

不同巩固治疗方式对低危组急性髓系白血病患者预后的影响

汪弘毅 鲍协炳 唐晓文 孙爱宁 吴德沛 周海侠 仇惠英

【摘要】 目的 探索成人低危组急性髓系白血病(AML)完全缓解(CR)后不同巩固治疗方式对 AML 预后的影响。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 6 月诊治的 107 例非难治性成人低危组 AML 患者病例资料,以大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)为主的巩固化疗方案为对照(化疗组,38 例),探索不同巩固治疗方式(微移植 16 例、自体移植 14 例及异基因移植 39 例)对患者预后的影响。结果 107 例患者中,男 59 例,女 48 例,中位年龄 33(16~59)岁,中位随访时间为 36.5(5.3~79.1)个月,总复发率为 20.6%(22/107),总死亡率为 18.7%(20/107)。化疗、微移植、自体移植及异基因移植组 5 年累积复发率(CIR)分别为 39.7%、6.2%、14.3%及 5.6%,差异有统计学意义($P < 0.001$),微移植、自体移植及异基因移植组 CIR 均显著低于化疗组。化疗、微移植、自体移植及异基因移植组 5 年疾病无进展生存(PFS)率分别为 44.7%、93.8%、85.7%及 78.1%,差异有统计学意义($P = 0.011$),其中微移植、自体移植及异基因移植组间 PFS 率相近,化疗组 5 年 PFS 率最低。四组 5 年总体生存(OS)率分别为 54.9%、100%、92.9%及 77.4%($P = 0.076$)。多因素分析显示相对于 HD-Ara-C 巩固化疗,异基因移植可改善 PFS($HR = 0.376, P = 0.031$),但不能改善 OS($HR = 0.527, P = 0.179$);微移植及自体移植均不能改善 PFS 及 OS(P 值均 > 0.05)。结论 与 HD-Ara-C 巩固化疗相比,异基因移植明显降低 CIR,改善 PFS 率,但治疗相关死亡率较高。自体移植及微移植疗效与 HD-Ara-C 巩固化疗相当,可作为低危组 AML 巩固治疗的一种选择。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 肿瘤治疗方案; 预后; 微移植

基金项目: 国家自然科学基金(81370626); 国家高科技研究发展计划(863 计划)(2012AA02A505);“江苏省临床医学中心”资助项目(ZX201102);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD);国家临床重点专科建设项目

A retrospective analysis of prognosis in favorable-risk acute myeloid leukemia patients with different consolidation regimens Wang Hongyi, Bao Xiebing, Tang Xiaowen, Sun Aining, Wu Depei, Zhou Haixia, Qiu Huiying. Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying@aliyun.com

【Abstract】 Objective To explore the impact on prognosis in favorable-risk acute myeloid leukemia (AML) patients with different consolidation regimens after first complete remission (CR). **Methods** A total of 107 cases of non-refractory adult AML from January 2010 to June 2015 in single center were enrolled in the study. HD-Ara-C group (38 cases) as the control group, we explore the prognosis in three consolidation regimens, including micro-transplantation (16 cases), autologous transplantation (auto-PBSCT, 14 cases), allogeneic transplantation (allo-HSCT, 39 cases). **Results** Of 107 patients (59 males and 48 females), with a median age of 33 (16–59) years old and a median follow-up of 36.5 (5.3–79.1) months, the overall relapse rate was 20.6% (22/107), and overall mortality rate was 18.7% (20/107). The 5 years cumulative relapse rate (CIR) of HD-Ara-C, micro-transplantation, auto-PBSCT and allo-HSCT group were 39.7%, 6.2%, 14.3% and 5.6%, respectively ($P < 0.001$). The CIR of the observed group was lower than the HD-Ara-C group. The 5 years progression-free survival (PFS) rate

