

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童急性髓系白血病诊疗专家共识(2024)

中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组

中华医学会儿科学分会血液学组

中华医学会儿科学分会肿瘤学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:王天有,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心,
北京 100045, Email: wangtianyou@bch.com.cn

【摘要】 急性髓系白血病(AML)占儿童急性白血病的 15%~20%,生存率仅为 60%~70%,其诊治具有一定挑战性。近 20 年来,国内尚无针对儿童 AML 诊疗建议的更新,且成人 AML 诊疗指南不完全适用于儿童 AML。根据国际上 AML 领域的研究进展,结合儿童 AML 特点及我国儿童 AML 多中心研究结果,中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中华医学会儿科学分会肿瘤学组组织制定本共识,旨在为中国儿童 AML 的临床诊断和治疗提供决策依据,指导临床实践及研究工作。

基金项目:国家自然科学基金(82070154);北京市自然科学基金(7222056);首都卫生发展科研专项(首发 2022-1-2091);北京市医院管理中心临床医学发展专项扬帆计划(ZLRK202328)

Expert consensus on the diagnosis and treatment of pediatric acute myeloid leukemia (2024)

The Subspecialty Group of Pediatric Hematology and Oncology, Pediatric Medical Doctor Society of the Chinese Medical Doctor Association; the Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Oncology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wang Tianyou, Hematology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: wangtianyou@bch.com.cn

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组以髓系细胞分化受阻、幼稚细胞克隆增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。儿童 AML 占儿童急性白血病的 15%~20%,但儿童 AML 的生存率仅为 60%~70%^[1-3],改善儿童 AML 的预后成为儿童急性白血病治疗中亟待解决的临床现实难题。近年来,国际上在 AML 的诊断、分类、危险度分层、靶向治疗及其联合治疗、微小残留病(minimal residual disease, MRD)监测等方面的研究取得了很多进展,并对相关诊疗指南进行了更新^[4-9]。我国自 2006 年后未再制定或更新儿童 AML 的诊疗指

南^[10]。由于生物学特点、临床特点及远期预后的差异,儿童 AML 并不能完全采用成人 AML 的诊治指南。为了促进临床医师对于儿童 AML 的认识和理解,指导和规范临床实践,中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中华医学会儿科学分会肿瘤学组组织国内相关专家制定了本专家共识,本共识中的 AML 不包含急性早幼粒细胞白血病。

一、AML 的诊断及分类

(一) AML 的诊断

儿童 AML 的诊断参照第 5 版(2022)世界卫生组织

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240722-00500

收稿日期 2024-07-22 本文编辑 孙艺倩

引用本文:中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会儿科学分会肿瘤学组,等. 儿童急性髓系白血病诊疗专家共识(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 909-919. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240722-00500.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



织(World Health Organization,WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类标准(简称2022 WHO分类标准)及2022版欧洲白血病网(European Leukemia Net, ELN)成人AML诊断和管理建议(简称2022 ELN建议)^[5,9],所有疑诊病例需经形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学(morphology-immunology-cytogenetics-molecular biology, MICM)明确诊断与分型,并需符合以下标准中的一项:(1)骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例 ≥ 0.20 ;(2)特定性遗传学异常,如伴RUNX1::RUNX1T1、CBFB::MYH11等融合基因,伴KMT2A、NUP98等基因重排(除外AML伴CEBPA基因突变、BCR::ABL1融合基因),即使骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例 < 0.20 ,亦可诊断。经PCR和(或)荧光原位杂交法(multiplex fluorescence in situ hybridization, FISH)证实存在融合基因或基因重排,或经染色体核型分析证实存在融合基因、基因重排对应的染色体易位。(3)髓系肉瘤:是AML的一种特殊类型,为髓系原始细胞组成的髓外肿块,对不伴骨髓或外周血白血病细胞浸润的髓系肉瘤,需有病理诊断依据。

本共识提出AML的诊断需在综合临床与病理的基础原则之上,强调遗传学特征在诊断分型时的优先重要性。

(二)AML的分类

本共识综合了2022 WHO分类标准及2022 ELN建议^[5,9],采用“特定性遗传学异常”替代既往“重现性遗传学异常”的表述。包括基于特定性遗传学异常的AML和基于分化定义的AML两种分类(表1)。

二、危险度分层

近年来随着各种组学及测序技术的广泛应用,对儿童AML危险度分层的认识也在逐年丰富及更新^[9, 11-13]。本共识综合患儿初诊时细胞遗传学、分子遗传学改变以及对治疗的反应进行危险度分层,低危组需满足细胞遗传学、分子遗传学其中之一,伴NPM1基因突变或核心结合因子(core binding factor, CBF)AML需满足多参数流式细胞术(multiparametric flow cytometry, MFC)MRD、分子MRD其中之一即可,具体危险度分层见表2。

三、初治AML的诊疗方案

儿童AML的治疗目标是控制并尽可能根治疾病。本共识基于精准MICM特征进行危险度分层治疗,并建议标准治疗基础上联合靶向治疗、免疫

表1 AML的分类

分类原则	具体分类
基于特定遗传学异常定义的AML	APL伴PML::RARA融合基因
	AML伴RUNX1::RUNX1T1融合基因
	AML伴CBFB::MYH11融合基因
	AML伴DEK::NUP214融合基因
	AML伴RBM15::MRTFA融合基因
	AML伴BCR::ABL1融合基因
	AML伴KMT2A基因重排 ^a
	AML伴MECOM基因重排 ^b
	AML伴NUP98基因重排 ^c
	AML伴NPM1基因突变
	AML伴CEBPA基因突变 ^d
	AML-MR ^e
	AML伴其他基因学异常 ^f
	AML微分化型
	AML未成熟型
	AML成熟型
基于分化定义的AML	急性嗜碱粒细胞白血病
	急性粒单核细胞白血病
	急性单核细胞白血病
	急性红系白血病 ^g
	急性巨核细胞白血病

