

# 高危急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发的防治

王佳琦 盛新歌 马志豪 鹿全意

**【摘要】** 急性髓系白血病（AML）是一组高度异质性的克隆性疾病，化学药物治疗和造血干细胞移植均为治疗 AML 的方法。对于高危 AML 患者而言，异基因造血干细胞移植为治疗该疾病的有效手段，但部分 AML 患者造血干细胞移植后仍可能面临疾病复发的风险，大多数复发患者再行化学药物治疗、二次移植等的效果不佳，是导致患者异基因造血干细胞移植后死亡的主要原因。因此，加强对异基因造血干细胞移植后 AML 患者的随访，并采取一些合适的手段预防移植后复发显得尤为重要。本文就高危 AML 患者异基因造血干细胞移植后复发的监测、药物治疗和细胞治疗进行综述，以期改善高危 AML 患者异基因造血干细胞移植预后提供参考。

**【关键词】** 急性髓系白血病；高危；异基因造血干细胞移植；微小残留病灶；复发；去甲基化药物；移植后抗宿主病；移植物抗白血病

**【中图分类号】** R617, R552 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2023) 03-0007-07

**Prevention and treatment of high-risk acute myeloid leukemia recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** Wang Jiaqi\*, Sheng Xinge, Ma Zhihao, Lu Quanyi. \*Graduate School of Xiamen University Medical College, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Lu Quanyi, Email: quanyilu@hotmail.com

**【Abstract】** Acute myeloid leukemia (AML) is a group of highly-heterogeneous clonal diseases. Chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are considered as effective treatment for AML. For high-risk AML patients, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective therapeutic option. However, some AML patients may still face the problem of disease recurrence after hematopoietic stem cell transplantation. A majority of recurrent patients cannot be effectively treated by chemotherapy or secondary transplantation, which is the main cause of death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Therefore, it is of significance to strengthen follow-up of AML patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and implement appropriate measures to prevent postoperative recurrence. In this article, the monitoring, drug prevention and cell therapy of recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk AML patients were reviewed, aiming to provide reference for improving clinical prognosis of high-risk AML patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**【Key words】** Acute myeloid leukemia; High-risk; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Minimal residual disease; Recurrence; Demethylation drug; Graft-versus-host disease; Graft-versus-leukemia

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.007

基金项目：福建省科技计划项目引导性项目（2019D009）；厦门市医疗卫生厅指导项目（3502Z20199174）

作者单位：361102 厦门，厦门大学医学院研究生院（王佳琦、盛新歌、马志豪）；厦门大学附属中山医院血液科（鹿全意）

作者简介：王佳琦（ORCID: 0009-0005-3984-7203），硕士研究生，研究方向为血液内科学，Email: wangjiaqi@stu.xmu.edu.cn

通信作者：鹿全意（ORCID: 0000-0001-5133-720X），博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向为血液内科学，Email:

quanyilu@hotmail.com

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是以造血系统髓系细胞恶性增殖为主的疾病, 对于高危 AML 患者, 异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是第一次化学药物治疗 (化疗) 缓解后治疗的首选<sup>[1-2]</sup>, 部分高危 AML 患者经 allo-HSCT 后获得了较高的总生存率和无病生存率, 但部分患者仍可能会面临死亡。据国际血液和骨髓移植研究中心 (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) 的数据统计, 2018 年至 2019 年间接受亲缘供者、非亲缘供者的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 全相合移植、单倍体移植、非亲缘供者的 HLA 不全相合移植、脐血移植的血液病患者, 移植 100 d 后因感染、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 等其他各种原因导致的病死率分别为 47%、45%、40%、49%、42%, 仅因复发导致的移植后病死率分别为 53%、55%、60%、51%、58%。由此可见, 复发是导致血液病患者 allo-HSCT 后死亡的主要原因<sup>[3-6]</sup>。有数据表明, 50% 以上的 AML 患者在 allo-HSCT 后最终因复发死亡, 而对于已经复发的 AML 患者, 再行化疗、二次移植等手段也只有少数患者能达到缓解, 因此早期监测 AML 患者 allo-HSCT 后复发, 采用合适方法预防复发, 提高总生存率尤为重要<sup>[7]</sup>。本文就高危 AML 患者 allo-HSCT 后复发预防的相关研究成果综述如下。

