

· 综述 ·

## 急性髓系白血病一线诱导方案相关进展

马萍, 洪鸣\*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人急性白血病中最常见的类型。蒽环类药物和阿糖胞苷组成的“3+7”方案自20世纪70年代被确立为AML患者的标准诱导方案。此后,不断有临床研究对一线诱导方案进行改良优化,并研究新方案和标准诱导方案相比,在疗效及安全性方面是否更具优势。文章主要阐述AML一线诱导治疗方案的相关进展及相关分子靶向药物的研究,为临床治疗提供参考。

**[关键词]** 急性髓系白血病;诱导治疗;进展;靶向药物

**[中图分类号]** R733.71

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)01-139-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240717

### Advances in first-line induction regimens for acute myeloid leukemia

MA Ping, HONG Ming\*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Acute myeloid leukemia(AML)is the most common type of acute leukemia in adults. The “3+7” regimen composed of anthracyclines and cytarabine has been established as the standard induction regimen for AML patients since the 1970 s. Since then, on going clinical studies have focused on optimizing the first-line induction regimen and evaluating whether new regimens have more advantages in terms of efficacy and safety compared to the standard induction regimen. This article mainly describes the progress of first-line induction therapy regimens for AML, and the research of related molecular targeted drugs, so as to provide reference for clinical treatment.

**[Key words]** acute myeloid leukemia; induction regimens; advances; targeted drugs

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(01): 139-146]

急性白血病(acute leukemia, AL)是造血干细胞的恶性克隆性疾病,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人中最常见的AL类型,其治疗包括诱导治疗和缓解后治疗。强化化疗(intensive chemotherapy, IC)是体能状态良好的AML患者推荐的诱导方案,其中蒽环类药物和阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)组成的“3+7”方案于20世纪70年代被确立为AML患者的标准诱导方案<sup>[1]</sup>。但是,“3+7”方案诱导治疗后仍有部分患者未能达到缓解,需要进一步提高疗效<sup>[2]</sup>。

过去10年来AML的分子生物学研究取得了重

**[基金项目]** 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)临床能力提升工程重大项目(JSPH-MA-2022-1)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: minniehm122@163.com(ORCID: 0000-0001-9665-1243)

大进展,AML亚型的分类已从形态基础演变为遗传学和分子学基础,更全面地将细胞遗传学与患者的疾病特征结合起来,对于优化治疗方案及改善患者预后具有重要意义。本文主要阐述了AML一线诱导治疗新方案的改良与探索、相关分子靶向药物的应用,以及新方案和标准治疗方案相比,是否使患者获益更多,为临床治疗提供参考。

#### 1 含维奈克拉的联合化疗方案

包括AML在内的多种血液系统恶性肿瘤的生存高度依赖于抗凋亡蛋白BCL-2, BCL-2抑制剂维奈克拉(venetoclax, Ven)可靶向结合BCL-2蛋白,置换并释放出与BCL-2结合的促凋亡蛋白,从而诱导肿瘤细胞凋亡。同时白血病干细胞依赖于氧化磷酸化, Ven与阿扎胞苷(azacitidine, AZA)通过特异性

抑制氧化磷酸化,从而靶向白血病干细胞<sup>[3-4]</sup>。相关研究表明,Ven联合地西他滨(decitabine, DAC)、阿柔比星(aclarubicin, ACM)可抑制AML细胞增殖并且具有协同作用<sup>[5]</sup>。Ven与去甲基化药物(AZA/DAC)或低剂量Ara-C联用,目前已作为既往未经治疗的75岁及以上,或18~74岁伴有合并症不适合强化诱导治疗的AML患者的标准治疗<sup>[6-8]</sup>。近期多个临床研究设计在AML一线诱导方案中联合使用Ven,探究新方案的疗效及不良反应。

