

# 成人急性淋巴细胞白血病患者首疗程化疗结束时微小残留病检测对自体造血干细胞移植预后的意义

黄走方 许杰 傅明伟 王婷玉 郝牧 刘薇 邱录贵 邹德慧

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);实验血液学国家重点实验室,天津 300020

通信作者:邹德慧,Email:zoudehui@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 探讨成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者首疗程诱导治疗结束时微小残留病(MRD<sub>1</sub>)检测对自体造血干细胞移植(auto-HSCT)预后的意义。方法 回顾性分析2006年2月1日至2017年4月30日行auto-HSCT的87例有流式细胞术MRD<sub>1</sub>检测结果的ALL患者临床资料,分析MRD<sub>1</sub>与ALL患者auto-HSCT后复发、生存的关系。结果 26例(29.9%)ALL患者MRD<sub>1</sub>阳性。高危免疫表型比例在MRD<sub>1</sub>阳性组显著高于MRD<sub>1</sub>阴性组(34.6%对14.5%, $P=0.038$ ),初诊时年龄、性别、谱系(T/B)、免疫表型(标危/高危)、高白细胞计数(B-ALL $>30\times 10^9/L$ 或T-ALL $>100\times 10^9/L$ )比例、伴高危染色体/基因比例、第1次完全缓解到移植的时间、预处理方案在MRD<sub>1</sub>阴性组和阳性组中差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。MRD<sub>1</sub>阴性患者、MRD<sub>1</sub>阳性患者的5年无白血病生存(LFS)率分别为75.7%、29.6%( $P<0.001$ ),总生存(OS)率分别为72.7%、47.3%( $P=0.004$ )。多因素分析结果显示MRD<sub>1</sub>阳性是影响患者OS的独立危险因素( $HR=3.007$ ,95%  $CI$  1.256~7.200, $P=0.013$ ),MRD<sub>1</sub>阳性和高危免疫表型是影响患者LFS的危险因素( $HR=3.986$ ,95%  $CI$  1.813~8.764, $P=0.001$ ; $HR=2.981$ ,95%  $CI$  1.373~6.473, $P=0.006$ )。结论 auto-HSCT不能逆转MRD<sub>1</sub>阳性患者的不良预后。MRD<sub>1</sub>阴性且在强化治疗中持续保持阴性患者可选择auto-HSCT治疗。

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

**基金项目:** 十二五国家科技支撑计划项目(2014BAI0912);国家自然科学基金(81630007、81570181);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CAMS-2017-I2M-1-005、CAMS-2016-I2M-3-013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.003

## The prognostic significance of minimal residual disease detection after first induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with autologous stem cell transplantation

Huang Zoufang, Xu Jie, Fu Mingwei, Wang Tingyu, Hao Mu, Liu Wei, Qiu Lugui, Zou Dehui

Department of Lymphoma Center, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zou Dehui, Email: zoudehui@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the prognostic significance of detection of minimal residual disease after first induction treatment (MRD<sub>1</sub>) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients treated with autologous stem cell transplantation (auto-HSCT). **Methods** The clinical data of 87 ALL patients who underwent auto-HSCT during February 2006 to April 2017 with MRD<sub>1</sub> detection data by flow cytometry were analyzed retrospectively. The relationship between MRD<sub>1</sub> and relapse and survival of ALL patients after auto-HSCT was studied. **Results** Of 87 patients, 26 (29.9%) were MRD<sub>1</sub> positive. The proportion of high-risk immunophenotype (pro-B, pro-T, pre-T, mature T) was significantly higher in MRD<sub>1</sub>-positive patients than that in MRD<sub>1</sub> negative patients (34.6% vs 14.5%,  $P=0.038$ ). There was no significant difference between positive and negative MRD<sub>1</sub> patients at age, sex, lineage (T/B), immunophenotype (standard risk/high risk), high white blood cell count (B-ALL $>30\times 10^9/L$  or T-ALL $>$

