

单倍型造血干细胞移植前血细胞恢复状态对急性髓系白血病患者预后的影响

赵晨¹ 孙于谦¹ 许兰平¹ 张晓辉¹ 刘开彦¹ 黄晓军^{1,2} 王昱^{1,2}

¹北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、造血干细胞移植北京市重点实验室 100044; ²北京大学血液学协同创新中心 100044

通信作者:王昱, Email: ywyw3172@sina.com

基金项目:科技部国家重点研发计划(2019YFC0840606);国家自然科学基金(82070189、81400143、81530046、81621001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.012

Impact of blood count recovery before haploidentical stem cell transplantation on outcomes in acute myeloid leukemia

Zhao Chen¹, Sun Yuqian¹, Xu Lanping¹, Zhang Xiaohui¹, Liu Kaiyan¹, Huang Xiaojun^{1,2}, Wang Yu^{1,2}

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; ²Hematology Collaborative Innovation Center, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: ywyw3172@sina.com

急性髓系白血病(AML)约占所有白血病的59%,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是其有效治疗手段^[1-5]。除了年龄、疾病分层等影响AML患者造血干细胞移植的预后因素以外,移植前的疾病缓解状态对疾病的预后也有重要影响^[6-8],而且被纳入EBMT评分系统的预后分层中^[9]。近年来,微小残留病灶(MRD)监测被广泛应用于AML移植的患者^[10-12],且研究表明移植前MRD阴性患者的长期生存优于移植前MRD阳性患者,复发率也明显降低^[13-15]。研究显示,AML患者诱导化疗后获得血细胞未恢复的完全缓解同低生存、高复发率相关^[16-17]。而在allo-HSCT患者中,移植前血细胞恢复状态对AML患者移植预后的影响也尚存在争议。最近一项研究发现,AML患者移植前血细胞恢复状态对5年OS率无明显影响^[18],另一项allo-HSCT研究中,移植前血细胞未恢复完全缓解的AML患者具有较高的非复发死亡率^[19]。在单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)中尚无相关研究数据。为此,我们回顾性分析180例AML患者的临床资料,探讨移植前血细胞恢复状态对haplo-HSCT预后的影响。

病例与方法

1. 病例资料:本研究纳入2018年1月至2018年12月期间在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT的180例AML患者(不含急性早幼粒细胞白血病),移植前均获得血液学完全缓解,包括血细胞恢复的形态学完全缓解(CR)、血小板未恢复的形态学完全缓解(CRp)、血小板和中性粒细胞均未恢

复的形态学完全缓解(CRi)。

2. 移植、预处理方案:移植方案见文献[20]。haplo-HSCT常规预处理方案(北京方案)见文献[11, 21];改良Bu/Cy+ATG方案:阿糖胞苷(Ara-C)4 g/m²静脉滴注,-10 d,-9 d;白消安(Bu)0.8 mg/kg静脉滴注每6 h 1次,-8 d~-6 d;环磷酰胺(Cy)1.8 g·m⁻²·d⁻¹静脉滴注,-5 d,-4 d;司莫司汀250 mg/m²口服,-3 d;抗胸腺细胞球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,-5 d~-2 d。

3. 定义:血液学缓解的定义参见文献[22]。CR:①骨髓原始细胞<0.050且无奥氏小体;②无骨髓外白血病残留证据;③PLT≥100×10⁹/L;④外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)≥1×10⁹/L;⑤脱离红细胞输注。CRp:①骨髓原始细胞<0.050;②ANC≥1×10⁹/L;③PLT<100×10⁹/L。CRi:①骨髓原始细胞<0.050;②ANC<1×10⁹/L。中性粒细胞植入:ANC≥0.5×10⁹/L连续3 d;血小板植入:PLT≥20×10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注。急性及慢性GVHD诊断标准参照文献[21]。

4. 多参数流式细胞术(MFC)检测MRD:采用8色MFC检测骨髓细胞MRD。骨髓和外周血的评估至少在末次化疗后28 d、预处理前2周内进行。检测MRD的8色抗体组合包括抗CD7、CD11b、CD13、CD14、CD16、CD19、CD33、CD34、CD38、CD41、CD45、CD56、CD61、CD64、CD71、CD117、CD123和HLADR抗体。本组病例所用流式细胞仪型号为FACSCanto II。每管收集(0.2~1.0)×10⁶个细胞,并设立同

