

靶向治疗及免疫治疗时代造血干细胞移植 在急性白血病中的应用

姜尔烈¹ 郑亚伟¹



专家简介:姜尔烈,医学博士,主任医师、博士生导师,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)干细胞移植中心主任。中华医学会血液学分会造血干细胞应用学副组长,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常务委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组副组长,中国临床肿瘤协会自体造血干细胞移植工作组副组长,中国血液专科联盟白血病自体移植协作组组长,中国初级卫生保健基金会造血干细胞移植专委会专业委员,天津市抗癌协会常务理事,天津市血液与再生学学会副理事长。担任《中华血液学杂志》《白血病·淋巴瘤》等杂志编委。从事造血干细胞移植临床及基础研究工作 20 余年,主要研究方向为移植物抗宿主病的免疫机制、移植物抗肿瘤作用、免疫耐受和骨髓造血微环境关系;在造血干细胞的动员、采集以及移植相关并发症处理等方面具有深厚的临床经验,擅长自体移植、半相合移植以及骨髓增生异常综合征和难治复发性白血病的移植。主编《血液病学疑难病例》论著、《中国肿瘤整合诊治指南》中的《自体造血干细胞移植临床应用指南》。作为执笔专家撰写了中华医学会《异基因造血干细胞移植患者合并结核分枝杆菌感染诊断与治疗中国专家共识》(2023 年版)。作为讨论专家参与撰写了《造血干细胞移植后肝窦隙阻塞综合征诊断与治疗中国专家共识(2022 年版)》《造血干细胞移植后 EB 病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识(2022 年版)》《造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识(2021 年版)》以及《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021 年版)》。参与国家重大科学研究计划 1 项,主持国家重点研发计划子课题 1 项、国家自然科学基金面上基金 2 项、细胞生态海河实验室创新基金 1 项。以第一/通讯作者发表 SCI 论文 30 余篇,包括 *Sci Immunol*、*Am J Hematol*、*Blood*、*Nat Commun*、*Immunology*、*Cell Mol Immunol* 等。

[摘要] 目前造血干细胞移植已成为急性白血病治疗中不可或缺的组成部分。虽然过去 20 年来靶向治疗及免疫治疗迅速发展,提高了急性白血病的疗效,但造血干细胞移植的治疗地位依然不可取代。本文介绍了当前造血干细胞移植在急性白血病治疗中的作用,及靶向治疗与免疫治疗与造血干细胞移植结合对急性白血病患者疗效的改善。

[关键词] 自体造血干细胞移植;异基因造血干细胞移植;靶向治疗;免疫治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.002

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in the era of targeted therapies and immunotherapy

JIANG Erlie ZHENG Yawei

(Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: JIANG Erlie, E-mail: jiangerlie@163.com

Abstract Hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) is an integral therapy in the treatment of acute leukemia. In the last 2 decades, novel targeted therapies and immunotherapies have been dramatically developed.

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(天津,300020)

通信作者:姜尔烈,E-mail:jiangerlie@163.com

But HSCT remains to be prominent in the treatment paradigms of acute leukemias. In this review, we described the current role of autologous and allogeneic HSCT in the treatment of acute leukemia, and discussed the incorporation of novel targeted therapies and immunotherapies with HSCT to improve the outcome of patients with acute leukemias.

Key words autologous hematopoietic stem cell transplantation; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; targeted therapies; immunotherapy

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗急性白血病的重要手段,分为自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)和异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。ASCT是在大剂量化疗/放疗后,将患者自身造血干细胞重新输注到患者体内,恢复造血重建,适用于对治疗敏感且达到深度缓解的急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液肿瘤患者。Allo-HSCT除了利用大剂量化疗/放疗的清除肿瘤细胞作用,还利用了来自供体细胞的抗肿瘤免疫反应,是目前治愈部分高危急性白血病的唯一方法。随着 HSCT 技术的发展,如 HLA 单倍体相合移植解决了供者来源缺乏的全球性难题^[1-2], HSCT 后使用环磷酰胺有效预防移植物抗宿主病^[3-4],扩大了 HSCT 在急性白血病中的应用。目前尽管基于严格的患者评估、移植治疗方式及支持治疗, HSCT 有了长足的进步,但依然存在一定程度的移植相关死亡、移植并发症及移植后复发的问題。

