DOI:10.16016/j.1000-5404.202005132

# 非高危急性髓系白血病患者首次完全缓解后行自体与异基因外周血造血干细胞移植的疗效对比

肖 函,王 欣,罗小华,肖 青,张红宾,唐晓琼,刘 林,陈建斌,杨泽松,王 利 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液内科

[**摘要**] **目的** 比较非高危急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)患者获得首次完全缓解(first complete remission,CR1)后行自体和异基因外周血造血干细胞移植(peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation,PB-HCT)的疗效。**方法** 纳入本院2012年1月至2019年6月接受PB-HCT的73例CR1期非高危AML患者,49例行异基因PB-HCT(异基因移植组),24例行自体PB-HCT(自体移植组)。比较两组的造血重建时间、输血需求量及早期感染次数、1年累积复发率(relapse incidence,RI)及非复发死亡率(non-relapse mortality,NRM)、1年总体生存率(overall survival,OS)和无白血病生存率(leukemia-free survival,LFS)。**结果** 两组患者的造血重建时间、输血需求量、早期感染次数差异无统计学意义($P>0.05$)。自体移植组和异基因移植组的1年RI分别为25.4%和6.2%($P<0.01$);1年NRM分别为0.0%和8.3%($P=0.15$);1年OS分别为95.8%和89.5%($P=0.80$);1年LFS分别为74.6%和85.6%($P=0.07$)。低危患者中,两组的RI、NRM、LFS和OS差异无统计学意义($P>0.05$)。中危患者中,自体移植组和异基因移植组的NRM和OS差异无统计学意义($P>0.05$),1年RI分别为31.6% *vs* 8.8%($P<0.01$),1年LFS分别为68.4%和85.3%($P=0.02$)。行同胞全相合移植的中危患者LFS高于自体移植组(90.5% *vs* 68.4%, $P<0.01$),而行单倍体相合移植的中危患者LFS与自体移植差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低危CR1期AML患者接受自体和异基因PB-HCT疗效相似;中危患者行异基因PB-HCT疗效更佳,但其优势仅来源于同胞全相合移植,如缺乏同胞全相合供体,自体移植也是有效替代方法。

[**关键词**] 急性髓系白血病;首次完全缓解;自体移植;异体移植
[**中图法分类号**] R392.11; R617; R733.71 [**文献标志码**] A

# Efficacy of autologous versus allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in non-high-risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission

XIAO Han, WANG Xin, LUO Xiaohua, XIAO Qing, ZHANG Hongbin, TANG Xiaoqiong, LIU Lin, CHEN Jianbin, YANG Zesong, WANG Li Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of autologous and allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (PB-HCT) for non-high-risk acute myeloid leukemia (AML) patients having achieved first complete remission (CR1). **Methods** A total of 73 patients with CR1 stage AML (non-high risk) who underwent PB-HCT in our department from January 2012 to June 2019 were enrolled in this study, and they were 49 patients receiving allogeneic PB-HCT and 24 getting autologous PB-HCT. The time of hematopoietic reconstruction, required transfusion volume, the number times of early infections, 1-year

[**基金项目**] 重庆市科卫联合医学科研重点项目(2018ZDXM001);重庆渝中区科技计划项目(20190121)
[**通信作者**] 王 利,E-mail:liwangls@yahoo.com

cumulative relapse incidence (RI) and non-relapse mortality (NRM), 1-year overall survival (OS) and leukemia-free survival (LFS) were compared between the 2 groups. **Results** There were no significant differences in hematopoietic reconstruction time, required transfusion volume and the number times of early infections between the 2 groups. As for the autologous PB-HCT group and allogeneic PB-HCT group, 1-year RI was 25.4% and 6.2% ($P<0.01$); 1-year NRM was 0.0% and 8.3% ($P=0.15$); 1-year OS was 95.8% and 89.5% ($P=0.80$); and 1-year LFS was 74.6% and 85.6% ($P=0.07$), respectively. Among the low-risk patients, there were no obvious differences in RI, NRM, LFS, and OS between the 2 groups. For the intermediate-risk patients, 1-year NRM and OS were not significantly different, 1-year RI was 31.6% and 8.8% ($P<0.01$), and 1-year LFS was 68.4% and 85.3% ($P=0.02$), respectively. Furthermore, the intermediate-risk patients who received MSD (HLA-matched sibling donor) PB-HCT had higher LFS than the autologous group (90.5% *vs* 68.4%, $P<0.01$), while the LFS of the patients undergoing haploid-identical PB-HCT was not statistically different from autologous PB-HCT. **Conclusion** Autologous and allogeneic PB-HCT can result in a similar effect in the low-risk AML patients at the CR1 stage. Moreover, allogeneic PB-HCT is more effective for intermediate-risk patients, but only for the patients undergoing MSD PB-HCT. If there is a lack of HLA-matched sibling donor, autologous PB-HCT is an effective alternative.

