

# 成人急性髓系白血病靶向药物研究进展

刘真娇, 陈林\*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

## 摘要

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人中最常见的白血病,其预后差、生存期短,具有高度异质性和显著的细胞遗传学特征。近年来随着分子靶向及细胞生物学的发展,在传统化疗方案基础上出现多种新方法可用于该疾病治疗。本综述着重讨论了针对疾病特有的细胞遗传学及复发性基因改变的分子靶向药物治疗(如FLT3抑制剂、IDH抑制剂、BCL-2抑制剂、Hedgehog通路抑制剂等)、新兴免疫疗法(如CAR-T细胞治疗等),有望进一步扩大AML治疗选择并提高患者生存率。

## 关键词

AML, 靶向治疗, 免疫治疗

# Advances in Targeted Drugs for Adult Acute Myeloid Leukemia

Zhenjiao Liu, Lin Chen\*

Department of Hematology and Internal Medicine, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common leukemia in adults, characterized by poor prognosis, short survival, high heterogeneity and significant cytogenetic characteristics. In recent years, with the development of molecular targeting and cell biology, many new methods have appeared on the basis of traditional chemotherapy for the treatment of this disease. This review focuses on molecular targeted drug therapies targeting disease-specific cytogenetics and recurrent

\*通讯作者。

gene changes (e.g., FLT3 inhibitors, IDH inhibitors, BCL-2 inhibitors, Hedgehog pathway inhibitors, etc.), emerging immunotherapies (e.g., CAR T cell therapy). It is expected to further expand treatment options for AML and improve patient survival.

## Keywords

AML, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种异质性血液系统恶性肿瘤,是成人中最常见的急性白血病形式,预后较差,近年来 AML 的发病率呈逐年稳步上升趋势。据统计,2019 年美国约有 2450 例新发 AML 患者(占有新发癌症诊断的 1.2%),且其 5 年生存率仅为 28.3%,2019 年估计有 10,920 人死于 AML [1]。当前,AML 的治疗仍以化疗为主分为诱导治疗(阿糖胞苷 + 蒽环类药物)和巩固治疗(大剂量阿糖胞苷)两阶段,以及用于诱导治疗失败和高风险或复发患者的造血干细胞移植(HSCT) [2]。随着分子靶向及细胞生物学的发展,细胞遗传学分析及分子和基因突变分析逐步成为 AML 分类、诊断、预后和治疗的重要工具。现将 AML 的新药化疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗方式综述如下。

## 2. 化疗药物

### 2.1. 细胞毒性化疗(CPX-351)

CPX-351 (Vyxeos)是阿糖胞苷和柔红霉素在固定 5:1 协同摩尔比的脂质体配方。传统的“3 + 7 方案”阿糖胞苷及柔红霉素以自由形式注入人体后由于两种药物不同的药代动力学导致其药物比例发生改变,降低协同治疗活性,而 CPX-351 是通过脂质体包裹组合的固定比例给药,在很大程度上避免了首过代谢,可保持具有较长半衰期的固定药物比例,潜在地提高疗效[3]。一项 III 期临床研究(NCT01696084)结果显示 60~75 岁新诊断伴有骨髓增生异常相关改变(AML-mrc)或治疗相关 AML (t-AML)的成人 AML 患者使用 CPX-351 的中位生存期明显较标准的“3 + 7”方案延长(9.56 vs 5.95 个月),CPX-351 组的总体缓解率也明显优于标准组(47.7% vs 33.3%),且两组之间的非血液学不良事件发生率相当。基于这一研究结果,2017 年 CPX351 被批准用于治疗相关 AML (t-AML)或 AML 伴骨髓增生异常相关改变(AML-mrc)患者的一线治疗,这些患者被认为适合强化化疗[3] [4] [5]。

### 2.2. 低甲基化剂(CC-486)

尽管诱导化疗可以缓解许多急性髓系白血病(AML)患者的病情,但复发很常见,总体生存率很低,尤其是在老年患者中[6]。据报道,≤60 岁的 AML 患者的形态学 CR 和 IC 发生率分别为 60%~80%, >60 岁的患者为 40%~60% [7]。然而 IC 达到 CR 并不等于治愈,因为大多数患者最终会复发。复发率范围从具有有利危险因素的年轻患者的 30%~35%到具有不利危险因素的老年患者的 80% [7]。在 Rees 等人的试验中,将经诱导治疗后复发患者复发时首次缓解持续时间(CR1)分为 CR1 < 1 年组和 CR1 ≥ 1 年组,其中 251 名首次缓解持续时间 < 1 年的患者的第二次缓解率为 13%,234 名首次缓解持续时间 ≥ 1 年的病人