过去的 20 年中,急性白血病的新治疗方式取得了较大进展,其中包含通过拮抗或刺激特定细胞信号通路起效的靶向治疗,及诱导肿瘤免疫反应的免疫治疗,均已成为治疗的重要方法。本文讨论了在急性白血病患者中进行 HSCT 的治疗现状,以及 HSCT 结合靶向治疗与免疫治疗进一步改善急性白血病患者预后的治疗进展。

1 靶向治疗及免疫治疗时代 HSCT 在急性髓系白血病中的应用

1.1 Allo-HSCT 在急性髓系白血病治疗中的地位

目前欧洲白血病网络(ELN)和国家综合癌症网络(NCCN)的临床指南均指出,对于急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者,若疾病复发风险高于移植相关死亡风险,应考虑 allo-HSCT,包括预后中等组、有不良的细胞遗传学预后因素、或复发难治性、继发性、治疗相关性的 AML 患者^[5-7]。

1.2 靶向治疗及免疫治疗结合 allo-HSCT 改善 AML 患者预后

1.2.1 靶向治疗及免疫治疗桥接 allo-HSCT

AML 患者在接受 allo-HSCT 前经过化疗达到完全缓解(CR),尤其达到微小残留病(MRD)阴性的

CR 有利于降低 allo-HSCT 后的复发率^[8]。目前多项研究显示,新型靶向治疗有助于使传统化疗难治的 AML 患者达到 CR,并有利于患者桥接 allo-HSCT,下面对已报道的治疗方案做部分介绍。

维奈克拉是一种 BCL2 抑制剂,与去甲基化药物地西他滨或阿扎胞苷用于不适合强化化疗的初诊年龄 ≥ 65 岁的 AML 患者的 CR 率+血液学恢复不完全的 CR(CRi)率达 73%^[9]。维奈克拉联合 FLAG+IDA 方案治疗初诊或复发/难治 AML(R/R AML)患者的 MRD 阴性 CR 率分别为 90%和 61%,其中后续接受 allo-HSCT 的 R/R AML 患者的 1 年总生存(OS)率为 87%,中位 OS 未达到,较未移植组显著提高(未移植组的中位 OS 为 7 个月)^[10]。

CPX-351 是阿糖胞苷与柔红霉素按固定 5:1 摩尔比组成的双药脂质体,有 III 期临床试验证实 CPX-351 相对于标准化疗有助于提高 60~75 岁初诊或高危/继发性 AML 患者的 OS,高危组中位 OS 分别为 7.59 个月和 5.52 个月,中危组中位 OS 分别为 11.86 个月和 7.7 个月^[11];其中诱导治疗获得 CR 且最终接受 HSCT 的患者,CPX-351 组移植后的生存率更高,高危组 3 年 OS 率分别为 53%和 21%,中危组分别为 56%和 21%^[11]。

吉妥珠单抗(GO)是靶向 CD33 的抗体-药物偶联物,可改善 CD33 阳性的初治 AML 患者的无事件生存率(EFS),GO 组和对照组的 2 年 EFS 率分别为 48.8%和 17.1%^[12]。常规化疗联合 GO 可改善 KMT2A 重排的 AML 患者预后,桥接 allo-HSCT 可进一步提高患者的生存率,应用 GO 后桥接 allo-HSCT 的患者较未应用 GO 者复发率下降(5 年复发率 28%:73%)^[13]。考虑到 GO 应用后肝静脉窦闭塞病(VOD)的发生率(约 2.2%),allo-HSCT 多用于 GO 治疗至少 90 d 以后^[14]。

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)米哚妥林与化疗药物连用治疗 FLT3 阳性的 AML 患者,较标准方案的诱导治疗联合巩固化疗有更高的 OS,且米哚妥林组治疗的患者在接受 allo-HSCT 后的 OS 也较对照组得到提高^[15]。

吉瑞替尼是二代 1 型 FMS 样酪氨酸激酶 3 抑制剂,在 III 期 ADMIRAL 临床试验中显示,吉瑞替尼单药治疗较挽救性化疗可显著延长 FLT3 突变的 R/R AML 患者的 OS,吉瑞替尼组和挽救性化疗组的中位 OS 分别为 9.3 个月和 5.6 个月^[16]。