[**Key words**] acute myeloid leukemia; first complete remission; autologous transplantation; allografts transplantation

Supported by the Joint Key Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Public Health Commission (2018ZDXM001) and the Project of Science and Technology Plan of Yuzhong District, Chongqing City (20190121). Corresponding author: WANG Li, E-mail: liwangls@yahoo.com

非M3型急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者获得首次完全缓解(first complete remission, CR1)后的巩固治疗方案包括化疗、化疗联合自体造血干细胞移植以及异基因造血干细胞移植。CR1期的AML(非M3型)患者若仅接受化疗进行巩固,约60%的患者会出现复发[1]。迄今为止,异基因造血干细胞移植仍是预防白血病复发的最有效的方法,但也有着高移植相关死亡率的局限性。通过增强化疗强度,自体造血干细胞移植也能降低AML的复发率,但因缺乏移植物抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)效应,其复发率较异基因移植高。尽管如此,自体造血干细胞移植也有着无移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)风险、非复发死亡率低、存活者生活质量更高等优势,目前仍是中低危AML患者获得CR1后的重要巩固治疗手段[2-3]。本研究对2012年1月至2019年6月在本院接受外周血造血干细胞移植(peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation, PB-HCT)的73例患者进行回顾性分析,比较中低危AML患者达CR1后行自体和异基因PB-HCT的疗效,以更好地指导临床。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2012年1月至2019年6月于本院行自体(自体移植组)或者异基因(异基因移植组)外周血造血干细胞移植的CR1期非高危AML患者。纳入标准:①诊断为AML;②处于CR1期(伴/不伴外周血完全恢复)。排除标准:M3型AML患者及无详细遗传学信息或者遗传风险为高危的患者。AML的诊断和分型标准参照WHO(2016)髓系肿瘤和急性白血病分类[4]。完全缓解需满足以下条件:①骨髓原始细胞<5%且表型正常,红细胞系统及巨核细胞系统正常;②无髓外白血病残留;③外周血中性粒细胞绝对计数$>1\times10^9$/L,血小板$\geq100\times10^9$/L,不依赖红细胞输注。除外周血未完全恢复,但满足以上所有其他条件的定义为完全缓解伴血细胞不完全恢复(CR with incomplete hematologic recovery, CRi)[5]。

### 1.2 诱导缓解

初始诱导方案主要包括IA、DA、ICE、HAA和MEA方案,由骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)转化的AML患者采用含地西他滨的诱导方案(如地西他滨联合CAG方案);初始诱导治疗后未达完全缓解的患者使用原方案或采用中大剂量阿糖胞苷为基础的联合方案(如联合伊达比星或柔红霉素的方案或FLAG方案)再诱导。拟行自体移植患者达CR1后均行1~6个周期巩固化疗,部分拟行异基因造血干细胞移植的患者达CR1后又行1~4个周期巩固化疗。

### 1.3 造血干细胞采集

患者均通过外周血动员采集干细胞。健康供者采用重组人粒细胞集落刺激因子动员,自体移植患者采用化疗联合粒细胞集落刺激因子动员,采集物均进行单个核细胞及 CD34+细胞计数。具体方案见文献[6]。

### 1.4 预处理

异基因移植组患者预处理方案主要包括标准 BuCy 方案以及 FLAG 联合 BuCy 方案,具体用法参见文献[6]。部分患者在 BuCy 方案的基础上增加卡莫司汀、阿糖胞苷、地西他滨、去甲氧柔红霉素、脂质体多柔比新、克拉曲滨等药物,方案有所调整。自体移植组患者预处理方案主要包括 IBU 方案、FAB 方案和 MAC 方案。少数同异基因移植患者使用标准/改良 BuCy 方案以及 FLAG 联合 BuCy 方案,具体用法参见文献[6]。

