

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 儿童白血病微小残留病监测与临床应用指南(2026)

中华医学会儿科学分会血液学组  
中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会  
中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:徐晓军,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科,杭州 310052, Email: xuxiaojun@zju.edu.cn; 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科,北京 100045, Email: wangtianyou@bch.com.cn

**【摘要】** 微小残留病(MRD)是评估儿童白血病治疗反应、预测复发风险、指导危险度分层和个体化治疗的重要指标。近年来,MRD检测技术快速发展,然而不同技术的适用范围、临床应用及结果解读仍存在挑战,亟需规范化的临床指南以优化MRD监测策略。中华医学会儿科学分会血液学组、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会与中华儿科杂志编辑委员会联合组织专家制订了“儿童白血病微小残留病监测与临床应用指南(2026)”,系统梳理了儿童白血病MRD的检测方法、监测策略、预后评估及特殊亚型管理等内容,以指导和规范我国儿童白血病MRD监测的临床应用。

基金项目:浙江省科技厅2025“领雁”科技计划(2025C02083)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1070)

## Guidelines for monitoring and clinical application of minimal residual disease in childhood leukemia (2026)

The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Children's Cancer Group, Chinese Anti-Cancer Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Xu Xiaojun, Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China, Email: xuxiaojun@zju.edu.cn; Wang Tianyou, Department of Hematology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: wangtianyou@bch.com.cn

微小残留病(minimal residual disease, MRD)又称为可测量残留病,是指癌症患者经过治疗后,通过常规方法无法检测到但用更灵敏的技术仍然能发现的少量残留癌细胞。MRD已经成为评估治疗反应、预测复发风险、指导危险度分层和个体化治

疗的关键指标,是儿童白血病诊疗体系的核心环节之一<sup>[1-3]</sup>。近年来,MRD检测技术快速发展,多参数流式细胞术(multiparameter flow cytometry, MFC)、实时定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR)、微滴式数字PCR(droplet

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250922-00867

收稿日期 2025-09-22 本文编辑 孙艺倩

引用本文:中华医学会儿科学分会血液学组,中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童白血病微小残留病监测与临床应用指南(2026)[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(1): 12-25. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250922-00867.



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

版权所有 违者必究



digital PCR, ddPCR) 和二代测序(next generation sequencing, NGS) 等方法的应用为临床提供了高灵敏度的监测手段。然而,不同技术的适用范围、临床应用及结果解读仍存在挑战,亟需规范化的临床指南以优化 MRD 监测策略。基于上述现状,中华医学会儿科学分会血液学组、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会与中华儿科杂志编辑委员会广泛征求血液肿瘤专业同行的意见,检索国内外近年来相关诊治技术发展和循证医学证据,制订了“儿童白血病微小残留病监测和临床应用指南(2026)”(简称本指南)。本指南系统梳理了儿童白血病 MRD 的检测方法、监测策略、预后评估及特殊亚型管理等内容,旨在为临床医师提供科学实用的 MRD 监测与解读指导。

### 一、指南制订的过程与方法

本指南严格遵循“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”与《世界卫生组织指南制订手册》中的方法学标准,并参照国际实践指南报告标准进行撰写<sup>[46]</sup>。

1. 指南适用人群:本指南的目标人群为儿童白血病患者。使用人群包括儿科血液病、肿瘤专科医师、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)医师及临床检验医师、流式细胞术和分子生物学检测人员、病理科医师等。

2. 指南工作组的组建与利益冲突:本指南的制订工作于 2025 年 1 月正式启动,由 5 个专业小组协同完成,包括(1)指南制订指导委员会 8 人,负责整体规划与质量把控,审议批准指南计划书及最终文本,并对关键争议问题作出决策。(2)指南制订专家组 32 人,由来自 14 个省、直辖市的儿童血液病、儿童肿瘤及临床检验专家组成,主导临床问题确定、推荐意见形成及指南文本撰写。(3)方法学专家组 2 人,由循证医学专家组成,提供方法学支持,指导证据检索、评价与分级。(4)指南秘书组 6 人,负责临床问题征集、证据整合、流程协调及会议记录等具体事务。(5)外部评审组 5 人,负责独立审核推荐意见,提出修改建议,确保指南的科学性与适用性。所有参与指南制定的成员均在项目启动前填写并提交了利益冲突声明表。对于存在潜在利益冲突的成员,在讨论和投票相关议题时采取了回避原则,以确保指南内容的客观与公正。

3. 临床问题的遴选与确定:通过文献调研和临床医师访谈,经指南制订专家组讨论后形成初始临床问题列表。随后通过 2 轮德尔菲问卷对临床问

题进行重要性评价和相关问题补充。临床问题根据其重要性按 1 分(非常重要)至 7 分(非常重要)进行打分。指南制订专家组根据调查结果进行多次讨论后基于循证医学的患者、干预、对照和结局原则确定本指南的最终临床问题。

4. 证据的检索、提取与评价:本指南检索数据库包括 Medline、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库等数据库。检索词包括“白血病”“微小残留病”“可测量残留病”或“leukemia”“minimal residual disease”“measurable residual disease”等,检索 2000 年 1 月至 2025 年 9 月的中英文文献,同时对纳入文献的参考文献进行追溯检索。纳入的文献类型包括临床指南或专家共识、系统评价、Meta 分析、临床研究等。文献由 2 名方法学研究员独立进行文献筛选与数据提取,如遇分歧,双方通过协商解决或由第 3 名研究者仲裁。采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评估工具 2.0 版评价随机对照试验的偏倚风险<sup>[7]</sup>,诊断准确性研究质量评价工具 2 评价诊断准确性研究的偏倚风险<sup>[8]</sup>,纽卡斯尔-渥太华量表评价队列研究的偏倚风险<sup>[9]</sup>。针对临床实践指南,使用临床指南研究与评估系统 II 进行评价<sup>[10]</sup>,针对专家共识,采用专家共识报告清单进行其方法学严谨性、共识达成程度评价<sup>[11]</sup>,针对系统评价或 Meta 分析,使用评估系统评价方法学质量量表 2 进行评价<sup>[12]</sup>。

5. 证据质量分级与推荐意见形成:本指南采用 2009 版牛津循证医学中心制订的证据分级和推荐强度标准(表 1)<sup>[13]</sup>,对推荐意见的证据级别和推荐强度进行分级,该过程由 2 名方法学专家独立完成,若存在不一致提请具有专业背景的第三方裁决。随后,指南专家组采用“证据到决策”的方法,在全面评估证据质量的基础上,系统性地考量了证据的外推性、干预措施的利弊平衡、中国儿童白血病患者的价值观与偏好、医疗资源的可及性与成本效益。通过 2 轮正式的共识会议对所有推荐意见进行投票,最终对 12 个临床问题和 24 条推荐意见达成共识(共识率需达到 85% 以上)。

6. 推荐意见的撰写、外审和批准:指南秘书组基于系统评价的证据总结,并综合考虑获益、危害、负担、成本及患者价值观与偏好后,起草了推荐意见初稿。指南推荐意见初稿经指南制订专家组审议通过后提交外审专家组审阅。基于外审专家组的反馈意见,指南秘书组进行修改后由指南制订指



表 1 牛津循证医学中心证据分级与推荐强度标准(2009 版)

推荐强度	证据等级 <sup>a</sup>	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单个随机对照试验(可信区间窄)
	1c	“全或无”的病例系列研究
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
	2c	结果研究或生态学研究
	3a	同质病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列研究(包括低质量队列研究或病例对照研究)
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见、评论或基础研究

注:<sup>a</sup>当研究的质量与方法学存在局限性、不同研究得出的结论存在矛盾、效应量的估计值可信区间过大、研究证据在具有潜在临床重要差异的情况下使用等情况时,其推荐意见等级将降低,如成人的研究证据应用于儿童时推荐意见将降低一级

导委员会和指南制订专家组讨论批准。

7. 指南传播、解读和更新:指南发布后将在全国儿童血液肿瘤相关学术会议上进行介绍和解读,通过网络学术平台进行传播。拟根据临床证据更新情况每 5~10 年适时更新。

