

·综述·

造血干细胞移植在急性髓系白血病中的应用进展

朱晓璐 黄晓军 王昱

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, 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室, 北京 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(2023YFC2508905); 国家自然科学基金(82270227、82470214)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240422-00157

【摘要】 急性髓系白血病(AML)是髓系造血干/祖细胞恶性疾病, 尽管近年来血液疾病领域新药层出不穷, 造血干细胞移植(HSCT)在血液疾病领域中的地位仍不可取代。本文就 HSCT 在 AML 的适应证调整和供者选择、预处理方案的更新、移植后复发的新型预防策略、新型靶向药物、免疫治疗联合 HSCT 改善复发/难治 AML 患者预后以及老年 AML 的移植技术优化进行综述。

Progress in hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia

Zhu Xiaolu, Huang Xiaojun, Wang Yu

Peking 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

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

【Abstract】 Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant disease of myeloid hematopoietic stem/progenitor cells. Although new drugs have emerged in recent years, the status of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in AML still remains irreplaceable. This article reviews the adjustment of indications for HSCT in AML, donor selection, and updates of conditioning regimens, new prevention strategies for post-transplant relapse, new targeted drugs, immunotherapy combined with HSCT to improve the prognosis of relapsed and refractory AML, and optimization of transplantation technology for elderly AML.

急性髓系白血病(AML)是髓系造血干/祖细胞恶性疾病, 尽管近年来新药层出不穷, 造血干细胞移植(HSCT)在血液病治疗中的地位仍不可取代。同时, 随着相关技术的不断进步, HSCT 在 AML 中的适应证得到进一步拓展。

一、HSCT 在 AML 的应用现状

近年来, 全球异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)数量持续增长。2023 年美国国际骨髓移植登记中心(CIBMTR)的数据显示, 在 2021 年, AML 仍然是接受 allo-HSCT 的主要病种, 自 2015 年起, 每年接受 HSCT 的 AML 患者均超过 3 000 例, 远超其他病种且呈逐渐上升趋势。欧洲骨髓移植登记组(EBMT)2022 年的统计数据也显示, 接受 allo-HSCT 的 AML 病例在 allo-HSCT 中占 39%^[1]。来自中国骨髓移植登记组(CBMTR)的数据显示, 2021 年共完成 HSCT 18 110 例, 其中 allo-HSCT 占 70% (12 744 例), AML 患者占有 HSCT 病例的 37% (4 964 例), 是接受 HSCT 的第一大病种^[2]。

造血干细胞供者来源不足一直是白血病治疗领域的世界性医学难题。基于粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和抗胸

腺细胞球蛋白(ATG)来诱导免疫耐受(北京方案)和基于移植后环磷酰胺(PTCy)诱导免疫耐受(巴尔的摩方案)的单倍体造血干细胞移植(haplo-HSCT)在很大程度上解决了这一关键问题, 进一步推动了 allo-HSCT 的迅猛发展^[3-8]。CIBMTR 的数据显示, 从 2010 年到 2018 年期间, 美国接受 haplo-HSCT 的例数增长了 316%, 在所有接受 HSCT 病例中占比接近 1/4。EBMT 的资料显示, 2022 年, 689 个欧洲中心报告了 46 143 次 HSCT, 包括 19 011 次 (41.2%) allo-HSCT 和 27 132 次 (58.8%) auto-HSCT, 其中近 4 000 次为 haplo-HSCT, 数量呈上升趋势^[1]。CBMTR 的数据显示, 2021 年在 allo-HSCT 中, haplo-HSCT 占 63% (7 977 例); 2020 至 2021 年共 8 853 例 AML 患者接受 HSCT, 其中 5 511 例 (62%) 为 haplo-HSCT, 亲缘全相合供者 HSCT (MSD-HSCT) 1 721 例 (19%)^[2]。

二、AML 的 HSCT 适应证和供者选择

在上述三个大型登记组资料中, AML 占 allo-HSCT 适应证的首位。随着对 AML 的危险分层不断细化, 预后良好组

AML 的移植适应证得到进一步明确;预后中危组和预后高危组的供者选择有了进一步拓展。

(一) 预后良好组 AML 的移植适应证

对于 AML (不包括急性早幼粒细胞白血病), 根据最新美国国立综合癌症网络 (NCCN)^[9] 和欧洲白血病网络 (ELN)^[10] 推荐, 预后良好组一般无须在第一次完全缓解 (CR1) 期进行 allo-HSCT。随着对 AML 的危险分层不断细化, 基于化疗早期微小残留病 (MRD) 动态变化筛选出高危患者, 这些患者在 CR1 期接受 allo-HSCT 可获益。

