

我如何处理异基因造血干细胞移植后微小残留病阳性急性白血病患者

常英军 黄晓军

How I manage minimal residual disease positive patients with acute leukemia who underwent allogeneic stem cell transplantation Chang Yingjun, Huang Xiaojun

Corresponding author: Chang Yingjun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China. Email: pk200608@126.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈急性白血病(AL)最有效的手段之一,但白血病复发仍是导致移植失败的主要原因^[1-3]。AL患者诱导化疗后获得第1次完全缓解(CR)和未获得CR的患者接受allo-HSCT治疗的复发率分别为15%~23%和50%~80%,患者移植后一旦出现血液学复发,预后极差;虽然可以接受供者淋巴细胞输注(DLI)或二次移植,但是长期生存率仅为8%~25%^[4-5]。因此,allo-HSCT后早期发现血液学复发苗头[微小残留病(MRD)阳性]并及时干预可能是防止血液学复发的关键环节^[6-7]。MRD是指AL患者获得CR后体内残存的白血病细胞,目前已有多种方法被用于allo-HSCT后MRD检测^[8-9]。问题是移植后MRD阳性能够预测血液学复发吗?如果MRD能够预警AL患者移植后复发,那么能否通过干预降低复发率、改善生存呢?在本文中,笔者通过典型病例介绍并结合国内外研究进展^[2,4,6,9-13],阐述移植后MRD检测及MRD阳性患者的诊疗体会。

一、典型病例

患者,男,23岁,allo-HSCT前6个月确诊急性髓系白血病(AML),诊断时染色体核型为46 XY,

FLT3-ITD阳性,给予HAA、IA以及FLAG 3种方案诱导方获CR,巩固治疗后行非体外去除T细胞的单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT),供者为HLA 3/6相合的弟弟,血型为O型供O型。应用改良BuCy-ATG(白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)预处理方案,移植抗宿主病(GVHD)预防应用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+甲氨蝶呤(MTX)^[3];回输有核细胞 $10.39 \times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $4.96 \times 10^6/\text{kg}$ 。中性粒细胞植入时间为+10 d,血小板植入时间为+7 d。基于文献资料和北京大学血液病研究所AL患者MRD检测流程(图1),我们在移植后对该例患者进行常规检测,移植后3个月多参数流式细胞术(MFC)为1.35%、WT1 9.3%,表明患者在allo-HSCT的+90 d出现MRD阳性。基于国内外研究进展和北京大学血液病研究所的临床实践(图2),我们对该例MRD阳性患者进行了HAA方案化疗联合改良DLI(mDLI)(回输G-CSF动员的外周血干细胞 $1 \times 10^8/\text{kg}$)。mDLI后12 d出现皮肤Ⅱ度急性GVHD,糖皮质激素治疗后缓解,mDLI后110 d出现轻度皮肤慢性GVHD。截至2017年7月31日,患者已存活945 d,MRD监测持续阴性。

二、allo-HSCT后的MRD检测

MRD检测常用的方法包括MFC、实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)等技术。近年来,虽然二代测序技术和数字PCR技术也被用于MRD检测,但还处于研究阶段,未常规用于临床。

