

老年急性髓系白血病药物治疗进展

蒙思源¹ 马燕芳² 何玉凤³ 黄艳⁴

(右江民族医学院附西南医院)

【摘要】急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 是一种常见的血液系统恶性肿瘤, 随着联合化疗、去甲基化治疗、分子靶向治疗等治疗手段的进步, AML患者的治疗疗效有所提高, 但总体长期生存率仍不高。患者预后取决于多种因素, 包括年龄、遗传学改变、合并症及治疗的反应。本文综述了老年急性髓系白血病患者药物治疗的新进展, 包括靶向治疗、和免疫治疗等方面的研究进展和临床应用情况, 旨在为临床医生提供最新的治疗信息和未来研究方向。

【关键词】老年急性髓系白血病、靶向治疗、免疫治疗

Progress in drug therapy for elderly acute myeloid leukemia

Meng Siyuan¹ Ma Yanfang² He Yufeng³ Huang Yan⁴

(Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical College for Nationalities)

Acute myeloid leukemia (Acute myeloid leukemia, AML) is a common hematological malignancy. With the improvement of combination chemotherapy, demethylation therapy, and molecular targeted therapy, the therapeutic efficacy of AML patients has improved, but the overall long-term survival rate is still not high. Patient outcome depends on multiple factors, including age, genetic changes, comorbidities, and response to treatment. This review summarizes new advances in drug therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia, including targeted therapy, and immunotherapy, aiming to provide clinicians with the latest therapeutic information and future research directions.

[Key words] elderly acute myeloid leukemia; targeted therapy; immunotherapy

急性髓系白血病 (Acute myelogenous leukemia, AML) 是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病, 是最常见的血液肿瘤之一。由于基因和表观遗传学的改变扰乱了髓细胞的自我更新、增殖和分化等关键过程导致细胞克隆性增殖并失去分化功能, 引起肿瘤的发生。AML发病率随着年龄的增长而逐步上升, 是老年人常见的恶性肿瘤之一。老年AML的发病率逐年增长, 合并症多, 体能状态弱等问题, 对传统治疗方案耐受差, 治疗效果不佳且易复发, 可选择治疗方案有限^[1, 2]。近年来, AML患者的治疗方法发生了巨大变化, 靶向治疗、免疫治疗以及个体化治疗等技术已被广泛应用于老年AML患者, 以改善其预后, 延长其生存期。然而, 目前尚无统一的治疗标准, 因此, 我们需要进一步研究影响预后的因素, 并总结出有效的治疗方案, 以期能够更好地帮助临床治疗患者, 提高其生存率, 延长生命。

1. 老年急性髓系白血病的流行病学和临床特征

美国癌症统计数据显示, 2024年将约有20800例 (男性11600例, 女性9200例) 新发AML患者, 预计死亡人数11220例 (男性6290例, 女性4930例), 随年龄调整后的AML发病率为每年每10万人中4.3例^[3]。2022年中国恶性肿瘤流行情况分析显示: 2022年白血病新发病例约8.19万人, 发病率约为4.35/10万, 死亡病例约为5.01万, 死亡率约为2.36/10万^[4]。为此, 有相关综述对老年AML临床特征进行概述, 包括年龄、体能状态、不利遗传学特征, 合并症等评估老年AML患者是否适合强化化疗寻找依据^[5]。有学者认为, AML的发病率随年龄增长而增加, 一半的AML患者年龄在60岁以上, 中位发病年龄68岁, 年龄是影响生存及预后不利因素^[6]。白细胞 (Leukocyte, white blood cell, WBC) > 50 × 10⁹与老年AML预后相关性, 老年高白细胞AML由于特殊临床特点、生物学特性, 治疗效果差, 致死率高, 即便能获得完全缓解, 并不意味获得长期生存^[7]。一项在不适合一线强化化疗的韩国AML患者的现实世界治疗模式和临床结果: 老年AML总生存期包括ECOG>2, 细胞遗传学风险差、Charlson>1等特征有