### 1.5 移植相关并发症的预防

大多数异基因移植患者采用经典环孢素 A+短疗程甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯方案预防 GVHD,部分患者还使用他克莫司、抗胸腺细胞球蛋白、间充质干细胞。患者均药浴后入层流病房。移植前口服左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、制霉菌素片预防感染;近期有病毒感染者,移植前予以更昔洛韦、膦甲酸钠、人免疫球蛋白静脉滴注;既往有真菌感染的患者,在粒细胞缺乏期予以氟康唑或者伊曲康唑预防真菌感染。患者移植后第 1 天均予以粒细胞集落刺激因子刺激造血恢复。应用复方丹参注射液、低分子量右旋糖酐、低分子肝素和前列地尔预防肝静脉阻塞病;使用苯妥英钠预防中枢性毒性;使用美司钠预防出血性膀胱炎。

### 1.6 观察指标及相关定义

中性粒细胞和血小板的中位植入时间。连续 3 d 中性粒细胞绝对值≥ $0.5\times10^9$/L 为中性粒植活;脱离血小板输注连续 7 d,血小板计数≥$20\times10^9$/L 为血小板植活,均以第 1 天为达到临床植活时间。

输血需求量。移植后 30 d 内输注红细胞悬液或血小板的数量。

早期感染发生次数。移植后早期感染定义为移植后 30 d 内发生的感染,包括病原学确诊的感染和临床确诊的感染。

非复发死亡率(non-relapse mortality,NRM)和复发率(relapse incidence,RI)。复发和非复发死亡互为竞争风险因子。复发至少满足下列一个条件:完全缓解后外周血中重新出现了白血病细胞;骨髓中的原始细胞≥5%;髓外白血病细胞浸润[5]。

总体生存率(overall survival, OS)及无白血病生存率(leukemia free survival, LFS)。以造血干细胞回输第 1 天为起点,以患者死亡或末次随访为终点计算 OS;以造血干细胞回输第 1 天为起点,以首次复发、死亡或末次随访为研究终点计算 LFS。

通过电话询问、查阅门诊及住院电子病历等方式对患者进行随访,随访至 2020 年 4 月 1 日。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件和 R 软件(3.6.2 版本)进行统计学分析。计量资料以中位数($P_{25}$~$P_{75}$)表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。中性粒细胞和血小板植活及非复发死亡的累计发生率通过竞争风险分析得出,采用 Fine-Gray 检验对不同移植方式下的复发率及非复发死亡率进行比较。采用 Kaplan-meier 法对 LFS 及 OS 进行描述,通过 Log-rank 检验对不同移植方式下的 LFS 及 OS 进行比较。双侧检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床特征和治疗特点

纳入接受 PB-HCT 的 CR1 期非高危 AML 患者 73 例,中位移植年龄为 38(26.0~49.5)岁;其中男性 37 例,女性 36 例。2 例由 MDS 转化而来,2 例为治疗相关性白血病。24 例患者遗传风险为低危,49 例患者为中危。32 例患者为 WT1 阳性,4 例患者 DNMT3A 发生突变,8 例患者 IDH1 发生突变。

自体移植组:24 例,接受自体 PB-HCT;异基因移植组:49 例,接受异基因 PB-HCT,其中 26 例(35.6%)为同胞全相合 PB-HCT,21 例(28.8%)为单倍体相合 PB-HCT,2 例(2.7%)供者来源不详。与自体移植组比较,异基因移植组患者出现高白细胞血症的比例更大(24.5% *vs* 0.0%, $P=0.01$),形态学不良(M0,M5,M6,M7)的比例更高(46.9% *vs* 25.0%, $P=0.02$),且移植前微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)阳性的比例也更高(26.5% *vs* 0.0%,$P<0.01$),见表 1。

截至 2020 年 4 月 1 日,中位随访时间为 18 个月。10 例患者出现复发,其中自体移植组 6 例,异基因移植组 4 例。死亡 8 例,其中自体移植组 1 例,复发后死于感染性休克;异基因移植组 7 例,3 例复发后死于感染性休克,4 例患者仍处于 CR 期(死亡原因分别为急性左心衰、呼吸衰竭、颅内出血和急性胰腺炎伴中毒性脑病)。

