

异基因造血干细胞移植治疗儿童急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病) 中国专家共识(2022年版)

中华医学会血液学分会干细胞应用学组 中华医学会儿科学分会

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,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn; 吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006, Email: wudepei@suda.edu.cn; 王天有,国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心,北京 100045, Email: wangtianyou@bch.com.cn; 张晓辉,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044, Email: zhangxh100@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.002

Chinese expert consensus of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia (not APL) (2022)

Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn; Wu Depei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn; Wang Tianyou, Hematology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: wangtianyou@bch.com.cn; Zhang Xiaohui, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: zhangxh100@sina.com

儿童急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是儿童时期发病率第二位的白血病,占儿童白血病总数的15%~20%^[1],目前长期生存率为60%~70%^[2-4]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)作为巩固治疗,与大剂量阿糖胞苷/蒽环类药物一起在儿童AML治疗中发挥着主要作用。二代测序技术的普及使得儿童AML危险分层得以精准,新型靶向药物的应用及allo-HSCT技术的成熟

进一步改善了我国儿童AML患者的长期生存。为了规范我国allo-HSCT治疗儿童AML的适应证、预处理方案及移植后原发疾病复发的预防,形成有中国特色儿童AML造血干细胞移植临床路径及诊疗规范,根据国际最新临床研究成果及国内儿童AML诊治进展及现状,我们制订了本专家共识。

一、儿童AML的诊断及危险度分层

(一)儿童AML的诊断

儿童AML的诊断包含①骨髓细胞形态学包括细胞形态学、细胞化学、组织病理学;②使用多参数流式细胞术进行免疫表型检测;③使用染色体显带技术进行核型分析,必要时行荧光原位杂交(FISH);④分子学检测融合基因及基因突变;⑤脑脊液检查除外中枢神经系统白血病;⑥影像学检查如B超、CT、MRI或PET-CT等除外其他部位的髓外受累^[5]。

(二)儿童AML的预后因素

儿童AML预后因素包括宿主因素、临床特征、细胞遗传学、分子生物学特点及对治疗的反应。宿主因素对预后具有重要影响,如小部分儿童AML可能由先天骨髓衰竭性疾病(如范可尼贫血)转化而来或由骨髓增生异常综合征(MDS)进展所致,预后较差。儿童AML治疗反应亦为重要预后因素,如儿童中高危AML诱导化疗后微小残留病(MRD)高水平(流式细胞术检测到MRD $\geq 10^{-2}$)是复发的独立危险因素^[6]。

儿童AML不良预后因素:①有MDS或骨髓增殖性肿瘤(MPN)病史;②治疗相关性/继发性AML。

(三)儿童AML危险度分层

既往儿童AML危险度分层乃是基于细胞形态学及细胞遗传学,其后改进的细胞遗传学技术、流式细胞术、分子生物学技术检测融合基因及靶向测序鉴定出许多具有预后意义的儿童AML生物学标

志。一些之前被认为有预后意义的临床及生物学指标(如年龄)被逐渐弃用,而二代测序技术则提供了一些新标志^[7-9]。目前,我们推荐根据细胞遗传学及分子遗传学定义的儿童AML危险度分层(表1)。

二、儿童AML的allo-HSCT适应证

儿童AML的移植适应证包括患者的疾病类型、危险度分层及对治疗的反应。

(一)预后良好患儿

1. 第1次完全缓解(CR₁)期:有经验的移植中心对于RUNX1-RUNX1T1基因阳性儿童AML在两个疗程巩固化疗后骨髓基因下降<3个log(一般基因定量 $\geq 0.4\%$)或强化治疗后基因由阴性转阳性者考虑allo-HSCT^[14-15]。

