

# 异基因造血干细胞移植治疗染色体核型预后中等急性髓系白血病

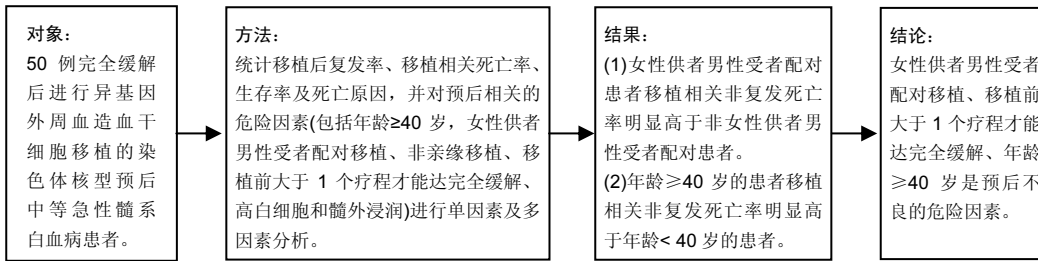
张文荟<sup>1</sup>, 迟凯凯<sup>2</sup>, 陈玉清<sup>1</sup>, 杨靖<sup>1</sup>, 朱尊民<sup>1</sup>, 孙恺<sup>1</sup>, 张茵<sup>1</sup>(<sup>1</sup>河南省人民医院血液科, 河南省郑州市 450002; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院泌尿外科移植科, 河南省郑州市 450000)

引用本文: 张文荟, 迟凯凯, 陈玉清, 杨靖, 朱尊民, 孙恺, 张茵. 异基因造血干细胞移植治疗染色体核型预后中等急性髓系白血病[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(9):1450-1455.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.09.025 ORCID: 0000-0003-1349-3644(张文荟)

## 文章快速阅读:

### 完全缓解期染色体核型预后中等急性髓系白血病患者行异基因外周血造血干细胞移植的疗效及预后影响因素



张文荟, 女, 1987年生, 河南省郑州市人, 汉族, 2013年郑州大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事血液系统疾病研究。

通讯作者: 陈玉清, 硕士, 主任医师, 河南省人民医院血液科, 河南省郑州市 450002

中图分类号: R394.2

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2017)09-01450-06

稿件接受: 2016-12-13

## 文题释义:

**染色体核型:** 将一个体细胞中的全部染色体按一定方式排列起来, 就构成染色体核型。简单而言, 是指体细胞染色体在光学显微镜下所有可测定的表型特征的总称。一般包括染色体数目、大小、形态及结构。

**造血干细胞移植分类:** ①按造血干细胞的来源部位可分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血干细胞移植; ②按照供者与受者的关系分为自体移植、同基因移植和异基因移植。其中同基因移植是指患者与移植供者为同卵孪生兄弟或姐妹; ③根据供者与受者 HLA 配型相合程度分为 HLA 全相合移植、不全相合移植、单倍体相合移植; ④根据移植前的预处理方案强度可分为: 清髓性造血干细胞移植和非清髓性造血干细胞移植(减低预处理剂量的造血干细胞移植)。

## 摘要

**背景:** 以往研究显示完全缓解期染色体核型预后中等的急性髓系白血病患者行亲缘全相合异基因外周血造血干细胞移植有较高的无病生存率和总体生存率, 但影响移植预后的相关因素并未完全明确。

**目的:** 评价 HLA 相合异基因外周血造血干细胞移植治疗完全缓解期染色体核型预后中等急性髓系白血病的疗效, 并对预后相关因素进行分析。

**方法:** 对 2009 年 1 月至 2015 年 1 月进行 HLA 全相合异基因外周血造血干细胞移植的 50 例完全缓解期染色体核型预后中等的急性髓系白血病患者进行回顾性分析, 计算总体生存率, 并对影响预后的各因素进行统计学分析。

