

移植前免疫表型缓解与血液形态学缓解对急性髓系白血病患者同胞 HLA 相合造血干细胞移植疗效预测价值的比较

刘竞 刘艳荣 王亚哲 韩伟 陈欢 陈瑶 王景枝 莫晓冬 张圆圆 闫晨华
孙于谦 陈育红 王昱 许兰平 张晓辉 刘开彦 黄晓军 常英军

【摘要】 目的 比较移植前免疫表型缓解(ICR)和血液形态学缓解对急性髓系白血病(AML)患者同胞HLA相合造血干细胞移植(MSDT)疗效的预测价值。方法 回顾性分析182例接受MSDT的AML患者(除外急性早幼粒细胞白血病),将移植前血液形态学缓解分为血细胞恢复的完全缓解(CR)、血小板未恢复的CR(CRp)、血小板和中性粒细胞均未恢复的CR(CRi),将多参数流式细胞术检测微小残留病阴性定义为ICR。结果 ①全部182例AML患者中,男97例,女85例,中位年龄41(4~62)岁。②移植前CR、CRp+CRi率分别为80.8%(147/182)、19.2%(35/182);移植前CRp+CRi组、CR组的预期4年累积复发率(CIR)[(11.0±4.3)%对(16.0±7.1)% $\chi^2=0.274, P=0.600$]、非复发死亡率(NRM)[(14.0±4.3)%对(9.0±6.3)% $\chi^2=0.913, P=0.339$]、无白血病生存(LFS)率[(75.0±5.1)%对(75.0±8.3)% $\chi^2=0.256, P=0.613$]、总生存(OS)率[(77.0±5.2)%对(80.0±8.1)% $\chi^2=0.140, P=0.708$]差异均无统计学意义。③移植前ICR组(147例)与非ICR组(35例)比较,4年CIR较低[(11.3±3.4)%对(55.2±8.8)% $\chi^2=32.687, P<0.001$]、LFS率[(76.2±4.7)%对(32.8±8.7)% $\chi^2=26.234, P<0.001$]和OS率[(79.0±4.7)%对(39.0±9.1)% $\chi^2=25.253, P<0.001$]较高,NRM差异无统计学意义[(12.5±4.1)%对(12.0±7.1)% $\chi^2=1.002, P=0.656$]。④多因素分析显示,移植前非ICR是影响AML患者MSDT后复发[HR=11.026(95%CI 4.685~25.949), $P<0.001$]、LFS[HR=5.785(95%CI 2.974~11.254), $P<0.001$]和OS[HR=5.578(95%CI 2.575~27.565), $P<0.001$]的独立危险因素。结论 移植前ICR对AML患者MSDT的疗效预测价值优于HCR。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 造血干细胞移植; 血液形态学缓解; 免疫表型缓解

The comparison of predicting clinical outcomes between immunophenotype and hematological complete remission before human leukocyte antigen-matched sibling donor transplantation in acute myeloid leukemia Liu Jing, Liu Yanrong, Wang Yazhe, Han Wei, Chen Huan, Chen Yao, Wang Jingzhi, Mo Xiaodong, Zhang Yuanyuan, Yan Chenhua, Sun Yuqian, Chen Yuhong, Wang Yu, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun, Chang Yingjun. Institute of Hematology, Peoples' Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Chang Yingjun, Email: rmcyj@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the prognostic significance of immunophenotype complete remission (ICR) and hematological complete remission (HCR) before human-leukocyte antigen (HLA)-matched sibling donor transplantation (MSDT) in acute myeloid leukemia (AML) patients. **Methods** A cohort of 182 AML (non-APL) patients undergoing MSDT in HCR was retrospectively studied [including complete remission with ANC and PLT recovery (CR), CR with incomplete PLT recovery (CRp), CR with incomplete ANC and PLT recovery (CRi)]; ICR was determined as undetective minimal residual disease (MRD) by multi-parameter flow cytometer. **Results** ①Of the 182 patients, 97 were male, 85 female, and the median age was 41(4-62) years. ②The CR and CRi+CRp rates were 80.8% (147/182) and 19.2%(35/

