

11例白血病异基因造血干细胞移植后复发行 二次移植的临床研究*

刘夫红¹ 薛松¹ 张永平¹ 黄文秋¹ 王静波¹

【摘要】 目的:研究第二次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗白血病的疗效,探讨如何提高二次移植的成功率。方法:总结本院2012—2019年11例因allo-HSCT后复发行第二次allo-HSCT(更换供者)的急性白血病患者临床资料,回顾性分析其治疗过程及转归,并分析二次移植前患者的缓解状态、供者选择、预处理方案等对总生存、无病生存、复发死亡率、移植相关死亡率等移植疗效的影响。结果:11例患者在二次移植后均获得早期缓解,随访至今,2例患者无病存活,存活时间分别为9个月、18.4个月,2例患者因移植后合并症(血栓性微血管病/肺部移植物抗宿主病)死亡,7例患者因复发死亡。其中早期死亡(移植后3个月内)2例,二次移植至死亡中位时间为9个月(2~48个月)。11例患者二次移植后中位总生存期11个月(2~18.4个月),中位无病生存期6个月(1~18.4个月),复发死亡率63.6%,移植相关死亡率18.2%。结论:二次移植是治疗allo-HSCT后复发的一种有效手段,部分患者可获得长久无病生存,但二次移植合并症多、复发率高,需要慎重考虑,强化预处理、更换供者、缓解期行二次移植被认为是提高二次移植疗效的可能手段。

【关键词】 二次移植;异基因造血干细胞移植;移植后复发;急性白血病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.006

【中图分类号】 R457.7 【文献标志码】 A

Clinical study of second transplantation of 11 leukemia cases with recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LIU Fuhong XUE Song ZHANG Yongping HUANG Wenqiu WANG Jingbo

(Department of Hematology, Aerospace Center Hospital, Beijing, 100049, China)

Corresponding author: WANG Jingbo, E-mail: wangjingbo@asch.net.cn

Abstract Objective: To study the efficacy of the second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in the treatment of recurrent leukemia after the first allo-HSCT, and to explore how to improve the success rate of the second transplantation. **Methods:** The clinical data of 11 patients with acute leukemia who received the second allo-HSCT(donor change) in our hospital from 2012 to 2019 due to the recurrence after the first allo-HSCT were summarized. The treatment process and outcome were retrospectively analyzed. The effects of remission status, donor selection and preconditioning regimen of the patients before the second transplantation on the transplantation efficacy, such as overall survival, progression-free survival, recurrence and death, and transplant-related mortality were also analyzed. **Results:** The 11 patients obtained early remission after the second

*基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广(北京市科技计划项目)(No:Z171100001017103)

¹航天中心医院血液科(北京,100049)

通信作者:王静波,E-mail:wangjingbo@asch.net.cn

参考文献

- [1] Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and treatment of aplastic anemia[J]. Curr Treat Options Oncol,2017,18(12):70.
- [2] 何广胜.二代测序时代看再生障碍性贫血的克隆性造血[J].中国实用内科杂志,2016,36(5):350-351.
- [3] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. Br J Haematol,2016,172(2):187-207.
- [4] Kulasekararaj Aj, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome[J]. Blood,2014,124(17):2698-2704.
- [5] Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia[J]. N Engl J Med,2015,373(1):35-47.
- [6] 柴星星,何广胜,何耀,等.艾曲波帕联合标准剂量强化免疫抑制治疗老年重型再生障碍性贫血[J].临床血液学杂志,2019,32(9):683-686.
- [7] Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26):2477-2487.
- [8] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. N Engl J Med,2014,371(26):2488-2498.

(收稿日期:2020-10-31)

transplantation. The follow-up so far showed that, 2 patients had survived without progression for 9 months and 18.4 months respectively, 2 patients had died of post-transplant complications (thrombotic microangiopathy/pulmonary graft versus host disease), and 7 patients had died of recurrence. Among them, 2 cases died early (within 3 months after transplantation), and the median time from the second transplantation to death was 9 months (2 months to 48 months). The median overall survival time of the 11 patients after the second transplantation was 11 months (2 months to 18.4 months), the median progression-free survival time was 6 months (1 month to 18.4 months), the recurrence and death rate was 63.6%, and the transplant-related mortality was 18.2%. **Conclusion:** Second transplantation is an effective method to treat the recurrence after allo-HSCT. Some patients can obtain long-term progression-free survival. However, the second transplantation will lead to many complications and bears a high recurrence rate, requiring careful consideration. Enhanced preconditioning, donor change, and second transplantation in the remission period are considered as possible means to improve the efficacy of second transplantation.