关^[8]。可见, 老年相关临床特征为老年AML患者治疗方案提供建议。

2. 传统化疗药物治疗的局限性

在过去几十年, 治疗AML推荐标准剂量阿糖胞苷和伊达比星、柔红霉素、米托蒽醌或高三尖杉酯碱方案诱导化疗AML。传统的“3+7”方案在治疗老年AML的疗效众说纷纭, 其骨髓抑制、心脏毒性、感染、早期死亡伴有预后不良因素, 老年AML患者的疗效存在局限性, 有随机临床试验将伊达比星和柔红霉素的诱导治疗进行比较, 伊达比星相较于柔红霉素具有更小的心脏毒性^[9]。一项荟萃分析表明, 即使增加柔红霉素剂量的情况下, 伊达比星在治疗AML方面也比柔红霉素有更好的疗效。标准剂量伊达比星患者的总生存期 (overall survival, OS) 明显长于柔红霉素患者。但在药物不良反应方面并没有显著的区别。随着新型药物出现, 与传统的“3+7”方案相比, 安全性更高, 耐受性良好^[10]。随着新型药物出现, 与传统的“3+7”方案相比, 安全性更高, 耐受性良好。在一文献表明维奈克拉 + 阿扎胞苷组感染发生率低于“3+7”方案组 (56% VS 88%, P=0.012), 两组肺部感染率分别为 36%和 64% (P=0.048), 差异均有统计学意义, 且无肿瘤溶解综合征发生, 肺部感染发生率, 提示耐受性良好^[5]。也有学者认为, 传统“3+7”方案强化化疗对老年AML有效, 但很多患者不能耐受, 并因疾病进展、耐药或药物毒性, 单一的传统“3+7”方案难以满足老年AML治疗现状^[11, 12]。

3. 靶向治疗药物的研究与进展

随着对AML发病机制研究的深入及发展, 基因突变、信号通路改变、细胞凋亡、细胞表面抗原和表观遗传学异常均可导致AML发生和发展。针对上述异常相继研发出针对性的靶向药物使得精准治疗成为可能, 小分子靶向药物成为老年

AML患者更适用的治疗模式,为AML患者提供新的治疗选择,有效改善老年AML患者的预后,延长总生存。

3.1 靶向基因药物

FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase-3, FLT-3)作为Ⅲ型受体酪氨酸激酶,它可以被控制,但也可能会发生突变,这种突变可能会导致AML的治疗效果受到影响^[13]。坦度替尼(tandutinib)、舒尼替尼(sunitinib)、米妥妥林(midostaurin)、来他替尼(lestaurtinib)、索拉菲尼(sorafenib)是第一代FLT-3抑制剂。在早期研究中,第一代FLT-3抑制剂单药治疗AML患者的临床疗效并不令人印象深刻^[14]。一项2期试验评估了midostaurin联合强化化疗在初治FLT3-ITD基因突变的年轻和老年AML患者的疗效及安全性。该研究显示,AML SG16-10试验和历史对照组患者的中位随访时间为40.4个月和76.3个月,AML SG16-10试验中的2年无事件生存期(Event-Free survival, EFS)率为0.41(95%CI为0.36-0.46),AML SG历史人群中的2年EFS率为0.21(95%CI为0.17-0.25),AML SG16-10试验中的2年OS率为0.55(95%CI为0.50-0.60),AML SG历史人群中的2年OS率为0.38(95%CI为0.33-0.43)。其次,在同种造血干细胞移植(allo-HSCT)为时间依赖性协变量的敏感性分析中, midostaurin的疗效仍有显著。研究表明midostaurin在伴有FLT3-ITD基因突变的年轻和老年AML患者有很好的疗效及安全性^[15]。同时,在研究midostaurin联合强化化疗对FLT3-ITD突变AML的克隆演变和耐药机制提供了新的思路^[16]。第二代FLT-3抑制剂继之到来,吉瑞替尼(Gilteritinib)和奎扎替尼(Quizartinib)。Gilteritinib是一种高强度选择性抑制剂,在复发性和难治性FLT3突变AML患者中具有单药活性^[17]。一项IB期研究(2215-0103)试验纳入103名参与患者,有80名接受治疗,有58名参与者可评估该剂量的反应,其中有36人携带FLT-3突变。对于患有FLT-3突变AML的患者,完全缓解(complete remission, CR)率为89%,中位生存期时间为46.1个月。该试验证明了Gilteritinib纳入诱导和巩固化疗以及作为FLT-3患者的单药维持治疗的安全性和耐受性^[18]。基于上述试验, Gilteritinib与挽救化疗3期试验中接受造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的生存率和复发率,以及接受造血干细胞移植后Gilteritinib维持治疗患者的安全性。结果显示:所有接受HSCT治疗患者(n=83)的中位生存期为20.2个月,未接受HSCT治疗的患者中位生存期为6.8个月。Gilteritinib组的中位OS(以造血干细胞移植日期为基准)为16.1个月,挽救治疗组为15.3个月(HR为1.076; 95% CI为0.536-2.160)。Gilteritinib组12个月和24个月的OS率分别为57%和40%;挽救治疗组的相应OS率分别为62%和50%。在造血干细胞移植后存活60天且未复发的Gilteritinib组患者中,造血干细胞移植后恢复Gilteritinib治疗的患者在数据截止时尚未达到移植后第60天的中位OS(95% CI, 10.6个月至未达到)。未恢复吉特替尼治疗的患者的中位OS为10.1个月(95%CI, 2.8个月至19.3个月)。Gilteritinib作为造血干细胞移植后维持治疗具有稳定性和耐受性,并且复发率低^[19]。