182), respectively; The 4-year cumulative incidence of relapse [CIR, (11.0±4.3)% vs (16.0±7.1)%, $\chi^2 = 0.274$, $P = 0.600$], non-relapse mortality [NRM, (14.0±4.3)% vs (9.0±6.3)%, $\chi^2 = 0.913$, $P = 0.339$], leukemia-free survival [LFS, (75.0±5.1)% vs (75.0±8.3)%, $\chi^2 = 0.256$, $P = 0.613$], and overall survival [OS, (77.0±5.2)% vs (80.0±8.1)%, $\chi^2 = 0.140$, $P = 0.708$] were comparable between the CRp+CRi and CR groups. ③ Compared with the non-ICR group ($n = 35$), the ICR group ($n = 147$) showed lower 4-year CIR [(11.3±3.4)% vs (55.2±8.8)%, $\chi^2 = 32.687$, $P < 0.001$], better 4-year LFS [(76.2±4.7)% vs (32.8±8.7)%, $\chi^2 = 26.234$, $P < 0.001$] and OS [(79.0±4.7)% vs (39.0±9.1)%, $\chi^2 = 25.253$, $P < 0.001$], and comparable NRM [(12.5±4.1)% vs (12.0±7.1)%, $\chi^2 = 1.002$, $P = 0.656$]. ④ Multivariate analysis confirmed the independent prognostic value of ICR in lower CIR [HR = 11.026(95%CI 4.685–25.949), $P < 0.001$], higher LFS [HR = 5.785 (95%CI 2.974–11.254), $P < 0.001$] and OS [HR = 5.578 (95%CI 2.575–27.565), $P < 0.001$]. **Conclusion** The results indicated that ICR instead of HCR pre-transplantation had a significant prognostic value in AML patients undergoing MSDT.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Hematopoietic stem cell transplantation; Hematological complete remission; Immunophenotype complete remission

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗急性髓系白血病(AML)的有效手段^[1-3]。移植后复发是导致移植失败的主要原因之一^[3-4]。研究显示,AML患者诱导化疗后获得血液形态学缓解(HCR)时血细胞恢复程度具有预后意义,血小板未恢复HCR(CRp)或中性粒细胞和血小板均未恢复HCR(CRi)患者的预后明显劣于中性粒细胞和血小板均恢复HCR(CR)患者^[5-7],但allo-HSCT前CRp和CRi对预后的影响目前仍存在较大争议^[8-10]。近年来,多参数流式细胞术(MFC)被广泛用于AML患者的微小残留病(MRD)检测^[11-14]。Araki等^[12]研究发现,移植前MRD阴性[即获得免疫表型缓解(ICR)]患者的复发率低于移植前MRD阳性和疾病处于活动状态的患者,建议在移植前应用ICR替代HCR评估病情。然而,移植前ICR在预测疗效方面是否比CRp和CRi更具优势,目前尚无资料。为此,我们回顾性分析了182例在北京大学血液病研究所接受HLA全相合供者造血干细胞移植(MSDT)AML患者的临床资料,探讨移植前CRp、CRi和ICR对于疗效的预测价值。

病例与方法

1. 病例资料:本回顾性研究纳入2012年1月1日至2015年12月30日在北京大学血液病研究所接受MSDT的AML患者(除外急性早幼粒细胞白血病)182例。这些患者移植前均获得CR,其中男97例,女85例,中位年龄41(4~62)岁。根据患者移植前的骨髓和外周血状态将患者分为CR组、CRp+CRi组,非ICR(MFC检测MRD阳性)和ICR组(MFC检测MRD阴性)。

2. 移植方案:预处理方案选择改良白消安(Bu)/环磷酰胺(Cy)方案;移植物来源均为骨髓联合外周

血, GVHD预防采用环孢素A(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF),急性GVHD、慢性GVHD的诊断标准参照文献^[15]。