of HD-Ara-C, micro-transplantation, auto-PBSCT and allo-HSCT group were 44.7%, 93.8%, 85.7% and 78.1%, respectively ($P=0.011$). The PFS of observed groups were similar, but superior to that in HD-Ara-C group. The 5-year overall survival (OS) in four groups was 54.9%, 100%, 92.9% and 77.4%, respectively ($P>0.05$). Multiple factors analysis showed that compared to HD-Ara-C regimen, allo-HSCT could improve PFS ($HR=0.376$, $P=0.031$), but not OS ($P>0.05$); micro-transplantation and auto-PBSCT could not improve the PFS or OS ($P>0.05$). **Conclusion** As compared with HD-Ara-C regimen, allo-HSCT could obviously decrease CIR, improve PFS, but treatment-related mortality is high. These results show that auto-PBSCT and micro-transplantation have similar outcomes, compared to HD-Ara-C regimen, so both can be used as a option of consolidation treatment for favorable-risk AML.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Antineoplastic protocols; Prognosis; Micro-transplantation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81370626); National High-tech R&D Program of China (863 Program) (2012AA02A505); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); National Clinical Specialty Construction

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)根据细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(MICM)将急性髓系白血病(AML)分为低、中、高危组,强调对AML进行分层治疗。目前主张低危组AML诱导化疗完全缓解(CR)后采用包含大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)方案的巩固化疗,有学者建议根据患者微小残留病(MRD)情况判断是否需要行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[1-2]。但是,低危组AML在接受含HD-Ara-C方案巩固化疗后仍有相当一部分患者出现复发^[3],说明低危组AML存在异质性。为探讨不同巩固治疗方式对低危组AML预后的影响,我们分析了该院近5年收治的107例低危组AML患者的临床资料,现将结果报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2010年1月至2015年6月于该院诊治的107例年轻人(年龄<60岁)低危组非难治性AML患者。所有患者均经骨髓细胞形态学检查、流式细胞术检测细胞免疫表型、R显带技术及荧光原位杂交(FISH)技术检测细胞染色体核型、多重PCR技术检测43种常见白血病融合基因及高通量基因测序技术检测7种AML细胞常见基因突变(C-kit、NPM1、FLT3、CEBPA、DNMT3A、RUNX1、ASXL1)并符合低危组AML诊断标准^[4],且在1~2个疗程标准方案诱导化疗后达CR。

2. 巩固治疗方案和分组:根据不同巩固治疗方式将患者分为化疗组、微移植组、自体外周血干细胞移植(auto-PBSCT)组、allo-HSCT组。其中,以化疗组为对照组,治疗方案以HD-Ara-C(2 g/m²,每12

h 1次×3 d)为主,联合或不联合应用蒽环类药物,4个疗程后进入随访。其他三组为观察组,微移植组采用含HD-Ara-C的预处理方案(Ara-C 2 g/m²,每12 h 1次×3 d,年龄>55岁的患者Ara-C剂量减至1.5 g/m²),化疗结束48 h后输注G-CSF动员的亲缘供者外周血造血干细胞(CD34⁺细胞中位数1.72×10⁶/kg, CD3⁺细胞中位数0.99×10⁸/kg),连续3次微移植后进入临床随访; auto-PBSCT组经2个疗程HD-Ara-C为基础的方案巩固化疗后采用MAG方案动员^[5],经BuCy方案预处理^[5]后完成自体移植并进入随访;由于部分患者及家属有强烈的移植意愿,且其中大部分患者同胞配型或中华骨髓库配型寻找到全相合供者(33/39),故我院对这部分患者诱导缓解后直接采用allo-HSCT,预处理方案采用改良BuCy,具体方案参照文献^[6]。

3. 其他观察指标:包括患者性别、年龄、体重指数(BMI)、初诊WBC、HGB、PLT、外周血原始细胞、骨髓原始细胞比例、血清乳酸脱氢酶;根据2003中国肥胖问题工作组制定的《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(试用)》定义BMI≥24 kg/m²为超重, <24 kg/m²为非超重^[7]。

4. 随访:通过电话、信件、病历登记系统等对所有患者进行随访,末次随访时间为2016年7月1日,中位随访时间为36.5(5.3~79.1)个月。疾病无进展生存(PFS)时间指诱导化疗达CR至疾病复发、进展或其他原因死亡的时间;总生存(OS)时间指疾病确诊后至患者死亡或末次随访的时间。