2. 第2次及以上完全缓解(\geq CR₂)期:推荐allo-HSCT。

(二)预后中等患儿

1. CR₁:预后中等患儿建议allo-HSCT^[16],也可根据患儿临床体能结合化疗反应(监测MRD水平)来决定。

2. \geq CR₂:推荐allo-HSCT。

(三)预后不良患者

推荐所有预后不良儿童AML患者于CR₁期行allo-HSCT^[17]。

(四)转化型AML(t-AML)

t-AML包括治疗相关AML(化疗或放疗后继发

表1 儿童急性髓系白血病(AML)的危险度分层

预后分层	细胞遗传学	分子遗传学
预后良好	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1; Inv16(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11	NPM1突变且无FLT3突变或FLT3低等位基因比; CEBPA双突变
预后中等	所有除了预后良好及预后不良的类型	
预后不良	5号、7号染色体单体;5q-;7q-; inv(3)(q21q26.2)或t(3;3)(q21;q26.2) /RPN1-MECOM/RUNX1-MECOM; t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214; 11p15/NUP98基因重排; t(7;12)(q36;p13)/ETV6/MNX1 ^[10-11] ; t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1(AF4); t(6;11)(q27;q23)/KMT2A-AFDN(AF6); t(10;11)(p12.3;q23.3)/KMT2A-MLLT10(AF10);t(10;11)(q12.1;q23.3)/ KMT2A-ABI1; t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1; t(16;21)(p11.1;q22.2)/FUS-ERG; Inv16(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2 ^[12-13] ; 复杂核型(≥ 3 种),但不包括良好核型	FLT3-ITD高等位基因比*(NPM1野生型)

注:*突变/野生的比值 ≥ 0.5 为高等位基因比

AML)和MDS进展而来的AML。

(五)治疗反应不佳患者

标准诱导方案化疗第1疗程结束后骨髓MRD高水平(流式细胞术MRD $\geq 10^{-2}$)。

(六)经过 ≥ 3 个诱导化疗无法达到CR的儿童AML患者

经过 ≥ 3 个诱导化疗无法达到CR的患者,建议allo-HSCT。

(七)儿童AML血液学复发后使用各种化疗方案和(或)免疫治疗手段未获得CR的患者,建议allo-HSCT。

三、儿童AML患者allo-HSCT前的处理

(一)降低移植前肿瘤负荷

儿童中高危AML患者移植效果与肿瘤负荷密切相关^[18-19],移植前获得CR、达到MRD阴性患儿可继续巩固1~3个疗程后进行allo-HSCT。若3个疗程标准诱导化疗仍未取得形态学缓解,建议行allo-HSCT、挽救治疗或进入临床试验。

难治/复发AML患者为获血液学缓解,在患儿监护人充分知情同意情况下,可根据临床症状、体征等选用新型靶向/免疫治疗方案(如BCL-2抑制剂+去甲基化药物)联合或不联合常规化疗^[20],也可采用CAR-T细胞治疗^[21]、靶向药物(如酪氨酸激酶抑制剂)^[22-23]。

(二)髓外病灶的处理

1. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防:儿童AML患者移植前应完成至少2~4次鞘内注射。移植后可根据患儿疾病状态及临床体征综合判断CNSL的监测次数及时机并作相应诊治;WBC $\geq 40 \times 10^9/L$ 、有髓外浸润、AML-M₄/M₅、t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1、inv(16)患者进仓前争取完成4~6次鞘内注射,移植后鞘内注射1次,若移植前鞘内注射次数不够,可于移植后补齐。

2. 其他髓外病灶的处理:伴髓系肉瘤者建议移植前使用影像学手段(包括PET-CT)评估髓外病灶。若有残余病灶,有条件者可使用局部放疗、手术等手段清除病灶后行allo-HSCT,亦可考虑采用全身放射治疗(TBI)+局部增强照射的预处理方案。

四、造血干细胞来源及供者选择

儿童AML移植来源优先考虑HLA相合同胞供者;若无同胞HLA相合供者,单倍体相合供者、非血缘全相合供者、脐带血亦可采用。有报道显示对于高危儿童AML,单倍体造血干细胞移植与同胞相合移植相比有更好的无病生存率(DFS)及更低的移

植后3年累积复发率^[24]。

(一)单倍体相合供者

非体外去T细胞单倍体造血干细胞移植方案(北京方案)推荐儿童AML单倍体相合供者选择:父亲、母亲(≤ 45 岁)、非遗传性母亲抗原(NIMA)不合的同胞、非遗传性父亲抗原(NIPA)不合的同胞及其他旁系亲属^[25]。对于拟选择亲缘供者、年龄较小的患者应注意除外是否为遗传易感性髓系肿瘤。