注:AML为急性髓系白血病;APL为急性早幼粒细胞白血病;^aKMT2A基因重排包括t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A融合基因、t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A融合基因、t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A融合基因、t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A融合基因、t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A融合基因、t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL融合基因、t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1融合基因;^bMECOM基因重排包括inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM(EV11)融合基因、t(2;3)(p11-23;q26.2)/?:MECOM融合基因(?为2p11-23形成的伙伴基因)、t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC和MECOM基因重排、t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM融合基因、t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1融合基因;^cNUP98基因重排包括t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1融合基因、t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A融合基因及其他NUP98基因重排;^dAML伴CEBPA基因突变包括CEBPA双等位基因突变(biCEBPA)和CEBPA bZIP区单突变(smbZIP-CEBPA);^eAML-MR即AML伴骨髓增生异常综合征相关基因学异常,包括:RUNX1、ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2基因突变,儿童骨髓增生异常综合征分2亚类:儿童骨髓增生异常综合征伴低原始细胞(骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例 < 0.05 且外周血幼稚细胞比例 < 0.02)、儿童骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多[骨髓中髓系原始细胞+幼稚细胞比例0.05~0.19和(或)外周血幼稚细胞比例0.02~0.19];^f其他基因学异常如inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2融合基因、t(16;21)(p11;q22)/TLS::ERG融合基因、t(10;11)(p12-13;q14-21)/PICALM::MLLT10融合基因等;^g诊断需红系细胞比例 ≥ 0.80 且其中原红细胞比例 ≥ 0.30 ,检测出TP53基因突变可作为诊断的支持性证据



表2 儿童AML危险度分层

危险度	细胞遗传学及分子遗传学	临床特点
低危组	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 融合基因 inv(16)(p13.1;q22)或t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 融合基因 正常核型,并具有NPM1 基因突变 正常核型,并具有CEBPA 基因双突变或bZIP 区单突变	初诊外周血白细胞计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 除外髓系肉瘤、中枢神经系统白血病、睾丸白血病 第1 疗程诱导治疗第28 天MRD $<0.1\%$ ^d 若为伴NPM1 基因突变或CBF-AML,2 轮诱导治疗后分子MRD 较治疗前下降 >3 个log 或转录水平 $<0.1\%$ 者 ^e 无条件行MRD 检测则需达到骨髓完全缓解 ^f
中危组	CBF-AML 伴c-KIT 基因突变 不符合低危组、高危组条件的其他患儿	无
高危组	5 号、7 号染色体单体、5q-、7q- t(3q26.2;v)/MECOM 基因重排 t(v;11q23.3)/KMT2A 基因重排[除外t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A 融合基因] t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 融合基因 t(7;12)(q36;p13)/HLXB9::ETV6 融合基因 t(v;11p15.4)/NUP98 基因重排 t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 融合基因 t(16;21)(p11.2;q22.2)/TLS::ERG 融合基因 inv(16)(p13.3;q24.3)/CBFA2T3::GLIS2 融合基因 ^[14] t(10;11)(p12-13;q14-21)/PICALM::MLLT10 融合基因 ^[15-17] UBTF-TD 基因突变 ^[18-20] 复杂核型,单体核型 ^a RUNX1、ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2 基因突变 ^b TP53 基因体细胞突变 ^c	由MDS 转化的AML 诱导治疗第1 疗程后第28 天骨髓MRD $\geq 1.0\%$ 若无条件行MRD 检测,需骨髓原始细胞比例 ≥ 0.20

注:AML为急性髓系白血病;CBF为核心结合因子;MRD为微小残留病;MDS为骨髓增生异常综合征;^a复杂核型为 ≥ 3 个不相关的染色体异常,且不存在其他类别的特定遗传学异常;不包括具有3个或更多三体(或多体)但无结构异常的超二倍体核型,单体核型为存在 ≥ 2 个不同的单倍体(不包括X或Y缺失),或1个常染色体单倍体,合并至少1个结构性染色体异常(不包括CBF-AML)^[9];如果这些标志物与低危组AML亚型同时出现,则不应将其作为不良预后标志物;^c当TP53 基因突变具以下特点时列为高危因素^[21]:2 个或以上TP53 基因突变,1 个TP53 基因突变及17 号染色体异常(17 号染色体单体或17p-),具备正常17 号染色体但TP53 基因突变频率 $\geq 10\%$,若仅发生1 个TP53 基因突变(尤其是致病性尚不明确的突变位点),其突变频率 $<10\%$,若同时为低危组AML亚型,可酌情升级为中危组;^d此处为多参数流式法检测;^e此处为PCR法;^f形态学完全缓解,即骨髓幼稚细胞比例 <0.05

治疗的减低化疗强度的个体化治疗,以减少近期及远期不良反应。

(一)诱导治疗前减积治疗

外周血白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$ 的患儿应行减积治疗,治疗目标为外周血白细胞计数降至 $<25 \times 10^9/L$ ^[9],可选以下一种或几种药物:

1. 羟基脲:10~40 mg/(kg·d),分2~3 次/d(使用不超过2 周)。
2. 阿糖胞苷:40~100 mg/(m²·次),1 次/d 或每12 小时1 次(不超过7 d)。
3. 高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT):1 mg/(m²·d)(不超过5 d)。
4. 维奈克拉:25~50 mg/(m²·d)(可联合羟基脲或阿糖胞苷或HHT)^[9, 22]。
5. 高危组:可酌情加用蒽环类药物。

(二)诱导治疗

对于AML 患儿的诱导治疗,推荐在以阿糖胞苷为主的骨架治疗方案基础之上,可联用其他细胞

毒药物或靶向药物治疗^[23],推荐进行1~2 轮诱导治疗。

1. 骨架治疗方案:DA 方案(柔红霉素+阿糖胞苷)、HA 方案(HHT+阿糖胞苷)、IA 方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷):柔红霉素40 mg/(m²·d)或去甲氧柔红霉素10 mg/(m²·d),第1、3、5 天或第1~3 天;HHT 3 mg/(m²·d),第1~5 天;阿糖胞苷100 mg/(m²·次),间隔12 h 1 次,第1~7 天。