3.2 IDH1/2抑制剂

异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH1/2)是AML中常见基因突变。艾伏尼布(Ivosidenib)是一种针对IDH1突变的抑制剂,能够有效抑制IDH1酶的活性。一项研究发现,艾伏尼布与阿扎胞苷联用治疗伴有IDH1突变的AML患者,并不能保证其安全性和有效性。该实验纳入23名患者均接受艾伏尼布联合阿扎胞苷治疗,中位年龄是75岁(61-88岁),中位随访15.1个月,客观缓解率(overall remission rate, ORR)为78.3%, CR率为60^[20]。在一项对258例IDH1突变型恶性血液病患者1期研究中,报告34例新诊断

AML患者,该研究Ivosidenib单药治疗耐受性。中位年龄是76.5岁(64-87岁), CR率为30.3%, ORR为54.5%,客观缓解(partial remission, PR)为3.0%。Ivosidenib单药治疗耐受性好,诱导缓解持久^[21]。

恩西地平(Enasidenib):恩西地平是一种口服、选择性小分子靶向IDH2抑制剂。一项3期随机试验, Enasidenib与晚期突变型IDH2复发/难治性AML老年常规治疗方案。319名患者被随机分配Enasidenib 158名和常规治疗组161名,中位年龄71岁。Enasidenib与常规治疗组的中位OS分别为6.5个月和6.2个月,1年生存率为37.5%和26.1%。Enasidenib比常规治疗组明显改善EFS(中位时间4.9个月VS2.6个月, P < 0.008)。Enasidenib经过预处理老年突变IDH2复发/难治性AML患者在OS、EFS方面提供益处^[22]。

3.3 信号通路改变的药物

Hedgehog(Hh)信号通路在胚胎时期抑制细胞增殖、分化,是重要的胚胎通路。Hh信号通路在AML的发病过程中发挥重要作用^[23]。格拉吉布(Glasdegib)是一种口服型Smoothed抑制剂,它能够有效抑制Hh信号传导通路,发挥出抗肿瘤的作用,这种抑制剂被发现对多种疾病的发生有显著的影响,从而阻止或抑制癌细胞的发展。一项2期随机试验研究, Glasdegib联合低剂量阿糖胞苷(LDAC)对AML或不是强化治疗MDS患者效率,主要终点是OS。Glasdegib+LDAC组和LDAC组的OS分别为8.8个月和4.9个月,证实Glasdegib组联合LDAC具有良好获益,对不适合强化治疗的AML患者可能是一种选择^[24]。Glasdegib抑制剂3期随机试验也随之显露,该实验纳入400名患者进入强化组,将随机(1:1)接受Glasdegib或安慰剂治疗,同时接受“3+7”化疗。非强化组320名患者将随机(1:1)接受Glasdegib或安慰剂联合阿扎胞苷治疗。该试验也证实了Glasdegib抑制剂可被于临床应用^[25]。

