

异基因造血干细胞移植后复发防治新进展

刘燕平¹ 缪扣荣¹

[摘要] 异基因造血干细胞移植在急性白血病的地位越来越突出,是目前具有治愈可能的重要治疗手段,但移植后复发仍是目前导致移植失败的主要原因之一。移植后复发患者的预后极差,目前尚无统一的治疗方案,是临床上面临的重大难题。文章将从移植后复发的风险识别、预防及治疗 3 个方面对急性白血病患者移植后复发的防治新进展作一综述。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;复发;预防;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.015

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

New progress in the prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LIU Yanping MIAO Kourong

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: MIAO Kourong, E-mail: kourongmiao@163.com

Abstract Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), with a curative potential, has been playing a critical role in the treatment of acute leukemia. However, relapse after allo-HSCT is still one of the most common causes of the failure after transplantation. Patients who relapse after transplantation has poor prognosis and no standard treatment is available. Treatment of patients who relapse after allo-HSCT remains a challenge in clinical practice. We reviewed the current progress in the prevention and treatment of acute leukemia relapsed after allo-HSCT from three aspects, including the risk identification of post-transplant relapse, the prevention and treatment of relapse.

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; relapse; prevention; treatment

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是治疗血液系统恶性疾病的重要手段之一^[1]。随着移植技术的发展,移植后生存得到了极大的改善,但移植后复发仍是目前临床上面临的巨大挑战^[2-3]。一项回顾性研究统计了 1265 例移植前达到完全缓解(CR)的急性髓系白血病(AML)患者,中位随访 2.3(0.6~5.0)年,研究结果显示移植后 3~6 个月复发达达到峰值(29%),且移植后复发的时间越早,生存时间越短^[3]。移植后复发的患者预后极差,二次移植、化疗联合供者淋巴细胞输注(DLI)及嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)等治疗可以使部分患者获益,但关于移植后如何预防复发及复发后的治疗仍无统一的标准^[4-7]。本文将对急性白血病患者 allo-HSCT 后复发的防治新进展作一综述。

1 识别高危复发的急性白血病患者

无论是 AML 还是急性淋巴细胞白血病

(ALL)患者,移植前存在不良细胞遗传学异常及可测量残留病灶(MRD)阳性会使移植后复发的风险增大,与移植前无不良细胞遗传学异常及 MRD 阴性患者比较,3 年累积复发率分别为 51% vs 27% 和 67% vs 23%^[8]。识别移植后高危复发患者,早期进行干预治疗显得非常重要。

HSCT 时疾病伴随分子遗传学异常和疾病缓解状态是影响移植后总体生存期(OS)的主要决定因素^[9]。Shouval 等^[10]开发了一个疾病风险分层系统(DRSS)来阐释 HSCT 的适应证。在 AML 中,DRSS 结合了欧洲白血病网细胞遗传风险组、缓解状态、原发与继发性 AML、FLT3-ITD 和 NPM1 突变作为复发的分子标记^[11]。来自加拿大蒙特利尔大学血液肿瘤学和细胞疗法研究所的回顾性研究分析了 89 例移植的 AML 患者,通过使用 Fine-Gray 回归模型评估累积复发率(CIR)与 DRSS 评分、移植特征以及慢性移植物抗宿主病(cGVHD)等结局的关系。研究表明,allo-HSCT 时 DRSS 评分越高,复发风险越高,而 DRSS 评分低患者 5 年后的复发风险最小。缓解期 DRSS

¹南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院血液科(南京,210029)

通信作者:缪扣荣,E-mail:kourongmiao@163.com

评分的不良参数(即晚期达 CR、不良的细胞遗传学和 FLT3-ITD 突变)与更高的复发风险相关。

近期的一项研究分析了 allo-HSCT 后复发的费城染色体(Ph)阴性 ALL 患者的基因突变模式,结果显示移植后复发的 Ph⁻ ALL 常伴随着细胞因子受体样因子 2(CRLF2)重排和(或)IKZF1 缺失以及复杂的染色体异常克隆^[12]。Cao 等^[13]为了更精确地预测 B-ALL 患者 allo-HSCT 后的预后,建立了一个风险评分系统,其包括疾病状态、移植后 MRD 和 cGVHD 状态 3 个影响预后的重要因素,该风险评分系统的范围为 0~3 分(0 表示无风险因素,1 表示 3 个风险因素中的任意 1 个,2 表示 3 个风险因素中的任意 2 个,3 表示所有 3 个风险因素)。结果显示,评分为 0、1、2、3 分的患者 5 年复发率分别为 6.3%、16.6%、55.9%和 81.8%($P < 0.001$),而 5 年无病生存率(DFS)和 OS 也随着风险评分的增加而降低。可见,这种新的风险评分系统可以对不同复发风险的 ALL 患者进行分层,识别高危复发患者,从而指导早期的干预治疗。

