

## 造血干细胞移植在老年急性髓系白血病中的应用

黄建家 张钰 刘启发

**Focusing the application of hematopoietic stem cell transplantation in elderly acute myeloid leukemia** Huang Jianjia, Zhang Yu, Liu Qifa

Corresponding author: Liu Qifa, Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China. Email: liuqifa628@163.com

急性髓系白血病(AML)是成人最常见的急性白血病类型,超过50%的AML发生在 $\geq 60$ 岁的老年患者。近年来标准“3+7”方案和靶向药物的应用使新诊断老年AML患者的完全缓解(CR)率得到一定提高,但3年总生存(OS)率仍未超过25%,而造血干细胞移植(HSCT)可使老年AML患者的OS率提高到40%以上<sup>[1-2]</sup>。随着HSCT技术的发展和进步,越来越多的研究表明allo-HSCT并非是老年AML的禁忌证。老年AML患者进行allo-HSCT的主要影响因素是体能状态和合并症指数,而非实际年龄<sup>[3-7]</sup>。笔者就HSCT在老年AML治疗中的应用进行综述。

### 一、AML中老年患者的定义

目前全球没有对AML中老年患者的明确定义。国内外大多数学者将 $\geq 60$ 岁的AML归为老年患者<sup>[4,8-9]</sup>。欧洲白血病网(ELN)AML指南将 $\geq 60$ 岁的患者归为老年患者<sup>[10]</sup>。在美国国家综合癌症网络(NCCN)AML指南中,基于患者的体力状态、细胞或分子遗传突变及合并症,将 $\geq 60$ 岁的AML患者的推荐治疗方案单独列出<sup>[11]</sup>。在allo-HSCT领域,有研究者将年龄 $\geq 40$ 岁的患者归为老年组<sup>[12]</sup>。越来越多的研究表明,生物学年龄对于衡量AML患者是否合适行强烈化疗或HSCT更为重要<sup>[3-7,9]</sup>。但总体而言,60岁是一个被普遍认同的划分老年AML患者的临界值<sup>[4,8-11]</sup>。

### 二、老年AML的治疗现状

老年AML患者大多具有前驱血液病史、预后不良的遗传学和多合并症等,与年轻AML患者相比,对化疗药物耐受能力差、诱导缓解率低、移植相关死亡率(TRM)高、总生存率低<sup>[3-4,8,10-11]</sup>。近期美国一项纳入8 336例初发老年AML患者的队列分析显示,约60%的患者确诊后未接受抗白血病治疗,接受化疗的患者比例有明显的地区差异:中西部地区11.3%、东北部地区6.5%、南部地区37.7%、西部地区44.5%<sup>[13]</sup>。

Juliussen等<sup>[14]</sup>报道的1997至2005年间瑞典2 767例AML患者的资料显示:在683例年龄 $< 60$ 岁的AML患者中,接受标准化疗患者占96.05%,而2 084例 $\geq 60$ 岁的患者中接受标准化疗的仅占61.75%,并且接受标准化疗的患者比例随着年龄增长而下降。目前我国无大样本此类数据资料。

### 三、老年AML的化疗

1. 诱导化疗:目前“3+7”方案仍是AML的标准诱导化疗方案,但是这一化疗方案用于老年AML患者并不能获得与年轻患者相同的疗效。这种常规化疗方案在年轻患者的CR率为60%~80%,而老年患者仅为40%~60%<sup>[10-11]</sup>。近年来靶向药物在AML中的广泛应用使老年AML患者的诱导缓解率得到进一步提高,Pollyea等<sup>[15]</sup>应用Venetoclax联合阿扎胞苷使新诊断老年AML患者诱导缓解率提高到80%以上。

