

儿童急性髓系白血病的研究进展：分子机制与精准治疗策略

王丽慧 马晓静*

青海大学附属医院血液科（临床医学院）

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14422

[摘要] 儿童急性髓系白血病(AML)是儿童血液系统恶性肿瘤的重要类型,其分子分型与预后高度相关。近年来,随着二代测序技术的应用,AML的分子机制研究不断深入,推动了靶向治疗和免疫治疗的快速发展。本文系统综述儿童AML的流行病学特征、分子分型与预后分层、新型治疗策略(包括标准化疗优化、靶向药物及CAR-T细胞疗法)以及复发/难治性AML的管理进展。尽管个体化精准治疗显著改善了患者生存,但耐药机制、移植后复发及治疗毒性仍是临床挑战。未来需结合多组学技术与新型临床试验设计,进一步优化儿童AML的全程管理。

[关键词] 儿童急性髓系白血病(AML); 流行病学特点; 分子分型; 治疗策略; 复发/难治性AML

中图分类号: R733.7 文献标识码: A

Research Progress of Acute Myeloid Leukemia in Children: Molecular Mechanisms and Precision Treatment Strategies——Review

Lihui Wang Xiaojing Ma*

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University (School of Clinical Medicine)

[Abstract] Acute myeloid leukemia (AML) in children is an important type of hematological malignancy in children, and its molecular typing is highly correlated with prognosis. In recent years, with the application of second-generation sequencing technology, the research on the molecular mechanism of AML has been continuously deepened, promoting the rapid development of targeted therapy and immunotherapy. This article systematically reviews the epidemiological characteristics, molecular typing and prognostic stratification, new treatment strategies (including optimization of standard chemotherapy, targeted drugs and CAR-T cell therapy), and the management progress of relapsed/refractory AML in children. Although individualized and precise treatment has significantly improved the survival of patients, the drug resistance mechanism, recurrence after transplantation and therapeutic toxicity remain clinical challenges. In the future, multi-omics technology and new clinical trial designs need to be combined to further optimize the full-course management of childhood AML.

[Key words] Childhood acute myeloid leukemia (AML); Epidemiological characteristics; Molecular typing; Treatment strategy; Relapsed/refractory AML

引言

儿童急性髓系白血病(AML)占儿童白血病的15%-20%,其治疗难度高、复发风险大,5年总生存率仅为60%-70%^[1]。传统化疗方案虽能诱导缓解,但毒副作用显著,且约30%-40%患儿最终进展为复发/难治性AML^[2]。近年来,随着分子分型的完善(如WHO 2022分类)及靶向药物的临床应用,儿童AML的治疗模式正从“一刀切”化疗转向基于遗传特征的精准分层治疗^[3]。然而,如何整合分子标志物优化治疗方案、克服耐药及降低移植相关风险仍是亟待解决的难题。本文聚焦儿童AML的分子机制与治疗进展,系统分析其临床转化潜力及未来研究方向。

1 分子分型与预后分层

1.1 核心结合因子AML(CBF-AML)。核心结合因子急性髓系白血病(CBF-AML)是儿童AML中最大的亚型,约占25%,主要包括t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNX1T1融合基因)和inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)(CBFβ-MYH11融合基因)^[4]。这些融合基因破坏了对造血至关重要的CBF复合物,但常需伴随RAS、KIT或FLT3等继发性突变才能引发白血病。CBF-AML患者预后相对较好,10年生存率≥75%^[5]。治疗上,标准方案为基于阿糖胞苷的化疗,可联合氟达拉滨、吉妥珠单抗(GO)或维奈克拉进一步提高疗效^[6,7]。对于复发或高危患者,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是重要选择,且移植后持续监测微小残留病(MRD)有助于及时发现复发风险。维奈克拉联合低甲基化药物已被证

明对inv (16)型患者有效^[8]。诊断为t (8;21)-AML的个体通过在诱导阶段增加剂量的依托泊苷、蒽环类药物和阿糖胞苷的治疗方案显示出良好的效果。此外,阿糖胞苷和依托泊苷的累积高剂量也有助于积极的治疗结果。