### 1.1 含Ven的联合化疗方案一线诱导治疗年轻及可以耐受强化疗AML

#### 1.1.1 柔红霉素(daunorubicin)及Ara-C(DA方案)联合Ven

DA方案诱导治疗AML的完全缓解(complete remission, CR)率为60%~80%<sup>[9]</sup>,在此基础上,浙大一附院开展了一项DA联合Ven(DAV方案)的多中心、单臂、2期试验<sup>[10]</sup>,入组条件为年龄18~60岁的初诊AML患者。诱导方案:柔红霉素60 mg/m<sup>2</sup>(d1~3,静脉输注)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>(d1~7,静脉输注)+Ven(100 mg d4,200 mg d5,400 mg d6~11,口服)。共入组33例患者,男15例,女18例。1个周期的DAV方案诱导后,复合完全缓解(compound complete remission, CRc)率,即CR和CR伴不完全血液学恢复(complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi)的比例为91%(95%CI: 76%~98%; 30/33)。达到CR的30例患者中有29例(97%)在诱导治疗后达到微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性。3级或更严重的不良事件(adverse events, AE)包括中性粒细胞减少症(100%)、血小板减少症(100%)、贫血(100%)、发热性中性粒细胞减少症(55%, 18/33)、肺炎(21%, 7/33)和败血症(12%, 4/33)。未发生治疗相关性死亡。中位随访时间为11个月,预计1年总生存(overall survival, OS)率为97%,1年无事件生存(event-free survival, EFS)率为72%。诱导治疗后血细胞计数恢复(中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9$ 个/L并且血小板 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L)的中位时间为21 d。研究结果显示,DAV方案诱导治疗年轻初诊AML患者后可达深度缓解,并且骨髓抑制可快速恢复。

2022年中国10家医院进行了一项2期临床试验<sup>[11]</sup>,研究Ven联合改良DA(2+6)方案诱导治疗AML患者的疗效。诱导方案:Ven 400 mg(d1~7,口服)+柔红霉素60 mg/m<sup>2</sup>(d2~3,静脉注射)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>(d2~7,静脉注射,每天2次)。主要终点为总缓解率(overall response rate, ORR)。使用SPSS

进行统计分析,采用精确二项分布法计算95%CI。基于Kaplan-Meier估计值和95%CI得出OS率、EFS率和无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率,并通过数秩检验进行比较。该研究入组42例患者,男23例,女19例,中位年龄40岁(16~60岁)。1个诱导周期治疗后,ORR为92.9%(95%CI: 91.6%~94.1%; 39/42);CRc为90.5%(95%CI: 89.3%~91.6%, CR: 37/42, CRi: 1/42)。此外,87.9%(29/33)的CR患者达到MRD阴性(95%CI: 84.9%~90.8%)。截至2023年1月30日,预计12个月OS率、EFS率和无病生存(disease-free survival, DFS)率分别为83.1%(95%CI: 78.8%~87.4%)、82.7%(95%CI: 79.4%~86.1%)和92.0%(95%CI: 89.8%~94.3%)。根据欧洲白血病网(European Leukemia Network, ELN)预后风险分类(2022)<sup>[12]</sup>对患者进行分层后,低危组预计12个月OS、EFS、DFS分别为87.5%(95%CI: 81.7%~93.4%)、88.9%(95%CI: 83.7%~94.2%)、100%;中危组OS、EFS、DFS均为100%;高危组分别为70.7%(95%CI: 62.2%~79.2%)、70.3%(95%CI: 64.7%~76.0%)、79.9%(95%CI: 74.7%~85.2%)。贫血(100%)、血小板减少症(100%)和中性粒细胞减少症(100%)是诱导治疗期间最常见的血液学AE。最常见的3~4级非血液学AE是感染,包括发热性中性粒细胞减少症、肺炎、上呼吸道感染、菌血症、肠道感染及皮肤和软组织感染。达到缓解,包括CR、CRi及部分缓解(partial remission, PR)的患者,诱导治疗后中性粒细胞绝对值恢复至 $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L和血小板计数恢复至 $\geq 30 \times 10^9$ 个/L的中位时间分别为13 d(5~26 d)和12 d(8~26 d)。42例患者仅1例在诱导期因咯血死亡,所有患者30 d病死率为2.4%,未观察到肿瘤溶解综合征。该临床研究中,Ven联合改良DA(2+6)方案诱导治疗后可达高CRc率和MRD阴性率,且骨髓抑制期较短,具有较高的安全性,患者耐受性良好。和高危组相比,低中危组使用该方案诱导治疗预后更佳。

上述两种方案诱导治疗成人初治AML均可获得更高的CR率,骨髓抑制快速恢复,且预后良好,值得进一步研究探索。

#### 1.1.2 氟达拉滨(fludarabine)、Ara-C、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和伊达比星(idarubicin, IDA)(FLAG-IDA方案)联合Ven

美国MD安德森癌症中心设计了FLAG-IDA方案联合Ven治疗新诊断AML(newly diagnosed AML, ND-AML)和复发难治性AML(relapsed and refractory AML, R/R-AML)的安全性和有效性的临床试验<sup>[13]</sup>。

