

## 老年急性髓细胞性白血病个体化治疗研究进展\*

候雪婷 鲍计章\*\*

上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071

**[摘要]** 老年急性髓细胞性白血病 (AML) 是一种严重危及生命的血液系统恶性肿瘤, 目前化学治疗和造血干细胞移植仍然是治疗 AML 的主要手段, 但在老年患者中应用受限。近年来, 异柠檬酸脱氢酶 1/2 (IDH1/2)、类猫巨噬细胞刺激蛋白酪氨酸激酶 3 (FLT3) 抑制剂等新型分子靶向药物, 以及嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 细胞免疫疗法等个体化方案不断涌现。由于个体异质性和耐药性等因素, 老年 AML 长期治疗效果仍然不佳, 亟须开发更加安全有效的精准化个体化治疗策略。化学治疗联合新型靶向药物或免疫治疗有望为老年 AML 治疗带来新希望。本文对老年 AML 治疗的最新研究进展作一综述, 为更具个体化和安全性的治疗策略提供可行性方案。

**[关键词]** 急性髓细胞性白血病; 个体化治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.019

### Current developments in personalized treatment strategies for elderly acute myelogenous leukemia patients

Hou Xueting, Bao Jizhang\*\*

Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071

\*\* Corresponding author: Bao Jizhang, email: xyzsbjz@126.com

**[Abstract]** Acute myelogenous leukemia (AML) is a life-threatening hematologic malignancy that predominantly affects the elderly. Currently, chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are the primary treatment modalities for AML, though their clinical application is limited in older patients. Recent years have seen the development of novel molecular targeted therapies, such as isocitrate dehydrogenase 1/2 (IDH1/2) and Feline macrophage stimulator-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitors, as well as individualized approaches like chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. However, due to patient heterogeneity and drug resistance, treatment outcomes for elderly AML remain unsatisfactory, underscoring the need for more precise and safer individualized treatment strategies. The combination of chemotherapy with novel targeted or immunotherapies shows promise as a future treatment direction. This research reviews the latest advances in the treatment of elderly AML, with a focus on achieving more individualized and safer therapeutic approaches.

**[Key words]** Acute myelogenous leukemia; Individualized treatment; Targeted therapy; Immunotherapy

急性髓细胞性白血病 (Acute myelogenous leukemia, AML) 是一种常见而具有挑战性的血液系统恶性肿瘤, 好发于老年人<sup>[1]</sup>。近年来, 老年 AML 治疗领域取得了一些积极的进展, 目前小剂量联合化学治疗甚至三联疗法等均显著提高了患者疾病缓解率<sup>[2]</sup>。然而, 由于传统化学治疗药物的耐药性, 基因突变导致的抗药性, 老年患者更复杂的分子遗传学, 使得不同患者的治疗效果存在很大差异<sup>[3]</sup>。另外, 新治疗方法的安全性、高治疗成本、临床试验的限制性、高龄和更多的并发症决定了老年人 AML 的治疗面临着一系列挑战。因

此, 应开发更具个体化、更精准安全的老年 AML 治疗方法。本文通过对老年 AML 治疗研究的最新进展作一综述, 旨在为老年 AML 提供更深入的了解和更有效的治疗选择, 为老年 AML 患者带来更多希望和福音。

#### 1 化学治疗

目前化学治疗仍然是 AML 治疗的基石。由于老年 AML 患者通常合并基础疾病, 一般状况差, 且易携带较复杂的细胞遗传学及分子生物学异常, 传统的强化化学治疗如“3+7”方案和单药化学治疗未能明显改善其长期生存<sup>[4]</sup>。针对该类患者的精

收稿日期: 2024-04-13 修回日期: 2024-05-14 录用日期: 2024-05-14

\* 上海市 2022 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目 (22Y11921100); 上海市中医医院未来计划-院级青年名医项目 (WLJH2021ZY-MZY033); 中国民族医药学会科研项目 (2020ZY366-440401); 上海市中医医院未来计划-中医药科技发展项目 (WL-XJRY-2021004K)

