

# 微小残留病指导的急性髓细胞白血病分层治疗\*

常英军<sup>1</sup> 赵晓甦<sup>1</sup>

**[摘要]** 微小残留病(MRD)已被常规用于急性髓细胞白血病(AML)患者的疗效评估和复发预测。本文从异基因造血干细胞移植适应证、移植方式、预处理方案以及移植后复发预防等方面讨论了 MRD 指导的个体化分层治疗。未来的研究应聚焦 AML 患者 MRD 检测及干预新方法的建立。

**[关键词]** 微小残留病;急性髓细胞白血病;个体化治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.003

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Minimal residual disease directed therapy for patients with acute myeloid leukemia

CHANG Yingjun ZHAO Xiaosu

(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)

Corresponding author: CHANG Yingjun, E-mail: rmcyj@bjmu.edu.cn

**Abstract** Minimal residual disease (MRD) has been used routinely for curative effect evaluation and relapse prediction for patients with acute myeloid leukemia (AML). It discussed MRD directed individual therapy for AML in view of transplant indications, transplant modality selection, conditioning regimen and relapse prevention after allogeneic stem cell transplantation. Future directions should focus on the establishment of new methods for MRD detection and novel strategies for MRD intervention.

**Key words** minimal residual disease; acute myeloid leukemia; individual therapy



**专家简介:**常英军,主任医师,二级教授,博士研究生(博士后)导师。科技部重点领域创新团队负责人,2021年入选第六批国家“万人计划”科技创新领军人才;同年获人民名医“优秀风范”称号。现任北京大学医学部血液系主任、北京大学人民医院血液科副主任。中华医学会血液学分会第十一届委员会委员、实验诊断学组副组长,中华医学会血液学分会第九届、第十届青年委员会副主任委员,美国免疫学会国际会员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会第三届委员会副主任委员、中国病理生理学会实验血液学会委员等。承担“863”项目、国家自然科学基金委重大项目子课题、首都特色项目重点课题和京津冀基础研究合作项目等10余项课题。以主要完成人身份获国家科技进步二等奖2项,中华

医学科技一等奖2项、二等奖2项及教育部高校科技进步一等奖1项。现为 *Exp Hematol & Oncol* 副主编、《白血病·淋巴瘤》副总编辑; *J Hematol Oncol*、*Expert Rev Hematol*、*Advance in Therapy* 和《中华血液学杂志》等杂志的编委;任 *Lancet* 和 *Lancet Hematol* 等20余种国际杂志的审稿专家。截至目前,以通讯(包括共同通讯)或第一(包括共同第一)作者身份在 *J Clin Oncol*、*Blood*、*Cell Discov* 等国内外学术期刊上发表论文120余篇。

\*基金项目:首都特色重点项目(No:Z221100007422008);国家自然科学基金面上项目(No:82070185)