1.2 KMT2A重排AML (KMT2Ar AML)。KMT2A基因位于11q23染色体,在造血发育中起关键作用。KMT2A重排 (KMT2Ar) 是急性髓系白血病 (AML) 的复发性遗传学异常,占儿科AML病例的16%-20%,且在婴儿中更为常见,2岁以下儿童的患病率为47%-55%。KMT2Ar AML的预后通常较差,尤其是在婴儿中。2022年WHO分类中,KMT2A重排的AML取代了t (9;11) 的AML,因为已发现超过80个KMT2A融合伙伴。其中,MLLT3、AFDN、ELL和MLLT10是最常见的融合伙伴。不同融合伙伴对预后的影响存在差异:例如,t (11;19) (q23;p13) 易位的ELL和MLLT1伙伴具有中等预后;而t (10;11) (p11.2;q23) /KMT2A-ABI1、t (10;11) (p12;q23) /KMT2A-AF10和t (6;11) (q27;q23) /KMT2A-MLLT4等基因融合与不良预后相关。在治疗方面,吉妥珠单抗 (GO) 联合常规化疗和造血干细胞移植 (HSCT) 已显示出较好的治疗效果^[9]。此外,BCL-2抑制剂维奈克拉联合其他药物 (如I-BET151、舒尼替尼或噻嗪) 可显著降低KMT2Ar AML患者的细胞活力。

1.3 正常核型AML。大约22%-26%的AML患者表现为正常核型,这些患者被归为中危组,预后差异较大。儿童中正常核型AML的比例 (15%-30%) 低于成人 (40%-47%)。风险评估是通过检测具有预后意义的突变和细胞遗传学异常 (如NPM1、FLT3-ITD和CEBPA_{dm}) 来确定的。值得注意的是,许多被归为正常核型的AML病例可能隐藏了其他重要的分子突变和重排,如FLT3内部串联重复 (FLT3-ITD)、混合谱系白血病基因部分串联重复 (MLL-PTD) 或核磷蛋白 (NPM1) 突变^[10,11]。其中,FLT3-ITD突变存在于20%-25%的核型正常儿童AML病例中,是预后不良的重要标志^[10,12]; MLL-PTD也与较差预后相关,会导致总生存期 (OS) 和无事件生存期 (EFS) 降低。相反,NPM1突变发生在20%-30%的正常核型儿童病例中,通常预示较好预后^[10,12]。此外,NPM1突变与FLT3-ITD共存时预后较好,而WT1突变与FLT3-ITD共存则会进一步恶化预后。

1.4 高危细胞遗传学异常AML。大约40%的儿童AML病例存在不平衡的细胞遗传学异常,如单体5、del (5q) 和单体7,这些异常对预后有显著不良影响,但在AML病例中仅占5%。在儿童骨髓增生异常综合征 (MDS) 中,单体7和del (7q) 占40%,其中del (7q) 常与CBF白血病相关,而单体7常与inv (3) (q21q26) 相关。单体7的不良预后主要源于其对诱导治疗的抵抗力增强,完全缓解率为71%-83%^[13,14,15]。此外,10%-15%的MDS患者和40%的继发性AML患者存在del (5q),且来那度胺治疗对del (5q) MDS病例有效^[16]。不平衡的细胞遗传学异常 (如del (5q)) 也作为继发性突变出现在两种AML亚型中:t (5;11) (q35;p15) /NUP98-NSD1和罕见的t (7;21) (p22;q22) /RUNX1-USP42。这强调了对这类病例进行全面细胞遗传学和分子评估的重要性^[17]。此外,约10%-14%的儿童AML病例存在8号三体,这种异常可单独出现或与其他遗传异常共存,更常见于年龄较大的儿童 (中位年龄10.1岁),且常与FLT3-ITD突

