

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.01.001

引用格式:郑金娥,薛维,杜雯,等.急性髓系白血病的精准诊治[J].巴楚医学,2025,8(1):1-11.

黄士昂,男,国家杰出青年科学基金获得者,华中卓越学者领军岗教授,华中科技大学同济医学院附属协和医院主任医师、教授、博士生导师、二级教授,原血液病研究所副所长,干细胞中心主任;康圣环球医学特检集团创始人、董事长及首席执行官。1978—1986年就读于同济医科大学,先后获得医学学士学位,血液学专业硕士学位;1986—1988年就职于同济医科大学附属协和医院内科和血液病研究所,任住院医师及主治医师;1989—2001年先后在美国 Becton Dickinson、Apply Imaging、加州大学圣迭哥分校肿瘤中心和 WB Technologies 等机构任博士后、研究科学家、高级科学家、副研究员和首席技术执行官。在国际专业杂志发表 SCI 论文近 50 篇,SCI 引用近 2 000 次,是人造血干细胞主要生物标志物(CD34⁺CD38⁻)及其分离纯化方法的主要作者和发明人之一,获相关美国及欧洲专利及 1998 年美国血液和骨髓移植协会最佳青年论文奖,国际血液治疗和移植工程协会最佳年度论文奖。2002 年回国组建湖北省暨华中科技大学干细胞应用与研究并担任主任,获得国家科技部重大基础研究项目(973 项目)子项目、国家自然科学基金杰出青年基金等研究项目,获三项湖北省科技进步奖。2003 年在武汉创建了国内第一家以专科特检技术为特色的高新技术企业——康圣环球医学特检集团,2005 年荣获国务院首届华侨华人专业人士“杰出创业奖”,2021 年 7 月 16 日,“康圣环球”在香港联合交易所主板上市。



急性髓系白血病的精准诊治

郑金娥¹ 薛维² 杜雯¹ 黄士昂^{1,2}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所干细胞中心,湖北武汉 430022; 2. 武汉康圣达医学检验所有限公司,湖北武汉 430000)

摘要:急性髓系白血病(AML)是一种异质性血液系统恶性肿瘤。近年来,随着各种生物学技术,如流式细胞术、分子生物学、质谱等的飞速发展及应用,人们对于 AML 的发病机制有了更深入的认识,世界卫生组织多次更新了 AML 的疾病诊断分类,欧洲白血病网也修订了 AML 的遗传危险度分层建议。与此同时,针对 AML 患者治疗后可检测残留病的监测、治疗方案的分层设计及分子靶向药物与免疫治疗的应用也取得了长足的进步,AML 进入了更加精准的诊治时代。

关键词:急性髓系白血病; 精准诊治; 危险度分层; 可检测残留病; 分子靶向药物

中图分类号: R733.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)01-0001-11

Precision Diagnosis and Treatment of Acute Myeloid Leukemia

Zheng Jine¹ Xue Wei² Du Wen¹ Huang Shiang^{1,2}

(Center for Stem Cell Research, Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Wuhan Kindstar Diagnostics Company Limited, Wuhan 430000, China)

Abstract Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematological malignancy. In recent years,

基金项目:浙江省科学技术厅应急攻关项目(2022C03189)

作者简介:郑金娥,副教授、副主任医师,E-mail: 79511790@qq.com

通信作者:黄士昂,教授、主任医师,E-mail: shianghuang@kindstar.com.cn

with the rapid development and application of various biological techniques, such as flow cytometry, molecular biology and mass spectrometry, people have a deeper understanding of the pathogenesis of AML. The World Health Organization has updated the diagnostic classification of AML several times, and the European Leukemia Network has revised the recommendations for genetic risk stratification of AML. At the same time, great progress has been made in the monitoring of measurable residual disease after treatment, the hierarchical design of treatment regimens, and the application of molecular targeted drugs and immunotherapy. AML has entered the era of more precise diagnosis and treatment.

Keywords acute myeloid leukemia (AML); precise diagnosis and treatment; risk stratification; measurable residual disease; molecular targeted drugs

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, 以外周血、骨髓和/或其他组织中髓系原始细胞克隆性扩增及血细胞分化成熟障碍为特征。近年来, 随着各种生物学技术的发展, 尤其是二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 的广泛应用, 大量临床研究的开展, 人们对于 AML 的认识取得了实质性的进展, 包括对基因组异常在诊断和预后中的临床价值、AML 遗传易感性的临床意义、可检测残留病 (measurable residual disease, MRD) 的定量评估及其在评估治疗反应和疾病风险中应用的技术进步、新型治疗药物的开发等^[1]。基于此, 2022 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 更新发布了第 5 版《造血与淋巴组织肿瘤分类》, 其中对于 AML 的疾病分型进行了更新与调整, 欧洲白血病网 (European Leukemia Network, ELN) 也修订了 AML 遗传学危险度分层建议。与此同时, AML 患者治疗后 MRD 监测, 与 AML 患者年龄、耐受性、遗传学危险度及治疗后 MRD 相适应的精细化 AML 治疗方案设计, 以及新的分子靶向药物、免疫治疗的应用均取得了长足的进步, AML 进入了更加精准的诊治时代。

1 AML 分类定义精准化

AML 分类系统最初由法国 (French)、美国 (American)、英国 (Britain) 三国血液细胞形态学专家 (FAB 协作组) 讨论制定的“急性白血病分型诊断标准”定义, 该系统依靠细胞化学染色和形态学区分 AML 与急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL), 并根据骨髓和单核细胞分化程度对疾病进行分类^[2]。1999 年, WHO 开发了一种新的分类系统——《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》, 该系统整合了细胞遗传学信息与骨髓增生异常证据, 以完善可能确定治疗策略的预后亚组^[2]。2003 年, 国际诊断及疗效标准化工作组接受将细胞化学和免疫