《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (2021 版)》^[11] 推荐的 allo-HSCT 适应证包括: ① 巩固 2 个疗程后 RUNX1::RUNX1T1 转录本水平较基线下降 <3 个 log 或在 6 个月内失去主要分子学缓解 (MMR); ② 伴有 CBFβ::MYH11 的 AML, 巩固 2 个疗程后任意时间 CBFβ::MYH11/ABL>0.1%; ③ 伴有 CBFβ::MYH11 的 AML, 合并伴有 D816 KIT 突变; ④ 伴有 CEBPA 双突变的 AML, 巩固 2 个疗程后任意时间流式细胞术 MRD 阳性; ⑤ 伴有 NPM1 突变 AML 患者化疗后 MRD 持续阳性。

(二) 预后中危组 AML 的移植适应证

对于预后中危组 AML, 根据 MRD 动态危险度分层调整移植适应证, 可改善患者预后。NCCN 推荐具有中等或不良细胞遗传学风险的患者可能获益于 CR1 期 HSCT^[9]。《成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 年版)》^[12] 进一步细化, 对于 MRD 持续阳性或 MRD 由阴性转为阳性 (尤其是巩固治疗完成后 MRD 阳性) 的患者, 建议进行 allo-HSCT。另外, 预后中危组 1 个疗程化疗后流式细胞术 MRD 阳性患者, 建议行 allo-HSCT。

(三) 预后中危组和预后高危组 AML 的供者选择

目前, 国内外指南均推荐 allo-HSCT 作为预后高危组 AML 患者缓解后的首选治疗, 而且在 CR1 期即进行 allo-HSCT。来自 Southwest Oncology Group^[13]、EORTC-LG/GIMEMA^[14]、EAST German Study Group^[15] 和 German Hemoblastosis Group^[16] 等研究组的随机对照临床研究结果显示, 高危 AML 患者在 CR1 期接受 HLA 相合同胞供者 (MSD) 或无关供者 allo-HSCT, 其疗效显著优于化疗和 auto-HSCT。相比于高危 AML, allo-HSCT 在中危 AML CR1 期的地位随着移植技术的发展而逐步得到确认, 越来越多的数据表明中危 AML CR1 患者接受 allo-HSCT 后无白血病生存 (LFS) 期和总生存 (OS) 率可获得显著提高^[16-17]。

allo-HSCT 已被证实能够改善预后中危组和预后高危组的 AML 患者的预后, 但供者类型对移植预后的影响尚不明确。近年来随着 haplo-HSCT 技术的不断成熟和完善, haplo-HSCT 的疗效得到明显改善。本中心报告的“北京方案”haplo-HSCT 治疗 756 例恶性血液病 10 年长期随访结果显示, 100% 的患者获得完全供者植入, 重度急/慢性移植物抗宿主病 (GVHD) 累积发生率低于 15%, 3 年非复发死亡率 (NRM) 为 18%, 标危、高危患者 3 年无病生存 (DFS) 率分别为 68%、49%^[18]。该结果证实, 预后中高危组 AML CR1 患

者在缺乏 MSD 时, “北京方案”haplo-HSCT 可作为替代选择。

研究者从小鼠模型中发现, haplo-HSCT 可通过促进细胞凋亡减少和细胞毒性细胞因子分泌 (包括 T 细胞或自然杀伤细胞分泌的肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ、成孔蛋白和 CD107a), 从而发挥更强的移植物抗白血病 (GVL) 效应^[19]。体外研究结果表明 haplo-HSCT 组的细胞毒性 T 淋巴细胞比例比同期 MSD 组更高^[19]。临床研究结果提示, haplo-HSCT 在成人及儿童高危 AML、复发/难治 AML (R/R AML) 患者中均有更强的 GVL 效应^[20-22]。