变相关^[18]。核孔蛋白11p15/98Kd (NUP98) 重排发生在大约3%-5%的儿童AML中,其中最普遍的融合伙伴基因是核受体结合SET结构域蛋白1 (NSD1) 基因 (5q35),存在于约75%的儿科NUP98r患者中。在分子方面,探索CDK6抑制作为解决NUP98融合相关AML的潜在策略^[19]。此外,抑制Menin-MLL1 (例如,VTP50469) 是另一种潜在的治疗方法,研究表明这些抑制剂可促进NUP98-HOXA9和NUP98-JARID1A小鼠白血病细胞系中CD11B等分化标记物的上调和白血病原转录因子的下调,这表明它们有望成为治疗方案^[20]。

2 精准治疗策略

2.1 化疗方案的优化。儿童急性髓系白血病 (AML) 的初治标准化疗主要包括诱导治疗和巩固治疗两个阶段,旨在快速清除白血病细胞、恢复正常造血功能,并减少复发风险。诱导治疗是初治AML的关键阶段,目标是迅速控制病情并诱导患者进入完全缓解状态。常用方案为“7+3”方案,即柔红霉素 (或去甲氧柔红霉素) 联合阿糖胞苷^[21]。对于高危患者,还可选择氟达拉滨+阿糖胞苷+去甲氧柔红霉素 (FLA-IDA) 方案以提高疗效。然而,化疗药物可能带来骨髓抑制、肝脏和肾脏损伤等不良反应,需密切监测和对症治疗。在诱导治疗后达到完全缓解的患者需接受巩固治疗,以进一步清除残留白血病细胞,减少复发风险。常用方案包括米托蒽醌+阿糖胞苷 (MA方案) 或克拉屈滨+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) (CLAG方案)。此外,低剂量阿糖胞苷方案也被用于维持治疗,但其有效性仍存在争议。

2.2 靶向治疗的临床应用。

靶向治疗类别	靶点	代表性药物	作用机制	适用人群
CD33 靶向治疗	CD33	吉妥珠单抗奥唑米星 (GO)	抗体药物偶联物,靶向 CD33 阳性 AML 细胞,释放毒素杀伤白血病细胞	新诊断和复发/难治性 AML 患者
CD123 靶向治疗	CD123	Tagraxofusp	靶向白血病干细胞上的 CD123,抑制白血病细胞增殖	复发/难治性 AML 患者
FLT3 抑制剂	FLT3	吉瑞替尼、索拉非尼	抑制 FLT3 突变 (如 ITD) 的激酶活性,阻断白血病细胞增殖	FLT3 突变的 AML 患者
BCL-2 抑制剂	BCL-2	维奈克拉	抑制 BCL-2 蛋白,促进白血病细胞凋亡	高危或复发/难治性 AML 患者
HDAC 抑制剂	HDAC	伏立诺他、帕比诺他	抑制组蛋白去乙酰化,调节基因转录,促进细胞凋亡	复发/难治性 AML 患者
其他靶向治疗	多靶点	CPX-351 (脂质体包封药物)	阿糖胞苷和柔红霉素的脂质体包封,协同作用提高疗效	复发/难治性 AML 患者

2.3 免疫治疗探索。(1) CAR-T 细胞疗法。CAR-T 疗法通过基因工程改造 T 细胞,使其靶向 AML 细胞表面抗原 (如 CD33、CD123),在复发/难治性 AML 中展现出潜力。CD33 和 CD123 是主要靶点,分别覆盖 90% 和 75% 的 AML 病例,仅 <5% 患者同时缺乏这两种标记物^[22]。Zhang^[23] 等研究中,4 例难治性 AML 患儿中 3 例达到完全缓解且 MRD 阴性,1 例存活 5 个月,提示有效性。CD33 在正常髓系细胞中广泛表达^[24],可能导致骨髓抑制; CD123 在造血干细胞上的表达

