

## 自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病研究进展

赵元冀 冯四洲

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

基金项目:中华医学会临床医学科研专项资金(16010130629);中国医学科学院创新工程(2016-12M-1-017、2016-12M-3-023);天津市自然科学基金(18JCZDJC34400)

通信作者:冯四洲,Email:szfeng@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.018

### Advances in autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia

Zhao Yuanqi, Feng Sizhou

Blood Diseases Hospital and Institute of Hematology, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Feng Sizhou, Email: szfeng@ihcams.ac.cn

尽管自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗急性髓系白血病(AML)的临床应用一度出现了下降趋势,但近年不少研究表明 auto-HSCT 仍然是第1次完全缓解(CR<sub>1</sub>)期标危、中危AML及某些特殊类型AML患者的重要缓解后治疗手段。本文就 auto-HSCT 治疗的疗效、适应证及影响疗效相关因素的研究进展综述如下。

#### 一、auto-HSCT 治疗 AML 患者的疗效

auto-HSCT 是 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者有效的缓解后治疗方法之一。Nagler 等<sup>[1]</sup>分析 952 例 AML 患者 auto-HSCT 疗效,结果显示 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者 auto-HSCT 后 2 年总生存(OS)率达 (67±2)%,无白血病生存(LFS)率达 (53±2)%。欧洲学者回顾性分析 809 例 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者 auto-HSCT 疗效,其 2 年 LFS 率、OS 率分别为 51%、65%<sup>[2]</sup>。Simancikova 等<sup>[3]</sup>的研究也得出相似结论。无论是与化疗还是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)相比,auto-HSCT 对部分 AML 患者的治疗仍具有一定价值。

#### (一) auto-HSCT 与化疗的比较

与化疗相比,auto-HSCT 的优点在于能明显降低 AML 患者的复发率<sup>[4-6]</sup>。Cornelissen 等<sup>[4]</sup>报告了 760 例 40~60 岁 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者的疗效:多因素分析显示,与化疗组相比,auto-HSCT 组无复发生存(RFS)率较高( $HR=0.69, P=0.005$ )、复发风险较低( $HR=0.66, P=0.003$ ),且中危 AML 患者 auto-HSCT 较化疗有改善 OS 的趋势( $HR=0.66, P=0.058$ )。Vellenga 等<sup>[5]</sup>在一项 III 期临床试验中随机选择 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者接受化疗(259 例)和 auto-HSCT(258 例),auto-HSCT 组复发率显著低于化疗组(58%对 70%, $P=0.02$ ),两组患者 OS 率差异无统计学意义(44%对 41%, $P=0.86$ )。另一项前瞻研究<sup>[7]</sup>也显示,和大剂量阿糖胞苷巩固化疗相比,auto-HSCT 治疗标、中危 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者具有复发率较低、LFS 较高的趋势。Heini 等<sup>[6]</sup>发现高龄患者也可获益于 auto-HSCT,年龄≥65 岁的 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者 auto-HSCT 后无进展

生存(PFS)率( $P=0.0166$ )、OS 率( $P=0.0255$ )均优于未接受 auto-HSCT 的患者。综上,AML 患者采用 auto-HSCT 治疗与化疗相比复发率较低,OS 也具有同样优势有待进一步证实。

#### (二) auto-HSCT 与 allo-HSCT 的比较

众多研究显示,auto-HSCT 治疗标危、中危 AML 患者可取得与 allo-HSCT 同等的疗效,二者 LFS、OS 差异均无统计学意义<sup>[4,8-14]</sup>。auto-HSCT 与同胞全合、无关供者、单倍型移植以及脐血干细胞移植比较也具有良好疗效。本中心以往研究结果显示,auto-HSCT(46 例)与 HLA 匹配同胞供者 allo-HSCT(126 例)治疗 CR 期 AML 患者,两组 OS 率、无病生存(DFS)率差异均无统计学意义<sup>[14]</sup>。日本学者回顾性分析 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者接受自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)(357 例)与 HLA 匹配同胞供者 allo-HSCT 的疗效,其中异基因骨髓移植(allo-BMT)521 例,allo-PBSCT 380 例,结果显示 auto-HSCT 组虽然复发率略高(33%对 26%对 28%, $P=0.076$ ),但其移植相关死亡率(TRM)显著低于 allo-HSCT 组患者(8%对 15%对 21%, $P<0.001$ ),多因素分析显示三组患者 LFS 率、OS 率差异均无统计学意义<sup>[8]</sup>。国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)的研究<sup>[9]</sup>显示,同胞供者 allo-HSCT 和 auto-HSCT 治疗 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者,5 年 LFS 率(58%对 47%, $P=0.13$ )、OS 率(61%对 54%, $P=0.19$ )差异均无统计学意义。因此,CR<sub>1</sub> 期 AML 患者在无同胞相合供者时,auto-HSCT 不失为一种有效的缓解后治疗方法。