另有研究显示,接受吉瑞替尼治疗达 CR 的 R/R AML 患者的中位 OS 为 10.7 个月,而吉瑞替尼治疗后接受 allo-HSCT 患者的中位 OS 未达到(中位随访 35.9 个月)^[17]。

靶向 IDH1 的药物艾伏尼布已被批准用于 R/R AML 患者的治疗^[18],此外近期有新研究证明艾伏尼布联合阿扎胞苷治疗 IDH1 突变的初诊 AML 患者,较单用阿扎胞苷的对照组,中位 OS 分别为 24 个月和 7.9 个月^[19]。IDH2 抑制剂恩西地平用于 IDH2 突变的 R/R AML 患者的 CR 率为 19.6%,其中 10.3% 的患者接受 allo-HSCT,总有效率为 38.8%。

阿伐替尼是选择性靶向 KIT 和 PDGF α 突变的 TKI,单药或联合应用于伴 t(8;21)和 KIT 突变的 R/R AML 患者可获得深度、持久的 MRD 分子生物学缓解,提高疗效^[20]。

1.2.2 Allo-HSCT 后应用靶向药物的维持治疗

移植后有效的维持治疗可降低复发率并改善无病生存期(DFS)。FLT3 靶向治疗药物索拉非尼已被证实可改善 FLT3-ITD 突变 AML 患者 allo-HSCT 后 5 年的 DFS 率(70.0% : 49.0%)^[21]。此外有研究在 FLT3 突变的 R/R AML 患者 allo-HSCT 后早期应用低剂量吉瑞替尼维持治疗,发现吉瑞替尼维持组较不维持组的移植后 1 年 OS 率分别为 100% 和 45.5%;并对比 allo-HSCT 前 MRD 阳性或未达 CR 患者的 1 年累积复发率,吉瑞替尼维持组和不维持组分别为 0 和 68.8%^[22],显示了吉瑞替尼在 allo-HSCT 后维持治疗中的有效性。另有研究证实了维奈克拉单药^[23]或联合去甲基化药物^[24]用于高危 AML 患者 allo-HSCT 后维持治疗的安全性和有效性。还有一项多中心的 I 期临床试验应用恩西地平作为 IDH2 突变患者 allo-HSCT 后的维持治疗,未观察到剂量限制性毒性,2 年复发率为 16%,2 年无进展生存(PFS)率及 OS 率分别为 69% 及 74%^[25]。

1.2.3 靶向药物治疗 allo-HSCT 后复发 复发是导致 AML 患者 allo-HSCT 后死亡的主要原因,近年来有多项研究利用靶向药物对 MRD 阳性患者进行抢先治疗及复发后的挽救治疗。有研究应用维奈克拉联合去甲基化药物对 allo-HSCT 后复发的 AML 患者进行挽救性治疗,34.1% 的患者达 CR/CRi,且较未达 CR/CRi 的患者生存期延长(中位 OS 分别为 8.1 个月和 2.8 个月)^[26]。一项评估伴 t(8;21)和 KIT 突变的 AML 患者行 allo-HSCT 后 MRD 阳性接受阿伐替尼治疗的回顾性研究显示,从阿伐替尼开始治疗到最后一次随访,45% 的患者 RUNX1-RUNX1T1 转为阴性,同时 KIT D816 突变和非 D816 突变患者的疗效无显著差异,提示阿伐替尼可作为伴 t(8;21)和 KIT 突变的 AML 患者在 allo-HSCT 后 MRD 阳性的新治疗选

择^[27]。另有研究证实了 CD38 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法在治疗 allo-HSCT 后 AML 复发的实用性和安全性,治疗的有效性需扩大病例数量及延长随访时间来验证^[28]。