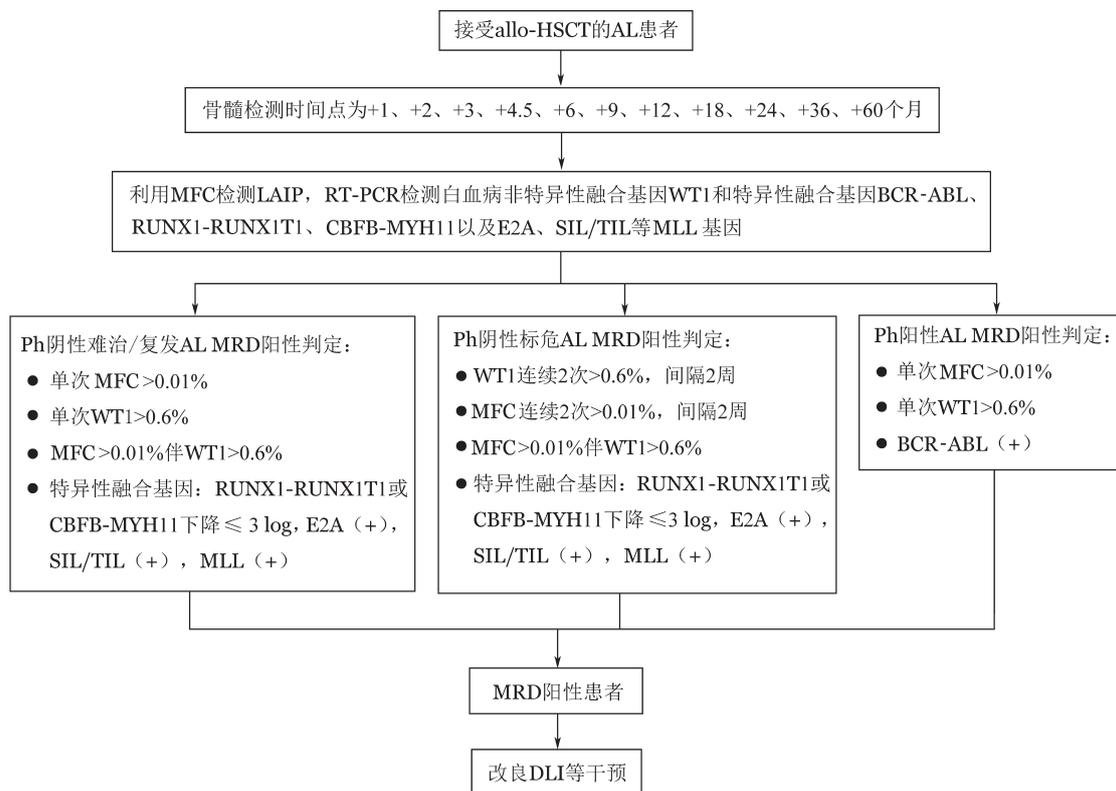
1. MFC检测移植后MRD: MFC能够检测几乎全部急性淋巴细胞白血病(ALL)患者和90%以上AML患者存在的白血病异常免疫表型(LAIP),其检测敏感性为 $10^{-3} \sim 10^{-4}$ 。AL患者MRD检测的常用抗体见表1。Diez-Campelo等^[14]研究发现,移植后100 d MFC检测MRD $< 10^{-3}$ 与 $\geq 10^{-3}$ 的患者比较,复发率较低(25%对73%, $P = 0.002$),4年无事件生存(EFS)率较高(74%对17%, $P = 0.01$)。Zhao等^[12]报道,移植后MFC检测MRD阳性与阴性ALL患者相比累积复发率(CIR)较高(54%对8%, $P < 0.01$)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.002

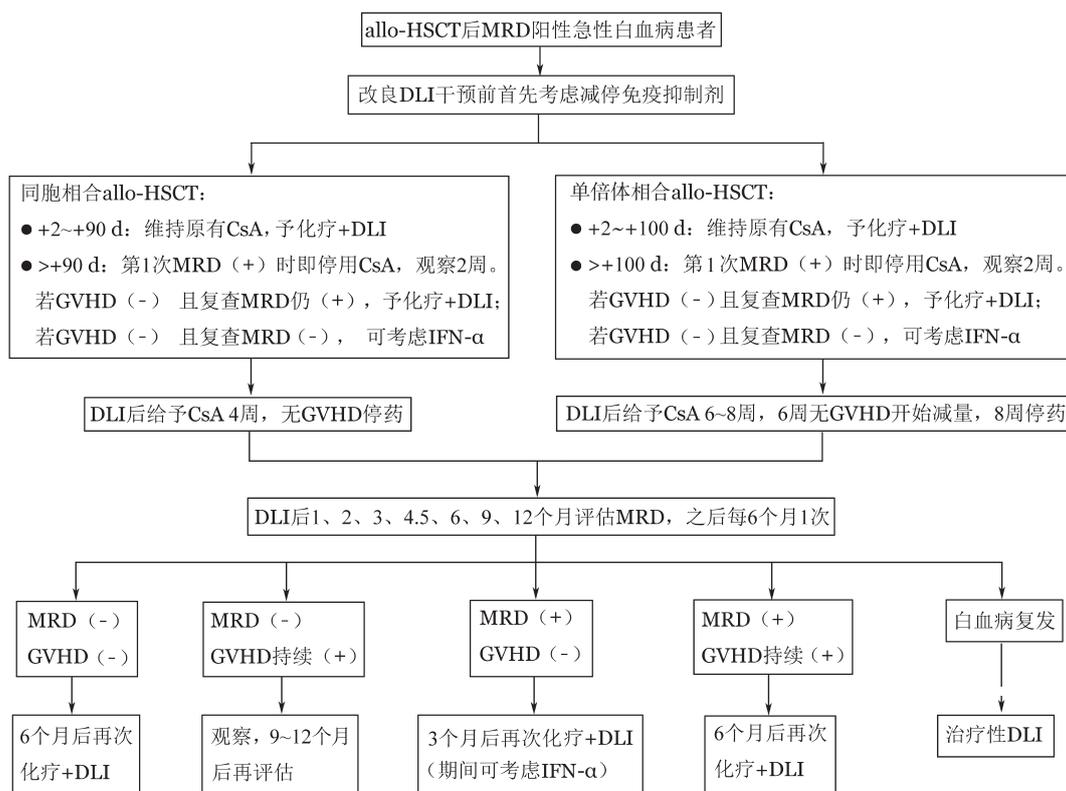
基金项目:国家自然科学基金(81670168)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室