Key words second transplantation; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; recurrence after transplantation; acute leukemia

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗复发难治白血病的一线治疗方案, 但 30%~50% 的患者可能会出现复发, 一旦复发, 2 年的生存率将低于 20%^[1], 治疗难度很大, 部分状态良好的患者可能会选择行第二次 allo-HSCT。二次移植虽然风险很高, 但强化预处理或者更换供者, 被认为可以更好的清除肿瘤细胞、增强移植抗白血病 (graft versus leukemia, GVL) 效应, 是部分患者可获得长期无病生存的有效手段^[2]。国内关于二次移植的研究不多, 尤其是强化预处理及更换供者后行二次移植的数据很少, 因此我们对本中心 allo-HSCT 后复发行第二次 allo-HSCT 的 11 例患者进行总结回顾, 分析其疗效, 探讨如何提高二次移植的成功率, 以期患者获得更久的生存期。

1 资料与方法

1.1 资料

本中心符合以下条件的 allo-HSCT 复发急性白血病患者可考虑行二次 allo-HSCT: ①年龄小于 60 岁; ② ECOG 评分 $\leq 0 \sim 2$ 分; ③肝肾功能大致正常 (血胆红素小于 35 mol/L, ALT/AST 在正常值上限 2 倍以下, 血肌酐 ≤ 150 mol/L); ④有合适的第二供者; ⑤患者及家属同意并要求行二次移植, 签署知情同意书。2012—2019 年本中心共行 allo-HSCT 有 732 例, 复发 280 例, 共筛选出符合二次移植条件的患者 11 例, 占复发患者的 3.9%。

1.2 allo-HSCT1 基本状况

总结第一次移植前疾病状态, 高危因素, 供者类型, 预处理方案, 移植后移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 预防及发生情况, 移植至复发时间, 复发后挽救性治疗方案及二次移植前缓解情况。

1.3 allo-HSCT2 供者选择

更换供者, 选择 ①全相合的另一供者; ②半相合供者: 尽量选择与供者 1 HLA 位点不同的其他

位点相合的另一亲缘供者。

1.4 allo-HSCT2 情况

总结两次移植间隔时间, 预处理方案, 移植后并发症预防, 第二次移植后植入情况、急慢性 GVHD 情况、移植相关并发症、是否获得缓解及持续缓解时间、总生存、无病生存期、复发死亡率、移植相关死亡率等移植疗效。

1.5 随访

通过门诊或者电话随访的方式进行随访, 随访截止时间 2020 年 8 月 1 日。

2 结果

2.1 一般资料

2012 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日共筛选出我院二次移植的患者 11 例, 其中男 5 例, 女 6 例; 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 7 例, 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 4 例; 行第二次 allo-HSCT 时中位年龄 27 岁 (15~43 岁)。

2.2 allo-HSCT1

首次移植前 6 例患者完全缓解 (complete remission, CR)、微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 阴性 (使用流式细胞仪技术检测)、基因阴性 (基因检测方法为反转录实时荧光定量 PCR), 2 例患者 CR 但 MRD 阳性, 3 例患者未缓解 (non-remission, NR)。高危因素主要包括原发耐药、骨髓增生异常综合征转化、不良预后基因 (FLT-3/BCR-ABL/MLL-ENL/MLL-AF10)。11 例患者中有 4 例亲缘全相合供者, 3 例亲缘半相合供者, 3 例非血缘供者, 1 例脐血供者。预处理方案除 2 例为全身照射 (TBI) 外, 其余 9 例均为白消安 (BU)+环磷酰胺 (CY) 为基础的清髓方案。移植方案均为骨髓+外周血干细胞输注。移植后常规给予小剂量甲氨蝶呤、环孢素、吗替麦考酚酯联合预防 GVHD, 移植后全部造血重建并获 CR, 移植后 4 例患者有急性 GVHD, 均无明显慢性 GVHD,