## 1 微小残留病灶监测

根据年龄不同, 约一半的 AML 患者在形态学完全缓解时疾病复发, 微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 即表示患者在达到完全缓解后体内依然残留少量白细胞的状态, 残留的白血病细胞可能最终导致白血病复发<sup>[8]</sup>。有证据表明 MRD 是复发的重要因素, MRD 水平越高, 预示患者预后越差, 而从分子水平上提早干预比血液学水平上干预更有效, 因此在移植后随访过程中, 定期监测 MRD, 对及时发现、早期干预 MRD 以及提高患者总生存率具有重要意义<sup>[9]</sup>。

MRD 常用的检测方法有流式细胞术、聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)、二代测序 (next generation sequencing, NGS) 等。流式细胞术是一种利用流式细胞仪从分子水平上进行分析的单细胞定量分析和分选技术, 多参数流式细胞术是一项通过采用不同荧光标记的多种抗体组合对细胞表面或胞

内抗原的表达状况进行检测, 从而对细胞来源、分化程度、表型进行分析的高敏感检测技术。通过分析造血细胞表面或细胞内的抗原表达模式来识别白血病细胞中出现的免疫表型, 从而达到识别白血病细胞的目的。多参数流式细胞术的灵敏度达  $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$ , 其应用范围较广, 荧光 PCR 相对于流式细胞术的灵敏度更高, 可达到  $10^{-5}$ 。NGS 又称为高通量测序, 作为新一代的测序手段, 具有灵敏度和特异性更高的优点, 但其主要限于部分患者, 存在一定局限性<sup>[10-11]</sup>。

定量 PCR 检测可以预测白血病患者在常规治疗后的复发, 持续 MRD 阳性的患者其复发率明显较高, 无病生存期较短, MRD 检测可以发现白血病细胞中常见的突变基因。近些年的研究中, 一些新靶点在 MRD 检测中的应用值得关注。AML1-ETO 是最早用于 MRD 检测的融合基因, 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南将其突变归为预后良好组, 临床上常选用大剂量的阿糖胞苷进行治疗, 对于这部分 AML 患者早期监测 MRD 有助于选用合适药物进行治疗, 且在治疗后定期监测 MRD 有助于评估疗效, 方便进一步调整治疗方案<sup>[12]</sup>。成人 AML 患者中约 35% 存在 NPM1 突变, 而 NPM1 突变转录水平的升高往往预示着血液学复发, 此突变可与其他突变类型共存, 预示了患者的疾病预后, 单纯 NPM1 突变或 NPM1 突变伴 FLT3-ITD 低频突变预后良好, NPM1 突变伴 FLT3-ITD 高频突变预后中等, NPM1 野生型伴 FLT3-ITD 高频突变预后不良<sup>[13]</sup>。此外, N/KRAS 突变、DNMT3A 突变、IDH1/2 突变、TET2 突变等也成为评价 AML 的新靶点, 这些新靶点为预测 AML 复发及判断预后分层提供了重要依据, 通过 MRD 监测能够尽早发现这些新靶点, 对患者采取早期干预措施从而改善预后。

## 2 药物治疗

### 2.1 去甲基化药物和去乙酰化抑制剂

大量临床数据表明 AML 患者 allo-HSCT 后使用低剂量的去甲基化药物能够有效预防疾病复发, 且 AML 患者对药物造成的不良反应可以耐受<sup>[14-17]</sup>。有研究发现, 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 对抑制 GVHD 有重要作用<sup>[18]</sup>。Foxp3 是叉状头转录因子家族中的一个成员, 对 Treg 的分化有重要作用<sup>[19]</sup>。有研究表明, 去甲基化药物能使机体内 Foxp3 上调, 并促进 Treg 扩增, 从而抑制 GVHD 发生, 而