**结果与结论:** ①4 年总体生存率为 64%, 累积复发率及移植相关非复发死亡率分别为 18% 及 20%。急性移植后抗宿主病的总体发生率为 26%; ②女性供者男性受者配对移植患者 4 年总体生存率低于非女性供者男性受者移植患者( $P=0.041$ ); 移植前大于 1 个疗程才能达完全缓解的患者 4 年总体生存率低于移植前 1 个疗程能达完全缓解的患者( $P=0.038$ ); 年龄 $\geq 40$  岁的患者 4 年总体生存率低于年龄 $< 40$  岁的患者( $P=0.056$ ); 亲缘供者移植和非亲缘移植患者的 4 年总体生存率差异无显著性意义( $P=0.427$ )。女性供者男性受者移植及年龄 $\geq 40$  岁患者移植相关非复发死亡率明显增高( $P$  值分别为 0.024 和 0.043); ③多因素分析确认, 与移植预后相关的因素有: 女性供者男性受者配对移植( $P=0.031$ ,  $RR=1.38$ , 95% $CI$  1.03-1.95)、移植前大于 1 个疗程才能达完全缓解( $P=0.016$ ,  $RR=1.46$ , 95% $CI$  1.10-1.98)、年龄 $\geq 40$  岁( $P=0.024$ ,  $RR=1.63$ , 95% $CI$  1.32-2.12); ④结果表明, HLA 全相合异基因外周血造血干细胞移植是染色体核型预后中等急性髓系白血病缓解后治疗的有效方法。女性供者男性受者配对移植、移植前大于 1 个疗程才能达完全缓解、年龄 $\geq 40$  岁是影响这类患者预后的主要危险因素。这类患者行异基因外周血造血干细胞移植时, 供者受者的性别组合比是否为亲缘供者更为重要。

## 关键词:

干细胞; 移植; 白血病; 急性髓系白血病; 染色体核型预后中等; HLA 相合异基因造血干细胞移植; 国家自然科学基金

## 主题词:

白血病, 髓样, 急性; 造血干细胞移植; XYY 染色体核型; 组织工程

## 基金资助:

国家自然科学基金面上项目(81273259), 项目名称: 受者“Unlicensed”Ly49+*NK* 细胞亚群在特异性调节异基因移植排斥反应中的作用及机制

Zhang Wen-hui, Master, Attending physician, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

Corresponding author: Chen Yu-qing, Master, Chief physician, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia

Zhang Wen-hui<sup>1</sup>, Chi Kai-kai<sup>2</sup>, Chen Yu-qing<sup>1</sup>, Yang Jing<sup>1</sup>, Zhu Zun-min<sup>1</sup>, Sun Kai<sup>1</sup>, Zhang Yin<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450002, Henan Province, China; <sup>2</sup>Department of Kidney Transplantation, First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, Henan Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Previous studies have shown that HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) provides higher disease-free and overall survival rates for patients with intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia (AML) in complete remission (CR). But prognosis factors have not been fully defined.

**OBJECTIVE:** To evaluate the outcome of patients with intermediate cytogenetic risk AML undergoing HLA-matched allo-HSCT in CR, and to analyze the prognostic factors.

**METHODS:** Fifty cases of intermediate cytogenetic risk AML in CR receiving HLA-matched allo-HSCT from January 2009 to January 2015 were retrospectively analyzed. Primary outcome measures of the study included overall survival (OS), relapse rate and non-relapse mortality.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The 4-year OS of the study population reached to 64%, and the relapse rate and NRM reached to 18% and 20% respectively. Incidence of acute graft-versus-host disease was 26%. Different prognosis was observed between female donor/male recipient (FDMR) combination transplant and control (4-year OS: 50% vs. 71.9%,  $P=0.041$ ), between patients requiring more than one course of induction chemotherapy to achieve CR and control (4-year OS: 40% vs. 70%,  $P=0.038$ ), between older age ( $\geq 40$  years) and control (4-year OS: 44.4% vs. 68.3%,  $P=0.056$ ). The 4-year OS for matched sibling donor and matched unrelated donor was 63.2% and 66.7% ( $P=0.427$ ), respectively. Further analysis revealed significantly high non-relapse mortality in FDMR combination transplant ( $P=0.024$ ) and older age ( $\geq 40$  years;  $P=0.043$ ). Multivariate analysis revealed three negative prognostic factors: FDMR combination ( $P=0.031$ ,  $RR=1.38$ , 95%  $CI$ : 1.03–1.95), requiring more than one course of induction chemotherapy to achieve CR ( $P=0.016$ ,  $RR=1.46$ , 95%  $CI$ : 1.10–1.98) and older age ( $\geq 40$  years;  $P=0.024$ ,  $RR=1.63$ , 95%  $CI$ : 1.32–2.12). To conclude, HLA-matched allo-HSCT is a choice for the intermediate cytogenetic risk AML case in CR. FDMR combination, requiring more than one course of induction chemotherapy to achieve CR and older age ( $\geq 40$  years) are confirmed as risk factors of poor prognosis for HLA-matched allo-HSCT patients with intermediate cytogenetic risk AML in CR. To these cases, the donor-recipient sex combination is more important than the donor type in donor selection.