表型 WHO 标准作为 AML 的诊断标准, 包括根据形态学报告骨髓增生异常^[2]。此后, WHO 先后于 2008 年和 2016 年发布了《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》第 4 版和第 4 版的修订版。2022 年 WHO 再次更新发布了第 5 版《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》, 其中也包括了对于 AML 疾病分型的更新与调整, 保留了此前定义的多种伴重现性遗传异常的 AML 类型, 并新增了其他遗传相关类型, 以转向更强调遗传学定义的分型^[3], 见表 1。

表 1 WHO 2022 AML 分类^[3]

项目	WHO 2022 AML 分类
AML 伴特定遗传学异常	APL 伴 PML::RARA 融合
	AML 伴 RUNX1::RUNX1T1 融合
	AML 伴 CBFB::MYH11 融合
	AML 伴 DEK::NUP214 融合
	AML 伴 RBM15::MRTFA 融合
	AML 伴 BCR::ABL1 融合
	AML 伴 KMT2A 重排
	AML 伴 MECOM 重排
	AML 伴 NUP98 重排
	AML 伴 NPM1 突变
	AML 伴 CEBPA 突变
	AML, 骨髓增生异常相关 (AML-MR)
	AML 伴其他遗传学改变
AML 按分化定义	AML 微分化型
	AML 不成熟型
	AML 成熟型
	急性嗜碱性粒细胞白血病
	急性粒单核细胞白血病
	急性单核细胞白血病
急性红系白血病	
急性巨核细胞白血病	

WHO 2022 AML 分型的变更^[3-4]: ① AML 分为两大类: AML 伴特定遗传学异常和按分化定义的 AML, 不再使用不另做分类的 AML。② 变更了

AML 原始细胞的诊断阈值:重点突出了在定义 AML 分类时优先考虑基因变异。AML 伴 BCR::ABL1 融合及 AML 伴 CEBPA 突变仍然要求最低原始细胞阈值设定为 20%。AML 伴 BCR::ABL1 融合的诊断需避免与加速期慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)重叠,而 AML 伴 CEBPA 突变由于目前尚无足够循证医学数据支持,未对原始细胞阈值做出调整。③新增 AML 伴其他遗传学改变定义类型:将伴新发现的或罕见的,意义上未明确的遗传学异常的 AML 纳入 AML 伴其他遗传学改变亚型。④新增 3 种 AML 伴遗传学异常亚型:新增了 3 种涉及 KMT2A、MECOM、NUP98 基因重排的 AML,其中 AML 伴 KMT2A 重排取代了伴 t(9;11)(p22;q23);KMT2A-MLLT3。目前已发现超过 80 种的 KMT2A 的融合伙伴基因,最常见的主要为 MLLT3、AFDN、ELL 和 MLLT10,对于这些融合伙伴基因的检测,可以应用于疾病预后评估和 MRD 监测。⑤AML 伴 CEBPA 突变的定义调整:AML 伴 CEBPA 突变定义变更为包括双等位基因(biCEBPA)突变以及位于基因碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)区域的单突变(smbZIP-CEBPA)。在<70 岁的成人和儿童研究中,已证明 smbZIP-CEBPA 与良好预后的相关性。⑥取消 AML 伴骨髓增生异常相关改变亚型,调整为“AML,骨髓增生异常相关(acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related, AML-MR)”:这种 AML 类型定义为具有以下特征:≥20%的原始细胞表达髓系免疫表型,含有与骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic syndrome, MDS)相关的特异性细胞遗传学异常和分子异常,初发或既往有 MDS/骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)病史。新的诊断标准删除了单纯以形态学骨髓发育异常作为诊断 AML-MR 的条件,新增 AML 伴骨髓增生异常相关基因改变和 AML 伴骨髓增生异常相关细胞遗传学异常。AML 伴骨髓增生异常相关基因改变包括 ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2 等 8 种基因突变,这些基因在由 MDS 或 MDS/MPN 转化的 AML 中特异性>95%。AML 伴骨髓增生异常相关基因改变和 AML 伴骨髓增生异常相关细胞遗传学改变见表 2。⑦伴 RUNX1 突变的 AML 由于缺乏足够的统一特征,不再被认为是一种独特的疾病类型。

表 2 AML,骨髓增生异常相关(AML-MR)的细胞遗传学及分子遗传学异常^[3]

异常类型	内容
骨髓增生	复杂核型(≥3 种异常)
异常相关细胞遗传学异常	5q 缺失或由于不平衡易位导致 5q 丢失 单体 7、7q 缺失或不平衡易位导致 7q 丢失 11q 缺失 12p 缺失或不平衡易位导致的 12p 丢失 单体 13 或 13q 缺失 17p 缺失或不平衡易位导致 17p 丢失 等臂染色体 17q 等臂双着丝粒染色体 Xq13
骨髓增生异常相关分子遗传学异常	ASXL1、BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2

2 AML 实验室检查精准化

AML 诊断的常规实验室检查包括外周血细胞计数、常规生化检查、出凝血检查、骨髓细胞形态学(包括细胞形态学、细胞化学、组织病理学)、免疫表型分析、细胞遗传学[包括染色体核型分析、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)]及分子生物学检测,其中免疫表型分析与细胞遗传学和分子生物学检测尤为重要。

免疫表型检测包括流式细胞学和免疫组织化学检测。使用多参数流式细胞术(multiparameter flow cytometry, MFC)进行免疫表型分析,通过识别细胞表面和细胞内标志物来准确诊断 AML。在无法抽取骨髓(干抽)的情况下,髓系表型可以通过免疫组织化学在活检穿刺标本上确认^[1]。

分子生物学检测主要用于筛查确定疾病诊断和风险类别的分子遗传学异常,以及靶向治疗相关分子遗传学异常。对于基因筛查的建议包括:①筛查诊断及预后危险度分层相关的基因突变:NPM1、CEBPA、DDX41、TP53、ASXL1、BCOR、EZH2、RUNX1、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、ZRSR2 等。②分子靶向药物治疗相关基因突变:FLT3、IDH1、IDH2 等。③筛查基因重排:PML::RARA、CBFB::MYH11、RUNX1::RUNX1T1、DEK::NUP214、BCR::ABL1、RBM15::MRTFA、KMT2A 重排、MECOM 重排、NUP98 重排及其他融合基因。④建议在诊断时检测的其他基因:ANKRD26、BCORL1、BRAF、CBL、CSF3R、DNMT3A、ETV6、GATA2、JAK2、KIT、KRAS、NRAS、NF1、PHF6、PPM1D、PTPN11、