Saraceni 等<sup>[10]</sup>分析 auto-HSCT 和无关供者 allo-HSCT(URD allo-HSCT)对 2 879 例 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者的疗效,其中 10/10 位点相合 URD allo-HSCT 患者 1 302 例、9/10 位点相合患者 375 例,发现中危 AML 患者部分相合 URD allo-HSCT 后 OS 率[(48±4)%对(60±4)%]低于 auto-HSCT 组患者( $P=0.049$ ),全相合 URD allo-HSCT 组和 auto-HSCT 组患者间 OS 差异无统计学意义[(60±5)%对(60±4)%, $P=0.9$ ]。Mizutani 等<sup>[15]</sup>对 CR<sub>1</sub> 期正常核型 AML 患者行 APBSCT(177

例)或HLA相合无关供者骨髓移植(MUD-BMT)(173例)的疗效进行分析,ABPSCT组TRM较低(7%对17%, $P=0.005$ ),两组LFS率(64%对58%, $P=0.16$ )、OS率(66%对64%, $P=0.83$ )差异均无统计学意义。Gorin等<sup>[11]</sup>分析188例接受非去T细胞单倍型移植和356例接受auto-HSCT的急性白血病患者疗效,中位随访时间28个月,两组AML患者的LFS率、OS率差异均无统计学意义,中危CR<sub>1</sub>期AML患者auto-HSCT后OS率高于单倍型移植组(71%对58%, $P=0.03$ ),但剔除单倍型移植经验不足的单位(年移植病例数<5例)后,发现两者OS率差异无统计学意义。Chen等<sup>[12]</sup>发现标危、中危CR<sub>1</sub>期AML患者经auto-HSCT(88例)和单倍型移植(107例)治疗后的OS率[(79.0±4.6)%对(80.1±5.0)%, $P=0.769$ ]、RFS率[(66.1±5.2)%对(77.4±4.8)%, $P=0.079$ ]差异均无统计学意义。因此,与无关供者和单倍型移植相比,auto-HSCT治疗AML患者同样有效。

auto-HSCT与脐血移植相比也具有显著疗效。法国学者<sup>[13]</sup>分析行auto-HSCT组(82例)和脐血移植组(99例)治疗的CR<sub>2</sub>期AML患者的远期生存情况,发现两组患者3年OS(59%对50%, $P=0.45$ )、LFS(57%对46%, $P=0.37$ )差异均无统计学意义,多因素分析显示脐血移植组虽然复发率较低,但NRM较高。

综上,auto-HSCT应被视为AML患者的一种可选择的缓解后治疗手段。

## 二、AML患者auto-HSCT疗效的影响因素

综合以往文献报道,AML患者的年龄、细胞遗传学危险度、MRD和缓解状态、干细胞来源和数量、预处理方案等因素均可影响auto-HSCT疗效<sup>[1-2, 4, 7-13, 16-20]</sup>。

### (一)年龄

众多研究显示年龄是影响AML患者auto-HSCT预后的重要因素<sup>[1-2, 16-18, 21]</sup>。Saraceni等<sup>[2]</sup>发现年龄>50岁是AML患者auto-HSCT疗效不佳的独立预后因素。Yoon等<sup>[16]</sup>发现年龄是唯一影响CR<sub>1</sub>期AML患者auto-HSCT后NRM的预后因素( $HR=11.1, P=0.007$ )。Nagler等<sup>[1]</sup>发现年龄<50岁的CR<sub>1</sub>期AML患者auto-HSCT后OS率(77%对56%, $P<0.001$ )、LFS率(61%对45%, $P<0.001$ )均明显优于高龄患者。Gorin等<sup>[18]</sup>和Eom等<sup>[17]</sup>的研究也得出相似结论。但也有研究认为年龄对auto-HSCT疗效无影响<sup>[6, 12, 22]</sup>。Heini等<sup>[6]</sup>发现年龄≥65岁、<65岁AML患者auto-HSCT后PFS、OS差异均无统计学意义。欧洲一项单中心研究<sup>[22]</sup>结果显示,高龄AML患者auto-HSCT后3年DFS率、OS率达60%、68%,而TRM仅为3.4%。因此,虽然高龄是不良预后因素,但不是auto-HSCT绝对禁忌证。