5. 统计学处理:所有统计学分析均采用SPSS 23.0软件完成。分类变量比较采用卡方或精确检验,连续型变量采用非参数秩和检验。Kaplan-

Meier法用于分析累积复发率(CIR)、PFS率及OS率,并采用Log-rank检验比较组间差异性;同时采用Cox风险模型完成PFS、OS单因素及多因素分析,单因素分析中 $P<0.10$ 的变量进入多因素模型,多因素以强迫代入法分析, P 值采用双侧分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般特征

107例低危组AML患者中,男59例,女48例,中位年龄33(16~59)岁。其中,伴inv(16)或t(16;16)染色体异常39例(其中1例含NPM1突变),伴t(8;21)染色体异常52例(其中1例含NPM1突变),正常核型伴NPM1基因突变且不伴FLT3-ITD突变8例,正常核型伴CEBPA双突变8例。其中,化疗组38例,微移植组16例,auto-PBSCT组14例,39例患者在第1次CR(CR₁)状态下行allo-HSCT。微移植组中位年龄为49岁,显著高于其他三组,差异有统计学意义($P=0.027$);中位随访时间为25.4个月,显著低于其他三组,差异有统计学意义($P<0.001$);余临床特征差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

二、不同治疗方式对预后的影响

1. 疾病CIR:至随访终点,共22例复发,复发中位时间为10.8(2.5~50.1)个月。微移植组16例患者中仅1例复发,5年估计CIR为6.2%; auto-PBSCT组14例患者中2例复发,5年CIR为14.3%; allo-HSCT组39例患者中2例复发,5年CIR为5.6%;化疗组38例患者中共17例复发,5年CIR为55.3%。四组患者复发率差异有统计学意义($P<0.001$),微移植、auto-PBSCT及allo-HSCT组CIR均显著低于化疗组(图1A)。

2. PFS及OS:至随访终点,中位PFS时间为31.7(2.5~78.1)个月。化疗对照组、微移植、auto-PBSCT及allo-HSCT组5年PFS率分别为44.7%、93.8%、85.7%及78.1%,差异有统计学意义($P=0.011$),其中微移植、auto-PBSCT及allo-HSCT组间PFS率相近,化疗组5年PFS率最低(图1B)。

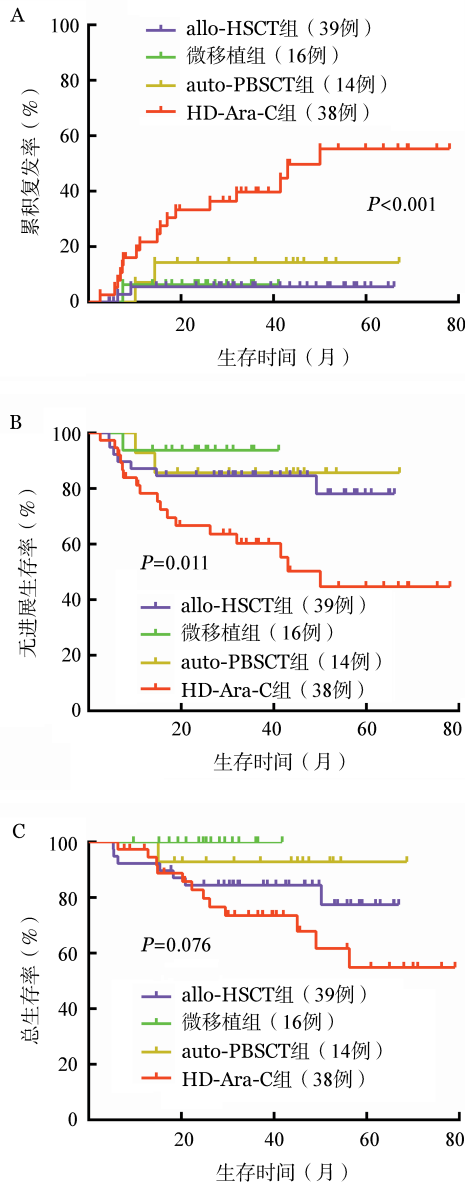
至随访终点,中位随访时间为36.5(5.3~79.1)个月,共20例死亡,15例死于复发,4例死于allo-HSCT后移植物抗宿主病(GVHD)、1例死于allo-HSCT后脑血管意外。化疗组38例患者中12例死于复发,5年OS率为54.9%。auto-PBSCT组14