RAD21、SETBP1、TET2、WT1 等^[1-7]。建议初诊 AML 患者完善上述基因突变检测,推荐将多基因靶向测序和全面的 NGS 检测用于 AML 的持续监测和各个治疗阶段。此外,对于有 CEBPA、RUNX1、DDX41 等基因突变的患者,建议进行体细胞验证以排除胚系易感 AML,有意愿行异基因造血干细胞移植的患者可进行人白细胞抗原分型检测。

3 AML 的预后危险度分层精准化

对于初诊 AML 患者,染色体核型是预测缓解率、复发风险和总生存期(overall survival, OS)结局的单一最重要预后因素。在一项美国西南肿瘤协作组/美国东部肿瘤协作组 III 期临床研究($n = 609$)中,接受治疗的成人 AML 患者的数据回顾分析显示,细胞遗传学危险度分层为预后良好、中等和不良的患者的 5 年生存率分别为 55%、38%和 11%^[8]。

预后中等的患者细胞遗传学类别是 AML 中最具异质性的类别,既包括无明显结构异常的正常核型 AML(normal karyotyp acute myelocytic leukemia, NK-AML),也包括有被认为既非预后不良也非预后良好的染色体结构变化的 AML。然而,即使是 NK-AML 患者的临床结果也各不相同。确定并筛查影响预后和治疗的突变,使得分子谱分析成为所有 AML 病例诊断检查的标准部分。除基本的细胞遗传学分析外,新的分子标志物可以帮助更加精准地进行预后危险度分层,特别是对于核型正常的患者。

自 2017 年以来,新的临床实践数据的出现促使 ELN 于 2022 年更新了 AML 遗传学危险度分层建议(表 3),该建议已被《NCCN Guidelines Version 2.2024 Acute Myeloid Leukemia (Age ≥ 18 years)》采纳并指导临床实践,并被国内最新更新的《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》参考^[1-2,5,7]。

ELN AML 诊断治疗建议(2022)对初诊时的遗传危险度分层较 ELN AML 诊断治疗建议(2017)危险度分层主要更新如下^[1,5]:

①所有伴有 FMS 样酪氨酸激酶 3(Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)内部串联重复(FLT3-internal tandem duplication, FLT3-ITD)突变的 AML(无不良细胞遗传学异常)现在都被归类为预后中等组,而不再关注 FLT3-ITD 等位基因频率高低或是否同时伴随 NPM1 突变。②伴有骨髓增生异常相关基因突变的 AML 被归类为预后不良组,除了此前已纳入预后不良组的 ASXL1 外,这类骨髓增生异常

表 3 2022 ELN AML(非急性早幼粒细胞白血病)初始诊断时遗传学危险度分层^[1]

预后等级	遗传学异常
预后良好	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ^a inv(16)(p13.1q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ^a NPM1 突变 ^b 不伴 FLT3-ITD CEBPA bZIP 框内突变 ^c
预后中等	NPM1 突变 b 伴 FLT3-ITD 野生型 NPM1 伴 FLT3-ITD (无不良风险遗传因素) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ^d 未归类为有利或不利的细胞遗传学和/或分子异常
预后不良	t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A 重排 ^e t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2,MECOM(EV11) t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)重排 -5 或 del(5q); -7; -17/abn(17p) 复杂核型 ^f , 单体核型 ^g ASXL1、BCOR、EZH2、RUNX1、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1、和/或 ZRSR2 突变 ^h TP53 突变 ⁱ

注:a:同时发生 KIT 和/或 FLT3 基因突变不会改变危险度分层;b:同时存在 NPM1 突变和预后不良细胞遗传学异常的 AML 被归类为预后不良;c:只有影响 CEBPA 碱性亮氨酸拉链(bZIP)区域的框内突变(不论其是单等位基因还是双等位基因突变)与良好结局相关;d:t(9;11)(p21.3;q23.3)的存在优先于罕见的、并发的不利风险基因突变;e:不包括 KMT2A 部分串联重复;f:复杂核型: ≥ 3 个不相关的染色体异常,但无其他类别定义的重现性遗传学异常;排除具有 3 个或更多三体(或多体)且无结构异常的超二倍体核型;g:单体核型:存在两个或两个以上单体(不包括 X 或 Y 缺失),或一个常染色体单体合并至少一种染色体结构异常(不包括核心结合因子 AML);h:如果这些标志物与低危 AML 亚型同时出现,则不应将其用作不良预后标志物;i:TP53 等位基因变异频率至少为 10%,无论 TP53 等位基因状态如何(单等位基因或双等位基因突变);TP53 突变与复杂核型及单体核型 AML 显著相关。

相关基因突变现在还包括 BCOR、EZH2、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1 和 ZRSR2。③NPM1 突变的 AML 如果伴随不良细胞遗传学异常则被定义为预后不良。④CEBPA bZIP 框内突变被归类为预后良好组,无论是双等位还是单等位基因突变。⑤某些伴特异性重现性细胞遗传学异常的 AML 被纳入预

后不良组,包括涉及 MECOM 基因的 $t(3q26.2;v)$ 或与 $KAT6A::CREBBP$ 融合基因相关的 $t(8;16)(p11.2;p13.3)$ 。⑥具有多重三体(或多体)的超二倍体核型不再被视为复杂核型和不良风险。此外,核心结合因子急性髓系白血病(core-binding factor AML, CBF-AML)(AML 伴 $RUNX1::RUNX1T1$ 融合及 AML 伴 $CBFB::MYH11$ 融合)如果伴有 KIT 或者 $FLT3$ 基因突变不会改变其预后危险度分层,预后良好组 AML 如果伴有髓系发育不良相关基因突变亦不会改变其预后危险度分层。

