

复发白血病异基因造血干细胞移植后疗效的改进策略

孙于谦 黄晓军

Strategies for improving the outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed acute leukemia Sun Yuqian, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

急性白血病(acute leukemia, AL)复发是指白血病患者在获得完全缓解(CR)后外周血再次出现原始细胞或骨髓原始细胞 >0.050 ,或出现髓外病灶^[1]。复发患者对化疗药物通常耐药,挽救性化疗的疗效极差^[2-3]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗复发AL的有效甚至唯一手段。但尽管如此,此类患者allo-HSCT后疗效依然不尽如人意^[4]。国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)回顾性分析显示,急性髓系白血病(AML)移植后复发患者的1年总体生存(OS)率仅为23%^[5]。而复发患者allo-HSCT后复发率仍高达50%,是最主要的死亡原因^[6-7]。因此,如何降低此类患者allo-HSCT后的复发率对于改善复发白血病患者HSCT后生存具有重要意义。

allo-HSCT后复发相关的主要因素包括移植前肿瘤负荷及移植抗白血病(GVL)效应的强度。因此,可以针对这两个方面,采用如下相应的策略以改进allo-HSCT的疗效。

一、移植前降低肿瘤负荷

研究显示移植前肿瘤负荷与移植预后密切相关。因此提高疗效的方法之一是尽量减少移植前肿瘤负荷。目前主要有以下策略。

1. 改进预处理方案:一种方法为直接增强预处理方案强度,如国内武汉协和医院采用去甲氧柔红霉素(IDA)增强的预处理方案治疗高危急性淋巴细胞白血病(ALL)患者(其中8例为未缓解状态)采用IDA联合全身照射及环磷酰胺(TBI/CY)方案进行预处理,结果显示和传统TBI/CY方案相比,2年OS率(66.2%对45.3%,

$P=0.031$)和无病生存(DFS)率(62.5%对43.5%, $P=0.044$)明显提高,而复发率下降(19.1%对40.0%, $P=0.032$)。

一种方法为给予强烈的化疗之后紧随预处理方案并移植。Shimid研究组最早开创FLAMSA方案,具体为氟达拉滨、阿糖胞苷、安吡啶化疗序贯减低强度预处理^[9-10]。其在高危AML患者中的2年OS率为40%,尤为重要是原发诱导失败患者2年OS率为62.5%。上海胡炯教授研究组采用类似思路,给予FLAG-IDA化疗后序贯白消安及氟达拉滨(BU/FLU)预处理方案,显示获得较好疗效:16例患者中,15例在移植后第28天获得CR,移植后2年的非复发死亡率(NRM)及复发率分别为25.0%和33.4%,OS率及无白血病生存(LFS)率分别为53.5%和50.0%。与既往采用传统方案的历史对照相比有明显改善^[11]。

国内南方医院刘启发教授研究组对难治白血病采用增强预处理方案,具体为氟达拉滨30 mg/m²及阿糖胞苷2 g/m²(-10~-6天),全身照射4.5 Gy(-5~-4天),环磷酰胺60 mg/kg及依托泊苷600 mg/d(-3~-2天),结合早期减停免疫抑制剂或预防性供者淋巴细胞输注(DLI),取得良好效果,5年DFS率可达49.2%^[12-13]。

最近Stein等^[14]采用了全骨髓及淋巴结照射(TMLI)的预处理方案,在I期临床试验中,51例难治复发白血病患者接受了TMLI/CY/依托泊苷的预处理方案,最终1年OS率为55.5%,1年治疗相关死亡率(TRM)仅8.1%。显示出良好的疗效及耐受性。

但是必须注意的是,增强预处理方案的同时往往伴随着TRM的升高,因此一味强调增加预处理强度未必能够使患者最后获益,必须同时采用其他手段。

2. 挽救性治疗争取再次缓解:尽管在未接受挽救治疗的复发患者中,allo-HSCT也可以使部分患者获得长期生存。但显然,如果能够通过挽救性治疗获得再次缓解,甚至微小残留病(MRD)阴性,则allo-HSCT能取得更好的效果。CIBMTR的回顾性分析显示,在难治复发AML患者中,直接接受allo-HSCT与通过挽救性治疗获得CR后再接受allo-HSCT相比,5年OS率明显降低(18%对39%, $P<0.001$)^[15]。

