

# 成人急性髓系白血病的生物学特点及治疗进展

路肖肖, 赵芳

河北医科大学沧州市中心医院, 河北 沧州

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

## 摘要

急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)是一类起源于造血干细胞的克隆性血液系统恶性肿瘤。目前AML患者的诊断分型、治疗选择及预后评估已经进入了分子生物学时代,随着二代测序等新的分子生物学技术的发展和应用,我们对AML患者有了更全面和更深入的了解。AML患者具有高度异质性,预后差,对不能耐受强化疗以及复发难治的AML患者来说,靶向治疗、免疫治疗等新的治疗选择的出现为这部分患者带来了希望。本文将对成人AML患者的生物学特点及治疗进展进行综述。

## 关键词

急性髓系白血病, 生物学特点, 治疗进展, 靶向治疗, 预后评估

# Biological Characteristics and Treatment Progress of Adult Acute Myeloid Leukemia

Xiaoxiao Lu, Fang Zhao

Cangzhou Central Hospital of Hebei Medical University, Cangzhou Hebei

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a type of clonal hematological malignancies originating from hematopoietic stem cells. At present, the diagnosis and classification, treatment selection and prognosis assessment of AML patients have entered the era of molecular biology. With the development and application of new molecular biology technologies such as second-generation sequencing, we have a more comprehensive and in-depth understanding of AML patients. AML patients are highly heterogeneous and have a poor prognosis. For AML patients who cannot tolerate strong chemotherapy or relapse and are difficult to treat, the emergence of new treatment options such as tar-

geted therapy and immunotherapy has brought hope to these patients. This article reviews the biological characteristics and treatment progress of adult AML patients.

## Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Biological Characteristics, Treatment Progress, Targeted Therapy, Prognosis Assessment

Copyright © 2024 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)是一种血液系统恶性克隆性疾病,其特征在于骨髓母细胞增殖伴扩增和分化阻滞,导致无效的正常造血,并导致危及生命的血细胞减少和输血依赖的发生。AML可发生于任何年龄段的人,5年相对生存率仅为30.5%,预后差,然而,它在老年人中最常见,诊断时的中位年龄为68岁,超过三分之二的AML患者诊断时的年龄为55岁以上[1],65岁以下患者的中位总生存期(OS)从1975年至1979年的8个月改善到2010年至2014年的46个月,然而,65岁以上患者的生存率在同一时期仅略有提高[2][3]。在过去的十年中,我们对AML患者的细胞遗传学和分子生物学等特点以及及时启动最佳治疗的重要性有了更深层次的了解,对于年轻或者没有不良风险细胞遗传学的患者,临床治疗倾向于传统“3+7”诱导化疗方案,此方案不推荐用于高龄(>75岁)、体能状态差或因发病率和早期死亡率增加而导致潜在器官功能障碍的患者[4][5]。AML的治疗现在可以基于患者年龄和细胞遗传学/分子生物学特征进行个体化,近年来多种新型药物和靶向疗法等逐渐走进临床。本文对成人AML患者的生物学特点及治疗进展进行综述。

## 2. 成人 AML 生物学特点及预后因素

### 2.1. 成人 AML 细胞遗传学特点

细胞遗传学改变对AML患者的预后分层评估有至关重要的作用,对于提供分期和分类信息是必不可少的[6]。在AML中,细胞遗传学研究具有双重意义。首先,细胞遗传学极大地扩展了我们对围绕在白血病发生中的基本遗传机制的认识,从而有助于我们理解AML显著的组织病理、免疫表型和临床同源性。第二,染色体变异已被证明构成肿瘤标志物的诊断和预后价值[7]。据报道,AML中成人核型异常率为55%~78%,儿童核型异常率为77%~85%,相比之下,约40%~50%的AML病例是细胞遗传学正常(CN-AML)的,但这一组有中度复发的风险[8]。研究表明[9]染色体核型异常的类型与发病年龄及预后密切相关,复发性染色体结构异常是公认的诊断和诊断预后标志物,提示获得性遗传异常在发病机制中具有关键作用[10]。

根据疾病的遗传起源,AML中出现的主要复发性细胞遗传学异常是t(8;21)(q22;q22),t(15;17)(q22;q12)和inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22),它们作为预测最有利预后的标记出现,与较长的缓解期和生存期相关。许多核型异常,如5号染色体和/或7号染色体的单体,5号染色体长臂的缺失,以及3号染色体长臂的异常,如inv(3)(q21q26)和t(3;3)(q21;q26)或复杂的核型与初始治疗不良反应和复发风险显著增加相关,这些被归类为不良预后组,总生存期较短[11]。最近,WHO和国际共识分类(ICC),其中

ICC 被欧洲白血病网推荐采用, 并且两种分类都强调了在疾病表征中对细胞遗传学和分子特征的依赖性增加[12][13][14]。

## 2.2. 成人 AML 分子生物学特点

传统的基于细胞遗传学的 AML 危险分层不能满足准确评估预后的需求, 近年来, 分子遗传学异常被发现是更准确的危险分层的潜在标志物。

新一代基因测序(NGS)技术是一种敏感、特异、准确的实验室方法, 随着 NGS 技术的发展, 通过对海量数据的生物信息学分析, 结合临床验证, 越来越多的基因突变等分子标志被筛选出来, 并逐渐勾勒出 AML 的分子遗传学异常概貌。基因组学及表观遗传组学研究发现, AML 通常伴随多种基因突变和基因融合, 继而产生多种分子畸变。目前, 经过国际上多个研究组证实, 在 AML 患者中, 尤其是 CN-AML 中高频发生的基因突变有 20 余种。Papaemmanuil 等通过二代测序检测了 5000 余例 AML 患者的基因表达谱, 发现 95% 以上的患者有基因突变, 超过 10% 的患者会同时伴有 3 种以上的基因突变。常见的突变基因有 FMS-样酪氨酸激酶 3 (FLT3)、核仁磷酸蛋白 1 (NPM1)、DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A), 这 3 种基因的突变率约占全部突变的 25%。

基因突变或基因表达失调等分子异常揭示了这些细胞遗传学定义的亚群之间的巨大异质性[15]。在一组核心致病基因中发现了复发性体细胞突变, 包括 FLT3 (25%~30%患病率)、NPM1 (25%~30%患病率)、DNMT3A (25%~30%患病率)、IDH1/2 (5%~15%患病率)和 TET2 (5%~15%患病率), 具有直接诊断、预后和靶向治疗意义。基于骨髓增生异常综合征(MDS)、原发性 AML 和继发性 AML (sAML)的最新预后研究, ASXL1、BCOR、EZH2、RUNX1、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1 或 ZRSR2 突变现在被认为是不良风险[16]。最后, 涉及 MECOM 基因[17][18]或 KAT6A::CREBBP 融合基因[19]的新疾病定义细胞遗传学变化已被认为不良风险疾病中出现, 而具有多个三体/多体性的超二倍体核型不再被认为是复杂核型。

## 3. 成人 AML 传统治疗

治疗的概念包括诱导(以形态学缓解为目标), 随后是缓解后巩固治疗以减少或消除残留疾病。最常见的强化化疗方案仍然是“3 + 7”方案, 巩固治疗可包括中剂量或高剂量阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)为基础的治疗。