**表 1 73 例接受自体和异体 PB-HCT 的 CR1 期中低危 AML 患者的临床特征**[例(%)]

| 临床指标 | 自体移植组(24 例) | 异基因移植组(49 例) | *P* 值 |
|---|---|---|---|
| 移植年龄 | | | |
| <50 岁 | 13(54.2) | 37(75.5) | 0.11 |
| ≥50 岁 | 11(45.8) | 12(24.5) | |
| 移植年份 | | | |
| 2012-2015 | 3(12.5) | 13(26.5) | 0.23 |
| 2016-2019 | 21(87.5) | 36(73.5) | |
| 性别 | | | |
| 男性 | 14(58.3) | 23(46.9) | 0.46 |
| 女性 | 10(41.7) | 26(53.1) | |
| FAB 分型 | | | |
| M1,M2,M4 | 18(75.0) | 21(42.9) | 0.02 |
| M0,M5,M6,M7 | 6(25.0) | 23(46.9) | |
| NA | 0(0.0) | 5(10.2) | |
| 高白细胞血症 | | | |
| $<100\times10^9$/L | 24(100.0) | 37(75.5) | 0.01 |
| $\geq100\times10^9$/L | 0(0.0) | 12(24.5) | |
| 遗传学风险 | | | |
| 低危 | 9(37.5) | 15(30.6) | 0.60 |
| 中危 | 15(62.5) | 34(69.4) | |
| CR/CRi | | | |
| CR | 18(75.0) | 44(89.8) | 0.16 |
| CRi | 6(25.0) | 5(10.2) | |
| MRD | | | |
| + | 0(0.0) | 13(26.5) | <0.01 |
| - | 21(87.5) | 23(46.9) | |
| NA | 3(12.5) | 13(26.5) | |
| HCT-CI | | | |
| 0 | 19(79.2) | 28(57.1) | 0.13 |
| 1 | 3(12.5) | 17(34.7) | |
| 2 | 2(8.3) | 4(8.2) | |

CR/CRi:完全缓解/完全缓解伴血细胞不完全恢复;MRD:微小残留病灶,为多参数流式细胞仪检测结果;HCT-CI:造血干细胞移植并发症评分;NA:无法获取相关数据

### 2.2 造血重建

73 例患者中,2 例出现中性粒细胞植入延迟,分别于移植后 41 d 和 46 d 植入成功,其余患者中性粒细胞均成功早期植入;异体移植组和自体移植组患者粒细胞植活的中位时间分别为 12(10~15)d、12.5(10~18)d,差异无统计学意义($P=0.24$)。异体移植组和自体移植组 28 d 粒细胞累积植活率分别为 100.0%和 91.6%($P=0.70$)。

纳入患者中有 5 例血小板植入失败,其中 2 例死亡,3 例存活且暂无临床表现。异体移植组和自体移植组血小板植活的中位时间分别为 13(11~15)d、13.5(11~20)d,差异无统计学意义($P=0.51$)。异体移植组和自体移植组的血小板 28 d 累积植活率分别为 93.9%和 63.5%($P=0.02$)。

### 2.3 输血需求量

在移植后 30 d 内,纳入患者的中位红细胞悬液输注量为 2(0~4)IU,血小板输注量 3(2~5)IU。自体移植组和异基因移植组患者中位红细胞悬液输注量分别为 0(0~4)IU 和 2(0~4)IU,中位血小板输注量分别为 3(2~7)IU 和 3(2~5)IU,差异均无统计学意义($P=0.85$、$0.87$)。

### 2.4 移植相关并发症

**2.4.1 早期感染** 移植后 30 d 内,60 例(82.2%)患者共发生 68 次感染,其中 55 例次(80.9%)发生在粒细胞缺乏期。自体移植组和异基因移植组分别为 22 例次和 46 例次。两组患者的中位感染次数均为 1 次($P=0.18$)。68 例次感染中有 15 例次(22.1%)为病原学诊断。其中在异体移植患者血标本中检测到巨细胞病毒复制 2 例次,EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)复制 2 例次,革兰阴性杆菌 6 例次,革兰阳性球菌 1 例次;痰标本中培养出革兰阴性杆菌 1 例次;大便标本中培养出嗜麦芽窄食单胞菌 1 例次。在自体移植患者血标本中检测到革兰阴性杆菌 1 例次,真菌 1 例次。移植早期感染均获得有效控制,未发生感染相关死亡事件。

**2.4.2 其他并发症** 在移植后 100 d 内,异基因移植组发生急性胰腺炎伴中毒性脑病 1 例,治疗无效死亡;1 度 aGVHD 2 例、移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)1 例、植入综合征 1 例、上消化道出血 1 例、轻中度药物性肝损害 12 例、出血性膀胱炎 9 例,经治疗后均好转。自体移植组发生急性心衰 1 例、轻中度药物性肝损害 2 例、药物性肺损伤合并肺部感染 1 例,经治疗后均好转。