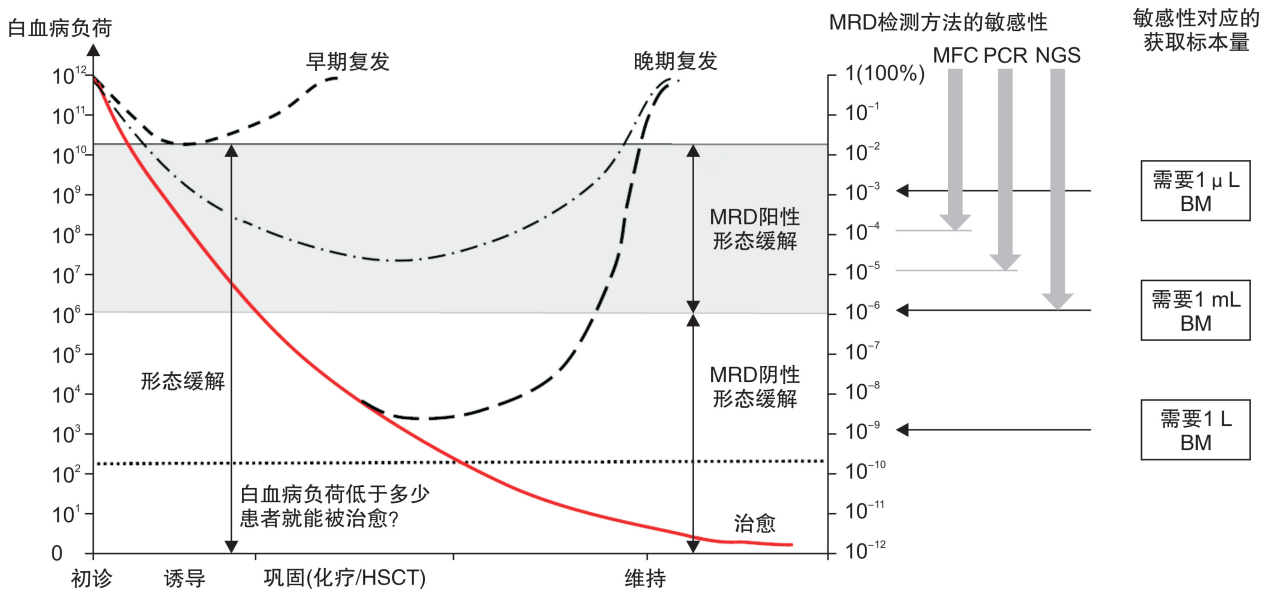
<sup>1</sup>北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(北京,100044)

通信作者:常英军, E-mail: rmcyj@bjmu.edu.cn

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种严重危害人类健康的恶性血液病<sup>[1]</sup>。尽管强烈化疗、异基因造血干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT)和靶向治疗等方法的应用改善了患者的预后,但复发仍是导致治疗失败的最主要原因<sup>[1-5]</sup>。国内外学者发现微小残留病(measurable residual disease, MRD)是AML患者复发的根源<sup>[6-7]</sup>。MRD是指初诊或难治/复发状态的患者接受诱导治疗、获得血液学完全缓解(hematological complete remission, HCR)后体内残存的少量白血病细胞<sup>[7-8]</sup>(图1)。MRD

不仅可用于复发预警,而且可用于指导干预以及治疗方法的选择,进而提高患者的疗效和生存。此外,MRD还可作为AML的替代终点用于新药研发等<sup>[6-29]</sup>。

近年来,国内外学者制定了AML患者MRD检测和解读的共识<sup>[7-8]</sup>,这些共识的制定彰显了MRD在AML患者诊疗中的重要作用。为此,我们结合国内外已经发表的文献和北京大学血液病研究所AML患者MRD方面的研究成果<sup>[6-36]</sup>,对MRD指导的AML患者的分层治疗进行讨论,并提出了该领域未来亟待解决的临床问题。



注:初诊白血病患者体内的白血病细胞约为 10<sup>12</sup>,经过诱导化疗获得 HCR 后体内的白血病细胞降至 10<sup>10</sup> 左右,如果患者获得 HCR 即停止治疗几乎都会复发(图中线条 ---)。获得 HCR 后部分患者进入 MRD 阳性阶段(灰色区域),但这些患者无论接受何种治疗 MRD 都不转阴,最终复发(图中线条 - · - ·);多数患者获得 HCR 后进入 MRD 阴性阶段(白色区域),MRD 转阴后部分患者会被治愈(图中线条 ——),部分患者转阴后复发(见图中线条 - - -)。多参数流式细胞术(MFC)、聚合酶链反应(PCR)和二代测序技术(NGS)等检测 MRD 的阈值不同,此外,MRD 检测的敏感性越高所需的标本量越大;由于检测手段和标本量需求所限,国内外学者仍不清楚不同预后分层、接受不同治疗方法的 AML 患者治疗后体内白血病负荷低于多少(图中线条 ·····)就可以被治愈。