## 二、本指南临床问题及推荐意见

### (一)检测方法与技术

**临床问题 1:**儿童白血病 MRD 主要有哪些检测方法?

**推荐意见 1:**目前儿童白血病 MRD 的检测方法主要推荐 MFC 和 RQ-PCR。当上述方法不能覆盖或需要提高检测灵敏度时,可选用 ddPCR 或 NGS (证据等级 2b, 推荐强度 B)。

**推荐依据:**儿童白血病的 MRD 监测已成为风险分层与治疗决策的重要依据。目前白血病 MRD 的检测主要采用 MFC、RQ-PCR(包括反转录定量 PCR)、ddPCR 和 NGS 四类技术(表 2)<sup>[14-17]</sup>。MFC 和 RQ-PCR 是当前临床常规 MRD 检测的基石,ddPCR 和 NGS 作为更灵敏的有效补充,但二者目前均需进一步完善标准化流程以常规应用于临床。

**临床问题 2:**开展 MFC-MRD 检测时,针对不同的白血病亚型如何进行抗体组合的选择?

**推荐意见 2:**在应用 MFC 检测白血病 MRD 时,推荐采用基于白血病相关免疫表型(leukemia associated immunophenotypes, LAIP)、非正常细胞表型(different from normal, DfN)和 LAIP 基础上的 DfN 等策略来确定抗体组合,识别和追踪 MRD(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

表 2 不同微小残留病检测方法的比较

检测方法	样本类型	适用范围	灵敏度	优势	局限性
MFC	活细胞	适用于 90% 以上的急性白血病患者,尤其是缺乏合适的基因标志物时	0.001%~0.01%	快速,覆盖广,成本较低	易受骨髓恢复期良性前体 B 细胞增多的干扰,抗原漂移、表型转换可导致假阴性
RQ-PCR					
Ig/TCR 基因重排	DNA	90%~95% 的 ALL	0.001%~0.01%	灵敏度高,特异性强,标准化程度高	耗时且操作复杂,需初诊样本,可能遗漏初诊时的小亚克隆
融合基因	RNA	融合基因阳性的白血病	0.001%~0.01%	高灵敏度,特异性强,使用诊断通用的标准引物	仅适用于<50%的儿童白血病病例
基因变异	DNA	特异性基因变异或过表达的白血病	0.001%~0.1%	覆盖面较广,可用于 80%~90% 的儿童白血病病例	缺乏疾病特异性,很多变异存在于健康人群,标准化不足
ddPCR	DNA 或 RNA	具有明确分子标志物(基因变异、融合基因或 Ig/TCR 基因重排)的白血病	0.000 1%~0.01%	高灵敏度,绝对定量,不需要标准化曲线,适合低丰度样本	成本高、通量低,检测周期长,标准化不足
NGS					
Ig/TCR 基因重排	DNA	主要适用于 ALL	0.000 1%	灵敏度极高,可同时检测多个 Ig/TCR 克隆	成本高,周期长,需要初诊时标本,难以确定是否为白血病特异性克隆
基因变异	DNA	具有明确分子标志物的白血病	0.000 1%~0.1%	高通量,可同步检测多种基因变异,可观察克隆演变	成本高,周期长,并非所有基因变异均与白血病相关,标准化不足

注: MFC 为多参数流式细胞术; RQ-PCR 为实时定量 PCR; TCR 为 T 细胞受体; ddPCR 为微滴式数字 PCR; NGS 为二代测序; ALL 为急性淋巴细胞白血病

**推荐依据:**在应用MFC检测白血病MRD时,选择抗体组合主要有3种策略:(1)LAIP策略,即基于初诊时异常免疫表型建立患者个体特异性MRD检测方案;(2)DfN策略,通过对正常造血细胞免疫表型的深入理解识别异常克隆;(3)LAIP基础上的DfN策略,结合患者初诊时的白血病免疫表型特征与正常造血细胞分化特征,提高特异度与灵敏度。针对不同的白血病亚型的抗体组合建议如下(可根据实际选择合适的抗体组合)。B细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)MRD抗体组合:(1)骨架抗体有CD10、CD19、CD20、CD34、CD38和CD45;(2)其他抗体:CD13、CD15、CD33、CD58、CD65、CD66c、CD73、CD81、CD86、CD123、CD304及NG2等,检测时需要鉴别良性前体B细胞增生<sup>[14, 18]</sup>。T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)常用抗体组合:(1)骨架抗体有mCD3、cyCD3、CD7和CD45;(2)其他抗体:CD2、CD4、CD5、CD8、CD1a、CD10、CD34、CD13、CD33、CD117、CD11b、CD65、CD99及nTdT等<sup>[18-19]</sup>。急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的抗体组合:(1)骨架抗体有CD45、CD117、CD34、CD13、CD33、CD38及HLA-DR;(2)其他抗体:例如借助CD4、CD11b、CD14和CD64等评估单核、粒-单核AML的MRD,利用CD7、CD19、CD56等评估跨系抗原表达,应用CD133、CD38和CD123等检测白血病干祖细胞<sup>[20-21]</sup>。在免疫治疗或嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞治疗后存在靶抗原下调或丢失及B前体细胞显著增生的情况,所以设计的抗体组合应补充其他白血病细胞的标志以避免假阴性,如B-ALL可考虑补充CD22、CD43、CD81、CD73、CD66c、CD49f等<sup>[22-23]</sup>。

**临床问题3:**采用RQ-PCR进行白血病MRD检测时,应该如何选择分子标志物?

**推荐意见3:**对于费城染色体阳性(Ph<sup>+</sup>)急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL),采用PCR方法检测BCR::ABL1融合基因转录本评估MRD时需注意甄别“慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)样”Ph<sup>+</sup>ALL,推荐联合MFC和(或)Ig/TCR基因重排检测等多种方法同时检测MRD以提高准确性(证据等级2b,推荐强度B)。

**推荐依据:**BCR::ABL1融合基因虽是Ph<sup>+</sup>ALL的重要分子标志物,但在MRD监测中会出现与

MFC和Ig/TCR MRD结果不一致的情况(MRD水平相差1个数量级以上),如MFC和(或)Ig/TCR基因重排阴性但BCR::ABL1融合基因持续阳性,可见于1/4左右的儿童Ph<sup>+</sup>ALL病例<sup>[24-26]</sup>。部分患者巩固治疗后(end of consolidation, EOC)BCR::ABL1融合基因仍存在于髓系细胞、非白血病的B细胞和T细胞中,称为“CML样”Ph<sup>+</sup>ALL<sup>[24, 26-27]</sup>。对于“CML样”Ph<sup>+</sup>ALL,BCR::ABL1融合基因虽持续阳性,但患儿复发率并未升高,部分研究显示其不影响预后<sup>[25-26]</sup>,故对于“CML样”Ph<sup>+</sup>ALL,不建议根据BCR::ABL1融合基因转录本水平调整治疗策略,建议联合多种方法同时监测MRD,如NGS方法检测Ig/TCR基因重排,可提高准确性。

**推荐意见4:**对于核心结合因子(core binding factor, CBF)-AML,采用PCR方法检测RUNX1::RUNX1T1和CBFB::MYH11融合基因转录本评估MRD时,推荐对于上述转录本持续低水平阳性的患儿进行动态观察,若MRD升高需警惕分子学复发或进展(证据等级2b,推荐强度B)。

**推荐依据:**在儿童CBF-AML中,RUNX1::RUNX1T1或CBFB::MYH11融合基因转录本持续低水平阳性并不一定预示复发。多项研究提示CBF-AML复发风险与随访期间融合基因转录本的绝对水平相关,如英国MRCAML-15研究显示在骨髓中RUNX1::RUNX1T1融合基因转录本高于500拷贝/10<sup>5</sup> ABL或CBFB::MYH11融合基因转录本高于50拷贝/10<sup>5</sup> ABL时复发率接近100%<sup>[28]</sup>;德国-奥地利AML研究显示骨髓RUNX1::RUNX1T1融合基因转录本高于150拷贝/10<sup>6</sup> B2M或外周血高于50拷贝/10<sup>6</sup> B2M,则复发率分别高达77%和84%;而低于上述水平者复发率为6%和14%<sup>[29]</sup>,提示化疗结束后该融合基因的持续低水平阳性并不提示复发。此外,由于部分健康人也可检出低水平表达<sup>[30]</sup>,完全清除融合基因并非治愈的必要条件。因此,推荐在治疗过程中结合基因水平的动态变化进行评估,如随访中MRD呈低水平阳性可继续观察,一旦确认升高(如上升0.6~1个数量级)则提示分子学复发或疾病进展<sup>[29, 31]</sup>。