对预后中危组 AML CR1 患者, Lv 等^[23] 进行的前瞻临床试验结果显示, haplo-HSCT 组移植后 3 年 DFS 率、OS 率 (74.3% 对 47.3%, $P=0.0004$; 80.8% 对 53.5%, $P=0.0001$) 均优于化疗组, 是降低白血病复发、提高生存的独立因素。对于预后中危组和高危组的 AML CR1 患者, haplo-HSCT 组与 MSD 组具有相似的移植后 3 年 DFS 率 (74% 对 78%, $P=0.34$)、OS 率 (79% 对 82%, $P=0.36$)、NRM (13% 对 8%, $P=0.13$) 以及累积复发率 (CIR, 15% 对 15%, $P=0.98$)^[24]。Yu 等^[21] 报告的多中心队列研究结果中, 预后高危组 AML 患者 CR1 期接受 haplo-HSCT 的移植后 MRD 阳性率显著低于 MSD-HSCT 组 (18% 对 42%, $P<0.001$), 两组移植后 3 年 CIR (14% 对 24%, $P=0.101$)、OS 率 (72% 对 68%, $P=0.687$)、DFS 率 (71% 对 66%, $P=0.579$) 相似。另有研究显示 haplo-HSCT 可克服 FLT3-ITD、TP53 的不良预后^[25-26]。

本中心报告的 haplo-HSCT 治疗 1 199 例 CR1 期急性白血病患者的前瞻性多中心临床研究^[27] 结果显示: 供患者年龄偏大、女供男组合、供患者 ABO 血型不合为移植相关死亡的 3 个不良预后因素, 与是否 MSD 无关; 以供患者年龄、性别、血型相合为核心的积分体系而非经典的 HLA 决定移植预后, 即危险积分高的 MSD-HSCT 疗效差于危险积分低的 haplo-HSCT, 挑战了 MSD 作为首选供者的经典法则。更重要的是, 确认了在老年白血病中年轻供者 haplo-HSCT 优于年老供者 MSD-HSCT。随着 ≥50 岁老年急性白血病患者的增多, 越来越多的老年白血病患者需要接受 allo-HSCT, 然而匹配的同胞供者年龄偏大。北京大学血液病研究所发起的多中心研究显示, 年轻 haplo-HSCT 组、年老 MSD-HSCT 组移植后 3 年移植相关死亡率 (TRM) 分别为 9%、26% ($P=0.023$), CIR 分别为 6%、17% ($P=0.066$), OS 率分别为 85%、58% ($P=0.003$), LFS 率分别为 85%、56% ($P=0.001$), II/IV 度急性 GVHD (aGVHD) 的累积发生率分别为 26%、35% ($P=0.23$), 慢性 GVHD 累积发生率分别为 37%、24% ($P=0.19$)^[28]。一项纳入 24 项研究共 11 359 例患者的 Meta 分析结果显示, haplo-HSCT 治疗恶性血液病可取得与 MSD-HSCT 相当的移植后 1 年 CIR ($P=0.180$) 和 NRM ($P=0.910$)^[29]。

基于以上研究结果, 对于中高危 AML 患者在 CR1 期即可进行 allo-HSCT, 首选 MSD-HSCT, 在缺乏 MSD 时, 可选 haplo-HSCT 或其他可行移植模式。对于老年中高危 AML

CR1 患者,有经验的移植中心可优先选择 haplo-HSCT^[11]。

三、allo-HSCT 预处理方案

来自 CBMTR 数据显示,2020 至 2021 年期间,在 allo-HSCT 预处理方案中经典的 Bu/Cy(白消安+环磷酰胺)方案占 57%^[2];恶性血液病移植预处理方案中,Bu/Cy 方案亦占首位(占 62%)^[2]。我国的多中心随机对照Ⅲ期临床研究结果表明,在 haplo-HSCT 中,Bu/Flu(白消安+氟达拉滨)方案比 Bu/Cy 方案具有更低的 1 年 TRM 和 3 级预处理毒性(RRT)发生率(7.2% 对 14.1%, $P=0.041$;0% 对 4.7%, $P=0.002$),5 年 CIR 相似(17.9% 对 14.2%, $P=0.670$)^[30]。来自意大利的多中心随机对照Ⅲ期临床研究也证实 Bu/Flu 方案的 TRM 低于 Bu/Cy 方案^[31]。

对于老年患者(年龄 ≥ 55 岁)行 haplo-HSCT,本中心进行的一项前瞻性Ⅱ期临床试验^[32]结果表明,在 Bu/Flu/Cy/ATG(白消安+氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)预处理方案下,所有患者均获得粒细胞植入(完全供者嵌合),移植后 100 d 内Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 22.0%,移植后 1 年 OS 率、LFS 率分别为 63.5%、60.2%,TRM 为 23.3%。使用倾向评分匹配方法,上述结果与 Bu/Cy/ATG(白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)预处理方案相当,提示 Bu/Flu/Cy/ATG 预处理方案适用于老年患者 haplo-HSCT。