**Subject headings:** Leukemia, Myeloid, Acute; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; XYY Karyotype; Tissue Engineering

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81273259

**Cite this article:** Zhang WH, Chi KK, Chen YQ, Yang J, Zhu ZM, Sun K, Zhang Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017; 21(9):1450-1455.

## 0 引言 Introduction

目前治疗年龄小于60岁的急性髓系白血病患者的标准方法包括诱导化疗和缓解后治疗, 缓解后治疗包括强化化疗、自体造血干细胞移植和异基因外周血造血干细胞移植。与强化化疗和自体造血干细胞移植相比, 异基因外周血造血干细胞移植具有独特的移植抗白血病效应, 可以明显减少白血病的复发率, 但相对较高的移植相关非复发死亡率使其实际疗效受到影响, 因此异基因外周血造血干细胞移植仍限于复发风险较高的急性髓系白血病患者<sup>[1]</sup>。染色体核型预后中等急性髓系白血病获得完全缓解后的复发率大于50%, 而且复发后再诱导缓解率很低, 异基因外周血造血干细胞移植对于减少这类患者的复发率很有帮助, 可以显著提高生存率, 这类患者的首选治疗方案是HLA完全相合的亲缘供者异基因外周血造血干细胞移植<sup>[2]</sup>, 但影响移植预后的相关因素并未完全明确。作者回顾性分析了50例完全缓解期的染色体核型预后中等急性髓系白血病患者行HLA全相合异基因外周血造血干细胞移植的疗效, 对预后相关因素进行分析, 并探讨供者类型对这类患者行异基

因外周血造血干细胞移植预后的影响。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

### 1.1 设计 回顾性病例分析。

1.2 时间及地点 于2014年9月至2015年7月在河南省人民医院血液内科完成。

1.3 对象 2009年1月至2015年1月完全缓解后进行异基因外周血造血干细胞移植的染色体核型预后中等急性髓系白血病患者50例, 依据张之南《血液病疗效及诊断标准》第3版确定为染色体核型预后中等, 其中正常核型有44例, -Y有2例, +8有2例, +6有1例, del(12p)有1例。50例中男29例, 女21例, 中位年龄30.5岁(16–49岁)。50例中M1 1例, M2a 29例, M4 11例, M5 9例。起病时白细胞中位数为 $20.3(0.73-204.9)\times 10^9 L^{-1}$ 。移植时疾病处于完全缓解1期44例, 完全缓解2期5例, 完全缓解3期1例, 10例患者需要超过1个疗程的诱导化疗才达完全缓解。移植前化疗中位疗程数为5(3–12)个, 诊断至移植的中位时间为7(4–35)个月。随访至2015年6月15日, 生存病例中位随访时间为

