DOI:10.16016/j.1000-5404.201908017

二次移植治疗异基因造血干细胞移植后复发急性髓系白血病5例临床观察

蔺诗佳,赵 伟,陈 婷,姚 洽,向茜茜,饶 军,张 诚,刘 耀,高 蕾,高 力,张 曦,孔佩艳
400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液科中心,创伤、烧伤与复合伤研究国家重点实验室

[**摘要**] **目的** 探讨第2次异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)治疗异基因造血干细胞移植后复发的急性髓系白血病患者的临床疗效。**方法** 收集本院2012年1月至2019年6月在allo-HSCT后复发的急性髓系白血病患者5例,经再诱导后(达到CR2-MRD阴性3例;CR2-MRD阳性1例,NR 1例)行清髓性预处理第2次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT2),回顾性分析其治疗过程及转归,并分析allo-HSCT2前患者的缓解状态、供者选择、预处理方案等对移植相关并发症、复发死亡(recurrence and death, RM)、移植相关死亡率(transplant-related mortality, TRM)及移植疗效的影响。**结果** 随访至2019年6月30日,5例患者均达到完全供者植入,3例患者17个月内无复发,2例患者allo-HSCT2后因复发死亡。1例发生Ⅰ度急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease,aGVHD)及肺部重度慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease,cGVHD)的患者于allo-HSCT2后20个月因呼吸衰竭死亡,其余4例患者未观察到严重的移植相关并发症。allo-HSCT2前骨髓达到完全缓解且微小残留病(minimal residual disease,MRD)阴性的患者预后较好;行二次allo-HSCT与行一次allo-HSCT相比,未增加患者的TRM;对接受第2次异基因造血干细胞移植的患者而言,单倍体移植的移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应与全相合移植相比没有明显的优势。**结论** 第2次异基因造血干细胞移植是治疗异基因造血干细胞移植后复发的急性髓系白血病患者的有效手段。

[**关键词**] 急性髓系白血病;复发;二次移植;异基因造血干细胞移植
[**中图法分类号**] R617; R730.59; R733.71 [**文献标志码**] A

Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of relapsed acute myeloid leukemia: clinical report of 5 cases

LIN Shijia, ZHAO Wei, CHEN Ting, YAO Han, XIANG Xixi, RAO Jun, ZHANG Cheng, LIU Yao, GAO Lei, GAO Li, ZHANG Xi, KONG Peiyan State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical efficacy and its influencing factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT2) in acute myeloid leukemia (AML) patients who have relapsed after the first allogeneic transplantation. **Methods** Clinical data of 5 patients with refractory/relapsed AML who had relapsed after allo-HSCT in our medical center from January 2012 to October 2018 were collected in this study. After re-induction (CR2-MRD$^-$ was achieved in 3 cases, CR2-MRD$^+$ in 1 case, and NR in 1 case) and myeloablative pretreatment, allo-HSCT2 was conducted to all of them. The

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81600166)
[**通信作者**] 孔佩艳,E-mail:peiyankong@163.com

clinical process and outcome of these cases were analyzed, and the possible effects of alleviation status, donor selection, pretreatment protocol of the allo-HSCT2 patients before transplantation on the complications, recurrence and death (RM), transplant-related mortality (TRM), and transplantation outcome were also investigated. **Results** Until the 5 patients were followed up to June 30, 2019, all of them achieved complete donor implantation. Three of them had no relapse within 17 months, and 1 patient developed acute graft versus host disease (aGVHD) grade Ⅰ and chronic graft versus host disease (cGVHD) as severe lung disease, and hence deceased due to respiratory failure in 20 months after the allo-HSCT2. No serious HSCT-related complications were observed in the other 4 patients. The patients with complete remission of allo-HSCT2 with a negative status of (minimal residual disease, MRD), proved to have a better prognosis. Second allo-HSCT did not increase TRM compared with one-time allo-HSCT. For the patients receiving allo-HSCT2, the GVL effect of haploid transplantation had no significant advantage against full-matched HSCT. **Conclusion** Allo-HSCT2 is an effective therapy for AML patients who relapsed after the first allo-HSCT.