2. DAH 方案(DA 方案+HHT)、DAE 方案(DA 方案+依托泊苷)、IAH(IA 方案+HHT)、IAE(IA 方案+依托泊苷):DA、HA、IA、HHT 剂量同骨架治疗方案,依托泊苷推荐剂量为100 mg/(m²·d),第1~5 天。

3. VAH 方案(维奈克拉+HA 方案):维奈克拉推荐剂量为50 mg/(m²·d),第1 天;100 mg/(m²·d),第2 天;200 mg/(m²·d)(最大400 mg/d),第3~14 天(耐受好可延长至28 d)。

4. 低剂量方案:如低剂量 HAG[HHT+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子(granulocyte colony-stimulating



factor, G-CSF)、低剂量 MAG(米托蒽醌+阿糖胞苷+G-CSF)、低剂量 idAG(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+G-CSF)、低剂量 VAH(维奈克拉+阿糖胞苷+HHT)、低剂量 VAH+去甲基化药物(如阿扎胞苷、地西他滨)方案:维奈克拉剂量同 VAH 方案,其中 HHT 1 mg/(m²·d),第 1~5 天;米托蒽醌或去甲氧柔红霉素 5 mg/(m²·d),第 1、3、5 天;阿糖胞苷 10 mg/(m²·次),间隔 12 h 1 次,第 1~10 天;阿扎胞苷 75 mg/(m²·d),第 1~7 天或地西他滨 20 mg/(m²·d),第 1~5 天;G-CSF 推荐剂量:3~5 μg/(kg·d),第 1~10 天(若外周血白细胞计数>5.0×10⁹/L,可暂不用 G-CSF)。

根据患儿对化疗药物的耐受程度及分子生物学特征,可酌情选择加用靶向药物及低剂量的诱导治疗方案^[24-26]。

(三)巩固治疗

1. 诱导治疗后获完全缓解的低、中危组患儿或不行造血干细胞移植的高危组患儿,推荐大剂量阿糖胞苷为基础[1~3 g/(m²·次)]的巩固治疗 3~4 个疗程,有治疗靶点的患儿可酌情加用靶向治疗。

(1)MA 方案(米托蒽醌或米托蒽醌脂质体+阿糖胞苷):米托蒽醌 10 mg/(m²·d),共 2~3 d 或米托蒽醌脂质体 20 mg/m²,分 1~2 d 给药;阿糖胞苷 1~2 g/(m²·次),间隔 12 h 1 次,第 1~3 天。(2)HA_L 方案:HHT 剂量同骨架治疗,阿糖胞苷 1~2 g/(m²·次),间隔 12 h 1 次,第 1~3 天。(3)CLASP 方案(阿糖胞苷+门冬酰胺酶):阿糖胞苷 3 g/(m²·次),间隔 12 h 1 次,低危组共 2 d(4 剂),中、高危组共 3 d(6 剂);左旋门冬酰胺酶 6 000 U/m²或欧文菌门冬酰胺酶 10 000 U/m²或培门冬酰胺酶 2 000 U/m²(在最后 1 剂阿糖胞苷后给予)。(4)EA 方案(依托泊苷+阿糖胞苷):依托泊苷 100~150 mg/(m²·d),共 2~3 d;阿糖胞苷 3 g/(m²·次),间隔 12 h 1 次,共 2~3 d(4~6 剂)。

2. 不行造血干细胞移植的高危组患儿推荐再予 1 个疗程阿糖胞苷为基础的化疗方案。

(四)维持治疗

目前 AML 患儿的维持治疗仍存在争议,儿童 AML 可用如下方案进行维持治疗。

1. 维甲酸+巯嘌呤维持方案:维甲酸 20~30 mg/(m²·d)口服 2 周、巯嘌呤 50 mg/(m²·d)口服 10 周交替为 1 个循环,共 4 个循环^[23],维持 48 周。

2. 单用维奈克拉 200 mg/(m²·d)口服 2 周、停 2 周,维持 48 周;或维奈克拉口服 2 周、停 6 周基础上叠加维甲酸 20~30 mg/(m²·d)口服 1 周、停 1 周,

黄黛片 50~60 mg/(kg·d)口服 2 周、停 2 周,维持 48 周。

3. 阿扎胞苷为基础的维持方案:75 mg/(m²·d)应用 1 周、停 3 周,建议维持 48 周,可酌情叠加维奈克拉。

4. 对有明确治疗靶点的患儿可予小剂量靶向药物(如吉瑞替尼)维持治疗 1 年,本共识推荐用法:在原有维持治疗方案的基础上,每 8 周加用吉瑞替尼,2 mg/(kg·d)×28 d,最大量 120 mg/d^[27-30]。

(五)中枢神经系统白血病的预防及治疗

儿童 AML 应在全身化疗的同时进行鞘内注射预防或治疗中枢神经系统白血病,见表 3。

表 3 不同年龄 AML 患儿鞘内注射剂量(mg)

年龄(岁)	甲氨蝶呤	地塞米松	阿糖胞苷
<1	6	2.0	18
1~<2	8	2.5	24
2~<3	10	3.0	30
≥3	12	4.0	36

注:AML 为急性髓系白血病

1. 第 1 疗程:除法、美、英分型系统(French-American-British, FAB)分型为 M4、M5 患儿,其他患儿可根据病情决定第 1 疗程是否予脑脊液检查及鞘内注射。当外周血白细胞计数>100×10⁹/L 或外周血存在幼稚细胞时需暂缓鞘内注射。对存在神经系统症状、除外颅内出血及占位,且脑脊液存在明确白血病细胞的患儿,在首次鞘内注射后,每周进行 2 次鞘内注射,直到脑脊液恢复正常。