48(3-112)个月。移植供者中位年龄25岁(18-51岁), 评估心、肝、肺、肾功能及血液检查指标均无明显异常。

**纳入标准:** ①完全缓解的急性髓系白血病患者; ②染色体核型预后中等; ③年龄小于50岁; ④行HLA全相合的异基因外周血造血干细胞移植患者。

**排除标准:** ①年龄 $\geq$ 50岁; ②染色体核型预后分型为低危及高危型; ③非急性髓系白血病患者; ④移植前患者死亡; ⑤非HLA全相合的外周血造血干细胞移植患者。

#### 1.4 方法

**1.4.1 HLA配型** 所有患者及供者均为高分辨基因配型, HLA-A、B、C, DRB1、DQB1基因位点均完全相合。

**1.4.2 预处理方案** 均为清髓性, 50例均给予改良BUCY(马利兰、阿糖胞苷、环磷酰胺)为基础的预处理方案: 马利兰12.8 mg/kg, -8, -7, -6, -5 d; 阿糖胞苷2.0 g/m<sup>2</sup>, -4 d; 环磷酰胺60 mg/kg, -3, -2 d<sup>[3]</sup>。

**1.4.3 移植物抗宿主病的诊断与预防** 移植物抗宿主病的诊断及分期采用西雅图标准<sup>[4]</sup>。亲缘供者移植的移植物抗宿主病预防方案为环孢素A+短程甲氨蝶呤; 非亲缘移植的移植物抗宿主病预防方案为环孢素A+短程甲氨蝶呤+霉酚酸酯+兔抗人胸腺细胞球蛋白<sup>[5]</sup>; 环孢素A自-1 d开始, 维持血药浓度在200-400 mg/L; 短程甲氨蝶呤在+1, +3, +6, +11 d分别用15, 10, 10, 10 mg/m<sup>2</sup>; 霉酚酸酯1.0 g/d $\times$ 28 d, 如发生急性移植物抗宿主病, 霉酚酸酯延长到移植物抗宿主病控制后停药; -4, -3, -2, -1 d应用抗胸腺细胞球蛋白2.5 mg/kg。

**1.4.4 植活证据检测** 中性粒细胞植活标准为绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ , 血小板植活标准为脱离血小板输注、连续3 d计数 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ ; 分别用染色体荧光原位杂交性(FISH)染色体分析、PCR-STR证实移植后造血干细胞植活情况<sup>[6]</sup>。

**1.4.5 支持治疗** 粒细胞集落刺激因子250-300  $\mu$ g/d, 移植后3 d开始, 至中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 停用, 其他支持治疗包括防治感染、水化和碱化尿液、成分输血等。

**1.5 主要观察指标** 观察终点包括复发以及任何原因所致的死亡, 观察指标为总体生存率。

**1.6 统计学分析** 总体生存率应用Kaplan-Meier生存分析, 组间比较应用Log-rank检验。危险因素分析应用COX比例风险回归, 单因素分析 $P < 0.10$ 的危险因素纳入多因素分析。分类变量的组间比较采用卡方检验。统计学检验水准为双侧 $P < 0.05$ 。统计学分析采用SPSS 17.0软件。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 参加试验患者均进入结果分析, 见图1。

**2.2 造血重建** 50例患者均获得造血重建。中性粒细胞重建时间为13(10-25) d, 血小板重建时间为14(9-40) d。移植后30-40 d进行植活证据指标检测提示异体造血干细胞在受者体内完全植活。

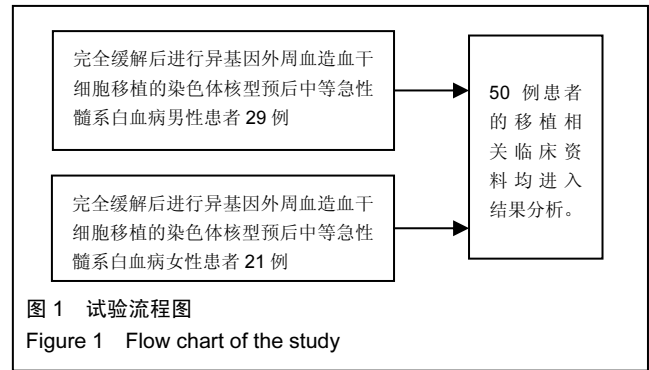


图1 试验流程图

Figure 1 Flow chart of the study

**2.3 移植物抗宿主病发生率** 13例(26%)患者移植后出现急性移植物抗宿主病, 其中4例(8%)患者发生重度急性移植物抗宿主病; 21例(42%)患者发生慢性移植物抗宿主病。

**2.4 移植后复发、移植相关死亡、生存率及死亡原因** 50例移植患者中共有9例(18%)复发, 其中骨髓复发8例, 髓外复发1例, 中位复发时间为12(2-40)个月, 随访期末, 只有1例骨髓复发患者带病存活, 复发死亡8例。

50例移植患者中共10例(20%)死于非白血病复发移植相关并发症, 其中包括急性移植物抗宿主病2例、巨细胞病毒感染1例、出血性膀胱炎2例、肺部真菌感染2例、移植物抗宿主病相关性间质性肺炎1例、卡氏肺孢子虫肺炎1例、急性呼吸窘迫综合征1例。