[**Key words**] acute myeloid leukemia; relapse; second transplantation; allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81600166). Corresponding author: KONG Peiyan, E-mail: peiyankong@163.com

近年来,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的预后得到了很大的改善,但复发难治的AML患者预后仍很差,死亡率高。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是复发难治急性髓系白血病的一线治疗方案,但AML患者在接受allo-HSCT后仍有约40%的复发率,而移植后复发的患者2年存活率将低于20%[1]。高危的AML患者[如确诊时白细胞大于20 000/μL, FAB分型为M0、M6、M7,首次诱导失败,存在预后不良的细胞遗传学改变,复杂核型,CR后微小残留病(minimal residual disease, MRD)持续阳性等]均应行allo-HSCT[2],且这部分高危的AML患者移植后的复发率明显高于标危组。allo-HSCT后复发的患者治疗方法有限,疗效欠佳,行第2次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT2)仍然是目前最有效的手段。对于allo-HSCT2的移植时机、供者的选择、预处理方案等问题目前还没有统一的标准。本研究回顾性分析2012年1月至2019年6月本院诊治的5例在第1次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT1)后复发的急性髓系白血病经再诱导后接受allo-HSCT2的患者资料,探讨其疗效及可能的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年1月至2019年6月,本院收治确诊为急性髓系白血病并行异基因造血干细胞移植的患者336例,其中复发96例。本研究纳入其中复发行二次allo-HSCT的急性髓系白血病患者5例。纳入标准:根据FAB分型标准进行分型,确诊为急性髓系白血病(非M3型),在接受异基因造血干细胞移植后复发,且接受第2次异基因造血干细胞移植的患者,年龄<60岁,心功能正常,肝、肾功能:血胆红素≤35 μmol/L, AST/ALT在正常值上限2倍以下,血肌肝≤150 μmol/L, ECOG评分0~2级。排除标准:确诊为AML-M3型患者;合并其他恶性肿瘤;活动性结核,HIV阳性;妊娠或哺乳期的妇女。

1.2 allo-HSCT2治疗方案

1.2.1 供者的选择 5例患者在行allo-HSCT2时均更换供者,即选用与allo-HSCT1不相同的供者。5例患者中1例为非血缘9/10相合干细胞移植,其余4例均为亲缘间单倍体移植。

1.2.2 预处理方案 采用以阿糖胞苷、白消安、环磷酰胺、ATG为基础的预处理方案,其中1例患者的预处理方案加用克拉屈滨而未使用环磷酰胺。

1.2.3 并发症预防 采用他克莫司+吗替麦考酚酯+MTX三联预防移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)。输注更昔洛韦或阿昔洛韦预防病毒感染。皮下注射低分子肝素及静脉输注前列地尔预防肝静脉闭塞症及移植相关血栓性微血管病变。输注大剂量CTX时使用美司钠预防出血性膀胱炎,输注ATG时同步输注氢化可的松,预防性给予保肝、保胃、抑酸、止吐等治疗,常规水化、碱化。定期检测他克莫司、吗替

麦考酚酯的血药浓度。成人给予复方磺胺片、氟康唑、诺氟沙星行肠道净化,儿童给予复方磺胺片、氟康唑、阿莫西林行肠道净化。每周输注免疫球蛋白预防感染。

1.3 主要观察指标

观测 allo-HSCT2 造血重建时间[中性粒细胞大于 0.5×10^9/L 提示粒细胞植入,在未输注血小板的情况下血小板计数大于 20×10^9/L 提示血小板植入。供受者性别一致者,监测移植后患者骨髓 STR(短串联重复序列的多态性)的表达;供受者性别不同则监测患者骨髓中性染色体的转变。ABO 血型不合者,同时监测移植后患者血型的转变],是否出现急慢性 GVHD、移植相关并发症,allo-HSCT2 后持续缓解时间、复发死亡(recurrence and death,RM)、移植相关死亡率(transplant-related mortality,TRM)、非复发死亡(non-relapse mortality,NRM)等。