限制其安全性。探索联合靶点(如CD33+CLEC12A)及优化靶点特异性(如KMT2A突变相关的CD33+FLT3)。(2)抗体药物偶联物(ADC)。ADC结合抗体靶向性和细胞毒性药物,精准杀伤AML细胞。吉妥珠单抗(GO)作为唯一获批的AML靶向CD33的ADC,分次给药方案降低肝毒性,联合化疗可提高缓解率^[25]。早期试验显示骨髓原始细胞减少和缓解率提升,但需关注骨髓抑制风险。IMG632(靶向CD123):早期试验显示骨髓原始细胞减少和缓解率提升,但需关注骨髓抑制风险。Vadastuximab talirine(靶向CD33)因III期试验中死亡率增加中止,提示需优化剂量和联合方案^[26]。(3)双特异性抗体(BsAb)。双特异性抗体通过同时结合两个抗原(如肿瘤抗原+T细胞标志)激活免疫反应。T细胞衔接器如BiTE(CD3×CD33/CD123),通过激活T细胞杀伤AML细胞。同时靶向CD33和FLT3,抑制白血病细胞增殖与逃逸^[28]。Flotetuzumab(CD3×CD123)在复发/难治性AML中复合缓解率近30%,中位生存期约10个月^[27]。AMG 330(CD3×CD33)早期试验显示对AML细胞的高效清除潜力。需平衡疗效与细胞因子释放综合征(CRS)等免疫毒性。(4)其他免疫治疗策略。CD33单抗(如Lintuzumab)联合化疗可增强疗效,但单药活性有限^[29]。CD123单抗针对白血病干细胞,减少复发风险,但需克服正常造血干细胞损伤。免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1抑制剂在AML中疗效有限,可能与微环境免疫抑制特性相关,需探索联合疗法^[30]。

2.4 复发/难治性AML的管理。儿童复发/难治性急性髓系白血病(AML)的预后受多种因素影响,包括首次缓解持续时间、细胞遗传学异常、分子生物学特征(如FLT3-ITD、NPM1突变等)以及微小残留病(MRD)状态。首次缓解期短(<12个月)和高MRD水平通常与不良预后相关^[31,32]。对于复发/难治性AML,再诱导化疗方案的选择取决于患者的既往治疗反应和耐受性。常用的再诱导方案包括FLAG(氟达拉滨、阿糖胞苷和G-CSF)、CLAG(克拉屈滨、阿糖胞苷和G-CSF)以及含高剂量阿糖胞苷的方案。FLAG方案在复发AML中显示出较高的缓解率。此外,靶向治疗药物(如FLT3抑制剂吉瑞替尼)在特定分子亚型患者中显示出显著疗效^[33]。异基因造血干细胞移植(HSCT)是复发/难治性AML的重要治疗手段。移植前的疾病状态(如达到完全缓解)显著影响移植后的生存率。优化HSCT策略包括选择合适的供体(如HLA匹配的同胞或无关供体)、预处理方案的调整(如基于白消安或全身放疗的方案)以及移植后免疫抑制管理(如预防移植物抗宿主病)。此外,移植后维持治疗(如去甲基化药物或靶向治疗)可能进一步改善预后^[34]。

3 总结与展望

儿童急性髓系白血病(AML)的治疗正朝着个体化和精准化方向发展。尽管复发、耐药以及强化疗的不良反应仍是主要挑战,但靶向治疗(如吉妥珠单抗和FLT3抑制剂)和免疫治疗的进展为高危患者带来了新的希望^[35]。微小残留病(MRD)监测在优化治疗决策中发挥着重要作用。异基因造血干细胞移植(Alo-HSCT)是复发、难治和高危AML的有效手段^[36],但移植后复发和移植物抗宿主病(GVHD)等风险仍需解决。未来,随着对AML遗传学和分子特征的深入了解,以及新疗法的临床试验进展,有望为儿童AML患者,尤其是耐药或难治性患者,提供更有效、毒