**推荐意见5:**NPM1基因变异是AML可靠的MRD标志物,但目前NPM1基因变异监测的最佳样本类型、时间节点、检测方法和临界值仍有待规范,推荐将NPM1基因变异监测作为MFC-MRD的补充(证据等级2b,推荐强度B)。

**推荐依据:**英国AML17研究显示,2个周期化

疗后外周血 NPM1 基因变异仍阳性 (NGS-MRD $\geq$ 0.01%) 患者的 3 年复发风险显著增高 (82% 比 30%,  $P<0.001$ )<sup>[32]</sup>, 该结论在近期北欧的成人 AML 研究中也得到确认<sup>[33]</sup>。但目前不同临床研究对于 NPM1 基因变异监测的最佳样本类型、评估时间、评估方法和界值不同 (RQ-PCR 的界值有 0.001%、2% 或较基线水平下降 3~5 个数量级; NGS 方法 DNA 变异频率界值单基因为 0.01%、多基因为 5%), 仍有待规范<sup>[34]</sup>。

**推荐意见 6:** 对于 FLT3-ITD 基因变异的 AML, 推荐采用 NGS 等高灵敏度方法评估 FLT3-ITD 基因变异的动态变化作为 MRD 监测的补充手段 (证据等级 2b, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** 采用毛细管电泳的 FLT3-ITD 基因变异检测方法灵敏度较低 (约 1%)<sup>[35]</sup>, 预后价值有限, 而 NGS 技术检测灵敏度可达 0.001%~0.01%<sup>[36-38]</sup>。研究显示, 采用 NGS 技术检测 FLT3-ITD 基因变异 MRD 阳性的患儿累积复发率 (cumulative incidence of relapse, CIR) 明显高于阴性患儿: FLT3-ITD 基因变异 MRD 阳性与阴性患儿 2 个周期强化化疗后 4 年 CIR 分别为 46%、26%, 完全缓解时 4 年 CIR 分别为 75%、33%, HSCT 前 2 年 CIR 分别为 67%、16%, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )<sup>[36-38]</sup>。

**推荐意见 7:** 对于 KMT2A 基因部分串联重复 (KMT2A-PTD) 基因变异阳性 AML, 推荐将 KMT2A-PTD 基因变异作为无其他更好的 MRD 标志患儿的监测指标, KMT2A-PTD 基因变异频率长期稳定在低水平者可动态观察 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** KMT2A-PTD 基因变异是 KMT2A 基因重排中常见的形式之一。德国 AMLCG92/99 小样本研究队列显示, 化疗后 2、4 和 6 个月 KMT2A-PTD 基因变异频率较初诊水平下降不足 2 个数量级的患者总生存率 (overall survival, OS) 和无事件生存率 (event free survival, EFS) 明显下降<sup>[39]</sup>。由于 KMT2A-PTD 基因变异在正常健康人群、脐带血等也有较低拷贝数存在<sup>[30]</sup>, 成人骨髓 KMT2A-PTD 基因变异可低水平阳性而长期无复发, 其水平高于 1% 是预测复发的最佳临界值<sup>[40]</sup>, 儿童可参考。

**推荐意见 8:** 胚系基因变异和克隆性造血相关基因变异常在缓解样本中被检测到, 不宜作为 MRD 监测的指标 (证据等级 3b, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** 在将基因变异作为白血病 MRD 监测的分子标志物时, 首先要甄别是否为胚系基因变异及其在正常细胞中的表达情况。对于肿瘤易感性的基因变异, 如 ANKRD26、CBL、CEBPA、CSF3R、DDX41、ETV6、GATA2、RUNX1、PTPN11、NF1、PTEN、TP53 等, 需判断是否为胚系基因变异<sup>[41-42]</sup>。若变异频率接近 50% 或 100% 可能为胚系基因变异; 白血病缓解后变异频率始终  $>5\%$ , 提示可能为非白血病相关变异; 诊断时变异频率低于 5% 的基因变异, 需考虑 NGS 测序误差或变异是否存在于所有白血病细胞<sup>[43]</sup>。如明确为胚系基因变异, 则不应作为 MRD 的监测指标<sup>[2, 41]</sup>。表观遗传学调控基因 DNMT3A、TET2 和 ASXL1 (DTA) 基因变异是年龄相关克隆性造血的标志物, 存在克隆造血时变异常常发生较早、变异频率较高, 且缓解期往往持续存在, 这些变异不代表白血病克隆, 通常与预后无关, 故不应作为 MRD 的监测指标<sup>[44-45]</sup>。

**推荐意见 9:** NRAS、KRAS、PTPN11、KIT、FLT3-TKD、TP53 等信号通路相关基因变异经常存在于 AML 亚克隆或前白血病克隆中, 不推荐单独将上述变异基因作为 MRD 的监测指标, 需要与其他 MRD 指标联合应用 (证据等级 2b, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** NRAS、KRAS、PTPN11、KIT、FLT3-TKD、TP53 等信号通路相关基因变异在 AML 完全缓解后不能转阴提示预后不佳<sup>[46]</sup>, 但这些基因经常存在于 AML 亚克隆或前白血病克隆中, 不能代表所有白血病细胞, 仅反映部分克隆的特征<sup>[47-48]</sup>, 故不建议单独将这些基因作为 MRD 的监测指标, 需要与其他 MRD 指标联合应用<sup>[2]</sup>。

**推荐意见 10:** WT1 和 EVI1 基因高表达虽与 AML 预后相关, 但考虑到它们在健康人群中也有一定量的表达且缺乏统一的 MRD 界值, 不推荐将其单独作为 MRD 监测指标, 仅作为参考 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** WT1 基因作为 AML MRD 监测的分子标志物, 1 个疗程诱导治疗后其表达下降  $<2$  个数量级或 EOC 时仍高于正常水平上限者 (骨髓  $>2.5\%$  或外周血  $>0.5\%$ ) 预后不佳<sup>[49]</sup>。但不同研究定义的骨髓 WT1 基因的正常临界值并不相同, 且白血病患者中 WT1 基因表达的水平与健康人群基线水平存在重叠, 导致假阳性或假阴性风险增加<sup>[49-50]</sup>。EVI1 基因高表达提示 AML 预后不佳<sup>[51]</sup>, 虽然成人 AML 队列中治疗后 EVI1 基因表达水平高于 1% 即提示高复发风险, 但健康骨髓标本 EVI1 基因表达

可高达 8%<sup>[52]</sup>。鉴于该重叠性和缺乏统一的 MRD 界值,不推荐 WT1 和 EVI1 基因单独作为 MRD 监测指标。

**临床问题 4:** 如何利用 NGS 技术开展儿童白血病 MRD 监测?

**推荐意见 11:** 基于免疫组库的 NGS 技术是检测儿童 B-ALL MRD 的灵敏方法,检测灵敏度可达 0.000 1%。推荐有条件的中心选择在诱导治疗结束(end of induction, EOI)、EOC 和移植前后等时间点开展 NGS-MRD 监测(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**推荐依据:** 美国 AALL 研究和我国研究均显示,NGS-MRD 在 EOI 时 <0.01%、EOC 时 <0.000 1% 的患儿 3 年 EFS 可达 95% 以上,同时还能识别出 MFC-MRD 阴性的相对高危的患儿<sup>[17, 53]</sup>。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG) ASCT0431 研究显示 HSCT 前和 HSCT 后 30 d 的 NGS-MRD 阳性( $\geq 0.000 1\%$ )患儿具有很高的 2 年复发率(53% 和 67%)<sup>[54]</sup>。在儿童和青年 ALL 患者接受 CD19 CAR-T 治疗后,CAR-T 细胞回输后 28 d 骨髓中检出任何水平(包括 <0.000 1% 但能检出)的 NGS-MRD 都是复发的强预测因素<sup>[55]</sup>。但对于 T-ALL,应用 NGS 方法监测 MRD 临床报道不多,尚不成熟。

**推荐意见 12:** 采用 NGS 技术监测 B-ALL MRD 时,基于 IGH 基因重排的 MRD 预后价值明确,但非 IGH 基因重排的 MRD 预后意义不明,因此不推荐依据非 IGH 基因重排的 MRD 水平来调整治疗(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**推荐依据:** 在儿童 B-ALL 中,85% 以上的患儿初诊时都可检测到 IGH 基因重排,而检出 IGK 和 IGL 基因重排的比例较低<sup>[17]</sup>。我国研究显示 EOC 时 IGH MRD <0.000 1%、0.000 1%~<0.01% 和  $\geq 0.01\%$  的患儿的 3 年 EFS 分别为 95.3%、86.1% 和 74.0% ( $P < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。而治疗后 IGH-DJ、IGK、IGKDE 和 IGL 基因重排阳性的预后意义不明确,考虑可能存在白血病非特异性克隆导致的假阳性<sup>[17]</sup>。针对成人 ALL 异基因 HSCT 人群的 NGS-MRD 研究也发现非 IGH 基因重排阳性与复发关联不大<sup>[56]</sup>。