2. AML缓解后巩固强化治疗:CR后巩固强化治疗可改善年轻AML患者的生存<sup>[10-11]</sup>,但老年AML患者是否获益尚有争议<sup>[16-19]</sup>。法国ALFA 9803研究结果显示,多次巩固化疗可使老年AML患者生存获益并且减少住院时间和血小板输注量<sup>[16]</sup>。也有研究表明多次巩固化疗并不能提高患者生存率<sup>[17-18]</sup>。在巩固化疗的强度方面:Gardin等<sup>[16]</sup>将164例年龄 $\geq 65$ 岁获得CR的AML患者分为2组,分别接受1次强化化疗和6个疗程的低剂量化疗作为巩固治疗,结果显示后者的2年OS率和无病生存(DFS)率均较前者高<sup>[16]</sup>;但随后Itzykson等<sup>[19]</sup>将9801和9803研究的患者合并分析,结果显示接受1、2次强化化疗和6个疗程的低剂量巩固化疗三组患者间的OS差异并无统计学意义。

### 四、HSCT在老年AML治疗中的地位

随着HSCT技术的发展和支撑治疗水平的不断提高,HSCT在老年AML治疗中逐渐得到重视。目前一些研究显示60~70岁的AML患者行HSCT成为一种趋势<sup>[4,8]</sup>。NCCN指南把减低剂量预处理(RIC)allo-HSCT作为CR后 $\geq 60$ 岁的AML患者的一种可选择的治疗方案<sup>[11]</sup>。中国成人AML诊疗指南也推荐年龄 $< 70$ 岁的合适的老年患者可行allo-HSCT治疗<sup>[20]</sup>。在年轻AML患者中,allo-HSCT对遗传学低/中危患者第1次CR(CR<sub>1</sub>)后并不是必需的,化疗或auto-HSCT的疗效不亚于allo-HSCT(尤其是低危AML患者);高危患者通常首选allo-HSCT<sup>[10-11]</sup>。许多研究表明CR<sub>1</sub>期老年AML患者接受allo-HSCT疗效优于化疗<sup>[1,8]</sup>。最近美国一项多中心的大样本前瞻性II期临床试验表明, $\geq 60$ 岁的AML患者在获得CR<sub>1</sub>后进行RIC allo-HSCT的2年DFS和OS分别为42%和48%,明显优于以化疗作为维持治疗的历史对照组<sup>[8]</sup>。在亚洲,日本一项多中心纳入1 036例50~70岁CR<sub>1</sub>期AML患者的回顾性研究结果显示,allo-HSCT组的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.016

基金项目:国家自然科学基金(U1401221);国家重点研发科技计划(2017YFA105500、2017YFA105504)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院血液科,广东省组织构建与检测重点实验室

通信作者:刘启发,Email:liuqifa628@163.com

复发率明显低于化疗组(22%对62%),OS和DFS优于化疗组(62%对51%,56%对29%)<sup>[1]</sup>。auto-HSCT在老年AML治疗中的地位有限,尽管auto-HSCT有相对低的TRM,但高复发率导致DFS、OS率低于allo-HSCT(尤其是高危患者)<sup>[2]</sup>。这些研究表明,allo-HSCT可能更适合作为老年AML患者优先选择的缓解后巩固治疗方案。但是,这部分群体选择allo-HSCT作为缓解后治疗需要在众多问题中权衡利弊,即哪些老年患者适合HSCT、移植方式、供者和干细胞来源、预处理方案、移植物抗宿主病(GVHD)的预防方案等,但目前没有相关指南可提供参考。