性更低的治疗方案,进一步提高治愈率并改善预后。

【参考文献】

- [1]De Rooij,J.D.E.;Zwaan,C.M.;Van den Heuvel-Eibrink,M.P. Pediatric AML:From Biology to Clinical Management.J.Clin.Med. 2015,4,127-149.
- [2]Rubnitz,J.E.;Inaba,H.;Dahl,G.;et al.Minimal Residual Disease-Directed Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukaemia: Results from the AML02 Multicentre Trial. The Lancet Oncology 2010,11(6),543-552.
- [3]Arber,D.A.;Orazi,A.;Hasserjian,R.;et al.The 2022 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia.Blood 2022,140(11),1200-1228.
- [4]BORTHAKUR G,KANTARJIAN H.Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm[J].Blood Cancer J,2021,11(6):114.
- [5]郭碧赞,王玥,李健,等.华南地区儿童核心结合因子相关急性髓系白血病临床特征及预后多中心研究[J].中华儿科杂志,2023,61(10):881-888.
- [6]Kantarjian,H.;Kadia,T.;DiNardo,C.;Daver,N.;Borthakur,G.;Jabbour,E.;Garcia-Manero,G.;Konopleva,M.;Ravandi,F.Acute myeloid leukemia: Current progress and future directions. Blood Cancer J.2021,11,41.
- [7]Sinha,C.;Cunningham,L.C.;Liu,P.P.Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: New Prognostic Categories and Therapeutic Opportunities. Semin.Hematol.2015,52,215-222.
- [8]Quessada,J.;Cuccini,W.;Saultier,P.;Loosveld,M.;Harrison,C.J.;Lafage-Pochitaloff,M.Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge.Genes 2021,12,924.
- [9]Pollard,J.A.;Guest,E.;Alonzo,T.A.;Gerbing,R.B.;Loken,M.R.;Brodersen,L.E.;Kolb,E.A.;Aplenc,R.;Meshinchi,S.;Raimondi,S.C.;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 AAM0531. J.Clin.Oncol.2021,39,3149-3160.
- [10]Zwaan,C.M.;Meshinchi,S.;Radich,J.P.;Veerman,A.J.;Huismans,D.R.;Munske,L.;Podleschny,M.;Hählen,K.;Pieters,R.;Zimmerman,M.;et al.FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: Prognostic significance and relation to cellular drug resistance.Blood 2003,102,2387-2394.
- [11]Brown,P.;McIntyre,E.;Rau,R.;Meshinchi,S.;Lacayo,N.;Dahl,G.;Alonzo,T.A.;Chang,M.;Arcenci,R.J.;Small,D.The incidence and clinical significance of nucleophosmin mutations in childhood AML.Blood 2007,110,979-985.
- [12]Shimada,A.;Taki,T.;Tabuchi,K.;Taketani,T.;Hanada,R.;Tawa,A.;Tsuchida,M.;Horibe,K.;Tsukimoto,I.;Hayashi,Y Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric

acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2008;50,264–269.

[13] Manola, K.N. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2009;83,391–405.

[14] Harrison, C.J.; Hills, R.K.; Moorman, A.V.; Grimwade, D.J.; Hann, I.; Webb, D.K.; Wheatley, K.; de Graaf, S.S.; van den Berg, E.; Burnett, A.K.; et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J. Clin. Oncol.* 2010;28,2674–2681.

[15] Olson, T.S.; Dickerson, K.E.; Nakano, T.A.; Wlodarski, M. Monosomy 7 Predisposition Syndromes Overview. In *GeneReviews*(®); Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W., Amemiya, A., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 1993.

[16] Galaverna, F.; Ruggeri, A.; Locatelli, F. Myelodysplastic syndromes in children. *Curr. Opin. Oncol.* 2018;30,402–408.

[17] Hosono, N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019;24,885–892.

[18] Quessada, J.; Cuccini, W.; Saultier, P.; Loosveld, M.; Harrison, C.J.; Lafage-Pochitaloff, M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes* 2021;12,924.