随访期末, 共有32例患者存活, 4年总体生存率为64%。对移植相关非复发死亡率危险因素的分析发现, 女性供者男性受者配对患者移植相关非复发死亡率明显高于非女性供者男性受者配对患者(分别为33%和12%,  $P=0.044$ )、年龄 $\geq 40$ 岁的患者移植相关非复发死亡率明显高于年龄 $< 40$ 岁的患者(分别为44%和15%,  $P=0.029$ ), 见图2。未发现非亲缘移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、高白细胞(诊断时白细胞计数 $> 50 \times 10^9 L^{-1}$ )和髓外浸润与移植相关非复发死亡率相关( $P$ 均 $> 0.05$ )。作者又进一步分析了与复发相关的危险因素, 未发现上述因素与疾病复发率的相关性( $P$ 均 $> 0.05$ )。

**2.5 预后因素分析** 作者分析了与移植预后相关的危险因素, 包括年龄 $\geq 40$ 岁, 女性供者男性受者配对移植、非亲缘移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、高白细胞和髓外浸润。单因素分析发现, 女性供者男性受者配对移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、年龄 $\geq 40$ 岁是预后不良的危险因素。女性供者男性受者配对移植病例( $n=18$ )和非女性供者男性受者配对移植病例( $n=32$ ), 4年总体生存率分别为50%和72%( $P=0.041$ , 图3)。移植前大于1个疗程才能达完全缓解的病例( $n=10$ )和1个疗程达到完全缓解的病例( $n=40$ ), 4年总体生存率分别为40%和70%( $P=0.038$ )。年龄 $\geq 40$ 岁的病例( $n=9$ )和年龄 $< 40$ 岁的病例( $n=41$ ), 4年总体生存率分别为44%和68%( $P=0.056$ )。非亲缘移植、高白细胞和髓外浸润对总体生存率的影响差异无显著性意义( $P$ 均 $> 0.1$ , 表1)。

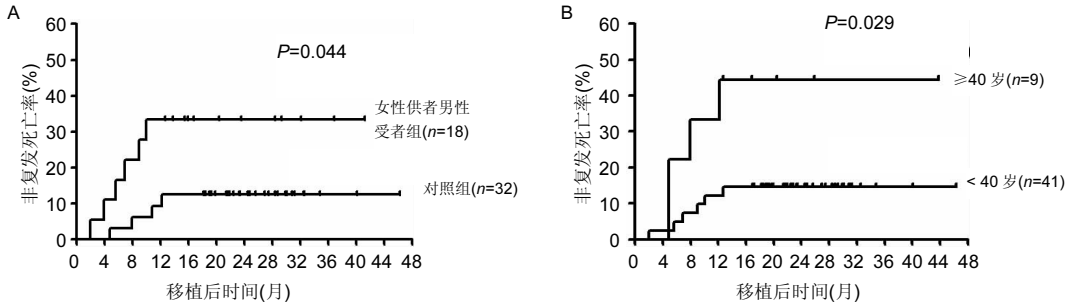


图2 非复发死亡率的危险因素

Figure 2 Risk factors of non-relapse mortality

图注: 图中 A 为供者性别和非复发死亡率的关系; B 为年龄和非复发死亡率的关系。

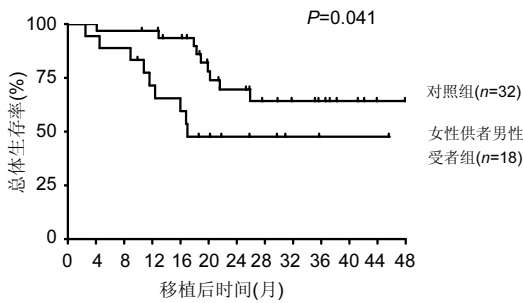


图3 女性供者男性受者移植和非女性供者男性受者移植病例的总体生存率比较

Figure 3 Overall survival comparison between female donor/male recipient combination transplant and control groups