表1 107例低危组急性髓系白血病患者一般特征

特征	化疗组 (38例)	微移植组 (16例)	auto-PBSCT组 (14例)	allo-HSCT组 (39例)	P 值
年龄[岁, M (范围)]	32(17~58)	49(19~58)	32.5(16~59)	28(16~53)	0.027
性别[例(%)]					0.069
男	27(71.1)	7(43.7)	5(35.7)	20(51.3)	
女	11(28.9)	9(56.3)	9(64.3)	19(48.7)	
WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	10.9(2.1~205)	12.2(1.2~73.3)	7.1(1.8~135.4)	13.8(2.5~248.9)	0.743
HGB[g/L, M (范围)]	73.5(45~150)	78.5(41~115)	77.5(52~109)	71(43~145)	0.463
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	33.5(7~155)	27.5(5~273)	34(10~116)	24(8~320)	0.138
外周血原始细胞[M (范围)]	0.28(0.02~0.94)	0.29(0.06~0.87)	0.34(0.06~0.85)	0.40(0.06~0.95)	0.283
骨髓原始细胞[M (范围)]	0.435(0.160~0.840)	0.475(0.210~0.800)	0.460(0.250~0.770)	0.552(0.160~0.870)	0.636
乳酸脱氢酶[U/L, M (范围)]	319.5(133~1 068)	296.5(161~1 449)	272.5(173~1 181)	382(146~3 070)	0.478
体重指数[例(%)]					0.330
$<24 \text{ kg/m}^2$	23(60.5)	13(81.3)	7(50.5)	25(64.1)	
$\geq 24 \text{ kg/m}^2$	15(39.5)	3(18.8)	7(50.5)	14(35.9)	
亲缘半相合(例)		16(100.0)		6(15.4)	
同胞全相合(例)		0		19(48.7)	
无关全相合(例)		0		14(35.9)	
输注CD34 ⁺ 细胞[$\times 10^6/\text{kg}$, M (范围)]		1.72(0.89~4.30)	2.17(1.46~13.23)	3.65(1.78~8.54)	0.001
输注CD3 ⁺ 细胞[$\times 10^8/\text{kg}$, M (范围)]		0.99(0.25~1.33)			
STR(%)		3.2(0.4~6.7)			

注: auto-PBSCT:自体外周血干细胞移植;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;STR:微移植患者完成全部疗程后嵌合度维持水平

例患者中1例死于复发,5年OS率为92.9%。allo-HSCT组39例患者中7例死亡(2例死于复发,4例死于GVHD、1例死于脑血管意外),5年OS率为77.4%。16例微移植组患者至随访终点均存活,无一例发生GVHD。四组5年OS率差异无统计学意义($P=0.076$)(图1C)。



allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; auto-PBSCT: 自体外周血干细胞移植; HD-Ara-C: 大剂量阿糖胞苷

图1 107例低危组急性髓系白血病患者根据不同巩固治疗方式分组的累积复发(A)、无进展生存(B)、总生存(C)曲线

三、预后影响因素分析

如表2所示,单因素分析结果显示性别($P=0.041$)及BMI($P=0.062$)均对患者PFS有影响。此外,以化疗组为参照,三个观察组均有不同程度的

PFS获益。多因素分析结果显示相对于HD-Ara-C巩固化疗,仅allo-HSCT可明显改善患者PFS($HR=0.376, 95\% CI 0.155\sim 0.914, P=0.031$)。

如表3所示,单因素分析结果显示性别($P=0.077$)及BMI($P=0.051$)可能对OS有一定程度影响,但差异无统计学意义。相对于化疗组,微移植、auto-PBSCT或allo-HSCT均不能改善患者OS($P > 0.05$)。多因素分析结果显示初诊时超重可能对患者OS产生一定程度影响,但差异无统计学意义($HR=2.199, 95\% CI 0.904\sim 5.348, P=0.082$)。