2 移植后复发的预防

选择合适的供者并制定个体化的预处理方案及 GVHD 预防方案有助于降低 allo-HSCT 后的复发率。回输新鲜干细胞、移植前使用抗人胸腺细胞免疫球蛋白、移植后定期监测 MRD 均为 AML 及 ALL 患者预防移植后复发的重要措施。其中 MRD 的监测尤为重要,可作为疾病复发的预测因子^[14-15]。

2.1 AML 移植后复发的预防

一项 meta 分析显示 AML 患者在 allo-HSCT 后接受包括索拉菲尼、米喹妥林及去甲基化药物等维持治疗有助于降低复发率,提高 DFS^[16]。此外,BCL-2 抑制剂(维奈克拉)已被证明在 AML 治疗中具有单药活性,且维奈克拉联合阿扎胞苷、地西他滨或低剂量阿糖胞苷已被食品药品监督管理局批准用于治疗新诊断的年龄 >75 岁和不适合行标准化疗的患者。一项前瞻性试验研究了低剂量地西他滨联合维奈克拉作为 AML 患者移植后维持治疗的效果,中位随访 16.0(11.0~26.5)个月,2 年 OS 率和 2 年 DFS 率均为 83%,而且没有增加 GVHD 的发生率^[17]。Kent 等^[18]在一项开放性试验中探索了维奈克拉作为移植后维持治疗的安全性及有效性,初步结果表明维奈克拉作为移植后的维持治疗相对安全。对于存在 FLT3 突变的 AML 患者,可使用 FLT3 抑制剂如索拉菲尼、米喹妥林或吉瑞替尼作为移植后维持治疗。与挽救性化疗比较,吉瑞替尼单药治疗可显著提高复发难治 AML 患者的 CR 率(54.3% vs 21.8%,HR 为

32.5,95%CI 22.3%~42.6%),FLT3-ITD 突变患者移植后使用吉瑞替尼预防复发效果或许更佳,正在进行的关于吉瑞替尼作为移植后维持治疗的试验(NCT02997202)将会阐明 FLT3 抑制剂在移植后复发预防的作用^[19]。

TP53 突变的 AML 患者复发风险高,预后差,即使接受了 allo-HSCT 其预后仍然较差。Eprentapopt(APR-246)属于一种小分子 TP53 激活剂,一项 II 期、多中心、开放标签试验评估了 Eprentapopt 联合阿扎胞苷作为 TP53 突变 AML 患者移植后维持治疗的有效性和安全性,中位随访 17 个月,1 年 OS 率为 78.8%(95%CI 60.6%~89.3%),且未观察到明显的不良反应^[20]。对于 TP53 突变 AML 患者,移植后使用 Eprentapopt 联合阿扎胞苷作为维持治疗耐受性良好,可改善 TP53 突变 AML 的长期生存。

2.2 ALL 移植后复发的预防

Ph⁺的 B-ALL 患者使用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作为 allo-HSCT 后的维持治疗可提高移植后生存率,但关于 TKI 药物的选择仍需更多的临床试验探索^[21]。此外,一项单中心 II 期研究为了降低高危 ALL 患者移植后复发,在移植后第 1 年对 ALL 患者进行了贝林妥欧单抗(Blinatumomab)治疗(每 3 个月 1 次,连续治疗 4 个周期),21 例患者中有 17 例(81%)在研究结束时存活,6 例患者进展,其中包括 2 例开始 Blinatumomab 治疗前 MRD 阳性的患者,CIR 为 29%(95%CI 11%~49%),1 年 OS 率和 DFS 率分别为 85%(95%CI 61%~95%)和 71%(95%CI 47%~86%),研究中未观察到与治疗相关的死亡。该研究观察到对 Blinatumomab 治疗有反应者有较高比例的效应记忆 CD8⁺T 细胞亚群,而无反应者 T 细胞缺乏并表达更多抑制性检查点分子,包括 T 细胞上的检查点分子(TIM3)。Allo-HSCT 后行 Blinatumomab 预防治疗临床可行,但疗效还与治疗时的免疫环境相关^[22]。有研究发现 ALL 患者在 allo-HSCT 后使用低剂量地西他滨作为移植后的维持治疗亦有助于降低复发率,特别是 T-ALL 患者^[23]。