首次移植至复发(包括8例骨髓全面复发及3例骨髓+髓外复发)中位时间为8个月(2~37个月),复发后均进行了化疗,6例行供者淋巴细胞输注(DLI),2例曾注射干扰素,2例行局部放疗,5例应

用靶向药物(酪氨酸激酶抑制剂 TKI/维纳托克 venetoclax/索拉非尼)。至第二次移植前,共3例获得CR且MRD及基因均阴性,2例形态学缓解、MRD阴性但基因阳性,6例NR。详见表1。

表1 二次移植前患者资料

病例	性别	年龄/岁	诊断	HSCT1 前疾病状态	高危因素	HSCT1 预处理方案
1	女	26	AML	NR		TBI+BU+CY+ATG
2	男	15	ALL	NR		IDA+TBI+CY+VP-16
3	男	40	ALL	CR	BCR-ABL	BU+CY
4	女	27	ALL	CR(MRD 0.17%)	MLL-ENL	BU+CY
5	男	38	AML	CR		BU+CY
6	女	17	AML	CR	MLL-AF10	BU+CY
7	女	24	AML	CR		BU+CY
8	女	25	AML	CR	FLT-3	BU+CY
9	女	43	AML	CR(MRD 2%)		FLU+BU+CY
10	男	41	AML	NR	FLT-3	IDA+BU+FLAG
11	男	34	ALL	CR	BCR-ABL	Hu+me-CCNU+Arac+BU+CY

病例	供者1	移植至复发 时间/月	复发后治疗	HSCT2 前疾病状况及比例	T1~T2 时间/月	复发至 T2 时间/月
1	非血缘(9/10)	31	化疗	CR	34	3
2	大哥(10/10)	15	化疗、DLI	NR	17	2
3	弟弟(5/10)	8	化疗、DLI、干扰素、TKI	CR(BCR-ABL;1.03%)	17	9
4	姐姐(5/10)	4	化疗	CR	8	4
5	非血缘1(10/10)	22	局部放疗、化疗	NR	25	3
6	妹妹(6/6)	6	化疗、DLI、venetoclax	CR	16	10
7	弟弟(10/10)	2	化疗、DLI	NR	13	11
8	父亲(6/10)	5	化疗、索拉非尼、DLI、局部放疗	NR	22	17
9	脐带血(9/10)	12	干扰素、化疗	NR	16	4
10	弟弟(10/10)	4	DLI、舒尼替尼、化疗	NR	7	3
11	非血缘(8/10)	37	TKI、化疗	CR(BCR-ABL;0.08%)	47	10

ATG:抗胸腺细胞球蛋白;IDA:伊达比星;VP-16:依托泊苷;FLU:氟达拉滨;FLAG:氟达拉滨+阿糖胞苷+重组人粒细胞刺激因子;Hu:羟基脲;me-CCNU:司莫司汀。

2.3 allo-HSCT2 基本情况

首次移植至第二次移植中位时间为17个月(7~47个月),复发至第二次移植中位时间为4个月(2~17个月),移植预处理方案:首次移植方案以TBI为基础的2例患者在第二次移植时采取的是以BU+CY为基础的加强预处理,尽量选取患者既往治疗过程中有效/既往未尝试过的化疗药物,首次移植以BU+CY为基础的9例患者在第二次移植时选择放疗为基础的清髓方案,同时加用患者既往治疗过程中有效/既往未尝试过的化疗药物。10例放疗的患者中7例行TBI,3例行全骨髓联合全淋巴照射(TMLI),移植后常规给予小剂量甲氨蝶呤、环孢素、吗替麦考酚酯联合预防GVHD。