最新更新的《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》参照并采纳了 2022 ELN AML 遗传学危险度分层建议的多数预后危险度分层建议,但需要注意的是,在对于伴有 $FLT3-ITD$ 突变的 AML、CBF-AML 伴有 KIT D816 突变仍维持原有的预后危险度分组,同时新增 $11p15/NUP98$ 基因易位为预后不良组^[1,5-7]。

除了初始 AML 遗传学特征之外,目前还强调根据患者对初始治疗的应答来评估早期 MRD 在个体危险度分层中的重要性。在临床实践中,低危 AML 患者可能根据是否有 MRD 被重新分类为中危。

4 AML 的 MRD 监测精准化

MRD 既往称微小残留病^[6]。AML 的 MRD 是指初诊或难治/复发的 AML 患者经化疗、靶向治疗、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)等治疗后形态学评估完全缓解(complete remission, CR),但体内仍残存少量白血病细胞^[2,9]。MRD 检测对于 AML 患者疗效评估、治疗选择、复发预测等方面具有重要意义。目前常用的两种方法是基于多参数流式细胞术的 MRD 和通过实时定量 PCR(real-time quantitative PCR, RQ-PCR)评估的分子 MRD(molecular MRD, Mol-MRD)^[1-2,6-7,9]。流式细胞仪分析检测白血病相关免疫表型,RQ-PCR 监测白血病相关遗传学异常,两种方法的灵敏度都高于传统形态学检查,流式细胞仪的灵敏度为 $10^{-4} \sim 10^{-5}$,RQ-PCR 的检测范围为 $10^{-3} \sim 10^{-5}$ ^[2]。适合 RQ-PCR 监测的白血病相关基因异常包括 $NPM1$ 突变、 $CBFB::MYH11$ 、 $RUNX1::RUNX1T1$ 、 $KMT2A::MLLT3$ 、 $DEK::NUP214$ 、 $BCR::ABL1$ 融合基因以及 $WT1$ 的表达^[1,9]。

NGS 和数字 PCR(digital PCR, dPCR)是近年来新兴的两种检测技术。进行 NGS 检测时,需注意识别和排除胚系突变。此外,与克隆性造血相关的基因突变(如 $DNMT3A$ 、 $TET2$ 、 $ASXL1$)不能用于

MRD 检测。需要注意的是,作为一种独立的 MRD 评估技术,基于 NGS 的策略目前仍然缺乏标准化^[1,9]。

尽管 MRD 对复发和 OS 具有预后评估价值,但在 MRD 阴性的患者中仍有少数患者复发。因此,阴性 MRD 检测结果可能并不表示疾病完全根除,而是指检测样本中白血病细胞低于 MRD 检测阈值。相反,并非所有 MRD 阳性患者都会复发。值得注意的是,Mol-MRD 在低水平时仍可检出,但无预后意义。因此,如果 MRD 值低于预后相关的阈值,则在操作上称为阴性。例如,在 CBF-AML 和 $NPM1$ 突变型 AML 中,治疗后转录本可能持续低水平表达,但这不是复发的预后因素^[1]。

5 AML 的精准治疗

AML 的治疗目标是控制疾病并尽可能地根除疾病^[1]。AML 患者治疗通常分为诱导化疗和缓解后治疗两个阶段。化疗、造血干细胞移植及联合分子靶向药物治疗是 AML 的主要治疗手段,其中强化疗仍然是可耐受化疗 AML 患者的推荐治疗方案^[6-7]。理想的治疗效果是通过初始治疗诱导完全缓解,随后进行巩固和/或维持治疗,以加深缓解并延长缓解持续时间^[1]。目前 AML 的治疗方案的选择主要根据患者对强化疗的耐受性、遗传学危险度等级以及治疗后的 MRD 检查结果进行动态调整以达到精准治疗^[6-7]。

5.1 AML 的分层治疗

由于 60 岁以上的 AML 患者不良细胞遗传学和既往 MDS 的发病率和多药耐药的发生率较高,且患者往往合并心、肺、肝、肾等重要脏器疾病,影响患者对于强化疗方案的耐受能力,此前国内外指南均建议 AML 患者通常以 60 岁为年龄分界而制定不同的治疗方案^[10]。由于患者个体差异性的存在,以年龄 60 岁为界制定不同的治疗方案过于武断,目前最新更新的《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》及《2022 ELN 成人急性髓系白血病诊疗指南》均已更改,建议结合年龄、体能状况、共患病等多因素对于 AML 患者的化疗耐受性综合评估,推荐参照 Ferrara 2013 标准进行筛选,将 AML 初诊患者分为可耐受强化疗 AML 患者与不耐受强化疗 AML 患者两类,进而推荐不同的更为精准及个体化的治疗方案^[1,7]。

5.1.1 可耐受强化疗 AML 患者的分层治疗

诱导治疗:目前 AML 患者的诱导治疗多以蒽环类化疗药物+标准剂量阿糖胞苷(3+7)方案化疗为

常规诱导治疗方案^[1,6-7,11-12]。相关研究显示^[7,13-15],在化疗基础上联合使用分子靶向药物可以提高 AML 患者缓解率和 MRD 转阴比例。《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》建议可考虑在中高危组 AML 患者联合使用维奈克拉,而高危组可考虑使用维奈克拉联合去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)治疗;对于伴 FLT3 突变 AML 患者及伴异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变的 AML 患者可分别在化疗基础上联合使用 FLT3 抑制剂及 IDH 抑制剂。