### 3.1. 标准治疗方案

AML 患者的初始治疗决策需要评估适应性, 对于新诊断为 AML 的成年患者, 目前普遍使用的标准治疗方案为蒽环类药物包括去甲氧柔红霉素(Idarubicin, IDA)、柔红霉素(Daunorubicin, DNR)、米托蒽醌(Mitoxantrone, MIT)联合标准剂量的 Ara-C 组成的“3 + 7”化疗方案[20], 对于此方案, <60 岁患者的完全缓解(CR)率可达 60%~80% [21], 但不建议对年龄  $\geq 75$  岁或年龄 < 75 岁且合并严重非血液系统并发症、不良预后突变基因的患者使用“3 + 7”化疗方案。SWOG 试验分析了 1980 年以来接受“3 + 7”方案治疗的患者从第一次完全缓解(CR1)和从 CR1 复发后的生存时间是否发生了变化[22], 结果显示, OS 率有了显著提高。在过去的 40 年中, 65 岁以下患者中 CR1 持续时间和复发后的生存率都有所增加, 获得 CR1 并持续 2 年的患者比例从中位数 58%提高到 96%, CR1 后前 2 年复发的患者中, 复发后至少生存 1 年的患者比例从 32%提高到 52%。

### 3.2. 低强度化疗方案

近年来, 低强度诱导治疗方案被逐渐广泛应用于一些复发/难治性(R/R)的 AML 患者或一些不适宜强

化疗的老年 AML 患者。STAHL 等[23]通过国际多中心回顾性数据库,对 655 例复发难治性 AML 患者的治疗进行了研究,其中 57%的患者采用阿扎胞苷治疗,43%的患者采用地西他滨治疗。结果显示,11%的患者达到 CR,5.3%的患者达到 CR 伴不完全血象恢复(CRi)。由于老年 AML 患者身体机能差、高龄、合并症多、药物耐受性差等因素的影响,虽然标准化疗提高了老年 AML 患者的 CR 率与生存期,但是老年 AML 患者的死亡率也同时升高,特别是年龄在 70 岁以上的老年 AML 患者,其 5 年生存率仅为 10% 左右[24],常用的低强度化疗方案包括 CAG 方案(阿糖胞苷 + 阿克拉霉素 + 粒细胞集落刺激因子)以及 HAG 方案(高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子)等,1995 年, Yamada 等[25]首先提出使用 CAG 方案治疗 18 例 R/R AML 患者,CR 率为 83%。既往多项研究表明,CAG 方案能使不适合强化疗 AML 患者的客观缓解率(ORR)达到 40%~60%; HAG 方案的疗效略好于 CAG 方案。CAG 方案是目前最常用治疗 AML 患者的方案,能有效杀灭肿瘤细胞,降低病死率,对比 CAG 方案,去甲基化药物(HMAs)例如地西他滨或阿扎胞苷等联合 CAG 能够进一步提升不适合强化疗 AML 患者的疗效。河南科技大学第一附属医院血液科的临床研究显示[26]地西他滨联合 CAG 方案能有效改善 AML 患者的免疫功能,效果较好,并且没有明显增加相关不良反应。

总体而言,传统治疗方案在不适合强化疗 AML 患者中的整体疗效不佳,缓解率较低,中位总生存期(OS)短。目前越来越多的老年 AML 患者更倾向于采取非强化疗,虽然在疗效或生活质量方面没有强化疗更能展现优势,但对于那些不能耐受强化疗的 AML 患者却获益良多。

## 4. 成人 AML 治疗进展

### 4.1. 分子靶向治疗

#### 4.1.1. 去甲基化药物

DNA 异常甲基化可以导致基因表达异常、转录失活和抑癌基因失活,进而促进肿瘤的发生。与遗传突变不同,表观遗传学改变是可逆的。因此,去甲基化药物被开发出来,它们能够抑制 DNA 甲基化转移酶的活性,降低 DNA 甲基化水平,从而发挥抗肿瘤作用。此外,去甲基化药物还可以使一些肿瘤抑制基因重新表达,修复正常细胞的生长与分化[27]。

在 21 世纪初,最初开发用于治疗 MDS 的 DNA 低甲基化药物(HMAs)阿扎胞苷(AZA)或地西他滨(DAC)也被发现对 AML 有效,HMAs 单药治疗的预期值适中,CR 率为 15%~20% [28] [29]。随着对 AML 表观遗传学研究的深入,去甲基化药物 AZA 及 DAC 的先后问世为不能耐受常规化疗的患者及老年 AML 患者带来新的治疗选择。但在历史上,非强化治疗包括使用 AZA 或 DAC 单药治疗,中位 OS 仅仅达到 7.7 至 10.4 个月[29] [30]。目前,HMAs 与维奈克拉(Bcl-2 抑制剂)方案仅被批准用于不适合强化疗的患者的一线方案,也通常用于强化疗方案后复发的患者。在一项纳入 55 例 R/R AML 患者的单组研究中,DAC 联合维奈克拉治疗 10 天后,CR 伴血液学不完全恢复(CRi)为 42%,另有 18%达到了形态学无白血病状态[31]。在一项随机安慰剂对照 3 期试验中,AZA 加或不加维奈克拉的疗效和生存率均有显著改善,复合缓解率(CR + CRi)为 66% (相比 28%),中位 OS 为 14.7 个月(相比 9.6 个月) [32]。

由此我们可知,大多数老年 AML 患者基础情况差,合并基础疾病较多,去甲基化药物(AZA 或 DAC)的应用使很多不能耐受强化疗的老年 AML 患者获益,同时对于不适合强化疗的其他 AML 患者以及 R/R 的 AML 患者去甲基化药物治疗也同样有效。

#### 4.1.2. Bcl-2 突变抑制剂

Bcl-2 蛋白家族于内源性细胞凋亡通路上发挥重要把关作用,维奈克拉(Venetoclax, VEN)是一种 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)的口服、强效的小分子抑制剂,可取代 Bcl-2 中的促凋亡蛋白,并导致致癌细胞的凋亡



[33], 其在 AML 中的应用已经得到广大学者的关注。该药于 2018 年获 FDA 批准用于新诊断 AML ( $\geq 75$  岁或不适合强化疗)的患者[34], 于 2020 年 12 月在国内获批用于治疗不适合强化疗的老年 AML 患者, 也是中国唯一一个获批的 Bcl-2 抑制剂, 因此, Bcl-2 已被证明有参与化疗耐药性和提高白血病母细胞和祖细胞的生存的作用[35]。

一项分析比较了在两项研究(“FLAG-Ida”加 VEN, “CLIA”加 VEN)中招募的患者与用类似传统强化疗(IC)而无 VEN 治疗的匹配历史队列的结果, 该分析表明, 与 IC 单药治疗相比, IC + VEN 治疗的微小残留病灶(MRD)阴性复合 CR (CR + CR 伴部分血液学恢复(CRh) + CRi)率有所提高(MRD 可评价患者中为 86% vs 61%,  $p = 0.0028$ ), 缓解患者中能达到干细胞移植(SCT)条件的患者比率更高(79% vs 57%,  $p = 0.012$ ), IC + VEN 组的 OS (未达到 vs 32 个月,  $p = 0.13$ )较 IC 单药组更长[36]。其他研究在 $\leq 60$  岁的新诊断 AML 患者中将 VEN 与“3 + 7”联合治疗, 采用“3 + 7”加 VEN 组 CR + CRi 率为 91%, “3 + 7”加 VEN 组未达到中位 OS (12 个月时为 97%) [37] [38]。总体而言, 这些研究支持 VEN 与 IC 联合使用的新作用, 这种方法在携带对 VEN 敏感性增加的突变(NPM1、IDH1、IDH2)的 AML 中更有效[39]。VEN 敏感基因组学(即二倍体细胞遗传学和 NPM1 和 IDH2 突变)也与临床有用的缓解率相关。