\*\* 通信作者: 鲍计章, 电子邮箱 xyzsbjz@126.com

准治疗是当前研究重点, 虽尚无定论, 但药物联合治疗策略的潜力日益凸显。

标准化学治疗后联合新型药物强化治疗的临床实践不断丰富, 如联合 5-氮杂胞苷可以提高疗效<sup>[5]</sup>。环状脱氧胞苷可通过阻止 AML 细胞与骨髓微环境中的网状细胞相互作用增强化学治疗杀伤力<sup>[6]</sup>。使用含铂药物化疗联合骨髓移植的综合方案改善特定患者群体的预后。需要特别注意的是, 老年 AML 患者大多有基础疾病, 如心血管和呼吸系统合并症等, 都对临床结局有显著影响。

针对现有药物的不足之处, 新型药物也在不断涌现。曾经临床常用高剂量阿糖胞苷进行化学治疗, 因缺乏靶向选择性, 临床效果受限。目前, 已有研究采用包装自组装重型铁蛋白链 (Heavy ferritin chain, HF<sub>n</sub>) 纳米笼封装阿糖胞苷, 称为 Ara-C@HF<sub>n</sub>, 有望成为治疗 AML 的安全有效策略, 这一新型药物对改善其他 AML 治疗药物的抗肿瘤效果潜力巨大<sup>[7]</sup>。美国食品和药物管理局于 2017 年 8 月批准一种核糖体脂质包裹的胞嘧啶和柔红霉素药物 (固定摩尔比 5:1) CPX-351 (vyxeos) 进入临床, 用于治疗新诊断的伴有骨髓增生异常综合征和相关性 AML 的成年患者<sup>[8]</sup>。一项多中心随机、开放标签、III 期临床研究表明, 与传统化学治疗方案相比, 使用 CPX-351 的 AML 患者在中位生存期方面取得了更好的结果, 同时, CPX-351 也在完全缓解/完全缓解伴有不完全血细胞恢复 (Complete remission/complete remission with incomplete hematologic recovery, CR/CRi) 后的巩固治疗中显示出了潜在优势<sup>[9]</sup>。

此外, 结合患者病情特点和体能状况, 通常使用不同强度化学治疗方案, 例如临床上已获得公认的维奈克拉与低剂量阿糖胞苷联合治疗<sup>[10]</sup>。对于体能状况差的患者, 可以单纯选用去甲基化药物, 如地西他滨或阿扎胞苷, 这些组合可以改善骨髓微环境, 提高老年 AML 患者的生存率<sup>[11]</sup>。另外, 维奈克拉与氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子和伊达比星联合治疗也显示出较好的疗效和耐受性<sup>[12]</sup>。上述研究表明, 联合治疗相对于单纯支持性治疗的临床获益优势明显。

时至今日, 强化学治疗方案如“3+7”方案仍然是治疗老年 AML 的有效方法之一, 但治疗相关毒性和死亡率较高, 完全缓解率较低。为此, 很多团队尝试对标准方案进行优化, 包括添加新型药物 (如金刚烷唑、吉马单抗奥扎米星和米多吡唑) 以及替代剂量方案等<sup>[13]</sup>。考虑到老年 AML 患者的肝肾功能通常弱于中青年人群, 临床给药时需格外警惕潜在的脏器功能损伤。

## 2 靶向治疗

靶向治疗是个体化治疗的精准体现。研究表明, 老年 AML 患者常伴有一种或多种基因突变, 为针对不同突变基因开展靶向治疗提供了前提条件。AML 最

常见的基因突变包括核磷酸酰胺结合蛋白 1 (Nucleophosmin 1, NPM1)、类猫巨噬细胞刺激蛋白酪氨酸激酶 3 (Feline macrophage stimulator like tyrosine kinase 3, FLT3)、异柠檬酸脱氢酶 1、2 (Isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)、DNA 甲基转移酶 3 α (DNA methyltransferase 3 alpha, DNMT3A) 等<sup>[14]</sup>。针对这些突变的靶向治疗药物不断涌现, 如 FLT3 抑制剂 (米哚妥林、奎扎替尼、吉瑞替尼)、IDH 抑制剂 (艾伏尼布、恩西地平和 AG-881) 以及抗凋亡蛋白 BCL-2 抑制剂 (维奈克拉) 等, 这些药物对特定 AML 亚型或突变有较好的治疗效果, 现已逐渐成为老年 AML 个体化治疗的重要手段。