通信作者:常英军,Email:pk200608@126.com



MFC:多参数流式细胞术;LAIP:白血病异常免疫表型;DLI:供者淋巴细胞输注
 图1 急性白血病(AL)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后微小残留病(MRD)检测流程



DLI:供者淋巴细胞输注;CsA:环孢素A;GVHD:移植抗宿主病;IFN-α:干扰素α
 图2 急性白血病患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后微小残留病(MRD)检测指导的危险分层干预流程图

表1 多参数流式细胞术检测微小残留病的常用抗体

疾病	表达形式	抗体
AML	跨系表达	CD2、CD4、CD5、CD7、CD10、CD19、CD56
	不同步表达	CD11b/CD34 ⁺ ;CD15/CD34 ⁺
	抗原过表达或低表达	CD13 ⁺ 、CD33 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD38、CD45 ⁺ 、CD117 ⁺ 、HLA-DR ⁺
	散射光异常	CD13表达正常,但前向散射或侧向散射异常
ALL		
B细胞	跨系表达	CD66c、CD11b
	细胞系列标记	CD19 ⁺
	抗原表达增强或减弱	CD10 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD38 ⁺ 、CD45 ⁺ 、CD49f、CD58 ⁺ 、CD81、CD123、CD304
T细胞	跨系表达	CD13、CD33
	细胞系列标记	cCD3 ⁺ 、CD7 ⁺
	抗原表达增强或减弱	CD1a、CD2 ⁺ 、CD5 ⁺ 、sCD3 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD44、CD45 ⁺ 、CD99、CD117、TdT ⁺

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;TdT:末端脱氧核苷酸转移酶。*建议必选的骨干抗体,其他抗体根据情况选择

和EFS率较低(54%对80%, $P < 0.01$)。随后许多学者证实,移植后应用MFC检测MRD对AML和ALL血液学复发均具预测意义^[8,15-16]。由于AML的高度异质性和大量潜在LAIP,应用MFC检测AML患者的MRD远比ALL患者复杂^[8,15]。

2. RT-PCR检测移植后MRD:综合文献[7-8,10,15,17-20]报道,RT-PCR检测MRD的敏感性为 $10^{-5} \sim 10^{-6}$,分子标志包括:①白血病特异基因:AML的RUNX1-RUNX1T1、PML-RAR α 、CBFB-MYH11、NPM1突变以及KMT2A(赖氨酸甲基转移酶,又称MLL)重排等;ALL的BCR-ABL、SIL-TAL1、E2A-PBX1、IGH VDJ和TCR基因重排等;②WT1等泛白血病基因。