[19] Laursen, A.C.; Sandahl, J.D.; Kjeldsen, E.; Abrahamsson, J.; Asdahl, P.; Ha, S.Y.; Heldrup, J.; Jahnukainen, K.; Jönsson, Ö.G.; Lausen, B.; et al. Trisomy 8 in pediatric acute myeloid leukemia: A NOPHO-AML study. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55,719–726.

[20] Schmoeller, J.; Barbosa, I.A.M.; Eder, T.; Brandstötter, T.; Schmidt, L.; Maurer, B.; Troester, S.; Pham, H.T.T.; Sagarajit, M.; Ebner, J.; et al. CDK6 is an essential direct target of NUP98 fusion proteins in acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;136,387–400.

[21] Heikamp, E.B.; Henrich, J.A.; Perner, F.; Wong, E.M.; Hatton, C.; Wen, Y.; Barwe, S.P.; Gopalakrishna Pillai, A.; Xu, H.; Uckelmann, H.J.; et al. The menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML. *Blood* 2022;139,894–906.

[22] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–474.

[23] Zhang H, Wang P, Li Z, et al. Anti-CLL1 chimeric antigen receptor T-cell therapy in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3549–3555.

[24] Kenderian, S.S.; Ruella, M.; Shestova, O.; et al. CD33-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells Exhibit Potent Preclinical Activity Against Human Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia* 2015;29(8), 1637–1647.

[25] Gamis, A.S.; Alonzo, T.A.; 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. Clin. Oncol.* 2014;32(27),3021–3032.

[26] Stein, E.M.; Walter, R.B.; Erba, H.P.; et al. A Phase 1 Trial of Vadastuximab Talirine as Monotherapy in Patients with CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2018;131(4),387–396.

[27] Uy, G.L.; Aldoss, I.; Foster, M.C.; et al. Flotetuzumab as Salvage Immunotherapy for Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2021;137(6),751–762.

[28] Leung, W.H.; Neale, G.; Behm, F.; et al. T Cell Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Front. Immunol.* 2020;11,574289.

[29] Lambie, A.J.; Lind, E.F. Targeting the Immune Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia: A Focus on T Cell Immunity. *Front. Oncol.* 2018;8,213.

[30] Lambie, A.J.; Lind, E.F. Immune Checkpoint Inhibition in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *J. Hematol. Oncol.* 2019;12(1),107.

[31] Creutzig, U.; van den Heuvel-Eibrink, M.M.; Gibson, B.; Dworzak, M.N.; Adachi, S.; de Bont, E.; Harbott, J.; Hasle, H.; Johnston, D.; Kinoshita, A.; et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120, 3187–3205.

[32] Rubnitz, J.E.; Inaba, H.; Dahl, G.; Ribeiro, R.C.; Bowman, W.P.; Taub, J.; Pounds, S.; Razzouk, B.I.; Lacayo, N.J.; Cao, X.; et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: Results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11,543–552.

[33] Perl, A.E.; Martinelli, G.; Cortes, J.E.; Neubauer, A.; Berman, E.; Paolini, S.; Montesinos, P.; Baer, M.R.; Larson, R.A.; Ustun, C.; et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N. Engl. J. Med.* 2019;381,1728–1740.

[34] Locatelli, F.; Merli, P.; Pagliara, D.; Li Pira, G.; Falco, M.; Pend, D.; Rondelli, R.; Lucarelli, B.; Brescia, L.P.; Masetti, R.; et al. Outcome of children with acute myeloid leukaemia given haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Br. J. Haematol.* 2017;178,578–586.

[35] Kaspers G J L, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions[J]. *Leukemia*, 2005, 19(12):2025–2029.

[36] Kanakry CG, de Lima MJ, Luznik L. Alternative Donor Allo geneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Semin Hematol.* 2015;52(3):232–242.

作者简介:

王丽慧(1997--),女,汉族,河南省三门峡市人,全日制研究生在读,研究方向:血液系统疾病。