3. 供者淋巴细胞输注(DLI):DLI主要适应证是移植后白血病血液形态学复发、移植后MRD持续阳性或转为阳性且未发生GVHD和植入失败(GF)。DLI采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员的外周血单个核细胞,单次回输的单个核细胞(MNC)中位数为 $1.0 \times 10^8/\text{kg}$,最多回输4次。同胞全相合DLI后应用2~4周CsA或MTX预防GVHD,具体剂量参见文献^[4,15]。

4. HCR与ICR的定义:CR、CRp和CRi的定义参照文献^[2]。CR:①骨髓原始细胞 < 0.050 且无奥氏小体;②无骨髓外白血病残留证据;③ $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$;④外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$;⑤脱离红细胞输注。CRp:①骨髓原始细胞 < 0.050 ;② $\text{ANC} \geq 1 \times 10^9/\text{L}$;③ $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$ 。CRi:①骨髓原始细胞比例 < 0.050 ;② $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{L}$ 。ICR的定义参见文献^[16]。

5. MFC检测MRD:本组病例采用8色MFC检测骨髓细胞MRD。骨髓和外周血的评估至少在末次化疗后28d,预处理前2周内进行。检测MRD的8色抗体组合包括抗CD7、CD11b、CD13、CD14、CD16、CD19、CD33、CD34、CD38、CD41、CD45、CD56、CD61、CD64、CD71、CD117、CD123,和HLA-DR抗体。本研究所用流式检测仪型号为FACS-Canto II。每管收集 $(0.2 \sim 1.0) \times 10^6$ 个细胞,并设立同型对照。MRD阳性定义为检测到白血病相关免疫表型(LAIP)的异常细胞群(至少检测到25个细胞),且至少两个标志与初诊时的LAIP相同^[16]。检测到异常细胞的比例为占总 $\text{CD}45^+$ 细胞的比例。质量控制流程参照文献^[16]。

6. 随访及移植预后评估:随访方法包括门诊、住院和电话随访。随访截止时间为 2017 年 12 月 31 日,中位随访时间为移植后 658(67~1 697)d。主要研究终点为白血病累积复发率(CIR),次要终点为非复发死亡(NRM)、无白血病生存(LFS)以及总生存(OS)。中性粒细胞植入、血小板植入、NRM、复发、LFS 和 OS 的定义参照文献[15]。急性 GVHD 的定义和分级参照文献[15]。慢性 GVHD 的定义和分级参照文献[1,17]。

7. 统计学处理:采用中位数、频率等进行描述统计。MRD 阳性组和 MRD 阴性组间患者特征分类变量的比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验,连续变量的组间比较采用 *t* 检验或非参数检验。竞争风险分析中,NRM 的竞争风险为复发,复发的竞争风险为任何原因引起的死亡。OS、LFS 采用 Kaplan-Meier 曲线计算和描述。采用 Cox 模型进行单因素和多因素分析, $P < 0.1$ 的参数纳入 Cox 多因素分析。上述数据分析和处理采用 SPSS 19.0 统计软件。应用 R 软件进行竞争风险分析。

结 果

1. 患者特性及移植结果:本研究共纳入 182 例患者,所有患者均采用统一的清髓性预处理方案和 GVHD 预防方案,移植来源为骨髓+外周血。移植前根据受者年龄、诊断至移植时间、供受者性别等进行欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)危险度评分,根据初诊时的细胞遗传学和分子遗传学特征将患者分为低危、中危和高危组,根据初诊时有无 FLT3-ITD 突变分为 FLT3-ITD 阳性和阴性组。移植前达到第 1 次 HCR(HCR1)患者有 158 例,复发后达到第 2 次及以上 HCR(HCR ≥ 2)的患者有 24 例。共有 27 例患者在移植后接受 DLI,其中 14 例为干预性 DLI,8 例为复发后治疗性 DLI,2 例为治疗植入失败,另外 3 例为预防性 DLI。