2. 第 2 疗程及以后:每疗程鞘内注射 1 次,总鞘内注射 4~6 次。

四、MRD

AML 整个强化疗过程中,MRD 与不良预后之间的关系在多个时间点都得到了证实,且无论采用哪种 MRD 检测方法,虽敏感度和特异度不同,但 MRD 阳性都与不良预后相关。

(一)MFC-MRD

MFC 检测 MRD 的方法是目前最常用的方法。

1. MFC-MRD 样本要求:(1)骨髓或外周血样本:建议采用第 1 次抽吸的骨髓进行 MFC-MRD 分析,室温下储存的样本需在 3 d 内进行分析,骨髓样本采集 2~5 ml 即可,初诊时若因特殊情况无法获得骨髓,外周血幼稚细胞比例>0.20 时也可用于诊断,但需采集 10~20 ml 样本,取决于单核细胞数量,要求单核细胞数至少达到 5×10⁶。后续 MRD 监测尤其



是缓解后,不推荐用外周血样本。(2)脑脊液样本:至少需 2 ml 脑脊液,建议在 1 h 内送检,最多不超过 4 h。

2.MFC-MRD 检测抗体推荐:本共识建议统一使用综合“白血病相关免疫表型”和“不同于正常细胞表型”的策略进行 MRD 检测,需包括 AML“骨架”抗体:即 CD34、CD117、CD45、CD33、CD13、CD56、CD7、HLA-DR,见表 4。

3.MFC-MRD 检测时间及危险度调整:每轮诱导治疗第 28 天、巩固治疗后第 28 天(或下一疗程治疗前)。维持治疗期每 4~6 个月检测 1 次,停药时检测 1 次。根据诱导治疗后 MRD 水平进行以下危险度分组的调整(图 1)。

(二)分子 MRD 检测

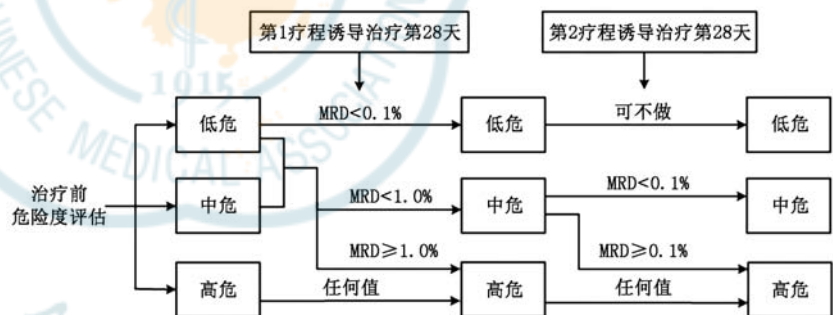
PCR 方法包括经典实时定量 PCR 和数字 PCR。PCR 仅限于具有以下遗传学异常的 AML 患儿,包括 NPM1 基因突变、RUNX1::RUNX1T1 融合基因、CBFB::MYH11 融合基因、KMT2A 基因重排、BCR::ABL 融合基因。另外,不同类型的白血病从分子水平复发到血液学复发所需的时间不尽相同^[31],建议根据疾病的不同类型和遗传学特征制定个体化的检测频率。

值得注意的是,对于 CBF-AML 及 NPM1 基因突变 AML 来说,常可在已获得完全缓解时仍持续检测到其分子 MRD 低水平(MRD at low-level, MRD-LL),因此对于流式 MRD 阴性,分子 MRD 于检测阈值(2%)以下的患儿,可称之为完全缓解伴 MRD-LL(MRD-LL 复发的定义

见“AML 治疗反应的标准”部分)^[7]。多项研究表明持续稳定的完全缓解伴 MRD-LL 并无提示复发的意义^[32-36],但部分研究认为造血干细胞移植前分子 MRD 持续存在是造血干细胞移植后预后不良的独立危险因素^[37-40],如果其可耐受强化疗,可考虑造血干细胞移植前采用清髓预处理方案或造血干细胞移植后尽早的免疫抑制治疗^[38]。

(三)二代测序(next generation sequence, NGS)-MRD

对于基于 NGS 的 MRD,不同时间点、组织和靶基因的预后和预测相关性都在研究中。生物信息学方法还需要标准化及建立质控标准。监测单个患者的多个基因突变时,NGS-MRD 若能检测到单个、几个或所有基因,其结果将如何解释、是否存在预后差异这些问题仍需要进一步的研究。另外 NGS-MRD 方法的优点和局限性仍需进一步明确。就目前的方法而言,MFC-MRD 与 NGS-MRD 结果并不完全一致,有时互为补充,因此需要相互结合判断。



注:MRD 为微小残留病;对于治疗前评估为低危或中危的伴 NPM1 基因突变或核心结合因子相关急性髓系白血病,第 1 疗程诱导治疗后若 MRD $\geq$ 0.1%,可暂不升级为高危,2 轮诱导治疗后 MRD $\geq$ 0.1% 者则均需升级为高危

图 1 根据诱导治疗后 MRD 水平调整危险度分级流程

表 4 用于 AML 及 MPAL 诊断的细胞表面或胞质标志物

类型	细胞类型或系列	标志物
AML	髓系前体细胞	CD34、CD117、HLA-DR
	髓系特异	胞质 MPO、CD33、CD13
	髓系伴成熟	CD11b、CD15、CD64、CD65
	单核细胞系	CD14、CD36、CD64、CD4、CD38、CD11c
	巨核细胞系	CD41(糖蛋白 II b、糖蛋白 III a)、CD61(糖蛋白 III a)、CD36
	红细胞系	CD235a(血型糖蛋白 a)、CD71、CD36
MPAL	髓系	MPO(流式细胞术、免疫组织化学或细胞化学)或单核细胞分化(以下至少 2 项:非特异性脂酶细胞化学、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶)
	T 系	强胞质 CD3(抗 CD3 ϵ 链抗体)或表面 CD3
	B 系	强 CD19 伴以下至少一种强表达:胞质 CD79a、cCD22 或 CD10,或弱 CD19 伴以下至少 2 种强表达:CD79a、cCD22 或 CD10