将单因素分析中  $P < 0.10$  的预后危险因素纳入了多因素分析。结果显示女性供者男性受者配对移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、年龄  $\geq 40$  岁均为预后不良的独立危险因素, 其相对危险度 (RR) 分别为 1.52 (95%CI 1.03-1.95,  $P=0.031$ )、1.91 (95%CI 1.36-2.41,  $P=0.016$ ) 及 1.63 (95%CI 1.17-2.06,  $P=0.024$ ), 见表1。

### 3 讨论 Discussion

文献报道, 60岁以下的成人急性髓系白血病患者获得完全缓解后复发率高达45%-50%, 而且复发风险的大小取决于患者的染色体核型预后分组<sup>[7]</sup>。异基因外周血造血干细胞移植具备强有力的移植物抗白血病效应, 能有效降低白血病的复发率, 但移植相关非复发死亡率比较高, 而且供者的类型对移植相关非复发死亡率的影响很大<sup>[8]</sup>。由于移植相关非复发死亡率与移植物抗白血病彼此竞争, 因此如何平衡二者将成为改善异基因外周血造血干细胞移植预后的关键。完全缓解期的急性髓系白血病患者行异基因外周血造血干细胞移植的指征取决于染色体核型预后分组和供者的类型。对于完全缓解期染色体核型预后良好组的急性髓系白血病患者, 强化化疗的长期无病生存率接近60%, 因此他们在完全缓解时并不能从异基因外周血造血干细胞移植中获益<sup>[1]</sup>, 这些患者不推荐行异基因外周血造血干细胞移植<sup>[9]</sup>。对于完全缓解期染色体核型预后不良组的急性髓系白血病患者, 以前研究证实了行异基因外周血造血干

表1 总体生存率和预后因素分析

Table 1 Overall survival and prognostic factors analysis

预后因素	n	总体生存率 (%) (95%CI)	多因素分析	
			单因素分析 (P)	RR(95%CI) P
女性供者男性受者移植			0.041	1.38(1.03-1.95) 0.031
是	18	50(0.357-0.712)		
否	32	72(0.564-0.926)		
移植前大于1个疗程才能达完全缓解			0.038	1.46(1.10-1.98) 0.016
是	10	40(0.178-0.719)		
否	40	70(0.519-0.912)		
年龄 $\geq 40$ 岁			0.056	1.63(1.32-2.12) 0.024
是	9	44(0.378-0.704)		
否	41	68(0.549-0.821)		
非亲缘移植			0.427	-
是	12	67(0.534-0.810)		
否	38	63(0.517-0.792)		
高白细胞 ( $> 50 \times 10^9 L^{-1}$ )			0.196	-
是	14	57(0.418-0.713)		
否	36	67(0.534-0.810)		
髓外浸润			0.335	-
是	23	61(0.457-0.721)		
否	27	67(0.534-0.810)		

细胞移植(亲缘全相合供者移植和非亲缘全相合供者移植)患者的总体生存率和无病生存率明显高于行其他巩固治疗的患者<sup>[10]</sup>, 推荐这些患者行亲缘或非亲缘异基因外周血造血干细胞移植<sup>[9]</sup>。

完全缓解期染色体核型预后中等的急性髓系白血病患者行异基因外周血造血干细胞移植的指征取决于供者的类型。以往研究显示这类患者行亲缘全相合异基因外周血造血干细胞移植有较高的无病生存率和总体生存率<sup>[1]</sup>, 但影响移植预后的相关因素并未完全明确。为了评价完全缓解期染色体核型预后中等的急性髓系白血病患者行异基因外周血造血干细胞移植的疗效、危险因素及供者类型对预后的影响, 以便提出这类患者最佳的治疗策略, 作者回顾性分析了50例此类患者的移植相关资料, 结果显示: 4年总体生存率为64%, 与文献结果接近<sup>[11]</sup>。