图 1 MRD 的概念及其与临床预后的关系

### 1 AML 患者 MRD 检测方法及其临床价值

目前,用于 AML 患者 MRD 检测的方法包括 MFC、实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)技术以及数字 PCR(dd-PCR)和 NGS 等<sup>[7-8]</sup>。国内外关于 AML 患者 MRD 检测共识推荐的主要方法是 MFC 和 RQ-PCR,尽管国际共识已推荐 dd-PCR 和 NGS 用于 MRD 检测,但在国内,这 2 种方法仍处于研究阶段,未被常规用于临床<sup>[7-8]</sup>。近年来,单细胞测序技术获得了快速进展,例如,单细胞 DNA 测序结合免疫表型分析能更好地观察白血病的克隆演变规律,明确哪些克隆是导致白血病复发的根源<sup>[9]</sup>。各种 AML MRD 检测方法的优缺点比较见表 1<sup>[7-9]</sup>。

AML 患者接受诱导治疗后、巩固治疗后、allo-HSCT 前后的不同时间点检测到 MRD 阳性均与

高白血病累计复发(CIR)率、低无白血病生存(LFS)率和总体生存(OS)率密切相关<sup>[6-17]</sup>。MRD 的预后预测价值不受强烈化疗、低强度化疗、靶向治疗以及 allo-HSCT 等治疗方法的影响<sup>[6-29]</sup>。此外,不同 MRD 检测方法之间存在互补作用,多种 MRD 检测方法联合应用可以降低假阳性、假阴性率,提高复发预测的精准性<sup>[7-8]</sup>。

AML 患者 MRD 检测领域亟待解决的问题包括<sup>[6-29]</sup>:①如何确保在合适的时间点、用合适的方法准确、特异地检测到 MRD? ②如何保证患者接受连续时间点的 MRD 监测? 因为笔者所在单位的研究发现无论化疗还是移植前后,连续时间点 MRD 的动态变化较单一时间点阳性能更好地预测复发和生存。③提升 MRD 检测的敏感性需要相

应增加骨髓标本的获取量,因此,是不是敏感性越高越好(图 1)?