3.4 靶向细胞凋亡相关通路的药物

BCL-2蛋白最典型功能是调节多种病理学中的细胞凋亡,成为治疗开发有吸引力的靶标。Venetoclax是一种口服选择性抗凋亡蛋白BCL-2抑制剂。在部分AML细胞高度依赖于抗细胞凋亡蛋白BCL-2抑制剂治疗已被证实。在Venetoclax联合用药在治疗老年AML研究映现。年龄较大(≥60岁)的AML患者中, Venetoclax联合LADC具有可控安全性,在不适合老年强化治疗的老年AML患者产生快速和持久的缓解。中位OS为13.5个月,优于单药使用LADC的中位OS为5个月。早期(30天)死亡率为6%,54%患者实现CR。高缓解率和低早期死亡率以及快速和持久的缓解使Venetoclax联合LADC成为不适合老年强化治疗的老年AML有吸引力的治疗方法^[26]。一项临床研究Venetoclax-阿扎胞苷方案与阿扎胞苷-安慰剂对照方案相比,该试验纳入431例年龄≥75岁AML患者。随机分配到Venetoclax-阿扎胞苷和阿扎胞苷-安慰剂组,中位随访时间20.5个月。结果表明,对与不耐受标准治疗的老年AML患者, Venetoclax-阿扎胞苷组中位OS为14.7个月,明显高于阿扎胞苷-安慰剂组9.6个月(HR=0.66, CI为0.52-0.85, P < 0.01); Venetoclax-阿扎胞苷组CR高于对照组(66.4%VS17.9%, P < 0.01)。在不适合强化治疗的老年AML患者中,接受Venetoclax-阿扎胞苷的患者OS更长,缓解率更高^[27]。BCL-2抑制剂联合甲基化药物、小剂量阿柔比星、阿糖胞苷治疗老年AML显现。也表明BCL-2抑制剂联合药物化疗治疗老年AML患者疗效显著,给老年AML患者提供新的治疗选择且安全可靠^[28, 29]。

3.5 细胞周期激酶抑制剂CPX-351

CPX-351是一种阿糖胞苷和柔红霉素固定为5:1摩尔比的脂质体制剂,在治疗AML老年患者显示出有希望的结果。

一项对60-75岁新诊断或继发急性髓系白血病3期随机对照试验研究。该结果显示, CPX-351组的5年生存率为18% (95%CI 12-25%), “3+7”组5年生存率为8% (95%CI 4-13%)。经5年随访, CPX-351组总生存期有所改善, 有促于长期缓解并改善60-75岁新诊断或继发急性髓系白血病的总体生存率^[30]。另一项对不适合强度化疗AML患者开展了随机1b期试验。试验显示, 低强度CPX-351+Venetoclax对于不适合强度化疗AML老年患者具有良好的耐受性, 并显示出多数患者达到CR有望^[31]。简而言之, CPX-351与Venetoclax、FLT-3抑制剂等值得深入研究。

3.6 靶向细胞表面抗原的药物

CD33, 也称为“67KD糖基化跨膜蛋白”, 来源于唾液酸结合的Ig样凝集素 (Siglec)。它在AML白血病患者细胞内有较强的活性, 约占80-90%。由于恶性肿瘤细胞表面差异表达, 使CD33成为AML潜在治疗靶点^[32]。吉妥单抗 (gemtuzumab ozogamicin, GO) 是由CD33 IgG4单抗偶联卡奇霉素, GO与AML细胞膜表面CD33抗原结合, 经细胞吞噬, 释放卡奇霉素杀死AML细胞。一项随机III期ALFA-0701试验表明, 在标准一线化疗的基础上减少GO的剂量并进行分次注射, 可显著改善AML患者的EFS, GO治疗组患者的主要终点EFS[中位数为17.3个月明显长于对照组中位数为9.5个月。与对照组相比, GO治疗组患者发生事件的风险降低了44%^[33]。另一项采用3+3设计1b期研究, 在AML患者 (18-75岁) 中进行GO和Venetoclax联合治疗复发或难治性CD33急性髓系白血病患者安全性和有效性。其主要终点是GO和Venetoclax的MTD, 次要终点是OS、EFS、ORR。该研究目前以开放招募患者仍在持续, 进一步为临床证实更多数据^[34]。为此, GO和Venetoclax联合治疗在复发及难治性CD33AML患者值得我们临床展望。

4. 免疫治疗在老年 AML 中的应用

免疫调节剂已经成为血液系统恶性肿瘤治疗的一个关键领域, 其中包括CD47、免疫检测点以及TLR2等。2019年11月开始, CD47的Magrolimab正在临床试验。Magrolimab是一种阻断CD47的单抗克隆抗体。CD47是一种急性髓系白血