北京大学血液病研究所的Wang等^[10]首次报道了基于RUNX1-RUNX1T1检测t(8;21)(q22;q22)AML移植后MRD检测结果,发现移植后1、2、3个月RUNX1-RUNX1T1下降 $> 3 \log$ 患者的复发率低于下降 $\leq 3 \log$ 患者(30 d: $P = 0.05$;60 d: $P < 0.001$;90 d: $P = 0.001$),多因素分析显示移植后3个月MRD阳性是复发和无白血病生存(LFS)的独立预后因素($P = 0.001, P = 0.001$)。因此,移植后早期检测RUNX1-RUNX1T1可及时发现t(8;21)AML的复发高危患者。张博等^[21]观察到移植后60 d、90 d WT1基因高表达与复发率增高(60 d: $P < 0.001$;90 d: $P = 0.003$)和无病生存(DFS)率降低(60 d: $P = 0.004$;90 d: $P = 0.006$)密切相关。Radich等^[17]发现BCR-ABL基因检测可预测Ph⁺ ALL患者的移植预后,他们观察到移植后100 d内MRD阳性患者3年复发率高于MRD阴性患者(52%对17%, $P = 0.025$)。Stirewalt等^[22]的研究也证实移植后PCR检

测BCR-ABL转录子阳性为复发的独立预后因素($RR = 8.7, P = 0.0001$)。

Zhao等^[7]发现基于WT1和MFC检测移植后MRD能更好地预测预后。他们定义WT1 $> 0.6\%$ 或MFC阳性连续检测为MRDco(+),或同一时间点标本WT1基因、MFC检测MRD同时阳性为MRDco(+);AML、ALL移植后MRDco(+患者2年CIR高于MRDco(-)患者(AML:71.4%对9.3%, $P < 0.001$;ALL:76.7%对15.4%, $P < 0.001$);多因素分析发现MRDco(+是AML和ALL患者移植后复发的独立影响因素。该研究提示WT1联合MFC检测MRD更可靠。

尽管MRD检测已经为移植后血液学复发提供了早期预警^[23],但许多问题仍待解决。首先,MRD检测存在假阳性和假阴性的问题,前者是指MRD检测阳性但没有复发,后者是指MRD检测阴性但发生复发。近年来,包括新一代测序(NGS)在内的新技术有可能检测克隆演变和白血病启动细胞,有助于克服假阴性或假阳性问题。其次,一些新基因异常(如DEK-NUP214)的预后意义还不明确,移植后多数基因异常预测复发的阈值还未确定。再次,不同类型AML的最佳MRD检测间隔时间目前仍不清楚。最后,仪器和操作者技术的差异限制了MRD检测的标准化及可重复性。不过上述问题的存在并不影响MRD阳性预测移植预后。

三、allo-HSCT后MRD指导的干预策略

1. AL患者移植后的复发防治和MRD阳性的干预手段:目前多种方法被用于移植后复发防治和MRD阳性患者的干预。DLI首先被用于慢性髓性白血病移植后的治疗,显示出良好的移植抗白血

病(GVL)作用^[13]。然而,传统的DLI往往伴有重度GVHD发生率增高,部分患者出现全血细胞减少以及感染,这些DLI相关并发症增加了非复发死亡,抵消了GVL作用。北京大学血液病研究所建立了mDLI技术体系,即用G-CSF动员的外周血采集物代替稳态淋巴细胞采集物,同时结合短程免疫抑制剂治疗^[24]。与传统的DLI相比,mDLI不仅降低了GVHD和全血细胞减少的发生率,而且具有更强的GVL效应。mDLI不仅被用于HLA相合同胞供者移植后复发的防治,而且被用于haplo-HSCT后复发的防治,提高了移植疗效。该团队还发现AL患者移植后复发率降低和DFS增高还与以下因素有关^[2,6,9]:①MRD阳性发生于+100 d后;②mDLI后1个月MRD阴性;③mDLI后发生慢性GVHD。mDLI后免疫抑制剂应用6~8周,降低了GVHD发生率且不影响GVL作用^[2,25]。其他方法还包括BCR-ABL特异性细胞毒性T细胞(CTL)、自然杀伤细胞、CAR-T等细胞免疫干预手段,此外还有干扰素 α (300万单位每周2~3次皮下注射,最长用至6个月)、靶向药物(预防性伊马替尼的起始剂量为400 mg/d,渐增至600 mg/d,MRD不转阴的患者给予800 mg/d;索拉菲尼400 mg/d或800 mg/d)、去甲基化药物(阿扎胞苷)以及二次造血干细胞移植等^[2,6,25-34]。

