

单倍型造血干细胞移植治疗成人急性淋巴细胞白血病

莫晓冬 黄晓军

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia Mo Xiaodong, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

造血干细胞移植(HSCT)是成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者第1次完全缓解(CR₁)期后巩固治疗以及复发患者挽救治疗的重要治疗手段。其中,同胞全相合供者(identical sibling donor, ISD)是首选, Pidala等^[1]近期的系统综述中已经发现,对于成人ALL-CR₁患者, ISD HSCT无论是与巩固化疗或还是与自体造血干细胞相比都可明显减少移植后复发,且具有明显的生存优势。但只有约25%的患者能找到ISD,因此,替代供者 HSCT成为许多成人ALL患者获得疾病根治的重要手段。单倍型供者(haploidentical related donors, haplo-RD)是重要的替代供者之一。目前单倍型 HSCT(haplo-HSCT)技术获得了巨大发展,许多ALL患者通过haplo-HSCT获得了长期存活。本文我们将就haplo-RD在成人ALL中的运用作一综述。

一、非体外去除T细胞(T-cell-replete, TCR)的haplo-HSCT

北京大学团队通过TCR方案成功跨越了HLA屏障,使许多血液病患者获益。北京大学的haplo-HSCT方案包括供者接受G-CSF动员、强烈的免疫抑制、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预防移植物抗宿主病(GVHD)及促进植入,以及采用G-CSF动员的骨髓联合外周血干细胞作为移植物。我们的研究已经证明,接受该方案haplo-HSCT的患者移植后各主要终点[复发、治疗相关死亡(TRM)、无白血病生存(LFS)及总生存(OS)]均与ISD HSCT以及非血缘供者(URD)HSCT相仿。在过去的9年中我们共对752例急性白血病患者(其中ALL患者299例)实施了该治疗方案,移植后3年的TRM率为18%,标危组和高危组患者移植后2年的累积复发率分别为15%和26%,3年LFS率达到68%和49%^[2]。

1. TCR haplo-HSCT与化疗的比较:大量研究表明,在成人ALL患者中,ISD HSCT可以获得较巩固化疗更优越的治

疗效果。由于许多研究已经证明TCR haplo-HSCT可以获得与ISD HSCT相似的预后,而Wu等^[3]在ALL患者中证实,接受haplo-HSCT的患者和接受ISD HSCT的患者相比,移植后3年的累积复发率和LFS率差异均无统计学意义。这些研究均提示,haplo-RD可能是没有ISD的成人ALL患者的重要替代供者选择。因此haplo-HSCT在成人ALL治疗中能否获得比巩固化疗更好的疗效引起人们的广泛关注,而这在高危的成人ALL患者中显得尤其重要。Sun等^[4]首先报道了高危成人ALL-CR₁患者(年龄≥35岁、诊断时高白细胞、或Ph染色体/BCR-ABL基因阳性)接受TCR haplo-HSCT与巩固化疗的疗效比较。共有183例患者纳入研究(化疗组104例, haplo-HSCT组79例),移植组患者3年的累计复发率明显低于化疗组(18.7%对60.5%, $P<0.001$),而TRM率在两组患者中差异无统计学意义(19.2%对14.4%, $P=0.80$)。因此haplo-HSCT组患者3年的生存情况明显优于化疗组患者(OS率为72.5%对26.6%, $P<0.001$; LFS率为63.9%对21.1%, $P<0.001$)。在多因素分析中同样证明,haplo-HSCT可以显著降低移植后复发的风险并改善生存。因此,我们首次发现,TCR haplo-HSCT可以降低复发率且不提高TRM率,较巩固化疗显著改善高危成人ALL-CR₁患者的预后。

在此基础上,Yan等^[5]在标危成人ALL-CR₁患者中比较了TCR haplo-HSCT与化疗的疗效。共有138例患者纳入研究(化疗组59例,移植组79例)。移植组患者5年的累积复发率显著低于化疗组(66.3%对29.9%, $P<0.0001$),尽管TRM率在移植组患者有升高的趋势(15.7%对9.8%, $P=0.057$),但移植组患者无论是OS率还是LFS率均显著优于化疗组(OS率为70.4%对28.0%, $P<0.001$; LFS率为54.4%对23.9%, $P<0.001$)。此外,我们发现,具有中枢神经系统白血病、T-ALL、E2A-PBX1基因阳性以及巩固化疗后微小残留病(MRD)阳性是标危成人ALL-CR₁患者化疗后复发的危险因素。我们依据有无上述危险因素将标危ALL患者划分为复发的高危和低危组。分析发现,接受haplo-HSCT的高危组患者与接受化疗的低危组患者预后相仿,明显优于接受化疗的高危组患者。因此,我们发现haplo-HSCT可以部分逆转标危成人ALL患者化疗后复发的危险因素。