100×10<sup>9</sup>/L), high-risk chromosome/gene ratio, the time from first complete remission to transplantation and pre-treatment regimen. The 5-year overall survival (OS) and leukemia-free survival (LFS) in MRD<sub>1</sub> negative and positive patients were 72.7% vs 47.3% ( $P=0.004$ ) and 75.7% vs 29.6% ( $P<0.001$ ), respectively. Multivariate analysis showed that positive MRD<sub>1</sub> was an independent risk factor for OS ( $HR=3.007$ , 95%  $CI$  1.256–7.200,  $P=0.013$ ), and positive MRD<sub>1</sub> and high-risk immunophenotype were risk factors for LFS ( $HR=3.986$ , 95%  $CI$  1.813–8.764,  $P=0.001$ ;  $HR=2.981$ , 95%  $CI$  1.373–6.473,  $P=0.006$ ). **Conclusions** Auto-HSCT could not reverse the poor prognosis of MRD<sub>1</sub> positive patients. Auto-HSCT treatment is optional for patients with MRD<sub>1</sub> negative and maintaining MRD<sub>1</sub> negative status during intensive therapy.

**[Key words]** Leukemia, lymphocyte, acute; Minimal residual disease; Prognosis; Hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** Projects in the National Science & Technology Pillar Program during the Twelfth Five-year Plan Period (2014BAI0912); National Natural Science Foundation of China (81630007, 81570181), Innovation Projects in Medical and Health Science and Technology of the Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS-2017-I2M-1-005, CAMS-2016-I2M-3-013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.003

急性淋巴细胞白血病(ALL)是淋巴系统不成熟淋巴细胞恶性克隆的血液肿瘤。联合化疗可使近90%的成人ALL患者获得完全缓解(CR),但不足50%能获得长期生存<sup>[1]</sup>。常规的骨髓细胞形态学检查计数200~500个细胞,将骨髓中白血病细胞<5%视为形态学缓解,敏感度10<sup>-2</sup>。部分达形态学缓解患者仍会复发,该指标并不足以判断预后,需要更精确的预后判断指标。流式细胞术检测白血病细胞的敏感度能达到10<sup>-4</sup>至10<sup>-5</sup>,可用来监测微小残留病(MRD),对制定ALL患者后续治疗策略有重要意义<sup>[2]</sup>。自体造血干细胞移植(auto-HSCT)是ALL治疗的重要手段,auto-HSCT患者的MRD监测报道较少。本研究纳入我中心行auto-HSCT并有首疗程诱导结束时MRD(MRD<sub>1</sub>)结果的87例ALL患者,探讨MRD<sub>1</sub>对预后的影响。

## 病例与方法

### 一、病例

收集2006年2月1日至2017年4月30日于中国医学科学院血液病医院淋巴瘤中心行auto-HSCT的122例ALL病例资料,对有MRD<sub>1</sub>结果的87例患者的临床特征及预后进行回顾性分析。采用骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学诊断模式。

### 二、MRD检测方法

骨髓标本MRD检测采用多色流式细胞术分析,用四色荧光免疫直接标记法。B细胞型ALL选择抗体组合:CD38/CD10/CD19/CD20,CD34/CD38/CD19/CD45,CD38/CD13/CD19/CD45。T细胞型ALL选择抗体组合:CD34/CD99/CD7/CD45,TDT/

CD2/CD7/CD45。少数标本根据患者初诊表型调整抗体标志。检测敏感度达10<sup>-4</sup>。ALL首疗程结束检测时间点在选择治疗开始第28~31天,或在第2次化疗前检测,检测时间不超过治疗开始第39天。在每个疗程开始前连续检测。MRD阳性定义为≥0.01%,阴性定义为<0.01%。

### 三、治疗

1. 诱导化疗:初诊患者予以VDCLP[长春新碱(VCR)+柔红霉素+环磷酰胺(CY)+左旋门冬酰胺酶(L-Asp)+泼尼松(Pred)]方案诱导治疗,28d为1个疗程。Ph染色体阳性(Ph<sup>+</sup>)或BCR-ABL融合基因阳性ALL加用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼或达沙替尼治疗。

2. 巩固化疗:诱导治疗后进行4个疗程的巩固化疗,方案包括大剂量甲氨蝶呤(MTX)±L-Asp、CAM[CY+阿糖胞苷(Ara-C)+6-巯基嘌呤]、HyperCVAD A方案(MTX+Ara-C)、HyperCVAD B方案[CY+VCR+表柔吡星+地塞米松(DXM)]及DOAME[DXM+VCR+中剂量Ara-C+米托蒽醌+依托泊苷(Vp16)]。