**推荐意见 13:** 推荐将 NGS 技术应用于具有高灵敏度需求的 AML-MRD 检测场景,作为 MFC、RQ-PCR 等 MRD 检测手段的补充,为 AML 治疗评估提供参考(证据等级 2b,推荐强度 C)。

**推荐依据:** NGS 技术可作为动态监测 AML 相关基因变异的方法,可以超深度测序单个变异基因

或者联合检测多个变异基因,但两者具有不同的灵敏度和适应场景。对于不同的分子标志物,应测试其灵敏度与定量范围,确定该标志物的阳性判断阈值。采用 NGS 技术评估 FLT3-ITD 基因变异的灵敏度达到 0.001%~0.01%,预后意义佳<sup>[36-38]</sup>。对于多个变异基因联合检测,AML 初次 EOI、HSCT 前后存在 NGS 可检测的 MRD 均提示预后不良<sup>[44, 57-58]</sup>。多基因联合检测灵敏度较低,0.1% 的灵敏度阈值是目前较为公认的<sup>[2, 46]</sup>。该方法虽然展示出良好的应用前景,但尚未建立规范化的标准流程。

## (二) 监测策略与预后评估

**临床问题 5:** 儿童 B-ALL 如何开展 MRD 监测与评估?

**推荐意见 14:** 对于儿童 B-ALL,诱导治疗中期、EOI 和 EOC 是较为公认的 MRD 的评估点,推荐在上述时间点开展 MRD 监测以评估疗效,调整危险度分层和治疗决策(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**推荐依据:** 对于儿童 ALL,国内外多项大样本临床研究表明诱导治疗中期、EOI 和 EOC 的 MRD 监测均具有重要的预后分层和治疗指导意义。不同治疗方案 MRD 监测的具体时间点略有差异,如诱导治疗中期(即化疗开始后的第 15 或 19 天),EOI(即化疗开始后的第 29、33 或 46 天)和 EOC(即化疗开始后的第 78、90 天或 12 周等)MRD 阳性患儿较 MRD 阴性患儿复发率明显增高,并成为危险度调整的重要依据<sup>[59-64]</sup>。中国儿童肿瘤协作组(Chinese Children's Cancer Group, CCCG) 2015 研究显示,对缓解诱导第 19 天 MRD  $\geq 1\%$  的 B-ALL 患儿进行强化治疗,可显著提高 5 年 EFS;第 19 天和 46 天 MRD 均阴性的患儿预后尤佳<sup>[63]</sup>。我国研究团队采用 NGS-MRD 监测 B-ALL MRD,发现 EOC 是最重要的评估点<sup>[17]</sup>。

**推荐意见 15:** EOC 时 MRD 仍阳性的 B-ALL 患儿预后较差,可结合具体治疗方案特点及患儿个体情况,酌情考虑在化疗基础上联合其他治疗手段,例如 CD3 和 CD19 双特异性抗体或 HSCT 等(证据等级 2b,推荐强度 C)。

**推荐依据:** 美国 COG-AALL0232 研究显示,当 EOI 时 MRD  $\geq 1\%$  的患儿接受强化治疗时,结局高度依赖于 EOC 时的 MRD。EOC 时 MRD 阴性(<0.01%)与阳性( $\geq 0.01\%$ )的患儿的 5 年生存率分别为 79% 和 39%,EOC 时 MRD 仍阳性的患儿建议行 HSCT<sup>[65]</sup>。在 COG 的危险度分层体系中,EOC 时 MRD  $\geq 0.01\%$  是判定超高危的主要依据,其 5 年无

复发生存率仅为 53.4%<sup>[66]</sup>, 具有 HSCT 指征。而 CD3 和 CD19 双特异性抗体能清除低水平 NGS-MRD, 可能改善这部分患儿的预后<sup>[67]</sup>。美国儿童 AALL1731 研究显示, 包含 EOI 时 NGS-MRD 阳性病例在内的标危组平均风险患儿在 EOC 后加入 2 个周期 CD3 和 CD19 双特异性抗体治疗, 其 3 年 CIR 低于未应用该抗体治疗患儿 [(2.5±0.9)% 比 (9.8±2.0)%<sup>[68]</sup>],  $P=0.002$ ]<sup>[68]</sup>。

**临床问题 6:** 儿童 T-ALL 如何开展 MRD 监测与评估?

**推荐意见 16:** 对于 T-ALL, 推荐 EOI 和 EOC 时进行 MRD 评估, 且 EOC 时评估价值高于 EOI (证据等级 2b, 推荐强度 B)。EOC 时 MRD $\geq 0.1\%$  提示极高危, 具有 HSCT 指征 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。

**推荐依据:** T-ALL 的 MRD 治疗反应动力学与 B-ALL 有所不同, 其转阴较 B-ALL 晚<sup>[69-70]</sup>。虽然 EOI 时 MRD 阴性组无病生存率明显高于阳性组<sup>[71]</sup>, 但 EOC 时 MRD 具有更重要的预后判断价值<sup>[72-73]</sup>。意大利-德国 AIEOP-BFM ALL 2000 研究显示, EOC 时 MRD $\geq 0.1\%$  的患儿 7 年 EFS 仅为 (49.8±5.1)%, 显著低于中危组的 (80.6±2.3)% 和标危组的 (91.1±3.5)% ( $P<0.001$ ), 其预后价值高于遗传学特征及早期 (第 33 天) MRD 结果。第 33 天 MRD 虽然阳性但  $<0.1\%$  并在第 78 天转阴 ( $<0.01\%$ ) 的患儿, 其 7 年 CIR 与第 33 天和第 78 天均阴性的患儿相似 (7.6% 比 8.0%)<sup>[72]</sup>。早期前体 T 细胞性白血病患者也有类似表现<sup>[74]</sup>。我国研究亦发现 T-ALL EOI (第 33 天) 时 MRD 阳性与阴性组的 EFS 和 OS 差异无统计学意义, 但 EOC (第 90 天) 时 MRD 对预测患儿生存价值最大<sup>[75]</sup>。美国国立综合癌症网络指南将 EOC 时 MRD $\geq 0.1\%$  列为儿童 T-ALL 的极高危标准, 推荐加强治疗 (如奈拉滨) 或 HSCT<sup>[3]</sup>。

**临床问题 7:** 儿童 AML 如何开展 MRD 监测与评估?

**推荐意见 17:** 对于儿童 AML, 第 1 个 EOI (EOI-1) 和第 2 个 EOI (EOI-2) 是指导危险度调整的重要 MRD 评估点 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。EOI-1 时 MFC-MRD $\geq 1\%$  或 EOI-2 时  $\geq 0.1\%$  提示预后不良, 具有 HSCT 指征 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。对于 CBF-AML, 2 个巩固疗程后 RUNX1::RUNX1T1 融合基因下降  $<3$  个数量级或 CBFβ::MYH11 融合基因水平仍  $\geq 0.1\%$  者推荐行 HSCT (证据等级 2b, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** 对于儿童 AML, MFC-MRD 评估时