1. 年龄对HSCT的影响:年龄对HSCT的影响是普遍关注的问题。国内外多项研究表明年龄并非影响老年患者选择HSCT治疗的主要因素<sup>[3-5]</sup>。McClune等<sup>[3]</sup>分析CIBMTR研究中545例进行RIC allo-HSCT的AML患者结果:40~54、55~59、60~64、≥65岁的4个年龄组AML患者的2年OS率分别为44%、50%、34%、36%( $P=0.06$ ),2年DFS分别为42%、43%、31%、34%( $P=0.15$ ),2年累积复发率分别为33%、34%、37%、33%( $P=0.87$ ),2年TRM分别为25%、22%、32%、34%( $P=0.26$ );多变量分析显示年龄对上述结果没有明显影响,影响OS的主要因素是KPS评分、不良预后遗传学和移植时疾病状态。同样,美国西雅图一项多中心前瞻性研究结果也显示:在372例60~75岁接受RIC allo-HSCT患者中,多因素分析显示影响生存的主要因素是合并症和原发性疾病危险分层,年龄不是影响生存的危险因素<sup>[4]</sup>。另外,来自EBMTR的数据表明:≥60岁不是影响AML患者allo-HSCT后OS、DFS的主要因素,年龄不应作为老年AML患者接受allo-HSCT的独立限制条件<sup>[5]</sup>。

2. 遗传学危险分层和移植时疾病状态对移植结果的影响:无论是老年还是年轻AML患者,遗传学危险分层和移植时疾病状态均是影响AML患者移植疗效的关键因素<sup>[3-6,12]</sup>。由于老年患者更多属于高危,因此其总体移植效果不如年轻患者<sup>[3]</sup>。EBMTR和CIBMTR资料显示,高危老年AML患者allo-HSCT后生存明显劣于中低危患者<sup>[3,5-6]</sup>。EBMTR数据、CBMTCG报道的研究均显示,与CR<sub>2</sub>未缓解或疾病进展期接受allo-HSCT治疗患者相比,CR<sub>1</sub>期或疾病早期患者接受allo-HSCT后的OS、DFS更高,并且复发率、TRM更低,提示CR<sub>1</sub>期或疾病早期行HSCT较为合适<sup>[5,12]</sup>。

3. 体能状态及合并症对HSCT的影响:生物学年龄对于衡量老年AML患者是否合适行HSCT更为重要。生物学年龄通常用来反映老年患者的虚弱程度和日常活动能力,越来越多的研究表明生物学年龄与老年AML患者的生存关系更密切<sup>[3,4,6-7]</sup>。临床上有ECOG评分、KPS评分及造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)等多种评估患者生物学年龄的方法。一项纳入862例接受allo-HSCT AML患者的多中心回顾性研究显示:与ECOG评分为0~1分的患者相比,ECOG评分2~3分患者的7年OS率更低,复发率、TRM更高<sup>[6]</sup>。McClune等<sup>[3]</sup>报道进行RIC allo-HSCT的AML患者研究结果:年龄对OS、DFS、复发率及TRM没有明显影响,影响OS

的主要因素是KPS评分。

老年患者通常会有一定的合并症,有合并症患者通常对药物及移植后相关并发症的耐受更差;同时,具有合并症的老年患者身体状况更为虚弱,日常生活能力更差。临床上通常采用HCT-CI评估合并症对HSCT的预后影响。HCT-CI评估体系包括:心律失常、心脏病、炎症性肠病、糖尿病、脑血管疾病、精神障碍、轻度肝病、肥胖、感染(各1分),风湿性疾病、消化性溃疡、中重度肾病、中度肺病(各2分),实体肿瘤病史、心脏瓣膜病、重度肺病、中重度肝病(各3分)<sup>[7]</sup>。HCT-CI能很好地预测接受HSCT患者的OS和TRM<sup>[4,7]</sup>。Sorrer等<sup>[4]</sup>报道了一项接受allo-HSCT的老年血液系统恶性肿瘤患者的长期随访研究,HCT-CI评分在0、1~2、≥3分患者的OS率分别为48%、38%、27%。