型对照。MRD阳性定义为检测到白血病相关免疫表型(LAIP)的异常细胞群(至少检测到25个细胞),且至少2个标志与初诊时LAIP相同。检测到异常细胞的比例为占总CD45⁺细胞的比例。质量控制流程参照文献[23]。

5. 随访:随访资料来自电话随访、住院/门诊病历。随访截止日期:2020年12月30日。总生存(OS)时间:移植末次回输至随访截止或死亡的日期。无白血病生存(LFS)时间:移植末次回输至随访截止或复发/死亡的日期。

6. 统计学处理:分类变量采用 χ^2 检验或fisher精确检验,连续变量采用Student's *t*检验或Mann-Whitney *U*检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,OS、LFS率的组间比较采用Log-rank检验。采用Cox模型进行单因素和多因素分析, $P < 0.05$ 的参数纳入Cox多因素分析。采用SPSS软件进行数据分析。复发、移植相关死亡为竞争风险,采用R软件cmprsk包进行竞争风险生存模型比较。

结 果

1. 患者一般资料:180例患者中男101例,女79例,中位年龄32(2~60)岁。根据移植前疾病状态分为CR组(131例)、CRi组(26例)、CRp组(23例),三组之间在性别、移植前形态学缓解次数、细胞/分子遗传学危险分级、供受者关系、供受者血型、回输单个核细胞和CD34⁺细胞数量方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

180例患者均获得粒细胞植入,中位植入时间为13(8~22)d,174例(96.7%)获得血小板植入,中位植入时间为

22(8~271)d。全部患者中,125例(69.4%)患者发生急性GVHD,其中I/II度103例(82.4%),III/IV度22例(17.6%)。38例(21.1%)患者发生慢性GVHD,其中轻、中、重度分别为23、2、11例。117例(65.0%)发生巨细胞病毒(CMV)感染,27例(15.0%)发生EB病毒感染。

中位随访时间为680(50~1414)d,24例(13.3%)患者死亡,其中10例死于复发,14例死于移植相关合并症,移植后2年OS率为(86.8±2.7)%。180例患者中,24例复发(13.3%),中位复发时间为移植后276(30~730)d,移植后2年累积复发率(CIR)为(16.2±0.5)%。复发后治疗:二次移植2例,化疗+供者淋巴细胞回输(DLI)6例,单纯化疗11例,未接受治疗5例。接受二次移植的2例患者中,1例获得CR,另1例二次移植后2个月再次复发死亡。17例接受化疗+DLI或化疗的患者中,13例获得CR,4例死于复发。5例未接受治疗的患者均死于复发。

2. 移植前MRD对移植预后的影响:180例患者中有54例(30.0%)移植前MRD阳性,MRD阳性组和阴性组患者均获得中性粒细胞植入,中位植入时间分别为13(9~21)d、12(8~22)d($P = 0.546$)。MRD阴性组中124例(98.4%)患者获得血小板植入,中位植入时间为21(8~271)d;MRD阳性组中50例(92.6%)获得血小板植入,中位植入时间为23(8~117)d($P = 0.046$)。MRD阴性组72例患者发生I/II度急性GVHD,14例患者发生III/IV度急性GVHD,移植后30d急性GVHD累积发生率为(68.6±2.5)%;MRD阳性组31例患者发生I/II度急性GVHD,18例患者发生II~IV度

表1 单倍型造血干细胞移植前不同血细胞恢复状态急性髓系白血病患者临床特征比较

特征	CR组(131例)	CRi组(26例)	CRp组(23例)	统计量	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	31(2~60)	23(2~45)	32(10~55)	3.218	0.271
性别[例(男/女)]	70/61	16/10	15/8	1.466	0.480
移植前疾病状态[例]				2.034	0.362
HCR1	112	21	17		
HCR2	19	5	6		
细胞遗传学/分子遗传学危险分级[例]				6.205	0.184
低危	17	5	2		
中危	87	11	16		
高危	27	10	5		
供受者关系[例]				2.896	0.822
父母	54	13	9		
子女	40	5	7		
同胞	31	7	7		
其他	6	1	0		
供受者血型相合程度[例]				6.887	0.142
全相合	76	17	12		
主要不合	36	2	5		
次要不合	19	7	6		
回输MNC[×10 ⁶ /kg, <i>M</i> (范围)]	8.78(6.33~14.90)	7.24(6.14~12.81)	6.98(5.81~11.90)	0.393	0.451
回输CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, <i>M</i> (范围)]	2.13(0.64~7.49)	1.98(0.96~4.49)	2.95(0.68~9.81)	0.313	0.690

