

中国异基因造血干细胞移植治疗 血液系统疾病专家共识(Ⅱ) ——移植后白血病复发(2016年版)

中华医学会血液学分会干细胞应用学组

The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China (2016) — post-transplant leukemia relapse
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

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

白血病复发是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)失败的主要原因之一。国际骨髓移植登记组(CIBMTR)的资料显示,复发在非血缘和同胞相合移植后的死因中分别占33%和47%^[1]。北京大学血液病研究所的资料显示,单倍型和同胞相合移植后的复发相关死亡率在总体人群中分别为15.6%和16.7%^[2],在死因中分别占32%和42%。移植后一旦复发预后很差,目前治疗选择仍然有限;各移植中心在处理移植后复发方面各自进行了探索。本共识综合各移植中心的经验和临床研究,并参考国外文献,进行归纳总结,旨在对移植后白血病复发的诊断和处理原则进行推荐。

一、定义和分类

根据复发时肿瘤负荷分为血液学复发、细胞遗传学和(或)分子生物学复发;根据肿瘤细胞来源可分为供者型复发和受者型复发;从复发部位上可分为髓内复发、髓外复发和髓内伴随髓外复发。

1. 血液学复发:指移植后完全缓解的患者外周血中又出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ 或出现新的病态造血或髓外白血病细胞浸润。

2. 细胞遗传学复发:指移植后已达细胞遗传学完全缓解的患者又出现原有细胞遗传学异常,或性别染色体由完全供者型出现受者一定比例的嵌合(比例界值尚无统一标准,且不等同于白血病细胞的增加),尚未达到血液学复发的标准。

3. 分子生物学复发:是近年研究的热点,指应用流式细胞术(FCM)和(或)聚合酶链反应(PCR)等分子生物学方法检测到特异或非特异分子生物学标志异常或超过一定界值、尚未达到血液学复发的标准。参见以下微小残留病(MRD)判定标准。

二、MRD检测

(一)常用MRD检测方法

1. 染色体:G显带、R显带和(或)荧光原位杂交(FISH)分析证明有白血病细胞或肿瘤细胞特异的染色体易位和融合基因存在,是检测MRD的标志技术。FISH检测MRD的敏感度为 $10^{-2} \sim 10^{-3}$,检测结果阳性即表明患者体内有残留白血病细胞。

2. FCM:FCM检测的MRD为白血病相关免疫表型(LAIP),敏感度达 10^{-4} 左右。FCM检测MRD在急性淋巴细胞白血病(ALL)尤其是B-ALL中的预测意义较急性髓系白血病(AML)敏感、特异,但移植后各监测时间点的意义、抗体的组合及界值等尚未达到标准化。多个研究在ALL中将 $<10^{-4}$ 定义为MRD阴性,提示复发率较低、预后良好^[3]。

3. PCR技术:PCR技术检测的MRD包括特异分子生物学标志(TEL-AML1、BCR-ABL、AML-ETO、CBF β -MYH11、NPM1等)和非特异标志(IgH/TCR重排、WT1等),敏感性可达到 $10^{-5} \sim 10^{-6}$ 。

4. 供受者嵌合状态的检测:包括DNA指纹图检测、性别染色体检测、ABO血型检测等。

(二)判定MRD阳性的标准(干预指征)

是近年研究的热点。如前所述,由于分子生物学复发的界值尚未统一,因此长期动态监测患者MRD水平极为重要。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.004

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

1. 无特异性融合基因标志的急性白血病或骨髓增生异常综合征(MDS):常采用泛白血病基因WT1和(或)FCM作为检测MRD的生物学标志,具体界值尚无统一标准。北京大学血液病研究所采用以下标准:移植后2个月至1年符合以下条件之一^[4]:

(1)WT1检测连续2次阳性,并且间隔10~14 d;北京大学血液病研究所采用WT1阳性的界值为0.6%^[4],儿童为1.5%左右;

(2)FCM检测连续2次阳性,并且间隔10~14 d;