对于首次 haplo-HSCT 后发生植入失败的患者,黄晓军团队探索出一种包括减低剂量预处理、更换供者、良好支持治疗的全新方案。二次移植预处理方案:-6 d ~ 2 d 给予 Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹ 静脉注射,-5 d 和 -4 d 给予 Cy 1 000 mg·m⁻²·d⁻¹ 静脉注射。在二次移植前进行供者特异性抗体(DSA)检测,优先考虑 DSA 阴性供者。在既往研究报告中,GVHD 的预防包括巴利昔单抗(20 mg,-1 d 和 +4 d)、环孢素 A(血浓度 150~250 μg/L)和霉酚酸酯。由于 aGVHD 发生率较高,因此在 +15 d 追加 1 剂巴利昔单抗(共 3 剂),以加强对 GVHD 的预防。30 例患者中,29 例患者获得粒细胞植入,中性植入中位时间为 11(8~24)d,移植后 1 年 OS 率、LFS 率分别为 60%、53.3%,CIR、TRM 分别为 6.7%、33.3%。上述数据展示了该方案在植入和生存方面的优势,可作为恶性血液病患者首次 allo-HSCT 植入失败的一种挽救治疗方案^[33]。

四、移植后复发的新型预防策略

白血病患者复发仍是 allo-HSCT 失败的主要原因之一。CIBMTR 的资料显示,复发在非同胞相合移植后的 100 d 内、100 d 后的死亡原因中分别占 29%、57%,在无关供者移植后 100 d 内、100 d 后的死亡原因中分别占 23%、46%。有效防治移植后复发是提高移植疗效的关键。减停免疫抑制剂、化疗和二次移植作为传统的复发防治手段仍然适用,但疗效有限。供者淋巴细胞输注(DLI)、分子靶向药物、细胞因子治疗等新方法近年来得到快速发展^[34-36]。

(一)DLI

随着 DLI 技术的不断改进,逐步形成了危险度分层体系指导下的基于 haplo-HSCT 后新型 DLI 的白血病复发防治体

系。对于 MRD 阳性患者进行干预性 DLI,对于移植前处于难治或复发状态的患者进行预防性改良 DLI^[37]。与单次化疗联合 DLI 患者比较,基于 DLI 后 MRD 和 GVHD 双指标指导多次化疗联合 DLI 患者的再次复发率较低(22% 对 56%, $P<0.001$),LFS 率、OS 率较高(71% 对 35%, $P<0.001$;78% 对 44%, $P<0.001$)^[38]。该预防体系对于移植前 CR 或 R/R AML,均可降低移植后复发、改善生存。

(二)分子靶向药物

分子靶向药物对移植后复发的预防作用也得到验证。国内一项开放标签、多中心、随机、Ⅲ期试验的 5 年长期随访研究^[39]表明:索拉非尼组的 1 年 CIR 为 7.0%(95%CI 3.1%~13.1%),对照组为 24.5%(95%CI 16.6%~33.2%; $HR=0.25$,95%CI 0.11~0.57, $P=0.001$)。IDH1 抑制剂艾伏尼布和 IDH2 抑制剂恩西地平已经应用于 R/R AML 中^[40-41],其在移植后复发患者的临床试验正在进行(NCT03728335、NCT03564821)。一项来自德国的回顾性研究纳入 32 例移植后复发髓系肿瘤患者,应用 BCL2 抑制剂维奈克拉与阿扎胞苷(13 例)或地西他滨(DAC)(19 例)联用,平均随访 8.4 个月,客观缓解率(ORR)为 47%,25 例(78%)死亡,7 例存活,预期中位 OS 期为 3.7 个月^[42]。维奈克拉为基础的其他联合治疗(如克拉屈滨)在移植后复发患者中的疗效亦得到证实^[43-44]。

