

NCCN危险分层对异基因造血干细胞移植治疗的急性髓系白血病患者预后的影响

卢岳 吴彤 赵艳丽 曹星玉 刘德琰 张建平 熊敏 周葭蕤 孙瑞娟
魏志杰 王卉 刘红星 王彤 童春容 纪树荃 陆道培

【摘要】目的 分析NCCN(2015)危险分层对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗的急性髓系白血病(AML)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2012年4月至2015年3月完全缓解(CR)后行allo-HSCT治疗的258例AML患者资料(其中186例为CR₁, 72例为CR₂)。按照NCCN(2015)危险分层对患者发病初始进行危险度分层,并分析该分层法对患者预后的影响。**结果** ①258例患者按照NCCN(2015)危险分层法分为低危组63例、中危组112例、高危组83例。中位随访18(5~41)个月,总体2年累积无病生存(DFS)率为78.0%,低、中、高危组分别为78.6%、76.0%、80.3%,三组差异无统计学意义($P=0.886$)。②单因素分析结果显示,2年DFS率与NCCN危险分层、移植前病程、发病初WBC数、CR状态、移植前血常规是否恢复正常、移植前染色体是否正常、移植前是否有髓外病变、预处理方案、供者类型、供受者性别、供受者血型、输注的单个核细胞数、输注的CD34⁺细胞数、输注的CD3⁺细胞数等无相关性,在继发性AML($P=0.006$)及MRD阳性($P=0.003$)组患者中明显降低;2年累积复发死亡率在CR₂($P=0.046$)组患者中明显增高;2年累积非复发死亡(NRM)率在继发性AML($P=0.004$)及MRD阳性($P=0.010$)组患者中明显增高。③采用Cox回归模型进行多因素分析,结果显示MRD阳性是影响患者2年累积DFS率($HR=2.073$, 95% CI 1.124~3.822, $P=0.020$)、NRM率($HR=2.354$, 95% CI 0.804~6.887, $P=0.045$)的危险因素。**结论** allo-HSCT治疗CR的AML患者可取得较高疗效,其中CR₂与CR₁疗效相似;NCCN(2015)危险分层与allo-HSCT治疗的AML患者预后无显著相关性;预处理前多参数流式细胞术监测的MRD状态是影响allo-HSCT治疗的AML患者预后的主要因素。

【关键词】 美国国家综合癌症网络; 危险性评估; 造血干细胞移植; 白血病,髓样,急性

Effect of NCCN (2015) risk stratification on prognosis of patients with acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Lu Yue, Wu Tong, Zhao Yanli, Cao Xingyu, Liu Deyan, Zhang Jianping, Xiong Min, Zhou Jiarui, Sun Ruijuan, Wei Zhijie, Wang Hui, Liu Hongxing, Wang Tong, Tong Chunrong, Ji Shuquan, Lu Daopei. Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China

Corresponding author: Wu Tong, Email: tongwu-qian@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the effect of NCCN (2015) risk stratification on prognosis of patients with acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Retrospective analysis of 258 patients with AML in CR (186 cases in CR₁, 72 cases in CR₂) who underwent allogeneic HSCT in our hospital between April 2012 and March 2015 according to NCCN (2015) risk stratification. Of them, 63 cases were classified as low risk, 112 cases intermediate risk and 83 cases high risk. **Results** ①With the median follow up of 18(5~41) months, two-year disease free survival (DFS) in 258 patients was 78.0% (95% CI 60.4%~96.6%). Two-year DFS in AML after transplantation was 78.6% (95% CI 61.0%~96.2%) in low risk, 76.0% (95% CI 64.0%~93.6%) in intermediate risk and 80.3% (95% CI 62.7%~97.9%) ($P=0.886$) in high risk groups respectively. ②Univariate analysis showed that DFS has no significant difference in patient age, the median disease course before HSCT, the WBC number at the beginning of the disease, blood routine and chromosomes examination before transplantation, extramedullary disease before transplantation, disease status before