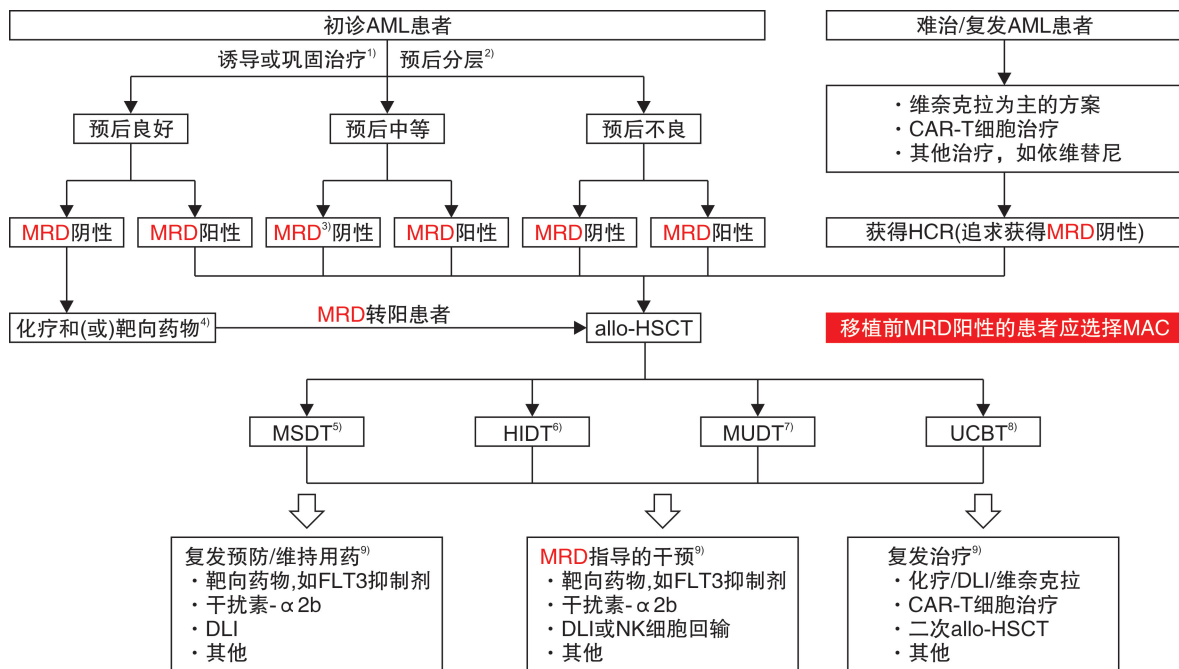
## 2 MRD 指导的 AML 患者分层治疗

MRD 指导的个体化、分层治疗涉及 AML 患

者治疗的全过程,不仅在诱导、巩固治疗后,而且在移植前后均可根据 MRD 选择抢先干预或治疗方案以降低 CIR、改善生存,最终达到治愈疾病的目的<sup>[6-36]</sup>(图 2)。

表 1 AML 患者各种 MRD 检测方法优缺点比较

检测方法	敏感性	常规应用	评价
MFC	$10^{-5} \sim 10^{-3}$	是	优点:简便快捷、花费低,适用 90% 以上的 AML 患者;缺点:抗原漂移,不能确定特定白血病亚群,分析过程复杂
RQ-PCR			
融合基因/基因突变	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	是	优点:特异性好,敏感性高,相对便宜,易标准化;缺点:耗时间,要求靶基因在疾病治疗过程中稳定表达,适用部分患者, RNA 不稳定,仅适用 30%~60% 的患者
WT1	$10^{-2}$	是	优点:适用 80%~90% 的 AML 患者;缺点:敏感性低,缺乏疾病特异性
dd-PCR	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	否	优点:绝对定量,不需要标准化曲线;缺点:同 RQ-PCR
测序技术			
群体细胞水平	$10^{-6} \sim 10^{-3}$	否	优点:可以同时检测多种突变位点,可观察克隆演变,高通量;缺点:花费高,结果易受背景噪音影响,无标准化
单细胞水平	$10^{-4} \sim 10^{-3}$	否	优点:可以同时检测多种突变位点,可在单细胞水平观察克隆演变,可实现单细胞水平同时检测 DNA、RNA 和表面表型;缺点:花费高,单细胞核酸量有限,结果易受背景噪音影响,无标准化,等位基因遗漏



注:MAC:清髓预处理方案;MSDT:HLA 相合同胞供者移植;HIDT:单倍型相合造血干细胞移植;MUDT:人类白细胞抗原(HLA)相合无关供者移植;UCBT:脐血移植;DLI:供者淋巴细胞回输;NK:自然杀伤细胞。<sup>1)</sup>对于有特定靶向治疗药物的 AML 亚型,可在诱导化疗的同时联合相应的靶向药物;<sup>2)</sup>分层可参考欧洲白血病网 2017 或 2022 共识或中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版);<sup>3)</sup>对于预后中等 AML 患者诱导或巩固治疗后 MRD 阴性患者是否接受 allo-HSCT,目前尚存争议;<sup>4)</sup>对于有特定靶向治疗药物、不需接受 allo-HSCT 的 AML 亚型巩固治疗可加用相应的靶向药物;<sup>5)</sup>HLA 相合同胞供者仍是目前国内外学者公认的 allo-HSCT 首选供者;<sup>6)</sup>HIDT 在我国已经成为首位的移植方式,对于移植前 MRD 阳性的急性白血病患者,在有经验的中心可以首选单倍型相合供者;<sup>7)</sup>尽管 MUDT 和 HIDT 均可以获得与 MSDT 相当的疗效,但由于 HIDT 后易获得供者二次移植物进行 DLI、CAR-T 或二次移植等,所以在我国缺乏 HLA 相合同胞供者的患者多首选单倍型相合供者;<sup>8)</sup>UCBT 在 allo-HSCT 领域占比较低,但 UCBT 具有较强的抗白血病作用,且移植物抗宿主病发生率低;<sup>9)</sup>无论 AML 患者接受何种移植,移植后都应该根据患者初诊和移植前后的复发危险因素,例如难治/复发患者、MRD 阳性患者,选择复发预防、干预等手段。