后置环磷酰胺体内去除T细胞(PT-CY)儿童AML单倍体造血干细胞移植方案的供者选择也可参考:父亲、兄弟姐妹、母亲等^[26-27]。体外去除T细胞单倍体造血干细胞移植治疗儿童恶性血液病,要注意选择供者NK细胞对患者细胞具有同种异体反应性的供者^[28-29]。

供者特异性抗人类白细胞抗原抗体(DSA)与单倍体造血干细胞移植后植入不良相关。在充分告知儿童监护人的情况下,移植前筛查DSA,若数值小于2000,无需处理;若DSA为2000~10000,可联合加入脐带血辅助,根据各移植中心自身经验,可采用抗CD20单抗、静脉丙种球蛋白、血浆交换及联合方案等干预方法;若数值 > 10000 ,建议更换移植供者^[30-31]。

(二)脐血造血干细胞移植

脐血是儿童AML患者allo-HSCT较好的造血干细胞来源^[32]。在选择脐血时应综合考虑供患者HLA相合程度、脐血总有核细胞数(TNC)、CD34⁺细胞数和DSA。推荐选择脐血的标准:①患者进行高分辨HLA12位点配型,以供受体HLA高分辨配型6个位点(HLA-A、-B、-DR)在中国公共脐血库中初筛,初选脐血以供患者HLA4~6/6位点相合、脐血冷冻前TNC $> 2.5 \times 10^7/kg$ (患者体重)和CD34⁺细胞 $> 1.5 \times 10^5/kg$ (患者体重);如果6/6位点相合,脐血细胞数可以降低TNC $> 2.5 \times 10^7/kg$ (患者体重)和CD34⁺细胞 $> 1.2 \times 10^5/kg$ (患者体重)。②初筛后的脐血进行小管复苏,要求TNC活力 $> 80\%$,CD34⁺细胞活力 $> 90\%$,CFU-GM集落生长良好。③确认脐血需要满足以上条件,同时建议供患者HLA高分辨配型10个位点(HLA-A、-B、-Cw、-DR、-DQ)达到4/6、5/8、6/10位点相合。④如果检出DSA,可重新选择脐血^[33]。

五、预处理方案的选择

(一)TBI与非TBI的选择

在allo-HSCT治疗儿童AML的预处理方案中,TBI预处理方案与非TBI方案临床结局无差异;考

虑到TBI对儿童具有长期毒性,建议选择以BuCy为主的预处理方案^[34-36]。若使用非TBI方案时,建议根据白消安血药浓度调整其剂量。

(二)单倍体造血干细胞移植方案

非体外去T细胞单倍体造血干细胞移植方案(北京方案,表2)应用较广^[37-38],在儿童AML中具有较好的疗效^[15-16,24]。

(三)减低毒性预处理

预处理方案相关毒性是限制高剂量造血干细胞移植预处理应用的主要因素。为尽量减少预处理毒性,利用移植抗肿瘤效应,各种减低强度预处理方案(RIC)被提出,但均应符合以下标准:①TBI单次给予,剂量 ≤ 5 Gy;或TBI分次给予,剂量应 ≤ 8 Gy;②白消安 < 9 mg/kg;③美法仑 < 140 mg/m²;④塞替派 ≤ 10 mg/kg。对于无法耐受标准预处理方案的儿童AML可选用RIC方案。建议RIC方案用于不能耐受清髓性预处理方案的患儿,如唐氏综合征相关AML移植以及二次移植等^[39-40]。

(四)增强预处理

未达到缓解进行挽救移植的患儿、高危AML可考虑接受增强预处理方案。增强预处理方案一般在经典方案基础上增加放疗剂量或增加化疗药物,常用地西他滨、美法仑、氟达拉滨、依托泊苷及塞替派等。

六、儿童AML移植后复发/MRD阳性的预防及干预

(一)移植后复发的预防

1. 预防性供者淋巴细胞输注(DLI):推荐移植前未达到血液学缓解或CR3的儿童AML患者进行预防性DLI。同胞全相造血干细胞移植患者在移植后30 d左右,单倍体造血干细胞移植患者在移植后45 d~60 d进行预防性DLI^[41]。DLI前无需化疗,