2.4 allo-HSCT2 供者情况

第二次移植时选择的供者均与首次移植时不

同,其中2例为非血缘全相合,9例为亲缘半相合。

2.5 allo-HSCT2 后观察指标

①植入方面:11例均获得粒系及巨核系植入,粒系植入平均时间为13d(9~23d),巨核系植入平均时间为17d(11~120d)。②并发症:11例患者中3例患者合并急、慢性GVHD,6例患者合并急性GVHD,2例患者合并慢性GVHD,9例患者合并巨细胞病毒血症(其中1例为巨细胞病毒肺炎),出血性膀胱炎2例,真菌感染2例(1例腿部霉菌感染,1例真菌性鼻窦炎),血栓性微血管病(TMA)1例。③缓解情况:11例患者均在二次移植后获得早期缓解,其中2例持续缓解并存活至今(分别为9个月,18.4个月),1例持续缓解11个月因肺部GVHD合并感染死亡,1例持续缓解3个月因TMA死亡,7例患者获得缓解后再次复发,二

次移植至复发中位时间为 3 个月(1~48 个月),复发后曾尝试应用化疗、DLI、CART、靶向治疗(索拉非尼、CD38 单抗等),但最终均死亡。④存活情况:随访至今,2 例患者无病存活,存活时间分别为 9 个月、18.4 个月,2 例患者因移植后合并症(微血栓病 TMA/肺部 GVHD)死亡,7 例患者因复发死亡。

早期死亡(移植后 3 个月内)2 例,二次移植后中位总生存期 11 个月(2~18.4 个月),中位无病生存期 6 个月(1~18.4 个月),复发死亡率 63.6%,移植相关死亡率 18.2%。本中心长期存活的 2 例患者均在首次移植复发后通过化疗等获得再次缓解,并于缓解期行二次移植。详见表 2。

表 2 二次移植及移植后患者资料

病例	HSCT2 预处理方案	供者 2	植入情况	HSCT2 aGVHD	HSCT2 cGVHD
1	FLAG+TT+BU+CY+me-CCNU+ATG	父亲(5/10)	+12 d WBC,+16 d PLT	肠道、皮肤	
2	Arac/BU/CY	二哥(10/10)	+20 d WBC,+11d PLT	肠道、肝脏、肺部	肺部
3	IDA+TBI+Arac+CY+me-CCNU+ATG	表哥(7/10)	+18 d WBC,+21 d PLT	皮肤、肠道	
4	VP-16+TMLI+FLAG+ATG	弟弟(5/10)	+11 d WBC,+12 d PLT	肠道、肝脏	肺部
5	地西他滨+TBI+TT-BCNU-CLAG-ATG	非血缘 2(10/10)	+13 d WBC,+120 d PLT	肠道	
6	TBI+venetoclax+IDA+CLAG+ATG	非血缘(10/10)	+12 d WBC,+15 d PLT		皮肤
7	TBI+VM26+CLAG+ATG	父亲(5/10)	+13 d WBC,+24 d PLT	肝脏	皮肤、肝脏、肺部
8	TMLI+IDA+CLAG+ATG	妹妹(5/10)	+14 d WBC,+17 d PLT	肝脏、肺部	
9	TMLI+IDA+CLAG+ATG	儿子(5/10)	+9 d WBC,+11 d PLT	肠道、肝脏	
10	TBI+Arac+VM26+CY+ATG	儿子(5/10)	+23 d WBC,+28 d PLT	肝脏、肠道、肺部	
11	TBI+Arac+VM26+CY+ATG	父亲(8/10)	+16 d WBC,+21 d PLT		肠道、肝脏、肺部

病例	移植后其他并发症	早期是否获得缓解	T2 至再次复发时间/月	复发后挽救性治疗	结局	T2-死亡或存活时间/月	死亡原因
1	巨细胞病毒血症	是	8	DLI	死亡	10	复发
2	巨细胞病毒血症、肺泡出血	是	3	DLI、CAR-T、化疗	死亡	12	复发
3	膀胱炎、巨细胞病毒血症、EBV 感染	是	1	DLI	死亡	9	复发
4	膀胱炎、巨细胞病毒血症、鼻窦炎	是	未复发		存活	9	
5	巨细胞病毒血症、毛霉菌感染、毛细血管渗漏综合征	是	未复发		死亡	11	移植相关合并症(肺部感染/GVHD)
6	巨细胞病毒血症	是	未复发		存活	18.4	
7	巨细胞病毒血症	是	6	化疗、DLI、干扰素、CD38 单抗	死亡	13	复发
8		是	1	索拉非尼	死亡	2	复发
9	巨细胞病毒血症、TMA	是	未复发		死亡	3	移植相关合并症(TMA)
10		是	2	DLI、干扰素	死亡	5	复发
11	巨细胞病毒血症、巨细胞病毒肺炎	是	48		死亡	48	复发