### (二)细胞遗传学与分子生物学危险分层

#### 1. 危险分层

Nagler等<sup>[1]</sup>回顾性分析952例AML患者auto-HSCT疗效,多因素分析显示细胞遗传学危险度显著影响预后,高危患者auto-HSCT后LFS、OS均较差。Yoon等<sup>[16]</sup>分析240例CR<sub>1</sub>期AML患者auto-HSCT疗效,标危、中危、高危组患者

auto-HSCT后5年OS率分别为74.5%、59.7%、17.1%( $P<0.001$ ),复发率分别为27.7%、40.7%、81.9%( $P<0.001$ )。本中心以往研究结果也显示细胞遗传学危险度是影响auto-HSCT后OS和DFS的独立预后因素,标危、中危、高危CR<sub>1</sub>期AML患者auto-HSCT后3年OS率分别为84.4%、73.7%、46.9%( $P=0.012$ )、DFS率分别为85.4%、69.1%、33.3%( $P=0.007$ )<sup>[14]</sup>。其他多项研究也显示标危、中危AML患者可获益于auto-HSCT<sup>[4, 7-13, 21]</sup>。因此,auto-HSCT适合CR<sub>1</sub>期AML标危、中危组患者,而不适合高危组患者。

#### 2. 特殊核型及基因突变类型AML

(1)急性早幼粒细胞白血病(APL):NCCN指南<sup>[23]</sup>对于首次复发后达分子学缓解的APL患者推荐auto-HSCT或三氧化二砷(ATO)巩固治疗。Yanada等<sup>[24]</sup>发现复发APL患者采用基于ATO方案再诱导化疗获得分子学缓解时接受auto-HSCT,5年无事件生存(EFS)率、OS率分别达65%、77%。该团队进一步分析auto-HSCT治疗198例CR<sub>2</sub>期APL患者的疗效,再次证明auto-HSCT治疗CR<sub>2</sub>期APL患者有效,尤其是auto-HSCT前应用ATO可显著改善移植疗效,其4年LFS率(88.2%对75.0%, $P=0.028$ )、OS率(92.8%对79.8%, $P=0.027$ )均较高<sup>[25]</sup>。对于首次复发APL患者的再缓解后治疗,auto-HSCT的疗效优于单独化疗及ATO,auto-HSCT可提高APL患者的OS率<sup>[26-27]</sup>。Lengfelder等<sup>[26]</sup>发现移植(auto-HSCT和allo-HSCT)可改善CR<sub>2</sub>期APL患者的OS和LFS。EBMT和CIBMTR的207例复发APL患者资料显示,auto-HSCT组5年OS率优于非auto-HSCT组(78%对42%, $P<0.001$ )<sup>[27]</sup>。

此外,auto-HSCT治疗CR<sub>2</sub>期APL患者不仅有效,且疗效优于allo-HSCT<sup>[25, 28]</sup>。Holter等<sup>[28]</sup>对比分析auto-HSCT(62例)和allo-HSCT(232例)治疗CR<sub>2</sub>期APL患者的疗效,auto-HSCT组5年OS较高(75%对54%, $P=0.002$ ),多因素分析显示allo-HSCT组患者OS较差( $HR=2.66, P=0.0006$ )。值得一提的是,此研究中6例移植前PML-RARa融合基因阳性患者auto-HSCT后3年仅1例复发,疗效与35例移植前PML-RARa融合基因阴性组患者无显著差异。Yanada等<sup>[25]</sup>也发现随访4.3年,7例auto-HSCT前PML-RARa融合基因阳性患者只有1例复发。综上,auto-HSCT是治疗CR<sub>2</sub>期APL患者的有效手段,移植前PML-RARa融合基因阳性患者是否适合auto-HSCT有待进一步研究。