讨论

目前NCCN根据AML染色体核型及分子生物学特征对其进行分层治疗。自1994年以来,包含HD-Ara-C方案3~4个疗程的化疗在国际上被广泛应用^[8],NCCN指南也将其归为低危组AML一线巩固治疗方案^[4]。虽然经过HD-Ara-C方案巩固化疗,Duployez等^[3]研究证实低危组AML中伴核心结合因子(CBF)阳性患者仍有高达40%的复发率,同时有文献报道allo-HSCT可改善正常核型伴单纯NPM1基因突变患者的无复发生存(RFS),3年RFS率分别为83%和53%^[9]。因此,低危组AML存在异质性,在精准化及个体化治疗时代,有必要进一步探讨更优的巩固治疗方式。

近年来由于移植技术进步,移植治疗相关死亡率(TRM)逐年降低^[10]。其中,我国艾辉胜研究组报道了微移植治疗恶性血液病的有效性及其安全性,非复发死亡率(NRM)仅占9.8%^[11]。微移植作为一种新的治疗手段,将移植、化疗和免疫治疗有机结合起来,微移植同样强调尽可能杀灭白血病细胞,但与异基因或自体移植不同,微移植强调避免使用免疫抑制剂,其次微移植后形成供受体微嵌合,从而诱导供者抗白血病效应(GVL),也诱导了受体抗白血病/肿瘤效应(RVL/T),且患者血细胞恢复更快,减少了感染和出血发生率,同样避免了GVHD等异基因移植常见的并发症^[11-12]。本研究中,我们对低危组AML缓解后不同巩固治疗方式进行了初步的比较和分析。allo-HSCT虽能明显改善PFS,但71.4%(5/7)患者死于TRM,相对于HD-Ara-C方案化疗,总生存无获益,与文献报道相符^[13-14],不推荐CR₁状态下行allo-HSCT。微移植组5年预计CIR及PFS率分别为6.2%及93.8%,疗效优于HD-Ara-C巩固化疗组($P < 0.05$);且16例微

表2 107例低危组急性髓系白血病患者无进展生存危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(岁)	0.997(0.968~1.028)	0.848		
性别(男/女)	2.457(1.039~5.813)	0.041	1.801(0.749~4.327)	0.189
外周血原始细胞(%)	1.000(0.987~1.013)	0.971		
骨髓原始细胞(%)	1.761(0.277~11.172)	0.548		
血清乳酸脱氢酶(U/L)	1.000(0.998~1.001)	0.588		
BMI(≥ 24 kg/m ² / < 24 kg/m ²)	2.051(0.963~4.365)	0.062	1.933(0.901~4.145)	0.090
Log转换的WBC	1.306(0.692~2.464)	0.410		
治疗方式				
化疗组	1 ^a		1 ^a	
微移植	0.150(0.020~1.137)	0.066	0.193(0.025~1.475)	0.113
auto-PBSCT	0.263(0.061~1.139)	0.074	0.285(0.064~1.264)	0.099
allo-HSCT	0.351(0.146~0.848)	0.020	0.376(0.155~0.914)	0.031

注：^a为参照组；auto-PBSCT：自体外周血干细胞移植；allo-HSCT：异基因造血干细胞移植；BMI：体重指数

表3 107例低危组急性髓系白血病患者总生存危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(岁)	1.012(0.978~1.047)	0.506		
性别(男/女)	2.498(0.907~6.876)	0.077	2.271(0.819~6.293)	0.115
外周血原始细胞(%)	1.000(0.985~1.015)	0.971		
骨髓原始细胞(%)	1.011(0.990~1.032)	0.319		
血清乳酸脱氢酶(U/L)	0.999(0.998~1.001)	0.508		
BMI(≥ 24 kg/m ² / < 24 kg/m ²)	2.410(0.996~5.831)	0.051	2.199(0.904~5.348)	0.082
Log转换白细胞计数	0.813(0.380~1.741)	0.595		
治疗方式				
化疗对照组	1 ^a			
微移植	0(0~4.69×10E ²⁴⁹)	0.966		
auto-PBSCT	0.214(0.028~1.653)	0.139		
allo-HSCT	0.527(0.207~1.340)	0.179		