回输动员后的外周血干细胞(单个核细胞 1×10^8 /kg、CD3⁺细胞 1×10^6 /kg~ 1×10^7 /kg)。预防性DLI后原有基础免疫抑制剂维持有效浓度继续应用至少6周,若无GVHD则8周减停。若无GVHD,6个月后可重复回输1次。

2. 靶向药物的预防性应用:①FLT3-ITD阳性儿童AML在移植后建议口服索拉非尼预防复发^[42]。若患儿在移植后30 d左右,无活动性GVHD及活动性感染,推荐口服索拉非尼直至移植后6个月~2年。使用过程中监测血象、肝肾功能。若中性粒细胞计数小于1000,血小板计数小于5万,可暂停索拉非尼;若为FLT3-TKD突变阳性,可考虑口服米哚妥林^[43]。②去甲基化药物:儿童高危AML若无合适靶向药物,可考虑使用去甲基化药物预防复发,阿扎胞苷及地西他滨均可用于预防复发^[44-45]。

(二)移植后MRD阳性的干预

可根据各移植中心经验对移植后AML患儿进行定期骨髓评估及病情监测。定期监测骨髓项目包括骨髓涂片、流式细胞术MRD、融合基因或WT1基因、FISH(供患者性别不同或有特殊染色体标志的患者)、外周血DNA指纹图。MRD阳性定义为流式细胞术MRD间隔2周连续2次阳性($\geq 10^{-3}$)或特异性融合基因(RUNX1-RUNX1T1、CBF β -MYH11、MLL基因)转为阳性(一般RT-PCR敏感度为 10^{-5} ~ 10^{-6})。随访中一旦确定MRD阳性,应立即减/停免疫抑制剂,若减/停免疫抑制剂无效,应立即给予干预^[46]。

1. 干扰素:移植后MRD阳性儿童AML患者停用环孢素A 2周后复查,若仍为阳性,可给予干扰素100 000 U/kg(最高300 000 U/kg)每周2次皮下注射,1个月后复查骨髓评估疗效^[47-48]。若应用于干扰素期间出现明显皮疹、腹泻,应立即停药,由移植医师

表2 改良的儿童急性髓系白血病(AML)异基因造血干细胞移植清髓预处理方案

预处理方案	适用移植类型	具体方案
mBuCy	Sib-HSCT	羟基脲80 mg/kg(分2次),-10 d;阿糖胞苷2 g/m ² ,-9 d;白消安9.6 mg/kg(静脉),-8~-6 d;环磷酰胺3.6 g/m ² ,-5 d,-4 d;MeCCNU 250 mg/m ² (口服),-3 d
mCy/TBI	Sib-HSCT	单次TBI 770 cGy,-6 d;环磷酰胺3.6 g/m ² ,-5 d,-4 d;MeCCNU 250 mg/m ² ,-3 d
mBuCy+ATG	UD-HSCT/CBSCT、haplo-HSCT	阿糖胞苷4~8 g/m ² ,-10 d,-9 d;白消安9.6 mg/kg(静脉),-8~-6 d;环磷酰胺3.6 g/m ² ,-5 d,-4 d;rATG 10 mg/kg,-5~-2 d或ATG-F 40 mg/kg,-5~-2 d
mCy/TBI+ATG	UD-HSCT/CBSCT、haplo-HSCT	单次TBI 770 cGy,-6 d;环磷酰胺3.6 g/m ² ,-5 d,-4 d;MeCCNU 250 mg/m ² ,-3 d;rATG 10 mg/kg,-5~-2 d或ATG-F 40 mg/kg,-5~-2 d

注:TBI:全身放射治疗;MeCCNU:甲环亚硝脲;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;rATG:兔抗人胸腺细胞球蛋白;ATG-F:抗人T细胞免疫球蛋白;Sib-HSCT:同胞全相造血干细胞移植;CBSCT:脐血造血干细胞移植;haplo-HSCT:单倍体造血干细胞移植;UD-HSCT:非亲缘造血干细胞移植