3. 预处理方案:42例(48.3%)患者采用含全身照射(TBI)方案,45例(51.7%)不含TBI方案。

4. 干细胞来源:84例(96.6%)行外周血干细胞移植,外周血动员干细胞数量不足而加用骨髓移植3例(3.4%)。

5. 维持化疗:移植后白细胞计数恢复至3.0×10<sup>9</sup>/L,血小板计数恢复至50×10<sup>9</sup>/L时,开始接受1~1.5年维持化疗。

### 四、疗效评估及随访

总生存(OS)时间指造血干细胞回输日至死亡

或末次随访的时间。无白血病生存(LFS)时间指移植后CR至复发或末次随访的时间。随访方式包括电话随访或病案查询,随访截止时间为2017年12月30日。

### 五、统计学处理

采用SPSS24.0软件进行数据分析。组间构成比、率的比较采用卡方检验,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;影响生存的多因素分析采用Cox回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者临床特征:87例患者中男54例(62.1%),女33例(37.9%)。中位年龄23(15~58)岁。中位WBC  $6.0(0.7 \sim 218.0) \times 10^9/L$ ,HGB 85(35~180)g/L,PLT  $57(6 \sim 349) \times 10^9/L$ ,中位骨髓原始幼稚淋巴细胞比例0.835(0.340~0.980),中位乳酸脱氢酶水平434(143~1873)U/L。免疫分型:B细胞表型72例(82.8%),其中早期前B-ALL 5例,前B-ALL 8例,普通型B-ALL 54例,B细胞未能分类5例;T细胞表型15例(17.2%),其中早期前T-ALL 5例,前T-ALL 4例,皮质T-ALL 2例,成熟T-ALL 2例,T细胞未能分类2例。染色体及分子生物学检测结果:复杂核型2例(2.3%),低二倍体1例(1.1%),正常核型57例(65.5%),Ph染色体阳性和(或)BCR-ABL融合基因阳性7例(8.0%),其他染色体异常14例(16.1%),无分裂象3例(3.4%),E2A-PBX1阳性3例(3.4%),CRLF2基因突变1例(1.1%)。所有患者均在CR<sub>1</sub>期行auto-HSCT。自体造血干细胞回输中位单个核细胞数5.99(1.93~20.60) $\times 10^8/L$ ,中位CD34<sup>+</sup>细胞2.62(0.59~10.00) $\times 10^6/L$ 。移植后中位白细胞重建时间11(8~30)d,中位血小板重建时间14(9~90)d。

2. MRD<sub>1</sub>与临床特征的关系:26例(29.9%)ALL患者MRD<sub>1</sub>阳性。初诊时年龄、性别、谱系(T/B)、免疫表型(前B、普通型B、皮质T为标危,早期前B、早期前T、前T、成熟T为高危)、高白细胞计数(B-ALL患者 $> 30 \times 10^9/L$ 或T-ALL患者 $> 100 \times 10^9/L$ )比例、伴高危染色体/基因(+8、-7、低二倍体、11q23异常或MLL、复杂核型、Ph<sup>+</sup>、E2A-PBX1阳性、CRLF2突变)比例、CR<sub>1</sub>到移植的时间、预处理方案在MRD<sub>1</sub>阴性组和阳性组中差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ ),而高危免疫表型比例在MRD<sub>1</sub>阳性组显著高

于MRD<sub>1</sub>阴性组(34.6%对14.5%, $P = 0.038$ )(表1)。

3. Ph<sup>+</sup>ALL中多色流式细胞术检测的MRD<sub>1</sub>及BCR-ABL融合基因变化情况:7例Ph<sup>+</sup>ALL患者中,4例MRD<sub>1</sub>阴性,且后续监测至移植前持续阴性,BCR-ABL融合基因转阴时间分别为37、116、118、300 d;3例MRD<sub>1</sub>阳性患者MRD<sub>1</sub>水平分别为1.82%、0.07%、0.02%,MRD<sub>1</sub>转阴时间分别为102、70、70 d,BCR-ABL融合基因转阴时间依次为304、98、70 d。