1.3 ASCT 在 AML 治疗中的应用及发展前景

ASCT 较 allo-HSCT 的优势在于没有 HLA 匹配供者的限制,且移植相关死亡发生率极低,既往研究认为 ASCT 的缺点在于比 allo-HSCT 有更高的移植后复发率^[29]。但近年来多项研究基于细胞遗传学及分子生物学的危险度分层,结合 MRD 的监测,更精准地分析了哪些患者在接受 ASCT 后复发率较低,有利于对合适 ASCT 的患者进行筛选。研究发现细胞遗传学预后良好/预后中等组的 CR1 期 AML 患者中,1 个疗程巩固化疗后流式 MRD 阴性者接受 ASCT 与接受 allo-HSCT 治疗的 3 年 DFS 率分别为 93.5% 和 84.4%,复发率分别为 0 和 8%,预后差异无统计学意义^[8]。CR1 期预后良好组 AML 接受 1~3 个疗程化疗达 MRD 阴性的患者接受 ASCT 与接受化疗、allo-HSCT 的 5 年 OS、无白血病生存(LFS)相似^[30]。CR1 期预后中等组 AML 2 个疗程化疗达 MRD 阴性的患者,接受 ASCT 的 OS、LFS 与接受 allo-HSCT 的患者相似,且显著优于化疗治疗的患者^[31]。由此可见,预后良好/预后中等的 AML 患者若治疗早期达到 MRD 持续阴性的深度缓解,可选择接受 ASCT。因此可以设想,未来可以探索新药联合传统治疗使更多预后良好/预后中等的 AML 患者达到 MRD 持续阴性,由此获得 ASCT 治疗的时机,可使更多 AML 患者的生存获益。

2 靶向治疗及免疫治疗时代 HSCT 在急性淋巴细胞白血病中的应用

2.1 Allo-HSCT 在急性淋巴细胞白血病治疗中的地位

根据 2021 年 NCCN 指南,对于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者,存在费城染色体(Ph)易位或 Ph-like 分子特征、伴有其他高危细胞遗传学、祖细胞 B 细胞免疫表型、起病时白细胞数高、高龄和多次化疗后 MRD 仍阳性都预示着疾病的高复发风险,需要考虑接受 allo-HSCT^[32]。同样,国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)、欧洲骨髓移植协作组(EBMT)及中国血液和骨髓移植登记组(CBMTRG)目前一致的观点为 allo-HSCT 依然是复发/难治 ALL(R/R ALL)及 MRD 阳性 ALL 获得治愈的主要手段^[33-35]。研究已证实对于通过治疗达到 CR 的患者 allo-HSCT 后的抗肿瘤免疫反应效应更好^[36],并且诱导和巩固化疗后 MRD 水平仍较高的 ALL 患者在 allo-HSCT 后发生血液学复发的风险较高^[37]。有研究表明成人 ALL 患者 CR1 后 MRD 阴性对比 MRD 阳性患者,接受 allo-HSCT 后 5 年

OS 率和 RFS 率显著较高,5 年 OS 率分别为 74.6% 和 38.3%,5 年 RFS 率分别为 72.3% 和 32.8%^[38]。因此,成人 ALL 患者在 allo-HSCT 前接受的治疗非常重要,达到 CR1 且 MRD 阴性状态有助于提高患者预后。

2.2 靶向治疗及免疫治疗结合 allo-HSCT 改善 ALL 患者预后

2.2.1 靶向治疗及免疫治疗桥接 allo-HSCT

近年来,随着三代 TKI 如普纳替尼、奥雷巴替尼^[39]越来越多的应用,临床研究发现三代 TKI 用于 Ph⁺ ALL 患者可获得更高比例的早期分子生物学缓解(CMR),取得 CMR 后桥接 allo-HSCT 的移植后不良事件发生率,包括复发及死亡风险显著下降,长期 EFS 及 OS 率均更优^[40-41]。

CAR-T 免疫疗法进入快速成长期,B-ALL 中研究最热的 CAR-T 细胞治疗靶点包括 CD19、CD20、CD22 等,其中 CD19 研究最为成熟。Tisagenlecleucel 是第一个获批的 CAR-T 细胞治疗产品,抗原靶点是 B-ALL 细胞上的 CD19,经治疗 80%~90% 的患者达到 CR,接受多线治疗的难治性患者 12 个月的 OS 率达 76%^[42],但远期疗效有所下降,3 年的 OS 率为 63%^[43]。CAR-T 在清除 MRD 方面体现很大潜力,ELIANA 研究^[42]和 ZUMA-3 研究^[44]表明,接受 CAR-T 细胞治疗的 R/R B-ALL 患者的 CR/CRi 率分别为 81% 和 71%,MRD 阴性率分别为 100% 和 97%。CAR-T 细胞治疗后桥接 allo-HSCT 可提高 CAR-T 细胞治疗的远期疗效,有研究显示 R/R B-ALL 患者接受靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗后桥接 allo-HSCT 的中位 OS 及 LFS 在中位随访 1 240 天时均未达到,接受 2 次 CAR-T 细胞输注的患者中位 OS 为 482 d,仅接受 1 次 CAR-T 细胞输注的患者中位 OS 为 236 d^[45]。