判断是否继续使用。

2. DLI: DLI是儿童AML血液学复发后最重要的免疫治疗^[49-50]。供者T淋巴细胞免疫耗竭是移植后白血病复发原因之一,而DLI有可能逆转免疫耗竭。改良的供者淋巴细胞输注(mDLI)使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员的外周血前体细胞,并在输注后予短程免疫抑制剂预防DLI相关GVHD。建议儿童AML患者MRD阳性且干扰素无效或流式细胞术MRD及特异性融合基因检测同时阳性者,可考虑使用化疗序贯mDLI。mDLI前化疗可使用之前有效或未曾使用过的化疗方案,例如HAA方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+阿克拉霉素)。环孢素A于mDLI前1d开始应用,建议同胞全相造血干细胞移植患者mDLI后4~6周、单倍体造血干细胞移植患者mDLI后6~8周减停环孢素A。若mDLI后MRD阴性且未发生GVHD,可考虑继续干扰素治疗^[51]。

(三)移植后复发的治疗

儿童AML移植后复发后推荐如下评估项目:

①完善免疫分型、融合基因、染色体、HLA-loss等检查,除外移植后继发白血病;②建议做二代测序检测白血病相关基因及突变,寻找可能有效的靶向药物;③完善免疫分型,寻找可能的CAR-T细胞治疗靶点(如CD33);④应使用影像学(如PET-CT)评估有无髓外浸润。

1. 治疗性mDLI:化疗方案的选择及回输剂量可参考移植后MRD阳性患者的化疗序贯mDLI方案。患儿若检出相应靶点,化疗方案中可加用相关靶向药物或去甲基化药物。若mDLI后达到CR,可考虑每3~6个月进行1次治疗性DLI,为期1年。

2. CAR-T细胞治疗:使用以CD33为靶点的CAR-T细胞治疗AML目前尚属于临床试验阶段^[52-53]。治疗后往往血象较差,常需进行二次移植。

3. 二次移植:患儿血液学复发、经化疗序贯mDLI后再次达到CR,其后可根据患者身体状况、个人意愿决定是否进行二次移植。若为单倍体造血干细胞移植,应根据是否存在HLA-loss来选择供者。二次移植方案亦应根据疾病类型、患儿身体状况、脏器功能等综合考虑^[54-55]。

4. 移植后髓外复发的治疗:儿童AML的髓外复发包括CNSL、睾丸及其他局部病灶复发,可单独发生,也可伴有骨髓复发^[56]。若出现CNSL或睾丸复发,可在局部放疗后行DLI预防骨髓复发;其他局部病灶可在评估病情后行化疗或局部放疗,随后行

DLI预防血液学复发。allo-HSCT是儿童AML重要的巩固治疗手段,需要精准的危险度分层、适时的造血干细胞移植以及移植后合理的预防复发、及时的抢先干预及规范诊疗,如此才能进一步提高我国儿童AML患者的长期生存率。

(执笔:程翼飞、郑胡镛、张乐萍)

参与共识制定和讨论的专家(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):北京大学第一医院(李渊);北京大学人民医院(程翼飞、付海霞、黄晓军、孙于谦、王峰蓉、王昱、许兰平、张乐萍、张晓辉);重庆医科大学附属第一医院(刘林);大连医科大学附属第一医院(马亮亮);福建医科大学附属协和医院(李乃农、杨婷);广西医科大学第一附属医院(赖永榕、李桥川);哈尔滨血液病肿瘤研究所(王志国);南方科技大学医院(李丽敏);海军军医大学附属长海医院(杨建民);北京道培医院(陆佩华);郑州大学第一附属医院(宋永平);华北理工大学附属医院(高峰);华中科技大学附属同济医院(张义成);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(熊昊);华中科技大学同济医学院附属协和医院(夏凌辉);吉林大学第一医院(高素君);江西省儿童医院(梁昌达);解放军总医院第五医学中心血液病医学部(窦立萍、郭梅、胡亮钉、刘毅);解放军总医院血液病医学部(刘代红);解放军联勤保障部队第九二〇医院(王三斌);空军军医大学唐都医院(刘利);西北大学附属医院(陈协群);陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心(张曦);南方医科大学南方医院(金华、李春富、刘启发、宣丽);中山大学肿瘤防治中心血液肿瘤科(吴秉毅);宁夏医科大学总医院(崔丽娟);青岛大学附属医院(孙立荣);青海省人民医院(李文倩);山东大学齐鲁医院(侯明、纪春岩、刘传方);山西白求恩医院同济山西医院(马梁明);上海交通大学附属第一人民医院(宋献民);上海市儿童医院(蒋慧);上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯、姜杰玲);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静);首都儿科研究所附属儿童医院(刘嵘);首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明);首都医科大学附属北京儿童医院(王天有、郑胡镛);首都医科大学附属北京世纪坛医院(武万水);四川大学华西医院(陈心传);苏州大学附属第一医院(韩悦、唐晓文、王荧、吴德沛);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);天津市儿童医院(陈森);西安交通大学第一附属医院(贺鹏程、张梅);新疆医科大学第一附属医院(江明、袁海龙);徐州医科大学附属医院(徐开林);浙江大学医学院附属第二医院(钱文斌);浙江大学医学院附属第一医院(黄河、罗依);浙江中医药大学附属第一医院(叶宝东);郑州大学第一附属医院(万鼎铭、姜中兴);中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)(孙自敏、朱小玉);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);中国医学科学院北京协和医院(段明辉);中国医学科学院血液病医院(姜尔烈、竺晓凡);中南大学湘雅三医院(李昕);中南大学湘雅医院(徐雅靖);中山大学附属第一医院(许多荣);中山大学孙逸仙纪念医院(方建培)

