

86 例成人 Ph 染色体阴性急性 B 淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植疗效及微小残留病检测的临床意义

丁喆 韩明哲 陈书连 马巧玲 魏嘉璘 庞爱明 黄勇 张潇予
梁晨 刘欣 姚剑峰 李刚 曹易耕 冯四洲 姜尔烈

【摘要】 目的 探讨自体造血干细胞移植(auto-HSCT)在成人 Ph 染色体阴性急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)中的地位及其预后因素。方法 回顾性分析 1996 年 1 月至 2014 年 2 月 86 例首次行 auto-HSCT 患者的疗效。结果 5 年总生存(OS)和无病生存(DFS)率分别为(63.8±5.6)%和(60.9±5.6)%。5 年累积无复发死亡(NRM)率和复发率分别为(4.70±0.05)%和(34.40±0.31)%。年龄≥35 岁、诊断时乳酸脱氢酶水平高、高白细胞起病、首次诱导治疗第 15 天骨髓原始细胞比例≥5%、第 1 次完全缓解(CR1)至移植时间间隔>6 个月及回输物中 CD34⁺细胞数≥3.8×10⁶/kg 均为不良预后因素。且 CR1 至移植时间间隔>6 个月是影响预后的独立不良因素。34 例患者具有微小残留病(MRD)检测结果,显示移植前 MRD 阳性(MRD≥0.01%)、首次诱导化疗后 MRD 未转阴或巩固化疗过程中 MRD 转阳均提示不良预后,且巩固化疗中 MRD 转阳是影响 DFS 的独立不良因素。结论 auto-HSCT 联合维持化疗是成人 B-ALL 治疗的可选方案。由于移植前及化疗过程中 MRD 阴性结果提示更好的结局,故 MRD 可能在指导成人 B-ALL 移植治疗中具有重要意义。

【关键词】 白血病, B 淋巴细胞, 急性; 造血干细胞移植; 预后; 微小残留病; 肿瘤

Outcomes of adults with Ph- negative B- cell acute lymphoblastic leukemia after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the significance of minimal residual disease Ding Zhe, Han Mingzhe, Chen Shulian, Ma Qiaoling, Wei Jialin, Pang Aiming, Huang Yong, Zhang Xiaoyu, Liang Chen, Liu Xin, Yao Jianfeng, Li Gang, Cao Yigeng, Feng Sizhou, Jiang Erlie. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Jiang Erlie, Email: jiangerlie@163.com

【Abstract】 **Objective** To better understand predictive factors and role of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in the post-remission therapy for adult Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) patients. **Methods** Outcomes of 86 adult patients with B-ALL who received auto-HSCT in our center from January 1996 to February 2014 were retrospectively analyzed. **Results** Overall survival (OS) and disease free survival (DFS) at 5 years for the cohort were (63.8±5.6)% and (60.9±5.6)%, respectively. The cumulative non-relapse mortality (NRM) and relapse at 5 years were (4.70±0.05)% and (34.40±0.31)%. For DFS, age≥35 years, high lactate dehydrogenase at diagnosis, high initial WBC count, blast cell proportion≥5% on 15th day of the first induction therapy, complete remission (CR) 1 to HSCT interval >6 months and CD34⁺ cells in graft≥3.8×10⁶/kg were the poor prognostic factors. CR1 to HSCT interval >6 months was the independently undesirable factors in COX regression model. For 34 patients who had results of minimal residual disease (MRD), positive pretransplantation MRD (MRD≥0.01%), positive post-induction MRD or MRD positive again during the chemotherapy indicated poor prognosis, and the last one was the independent adverse prognostic factor. **Conclusions** Auto-HSCT combined with post-transplantation maintenance chemotherapy could be an optional approach for adult B-ALL patients. MRD plays a significant role in the treatment choice for adult

Ph-negative B-ALL patients.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute, B-cell; Hematopoietic stem cell transplantation, Autologous transplantation; Prognostic factors; Residual, neoplasm