(1)挽救性化疗:在复发AML患者中,挽救性化疗可使约40%患者再次获得CR;但在第1次缓解持续时间 <1 年的患者中,则仅10%~15%患者可再次获得CR^[16]。可采用的方法包括挽救性化疗方案(如MEC、FLAG、克拉屈滨、氯法拉滨)、采用新的靶向药物(如FLT3抑制剂、IDH1/IDH2抑制剂、针对MLL的靶向药物、针对CD33等表面抗原的抗体等)以及参加临床试验^[17-19]。最近的一项研究采用含氯法拉滨

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.018

基金项目:国家自然科学基金创新团队(81621001);国家自然科学基金青年基金(81600103);北京市自然科学基金(7164303)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室、北大-清华生命科学联合中心

通信作者:黄晓军,Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn

的挽救性方案,14例难治复发AML患者中29%可以再次获得CR^[20]。

而在复发ALL患者中,挽救性治疗的再次缓解率为20%~83%,但几乎没有患者能够获得长期生存,且通常缓解期极短^[21]。与AML患者相似,挽救性治疗没有标准方案。可采用的办法包括挽救性化疗方案、单克隆抗体、靶向抑制物等。

但是必须注意的是,在进行挽救性治疗的过程中,部分患者可能因为治疗相关并发症及治疗相关死亡而失去接受HSCT的机会,因此,需要根据患者情况进行评估。

(2)免疫治疗:嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)可以直接靶向针对肿瘤抗原从而进行特异性的肿瘤细胞清除。目前开发的产品主要针对CD19抗原,可用于B-ALL及B细胞淋巴瘤。文献报道针对难治复发ALL患者,其CR率可以高达80%^[22]。显示CAR-T治疗可以作为一种有效的移植前桥接手段。针对其他肿瘤抗原如CD22的产品正在开发及进行临床试验中。

NK细胞具有抗肿瘤活性,且可以通过GMP(good manufacturing practice)被体外扩增用于临床,安全性良好,几乎不引起移植物抗宿主病(GVHD)。最近一项研究,采用氟达拉滨及环磷酰胺化疗后输注NK细胞治疗难治AML,在19例患者中有5例获得CR^[23]。

二、移植后复发的预防策略

由于难治复发白血病在接受allo-HSCT后仍有很高的复发率,而且复发时间较早(中位时间为移植后4~6个月)。一旦移植后再次复发,疗效极差。因此,在复发高危患者中进行有效的预防是一个重要的改进手段。广义的预防策略包括:①一般预防:对所有复发高危患者均在复发前采取干预措施以预防复发;②MRD启动的抢先干预策略:在患者出现MRD时,即启动干预策略以预防随后的血液学复发。具体策略如下:

1. 预防:可通过增强移植后GVL作用及进一步降低肿瘤负荷两方面进行。前者包括预防性DLI、免疫调节手段,而后者主要是采用靶向抗肿瘤药物预防。

(1)预防性DLI:DLI可在患者体内诱导GVL效应,目前可用于allo-HSCT后复发的预防与治疗。预防性DLI可以降低难治复发白血病移植后的复发率及改善生存^[13,24]。

然而传统的静态淋巴细胞输注具有GVHD发生率高(高达49%~91%)、易合并全血细胞减少(高达20%~40%)等缺点,导致TRM达20%。北京大学血液病研究所黄晓军研究组采用改良的DLI体系获得了更好的安全性。改良DLI体系的关键内容包括:①G-CSF动员的供者外周血干细胞采集物:较未经动员的淋巴细胞采集物富集了更多的CD34⁺、CD14⁺细胞,同时DC2的比例明显升高使得CD4⁺细胞向Th2细胞分化,含有更多的II类细胞因子,T细胞增殖能力下降、共刺激分子下降,从而GVHD发生率降低。②DLI后给予短程免疫抑制剂预防:降低DLI相关GVHD风险同时,其GVL效应并没有减弱甚至获得增强,部分实现了GVHD和GVL

