

## 单倍型移植治疗中高危急性髓系白血病 第一次缓解期:指南与实践

王昱 黄晓军

**Haploidentical transplantation for the treatment of intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: guideline and practice** Wang Yu, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: xjhrm@medmail.com.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是恶性血液病的有效治愈方法。对于预后相对不好的恶性血液病如中高危急性髓系白血病(AML)患者而言,HLA相合供者的移植成为首次完全缓解(CR1)后治疗(PRT)的一线选择。近几年,单倍型移植进展迅猛,治疗恶性血液病达到了与HLA相合或无关供者移植相近的疗效,实现了人人有供者。因此,我们就单倍型移植能否作为中高危AML患者CR1后的一线治疗这一临床实际问题做一综述。

### 一、20年来AML的化疗未取得实质性进展

在过去的15年中,我们对于AML的致病因子——分子遗传学突变的认识有了重大飞跃<sup>[1]</sup>。目前认为成人AML最重要的预后因素是细胞遗传学和分子生物学异常,即AML克隆的生物学特征,这与对化疗是否敏感有关。对AML更加深入的生物学理解更好地定义了AML的预后分层。国际上应用最广的预后分层体系是美国NCCN指南,根据细胞遗传学和分子生物学把AML的预后分为好、中、差三类。

目前AML标准“3+7”(蒽环类药物3d加阿糖胞苷7d)为基础的化疗方案CR率为60%~80%,仍然不够理想,尚不能满足很多患者,且多项国际回顾性研究显示<60岁的年轻患者中仅40%生存期超过5年<sup>[2]</sup>。近20年来,为提高化疗治疗中高危AML的疗效做了一些探索和尝试。有研究尝试在“3+7”的基础上加入大剂量阿糖胞苷(HiDAC),西南肿瘤协作组(SWOG)<sup>[3]</sup>报道中危患者CR率为60%,5年无复发生存(RFS)率为43%;高危患者CR率为53%,5年RFS率仅为6%;其他加入HiDAC的随机对照研究证实不仅CR率没有提高,还增加了不良反应,因此不建议加入HiDAC作为诱导治疗。还有学者探索诱导方案中加入集落刺激因子预激,急性白血病法国协作组(ALFA)<sup>[4]</sup>报道加入GM-CSF与不加

GM-CSF相比,CR率为88%对78%( $P<0.05$ ),中危患者3年RFS率为50%对35%( $P=0.05$ ),而总生存(OS)率两组差异无统计学意义;其他加入集落刺激因子预激的研究结果并不一致,不失为一个值得继续探索的方法,但治疗中高危AML长期生存率仍未达到50%以上。

对于CR后巩固化疗,HiDAC的研究显示,仅提高了预后良好组AML的疗效,而对于中高危AML,巩固化疗加大阿糖胞苷的剂量没有带来明显的获益。有学者尝试多药联合巩固化疗,癌症和白血病协作组(CALGB)<sup>[5]</sup>报道,多药联合与HiDAC巩固化疗相比,5年RFS率并未得到提升(35%对30%)。CR后复发的患者预后很差,60岁以上患者预后也不理想。实际上对于“不适宜强烈化疗”患者的治疗选择,低剂量阿糖胞苷或去甲基化药物基本有效但还不够理想<sup>[6]</sup>。另外抑制AML的分子遗传通路的研究仍处于早期。因为AML是异质性疾病,非单因素致病,而靶向单一突变很难达到临床治愈。综上,化疗的进展仅限于提高了预后良好组AML的疗效,而治疗中高危AML的长期疗效目前尚未取得实质性进展,allo-HSCT是治愈中高危AML的重要手段。

### 二、单倍型移植的进展,使其可用于AML的治疗

目前,对于不具备同胞供者又需要接受allo-HSCT的患者而言,亲属单倍体相合供者已成为造血干细胞的一个重要来源<sup>[7-10]</sup>。近年来,单倍型移植的迅猛发展已使其成为常规治疗方式之一。HLA屏障的成功跨越主要有三种免疫机制:①体外去除T细胞,通过体外克隆性选择性去除移植植物中具有异体反应性的T和(或)B淋巴细胞以降低移植排斥和移植排斥病(GVHD)的发生;②移植后环磷酰胺(PT/Cy)的应用。移植后大剂量环磷酰胺预防GVHD的主要机制是造血干细胞由于高表达酞酰氢酶和相对静止的特性不会受大剂量环磷酰胺的影响,而相反,已活化的T淋巴细胞被环磷酰胺选择性地去除,从而有效地降低了GVHD发生。③应用G-CSF和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)即北京大学建立的含G-CSF和ATG的预处理方案(“北京方案”)<sup>[11]</sup>。G-CSF不仅能动员扩增造血干细胞,而且对T细胞功能有调节作用,可以诱导淋巴免疫系统功能发生改变,有利于免疫耐受的形成;与ATG体内去T细胞等作用联合有效降低GVHD的发生。