(2)AML伴t(8;21)、inv(16):Yoon等<sup>[16]</sup>发现伴t(8;21)和-Y的AML患者auto-HSCT后5年OS率可高达88.8%。对于伴t(8;21)或inv(16)的AML患者,auto-HSCT和allo-HSCT疗效相当<sup>[17, 29-30]</sup>。Eom等<sup>[17]</sup>发现对于接受auto-HSCT或减低剂量allo-HSCT治疗后的伴t(8;21)的CR<sub>1</sub>期AML患者,其5年复发率(24.1%对10.3%, $P=0.161$ )、OS率(72.4%对70.0%, $P=0.813$ )、DFS率(70.2%对68.4%, $P=0.919$ )差异均无统计学意义。EBMT资料显示,对于伴t(8;21)或inv(16)的CR<sub>1</sub>期AML患者,auto-HSCT和allo-HSCT后LFS率差异无统计学意义(66%对59%, $P=0.5$ ;66%对60%, $P=$

0.69)<sup>[29]</sup>。国内学者发现,若伴inv(16)的CR<sub>1</sub>期AML患者经2个疗程化疗后CBFB/MYH11融合基因转录水平<0.2%,则接受化疗或auto-HSCT的患者与allo-HSCT者的3年复发率、DFS率、OS率差异均无统计学意义<sup>[30]</sup>。因此,auto-HSCT对于伴t(8;21)或inv(16)的CR<sub>1</sub>期AML患者也是可供选择的一种缓解后治疗方法。

(3)AML伴CEBPA双突变:Schlenk等<sup>[31]</sup>进行的一项多中心前瞻性临床试验比较了auto-HSCT(20例)、allo-HSCT(32例)和化疗(72例)治疗中危CR<sub>1</sub>期AML伴CEBPA双突变患者的疗效,auto-HSCT组与allo-HSCT组的LFS、OS差异均无统计学意义,两个移植组LFS率均优于单纯化疗组(60%对73%对32%, $P<0.001$ )。

(4)伴FLT3/ITD基因突变的AML:FLT3/ITD基因突变是AML患者的不良预后指标,而auto-HSCT可改善伴FLT3/ITD突变AML患者的预后<sup>[21,32]</sup>。国内学者<sup>[32]</sup>荟萃分析1989至2013年间接受auto-HSCT治疗的伴FLT3/ITD突变CR<sub>1</sub>期AML患者疗效,结果显示与化疗相比,移植(allo-HSCT和auto-HSCT)可显著降低此类患者的复发率、改善OS和DFS,且allo-HSCT和auto-HSCT组患者的OS( $OR=1.36$ , $P=0.27$ )、DFS( $OR=1.6$ , $P=0.19$ )差异均无统计学意义。EBMT资料<sup>[21]</sup>显示,伴FLT3/ITD和NPM1突变的AML患者auto-HSCT后3年OS率、LFS率分别为69%、48%,且OS率、LFS率、复发率与不伴FLT3/ITD、NPM1突变者比较均无显著差异。因此,伴FLT3/ITD突变AML患者如无条件进行allo-HSCT,可选择auto-HSCT。

### (三)缓解状态

auto-HSCT治疗AML患者的疗效与患者是否为CR<sub>1</sub>相关。CIBMTR资料显示,CR<sub>2</sub>期AML患者auto-HSCT后OS率、DFS率均较差<sup>[19]</sup>。Mollee等<sup>[20]</sup>研究发现缓解状态显著影响AML患者auto-HSCT疗效,CR<sub>1</sub>患者8年EFS率、OS率分别为55%、62%,而CR<sub>2</sub>患者仅为30%、36%,>CR<sub>2</sub>或早期复发的7例患者均未获得长期生存。综上,auto-HSCT主要适用于CR<sub>1</sub>期AML患者缓解后治疗。

### (四)MRD状态

MRD是决定AML患者可否进行auto-HSCT治疗的决定性因素。综合以往文献报道,多参数流式细胞术(MFC)、实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)技术是检测AML患者移植前后MRD的有效方法<sup>[16,18,30,33-36]</sup>。