注:AML 为急性髓系白血病;MPAL 为混合表型急性白血病;HLA-DR 为人类白细胞抗原 DR 抗原;MPO 为髓过氧化物酶



五、AML 治疗反应的标准

临床试验中作为评价结局的指标不同,其临床结局往往不同^[41],这对于指导临床试验设计和分析都具有重要意义。因此本共识对 AML 治疗反应的标准总结如下。

1. 完全缓解:骨髓髓系原始细胞比例 <0.05 ,外周血无幼稚细胞或幼稚细胞无奥氏小体;无髓外病变;中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

2. 完全缓解伴部分血液学恢复(complete remission with partial hematologic recovery, CRh):ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,符合其他完全缓解标准。

3. 完全缓解伴不完全血液学恢复(complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi):ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$,符合其他完全缓解标准。若同时用 CRh、CRi,则 CRi 应仅包括不符合 CRh 的其他患儿。

4. 部分缓解:符合完全缓解所有血液学指标;骨髓幼稚细胞比例较初诊下降至少 50% 且下降至 0.05~0.20。

5. 形态学无白血病状态(morphologic leukemia free state, MLFS):骨髓髓系原始细胞比例 <0.05 ;幼稚细胞无奥氏小体;外周血无幼稚细胞;无髓外病变;无需血液学恢复。MLFS 主要用于 I、II 期临床试验。

6. 无反应:患儿处于可评估状态,在设定的反应评估节点前(如 2 个疗程强化疗诱导方案治疗后、减低强度化疗 180 d 后),不符合完全缓解、CRh、CRi、MLFS 或部分缓解标准的,即视为无反应。

7. 完全缓解、CRh 或 CRi 不伴 MRD:实时定量 PCR、MFC 或 NGS 检测,MRD 低于定义阈值的完全缓解、CRh 或 CRi。

8. 难治性 AML:在设定的反应评估节点前未获得完全缓解、CRh 或 CRi。

9. 复发性 AML:完全缓解、CRh 或 CRi 后骨髓髓系原始细胞比例 ≥ 0.05 (除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或外周血再次出现白血病细胞(至少间隔 1 周的 2 次外周血检查);髓外出现白血病细胞浸润。

10. MRD 复发:(1)任何检测方法下,MRD 阴性患儿的 MRD 转阳即视为 MRD 复发(需经第 2 次骨髓检测复核);(2)对完全缓解伴 MRD-LL、CRh 伴

MRD-LL 或 CRi 伴 MRD-LL 患儿,实时定量 PCR 方法检测的 2 次(间隔至少 2 周)MRD 拷贝数增加 ≥ 1 个 log,即视为 MRD 复发。

六、复发、难治性 AML 的治疗

对复发 AML 选择再诱导方案时应综合考虑复发时间、对诱导治疗的初始反应、蒽环类药物的累积剂量、化疗药物的可用性以及是否存在可能适合靶向治疗的特定基因突变。建议对复发患儿重新进行高通量测序检查(如 RNA 测序等),在患儿监护人充分知情同意情况下,可选用新型靶向、免疫治疗方案联合或不联合常规化疗^[42-44],也可采用嵌合抗原受体 T 细胞治疗^[45],也可考虑临床试验,获得 MRD 转阴后尽快行造血干细胞移植,为此可选用以下推荐治疗方案一种或几种:

1. FLAG(氟达拉滨+阿糖胞苷+G-CSF)方案:氟达拉滨 25~30 mg/($m^2 \cdot d$),第 1~5 天;阿糖胞苷 2 g/($m^2 \cdot d$),第 1~5 天;G-CSF 3~5 $\mu g/(kg \cdot d)$ (最大量 300 μg),第 0 天开始,共 5~7 d。对既往蒽环类药物未达最大累积剂量 300 mg/ m^2 的患儿或早期复发患儿^[46],可考虑在 FLAG 基础上添加蒽环类药物^[47-48]。

2. CLAG(克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF)方案:克拉屈滨 9 mg/($m^2 \cdot d$),最大量 10 mg/d,第 1~5 天,共 5 次;阿糖胞苷 1 g/($m^2 \cdot d$),第 1~5 天(与克拉屈滨间隔 2 h);G-CSF 剂量同 FLAG 方案^[49-51]。

3. CHAG 方案(阿克拉霉素+HHT+阿糖胞苷+G-CSF):阿克拉霉素 6 mg/($m^2 \cdot d$),第 1~8 天;HHT 1 mg/($m^2 \cdot d$),第 1~7 天;阿糖胞苷 10 mg/($m^2 \cdot 次$),间隔 12 h 1 次,第 1~14 天;G-CSF 3~5 $\mu g/(kg \cdot d)$,最大量 300 $\mu g/d$,第 1~14 天,外周血白细胞计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 停用。

4. 吉妥珠单抗(Gemtuzumab ozogamicin, GO)为基础的方案:GO 3 mg/($m^2 \cdot d$),第 4、7、10 天,联用去甲基化药物[地西他滨 20 mg/($m^2 \cdot d$),第 1~5 天,或阿扎胞苷 75 mg/($m^2 \cdot d$),第 1~7 天,可适当减少至 3 d]和化疗药物[阿克拉霉素 10 mg/($m^2 \cdot d$),第 3~6 天;阿糖胞苷 10 mg/($m^2 \cdot 次$),间隔 12 h 1 次,第 2~9 天;G-CSF 3~5 $\mu g/(kg \cdot d)$,第 2~9 天]。注意每次 GO 应用前 30 min 使用地塞米松 5 mg/ m^2 或甲泼尼龙 1 mg/kg;每次使用 GO 前需评估肝脏功能情况,警惕静脉阻塞性肝病,若出现肝中毒的症状应中断使用。