CR 后治疗:AML 患者在初始诱导治疗达缓解后需再次根据患者年龄、体能状态、共患病等多因素评估患者对化疗的耐受性、并结合遗传学预后危险度及 MRD 进行动态危险度分层调整并给予相应治疗^[1,7]。目前常见的巩固化疗方案包括:大剂量阿糖胞苷化疗,中大剂量阿糖胞苷为基础的联合方案/标准剂量化疗±自体造血干细胞移植巩固治疗以及异基因造血干细胞移植治疗。相关临床研究显示^[16-17],阿糖胞苷存在剂量-反应效应,阿糖胞苷强化治疗可以获得更高的 CR 率,可显著延长 CBF-AML 和正常核型 AML 患者的 CR 期,但在其他核型异常 AML 患者中无此获益。与之相反,异基因造血干细胞移植治疗 AML 的系统回顾和荟萃分析显示^[18],与常规化疗相比,异基因造血干细胞移植治疗可显著改善中、高危 AML 的无复发生存期和 OS,但对低危 AML 无明显获益。基于阿糖胞苷强化治疗与异基因造血干细胞移植治疗在 AML 不同细胞遗传学分组中的疗效存在显著差异的结果,《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》建议预后良好组优选多疗程大剂量阿糖胞苷化疗,而非预后良好组尤其是预后不良组更强调异基因造血干细胞移植治疗^[7,16,18-19]。

维持治疗:中高危组患者可用 HMA(如阿扎胞苷或地西他滨)进行维持治疗,直至疾病进展^[7,20-21]。异基因造血干细胞移植后,FLT3-ITD 阳性 AML 患者可以选择 FLT3 抑制剂维持,其他患者可以选择 HMA 维持治疗^[7,22-23]。

5.1.2 不耐受强化疗 AML 患者的分层治疗

诱导治疗:对于不耐受强化疗患者,推荐首选维奈克拉联合 HMA 治疗,亦可单用 HMA 或 HMA+小剂量化疗^[7,24-30]。对于分子遗传学检测出伴 IDH1 突变 AML 患者,可以选择艾伏尼布联合阿扎胞苷或艾伏尼布单药治疗;而伴 FLT3 突变 AML 患者,可以选择吉瑞替尼联合维奈克拉或吉瑞替尼联合阿扎

胞苷^[7,31-33]。

CR 后治疗:对于低强度化疗诱导后 CR 的 AML 患者,可根据缓解后患者对化疗耐受性选择低强度化疗或可耐受强化疗相关的化疗方案治疗^[7]。

5.2 异基因造血干细胞移植

AML 是异基因造血干细胞移植的最常见适应证,而异基因造血干细胞移植也是目前唯一可能使 AML 患者获得长期缓解甚至治愈的治疗手段^[1]。

近年来,在使用部分匹配的非亲缘性供者、脐带血和单倍体相合家族成员方面取得的进展使得有移植指征的 AML 患者更容易找到异基因供者。而非清髓性和减低强度预处理方案使老年 AML 患者接受同种异基因造血干细胞移植成为可能。预防和治疗感染及移植抗宿主病方面的进展,也使得 AML 患者移植后的结局进一步改善^[1]。

在第一次完全缓解(first complete remission, CR1)期间进行异基因造血干细胞移植的决定需取决于风险-获益比,主要基于疾病的细胞遗传学和分子遗传学特征、对初始治疗的反应以及患者、供者和移植等因素。当不进行异基因造血干细胞移植而 AML 的复发率预计大于 35%~40%时,应考虑异基因造血干细胞移植^[34]。对于预后良好的 AML 患者,除 MRD 清除不足的患者外,一般不建议 CR1 时进行异基因造血干细胞移植。而对于预后不良的 AML 患者和大多数预后中等 AML 患者,推荐进行异基因造血干细胞移植^[18]。

疾病复发是接受异基因造血干细胞移植的 AML 患者治疗失败的主要原因。在接受异基因造血干细胞移植后复发的患者中,约 90%的复发在移植后前 2 年。在最初 12 个月内发生形态学复发的患者结局非常差,但免疫抑制剂快速减量或输注供者淋巴细胞可能挽救一部分发生早期分子或细胞遗传学复发的患者^[1,35-36]。对于伴 FLT3 突变的 AML 接受异基因造血干细胞移植后复发的患者,有证据表明出现了 FLT3 突变克隆,吉瑞替尼是首选治疗方案^[37]。在一项关键研究中,吉瑞替尼改善了早期复发患者的生存期,并且在 6 个月之后复发的患者中,吉瑞替尼与强化疗的生存期至少相当^[38]。

5.3 分子靶向药物的应用

长期以来,联合化疗及造血干细胞移植一直是 AML 的主要治疗手段,而对于老年及部分 AML 患者,由于体能下降,合并症增加,伴有不良细胞遗传学及分子遗传学异常比例增高,多药耐药率高,导致该类患者对标准化疗及造血干细胞移植耐受性差,治疗效果不理想。随着 NGS 等分子生物学技术的快速发

展,在对 AML 的分子发病机制的新认识基础上,针对特异靶基因及信号通路的分子靶向药物也不断被成功研发并应用于临床,使得高龄、不耐受强化疗、具有不良遗传学异常以及复发难治的 AML 患者能够获益。

2017 年以来,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)先后批准了多种分子靶向药物上市应用于 AML 临床治疗,包括:①FLT3 抑制剂:米哌妥林和吉瑞替尼;②IDH 抑制剂:艾伏尼布和恩西地平;③B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)抑制剂:维奈克拉。

5.3.1 FLT3 抑制剂

FLT3 为一种特异表达于造血干细胞的跨膜酪氨酸激酶受体,对维持正常造血功能发挥重要作用。FLT3 突变为 AML 患者最常见的基因突变之一,约 30% 初诊 AML 患者存在 FLT3 突变,主要突变类型包括 FLT3-ITD 与 FLT3-酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)。目前 FLT3 抑制剂主要有:米哌妥林、吉瑞替尼等。

米哌妥林是第一个获批用于 AML 的靶向治疗药物。一项 CALGB 10603/RATIFY 联盟试验^[13]中,纳入了 717 例新诊断的伴 FLT3 突变(ITD 或 TKD)的 AML 成人(18~59 岁)患者,经随机分组,接受化疗+安慰剂/米哌妥林的临床试验结果显示,米哌妥林组和安慰剂组的中位 OS 分别为 74.7 个月和 25.6 个月,米哌妥林组和安慰剂组的中位无事件生存期(event free survival, EFS)分别为 8.2 个月和 3.0 个月。该研究结果提示,在标准化疗的基础上加用米哌妥林可显著延长伴 FLT3 突变的 AML 患者的 OS 和 EFS。