Naik 等^[24]研究了供者来源的多重白血病抗原特异性 T 细胞(mLSTs)输注对预防 ALL 患者移植后复发的疗效。11 例 ALL 患者输注了 mLSTs [剂量范围:(0.5~2)×10⁷/m²],患者在输注后并未观察到 aGVHD、细胞因子释放综合征或其他不良事件。结果显示,在 8 例可评估的患者中有 6 例获得长期 CR。表明 allo-HSCT 后输注供者来源的 mLSTs 确实可行并安全,并可能有助于疾病控制及预防 ALL 复发。

3 移植后复发的治疗

3.1 AML 移植后复发的治疗

干扰素 α (IFN- α)可发挥免疫调节作用,促进移植抗白血病效应,并在 allo-HSCT 后清除 MRD。AML 移植后出现分子学复发(MRD 阳性)时,可使用 IFN- α 进行抢先治疗。2 项注册研究(NCT02185261 和 NCT02027064)评估了 allo-HSCT 后出现 MRD 阳性时抢先性 IFN- α 治疗的长期疗效。入组患者接受 IFN- α -2b 皮下注射 6 个周期,中位 3.5(0.5~30.5)个周期。结果显示,6 年 CIR 和非复发死亡率分别为 13.0%(95%CI 5.4%~20.6%)和 3.9%(95%CI 0~17.6%),6 年 OS 率和 DFS 率分别为 88.3%(95%CI 81.4%~95.8%)和 83.1%(95%CI 75.2%~91.9%)^[25]。可见,抢先性的 IFN- α 治疗可以持续清除 MRD,提高 AML 患者 allo-HSCT 后的长期生存率。

去甲基化治疗(HMA)可作为髓系肿瘤移植后复发的挽救治疗方案之一,可使小部分患者获得再次缓解,联合 DLI 可改善移植后复发患者的生存^[26-27]。一项回顾性多中心研究分析了阿扎胞苷治疗 allo-HSCT 后复发髓系肿瘤的有效性。研究中的 2 组患者分别为 allo-HSCT 后复发时直接接受阿扎胞苷作为抢救治疗(组 1)和复发后先接受其他抢救治疗无效后再接受阿扎胞苷治疗(组 2)。组 1 中存活患者的中位随访时间为 4.7(1.0~37.0)个月,中位 OS 为 5.9 个月(95%CI 3.4~13.0),而 2 年 OS 率为 8.0%(95%CI 1.0%~48.0%)。组 2 患者的中位随访时间为 13.6(10.4~32.8)个月,中位 OS 为 9.5 个月(95%CI 5.6~NA),2 年 OS 率为 33.0%(95%CI 12.0%~96.0%)^[28]。对于移植后复发的患者,阿扎胞苷可作为其挽救治疗方案的选择之一。

DLI 是一种免疫疗法,可通过增强移植抗白血病效应来获得持久缓解。DLI 既可作为移植后分子学复发患者的抢先治疗(抢先性 DLI),又可作为血液学复发患者的挽救治疗(治疗性 DLI)。Harada 等^[29]研究了 AML 单倍体移植后接受抢先性 DLI 和治疗性 DLI 的效果,输注的中位 CD3⁺ 细胞数为 1.0×10^6 /kg。DLI 后 100 d 内 II~IV 级 GVHD 在所有患者中的发生率为 26.0%,其中 III~IV 级 GVHD 发生率为 16.9%,抢先性 DLI 组的治疗有效率明显高于治疗性 DLI 组,分别为 47.4%和 13.9%($P=0.002$)。另一项研究报道的 51 例移植后血液学复发时接受 DLI 的 AML 患者的中位 OS 为 10.4 个月,2 年和 5 年 OS 率分别为 26.0%和 10.0%,其中 26 例死于复发,1 例死于治疗相关,1 例为不明原因死亡^[30]。可见,allo-HSCT 后复发的 AML 可通过 DLI 来加强移植物