病等癌细胞上过度表达的信号。一项Magrolimab+AZA在一线AML和MDS中的1b期试验数据, 对未经治疗的中危至极高危IPSS-R MDS和不适合强化化疗的AML患者给予Magrolimab+AZA治疗。有27%是TP53突变体, 在AML患者中, 有40%CR、4%PR。在12名TP53突变的AML患者中, 有42%CR。91%的MDS和100%AML患者在6个月出现缓解, MDS的患者6个月OS估计为100%, TP53突变AML患者6个月OS为91%。为此, Magrolimab+AZA治疗AML和MDS中具有耐受性和持久性^[35]。同样, 另一项1b期试验数据显示: 72名患者中位OS 10.8个月, 中位随访时间8.3个月, 也得出在不适合强化化疗TP53突变AML患者, Magrolimab+AZA治疗AML和MDS中具持久缓解和OS令人鼓舞^[36]。Magrolimab+AZA治疗不适合强化化疗的未经治疗的AML患者最终1b期数据显示: 未经治疗的AML患者, 包括TP53的AML患者, 主要终点事件是安全性、耐受性和完全缓解的比例。32.2%患者获得CR, 其中31.9%是TP53突变AML患者, TP53突变型和野生型患者中位OS分别为9.8个月和18.9个月。Magrolimab+AZA治疗不适合强化化疗的未经治疗的AML患者, 包括TP53的AML患者具有良好疗效^[37]。

5. 临床应用与展望

综上, 回顾新疗法的例子显示具有前景的潜在药物, 包括提高患者CR、OS率。AML治疗领域的发展预示着个性化医疗的新型治疗方案, 逐渐走向精准化治疗方案。但AML患者年龄较大, 合并症多、体能状态弱等因素通常很难确定哪些特定治疗方案受益于患者。老年AML患者在个体化治疗选择最合适的治疗策略上面临巨大的挑战^[38]。

6. 结语

老年AML药物治疗进展的重要指出未来研究的方向和重点, 为临床实践提供建议。这篇综述将涵盖老年急性髓系白血病药物治疗新进展的各个方面, 包括流行病学特征、传统化疗药物的局限性、靶向治疗、免疫治疗、临床应用和未来展望等内容。

参考文献:

- [1]SHALLIS R M, WANG R, DAVIDOFF A, et al.Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges[J].Blood reviews, 2019, 36: 70-87.
- [2]KAYSER S, LEVIS M J.The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia[J].Haematologica, 2023, 108 (2): 308-320.
- [3]SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A.Cancer statistics, 2024[J].CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74 (1): 12-49.
- [4]郑荣寿, 陈茹, 王少明, 等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3) .
- [5]唐菲菲, 黄晓军.老年急性髓系白血病的治疗[J].中华内科杂志, 2023, 62 (3) .
- [6]LARIBI K, SOBH M, GHEZ D, et al.Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review[J].Ann Hematol, 2021, 100 (6): 1359-1376.
- [7]孟广强, 陈以娟, 郭慧霞, 等.老年高白细胞急性髓系白血病临床特点与生存分析[J].实用医学杂志, 2019, 35(02): 242-246.
- [8]BANG S, KANG K, SONG I, et al.Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Korean Patients With AML Ineligible for First-Line Intensive Chemotherapy: A Subanalysis of the CURRENT Study, a Non-Interventional, Retrospective Chart Review[J].Journal of Korean Medical Science, 2023, 38 (44) .
- [9]CARDINALE D, IACOPO F, CIPOLLA C M.Cardiototoxicity of Anthracyclines[J].Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2020, 7.
- [10]WANG H, XIAO X, XIAO Q, et al.The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia[J].Medicine, 2020, 99 (24): e20094.
- [11]PALMIERI R, PATERNO G, De BELLIS E, et al.Therapeutic Choice in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Matter of Fitness[J].Cancers, 2020, 12 (1): 120.
- [12]CHOI J H, SHUKLA M, ABDUL-HAY M.Acute Myeloid Leukemia Treatment in the Elderly: A Comprehensive Review of the