间点应包括 EOI-1、EOI-2 和第 1 个 EOC (EOC-1) 等<sup>[76]</sup>。美国 St. Jude AML02 前瞻性研究显示 EOI-1 时 MRD $\geq 1\%$  为独立不良预后因素 (3 年 EFS 为 32.1%), 欧洲 DCOG ANLL97/MRC AML12 研究显示 EOI-1 时 MFC-MRD $\geq 0.5\%$  为独立不良预后因素 (3 年无病生存率为 14%)<sup>[77-78]</sup>。欧洲 NOPHO-AML 2004 显示 EOI-2 时 MFC-MRD $<0.1\%$  的患儿的 EFS 显著高于 MRD $\geq 0.1\%$  者 (57% 比 11%,  $P<0.001$ )<sup>[79]</sup>。St. Jude AML02 也显示, 无论 EOI-1 还是 EOI-2, 如果能达到 MRD $<0.1\%$ , 3 年 EFS 相似, 分别为 73.6% 和 71.2%, 明显高于诱导 2 个疗程后 MRD $\geq 0.1\%$  者的 35.8% ( $P<0.001$ )<sup>[77]</sup>。我国研究亦显示 EOI-1 时 MFC-MRD 阳性者若 EOI-2 时转阴, HSCT 与否者预后相当 (87.2% 比 70.0%,  $P=0.323$ ), 但 EOI-2 时 MRD 仍不能转阴者预后极差 (70.7% 比 14.3%,  $P=0.011$ )<sup>[80]</sup>。我国多中心研究发现对于 EOC-2 后 RUNX1::RUNX1T1 融合基因转录本降幅未达 3 个数量级或  $\geq 0.4\%$  者, 异基因移植显著降低 CIR (22.1% 比 78.9%,  $P<0.0001$ )<sup>[81]</sup>。对于 CBFβ::MYH11 融合基因阳性 AML, EOC-2 以后的任何时间点该基因水平  $\geq 0.1\%$  均提示预后不良<sup>[82]</sup>。

**临床问题 8:** 儿童白血病在巩固维持治疗过程中及停药后还需要进行 MRD 监测吗?

**推荐意见 18:** 对于儿童 ALL, EOC 时 MRD 阳性的患儿推荐继续监测 MRD, 阴性的患儿推荐根据其危险度分层和治疗方案个体化设定 MRD 监测频率, 复发风险低的可不再监测, 但复发风险高的患儿仍建议酌情每 3~6 个月监测 1 次, 直至治疗结束 (证据等级 2b, 推荐强度 C)。

**推荐依据:** DCOG-ALL-9/10 的研究数据显示 EOC 时 MRD 阴性的中危患儿, MRD 持续阴性者和出现 1 次及多次阳性者的 6 年 CIR 分别为 7.4% 和 3.8% ( $P=0.51$ ), EOC 时 MRD 阳性但后续转阴的患儿和后续有 1 次及多次阳性患儿的复发率分别为 7.0% 和 29.4%, 提示 EOC 时若 MRD 阴性, 则后续可以不再进行 MRD 监测; 若 MRD 阳性, 有必要持续监测 MRD<sup>[83]</sup>。我国研究亦显示, 第 46 天 MRD 阴性的 ALL 患儿中, 诱导缓解后至结束化疗期间 MRD 持续阴性与至少 1 次阳性的患儿, 其 5 年无复发生存率差异有统计学意义 (88.7% 比 58.3%,  $P<0.001$ )<sup>[84]</sup>, 提示在化疗过程中监测 MRD 十分重要。建议根据患儿的危险度分层、MRD 状态、治疗方案和复发风险个体化考虑维持期间和停药后的 MRD



监测。

**推荐意见 19:**对于儿童 AML,推荐在疾病缓解后的 1~2 年内,每 3~6 个月评估 1 次 MRD(证据等级 3b,推荐强度 C)。

**推荐依据:**法国 CBF-2006 研究对儿童 AML 进行了为期 2 年的随访,外周血持续分子 MRD 阴性和转阳者的 4 年复发率分别为 8.2% 和 86.9%。对于 t(8;21)(q22;q22) AML,每 3 个月的外周血 MRD 监测可预测血液学复发,并筛选出可能从干预性治疗中获益的患儿群体<sup>[85]</sup>。成人 AML 数据表明,AML-MRD 转阳到形态学复发的中位时间为 5.8 个月,MRD 转阳后早期干预仍能提高 5 年生存率(45% 比 17%, $P=0.01$ )<sup>[86]</sup>。因此建议在首次 MRD 阴性缓解后的第 1 年,至少每 3 个月进行 1 次 MRD 监测,以及早发现复发<sup>[86]</sup>。有研究显示治疗后获得完全缓解的 AML 患者第 1~3 年的复发率分别为 40%、17% 和 2%<sup>[87]</sup>,该研究建议高危 AML 在缓解后 2 年内每 3 个月行骨髓检查。

**临床问题 9:**外周血能否代替骨髓用于儿童白血病 MRD 的监测?

**推荐意见 20:**对于 B-ALL,EOI 后采用 MFC 监测 MRD 推荐采用骨髓标本(证据等级 3b,推荐强度 B)。对于 T-ALL,MFC 和 RQ-PCR 均显示外周血和骨髓 MRD 有较高的相关性,可考虑采用外周血替代骨髓(证据等级 3b,推荐强度 C)。

**推荐依据:**对于 B-ALL,COG 和 AIEOP-BFM 临床研究均提示治疗早期(第 8、15 天)应用 MFC 或 RQ-PCR 法开展外周血 MRD 监测具有较好的预后价值,后续时间点(如第 33、52 天)外周血 MRD 阴性预测意义差,其预后价值不如骨髓<sup>[88-89]</sup>。与骨髓相比,外周血中的 MRD 值显著偏低,即使采用高 DNA 投入量的 NGS 技术,也仅能在半数病例中检测到 MRD<sup>[90]</sup>。在无法获取骨髓样本的情况下,可采用该策略。而对于 T-ALL,在 EOI 的随访中,通过 RQ-PCR 或 MFC 检测 MRD,骨髓和外周血均具有较高的相关性(RQ-PCR 相关系数为 0.849;MFC 相关系数为 0.822)<sup>[91]</sup>。美国 St. Jude 儿童医院一项研究亦显示 T-ALL 骨髓和外周血 MFC-MRD 的相关系数为 0.818 3,而 B-ALL 仅为 0.416 2<sup>[92]</sup>。

**推荐意见 21:**儿童 AML 诱导治疗后推荐骨髓作为 MFC 监测的标本(证据等级 3b,推荐强度 B)。如有 AML 特异性分子标志物,可采用 RQ-PCR 或 NGS 方法对外周血进行分子 MRD 监测,但骨髓仍是首选样本类型(证据等级 2b,推荐强度 C)。

**推荐依据:**荷兰 HOVON 队列研究以及法国 GEIL 多中心研究均提示在 EOI 和 EOC 时,外周血替代骨髓进行 MFC-MRD 监测可预测复发,但需要较高的灵敏度,要采用 0.04% 甚至 0.005% 的界值定义阳性 MRD<sup>[93-94]</sup>。儿童 AML 研究显示第 8 天的外周血 MFC-MRD 虽有预后价值,但第 22 天的外周血 MFC-MRD 已无意义<sup>[95]</sup>。因此,采用 MFC 方法检测外周血 MRD 要求方法具有高灵敏度且尚需验证。

对于 CBF-AML,研究显示外周血采用 0.001% 的界值定义阳性 MRD 对于 RUNX1::RUNX1T1 融合基因阳性 AML 具有很好的预后意义,而骨髓通常采用 0.05%~0.1% 的界值较为适宜,因为骨髓极低水平的分子 MRD 并不提示复发<sup>[85,96]</sup>。我国研究显示 AML 患儿外周血循环肿瘤 DNA 与骨髓 NGS 监测白血病相关基因变异结果一致性高达 92.8%<sup>[97]</sup>。因此,RQ-PCR 和 NGS 方法灵敏度高,适用于治疗过程中和停药随访时采用外周血进行分子 MRD 监测。但考虑到骨髓标本通常比血液具有更高的灵敏度,因此骨髓仍是指导治疗过程中 MRD 监测的首选样本类型。

### (三)特殊亚型与标志物

**临床问题 10:**儿童急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)如何开展 MRD 监测?

**推荐意见 22:**推荐通过 RQ-PCR 检测骨髓 PML::RAR $\alpha$  融合基因对 APL 进行 MRD 监测(证据等级 2b,推荐强度 B)。建议监测频率为维持期每 3 个月 1 次(证据等级 2b,推荐强度 B),停药后每 6 个月 1 次(证据等级 5,推荐强度 D),若 MRD 持续阴性,最多监测至停药后 2 年(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**推荐依据:**RQ-PCR 检测 PML::RAR $\alpha$  融合基因已被国内外临床研究确定为监测 APL 患儿 MRD 的标准方法,灵敏度为 0.01%,并强调不应使用流式细胞术和荧光原位杂交方法监测<sup>[98-100]</sup>。因为流式细胞术较难区分正常和异常的早幼粒细胞,而荧光原位杂交灵敏度不高。由于 EOC 时的 MRD 对预后判断有关键意义<sup>[100-101]</sup>,必须用骨髓标本检测。EOI 时血液学缓解后仍有部分患儿 PML::RAR $\alpha$  融合基因阳性( $\geq 0.01\%$ )<sup>[102]</sup>,但无明确预后意义,EOC 时骨髓 PML::RAR $\alpha$  融合基因阴性( $< 0.01\%$ )提示预后良好<sup>[100]</sup>。关于维持期 MRD 监测,由于非高危 APL 复发率低,欧洲共识建议非高危可不监测<sup>[103]</sup>。