5. 维奈克拉为基础的减低强度的化疗方案^[52]:如低剂量 VAH 方案、低剂量 VAH+去甲基化



药物方案,剂量同诱导治疗。也可以联合克拉曲滨 5 mg/(m²·d),第 5~10 天。除此之外,也可应用阿糖胞苷为主联合阿克拉霉素、氯法拉滨等其他药物的方案。

七、靶向治疗

越来越多的研究表明在传统化疗药物的基础上联合靶向药物可提高缓解率及 MRD 转阴比例,但受限于不同国家、地区靶向药的可及其在儿童 AML 中的疗效及安全性尚不明确,本共识仅对以下几种靶向药作如下推荐。

(一)FLT3-ITD 基因突变 AML 的靶向治疗

FLT3 基因突变是儿童 AML 最常见的基因突变之一,与不良预后有关^[53]。第一代 FLT3 抑制剂(索拉非尼、米哚妥林等)为广谱多激酶抑制剂,脱靶效应明显,不良反应相对较大。第二代 FLT3 抑制剂(奎扎替尼、吉瑞替尼等)特异性和选择性更高,脱靶效应更少。目前只有米哚妥林和吉瑞替尼被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于 FLT3 基因突变的 AML 患者。

1. 索拉非尼:是 VEGFR、KIT 和 FLT3 的多靶点小分子抑制剂,其作为一线治疗的效果有限^[54-55],多用于造血干细胞移植后维持治疗(仅限 FLT3-ITD 基因突变)^[27-28],主要不良反应为造血干细胞移植后移植物抗宿主病及皮肤毒性^[56-57]。

2. 米哚妥林:2017 年 4 月美国 FDA 批准米哚妥林用于 FLT3-ITD 基因突变初治 AML 患者的治疗^[58]。2 项米哚妥林应用于儿童 AML 的 I、II 期临床试验(NCT03591510、NCT00866281)正在进行中^[59-60]。米哚妥林暂未获批在我国上市,因此除临床试验之外不推荐应用于儿童 AML。

3. 吉瑞替尼:为一种高选择性二代 FLT3 抑制剂,通常不受激活环突变(例如 D835 点突变)的影响。2018 年美国 FDA 批准吉瑞替尼用于具有 FLT3 基因突变的复发、难治 AML 成人患者^[61],多项研究也证实其对儿童 AML 的有效性^[53]。吉瑞替尼相较奎扎替尼的骨髓抑制作用较弱^[62],其与维奈克拉联合具有协同作用^[63]。应避免吉瑞替尼与 P 糖蛋白或细胞色素 P450 3A 酶(CYP3A)强抑制剂合用。

(二)GO

2017 年美国 FDA 批准 GO 应用于 CD33 阳性 AML 的一线或是复发治疗,其血液学毒性尤其是持续性血小板减少及肝毒性需特别注意^[64-68],基于

GO 的强化疗方案可能是挽救治疗、复发或难治性 AML 的可行选择^[69-70]。标准化疗联合 GO 可显著提高新诊断儿童 AML 的无事件生存率^[71],降低 FLT3-ITD 基因突变 AML 及 KMT2A 基因重排 AML 的复发率^[72-73]。GO 暂未在我国上市,除临床试验之外不推荐应用于儿童 AML。

(三)B 细胞淋巴瘤因子 2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)靶向治疗

维奈克拉是 BCL-2 选择性小分子抑制剂, BCL-2 是凋亡通路的关键调控因子。2020 年美国 FDA 批准维奈克拉联合阿扎胞苷、地西他滨和小剂量阿糖胞苷用于新诊断的 75 岁及以上的伴有严重并发症或不能耐受强化疗 AML 患者。2021 年美国国立综合癌症网络 AML 指南及“成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)”将维奈克拉用于不能耐受强化疗患者的减低强度化疗^[8, 74]。维奈克拉联合其他药物用于儿童 AML 的有效性和安全性逐渐被证明^[25, 52, 75]。

维奈克拉是 CYP3A、P 糖蛋白的底物,若与 CYP3A 强、中效抑制剂合用,需调整维奈克拉剂量^[76],停用 CYP3A 强、中效抑制剂 2~3 d 后恢复维奈克拉原方案剂量。此外,维奈克拉可增加华法林的血药浓度,可能增大出血风险,合用时应密切监测国际标准化比值。

八、造血干细胞移植

本共识推荐高危 AML 患儿若有合适配型,在完成 2 轮诱导治疗或 1 轮巩固疗程获得第 1 次完全缓解后,均应考虑行异基因造血干细胞移植;复发、难治 AML 患儿尽量在骨髓缓解、MRD 转阴后行异基因造血干细胞移植,经历 2 轮及以上化疗仍不缓解者,征得家属同意情况下也可尝试造血干细胞移植。对于伴 RUNX1::RUNX1T1 融合基因的 AML 患儿,2 轮巩固治疗后骨髓分子 MRD 下降小于 3 个 log(一般基因定量 $\geq 0.4\%$)或强化治疗后基因由阴性转阳性者建议其行造血干细胞移植^[77-78]。

综上所述,儿童与成人 AML 遗传学特点、治疗反应及结局存在较大差异,临床诊治面临的挑战包括儿童 AML 生物学特点结合新型靶向治疗与传统化疗药物组合的优化、MRD 监测及其对治疗及预后的指导、复发或难治儿童 AML 的治疗策略等。因此临床医师需认识儿童 AML 的特点综合评估以制定适宜的治疗决策及管理,儿童 AML 多中心研究协作组亦需根据循证医学证据每 1~2 年更新优



化诊治方案以指导全国儿童 AML 的规范诊治,提高儿童 AML 的生存率和生存质量。

(郑胡镛 李静 王天有 执笔)