因此, 我们可知, 特异性 Bcl-2 小分子抑制剂 VEN 单用和联用其他化疗药物均显示出较好的抗肿瘤活性, 国内已经批准 VEN 联合 HMAs 作为不适合强化疗的老年 AML 患者的一线治疗, 靶向 Bcl-2 小分子抑制剂的研究取得了很大进展, 为 AML 治疗开辟了一条新的途径。

#### 4.1.3. FLT3 突变抑制剂

FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)突变发生在约 30%的新诊断 AML 患者中, 是最常见的突变基因之一, FLT3 是位于染色体 13q12 上的原癌基因 FLT3 的表达产物, 属于 III 型受体酪氨酸激酶家族。FLT3 在 AML 中经常被内部串联复制(ITD)和酪氨酸激酶结构域(TKD)突变过表达或组成性激活, 其中 FLT3-ITD 突变患者较为常见, 频率为 10%~25%, FLT3-TKD 突变发生在 5%~10%的患者中[40] [41]。但 FLT3-ITD 突变的患者具有高肿瘤负荷, 与高复发风险和较差的临床结局相关, 预后还与并发的核磷酸蛋白 1 (NPM1)突变、等位基因比率低( $< 0.05$ )对比高等位基因比率( $\geq 0.5$ )和 ITD 插入位点的位置相关[42]。在单独接受 IC 治疗的患者中, FLT3-ITD 与缓解持续时间(DOR)缩短和 OS 恶化相关[43], 而 FLT3-TKD 突变对患者的预后影响尚不明确[41] [44]。

随着有效 FLT3 抑制剂的出现, FLT3 突变的 AML 患者的 OS 正在改善。在患有 FLT3 突变的 AML 的年轻/健康患者中, 第一代 FLT3 抑制剂如索拉非尼和米喹妥林已与 IC 联合治疗, 2017 年 FDA 批准米喹妥林与 IC 联合治疗新诊断的 FLT3 突变 AML。新一代 FLT3 抑制剂通常更有效和具有特异性, 其中包括吉瑞替尼和奎扎替尼等。

吉瑞替尼(gilteritinib)是第二代 FLT3 抑制剂, 具有高选择性和高活性, 目前, gilteritinib 是唯一 FDA 批准用于具有 FLT3 突变的 R/R AML 单药的 FLT3 抑制剂[45], ADMIRAL 研究是一项在接受 gilteritinib 或补救化疗的 R/R AML 和 FLT3 突变患者中进行的 III 期随机对照试验, 试验比较了单药 gilteritinib 与化疗对 FLT3 突变 R/R AML 患者的疗效, 371 例患者按 2:1 随机分配为 gilteritinib 组和化疗组, 结果两组患者的中位 OS 分别为 9.3 和 5.6 个月, 无事件生存期(EFS)分别为 2.8 和 0.7 个月, CR/CRh 分别为 34% 和 15.3%, gilteritinib 组的 CR 率也显著高于化疗组(21.1% vs 10.5%) [46], 接受 gilteritinib 的患者的中位 OS 为 9.3 个月, 而接受挽救化疗的患者为 5.6 个月。近期日本学者的研究得出了类似结论, gilteritinib 组 CR/CRh 率为 48.5%显著高于化疗组的 13.3% [47]。奎扎替尼(Quizatinib)是另一种第二代 FLT3 抑制剂, 对 FLT3-ITD 具有高度的选择性和较强的抑制活性, 可在 R/R FLT3 突变型 AML 中实现显著骨髓缓解[48] [49] [50], 最近报告的一项研究结果显示 Quizatinib + IC 组与 IC 单药组相比 OS 改善(中位 OS 31.9 vs 15.1 个月,  $p = 0.0324$ ) [51]。

#### 4.1.4. IDH 突变抑制剂

IDH1 或 IDH2 突变可以在大约 20% 的 AML 病例中得到鉴定, IDH1 和 IDH2 突变的报告频率分别为 7%~14% 和 8%~19%。由突变 IDH 同种型(IDH1 R132、IDH2 R140 和 IDH2 R172)产生的癌代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG)抑制 TET2, 导致高甲基化表观遗传状态和分化阻滞[52]。IDH1/IDH2 突变的预后意义尚不完全清楚, 一些报告表明 IDH2 突变与更好的结果相关, 而 IDH1 突变则导致更差的结果[53] [54]。

靶向突变型 IDH1 抑制剂艾伏尼布(ivosidenib)和 IDH2 抑制剂恩西地平(enasidenib)最初被批准在不适合 IC 的老年患者中, 作为 R/R IDH 突变型 AML 或新诊断 IDH 突变型 AML 的单药治疗。当作为单一药物使用时, IDH 抑制剂导致血液学参数随时间的推移得到渐进性的改善, 导致复合 CR (CR + CRi + CRp 或 CR + CRh)率范围为 21% 至 42.4%, 中位 OS 范围为 8.8 至 12.6 个月[55] [56] [57] [58]。对于过度虚弱甚至不能耐受基于 HAMs 治疗的患者, ivosidenib 临床疗效显著, 近年来该药在靶向药物的治疗中受到越来越多的重视[59]。对于 IDH1 突变的 AML, 在 1b 期试验中研究加 ivosidenib, 该组合耐受性良好, 12 个月时的 CR + CRh 率为 69.6%, OS 为 82% (未达到中位 OS) [60]。该方案的益处最近在随机 III 期试验 AGILE 中得到证实, 该研究入组了 146 例不适合 IC 的新诊断 IDH1 突变 AML 患者, 与 AZA 加安慰剂组相比, AZA 加 ivosidenib 的 EFS (风险比 0.33,  $p = 0.002$ )、CR + CRh 率(53% vs 18%,  $p < 0.001$ )和 OS (中位 OS 24 vs 7.9 个月,  $p = 0.001$ )均有所改善[61]。在 IDH2 突变的 AML 中, 在 1b 期剂量递增/随机化 II 期研究中评估了 AZA 加 enasidenib 的组合, 并且显示组合组中的 CR + CRi + CRp 比率相对于 AZA 单独治疗改善(63%对 30%,  $p = 0.0019$ ) [62]。一项 3 期非盲随机试验显示, enasidenib 改善了 CR 率和输血独立率, 尽管 OS 的改善效果并不显著[63], 事后亚组分析表明, enasidenib 在 IDH2-R172 变异患者中具有特殊疗效[64]。