(三)去甲基化药物

多种去甲基化药物在移植后维持治疗中得到应用。去甲基化药物阿扎胞苷被证实可上调由表观遗传沉默相关肿瘤基因表达,诱导 CD8⁺T 细胞反应,从而增强 GVL 效应,而不增加 GVHD 风险^[45-46]。数项研究提示低剂量阿扎胞苷作为 R/R AML/骨髓增生异常综合征(MDS)患者移植后维持治疗安全有效^[47-51]。低剂量 DAC 联合维奈克拉作为移植后维持治疗同样安全有效^[52]。DAC 联合 DLI 亦可作为高危 AML 移植后复发的预防策略^[53]。多中心随机研究表明,FLT3 抑制剂(索拉非尼或吉瑞替尼)或低剂量 DAC 联合 G-CSF 可显著提高 FLT3 阳性或高危 AML 患者的生存率^[39, 50, 54-56]。

(四)细胞因子

预防性 α 干扰素治疗通过免疫激活被提示是消除移植后 MRD 的有效方法,其良好的耐受性和便捷性为其在移植后患者的应用提供了可行性^[57]。我中心基于两项临床注册研究(NCT02185261、NCT02027064)评估 α 干扰素抢先治疗在接受 allo-HSCT 的 AML 患者中的长期疗效,接受 α 干扰素抢先治疗组 6 年 CIR、NRM、DFS 率和 OS 率分别为 13.0%、3.9%、83.1% 和 88.3%,慢性移植物抗宿主病(cGVHD)、严重 cGVHD 的 6 年累积发生率分别为 66.2%、10.4%,初步提示 α 干扰素抢先治疗是安全、有效的预防疾病复发手段^[58]。

五、展望

(一)新型靶向药物、免疫治疗联合 HSCT 提高 R/R AML 预后

尽管近年来 AML 的治疗手段不断发展,但 R/R AML 的预后极差,5 年 OS 率仅为 10%^[59]。目前主要的治疗选择包

括选择无交叉耐药的新药组成联合化疗方案、耐药逆转剂、靶向药物、免疫治疗等,而这些手段的目的是获得更深的疾病缓解、更大程度降低肿瘤负荷,后续桥接 allo-HSCT 仍是提高 R/R-AML 治愈率的重要策略,allo-HSCT 仍是唯一可能治愈的手段^[9-10]。

多种靶向药物的问世,让 R/R AML 患者有机会桥接 HSCT,为他们带来新的曙光。ivosidenib、gilteritinib、flotetuzumab 等已被发现可成功用于 R/R AML 患者单独治疗或与 allo-HSCT 联合治疗(尤其是 haplo-HSCT)。一项多中心研究^[60]纳入 17 例合并 IDH1 突变的 R/R AML 患者,11 例(65%)获得 CR、5 例(29%)获得完全缓解伴血液学不完全恢复(CRi)、1 例获得形态学无白血病状态(MLFS)。移植后 6、12 个月的 OS 率分别为 76.5%、47.1%。该结果表明 ivosidenib 单药可使合并 IDH1 突变的 AML 获得缓解,使这些患者有机会桥接 HSCT。Zucenka 等^[61]应用 gilteritinib 与维奈克拉及低剂量阿糖胞苷和放线菌素 D 联合方案治疗 20 例合并 FLT3 突变的 R/R AML 患者,ORR 达到 95%(19/20),完全缓解率和完全缓解伴血小板不完全恢复(CR+CRp)率达 75%(15/20),11 例患者桥接 allo-HSCT。一项多中心研究^[62]报道了 flotetuzumab(靶向 CD3 和 CD123 的双特异性抗体)在 R/R AML 中的应用,88 例患者中 10 例(11.7%)获得 CR 或部分血液学恢复的 CR(CRh),ORR 为 13.6%(12/88);在原发性诱导失败(PIF)或初始缓解期<6 个月(早期复发)的患者中,CR+CRh 率为 26.7%,ORR 为 30.0%,6、12 个月 OS 率分别为 42%、20%。

中国学者开展的多项新型细胞免疫治疗取得初步良好结果。C 型凝集素样分子 1 (CLL1)嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗成人 R/R AML 的临床研究初步取得了令人鼓舞的疗效和良好的安全性^[63]。10 例患者中 7 例获得 CR 或 CRi。相似的疗效在儿童 R/R AML 中也得到初步证实。CAR-T 治疗后 1 个月内,8 例患者中 4 例获得 MLFS 和 MRD 阴性,1 例为 MLFS 合并 MRD 阳性,1 例达到 CRi 但 MRD 阳性,1 例部分缓解(PR),1 例保持疾病稳定(SD)状态但 CLL1 阳性 AML 幼稚细胞清除。8 例患者中有 6 例桥接 allo-HSCT^[64]。CD38-CART 在 6 例 allo-HSCT 后复发的 AML 患者中的安全性及疗效也初步得到验证:输注后 4 周评效,4 例(66.7%)患者达到 CR 或 CRi^[65]。靶向 CD33 的 CAR-NK 细胞疗法在 R/R AML 患者中的 I 期临床试验也取得可喜的初步结果:在第 28 天评估时,10 例患者中 6 例获得 MRD 阴性 CR^[66]。