抗白血病效应而获得疾病缓解,在分子学复发时进行抢先性治疗效果更佳。

对于 allo-HSCT 后首次复发的 AML 患者,二次移植是有效的治疗手段之一,但关于二次移植的最佳时机、再诱导缓解方案、供者及预处理方案的选择尚无明确定义^[31]。Lojko-Dankowska 等^[32]回顾性分析了 2005—2020 年接受二次 allo-HSCT 的 AML 患者,28 例在二次移植前获得 CR,另外 12 例于非 CR 时进行移植,无关供者移植 13 例,单倍体供者移植 16 例,且其中 22 例患者的供者与第 1 次移植时相同。中位随访 40 个月,15 例(37%)患者存活,14 例患者获得疾病缓解,中位 OS 为 16 个月,1 年和 5 年的 OS 率分别为 63%和 35%。28 例于 CR 状态接受移植的患者中,14 例(50%)存活;而非 CR 状态接受移植的患者中,只有 1 例存活。对于第 1 次 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,二次 allo-HSCT 仍然是一种有效的治疗选择,而移植前获得 CR 是治疗成功的关键。

对 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,缺乏理想的靶向抗原是治疗复发 AML 患者的主要障碍。一项临床研究(NCT04351022)分析了 CD38 靶向 CAR-T 细胞的临床疗效和安全性,研究共纳入 6 例 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,在首次输注 CD38 CAR-T 细胞 4 周后,6 例患者中 4 例(66.7%)达到 CR 或不完全血细胞恢复的 CR(CR_i),中位 CR 或 CR_i 时间为 191(117~261)d,6 个月累积复发率为 50%,中位 OS 和 DFS 时间分别为 7.9 和 6.4 个月^[33]。对于 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,CAR-T 细胞疗法也是一种有效的治疗选择。

3.2 ALL 移植后复发的治疗

与 AML 移植后复发相似,ALL 在分子学复发时也可使用 IFN- α 进行抢先性治疗。有研究探索了 IFN- α 在治疗移植后 MRD 阳性 ALL 患者的有效性及安全性,每周 2 次皮下注射 IFN- α -2b(4 周为 1 个周期),4 年 CIR 和非复发死亡率分别为 31.9%和 6.0%,4 年 DFS 率和 OS 率分别为 62.1%和 71.1%^[34]。

Blinatumomab 作为一种靶向 CD19 和 CD3 的细胞衔接分子,可介导表达 CD19 细胞的裂解,已被应用于复发难治 ALL 的治疗。一项 II 期临床试验探索了 Blinatumomab 治疗 allo-HSCT 后复发的 Ph⁻B-ALL 患者的有效性及安全性,结果显示入组的 64 例患者中 29 例(45%)在 2 个治疗周期内达到 CR/血细胞部分恢复的 CR(CR_h),经过 1 年和 3 年的随访,前 2 个周期达 CR/CR_h 的患者中位 DFS 为 7.4 个月,中位 OS 为 8.5 个月;1 年 OS 率为 36%,3 年 OS 率为 18%,3 级和 4 级不良反应率 31%和 44%,其中 8 例患者发生了致命的

不良反应^[35]。有研究分析了 4 例移植后因 HLA 丢失而复发的 B-ALL 患者使用 Blinatumomab 的疗效,最终有 3 例患者在 2 个治疗周期内达到了 CR/CRh 和 MRD 阴性^[36]。所以,对于 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者,Blinatumomab 也是一种有效的挽救治疗策略。