此作用并没有影响移植物抗白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 效应<sup>[20]</sup>。目前临床上使用较多的去甲基化药物是阿扎胞苷, 有学者回顾性分析接受 allo-HSCT 的 90 例 AML 患者和 17 例骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者, 其中 53 例患者接受阿扎胞苷治疗, 54 例为对照空白组。治疗组在 allo-HSCT 后中位时间 60 d (32~236 d) 时使用阿扎胞苷, 使用剂量分别为 16 mg/m<sup>2</sup> (2 例)、25 mg/m<sup>2</sup> (15 例) 和 32 mg/m<sup>2</sup> (36 例), 32 例患者使用 <6 个周期, 21 例使用 ≥6 个周期。100 d 后治疗组 MRD 阳性率为 6.5%, 而对照组 MRD 阳性率为 12.3%。治疗组不良反应发生率为 43.4%, 主要表现为中性粒细胞减少, 且大多数患者可耐受<sup>[12]</sup>。这项回顾性分析表明了 allo-HSCT 后使用低剂量阿扎胞苷维持是可行的, 但最佳时机、持续时间等未明确说明, 仍需进一步探究。

在此类研究中, 不同学者具体使用药物的剂量、维持时间不完全相同。Platzbecker 等<sup>[15]</sup>筛选了 53 例完全缓解的 MRD 阳性 AML/MDS 患者, 其中 24 例之前进行了 allo-HSCT, 移植后 1~7 d 连续使用 75 mg/m<sup>2</sup> 的阿扎胞苷皮下注射, 29 d 为 1 个周期, 每 8 周监测 MRD, 总共 24 周期, 对治疗后的 MRD 阴性患者进行降级治疗, 改为 75 mg/m<sup>2</sup> 使用 5 d, 共 6 周期。在接受治疗的患者中, 31 例在 6 个周期的方案治疗后达到缓解, 其中 19 例 MRD 阴性。最常见的 3~4 级不良反应是中性粒细胞减少, 1 例患者在行阿扎胞苷治疗 1 周期后 3 个月内死于粒细胞减少导致的感染, 考虑可能与药物导致的不良反应有关, 除此之外, 无其他严重不良反应。此项研究中, 学者们对 AML 患者行 allo-HSCT 后开展 MRD 监测, 对 MRD 阴性患者, 及时调整阿扎胞苷的使用周期和剂量, 针对不同患者开展个体化治疗, 可以有效延缓复发时间, 使患者获得更高的无病生存率, 这也进一步反映了及时监测 MRD 的重要性。

地西他滨可以通过增加自然杀伤细胞的数量从而减少 AML 患者的复发, Gao 等<sup>[21]</sup>在一项多中心随机对照试验中将 220 例 MRD 阴性 AML allo-HSCT 患者随机 1:1 分配至人重组粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF) (100 μg/m<sup>2</sup>, 0~5 d) 联合最小剂量地西他滨 (5 mg/m<sup>2</sup>, 1~5 d) 组和不予干预组, 结果干预组的复发率显著低于不予干预组, 而在此项研究

中完全缓解患者移植前的复发率在 rhG-CSF 联合小剂量地西他滨治疗后显著降低, 表明维持治疗对移植前 MRD 阴性的高危 AML 患者更有益处。

除 rhG-CSF 联合小剂量地西他滨预防复发外, 也有学者使用地西他滨联合丙戊酸钠预防复发。组蛋白去乙酰化酶可以使组蛋白去乙酰化, 抑制与肿瘤细胞凋亡相关蛋白的表达, 从而加速肿瘤发展。丙戊酸钠是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 有报道称地西他滨加用丙戊酸钠在抑制细胞生长和诱导凋亡上具有协同作用<sup>[22]</sup>。刘佳<sup>[23]</sup>对 14 例 AML 患者 allo-HSCT 后 50 d 内静脉滴注地西他滨 [6 mg/(m<sup>2</sup>·d), +1 d、+3 d、+5 d, 静脉滴注 5 h], 口服丙戊酸钠 (0.5 g, 每日 1 次, +6~+28 d, 28 d 为 1 个疗程, 共 8 个疗程), 对照组 13 例患者不采取任何措施, 1 年后试验组和对照组无病生存率、总生存率分别为 85.7%、78.6% 和 60.7%、60.6%, 这也是国内第一项研究地西他滨联合丙戊酸钠预防 allo-HSCT 后复发的研究。