4. MRD<sub>1</sub>与预后的相关性:截至随访终点,26例死亡,25例死于复发,1例移植后第16天因肺部感染死亡。确诊后中位随访43(7~144)个月,移植后中位随访36(0.5~137)个月。1、3、5年OS率分别为(90.6 $\pm$ 3.2)%、(73.5 $\pm$ 4.9)%、(67.2 $\pm$ 5.7)%,LFS率分别为(78.8 $\pm$ 4.4)%、(71.1 $\pm$ 5.0)%、(65.2 $\pm$ 6.1)%。复发31例,均为骨髓复发。移植后中位复发时间

表1 首疗程诱导治疗结束时微小残留病(MRD<sub>1</sub>)与临床特征的关系[例(%)]

特征	MRD <sub>1</sub> 阴性组(61例)	MRD <sub>1</sub> 阳性组(26例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄			2.230	0.328
<24岁	36(59.1)	16(61.6)		
24~39岁	19(31.1)	5(19.2)		
$\geq 40$ 岁	6(9.8)	5(19.2)		
性别			0.302	0.583
男	39(63.9)	15(57.7)		
女	22(36.1)	11(42.3)		
谱系			0.885	0.347
T细胞	9(14.8)	6(23.1)		
B细胞	52(85.2)	20(76.9)		
免疫表型			4.288	0.038
标危	47(85.5)	17(65.4)		
高危	8(14.5)	9(34.6)		
高白细胞计数			0.090	0.765
是	11(18.0)	4(15.4)		
否	50(82.0)	22(84.6)		
高危染色体/基因			0.178	0.673
伴	9(15.5)	5(19.2)		
不伴	49(84.5)	21(80.8)		
CR <sub>1</sub> 到移植的时间			0.155	0.694
$\leq 180$ d	42(68.9)	19(73.1)		
$> 180$ d	19(31.1)	7(29.9)		
预处理方案			0.461	0.497
含TBI	33(54.1)	12(46.2)		
不含TBI	28(45.9)	14(53.8)		

注:CR<sub>1</sub>:第1次完全缓解;TBI:全身照射

11(2~61)个月。1、3、5年累积复发率分别为(19.0±4.3)%、(32.6±5.2)%、(38.7±5.8)%。

MRD<sub>i</sub>中位检测时间点为35(28~39)d。MRD<sub>i</sub>阴性和MRD<sub>i</sub>阳性患者的3年OS率分别为(82.6±5.0)%和(53.2±9.9)%( $\chi^2 = 8.706, P = 0.003$ ),5年OS率分别为(72.7±7.1)%和(47.3±10.4)%( $\chi^2 = 11.772, P = 0.001$ )。MRD<sub>i</sub>阴性和MRD<sub>i</sub>阳性患者的3年LFS率分别为(79.0±5.4)%和(41.5±9.9)%( $\chi^2 = 10.212, P = 0.001$ ),5年LFS率分别为(75.7±6.1)%和(29.6±9.9)%( $\chi^2 = 13.792, P < 0.001$ ),差异均有统计学意义(图1)。

影响患者5年OS率和5年LFS率的单因素分析结果见表2。将P值小于0.1的指标纳入多因素分析,结果显示MRD<sub>i</sub>阳性是影响患者OS独立的危险因素( $HR = 3.007, 95\% CI 1.256 \sim 7.200, P = 0.013$ );MRD<sub>i</sub>阳性和高危免疫表型是影响患者LFS的独立危险因素( $HR = 3.986, 95\% CI 1.813 \sim$