英国 MRC AML15 试验及国内外指南建议 APL 尤其是高危患儿,维持治疗期间每 3 个月监测 1 次<sup>[98, 103-104]</sup>。如果 MRD 复阳( $\geq 0.01\%$ ),应 1~2 周后复查并建议用骨髓标本或同时检测骨髓和血液标本。儿童 APL 研究显示,停药 2 年后复发率非常低<sup>[99, 105-106]</sup>,若 MRD 持续阴性,最多监测至停药后 2 年。

**临床问题 11:** 儿童幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)如何开展 MRD 监测?

**推荐意见 23:** 对于儿童 JMML,在排除胚系基因变异后,推荐采用 RQ-PCR 或 ddPCR 方法监测 PTPN11、NRAS、KRAS、NF1 等基因变异(证据等级 4,推荐强度 C)。

**推荐依据:** 国外小样本研究显示定制变异位点特异性引物开展 RQ-PCR 法监测 JMML-MRD 具有预后意义,外周血和骨髓的一致性高,移植后复发的患儿可在血液学复发前出现 MRD 的快速升高<sup>[107]</sup>。我国研究采用 ddPCR 法监测 JMML-MRD,发现移植后 1 个月若 MRD 高于 0.465%,提示复发率较高。但不同于 AML,移植后 JMML-MRD 清除慢,65% 的非复发患儿在移植后 6 个月以上才达到 ddPCR MRD 阴性<sup>[108]</sup>。

**临床问题 12:** 儿童慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)如何开展 MRD 监测?

**推荐意见 24:** 在 CML 治疗中,标准化 BCR::ABL1 融合基因监测是优化治疗决策的关键。推荐在达到主要分子学缓解(major molecular response, MMR),即  $< 0.1\%$  BCR::ABL1 国际标准化(international scale, IS)前至少每 3 个月监测 1 次 BCR::ABL1 融合基因(证据等级 1b,推荐强度 B)。已获 MMR 者无需进行骨髓穿刺,推荐采用 RQ-PCR 法进行外周血 MRD 监测(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**推荐依据:** 在 CML 的全程管理中,标准化 BCR::ABL1 融合基因监测是优化治疗决策的核心依据。根据欧洲白血病网和美国国立综合癌症网络指南推荐,在达到并确认 MMR 前至少每 3 个月监测 1 次<sup>[109-110]</sup>。由于血液和骨髓中 BCR::ABL1 融合基因定量具有良好相关性,已获 MMR 者无需进行骨髓穿刺,可用外周血替代<sup>[111-112]</sup>。在达到 MMR 后,监测频率应为每 3 个月 1 次,直至反应稳定(MMR 2 年以上)。对于达到稳定 MMR 或更深的缓解水平( $\geq 2$  年)者,分子监测频率可从每

3 个月 1 次调整至每 3~6 个月 1 次。任何检测到 BCR::ABL1 融合基因水平出现有临床意义的上升(例如失去 MMR 或较最佳反应上升 1 个数量级)时,都应恢复更频繁监测(每 3 个月 1 次),以评估是否发生分子学复发<sup>[113-114]</sup>。检测技术上,BCR::ABL1 P210 亚型的检测,IS RQ-PCR 仍是金标准,灵敏度达 0.003 2% (MR<sup>4.5</sup> IS) 甚至 0.001% (MR<sup>5</sup> IS)<sup>[115]</sup>。P190 和 P230 亚型因尚未建立 IS,检测可采用常规 RQ-PCR 或灵敏度更高的数字 PCR 作为替代<sup>[116]</sup>。

本指南遵循循证医学原则,针对儿童白血病 MRD 的检测方法、监测策略、预后评估及特殊亚型管理等核心临床问题,提出了指导性推荐,旨在为临床提供规范化、精准化的 MRD 监测与解读路径。然而,儿童白血病 MRD 监测仍面临诸多挑战,如不同检测技术的标准化、结果不一致时的临床决策等,仍需进一步完善。部分推荐意见虽有临床研究支持,但证据等级有限,部分关键临床问题仍缺乏充分数据支持。期待未来通过更多高质量、多中心临床研究不断更新和优化本指南,为白血病患儿的个体化治疗与长期管理提供更可靠的指导。

(徐晓军 王天有 廖婵 执笔)

**指南制订指导委员会(按单位和姓名拼音顺序):** 深圳市儿童医院(文飞球);首都医科大学附属北京儿童医院(王天有);香港儿童医院(李志光);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)

**指南制订专家组(按单位和姓名拼音顺序):** 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);广州医科大学附属妇女儿童医疗中心(江华);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);南方医科大学南方医院(吴学东);南京医科大学附属儿童医院(方拥军);青岛大学附属医院(孙立荣);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(李本尚、沈树红);上海市儿童医院(蒋慧);深圳市儿童医院(刘四喜、文飞球);首都医科大学附属北京儿童医院(李志刚、王天有、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);新疆医科大学第一附属医院(严媚);浙江大学医学院附属儿童医院(廖婵、汤永民、徐晓军);中国医学科学院血液病医院(杨文钰、竺晓凡);中南大学湘雅三医院(杨明华);中山大学附属第一医院(黄礼彬、罗学群);中山大学孙逸仙纪念医院(周敦华);遵义医科大学附属医院(陈艳)

**方法学专家组:** 北京大学第三医院(褚红玲);浙江大学医学院附属儿童医院(白冠男)

**指南秘书组(按单位和姓名拼音顺序):** 浙江大学温州研究院(孙涛);浙江大学医学院附属儿童医院(陈海品、骆泽斌、缪婧、武圣朝、张子涵)

外部评审组(按单位和姓名拼音顺序):华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(熊昊);华中科技大学同济医学院附属协和医院(吴小艳);南方医科大学珠江医院(杨丽华);浙江省人民医院(倪万茂);中国医科大学附属盛京医院(郝良纯)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Walter RB, Ofra Y, Wierzbowska A, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations[J]. *Leukemia*, 2021, 35(6): 1529-1538. DOI: 10.1038/s41375-021-01230-4.
- [2] 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.
- [3] Inaba H, Teachey D, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2025, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2025, 23(2):41-62. DOI: 10.6004/jnccn.2025.0006.
- [4] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911
- [5] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [7] Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
- [8] 曲艳吉, 杨智荣, 孙凤, 等. 偏倚风险评估系列:(六)诊断试验 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(4):524-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.04.028.
- [9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [10] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II : advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [11] Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, et al. ACCORD (accurate consensus reporting document): a reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi[J]. *PLoS Med*, 2024, 21(1):e1004326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004326.
- [12] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [13] Oxford centre for evidence-based medicine. Levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. *OCEBM*, 2009[2025-11-11]. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
- [14] Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(3):347-357. DOI: 10.1182/blood-2016-07-726307.
- [15] Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P, et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(12): e641-e652. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30173-X.
- [16] Chen W, Huang J, Zhao Y, et al. Measurable residual disease monitoring by ddPCR in the early posttransplant period complements the traditional MFC method to predict relapse after HSCT in AML/MDS: a multicenter retrospective study[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 410. DOI: 10.1186/s12967-024-05114-w.
- [17] Chen H, Gu M, Liang J, et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing of different immunoglobulin gene rearrangements in pediatric B-ALL [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7468. DOI: 10.1038/s41467-023-43171-9.
- [18] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性淋巴细胞白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(4):267-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.04.002.
- [19] Roshal M, Fromm JR, Winter S, et al. Immaturity associated antigens are lost during induction for T cell lymphoblastic leukemia: implications for minimal residual disease detection[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78(3): 139-146. DOI: 10.1002/cyto.b.20511.
- [20] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性髓系白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(11):889-897. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.002.
- [21] Brodersen LE, Gerbing RB, Pardo ML, et al. Morphologic remission status is limited compared to ΔN flow cytometry: a Children's Oncology Group AAML0531 report[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(20): 5050-5061. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002070.
- [22] Mikhailova E, Semchenkova A, Illarionova O, et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(3):602-612. DOI: 10.1111/bjh.17382.
- [23] Lebecque B, Besombes J, Dannus LT, et al. Faster clinical decisions in B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a single flow cytometric 12-colour tube improves diagnosis and minimal residual disease follow-up[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(5):1872-1881. DOI: 10.1111/bjh.19390.
- [24] Hovorkova L, Zaliava M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology[J]. *Blood*, 2017, 129(20):2771-2781. DOI: 10.1182/blood-2016-11-749978.
- [25] Hunger SP, Tran TH, Saha V, et al. Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre,