综上,上述新型治疗手段拓展了 R/R AML 的移植适应证。展望未来,HSCT 和上述新技术的结合有望使 R/R AML 整体疗效更上一层楼^[67]。

(二)老年 AML 的移植技术优化

AML 主要发病人群为中老年人,中位发病年龄为 67 岁^[68]。老年 AML 患者具有脏器功能衰退、骨髓储备功能差、免疫功能衰退、个体化差异较大等特点,治疗耐受性差,总体缓解率低,治疗相关死亡率高,生存时间短。CIBMTR

数据表明,2018 至 2021 年,每年有 800 例以上大于 65 岁老年患者接受 allo-HSCT,在所有 allo-HSCT 中占比近 1/3 并呈上升趋势。CBMTR 数据表明大于 65 岁老年患者接受 allo-HSCT 的比例已由 2008 至 2016 年的 0.4% 上升至 2017 至 2019 年的 4.0%。

近年来,随着移植预处理方案的优化、GVHD 预防策略的完善、支持治疗的改进以及评估手段的增强,越来越多的老年患者接受 allo-HSCT 并获益。北京大学血液病研究所牵头的国内多中心研究证实了年轻 HID 较年老 MSD 在老年患者的优势 and 安全性^[28]。在预处理方案的选择上,Bu/Flu/Cy/ATG 作为老年患者 haplo-HSCT 预处理方案是可行的^[32]。2017 年,北京大学血液病研究所已经可以常规为 65 岁以下患者行 allo-HSCT。如今,allo-HSCT 患者的年龄上限提高至 77 岁。随着老年 AML 对 HSCT 的需求与日俱增,如何提高老年患者 HSCT 的安全性和生活质量仍是目前所面临的一个巨大挑战。

六、结语

allo-HSCT 的快速发展正逐渐革新 AML 治疗模式,移植获益人群不断扩大。haplo-HSCT 在中高危 AML 及老年 AML 中的地位逐步攀升。靶向治疗、免疫治疗与 HSCT 的联合有望进一步改善血液系统疾病患者的长期生存和生活质量。

参考文献

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT [J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59 (6): 803-812. DOI: 10.1038/s41409-024-02248-9.
- [2] Xu LP, Lu DP, Wu DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2020-2021 during the SARS-CoV-2 pandemic: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group [J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29 (2): 136.e1-136.e7. DOI: 10.1016/j.jct.2022.11.011.
- [3] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38 (4): 291-297. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705445.
- [4] Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. Blood, 2006, 107 (8): 3065-3073. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [5] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14 (6): 641-650. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