EBMT资料显示,auto-HSCT时AML患者体内和移植前MRD状态与移植后3年复发率、LFS率密切相关<sup>[18]</sup>。Maurillo等<sup>[33]</sup>通过MFC检测AML患者auto-HSCT前MRD,以 $>3.5\times 10^{-4}$ 残留白血病细胞为阳性,28例移植前MRD阳性患者中23例移植后复发,5年LFS率、OS率分别为14%、28%,而MRD阴性组移植后5年LFS率、OS率分别为55%、58%。欧洲一项多中心临床研究结果显示,AML患者auto-HSCT前骨髓MFC $>0.1\%$ 者复发风险较高( $HR=2.60$ , $P=0.001$ ),而MRD阴性患者移植后4年复发率为33%,LFS率达63%<sup>[34]</sup>。本中心以往对46例CR<sub>1</sub>期AML患者行auto-

HSCT的研究显示,一疗程巩固化疗后标危、中危患者的MRD状态是影响auto-HSCT疗效的独立预后因素,MRD持续阴性的患者auto-HSCT后3年OS率(83.1%对19.0%, $P=0.006$ )、DFS率(73.9%对14.3%, $P=0.049$ )均明显优于MRD阳性组<sup>[14]</sup>。

Yoon等<sup>[16]</sup>应用RQ-PCR技术检测AML患者auto-HSCT前AML1/ETO、CBFB/MYH11,发现移植前高水平PCR组auto-HSCT后3年复发率明显高于低水平组(35.4%对5.0%, $P=0.016$ )。Qin等<sup>[30]</sup>的研究也得出相似结论。Messina等<sup>[35]</sup>发现,AML患者auto-HSCT前外周血移植前WT1转录水平可预测复发,以WT1转录水平80拷贝/10<sup>4</sup>ABL为阈值,MRD阳性组患者auto-HSCT后复发率高达87%,而MRD阴性组患者复发率仅为30%( $P=0.0001$ )。Yoon等<sup>[16]</sup>的研究也得出相似结论。

Mule等<sup>[36]</sup>报道,基于个体化MRD检测联合WT1等泛白血病基因,能更好地预测auto-HSCT预后。研究者检测该中心72例AML患者auto-HSCT前外周血移植前MRD,发现单独WT1表达水平对复发的预测价值有限,其敏感性仅为14%,而基于AML患者诊断时已知的分子标志在内,多种分子标志联合MRD[inv(16)、t(8;21)、NPM1突变、WT1、PRAME、MSLN]预测AML患者auto-HSCT后早期复发的敏感性、特异性分别为52%、83%,并且21例具有诊断时已知白血病特异性突变的患者当中,移植前移植前MRD阴性组auto-HSCT后1年无复发病例,而移植前MRD阳性组复发率高达83%( $HR=12.45$ , $P=0.0016$ )。

以上研究均表明,监测患者移植前体内和移植前MRD十分重要,MRD阳性患者auto-HSCT后复发率较高,此类患者不适合auto-HSCT。

### (五)预处理方案

白消安联合环磷酰胺方案(BuCy)是AML患者auto-HSCT的标准预处理方案。近年不少学者尝试以抗白血病作用更强的药物替代环磷酰胺组成新的预处理方案,其中比较有前景的是白消安联合大剂量美法仑方案(BuMel)。Neglar等<sup>[1]</sup>回顾性分析以白消安为基础的不同预处理方案对auto-HSCT疗效的影响,方案包括:白消安(12.8 mg/kg)联合环磷酰胺(120 mg/m<sup>2</sup>)、白消安联合美法仑(140 mg/m<sup>2</sup>)、白消安联合依托泊苷和白消安联合去甲氧柔红霉素(IDA)。多因素分析显示,BuMel预处理组auto-HSCT后OS率显著高于其他预处理组( $P=0.03$ )。Gorin等<sup>[18]</sup>分析EBMT从2005年至2013年间596例接受BuCy预处理与257例接受BuMel预处理auto-HSCT的CR<sub>1</sub>期AML患者疗效,发现BuMel预处理auto-HSCT后复发率(39.5%对52.2%, $P=0.003$ )、LFS率(55.4%对44.6%, $P=0.005$ )、OS率(73.8%对63%, $P=0.0007$ )均明显优于BuCy预处理组,两组的NRM无显著差异。因此,BuMel是AML患者auto-HSCT值得尝试的预处理方案。

此外,IDA联合白消安(I-Bu)也是一种可行的预处理方案。Hong等<sup>[37]</sup>回顾分析32例CR<sub>1</sub>期AML患者经I-Bu(IDA