- Present and Future[J].Acta Haematologica, 2023, 146 (6): 431–457.
- [13]GEBRU M T, WANG H.Therapeutic targeting of FLT3 and associated drug resistance in acute myeloid leukemia[J].Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13 (1) .
- [14]KIYOI H, KAWASHIMA N, ISHIKAWA Y.FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development[J].Cancer Science, 2020, 111 (2): 312–322.
- [15]DÖHNER H, WEBER D, KRZYKALLA J, et al.Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications[J].Blood Advances, 2022, 6 (18): 5345–5355.
- [16]SCHMALBROCK L K, DOLNIK A, COCCIARDI S, et al.Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3–ITD mutation under treatment with midostaurin[J].Blood, 2021, 137 (22): 3093–3104.
- [17]马家乐, 葛峥.急性髓系白血病治疗药物临床研究新进展[J].药学进展, 2022, 46 (06): 455–470.
- [18]PRATZ K W, CHERRY M, ALTMAN J K, et al.Gilteritinib in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy and as Maintenance Therapy: A Phase IB Study in Patients With Newly Diagnosed AML[J].Journal of Clinical Oncology, 2023, 41 (26): 4236–4246.
- [19]PERL A E, LARSON R A, PODOLTSEV N A, et al.Outcomes in Patients with FLT3–Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy[J].Transplantation and Cellular Therapy, 2023, 29 (4): 261–265.
- [20]DINARDO C D, STEIN A S, STEIN E M, et al.Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia[J].J Clin Oncol, 2021, 39 (1): 57–65.
- [21]ROBOZ G J, DINARDO C D, STEIN E M, et al.Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1–mutant acute myeloid leukemia[J].Blood, 2020, 135 (7): 463–471.
- [22]de BOTTON S, MONTESINOS P, SCHUH A C, et al.Enasidenib vs conventional care in older patients with late–stage mutant–IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial[J].Blood, 2023, 141 (2): 156–167.
- [23]杨君义, 接贵涛.治疗急性髓系白血病新药: Hedgehog 信号通路抑制剂 glasdegib[J].中国新药与临床杂志, 2019, 38 (10): 589–591.
- [24]CORTES J E, HEIDEL F H, HELLMANN A, et al.Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high–risk myelodysplastic syndrome[J].Leukemia, 2019, 33 (2): 379–389.
- [25]CORTES J E, DOMBRET H, MERCHANT A, et al.Glasdegib plus intensive/nonintensive chemotherapy in untreated acute myeloid leukemia: BRIGHT AML 1019 Phase III trials[J].Future Oncology, 2019, 15 (31): 3531–3545.
- [26]WEI A H, STRICKLAND S J, HOU J Z, et al.Venetoclax Combined With Low–Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study[J].J Clin Oncol, 2019, 37 (15): 1277–1284.
- [27]DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al.Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia[J].The New England journal of medicine, 2020, 383 (7): 617–629.
- [28]王小玲, 王研, 吕国庆, 等.BCL–2 抑制剂维奈克拉——革新急性髓系白血病的治疗格局[J].中国临床研究, 2023, 36 (08): 1247–1251.
- [29]颜春霞, 王信峰, 杨力, 等.Bcl–2 抑制剂维奈克拉联合去甲基化药物治疗老年急性髓系白血病 8 例效果观察[J].交通医学, 2022, 36 (05): 515–516.
- [30]LANCET J E, UY G L, NEWELL L F, et al.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[J].The Lancet.Haematology, 2021, 8 (7): e481–e491.
- [31]UY G L, PULLARKAT V A, BARATAM P, et al.Lower–intensity CPX–351 + venetoclax for patients with newly diagnosed AML who are unfit for intensive chemotherapy[J].Journal of clinical oncology, 2022, 40 (16_suppl): 7031.
- [32]SWAMINATHAN M, CORTES J E.Update on the role of gemtuzumab–ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia[J].Therapeutic Advances in Hematology, 2023, 14: 413856005.
- [33]LAMBERT J, PAUTAS C, TERRÉ C, et al.Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open–label, phase III ALFA–0701 trial[J].Haematologica (Roma), 2019, 104 (1): 113–119.
- [34]ARAIN S, CHRISTIAN S, PATEL P R, et al.Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin and venetoclax in patients with relapsed or refractory CD33+ acute myeloid leukemia: A phase Ib study[J].Journal of Clinical Oncology, 2020, 38 (15_suppl): S7566.
- [35]SALLMAN D A, AL MALKI M, ASCH A S, et al.Tolerability and efficacy of the first–in–class anti–CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results[J].Journal of Clinical Oncology, 2020, 38 (15_suppl): 7507.
- [36]DAVER N G, VYAS P, KAMBHAMPATI S, et al.Tolerability and efficacy of the first–in–class anti–CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in frontline TP53m AML patients: Phase Ib results[J].Journal of clinical oncology, 2022, 40 (16_suppl): 7020.
- [37]GALLAZZI M, UCCIERO M A M, FARACI D G, et al.New Frontiers in Monoclonal Antibodies for the Targeted Therapy of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes[J].International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23 (14): 7542.
- [38]de LEEUW D C, OSSENKOPPELE G J, JANSSEN J J W M.Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment[J].Current Oncology Reports, 2022, 24 (11): 1387–1400.

作者简介:

第一作者: 蒙思源 (1995–), 女, 广西百色市, 右江民族医学院 2022 级在读专硕研究生;

通讯作者: 黄艳 (), 女, 广西百色市, 毕业于广西医科大学, 研究生, 血液科主任医师, 研究方向: 血液疾病。