- [6] Luznik L, Engstrom LW, Iannone R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide facilitates engraftment of major histocompatibility complex-identical allogeneic marrow in mice conditioned with low-dose total body irradiation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8 (3): 131-138. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939602.
- [7] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Primed Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2516. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02516.
- [8] Cieri N, Greco R, Crucitti L, et al. Post-transplantation cyclophosphamide and sirolimus after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using a treosulfan-based myeloablative conditioning and peripheral blood stem cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (8): 1506-1514. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.025.
- [9] NCCN. clinical practice guidelines in oncology acute myeloid leukemia Version 3. 2022 [EB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [10] Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN [J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
- [11] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 145. DOI: 10.1186/s13045-021-01159-2.
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44 (9): 705-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001.
Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL) (2023) [J]. *Chin J Hematol*, 2023, 44 (9): 705-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001.
- [13] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *Blood*, 2000, 96 (13): 4075-4083.
- [14] Suciu 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 [J]. *Blood*, 2003, 102 (4): 1232-1240. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3714.
- [15] Basara N, Schulze A, Wedding U, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (4): 635-640. DOI: 10.1038/leu.2008.352.
- [16] Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2758-2765. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500.
- [17] Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118 (2): 385-400. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03724.x.
- [18] 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.
- [19] Guo H, Chang YJ, Hong Y, et al. Dynamic immune profiling identifies the stronger graft-versus-leukemia (GVL) effects with haploidentical allografts compared to HLA-matched stem cell transplantation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (5): 1172-1185. DOI: 10.1038/s41423-020-00597-1.
- [20] Zheng FM, Zhang X, Li CF, et al. Haploidentical- versus identical-sibling transplant for high-risk pediatric AML: A multicenter study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40 (2-3): 93-104. DOI: 10.1002/cac2.12014.
- [21] Yu S, Huang F, Wang Y, et al. Haploidentical transplantation might have superior graft-versus-leukemia effect than HLA-matched sibling transplantation for high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: a prospective multicentre cohort study [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (5): 1433-1443. DOI: 10.1038/s41375-019-0686-3.
- [22] Wang Y, Liu QF, Wu DP, et al. Impact of prophylactic/preemptive donor lymphocyte infusion and intensified conditioning for relapsed/refractory leukemia: a real-world study [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63 (10): 1552-1564. DOI: 10.1007/s11427-019-1610-2.
- [23] Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative haploidentical transplantation is superior to chemotherapy for patients with intermediate-risk acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (6): 1737-1748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1637.
- [24] 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.
- [25] Zhou C, Zheng F, Xu L, et al. FLT3-ITD Allelic Ratio and NPM1 Mutation Do Not Impact Outcomes in Acute Myeloid Leukemia Patients with FLT3-ITD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Propensity Score- Matching Study [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29 (7): 456.e1-456.e11. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.03.033.
- [26] Huang T, Xu L, Zhang X, et al. Haploidentical haematopoietic

- stem cell transplantation for TP53-mutated acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2023,200(4):494-505. DOI: 10.1111/bjh.18538.
- [27] Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 492-498. DOI: 10.1038/leu.2017.199.
- [28] Wang Y, Liu QF, Wu DP, et al. Improved survival after offspring donor transplant compared with older aged-matched siblings for older leukaemia patients [J]. *Br J Haematol*, 2020,189(1):153-161. DOI: 10.1111/bjh.16303.
- [29] Yang B, Yu R, Cai L, et al. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(1): 99-122. DOI: 10.1038/s41409-018-0239-9.
- [30] Ling Y, Xuan L, Xu N, et al. Busulfan plus fludarabine compared with busulfan plus cyclophosphamide for AML undergoing HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation: a multicenter randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(29): 4632-4642. DOI: 10.1200/JCO.23.00101.
- [31] Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1525-1536. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00200-4.
- [32] Sun YQ, Han TT, Wang Y, et al. Haploidentical stem cell transplantation with a novel conditioning regimen in older patients: a prospective single-arm phase 2 study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 639502. DOI: 10.3389/fonc.2021.639502.
- [33] Sun YQ, Wang Y, Wang FR, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 604085. DOI: 10.3389/fmed.2021.604085.
- [34] Rautenberg C, Germing U, Haas R, et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 228. DOI: 10.3390/ijms20010228.
- [35] El-Cheikh J, Labopin M, Al-Chami F, et al. Effect of the thiopeta dose in the TBF conditioning regimen in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(5): 296-304. DOI: 10.1016/j.clml.2020.01.007.
- [36] Kreidieh F, Abou DI, Moukalled N, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: an overview of prevention and treatment [J]. *Int J Hematol*, 2022, 116(3): 330-340. DOI: 10.1007/s12185-022-03416-7.
- [37] 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.
- [38] Yan CH, Liu QF, Wu DP, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion (DLI) followed by minimal residual disease and graft-versus-host disease-guided multiple DLIs could improve outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory/relapsed acute leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(8): 1311-1319. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.028.
- [39] Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(8): e600-e611. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00117-5.
- [40] Stein EM. Enasidenib, a targeted inhibitor of mutant IDH2 proteins for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(1): 23-40. DOI: 10.2217/fon-2017-0392.
- [41] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984.
- [42] Schuler E, Wagner-Drouet EM, Ajib S, et al. Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents-a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4): 959-968. DOI: 10.1007/s00277-020-04321-x.
- [43] Zucenka A, Vaiteknaite V, Maneikis K, et al. Venetoclax-based salvage therapy followed by Venetoclax and DLI maintenance vs. FLAG-Ida for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021,56(11):2804-2812. DOI: 10.1038/s41409-021-01416-5.
- [44] Abou DI, Bazarbachi A. Successful venetoclax and Actinomycin D-based treatment for relapsed acute myeloid leukemia post allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(11): 2626-2627. DOI: 10.1038/s41409-021-01434-3.
- [45] Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses [J]. *Cell*, 2015, 162(5): 974-986. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011.
- [46] Cheng C, Liang S, Yue K, et al. STAT5 is essential for inducing the suppressive subset and attenuate cytotoxicity of Vdelta2(+) T cells in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216730. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216730.
- [47] de Lima M, Giralt S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study [J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5420-5431. DOI: 10.1002/cncr.25500.