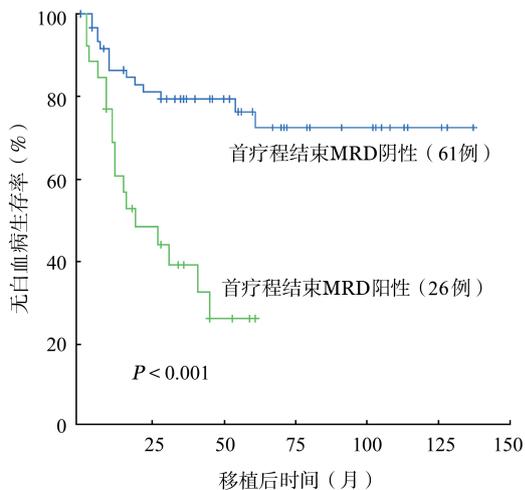
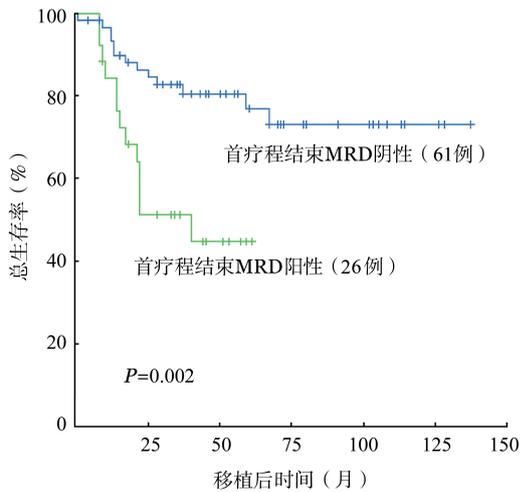


图1 首疗程诱导治疗结束时微小残留病(MRD<sub>i</sub>)阴性组和阳性组患者自体造血干细胞移植后总生存(A)和无白血病生存(B)曲线

表2 影响成人急性淋巴细胞白血病患者自体造血干细胞移植预后的单因素分析(%)

因素	例数	5年OS率	P值	5年LFS率	P值
年龄			0.706		0.493
<24岁	52	70.0±6.9		64.2±7.2	
24~39岁	24	66.5±10.8		62.7±10.9	
≥40岁	11	63.6±14.5		48.0±16.4	
性别			0.216		0.010
男	54	74.2±6.2		73.7±6.4	
女	33	49.9±13.5		39.2±10.8	
谱系			0.051		0.043
T细胞	15	33.3±16.5		38.9±12.9	
B细胞	72	73.1±6.2		65.9±6.5	
免疫表型			0.035		0.010
标危	64	76.4±6.2		70.2±6.6	
高危	17	42.0±13.2		34.3±11.8	
高白细胞计数			0.517		0.490
是	15	60.2±14.8		39.0±15.9	
否	72	69.7±5.8			
高危染色体/基因			0.249		0.271
伴	14	47.1±16.9		48.2±16.9	
不伴	70	70.5±5.8		71.3±5.6	
CR <sub>1</sub> 到移植的时间			0.297		0.168
≤180 d	61	69.3±6.8		63.9±6.9	
>180 d	26	63.8±9.7		57.4±9.7	
预处理方案			0.999		0.521
含TBI	45	62.3±7.6		64.5±7.6	
不含TBI	42	59.6±9.1		71.7±7.9	

注:CR<sub>1</sub>:第1次完全缓解;TBI:全身照射;OS:总生存;LFS:无白血病生存

8.764,  $P = 0.001$ ;  $HR = 2.981, 95\% CI 1.373 \sim 6.473, P = 0.006$ 。

5. 移植前动态监测MRD的预后意义:后续动态监测过程中,首疗程结束后至移植前MRD阳性10例患者的具体情况见表3。为排除移植前MRD阳性对患者生存的影响,将上述4例移植前MRD阳性患者剔除,再分析剩余83例患者的生存情况,结果显示MRD<sub>i</sub>阴性与阳性患者的5年OS率分别为(77.0±6.1)%、(56.4±11.0)%( $P = 0.025$ ),5年LFS率分别为(78.1±5.8)%、(57.1±11.0)%( $P = 0.032$ )。

### 讨论

ALL MRD的检测方法包括多色流式细胞术检测异常表达的抗原,聚合酶链反应检测免疫球蛋白重链重排、T细胞受体、特异性分子标志如BCR-ABL,二代测序等<sup>[2]</sup>。二代测序技术检测MRD目前尚未普及。国内多用多色流式细胞术监测MRD。