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.010

作者单位: 065201 河北廊坊三河市, 燕达陆道培医院干细胞治疗科(卢岳、吴彤、赵艳丽、曹星玉、刘德琰、张建平、熊敏、周葭蕤、孙瑞娟、魏志杰、纪树荃、陆道培), 血液病理科(王卉、刘红星、王彤、童春容)

通信作者: 吴彤, Email: tongwu-qian@vip.sina.com

transplantation, conditioning regimen, donor type, donor and recipient sex, recipient blood type, transfused MNC number, transfused CD34⁺ cell number and transfused CD3⁺ cell number. DFS was significant lower in primary AML than that in secondary AML ($P=0.006$) and also lower in MRD positive than that in MRD negative ($P=0.003$). The accumulative relapse was significant higher in CR₂ compared to that in CR₁ ($P=0.046$). Accumulative non-relapse mortality (NRM) was significantly higher in secondary AML compared to that in primary AML ($P=0.004$) and also higher in MRD positive compared to that in MRD negative ($P=0.010$). ③ Multivariate analysis showed that MRD positive was the only significant factor in DFS and NRM. **Conclusion** Allo-HSCT treatment of AML CR patients could achieve a high efficacy, which is similar between CR₁ and CR₂ patients. There is no significant correlation between NCCN(2015) risk stratification and the prognosis of AML patients with allo-HSCT treatment. Pre-conditioning MRD status monitored by multiparameter flow cytometry was the only impact factor on DFS and NRM in allo-HSCT for CR-AML patients.

【Key words】 National comprehensive cancer network; Risk assessment; Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, myeloid, acute

细胞遗传学异常是早期初治急性髓系白血病(AML)患者进行危险分层的唯一指标^[1-2],但是后来的研究逐渐发现,相同细胞遗传学异常的AML患者,其临床表现、治疗效果及其长期预后也可大相径庭。近几年来,随着全基因组测序的检测手段的引入,越来越多的获得性基因突变被发现,在AML发病机制及预后方面同样起着重要作用^[3]。2010年开始NCCN已经将基因突变整合至细胞遗传学对初治AML患者重新进行精准的危险分层,从而精确指导下一步治疗方案的制订。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗AML非常重要的方法,发病初始的NCCN危险分层是否仍然对allo-HSCT的AML患者存在同样预后影响,目前国内外研究并不多。我们对本中心258例行allo-HSCT治疗的AML连续性患者资料进行了回顾性分析,以期分析NCCN(2015)危险分层对患者预后的影响。

病例与方法

1. 病例: 纳入2012年4月至2015年4月在本中心行allo-HSCT治疗的258例AML患者,预处理前骨髓细胞形态学均为完全缓解(CR)。AML诊断参照WHO造血与淋巴组织肿瘤2008年版标准。258例患者中167例为半相合移植(Haplo-HSCT),39例为无关供者移植(MUD-HSCT),52例为同胞相合移植(MSD-HSCT)。AML移植时机和供者选择参考文献[4]标准。患者基本临床资料见表1。

2. 危险度分层: 根据患者发病时的骨髓染色体核型分析结果,分为低危组69例,中危组139例,高危组50例。根据患者发病时的骨髓基因序列突变分析结果(部分外院患者发病时未作基因突变分析,来我院后用发病未进行治疗时骨髓涂片重新进行基因突变分析),整合细胞遗传学检查结果,按照

NCCN(2015)指南重新进行危险分层。细胞遗传学低危组如果合并C-kit基因突变,归入NCCN(2015)中危组;细胞遗传学正常核型中危组如果无FLT3-ITD但存在NPM1突变或者合并孤立的CBEP等位基因突变归入NCCN(2015)低危组;细胞遗传学正常核型中危组如果存在FLT3-ITD突变归入NCCN(2015)高危组。