注:CR:血细胞恢复的形态学完全缓解;CRp:血小板未恢复的形态学完全缓解;CRi:中性粒细胞和血小板均未恢复的形态学完全缓解;HCR1、HCR2分别为第1、2次形态学完全缓解;MNC:单个核细胞

急性GVHD,移植后30 d急性GVHD累积发生率为(11.6±1.2)% ($P < 0.001$)。随访结束,MRD阴性组死亡10例,2年OS率为(91.9±2.5)%,MRD阳性组死亡14例,2年OS率(75.8±6.2)% ($P = 0.003$)。两组2年LFS分别为(84.4±3.5)%、(67.0±6.6)% ($P = 0.002$)。MRD阴性组、阳性组分别有10、14例患者复发,2年CIR分别为(7.5±0.1)%、(25.5±0.3)% ($P = 0.011$)。两组2年TRM分别为(6.5±0.1)%、(9.0±0.1)% ($P = 0.028$)。

3. 移植前血细胞恢复状态对移植预后的影响:全部患者中,CR组131例(72.8%),CRp+CRi组49例(27.2%),两组中性粒细胞全部植入,中位植入时间为13(8~22)d、14(11~21)d ($P = 0.167$)。两组血小板植入分别为127例(96.%)、47例(95.9%),中位植入时间分别为22(8~271)d、24(8~117)d ($P = 0.290$)。CR组患者发生I/II度急性GVHD 72例,III/IV度急性GVHD 17例,移植后30 d急性GVHD累积发生率为(62.9±2.6)%。CRp+CRi组发生I/II度急性GVHD 31例,III/IV度急性GVHD 5例,移植后30 d急性GVHD累积发生率为(13.5±1.3)%,低于CR组 ($P < 0.001$)。两组2年OS率分别为(87.2±3.0)%、(89.2±4.6)% ($P = 0.826$) (图1A)。2年LFS率分别为(76.8±3.9)%、(85.2±5.2)% ($P = 0.620$) (图1B)。CR组、CRp+CRi组分别有20、4例患者复发,移植后2年CIR分别为(16.1±0.1)%、(8.6±

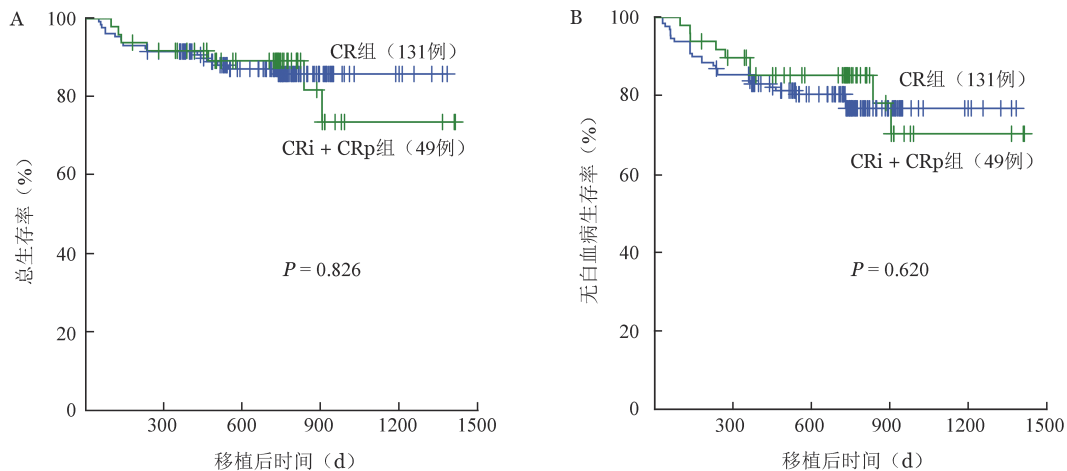
0.2)% ($P = 0.264$)。两组2年TRM分别为(7.1±0.1)%、(6.2±0.1)% ($P = 0.486$)。