表3 首疗程结束后至移植前MRD阳性10例患者的临床特征及生存情况

例号	临床特征						MRD水平(%)					目前状态	
	年龄(岁)	性别	WBC( $\times 10^9/L$ )	免疫表型	染色体/基因	CR <sub>1</sub> 到移植时间(d)	首疗程结束	第2疗程结束	第3疗程结束	第4疗程结束	移植前	LFS(月)	OS(月)
1	16	男	2.3	前B	正常	208	0.92	0.65	阴性	阴性	阴性	45	45
2	23	男	0.9	早期前T	正常	122	0.98	0.54	阴性	阴性	阴性	61	61
3	17	男	1.8	普通型B	正常	147	3.29	0.24	阴性	阴性	阴性	45	51
4	56	女	6.0	前B	正常	207	0.02	0.53	0.91	阴性	阴性	15	44
5	24	男	10.0	普通型B	正常	308	5.36	2.04	0.71	0.24	0.07	11	25
6	37	女	3.0	早期前B	Ph	210	1.82	1.06	阴性	阴性	阴性	12	17
7	29	男	1.9	早期前B	正常	170	1.13	1.05	阴性	阴性	阴性	19	22
8	22	男	6.5	早期前B	正常	256	1.11	0.42	0.70	0.28	0.05	16	22
9	20	男	5.0	普通型B	45,XY,-15	158	阴性	阴性	阴性	阴性	0.08	2	8
10	14	男	5.0	前T	正常	167	1.02	阴性	阴性	阴性	0.02	31	47

注:CR<sub>1</sub>:第1次完全缓解;OS:总生存;LFS:无白血病生存

本研究中我们探讨多色流式细胞术检测的MRD<sub>i</sub>对预后的意义。ALL治疗的早期反应影响患者的预后,可指导后续治疗的强度和治疗策略。尽管早期英国UKALL XII/ECOG2993研究和德国GMAALL研究认为强化巩固治疗阶段(第9、16周)的MRD监测才是强的预后因子<sup>[3-4]</sup>,意大利NILG-ALL 09/00方案甚至未将早期MRD作为指导后续治疗的依据<sup>[5]</sup>,但多数研究认为早期监测MRD能很好地评估预后并指导后续治疗<sup>[6-8]</sup>。本研究结果提示MRD<sub>i</sub>阳性患者auto-HSCT疗效不理想,这部分患者的治疗选择应考虑异基因造血干细胞移植。

我院移植中心分析了该中心1996年1月至2014年2月行auto-HSCT的成人Ph染色体阴性B-ALL患者的病例资料,34例有MRD检测结果,MRD<sub>i</sub>阴性者(22例)5年无病生存率为81.8%,显著高于巩固化疗期间才转阴患者(27.8%),显示MRD<sub>i</sub>阳性提示不良预后<sup>[9]</sup>。我院移植中心的研究限于Ph染色体阴性B-ALL患者,而既往Ph<sup>+</sup>ALL相关研究显示流式细胞术检测的MRD在接受化疗、异基因造血干细胞移植等治疗的患者中,也能很好地评估预后,甚至可能较特征性分子标志如BCR-ABL更可靠,在T细胞性ALL中也得到相同结论<sup>[8,10]</sup>。本研究纳入我中心包括Ph阳性、T细胞性在内的ALL病例资料。在本研究中,7例Ph<sup>+</sup>ALL患者,截至随访终点,2例复发并死亡,均为MRD阳性患者。但Ph<sup>+</sup>ALL病例数少,需要扩大病例进一步证实此结论。相反,近年发现的Ph样ALL,因突变基因众多,常规检查难以发现,难以达到靶向治疗的目的,疗效很差<sup>[11]</sup>。CRLF2突变是Ph样ALL常见突变<sup>[11]</sup>,

本组病例中发现1例,虽然首疗程结束MRD阴性,但移植后6个月即出现复发。既往研究认为B-ALL中早期前B表型和T-ALL中早期前T、前T、成熟T表型是不良预后因素,在本研究将它们定义为高危免疫表型<sup>[12]</sup>。我们的资料显示,高危免疫表型的ALL患者在首疗程诱导治疗结束后MRD阳性比例高,证实高危免疫表型是不良的预后因素。