FLT3 抑制剂通过靶向 AML 中普遍存在的突变的 FLT3 受体, 显著改善总体生存率。FLT3 在特定位置内部串联重复 (FLT3 internal tandem duplication, FLT3-ITD), 如酪氨酸激酶结构域 (Tyrosine kinase domain, TKD) 的突变可能导致细胞信号传导通路改变, 从而影响 AML 细胞对阿糖胞苷的敏感性<sup>[15]</sup>。吉瑞替尼是一种针对 FLT3 突变的口服酪氨酸激酶抑制剂, 对曾经接受过 FLT3 抑制剂治疗的复发或难治 FLT3 突变 AML 是一种有效和安全的治疗选择<sup>[16]</sup>。吉瑞替尼联合阿扎胞苷治疗可作为一种有效的治疗方案, 用于新诊断 FLT3 突变阳性、不能接受强化化学治疗的 AML 患者<sup>[17]</sup>。

IDH 抑制剂靶向 AML 中突变的 IDH1 和 IDH2, 在临床试验中显示出良好的治疗潜力。例如恩西地平在 IDH2 突变的 AML 患者中疗效显著<sup>[18]</sup>。AML 靶向治疗的热点药物之一维奈克拉, 通过靶向 AML 细胞中过度表达的 BCL-2 蛋白发挥作用。维奈克拉与低剂量的去甲基化药物联合应用, 对于不适宜强化学治疗的老年 AML, 具有一定安全性和有效性。维奈克拉和阿扎胞苷联合治疗对于携带 IDH1/2 突变的初治 AML 也有显著的临床效益, 可以提高 CR/CRi 率和总生存期 (Overall survival, OS), 且不增加不良反应风险<sup>[19]</sup>。在真核翻译起始因子 4E (Eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 相关难治或复发性 AML 患者中, 分子靶向尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (Uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 的治疗可能是一种潜在有效策略, 联合使用维莫德吉、利巴韦林和地西他滨可能具有更好的疗效。这些研究的结果为未来临床更新 AML 治疗策略提供潜在依据<sup>[20]</sup>。

部分靶向治疗也面临耐药性、给药问题等情况, 因此关注新靶点, 探索新的靶向药物尤为重要<sup>[21]</sup>。蛋白磷酸酶 2A (Protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种具有多种功能的抑制肿瘤磷酸酶, PP2A 激活剂可以协同增强维奈克拉和维奈克拉-阿扎胞苷在 AML 细胞系、原代细胞和异种移植模型中的活性, 增强维奈克拉的治疗效果, 克服单药治疗在部分疗效不佳 AML 患者的限制<sup>[22]</sup>。维斯莫德吉和利巴韦林联合疗法在治疗高度依赖 eIF4E 的

难治或复发 AML 患者中有效, 尤其可以使接受去甲基化药物鞘内注射的患者获益。高表达的氧化还原相关基因 NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1, NQO1] 和谷胱甘肽合成酶 (Glutamylcysteine synthetase, GCS) 催化亚基与 AML 不良临床预后和药物耐药性相关<sup>[23]</sup>。另外, 德维司他、阿糖胞苷和米托蒽醌联合治疗也可提高 AML 治疗有效性<sup>[24]</sup>。艾伏尼布作为 IDH1 突变 AML 在异基因造血干细胞移植 (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT) 后的维持治疗也是一种潜在治疗策略<sup>[25]</sup>。同时抑制沉默信息调节因子 3 (Sirtuin 3, SIRT3) 和胆固醇代谢途径可以靶向 AML 干细胞, 有望实现对 AML 的治疗<sup>[26]</sup>。抑制约瑟夫结构域蛋白 1 (Josephin domain-containing protein 1, JOSD1) 活性可以提高 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 突变 AML 细胞的敏感性和降低耐药性, 为开发新型 AML 治疗方法提供理论和实验依据<sup>[27]</sup>。除此之外, 细胞自噬可能是治疗 AML 的潜在措施。某些情况下, 自噬可能促进 AML 细胞生存, 从而导致治疗抵抗性。自噬在 AML 中的作用复杂, 可能具有双重性, 需要更多研究深入了解内在机制, 积极开发更有效的治疗策略<sup>[28]</sup>。