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种异质性血液系统疾病,以骨髓、外周血或其他器官中未成熟淋巴细胞不断增殖为特征。过去几十年中,儿童ALL的治疗取得了很大进步,完全缓解(CR)率可达95%,且80%患儿能够长期生存^[1]。但成人患者仅30%~40%能够存活达5年以上^[2]。缓解后治疗通常包括巩固化疗、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。单纯化疗往往不能获得长期的持续缓解^[3],而缺乏合适供者及严重移植物抗宿主病(GVHD)是allo-HSCT不可忽视的重要障碍。因此,auto-HSCT即成为一个可选择的治疗方案。然而一些关于auto-HSCT的研究并未发现其疗效优于单纯化疗^[4]。由于不同中心的研究结果不同,成人ALL最佳的缓解后治疗方案尚未明确。因此,本回顾性研究我们纳入了86例ALL患者,旨在探讨auto-HSCT在成人Ph阴性B-ALL缓解后治疗中的地位及其预后因素。

资料和方法

一、患者及数据收集

患者需满足以下条件:①年龄>15岁;②于1996年1月1日至2014年2月28日在我中心第1次行auto-HSCT;③免疫表型显示为B-ALL,且Ph染色体、BCR-ABL融合基因阴性;④随访资料完备。收集的数据包括患者及疾病的基本特征、移植前治疗、干细胞来源、移植时疾病状态、预处理方案、移植后缓解持续时间及结局等。

二、诊断及危险度分层

诊断基于形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学进行。其中形态学诊断依据为FAB分型;免疫表型及微小残留病(MRD)检测采用间接免疫荧光法标记和多色流式细胞术分析;染色体核型分析应用Leica Q500染色体自动分析仪进行;采用RT-PCR方法进行分子生物学检测。根据2012年ALL的NCCN指南^[5]中危险度分层标准,如具有以下任一危险因素即视为高危(HR)患者:①发病时高白细胞计数($WBC \geq 30 \times 10^9/L$);②染色体核型示亚二倍体;③MLL重排阳性。无以上因素的患者纳入标危(SR)组。SR组63例,HR组23例。

三、治疗

1. 诱导及巩固化疗:所有初诊患者均给予标准VDC(L)P[长春新碱(VCR)+柔红霉素+环磷酰胺(CY)±左旋门冬酰胺酶+泼尼松(Pred)]4药或5药联合方案进行28d诱导治疗,获CR后进行早期巩固化疗,方案包括大剂量甲氨蝶呤(MTX)、CAM[CY+阿糖胞苷(Ara-C)+6-巯基嘌呤]及DOAME[地塞米松+VCR+中剂量Ara-C+米托蒽醌+依托泊苷(Vp16)]等。于外院行诱导化疗者,入院后首先进行治疗过程及疾病状态评估,后依情况给予再次诱导化疗或系统的巩固化疗。

2. 预处理方案:所有患者在移植前均接受清髓性预处理。大多数(83/86)患者预处理方案含全身照射(TBI),具体为TBI+CY或马法兰,在此基础上加用Ara-C、氟达拉滨或Vp16。2例患者除不含TBI外余与以上相同,另1例不含TBI的患者接受了白消安+马法兰的预处理方案。

3. 干细胞来源及回输物:14例为骨髓移植,68例为外周血干细胞移植,另有4例为骨髓加外周血干细胞移植。回输中位单个核细胞数为 $4.10(1.00 \sim 10.40) \times 10^8/kg$,中位CD34⁺细胞数为 $2.77(0.65 \sim 19.16) \times 10^6/kg$ 。

4. 维持化疗:移植后WBC恢复至 $3.0 \times 10^9/L$,PLT恢复至 $50 \times 10^9/L$ 时,患者开始接受1~1.5年的维持化疗。化疗方案通常基于VP(VCR+Pred)方案,与MM方案(6-巯基嘌呤+MTX)交替进行。