1.4 随访

通过门诊或电话联系的方式进行随访。随访截止时间为 2019 年 6 月 30 日。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

5 例患者,其中男性 2 例,女性 3 例,中位年龄 27(7~43)岁。4 例为 AML-M5,1 例为 AML-M2,均为 allo-HSCT1 后复发的患者,其中 allo-HSCT1 后骨髓全面复发 4 例,髓外复发 1 例。行 allo-HSCT2 时 HLA 配型为无关供者 9/10 相合 HSCT 1 例,亲缘间单倍体移植 4 例。患者预处理方案均为清髓性预处理。预防 GVHD 均采用他克莫司、吗替麦考酚酯、小剂量甲氨蝶呤的联合方案。5 例患者基本资料见表 1。

2.2 HSCT2 造血重建情况

5 例患者在移植后造血顺利重建,通过检测骨髓 STR 或性染色体均为供者细胞完全植入,血型转变为供者血型。

2.3 HSCT2 移植相关并发症

5 例患者移植后 1 例出现急性皮肤Ⅰ度 GVHD,经甲泼尼龙等治疗后好转。该例患者移植后 9 个月出现慢性重度肺部 GVHD。其余 4 例未观察到急性或慢性 GVHD。1 例患者移植后出现药物性肝损害,经保肝治疗后恢复;患者均无心肾功能损害。在移植过程中患者均有不同程度的发热,经抗生素抗感染治疗后好转,感染得到控制。5 例患者均未出现肝静脉闭塞症、移植相关血栓性微血管病变等严重并发症,且未出现化疗药物相关的出血性膀胱炎、中枢神经系统毒性等副反应(表 2)。

表 1 5 例复发难治 AML 患者临床资料

病例	性别	年龄/岁	诊断	高危因素	HSCT1 疾病状态	HSCT1 供者	HSCT1 预处理	HSCT1 重建时间
1	女	43	AML-M5	MDS 转化 FLT3-ITD+	NR	无关全相合	DAC+BU+CY+ATG	+13 d
2	男	32	AML-M5	高白 FLT3-ITD+	CR,MRD(+)	父供子 6/10 相合	ACNU+BU+CY +ATG+Ara-C	+19 d
3	女	7	AML-M5	无中危组	CR,MRD(-)	兄供妹全相合	BU+CY	+14 d
4	女	27	AML-M5	MLL+	CR,MRD(-)	母供女 3/6 相合	Flu+BU+CY+ATG+Ara-C	+11 d
5	男	12	AML-M2	首次诱导未缓解	CR,MRD(+)	大姐供弟全相合	Flu+Ara-C+IDA+BU	+12 d

病例	RE 时间(HSCT1 后)	HSCT1~2 时间	HSCT2 疾病状态	HSCT2 供者	HSCT2 预处理	HSCT2 重建时间
1	15 个月	18 个月	CR,MRD(-)	子供母 7/10 相合	DAC+ACNU+BU+CY+ATG+ Ara-C	+12 d
2	36 个月(髓外)	49 个月	CR,MRD(-)	无关供者 9/10 相合	VP16+Ara-C+BU+CY+ATG	+15 d
3	5 个月	11 个月	CR,MRD(-)	父供女 8/10 相合	DAC+IDA+BU+CY+ATG+ Ara-C	+15 d
4	25 个月	44 个月	CR,MRD(+)	表哥供表妹 5/10 相合	CDA+BU+ATG+Ara-C	+20 d
5	5 个月	6 个月	NR	二姐供弟 3/6 相合	ACNU+BU+CY+ATG+Ara-C	WBC+13 d PLT+24 d

MDS:骨髓增生异常综合征;CR:完全缓解;NR:未缓解;MRD:微小残留病;DAC:地西他滨;ACNU:尼莫司汀;BU:白消安;CY:环磷酰胺;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;Ara-C:阿糖胞苷;Flu:氟达拉滨;VP16:依托泊苷;IDA:伊达比星;CDA:克拉屈滨