4. 影响移植预后的分析:将年龄、性别、移植前形态学缓解次数、细胞/分子遗传学危险分级、供受者关系、供受者血型、回输单个核细胞和CD34⁺细胞数量、移植前MRD、血液学缓解(HCR)状态、粒细胞及血小板植入、急性GVHD、慢性GVHD、CMV感染、EBV感染纳入单因素分析,结果显示影响生存的危险因素为MRD阳性、血小板未植入、发生急性GVHD ($P < 0.05$)。影响复发的危险因素为MRD阳性、发生急性GVHD ($P < 0.05$)。将上述影响因素纳入COX多因素分析模型,结果显示移植前MRD阳性、发生急性GVHD是影响生存和复发的独立危险因素 ($P < 0.05$),详见表2。

讨论

本研究结果显示在移植前获得血液形态学完全缓解并接受haplo-HSCT的AML患者中,MRD对移植预后有明显的影响,而移植前血细胞的恢复状态不影响移植预后。

在AML患者中,对诱导化疗的反应是AML患者预后的一个有力的预测指标,然而既往的研究也大多没有包含血细胞的恢复状态。本研究中,将移植前血细胞的恢复状态分为CR和CRp+CRi两组,结果显示对移植后生存和复发没有影响。Khoan等在一项研究中纳入270例行同胞全相合和无关



CR:血细胞恢复的形态学完全缓解;CRp:血小板未恢复的形态学完全缓解;CRi:血小板和中性粒细胞均未恢复的形态学完全缓解

图1 不同血小板恢复状态急性髓系白血病患者单倍型造血干细胞移植后总生存曲线(A)和无白血病生存曲线(B)

表2 急性髓系白血病患者单倍型造血干细胞移植后生存和复发影响因素的单因素和多因素分析结果

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
总生存						
移植前MRD(阴性,阳性)	0.309	0.137 ~ 0.695	0.005	0.402	0.172 ~ 0.938	0.035
血小板植入(否,是)	22.877	8.288 ~ 63.144	0.001	9.475	2.902 ~ 30.940	0.001
急性GVHD(无,有)	0.240	0.089 ~ 0.647	0.005	0.458	0.149 ~ 1.407	0.033
复发						
移植前MRD(阴性,阳性)	0.280	0.124 ~ 0.631	0.002	0.344	0.154 ~ 0.784	0.003
急性GVHD(无,有)	2.297	1.151 ~ 4.583	0.018	2.234	1.116 ~ 4.470	0.023

供者移植的 AML 患者,移植前 HCR 的恢复程度同 OS、LFS 无统计学差异^[27]。本中心在一项回顾性研究结果中也显示,在同胞相合造血干细胞移植的 AML 患者中,移植前 CRp+CRi 状态对 OS、LFS、CIR、非复发死亡(NRM)均无影响^[28]。Ciftciler 等^[18]在一项单中心回顾性研究中也发现移植前血细胞恢复程度对 allo-HSCT 的预后无影响。近期 Innes 等^[19]报告了一项纳入接受 allo-HSCT 的 155 例 AML 患者的研究结果,血液学未完全恢复的 HCR 对移植后 OS、NRM 有显著影响(尤其是 NRM 而非 CIR)。本研究结果显示血细胞恢复的状态对预后无影响,同上述研究结果相似,但也存在差异,可能与不同研究之间预处理方案、供者来源、种族人群等差异有关,且本研究为单中心回顾性研究,因此大规模、多中心研究有待开展。

大量的研究显示,移植前 MRD 阳性是低生存、高复发的危险因素^[13,24]。Buckley 等^[25]在一项 Meta 分析中证实移植前 MRD 阳性的患者生存率降低(59.7%)、复发率升高(37.9%)。虽与我们的研究结果相似,但因为移植预处理方案、供者类型等差别,值得进一步研究。有意思的是,在 haplo-HSCT 中,本中心既往研究发现移植时 MRD 阳性对 AML 患者对移植预后无影响,提示 haplo-HSCT 可克服 MRD 阳性预后的不良影响^[26]。本研究结果发现 MRD 阳性患者生存率低(75.8%)、复发率高(25.5%),考虑本研究中 77.8%(42/54)的 MRD 阳性患者为移植前持续性阳性,与刘竞等^[15]在 145 例移植前持续性 MRD 阳性的 AML 患者中复发率升高(38.5%)的研究结果相似。这是否说明, haplo-HSCT 可以克服移植前单一时间点 MRD 阳性对移植预后的影响,但对持续性 MRD 阳性的患者仍不能完全改变预后,因此对 MRD 持续阳性的患者是否通过强化预处理、移植后预防性 DIL、靶向药物等手段提高疗效有待进一步研究。