4. 供者来源对移植的影响:老年患者因年龄因素获得同胞全相合供者的概率较低。近年随着无关供者和单倍型供者移植技术的发展和进步,越来越多的研究表明,无关或单倍型供者与同胞全相合供者移植患者生存没有差异,包括老年患者<sup>[21-22]</sup>。我们一项多中心前瞻性研究显示,单倍型移植、同胞全相合移植患者的3年OS率分别为79%、82%,DFS率分别为74%、78%<sup>[21]</sup>;在Raiola等<sup>[22]</sup>的回顾性研究中,无关全相合、单倍型和同胞全相组合4年OS率分别为43%、52%和45%,DFS率分别为36%、43%和32%,差异均无统计学意义。我们的前瞻性研究与黄晓军团队及意大利的回顾性研究结果均表明:受者年龄对同胞全相合、单倍型和无关供者allo-HSCT后生存无影响<sup>[21-23]</sup>。有趣的是,供者性别、年龄及ABO血型不相合对移植结果有一定的影响,男性供者优于女性,年轻供者优于年老供者,老年供者有更高的GVHD发生率和死亡率<sup>[24]</sup>。

5. 预处理方案:allo-HSCT在老年AML得到开展在一定程度上归功于RIC方案的应用,RIC与清髓性预处理(MAC)移植相比有更好的OS,RIC方案的不足之处是复发率较高(尤其是在未缓解患者),但对于CR(尤其是CR<sub>1</sub>)患者,RIC和MAC方案患者的复发率无差异;MAC方案虽能降低复发率,但伴随着TRM增高,不能带来生存获益<sup>[5-6]</sup>。针对RIC方案高复发率和MAC方案高TRM的问题,研究者们探讨降低毒性的MAC方案。一些研究显示比较理想的降低毒性的MAC方案是白消安+氟达拉滨±抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。Oudin等<sup>[25]</sup>报道BuF预处理方案可以明显降低老年AML、MDS患者的TRM。Rambaldi等<sup>[26]</sup>的前瞻性研究和我们的前瞻性研究<sup>[27]</sup>比较BuCy(白消安+环磷酰胺)与BuF(白消安+氟达拉滨)两种预处理方案allo-HSCT患者的复发率和预处理方案相关毒性(RRT),结果均显示这两种预处理方案组复发率没有差异,而接受BuF方案预处理的患者有更低的RRT。另一种策略是化疗序贯RIC allo-HSCT,研究结果表明这种策略可降低这部分患者复发率而不增加TRM<sup>[28-29]</sup>。

此外,国内艾辉胜团队创建的“微移植”显示出在老年AML患者中的优势。最近,他们的一项多中心的临床研究结果显示:185例60~85岁的初发AML患者“微移植”后2年

DFS 率达 59.1%, OS 率达 66.8%<sup>[30]</sup>。

6. GVHD 预防方案: GVHD 的发生率、致死率与年龄相关, 随供受者年龄增加而升高<sup>[3,12]</sup>。近年来 ATG 和移植后环磷酰胺(PT-Cy)引入 GVHD 预防, 使 GVHD 的发生率和致死率得到明显降低, 同时也使老年移植患者获益<sup>[8,23,31-34]</sup>。我国原创的“北京方案”单倍型移植中将 ATG 引入预处理方案, 无论是单中心还是多中心、回顾性还是前瞻性研究的结果均表明: 不同年龄移植患者的 GVHD 发生率没有差异<sup>[23,31-32]</sup>。近年一些研究表明, PT-Cy 能有效降低老年患者的 GVHD (尤其是慢性 GVHD) 的发生率<sup>[33-34]</sup>。

### 五、结语

老年人是 AML 的主要患病人群, 随着人口老龄化的进展及平均寿命的延长, 老年 AML 患者将进一步增多。靶向药物的应用使老年 AML 诱导缓解率得到明显提高, 然而这些获得缓解的患者绝大部分最终还是因复发而死亡。目前对老年 AML 诱导缓解后的巩固化疗和 auto-HSCT 是否获益尚未定论, 越来越多的研究表明, allo-HSCT 可使老年 AML 患者获益而更适合作为优先选择的诱导缓解后巩固治疗方案。影响老年 AML 患者行 allo-HSCT 的主要因素是体能和 HCT-CI, 而不是实际年龄。但是, 选择 allo-HSCT 作为老年 AML 患者的治疗方案, 还需要对移植治疗的适应证、移植方式、供者和干细胞来源、预处理方案、GVHD 的预防方案选择等问题进行进一步研究。