该研究共纳入68例患者,中位年龄为46岁(20~73岁)。I B期使用3+3剂量递增和递减算法招募R/R-AML患者(16例),以确定最大耐受剂量和剂量限制毒性。II期研究将患者分为2组,包括II A期(ND-AML 29例)和II B期(R/R-AML 23例)。使用Fisher精确检验评估描述性统计量,Kaplan-Meier方法进行事件发生时间分析,并使用对数秩检验进行比较。

研究结果显示,总体人群、I B、II A和II B的ORR分别为84%(52/68)、75%(12/16)、97%(28/29)及70%(16/23)。中位随访1年后,总体人群、II A期患者和II B期患者的1年OS分别为70%(95%CI:58%~83%)、94%(95%CI:84%~100%)和68%(95%CI:49%~94%)。I B期患者的中位EFS和OS分别为6个月和9个月,II B期患者的中位EFS和OS分别为11个月和未达到。3级和4级AE包括发热性中性粒细胞减少症(50%)、菌血症(35%)、肺炎(28%)和败血症(12%)。R/R-AML和ND-AML中发热性中性粒细胞减少症和肺炎的发生频率相似。菌血症在R/R-AML中更为常见(46% vs. 21%;  $P=0.04$ ),特别是I B期患者(50%)。在所有患者中,30 d和60 d病死率分别为0和4.4%。死亡均发生在R/R-AML患者中,包括4例治疗无效的患者(死亡原因:败血症2例,肺炎1例,肺出血1例)和2例治疗有效患者(死亡原因分别为败血症和噬血细胞综合征)。

共有38例患者(20例ND-AML及18例R/R-AML)顺利桥接至异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),接受allo-HSCT的患者12个月OS率为87%。接受allo-HSCT的患者中位随访9个月,ND-AML患者移植后12个月的OS率为94%,R/R-AML为78%。移植后30 d和60 d的病死率均为3%。研究结论表明,Ven联合FLAG-IDA诱导方案缓解率高,不良反应可耐受,也是allo-HSCT的有效桥梁,带来生存获益,可作为体能状态良好的ND-AML及R/R-AML患者诱导缓解的可选方案,并且对ND-AML更具优势。

### 1.1.3 克拉屈滨(cladribine)、IDA和Ara-C(CLIA方案)联合Ven

美国MD安德森癌症中心另进行了一项单中心、单臂、2期试验<sup>[14]</sup>:Ven联合CLIA方案治疗ND-AML或高危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者。共50例患者入组,包括45例AML患者、4例MDS患者和1例混合表型急性白血病(mixed phenotypic acute leukemia, MPAL)患者,中

位年龄为48岁(37~56岁)。患者接受CLIA方案治疗,并在第2~8天给予Ven(400 mg)。已知患有FMS样酪氨酸激酶3受体(FMS like tyrosine kinase 3 receptor, FLT3)突变,包括内部串联重复序列(internal tandem duplication, ITD)突变和酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TKD)点突变的患者接受米哚妥林或吉瑞替尼治疗。使用Kaplan-Meier方法进行生存分析,并使用对数秩检验和Cox比例风险模型比较主要研究人群和探索性亚组分析的差异。47例(94%,95%CI:83%~98%)患者达到CRc,仅2例无治疗反应,1例在诱导期间死亡。45例CR的患者中有37例(82%)达到MRD阴性。中位随访13.5个月,中位缓解持续时间(duration of remission, DOR)、EFS和OS均尚未达到。预期12个月持续缓解率为74%,EFS为68%,OS为85%。最常见的 $\geq 3$ 级AE是发热性中性粒细胞减少症(84%,42/50)、感染(12%,6/50)和丙氨酸氨基转移酶升高(12%,6/50)。1例接受Ven-CLIA联合FLT3抑制剂治疗的患者在诱导期间死亡;2例CR患者在巩固周期中死于感染并发症,2例均为患有FLT3突变的AML患者,并正在接受FLT3抑制剂的联合治疗。其余患者没有发生治疗相关的死亡。该研究初步证实了对于ND-AML或高危MDS患者,Ven联合CLIA方案可产生高比例的持久MRD阴性缓解,并有利于提高EFS率和OS率,是安全且有效的。