与以上积极的治疗策略相反, 另有研究人员发现, 在添加核出口抑制剂塞利尼索的治疗组中, 塞利尼索联合化学治疗组的 CR/CRi 率、无事件生存期 (Event-free survival, EFS) 和 OS 均显著低于对照组, 死亡率更高。由此认为塞利尼索加入标准化学治疗方案对老年 AML 患者没有益处, 反而有害<sup>[29]</sup>。上述结果说明, 应该探索积极的靶向治疗策略, 寻找能够有效提高患者预后和生存率的新方法。

### 3 免疫治疗

免疫治疗是指针对机体免疫力低下或亢进, 人为地增加或抑制机体的免疫功能治疗疾病的方法。比较有代表性的是嵌合抗原受体 T 细胞免疫 (Chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 疗法, 它是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法。其原理是通过基因工程技术将患者的 T 细胞转化成表达特定受体的 CAR-T 细胞攻击癌细胞。目前这种方法取得了一定的疗效。一种新型抗 AML 的 CAR-T 细胞治疗策略将 CD38-CAR-T 细胞与磷脂酰肌醇-3-激酶  $\delta$  (Phosphoinositide 3 kinase delta, PI3K $\delta$ ) 抑制剂联合应用, 以增强 CAR-T 细胞的抗 AML 活性, 从而提高 AML 疗效<sup>[30]</sup>。然而, 在 AML 中, T 细胞疲劳是一种常见现象, 会影响免疫监视和免疫治疗效果。CD28 在 CD8<sup>+</sup> T 细胞中的表达水平显著降低, 与 T 细胞疲劳的严重程度呈正相关<sup>[31]</sup>。自体 T 细胞数量不足、生产时间长、严重的副作用和高昂的价格限制了 CAR-T 疗法的临床应用<sup>[32]</sup>。自然杀伤细胞 (Natural killer cell, NK) 因其具有异体来源的可行性, 更低的副作用, 快速的生产周期, 广谱的抗肿瘤活性等, CAR-NK 细胞疗法可能成为一

种普遍适用、耐受性良好且经济实惠的治疗方法<sup>[33]</sup>。另外, 基于纳米抗体的 CD70 特异性 CAR-T 细胞和 T22-PE24-H6 纳米毒素在体外和体内都表现出明显的抗 AML 活性, 为进一步的临床研究提供了基础<sup>[34-35]</sup>。同时, 通过抑制巨噬细胞的吞噬活性来逆转免疫抑制现象, 也可作为治疗 AML 的新思路 and 方向<sup>[36]</sup>。此外, 针对 CD47 和 CD123 等分子的免疫细胞治疗也取得了很大进展<sup>[37]</sup>。

### 4 干细胞移植

干细胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是 AML 患者唯一的潜在选择<sup>[38]</sup>。但由于年龄和合并症, 老年 AML 的移植效果和耐受性相对较差, 移植风险较大, 需谨慎评估<sup>[39]</sup>。为了减少老年 AML 的移植相关发病率和死亡率, 已经开发了减弱剂量方案, 并且正在研究使用半相合异基因造血干细胞移植 (Haploidentical hematopoietic cell transplantation, HHCT), 供体是半相合的亲属, 例如父母、子女或兄弟姐妹, 甚至是配偶或者其他人员, 而不是完全相合的供体<sup>[40]</sup>。由于移植物排斥和移植物抗宿主病 (Graft versus host disease, GVHD) 的高风险, HHCT 最初被认为过于危险, 然而, 随着移植技术和支持性护理的进步, 现在 HHCT 已成为许多没有完全相合供体患者的可行选择。