(3)FCM及WT1同时阳性。

2. 有特异融合基因的白血病:

(1)Ph⁺ ALL:移植后BCR-ABL融合基因未转阴(RQ-PCR检测BCR-ABL表达为0,敏感度小于5个拷贝)且连续2次(间隔小于1个月)复查的结果未降低,或移植后任何时间点高于1%,或移植后BCR-ABL由阴性转为阳性^[5]。

(2)CML:移植后BCR-ABL融合基因1个月比基线水平未下降2个log且连续2次(间隔小于2个月)复查的结果未降低,或移植后3个月未达到MMR(比基线水平下降3个log),或移植后BCR-ABL连续2次检测(间隔2个月内)由阴转阳或上升1个log级^[6]。

(3)伴AML1/ETO白血病:多数研究认为RUNX1/RUNX1T1较治疗前的基线水平下降幅度小于3个log判定为高复发风险^[7]。北京大学血液病研究所研究发现,移植后1、2、3个月RUNX1/RUNX1T1较基线水平下降小于3个log或高于0.4%提示移植后高复发风险,但干预时机及方法尚未明确^[8]。

3. STR-PCR或FISH显示嵌合体受者比例增加:当采用嵌合状态判定干预指征时,尚无肯定意见,完全嵌合(CC)的定义也各不相同。STR-PCR动态监测淋巴细胞嵌合状态有助于判断疾病复发并指导免疫调节治疗的时机和疗效^[9-13]。

(三)监测频度及标本来源

一般建议在移植后1(+1)、+2、+3、+4、+6、+9、+12、+18、+24、+36、+48、+60个月定期检测骨髓形态学、MRD和嵌合状态。各单位根据实际情况各自掌握,必要时增加检测频度。出现MRD者,一般建议在2周内复查以明确是否有复发趋势。移植后白血病一旦复发,应该完善骨髓形态、免疫分型、融合基因和细胞来源的检查。嵌合状态的检测可以骨

髓和(或)外周血为标本来源,但有研究显示骨髓检测更敏感。其他MRD检测标志一般采用骨髓为标本来源。综上,判断MRD存在与否和MRD水平需要多参数、多种检查方法动态、综合判断。

三、处理

分为血液学复发后治疗、抢先治疗和复发的预防^[14]。

防治处理措施包括减/停免疫抑制、靶向药物、放化疗、免疫治疗和细胞治疗。其中疗效肯定的是供者淋巴细胞输注(DLI)。DLI为一种过继性细胞免疫疗法,将正常供者来源的外周血淋巴细胞输注患者体内以诱导移植物抗白血病(GVL)效应,继而清除患者体内残留的白血病细胞,用以防治移植后白血病复发。为了减少DLI相关毒性,同时最大限度地保留DLI的GVL作用,国内一些移植中心采用G-CSF动员后的外周血干细胞采集物的输注(GPBSCI)代替稳态淋巴细胞结合输注后短程免疫抑制剂的应用。

(一)移植后血液学复发患者的治疗

一旦诊断明确,应停用免疫抑制剂并尽早开始治疗。

1. 初始治疗的一线方案:

(1)伴Ph⁺的白血病:视BCR-ABL对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的反应和ABL激酶区突变情况决定TKI与化疗的选择;用以TKI为主的方案达到CR后,如果不伴有移植物抗宿主病(GVHD),建议序贯联合DLI;TKI应用的时间长短根据BCR-ABL监测结果而定,若治疗期间连续监测BCR-ABL均转阴,TKI至少应用1年,若持续不转阴或转阴后再次转阳,进行ABL激酶区突变检查后决定是否更换TKI。