所有患者均获得中性粒细胞植入,中位植入时间为 13(10~27)d;血小板植入率为 99%(180/182),中位植入时间为 13(6~166)d。共有 27 例(14.8%)患者发生急性 GVHD,其中 I、II、III、IV 度分别为 10、11、2、4 例。4 年慢性 GVHD 累积发生率为 45.6%(83/182),其中 I、II、III 度分别为 72、7、4 例。

全部 182 例患者中 27 例在随访期间发生血液学复发,其中 19 例死亡,8 例存活。27 例复发患者中有 8 例在复发后行化疗+DLI,10 例行单纯化疗,9 例患者未接受治疗。8 例 DLI 患者中 6 例达到 CR,

2 例 NR,至随访截止 5 例存活,3 例死于复发;10 例接受化疗的患者中 3 例达到 CR,至随访截止 7 例死于复发,3 例仍存活。未接受治疗的 9 例患者均死于复发。

全部 182 例患者中死亡 46 例,19 例死于白血病复发,其余 19 例死于移植后其他合并症[肺部感染(伴或不伴其他感染)10 例,重度慢性 GVHD 3 例,肝脓肿 1 例,消化道出血 1 例,植入功能不良 1 例,重度急性 GVHD 1 例,DIC 1 例,猝死 1 例]。随访期间,共有 27 例患者白血病复发,CIR 为 16.0%,中位复发时间为 137(53~1 171)d。预期 4 年 TRM 为 (10.4 \pm 3.8)%,LFS 率为 (72.0 \pm 4.5)%,OS 率为 (76.0 \pm 4.6)%,中位 OS 时间为 658(67~1 697)d,中位 LFS 时间为 575.5(53~1 697)d。

2. 移植前 HCR 对移植预后的影响:182 例患者中有 147 例在移植前达到 CR,14 例患者达到 CRi,21 例患者达 CRp。CRp+CRi 组(35 例)、CR 组(147 例)预期 4 年 CIR 分别为 (11.0 \pm 4.3)%、(16.0 \pm 7.1)% ($\chi^2 = 0.274, P = 0.600$),NRM 分别为 (14.0 \pm 4.3)%、(9.0 \pm 6.3)% ($\chi^2 = 0.913, P = 0.339$),LFS 率分别为 (75.0 \pm 5.1)%、(75.0 \pm 8.3)% ($\chi^2 = 0.256, P = 0.613$),OS 率分别为 (77.0 \pm 5.2)%、(80.0 \pm 8.1)% ($\chi^2 = 0.140, P = 0.708$),差异均无统计学意义。

3. 移植前 ICR 对预后的影响:根据移植前 MFC 检测骨髓 MRD 结果将患者分为非 ICR 组(35 例)和 ICR 组(147 例);非 ICR 组与 ICR 组比较,男女比例 ($t = 2.379, P = 0.021$)、移植前 \geq CR₂ 患者比例 ($t = -2.407, P = 0.021$)、行 DLI 治疗的患者比例 ($t = -2.897, P = 0.006$) 较高,其他临床特征两组差异无统计学意义(表 1)。

非 ICR 组、ICR 组中性粒细胞植入率均为 100%,中位植入时间分别为 16(10~25)d、16(11~27)d ($t = -0.217, P = 0.665$)。非 ICR 组、ICR 组血小板植入率分别为 100%(35/35)、99%(145/147) ($\chi^2 = -0.679, P = 0.749$),中位血小板植入时间分别为 12(7~106)d、13(6~166)d ($\chi^2 = -0.162, P = 0.937$),急性 GVHD 累积发生率分别为 (17.1 \pm 3.4)%、(14.3 \pm 4.1)% ($\chi^2 = -0.067, P = 0.332$),慢性 GVHD 累积发生率分别为 (34.3 \pm 4.7)%、(48.3 \pm 5.1)% ($\chi^2 = 1.338, P = 0.249$),差异均无统计学意义。