贝林妥欧单抗是一种结合 CD3 和 CD19 的双特异性 T 细胞接合剂(BiTE),已批准用于 MRD 阳性的 B-ALL 患者。TOWER 研究显示,与标准化疗相比,贝林妥欧单抗可显著提高 R/R ALL 患者的 MRD 阴性率(76% : 48%)^[46]。另一项单臂、开放 II 期研究显示,78% 的 Ph⁻ ALL 患者在贝林妥欧单抗治疗的第 1 个疗程后实现了 MRD 转阴^[47]。贝林妥欧单抗联合普纳替尼治疗初诊或 R/R Ph⁺ ALL 患者,初诊患者的 CMR 达 87%,复发难治患者的 CMR 达 79%,文章中推荐首次获得治疗反应后桥接 allo-HSCT 使患者获得更长的生存率^[48]。

奥加伊妥珠单抗为特异性靶向 CD22 的抗体偶联药,在 INO-VATE 临床试验中^[49],对于 R/R B-ALL,相比于强化疗组(CR/CRi 率 29.4%),奥加伊妥珠单抗组的 CR/CRi 率达 80.7%,且 MRD 转阴率显著升高(78.4% : 28.1%),可进行 allo-

HSCT 的患者比例也显著增加(41% : 11%)。此外,有研究示奥加伊妥珠单抗治疗桥接 allo-HSCT 的患者 VOD 的发生率约 10%,提示桥接 allo-HSCT 的患者需注意 VOD 的预防^[50]。

2.2.2 Allo-HSCT 后应用靶向药物的维持治疗

对于 Ph⁺ ALL 患者,已有研究显示了在 allo-HSCT 后应用 TKI 进行维持治疗可降低移植后复发率,改善 OS^[51-52]。另有研究在 B-ALL 患者 allo-HSCT 后应用贝林妥欧单抗维持治疗,中位随访 14.3 个月,1 年 OS 率、PFS 率和非复发死亡率分别为 85%、71% 和 0,证实贝林妥欧单抗维持治疗是可行的^[53]。

2.2.3 免疫治疗及靶向药物治疗 allo-HSCT 后复发

B-ALL 患者 allo-HSCT 后血液学复发应用 CAR-T 治疗的一项中国多中心临床试验结果显示,在接受供者来源的 CAR-T 细胞治疗后,allo-HSCT 后复发 B-ALL 患者的 CR 率可达 79%,≥ 3 级 CRS 发生率仅为 16.3%,体现了 CAR-T 细胞治疗在 allo-HSCT 后复发 B-ALL 患者中的治疗优势^[54]。针对 T-ALL 细胞上 CD7 靶点的 CAR-T 细胞或单克隆抗体治疗也展示出前景^[55-56]。另有研究应用奥加伊妥珠单抗对 allo-HSCT 后复发的 ALL 患者进行挽救性治疗,10 例患者中 7 例获得血液学 CR,8 例成功桥接二次 allo-HSCT 治疗^[57]。目前研究报告显示,单用靶向治疗或免疫治疗难以使 allo-HSCT 后复发的患者达到长期的缓解,allo-HSCT 后复发若要获得长期生存,还是需要二次移植^[58]。