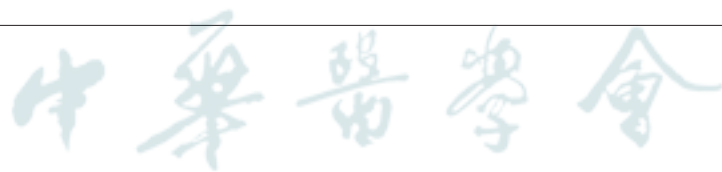
- phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(7):e510-e520. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00088-1.
- [26] Li J, Lu A, Gao Y, et al. Minimal residual disease monitoring in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and correlation between multiparameter flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction[J]. *Haematologica*, 2024, 109(12):4089-4094. DOI: 10.3324/haematol.2024.285119.
- [27] Zuna J, Hovorkova L, Krotka J, et al. Minimal residual disease in BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: different significance in typical ALL and in CML-like disease[J]. *Leukemia*, 2022, 36(12):2793-2801. DOI: 10.1038/s41375-022-01668-0.
- [28] Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial [J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2826-2835. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435669.
- [29] Rucker 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.
- [30] Song J, Mercer D, Hu X, et al. Common leukemia-and lymphoma-associated genetic aberrations in healthy individuals[J]. *J Mol Diagn*, 2011, 13(2): 213-219. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.009.
- [31] Zhang L, Cao Z, Ruan M, et al. Monitoring the AML1/ETO fusion transcript to predict outcome in childhood acute myeloid leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(10): 1761-1766. DOI: 10.1002/pbc.25109.
- [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] Vonk CM, Grob T, Rijken M, et al. Advantages of a genomic DNA-based next-generation sequencing assay for detection of mutant NPM1 measurable residual disease in AML[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(5):1069-1077. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014490.
- [34] Forghieri F, Comoli P, Marasca R, et al. Minimal/measurable residual disease monitoring in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a clinical viewpoint and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3492. DOI: 10.3390/ijms19113492.
- [35] Kim Y, Lee GD, Park J, et al. Quantitative fragment analysis of FLT3-ITD efficiently identifying poor prognostic group with high mutant allele burden or long ITD length[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(8):e336. DOI: 10.1038/bcj.2015.61.
- [36] Rucker FG, Bullinger L, Cocciardi S, et al. Measurable residual disease monitoring in AML with FLT3-ITD treated with intensive chemotherapy plus midostaurin[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(23): 6067-6080. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013758.
- [37] Grob T, Sanders MA, Vonk CM, et al. Prognostic value of FLT3-internal tandem duplication residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4): 756-765. DOI: 10.1200/JCO.22.00715.
- [38] Loo S, Dillon R, Ivey A, et al. Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS determines posttransplant clinical outcome[J]. *Blood*, 2022, 140(22): 2407-2411. DOI: 10.1182/blood.2022016567.
- [39] Weisser M, Kern W, Schoch C, et al. Risk assessment by monitoring expression levels of partial tandem duplications in the MLL gene in acute myeloid leukemia during therapy[J]. *Haematologica*, 2005, 90(7): 881-889.
- [40] Kong J, Gao MG, Qin YZ, et al. Monitoring of post-transplant MLL-PTD as minimal residual disease can predict relapse after allogeneic HSCT in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):11. DOI: 10.1186/s12885-021-09051-5.
- [41] Godley LA. Germline mutations in MDS/AML predisposition disorders[J]. *Curr Opin Hematol*, 2021, 28(2):86-93. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000633.
- [42] 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.
- [43] Ghannam J, Dillon LW, Hourigan CS. Next-generation sequencing for measurable residual disease detection in acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(1): 77-85. DOI: 10.1111/bjh.16362.
- [44] Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1189-1199. DOI: 10.1056/NEJMoa1716863.
- [45] Hasserjian RP, Steensma DP, Graubert TA, et al. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(20):1729-1738. DOI: 10.1182/blood.2019004770.
- [46] Hirsch P, Lambert J, Bucci M, et al. Multi-target measurable residual disease assessed by error-corrected sequencing in patients with acute myeloid leukemia: An ALFA study[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 97. DOI: 10.1038/s41408-024-01078-8.
- [47] 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.
- [48] Miles LA, Bowman RL, Merlinsky TR, et al. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies[J]. *Nature*, 2020, 587(7834): 477-482. DOI: 10.1038/s41586-020-2864-x.
- [49] Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5195-5201. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4865.
- [50] Boublikova L, Kalinova M, Ryan J, et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: a wide range of WT1 expression levels, its impact on prognosis and minimal residual disease monitoring[J]. *Leukemia*, 2006, 20(2): 254-263. DOI: 10.1038/sj.leu.2404047.
- [51] Lugthart S, van Drunen E, van Norden Y, et al. High EVI1 levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of EVI1 overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated[J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4329-4337. DOI: 10.1182/blood-2007-10-119230.
- [52] Qin YZ, Zhao T, Zhu HH, et al. High EVI1 Expression

- predicts poor outcomes in adult acute myeloid leukemia patients with intermediate cytogenetic risk receiving chemotherapy[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:758-767. DOI: 10.12659/msm.905903.
- [53] Wood B, Wu D, Crossley B, et al. Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL[J]. *Blood*, 2018, 131(12): 1350-1359. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806521.
- [54] Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, et al. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre-and early post-allotransplant defines very low-and very high-risk ALL patients[J]. *Blood*, 2015, 125(22): 3501-3508. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615757.
- [55] Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Cancer Discov*, 2022, 3(1): 66-81. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0095.
- [56] Liang EC, Dekker SE, Sabile J, et al. Next-generation sequencing-based MRD in adults with ALL undergoing hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3395-3402. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009856.
- [57] Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML[J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1703-1713. DOI: 10.1182/blood-2018-02-829911.
- [58] Heuser M, Heida B, Büttner K, et al. Posttransplantation MRD monitoring in patients with AML by next-generation sequencing using DTA and non-DTA mutations[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(9): 2294-2304. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004367.
- [59] Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study[J]. *Blood*, 2010, 115(16): 3206-3214. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146.
- [60] Moorman AV, Antony G, Wade R, et al. Time to cure for childhood and young adult acute lymphoblastic leukemia is independent of early risk factors: long-term follow-up of the UKALL2003 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(36): 4228-4239. DOI: 10.1200/JCO.22.00245.
- [61] 吴晓君, 廖宁, 麦惠容, 等. 诱导治疗早期微小残留病监测在儿童急性淋巴细胞白血病治疗中的多中心评价[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(4): 337-344. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230729-00046
- [62] Xu XJ, Tang YM, Shen HQ, et al. Day 22 of induction therapy is important for minimal residual disease assessment by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(8): 1022-1027. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.03.014.
- [63] Zhang W, Cai J, Wang X, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease levels during remission induction of childhood ALL[J]. *Blood*, 2025, 145(17):1890-1902. DOI: 10.1182/blood.2024026381.
- [64] Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2008, 111(12):5477-5485. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837.
- [65] Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232[J]. *Blood*, 2015, 126(8): 964-971. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633685.
- [66] DelRocco NJ, Loh ML, Borowitz MJ, et al. Enhanced risk stratification for children and young adults with b-cell acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group report[J]. *Leukemia*, 2024, 38(4): 720-728. DOI: 10.1038/s41375-024-02166-1.
- [67] Gu M, Xia Y, Zhang J, et al. The effectiveness of blinatumomab in clearing measurable residual disease in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients detected by next-generation sequencing[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24):21978-21984. DOI: 10.1002/cam4.6771.
- [68] Gupta S, Rau RE, Kairalla JA, et al. Blinatumomab in standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(9): 875-891. DOI: 10.1056/NEJMoa2411680.
- [69] Willemse MJ, Seriu T, Hettinger K, et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL [J]. *Blood*, 2002, 99(12):4386-4393. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4386.
- [70] O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. Genotype-specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 34-43. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0449.
- [71] Burns MA, Place AE, Stevenson KE, et al. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11-001[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(1): e28719. DOI: 10.1002/psc.28719.
- [72] Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study[J]. *Blood*, 2011, 118(8): 2077-2084. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707.
- [73] Liu X, Zou Y, Chen X, et al. Minimal residual disease surveillance at day 90 predicts long-term survival in pediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(14): 3460-3467. DOI: 10.1080/10428194.2020.1805739.
- [74] Wood BL, Devidas M, Summers RJ, et al. Prognostic significance of ETP phenotype and minimal residual disease in T-ALL: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2023, 142(24):2069-2078. DOI: 10.1182/blood.2023020678.
- [75] 包鸿, 李天宇, 吴袁涛, 等. 微量残留疾病监测预测 T 细胞急性淋巴细胞白血病患者生存预后的最佳时机[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5): 1471-1477. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.05.015.
- [76] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party[J]. *Blood*, 2018, 131(12):1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [77] Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 543-552. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
- [78] van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, et al.

- Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol[J]. *Leukemia*, 2010, 24(9): 1599-1606. DOI: 10.1038/leu.2010.153.
- [79] Tierens A, Bjørklund E, Siitonen S, et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(4): 600-609. DOI: 10.1111/bjh.14093.
- [80] 卢文婕,熊昊,杨李,等. 儿童急性髓系白血病早期流式微小残留病检测与预后相关性的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1343-1348. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.05.006.
- [81] 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.
- [82] Duan W, Liu X, Jia J, et al. The loss or absence of minimal residual disease of <0.1% at any time after two cycles of consolidation chemotherapy in CBFβ-MYH11-positive acute myeloid leukaemia indicates poor prognosis[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(2):265-271. DOI: 10.1111/bjh.16745.
- [83] Stutterheim J, van der Waarden R, de Groot-Kruseman HA, et al. Are measurable residual disease results after consolidation therapy useful in children with acute lymphoblastic leukemia? [J]. *Leukemia*, 2024, 38(11): 2376-2381. DOI: 10.1038/s41375-024-02386-5.
- [84] 顿建新,丁玉亭,张艾,等. 定期监测微小残留病变对儿童急性淋巴细胞白血病的预后价值[J]. *中国循证儿科杂志*, 2024, 19(3):179-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.03.003.
- [85] 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.
- [86] Short NJ, Macaron W, Kadia T, et al. Clinical outcomes and impact of therapeutic intervention in patients with acute myeloid leukemia who experience measurable residual disease (MRD) recurrence following MRD-negative remission[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(11): E408-E411. DOI: 10.1002/ajh.26698.
- [87] Koschade SE, Stratmann JA, Finkelmeier F, et al. Relapse surveillance of acute myeloid leukemia patients in first remission after consolidation chemotherapy: diagnostic value of regular bone marrow aspirations[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(8): 1703-1710. DOI: 10.1007/s00277-022-04862-3.
- [88] Volejnikova J, Mejstrikova E, Valova T, et al. Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with superior prognosis[J]. *Haematologica*, 2011, 96(12): 1815-1821. DOI: 10.3324/haematol.2011.042937.
- [89] Schumich A, Maurer-Granofszky M, Attarbaschi A, et al. Flow-cytometric minimal residual disease monitoring in blood predicts relapse risk in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in trial AIEOP-BFM-ALL 2000[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(5):e27590. DOI: 10.1002/pbc.27590.
- [90] Bendig S, Bufe S, Kotrova M, et al. Next-generation sequencing and high DNA input identify previously missed measurable residual disease in peripheral blood of B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2025, 206(1): 353-356. DOI: 10.1111/bjh.19834.
- [91] van der Velden VH, Jacobs DC, Wijkhuijs AJ, et al. Minimal residual disease levels in bone marrow and peripheral blood are comparable in children with T cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), but not in precursor-B-ALL[J]. *Leukemia*, 2002, 16(8): 1432-1436. DOI: 10.1038/sj.leu.2402636.
- [92] Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2399-2402. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1130.
- [93] Zeijlemaker W, Kelder A, Oussoren-Brockhoff YJ, et al. Peripheral blood minimal residual disease may replace bone marrow minimal residual disease as an immunophenotypic biomarker for impending relapse in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 708-715. DOI: 10.1038/leu.2015.255.
- [94] Guénot C, Lacombe F, Allou K, et al. Peripheral blood minimal/measurable residual disease assessed in flow cytometry in acute myeloblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(7):1814-1816. DOI: 10.1038/s41375-019-0393-0.
- [95] Karol SE, Coustan-Smith E, Pounds S, et al. Clinical impact of minimal residual disease in blood and bone marrow of children with acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3651-3657. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009534.
- [96] Juul-Dam KL, Ommen HB, Nyvold CG, et al. Measurable residual disease assessment by qPCR in peripheral blood is an informative tool for disease surveillance in childhood acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2): 198-208. DOI: 10.1111/bjh.16560.
- [97] Liu LP, Zong SY, Zhang AL, et al. Early detection of molecular residual disease and risk stratification for children with acute myeloid leukemia via circulating tumor DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(6): 1143-1151. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2589.
- [98] 中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组,中华医学会儿科分会血液学组,中华医学会儿科分会肿瘤学组. 中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊断与治疗指南(2025年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2025, 46(6): 507-520. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241206-00541.
- [99] Huang DP, Yang LC, Chen YQ, et al. Long-term outcome of children with acute promyelocytic leukemia: a randomized study of oral versus intravenous arsenic by SCCLG-APL group[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 178. DOI: 10.1038/s41408-023-00949-w.
- [100] Henzan H, Takase K, Kamimura T, et al. Measurable residual disease after the first consolidation predicts the outcomes of patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(3): 349-360. DOI: 10.1007/s12185-020-02911-z.
- [101] Lee S, Kim YJ, Eom KS, et al. The significance of minimal residual disease kinetics in adults with newly diagnosed PML-RARα-positive acute promyelocytic leukemia: results of a prospective trial[J]. *Haematologica*, 2006,



- 91(5):671-674.
- [102] Chang L, Gao J, Lei X, et al. A multicenter single-arm clinical study of Chinese children's cancer group-acute promyelocytic leukemia-2017 (CCCG-APL-2017) protocol [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):267. DOI: 10.1038/s41392-025-02353-1.
- [103] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630-1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.
- [104] Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3650-3658. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1533.
- [105] Zheng H, Jiang H, Hu S, et al. Arsenic combined with all-trans retinoic acid for pediatric acute promyelocytic leukemia: report from the CCLG-APL2016 protocol study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28):3161-3170. DOI: 10.1200/JCO.20.03096.
- [106] Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, et al. Assessment of arsenic trioxide and all-trans retinoic acid for the treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group AAML1331 Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1):79-87. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5206.
- [107] Archambeault S, Flores NJ, Yoshimi A, et al. Development of an allele-specific minimal residual disease assay for patients with juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2008, 111(3):1124-1127. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093302.
- [108] Mao S, Lin Y, Qin X, et al. Droplet digital PCR: an effective method for monitoring and prognostic evaluation of minimal residual disease in JMML[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(6):2332-2341. DOI: 10.1111/bjh.19465.
- [109] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11): 994-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
- [110] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2251-2259. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614.
- [111] Greiner G, Ratzinger F, Gurbisz M, et al. Comparison of BCR-ABL1 quantification in peripheral blood and bone marrow using an International Scale-standardized assay for assessment of deep molecular response in chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(8): 1214-1222. DOI: 10.1515/ccm-2019-1172.
- [112] Jiang Q, Zhao XY, Qin YZ, et al. The differences and correlations of BCR-ABL transcripts between peripheral blood and bone marrow assays are associated with the molecular responses in the bone marrow for chronic myelogenous leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(12): 1065-1069. DOI: 10.1002/ajh.23321.
- [113] Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(1): 43-69. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0007.
- [114] Apperley JF, Milojkovic D, Cross N, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2025, 39(8): 1797-1813. DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.
- [115] Cross N, Ernst T, Branford S, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2023, 37(11): 2150-2167. DOI: 10.1038/s41375-023-02048-y.
- [116] Wang WJ, Zheng CF, Liu Z, et al. Droplet digital PCR for BCR/ABL(P210) detection of chronic myeloid leukemia: a high sensitive method of the minimal residual disease and disease progression[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(3): 291-296. DOI: 10.1111/ejh.13084.



·编辑部公告·

## 关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿

处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社