### 1.1.4 DAC联合Ven

ELN高风险的年轻AML成人患者,即使一线接受IC诱导,与低风险和中等风险患者相比,CR率较低,诱导期间病死率高(低风险、中等风险、高风险诱导期间病死率分别为4%、10%、20%),结局较差<sup>[15]</sup>。苏大附一院进行了一项多中心、单臂、2期研究,探索了Ven+DAC作为一线诱导治疗在新诊断的ELN高风险AML年轻成人中的疗效和安全性<sup>[16]</sup>。共有42例患者入组,中位年龄为39岁(33~52岁)。患者接受Ven+DAC诱导治疗,具体方案为:DAC(20 mg/m<sup>2</sup>, d1~5)+Ven(100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3~28)。伴有FLT3-ITD突变者联合使用FLT3抑制剂索拉菲尼。达到CRc的患者进行1~2个周期的高剂量Ara-C巩固治疗。采用Kaplan-Meier方法分析DOR、OS和EFS,包括中位数和相应的95%CI。2个疗程的诱导治疗后,CRc为95%,MRD阴性率为79%。中位随访时间为11.3个月,中位OS、EFS和DOR均未达到。预期12个月OS为91%,EFS为65%。最常见的 $\geq 3$ 级血液学AE包括血小板减少症(91%)、中性粒细胞减

少症(100%)和贫血(90%)。30 d和60 d病死率均为0。第1个疗程期间,首次诱导后CRc患者的血细胞计数恢复(中性粒细胞绝对计数 $\geq 1 \times 10^9$ 个/L,血小板计数 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L)中位时间为34 d(26~42 d)。

42例患者中有33例接受了allo-HSCT,其中26例在首次CR后接受allo-HSCT,5例在形态学复发后接受了allo-HSCT,2例为挽救性移植。2例达到CR的患者在移植后死于急性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),1例患者在早期复发后死于疾病进展。

研究表明,相比IC治疗,Ven联合DAC治疗新诊断的ELN高风险AML年轻成人患者CR率高,延长OS及EFS,且早期病死率为0,是一种安全有效的诱导治疗方案。

## 1.2 含Ven的联合化疗方案一线诱导治疗老年及不耐受强化疗AML

在一项Ven联合改良强化化疗的I B期剂量递增研究中<sup>[17]</sup>,入组条件为年龄 $\geq 65$ 岁,新诊断的原发性AML(de novo AML)或继发性AML(secondary AML, sAML)患者,且既往未接受过IC。共51例老年AML患者入组,中位年龄为72岁(63~80岁)。23例(45%)有导致sAML的既往疾病,最常见的是MDS( $n=14$ ; 27%); 16例(31%)既往接受过去甲基化药物治疗。51例患者接受改良IDA+Ara-C(IA方案)联合Ven(5+2)方案(IAV方案)诱导治疗。诱导治疗(1个周期):7 d Ven前期治疗后序贯7 d IAV方案。7 d Ven前期治疗共有5个剂量递增队列:①Ven 50 mg d1~7; ②Ven 50 mg d1, 100 mg d2~7; ③Ven 50 mg d1, 100 mg d2, 200 mg d3~7; ④Ven 50 mg d1, 100 mg d2, 200 mg d3, 400 mg d4~7; ⑤Ven 50 mg d1, 100 mg d2, 200 mg d3, 400 mg d4、600 mg d5~7。7 d IAV: IDA 12 mg/m<sup>2</sup>(d2~3, 静脉输注)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>(d1~5, 静脉输注)+Ven以平台剂量给药(d1~7, 口服)。巩固治疗(4个周期): IDA 12 mg/m<sup>2</sup>(d1)+Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>(d1~2)+Ven(d1~14, 诱导期间平台剂量给药)。维持治疗(7个周期):在每个28 d周期的第1~14天口服Ven。诱导治疗后,CRc为72%,其中de novo AML为97%; sAML为43%。de novo AML的CR率为68%,而sAML仅为9%。整个人群的中位OS为11个月,其中4例患者出现早期死亡。诱导期间最常见的 $\geq 3$ 级AE为发热性中性粒细胞减少症(55%)和败血症(35%)。较低(50~100 mg)和较高(400~600 mg)剂量Ven治疗组之间的AE发生率无明显差异。诱导治疗从Ara-C治

疗第1天开始,中性粒细胞( $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L)和血小板( $\geq 50 \times 10^9$ 个/L)恢复的中位时间分别为26 d和25 d。

4个巩固治疗周期中,中性粒细胞恢复的中位时间为15~27 d,没有证据证明重复巩固周期具有累积毒性。在巩固治疗第1个周期,Ven 600 mg剂量组患者的中性粒细胞计数恢复时间(中位数45 d)低于较低剂量水平组(17~30 d)。达到CRc的患者,Ven 600 mg剂量组5例中有3例(60%)在巩固治疗第1个周期后第42天中性粒细胞计数未能恢复,而较低剂量组20例患者均恢复。14例患者(27%)接受了Ven维持治疗。血液学AE包括3级中性粒细胞减少症(36%, 5/14),3级血小板减少症(7%, 1/14)和4级血小板减少症(43%, 6/14)。