的 CR2 为 48%，即首次缓解的持续时间越长，生存结果越好[8]。因此，通过缓解后治疗预防早期 AML 复发是一个重要目标。尽管诱导化疗后的造血干细胞移植(HSCT)具有潜在的疗效，但这种选择对许多老年患者来说并不可行[9]。CC-486 是临床开发中用于治疗血液系统恶性肿瘤的阿扎胞苷口服制剂[10]。一项 III 期，随机，双盲，安慰剂对照的 QUAZAR AML 维持试验(CC-486-AML-001 NCT01757535)结果提示 CC-486 维持治疗可延长经过强诱导化疗后病情缓解的老年 AML 患者的总体生存期和无复发生存期，且其为口服制剂，减少了静脉输注药物引起的局部反应，依从性高，不良事件发生率低，副作用主要为胃肠道不良事件和中性粒细胞减少症，可通过止吐药和止泻药及造血生长因子和 CC-486 剂量调整控制，极大的提高了患者治疗期间的生活质量[9]。这是一项重大的治疗进展。CC-486 也因此于 2020 年 8 月获得 FDA 批准，用于在强化诱导化疗后首次获得 CR 或 CRi 且不适用于移植的成人 AML 患者的维持治疗[7]。

### 3. AML 分子突变相应的靶向治疗药物

急性髓系白血病(AML)的治疗方案选择及预后分层很大程度上取决于不同亚型患者所携带的特定基因突变，就目前二代基因测序技术进展研究发现，90%的 AML 患者中发现了多个复发性体细胞突变。常见突变基因(频率 > 5%)有 FLT3、NPM1、DNMT3A、IDH1、IDH2、TET2、RUNX1、TP53、NRAS、CEBPA 等[11]。本节将讨论常见表观遗传靶点在疾病进展中的作用及针对各个靶点的靶向药物。

#### 3.1. FLT3 抑制剂

FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)基因突变在约三分之一的新诊断急性髓系白血病可检测到，包括 FLT3 内部串联重复(ITD)和 FLT3 酪氨酸激酶结构域(TKD)突变，两者中 FLT3-ITD 突变较为常见[12] [13] [14]。与野生型 FLT3 (WT-FLT3)患者相比，FLT3-ITD 突变的临床影响与较高的复发率、较低的总生存率(OS)、较差的治疗反应和较短的无病生存率(DFS)相关，而 FLT3-TKD 突变具有不确定的预后意义，但在治疗选择和耐药性发展中很重要[15] [16]。目前已相继多种针对突变 FLT3 的口服酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世：第一代 FLT3 抑制剂(如 lestaurtinib, sorafenib, 和 midostaurin)其有较广泛的激酶谱，对 FLT3 的特异性较低；而第二代 FLT3 抑制剂(quizartinib, crenolanib, 和 gilteritinib)激酶谱更窄，在抑制 FLT3 方面更具特异性和有效性[12]。其中 midostaurin 和 gilteritinib 相继被 FDA 批准用于治疗 FLT3 突变的 AML 患者。

##### 3.1.1. Midostaurin

Midostaurin 属于一代 TKI，是一种口服多靶点激酶抑制剂，靶向结合 ATP 结合口袋中结合活性和非活性受体，作用于 FLT3 蛋白的 ITD 和 TKD 突变，在一项多国的随机 III 期研究(CALBG 10603)中将 717 名 < 60 岁(中位年龄 48 岁)的新诊断为伴 FLT3 突变的成人 AML 患者随机分为安慰剂组和对照组，其中 FLT3-ITD (77%)和 FLT3-TKD (23%)突变，患者前期接受标准的 7 + 3 诱导化疗，随后接受高剂量阿糖胞苷(或 HSCT)联合米多斯汀或安慰剂。结果显示 Midostaurin 可明显改善患者中位生存期(74.7 个月对 25.6 个月； $p = 0.009$ )，4 年 OS 率：51.4%对 44.3%，且使用 Midostaurin 的患者中 ITD 和 TKD 的 OS 一致，均有明显延长，证明可用于所有 FLT3 突变患者 Midostaurin 适用于所有 FLT3 突变患者。基于这一研究结果，midostaurin 于 2017 年 4 月被 FDA 批准用于治疗新诊断的 FLT3 突变 AML 成人患者，并联合诱导和巩固化疗[17] [18] [19]。