### 2.5 RI 和 NRM

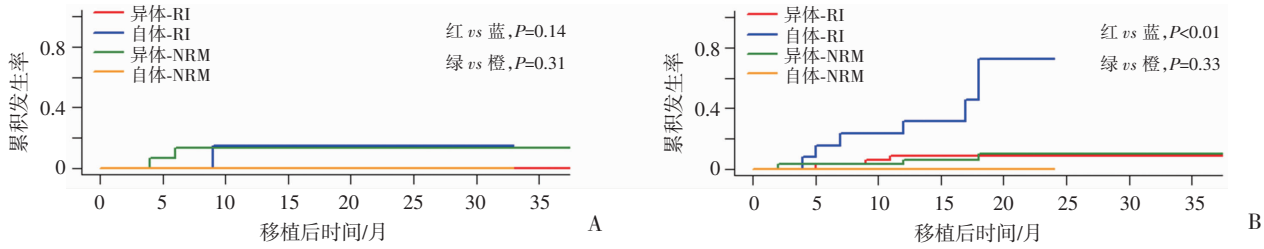
73 例患者 1 年累积 RI 为 11.8%(95% *CI*:4.0%~19.5%),自体移植组患者 1 年累积 RI 显著高于异基因移植组(25.4% *vs* 6.2%, $P<0.01$,表 2)。在遗传学风险为低危的患者中,两组复发率差别无统计学意义(14.3% *vs* 0.0%, $P=0.14$,图 1A);而在中危患者中,异基因移植组患者的复发率显著低于自体移植组(1 年累积 RI: 8.8% *vs* 31.6%, $P<0.01$,图 1B)。

患者 1 年累积非复发死亡率(NRM)为 5.8%(95% *CI*:0.2%~11.3%),异基因移植组患者 1 年 NRM 高于自体移植组,但差异无统计学意义(8.3% *vs* 0.0%, $P=0.15$,表 2)。进一步分析显示:无论在低危或者中危患者中,异基因移植组的 NRM 与自体移植组差异均无统计学意义(低危:13.3% *vs* 0.0%, $P=0.31$;中危:5.9% *vs* 0.0%, $P=0.33$),见图 1。

**表 2　自体与异基因外周血造血干细胞移植治疗中低危 CR1 期 AML 患者的疗效比较**

| 组别 | *n* | 1 年 RI(%) | 1 年 NRM(%) | 1 年 LFS(%) | 1 年 OS(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 所有非高危患者 | | | | | |
| 自体移植组 | 24 | 25.4(5.5~45.3) | 0.0(0.0~0.0) | 74.6(57.5~96.6) | 95.8(88.2~100.0) |
| 异基因移植组 | 49 | 6.2(0.0~13.0) | 8.3(0.5~16.2) | 85.6(76.2~96.1) | 89.5(81.2~98.7) |
| *P* 值 | | <0.01 | 0.15 | 0.07 | 0.80 |
| 低危 | | | | | |
| 自体移植组 | 9 | 14.3(0.0~42.3) | 0.0(0.0~0.0) | 85.7(63.3~100.0) | 100.0(100.0~100.0) |
| 异基因移植组 | 15 | 0.0(0.0~0.0) | 13.3(0.0~31.1) | 86.7(71.1~100) | 86.7(71.1~100.0) |
| *P* 值 | | 0.14 | 0.31 | 1.00 | 0.30 |
| 中危 | | | | | |
| 自体移植组 | 15 | 31.6(4.5~58.7) | 0.0(0.0~0.0) | 68.4(46.9~99.7) | 90.9(81.6~100.0) |
| 异基因移植组 | 34 | 8.8(0.0~18.5) | 5.9(0.0~13.9) | 85.3(74.2~98.1) | 93.3(81.5~100.0) |
| *P* 值 | | <0.01 | 0.33 | 0.02 | 0.60 |