FLAG:氟达拉滨+阿糖胞苷+重组人粒细胞刺激因子;TT:塞替派;me-CCNU:司莫司汀;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;IDA:伊达比星;VP-16:依托泊苷;BCNU:卡莫司汀;CLAG:克达拉滨+阿糖胞苷+重组人粒细胞刺激因子;VM26:替尼泊苷。

3 讨论

近几十年来,allo-HSCT 由于具有独特的 GVL 效应,成为治愈急性白血病的重要手段^[3],得益于预处理方案、GVHD 防治及对症支持治疗的改善,移植相关并发症和死亡率不断下降,但移植

后复发率却没有明显降低,一旦复发,治疗方法相对有限,且疗效欠佳^[4],部分患者会选择行二次移植。

二次移植虽然能使部分患者有益,但其移植相关死亡率较高,为 33%~57%,复发率亦较高,为

44%~59%^[5-10]。本文中虽然全部患者在二次移植后早期获得缓解,但缓解持续时间不长,最终7/11患者再次复发并死亡,复发成为二次移植失败的主要原因。

国际上认为以下多方面因素可能影响二次移植的疗效:①二次移植前疾病状态:大部分研究均提示二次移植前获得CR的患者较未缓解的患者预后更佳^[2,5,7,9,11],而本文中,长期无病存活的2例患者均在二次移植前获得了CR,也佐证了这一结论。因此复发后能够再次获得缓解是二次移植成功的重要因素。②复发时间及移植时机:研究表明,晚期复发(移植后超过6个月复发)的患者二次移植获益更高^[7-8,12-14]。首次移植与二次移植间隔期12个月以上,二次移植后再复发率和死亡率明显降低^[9,14]。因此晚期复发且首次移植后满12个月的患者为二次移植最佳的选择者^[2]。③二次移植时年龄及身体状况:移植时年龄较小,一般<20岁;机体状态评分>80分,二次移植预后更佳^[2,10]。④移植时预处理方案的选择:二次移植预处理一般选用马法兰或TBI为基础的清髓方案^[15],尤其是TBI方案由于可以更好的降低复发率,被认为可以提高生存率,但TBI同时也可能因为放疗毒性增加移植相关死亡率^[16]。近年来被认为不良反应可能更小一些的TMLI应用到移植预处理中^[17-18]。预处理个体化方案的选择更为重要,既要考虑最大限度地清除肿瘤负荷,又要考虑患者的心、肝、肾功能以及对化疗药物种类剂量的承受能力。在我中心,一般首次移植应用TBI方案或一般状况较差的患者,二次移植时避免再次应用TBI,可尝试纯化疗方案或TMLI。在纯化疗方案中,除常规应用马法兰外,以克拉曲滨、氟达拉滨、赛替派为辅助的强化预处理方案也可更好的清除肿瘤细胞^[19]。⑤供者选择:尽管多项研究表明二次移植时更换供者与应用原供者相比,并没有明显提高患者的总生存^[15,20]。但理论上讲,HLA差异可以增加GVL效应,部分研究表明更换供者(尤其是引入新的错配单倍型供体)有更长的中位生存期及无事件生存期,但未改善复发率^[21]。此外,移植后复发机制研究中,主要组织相容性抗原杂合性丢失(HLA-LOSS)被认为是一个重要因素,HLA-LOSS是指移植后残留的白血病细胞可以通过基因组丢失不匹配的HLA单倍型来逃避同种异体T细胞的监控并生长到临床复发,发生HLA-LOSS时DLI没有效果且增加GVHD风险,二次移植时供者就需要选择与患者未丢失HLA单倍型错配的供者^[4,22-23]。因本中心暂未开展HLA-LOSS检测,因此全部患者在二次移植时均采取了更换供者,以期获得更多GVL效应。⑥移植相关合并症的处理及预防:研究表明二次移植后发生急性