##### 3.1.2. Gilteritinib

Gilteritinib (Xospata)是一种酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，可抑制 FLT3 等多种酪氨酸激酶。这种第二代以 FLT3 为靶点的 TKI 比 midostaurin 更具选择性和效力[20]。另外 Gilteritinib 对另一种促进 AML 细

胞增殖和存活的受体酪氨酸激酶(AXL)也具有一定的活性,可在介导对早期一代 FLT3 抑制剂的耐药性方面发挥作用[21]。在一项 III 期 ADMIRAL 试验中,与接受挽救性化疗的患者相比,接受 Gilteritinib 的患者显示出更好的生存获益和良好的安全性(HR 0.64 [95% CI: 0.49, 0.83];  $P < 0.001$ ),提高了患者的总生存期和缓解率。这些研究的结果使吉替替尼被 FDA 批准用于 R/R FLT3 突变的 AML 作为单一疗法[19]。

### 3.2. IDH 抑制剂

异柠檬酸脱氢酶(IDH)是三羧酸循环(TCA)中的一种限速酶,可以催化异柠檬酸氧化脱羧为细胞质和线粒体中的  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG),导致 NADPH 的产生,是调节氧化应激的重要因素。IDH 家族包括三种同工酶, IDH1、IDH2 和 IDH3,人类存在两种主要类型的 IDH1 和 IDH2 [22] [23]。IDH 突变可导致新形态酶活性将  $\alpha$ -KG 转化为癌代谢产物 R-2-羟基戊二酸(R-2-HG)影响造血干细胞中的组蛋白和 DNA 的异常甲基化,阻断细胞分化进而促进白血病的发生[24]。据统计,在 AML 中, IDH1/2 的突变频率约为 20% [22] [23]。多项研究表明 IDH 突变与患者高复发率和生存率降低有关[25]。近年来多种 IDH 抑制剂已经问世,如 Enasidenib、IDH305、FT-2102、BAY1436032、ivosidenib、AGI-6780 等,其中 enasidenib 和 ivosidenib 相继被 FDA 批准用于治疗 IDH 突变的 AML 患者。

#### 3.2.1. Enasidenib

IDH2 突变发生在 9%~13%的 AML 患者中[17]。Enasidenib (原 AG-221)是一种突变型 IDH2 酶的口服小分子选择性靶向抑制剂,通过诱导分化发挥作用[26]。一项 I/II 期试验显示,在(R/R) IDH2 突变型 AML 患者中,每天口服 100 mg 的 enasidenib, ORR 为 39%, cCR 为 30%。OS 中位数为 8.8 个月, CR 患者的 OS 中位数为 19.7 个月。且 enasidenib 耐受性良好。治疗相关不良事件主要为高胆红素血症和血小板减少,6%的患者出现分化综合征[21]。基于这一实验结果,2017 年 8 月 FDA 批准 enasidenib 用于治疗复发或难治性(R/R) IDH2 突变 AML 患者[26]。

