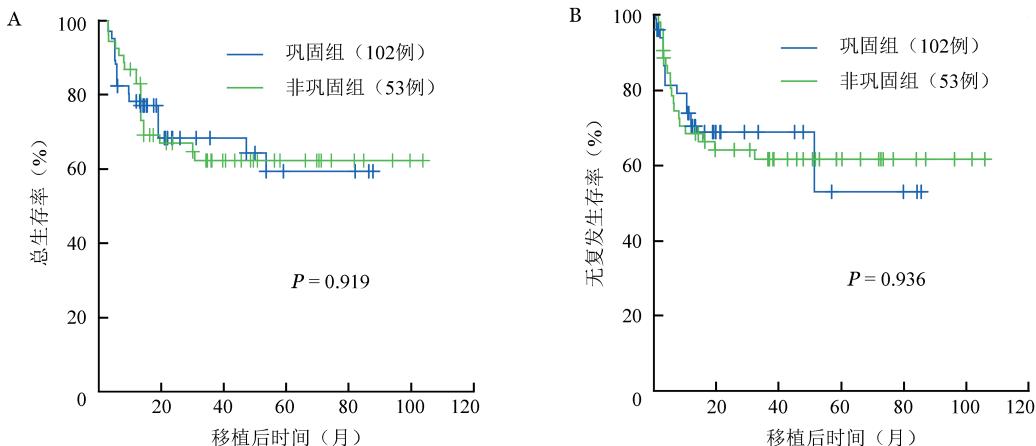


图1 移植前巩固化疗对第1次完全缓解且微小残留病阴性中/高危急性髓系白血病患者总生存(A)和无复发生存(B)的影响

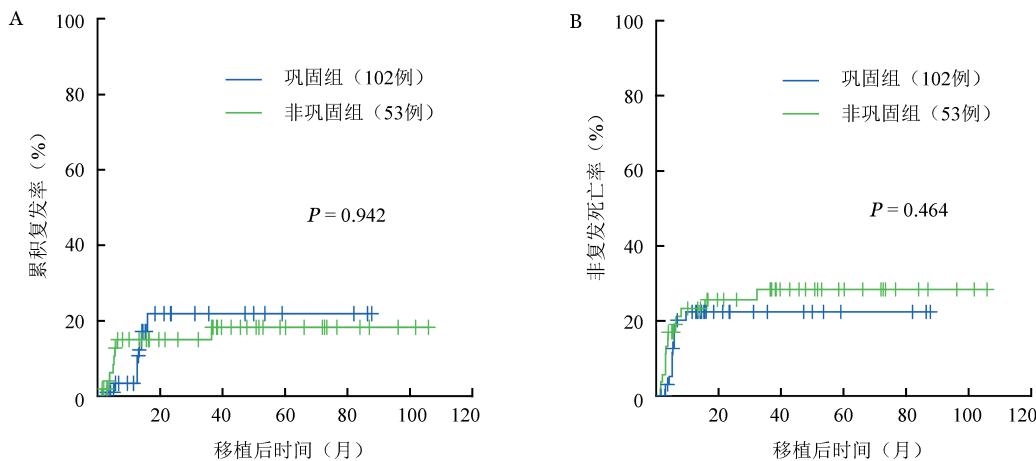


图2 移植前巩固化疗对第1次完全缓解且微小残留病阴性中/高危急性髓系白血病患者复发(A)和非复发死亡(B)的影响

表2 非巩固组、巩固组移植前CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>中/高危AML患者GVHD发生情况[例(%)]

组别	例数	急性GVHD			慢性GVHD		
		I度	II度	III/IV度	轻度	中度	重度
巩固组	102	10(9.8)	7(6.9)	5(4.9)	22(21.6)	34(33.3)	9(8.8)
非巩固组	53	1(1.9)	4(7.6)	5(9.4)	15(28.3)	17(32.1)	3(5.6)
$\chi^2$ 值		0.052				1.273	
P值		0.738				0.649	

注: AML:急性髓系白血病; CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>: 第1次完全缓解且微小残留病阴性

前巩固化疗疗程数不是预后的影响因素。本研究结果提示,年轻的中/高危 AML 患者,化疗达 CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>后可考虑直接进行 allo-HSCT。

目前,各中心 MRD 检测的方法及敏感性尚缺乏统一标准,MRD 阈值的选取影响对缓解深度的判断,从而影响基于 MRD 的分层治疗<sup>[3,6]</sup>。本研究的局限性:①各组内患者实际接受的化疗次数和累积剂量有差异,无法确定最佳的治疗疗程和强度。②两组患者在 ELN 危险度、ECOG 体能评分、供者选择及预处理方案等方面均存在异质性。③非

巩固组 CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup> 至移植的时间明显较短,如果因各种原因致其移植前病程延长,部分患者可能在移植前复发,这种分组偏倚会影响两组的可比性。尽管通过时间依存模型能一定程度上消除这种偏倚的影响,本研究结论仍需前瞻性的随机对照研究加以验证。

#### 参考文献

- [1] Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11: 3. DOI: 10.1186/s13045-017-0543-7.