达雷妥单抗(Dara)是一种靶向 CD38 的人 IgG-κ 单克隆抗体,是一种在人浆细胞上均匀表达的糖蛋白,具有直接抗肿瘤及免疫调节作用^[37]。来自北京博仁医院的一项回顾性研究探索了含 Dara 的治疗方案治疗 allo-HSCT 后复发患者的安全性和有效性^[38]。首次移植后复发的 13 例患血液系统恶性肿瘤的儿童接受了“Dara 400 mg × 1 d,阿糖胞苷、阿扎胞苷 100 mg/d × 3~5 d,依托泊苷 100 mg/d × 3~5 d,维奈克拉 10 mg,每日 2 次 × 14 d”方案的治疗,中位随访 218(30~617) d,DFS 率和 OS 率分别为 46.2% 和 53.8%。初步研究表明,含 Dara 方案对首次移植后复发的 CD38⁺ 的血液系统恶性肿瘤儿童患者是可行和有效的,其中 T 淋巴母细胞淋巴瘤/ALL 患者的反应更好。

CAR-T 细胞治疗可使 B 细胞恶性肿瘤,特别是 B-ALL 患者获得较高的初步缓解率和长期缓解率。有研究探索了 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者接受供体来源的 CD19 CAR-T 细胞治疗的有效性及其安全性,在接受 CAR-T 细胞治疗的 43 例患者中 34 例(79%)达到 CR,1 年 DFS 率和 OS 率分别为 43% 和 62%。可见使用供体来源的 CAR-T 细胞治疗移植后复发的 B-ALL 是可行的,但还需更多的临床试验探索证实^[39]。也有研究发现 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者接受连续输注 CD19/CD22 CAR-T 细胞能有效防止肿瘤免疫逃逸,提高移植后复发的 B-ALL 患者的生存率^[5,40]。

移植后复发的 ALL 患者也可尝试 DLI 治疗,但 DLI 容易并发严重的 GVHD。一项研究对比分析 B-ALL 患者移植后复发时接受嵌合抗原受体修饰的供体淋巴细胞输注(CAR-DLI)和单独接受 DLI 治疗的结果。与 DLI 组比较,CAR-DLI 组的中位 CR 持续时间显著延长(9.0 个月 vs 3.2 个月, $P=0.020$);中位 OS 分别为 12(3~29)个月和 3.7(0~65)个月;CAR-DLI 组无患者发生 aGVHD,而 DLI 组的 I~II 级和 III~IV 级 aGVHD 的发生率分别为 7.0% 和 14.8%^[41]。对于 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者,CAR-DLI 或许能成为更有效的治疗方法。

4 总结与展望

Allo-HSCT 后复发患者的预后极差,目前仍没有标准的治疗方案。明确移植后复发相关因素,完善移植后复发预测系统,在血液学复发前进行抢

先干预治疗尤为重要。二次移植,含 Dara 的化疗方案,HMA 及其联合 DLI 和 CAR-T 细胞治疗等方案的使用,有望提高生存率并改善移植后复发患者的预后。在未来的研究中,我们仍需要致力于完善移植后复发预测系统和探索移植后复发的最佳治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 仲照东,陈智超,夏凌辉.急性髓系白血病造血干细胞移植后复发的预防及治疗[J].临床血液学杂志,2022,35(5):375-379.
- [2] Schuler E,Boughoufala S,Rautenberg C,et al. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies[J]. Ann Hematol,2019,98(5):1225-1235.
- [3] Yanada M,Konuma T,Yamasaki S,et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical features and outcomes [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56 (5): 1126-1133.
- [4] Zhao P,Ni M,Ma D,et al. Venetoclax plus azacitidine and donor lymphocyte infusion in treating acute myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol,2022,101(1):119-130.
- [5] Yan N,Wang N,Wang G,et al. CAR19/22 T cell cocktail therapy for B-ALL relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cytotherapy,2022,24(8):841-849.
- [6] Yoshimoto G,Mori Y,Kato K,et al. Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation[J]. Leuk Lymphoma,2021,62(12):2939-2948.
- [7] Orti G,Barba P,Fox L,et al. Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect[J]. Exp Hematol,2017,48:1-11.
- [8] Orvain C,Wilson JA,Fang M,et al. Relative impact of residual cytogenetic abnormalities and flow cytometric measurable residual disease on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2023, 108 (2): 420-432.
- [9] Ossenkoppele GJ,Janssen JJ,van de Loosdrecht AA. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2016,101(1):20-25.
- [10] Shouval R,Fein JA,Labopin M,et al. Development and validation of a disease risk stratification system for patients with haematological malignancies:a retrospective cohort study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation registry[J]. Lancet Haematol,2021,8(3):e205-e215.