括号里数据为 95%可信区间

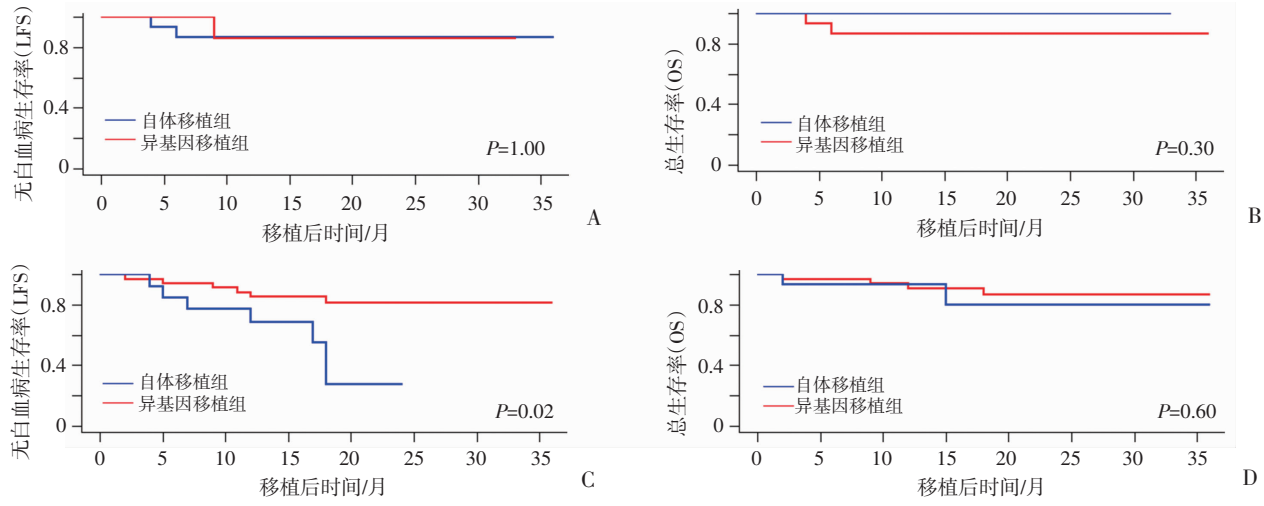



A:低危患者;B:中危患者;RI:复发率;NRM:非复发死亡率

**图 1　两组非高危 CR1 期 AML 患者的复发及非复发死亡的累积发生率曲线**

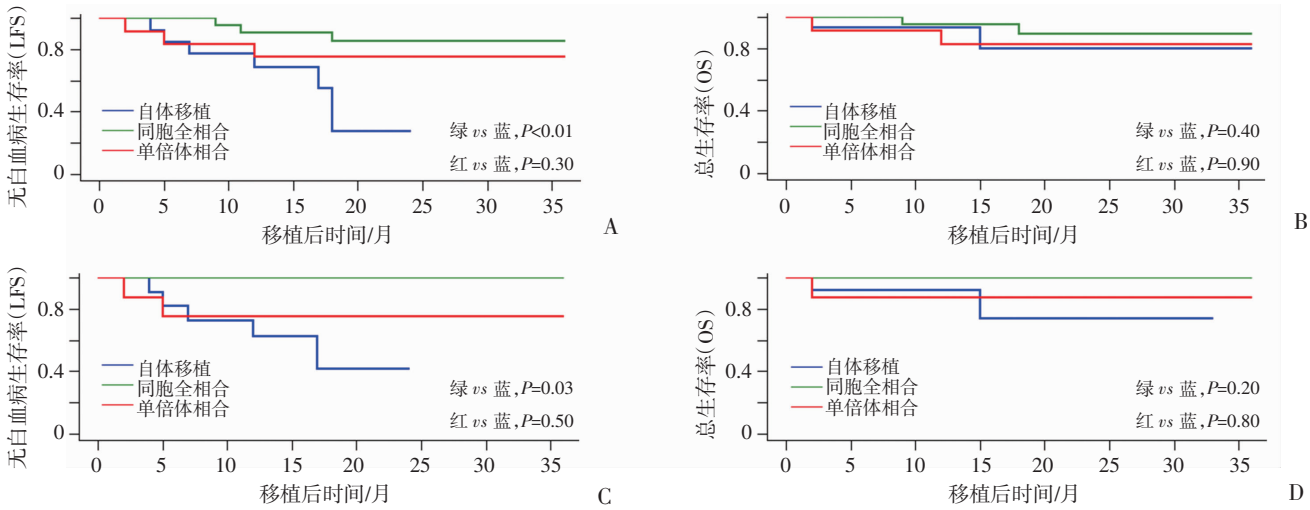
### 2.6　OS 和 LFS

患者的 1 年总生存率(OS)和无白血病生存率(LFS)分别为 91.2 (95% *CI*: 84.7~98.2)% 和 82.5 (95% *CI*: 73.9~92.0)%。两组非高危 CR1 期 AML 患者的 1 年 OS 及 LFS 差别均无统计学意义(OS: 98.5% *vs* 89.5%, *P*=0.80; LFS:74.6% *vs* 85.6%, *P*=0.07, 表 2)。亚组分析提示,在遗传学风险为低危的患者中,接受自体和异基因 PB-HCT 患者的 1 年 LFS 和 OS 差异均无统计学意义(LFS:85.7% *vs* 86.7%,*P*=1.00;OS: 100.0% *vs* 86.7%, *P*=0.30,图 2A、B)。而在遗传学风险为中危的患者中,接受异基因 PB-HCT 患者的 LFS 显著高于接受自体 PB-HCT 患者(1 年 LFS: 85.3% *vs* 68.4%, *P*=0.02,图 2C),而 OS 差异无统计学意义(1 年 OS: 93.3% *vs* 90.9%, *P*=0.60,图 2D)。




A、B:低危患者的无白血病生存及总体生存曲线;C、D:中危患者的无白血病生存及总体生存曲线

**图 2　两组非高危 CR1 期 AML 患者的无白血病生存及总体生存曲线**




A、B:中危患者无白血病生存及总体生存曲线;C、D:MRD 阴性的中危 AML 患者无白血病生存及总体生存曲线

**图 3 中危 AML 患者获得首次完全缓解后接受自体移植、同胞全相合移植及单倍体移植的无白血病生存曲线及总体生存曲线**

在中危 CR1 期 AML 患者中,接受同胞全相合移植患者的 LFS 优于行自体移植患者(1 年 LFS 分别为 90.5% *vs* 68.4%, $P<0.01$),而接受单倍体相合移植患者的 LFS 与自体移植患者比较差异并无统计学意义(1 年 LFS 分别为 75.0% *vs* 68.4%, $P=0.30$,图 3A)。