IAV方案诱导治疗后,de novo AML患者ORR达97%,sAML患者ORR为43%;血液学恢复时间未延长,早期病死率低,对于老年AML患者是安全且可耐受的。

## 2 改良诱导方案与“3+7”方案的疗效及安全性对比

### 2.1 FLAG联合或不联合IDA方案(FLAG+/-IDA) vs. “3+7”方案

FLAG+/-IDA通常用作R/R-AML的挽救治疗,较少应用于初始诱导治疗<sup>[18]</sup>。Solh等<sup>[19]</sup>回顾性分析了304例AML患者,根据美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)标准,这些患者具有中等或不良遗传学风险,分别接受“3+7”(n=86)或FLAG+/-IDA(n=218)诱导治疗。两组患者的中位年龄相似,分别为59岁(21~80岁)和60岁(19~77岁); NCCN风险组分类无显著性差异(中等风险52% vs. 56%, 高风险48% vs. 44%,  $P=0.58$ )。1个诱导周期后,与“3+7”组相比,FLAG+/-IDA组CR率更高(74% vs. 62%,  $P < 0.001$ ),达到CR的时间更短(30.0 d vs. 37.5 d,  $P < 0.001$ ),并且FLAG+/-IDA治疗后CR患者从诊断到移植的时间更短(115 d vs. 151 d,  $P < 0.001$ )。FLAG-IDA组患者缓解后3年OS和DFS分别为54%和49%,显著优于“3+7”组的39%和32%( $P=0.01$ )。与“3+7”组相比,接受FLAG+/-IDA的患者移植后的3年OS(58% vs. 37%,  $P=0.01$ )和DFS(51% vs. 33%,  $P=0.01$ )也更高。这项回顾性分析结果表明,与“3+7”方案相比,FLAG-IDA用于初始诱导治疗AML患者CR率更高,达到CR的时间、诊断到移植的时间更短,有更高的缓解后OS率和EFS率,且不增加毒性,可能是一种更有效的诱导治疗方案。

## 2.2 Ven+AZA(VA) vs. “3+7”方案

VA是新诊断的不适合接受IC的AML患者的标准治疗,具有高CR率和深度持续缓解的潜力<sup>[7,20]</sup>。Cherry等<sup>[21]</sup>回顾性分析了292例接受VA( $n=143$ )或IC( $n=149$ )方案治疗的新诊断AML患者的结局。VA组中位年龄为69.5岁(22~91岁),IC组中位年龄为52.7岁(19~81岁);根据ELN预后风险分类,VA组低风险、中等风险、高风险比例分别为16.8%(24/143)、16.8%(24/143)、65.0%(93/143),2例患者无法评估;IC组低风险、中等风险、高风险比例分别为15.4%(23/149)、16.1%(24/149)、40.3%(60/149),42例患者无法评估。VA组中sAML、治疗相关性AML、MDS或骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)既往治疗患者人数分别为59例(41.3%)、27例(18.9%)、17例(11.9%),IC组中sAML、治疗相关性AML、MDS或MPN既往治疗患者人数分别为42例(28.2%)、15例(10.1%)、15例(10.1%)。Kaplan-Meier方法估计中位生存时间, Mantel-Cox对数秩分析比较生存时间。

VA和IC的中位随访时间分别为808 d和1 697 d;中位OS分别为483 d和884 d( $P=0.002$ )。VA组与IC组ORR无显著差异(76.9% vs. 70.5%,  $P=0.211$ )。考虑到VA组和IC组之间的基线差异,例如年龄、ELN风险和移植状态,该研究组进一步进行了倾向匹配队列分析(IC组: $n=48$ ; VA组: $n=48$ )。当年龄、风险分层和移植状态匹配时,IC组的中位OS为705 d,而VA组未达到( $P=0.067$ );接受VA和IC治疗的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)(669 d vs. 751 d,  $P=0.370$ )、CRc(76.9% vs. 70.5%,  $P=0.211$ )和早期死亡(治疗30 d内死亡)无明显差异。研究发现,基于OS,VA优于IC的因素包括年龄 $\geq 65$ 岁、ELN高风险和RUNX1突变;IC优于VA的因素为ELN中等风险;基于PFS,VA优于IC的因素是年龄 $\geq 65$ 岁和RUNX1突变,未发现IC优于VA的因素。该研究初步表明,患者年龄 $\geq 65$ 岁,ELN高风险,伴有RUNX1突变时,VA方案作为诱导治疗的优选;ELN中等风险患者则优先考虑IC方案。