非 ICR 组、ICR 组中位随访时间分别为 436(67~1 646)d、683(70~1 697)d ($t = 3.306, P = 0.001$),预期 4 年 NRM 分别为 (12.0 \pm 7.1)%、(12.5 \pm 4.1)% ($\chi^2 = 1.002, P = 0.656$),CIR 分别为 (55.2 \pm

表1 移植前免疫表型完全缓解(ICR)与非ICR组急性髓系白血病(AML)患者的临床特征比较

患者特征	ICR组(147例)	非ICR组(35例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	39.5(4~57)	43(5~62)	0.329	0.742
性别(例,男/女)	73/75	24/11	2.379	0.021
原发疾病(例)			-1.486	0.146
AML	146	32		
继发性AML	2	3		
移植前形态学缓解状态(例)			-1.073	0.289
CR	122	26		
CRp	19	2		
CRi	7	7		
移植前形态学缓解次数(例)			-2.407	0.021
CR ₁	134	24		
CR ₂	13	11		
CR ₃	1	0		
细胞遗传学/分子遗传学危险分级(例)			-0.578	0.564
低危	23	3		
中危	116	29		
高危	9	3		
移植前EBMT评分(例)			-1.831	0.075
1分	46	10		
2分	78	13		
3分	22	5		
4分	2	6		
5分	0	1		
供受者性别组合(例)			1.136	0.260
女供女	22	3		
女供男	50	18		
男供男	37	10		
男供女	39	4		
供受者血型相合程度(例)			0.169	0.866
全合	94	23		
大不合	29	6		
小不合	17	4		
双向	8	2		
回输MNC[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	7.56(3.98~14.93)	6.93(2.27~12.75)	0.786	0.436
回输CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	2.31(0.41~9.78)	2.49(0.90~5.47)	0.166	0.868
DLI(例)	15	13	-2.897	0.006
治疗复发	4	4	-1.794	0.091
预防或干预复发	11	8	-2.092	0.043

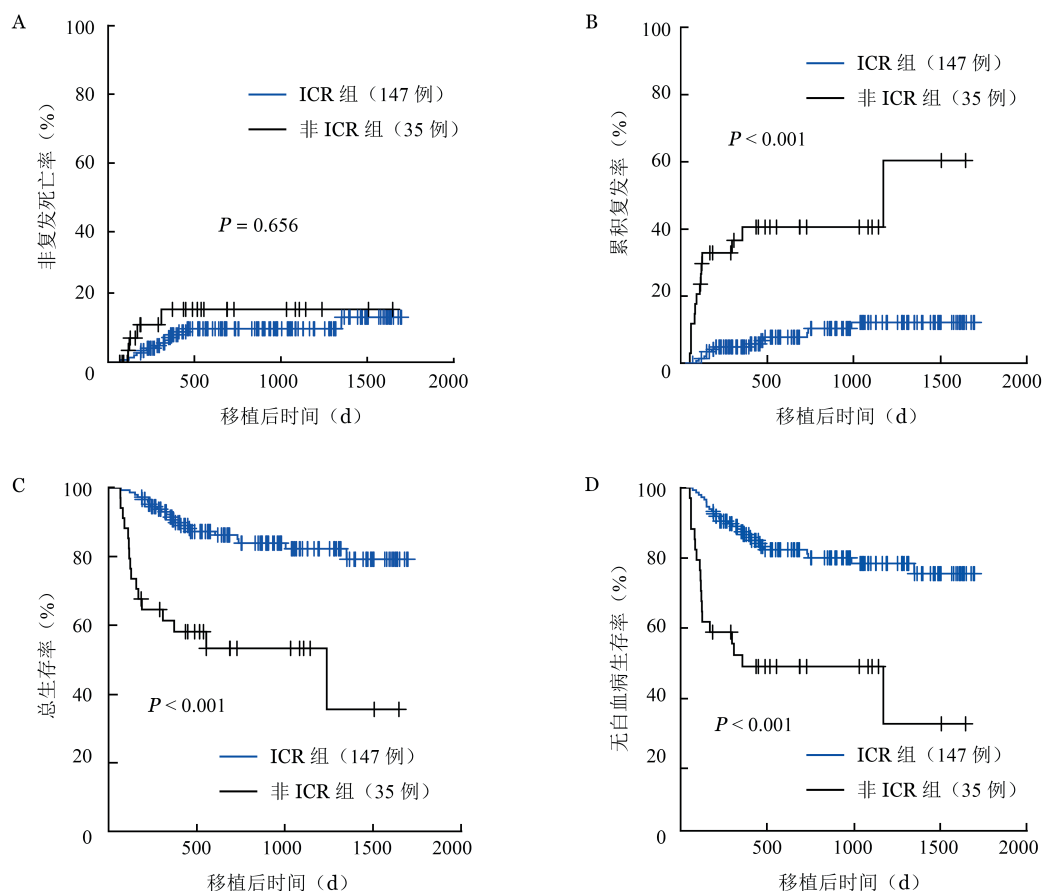
注:CR:完全缓解;CR₁、CR₂、CR₃:第1、2、3次完全缓解;CRp:血小板计数未恢复的血液学形态完全缓解;CRi:中性粒细胞和血小板均未恢复的血液学形态完全缓解;MNC:单个核细胞;DLI:供者淋巴细胞输注;EBMT:欧洲血液和骨髓移植学会