#### 3.2.2. Ivosidenib

IDH1 突变发生在 6%~10%的 AML 患者中, Ivosidenib (AG-120)是一种高度特异性的 IDH1 口服抑制剂,被 FDA 批准用于复发时携带 IDH1 突变的 AML 患者的治疗[17]。批准是基于一项 I 期实验(NCT02074839)的结果,该实验表明在 IDH1 突变型 R/R AML 患者中给予 Ivosidenib 可导致 41.6%的总有效率,30.4%的患者达到 CR/CRh。CR/CRh 的中位持续时间为 8.2 个月(95%可信区间, 5.5~12 个月)。总体而言,该药物耐受性良好。其常见的  $\geq 3$  级 AE 包括 QTc 延长(7.8%)、DS (3.9%)、贫血(2.2%)、血小板减少(3.4%)和白细胞增多(1.7%),特别是在 35%的患者中实现了输血独立性,在应答者中减少了感染,并且在 21%的患者中消除了可检测到的 IDH1 突变[4]。随后在基于另一项用于新诊断的 IDH1 突变 AML 的单药伊沃西尼的开放标签、单臂、多中心临床试验(研究 AG120-C-001, NCT02074839)的结果, FDA 于 2019 年批准其用于治疗无法使用强化诱导化疗的新诊断的 IDH1 突变急性髓性白血病(AML) [25]。最近,一项评估 Ivosidenib + 阿扎胞苷在新诊断的不适合强诱导化疗且具有 IDH1 突变的 AML 患者中的效果的全局随机双盲 III 期试验(AGILE)的结果提示 Ivosidenib + 阿扎胞苷较安慰剂 + 阿扎胞苷可显著改善患者的 CR 率(47.2%比 14.9%;  $P < 0.0001$ )、无事件生存期(风险比[HR] = 0.33,  $P = 0.002$ )和 OS (24 个月 vs 7.9 个月,  $P = 0.001$ )。随后, FDA 于 2022 年 5 月批准了 Ivosidenib 联合阿扎胞苷治疗新诊断的不适合强有诱导化疗的具有 IDH1 突变的 AML 患者[27]。

### 3.3. BCL-2 抑制剂(venetoclax)

BCL-2 是 BCL-2 家族中抗凋亡和促凋亡蛋白的成员。BCL-2 可保护细胞免于凋亡。研究表明 AML

中 BCL-2 的表达与细胞毒性化疗敏感性降低和复发率升高相关[28]。Venetoclax 是一种口服 BCL-2 抑制剂,可直接与 BCL-2 蛋白结合,并通过重新定位促凋亡蛋白和恢复细胞凋亡来选择性地抑制 BCL-2 [20]。早期研究使用 venetoclax 作为 AML 单药治疗,仅在高危复发/难治性(R/R)AML 患者中显示出中等疗效,总有效率(ORR)为 38%,完全缓解/完全缓解且血液学恢复不完全(CR/CRi)为 19%。总生存期(OS)仅为 4.7 个月[28]。随后一项公开标记的多中心 VIALE-A 试验(NCT02993523)将 431 名既往未经治疗的 AML 患者(中位年龄 76 岁),分别以 2:1 的方式随机分为 AZA/venetoclax 和 AZA/安慰剂。中位随访时间为 20.5 个月(范围为 0.1 至 30.7 个月),与单独使用 AZA 的 9.6 个月相比, AZA/venetoclax 的 OS 显著改善了 14.7 个月,且 HMA 加 venetoclax 组的 CR 率更高(17.9%对 36.7%)。当 venetoclax 与 LDAC 联合使用时, III 期 VIALE-C 试验(NCT03069352)也出现了改善。根据这些结果, FDA 批准 venetoclax 联合 HMA 或 LDAC 治疗年龄  $\geq 75$  岁或不适合强诱导化疗的新诊断成年人 AML 患者[4]。

### 3.4. Hedgehog 信号通路抑制剂(Glasdegib)

在急性髓系白血病(AML)中, Hedgehog 信号通路的一种跨膜蛋白(Smoothed, SMO)可导致白血病干细胞(LSCs)的发育、维持和增殖,从而促进疾病进展[29]。Glasdegib 是一种有效的选择性口服 Hedgehog 信号通路抑制剂,通过结合并抑制跨膜蛋白 SMO 发挥作用,被 FDA 批准与低剂量阿糖胞苷(LDAC)联合用于一线治疗年龄  $\geq 75$  岁或不适合强化化疗的 AML 患者[30]。这是基于一项以低剂量 Ara-C 作为对照治疗的 II 期随机研究的结果,该研究结果提示与 LDAC 单药治疗组相比, glasdegib 联合 LDAC 组的 OS 增加了大约 2 倍(中位 8.8 vs 4.9 个月) [31]。与 venetoclax 联合 HMA 或 LDAC 方案比较时 glasdegib 联合 LDAC 方案的总体有效率偏低,但 Bright AML 1003 研究提示, glasdegib 联合 LDAC 方案的安全性优于 venetoclax 联合 HMA 方案,其常见的严重不良反应为发热性中性粒细胞减少症、肺炎、出血、贫血和败血症,遂可以用于一些对生存质量要求较高的患者的一线治疗及基于 venetoclax 联合 HMA 方案和靶向治疗失败后的二线治疗[32]。