表 2 5 例患者二次移植后并发症及随访情况

病例	急性 GVHD	慢性 GVHD	发热	CMV 感染	肝功能损害	心肾功能损害	VOD/TMA	HSCT2 后随访结果
1	无	无	有	无	无	无	无	8 个月复发,20 个月死亡
2	无	无	有	无	无	无	无	24 个月骨髓持续缓解
3	无	无	有	无	有	无	无	22 个月骨髓持续缓解
4	无	无	有	无	无	无	无	3 个月因复发死亡
5	有	有	有	无	无	无	无	20 个月因 GVHD 死亡

GVHD:移植物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒;VOD:肝静脉闭塞症;TMA:血栓性微血管病变

2.4 疗效与转归

随访至 2019 年 6 月 30 日,2 例患者于 HSCT2 后因复发死亡,1 例患者于 HSCT2 后 20 个月因重度肺部 GVHD 死亡,2 例患者骨髓持续缓解(分别为 HSCT2 后 22、24 个月)。

3 讨论

复发难治的急性白血病(包括 AML 和 ALL)预后很差,死亡率高。有研究报道,复发难治的急性髓系白血病总体生存率(overall survival, OS)约为 19%,而急性淋巴细胞白血病 OS 仅为 16%[3]。异基因移植是治愈急性白血病最有效的手段。研究发现,干细胞移植后 AML 患者的复发率为 20%~70%。而复发患者的中位生存时间仅 3~4 个月[4]。近年来,一些单位对复发难治的急性白血病进行 allo-HSCT 取得了良好的疗效,使部分复发难治的急性白血病患者得到了治愈的机会。但对于 AML 患者而言,allo-HSCT 后仍有约 40%的患者面临复发。

3.1 异基因造血干细胞移植后复发的高危因素

异基因干细胞移植后复发的高危因素主要有不良的细胞遗传学或分子生物学改变、持续 MRD 阳性等,所以通常对高危的患者都会给予移植后治疗。对于 allo-HSCT1 后的 AML 患者预防复发的措施主要有减停免疫抑制剂诱发移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应、小剂量去甲基化药物、细胞免疫治疗、FLT3 拮抗剂、TKI 制剂等靶向药[5],预防性的供者淋巴细胞输注[6],白血病相关抗原疫苗[7],或进入临床药物试验。但对于高危患者仍有较高的复发率,本组病例 1 在第 1 次异基因干细胞移植后定期给予小剂量地西他滨输注,未能阻止疾病复发。该患者在确诊时 FLT3 突变基因阳性,且有骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)转化的病史,但 allo-HSCT1 后复发时 FLT3 转为阴性,再次输注地西他滨,同时口服索拉菲尼均未能阻止疾病再次复发。

同第 1 次 allo-HSCT 一样,对行 allo-HSCT 患者而言,MRD 阳性仍是复发的高危因素。第 2 次 allo-HSCT 前 MRD 阳性的患者在 allo-HSCT2 后的复发率高于 MRD 阴性的患者。本研究观察至 2019 年 6 月 30 日,存活的 2 例患者在 allo-HSCT2 前 MRD 均为阴性。

3.2 异基因造血干细胞移植后复发的主要治疗手段

对于异基因移植后复发的患者治疗方法相对有限,且疗效欠佳。主要的治疗手段有强化化疗,化疗联合供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI),行 allo-HSCT2 等[8]。移植后复发的 AML 患者 2 年存活率低于 20%。且移植后复发而长期存活的患者几乎都接受了 allo-HSCT[9]。