四、随访和生存分析

采用电话随访的方式进行随访,随访截止时间为2014年5月31日。总体生存(OS)时间指造血干细胞回输日至死亡或末次随访;无病生存(DFS)时间为移植后以CR状态持续的生存时间;非复发死亡(NRM)是复发以外任何原因造成的死亡。

五、统计学处理

采用SPSS17.0软件及R软件进行数据分析。应用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,并利用Log-rank检验进行差异性分析;多因素预后风险分析以COX回归模型进行;累计复发风险和NRM利用竞争性分析完成。*P*值采用双侧分析,*P*<0.05认为差异有统计学意义。

结 果

一、病例特征

86 例患者纳入本研究,其中男性 54 例,女性 32 例;中位年龄 19(15~54)岁。中位 WBC $5.71(0.57\sim 152.00)\times 10^9/L$,其中 18 例为高白细胞计数起病。白血病免疫分型为 Pro-B 15 例,Common-B 60 例,Pre-B 11 例;染色体及分子生物学检测结果显示 57 例正常,2 例 t(4;11)/MLL-AF4 阳性,2 例 t(1;19)/E2A-PBX1 阳性,5 例为复杂核型,6 例亚二倍体,余 14 例表现为其他异常。所有患者移植前均为 CR 状态。3 例患者达 CR 时间超过 28 d。于 CR1 期行造血干细胞移植者 79 例,余 7 例为 CR2/更高期。

二、造血重建

髓系重建定义为中性粒细胞数连续 3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$,第 1 天为重建时间;血小板重建为无血小板输注情况下血小板计数连续 7 d $\geq 20 \times 10^9/L$,第 1 天为重建时间。髓系重建中位时间为 12(8~44)d,血小板重建中位时间为 15(6~95)d;4 例患者于移植后早期(+11~+42 d)尚未达到血小板重建即死亡,其中 3 例亦未达到髓系重建。

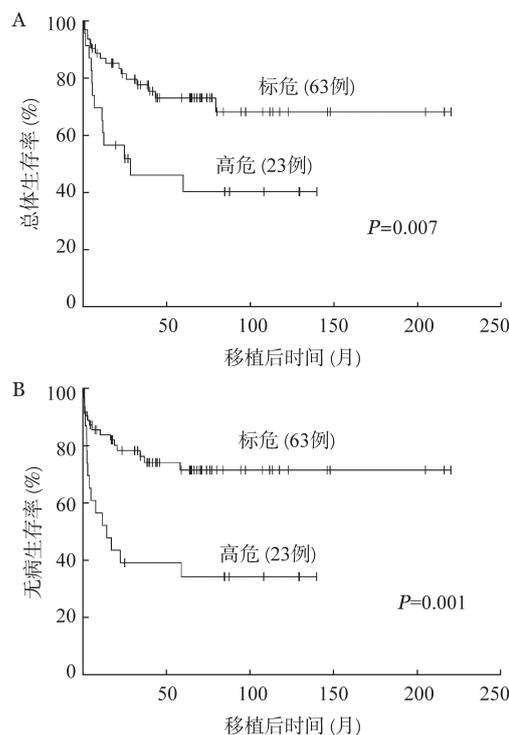
三、生存分析

截至随访终点,共计 29 例患者死亡(治疗相关死亡 4 例,白血病复发死亡 24 例)。中位随访时间 39(0.4~220)个月。1、3、5 年 OS 率分别为(79.7±4.4)%、(68.9±5.2)%和(63.8±5.6)%,DFS 率分别为(75.2±4.7)%、(66.0±5.3)%和(60.9±5.6)%。图 1 所示,危险度分层后,SR 组 1、3、5 年 OS 率分别为(86.9±4.3)%、(77.6±5.5)%和(73.0±6.1)%,DFS 率分别为(83.8±4.7)%、(76.3±5.6)%和(71.5±6.2)%;HR 组 1、3、5 年 OS 率分别为(60.9±10.2)%、(46.1±10.8)%和(40.3±10.9)%,DFS 率分别为(52.2±10.4)%、(39.1±10.2)%和(34.2±10.0)%。