一项德国-奥地利急性髓系白血病研究(AMLSG 16-10)的 II 期临床试验,对伴 FLT3-ITD 突变的 AML 患者(18~70 岁)使用米哌妥林联合强化化疗后的异基因造血细胞移植和一年米哌妥林维持治疗的疗效进行了评估。该试验共纳入 440 例患者,其中 312 例较年轻(18~60 岁),128 例较年长(61~70 岁)。440 例患者的 CR/完全缓解伴不完全血液学恢复(complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi)率、中位 EFS 和 OS 分别为 74.9%、13.6 个月和 36.2 个月,与历史对照队列相比,在强化治疗中加入米哌妥林可显著改善年轻和老年 AML 伴 FLT3-ITD 成年患者的 EFS 和 OS^[39]。米哌妥林已于 2017 年 4 月被 FDA 批准与化疗法联合用于治疗新诊断的伴 FLT3 突变的 AML 成人患者。

吉瑞替尼是一种口服、强效、选择性 FLT3 抑制

剂,对复发难治性伴 FLT3 突变的 AML 具有单药治疗活性。在一项 III 期 ADMIRAL 临床试验中,将复发难治性伴 FLT3 突变的 AML 成人患者随机分组,两组分别接受吉瑞替尼或挽救性化疗(salvage chemotherapy, SC)。在 371 例符合条件的患者中,247 例被随机分配至吉瑞替尼组,124 例被分配至 SC 组。吉瑞替尼组的中位 OS 显著超过 SC 组,分别为 9.3 个月和 5.6 个月,吉瑞替尼组和 SC 组的中位 EFS 分别为 2.8 个月和 0.7 个月;在吉瑞替尼组和 SC 组中,达到 CR/完全缓解伴部分血液学恢复(complete remission with partial hematological recovery, CRh)的患者百分比分别为 34.0% 和 15.3%,其中 CR 的百分比分别为 21.1% 和 10.5%,同时吉瑞替尼组 3 级或更高级别不良事件和严重不良事件的发生率低于 SC 组^[38]。

由于缺乏亚洲人群大规模的随机对照试验,中国医学科学院血液病医院王健祥教授主持了一项吉瑞替尼与 SC 比较治疗复发/难治性伴 FLT3 突变的 AML 的 III 期开放、多中心临床试验(COMMODORE)^[40],来自中国、俄罗斯、新加坡、泰国和马来西亚的复发难治性伴 FLT3 突变的 AML 成人患者共计 234 例,按 1:1 随机分组,分别接受吉瑞替尼(116 例)或 SC(118 例)治疗。结果显示,吉瑞替尼组 CR 患者比例(16.4%)高于 SC 组(10.2%),吉瑞替尼组的中位 OS 为 9.0 个月,超过 SC 组 4.7 个月。吉瑞替尼组患者的 EFS 也显著长于 SC 组(分别为 2.8 个月和 0.6 个月)。该研究结果提示,在亚洲复发难治性伴 FLT3 突变的 AML 成人患者中,与 SC 组相比,吉瑞替尼显著延长了 OS 和 EFS。吉瑞替尼的安全性/耐受性优于 SC,进一步验证并确认了 ADMIRAL 试验的临床疗效和安全性数据,证实了吉瑞替尼对复发难治性伴 FLT3 突变 AML 的显著益处。吉瑞替尼已在中国被批准用于治疗难治性伴 FLT3 突变的 AML。

5.3.2 IDH1/IDH2 抑制剂

IDH,包括 IDH1, IDH2, IDH3。IDH 在三羧酸循环中催化异柠檬酸脱氢为 α -酮戊二酸,与组蛋白修饰、DNA 甲基化等关键表观遗传密切相关。

AML 患者约有 6%~10% 会发生 IDH1 突变,艾伏尼布是一种口服的靶向 IDH1 突变小分子抑制剂。在一项 I 期(NCT02074839)临床研究^[41]中,34 例不适合标准治疗的新诊断伴 IDH1 突变的 AML 患者接受了每日 500 mg 艾伏尼布治疗,中位年龄为 76.5 岁,26 例患者(76%)患继发性 AML,最常见的全级别不良事件为腹泻、疲劳、恶心、食欲下降及分化

综合征,但不需要停止治疗;CR+CRh 率为 42.4%, CR 率为 30.3%,中位 OS 为 12.6 个月;21 例输血依赖患者中,9 例转为不依赖输血。该研究结果提示,在新诊断伴 IDH1 突变的 AML 患者中,艾伏尼布单药治疗的耐受性良好,可诱导持久缓解,并改善输血依赖。

一项国际多中心、随机双盲 III 期临床试验(AG-ILE 研究)^[31]中,将不适合接受强化诱导化疗的新诊断的 146 例伴 IDH1 突变的 AML 患者随机分组,一组接受口服艾伏尼布+阿扎胞苷治疗,另一组接受安慰剂+阿扎胞苷治疗,进行疗效对比。结果显示,艾伏尼布+阿扎胞苷组 CR+CRh 率(52.8% vs 17.6%)、CR 率(47.2% vs 14.9%)及 24 周 CR 率(37.5% vs 10.8%)均显著高于安慰剂+阿扎胞苷组。艾伏尼布+阿扎胞苷组的中位 OS 为 24 个月,高于安慰剂+阿扎胞苷组的 7.9 个月。该研究结果提示,与安慰剂+阿扎胞苷相比,艾伏尼布+阿扎胞苷治疗可显著改善初治伴 IDH1 突变 AML 患者的 OS 和临床反应(CR、CR+CRh),显示出显著的临床获益。