对死亡原因的分析发现, 移植相关非复发死亡率占总

体死亡的构成比为56%(10/18), 是异基因外周血造血干细胞移植病例的主要死亡原因, 且女性供者男性受者移植和年龄 $\geq 40$ 岁是移植相关非复发死亡的危险因素, 与文献报道一致<sup>[11]</sup>。对预后相关危险因素分析发现, 女性供者男性受者配对移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、年龄 $\geq 40$ 岁是预后不良的危险因素, 但非亲缘移植、高白细胞和髓外浸润对预后均无影响。非亲缘移植的4年累积移植相关非复发死亡率为25%(3/12), 与亲缘供者移植(18%, 7/38)比较差异无显著性意义, 且两组患者有相同的预后(67% vs. 63%), 提示这两种方案对完全缓解期染色体核型预后中等的急性髓系白血病患者均可行。在此研究中, 女性供者男性受者配对移植对预后有很大的负面影响, 与Imahashi等<sup>[11]</sup>观点一致, 但在一些研究中无影响或影响很小<sup>[12]</sup>。作者认为分歧的原因可能是: Y染色体上的基因能编码mHAs (minor H antigens), 在女性供者男性受者配对移植中, 专门针对Y染色体上mHAs的供者T淋巴细胞引起移植物抗宿主病和移植物抗白血病的发生<sup>[13-15]</sup>, 有文献证实女性供者男性受者组合移植比其他类型供者受者性别组合移植有更高的移植相关非复发死亡率和更强的移植物抗白血病效应<sup>[16-18]</sup>。在染色体核型预后中等组中, 与女性供者男性受者组合移植有关的移植物抗白血病效应并不重要<sup>[19-20]</sup>。Randolph认为, 女性供者男性受者移植较非女性供者男性受者移植有较高的移植相关非复发死亡率和较低的复发率<sup>[13]</sup>, 作者的结论也认为前者较后者有更高的移植相关非复发死亡率, 但两者的复发率差异无显著性意义, 可能是由于病例数少所致。

年龄是决定预后的重要因素, 也是选择异基因外周血造血干细胞移植的主要限制因素。对于染色体核型预后中等的急性髓系白血病年老患者, 最近一项研究证实了这类患者在完全缓解期行异基因外周血造血干细胞移植比单纯化疗有更长的总体生存率<sup>[21-23]</sup>。然而, 一项包括了所有染色体核型预后组的急性髓系白血病患者的研究显示, 年龄大于35岁的患者在完全缓解期行异基因外周血造血干细胞移植比单纯化疗并无更好的预后, 因为这类患者有较高的移植相关非复发死亡率<sup>[24-25]</sup>。与这些报道一致, 作者的研究显示, 年老的患者比年轻的患者有更高的移植相关非复发死亡率和总体死亡率。减少预处理剂量的非清髓移植可以适当放宽对年龄的限制, 这种方案降低了毒性而未减少抗白血病效应<sup>[26]</sup>, 非清髓移植可能适用于年老患者, 特别是染色体核型中危组的年老患者。

研究认为, 移植前大于1个疗程才能达完全缓解是影响染色体核型预后中等急性髓系白血病患者异基因外周血造血干细胞移植预后的危险因素, 与Imahashi观点一致, 但与复发率无明显相关性, 与Imahashi结论不同<sup>[11]</sup>, 他认为移植前大于1个疗程才能达完全缓解是这类患者复发的高危因素, 可能是作者统计的病例数有限所致。对这些患者, 应在完全缓解1阶段尽快行异基因外周血造血干细胞移植,

以降低复发率, 提高生存率<sup>[27-28]</sup>。

总之, 完全缓解期染色体核型预后中等急性髓系白血病患者行异基因外周血造血干细胞移植可以获得长期生存。女性供者男性受者移植、移植前大于1个疗程才能达完全缓解、年龄 $\geq 40$ 岁是影响这类患者异基因外周血造血干细胞移植预后的主要危险因素, 而行亲缘移植和非亲缘移植患者有相同的预后。这类患者行异基因外周血造血干细胞移植时, 供者受者的性别组合比是否为亲缘供者更为重要<sup>[29-30]</sup>, 这个结论可能会改变当前选择供者的策略, 所以对此结论还需更进一步的验证。