参与本共识制订的专家名单(按单位和姓名拼音排序):北京清河医院(师晓东);重庆医科大学附属儿童医院(于洁);复旦大学附属儿科医院(翟晓文);广西医科大学第一附属医院(廖宁);广州市妇女儿童医疗中心(江华);贵州医科大学附属医院(何志旭);河南省儿童医院(刘炜);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);华中科技大学同济医学院附属协和医院(金润铭);昆明市儿童医院(田新);南方医科大学南方医院(冯晓勤);南京市儿童医院(方拥军);山东大学齐鲁医院(鞠秀丽);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静、沈树红);上海市儿童医院(蒋慧);深圳市儿童医院(马廉);首都医科大学附属北京儿童医院(李静、王天有、吴敏媛、张瑞东、郑胡镛);四川大学华西第二医院(高举);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);西安市儿童医院(刘安生);浙江大学医学院附属儿童医院(汤永民、徐晓军);郑州大学第一附属医院(刘玉峰);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)(竺晓凡);中山大学附属第一医院(罗学群);中山大学孙逸仙纪念医院(方建培)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from study AML-BFM 2004[J]. Blood, 2013, 122(1): 37-43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.
- Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2013, 122(2): 170-178. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621.
- Waack K, Schneider M, Walter C, et al. Improved outcome in pediatric AML-the AML-BFM 2012 study[J]. Blood, 2020, 136(Suppl 1): 12-14. DOI: 10.1182/blood-2020-13918.
- Weinberg OK, Porwit A, Orazi A, et al. The international consensus classification of acute myeloid leukemia[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 27-37. DOI: 10.1007/s00428-022-03430-4.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7):1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- 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. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
- 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001.
- 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. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
- 中华医学会儿科学分会血液学组.《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性髓系白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11): 877-878. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.11.023.
- Umeda M, Ma J, Westover T, et al. A new genomic framework to categorize pediatric acute myeloid leukemia [J]. Nat Genet, 2024, 56(2): 281-293. DOI: 10.1038/s41588-023-01640-3.
- Lachowiec CA, Long N, Saultz J, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv, 2023, 7(9): 1899-1909. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009010.
- Quessada J, Cuccini W, Saultier P, et al. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge[J]. Genes (Basel), 2021, 12(6): 924. DOI: 10.3390/genes12060924.
- Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, et al. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia[J]. Cancer Cell, 2012, 22(5): 683-697. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.10.007.
- Mark C, Meshinchi S, Joyce B, et al. Treatment outcomes of childhood PICALM:: MLLT10 acute leukaemias[J]. Br J Haematol, 2024, 204(2): 576-584. DOI: 10.1111/bjh.19067.
- Abla O, Ries RE, Triche T Jr, et al. Structural variants involving MLLT10 fusion are associated with adverse outcomes in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv, 2024, 8(8): 2005-2017. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010805.
- Wang J, Zhang W, Xu X, et al. Clinicopathologic features and outcomes of acute leukemia harboring PICALM:: MLLT10 fusion[J]. Hum Pathol, 2024, 151: 105626. DOI: 10.1016/j.humpath.2024.07.003.
- Umeda M, Ma J, Huang BJ, et al. Integrated genomic analysis identifies UBTF tandem duplications as a recurrent lesion in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Blood Cancer Discov, 2022, 3(3): 194-207. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0160.
- Georgi JA, Stasik S, Eckardt JN, et al. UBTF tandem duplications are rare but recurrent alterations in adult AML and associated with younger age, myelodysplasia, and inferior outcome[J]. Blood Cancer J, 2023, 13(1):88. DOI: 10.1038/s41408-023-00858-y.
- Kaburagi T, Shiba N, Yamato G, et al. UBTF-internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2023, 62(4):202-209. DOI: 10.1002/gcc.23110.
- Grob T, Al Hinai A, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2022, 139(15):2347-2354. DOI: 10.1182/blood.2021014472.



- [22] Qi P, Wang L, Li H, et al. Venetoclax as a cytoreduction therapy for acute promyelocytic leukaemia: a single-centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(5): 892-895. DOI: 10.1111/bjh.19119.
- [23] Li J, Gao J, Liu A, et al. Homoharringtonine-based induction regimen improved the remission rate and survival rate in Chinese childhood AML: a report from the CCLG-AML 2015 protocol study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(31):4881-4892. DOI: 10.1200/JCO.22.02836.
- [24] Bazinet A, Kadia T, Short NJ, et al. Undetectable measurable residual disease is associated with improved outcomes in AML irrespective of treatment intensity[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(13): 3284-3296. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009391.
- [25] 温晓佳, 卢煜, 黄鹏丽, 等. 以维奈克拉为基础的诱导方案对初诊儿童急性髓细胞白血病的疗效[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(27): 2513-2520. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240108-00056.
- [26] Xie J, Bao X, Xue SL, et al. Venetoclax with decitabine as frontline treatment in younger adults with newly diagnosed ELN adverse-risk AML[J]. *Blood*, 2023, 142(15):1323-1327. DOI: 10.1182/blood.2023020102.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Levis MJ, Hamadani M, Logan B, et al. Gilteritinib as post-transplant maintenance for AML with internal tandem duplication mutation of FLT3[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15):1766-1775. DOI: 10.1200/JCO.23.02474.
- [30] Dayer NG, Craddock C. Moving toward total therapy in AML: personalized treatments improve post-transplant outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1731-1733. DOI: 10.1200/JCO.24.00006.
- [31] Ommen HB, Schnittger S, Jovanovic JV, et al. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, and CBFB-MYH11 acute myeloid leukemias[J]. *Blood*, 2010, 115(2):198-205. DOI: 10.1182/blood-2009-04-212530.
- [32] 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.
- [33] Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial[J]. *Blood*, 2020, 136(26): 3041-3050. DOI: 10.1182/blood.2020005998.
- [34] Willekens C, Blanchet O, Renneville A, et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial[J]. *Haematologica*, 2016, 101(3): 328-335. DOI: 10.3324/haematol.2015.131946.
- [35] Tiong IS, Dillon R, Ivey A, et al. Clinical impact of NPM1-mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(23): 5107-5111. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005455.
- [36] Rücker FG, Agrawal M, Corbacioglu A, et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8; 21) (q22; q22.1): results from the AML Study Group[J]. *Blood*, 2019, 134(19):1608-1618. DOI: 10.1182/blood.2019001425.
- [37] Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1):137-144. DOI: 10.1038/leu.2014.173.
- [38] Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.03011.
- [39] Craddock C, Jackson A, Loke J, et al. Augmented reduced-intensity regimen does not improve postallogeneic transplant outcomes in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 768-778. DOI: 10.1200/JCO.20.02308.
- [40] Paras G, Morsink LM, Othus M, et al. Conditioning intensity and peritransplant flow cytometric MRD dynamics in adult AML[J]. *Blood*, 2022, 139(11): 1694-1706. DOI: 10.1182/blood.2021014804.
- [41] Appelbaum JS, Wei AH, Mandrekar SJ, et al. Clinical evaluation of complete remission (CR) with partial hematologic recovery (CRh) in acute myeloid leukemia: a report of 7235 patients from seven cohorts[J]. *Leukemia*, 2024, 38(2): 389-392. DOI: 10.1038/s41375-024-02143-8.
- [42] Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(12): 1009-1018. DOI: 10.1182/blood.2021011694.
- [43] Dayer N, Schlenk RF, Russell NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. *Leukemia*, 2019, 33(2): 299-312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
- [44] Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1061-1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3.
- [45] De Moerloose B. CAR-T treatment of pediatric AML: a long and winding road[J]. *Blood*, 2021, 137(8): 1004-1006. DOI: 10.1182/blood.2020009406.
- [46] Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 191-196. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.191.
- [47] Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5):599-607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
- [48] Fleischhack G, Hasan C, Graf N, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective



- remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial[J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(3): 647-655. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00836.x.
- [49] Zhang N, Shao JB, Li H, et al. Re-induction with modified CLAG regimen in relapsed or refractory acute myeloid leukemia in children bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *World J Pediatr*, 2020, 16(2): 152-158. DOI: 10.1007/s12519-019-00321-8.
- [50] Ruan M, Liu LP, Zhang AL, et al. Improved outcome of children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia by addition of cladribine to re-induction chemotherapy[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3):956-964. DOI: 10.1002/cam4.3681.
- [51] Price SL, Lancet JE, George TJ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(3): 301-304. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.09.002.
- [52] 胡文婷, 王卓, 陈长城, 等. 脂质体米托蒽醌、维奈克拉、高三尖杉酯碱、奥雷巴替尼联合治疗儿童难治/复发急性髓系白血病单中心队列报告[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2024, 29(2):91-96. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2024.02.006.
- [53] Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions[J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 103-112. DOI: 10.1038/nm.4439.
- [54] Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16):1691-1699. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00362-9.
- [55] Röllig C, Serve H, Noppeney R, et al. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial[J]. *Leukemia*, 2021, 35(9): 2517-2525. DOI: 10.1038/s41375-021-01148-x.
- [56] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses[J]. *Leukemia*, 2012, 26(11): 2353-2359. DOI: 10.1038/leu.2012.105.
- [57] Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(3): 282-291. DOI: 10.1038/nm.4484.
- [58] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
- [59] Reinhardt D, Zwaan CM, Hoenekopp A, et al. Phase II study of midostaurin+chemotherapy in pediatric patients with untreated, newly diagnosed, FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): 3835-3835. DOI: 10.1182/blood-2019-128043.
- [60] Zwaan CM, Söderhäll S, Brethon B, et al. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in pediatric patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) acute leukemia: final results of study ITCC-024 (CPKC412A2114) [J]. *Blood*, 2015, 126(23): 2564. DOI: 10.1182/blood.V126.23.2564.2564.
- [61] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
- [62] Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, et al. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Rev*, 2022, 52:100905. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100905.
- [63] Ma J, Zhao S, Qiao X, et al. Inhibition of Bcl-2 synergistically enhances the antileukemic activity of midostaurin and gilteritinib in preclinical models of FLT3-mutated acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6815-6826. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0832.
- [64] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1.
- [65] Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3244-3254. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3244.
- [66] Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence[J]. *Cancer*, 2005, 104(7): 1442-1452. DOI: 10.1002/cncr.21326.
- [67] Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group[J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 66-71. DOI: 10.1038/sj.leu.2404434.
- [68] Cortes JE, de Lima M, Dombret H, et al. Prevention, recognition, and management of adverse events associated with gemtuzumab ozogamicin use in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 137. DOI: 10.1186/s13045-020-00975-2.
- [69] Chevallier P, Delaunay J, Turlure P, et al. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5192-5197. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9764.
- [70] Debureaux PE, Labopin M, Mamez AC, et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin in association with high dose chemotherapy: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in refractory and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(2): 452-460. DOI: 10.1038/s41409-019-0690-2.
- [71] Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3021-3032. DOI: 10.1200/



- JCO.2014.55.3628.
- [72] Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Gemtuzumab ozogamicin reduces relapse risk in FLT3/ITD acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(8):1951-1957. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1349.
- [73] 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. DOI: 10.1200/JCO.20.03048.
- [74] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN guidelines insights: acute myeloid leukemia, version 2.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(1): 16-27. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0002.
- [75] Karol SE, Alexander TB, Budhreja A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 551-560. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7.
- [76] Jones AK, Freise KJ, Agarwal SK, et al. Clinical predictors of venetoclax pharmacokinetics in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma patients: a pooled population pharmacokinetic analysis[J]. AAPS J, 2016, 18(5): 1192-1202. DOI: 10.1208/s12248-016-9927-9.
- [77] 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. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [78] Hu GH, Cheng YF, Lu AD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 553. DOI: 10.1186/s12885-020-07043-5.

·作者须知·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

作者应同时具备以下4项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料的分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表;(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。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的文章应对该文负责的关键人物列为通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其Email地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录时可在作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× are contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,作者贡献声明须刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。