因此,目前的初步资料表明在成人ALL患者的治疗中,haplo-HSCT与巩固化疗相比有明显的优越性。但由于这些均为回顾性研究,且高标危的划分标准不完全一致,因此仍难以得出在成人ALL治疗中haplo-HSCT优于化疗这一结论。目前我们正在开展的比较haplo-HSCT和化疗在成人ALL患者中的治疗作用的多中心前瞻随机对照研究将进一步证明haplo-HSCT是否能获得较巩固化疗更优的疗效。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.021

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81230013);国家自然科学基金青年项目(81400145)

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: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

2. haplo-HSCT可以逆转高危成人Ph阴性ALL-CR₁患者的不良预后:尽管大量研究表明,无论是在高危还是标危的成人Ph阴性ALL-CR₁患者中,ISD HSCT均可以较化疗明显改善患者的预后,但在MRC UKALL XII/ECOG E2993研究中,即使以ISD HSCT作为主要的巩固治疗手段,也并不能减弱高龄以及诊断时白细胞数高对预后的不良影响^[6]。而在Nishiwaki等^[7]的研究中,同样依据诊断时年龄和白细胞计数将患者划分高危、中危和低危,虽然有大量患者接受了非血缘或脐血HSCT,但诊断时中危和高危仍为移植后全因死亡和NRM的独立危险因素。因此,目前并没有确凿的证据表明ISD或非血缘HSCT可以使高危成人Ph阴性ALL-CR₁患者获得与低危患者相似的预后。而我们通过年龄、移植前高白细胞、高危核型以及诱导治疗不敏感4个因素将成人ALL患者划分为高危和低危,结果显示haplo-HSCT高危和低危患者无论是复发率(15.4%对17.8%, $P=0.641$)、TRM率(18.0%对16.2%, $P=0.717$)、OS率(67.6%对68.2%, $P=0.896$)还是LFS率(74.9%对72.7%, $P=0.981$)差异均无统计学意义;在多因素分析中,诊断时高危与各主要终点(复发、TRM、OS、LFS)均无关。同时,我们根据上述4个危险因素将患者进一步分为三组(不具有危险因素,具有1个危险因素以及具有2个或以上危险因素),结果提示,复发、TRM、OS和LFS在三组中仍然无明显区别^[8]。因此,我们首次证实,TCR haplo-HSCT可以逆转成人Ph阴性ALL-CR₁患者诊断时的不良预后因素,高危Ph阴性ALL-CR₁患者可以获得与低危患者相似的预后。

3. haplo-HSCT在成人Ph阳性ALL患者中的运用:Ph染色体是成人ALL患者预后最差的细胞遗传学标志^[9]。在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世前,即使给予HSCT,Ph阳性ALL患者的远期生存也仅为30%左右^[10-12]。TKI的使用明显增加了患者的CR率,使更多的患者有机会接受HSCT,同时也显著缩短了这些患者的诊断距移植的时间^[11-12]。在Fielding等^[12]的研究中则发现,在含TKI的化疗方案后接受ISD或URD HSCT的患者预后显著优于不接受HSCT的患者(4年OS率为50%对19%),但其中仍有一半的患者治疗失败。目前探讨haplo-HSCT在成人Ph阳性ALL患者中疗效的研究很少,国内周洁等^[13]报道了17例接受haplo-HSCT的Ph阳性ALL患者的结果,2年LFS率可达56%。Chen等^[14]在包含60例(73.2%)haplo-HSCT患者的研究中发现,通过移植后预防性使用TKI的策略可以进一步改善Ph阳性ALL患者的预后,预防性使用TKI的患者移植后5年复发率(10.2%对33.1%, $P=0.016$)及LFS率(81.5%对33.5%, $P<0.001$)均显著优于没有预防性使用TKI的患者。今后更多的研究将能进一步揭示haplo-HSCT在成人Ph阳性ALL患者中的治疗价值。

4. haplo-HSCT在复发的成人ALL患者中的治疗价值:复发的成人ALL患者预后极差,即使给予挽救化疗5年的累积OS率仍不足10%^[15-16]。而异基因HSCT是目前唯一可以改善这些患者预后的治疗措施。但MRC UKALL12/ECOG