图 2 MRD 指导的 AML 个体化治疗策略

## 2.1 MRD 指导的移植适应证选择

对于预后不良组 AML 患者,无论 MRD 阳性还是阴性均获益于 allo-HSCT<sup>[2-4]</sup>。目前,预后良好和预后中等组 AML 患者的移植适应证选择问题仍是国内外学者关注的热点<sup>[18-28]</sup>。

传统的观点是预后良好的 AML 患者不需要接受 allo-HSCT 进行巩固治疗。2013 年,笔者所在团队发现可以根据诱导巩固治疗后 RUNX1::RUNX1T1 水平是否较初诊下降 >3 个 Log 将预后良好的 t(8;21) AML 患者分为高危组(下降 ≤3 个 Log,即 MRD 阳性组)和低危组(下降 >3 个 Log,即 MRD 阴性组),结果显示与化疗相比,allo-HSCT 显著降低了高危组患者的 CIR,提高了 LFS 和 OS<sup>[18]</sup>。2017 年,法国的一项多中心研究入组了 229 例伴发 NPM1 突变的 AML 患者,研究将外周血 NPM1 突变水平在诱导治疗后下降 <4 个 Log 定义为 MRD 阳性,结果显示 allo-HSCT 可以显著改善诱导治疗后 MRD 阳性伴 NPM1 突变的 AML 患者的预后<sup>[20]</sup>。此外,Freeman 等<sup>[19]</sup>也发现对于不伴 NPM1 突变的标危 AML 患者,2 个疗程化疗后 MFC 检测 MRD 阳性的患者可获益于 allo-HSCT。第 64 届 ASH 年会上,王建祥教授团队报道 allo-HSCT 可使 AML 预后良好组、第 2 疗程(C2)化疗后 MRD 阳性患者生存获益( $HR = 0.383, P = 0.004$ ),MRD 阴性患者并未获益于移植<sup>[14]</sup>。总之,对于预后良好的 AML 患者,诱导或巩固治疗后 MRD 阳性的患者应选择 allo-HSCT。

对于预后中等的 AML 患者,诱导或巩固治疗后 MRD 阳性者选择 allo-HSCT 已获得国内外学者的公认,但该亚群中 MRD 阴性患者是否选择移植仍存在争议。笔者所在单位的研究显示,对于预后中等获得 CR1 的 AML 患者,巩固化疗 2 个疗程后无论 MRD 阳性还是阴性,接受 allo-HSCT 均较接受化疗的患者在复发和生存方面获益<sup>[21]</sup>。Han 等<sup>[24]</sup>发现,对于 3 个疗程化疗后 MRD 阳性的预后中等 AML 患者,接受 allo-HSCT 后 CIR 显著低于接受化疗的患者(22.3% vs 71.5%,  $P < 0.001$ ),而 LFS (65.9% vs 23.0%,  $P = 0.002$ ) 和 OS (67.1% vs 23.9%,  $P = 0.022$ ) 显著高于化疗。在第 64 届 ASH 年会口头报告中,王建祥教授团队的数据显示移植既可使预后中等组第 1 个疗程(C1)后 MRD 阳性 AML 患者获益( $HR = 0.529, P = 0.008$ ),还可以使 C2 后 MRD 阳性 AML 患者获益( $HR = 0.467, P = 0.004$ );对于 C1 或 C2 后 MRD 阴性的预后中等组 AML 患者,allo-HSCT 并未使其生存获益<sup>[14]</sup>。2023 年 2 月 9 日在线发表在 *JAMA Oncol* 上的一项前瞻性研究入组了 143 例

年龄 18~60 岁的预后中等 AML 患者,这些患者在获得 CR1 后被随机分为化疗组( $n = 67$ )和移植组( $n = 76$ ),Bornhäuser 等<sup>[22]</sup>发现 2 组患者的 2 年 OS 率分别为 84% 和 74% ( $P = 0.22$ ),2 年无疾病生存率分别为 40% 和 69% ( $P = 0.001$ ),复发率分别为 58% 和 20% ( $P < 0.001$ ),非复发相关死亡率(NRM)分别为 2% 和 9% ( $P = 0.005$ )。该研究提示,对于预后中等且获得 CR1 的 AML 患者,移植并未在 OS 方面优于单纯化疗。然而,该研究存在随机偏倚,此外,该研究中并非所有患者都做了 MRD 检测,因此无法回答 MRD 阴性预后中等的患者是否移植更好。因此,仍需多中心研究来回答这一问题。