- [11] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- [12] Tracy SI, Cao Q, Bachan B, et al. Ph-like gene alterations and complex chromosomal abnormalities are frequent in patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(4): 406-408.
- [13] Cao LQ, Zhou Y, Liu YR, et al. A risk score system for stratifying the risk of relapse in B cell acute lymphocytic leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(10): 1199-1208.
- [14] Mo XD, Lv M, Huang XJ. Preventing relapse after haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia: the role of post-transplantation minimal residual disease (MRD) monitoring and MRD-directed intervention[J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(2): 184-197.
- [15] Dillon R, Hills R, Freeman S, et al. Molecular MRD status and outcome after transplantation in NPM1-mutated AML[J]. *Blood*, 2020, 135(9): 680-688.
- [16] Pasvolsky O, Shimony S, Yeshurun M, et al. Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(10): 1335-1341.
- [17] Wei Y, Cao Y, Jin X, et al. Low-dose decitabine plus venetoclax maintenance therapy can decrease the relapse after allogeneic stem cell transplantation for MRD positive high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl): 33-33.
- [18] Kent A, Pollyea DA, Winters A, et al. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 11-12.
- [19] Biavasco F, Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2022, 116(3): 341-350.
- [20] Mishra A, Tamari R, DeZern AE, et al. Eprenetapopt Plus Azacitidine After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3985-3993.
- [21] Warraich Z, Tenneti P, Thai T, et al. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(3): e55-e64.
- [22] Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2022, 139(12): 1908-1919.
- [23] Liu J, Jiang ZX, Xie XS, et al. Maintenance Treatment With Low-Dose Decitabine After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Adult Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 710545.
- [24] Naik S, Vasileiou S, Tzannou I, et al. Donor-derived multiple leukemia antigen-specific T-cell therapy to prevent relapse after transplant in patients with ALL[J]. *Blood*, 2022, 139(17): 2706-2711.
- [25] 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.
- [26] Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 567-571.
- [27] 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.
- [28] Drozd-Sokolowska J, Karakulska-Prystupiak E, Biecek P, et al. Azacitidine for relapse of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multicenter PALG analysis[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107(1): 129-136.
- [29] Harada K, Mizuno S, Yano S, et al. Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(3): 643-653.
- [30] Rettig AR, Ihorst G, Bertz H, et al. Donor lymphocyte infusions after first allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a single-center landmark analysis[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(9): 2339-2350.
- [31] Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1758-1766.
- [32] Lojko-Dankowska A, Matuszak M, Bembnista E, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myeloid leukemia-retrospective analysis of the outcome[C]. Prague Congress Centre, European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation, 2022.
- [33] Cui Q, Qian C, Xu N, et al. CD38⁻ directed CAR-T cell therapy: a novel immunotherapy strategy for re-

- lapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):82.
- [34] Liu S, Luo X, Zhang X, et al. Preemptive interferon-alpha treatment could protect against relapse and improve long-term survival of ALL patients after allo-HSCT[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):20148.
- [35] Stein AS, Kantarjian H, Gokbuget N, et al. Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(8):1498-1504.
- [36] Wu H, Cai Z, Shi J, et al. Blinatumomab for HLA loss relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(6):3111-3122.
- [37] Hill E, Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: a review of current indications and future directions[J]. Semin Oncol, 2022, 49(1):48-59.
- [38] Li ZH, Wang XX, Wen XP, et al. Daratumumab-containing regimen in the treatment of relapsed hematological malignancies in children after allogeneic stem cell transplantation[C]. Prague Congress Centre, European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation, 2022.
- [39] Zhang C, Wang XQ, Zhang RL, et al. Donor-derived CD19 CAR-T cell therapy of relapse of CD19⁺ positive B-ALL post allotransplant[J]. Leukemia, 2021, 35(6):1563-1570.
- [40] Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation[J]. Am J Hematol, 2021, 96(6):671-679.
- [41] Wang T, Gao L, Hu X, et al. Chimeric Antigen Receptor-modified Donor Lymphocyte Infusion Improves the Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia Patients With Relapsed Diseases After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. J Immunother, 2019, 42(3):81-88.

(收稿日期:2022-07-05)

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下 4 条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部 4 条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。