2993研究对609例化疗后复发的成人ALL患者分析发现,接受ISD HSCT患者的5年累积OS率仅为23%,虽然明显高于接受自体造血干细胞移植(16%)和巩固化疗(4%)患者($P<0.00001$)^[16],但仍然不能令人满意。而且由于许多患者缺乏ISD,因此对于复发的成人ALL患者来说,替代供者HSCT显得尤为重要。由于haplo-HSCT有较强的移植抗白血病效应,而且寻找供者容易,有足够的细胞进行后续治疗[如预防性供者淋巴细胞回输(DLI)甚至二次移植],因此,对于复发成人ALL患者而言,haplo-HSCT或许是理想的治疗选择。Wang等^[17]比较了高危白血病患者中TCR haplo-HSCT与ISD HSCT的治疗效果,无论是3年累积复发率(26%对49%, $P=0.008$)、LFS率(42%对15%, $P=0.029$)还是OS率(42%对20%, $P=0.048$),haplo-HSCT组均明显优于ISD HSCT组,而两组患者的累积TRM率差异无统计学意义(34%对38%, $P=0.85$)。

5. 改良DLI在成人ALL患者haplo-HSCT后复发的治疗和预防中的价值:由于haplo-RD能为后续治疗提供足够的细胞,因此DLI在成人ALL患者haplo-HSCT后复发的预防和复发治疗中起到重要作用。黄晓军教授团队首创了动员的外周血干细胞回输联合回输后的短程免疫抑制剂预防GVHD的改良DLI方案,获得了良好的效果^[18-19]。Yan等^[20]报道了化疗联合改良DLI与单纯化疗相比在急性白血病haplo-HSCT后复发患者中的治疗效果,共有82例患者纳入研究(其中ALL 37例),化疗+DLI组患者治疗后1年的累积复发率(50%对100%, $P<0.001$)、OS率(36%对0, $P<0.001$)及LFS率(36%对0, $P<0.001$)均显著优于单纯化疗组患者,而累积TRM率两组相仿(14%对0, $P=0.118$)。这提示改良DLI可以成功挽救一部分移植后复发的ALL患者。

但我们可以发现,即使给予治疗性DLI,仍有超过60%的复发患者最终死亡,因此如何避免患者移植后复发对于改善预后尤为关键,而基于移植后MRD监测的干预性DLI或许可以进一步降低复发的风险。Yan等^[21]的研究发现,在移植后MRD阳性的标危急性白血病患者中(其中ALL 38例),接受干预性DLI患者的预后与MRD阴性的患者相仿,显著优于未接受DLI的患者;多因素分析中干预性DLI可以显著降低移植后复发风险并改善LFS,但并不增加TRM的风险。

此外,对于移植前为难治/复发状态的ALL患者,还可以通过预防性DLI改善患者的预后。Wang等^[22]报道了88例移植前处于难治/复发状态下的急性白血病患者(其中ALL患者34例),接受预防性DLI的患者无论是移植后累积复发率(36%对55%, $P=0.017$)、OS率(31%对11%, $P=0.001$)还是LFS率(22%对11%, $P=0.003$)均显著优于未接受预防性DLI的患者,而两组患者的TRM率相仿(38%对33%, $P=0.950$)。由于预防性DLI的有效性以及干预性DLI的安全性,对于移植前为难治/复发状态的ALL患者,在预防性DLI的基础上根据移植后MRD的水平及时给予干预性DLI或许可以进一步改善这些患者的预后。

二、其他haplo-HSCT方案

Di Bartolomeo等^[23]对北京大学 TCR haplo-HSCT 方案进行了修改,同样以化疗作为基础的预处理方案,单纯采用 G-CSF 动员的骨髓作为移植物,并采用强力的免疫抑制治疗预防 GVHD,同样获得了稳定的植入并有效控制了 GVHD。此外,Luznik等^[24-25]提出了通过移植后高剂量环磷酰胺输注诱导免疫耐受的 haplo-HSCT 方案,移植时处于疾病缓解期和进展期的患者移植后 LFS 率分别为 68%和 37%,可以获得与 ISD 和 URD HSCT 相似的预后^[26]。而以意大利佩鲁贾中心^[27]和德国工作组^[28]为代表的中心则通过体外 TCD 的 haplo-HSCT 方案成功跨越了 HLA 屏障。Klingebiel等^[29]采用 TCD 方案对 27 例儿童 ALL 患者进行 haplo-HSCT,总体生存率为 34%,其中缓解期移植的患者生存率为 44%;而在其随后报道的多中心研究中,127 例高危儿童 ALL 患者接受了 TCD haplo-HSCT,移植后 5 年的累积 TRM、复发和 LFS 率分别为 37%、36%和 27%^[30]。但目前这些 haplo-HSCT 模式报道的病例中包含成人 ALL 患者的例数较少,故尚难评价其在成人 ALL 患者中的治疗价值。