## 2.2 FMS 样酪氨酸激酶 3 和异柠檬酸脱氢酶抑制剂

对 AML 分子结构的深入研究, 大大促进了靶向治疗的发展。1996 年, FMS 样酪氨酸激酶 3-内部串联重复序列 (FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication, FLT3-ITD) 首次被认为是 AML 中一个频繁突变的基因, 根据 NCCN 指南, FLT3-ITD 突变存在不良的预后风险, 属于高危组<sup>[24]</sup>。Huang 等<sup>[25]</sup>在其临床研究中表明对于此类突变的 AML 患者, 行 allo-HSCT 可以使 AML 患者获得更好预后。FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 抑制剂根据其效力和特异性分为第一代抑制剂 (如索拉非尼、来他替尼、米斯托林等) 和第二代抑制剂 (如奎扎替尼、克雷诺拉尼、吉特替尼等), 临床上应用于 FLT3 突变的 AML 患者<sup>[26]</sup>。有研究将 202 例 allo-HSCT 的 AML 患者随机分为索拉非尼组和对照组, 索拉非尼组患者在造血恢复后口服索拉非尼 400 mg, 每日 2 次, 随访发现两组 1 年累积复发率分别为 7.0% 和 24.5%, 表明 AML 患者 allo-HSCT 后使用索拉非尼维持可以减少复发<sup>[27]</sup>。Burchert 等<sup>[28]</sup>在一项随机、安慰剂对照、双盲 II 期试验中, 将接受 allo-HSCT 的 AML 患者分为索拉非尼组和安慰剂组, 索拉非尼组剂量渐增, 前 2 周予每日 2 片 (每片 200 mg), 2~4 周每日 3 片, 再渐增到每日 2 次 × 2 片, 安慰剂组无任何处理, 结果同样证实索拉非尼对接受 allo-HSCT 的 AML 患者具有一定的预防复发作用,

但安全性尚不明确。除索拉非尼外,有学者也研究了其他 FLT3 抑制剂对于 AML 患者 allo-HSCT 后预防复发的作用, Sandmaier 等<sup>[29]</sup>研究了奎扎替尼持续性治疗对于 AML 患者 allo-HSCT 后预防复发的作用,早期结果表明奎扎替尼可以降低患者的复发率。

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH) 1/2 亚型的突变会引起约 25% 的 AML 发生,可能是因为突变后影响造血干细胞的分化,从而导致 AML 的发生<sup>[30]</sup>。依维替尼是一种 IDH1 抑制剂,已有研究发现对于复发或难治性的 AML 患者,每日服用 500 mg 依维替尼可诱使疾病持久缓解,患者预后良好<sup>[31]</sup>。恩地西平是 IDH2 抑制剂,有研究表明,对于 IDH2 突变的复发或难治性 AML 患者,每日连续口服恩地西平可以诱导白血病原始粒细胞的分化,从而有助于恢复骨髓正常造血<sup>[32]</sup>。关于发生 IDH 突变的 AML 患者使用此类药物预防移植后复发的研究目前尚无报道,值得进一步探究。