#### 4.1.5. TP53 突变抑制剂

TP53 基因突变制造出突变的 P53 蛋白, P53 基因是人类肿瘤抑制基因, 可分为野生型和突变型。较高的 TP53 突变体等位基因频率(>40%)复发和死亡的风险有所增加[65]。最近的研究数据表明, 无论是新发疾病、sAML 或原始细胞计数, TP53 突变的存在导致类似的不良结局[66]。然而, TP53 突变型 AML 在突变类型、涉及的结构域和变异等位基因(VAF)方面存在异质性, 最近的一份报告发现, 在 TP53 突变型 AML 谱中, 无异常 p53 蛋白表达、完整拷贝数和低 VAF 的患者预后更好[67]。尽管如此, 即使在接受异体造血干细胞移植(alloHSCT)的患者中, 复发率也非常高, 中位 OS 通常报告为移植后不到 6 个月[68], 但根据最近的回顾性研究, 这可能更长[69]。Eprenetapopt (APR-246)是一种新型的小分子药物, 可选择性诱导 TP53 突变的癌细胞凋亡, 在 AML 患者的治疗中存在潜在应用价值[70]。在 1 项 II 期临床研究中, 使用 Eprenetapopt + AZA 治疗 TP53 突变的 AML 患者, 共入组 18 例患者, 结果显示 Eprenetapopt 联合 AZA 治疗具有较高的 CR 率[71]。另一项研究表明, 在 allo-HSCT 治疗后开展 Eprenetapopt 联合 AZA 的巩固疗法, 可使 TP53 突变阳性 AML 或 MDS 患者的生存期延长[72]。

#### 4.1.6. Hedgehog 通路抑制剂

格拉吉布(glasdegib)是一种口服的 Hedgehog 通路抑制剂, 也是唯一获批用于 AML 治疗的 SMO 拮抗剂, 2018 年被 FDA 批准用于治疗新确诊的 75 岁及以上或由于合并症而无法使用高强度诱导化疗的 AML 患者[73], 在使用过程中需要联合低剂量的阿糖胞苷。在一项 2 期、随机、开放的多中心临床研究(NCT01546038)中, 对于不适合强化化疗的 AML 或高风险骨髓增生异常综合征(HR-MDS)患者, 与低剂量阿糖胞苷(LDAC)单用比较, glasdegib 与 LDAC 联用的中位 OS 显著延长(8.8 个月 vs 4.9 个月, HR = 0.51,  $p = 0.0004$ ) [74]。在最近的一项研究中, glasdegib 与低甲基化药物 AZA 联合治疗初治的 AML 和 HR-MDS 患者, ORR 分别为 30.0%和 33.3%, 中位 OS 分别为 9.2 个月和 15.8 个月[75]。

## 4.2. 抗体偶联药物

### 4.2.1. 抗 CD33 抗体

CD33 可在约 90% 的 AML 患者的细胞表面进行表达, 因此其成为理想的 CD33 单克隆抗体的靶点 [76]。吉妥珠单抗(Gemtuzumab Ozogamicin, GO)是一种偶联卡奇霉素的人源化抗 CD33 的 IgG4 单克隆抗体, 于 2017 年再次获批, 可单独或与常规化疗联合用于表达 CD33 的 AML 患者。ALFA-0701 研究证实 GO 联合“3+7”方案可以改善低危组和中危组 AML 患者的临床预后 [77]。数据的进一步分析显示, GO 的 EFS 和 OS 获益仅限于具有活化信号传导突变的患者, 如 FLT3-TKD、FLT3-ITD、KRAS、NRAS、JAK2 和 PTPN 11, 这些突变也与 GO 靶点 CD33 的表达增加相关 [78]。因此, 在 ELN 2017 非不良风险 AML 中, 在 IC 中添加 GO 是一个考虑因素。此外, Hills 及其同事随后的荟萃分析证实, 具有有利风险核心结合因子的白血病患者(即 t [8; 21]或 inv [16])证明了添加 GO 的显著存活益处: 在加入 GO 的情况下, 观察到 5 年 OS 从 55% 提高到 78%, 提高了 20% 以上 [79]。

### 4.2.2. 抗 CD47 抗体

CD47 是一种跨膜糖蛋白, 通过与巨噬细胞上的配体 SIRP $\alpha$  相互作用抑制吞噬作用, 起到“不要吃我”信号的作用 [80]。它在健康细胞中提供抗吞噬信号, CD47 在 AML 细胞中上调作为逃避先天免疫系统的机制 [81], 但被发现是 AML 中的不良预后因素。莫洛利单抗(Magrolimab) (5F9) 是一种阻断 CD47 信号的单克隆抗体, Magrolimab 通过破坏 CD47/SIRP $\alpha$  轴与 AZA 在体内和体外产生协同抗白血病作用, 可能通过 AZA 诱导的前吞噬细胞钙网蛋白上调相关。一项研究表明, Magrolimab 联合 AZA 在不适合强化疗且初诊的 AML 中具有良好的耐受性, 且缓解率更高 [82]。在一项 1b 期研究中评估了 Magrolimab 与 AZA 的联合治疗, 该研究招募了不适合 IC 的新诊断 AML 患者 (n = 52), 该群组富集 TP53 突变的 AML (65% 的患者), 在 TP53 突变患者中, CR + CRi 率为 67%, 中位 OS 为 12.9 个月, 符合历史预期 [83]。

### 4.2.3. 抗 CD123 抗体

CD123 是一种细胞因子受体, 在多种血液肿瘤细胞中广泛过表达, 尤其是在白血病干细胞(LSCs)中。与 FLT3-ITD 或 NPM1 突变的 AML 细胞相比, 具有 FLT3-ITD 或 NPM1 突变的 AML 细胞 CD123 水平显著升高 [84]。CD123 过表达与成人和儿童 AML 的高危疾病特征相关, CD123 作为一种重要的生物标志物, 在 R/R AML 中具有潜在的靶向作用 [85]。许多临床前试验研究了各种 CD123 抗体, 如 CD123 拮抗肽 [86] [87] 以及蛋白-CD123 融合抗体 [88], 伏妥珠单抗(Flotetuzumab)是靶向 CD123 和 CD3 的双重亲和力和重靶向抗体。一项 I/II 期研究报告了 Flotetuzumab 在 R/R AML 患者中的 CR/CRh/CRi 率为 30%, 12 个月 OS 为 75% [89]。

## 4.3. 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗

嵌合抗原受体修饰 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T cell, CAR-T)治疗是一种个体化的免疫疗法, 旨在改造患者自身免疫细胞, 使其具备主动攻击癌细胞的能力, 在其他血液学肿瘤免疫疗法治疗成功案例的推动下, CAR-T 免疫疗法已在部分 R/R AML 患者的治疗中得到了应用。CAR-T 细胞治疗对于 AML 患者可能是一种潜在的治疗和预防复发的方法, CD123 是一种在 AML 细胞和化疗耐药白血病干细胞上发现的不良预后抗原标记物, 在实验中, 抗 CD123 CAR-T 治疗能够根除 AML 细胞 [90], 靶向 CD123 的基因编辑 CAR-T 细胞主要针对 AML 细胞, 对正常细胞具有可耐受的毒性 [91]。尽管 CART 细胞治疗在某些疾病中有显著疗效, 但这项技术仍在不同亚型的治疗差异和副作用与安全性方面存在挑战, CART 细胞治疗的适用性和疗效在不同类型的癌症中存在差异, 需要进一步研究确定最佳治疗策略, 尤其在 B