艾伏尼布于 2018 年 7 月获美国 FDA 批准上市,用于治疗伴 IDH1 突变的复发/难治 AML 的成人患者。2022 年 2 月 9 日,中国国家药品监督管理局批准艾伏尼布用于治疗 IDH1 突变的成年人复发难治 AML,《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》也将艾伏尼布纳入 IDH1 突变初诊 AML 的治疗推荐^[7]。

IDH2 突变见于约 12% 的 AML 患者,恩西地平是一种 IDH2 抑制剂。一项 I/II 期临床研究(NCT01915498)^[42]共纳入 239 例伴 IDH2 突变的 AML 患者,在 176 例(占有所有患者的 74%)复发/难治性 AML 中,总缓解率为 40.3%,中位缓解持续时间(median duration of response, MDOR)为 5.8 个月,中位 OS 为 9.3 个月,其中 34 例(19.3%)CR 患者中位 OS 达 19.7 个月。

一项国际性、多中心、随机开放 III 期临床试验^[43]表明,在伴 IDH2 突变的难治复发性 AML 老年患者中,对恩西地平单药治疗与常规化疗方案进行了疗效对比研究。结果显示,恩西地平组与常规治疗方案组相比,客观缓解率(41% vs 11%)、CR 率(26% vs 3%)、血液学改善(hematological improvement, HI)率(41% vs 13%)均显著提高,同时恩西地平组 OS 显著延长,1 年生存率分别为 41%和 26%,恩西地平组中位 OS 为 6.9 个月,而常规治疗组为 5.7 个月。恩西地平于 2017 年 8 月 1 日由 FDA 批准上市,用于治疗伴 IDH2 突变的成人复发或难治性 AML。

5.3.3 BCL-2 抑制剂

维奈克拉是一种特异性 BCL-2 抑制剂,通过直接与 BCL-2 蛋白结合,取代并释放促凋亡蛋白 Bim、BAX 等,启动凋亡级联反应,导致线粒体外膜的通透性改变,并释放细胞色素 C,进一步激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶,导致恶性细胞凋亡^[44-46]。

一项国际性 I B-II 期研究(NCT02287233)^[47]评估了维奈克拉联合小剂量阿糖胞苷(low-dose Ara-c, LDAC)治疗老年 AML 患者的安全性和初步疗效。82 例患者接受了推荐的 II 期剂量治疗;28 天为一个周期,维奈克拉 600 mg/d 口服,在第 1~10 日皮下给药 LDAC(每日 20 mg)。患者中位年龄为 74 岁(63~90 岁),其中 49%患继发性 AML,29%既往接受过 HMA 治疗,32%有高危细胞遗传学特征。结果显示,54%的患者达到 CR/CRi。中位 OS 为 10.1 个月,MDOR 为 8.1 个月。在既往无 HMA 暴露的患者中,62%达到了 CR/CRi,MDOR 为 14.8 个月,中位 OS 为 13.5 个月。

一项对存在合并症、年龄 ≥ 75 岁或因这两种情况不适合标准诱导治疗的初诊 AML 患者进行的国际多中心、随机、双盲 III 期临床研究(Viale-A, NCT02993523)中共纳入 431 例患者,随机分组,分别接受阿扎胞苷+维奈克拉或安慰剂治疗,其中维奈克拉组 286 例,安慰剂组 145 例。研究结果显示,维奈克拉组和对照组的中位 OS 分别为 14.7 个月和 9.6 个月。维奈克拉组的 CR 高于安慰剂组(36.7% vs 17.9%),CR/CRi 也显著高于安慰剂组(66.4% vs 28.3%)。研究结果提示,在不适合接受强化化疗的未经治疗患者中,与接受阿扎胞苷单药治疗的患者相比,接受阿扎胞苷+维奈克拉治疗的患者 OS 较长,缓解率较高^[48]。

2018 年 11 月美国 FDA 批准了维奈克拉与 LDAC 联合用于因合并症不适合接受强诱导化疗,或者年龄 ≥ 75 岁的新诊断成人 AML 患者。2020 年 12 月中国国家药品监督管理局批准维奈克拉联合阿扎胞苷用于治疗因合并疾病不适合接受强诱导化疗或年龄 ≥ 75 岁的 AML 成年患者。《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》指出,对于可以耐受强化疗的 AML 中高危组采用维奈克拉;高危组可采用维奈克拉联合 HMA 诱导治疗;对于不耐受强化疗的 AML,推荐维奈克拉联合 HMA^[7]。

维奈克拉通过启动肿瘤细胞凋亡途径,使得 AML 的靶向治疗不受限于基因突变类别,成为一种更加广谱的分子靶向治疗药物,为 AML 分子靶向药

物设计开辟了新的思路。

5.4 基因修饰的细胞靶向免疫治疗

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)疗法是指通过基因修饰技术将带有特异性抗原识别结构域及 T 细胞激活信号的遗传物质转入 T 细胞,使 T 细胞直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合而被激活、增殖,从而发挥靶向杀伤肿瘤细胞的作用。目前 CAR-T 治疗最常见的靶点是 B 细胞上的 CD19,主要用于治疗淋巴瘤和 ALL,并取得了较好疗效。

目前针对 AML 的 CAR-T 治疗仍然存在困难,主要包括:①特异性靶向抗原的缺失;②AML 细胞诱导抑制性免疫微环境;③免疫逃逸;④联合化疗对于 T 细胞的损伤导致自体 CAR-T 细胞制备困难^[49]。其中最主要困难仍然存在于 AML 肿瘤细胞缺乏特异性靶向抗原,许多肿瘤细胞上表达的抗原也在正常骨髓造血干/祖细胞、粒细胞,单核细胞上表达,从而导致 CAR-T 治疗后出现严重的骨髓抑制,发生致命性出血及感染。因此,必须谨慎筛选特异性治疗靶点,并尽可能降低治疗对患者的毒性。目前,针对 AML 的 CAR-T 治疗多以 CD123、CD33、LeY 和 C 型凝集素样分子 1(C-type-lectin-like molecule 1, CLL-1)等为主要靶点进行临床试验,但仍需更多临床数据来验证其有效性及安全性。而针对 AML 细胞诱导抑制性免疫微环境、免疫逃逸及自体 CAR-T 细胞制备困难的问题,研究人员也在采取不同的策略来应对,例如创建双特异性 CAR、自杀基因或安全开关、TCR 样 CARs、 $\gamma\delta$ CARs、NK CARs,以及生成通用型或同种异体 CAR^[49]。