3. 多参数流式细胞术(MFC)检测: 采用8色FACSCanto II流式细胞仪(购自美国BD公司)对预处理前患者骨髓进行微小残留病(MRD)检测。CD34和(或)CD117和(或)HLA-DR阳性的髓系原始细胞出现CD7、CD56、CD19、CD96等淋系表达或者异常表达,或者出现CD15/CD11b的早晚共表达,或者CD34/CD117/HLA-DR/CD45/SSC这些正常表达标志和参数荧光强度发生改变,判断为异常。任何水平异常均定义为MRD阳性。

4. 预处理方案: 230例患者采用静脉白消安(Bu)联合环磷酰胺(Cy)或氟达拉滨(Flu)方案。28例采用全身照射(TBI)(总量1200 cGy)联合Cy或Flu方案。MUD和Haplo-HSCT在此基础上加用兔抗人淋巴/胸腺细胞球蛋白。

5. 移植物抗宿主病(GVHD)的预防和治疗: 采用环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)进行GVHD的预防和治疗,根据个体化状况进行剂量调整和减停。当出现Ⅱ级以上急性GVHD(aGVHD)时,加用甲泼尼龙,疗效欠佳时联合CD25单克隆抗体、间充质干细胞或TNF- α 单抗治疗。

6. 造血干细胞植活标准及GVHD诊断标准: 按照我院常规进行供者干细胞的动员和采集,并对患者进行输注。当患者中性粒细胞绝对值连续3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$,其第1天为植活时间;在不输注情况下,