细胞恶性肿瘤中, CAR-T 细胞取得较好的疗效, 但 CAR-T 对 AML 的治疗价值仍未确定, 此外, CAR-T 细胞联合靶向/化疗药物等药物对 AML 患者具有协同作用[92] [93], 但是 CART 细胞治疗可能引起免疫反应和副作用, 如细胞因子释放综合征(CRS)和神经系统副作用(NEC), 科学家们正在开发新的方法来降低这些不良反应的风险。

#### 4.4. 造血干细胞移植(HSCT)

经历了半个多世纪的发展, 随着对造血干细胞(HSC)的研究不断深入, 以及科学技术发展进步等多方面因素影响, 造血干细胞移植(HSCT)技术日益成熟, 已逐步发展成一个较为完整的治疗体系。异基因造血干细胞移植(alloHSCT)在白血病的治疗中起着重要作用, 这一点已被反复证实[94], 虽然多年来强化化疗已经改善了 AML 患者的生存率, 但这种获益主要局限于年轻患者和没有不良风险细胞遗传学的患者, 此外, 对于那些患有中等或不良风险疾病的患者, 唯一潜在的治疗策略是(alloHSCT)。提高无复发生存期的增强方法包括同种异体 HSCT 和维持治疗, 一般来说, alloHSCT 推荐用于估计复发风险超过 35% 的患者, 包括不良风险疾病患者, 特别是在持续性微小残留病灶(MRD)的情况下, 由于已知移植前持续 MRD 的存在与较差的预后相关, MRD 过渡到 HSCT 的患者应尽可能考虑骨髓调节方案, 免疫抑制的早期逐渐减少, 以及 HSCT 后的临床维护试用[95] [96] [97]。根据移植前 MRD 阳性估计的死亡风险取决于 AML 亚型(FLT3-ITD 突变型 AML 的 4 年总生存率 < 30% [97] [98], 但核心结合因子 AML 的 4 年总生存率 > 60%) [99], 患者是否处于首次或第二次 CR [100], 以及潜在的残留 MRD 程度。

#### 5. 微小残留病灶(MRD)检测在成人 AML 中的应用

在过去的十年中, 人们对 AML 的潜在生物学的科学认识不断提高, 从而增强了预测工具和完善了风险评估, 特别是将可测量残留疾病(MRD)纳入纵向风险评估。MRD 评估是指一组高度敏感的实验室技术, 允许检测治疗后残留的少量白血病细胞, 灵敏度通常在 0.1%至 0.01%的范围内。许多研究表明, 治疗后可检测到的 MRD 与复发风险增加和 OS 较差相关[101], MRD 检测可考虑用于诱导治疗后和/或 alloHSCT 前的动态风险分层[102] [103]。在两个周期的标准强化化疗后, 通过流式细胞术测量, 近三分之二的 CR 患者 MRD 为阴性[104] [105], 复发或死亡风险显著降低[106]。然而, MRD 阴性并不表明 AML 细胞的根除, MRD 结果应在特定测定和样本限制的背景下进行解释, 考虑到 MRD 评价的重要性, 目前将 MRD 评估纳入缓解评价中, 目前的欧洲白血病网络分类特别描述了 CR、CRi 和 CRh 无残留 MRD (CRM RD、CRiMRD-和 CRhMRD)类别, 作为 CR 质量的新指标。在强化化疗和低强度治疗后, 通过标准化检测在形态学缓解的情况下确定了 MRD 阴性的预后价值[106] [107]。MRD 状态作为预后标志物的价值已得到充分确立, 毫无疑问, AML 的 CR 患者的 MRD 阳性需要改变治疗, 以潜在地改善结局。然而, 这一概念仍有待于在临床试验中得到证实。

#### 6. 结语与展望

AML 的治疗领域正在迅速发展, 许多有效的靶向药物已被批准, 并且更多的药物正在迅速出现, 同时, 每个病例的分子特征可预测对特定药物的敏感性, 并指导靶向药物的添加。在老年患者中, 低强度化疗结合分子靶向药物已在很大程度上取代了以强化化疗为基础的方法, 越来越多的证据支持强化化疗没有分子靶向联合低强度化疗方案更具有优势[107] [108] [109]。展望未来, 三联疗法, 包括低甲基化剂与 VEN 以及第三种药物, 对于不适合强化化疗的新诊断 AML 患者以及 R/R 但 VEN 初治患者人群, 是越来越常见的临床试验设计。几种新的治疗类别也正在评估中, 尤其是在 NPM1 突变或 KMT2A 重排患者中使用 menin 抑制剂的早期结果很有说服力[110] [111]。



## 参考文献

- [1] Sasaki, K., Ravandi, F., Kadia, T.M., *et al.* (2021) De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Population-Based Study of Outcome in the United States Based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 1980 to 2017. *Cancer*, **127**, 2049-2061. <https://doi.org/10.1002/ncr.33458>
- [2] Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., *et al.* (2019) Epidemiology of Acute Myeloid Leukemia: Recent Progress and Enduring Challenges. *Blood Reviews*, **36**, 70-87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>
- [3] Kantarjian, H., Kadia, T., Dinardo, C., *et al.* (2021) Acute Myeloid Leukemia: Current Progress and Future Directions. *Blood Cancer Journal*, **11**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3>
- [4] Krug, U., Röllig, C., Koschmieder, A., *et al.* (2010) Complete Remission and Early Death after Intensive Chemotherapy in Patients Aged 60 Years or Older with Acute Myeloid Leukaemia: A Web-Based Application for Prediction of Outcomes. *The Lancet*, **376**, 2000-2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62105-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62105-8)
- [5] Sasaki, K., Kadia, T., Begna, K., *et al.* (2022) Prediction of Early (4-Week) Mortality in Acute Myeloid Leukemia with Intensive Chemotherapy. *American Journal of Hematology*, **97**, 68-78. <https://doi.org/10.1002/ajh.26395>
- [6] Creutzig, U., Zimmermann, M., Reinhardt, D., *et al.* (2016) Changes in Cytogenetics and Molecular Genetics in Acute Myeloid Leukemia from Childhood to Adult Age Groups. *Cancer*, **122**, 3821-3830. <https://doi.org/10.1002/ncr.30220>
- [7] Mrózek, K., Heinonen, K. and Bloomfield, C.D. (2001) Clinical Importance of Cytogenetics in Acute Myeloid Leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **14**, 19-47. <https://doi.org/10.1053/beha.2000.0114>
- [8] Saultz, J.N. and Garzon, R. (2016) Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine*, **5**, Article 33. <https://doi.org/10.3390/jcm5030033>
- [9] Craig, C.M. and Schiller, G.J. (2008) Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Conventional and Novel Treatment Approaches. *Blood Reviews*, **22**, 221-234. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.03.002>
- [10] Ley, T.J., Miller, C., Ding, L., *et al.* (2013) Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **368**, 2059-2074. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301689>
- [11] Grimwade, D., Hills, R.K., Moorman, A.V., *et al.* (2010) Refinement of Cytogenetic Classification in Acute Myeloid Leukemia: Determination of Prognostic Significance of Rare Recurring Chromosomal Abnormalities among 5876 Younger Adult Patients Treated in the United Kingdom Medical Research Council Trials. *Blood*, **116**, 354-365. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254441>
- [12] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R.P., *et al.* (2022) International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating Morphologic, Clinical, and Genomic Data. *Blood*, **140**, 1200-1228.
- [13] Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O., *et al.* (2022) The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, **36**, 1703-1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- [14] Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel on Behalf of the ELN. *Blood*, **140**, 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- [15] Döhner, H., Weisdorf, D.J. and Bloomfield, C.D. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
- [16] Awada, H., Durmaz, A., Gurnari, C., *et al.* (2021) Machine Learning Integrates Genomic Signatures for Subclassification Beyond Primary and Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **138**, 1885-1895. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010603>
- [17] Lugthart, S., Gröschel, S., Beverloo, H.B., *et al.* (2010) Clinical, Molecular, and Prognostic Significance of WHO Type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and Various Other 3q Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3890-3898. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.2771>
- [18] Ottema, S., Mulet-Lazaro, R., Beverloo, H.B., *et al.* (2020) Atypical 3q26/MECOM Rearrangements Genocopy inv(3)/t(3;3) in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **136**, 224-234. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003701>
- [19] Kayser, S., Hills, R.K., Langova, R., *et al.* (2021) Characteristics and Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukaemia and t(8;16)(p11;p13): Results from an International Collaborative Study. *British Journal of Haematology*, **192**, 832-842. <https://doi.org/10.1111/bjh.17336>
- [20] Lo, M.C., Peterson, L.F., Yan, M., *et al.* (2013) JAK Inhibitors Suppress t(8;21) Fusion Protein-Induced Leukemia. *Leukemia*, **27**, 2272-2279. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.197>
- [21] Kadia, T.M., Ravandi, F., Cortes, J., *et al.* (2016) New Drugs in Acute Myeloid Leukemia. *Annals of Oncology*, **27**, 770-778. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw015>
- [22] Othus, M., Garcia-Manero, G., Godwin, J.E., *et al.* (2023) Improved Outcomes with “7+3” Induction Chemotherapy