注：^a为参照组；auto-PBSCT：自体外周血干细胞移植；allo-HSCT：异基因造血干细胞移植；BMI：体重指数

移植患者中位年龄明显大于其他3组患者($P=0.027$),至随访终点(中位随访时间为25.4个月),16例均存活,无一例发生GVHD,估计5年OS率为100%,有优于HD-Ara-C化疗组(54.9%)的趋势,但差异无统计学意义($P=0.076$)。多因素分析显示微移植组无PFS及OS优势,且OS的多因素分析中的置信区间过宽,考虑可能与微移植技术开展晚,随访时间短,且病例数较少有关。相信随着随访时间的延长,两组在生存方面的差异应该会逐步表现出来;同时也需要进一步扩大样本,以对该项技术形成准确的评价。此外,采用auto-PBSCT治疗低危组AML也取得良好疗效,能有效缩短骨髓抑制时间,

减少了TRM^[15]。本研究中auto-PBSCT组的5年PFS率显著优于化疗组(93.8%对44.7%),多因素分析提示有提高PFS的趋势($HR=0.285$, $P=0.099$),但两组OS率相近,因此对于低危组AML,auto-PBSCT也是一种可供选择且相对安全的治疗手段。

此外,本研究中PFS及OS多因素分析中,非超重($BMI < 24$ kg/m²)患者PFS及OS均有优于超重($BMI \geq 24$ kg/m²)患者趋势($HR=1.933$, $P=0.090$; $HR=2.199$, $P=0.082$),考虑白血病干细胞更容易进入超重患者脂肪组织,从而逃避化疗,并且利用脂肪组织生存,成为复发根源,从而影响预后^[16]。

综上所述,与HD-Ara-C巩固化疗相比,

allo-HSCT复发率低,但TRM高,CR₁状态下移植无生存获益;自体移植组患者OS及PFS与HD-Ara-C化疗组相仿,可作为低危组AML巩固方案的一种选择;而微移植作为近年来出现的新的治疗方式,有供者来源广、干细胞用量小、移植风险小、费用低、TRM低、患者生存质量高的优点,本研究初步结果显示患者整体复发率及死亡率都较低,较高年龄患者也可采用,对于低危患者的疗效有待积累更多的病例和长期随访。

参考文献

- [1] Kayser S, Walter RB, Stock W, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia--current status and future perspectives [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015, 10 (2):132-144. DOI: 10.1007/s11899-015-0260-7.
- [2] Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2213-2223. DOI: 10.1182/blood-2012-10-462879.
- [3] Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2451-2459. DOI: 10.1182/blood-2015-12-688705.
- [4] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute myeloid leukemia, version 2.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (9): 1047-1055.
- [5] 仇惠英, 吴德沛, 孙爱宁, 等. MAG方案对恶性血液病患者造血干细胞动员作用的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(8): 462-465. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2004.08.004.
- [6] 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 (8):775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [7] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重与肥胖症预防与控制指南(节录) [J]. *营养学报*, 2004, 26(1):1-4. DOI: 10.3321/j.issn:0512-7955.2004.01.001.
- [8] Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B* [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(14): 896-903.
- [9] Röllig C, Bornhäuser M, Kramer M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with NPM1- mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective donor versus no-donor analysis of patients after upfront HLA typing within the SAL-AML 2003 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (5):403-410. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4973.
- [10] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (22):2091- 2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
- [11] Guo M, Hu KX, Liu GX, et al. HLA- mismatched stem- cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33): 4084-4090. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0281.
- [12] Spitzer TR. Microtransplantation: a new paradigm for the separation of graft versus host disease and graft versus tumor? [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33):4051-4052. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2979.
- [13] Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta- analysis of prospective clinical trials [J]. *JAMA*, 2009, 301 (22):2349- 2361. DOI: 10.1001/jama.2009.813.
- [14] Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA- identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle- aged adults: benefits for whom? [J]. *Blood*, 2007, 109(9):3658-3666. DOI: 10.1182/blood-2006-06-025627.
- [15] Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission [J]. *Blood*, 2016, 127 (1):62- 70. DOI: 10.1182/blood- 2015- 07- 604546.
- [16] Ye H, Adane B, Khan N, et al. Leukemic Stem Cells Evade Chemotherapy by Metabolic Adaptation to an Adipose Tissue Niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(1):23-37. DOI: 10.1016/j.stem.2016.06.001.

(收稿日期:2016-09-13)

(本文编辑:王叶青)