3.3 影响第 2 次异基因造血干细胞移植后复发的主要危险因素

影响 allo-HSCT2 疗效的因素是多方面的,如年龄 >40 岁、存在不良的细胞遗传学改变、HLA 配型为单倍体的供者、采用清髓性预处理、复发时同时存在急性 GVHD 的患者预后较差、死亡率高。接受 allo-HSCT2 的患者预后与移植前的骨髓缓解状态及第 1 次移植后持续缓解的时间有关。allo-HSCT1 后持续缓解时间越长预后越好,移植前骨髓达到 CR/CRi 的患者预后明显优于 NR 者[10]。第 1 次异基因移植后与复发的时间间隔越长,死亡率越低。有研究纳入 1 788 例确诊 AML 在 allo-HSCT1 后复发的患者,1 231 例患者(69%)继续接受了强化治疗(660 例单纯化疗,202 例接受化疗联合 DLI,369 例在化疗联合 DLI 后进行 HSCT2),结果发现,移植后 6 个月内复发的患者 3 年 OS 仅为 4%,6~24 个月复发的患者 3 年 OS 为 12%,2~3 年复发的患者 3 年 OS 为 26%,3 年后复发的 OS 为 38%[2]。

在 allo-HSCT2 中采用合理的预处理方案,化疗药

物毒性是可控的。主要的不良反应为可逆的转氨酶升高,有研究报道 18 例患者中 2 例死于移植相关并发症,7 例在第 2 次移植后因疾病再次复发死亡,9 例患者长期无病生存,总体 3 年 OS 及 DFS 为 50%[11]。本研究只有 1 例儿童患者在移植后出现可逆的药物性肝损害,其余患者均未出现脏器功能的损伤,与文献报道相符。

对于 allo-HSCT2 供者的选择,研究发现,在 allo-HSCT2 时更换供者并没有观察到明显的 GVL 效应而提高抗白血病细胞的作用,更换供者对患者的 OS 并没有明显的影响[12],而第 1 次与第 2 次异基因移植均采用 HLA 全相合的供者预后优于 2 次移植均采用单倍体供者或 1 次为单倍体的供者[13]。本研究中病例 4 在 allo-HSCT2 时虽然骨髓细胞学达到了完全缓解,但 MRD 仍阳性,移植后 3 个月因复发死亡,故 MRD 阳性是复发的高危因素,且单倍体移植也未能通过增加 GVL 效应而使患者达到持续缓解,与全相合移植相比没有明显优势,与文献报道相符。

虽然有报道在 6 个月内复发的患者预后不良,本研究中病例 3 于移植后 5 月余复发,因采用合理的预处理方案、合适的供者及支持治疗,HSCT2 后 22 个月骨髓持续缓解,有希望长期存活。

初诊时 FLT3 突变基因阳性的患者预后不良。初诊的成人 AML 中约有 30%的患者 FLT3 突变基因阳性, FLT3-ITD 突变占所有 AML 的 20%~25%。这部分患者预后差,整体无病生存期及总体生存率都较 FLT3-ITD 突变基因阴性的患者明显减低,且复发率高,更易对常规的化疗方案出现耐药[14]。正如本研究中病例 1 FLT3-ITD 阳性,初始治疗后骨髓细胞学未能达到完全缓解,在治疗过程中多次复发,在移植前后均曾使用索拉菲尼治疗,但疗效欠佳。可能与第一代的 FLT3 抑制剂对 FLT3 的特异性较低、具有广泛的激酶谱及更多的脱靶效应等因素有关。新一代 FLT3 抑制剂如 quizartinib、Gilteritinib 等对 FLT3 的特异性更高,有更好的疗效及耐受性,但目前临床使用有限,需在今后的临床工作中进一步探索[15-16]。

3.4 allo-HSCT2 的非复发死亡率

移植患者的非复发死亡率主要与感染、严重的 GVHD、脏器功能衰竭等因素有关[17]。本研究发现,allo-HSCT2 的移植相关并发症,大多数情况下是可控的。本组 5 例患者中,仅 1 例患者在移植后出现可逆性肝损害;1 例患者在移植后出现急性及慢性 GVHD,最后因肺部重度慢性 GVHD 死亡。病死率与接受一次 allo-HSCT 的 AML 患者相比,没有明显增加[18]。

目前对于移植后复发的急性髓系白血病患者在治疗上还没有统一的标准,从现有的国内外临床研究和我科的患者资料显示,行 allo-HSCT2 是较有效的方法,但目前报道的接受 allo-HSCT2 患者的长期存活率约 25%。因本研究病例数较少,在对纳入病例继续观察的基础上,需要纳入更多的病例。

参考文献:

[1] BEJANYAN N, WEISDORF D J, LOGAN B R, *et al*. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 454-459. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.11.007.