- for Acute Myeloid Leukemia over the Past Four Decades: Analysis of SWOG Trial Data. *Haematologica*, **108**, 42-47. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280765>
- [23] Stahl, M., Deveau, M., Montesinos, P., *et al.* (2018) Hypomethylating Agents in Relapsed and Refractory AML: Outcomes and Their Predictors in a Large International Patient Cohort. *Blood Advances*, **2**, 923-932. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016121>
- [24] 郑冬丽. CAG 方案联合参麦注射液治疗老年急性髓系白血病患者临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(16): 2378-2379.
- [25] 吴德沛, 吴小津, 石培民, 等. 含 G-CSF 的预激方案用于难治性或复发性急性髓系白血病治疗的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(1): 51-52.
- [26] 徐晓梅. 地西他滨联合 CAG 方案治疗急性髓系白血病患者临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(4): 564-566.
- [27] Pollyea, D.A., Pratz, K., Letai, A., *et al.* (2021) Venetoclax with Azacitidine or Decitabine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Long Term Follow-Up from a Phase 1b Study. *American Journal of Hematology*, **96**, 208-217. <https://doi.org/10.1002/ajh.26039>
- [28] Becker, H., Suci, S., Rüter, B.H., *et al.* (2015) Decitabine versus Best Supportive Care in Older Patients with Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation (RAEBt)-Results of a Subgroup Analysis of the Randomized Phase III Study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Annals of Hematology*, **94**, 2003-2013. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2489-6>
- [29] Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., *et al.* (2015) International Phase 3 Study of Azacitidine Vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with >30% Blasts. *Blood*, **126**, 291-299. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
- [30] Kantarjian, H.M., Thomas, X.G., Dmoszynska, A., *et al.* (2012) Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine versus Patient Choice, with Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2670-2677. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429>
- [31] Dinardo, C.D., Maiti, A., Rausch, C.R., *et al.* (2020) 10-Day Decitabine with Venetoclax for Newly Diagnosed Intensive Chemotherapy Ineligible, and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Single-Centre, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **7**, E724-E736. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30210-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30210-6)
- [32] Dinardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., *et al.* (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 617-629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>
- [33] Konopleva, M. and Letai, A. (2018) BCL-2 Inhibition in AML: An Unexpected Bonus? *Blood*, **132**, 1007-1012. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-828269>
- [34] Park, S., Cho, B.S. and Kim, H.J. (2020) New Agents in Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood Research*, **55**, S14-S18. <https://doi.org/10.5045/br.2020.S003>
- [35] Lagadinou, E.D., Sach, A., Callahan, K., *et al.* (2013) BCL-2 Inhibition Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
- [36] Lachowicz, C.A., Reville, P.K., Kantarjian, H., *et al.* (2022) Venetoclax Combined with Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Post-Hoc, Propensity Score-Matched, Cohort Study. *The Lancet Haematology*, **9**, E350-E360. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00076-X)
- [37] Wang, H., Mao, L., Yang, M., *et al.* (2022) Venetoclax Plus 3+7 Daunorubicin and Cytarabine Chemotherapy as First-Line Treatment for Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **9**, E415-E424. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00106-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00106-5)
- [38] Chua, C.C., Roberts, A.W., Reynolds, J., *et al.* (2020) Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase 1b Dose-Escalation Study of Venetoclax Combined with Modified Intensive Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3506-3517. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00572>
- [39] Dinardo, C.D., Lachowicz, C.A., Takahashi, K., *et al.* (2021) Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2768-2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03736>
- [40] Döhner, H., Wei, A.H. and Löwenberg, B. (2021) Towards Precision Medicine for AML. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 577-590. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00509-w>
- [41] Daver, N., Schlenk, R.F., Russell, N.H., *et al.* (2019) Targeting FLT3 Mutations in AML: Review of Current Knowledge and Evidence. *Leukemia*, **33**, 299-312. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>
- [42] Döhner, K., Thiede, C., Jahn, N., *et al.* (2020) Impact of NPM1/FLT3-ITD Genotypes Defined by the 2017 European