表1 258例异基因造血干细胞移植治疗的急性髓系白血病患者基本临床特征

临床特征	总体值	NCCN危险分层			Z值/ χ^2 值	P值
		低危组(63例)	中危组(112例)	高危组(83例)		
性别[例(%)]					4.658	0.234
男	147(57.0)	36(57.1)	62(50.8)	49(67.1)		
女	111(43.0)	27(42.9)	60(49.1)	24(32.8)		
中位年龄[岁, M(范围)]	25(2~64)	31(3~49)	26(2~64)	21(2~58)	8.889 ^a	0.031
移植前中位病程[个, M(范围)]	6(1~51)	8(2~51)	6(2~48)	5(1~26)	5.432 ^a	0.045
原发或继发[例(%)]					2.237	0.622
原发	243(94.1)	62(98.4)	103(91.9)	78(93.9)		
继发	15(5.8)	1(1.5)	9(7.9)	5(6.0)		
发病初WBC[例(%)]					9.376	0.032
$\leq 50 \times 10^9/L$	192(74.4)	55(87.3)	83(74.1)	54(65.0)		
$> 50 \times 10^9/L$	66(25.5)	8(12.6)	29(25.8)	29(34.9)		
移植前CR状态[例(%)]					9.234	0.031
CR ₁	186(72.0)	43(68.2)	76(67.8)	67(80.7)		
CR ₂	72(27.9)	20(31.7)	36(32.1)	16(19.2)		
预处理前MRD[例(%)]					5.342	0.067
MRD阴性	205(79.4)	53(84.1)	84(74.3)	68(81.9)		
MRD阳性	53(20.5)	9(14.2)	26(23.2)	18(22.8)		
<1%	38(71.6)	8(88.8)	16(61.5)	14(77.7)		
$\geq 1\%$	15(28.3)	1(11.1)	10(38.4)	4(22.2)		
髓外病变[例(%)]					1.456	0.873
有	32(12.4)	7(11.1)	13(11.6)	12(14.4)		
无	226(87.5)	56(88.8)	99(87.6)	71(85.5)		
预处理前血常规[例(%)]					1.023	0.651
正常	135(91.0)	24(39.6)	72(64.2)	39(46.9)		
不正常	123(47.6)	39(61.9)	50(40.6)	34(40.9)		
移植前染色体[例(%)]					0.212	0.541
不正常	12(4.6)	2(3.1)	6(5.3)	4(4.8)		
正常	246(95.3)	61(96.8)	106(94.6)	79(95.1)		
供者类型[例(%)]					0.187	0.540
同胞相合供者	52(20.1)	12(19.0)	21(18.7)	19(22.8)		
无关供者	39(15.1)	13(36.5)	17(16.0)	9(10.8)		
半相合供者	167(64.7)	38(60.3)	74(65.4)	55(66.2)		
供者中位年龄[岁, M(范围)]	34(6~68)	32(5~54)	32(7~62)	34(8~68)	1.675 ^a	0.842
供受者性别[例(%)]					1.563	0.612
男-男	99(38.3)	25(39.6)	41(33.6)	33(39.7)		
男-女	53(20.5)	8(12.6)	25(22.1)	20(24.0)		
女-男	50(19.3)	13(20.6)	20(17.8)	17(20.4)		
女-女	56(21.7)	17(26.9)	26(23.0)	13(15.6)		
供受者血型[例(%)]					2.765	0.123
血型相合	129(50.0)	24(38.0)	60(53.0)	45(66.2)		
主要侧不合	60(23.2)	19(30.1)	23(20.5)	18(21.6)		
次要不合	54(20.9)	16(25.3)	21(18.5)	17(21.6)		
主次均不合	15(5.8)	4(6.3)	8(7.0)	3(3.6)		
预处理方案[例(%)]					3.032	0.145
Bu为基础	230(89.1)	59(93.6)	95(84.8)	76(91.5)		
TBI为基础	28(11.2)	4(6.3)	17(16.0)	7(8.4)		
干细胞来源[例(%)]					1.753	0.421
骨髓+外周血干细胞	216(83.7)	48(76.1)	93(91.9)	75(78.3)		
外周血干细胞	42(16.2)	15(23.8)	19(16.9)	8(9.6)		
输注MNC数[$\times 10^8/kg$, M(范围)]	8.00(2.31~22.4)	7.55(3.00~13.38)	8.24(2.31~22.4)	8.50(4.06~14.94)	1.632 ^a	0.452
输注CD34 ⁺ 细胞数[$\times 10^6/kg$, M(范围)]	4.27(0.81~20.6)	4.40(0.82~10.25)	4.46(0.91~18.68)	4.00(0.91~13.04)	1.754 ^a	0.873
输注CD3 ⁺ 细胞数[$\times 10^8/kg$, M(范围)]	1.60(0.05~6.7)	1.62(0.30~5.56)	1.68(0.05~5.56)	1.67(0.94~9.71)	2.041 ^a	0.985

注:CR:完全缓解;MRD:微小残留病;MNC:单个核细胞;^a为Z值,余均为 χ^2 值

血小板连续7 d $\geq 20 \times 10^9/L$,其第1天为植活时间。aGVHD诊断和分级参照文献[5]标准。慢性GVHD(cGVHD)诊断和分型参照文献[6]标准。供受者性别不同者以FISH方法进行性染色体检查鉴定供者细胞植入情况,性别相同者采用STR基因位点和性染色体基因位点AMEL的DNA测序分析鉴定供者细胞植入情况。

7. 随访:采用病历查阅和电话联系方式进行随访。随访截止日期为2015年12月30日。无病生存(DFS)时间定义为回输完干细胞至复发或随访截止日期时间;复发定义为骨髓原始细胞比例大于0.050或外周血出现原始细胞或出现髓外白血病变时间;非复发死亡(NRM)定义为移植后28 d内任何原因引起的死亡或移植后28 d非复发原因所造成的死亡。

8. 统计学处理:组间病例特征比较,连续变量比较采用Mann-Whitney *U*检验,分类变量比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier曲线计算DFS率、复发死亡率和NRM率,并采用Log-rank检验进行单因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,将其纳入Cox回归模型进行多因素分析。