2.3 ASCT 在 ALL 治疗中的应用及发展前景

既往 B-ALL 的 ASCT 研究较 AML 相对滞后,近期有研究证实了哪些 B-ALL 患者更适合接受 ASCT:通过结合危险度分层及 3 个疗程化疗后 MRD 状态对接受 ASCT 及 allo-HSCT 的 B-ALL 患者分组,分析显示在 CR1 的 B-ALL 患者中,对于 3 个疗程后获得 MRD 阴性且持续阴性至移植前的患者,ASCT 的 OS 不劣于 allo-HSCT;对于 MRD 仍为阳性的患者,allo-HSCT 则是更为有利的治疗方法^[59-60]。研究发现,对于获得持续 CMR 的成人 Ph⁺ ALL 患者,同胞全相合供者 allo-HSCT 与 ASCT 组的 LFS 及 OS 率差异无统计学意义,而 ASCT 组患者获得更低的非复发死亡率^[61]。同时,文章均强调了 ASCT 后的维持治疗有利于降低白血病的复发^[59-61],Ph⁺ ALL 患者 ASCT 后应用 TKI 维持治疗降低移植后复发率已得到证实^[51,61]。TKI 增加了 Ph⁺ ALL 的疾病缓解率,对于不能进行 allo-HSCT 的 MRD 持续阳性 Ph⁺ ALL 患者,有效清除 MRD 也可为患者进行 ASCT 提供条件和机会^[61]。预计未来结合新型靶向药物及免疫治疗促进 ALL 早期获得 MRD 持续阴性 CR 的研究将为 ALL 的 ASCT 治疗带来巨大

的发展契机。

3 展望

靶向治疗及免疫治疗的发展为难治性急性白血病提供了达到缓解的治疗方案,提高了患者的生存率。同时,现阶段的多项研究显示新型治疗方式的局限性包括可针对的靶点有限,治疗的反应持续时间有限,白血病细胞耐药等,使得单用靶向治疗或免疫治疗难以使患者达到长期的缓解或治愈,目前 allo-HSCT 在高危急性白血病患者的治疗中仍不可替代。尽管存在上述局限性,靶向治疗及免疫治疗通过使患者达到缓解甚至 MRD 阴性的深度缓解,获得 HSCT 的机会,并通过作为 HSCT 后的维持治疗减少疾病的复发,均为 HSCT 提供了重要的辅助治疗,更早更深地获得疾病缓解也将使更多患者获得 ASCT 的治疗机会。

随着针对不同靶点的新 BiTEs 和 CAR-T 细胞治疗的开展,以及更多靶向治疗药物的问世,预计未来有更多急性白血病患者获得疾病缓解。同时,做好 HSCT 技术细节的处理,包括预处理方案的调整、优化,移植后的维持治疗优化等,也将有助于 HSCT 疗效的提高,使更多急性白血病患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nagler A, Labopin M, Houhou M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 53.
- [2] Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8): 1317-1328.
- [3] Sanz J, Galimard JE, Labopin M, et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 46.
- [4] Sanz J, Galimard JE, Labopin M, et al. Post-transplant cyclophosphamide containing regimens after matched sibling, matched unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, a comparative study of the ALWP of the EBMT[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 84.
- [5] 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.
- [6] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2021 19(1): 16-27.
- [7] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(10): 579-590.
- [8] Yao J, Zhang G, Liang C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission[J]. *Leuk Res*, 2017, 55: 97-104.
- [9] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [10] DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25): 2768-2778.
- [11] Cortes JE, Lin TL, Asubonteng K, et al. Efficacy and safety of CPX-351 versus 7+3 chemotherapy by European LeukemiaNet 2017 risk subgroups in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary AML: post hoc analysis of a randomized, phase 3 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 155.
- [12] Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2012, 379(9825): 1508-1516.
- [13] Pollard JA, Guest E, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric KMT2A-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3149-3160.
- [14] Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial [J]. *Haematologica*, 2019, 104(1): 113-119.
- [15] 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.
- [16] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.