GVHD时移植相关死亡率增高,但存在慢性GVHD被认为可提高总生存期及无病生存期^[2,10,24]。本中心移植后早期给予小剂量甲氨蝶呤、环孢素、吗替麦考酚酯联合预防GVHD,后根据患者情况逐步减停免疫抑制剂。因此大部分患者会出现急或慢性GVHD,但未发现与总生存期有明显相关性。其他移植相关并发症中严重感染、TMA、病毒感染、膀胱炎、肝静脉闭塞病等多在移植后早期出现,部分中心尝试应用降低强度的预处理来降低移植相关死亡率,但复发率可能会增加。

根据本文11例患者的数据表明,二次移植前能够获得CR的年轻患者二次移植效果好,供者的更换或者加强预处理可能带来有益帮助,由于病例资料有限,复发时间、预处理方案的选择、GVHD的情况未发现与二次移植疗效有明确相关性。

综上所述,二次移植是一种治疗移植后复发的有效手段,但二次移植合并症多、复发率高,需要慎重考虑,一般状况好、年轻、晚期复发、且可以再次获得缓解的患者是最可能的受益人群,强化预处理、更换供者、缓解期行二次移植可能是提高二次移植疗效的手段。

参考文献

- [1] Tsigotis P, Byrne M, Schmid CH, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(11):1431-1438.
- [2] Ruutu T, De Wreede LC, Van Biezen A, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(12):1542-1550.
- [3] 胡亮钉,牛婧文. 中危急性髓系白血病患者缓解后移植的策略选择[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9):669-671.
- [4] Horowitz MM, Schreiber H, Elder A, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(11):1379-1389.
- [5] Lund TC, Ahn KW, Tecca HR, et al. Outcomes after Second Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Relapsed Acute Leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(2):301-306.
- [6] Bosi A, Laszlo D, Labopin M, et al. Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia: Results of a Survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(16):3675-3684.
- [7] Naik S, Martinez C, Leung K, et al. Outcomes after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantations in Pediatric Patients with Relapsed Hematological Ma-

- lignancies[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(7):1266-1272.
- [8] Park S, Kim H, Min KI, 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.
- [9] Falantes JF, Carrillo E, Marquez F, et al. Role of second hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory hematologic malignancies [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8):3225-3227.
- [10] Michallet M, Tanguy ML, Socie G, et al. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation; a survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM) [J]. *Br J Haematol*, 2000, 108(2):400-407.
- [11] Duncan C, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(1):151-158.
- [12] Mciver ZA, Yin F, Hughes TE, et al. Second hematopoietic SCT for leukemia relapsing after myeloablative T cell-depleted transplants does not prolong survival [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(9):1192-1197.
- [13] Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, et al. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9(11):706-713.
- [14] Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8):1629-1642.
- [15] Christopheit 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.
- [16] Andreola G, Labopin M, Beelen D, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of 10 years[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(12):1508-1512.
- [17] Paix A, Antoni D, Waissi W, et al. Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens; A review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123:138-48.
- [18] Bao Z, Zhao H, Wang D, et al. Feasibility of a novel dose fractionation strategy in TMI/TMLI[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):248.
- [19] Spitzer B, Perales MA, Kernan NA, 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.
- [20] Shimoni A, Labopin M, Finke J, et al. Donor selection for a second allogeneic stem cell transplantation in AML patients relapsing after a first transplant: a study of the Acute Leukemia Working Party of EBMT[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(12):88.
- [21] Imus PH, Blackford A, Bettinotti M, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(11):1887-1894.
- [22] Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(5):478-488.
- [23] Orti G, Sanz J, Bermudez A, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation; A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3):584-588.
- [24] Schneidawind C, Hagmaier V, Faul C, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation enables long-term disease-free survival in relapsed acute leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(12):2491-2500.

(收稿日期:2020-11-23)