结 果

1. 患者植活与总体预后:中位随访时间为19(5~41)个月。白细胞植活中位时间为14(8~23)d;血小板植活中位时间为12(4~56)d。4例患者(2例无关供者;2例半相合)原发植入失败,其中1例(1例无关供者)自行骨髓恢复,1例(半相合)在第1次移植后43天进行了第2次半相合移植;2例(1例非血缘;1例半相合)死于原发植入失败。总体2年DFS率为78.0%(95% CI 60.4%~96.6%)。

NCCN(2015)危险分层法分组后低、中、高危组患者的DFS率分别为78.6%(95% CI 61.0%~96.2%)、76.0%(95% CI 84.0%~93.6%)、80.3%(95% CI 62.7%~97.9%),三组差异无统计学意义($\chi^2=0.242, P=0.886$);2年累积复发死亡率为10.7%(95% CI 6.9%~28.3%),三组差异无统计学意义($\chi^2=1.164, P=0.558$),2年累积NRM率12.9%(95% CI 4.7%~30.5%),三组差异无统计学意义($\chi^2=1.222, P=0.542$)。

2. 影响患者预后的单因素和多因素分析:单因素分析结果显示单因素分析结果显示,2年DFS率与NCCN危险分层、移植前病程、发病初WBC、CR状态、移植前血常规是否恢复正常、移植前染色体

是否正常、移植前是否有髓外病变、预处理方案、供者类型、供受者性别、供受者血型、输注的单个核细胞数、输注的CD34⁺细胞数、输注的CD3⁺细胞数等无相关性,在继发性AML($\chi^2=6.352, P=0.006$)及MRD阳性($\chi^2=8.351, P=0.003$)组患者中明显降低;2年累积复发死亡率在CR₃($\chi^2=3.947, P=0.046$)组患者中明显增高;2年累积NRM率在继发性AML($\chi^2=8.561, P=0.004$)及MRD阳性($\chi^2=7.200, P=0.010$)组患者中明显增高。多因素分析结果显示,MRD阳性是影响患者2年累积DFS率($P=0.020$)、NRM率($P=0.045$)的危险因素(表2)。

表2 影响患者预后的多因素分析

影响因素	HR (95% CI)	P值
无病生存率		
原发对继发	1.909(1.048~3.635)	0.179
MRD阴性对MRD阳性	2.073(1.124~3.822)	0.020
复发率		
CR ₁ 对CR ₂	1.455(0.532~3.925)	0.471
非复发死亡率		
原发对继发	2.354(0.804~6.887)	0.118
MRD阴性对MRD阳性	2.354(0.804~6.887)	0.045

注:MRD:微小残留病;CR:完全缓解

3. 不同危险分层组患者移植后GVHD和感染发生率比较:258例患者中II~IV度和III~IV度aGVHD的发生率分别为24.8%和12.6%,局限型和广泛型cGVHD的发生率分别为38.2%和28.2%。II~IV、III~IV度aGVHD和局限型、广泛型cGVHD累积发生率在低、中、高危组患者中差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表3)。

CMV血症、EBV血症、出血性膀胱炎、新发肺部(细菌、真菌)感染发生的中位时间分别为移植后33(12~83)、40(16~98)、31(3~99)、45(4~256)d,感染发生率分别为69.4%、15.5%、45.7%、29.4%,上述感染在低、中、高危组患者中的发生率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表3)。

4. 不同危险分层组患者移植后复发和NRM率比较:258例患者中移植后死亡47例,其中复发者18例,非复发者29例。

复发的18例患者中11例经化疗加上供者淋巴细胞回输后最终无效死亡,另外7例复发后直接放弃治疗回家。复发中位时间为移植后11(2~21)个月。2年累积复发死亡率为10.7%,在低、中、高危组患者中复发死亡率分别为5.4%、13.5%、10.3%,差异无统计学意义($\chi^2=1.164, P=0.558$)。

表3 NCCN(2015)不同分组患者移植后移植物抗宿主病(GVHD)和感染发生情况比较(% ,95%CI)