针对 AML 患者移植适应证选择的问题<sup>[23]</sup>,笔者认为是否给患者实施 allo-HSCT 需要考虑以下问题:①患者仅接受强烈化疗作为巩固治疗后的 CIR 是否会增加? 如果 CIR 高于 40%~45%,那么这些患者应接受移植治疗。②移植是否会增加患者 NRM? 尤其是老年患者,既要考虑共患病指数,又需考虑其护理等问题。综合国内外的研究进展和北京大学血液病研究所的经验<sup>[18-24]</sup>,笔者推荐除预后良好诱导或巩固治疗后 MRD 阴性的 AML 患者外,预后良好诱导或巩固治疗后 MRD 阳性、预后中等或预后不良后无论 MRD 阴性还是阳性的 AML 患者,都是 allo-HSCT 的适应证;对于预后中等诱导或巩固治疗后 MRD 阴性的 AML 患者,接受移植时造血细胞移植合并疾病指数应 <2,以降低移植后 NRM 发生率<sup>[23]</sup>。

## 2.2 MRD 指导的移植方式选择

过去十余年中,HIDT 方案的建立基本解决了供者来源缺乏的问题<sup>[5,16-17,21,25-26]</sup>。尽管如此,国内外学者过去普遍认为 HLA 相合同胞供者仍是首选的供者来源<sup>[5]</sup>。对于拟接受移植的 AML 患者,可能会有包括 HLA 相合同胞供者、单倍型相合供者等多种供者来源的选择,这就引出一个问题:谁是最优的供者? 笔者所在单位的研究发现,移植前 MRD 阳性的 AML 或 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者接受 HIDT 后 CIR 显著低于接受 MSDT 的患者,OS 显著提高<sup>[25,27-28]</sup>。随后,我国学者报道的一项多中心研究也证实 HIDT 较 MSDT 治疗预后不良的 AML 患者具有更强的移植物抗白血病作用<sup>[26]</sup>。上述研究提示 HLA 相合同胞供者不总是首选的供者,对于移植前 MRD 阳性的 AML 患者,在有经验的移植中心应选择单倍型供者以改善移植预后;该观点已经被写入我国 2021 异基因造血干细胞移植共识<sup>[37]</sup>。

### 2.3 MRD 指导的处理方案选择

最近的一项随机、对照研究入组了 218 例接受 allo-HSCT 的 AML 患者,Hourigan 等<sup>[29]</sup>采用错误纠正 NGS 技术检测 ASXL1、DNMT3A、FLT3、IDH1、IDH2、JAK2、KIT、NPM1、NRAS、RUNX1、SF3B1、TET2 和 TP53 等 13 个基因突变评估移植前的 MRD,结果显示接受 MAC 和减低剂量预处理(RIC)的 2 组患者移植前 MRD 阳性的比例分别为 68%和 63%,2 组患者 3 年 OS 率分别为 56%和 63%( $P=0.96$ )。多因素分析显示与 MAC 比较,RIC 是高 CIR( $HR=6.38, P<0.001$ )和低 LFS( $HR=2.94, P<0.001$ )的独立危险因素。该研究提示对于移植前分子检测 MRD 阳性的 AML 患者,MAC 较 RIC 更能使这些患者获益。Boyiadzis 等<sup>[34]</sup>的研究也发现预处理前 MRD 阳性不影响接受 MAC 的 AML 患者的预后,但预处理前 MRD 阳性增加接受 RIC 的 AML 患者移植后 CIR。上述研究提示移植前 MRD 阳性的 AML 患者应接受基于 MAC 的 allo-HSCT,以降低 CIR、改善预后<sup>[30,34]</sup>。