其中 4 例患者发生 NRM,分别死于严重肺感染、肝脓肿、脑出血和凝血功能障碍。5 年 NRM 率为(4.70±0.05)%。

共计 27 例复发,其中 1 例骨髓和中枢神经系统复发,余为骨髓复发。移植后中位复发时间为 1996(80~6601)d。1、3、5 年累积复发率分别为(20.20±0.19)%、(29.40±0.26)%和(34.40±0.31)%。SR 组及 HR 组 5 年累积复发率分别为(25.30±0.37)%和(57.10±1.20)%;不同危险度之间复发差异有统计学意义($P=0.004$),HR 组较差。

四、预后因素



A: 总体生存率; B: 无病生存率

图 1 标危组与高危组成人 Ph 阴性急性 B 淋巴细胞白血病患者自体造血干细胞移植后生存曲线

1. 单因素分析:将性别、年龄、诊断时白细胞计数、乳酸脱氢酶(LDH)水平、骨髓原始细胞比例、移植前髓外浸润、是否伴有髓系表达、染色体核型、达 CR1 时间、CR1 至移植时间间隔、回输物单个核细胞数、CD34⁺细胞数、移植时机及 MRD 检测结果纳入单因素分析。18 例患者于外院进行首次诱导化疗过程中未行骨髓穿刺检查,其余 68 例具有首次诱导治疗第 15 天骨髓原始细胞比例供分析。结果发现年龄 ≥ 35 岁、发病时高 LDH、诊断时高白细胞计数、首次诱导治疗第 15 天骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$ 、CR1 至移植时间 ≥ 6 个月、回输物 CD34⁺细胞数 $\geq 3.8 \times 10^8/kg$ 为影响患者 DFS 的不良预后因素(表 1)。表 2 为不同危险度组结果。

2. 多因素分析:将上述有意义的单因素置于 COX 回归模型行多因素分析,结果显示 CR1 至移植时间 > 6 个月为降低 DFS 的独立不良预后因素(表 1)。

3. MRD 与预后相关性:共 34 例患者在移植前的化疗过程中及移植前查体时进行了 MRD 检测。结果显示,移植前 MRD(移植前 1 个月内进行)阳性(MRD $\geq 0.01\%$)患者的 OS($P=0.031$)及 DFS 率($P=$

0.006)均较低。其中,6例MRD阳性患者中5例复发,28例MRD阴性患者中7例复发,5年DFS率分别为0和(71.5±9.3)%。对于SR组(27例),移植前MRD阴性(23例)患者预后更好[5年DFS率为(85.4±7.9)%,明显高于阳性组的0, $P=0.003$]。HR组(7例)中,MRD阴性的5例患者中4例复发,阳性者2例均复发。化疗期间MRD转阴后持续阴性者(20例)预后明显优于MRD有过转阳者。前者5年DFS率达(88.7±7.6)%,明显高于后者的(19.6±11.9)%。SR组患者中同样存在此现象($P<0.001$)。同时,第1个诱导化疗后MRD即转阴者(22例)5年DFS率为(81.8±8.2)%,明显高于巩固化疗期间才转阴者的(27.8±13.6)%(图2)。且在SR组患者中,诱导治疗后MRD转阴者疗效同样优于后期转阴者。因病例数有限,将上述3组MRD结果单独进行多因素分析,表明化疗期间MRD转阴后复发又转阳是影响预后的独立不良因素。