秘书组:胡冠华、薛玉娟、张智晓

参考文献

- [1] Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to

- 2012 [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (10): 2167-2177. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7.
- [2] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from Study AML-BFM 2004 [J]. *Blood*, 2013, 122 (1): 37-43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.
- [3] Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (4): 586-595. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9088.
- [4] Hare PO, Lucchini G, Cummins M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia in pediatric patients: the UK experience [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (6): 825-831. DOI: 10.1038/bmt.2017.3.
- [5] Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (23): 2708-2715. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6745.
- [6] Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multi-dimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group [J]. *Blood*, 2012, 120 (8): 1581-1588. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408336.
- [7] Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2012, 120 (16): 3187-3205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608.
- [8] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19 (1): 16-27. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0002
- [9] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (5): 551-565. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
- [10] Tosi S, Mostafa Kamel Y, Owoka T, et al. Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects [J]. *Biomark Res*, 2015, 3: 21. DOI: 10.1186/s40364-015-0041-4.
- [11] Balgobind BV, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Menezes RX, et al. Evaluation of gene expression signatures predictive of cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (2): 221-230. DOI: 10.3324/haematol.2010.029660.
- [12] Masetti R, Bertuccio SN, Pession A, et al. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184 (3): 337-347. DOI: 10.1111/bjh.15725.
- [13] Masetti R, Pigazzi M, Togni M, et al. CBFA2T3-GLIS2 fusion transcript is a novel common feature in pediatric, cytogenetically normal AML, not restricted to FAB M7 subtype [J]. *Blood*, 2013, 121 (17): 3469-3472. DOI: 10.1182/blood-2012-11-469825.
- [14] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial [J]. *Blood*, 2013, 121: 4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [15] Hu GH, Cheng YF, Lu AD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment [J]. *BMC Cancer*, 2020, 15, 20 (1): 553. DOI: 10.1186/s12885-020-07043-5.
- [16] Xue YJ, Cheng YF, Lu AD, et al. Efficacy of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy as postremission treatment of children with intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (2): e126-e136. DOI: 10.1016/j.clml.2020.09.004.
- [17] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 145. DOI: 10.1186/s13045-021-01159-2.
- [18] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.
- [19] Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (9): 2508-2516. DOI: 10.1038/s41375-021-01157-w.
- [20] Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2021, 138 (12): 1009-1018. DOI: 10.1182/blood.2021011694.
- [21] De Moerloose B. CAR-T treatment of pediatric AML: a long and winding road [J]. *Blood*, 2021, 137 (8): 1004-1006. DOI: 10.1182/blood.2020009406.
- [22] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, 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.
- [23] Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (8): 1061-1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3.
- [24] Zheng FM, Zhang X, Li CF, et al. Haploidentical-versus identical-sibling transplant for high-risk pediatric AML: A multicenter study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40 (23): 93-104.