### 2.3 B 细胞淋巴瘤-2 抑制剂

B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-2 蛋白家族可以通过调节线粒体外膜通透性而抑制细胞凋亡,因此临床上常用 Bcl-2 抑制剂治疗恶性肿瘤及 AML,临床上较常见的 Bcl-2 抑制剂是维奈托克<sup>[33-35]</sup>。目前,使用维奈托克预防 AML 患者 allo-HSCT 后复发的研究较少,Wei 等<sup>[36]</sup>在研究中证明了高危 AML 患者 allo-HSCT 后使用低剂量地西他滨联合维奈托克作为维持治疗的可行性,该研究招募了 17 例高危 AML 患者和 3 例高危 MDS 患者,在 allo-HSCT 后约 100 d 开始进行治疗,1~3 d 使用 15 mg/m<sup>2</sup> 地西他滨,1~21 d 使用 200 mg/d 维奈托克,随访 2 年后总生存率为 85.2%,效果较好,且大多数患者都可耐受药物不良反应,这也是第一项关于低剂量地西他滨联合维奈托克用于高危 AML 患者 allo-HSCT 后预防复发的研究。此前,Kent 等<sup>[37]</sup>对 22 例 AML 患者和 1 例 MDS 患者使用维奈托克维持治疗,在 allo-HSCT 后 40~80 d 开始使用,剂量为第 1 周 100 mg,以后每周增加 100~400 mg 用于维持治疗,6 个月总生存率为 87%,30% 患者出现血细胞减少,30% 患者出现腹泻,12 例患者出现 2~4 级急性 GVHD,但其不良反应是与维奈托克本身有关还是 GVHD 表现有关尚不清楚,总体而言,大多数 AML 患者 allo-HSCT 后可以耐受维奈托克,无不良反应。但该报道中样本量较小,如需进一步探究维奈托克对于 allo-HSCT 患者的维持治

疗,仍需进一步扩大样本量研究。

### 2.4 Smoothened 抑制剂

格拉吉布是一种靶向 Smoothened (SMO) 蛋白质受体 Hedgehog 信号通道的抑制剂,临床上与阿糖胞苷联合用于 AML 患者的治疗。Kent 等<sup>[38]</sup>在一项临床试验中对 31 例高危 AML 或 MDS 患者(28 例 AML、3 例 MDS)移植后每日口服 100 mg 格拉吉布,连续给药 28 d,结果显示患者 1 年内累积复发率为 45.2%,表明格拉吉布可能并不能预防移植后 AML 的复发,但该实验存在样本量较少、缺少对照、试验不随机等局限性,因此格拉吉布对 AML 患者 allo-HSCT 后预防复发的结果尚需进一步探讨研究。

## 3 细胞免疫疗法

除使用药物预防复发外,有研究表明在行 allo-HSCT 后定期供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)也可以有效预防复发,增强 GVL 效应。但由于输注的淋巴细胞没有选择特异性,产生 GVL 效应的同时会伴有严重的 GVHD,因此在进行 DLI 时,预防 GVHD 非常重要<sup>[39]</sup>。使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)会减少这一不良反应发生,因此预先使用 G-CSF 动员,再采集外周血淋巴细胞,可以降低 GVHD 的发生率<sup>[40]</sup>。除此以外,有学者发现输注白血病特异性 T 细胞能够选择性识别并杀死白血病细胞,从而导致 GVHD 发生率大大降低,可能是一种安全有效的 DLI 替代方案<sup>[41]</sup>。部分学者开展了 DLI 和小剂量化疗药物联合应用预防复发的研究,Guillaume 等<sup>[42]</sup>选取了 40 例高危 AML 患者和 19 例 MDS 患者,在 allo-HSCT 后 56~100 d 开始使用阿扎胞苷,剂量为 32 mg/(m<sup>2</sup>·d),连续 5 d,28 d 为一个周期,3 个周期后暂停使用阿扎胞苷,并于第 4 周开始行 DLI 治疗,后每 8 周 1 次,剂量递增,随访 2 年后总生存率和无病生存率分别为 71% 和 67%,急性 GVHD 和慢性 GVHD 的发生率分别为 32% 和 39%,总体效果尚可。一项回顾性研究发现,使用索拉非尼、阿扎胞苷联合 DLI 治疗 FLT3-ITD 突变 AML 比单用 DLI 治疗效果更好<sup>[43]</sup>,这也提示我们可以针对患者的不同细胞和分子遗传学特征,选择不同方案,进行个体化治疗。