讨 论

目前成人ALL缓解后治疗策略的选择尚存争议,特别是对于无合适供者的患者。关于auto-HSCT与传统化疗疗效比较的研究很多,但至今尚无一致结果。Thoma等^[6]入组922例患者研究结果显示,CR1期行allo-HSCT可延长HR组患者的DFS率,而auto-HSCT与传统化疗相比对于HR患者并无明显优势。Goldstone等^[7]进行的多中心前瞻性研究发现allo-HSCT可延长SR患者的OS率并降低复发率,而化疗5年生存率明显高于auto-HSCT,故对于无合适供者的患者不提倡以auto-HSCT代替化疗。Ram等^[8]研究发现,成人ALL患者诱导化疗达CR1后,首选allo-HSCT,而auto-HSCT与常规化疗相比,全因死亡率及复发率无明显差异。这些研究均表明auto-HSCT与传统化疗相比并无明显优势。而对我中心成人B-ALL行

表1 影响86例成人Ph阴性急性B淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植后无病生存率的单因素及多因素分析

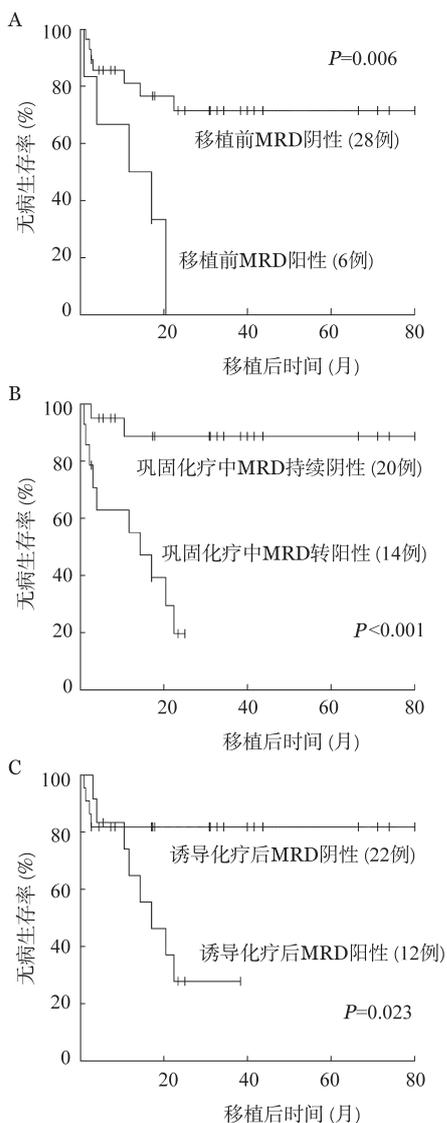
因素	单因素分析	5年无病生存率(%)		多因素分析		
	P值	阴性	阳性	P值	RR值	95%可信区间
年龄 ^a	0.021	65.0±5.9	32.1±15.0	0.489	1.449	0.507~4.137
发病时LDH水平 ^a	0.011	77.7±8.3	51.2±7.2	0.057	3.489	0.964~12.620
发病时WBC ^a	0.011	66.8±6.3	38.9±11.5	0.171	1.914	0.756~4.843
首次诱导化疗第15天骨髓原始细胞比例 ^a	0.026	72.6±6.9	40.2±12.0	0.328	1.564	0.639~3.829
CR1至移植时间 ^a	0.007	80.9±7.7	49.8±7.4	0.030	3.432	1.129~10.434
回输物CD34 ⁺ 细胞数 ^a	0.021	72.6±6.1	39.1±9.9	0.363	1.543	0.606~3.927
移植前MRD ^b	0.006	71.5±9.3	0	0.634	1.375	0.371~5.099
化疗期间MRD ^b	<0.001	88.7±7.6	19.6±11.9	0.019	11.603	1.503~89.564
诱导化疗后MRD ^b	0.023	81.8±8.2	27.8±13.6	0.670	0.720	0.159~3.261

注:^a多因素分析中可分析病例数为68;^b多因素分析中可分析病例数为34(34例患者具有MRD检测结果);LDH:乳酸脱氢酶;CR1:第1次完全缓解;MRD:微小残留病