**表3** 155例在第1次完全缓解且微小残留病阴性(CR<sub>1</sub>/MRD<sup>-</sup>)状态下接受allo-HSCT患者的总生存和无复发生存影响因素的多因素分析

因素	总生存		无复发生存	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(<38岁,≥38岁)	0.564(0.212~1.553)	0.232	0.653(0.324~1.462)	0.263
ECOG体能评分(1分,2~3分)	0.342(0.453~1.252)	0.364	0.626(0.365~1.375)	0.453
预处理方案(RIC, MAC)	0.925(0.523~1.654)	0.921	1.532(0.623~1.734)	0.917
诱导化疗后获得CR <sub>1</sub> /MRD <sup>-</sup> (是,否)	0.837(0.338~1.834)	0.649	0.686(0.311~1.562)	0.664
移植前巩固化疗疗程(<2个,≥2个)	1.780(0.791~2.085)	0.747	1.179(0.575~2.467)	0.761
CR <sub>1</sub> /MRD <sup>-</sup> 后接受巩固治疗(是,否)	0.313(0.464~1.168)	0.376	0.675(0.486~1.482)	0.457
获得CR <sub>1</sub> /MRD <sup>-</sup> 至移植间隔(时依协变量)	0.750(0.423~1.257)	0.294	0.731(0.476~1.294)	0.253
染色体核型(低危,中/高危)	0.623(0.372~1.081)	0.185	0.534(0.328~1.158)	0.195
NPM1突变	0.495(0.291~0.849)	0.126	0.550(0.367~1.158)	0.241
FLT3-ITD <sup>high</sup>	1.972(1.144~3.401)	0.018	2.008(1.168~3.461)	0.012
RUNX1突变	0.999(0.993~1.005)	0.721	0.875(0.513~1.464)	0.572
ASXL1突变	0.997(0.998~1.007)	0.589	0.992(0.890~1.008)	0.442
TP53突变	1.251(0.672~2.231)	0.032	1.275(0.524~2.571)	0.041

注: allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; RIC: 减低剂量预处理; MAC: 清髓预处理; FLT3-ITD<sup>high</sup>: 等位基因高频突变(≥0.5)

- [2] Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, et al. Acute myeloid leukemia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16010. DOI: 10.1038/nrdp.2016.10.
- [3] 李舒心, 刘爽, 常英军, 等. 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.
- [4] Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3889-3897. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9628.
- [5] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. Blood, 2018, 131(12): 1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [6] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial [J]. Blood, 2013, 121(20): 4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [7] 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8121.
- [8] 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.
- [9] 卢岳, 吴彤, 王卉, 等. 预处理前多参数流式细胞术监测的微小残留病对急性髓系白血病异基因造血干细胞移植预后的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(2): 118-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.007.
- [10] Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia [J]. Blood, 2012, 120(2): 468-472. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813.
- [11] 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.
- [12] 张莹, 张益敏, 陈琪, 等. 巩固治疗前微小残留病检测在预后中等初诊年轻成人急性髓系白血病患者中的预后价值[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40: 147-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.011.
- [13] 张益敏, 胡晓霞. 阿糖胞苷在成年人急性髓系白血病巩固治疗中的应用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(1): 2-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2018.01.001
- [14] 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.
- [15] Zhu Y, Gao Q, Du J, et al. Effects of post-remission chemotherapy before allo-HSCT for acute myeloid leukemia during first complete remission: a meta-analysis [J]. Ann Hematol, 2018, 97(9): 1519-1526. DOI: 10.1007/s00277-018-3414-6.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [19] 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.
- [20] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft- versus- host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors[J]. *Transplantation*, 1974, 18 (4): 295-304.
- [21] Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft- versus- Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (5): 780- 792. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.01.003.
- [22] Zhang Y, Zhang YM, Chen Q, et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation improves the survival of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients aged less than 60 years[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (4): 997- 1007. DOI: 10.1007/s00277-018-3584-2.
- [23] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (24): 4642- 4649. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [24] Lin DY. Non- parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies[J]. *Stat Med*, 1997, 16 (8): 901-910.
- [25] Lee SJ. Classification systems for chronic graft- versus- host disease [J]. *Blood*, 2017, 129 (1): 30-37. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.
- [26] Stelljes M, Krug U, Beelen DW, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(4): 288-296. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5768.
- [27] Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative haploidentical transplantation is superior to chemotherapy for patients with intermediate-risk acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (6): 1737-1748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1637.
- [28] 刘秀娟, 黄晓军, 许兰平, 等. 移植前病程对急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (3): 182- 186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2019.03.003.
- [29] Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen- identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *Blood*, 2000, 96 (4): 1254-1258. DOI: 10.1016/S1246-7820(00)80033-6.
- [30] McCormick SE, Cao Q, Oran B, et al. Pre-transplant consolidation chemotherapy may not improve outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission[J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (6): 757- 761. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.12.013.
- [31] Yeshurun M, Labopin M, Blaise D, et al. Impact of postremission consolidation chemotherapy on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Cancer*, 2014, 120(6): 855-863. DOI: 10.1002/cncr.28498.
- [32] Warlick ED, Paulson K, Brazauskas R, et al. Effect of postremission therapy before reduced- intensity conditioning allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (2): 202-208. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.023.
- [33] How J, Vij KR, Ebadi M, et al. Prognostic value of prior consolidation in acute myeloid leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (12): E381-E383. DOI: 10.1002/ajh.25262.
- [34] Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre- transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (1): 110- 117. DOI: 10.3324/haematol.2016.144253.
- [35] 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 [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (1): 137- 144. DOI: 10.1038/leu.2014.173.

(收稿日期:2019-05-23)

(本文编辑:徐茂强)