## 2.3 Ven联合DAC(Ven-DAC) vs. “3+7”方案

苏大附一院陈苏宁教授团队基于前期的研究结果<sup>[16]</sup>,在2023年12月美国血液学会(American Society of Hematology, ASH)年会报告了一项多中心、随机、II B期试验的中期分析结果,该试验对比了Ven-DAC与IA方案在ND-AML患者中的疗效和安全性。入组标准为年龄18~59岁的ND-AML患者。截

至2023年7月11日,共入组102例患者,其中Ven-DAC组55例,IA组47例。Ven-DAC组诱导方案: DAC(20 mg/m<sup>2</sup>, d1~5)+Ven(100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3~28)。IA组诱导方案:IDA(12 mg/m<sup>2</sup>, d1~3)+Ara-C(100 mg/m<sup>2</sup>, d1~7)。1个周期的诱导治疗后未达到CR的患者可进行第2个周期的诱导治疗。巩固治疗:中剂量Ara-C(2 g/m<sup>2</sup>, d1~3,每天2次)。主要终点为CRc。结果表明, Ven-DAC组与IA组CRc率相当(85.5% vs. 78.7%,  $P=0.37$ ),但Ven-DAC组MRD阴性的CRc率远高于IA组(67.3% vs. 53.2%,  $P=0.147$ )。对于中等风险和高风险患者,尤其是高风险患者, Ven-DAC组的CRc率和MRD阴性的CRc率显著高于IA组(CRc,  $P=0.031$ ; MRD阴性, CRc,  $P=0.029$ )。中位随访7.8个月,两组均未达到EFS和OS。Ven-DAC组诱导后血小板恢复 $\geq 20 \times 10^9$ 个/L的中位时间为12 d,明显短于IA组(21 d) ( $P < 0.01$ )。与IA组相比, Ven-DAC组在诱导期间血小板输注(5 U vs. 7 U,  $P < 0.01$ )和红细胞输注(3 U vs. 5 U,  $P=0.023$ )需求量更低。此外, Ven-DAC组中 $\geq 3$ 级发热性中性粒细胞减少症(41.8% vs. 83.0%)、感染(27.3% vs. 72.3%)和脓毒症(5.5% vs. 31.9%)的发生率均显著低于IA组( $P < 0.01$ )。

结果显示,对于ND-AML患者,和IA方案相比, Ven-DAC方案可产生更高的MRD阴性的CRc率;尤其是高风险ND-AML患者, Ven-DAC方案可达更高的MRD阴性的CRc率,血细胞计数恢复时间更短,且AE发生率更低。

## 3 分子靶向药物

AML的分子学研究进展促进了分子靶向药物的不断研发,对于患者预后分层的更新及治疗方案的优化具有重要意义。与2017 ELN指南相比,2022 ELN指南对初诊时的遗传风险分类进行了更新,如无论单等位还是双等位基因突变,CEBPAb ZIP区框内突变归类为预后良好组<sup>[22-24]</sup>;伴有ASXL1、BCOR、EZH2、RUNX1、SF3B1、SRSF2、STAG2、U2AF1或ZRSR2这些骨髓增生异常相关基因突变的AML归类为不良风险组<sup>[25-26]</sup>;在风险分类中不再考虑FIT3-ITD等位基因频率,所有伴有FIT3-ITD突变的AML都归类为中等风险组。

### 3.1 异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)抑制剂

2022年12月1日,美国食品药品监督管理局批准了新的IDH1抑制剂奥鲁他赛尼(olutasidenib,

OLU)用于R/R-AML<sup>[27]</sup>,该试验入组患者为未接受过IDH1抑制剂治疗的IDH1突变R/R-AML<sup>[28]</sup>。中位年龄为71岁,接受OLU治疗直至进展。CR或部分血液学恢复的完全缓解(complete remission of partial hematologic recovery, CRh)率为35%,达到缓解的中位时间为1.9个月。在达到CR/CRh的患者中,缓解较持久,中位DOR为25.9个月。