### 3.5. 抗体偶联药物(Gemtuzumab Ozogamicin)

跨膜抗原 CD33 是在大多数 AML 母细胞中高度选择性的表达的一种表面抗原,是 AML 基于抗体治疗的重要靶点[33]。吉妥珠单抗(Gemtuzumab-Ozogamicin, GO)是一种药物-抗体偶联物,由与细胞毒素卡奇霉素连接的抗 CD33 抗体组成[34]。与 CD33 结合后被细胞吸收,释放卡奇霉素裂解溶酶体中的双链 DNA 从而引起细胞毒性和细胞凋亡[35]。多项随机实验表明,在具有良好和中等细胞遗传学风险的患者中在标准诱导方案中加入 GO 可显著提高生存率及降低复发风险,基于这些结果, FDA 于 2017 年再次批准 GO 治疗新诊断和复发/难治性 AML [34]。随后,在另一项以 FLAG 诱导方案为对照组的 II 期试验中结果提示了对成年核心结合因子相关 AML (CBF-AML)来讲 FLAG 联合 GO 诱导了更高的缓解率(95.0%), 3 年 OS 和 RFS 分别为 78.0%和 85.0% [15]。因此 FLAG-GO 方案也成为了能够耐受化疗的 CBF-AML 患者的首选治疗方案。

## 4. 免疫治疗 (CAR-T 细胞疗法)

通过基因转移技术人工表达嵌合抗原受体的 T 淋巴细胞称为 CAR-T 细胞。CAR-T 疗法是一种体外培养 CAR-T 细胞并注入患者体内的治疗方法[35] [36]。CAR-T 疗法在淋巴恶性血液病中非常成功,如治疗复发难治性 B 细胞 ALL 有效率达 82%,这是由于 CD19、CD22 和 BCMA 等独特的靶点。但其开发用于治疗 AML 一直处于起步阶段,这主要是由于 AML 缺乏特异性和合适的靶抗原等因素的限制。因此,到目前为止, FDA 还没有正式批准 CAR-T 细胞治疗 AML [28] [37] [38]。当前研究较多的 CAR-T 细胞靶

点的主要是 CD33、CD123 和 CLL-1。CD33 是细胞因子产生和单核细胞活化的负调节因子, 通常在造血干细胞、髓系祖细胞和成熟髓细胞上表达。在超过 85% 的 AML 患者中, CD33 已被证明在白血病干细胞上高表达(88.7%) [37]。CD123, 也被称为 IL-3Ra, 是一种膜蛋白, 在约 80% 的 AML 患者中高表达, 与 AML 患者的预后密切相关。CD123 在白血病干细胞上过表达, 在正常造血干细胞上低表达。据报道, 95% 的白血病干细胞存在 CD123 表达[37]。CLL-1 是一种 c 型凝集素样受体, 在细胞粘附、细胞间信号转导、炎症中起关键作用, 并作为粒细胞和单核细胞功能的负调节因子。CLL-1 在白血病干细胞(约 45%)和白血病母细胞(77.5%至 92%)上表达相对较高, 且在 AML 患者中表达 CLL-1 的比例较高(>85%) [37]。但由于这些标记靶点并不局限于白血病细胞, 也存在于正常造血祖细胞、成熟细胞和非造血位点(如 Kupffer 细胞上的 CD33、内皮细胞上的 CD123、肺和胃肠道上皮细胞上的 CLL1)。因此 CAR-T 疗法在 AML 中存在显著的靶向/肿瘤外毒性作用, 遂目前 AML 中的 CAR-T 细胞策略可以作为造血干细胞移植的桥梁, 而不是一种独立的治疗方法[29]。