(2)AML、Ph⁻ALL、MDS或T315I突变的Ph⁺白血病:首选化疗+DLI^[15-16]。

a、治疗前应确认供受者嵌合状态是否为供者型。

b、DLI前化疗方案:根据原始细胞数、既往用药史选择既往有效或目前治疗单位常用的方案,如AML/MDS:阿糖胞苷+阿克拉霉素(AA)或阿糖胞苷+高三尖杉酯碱(HA);ALL:MTX 1~1.5 g/m²;也可选择其他新药如去甲基化药物等^[17]。

c、DLI方案:于化疗药物停止2~3个半衰期后输注;北京大学血液病研究所输注G-CSF动员后的外周血造血干细胞有核细胞剂量为1×10⁸/kg;也可选择递增式输注等方式:国外研究报道,CML患者

给予起始低剂量DLI($CD3^+$ 细胞数量 $1 \times 10^5/kg$ 受者体重),若无不良反应或疗效,间隔1~3个月再增加DLI剂量, $CD3^+$ 细胞 $(1 \sim 5) \times 10^7/kg$ 对分子学复发或细胞遗传学复发的患者疗效满意,且与单次高剂量DLI相比降低了GVHD发生率^[18],但对于急性白血病血液学复发的疗效仍有待提高。

d、DLI相关GVHD预防:依供者类型和既往GVHD情况选用CsA或MTX,同胞HLA相合者DLI后应用MTX共4周,每周1次,每次10 mg;单倍型移植患者,如复发前无重度GVHD,应用CsA 3周,之后无GVHD开始减量继之以MTX 3周,用法如上;如复发前曾有重度GVHD,应用CsA 6周,4周时无GVHD即开始减量,至6周停药。若为同胞HLA全相合移植,递增式DLI不一定常规作GVHD预防。

2. 免疫药物:干扰素(IFN- α)^[19],IL-2^[20],单克隆抗体(MoAb)如CD33、CD20、CD52等。

3. 二次移植:根据复发时间早晚、上述治疗后MRD是否转阴,并结合患者身体状况、个人意愿决定是否进行二次移植^[21]。移植后复发患者中只有少数人接受二次移植^[22],国内缺乏二次移植大宗病例报道,国外回顾性研究显示,二次移植更换供者和(或)改变预处理强度并未带来生存的益处^[22-23];可根据患者第一次移植后CR的持续时间、年龄、身体状况、疾病状态、供者选择决定供者和预处理方案。

4. 髓外复发的治疗:尚无标准治疗方案,视病变受累的范围选择局部治疗、全身化疗或联合治疗。局部治疗包括手术切除、鞘内注射和局部放疗;全身治疗包括化疗、DLI和二次移植。多数研究显示,单纯局部治疗往往伴随之后包括髓内的全面复发,因此多数学者建议进行全身治疗 $\pm$ DLI等预防髓内复发的措施^[24-26]。部分ALL早期中枢神经系统复发患者可以在减停免疫抑制剂的情况下选用鞘内注射化疗药物或单用全脑加全脊髓放疗。

5. 细胞免疫治疗及其他:NK细胞^[27]、细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)^[28]、和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)细胞^[29]等,进入临床研究。

(二)抢先治疗

指对移植后出现细胞遗传学/分子(生物)学复发、未达血液学复发的患者采取的措施。

1. 干预时机或适用人群:参考MRD阳性标准即抢先治疗的指征。

2. 干预方法:

(1)酌情减停免疫抑制剂:根据移植后MRD发生时间和GVHD情况决定。+100 d内减停需谨慎。

(2)靶向药物:如Ph⁺白血病首选TKI,具体药物选择参考既往敏感性及ABL激酶区突变检查结果。有报道认为,TKI联合DLI可能获得更好疗效。

(3)细胞免疫治疗:对于Ph⁺白血病可以选择应用化疗+DLI。北京大学血液病研究所的资料显示,MRD阳性患者DLI治疗后3年累积复发率为27%,无病生存率为56%,疗效显著优于IL-2^[30]。DLI前的化疗剂量不宜过大。也可以直接进行DLI^[31]。活动性GVHD的情况下不建议进行DLI。

(4)干扰素:北京大学血液病研究所的资料显示,MRD阳性患者应用IFN- α 后1年累积复发率为27%,无病生存率为68%,与干预性DLI疗效相当^[32]。对于非血缘脐血移植后患者出现MRD阳性,给予IFN- α 治疗可使MRD转阴,阻止血液学复发。