体外去T细胞单倍型移植主要包括大剂量CD34分选和CD3/CD19去除两种模式<sup>[12]</sup>。意大利的Perugia中心单倍型移植采取的大剂量CD34分选体外去T细胞的方案,结果显示在CR1进行单倍型移植的AML患者的累积复发(CIR)率为16%,非复发死亡率(NRM)为32%~36%,RFS率为47%~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.020

基金项目:国家自然科学基金(81530046、81230013);北京市科技计划(Z151100001615020、Z141100000214011)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所  
通信作者:黄晓军,Email: xjhrm@medmail.com.cn

48%<sup>[13-14]</sup>。Lang等<sup>[15]</sup>报道采取CD3/CD19去除的体外去T细胞的方案,多中心结果显示在缓解期进行单倍型移植的AML患者(26例)的CIR率为34%,NRM为20%,RFS率为46%。体外去T细胞模式降低了GVHD的发生率,长期生存患者拥有良好的生活质量;但缺点是操作复杂,需特殊仪器以及较高的体外去T细胞技术支持和较高的经济支出,免疫重建延迟导致移植后复发率和感染率高,OS率并没有得到很好改善。

PT/Cy方案近年来成为单倍型移植的热点之一。欧洲骨髓移植协作组(EBMT)的数据显示AML患者在CR1或两次及以上CR(>CR2)时行单倍型移植,2年的RFS率分别为48%和21%;EBMT新近报道采用PT/Cy方案进行单倍型移植治疗AML-CR1患者(34例)的CIR率为41%,NRM为27%,无白血病生存(LFS)率为32%<sup>[16]</sup>。国际血液与骨髓移植研究中心(CIBMTR)登记组新近报道采用PT/Cy方案进行单倍型移植治疗AML-CR1患者(47例)中,清髓移植后的CIR率为44%,NRM为14%,LFS率为41%;减低预处理强度(RIC)移植后的CIR率为58%,NRM为9%,LFS率为35%<sup>[17]</sup>。以上大型协作组或登记组的资料显示,虽然PT/Cy模式降低了NRM,但CIR率较高,且因此导致RFS率与体外去T移植相比,并未得到提升。

包含G-CSF和ATG的预处理方案广泛应用于亚洲和意大利的多家移植中心<sup>[11-12]</sup>。Huang等<sup>[8]</sup>报道74例缓解期AML患者采用“北京方案”进行单倍型移植,2年CIR率为14.8%,2年RFS率为69.1%,OS率为73.6%。随后Wang等<sup>[18]</sup>回顾性分析了255例AML连续性移植病例(228例CR1,27例CR2)采用“北京方案”接受单倍型移植,3年CIR率为16.8%,NRM为13.1%,RFS和OS率分别为70.1%(95%CI 64.3%~75.9%)和72.9%(95%CI 67.1%~78.7%)。由此可见,采用“北京方案”进行单倍型移植治疗中高危AML-CR1疗效看似优于体外去T细胞或PT/Cy单倍型移植模式,但必须承认,以上“北京方案”报道中的患者更加年轻,中危组的比例也相对高一些。除亚洲之外,意大利的多家中心也在采用包含G-CSF和ATG的预处理方案<sup>[19-20]</sup>。

综上,不论是体外去T细胞或非体外去T细胞的单倍型移植都已成功用于CR1期中高危AML的PRT,各单倍型移植模式有各自的优缺点<sup>[11-12]</sup>。Ciurea等<sup>[21]</sup>的研究结果显示非体外去T细胞单倍型移植与体外去T移植相比,有更快的T细胞免疫重建,更少的感染发生率和更高的LFS率。孰优孰劣还有待于多中心随机对照研究的结果验证。

### 三、单倍型移植取得了与配型相合移植同样的疗效

对于CR1后的中高危AML患者能否选择单倍型移植作为一线治疗?新版美国NCCN指南的推荐是:对于CR1期预后差的AML患者的缓解后治疗,进入临床试验或allo-HSCT(同胞全合供者或无血缘关系的替代供者);对于CR1期中等预后AML患者的缓解后治疗,进入临床试验或allo-HSCT(同胞全合供者或无血缘关系的替代供者)或继续大剂量阿糖胞苷化疗。尽管部分研究者不推荐细胞遗传学

中危组AML患者行allo-HSCT,但最近一项前瞻性研究分析了NPM1伴中危核型AML患者,有同胞供者组与无供者组RFS率分别为71%和47%( $P=0.005$ )<sup>[22]</sup>;而且新近的HOVON-SAKK研究<sup>[23]</sup>及大型荟萃分析证实allo-HSCT对高危和中危AML患者都有总生存优势<sup>[24-25]</sup>。这些证据表明HLA相合移植的疗效优于持续化疗,因此可作为这部分患者缓解后的巩固治疗。该策略开始只考虑同胞全合供者,近期增加了可替代供者。