- LeukemiaNet in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **135**, 371-380.
- [43] Patnaik, M.M. (2018) The Importance of FLT3 Mutational Analysis in Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 2273-2286. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1399312>
- [44] Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., *et al.* (2017) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*, **129**, 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
- [45] Wang, E.S. (2019) Incorporating FLT3 Inhibitors in the Frontline Treatment of FLT3 Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **32**, 154-162. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.05.006>
- [46] Perl, A.E., Martinelli, G., Cortes, J.E., *et al.* (2019) Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1728-1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688>
- [47] Hosono, N., Yokoyama, H., Aotsuka, N., *et al.* (2021) Gilteritinib versus Chemotherapy in Japanese Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2131-2141. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02006-7>
- [48] Cortes, J.E., Tallman, M.S., Schiller, G.J., *et al.* (2018) Phase 2b Study of 2 Dosing Regimens of Quizartinib Monotherapy in FLT3-ITD-Mutated, Relapsed or Refractory AML. *Blood*, **132**, 598-607. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-821629>
- [49] Cortes, J.E., Khaled, S., Martinelli, G., *et al.* (2019) Quizartinib versus Salvage Chemotherapy in Relapsed or Refractory FLT3-ITD Acute Myeloid Leukaemia (QuANTUM-R): A Multicentre, Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 984-997. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30150-0)
- [50] Cortes, J., Perl, A.E., Döhner, H., *et al.* (2018) Quizartinib, an FLT3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukaemia: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 889-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30240-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30240-7)
- [51] Erba, H., Montesinos, P., Vrhovac, R., *et al.* (2022) Quizartinib Prolonged Overall Survival (OS) vs Placebo plus Intensive Induction and Consolidation Therapy Followed by Single-Agent Continuation in Patients Aged 18-75 LYears with Newly Diagnosed FLT3-Internal Tandem Duplication Positive (FLT3-ITD+) Acute Myeloid Leukemia (AML). *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, **22**, S208-S209. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(22\)01212-5](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(22)01212-5)
- [52] Lachowicz, C., Dinardo, C.D. and Stein, E. (2022) Combining Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors with Existing Regimens in Acute Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Landscape. *The Cancer Journal*, **28**, 21-28. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000570>
- [53] Chou, W.C., Lei, W.C., Ko, B.S., *et al.* (2011) The Prognostic Impact and Stability of Isocitrate Dehydrogenase 2 Mutation in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **25**, 246-253. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.267>
- [54] Paschka, P., Schlenk, R.F., Gaidzik, V.I., *et al.* (2010) IDH1 and IDH2 Mutations Are Frequent Genetic Alterations in Acute Myeloid Leukemia and Confer Adverse Prognosis in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia with NPM1 Mutation without FLT3 Internal Tandem Duplication. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3636-3643. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.3762>
- [55] Stein, E.M., Dinardo, C.D., Pollyea, D.A., *et al.* (2017) Enasidenib in Mutant IDH2 Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **130**, 722-731. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779405>
- [56] Pollyea, D.A., Tallman, M.S., De Botton, S., *et al.* (2019) Enasidenib, an Inhibitor of Mutant IDH2 Proteins, Induces Durable Remissions in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **33**, 2575-2584. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0472-2>
- [57] Dinardo, C.D., Stein, E.M., De Botton, S., *et al.* (2018) Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2386-2398.
- [58] Roboz, G.J., Dinardo, C.D., Stein, E.M., *et al.* (2020) Ivosidenib Induces Deep Durable Remissions in Patients with Newly Diagnosed IDH1-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **135**, 463-471. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002140>
- [59] Martelli, M.P., Martino, G., Cardinali, V., *et al.* (2020) Enasidenib and Ivosidenib in AML. *Minerva Medica*, **111**, 411-426. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.07024-X>
- [60] Dinardo, C.D., Stein, A.S., Stein, E.M., *et al.* (2021) Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination with Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 57-65. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01632>
- [61] Montesinos, P., Recher, C., Vives, S., *et al.* (2022) Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1519-1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344>
- [62] Dinardo, C.D., Schuh, A.C., Stein, E.M., *et al.* (2021) Enasidenib plus Azacitidine versus Azacitidine Alone in Patients with Newly Diagnosed, Mutant-IDH2 Acute Myeloid Leukaemia (AG221-AML-005): A Single-Arm, Phase 1b and Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1597-1608. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00494-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00494-0)

- [63] De Botton, S., Montesinos, P., Schuh, A.C., *et al.* (2023) Enasidenib vs Conventional Care in Older Patients with Late-Stage Mutant-IDH2 Relapsed/Refractory AML: A Randomized Phase 3 Trial. *Blood*, **141**, 156-167. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014901>
- [64] De Botton, S., Risueno, A., Schuh, A.C., *et al.* (2022) Overall Survival by IDH2 Mutant Allele (R140 or R172) in Patients with Late-Stage Mutant-IDH2 Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with Enasidenib or Conventional Care Regimens in the Phase 3 IDHENTIFY Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 7005-7005. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.7005](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7005)
- [65] Short, N.J., Montalban-Bravo, G., Hwang, H., *et al.* (2020) Prognostic and Therapeutic Impacts of Mutant TP53 Variant Allelic Frequency in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Blood Advances*, **4**, 5681-5689. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003120>
- [66] Weinberg, O.K., Siddon, A., Madanat, Y.F., *et al.* (2022) TP53 Mutation Defines a Unique Subgroup within Complex Karyotype De Novo and Therapy-Related MDS/AML. *Blood Advances*, **6**, 2847-2853. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006239>
- [67] Tashakori, M., Kadia, T., Loghavi, S., *et al.* (2022) TP53 Copy Number and Protein Expression Inform Mutation Status Across Risk Categories in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **140**, 58-72. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013983>
- [68] Bejar, R., Stevenson, K.E., Caughey, B., *et al.* (2014) Somatic Mutations Predict Poor Outcome in Patients with Myelodysplastic Syndrome after Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2691-2698. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3381>
- [69] Badar, T., Atallah, E., Shallis, R., *et al.* (2023) Survival of TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation after First Induction or Salvage Therapy: Results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases (COMMAND). *Leukemia*, **37**, 799-806. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01847-7>
- [70] Sallman, D.A. (2020) To Target the Untargetable: Elucidation of Synergy of APR-246 and Azacitidine in TP53 Mutant Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **105**, 1470-1472. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.249060>
- [71] Cluzeau, T., Sebert, M., Rahme, R., *et al.* (2021) Eprenetapopt plus Azacitidine in TP53-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone Des Myélodysplasies (GFM). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1575-1583. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02342>
- [72] Mishra, A., Tamari, R., Dezern, A.E., *et al.* (2022) Eprenetapopt plus Azacitidine after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3985-3993. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00181>
- [73] Feld, J., Silverman, L.R. and Navada, S.C. (2021) Forsaken Pharmaceutical: Glasdegib in Acute Myeloid Leukemia and Myeloid Diseases. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **21**, E415-E22. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.12.007>
- [74] Cortes, J.E., Heidel, F.H., Hellmann, A., *et al.* (2019) Randomized Comparison of Low Dose Cytarabine with or without Glasdegib in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia*, **33**, 379-389. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9>
- [75] Sekeres, M.A., Schuster, M., Joris, M., *et al.* (2022) A Phase 1b Study of Glasdegib + Azacitidine in Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Annals of Hematology*, **101**, 1689-1701. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04853-4>
- [76] Goldenson, B.H., Goodman, A.M. and Ball, E.D. (2021) Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adults. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 849-862. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1825678>
- [77] Lambert, J., Pautas, C., Terre, C., *et al.* (2019) Gemtuzumab Ozogamicin for De Novo Acute Myeloid Leukemia: Final Efficacy and Safety Updates from the Open-Label, Phase III ALFA-0701 Trial. *Haematologica*, **104**, 113-119. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188888>
- [78] Fournier, E., Duployez, N., Ducourneau, B., *et al.* (2020) Mutational Profile and Benefit of Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **135**, 542-546. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003471>
- [79] Hills, R.K., Castaigne, S., Appelbaum, F.R., *et al.* (2014) Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy in Adult Patients with Acute Myeloid Leukaemia: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomised Controlled Trials. *The Lancet Oncology*, **15**, 986-996. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70281-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70281-5)
- [80] Qu, T., Li, B. and Wang, Y. (2022) Targeting CD47/SIRPα as a Therapeutic Strategy, Where We Are and Where We Are Headed. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00373-5>
- [81] Jaiswal, S., Jamieson, C.H., Pang, W.W., *et al.* (2009) CD47 Is Upregulated on Circulating Hematopoietic Stem Cells and Leukemia Cells to Avoid Phagocytosis. *Cell*, **138**, 271-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.046>