众所周知, 高风险细胞遗传学异常的患者在接受移植后具有更高的复发率和较差的生存率。因此, 在移植前对患者进行细胞遗传学风险分类, 可以选择最合适的个体化的治疗方案并改善患者的预后<sup>[41]</sup>。Allo-HSCT 是提高肿瘤蛋白 53 (Tumor protein p53, TP53) 突变 AML 患者长期生存的最佳机会, 而移植前状态 (Pre-transplant status, PTS) 和移植后的慢性 GVHD 是重要的预后因素<sup>[42]</sup>。在进行 HHCT 前, 患者接受的一线治疗对移植后生存率和复发率有显著影响。与化学治疗相比, Allo-HSCT 在年龄较大的 AML 患者中显著提高了治疗后的无进展生存期和总生存期。

此外, 研究表明, 苏消安为基础的预处理方案, 无论是在总生存、无白血病生存、非复发死亡率还是 GVHD 方面都优于白消安为基础的预处理方案。因此, 苏消安应该被视为老年 AML 或骨髓增生异常综合征患者进行 Allo-HSCT 的标准治疗方法<sup>[43]</sup>。在接受移植的 AML 患者中, HHCT 比同基因异体造血干细胞移植有更好的预后效果<sup>[44]</sup>。因此, 在选择供体时, 基因检测可以降低移植后并发症的风险<sup>[45]</sup>。老年和脆弱 AML 患者的治疗方案应该综合考虑 HHCT 等因素<sup>[46]</sup>。

### 5 支持性和姑息护理

尽管目前积极治疗在老年 AML 患者中取得了一些进展, 但其预后仍然不良, 五年生存率低于 10%。所以在老年 AML 患者的管理中, 个体化的姑息护理起着重要作用。姑息护理涉及满足患者

及其家属的身体、情感和精神需求,包括对疼痛和其他症状的管理、心理社会支持和临终关怀等。支持性护理措施包括输血、抗生素和生长因子的使用,以管理感染和贫血。针对不同的病情、体能状态,选择不同的对症支持性和姑息性护理。在治疗 AML 的过程中,老年人评估可以作为一种重要的工具,帮助医生预测治疗反应和预后,并为患者提供更好的治疗和护理方案<sup>[47]</sup>。跨学科的协作和综合性的护理模式也在老年 AML 患者的管理中起到重要作用<sup>[48]</sup>。

## 6 结语

本文主要介绍了老年 AML 治疗的研究进展和未来方向。主要包括化学治疗、靶向治疗、免疫治疗、干细胞移植以及支持性和姑息护理。目前仍存在治疗效果有限、个体化方案不足、新药开发周期长等问题。未来应加强分子机制研究,开发更有效的靶向药物和免疫治疗方法;优化临床试验设计,提高患者筛选和评估准确性;加强多学科合作,整合临床、基础和科学等领域;改进老年患者管理策略,提高生存质量;深化人工智能在诊断和治疗决策中的应用,实现精准医疗。