(5)细胞治疗及其他:NK细胞、CAR-T细胞等;进入临床研究。

3. 干预效果:干预性化疗+DLI两次无效,可以考虑进入临床研究。

(三)预防

针对移植前处于难治复发状态的高危患者在出现细胞遗传学/分子(生物)学复发前采取的措施^[33-34]。常用方法:

1. 移植预处理方案的加强、调整:预处理方案中加入新药,新药应具备更强的抗肿瘤活性和(或)更小的毒性且在不降低剂量强度的前提下^[33,35]。有研究显示对于难治/复发性AML患者采用G-CSF预激的预处理方案可以降低移植后的复发率,提高生存率^[36]。

2. 免疫调整:

(1)提前减停免疫抑制剂:建议同胞HLA全相合60 d内、非血缘脐血移植60 d内、单倍型移植100 d内减停免疫抑制剂需谨慎。

(2)对于Ph⁺白血病可以选择应用预防性DLI:国内两个回顾性比较研究显示,在同胞相合移植的多中心研究中,预防性DLI的应用使移植后复发率从66%降到46%,3年无病生存率从9%提高至29%^[37];在单倍型移植的单中心研究中,预防性DLI使复发率从55%降到36%,3年无病生存率从11%提升到22%^[38]。北京大学血液病研究所采用的方案如下:

a、输注时机:如果移植后无GVHD,早期应用(+30~+120 d)^[39]。

b、输注细胞:G-CSF动员后供者有核细胞 $1 \times 10^8/\text{kg}$;新鲜或冻存的MNC均可,建议移植时冻存备用。

c、DLI相关GVHD预防:继续原有CsA,同胞HLA相合DLI后应用CsA不少于4周;单倍型DLI后CsA应用不少于6周。

(3)免疫调节药物预防:干扰素、IL-2、乌本美司等。

3. 其他:

(1)对具有靶向治疗药物的疾病,如Ph⁺白血病预防性应用TKI,建议Ph⁺白血病移植后视血象恢复情况2~3个月开始预防应用TKI制剂1年以上,同时每月监测BCR-ABL变化,若持续阴性或由阳性转为阴性,服用1年停药^[5];停用TKI后,仍应定期追踪检测BCR-ABL,若再次出现阳性,按抢先治疗处理。

(2)移植来源的选择:选用单独的外周干细胞进行移植也许有助于降低移植后复发率。北京大学血液病研究所和第三军医大学新桥医院全军血液病中心的研究提示,采用单倍型移植治疗Ph⁺ALL较同胞全相合移植具有更低的复发率^[40]。

(3)新药(如去甲基化药物)的应用^[41-42]进入临床研究。

总之,移植后复发的处理比较复杂,目前的治疗方法有局限性。建议依据疾病种类、复发部位、复发时间、体能状况及脏器功能等信息综合选择个体化治疗和预防方法。单一的方法往往不理想,根据情况多种方案联合可能提高疗效。随着对移植后复发的生物学、免疫学机制研究的进一步深入以及循证资料的积累,不断完善和更新共识,为临床实践提供有力的武器,是制订本共识的宗旨所在。

(执笔:王昱、许兰平)

参加共识讨论的专家(以专家所在单位的首字母排序,同一单位多个专家按照姓氏首字母排序):安徽省立医院(孙自敏);北京大学第一医院(任汉云);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、刘开彦、许兰平、王昱);第二军医大学附属长海医院(王健民);福建医科大学附属协和医院(胡建达);广西医科大学附属医院(赖永榕);河南省肿瘤医院(宋永平);解放军总医院(刘代红);解放军第307医院(陈虎);第三军医大学附属新桥医院(张曦);南方医科大学南方医院(刘启发);上海交通大学附属第一人民医院(王椿);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静);上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯);四川大学华西医院(刘霆);苏州大学附属第一医院(吴德沛);新疆医科大学附属第一医院(江明);徐州医学院附属医院(徐开林);浙江大学医学院附属第一医院(黄