表2 影响86例不同危险度成人Ph阴性急性B淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植后无病生存率的单因素分析

因素	标危组		高危组	
	复发情况	P值	复发情况	P值
年龄	12/54对4/9	0.052	12/20对3/3	0.182
发病时LDH水平	5/27对11/36	0.214	1/4对14/19	0.085
发病时WBC	16/63对0	无	4/5对11/18	0.592
首次诱导化疗第15天骨髓原始细胞比例	7/39对3/11	0.538	5/9对8/9	0.250
CR1至移植时间	2/22对14/41	0.027	3/7对12/16	0.132
回输物CD34 ⁺ 细胞数	8/44对8/19	0.064	7/13对8/10	0.436
移植前MRD	3/23对3/4	0.003	4/5对2/2	0.701
化疗期间MRD	1/19对5/8	<0.001	1/1对5/6	0.177
第1个诱导化疗后MRD	2/20对4/7	0.019	2/2对4/5	0.008

注:“/”前后数字分别为本组中复发例数与本组总例数



A: 移植前; B: 巩固化疗过程中; C: 首次诱导化疗结束后

图2 微小残留病(MRD)对34例成人Ph阴性急性B淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植患者生存影响

auto-HSCT的患者研究发现,整体5年OS及DFS率可达(63.8±5.6)%及(60.9±5.6)%,效果优于大多数文献报道。考虑可能与以下几个因素有关。

首先,所有患者在移植前均接受了4~10个巩固化疗以获得“体内净化”,从而尽可能地清除残存恶性细胞。同时,所有患者移植前均达到CR状态,已知的移植前MRD结果也显示大部分患者达到了阴性。作为残存恶性细胞的一个指标,MRD在评估疾病预后、指导治疗及预测复发中具有重要作用。Terwey等^[9]发现allo-HSCT后MRD阳性患者复发可能性大,且其转阳至复发的中位时间长于自混合嵌合升高的时间,故MRD转阳可早期提示复发。Ribera^[10]的研究结果表明,传统化疗后MRD持续阴

性的HR患者可不行移植,而MRD阳性患者,无论标危还是高危,移植都是最佳治疗方法。但鲜有研究对auto-HSCT患者的移植前MRD意义做出评价。本研究中,共34例患者行MRD检测,移植前MRD阳性或首次诱导化疗后MRD未转阴或巩固化疗过程中MRD转阳均会明显降低患者DFS率($P < 0.05$)。当3项MRD结果均为阴性(17例)时,患者5年DFS率可达(94.1±5.7)%;而3项MRD均为阳性的4例患者在2年内全部复发。移植前MRD阴性时,SR组DFS明显高于HR组($P < 0.05$);而MRD阳性时,不同危险度组间生存无差异;相似的结论在诱导化疗后MRD及巩固化疗过程中MRD的结果分析中也可以得到。故任一MRD结果阳性均可能抹杀SR组生存的优越性。本研究结果表明移植前及化疗过程中监测MRD对预测auto-HSCT患者预后具有重要意义,MRD自诱导化疗后持续阴性的SR患者若担心allo-HSCT的严重不良反应,auto-HSCT是一种可行方案。而MRD阳性患者有合适供者的应行allo-HSCT以减低复发。

其次,除了4例移植相关死亡和5例早期复发(移植后尚未发生稳定造血即复发)的患者,余均接受了1~1.5年的移植后维持化疗,这可能也是我中心auto-HSCT疗效较好的原因之一。很多报道肯定了auto-HSCT后维持化疗的重要地位。Powles等^[11]通过前瞻性研究发现,auto-HSCT后行维持化疗可提高疗效,10年OS和DFS率分别达53%和50%,10年复发率为42%,这与我们的研究结果相似。Doubek等^[12]回顾性分析了60例成人ALL患者,发现auto-HSCT联合移植后维持化疗与单纯化疗相比,无论是SR组还是HR组,均可显著延长OS和DFS期。同样,Sirohi等^[13]也发现auto-HSCT后维持化疗可降低复发率,改善患者预后。故将auto-HSCT后维持化疗作为常规治疗一部分也是本组患者疗效较好的关键。