8.8)%、(11.3±3.4)%($\chi^2 = 32.687, P < 0.001$), OS率分别为(39.0±9.1)%、(79.0±4.7)%($\chi^2 = 25.253, P < 0.001$), LFS率分别为(32.8±8.7)%、(76.2±4.7)%($\chi^2 = 26.234, P < 0.001$), 详见图1。

35例移植前非ICR患者中有6例在移植后因MRD阳性行干预性DLI, 2例分别在移植后38、60d行预防性DLI, 余27例未行预防或干预性DLI。预防性/干预性DLI组(8例)和未行DLI组(26例)CIR分别为(50.0±4.0)%、(54.2±4.0)%($P = 0.615$), LFS

率分别为(25.0±15.3)%、(37.8±16.8)%($P = 0.219$), OS率分别为(37.5±17.4)%、(39.2±17.1)%($P = 0.293$), TRM分别为(25.0±3.0)%、(8.2±0.3)%($P = 0.205$)。上述数据显示在非ICR患者中, 预防性或干预性DLI组与未行DLI组比较, CIR、LFS、OS差异无统计学意义。

4. 影响移植预后的单因素和多因素分析: Cox单因素分析显示, 影响患者复发的因素($P < 0.1$)有移植前非ICR、继发AML、回输MNC数、和慢性



A~D分别为ICR对非复发死亡、复发、总生存、无白血病生存的影响

图1 移植前免疫表型缓解(ICR)对急性髓系白血病患者同胞HLA相合造血干细胞移植预后的影响

GVHD。影响NRM的因素($P < 0.1$)有EBMT危险评分、II~IV度急性GVHD。影响OS和LFS的因素($P < 0.1$)有移植前非ICR、继发AML、受者年龄、供受者血型、回输MNC数、II~IV度急性GVHD和慢性GVHD。将上述影响复发、NRM、LFS和OS的因素分别纳入Cox多因素分析模型,结果显示,移植前非ICR是影响复发率[$HR = 11.026$ (95% CI 4.685 ~ 25.949), $P < 0.001$]、LFS[$HR = 5.785$ (95% CI 2.974 ~ 11.254), $P < 0.001$]和OS[$HR = 5.578$ (95% CI 2.575 ~ 27.565), $P < 0.001$]的独立危险因素,而HCR程度(CRp+CRi/CR)对TRM、OS、LFS和复发率均无影响。其他影响复发的独立危险因素:继发AML[$HR = 8.45$ (95% CI 3.688 ~ 19.362), $P < 0.001$]、慢性GVHD[$HR = 0.267$ (95% CI 0.104 ~ 0.681), $P = 0.006$]。其他影响OS的因素:继发AML[$HR = 4.217$ (95% CI 1.196 ~ 14.862), $P = 0.025$]、II~IV度急性GVHD[$HR = 5.014$ (95% CI 2.107 ~ 11.93), $P < 0.001$]、慢性GVHD[$HR = 0.442$ (95% CI 0.219 ~ 0.896), $P = 0.023$]。影响LFS的因素和影响