## 5. 小结

急性髓系白血病是一种罕见但致命的恶性肿瘤性疾病。我们对该疾病的研究已经取得了重大进展, 新的药物的开发和不断发展的疗法为提高患者生存率和提高患者治疗期间生活质量提供了希望。二代基因测序分析细胞遗传学和分子异常(如 BCL-2、FLT-3、IDH 等)的早期诊断对于为患者量身定制最佳治疗方案至关重要, 尤其是在依赖细胞遗传学和基因检测的新治疗模式下。化疗仍然是治疗的支柱, 干细胞移植仍然是许多具有不良细胞遗传学风险的患者治愈的最佳希望。

## 参考文献

- [1] Newell, L. and Cook, R. (2021) Advances in Acute Myeloid Leukemia. *BMJ (Clinical Research ed)*, **375**, 2026. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2026>
- [2] Kirtonia, A., Pandya, G., Sethi, G., et al. (2020) A Comprehensive Review of Genetic Alterations and Molecular Targeted Therapies for the Implementation of Personalized Medicine in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, **98**, 1069-1091. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01944-5>
- [3] Lancet, J., Uy, G., Newell, L., et al. (2021) CPX-351 versus 7+3 Cytarabine and Daunorubicin Chemotherapy in Older Adults with Newly Diagnosed High-Risk or Secondary Acute Myeloid Leukaemia: 5-Year Results of a Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Haematology*, **8**, e481-e491. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00134-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00134-4)
- [4] Swaminathan, M. and Wang, E. (2020) Novel Therapies for AML: A Round-Up for Clinicians. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **13**, 1389-1400. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1850255>
- [5] Lancet, J., Uy, G., Cortes, J., et al. (2018) CPX-351 (Cytarabine and Daunorubicin) Liposome for Injection versus Conventional Cytarabine plus Daunorubicin in Older Patients with Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **36**, 2684-2692. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6112>
- [6] Roboz, G., Montesinos, P., Selleslag, D., et al. (2016) Design of the Randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance Trial of CC-486 (Oral Azacitidine) Maintenance Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *Future Oncology (London, England)*, **12**, 293-302. <https://doi.org/10.2217/fon.15.326>
- [7] De Lima, M., Roboz, G., Platzbecker, U., et al. (2021) AML and the Art of Remission Maintenance. *Blood Reviews*, **49**, Article ID: 100829. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100829>
- [8] Leopold, L. and Willemze, R. (2002) The Treatment of Acute Myeloid Leukemia in First Relapse: A Comprehensive Review of the Literature. *Leukemia & Lymphoma*, **43**, 1715-1727. <https://doi.org/10.1080/1042819021000006529>
- [9] Wei, A., Döhner, H., Pocock, C., et al. (2020) Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2526-2537. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004444>
- [10] Gottardi, M., Simonetti, G., Sperotto, A., et al. (2021) Therapeutic Targeting of Acute Myeloid Leukemia by Gemtuzumab Ozogamicin. *Cancers*, **13**, 4566. <https://doi.org/10.3390/cancers13184566>
- [11] Kantarjian, H., Kadia, T., Dinardo, C., et al. (2021) Acute Myeloid Leukemia: Current Progress and Future Directions.