- [82] Daver, N. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **34**, Article 101247. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101247>
- [83] Sallman, D., Asch, A., Kambhampati, S., et al. (2021) The First-in-Class Anti-CD47 Antibody Magrolimab in Combination with Azacitidine Is Well Tolerated and Effective in AML Patients: Phase 1b Results. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, **21**, S290. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)01694-3](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01694-3)
- [84] Cruz, N.M., Sugita, M., Ewing-Crystal, N., et al. (2018) Selection and Characterization of Antibody Clones Are Critical for Accurate Flow Cytometry-Based Monitoring of CD123 in Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 978-982. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1361023>
- [85] Lambale, A.J., Eidenschink Brodersen, L., Alonzo, T.A., et al. (2022) CD123 Expression Is Associated with High-Risk Disease Characteristics in Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 252-261. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01595>
- [86] Xu, S., Zhang, M., Fang, X., et al. (2021) A Novel CD123-Targeted Therapeutic Peptide Loaded by Micellar Delivery System Combats Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 193. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01206-y>
- [87] Xu, S., Zhang, M., Fang, X., et al. (2022) CD123 Antagonistic Peptides Assembled with Nanomicelles Act as Monotherapeutics to Combat Refractory Acute Myeloid Leukemia. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 38584-38593. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c11538>
- [88] Tahk, S., Vick, B., Hiller, B., et al. (2021) SIRP $\alpha$ - $\alpha$ CD123 Fusion Antibodies Targeting CD123 in Conjunction with CD47 Blockade Enhance the Clearance of AML-Initiating Cells. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01163-6>
- [89] Uy, G.L., Aldoss, I., Foster, M.C., et al. (2021) Flotetuzumab as Salvage Immunotherapy for Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **137**, 751-762. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007732>
- [90] Arcangeli, S., Rotiroti, M.C., Bardelli, M., et al. (2017) Balance of Anti-CD123 Chimeric Antigen Receptor Binding Affinity and Density for the Targeting of Acute Myeloid Leukemia. *Molecular Therapy*, **25**, 1933-1945. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.04.017>
- [91] Sugita, M., Galetto, R., Zong, H., et al. (2022) Allogeneic TCR $\alpha\beta$  Deficient CAR T-Cells Targeting CD123 in Acute Myeloid Leukemia. *Nature Communications*, **3**, Article No. 2227. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29668-9>
- [92] El Khawanky, N., Hughes, A., Yu, W., et al. (2021) Demethylating Therapy Increases Anti-CD123 CAR T Cell Cytotoxicity against Acute Myeloid Leukemia. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6436. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26683-0>
- [93] Li, K.X., Wu, H.Y., Pan, W.Y., et al. (2022) A Novel Approach for Relapsed/Refractory FLT3<sup>Mut+</sup> Acute Myeloid Leukaemia: Synergistic Effect of the Combination of Bispecific FLT3scFv/NKG2D-CAR T Cells and Gilteritinib. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01566-0>
- [94] Greiner, J., Götz, M., Bunjes, D., et al. (2019) Immunological and Clinical Impact of Manipulated and Unmanipulated DLI after Allogeneic Stem Cell Transplantation of AML Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 39. <https://doi.org/10.3390/jcm9010039>
- [95] Walter, R.B., Gyurkocza, B., Storer, B.E., et al. (2015) Comparison of Minimal Residual Disease as Outcome Predictor for AML Patients in First Complete Remission Undergoing Myeloablative or Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Leukemia*, **29**, 137-144. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.173>
- [96] Othus, M., Gale, R.P., Hourigan, C.S., et al. (2020) Statistics and Measurable Residual Disease (MRD) Testing: Uses and Abuses in Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 843-850. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0729-4>
- [97] Hourigan, C.S., Dillon, L.W., Gui, G., et al. (2020) Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia with Genomic Evidence of Residual Disease. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1273-1283. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03011>
- [98] Dillon, R., Hills, R., Freeman, S., et al. (2020) Molecular MRD Status and Outcome after Transplantation in NPM1-Mutated AML. *Blood*, **135**, 680-688. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002959>
- [99] Konuma, T., Kondo, T., Masuko, M., et al. (2021) Prognostic Value of Measurable Residual Disease at Allogeneic Transplantation for Adults with Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission. *Bone Marrow Transplantation*, **56**, 2779-2787. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01409-4>
- [100] Jentzsch, M., Bischof, L., Backhaus, D., et al. (2022) Impact of MRD Status in Patients with AML Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation in the First vs the Second Remission. *Blood Advances*, **6**, 4570-4580. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007168>
- [101] Schuurhuis, G.J., Heuser, M., Freeman, S., et al. (2018) Minimal/Measurable Residual Disease in AML: A Consensus Document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*, **131**, 1275-1291.

- <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-801498>
- [102] Grob, T., Sanders, M.A., Vonk, C.M., *et al.* (2023) Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 756-765. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00715>
- [103] Loo, S., Dillon, R., Ivey, A., *et al.* (2022) Pretransplant FLT3-ITD MRD Assessed by High-Sensitivity PCR-NGS Determines Posttransplant Clinical Outcome. *Blood*, **140**, 2407-2411. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016567>
- [104] Yu, S., Fan, Z., Ma, L., *et al.* (2021) Association between Measurable Residual Disease in Patients with Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia and First Remission, Treatment, and Outcomes. *JAMA Network Open*, **4**, e2115991. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15991>
- [105] Freeman, S.D., Hills, R.K., Virgo, P., *et al.* (2018) Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk without NPM1 Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1486-1497. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3425>
- [106] Short, N.J., Zhou, S., Fu, C., *et al.* (2020) Association of Measurable Residual Disease with Survival Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **6**, 1890-1899. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4600>
- [107] Pratz, K.W., Jonas, B.A., Pullarkat, V., *et al.* (2022) Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax and Azacitidine. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 855-865. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01546>
- [108] Cherry, E.M., Abbott, D., Amaya, M., *et al.* (2021) Venetoclax and Azacitidine Compared with Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood Advances*, **5**, 5565-5573. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005538>
- [109] Sahasrabudhe, K., Huang, Y., Rebechi, M., *et al.* (2022) Survival, Response Rates, and Post-Transplant Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Aged 60-75 Treated with High Intensity Chemotherapy vs. Lower Intensity Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1017194. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1017194>
- [110] Wang, E.S., Altman, J.K., Pettit, K., *et al.* (2020) Preliminary Data on a Phase 1/2A First in Human Study of the Menin-KMT2A (MLL) Inhibitor KO-539 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **136**, 7-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134942>
- [111] Stein, E.M., Aldoss, I., Dipersio, J.F., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Menin Inhibition in Patients (Pts) with MLL-Rearranged and NPM1 Mutant Acute Leukemia: A Phase (Ph)1, First-in-Human Study of SNDX-5613 (AUGMENT 101). *Blood*, **138**, 699. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146944>