未来研究的一个领域将是三联方案。在一项针对IDH1突变的初治和R/R-AML患者的探索性研究中<sup>[29]</sup>,接受AZA/Ven/艾伏尼布(ivosidenib, IVO)患者的CRc率为85%~100%;虽然IVO/Ven的CRc率为67%~100%,和三联方案相比并无显著差异,但三联方案显著提高了MRD阴性率(86% vs. 25%)。目前正在进行IDH2抑制剂恩西地平(enasidenib, ENA)、OLU或IVO与去甲基化药物和/或Ven不同组合的研究。

### 3.2 FLT3抑制剂

一项II期研究的最新结果证实了70岁以下伴有FLT3突变的AML患者,在诱导、大剂量Ara-C巩固和维持治疗中添加FLT3抑制剂米哚妥林(midostaurin, MIDO)的疗效<sup>[30]</sup>。由于其在allo-HSCT后的维持治疗中未显示明显获益<sup>[30-32]</sup>,目前MIDO尚未被批准单独用于巩固后维持治疗。

奎扎替尼(quizartinib, QUIZ)是第2代I型FLT3抑制剂,可提高R/R FLT3突变型AML的缓解率<sup>[33-35]</sup>,但与III期QuANTUM-R研究中的挽救化疗相比,生存优势较小<sup>[34]</sup>。并且与其他FLT3抑制剂相比,QUIZ的心脏毒性和骨髓抑制作用增加。目前QUIZ尚未在美国或欧洲获得批准,但已在日本获得批准。另一种I型FLT3抑制剂是克诺拉尼(crenolanib, CREN)。最近报告了FLT3突变初诊成人AML患者中使用CREN联合“3+7”的长期数据<sup>[36]</sup>。入组患者中位年龄为57岁,其中60岁以上占30%。FLT3突变类型包括75%的ITD、18%的TKD,7%的患者同时具有ITD和TKD突变。多个亚组中(包括FLT3 ITD突变或伴随FLT3/DNMT3A/NPM1突变的亚组)CR/CRi率超过80%。达到CR/CRi的患者MRD阴性率为94%。其中50%的患者接受了allo-HSCT。中位随访45个月,中位OS未达到。

### 3.3 其他小分子抑制剂

#### 3.3.1 TP53突变靶向药物

艾普利纳托普(eprenetapopt, APR-246)是一种新型治疗药物,通过促进TP53突变体与DNA靶点的结合重新激活其转录活性。目前两项II期研究

正在评估APR-246与AZA联合治疗TP53突变型MDS和AML的疗效<sup>[37-38]</sup>。MDS患者CR率为47%~50%,AML患者的CR率仅为17%。但值得注意的是,两项研究中达到CR的患者TP53突变频率均显著降低。MDS患者的中位OS为10.8~12.1个月,AML患者为13.9个月。AE包括发热性中性粒细胞减少和神经系统毒性反应。

另一项研究的最新数据评估了APR-246/AZA在TP53突变型MDS和AML患者allo-HSCT后维持治疗的疗效<sup>[39]</sup>。患者接受了7个周期的治疗,中位RFS为12.5个月,中位OS为20.6个月,未发生30 d内的死亡。

#### 3.3.2 menin抑制剂

多项研究评估了menin-MLL抑制剂KO-539或SNDX-5613在伴有KMT2A重排或NPM1突变的R/R-AML患者中的疗效。数据表明,KO-539或SNDX-5613的CR/CRh率(25%~30%)和MRD阴性率(75%~78%)相似<sup>[40-42]</sup>。AE包括QTc延长和分化综合征。但是,使用KO-539的NPM1突变AML患者中未观察到分化综合征。

## 4 总结

综上所述,对于年轻及可耐受IC的患者,Ven联合IC方案及DAC均可产生较高的CR率和MRD阴性率,骨髓抑制恢复时间在可控范围,延长OS及EFS;对于老年及不耐受IC患者,Ven联合改良IA方案CR率高,血液学恢复时间未延长,早期死亡率低;通过和“3+7”方案的对比,FLAG+/-IDA、VA及Ven-DAC方案在特定患者亚群中也表现出较高的有效率及安全性。相关研究显示,风险分层高危患者可优先考虑VA或Ven-DAC方案,中危患者可优先考虑标准化疗。同时,随着越来越多的新型靶向药物纳入研究,更理想的诱导方案还需要更多的临床研究结果和更长的随访时间来证实。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### 作者贡献声明:

马萍阅读了相关文献,撰写了文章初稿。洪鸣对文章的知识性内容作批评性审阅,修改了初稿,并提出了宝贵的意见。

#### Author's Contributions:

MA Ping read relevant literature and wrote the initial draft of the article. HONG Ming conducted a critical review of the informative content of the article, revised the initial draft, and provided valuable feedback.