MRD较传统的预后因素如核型、高白细胞、年龄等更有预后价值。我们在auto-HSCT移植后OS的多因素分析中,仅MRD<sub>i</sub>是独立的预后因素,提示auto-HSCT不能逆转MRD阳性患者的不良预后。UKALL XII/ECOG2993研究结果显示,25例行auto-HSCT的患者,移植前MRD阳性患者的5年无复发生存率为25%,MRD阴性或小于 $10^{-4}$ 患者则为77%( $P=0.01$ )<sup>[4]</sup>,而在异基因造血干细胞移植中未出现此现象。MRD的动态监测也很重要。我们在后续的动态监测中发现,一部分MRD<sub>i</sub>阳性患者后续治疗中MRD呈进行性下降并转阴,也能获得长期生存。而MRD<sub>i</sub>阴性患者后续治疗中出现阳性,同样预后很差。本组资料4例auto-HSCT前1个月MRD呈阳性患者均未获得长期无病生存。移植前MRD阳性为移植的不利因素,为排除此因素对患者生存的影响,将上述4例移植前MRD阳性患者剔除,仍显示出MRD<sub>i</sub>阳性为不良预后因素。

MRC UKALL 2993/ECOG等协作组的临床试验结果显示auto-HSCT治疗ALL并无优势,根据我们的经验,auto-HSCT作用不容低估<sup>[13-16]</sup>。近期研究表明,MRD阴性及完全分子生物学缓解的Ph<sup>+</sup>ALL患者auto-HSCT效果与异基因造血干细胞移植相

当<sup>[17-19]</sup>。因 auto-HSCT 患者的非复发死亡率低、生存质量高,在治疗手段多元化的现在和未来,auto-HSCT 仍能发挥其作用。本组研究中,首疗程结束 MRD 阴性患者 auto-HSCT 后 5 年 OS 率达 72.7%。因此,MRD 是接受 auto-HSCT 的 ALL 患者重要的预后指标。诱导首疗程结束 MRD 达阴性并在强化治疗阶段持续阴性的患者,如无高危免疫表型和 Ph 样 ALL 特征性基因改变,可选择 auto-HSCT 治疗。

#### 参考文献

- [1] Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, et al. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125 (26):4010-4016. DOI: 10.1182/blood-2014-08-596403.
- [2] Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (25):2456-2466. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009845.
- [3] Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(3):1116-1123. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2708.
- [4] Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993 [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(1): 80-89. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07941.x.
- [5] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Blood*, 2009, 113 (18):4153-4162. DOI: 10.1182/blood-2008-11-185132.
- [6] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (7): e170580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.
- [7] Salek C, Folber F, Fronkova E, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96 (3):276-284. DOI: 10.1111/ejh.12587.
- [8] Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (1):107-115. DOI: 10.3324/haematol.2017.176917.
- [9] 丁喆, 韩明哲, 陈书连, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (7):587-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.013.
- [10] Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 123 (24): 3739-3749. DOI: 10.1182/blood-2014-01-547695.
- [11] Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis [J]. *Haematologica*, 2017, 102(1):130-138. DOI: 10.3324/haematol.2015.136366.
- [12] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10):837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [13] 申昱妍, 陈书连, 杨栋林, 等. 成人急性淋巴细胞白血病自体 and 异基因造血干细胞移植疗效对比分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (3): 210-215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.008.
- [14] Huang J, Zou DH, Li ZJ, et al. An auto-SCT-based total therapy resulted in encouraging outcomes in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: report from a single center of China [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (8): 1087-1094. DOI: 10.1038/bmt.2011.220.
- [15] Giebel S, Labopin M, Gorin NC. Allogeneic HCT with reduced intensity conditioning versus autologous HCT for > 55 years old patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: An analysis from Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*, 2014, 124:3974.
- [16] 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. DOI: 10.1038/bmt.2008.95.
- [17] Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance) [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (1): 111-115. DOI: 10.3324/haematol.2013.085811.
- [18] Giebel S, Labopin M, Gorin NC, et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50 (2): 411-417. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.027.
- [19] Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96:73-81. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.

(收稿日期:2018-08-28)

(本文编辑:王叶青)