### 2.4 MRD 指导的移植后复发干预

由于 MRD 是复发的根源,所以针对移植后 MRD 进行干预是降低 AML 患者移植后复发、改善预后的有效途径之一<sup>[31-33]</sup>。对于移植后 MRD 阳性患者,可以选择干扰素- $\alpha$ 2b、靶向治疗药物和 DLI 等多项措施进行抢先干预<sup>[31-33,36,38]</sup>。北京大学血液病研究所黄晓军教授带领团队建立了改良 DLI 体系,该体系用人粒细胞集落刺激因子动员的外周血代替稳态淋巴细胞采集物,同时应用小剂量甲氨蝶呤或环孢素 A 预防 GVHD<sup>[32]</sup>。临床实践证实改良 DLI 体系不仅可用于 MRD 指导的干预,降低 CIR、改善移植预后,还可用于复发的预防和移植后复发的治疗<sup>[32]</sup>。国内刘启发教授牵头的多中心、前瞻性、随机对照研究证实无论是移植后 MRD 阴性或阳性的伴 FLT3 突变的 AML 患者,给予索拉菲尼均可使这些患者预后显著改善<sup>[35]</sup>。

总之,对于初诊 AML 患者,从诊断时确定适合 MRD 检测的生物标记物到治疗不同阶段的 MRD 评估等,残留病的监测贯穿了 AML 治疗的全过程(图 2)。对于难治/复发的 AML 患者,应力争应用新药(如维奈克拉)或嵌合抗原受体 T 细胞等手段获得 MRD 阴性缓解后再接受 allo-HSCT,以便为更多难治/复发 AML 患者争取治愈的机会<sup>[38]</sup>。

### 3 小结

从 1980 年 MRD 概念提出至今已逾 40 年,期间国内外学者对 MRD 概念内涵和外延的认知不

断深入,作为生物学标记的 MRD 已经被广泛用于恶性血液病、实体肿瘤等领域,在预警复发、指导干预等方面发挥着越来越重要的作用<sup>[6-29,32-33]</sup>。就 MRD 在 AML 患者诊疗的应用方面,未来的研究应集中在以下几个方面:①应不断优化现有 MRD 检测方法或建立 MRD 检测新方法,提升这些方法的敏感性和特异性,例如,笔者所在的团队最近的研究证实基于 AML 白血病干细胞的 MRD 检测方法较传统 MFC 检测 MRD 的方法具有更高的敏感性和更长的从检测到白血病细胞到血液学复发的时间,后者为临床医生对 MRD 进行干预提供了更长的“时间窗”<sup>[10]</sup>;②应不断研发 AML 干预新靶点和建立干预新手段,例如部分临床试验尝试将免疫检查点抑制剂用于 MRD 阳性患者的干预。可以预见,不久的将来预警复发手段和干预方法的高效结合会使更多的 AML 患者获益于 MRD 指导的精准治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia[J]. Lancet, 2018, 392(10147):593-606.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8):617-623.
- [4] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood, 2022, 140(12):1345-1377.
- [5] Chang YJ, Pei XY, Huang XJ. Haematopoietic stem-cell transplantation in China in the era of targeted therapies: current advances, challenges, and future directions[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(12):e919-e929.
- [6] Patkar N, Kakirde C, Shaikh AF, et al. Clinical impact of panel-based error-corrected next generation sequencing versus flow cytometry to detect measurable residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML)[J]. Leukemia, 2021, 35(5):1392-1404.
- [7] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性髓系白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11):889-897.
- [8] Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party[J]. Blood, 2021, 138(26):2753-2767.
- [9] Ediriwickrema A, Gentles AJ, Majeti R. Single-cell ge-