OS的因素相同。影响TRM的独立危险因素:EBMT积分(5分)[$HR = 2.340$ (1.385 ~ 3.953), $P = 0.003$]和II~IV度急性GVHD[$HR = 6.147$ (95% CI 2.161 ~ 17.489), $P = 0.001$]。详见表2。

讨 论

与化疗不同,我们发现移植前获得HCR并接受MSDT治疗的AML患者中,移植前血细胞恢复程度(包括CR、CRp和CRi)对移植预后没有影响。这与Alatrash等^[9]的研究结果相反,他们发现移植前CRp和CRi患者预后差于获得CR的患者。不过,Vu等^[8]发现在接受同胞全合和无关全合供者治疗的AML患者中,移植前CR、CRp、CRi三组复发、NRM、LFS和OS差异均无统计学意义。Sievers等^[10]也证实移植前处于CRp和CR的两组AML患者移植后复发、生存无差别。上述不同研究之间移植前不同HCR状态对预后影响的不同可能与这些研究中的预处理方案、回输物组分、供者来源等差异有关。尽管如此,以往的多数研究^[8,10]和本研究结

表2 影响复发、非复发死亡、无白血病生存和总生存的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
复发						
移植前MRD(MRD阳性/MRD阴性)	6.814	3.183 ~ 14.584	<0.001	11.026	4.685 ~ 25.949	<0.001
继发性AML(继发性AML/原发性AML)	8.677	2.543 ~ 29.612	0.001	8.450	3.688 ~ 19.362	0.001
慢性GVHD(有/无)	0.419	0.192 ~ 0.914	0.029	0.267	0.104 ~ 0.681	0.006
非复发死亡						
EBMT评分(5分/0~4分)	2.180	1.070 ~ 3.639	0.003	2.340	1.385 ~ 3.953	0.001
急性GVHD(Ⅱ~Ⅳ度/0~Ⅰ度)	5.245	1.864 ~ 14.759	0.002	6.147	2.161 ~ 17.489	0.001
无白血病生存						
移植前MRD(MRD阳性/MRD阴性)	4.189	2.309 ~ 7.600	<0.001	5.785	2.974 ~ 11.254	<0.001
继发性AML(继发性AML/原发性AML)	6.854	2.424 ~ 19.378	<0.001	4.217	1.196 ~ 14.862	0.025
慢性GVHD(有/无)	0.421	0.224 ~ 0.790	0.007	0.387	0.202 ~ 0.744	0.004
急性GVHD(Ⅱ~Ⅳ度/0~Ⅰ度)	4.053	2.004 ~ 8.197	<0.001	5.296	2.408 ~ 11.648	<0.001
总生存						
移植前MRD(MRD阳性/MRD阴性)	4.555	2.381 ~ 8.712	<0.001	5.578	2.575 ~ 27.565	<0.001
继发性AML(继发性AML/原发性AML)	10.431	3.620 ~ 30.06	<0.001	7.919	2.275 ~ 11.284	0.001
慢性GVHD(有/无)	0.457	0.230 ~ 0.907	0.025	0.442	0.219 ~ 0.896	0.023
急性GVHD(Ⅱ~Ⅳ度/0~Ⅰ度)	3.670	1.678 ~ 8.028	0.001	5.014	2.107 ~ 11.930	<0.001