## 参考文献

- [1] Liu H. Emerging agents and regimens for AML[J]. *J Hematol Oncol*, 2021,14(1):49.
- [2] Yilmaz M, Kantarjian H, Short N J, et al. Hypomethylating agent and venetoclax with FLT3 inhibitor "triple" therapy in older/unfit patients with FLT3 mutated AML[J]. *Blood Cancer J*, 2022,12(5):77.
- [3] Moujalled D M, Brown F C, Chua C C, et al. Acquired mutations in BAX confer resistance to BH3-mimetic therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2023, 141(6):634-644.
- [4] Weigert N, Rowe J M, Lazarus H M, et al. Consolidation in AML: abundant opinion and much unknown[J]. *Blood Rev*, 2022,51:100873.
- [5] Šimoničová K, Janotka L, Kavcova H, et al. Resistance of leukemia cells to 5-azacytidine: different responses to the same induction protocol[J]. *Cancers*, 2023, 15(11):3063.
- [6] DeAngelo D J, Jonas B A, Liesveld J L, et al. Phase 1/2 study of uproleselan added to chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2022,139(8):1135-1146.
- [7] Wu X, Jiao Z, Zhang J, et al. Expression of TFRC helps to improve the antineoplastic effect of Ara-C on AML cells through a targeted delivery carrier[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023,21(1):126.
- [8] Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, et al. CPX-351 (vyxeos) in AML[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020,61(2):288-297.
- [9] Cortes J E, Lin T L, Asubonteng K, et al. Efficacy and safety of CPX-351 versus 7+3 chemotherapy by European Leukemia Net 2017 risk subgroups in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary AML: post hoc analysis of a randomized, phase 3 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):155.
- [10] DiNardo C D, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2019,133(1):7-17.
- [11] Menezes D L, See W L, Risueño A, et al. Oral azacitidine modulates the bone marrow microenvironment in patients with acute myeloid leukaemia in remission: a subanalysis from the QUAZAR AML-001 trial[J]. *Br J Haematol*, 2023,201(6):1129-1143.
- [12] DiNardo C D, Lachowicz C A, Takahashi K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2022,97(8):1035-1043.
- [13] Röllig C, Schliemann C, Ruhnke L, et al. Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in combination with standard "7+3" induction therapy in newly diagnosed AML: results from the SAL-MODULE phase I study[J]. *Br J Haematol*, 2024,204(6):2254-2258.
- [14] Lu Y, Yang L, Shen M, et al. Tspal facilitates hematopoietic and leukemic stem cell maintenance by restricting c-Myc degradation[J]. *Leukemia*, 2023,37(5):1039-1047.
- [15] Pugliese G M, Venafrà V, Bica V, et al. Impact of FLT3-ITD location on cytarabine sensitivity in AML: a network-based approach[J]. *Leukemia*, 2023,37(5):1151-1155.
- [16] Numan Y, Abdel Rahman Z, Grenet J, et al. Gilteritinib clinical activity in relapsed/refractory FLT3 mutated acute myeloid leukemia previously treated with FLT3 inhibitors[J]. *Am J Hematol*, 2022,97(3):322-328.
- [17] Wang E S, Montesinos P, Minden M D, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3 mut<sup>+</sup> AML ineligible for intensive chemotherapy[J]. *Blood*, 2022, 140(17):1845-1857.
- [18] Stein E M. IDH2 inhibition in AML[J]. *Blood*, 2023, 141(2):124-125.
- [19] Pollyea D A, DiNardo C D, Arellano M L, et al. Impact of venetoclax and azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2022,28(13):2753-2761.
- [20] Assouline S, Gasiorek J, Bergeron J, et al. Molecular targeting of the UDP-glucuronosyltransferase enzymes in high-eukaryotic translation initiation factor 4E refractory/relapsed acute myeloid leukemia patients: a randomized phase II trial of vismodegib, ribavirin with or without decitabine[J]. *Haematologica*, 2023, 108(11):2946-2958.
- [21] Xin B, Guo L, Xiao Y, et al. Research progress of proteolysis targeting chimeras in targeted therapy of leukemia[J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42(6):376-380.
- [22] Peris I, Romero-Murillo S, Martínez-Balsalobre E, et al.