2. MRD 指导的 mDLI 干预: Yan 等^[2]在没有重现细胞遗传学异常且接受 allo-HSCT 的标危 AL 患者中,探讨了基于 MRD 分层指导的干预对移植预后的影响,该研究共入组 814 例患者,MRD 阳性判定参照图 1,其中 709 例移植后 MRD 阴性,105 例移植后 MRD 阳性(IL-2 干预 49 例,DLI 干预 56 例)。结果显示 MRD 阴性组、IL-2 干预组、DLI 干预组的 3 年 CIR 分别为 18.1%、64.4%、27.8%,DFS 率分别为 61.6%、24.1%、55.6%。多因素分析显示 MRD 指导的 mDLI 显著降低了复发风险($HR = 0.269, P < 0.01$),提高了 DFS 率($HR = 0.436, P = 0.006$)。该研究提示移植后 MRD 检测能从接受移植的标危 AL 患者中划分出复发高危人群,mDLI 显著改善了这部分复发高危人群的预后。

2014 年 Tan 等^[35]证实基于 MRD 检测进行 DLI 抢先干预患者(16 例)的有效率显著高于接受治疗性 DLI 的患者(11 例)(100%对 63.3%, $P = 0.019$),两组患者预计 1 年 OS 率分别为 93.8%和 27.3%($P < 0.01$)。该研究进一步证实了 MRD 分层指导 DLI 的可行性和有效性。值得注意的是,Mo 等^[6]在骨髓增

生异常综合征(MDS)人群中发现,allo-HSCT 后检测 MRD 能很好地发挥复发预警作用,但是 DLI 和干扰素 α 都未能降低 MRD 阳性患者复发率。这提示在 MDS 这个亚组人群中需要寻找新的干预方法(如阿扎胞苷联合 DLI^[34]),以改善预后。

四、结语和展望

尽管我们采取的 MRD 指导的 mDLI 干预策略使本例患者获得无病生存,但是由于如下原因,MRD 指导的移植后干预时,选择哪种干预方法是见仁见智的事情。①DLI 在不同类型 AL 移植后的 GVL 作用各异^[13];②有些类型的白血病具有特异性靶向治疗药物或特异性细胞治疗方法^[26,33];③对于移植后 MRD 阳性患者而言,目前还缺乏前瞻性、随机、对照研究以证明现有手段孰优孰劣;④不同移植中心对不同的干预手段掌握及相关并发症的处理水平不同;⑤对于 MRD 阳性的患者是否干预,还要考虑移植前的疾病危险因素、移植后免疫重建等情况。在高水平的循证医学证据出现以前,各移植中心应根据实际情况选择 MRD 阳性患者的干预手段。笔者所在中心 mDLI 技术体系非常成熟,因此对于缺乏靶向药物 MRD 阳性患者首先选择 mDLI,对具有靶向药物的 AL 患者,可选择靶向药物或与 mDLI 等联合。

总之,二代测序和全基因组测序技术的不断成熟和完善将使 allo-HSCT 后 MRD 监测的敏感性和特异性的进一步提高,结合不断建立的干预新手段(如 CAR-T 技术等)^[29],MRD 指导的移植后干预极有可能成为临床常规。因此,设计良好的前瞻性、随机、对照临床试验验证不同 MRD 检测方法指导的不同干预策略降低血液学复发率、提高移植疗效的优劣并建立 MRD 检测和干预临床操作规范是未来 5~10 年的重要课题。

参考文献

- [1] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation: anti-thymocyte globulin-based experience [J]. Semin Hematol, 2016, 53(2):82-89. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.004.
- [2] 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.
- [3] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. Blood, 2015, 125 (25):3956- 3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.