[2] TAKAMI A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(5): 513-518. DOI:10.1007/s12185-018-2412-8.

[3] DUVAL M, KLEIN J P, HE W S, *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(23): 3730-3738. DOI:10.1200/JCO.2010.28.8852.

[4] PARK S S, KIM H J, MIN K I, *et al*. Prognostic prediction model for second allogeneic stem-cell transplantation in patients with relapsed acute myeloid leukemia: single-center report[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(4): e167-e182. DOI:10.1016/j.clml.2018.02.009.

[5] YAFOUR N, BECKERICH F, BULABOIS C E, *et al*. How to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Curr Res Transl Med, 2017, 65(2): 65-69. DOI:10.1016/j.retram.2017.06.001.

[6] YAN C H, LIU Q F, WU D P, *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.

[7] WEINKOVE R, ANCELET L R, GIBBINS J D, *et al*. An adjuvanted whole cell vaccine as post-remission immunotherapy for acute leukemia[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(4): e995568. DOI:10.1080/2162402X.2014.995568.

[8] PORTER D L, ALYEA E P, ANTIN J H, *et al*. NCI first

international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(11):1467-1503. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.

[9] THAKAR M S, FORMAN S J. ASH evidence-based guidelines: is there a role for second allogeneic transplant after relapse? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009:414-418. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.414.

[10] LEUNG A Y, TSE E, HWANG Y Y, *et al*. Primary treatment of leukemia relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning second transplantation from the original donor[J]. Am J Hematol, 2013,88(6):485-491. DOI: 10.1002/ajh.23439.

[11] SPITZER B, PERALES M A, KERNAN N A, *et al*. Second allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia using a chemotherapy-only cytoreduction with clofarabine, melphalan, and thiotepa[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(8): 1449-1454. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.05.001.

[12] CHRISTOPEIT M, KUSS O, FINKE J, *et al*. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3259-3271. DOI:10.1200/JCO.2012.44.7961.

[13] TACHIBANA T, MATSUMOTO K, TANAKA M, *et al*. Outcome and prognostic factors among patients who underwent a second transplantation for disease relapse post the first allogeneic cell transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(6): 1403-1411. DOI: 10.1080/10428194.2016.1243678.

[14] TALLIS E, BORTHAKUR G. Novel treatments for relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutations[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(8): 621-640. DOI: 10.1080/17474086.2019.1635882.

[15] DAVER N, SCHLENK R F, RUSSELL N H, *et al*. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. Leukemia, 2019, 33(2): 299-312. DOI:10.1038/s41375-018-0357-9.

[16] STAUDT D, MURRAY H C, MCLACHLAN T, *et al*. Targeting oncogenic signaling in mutant FLT3 acute myeloid leukemia: the path to least resistance[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): E3198. DOI:10.3390/ijms19103198.

[17] GOOLEY T A, CHIEN J W, PERGAM S A, *et al*. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2010, 363(22): 2091-2101. DOI:10.1056/NEJMoa1004383.

[18] 苏秀华,姚剑峰,张桂新,等.异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性髓系白血病的疗效及预后因素分析[J].中华血液学杂志,2017, 38(12): 1024-1030. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.004.
SU X H, YAO J F, ZHANG G X, *et al*. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of refractory and relapsed acute myeloid leukemia: outcomes and prognostic factors[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(12): 1024-1030. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.004.

(**收稿**:2019-07-31;**修回**:2019-09-16)

(编辑 汪勤俭)