三、haplo-RD 与 URD 的比较

URD 是最重要的替代供者。目前全球登记在册的 URD 已经超过 1 900 万,在一些国家获得合适 URD(7/8~8/8 相合)的机会已经超过 75%^[31]。许多研究也已经证实了 URD HSCT 在成人 ALL 治疗中的价值^[32-33]。因此,对于无 ISD 的成人 ALL 患者,选择 URD 还是 haplo-RD 值得探讨。已有研究证实,haplo-HSCT 患者可以获得与 URD HSCT 患者相似的预后。Huang等^[34]首先比较了 haplo-HSCT 与 URD HSCT 的治疗结果,在其前瞻、非随机队列研究中,分别有 219 例和 78 例患者接受了 haplo-HSCT 和 URD HSCT(其中 ALL 患者分别有 72 例和 18 例),移植后 2 年的累积复发、TRM、OS 和 LFS 率在两组中无明显区别。在 Bashey等^[26]近期公布的结果中同样发现,haplo-RD 和 URD 组(分别包含 ALL 患者 10 例和 19 例)移植后 2 年的累积复发、TRM、OS 和 LFS 率差异均无统计学意义。由于非血缘供者存在等待时间较长、移植后缺乏供者细胞作进一步细胞治疗等局限性,对于高危、亟需移植的成人 ALL 患者,haplo-RD 可能更具有优势。

综上,haplo-HSCT 目前已经成为血液恶性肿瘤患者最有效的治疗手段之一,将为更多成人 ALL 患者带来根治疾病的机会。今后开展的多中心前瞻对照研究将为成人 ALL 患者的 haplo-HSCT 带来更多的循证医学证据。

参考文献

- [1] Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (10): CD008818.
- [2] 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.
- [3] Wu X, He G, Fa Y, et al. Comparable outcomes of partially matched related and matched related allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced-intensity conditioning in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2013,98(4):456-462.
- [4] Sun YQ, Wang J, Jiang Q, et al. Haploidentical hematopoietic SCT may be superior to conventional consolidation/maintenance chemotherapy as post-remission therapy for high-risk adult ALL[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015,50(1):20-25.
- [5] Yan CH, Jiang Q, Wang J, et al. Superior survival of unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy alone used as post-remission therapy in adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9):1314-1321.
- [6] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3760-3767.
- [7] Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, et al. Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1594-1602.
- [8] Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: No difference in the high- and low-risk groups[J]. *Int J Cancer*, 2015,136(7):1697-1707.
- [9] Thomas X, Thiebaut A, Olteanu N, et al. Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, prognostic factors and treatment outcome[J]. *Hematol Cell Ther*,1998,40(3):119-128.
- [10] Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20): 4075-4086.
- [11] Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):460-466.
- [12] Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(6):843-850.
- [13] 周洁,周海侠,张日,等. 17例 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者单倍体异基因造血干细胞移植疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2): 170-172.
- [14] 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.
- [15] Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy [J]. *Cancer*, 1999, 86(7): 1216-1230.
- [16] Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study [J]. *Blood*, 2007, 109(3): 944-950.
- [17] 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.
- [18] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Donor lymphocyte infusion for the treatment of leukemia relapse after HLA-mismatched/haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2007, 92(3): 414-417.
- [19] Huang XJ, Wang Y, Liu DH, et al. Modified donor lymphocyte infusion (DLI) for the prophylaxis of leukemia relapse after hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced leukemia-- feasibility and safety study [J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(4): 390-397.
- [20] Yan CH, Wang JZ, Liu DH, et al. Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T- cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(4):304-314.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Di Bartolomeo P, 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.
- [24] 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.
- [25] Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA- haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(4):482-489.
- [26] 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.
- [27] Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(17):1186-1193.
- [28] Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study [J]. *Haematologica*, 2012, 97(10):1523-1531.
- [29] Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, et al. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood [J]. *Blood Rev*, 2004, 18(3):181-192.
- [30] Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group [J]. *Blood*, 2010, 115(17):3437-3446.
- [31] Fuchs E, O'Donnell PV, Brunstein CG. Alternative transplant donor sources: is there any consensus? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(2): 173-179.
- [32] Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia-- results of the prospective multicenter LALA-94 trial [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2357-2366.
- [33] Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome- negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4368-4375.
- [34] Huang XJ, Xu LP, Liu KY, 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.

(收稿日期:2014-09-20)

(本文编辑:董文革)