**作者贡献:** 试验设计为张文荟, 试验实施为陈玉清、杨靖、朱尊民、孙恺, 实验评估为陈玉清、孙恺、张茵, 资料收集为张文荟、迟凯凯。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** ①患者及家属均知情同意, 签署了异基因造血干细胞移植同意书, 研究方案经河南省人民医院伦理委员会批准; ②纳入患者的主管医师均为血液病学专业高级职称医师, 且均具有医师资格证书及执业医师证书; ③河南省人民医院具有造血干细胞研究资质。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 通讯作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

## 4 参考文献 References

- [1] 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. *Blood*. 2007;109(9): 3658-3666.
- [2] 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. *JAMA*. 2009;301(22):2349-2361.
- [3] Gupta T, Kannan S, Dantkale V, et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(1):17-29.
- [4] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18(4):295-304.

- [5] Lanino E, Rondelli R, Locatelli F, et al. Early (day -7) versus conventional (day -1) inception of cyclosporine-A for graft-versus-host disease prophylaxis after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. Long-term results of an AIEOP prospective, randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(6):741-748.
- [6] Bautista F, Moreno L, Fernández-Navarro JM, et al. Evaluation of chimerism by quantitative PCR analysis of DNA polymorphism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric population with malignancies. *Pediatr Transplant.* 2011;15(1):81-87.
- [7] Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* 1998;92(7):2322-2333.
- [8] Ringdén O, Pavletic SZ, Anasetti C, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113(13):3110-3118.
- [9] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-474.
- [10] Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood.* 2003;102(4):1232-1240.
- [11] Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplant.* 2013n;48(1):56-62.
- [12] Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110(13):4576-4583.
- [13] Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103(1):347-352.
- [14] Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):601-607.
- [15] Cho BS, Kim JH, Yoon JH, et al. Superior transplantation outcomes of 8/8-matched unrelated donors as well as matched siblings to autologous transplantation for acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics in first remission. *Eur J Haematol.* 2013;90(5):365-374.
- [16] Hsieh YY, Hong YC, Hsiao LT, et al. Effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched siblings or unrelated donors during the first complete remission in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2011;86(3):237-245.
- [17] 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. *JAMA.* 2009;301(22):2349-2361.
- [18] Spierings E, Kim YH, Hendriks M, et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(8):1244-1253.
- [19] Li S, Kawata H, Katsuyama Y, et al. Association of polymorphic MHC microsatellites with GVHD, survival, and leukemia relapse in unrelated hematopoietic stem cell transplant donor/recipient pairs matched at five HLA loci. *Tissue Antigens.* 2004;63(4):362-368.
- [20] Ayuk F, Diyachenko G, Zabelina T, et al. Anti-thymocyte globulin overcomes the negative impact of HLA mismatching in transplantation from unrelated donors. *Exp Hematol.* 2008;36(8):1047-1054.
- [21] Gahrton G. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(2):219-229.
- [22] Martin PJ. Increased disparity for minor histocompatibility antigens as a potential cause of increased GVHD risk in marrow transplantation from unrelated donors compared with related donors. *Bone Marrow Transplant.* 1991;8(3):217-223.
- [23] Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2016;127(2):260-267.
- [24] Kongtim P, Di Stasi A, Rondon G, et al. Can a female donor for a male recipient decrease the relapse rate for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):713-719.
- [25] Gao L, Wen Q, Chen X, et al. Effects of priming with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on conditioning regimen for high-risk acute myeloid leukemia patients undergoing human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter randomized controlled study in southwest China. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1932-1939.
- [26] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):454-459.
- [27] Stern M, Brand R, de Witte T, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(10):2149-2157.
- [28] Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, et al. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transpl Int.* 2011;24(5):469-476.
- [29] Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(3):401-411.
- [30] de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood.* 2004;104(3):857-864.