- Activation of the PP2A-B56 $\alpha$  heterocomplex synergizes with venetoclax therapies in AML through BCL2 and MCL1 modulation[J]. *Blood*, 2023,141(9):1047-1059.
- [23] Huang D, Zhang C, Xiao M, et al. Redox metabolism maintains the leukemogenic capacity and drug resistance of AML cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023,120(13):e2210796120.
- [24] Anderson R, Miller L D, Isom S, et al. Phase II trial of cytarabine and mitoxantrone with devimistat in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):1673.
- [25] Fathi A T, Kim H T, Soiffer R J, et al. Multicenter phase I trial of ivosidenib as maintenance treatment following allogeneic hematopoietic cell transplantation for IDH1-mutated acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2023,29(11):2034-2042.
- [26] O'Brien C, Ling T, Berman J M, et al. Simultaneous inhibition of Sirtuin 3 and cholesterol homeostasis targets acute myeloid leukemia stem cells by perturbing fatty acid  $\beta$ -oxidation and inducing lipotoxicity[J]. *Haematologica*, 2023,108(9):2343-2357.
- [27] Yang J, Weisberg E L, Liu X, et al. Small molecule inhibition of deubiquitinating enzyme JOSD1 as a novel targeted therapy for leukemias with mutant JAK2[J]. *Leukemia*, 2022,36(1):210-220.
- [28] Seo W, Silwal P, Song I C, et al. The dual role of autophagy in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):51.
- [29] Janssen J, Löwenberg B, Manz M, et al. Addition of the nuclear export inhibitor selinexor to standard intensive treatment for elderly patients with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2022,36(9):2189-2195.
- [30] An N, Pan Y, Yang L, et al. Anti-acute myeloid leukemia activity of CD38-CAR-T Cells with PI3K $\delta$  downregulation[J]. *Mol Pharm*, 2023,20(5):2426-2435.
- [31] Huang Y, Zheng H, Zhu Y, et al. Loss of CD28 expression associates with severe T-cell exhaustion in acute myeloid leukemia[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1139517.
- [32] Lamers-Kok N, Panella D, Georgoudaki A M, et al. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies[J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):164.
- [33] Greve G, Andrieux G, Schlosser P, et al. In vivo kinetics of early, non-random methylome and transcriptome changes induced by DNA-hypomethylating treatment in primary AML blasts[J]. *Leukemia*, 2023,37(5):1018-1027.
- [34] Cheng J, Ge T, Zhu X, et al. Preclinical development and evaluation of nanobody-based CD70-specific CAR T cells for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2331-2346.
- [35] Núñez Y, Garcia-León A, Falgàs A, et al. T22-PE24-H6 Nanotoxin selectively kills CXCR4-high expressing AML patient cells in vitro and potently blocks dissemination in vivo[J]. *Pharmaceutics*, 2023,15(3):727.
- [36] Cruz Cruz J, Allison K C, Page L S, et al. Inhibiting efferycytosis reverses macrophage-mediated immunosuppression in the leukemia microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1146721.
- [37] Shao R, Li Z, Xin H, et al. Biomarkers as targets for CAR-T/NK cell therapy in AML[J]. *Biomark Res*, 2023,11(1):65.
- [38] Socie G, Galimard J E, Raffoux E, et al. Allogeneic transplantation in acute myelogenous leukemia: a comprehensive single institution's experience[J]. *Haematologica*, 2023,108(9):2369-2379.
- [39] Freeman S D, Valk P. Transplant in older adults with AML: genomic wheat and chaff[J]. *Blood*, 2022,139(24):3459-3461.
- [40] Ye Y, Labopin M, Chen J, et al. Similar outcomes following non-first-degree and first-degree related donor haploidentical hematopoietic cell transplantation for acute leukemia patients in complete remission: a study from the Global Committee and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *J Hematol Oncol*, 2023,16(1):25.
- [41] Nagler A, Labopin M, Craddock C, et al. Cytogenetic risk classification maintains its prognostic significance in transplanted FLT3-ITD mutated acute myeloid leukemia patients: on behalf of the acute leukemia working party/European society of blood and marrow transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): 274-282.
- [42] Badar T, Atallah E, Shallis R, et al. 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)[J]. *Leukemia*, 2023,37(4):799-806.
- [43] Beelen D W, Stelljes M, Reményi P, et al. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: final analysis of a prospective randomized trial[J]. *Am J Hematol*, 2022,97(8):1023-1034.
- [44] Murdock H M, Kim H T, Denlinger N, et al. Genetics and outcome in older AML transplant[J]. *Blood*, 2022, 139(24):3559.
- [45] Oran B, Champlin R E, Wang F, et al. Donor clonal hematopoiesis increases risk of acute graft versus host disease after matched sibling transplantation[J]. *Leukemia*, 2022,36(1):257-262.
- [46] Sorror M L, Gooley T A, Storer B E, et al. An 8-year pragmatic observation evaluation of the benefits of allogeneic HCT in older and medically infirm patients with AML[J]. *Blood*, 2023,141(3):295-308.
- [47] Min G J, Cho B S, Park S S, et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensively treated older adults with AML[J]. *Blood*, 2022, 139(11):1646-1658.
- [48] Klepin H D. Toward consensus on geriatric assessment in AML[J]. *Blood*, 2022,139(11):1605-1606