- Blood Cancer Journal*, **11**, 41. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3>
- [12] Short, N., Kantarjian, H., Ravandi, F., *et al.* (2019) Emerging Treatment Paradigms with FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, **10**, 1-18. <https://doi.org/10.1177/2040620719827310>
- [13] Yazdandoust, E., Sadeghian, M., Shams, S., *et al.* (2022) FLT3-ITD Evaluation of Mutations and Gene Expression in AML Patients. *Iranian Journal of Pathology*, **17**, 419-426. <https://doi.org/10.30699/ijp.2022.543485.2776>
- [14] Padmakumar, D., Chandraprabha, V., Gopinath, P., *et al.* (2021) A Concise Review on the Molecular Genetics of Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia Research*, **111**, Article ID: 106727. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106727>
- [15] Tecik, M. and Adan, A. (2022) Therapeutic Targeting of FLT3 in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Novel Approaches. *OncoTargets and Therapy*, **15**, 1449-1478. <https://doi.org/10.2147/OTT.S384293>
- [16] Nuhoglu Kantarci, E. and Eskazan, A. (2022) Gilteritinib in the Management of Acute Myeloid Leukemia: Current Evidence and Future Directions. *Leukemia Research*, **114**, Article ID: 106808. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106808>
- [17] Stanchina, M., Soong, D., *et al.* (2020) Advances in Acute Myeloid Leukemia: Recently Approved Therapies and Drugs in Development. *Cancers*, **12**, 3225. <https://doi.org/10.3390/cancers12113225>
- [18] Kantarjian, H., Short, N., Dinardo, C., *et al.* (2021) Harnessing the Benefits of Available Targeted Therapies in Acute Myeloid Leukaemia. *The Lancet Haematology*, **8**, e922-e933. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00270-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00270-2)
- [19] Short, N., Konopleva, M., Kadia, T., *et al.* (2020) Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: New Drugs and New Challenges. *Cancer Discovery*, **10**, 506-525. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1011>
- [20] Kucukyurt, S. and Eskazan, A. (2019) New Drugs Approved for Acute Myeloid Leukaemia in 2018. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **85**, 2689-2693. <https://doi.org/10.1111/bcp.14105>
- [21] Bohl, S., Bullinger, L. and Rucker, F. (2019) New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 1983. <https://doi.org/10.3390/ijms20081983>
- [22] Amaya, M. and Pollyea, D. (2018) Targeting the IDH2 Pathway in Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **24**, 4931-4936. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0536>
- [23] Tian, W., Zhang, W., Wang, Y., *et al.* (2022) Recent Advances of IDH1 Mutant Inhibitor in Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 982424. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.982424>
- [24] Liu, X. and Gong, Y. (2019) Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Biomarker Research*, **7**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0173-z>
- [25] Stemer, G., Rowe, J. and Ofran, Y. (2021) Efficacy and Safety Profile of Ivosidenib in the Management of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): An Update on the Emerging Evidence. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, **11**, 41-54. <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S236446>
- [26] Abou Dalle, I. and Dinardo, C. (2018) The Role of Enasidenib in the Treatment of Mutant IDH2 Acute Myeloid Leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, **9**, 163-173. <https://doi.org/10.1177/2040620718777467>
- [27] Kayser, S. and Levis, M. (2023) The Clinical Impact of the Molecular Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **108**, 308-320. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280801>
- [28] Liu, H. (2021) Emerging Agents and Regimens for AML. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, 49. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01062-w>
- [29] Michelozzi, I., Kirtsios, E. and Giustacchini, A. (2021) Driving CAR T Stem Cell Targeting in Acute Myeloid Leukemia: The Roads to Success. *Cancers*, **13**, 2816. <https://doi.org/10.3390/cancers13112816>
- [30] Lainez-González, D., Serrano-López, J. and Alonso-Domínguez, J. (2021) Understanding the Hedgehog Signaling Pathway in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells: A Necessary Step toward a Cure. *Biology*, **10**, 255. <https://doi.org/10.3390/biology10040255>
- [31] Terao, T. and Minami, Y. (2019) Targeting Hedgehog (Hh) Pathway for the Acute Myeloid Leukemia Treatment. *Cells*, **8**, 312. <https://doi.org/10.3390/cells8040312>
- [32] Iyer, S., Stanchina, M., Bradley, T., *et al.* (2022) Profile of Glasdegib for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML): Evidence to Date. *Cancer Management and Research*, **14**, 2267-2272. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195723>
- [33] Halik, A., Arends, C., Bullinger, L., *et al.* (2022) Refining AML Treatment: The Role of Genetics in Response and Resistance Evaluation to New Agents. *Cancers*, **14**, 1689. <https://doi.org/10.3390/cancers14071689>
- [34] Kayser, S. and Levis, M. (2022) Updates on Targeted Therapies for Acute Myeloid Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **196**, 316-328. <https://doi.org/10.1111/bjh.17746>
- [35] Ishii, H. and Yano, S. (2022) New Therapeutic Strategies for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, **14**, 2806.

<https://doi.org/10.3390/cancers14112806>

- [36] Al-Haideri, M., Tondok, S., Safa, S., *et al.* (2022) CAR-T Cell Combination Therapy: The Next Revolution in Cancer Treatment. *Cancer Cell International*, **22**, 365. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02778-6>
- [37] Schorr, C. and Perna, F. (2022) Targets for Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy of Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1085978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1085978>
- [38] Zhang, X., Zhu, L., Zhang, H., *et al.* (2022) CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 927153. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927153>