此外,本研究我们还发现其他一些影响预后的因素。首次诱导化疗第15天骨髓原始细胞比例反映肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,即对化疗越敏感此比例就越低,患者的预后也会随之较好。Sebban等^[14]也发现了此现象。我中心对于比例较高的患者会在诱导化疗后半程适当增加化疗强度(如增加DNR和CY治疗剂量),故并无很多患者达CR1时间超过28d。而CR1至移植时间在一定程度上也反映了患者对于移植前治疗的反应,一些患者间隔时间长是由于评估疾病状况或肿瘤负荷不满意(从

MRD结果已知的34例患者中可以看出,25例CR1至移植时间>6个月的患者出现化疗过程中MRD转阳者13例,而9例间隔时间<6个月的患者只有1例发生了化疗过程中MRD转阳,故为了在移植前尽可能清除体内恶性细胞而增加巩固疗程数,导致CR1至移植的时间间隔延长。同时,间隔半年以上行移植的57例患者中有22例(38.6%)复发,而间隔半年内的29例患者中只有5例(17.2%)复发。故CR1至移植时间间隔>6个月提示预后不良。

目前有研究表明allo-HSCT时高CD34⁺细胞数有利于植入而并不增加GVHD发生率^[15]。但在本研究中,回输物CD34⁺细胞数较高提示了预后不良,考虑与回输物中恶性细胞隐性残留有关(采集物MRD阳性率并不高于CD34⁺细胞低数量组)。同时,CD34⁺细胞数过低时(<2×10⁶/kg)NRM率会增高,5年NRM率为(13.00±0.52)%,明显高于≥2×10⁶/kg组的(1.60±0.03)%(*P*=0.026)。本研究4例NRM患者中3例CD34⁺细胞数过低,考虑CD34⁺细胞过少不利于移植植活。这一结果与大多数报道中CD34⁺细胞数至少应为2×10⁶/kg相一致^[16]。

综上所述,成人B-ALL患者,在诱导化疗达CR1而无合适供者时,auto-HSCT是一个可选治疗方案。对于起病时无高LDH、高白细胞计数、移植前MRD阴性、且化疗敏感性较好的年轻成人B-ALL患者,特别是标危患者,auto-HSCT联合移植后维持化疗可以获得较好的长期生存。

参考文献

- [1] Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01 [J]. *Blood*, 2001, 97(5): 1211-1218.
- [2] Gökbüget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies [J]. *Blood*, 2012, 120(9):1868-1876.
- [3] Davis T, Farag SS. Treating relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: liposome-encapsulated vincristine [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:3479-3488.
- [4] Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87 [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000, 14(6):1353-1366.
- [5] Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(7):858-914.
- [6] Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20):4075-4086.
- [7] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993) [J]. *Blood*, 2008, 111(4):1827-1833.
- [8] Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2010, 116(14):3447-3457.
- [9] Terwey TH, Hemmati PG, Nagy M, et al. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(10):1522-1529.
- [10] Ribera JM. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: when and how [J]. *Haematologica*, 2011, 96(8):1083-1086.
- [11] Powles R, Sirohi B, Treleaven J, et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(5):1641-1647.
- [12] Doubek M, Folber F, Koristek Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(9):881-887.
- [13] Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(2):105-112.
- [14] Sebban C, Browman GP, Lepage E, et al. Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials [J]. *Leuk Res*, 1995, 19(11):861-868.
- [15] Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34⁺ cell dose [J]. *Blood*, 2009, 114(13):2606-2616.
- [16] Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2007, 5(2):127-136.

(收稿日期:2015-03-16)

(本文编辑:董文革)