宽泛的供者来源对CR1期中高危AML移植患者长期预后会产生怎样的影响?单或多中心回顾性数据显示采用PT/Cy模式或“北京方案”进行单倍型移植与全合供者移植治疗恶性血液病具有相似的效果<sup>[26-29]</sup>。由于预处理的强度、受者的年龄、疾病状态及HSCT的风险等协变量的相互影响,回顾性分析结果有很大的局限性<sup>[30]</sup>。为了回答CR1后的中高危AML患者能否选择单倍型移植作为一线治疗的问题,我们进行了大规模、多中心、前瞻性临床对照研究。Huang等<sup>[31]</sup>首次前瞻性比较了单倍型移植和化疗对CR1期中高危AML的疗效,两组的CIR率分别为12%和57.8%( $P<0.001$ ),RFS率分别为73.1%和44.2%( $P<0.001$ ),OS率分别为77.5%和54.7%( $P=0.001$ ),证实对于CR1期中高危AML患者而言,缓解后治疗选择单倍型移植优于化疗,提示单倍型移植应该在AML治疗中发挥更为积极的作用。随后Wang等<sup>[32]</sup>报道一项多中心前瞻性临床试验:AML-CR1期连续病例,如果患者有同胞相合供者或HLA 8/10以上相合非血缘供者,则进行同胞相合或非血缘移植;其他患者则进行亲缘单倍型移植。研究最终入组231例单倍体及219例同胞相合病例,3年RFS率分别达到74%和78%( $P=0.34$ ),3年OS率分别达到79%和82%( $P=0.36$ ),3年CIR率同为15%( $P=0.98$ ),NRM为13%和8%( $P=0.13$ ),单倍型移植获得与同胞相合移植等同的疗效,从而确立了其CR1期中高危AML的一线治疗地位。此前瞻性比较研究结果新近被Blood作为循证证据引用,在此证据基础上,作者指出:由于单倍型移植取得了与全合移植相等的疗效而且几乎每个需要异基因allo-HSCT的患者都可以找到供者,使得今后移植的数量还会继续增加,因此未来随着各供者类型长期随访结果及AML分子学特征研究的进一步证据累积,需要制定包括各类型替代供者移植的治疗地位及选择的更加精细的指南<sup>[33]</sup>。

此外,也有学者报道了单倍型移植与同胞全合及非血缘移植治疗AML的疗效比较结果。Luo等<sup>[34]</sup>报道一项单中心、前瞻性临床试验研究,采用低剂量ATG进行单倍型移植与同胞全合或无关供者移植具有相似的效果:CIR率依次为14%、34%、21%,NRM为30%、5%、22%,OS率为58%、63%、58%。新近的CIBMTR登记组研究显示,采用PT/Cy模式进行单倍型移植与无关供者移植治疗AML效果相当:清髓移植后的CIR率为44%对39%,NRM为14%对20%,OS率为45%对50%;减低预处理强度(RIC)移植后的OS率为46%对44%<sup>[17]</sup>。以上证据证实,对于CR1后的中高危AML患者可以选择单倍型移植作为一线治疗。

#### 四、中国特色的指南

供者来源呈多样化,理论上绝大部分AML患者都会有机会行allo-HSCT。单倍型移植具有以下特点:①绝大多数患者可以找到单倍体相合供者,而且单倍体相合供者往往不只1个,可以从中选优<sup>[10]</sup>;②无需长时间等待,供者配型及查体一般2~3周,特别适于需要尽早移植的患者;③能够取到足够数量的细胞,对于移植前后微小残留阳性存在复发风险的患者,可以预存备用或再次采集;④可以根据需要获得骨髓和(或)外周造血干细胞;⑤急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生率较相合移植高<sup>[29,32]</sup>,需要经验丰富的移植团队;⑥移植疗效与配型相合的同胞供者移植、非血缘供者移植疗效相似;⑦对于难治、复发的AML患者有更强的移植物抗白血病作用<sup>[35]</sup>。

在我国,参加单倍型移植登记的移植中心已经超过60个,并积累了丰富的单倍型移植治疗经验<sup>[36-38]</sup>。中国HSCT登记组的资料显示,自2013年起,单倍型移植数量已经跃居为所有供者来源的第一位,在2015年已占到49%的比重。根据如前所述的我国单倍型移植的经验,中华医学会血液学分会干细胞应用学组在参考NCCN指南、EBMT指南以及最新的研究结果的基础上,用发展的眼光制订了体现中国特色的专家共识:推荐CR1期中高危AML患者缓解后接受allo-HSCT(包括单倍型移植)<sup>[39]</sup>。在中国指南的推荐下,基于单倍型移植的发展及其特点将会使得今后越来越多的CR1期中高危AML患者选择单倍型移植作为缓解后的一线治疗,未来有可能彻底改变国际指南对于allo-HSCT供者的治疗选择。