河);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(韩明哲)

参考文献

- [1] <http://www.cibmtr.org>
- [2] Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3):391-397. doi: 10.1038/bmt.2015.306.
- [3] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Blood, 2009, 113(18):4153-4162. doi: 10.1182/blood-2008-11-185132.
- [4] Zhao XS, Yan CH, Liu DH, et al. Combined use of WT1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic HSCT without affecting specificity[J]. Ann Hematol, 2013, 92(8):1111-1119. doi: 10.1007/s00277-013-1733-1.
- [5] 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. doi: 10.1186/1756-8722-5-29.
- [6] Huang XJ, Xu LP, Liu KY, et al. Individualized intervention guided by BCR-ABL transcript levels after HLA-identical sibling donor transplantation improves HSCT outcomes for patients with chronic myeloid leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(5):649-656. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.023.
- [7] Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial [J]. Blood, 2012, 120(14):2826-2835. doi: 10.1182/blood-2012-06-435669.
- [8] Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. In adults with t(8;21) AML, posttransplant RUNX1/RUNX1T1-based MRD monitoring, rather than c-KIT mutations, allows further risk stratification [J]. Blood, 2014, 124(12):1880-1886. doi: 10.1182/blood-2014-03-563403.
- [9] Tang X, Alatrash G, Ning J, et al. Increasing chimerism after allogeneic stem cell transplantation is associated with longer survival time [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8):1139-1144. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.003.
- [10] 蒋瑛, 万理萍, 王椿, 等. 异基因造血干细胞移植后细胞嵌合状态动态监测的临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(10):667-671. doi: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.10.005.
- [11] Jiang Y, Wan L, Qin Y, et al. Donor chimerism of B cells and nature killer cells provides useful information to predict hematologic relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0133671. doi: 10.1371/journal.pone.0133671.

- [12] 邵宇, 王健民, 龚胜兰, 等. 一种基于单核苷酸多态性位点的定量检测异基因造血干细胞移植后嵌合率的新方法[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (2):92-96. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.02.005.
- [13] Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation[J]. Blood, 2011, 118(20):5681-5688. doi: 10.1182/blood-2011-04-348805.
- [14] 王昱, 黄晓军. 移植后恶性血液病的复发及处理//黄晓军, 刘代红, 吴德沛. 实用造血干细胞移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:408-420.
- [15] Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(31):4938-4945. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6053.
- [16] 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. doi: 10.1111/ejh.12168.
- [17] de Lima M, Giral 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.
- [18] Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2000, 96(8):2712-2716.
- [19] Tang X, Zhou Q, Lin Z, et al. Novel therapy with interferon- α in combination with donor lymphocyte infusion for high risk acute leukemia patients who relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biology of Blood & Marrow Transplantation, 2012, 18(2): S220.
- [20] Liu KY, Chen YH, Liu DH, et al. A pilot study of low-dose recombinant interleukin-2 for acute lymphoblastic malignancy after unmanipulated allogeneic blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42 (8):535-539. doi: 10.1038/bmt.2008.208.
- [21] 陈育红, 许兰平, 陈欢, 等. 二次异基因造血干细胞移植治疗移植后复发患者的疗效和安全性[J]. 中华内科杂志, 2011, 50 (6):489-491. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.06.011.
- [22] Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42 (12):783-789. doi: 10.1038/bmt.2008.255.
- [23] Christoheit M, Schütte V, Theurich S, et al. Rituximab reduces the incidence of acute graft-versus-host disease[J]. Blood, 2009, 113(13):3130-3131. doi: 10.1182/blood-2009-01-200527.
- [24] Ge L, Ye F, Mao X, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (7):1040-1047. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.030.
- [25] Shi JM, Meng XJ, Luo Y, et al. Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a single-center analysis[J]. Leuk Res, 2013, 37 (4):372-377. doi: 10.1016/j.leukres.2012.12.002.
- [26] Mo XD, Kong J, Zhao T, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (12):2023-2028. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.023.
- [27] Zheng H, Matte-Martone C, Li H, et al. Effector memory CD4⁺ T cells mediate graft-versus-leukemia without inducing graft-versus-host disease[J]. Blood, 2008, 111 (4):2476-2484. doi: 10.1182/blood-2007-08-109678.
- [28] Passweg JR, Tichelli A, Meyer-Monard S, et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation[J]. Leukemia, 2004, 18(11): 1835-1838. doi: 10.1038/sj.leu.2403524.
- [29] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [30] 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. doi: 10.1182/blood-2011-09-380386.
- [31] Dominietto A, Pozzi S, Miglino M, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia[J]. Blood, 2007, 109 (11):5063-5064. doi: 10.1182/blood-2007-02-072470.
- [32] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Interferon- α : a potentially effective treatment for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (11):1939-1947. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.014.
- [33] de Lima M, Porter DL, Battistella M, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after hematopoietic stem cell transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation[J]. Biol

- Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (1):4-13. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.08.012.
- [34] Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16 (8):1037-1069. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.005.
- [35] Liu QF, Fan ZP, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning and tapering of prophylactic immunosuppressants for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15 (11):1376-1385. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.017.
- [36] 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.
- [37] Wang Y, Liu DH, Fan ZP, et al. Prevention of relapse using DLI can increase survival following HLA-identical transplantation in patients with advanced- stage acute leukemia: a multi- center study [J]. Clin Transplant, 2012, 26 (4):635-643. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01626.x.
- [38] 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. doi: 10.1038/bmt.2011.213.
- [39] Xuan L, Fan Z, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning followed by prophylactic DLI could reduce relapse of refractory acute leukemia after allo-HSCT [J]. Oncotarget, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.8691.
- [40] Gao L, Zhang C, Gao L, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: a multi-center study in Southwest China [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 90. doi: 10.1186/s13045-015-0186-5.
- [41] Sánchez- Abarca LI, Gutierrez- Cosio S, Santamaria C, et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting [J]. Blood, 2010, 115 (1):107-121. doi: 10.1182/blood-2009-03-210393.
- [42] Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2012, 119 (14):3361-3369. doi: 10.1182/blood-2011-09-377044.

(收稿日期:2016-08-03)

(本文编辑:董文革)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液 PBS

胎牛血清 FBS

血红蛋白 HGB

红细胞计数 RBC

白细胞计数 WBC

血小板计数 PLT

中性粒细胞绝对计数 ANC

核因子-κB NF-κB

聚合酶链反应 PCR

逆转录-聚合酶链反应 RT-PCR

酶联免疫吸附实验 ELISA

辅助性T淋巴细胞 Th

丙氨酸转氨酶 ALT

天冬氨酸转氨酶 AST

谷氨酰转移酶 GGT

碱性磷酸酶 ALP

乳酸脱氢酶 LDH

凝血酶原时间 PT

部分激活的凝血活酶时间 APTT

EB病毒 EBV

巨细胞病毒 CMV

乙型肝炎病毒 HBV

丙型肝炎病毒 HCV

人类免疫缺陷病毒 HIV

自然杀伤细胞 NK细胞

白细胞介素 IL

干扰素 IFN

肿瘤坏死因子 TNF

红细胞生成素 EPO

血小板生成素 TPO

干细胞生长因子 SCF

粒细胞集落刺激因子 G-CSF

粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF

巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF

粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM

细胞毒性T淋巴细胞 CTL

噻唑蓝实验 MTT实验

弥漫性血管内凝血 DIC

磁共振成像 MRI

正电子发射断层扫描 PET

乙二胺四乙酸 EDTA

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

SDS-PAGE

二甲基亚砜 DMSO

荧光原位杂交 FISH

美国国家综合癌症网络 NCCN

国际预后积分系统 IPSS

常见不良反应事件评价标准 CTCAE

本刊编辑部