组别	例数	GVHD			
		Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD	Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD	局限型慢性GVHD	广泛型慢性GVHD
低危组	63	33.9(16.3~51.5)	17.4(1.0~31.0)	26.9(10.3~44.1)	19.0(1.4~36.6)
中危组	112	12.5(3.0~31.6)	9.8(0.9~26.8)	31.8(15.1~49.4)	16.9(0.9~34.5)
高危组	83	19.2(2.2~36.8)	8.4(0.8~25.6)	31.3(13.5~49.7)	14.4(4.2~32.0)
χ^2 值		5.132	3.453	0.187	0.631
P值		0.106	0.207	0.647	0.740

组别	例数	感染			
		CMV血症	EBV血症	出血性膀胱炎	新发肺部细菌、真菌感染
低危组	63	69.8(52.2~86.5)	20.6(3.0~38.2)	53.0(35.4~70.6)	11.5(7.1~29.1)
中危组	112	74.1(56.5~91.7)	15.1(2.5~32.7)	48.2(30.6~65.8)	23.0(4.4~41.6)
高危组	83	63.8(46.2~81.4)	12.0(5.6~29.6)	36.1(18.5~53.7)	29.1(11.5~46.7)
χ^2 值		4.121	3.046	5.631	2.872
P值		0.240	0.363	0.065	0.497

注:CMV:巨细胞病毒;EBV:EB病毒

非复发的240例患者中2年累积NRM为12.9%,在低、中、高危组患者中NRM率分别为16.8%、11.9%、10.3%,差异无统计学意义($\chi^2=1.222$, $P=0.542$)。死亡原因包括:10例GVHD,5例肺部感染,3例颅内出血,3例移植后血栓性微血管病,2例颅内感染,2例植入失败,1例误吸食物窒息,1例心源性休克,1例移植物功能不良,1例毛细血管渗漏综合征。

讨 论

Oran等^[7]对150例首次CR的AML患者进行allo-HSCT,发现发病初期细胞遗传学处于低、中和高危组(移植前获细胞遗传学缓解)患者间的3年移植后DFS率相似,为58%~60%,但是高危组患者移植后复发率明显高于低中危组(32.3%对16.8%),而细胞遗传学分层高危且移植前细胞遗传学始终异常的这部分AML患者移植后的3年复发率最高为57.5%,3年DFS率最低为29.2%。Chevallier等^[8]对378例首次CR的AML患者进行减低强度预处理的MSD-HSCT,结果显示移植后AML第、中、高危组患者2年复发率分别为10%、28%、57%,差异有统计学意义($P<0.001$),DFS率分别为64%、57%、38%)。由此可见,尽管移植前疾病状态达到CR,但发病初期的细胞遗传学危险分层对allo-HSCT治疗后的AML患者同样存在预后指导作用。

临床研究报道合并FLT3-ITD的AML患者不仅对化疗反应差且容易复发^[9]。因此,NCCN指南将经典细胞遗传学中危组AML合并FLT3-ITD的患者重新分层至高危组。而且有报道FLT3-ITD对

allo-HSCT治疗后的AML患者也存在同样的不良预后影响^[10]。Song等^[11]对262例AML进行allo-HSCT,结果显示FLT3-ITD阳性的171例AML患者复发率明显较阴性患者增高(63%对37%, $P<0.001$),移植后复发的时间也明显缩短(100对121d),多因素分析结果显示FLT3-ITD阳性是影响患者无白血病生存(LFS)($HR=2.05$,95%CI 1.29~3.27, $P<0.01$)和总生存(OS)($HR=1.92$,95%CI 1.14~3.24, $P<0.05$)的独立预后不良因素。而Deol等^[12]的结果显示FLT3-ITD阳性的AML患者虽然复发率较阴性者明显增高,但是NRM和LFS和OS率并没有明显降低。