无论是接受同胞全相合移植,还是接受单倍体相合移植,患者的 OS 与自体移植患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$,图 3B)。此外,在 MRD 标记为阴性的中危 AML 患者中,接受同胞全相合移植患者的 LFS 仍显著高于自体移植组(1 年 LFS 分别为 100.0% *vs* 62.3%, $P=0.03$),但两者 OS 差异无统计学意义(1 年 OS 分别为 100.0% *vs* 92.3%, $P=0.20$);而接受单倍体相合移植的患者与自体移植组患者的 LFS 和 OS 差异均无统计学意义(1 年 LFS 分别为 75.0% *vs* 62.3%, $P=0.50$;1 年 OS 分别为 87.5% *vs* 73.8%, $P=0.80$),见图 3C、D。

## 3 讨论

本研究回顾性分析本院 73 例遗传学风险为中低危的 AML(非 M3 型)患者获得首次完全缓解后接受自体 PB-HCT 和异基因 PB-HCT 的疗效。与既往研究相似[3,7],本研究也显示,对于遗传风险为低危的 CR1 期 AML 患者,自体 PB-HCT 和异基因 PB-HCT 有着相当的 LFS 和 OS。对于中危患者,自体 PB-HCT 患者的复发率显著高于异基因 PB-HCT 患者,自体 PB-HCT 患者的 LFS 显著低于异基因 PB-HCT 患者,两者的 NRM 和 OS 差异无统计学意义。因此,对于 CR1 期的中危 AML(非 M3 型)患者,异基因 PB-HCT 是优于自体 PB-HCT 的。进一步分析发现,在中危 AML 患者中,行同胞全相合移植患者的 LFS 显著优于行自体移植的患者;而单倍体相合移植患者的 LFS 与自体移植患者并无统计学差异。接受异基因造血干细胞移植并不能使低危 CR1 期 AML 患者获益,其原因可能是异基因造血干细胞移植较高的治疗相关死亡率会抵消复发率降低对低危患者无病生存或总体生存的影响。而中危患者的复发风险更高,异基因造血干细胞移植降低复发率的优势更加明显,故能改善患者的预后。