- [17] Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(4):265. e1-65. e10.
- [18] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25):2386-2398.
- [19] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16):1519-1531.
- [20] Yin J, Zhu F, Zhang ZB, et al. Rapid and deep response to avapritinib in heavily treated acute myeloid leukemia with t(8;21) and KIT mutation [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(10):2347-2350.
- [21] Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(8):e600-e611.
- [22] Terao T, Matsuoka KI, Ueda H, et al. Early initiation of low-dose gilteritinib maintenance improves post-transplant outcomes in patients with R/R FLT3mut AML [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(5):681-686.
- [23] Kent A, Schwartz M, McMahon C, et al. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023 Apr 25. doi:10.1038/s41409-023-01987-5. Online ahead of print.
- [24] Wei Y, Xiong X, Li X, et al. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9):3636-3644.
- [25] Fathi AT, Kim HT, Soiffer RJ, et al. Enasidenib as maintenance following allogeneic hematopoietic cell transplantation for IDH2-mutated myeloid malignancies [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(22):5857-5865.
- [26] Gao F, Gao Y, Luo Y, et al. Venetoclax plus hypomethylating agent for the salvage treatment of relapsing myeloid malignancies after hematopoietic stem cell transplantation; A multicenter retrospective study on behalf of the Zhejiang Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(2):E44-E47.
- [27] Kong J, Zheng FM, Wang ZD, et al. Avapritinib is effective for treatment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) and kit mutation failing to immunotherapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(7):777-783.
- [28] Cui Q, Qian C, Xu N, et al. CD38-directed CAR-T cell therapy: a novel immunotherapy strategy for relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):82.
- [29] Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation [J]. *Semin Hematol*, 2007, 44(4):259-266.
- [30] Yu S, Lin T, Nie D, et al. Dynamic assessment of measurable residual disease in favorable-risk acute myeloid leukemia in first remission, treatment, and outcomes [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(12):195.
- [31] Yu S, Fan Z, Ma L, et al. Association Between Measurable Residual Disease in Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia and First Remission, Treatment, and Outcomes [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7):e2115991.
- [32] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2021, 19(9):1079-1109.
- [33] Nagler A, Labopin M, Swoboda R, et al. Haploidentical Versus Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study From the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Hemasphere*, 2022, 6(11):e790.
- [34] 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.
- [35] Lazaryan A, Dolan M, Zhang MJ, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcomes of adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research [J]. *Haematologica*, 2021, 106(8):2295-2296.
- [36] Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies [J]. *Blood*, 2012, 120(9):1868-1876.
- [37] Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2019, 24(1):337-348.
- [38] Fu W, Huang A, Lu G, et al. Value of pre-transplant consolidation chemotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without minimal residual disease in first complete remission [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(4):952-959.
- [39] Liu C, Zhang X, Mao L, et al. Olverembatinib in relapsed Philadelphia chromosome-positive B-cell acute

- lymphoblastic leukemia: a study of 5 cases[J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(6):1208-1211.
- [40] Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(18):5395-5402.
- [41] Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, et al. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia-From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9):1340-1348.
- [42] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.
- [43] Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9):1664-1669.
- [44] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299):491-502.
- [45] Chen W, Ma Y, Shen Z, et al. Humanized Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy and Sequential Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Achieved Long-Term Survival in Refractory and Relapsed B Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Study of CAR-T Cell Therapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:755549.
- [46] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.
- [47] Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(14):1522-1531.
- [48] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(1):e24-e34.
- [49] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):740-753.
- [50] Jabbour E, Sasaki K, Short NJ, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2021, 127(12):2025-2038.
- [51] Lv M, Liu L, He Y, et al. Outcomes of allogeneic or autologous stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy in adult patient with B-ALL in CR1 with no detectable minimal residual disease [J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(2):369-378.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Lu P, Liu Y, Yang J, et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase 1 clinical trial [J]. *Blood*, 2022, 140(4):321-334.
- [56] Zhang M, Chen D, Fu X, et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13):2830-2843.
- [57] Izumi A, Tachibana T, Ando T, et al. A case series of patients treated with inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2022, 115(1):69-76.
- [58] Filippini Velázquez G, Labopin M, Tischer J, et al. Second haploidentical stem cell transplantation(HAPLO-SCT2) after relapse from a first HAPLO-SCT in acute leukaemia-a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party(ALWP)of the European Society for Blood and Marrow Transplantation(EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023 May 9. doi: 10.1038/s41409-023-01985-7. Online ahead of print.
- [59] Lv M, Liu L, He Y, et al. Outcomes of allogeneic or autologous stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy in adult patient with B-ALL in CR1 with no detectable minimal residual disease [J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(2):369-378.
- [60] Ding Z, Han MZ, Chen SL, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Significance of Pretransplantation Minimal Residual Disease: Analysis from a Single Center of China [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(15):2065-2071.
- [61] Lyu M, Jiang E, He Y, et al. Comparison of autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2021, 26(1):65-74.