20 mg/m<sup>2</sup>, -13 d ~ -11 d; 白消安静脉 3.2 mg/m<sup>2</sup> 或口服 4.0 mg/m<sup>2</sup>, -5 d ~ -2 d) 预处理后行 auto-HSCT 的疗效, 其中只有 1 例患者因不能耐受预处理相关毒性而终止治疗, 其余患者均获得造血重建, 中位随访时间 30 (6 ~ 119) 个月, 24 例存活患者中 20 例持续 CR, 2 年复发率为 40%。

#### (六) 干细胞来源与数量

移植物中 CD34<sup>+</sup> 细胞数量是影响 auto-HSCT 后造血重建的关键因素。近年来研究发现, 以外周血或骨髓作为移植物来源患者 auto-HSCT 后 OS 率、LFS 率、复发率差异均无统计学意义<sup>[2, 18]</sup>。输注 CD34<sup>+</sup> 细胞数过少 (< 2.0 × 10<sup>6</sup>/kg) 不利于移植物植活<sup>[38]</sup>, 而输注较大量 CD34<sup>+</sup> 细胞 (> 7.16 × 10<sup>6</sup>/kg) auto-HSCT 后复发率增加<sup>[39]</sup>。笔者认为过多 CD34<sup>+</sup> 细胞导致复发率增高可能与回输物中白血病细胞残留有关。因此, 移植物中 CD34<sup>+</sup> 细胞数量是影响 auto-HSCT 后造血重建和复发的关键因素。

#### 三、结语

auto-HSCT 是标危、中危 CR<sub>1</sub> 期 AML 患者及 CR<sub>2</sub> 期 APL 患者重要的缓解后治疗手段, 患者年龄、危险分层、MRD 状态与疗效密切相关。细胞遗传学标危、中危 AML 患者获得与 allo-HSCT 相似的疗效。高龄不是 auto-HSCT 的绝对禁忌证, AML 患者移植前体内和移植物 MRD 阴性是选择进行 auto-HSCT 的决定性指标, 可有效预测 auto-HSCT 的疗效。最佳的预处理方案有待证实, BuMe1 预处理方案值得尝试。

#### 参考文献

- [1] Nagler A, Labopin M, Gorin NC, et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (8):1380-1386. DOI: 10.3324/haematol.2014.105197.
- [2] Saraceni F, Bruno B, Lemoli RM, et al. Autologous stem cell transplantation is still a valid option in good- and intermediate-risk AML: a GITMO survey on 809 patients autografted in first complete remission [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (1): 163-166. DOI:10.1038/bmt.2016.233.
- [3] Simancikova I, Bojtarova E, Hrubisko M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - single center experience [J]. *Neoplasma*, 2017, 64 (5): 738-744. DOI:10.4149/neo\_2017\_512.
- [4] Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (5): 1041-1050. DOI: 10.1038/leu.2014.332.
- [5] Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118 (23): 6037-6042. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370247.
- [6] Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years [J]. *Leuk Res*, 2017, 53: 28-34. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.12.001.
- [7] Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al. Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107 (4): 468-477. DOI: 10.1007/s12185-017-2389-8.
- [8] Mizutani M, Hara M, Fujita H, et al. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (5):645-653. DOI: 10.1038/bmt.2015.349.
- [9] Keating A, DaSilva G, Perez WS, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (2):185-192. DOI: 10.3324/haematol.2012.062059.
- [10] Saraceni F, Labopin M, Gorin NC, et al. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1): 79. DOI: 10.1186/s13045-016-0314-x.
- [11] Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, et al. T-cell-replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: a matched pair analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (4):558-564. DOI: 10.3324/haematol.2014.111450.
- [12] Chen J, Yang L, Fan Y, et al. Comparison of autologous stem cell transplantation versus haploidentical donor stem cell transplantation for favorable- and intermediate- risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (4):779-788. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.796.
- [13] Chevallier P, Labopin M, Socie G, et al. Comparison of umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation vs. auto-SCT for adult acute myeloid leukemia patients in second complete remission at transplant: a retrospective study on behalf of the SFGM-TC [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94 (5):449-455. DOI: 10.1111/ejh.12451.
- [14] Yao JF, Zhang GX, Liang C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission [J]. *Leuk Res*, 2017, 55: 97-104. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.026.
- [15] Mizutani M, Takami A, Hara M, et al. Comparison of autologous and unrelated transplants for cytogenetically normal acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (9): 1447-1454. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.008.
- [16] Yoon JH, Kim HJ, Park SS, et al. Clinical outcome of autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: who may benefit from autologous hematopoietic cell transplantation? [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (4):588-597. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.070.
- [17] Eom KS, Kim HJ, Cho BS, et al. Equivalent outcome of autologous stem cell transplantation and reduced intensity condition-