- [48] Craddock C, Jilani N, Siddique S, et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(2): 385-390. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.
- [49] El-Cheikh J, Massoud R, Fares E, et al. Low-dose 5-azacytidine as preventive therapy for relapse of AML and MDS following allogeneic HCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(6): 918-921. DOI: 10.1038/bmt.2017.31.
- [50] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4249-4259. DOI: 10.1200/JCO.19.03277.
- [51] Zhao Y, Chen W, Yu J, et al. TP53 in MDS and AML: Biological and clinical advances[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588: 216767. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216767.
- [52] Wei Y, Xiong X, Li X, et al. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3636-3644. DOI: 10.1111/cas.15048.
- [53] Zhang R, Wang L, Chen P, et al. Haematologic malignancies with unfavourable gene mutations benefit from donor lymphocyte infusion with/without decitabine for prophylaxis of relapse after allogeneic HSCT: A pilot study[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(10): 3165-3176. DOI: 10.1002/cam4.3763.
- [54] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1201-1212. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.
- [55] Shao R, Zhang Y, He J, et al. Impact of genetic patterns on sorafenib efficacy in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multi-center, cohort study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 348. DOI: 10.1038/s41392-023-01614-1.
- [56] Levis MJ, Hamadani M, Logan B, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1766-1775. DOI: 10.1200/JCO.23.02474.
- [57] Gesundheit B, Shapira MY, Resnick IB, et al. Successful cell-mediated cytokine-activated immunotherapy for relapsed acute myeloid leukemia after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(3): 188-190. DOI: 10.1002/ajh.21346.
- [58] Shen MZ, Zhang XH, Xu LP, et al. Preemptive interferon-alpha therapy could protect against relapse and improve survival of acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term results of two registry studies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 757002. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757002.
- [59] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2023 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 713-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.002.
- Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of relapse/refractory acute myelogenous leukemia in China (2023) [J]. *Chin J Hematol*, 2023, 44(9): 713-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.002.
- [60] DiNardo CD, Stein EM, Pigneux A, et al. Outcomes of patients with IDH1-mutant relapsed or refractory acute myeloid leukemia receiving ivosidenib who proceeded to hematopoietic stem cell transplant [J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3278-3281. DOI: 10.1038/s41375-021-01229-x.
- [61] Zucenka A, Griskevicius L. Gilteritinib in combination with venetoclax, low-dose cytarabine and actinomycin D for relapsed or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(4): 1227-1231. DOI: 10.1111/bjh.19318.
- [62] Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2021, 137(6): 751-762. DOI: 10.1182/blood.2020007732.
- [63] Jin X, Zhang M, Sun R, et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 88. DOI: 10.1186/s13045-022-01308-1.
- [64] Zhang H, Bu C, Peng Z, et al. Characteristics of anti-CLL1 based CAR-T therapy for children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the multi-center efficacy and safety interim analysis [J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2596-2604. DOI: 10.1038/s41375-022-01703-0.
- [65] Cui QY, Qian CS, Xu N, et al. CD38-directed CAR-T cell therapy: a novel immunotherapy strategy for relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 82. DOI: 10.1186/s13045-021-01092-4.
- [66] Huang R, Wen Q, Zhang X. CAR-NK cell therapy for hematological malignancies: recent updates from ASH 2022 [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 35. DOI: 10.1186/s13045-023-01435-3.
- [67] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: current therapies, challenges and future prospective [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 758512. DOI: 10.3389/fonc.2021.758512.
- [68] Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older [J]. *Haematologica*, 2018, 103(11): 1853-1861. DOI: 10.3324/haematol.2018.191536.

(收稿日期: 2024-04-22)

(本文编辑: 徐茂强)