#### 五、结论与展望

综上,移植治疗中高危AML已经从适应证研究领域发展到供者选择研究领域。单倍型移植在世界范围内成功开展,结束了供者来源缺乏的时代,使其可用于AML的治疗。对于中高危AML-CR1患者,应重点考虑获得供者的速度及供者的可用性。单倍型移植的发展为提高疾病控制提供了一个理想的研究平台,使单倍型移植成为CR1期后中高危AML的一线治疗选择。如何进一步减少单倍型移植后合并症发生,进一步提高移植物抗白血病效应将是未来研究的方向。

#### 参考文献

- [1] Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations [J]. *Blood*, 2015, 125(9):1367-1376. doi: 10.1182/blood-2014-11-610543.
- [2] Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5):487-494. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1820.
- [3] Petersdorf SH, Rankin C, Head DR, et al. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunomycin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG-9500) [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(12):1056-1062. doi: 10.1002/ajh.20994.
- [4] Thomas X, Raffoux E, Sd B, et al. Effect of priming with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in younger adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a trial by the Acute Leukemia French Association (ALFA) Group [J]. *Leukemia*, 2007, 21(3):453-461. doi: 10.1038/sj.leu.2404521.
- [5] Moore JO, George SL, Dodge RK, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222 [J]. *Blood*, 2005, 105(9):3420-3427. doi: 10.1182/blood-2004-08-2977.
- [6] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts [J]. *Blood*, 2015, 126(3):291-299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- [7] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical bone marrow transplantation without T-cell depletion [J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(6):653-663. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.09.003.
- [8] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(2):257-265. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.11.025.
- [9] Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center [J]. *Cancer*, 2013, 119(5):978-985. doi: 10.1002/cncr.27761.
- [10] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6):843-850. doi: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [11] Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(2):132. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.234.
- [12] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical SCT: the mechanisms underlying the crossing of HLA barriers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(7):873-879. doi: 10.1038/bmt.2014.19.
- [13] Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3447-3454. doi: 10.1200/JCO.2005.09.117.
- [14] Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation [J]. *Blood*, 2008, 112(9):3574-3581. doi: 10.1182/blood-2008-02-140095.
- [15] Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5):688-698. doi: 10.1111/bjh.12810.
- [16] Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(9):1891-1900. doi: 10.1038/leu.2015.98.
- [17] Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched

- unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(8):1033-1040. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.
- [18] Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Impact of pretransplantation risk factors on post transplantation outcome of patients with acute myeloid leukemia in remission after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2):283-290. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.002.
- [19] Di BP, Santarone S, De Angelis G, et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2013, 121(5):849-857. doi: 10.1182/blood-2012-08-453399.
- [20] Arcese W, Picardi A, Santarone S, et al. Haploidentical, G-CSF-primed, unmanipulated bone marrow transplantation for patients with high-risk hematological malignancies: an update [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 Suppl 2:S24-30. doi: 10.1038/bmt.2015.91.
- [21] Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(12):1835-1844. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.
- [22] 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.
- [23] Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1041-1050. doi: 10.1038/leu.2014.332.
- [24] Yanada M, Matsuo K, Emi N, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis [J]. *Cancer*, 2005, 103(8):1652-1658. doi: 10.1002/encr.20945.
- [25] 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.
- [26] Raiola AM, Dominietto A, di GC, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(10):1573-1579. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029.
- [27] Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10):1310-1316. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3523.
- [28] Di SA, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1975-1981. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.
- [29] Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14):4777-4783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0691.
- [30] Kanakry CG, de Lima MJ, Luznik L. Alternative Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(3):232-242. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.03.005.
- [31] Huang XJ, Zhu HH, Chang YJ, et al. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. *Blood*, 2012, 119(23):5584-5590. doi: 10.1182/blood-2011-11-389809.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Luo Y, Xiao H, Lai X, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT [J]. *Blood*, 2014, 124(17):2735-2743. doi: 10.1182/blood-2014-04-571570.
- [35] 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.
- [36] Lin X, Lu ZG, Song CY, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion based on an FBCA conditioning regimen for hematologic malignancies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(8):1092-1097. doi: 10.1038/bmt.2015.108.
- [37] Chang YJ, Huang XJ. Improving the clinical outcome of unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 Suppl 2:S21-23. doi: 10.1038/bmt.2015.90.
- [38] 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 [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1932-1939. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.001.
- [39] 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.

(收稿日期:2016-04-20)

(本文编辑:董文革)