## 4 结 语

随着近些年来对 AML 的深入研究,许多学者都

提出了 AML 患者行 allo-HSCT 后使用一些手段预防复发的观点, 并有进一步的临床数据证实了可行性。但目前来看, 对于 allo-HSCT 后具体选择哪一类药物、使用剂量、干预时间仍尚未明确, 国内使用单药或与其他治疗手段联合的对照临床试验仍较少, 因此需要更多的多中心、大样本的临床数据及对照研究进一步证实治疗方案。同时, 我们需要在疾病表型和细胞遗传学指导下选取合适治疗方案进行个体化治疗, 并在随访过程中监测 MRD, 从而为改善更多 allo-HSCT 的 AML 患者预后提供多种优化治疗方案。

### 参考文献:

- [1] LOKE J, BUKA R, CRADDOCK C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: who, when, and how? [J]. *Front Immunol*, 2021,12:659595. DOI: 10.3389/fimmu.2021.659595.
- [2] XUAN L, LIU Q. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Hematol Oncol*, 2021,14(1):4. DOI: 10.1186/s13045-020-01017-7.
- [3] BEJANYAN N, WEISDORF DJ, LOGAN BR, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015,21(3):454-459. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
- [4] 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. DOI: 10.1038/s41409-020-01163-z.
- [5] KATO K. Treatment approach for relapse of adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2021,62(5):505-511. DOI: 10.11406/rinketsu.62.505.
- [6] KUNADT D, STÖLZEL F. Effective immunosurveillance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2021,13:7411-7427. DOI: 10.2147/CMAR.S261721.
- [7] KREIDIEH F, ABOU DALLE I, MOUKALLED N, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: an overview of prevention and treatment[J]. *Int J Hematol*, 2022,116(3):330-340. DOI: 10.1007/s12185-022-03416-7.
- [8] AITKEN MJL, RAVANDI F, PATEL KP, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2021,14(1):137. DOI: 10.1186/s13045-021-01148-5.
- [9] MAFFINI E, LABOPIN M, BEELEN DW, et al. Measurable residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic cell transplantation impact on secondary acute myeloid leukemia outcome. a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022,57(10):1556-1563. DOI: 10.1038/s41409-022-01748-w.
- [10] VONK CM, AL HINAI ASA, HANEKAMP D, et al. Molecular minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(21):5431. DOI: 10.3390/cancers13215431.
- [11] 张静, 王宗慧. 白血病与淋巴瘤的微小残留病检测手段前景及临床意义探讨 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(21):4009-4013. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.21.037.
- [11] ZHANG J, WANG ZH. Prospects and clinical significance of detection methods for minimal residual disease in the field of leukemia and lymphoma[J]. *J Mod Oncol*, 2022,30(21):4009-4013. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.21.037.
- [12] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [13] IVEY A, HILLS RK, SIMPSON MA, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(5):422-433. DOI: 10.1056/NEJMoa1507471.
- [14] ALI N, TOMLINSON B, PATEL RD, et al. Role of post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation low-dose azacitidine for prevention of relapse in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020,26(3):S126-S127. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.12.643.
- [15] PLATZBECKER U, MIDDEKE JM, SOCKEL K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(12):1668-1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30580-1.
- [16] GUILLAUME T, MALARD F, MAGRO L, et al.

- Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019,54(11):1815-1826. DOI: 10.1038/s41409-019-0536-y.
- [17] LIBERATORE C, STANGHELLINI MTL, LORENTINO F, et al. Azacitidine and donor lymphocytes infusions in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors[J]. *Ther Adv Hematol*, 2022,13:20406207221090882. DOI: 10.1177/20406207221090882.
- [18] GUO WW, SU XH, WANG MY, et al. Regulatory T cells in GVHD therapy[J]. *Front Immunol*, 2021,12:697854. DOI: 10.3389/fimmu.2021.697854.
- [19] GROVER P, GOEL PN, GREENE MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function[J]. *Front Immunol*, 2021,12:750542. DOI: 10.3389/fimmu.2021.750542.
- [20] GOODYEAR OC, DENNIS M, JILANI NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2012,119(14):3361-3369. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377044.
- [21] GAO L, ZHANG Y, WANG S, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.03277.
- [22] ROMAN-GOMEZ J, JIMENEZ-VELASCO A, CASTILLEJO JA, et al. Promoter hypermethylation of cancer-related genes: a strong independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2004,104(8):2492-2498. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0954.
- [23] 刘佳. 小剂量地西他滨联合丙戊酸用于急性白血病/骨髓增生异常综合征异基因造血干细胞移植后维持治疗[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [24] WU M, LI C, ZHU X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2018,11(1):133. DOI: 10.1186/s13045-018-0675-4.
- [25] HUANG Y, HU J, LU T, et al. Acute myeloid leukemia patient with FLT3-ITD and NPM1 double mutation should undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in CR1 for better prognosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11:4129-4142. DOI: 10.2147/CMAR.S194523.
- [26] ANTAI AI, OTROCK ZK, JABBOUR E, et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions[J]. *Leukemia*, 2020,34(3):682-696. DOI: 10.1038/s41375-019-0694-3.
- [27] 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.
- [28] BURCHERT A, BUG G, FRITZ LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN) [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(26):2993-3002. DOI: 10.1200/JCO.19.03345.
- [29] SANDMAIER BM, KHALED S, ORAN B, et al. Results of a phase 1 study of quizartinib (AC220) as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in remission following allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2014,124(21):428. DOI: 10.1182/blood.v124.21.428.428.
- [30] DUCHMANN M, MICOL JB, DUPLOYEZ N, et al. Prognostic significance of concurrent gene mutations in intensively treated patients with IDH-mutated AML: an ALFA study[J]. *Blood*, 2021,137(20):2827-2837. DOI: 10.1182/blood.2020010165.
- [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984.
- [32] STEIN EM, DINARDO CD, POLLYEA DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017,130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
- [33] 刘艺, 裴仁治. Bcl-2 抑制剂维奈托克在较高危组骨髓增生异常综合征中的治疗进展 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(16):2106-2109. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.16.023.
- LIU Y, PEI RZ. Advances of Bcl-2 inhibitor venetoclax for higher-risk groups of myelodysplastic syndromes[J]. *J Pract Med*, 2022,38(16):2106-2109. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.16.023.
- [34] 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. DOI: 10.1007/s00277-021-04674-x.
- [35] SERPENTI F, SCIUMÈ M, GALASSI G, et al. Off-label venetoclax in combination with hypomethylating agents for post-allogeneic stem cell transplant acute myeloid leukemia relapse[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022,63(11):2743-2746. DOI: 10.1080/10428194.2022.2090553.
- [36] 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. DOI: 10.1111/cas.15048.
- [37] 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. DOI: 10.1182/blood-2020-138832.
- [38] KENT A, VASU S, SCHATZ D, et al. Glasdegib as maintenance therapy for patients with AML and MDS patients at high risk for post-allogeneic stem cell transplant relapse[J]. *Blood Adv*, 2020,4(13):3102-3108. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001991.
- [39] 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. DOI: 10.1007/s00277-021-04731-5.
- [40] 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 dis 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.2017.04.028.
- [41] LULLA PD, NAIK S, VASILEIOU S, et al. Clinical effects of administering leukemia-specific donor T cells to patients with AML/MDS after allogeneic transplant[J]. *Blood*, 2021,137(19):2585-2597. DOI: 10.1182/blood.2020009471.
- [42] GUILLAUME T, THÉPOT S, PETERLIN P, et al. Prophylactic or preemptive low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusion to prevent disease relapse following allogeneic transplantation in patients with high-risk acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021,27(10):839.e1-839.e6. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.06.029.
- [43] SHEN X, PAN J, QI C, et al. Impact of pre-transplantation minimal residual disease (MRD) on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia[J]. *Hematology*, 2021,26(1):295-300. DOI: 10.1080/16078454.2021.1889162.

(收稿日期: 2022-11-01)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)