目前中危 AML 患者获得首次完全缓解后移植方案的选择仍存在争议[8-9]。2019 年 NCCN 指南提出,随着移植技术的成熟和供体来源的增加,自体造血干细胞移植的作用不断下降,自体移植不再推荐作为中危 CR1 期 AML 患者临床试验范围外的巩固方案[10]。而本研究发现异基因造血干细胞移植治疗中危 CR1 期 AML 患者的优势也仅仅来源于同胞全相合移植;在缺乏同胞全相合供体的情况下,自体移植也是非常有效地巩固方案,与 LI 等[11]研究结果一致。近几年随着检测技术的进步,MRD 标记逐渐成为 AML 患者选择自体移植还是异基因移植的重要参考因素之一[12]。既往研究表明行异基因造血干细胞移植可使得流式 MRD 阳性的标危 AML 患者受益,而流式 MRD 阴性患者并不获益[13]。而本研究发现,对于流式 MRD 阴性的中危患者来说,同胞全相合移植仍是最佳选择。目前探讨 MRD 指导 CR1 期中危 AML 患者移植方案选择的相关研究还十分有限,值得进一步探索。

本研究显示,接受自体移植和异基因移植患者的造血重建时间及早期输血需求量、早期感染次数差异均无统计学意义,不同移植方式的非复发死亡率差异也无统计学意义。疾病的复发是影响非高危 AML 患者预后的主要因素,本研究因随访时间较短,无法获得患者长期的临床结局指标,可能随着随访时间的延长,异基因造血干细胞移植的优势会更加明显,还有待进一步延长随访时间来验证。

总的来说,对于低危 CR1 期 AML(非 M3 型)患者来说,接受自体和异基因外周血造血干细胞移植疗效相当;而对于中危 CR1 期 AML 患者,异基因外周血造血干细胞移植更有优势,但其优势仅限于同胞全相合移植,在缺乏同胞全相合供体的情况下,自体造血干细胞移植也是非常有效的替代方法。

**参考文献:**


[1] BURNETT A K, GOLDSTONE A, HILLS R K, *et al*. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(10): 1293-1301. DOI:10.1200/jco.2011.40.5977.

[2] TAKAMI A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(5):513-518. DOI: 10.1007/s12185-018-2412-8.

[3] YESHURUN M, WOLACH O. Autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first remission—An abandoned practice or promising approach? [J]. Semin Hematol, 2019, 56(2): 139-146. DOI:10.1053/j.seminhematol.2019.01.001.

[4] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[5] DÖHNER H, ESTEY E H, GRIMWADE D, *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4): 424-447. DOI:10.1182/blood-2016-08-733196.

[6] 叶珂, 廖明燕, 唐晓琼, 等. 造血干细胞移植治疗急性髓系白血病 40 例临床观察[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(7): 986-989, 992. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.07.009.
YE K, LIAO M Y, TANG X Q, *et al*. Clinical observation on hematopoietic stem cell transplantation for treating 40 cases of acute myeloid leukemia[J]. J Mod Med Health, 2016, 32(7): 986-989, 992. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.07.009

[7] CORNELISSEN J J, 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.

[8] 魏旭东, 米瑞华. 中危 AML 患者 CR1 期是首选化疗还是异基因造血干细胞移植? [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9): 665-668. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.004.
WEI X D, MI R H. The first choice of consolidation therapies for intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: Chemotherapy or allogeneic stem cell transplantation? [J]. J Clin Hematol, 2019, 32(9): 665-668. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.004.

[9] 胡亮钉, 牛婧文. 中危急性髓系白血病患者缓解后移植的策略选择[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9): 669-671. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.005.
HU L D, LIU J W. Transplantation strategies for patients with intermediate risk acute myeloid leukemia after remission[J]. J Clin Hematol, 2019, 32(9): 669-671. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.005.

[10] TALLMAN M S, WANG E S, ALTMAN J K, *et al*. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6): 721-749. DOI:10.6004/jnccn.2019.0028.

[11] LI Z C, LIU Y M, WANG Q, *et al*. Autologous stem cell transplantation is a viable postremission therapy for intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission in the absence of a matched identical sibling: a meta-analysis[J]. Acta Haematol, 2019, 141(3): 164-175. DOI:10.1159/000495206.

[12] SHORT N J, RAVANDI F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? [J]. Haematologica, 2019, 104(8): 1532-1541. DOI:10.3324/haematol.2018.208454.

[13] FREEMAN S D, HILLS R K, VIRGO P, *et al*. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15):1486-1497. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3425.


(**收稿**:2020-05-18;**修回**:2020-07-02)

(编辑 汪勤俭)