在本研究中我们对处于CR状态的AML患者,观察发病初期按照NCCN(2015)危险分层把基因突变异常纳入经典细胞遗传学重新精准分层后,在低、中、高危组间患者的DFS、复发和NRM率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。三组危险分层患者的主要临床特征相似,仅高危组相对于低危组而言,患者病程稍短、发病初期WBC $>50 \times 10^9/L$ 的例数偏多、处于CR₁的例数比偏多。另外,有研究报道移植前虽然细胞形态学处于CR但是细胞遗传学仍然处于异常状态的AML患者,allo-HSCT后复发率高,DFS和OS率明显降低^[13]。但是在我们的研究中,移植前染色体核型分析是否异常对患者DFS、复发和NRM率的影响差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。在低危组患者中,FLT3-ITD阳性和阴性患者相比,DFS、复发和NRM率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。从我们的初步结果可以看出,allo-HSCT减弱了发病初细胞遗传学和分子生物学

对AML患者预后的影响。

在本研究中,我们通过单因素和多因素分析,发现只有MFC监测的MRD状态是影响allo-HSCT治疗的AML患者预后的唯一因素。Araki等^[14]对359例AML患者进行清髓allo-HSCT,结果显示在细胞形态学CR但MRD阳性组、疾病进展组、细胞形态学CR但MRD阴性组,患者的3年复发率分别为67%、65%、22%,3年OS率分别为26%、23%、73%,提示移植前疾病状态是影响患者DFS和复发的重要因素。也由此可见目前对于疾病的缓解定义不再限于之前的细胞形态学缓解,而是更加精准的MRD状态。Walter等^[15]以进行清髓MUD和MSD-HSCT的99例首次CR的AML患者为研究对象,结果显示移植前MFC检测的MRD阳性与阴性患者相比,2年OS率分别为30.2%和76.6%,复发率分别为64.9%和17.6%,提示移植前MFC监测的MRD阳性患者较阴性患者复发率增高、OS率降低,MRD状态是影响患者预后的独立危险因素。此结果在其后期的临床研究以及其他中心的报道中得到了证实^[16-17],我们的研究结果与其基本一致。

参考文献

- [1] Mrózek K, Heinonen K, de la Chapelle A, et al. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia [J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(1): 17-31.
- [2] Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821 [J]. *Blood*, 1999, 94(11): 3707-3716.
- [3] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12): 1079-1089. DOI: 10.1056/NEJMoa112304.
- [4] 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(I)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(08): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.020.
- [5] Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(17): 895-902. DOI: 10.1056/NEJM197504242921706.
- [6] Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(7): 1167-1187. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024.
- [7] Oran B, Popat U, Rondon G, et al. Significance of persistent cytogenetic abnormalities on myeloablative allogeneic stem cell transplantation in first complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): 214-220. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.09.002.
- [8] Chevallier P, Labopin M, Milpied N, et al. Impact of cytogenetics risk on outcome after reduced intensity conditioning allo-SCT from an HLA-identical sibling for patients with AML in first CR: a report from the acute leukemia working party of EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(11): 1442-1447. DOI: 10.1038/bmt.2012.55.
- [9] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2001, 98(6): 1752-1759.
- [10] Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm [J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4372-4380. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
- [11] Song Y, Magenau J, Li Y, et al. FLT3 mutational status is an independent risk factor for adverse outcomes after allogeneic transplantation in AML [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(4): 511-520. DOI: 10.1038/bmt.2015.170.
- [12] Deol A, Sengsayadeth S, Ahn KW, et al. Does FLT3 mutation impact survival after hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis [J]. *Cancer*, 2016, 122(19): 3005-3014. DOI: 10.1002/cncr.30140.
- [13] Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B study 8461 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2410-2418. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.023.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Anthias C, Dignan FL, Morilla R, et al. Pre-transplant MRD predicts outcome following reduced-intensity and myeloablative allogeneic hemopoietic SCT in AML [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(5): 679-683. DOI: 10.1038/bmt.2014.9.

(收稿日期:2016-07-27)

(本文编辑:刘志红)