注:AML:急性髓系白血病;GVHD:移植物抗宿主病;MRD:微小残留病;EBMT:欧洲血液和骨髓移植学会;DLI:供者淋巴细胞输注

果仍支持移植前HCR患者血细胞恢复程度不是AML移植预后的独立影响因素。

最近的研究显示,移植前获得ICR是移植后低复发率和高生存率的独立影响因素^[6,12,18-19]。在这些研究中,Marillo等^[19]将移植前MRD≥0.35%定义为MRD阳性,<0.35%定义为阴性;Araki等^[12]和Walter等^[6]则将移植前MFC检测不到MRD定义为阴性。不同研究之间MRD阈值的差异可能与检测敏感性、特异性有关。本研究中,我们采用文献^[6,12]的MRD定义,发现移植前MRD阴性组较MRD阳性组的复发率低,OS率和LFS率高。在最新的一项荟萃分析中,Buckley等^[18]研究证实移植前ICR的患者接受同胞全相合或无关供者allo-HSCT后复发率、LFS率和OS率均优于非ICR患者。综合文献^[6,12,18-19]和本研究结果,移植前ICR的预后价值高于CRp和CRi。

本研究结果显示,继发性AML也是影响预后的独立危险因素,这与Walter等^[6]研究结果一致。究其原因,可能与继发性AML化疗后更难以达到ICR有关。此外,我们还发现慢性GVHD是低复发率的独立影响因素,提示慢性GVHD与更强的移植物抗白血病效应密切相关,这与本中心以往的研究结果^[20]相符。其他影响预后的因素还有:高EBMT

积分和Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD、高NRM相关,导致移植后生存降低。

本研究存在以下不足之处:①MFC检测MRD尚未标准化,敏感性存在差异,因此,应用MFC结合RT-PCR方法共同评估是否达到MRD阴性可能更为准确。②尽管本研究已尽量纳入各种以往研究报道的预后影响因素,但仍可能存在遗漏,造成统计偏倚。③本研究为单中心回顾性分析,其结果需要多中心前瞻性研究进行验证。

总之,对于移植前获得HCR且接受MSDT的AML患者而言,获得ICR是预测低复发、高生存的独立危险因素,HCR状态对移植预后无影响。因此,对于移植前未获得ICR的患者应采取预防复发措施,如在移植后给予预防性DLI以降低复发率、提高疗效^[4,21]。

参考文献

[1] 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.
 [2] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(7):926-957.

- DOI:10.6004/jnccn.2017.0116.
- [3] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. *Blood*, 2015, 125 (25):3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [4] Yan CH, Wang Y, Wang JZ, et al. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1):87. DOI:10.1186/s13045-016-0319-5.
- [5] Cheson BD, Bennett JM, Kopeccky 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.
- [6] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [7] 任欣, 赵婷, 王婧, 等. 首次获骨髓无白血病状态时血细胞恢复程度在成人急性髓系白血病患者中的预后意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 185-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.003.
- [8] Vu K, Manjappa S, DiPersio JF, et al. Hematologic recovery after pretransplant chemotherapy does not influence survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8):1425-1430. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.03.022.
- [9] Alatrash G, Pelosini M, Saliba RM, et al. Platelet recovery before allogeneic stem cell transplantation predicts posttransplantation outcomes in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (12):1841-1845. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.05.018.
- [10] Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (13): 3244-3254. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3244.
- [11] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pretransplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.
- [12] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (4):329-336. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3826.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1):33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [16] Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Controlled, randomized, open-label trial of risk-stratified corticosteroid prevention of acute graft-versus-host disease after haploidentical transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (16):1855-1863. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8817.
- [17] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (12): 945-956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [18] Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2017, 102(5):865-873. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343.
- [19] Maurillo L, Buccisano F, Del Principe MI, et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30):4944-4951. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9814.
- [20] Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Chronic GVHD induced GVL effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT for AML and myelodysplastic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(1):127-133. DOI: 10.1038/bmt.2014.223.
- [21] Yan CH, Wang JZ, Liu DH, et al. Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91 (4): 304-314. DOI:10.1111/ejh.12168.

(收稿日期:2018-01-21)

(本文编辑:徐茂强)