- [4] 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.
- [5] Ma YR, Xu LP, Zhang XH, et al. Comparable post-relapse outcomes between haploidentical and matched related donor allogeneic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(3):409-414. DOI: 10.1038/bmt.2016.283.
- [6] Mo XD, Qin YZ, Zhang XH, et al. Minimal residual disease monitoring and preemptive immunotherapy in myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95 (8):1233-1240. DOI: 10.1007/s00277-016-2706-y.
- [7] 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.
- [8] Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10 (8):460-471. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.100.
- [9] Yan CH, Wang Y, Wang JZ, et al. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):87. DOI: 10.1186/s13045-016-0319-5.
- [10] 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.
- [11] Zhao XS, Jin S, Zhu HH, et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(4):499-507. DOI: 10.1038/bmt.2011.121.
- [12] Zhao XS, Liu YR, Zhu HH, et al. Monitoring MRD with flow cytometry: an effective method to predict relapse for ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (2):183-192. DOI: 10.1007/s00277-011-1285-1.
- [13] 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.
- [14] Díez- Campelo M, Pérez- Simón JA, Pérez J, et al. Minimal residual disease monitoring after allogeneic transplantation may help to individualize post- transplant therapeutic strategies in acute myeloid malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84 (3): 149-152. DOI: 10.1002/ajh.21340.
- [15] Hourigan CS, Gale RP, Gormley NJ, et al. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7):1482-1490. DOI: 10.1038/leu.2017.113.
- [16] Zhou Y, Othus M, Araki D, et al. Pre- and post- transplant quantification of measurable ('minimal') residual disease via multiparameter flow cytometry in adult acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (7): 1456- 1464. DOI: 10.1038/leu.2016.46.
- [17] Radich J, Gehly G, Lee A, et al. Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation [J]. *Blood*, 1997, 89(7): 2602-2609.
- [18] Zhao X, Hong Y, Qin Y, et al. The clinical significance of monitoring the expression of the SIL-TAL1 fusion gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39 (6): 613-619. DOI: 10.1111/ijlh.12711.
- [19] 赵晓甦, 秦亚濠, 张艳玲, 等. 急性淋巴细胞白血病患者造血干细胞移植后监测E2A-PBX1融合基因的意义初探 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (12): 989- 993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.002.
- [20] Tang FF, Xu LP, Zhang XH, et al. Monitoring of post-transplant CBFβ-MYH11 as minimal residual disease, rather than KIT mutations, can predict relapse after allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults with inv (16) acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180 (3):448- 451. DOI: 10.1111/bjh.14340.
- [21] 张博, 赵晓甦, 秦亚濠, 等. 急性T淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后WT1基因表达及其与预后关系 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (8): 642- 646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.003.
- [22] Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L, et al. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (3):206- 212. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50025.
- [23] Liu J, Wang Y, Xu LP, et al. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia--rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(7):929-936. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.008.
- [24] 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. DOI:10.3324/haematol.10570.
- [25] 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- 414. DOI: 10.1111/ejh.12168.

- [26] Comoli P, Basso S, Riva G, et al. BCR-ABL-specific T-cell therapy in Ph+ ALL patients on tyrosine-kinase inhibitors [J]. Blood, 2017, 129 (5):582-586. DOI: 10.1182/blood-2016-07-731091.
- [27] Choi I, Yoon SR, Park SY, et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen- haploidentical hematopoietic cell transplantation: a dose-escalation study [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (5):696-704. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.031.
- [28] Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al. Infusion of donor-derived CD19-redirected virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study [J]. Blood, 2013, 122 (17):2965-2973. DOI: 10.1182/blood-2013-06-506741.
- [29] Ghosh A, Smith M, James SE, et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity [J]. Nat Med, 2017, 23 (2):242-249. DOI: 10.1038/nm.4258.
- [30] 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.
- [31] Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) [J]. Blood, 2005, 106 (2):458-463. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1746.
- [32] 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.
- [33] Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12):2042-2048. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.007.
- [34] Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation [J]. Leukemia, 2013, 27(6):1229-1235. DOI: 10.1038/leu.2013.7.
- [35] Tan Y, Du K, Luo Y, et al. Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transfusion, 2014, 54 (6):1493-1500. DOI: 10.1111/trf.12524.

(收稿日期:2018-02-01)

(本文编辑:徐茂强)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总编辑 黄晓军

副总编辑 胡豫 马军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程涛 董文革 方美云 冯建明 付蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯健 侯明 胡豫 胡灯明 胡建达 黄河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江明 江倩 金洁 克晓燕 赖永榕 李娟 李薇 李晓 李艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘红 刘林 刘霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马军 牛挺 裴雪涛 彭军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王椿 王敏 王欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于力 张梅
 张曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周晋
 周道斌 周剑峰 朱军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白海 常春康 崔久崑 杜欣 冯四洲 韩冰 韩艳秋 胡炯
 贾永前 姜尔烈 李剑 刘兵 刘澎 钱文斌 邱林 汝昆 施均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王迎 王昱 王宏伟 魏辉 吴彤 肖扬 许兰平
 俞文娟 张磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