- ing stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with t(8;21) [J]. *Acta Haematol*, 2015, 133 (3):266-276. DOI: 10.1159/000366261.
- [18] Gorin NC, Labopin M, Czerw T, et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission- Better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: a retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Cancer*, 2017, 123(5):824-831. DOI:10.1002/cncr.30400.
- [19] Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, et al. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(3):385-392. DOI: 10.1038/bmt.2010.115.
- [20] Mollee P, Gupta V, Song K, et al. Long-term outcome after intensive therapy with etoposide, melphalan, total body irradiation and autotransplant for acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33 (12): 1201- 1208. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704506.
- [21] Gorin NC, Labopin M, Meloni G, et al. Impact of FLT3 ITD/NPM1 mutation status in adult patients with acute myelocytic leukemia autografted in first remission [J]. *Haematologica*, 2013, 98(2): e12-14. DOI: 10.3324/haematol.2012.064436.
- [22] Cioch M, Jawniak D, Wach M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(5): 1814-1817. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.03.014.
- [23] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2017) [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [24] Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(16):3095-3102. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466862.
- [25] Yanada M, Yano S, Kanamori H, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(5):1061-1067. DOI: 10.1080/10428194.2016.1231406.
- [26] Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (5):1084-1091. DOI: 10.1038/leu.2015.12.
- [27] Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (9):1180- 1183. DOI: 10.1038/bmt.2016.96.
- [28] Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (7):1021-1025. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.025.
- [29] Gorin NC, Labopin M, Frassonni F, et al. Identical outcome after autologous or allogeneic genoidentical hematopoietic stem-cell transplantation in first remission of acute myelocytic leukemia carrying inversion 16 or t(8;21): a retrospective study from the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):3183-3188. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.3106.
- [30] Qin YZ, Xu LP, Chen H, et al. Allogeneic stem cell transplant may improve the outcome of adult patients with inv(16) acute myeloid leukemia in first complete remission with poor molecular responses to chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (11):3116-3123. DOI: 10.3109/10428194.2015.1032964.
- [31] Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA [J]. *Blood*, 2013, 122 (9):1576- 1582. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503847.
- [32] Ma Y, Wu Y, Shen Z, et al. Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD- positive acute myeloid leukemia? A systematic review [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29 (2):149-160. DOI:10.1111/ctr.12495.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Messina C, Candoni A, Carrabba MG, et al. Wilms' tumor gene 1 transcript levels in leukapheresis of peripheral blood hematopoietic cells predict relapse risk in patients autografted for acute myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (10):1586-1591. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.06.017.
- [36] Mule MP, Mannis GN, Wood BL, et al. Multigene measurable residual disease assessment improves acute myeloid Leukemia relapse risk stratification in autologous hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (11):1974-1982. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.08.014.
- [37] Hong M, Miao KR, Zhang R, et al. High-dose idarubicin plus busulfan as conditioning regimen to autologous stem cell transplantation: promising post- remission therapy for acute myeloid leukemia in first complete remission? [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(6):980. DOI:10.1007/s12032-014-0980-x.
- [38] Villalón L, Odriozola J, Laraña JG, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with  $< 2 \times 10^6$  CD34(+)/kg: an analysis of variables concerning mobilisation and engraftment [J]. *Hematol J*, 2000, 1(6): 374-381. DOI: 10.1038/sj/thj/6200057.
- [39] Gorin NC, Labopin M, Reiffers J, et al. Higher incidence of relapse in patients with acute myelocytic leukemia infused with higher doses of CD34 + cells from leukapheresis products autografted during the first remission [J]. *Blood*, 2010, 116 (17): 3157-3162. DOI:10.1182/blood-2009-11-252197.

(收稿日期:2018-09-03)

(本文编辑:徐茂强)