6 总结

随着免疫学、遗传学及分子生物学检测技术的进步,包括 NGS 的广泛应用,AML 更加全面的分子遗传学图谱得以展现,人们对于 AML 的分子发病机制有了更加深入的认识。AML 遗传学的异质性决定了 AML 细胞分化、免疫表型、临床表现与疾病结局的异质性。基于此,WHO 对于 AML 的定义分型不断修订更新,尤其重视分子生物学异常,疾病分类更加精细化。在大量的临床实践检验中,基于遗传学异常的 AML 不断细化更新。通过结合 MFC 和 RQ-PCR 技术,对 AML 治疗后残留病灶白血病相关免疫表型以及白血病相关遗传学异常的追踪,辅助动态修正疾病危险度分层,使得对于 AML 治疗后疗效评估及疾病早期复发监测更加精准,指导疾病治疗方案调整。随

着 AML 分子遗传学发病机制设计的特定分子靶向药物不断涌现,结合与年龄、遗传学危险度分层和机体耐受能力相适应的精细化治疗路径,使得 AML 患者的治疗更加标准化、精细化,AML 患者的疗效及预后也得到了提升和改善。

参考文献:

- [1] Döhner H, Wei A H, Appelbaum F R, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1345-1377.
- [2] NCCN 临床实践指南: 急性髓性白血病(2024. V2)[Z].
- [3] Khoury J D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [4] Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [5] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 705-712.
- [8] Slovak M L, Kopecky K J, Cassileth P A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4075-4083.
- [9] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性髓系白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(11): 889-897.
- [10] Appelbaum F R, Gundacker H, Head D R, et al. Age and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485.
- [11] Fernandez H F, Sun Z X, Yao X P, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13): 1249-1259.
- [12] Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose ida-

- rubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study [J]. *Blood*, 2011, 117(8): 2358-2365.
- [13] Stone R M, Mandrekar S J, Sanford B L, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 454-464.
- [14] Erba H P, Montesinos P, Kim H J, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10388): 1571-1583.
- [15] Stein E M, DiNardo C D, Fathi A T, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study [J]. *Blood*, 2021, 137(13): 1792-1803.
- [16] Mayer R J, Davis R B, Schiffer C A, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(14): 896-903.
- [17] Bloomfield C D, Lawrence D, Byrd J C, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(18): 4173-4179.
- [18] Koreth J, Schlenk R, Kopecky K J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials[J]. *JAMA*, 2009, 301(22): 2349-2361.
- [19] Burnett A K, Russell N H, Hills R K, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3360-3368.
- [20] Huls G, Chitu D A, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients [J]. *Blood*, 2019, 133(13): 1457-1464.
- [21] Wei A H, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2526-2537.
- [22] Burchert A, Bug G, Fritz L V, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2993-3002.
- [23] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1201-1212.
- [24] DiNardo C D, Jonas B A, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-629.
- [25] 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.
- [26] Dombret H, Seymour J F, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts [J]. *Blood*, 2015, 126(3): 291-299.
- [27] Fenaux P, Mufti G J, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 562-569.
- [28] Kantarjian H M, Thomas X G, Dmoszynska A, et al. 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2670-2677.
- [29] Qian S X, Li J Y, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10): 1383-1388.
- [30] Li J Y, Chen Y Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458.
- [31] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1519-1531.
- [32] Daver N, Perl A E, Maly J, et al. Venetoclax plus gilteritinib for FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4048-4059.
- [33] Wang E S, Montesinos P, Minden M D, et al. Phase 3

- trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut + AML ineligible for intensive chemotherapy[J]. *Blood*, 2022, 140(17): 1845-1857.
- [34] Cornelissen J J, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission[J]. *Blood*, 2016, 127(1): 62-70.
- [35] Kekre N, Kim H T, Thanarajasingam G, et al. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2015, 100(9): 1222-1227.
- [36] Schmid C, Labopin M, Schaap N, et al. Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(2): 215-223.
- [37] Perl A E, Larson R A, Podoltsev N A, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial [J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3366-3375.
- [38] Perl A E, Martinelli G, Cortes J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [39] 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 Adv*, 2022, 6(18): 5345-5355.
- [40] Wang J X, Jiang B, Li J, et al. Gilteritinib versus salvage chemotherapy for relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia: a phase 3, randomized, multicenter, open-label trial in Asia[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 695.
- [41] 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.
- [42] Stein E M, DiNardo C D, Pollyea D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
- [43] DiNardo C D, Montesinos P, Schuh A C, et al. Outcomes for patients with late-stage mutant-IDH2 (m IDH2) relapsed/refractory acute myeloid leukemia (R/R AML) treated with enasidenib vs other lower-intensity therapies in the randomized, phase 3 IDHentify trial [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 1243.
- [44] Souers A J, Levenson J D, Boghaert E R, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2):202-208.
- [45] Levenson J D, Sampath D, Souers A J, et al. Found in translation; how preclinical research is guiding the clinical development of the BCL2-selective inhibitor venetoclax[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1376-1393.
- [46] 中国临床肿瘤学会白血病专家委员会, 马军, 王建祥, 等. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021年版)[J]. *白血病.淋巴瘤*, 2021, 30(12): 710-718.
- [47] Wei A H, Strickland S A Jr, 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.
- [48] Aldoss I, Pullarkat V, Stein A S. Venetoclax-containing regimens in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 2040620720986646.
- [49] Marvin-Peek J, Savani B N, Olalekan O O, et al. Challenges and advances in chimeric antigen receptor therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 497.

[收稿日期 2023-08-14]