### 参考文献

- [1] 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 [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(3):401-411. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.013.
- [2] Saraceni F, Labopin M, Gorin NC, et al. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):79. DOI: 10.1186/s13045-016-0314-x.
- [3] McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1878-1887. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4821.
- [4] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies [J]. *JAMA*, 2011, 306(17):1874-1883. DOI: 10.1001/jama.2011.1558.
- [5] Shimoni A, Labopin M, Savani B, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):118. DOI: 10.1186/s13045-016-0347-1.
- [6] Martino R, de Wreede L, Fiocco M, et al. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(6):761-770. DOI: 10.1038/bmt.2012.236.
- [7] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2005, 106(8):2912-2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
- [8] Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II study of allogeneic transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission using a reduced-intensity conditioning regimen: results from cancer and leukemia group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(35):4167-4175. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.7273.
- [9] Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(4):651-657. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.019.
- [10] 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.
- [11] 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/jnccn.2017.0116.
- [12] Lai YR, Chen YH, Hu DM, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG) [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:59. DOI: 10.1186/s13045-014-0059-3.
- [13] Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(7):1127-1138. DOI: 10.1007/s00277-015-2351-x.
- [14] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007.
- [15] Pollyea DA, Stevens BM, Winters A, et al. Venetoclax (Ven) with Azacitidine (Aza) for untreated elderly acute myeloid leukemia (aml) patients (pts) unfit for induction chemotherapy: single center clinical experience and mechanistic

- insights from correlative studies[J]. *Blood*, 2017,130(Suppl 1): 181.
- [16] Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial[J]. *Blood*, 2007, 109(12):5129-5135. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069666.
- [17] Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, et al. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(3):318-332. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07604.x.
- [18] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. *Blood*, 2001, 98(5):1302-1311. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1302.
- [19] Itzykson R, Gardin C, Pautas C, et al. Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria[J]. *Haematologica*, 2011, 96(6):837-844. DOI: 10.3324/haematol.2010.036921.
- [20] 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(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [21] 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.
- [22] Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, 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.
- [23] Chen Y, Wang Y, Xu LP, et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients aged 50 yr and older with leukemia: similar outcomes compared to younger adults [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(6):523-530. DOI: 10.1111/ctr.12545.
- [24] 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.
- [25] Oudin C, Chevallier P, Furst S, et al. Reduced-toxicity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation improves outcome in patients with myeloid malignancies[J]. *Haematologica*, 2014, 99(11):1762-1768. DOI: 10.3324/haematol.2014.105981.
- [26] 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.
- [27] Liu H, Zhai X, Song, et al. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:15. DOI: 10.1186/1756-8722-6-15.
- [28] Ringdén O, Labopin M, Schmid C, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3):431-439. DOI: 10.1111/bjh.14428.
- [29] 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.
- [30] Guo M, Chao NJ, Li JY, et al. HLA-mismatched microtransplant in older patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: results from the Microtransplantation Interest Group [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 54-62. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2656.
- [31] El Cheikh J, Sfumato P, Sobh M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen for elderly patients (60 years and older) with hematologic malignancies using unrelated donors: a retrospective study from the French society for stem cell transplantation (SFGM-TC) [J]. *Haematologica*, 2016, 101(6): e262-265. DOI: 10.3324/haematol.2015.139345.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Rashidi A, Slade M, DiPersio JF, et al. Post-transplant high-dose cyclophosphamide after HLA-matched vs haploidentical hematopoietic cell transplantation for AML [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(12): 1561-1564. DOI: 10.1038/bmt.2016.217.

(收稿日期:2018-05-16)

(本文编辑:徐茂强)