- DOI: 10.1002/cac2.12014.
- [25] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 843-850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [26] DeZern AE, Franklin C, Tsai HL, et al. Relationship of donor age and relationship to outcomes of haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (5): 1360- 1368. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003922.
- [27] Rocha V, Arcuri LJ, Seber A, et al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56 (12): 3042-3048. DOI: 10.1038/s41409-021-01453-0.
- [28] Sahasrabudhe K, Otto M, Hematti P, et al. TCR alphabeta +/CD19+ cell depletion in haploidentical hematopoietic allogeneic stem cell transplantation: a review of current data [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60 (3): 598- 609. DOI: 10.1080/10428194.2018.1485905.
- [29] Escudero A, Martínez-Romera I, Fernández L, et al. Donor KIR genotype impacts on clinical outcome after T cell-depleted HLA matched related allogeneic transplantation for high-risk pediatric leukemia patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (12): 2493-2500. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.009.
- [30] Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Rituximab for desensitization during HLA- mismatched stem cell transplantation in patients with a positive donor- specific anti- HLA antibody [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (7): 1326- 1336. DOI: 10.1038/s41409-020-0928-z.
- [31] Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor Specific Anti- HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53 (5): 521-534. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8.
- [32] Hough R, Danby R, Russell N, et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172 (3): 360- 370. DOI: 10.1111/bjh.13802.
- [33] 孙自敏, 汤宝林. 我如何用单份脐血干细胞移植治疗成人恶性血液病 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (6): 449-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.001.
- [34] Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Long term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891 [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (12): 2054-2062. DOI: 10.1038/sj.leu.2403925.
- [35] Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, et al. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000 [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (12): 2025-2129. DOI: 10.1038/sj.leu.2403872.
- [36] Bhatt NS, Baassiri MJ, Liu W, et al. Late outcomes in survivors of childhood acute myeloid leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (8): 2258- 2273. DOI: 10.1038/s41375-021-01134-3.
- [37] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.
- [38] 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. DOI: 10.1002/cncr.27761.
- [39] Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga Ldel C, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: the Mexican experience [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (3): 157- 161. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50004.
- [40] Bitan M, He W, Zhang MJ, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens [J]. *Blood*, 2014, 123 (10): 1615-1620. DOI: 10.1182/blood-2013-10-535716.
- [41] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [42] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3- ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem- cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1201-1212. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.
- [43] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
- [44] Betül Oran, Marcos de Lima, Guillermo Garcia-Manero, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (21): 5580- 5588. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002544.
- [45] Garcia-Manero G, Jabbour E, Borthakur G, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2548-2553. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6823.
- [46] Deng DX, Wen JJ, Cheng YF, et al. Wilms' tumor gene 1 is an independent prognostic factor for pediatric acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 292. DOI:

- 10.1186/s12885-021-08022-0.
- [47] Shen MZ, Zhang XH, Xu LP, et al. Preemptive Interferon- α therapy could protect against relapse and improve survival of acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term results of two registry studies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 757002. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757002.
- [48] Liu J, Zhang XH, Xu LP, et al. Minimal residual disease monitoring and preemptive immunotherapies for frequent 11q23 rearranged acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Ann Hematol, 2021, 100 (5): 1267-1281. DOI: 10.1007/s00277-021-04488-x.
- [49] Chang YJ, Huang XJ. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation: when, if and for whom? [J]. Blood Rev, 2013, 27 (1): 55- 62. DOI: 10.1016/j.blre.2012.11.002.
- [50] Sun W, Mo XD, Zhang XH, et al. Chemotherapy plus DLI for relapse after haploidentical HSCT: the biological characteristics of relapse influences clinical outcomes of acute leukemia patients[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8): 1198-1207. DOI: 10.1038/s41409-018-0406-z.
- [51] Yan CH, Liu QF, Wu DP, 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.2019.03.006.
- [52] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. CD33- specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2015, 29(8): 1637-1647. DOI: 10.1038/leu.2015.52.
- [53] Qin H, Yang L, Chukinas JA, et al. Systematic preclinical evaluation of CD33-directed chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for acute myeloid leukemia defines optimized construct design [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9 (9): e003149. DOI: 10.1136/jitc-2021-003149.
- [54] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.11.012.
- [55] Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, et al. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplant relapsed acute leukemia in children: a retrospective EBMT- PDWP study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (8): 1629- 1642. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002.
- [56] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17 (5): 263- 267. DOI: 10.47391/JPMMA.460.

(收稿日期:2022-05-23)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部