- nomics in AML; extending the frontiers of AML research[J]. *Blood*, 2023, 141(4):345-355.
- [10] 常英军, 赵晓甦. 急性白血病患者微小残留病概念的内涵和外延[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2023, 32(1):8-11.
- [11] Li SQ, Xu LP, Wang Y, et al. An LSC-based MRD assay to complement the traditional MFC method for prediction of AML relapse: a prospective study[J]. *Blood*, 2022, 140(5):516-520.
- [12] Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1189-1199.
- [13] 刘竞, 刘艳荣, 王亚哲, 等. 移植前免疫表型缓解与血液形态学缓解对急性髓系白血病患者同胞 HLA 相合造血干细胞移植疗效预测价值的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(8):617-623.
- [14] Zhang CX, Gu RX, Zhou CL, et al. Prognostic effect and clinical application of early measurable residual disease(MRD) by flow cytometry on de novo acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl 1):2030-2032.
- [15] Bazinet A, Kantarjian HM. Moving toward individualized target-based therapies in acute myeloid leukemia [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2):141-151.
- [16] Liu J, Zhao XS, Liu YR, et al. Association of persistent minimal residual disease with poor outcomes of patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(23):2808-2816.
- [17] Liu J, Ma R, Liu YR, et al. The significance of peri-transplantation minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry on outcomes for adult AML patients receiving haploidentical allografts[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(4):567-577.
- [18] 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(20):4056-4062.
- [19] Freeman SD, Hills RK, Virgo P, et al. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15):1486-1497.
- [20] Balsat M, Renneville A, Thomas X, et al. Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: a study by the acute leukemia French association group[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2):185-193.
- [21] Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative haploidentical transplantation is superior to chemotherapy for patients with intermediate-risk acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1737-1748.
- [22] Bornhäuser M, Schliemann C, Schetelig J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation vs standard consolidation chemotherapy in patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023 Feb 9; e227605. doi: 10.1001/jamaoncol. 2022.7605. Online ahead of print.
- [23] Craddock C. Transplant in AML with measurable residual disease: proceed or defer? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022, 2022(1):528-533.
- [24] Han LJ, Li YL, Wu JY, et al. Post-remission measurable residual disease directs treatment choice and improves outcomes for patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in CR1 [J]. *Int J Hematol*, 2022, 116(6):892-901.
- [25] 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.
- [26] Yu SJ, Huang F, Wang Y, et al. Haploidentical transplantation might have superior graft-versus-leukemia effect than HLA-matched sibling transplantation for high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: a prospective multicentre cohort study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(5):1433-1443.
- [27] Guo HD, Chang YJ, Hong Y, et al. Dynamic immune profiling identifies the stronger graft-versus-leukemia (GVL) effects with haploidentical allografts compared to HLA-matched stem cell transplantation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1172-1185.
- [28] 王志东, 孙于谦, 闫晨华, 等. 单倍型造血干细胞移植和 HLA 相合同胞供者造血干细胞移植治疗急性 B 淋巴细胞白血病的回顾性比较研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(3):221-228.
- [29] Hourigan CS, Dillon LW, Gui GG, et al. Impact of conditioning intensity of allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia with genomic evidence of residual disease [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12):1273-1283.
- [30] Gao L, Zhang YQ, Wang SB, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4249-4259.
- [31] Shen MZ, Zhang XH, Xu LP, et al. Preemptive interferon- $\alpha$  therapy could protect against relapse and im-

- prove 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.
- [32] 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.
- [33] Yan CH, Wang Y, Sun YQ, et al. Optimized therapeutic strategy for patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: long-term clinical outcomes and health-related quality of life assessment [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(12): 1387-1402.
- [34] Boyiadzis M, Zhang MJ, Chen KR, et al. Impact of pre-transplant induction and consolidation cycles on AML allogeneic transplant outcomes: a CIBMTR analysis in 3113 AML patients [J]. *Leukemia*, 2022 Oct 30. doi: 10.1038/s41375-022-01738-3. Online ahead of print.
- [35] 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.
- [36] Zhang H, Bu CK, Peng ZY, et al. Characteristics of anti-CLL1 based CAR-T therapy for children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the multi-center efficacy and safety interim analysis [J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2596-2604.
- [37] 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.
- [38] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: current therapies, challenges and future prospective [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 758512.

(收稿日期: 2023-03-07)

## 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。