此外,本研究多因素分析显示,急性 GVHD、血小板植入也是影响生存和复发的独立危险因素,同既往研究结果^[29,30]相符。本研究为单中心回顾性分析、随访时间较短,统计结果可能造成偏倚,需多中心前瞻性研究进一步证实。

本研究结果显示,在接受 haplo-HSCT 的 AML 患者中,持续性 MRD 阳性是影响移植后生存的独立危险因素,而血细胞恢复程度对移植预后无影响,提示移植前获得 MRD 阴性对移植疗效有重要意义。

参考文献

- [1] Döhner H, Estey E, 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.
- [2] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. *Blood*, 2015, 125 (25): 3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [3] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (12): 1136-1152. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
- [4] Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (36): 4515-4523. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4738.
- [5] De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6 (7): e441. DOI: 10.1038/bcj.2016.50.
- [6] Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (1): 8-15. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.026.
- [7] Huang S, Zhang B, Fan W, et al. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia microenvironment [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (22): 10557-10580. DOI: 10.18632/aging.102477.
- [8] 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.
- [9] Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis [J]. *Cancer*, 2009, 115 (20): 4715-4726. DOI: 10.1002/cncr.24531.
- [10] Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (13): 1189-1199. DOI: 10.1056/NEJMoa1716863.
- [11] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [12] Yan CH, Wang Y, Wang JZ, et al. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1): 87. DOI: 10.1186/s13045-016-0319-5.
- [13] Norkin M, Katragadda L, Zou F, et al. Minimal residual disease by either flow cytometry or cytogenetics prior to an allogeneic hematopoietic stem cell transplant is associated with poor outcome in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7 (12): 634. DOI: 10.1038/s41408-017-0007-x.
- [14] Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (4): 329-336. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3826.
- [15] Liu J, Zhao XS, Liu YR, et al. Association of persistent minimal residual disease with poor outcomes of patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (23):

- 2808-2816. DOI: 10.4103/0366-6999.246072.
- [16] Alatrash G, Pelosini M, Saliba RM, et al. Platelet recovery before allogeneic stem cell transplantation predicts posttransplantation outcomes in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (12): 1841-1845. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.05.018.
- [17] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [18] Ciftciler R, Demiroglu H, Buyukasik Y, et al. Impact of blood count recovery- based complete remission before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on survival in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19 (5): e205- e212. DOI: 10.1016/j.clml.2018.12.006.
- [19] Innes AJ, Woolley P, Szydlo RM, et al. Complete remission with incomplete count recovery (CRi) prior to allogeneic HCT for acute myeloid leukaemia is associated with a high non-relapse mortality [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 667-670. DOI: 10.1038/s41375-019-0572-z.
- [20] Sun YQ, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database[J]. *Haematologica*, 2016, 101 (8):e352- e354. DOI: 10.3324/haematol.2015.140509.
- [21] Xu LP, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [22] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15 (7): 926-957. DOI: 10.6004/jncn.2017.0116.
- [23] Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Controlled, randomized, open-label trial of risk- stratified corticosteroid prevention of acute graft-versus-host disease after haploidentical transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (16): 1855- 1863. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8817.
- [24] Czyz A, Nagler A. The role of measurable residual disease (MRD) in hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies focusing on acute leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5362. DOI: 10.3390/ijms20215362.
- [25] Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta- analysis [J]. *Haematologica*, 2017, 102(5): 865-873. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343.
- [26] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.
- [27] Vu K, Manjappa S, DiPersio JF, et al. Hematologic recovery after pretransplant chemotherapy does not influence survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1425-1430. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.022.
- [28] 刘竞, 刘艳荣, 王亚哲, 等. 移植前免疫表型缓解与血液形态学缓解对急性髓系白血病患者同胞HLA相合造血干细胞移植疗效预测价值的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.001.
- [29] Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus- host disease after reduced- intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (12): 2462- 2468. DOI: 10.1038/leu.2012.135.
- [30] Sun YQ, He GL, Chang YJ, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(10): 1699-1705. DOI: 10.1007/s00277-015-2440-x.

(收稿日期:2021-06-08)

(本文编辑:徐茂强)