的分离。改良的DLI体系具有良好的安全性,DLI相关全血细胞减少几乎没有,而DLI后的重度GVHD发生率仅9.3%^[25]。

北京大学血液病研究所对2001年5月至2004年3月收治的24例诊断高危白血病并接受allo-HSCT患者进行分析,将患者按接受预防性改良DLI与否分为两组进行比较。其中接受预防性改良DLI的12例患者中9例无病生存,3例复发,1年DFS率为74%,而未接受预防性DLI的同期12例患者中8例复发,接受预防性改良DLI明显降低了复发率($P=0.018$)。随后我们对单倍型移植预防性DLI的资料分别进行了分析,预防性DLI(CD3⁺细胞中位数为 $5.7 \times 10^7/\text{kg}$)的应用使复发率从55%降到36%,3年OS率从11%提升到31%,DFS率从11%提升到22%^[26]。提示对于难治复发白血病,预防性DLI可有效降低移植后复发率,改善生存。

(2)免疫调节以增强GVL作用:GVL是allo-HSCT治疗白血病的重要机制。GVL作用往往与GVHD伴随发生,快速递减免疫抑制剂常常作为诱导GVHD发生及GVL作用的策略之一。美国西雅图骨髓移植中心的回顾性分析显示,2656例接受骨髓移植allo-HSCT血液病患者进行回顾性分析,显示在没有GVHD的患者中,快速递减免疫抑制剂可明显降低复发率^[27]。国内刘启发教授研究组对移植前难治复发白血病高肿瘤负荷患者采用超强预处理方案,并从移植后第30天开始对无明显急性GVHD患者快速递减免疫抑制剂(每周递减CsA总量的20%),最终3年复发率仅为33.3%,而3年OS率可达48%^[12]。

IL-2可促进T细胞增殖。北京大学血液病研究所的一项初步临床研究使用低剂量IL-2预防HSCT后复发,结果显示低剂量IL-2可以有效预防高危ALL患者HSCT后复发^[28]。

(3)选择最佳供者以增强抗肿瘤作用:尽管目前allo-HSCT的最佳供者是同胞相合供者,但是由于找到同胞相合供者的概率仅为25%~30%,常常需要选择替代供者。可供选择的供者包括非血缘、脐血、单倍体。目前有研究显示,替代供者有可能具有比同胞供者更强的GVL作用。EBMT的回顾性分析显示,与同胞相合移植相比,无关供者移植在复发AML患者中具有更低的复发率(49%对57%, $P=0.001$)及更高的LFS率(26%对21%, $P=0.001$)^[29]。而北京大学血液病研究所的一项回顾性分析显示,对高危急性白血病患者,单倍体移植与同胞相合移植相比,2年累积复发率更低(26%对49%, $P=0.008$),OS率更高(42%比20%, $P=0.048$),显示单倍体移植具有更强的GVL作用^[30]。但需要注意的是,上述研究均为回顾性分析,非血缘供者或单倍体供者较同胞相合供者具有更强GVL作用的结论需要今后进一步研究确认。

越来越多的研究显示三种替代供者类型的移植疗效接近或相似,但在这三种供者类型中,单倍体的地位越来越重要。由于非血缘移植需要等待时间较长,尤其对于难治复发白血病等亟待移植的患者,非血缘移植往往无法最终实现。而对于脐血移植,尽管单倍体移植与之疗效相似,但是由于

脐血移植后往往无法再次进行细胞治疗,因此在难治愈白血病方面也受到很大限制。因此,无论是中国造血干细胞移植登记组的数据还是欧洲骨髓移植登记组的数据均显示,单倍体移植的比例越来越高^[31]。

(4)靶向药物:靶向药物可以用于HSCT后白血病复发的预防及抢先治疗。对于具有Ph染色体的白血病(包括慢性髓性白血病和急性淋巴细胞白血病),在移植后早期(90 d之内)开始应用TKI安全有效^[32]。Ph⁺ALL患者移植后应用伊马替尼和不用者复发率分别为10.2%和33.1%($P=0.016$),提示移植后伊马替尼的维持应用可以减少复发^[33]。通过持续监测BCR-ABL水平可以指导干预时机,进一步优化了Ph⁺ALL的治疗。

FLT3抑制剂可以安全用于HSCT后维持治疗,但其有效性尚待进一步研究。有研究显示FLT3抑制剂可用于FLT3阳性急性白血病移植后的维持治疗以预防复发^[34-36]。但仍需随机对照研究证实其疗效。

2. 抢先干预:

(1)MRD进行早期预警:在患者复发前即作出早期预警预测的关键在于找到良好的MRD指标,从而可在肿瘤负荷较低时即进行抢先干预。针对具有特异性分子标志的患者可以采用特异融合基因进行监测,如BCR-ABL、AML1-ETO、MLL、E2A-PBX1等。对于没有特异融合基因的患者而言,MRD的监测具有挑战。北京大学血液病研究所提出了一个新的组合MRD阳性指标,即连续2次WT1检测阳性,或连续2次流式细胞术检测白血病相关免疫表型阳性,或在同一份标本中WT1和流式细胞术检测结果同时阳性(其中连续2次指间隔两周),该指标预测复发的敏感性和特异性分别为41.3%和97.8%^[37]。

(2)改良DLI抢先干预:对于MRD阳性而尚未复发的患者,同样可以采用改良DLI进行抢先干预以预防复发。对于移植后MRD阳性者,给予改良DLI方案治疗,复发率显著低于未进行DLI者(27.8%对64.4%),与MRD阴性者相当,同时生存率明显提高^[38]。

(3)IFN- α :IFN- α 具有较强的免疫调节作用,可以通过调节T细胞及NK细胞功能发挥杀灭白血病细胞的作用。在allo-HSCT后,MRD指导的IFN- α 治疗措施可以有效预防白血病的复发。北京大学血液病研究所的一项回顾性分析显示,在22例因MRD接受IFN- α 抢先治疗的患者中,1年的复发率为27.3%(与DLI疗效相似)^[39]。而且对于DLI无效的患者,IFN- α 也能作为一种挽救性治疗^[40]。

三、移植后再复发的治疗策略

复发白血病接受allo-HSCT后再次复发的概率很高,一旦再次复发,可选择的策略有:化疗(包括新药及靶向药物)、DLI、再次造血干细胞移植、细胞免疫治疗(如CAR-T)、参加临床试验或仅接受支持治疗。但总体上,无论采用上述哪种治疗手段,再次复发患者预后均较差。

四、展望

由于复发状态下移植疗效明显劣于缓解状态^[15,41],因此

对于有移植适应证的患者选择更早的移植时机可能会降低移植后复发概率从而提高生存率。不仅因为CR期移植疗效更佳,同时也因为复发后部分患者会失去移植机会。

尽管allo-HSCT可能是复发白血病患者的唯一治疗机会,但移植后复发的风险依然极高。如何提高allo-HSCT后疗效依然是临床医师面临的巨大挑战,在临床实践中,往往需要对上述策略进行有机、合理地组合,以便患者尽可能最大化地从中获益。对特定的患者而言,应选择合理的移植时机、适宜的预处理强度、移植后根据GVHD情况早期减停免疫抑制剂、使用免疫增强剂促进GVL作用、采用靶向药物/细胞治疗早期预防/抢先干预复发。除此之外,依然迫切需要新的治疗手段以进一步改善疗效。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3):183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.
- [2] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(12):1136-1152. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
- [3] Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group[J]. Haematologica, 2010, 95(4):589-596. DOI: 10.3324/haematol.2009.014274.
- [4] Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT[J]. Leukemia, 2012, 26(6):1211-1217. DOI: 10.1038/leu.2011.351.
- [5] 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[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3):454-459. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
- [6] Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3):391-397. DOI: 10.1038/bmt.2015.306.
- [7] 王昱, 刘代红, 刘开彦, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性白血病患者的疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):917-921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.007.
- [8] Wu Q, Zhang R, Wang H, et al. Comparison of outcomes of idarubicin intensified TBI- CY and traditional TBI- CY conditioning regimen for high-risk acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience[J]. Leuk Res, 2015, 39(11): 1192-1200. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.08.015.
- [9] Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for

- allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (24): 5675-5687. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.061.
- [10] Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108(3): 1092-1099. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4165.
- [11] Tang W, Fan X, Wang L, et al. Busulfan and fludarabine conditioning regimen given at hematological nadir of cytoreduction fludarabine, cytarabine, and idarubicin chemotherapy in patients with refractory acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a single arm pilot consort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(15):e706. DOI: 10.1097/MD.0000000000000706.
- [12] Liu QF, Fan ZP, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning and tapering of prophylactic immunosuppressants for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15 (11):1376- 1385. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.017.
- [13] Xuan L, Fan Z, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning followed by prophylactic DLI could reduce relapse of refractory acute leukemia after allo-HSCT [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (22):32579-32591. DOI: 10.18632/oncotarget.8691.
- [14] Stein A, Palmer J, Tsai NC, et al. Phase I Trial of Total Marrow and Lymphoid Irradiation Transplantation Conditioning in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(4):618-624. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.067.
- [15] Weisdorf DJ, Millard HR, Horowitz MM, et al. Allogeneic transplantation for advanced acute myeloid leukemia: The value of complete remission [J]. *Cancer*, 2017, 123 (11):2025-2034. DOI: 10.1002/ncr.30536.
- [16] Estey E, Komblau S, Pierce S, et al. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 1996, 88(2):756.
- [17] Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(3):17. DOI: 10.1007/s11864-017-0456-2.
- [18] Thol F, Schlenk RF, Heuser M, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(3): 319-327. DOI: 10.1182/blood-2014-10-551911.
- [19] Loeffler C, Kapp M, Grigoleit GU, et al. Control of relapsed or refractory acute myeloid leukemia by clofarabine in preparation for allogeneic stem cell transplant [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3365-3369. DOI: 10.3109/10428194.2015.1020059.
- [20] Molteni A, Riva M, Ravano E, et al. Clofarabine-based chemotherapy as a bridge to transplant in the setting of refractory or relapsed acute myeloid leukemia, after at least one previous unsuccessful salvage treatment containing fludarabine: a single institution experience[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6):769-776. DOI: 10.1007/s12185-017-2198-0.
- [21] Gökbuğet N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 120(10):2032-2041. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399287.
- [22] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16):1509- 1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [23] Miller JS, Soignier Y, Panoskaltis-Mortari A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer[J]. *Blood*, 2005, 105(8):3051-3057. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2974.
- [24] Legrand F, Le Floch AC, Granata A, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for high-risk AML[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4): 620-621. DOI: 10.1038/bmt.2016.326.
- [25] Yan CH, Liu DH, Xu LP, et al. Modified donor lymphocyte infusion-associated acute graft-versus-host disease after haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation: incidence and risk factors [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(6):868-876. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01618.x.
- [26] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Prevention of relapse using granulocyte CSF-primed PBPCs following HLA-mismatched/haploidentical, T-cell-replete hematopoietic SCT in patients with advanced-stage acute leukemia: a retrospective risk-factor analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(8):1099-1104. DOI: 10.1038/bmt.2011.213.
- [27] Inamoto Y, Flowers ME, Lee SJ, et al. Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118(2): 456-463. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330217.
- [28] Liu KY, Chen YH, Liu DH, et al. A pilot study of low-dose recombinant interleukin-2 for acute lymphoblastic malignancy after unmanipulated allogeneic blood and marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42 (8):535- 539. DOI: 10.1038/bmt.2008.208.
- [29] Ruggeri A, Battipaglia G, Labopin M, et al. Unrelated donor versus matched sibling donor in adults with acute myeloid leukemia in first relapse: an ALWP-EBMT study [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):89. DOI: 10.1186/s13045-016-0321-y.
- [30] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (6):821- 830. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.023.
- [31] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(6): 811-817. DOI: 10.1038/bmt.2017.34.
- [32] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib in the

first 90 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(2): 246-252.

[33] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5:29. DOI: 10.1186/1756-8722-5-29.

[34] 祖璿玲, 张奕莉, 周健, 等. 索拉非尼预防 FLT3-ITD 阳性急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发的疗效探讨[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(8):634-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.08.014.

[35] Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12):2042-2048. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.007.

[36] Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, et al. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(5):298-302. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.005.

[37] Zhao XS, Yan CH, Liu DH, et al. Combined use of WT1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic HSCT without affecting specificity [J]. Ann Hematol, 2013, 92(8):1111-1119. DOI: 10.1007/s00277-013-1733-1.

[38] Yan CH, Liu DH, Liu KY, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2012, 119(14):3256-3262. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380386.

[39] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Interferon- α : A Potentially Effective Treatment for Minimal Residual Disease in Acute Leukemia/Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(11):1939-1947. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.06.014.

[40] Mo X, Zhao X, Xu L, et al. Interferon α : the salvage therapy for patients with unsatisfactory response to minimal residual disease-directed modified donor lymphocyte infusion [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(14):2583-2587.

[41] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Haploidentical/mismatched hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(5):716-721. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.08.024.

(收稿日期:2017-04-18)

(本文编辑:王叶青)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久崑 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