[参考文献]

- [1] 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(09): 705-712  
Leukemia and Lymphoma Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Chinese Diagnosis and treatment guidelines for adult acute myeloid leukemia (non acute promyelocytic leukemia) (2023 Edition) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2023, 44(09): 705-712
- [2] SALEH K, KHALIFEH-SALEH N, KOURIE H R. Acute myeloid leukemia transformed to a targetable disease [J]. Future Oncol, 2020, 16(14): 961-972
- [3] JONES L, STEVENS B M, D' ALESSANDRO A, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells [J]. Cancer Cell, 2019, 35(2): 333-335
- [4] POLLYEA D A, STEVENS B M, JONES C L, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia [J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1859-1866
- [5] 尹金玉, 徐子瑶, 孙 倩, 等. 维奈克拉联合地西他滨、阿柔比星对急性髓系白血病细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(10): 1349-1356  
YIN J Y, XU Z Y, SUN Q, et al. The effect of combination therapy with venetoclax, decitabine, and doxorubicin on proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2022, 42(10): 1349-1356
- [6] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2019, 133(1): 7-17
- [7] 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
- [8] WEI A H, MONTESINOS P, IVANOV V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. Blood, 2020, 135(24): 2137-2145
- [9] LEE J H, KIM H, JOO Y D, et al. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(24): 2754-2763
- [10] WANG H, MAO L, YANG M, et al. Venetoclax plus 3+7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(6): e415-e424
- [11] SUO X, ZHENG F, WANG D, et al. Venetoclax combined with daunorubicin and cytarabine (2+6) as induction treatment in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a phase 2, multicenter, single-arm trial [J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1): 45
- [12] 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
- [13] DINARDO C D, LACHOWIEZ C A, TAKAHASHI K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25): 2768-2778
- [14] KADIA T M, REVILLE P K, BORTHAKUR G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2021, 8(8): e552-e561
- [15] KEREN - FROIM N, HEERING G, SHARVIT G, et al. ELN 2017 classification significantly impacts the risk of early death in acute myeloid leukemia patients receiving intensive induction chemotherapy [J]. Ann Hematol, 2022, 101(2): 309-316
- [16] XIE J, BAO X, XUE S L, et al. Venetoclax with decitabine as frontline treatment in younger adults with newly diagnosed ELN adverse-risk AML [J]. Blood, 2023, 142(15): 1323-1327
- [17] CHUA C C, ROBERTS A W, REYNOLDS J, et al. Chemotherapy and venetoclax in elderly acute myeloid leukemia trial (CAVEAT): a phase 1b dose-escalation study of venetoclax combined with modified intensive chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(30): 3506-3517
- [18] TENOLD M E, MOSKOFF B N, KRISHNAN R, et al. Retrospective analysis of adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated with FLAG at a comprehensive cancer center [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(7): e611-e618
- [19] SOLH M M, SOLOMON S R, MORRIS L E, et al. Improved post remission survival of non-favorable risk acute myelogenous leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG +/- idarubicin versus 3 + 7 (anthracycline + cytarabine) [J]. Leuk Res, 2020, 93: 106318
- [20] POLLYEA D A, PRATZ K, LETAI A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a phase 1b study [J]. Am J Hematol, 2021, 96(2): 208-217

- [21] CHERRY E M, ABBOTT D, AMAYA M, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(24): 5565–5573
- [22] TARLOCK K, LAMBLE A J, WANG Y C, et al. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2021, 138(13): 1137–1147
- [23] TAUBE F, GEORGI J A, KRAMER M, et al. CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome[J]. *Blood*, 2022, 139(1): 87–103
- [24] WAKITA S, SAKAGUCHI M, OH I, et al. Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(1): 238–247
- [25] AWADA H, DURMAZ A, GURNARI C, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(19): 1885–1895
- [26] BERNARD E, TUECHLER H, GREENBERG P L, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(7): 2200008
- [27] CARAVELLA J A, LIN J, DIEBOLD R B, et al. Structure-based design and identification of FT-2102 (Olutasidenib), a potent mutant-selective IDH1 inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(4): 1612–1623
- [28] CORTES J E, FENAUX P, YEE K, et al. Oluta-sidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed/refractory IDH1 acute myeloid leukemia. Results from a planned interim analysis of a phase 2 pivotal clinical trial[J]. *Blood*, 2022, 140(1): 6193–6196
- [29] LACHOWIEZ C A, GARCIA J S, BORTHAKUR G, et al. A phase I b/II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in IDH1-mutated hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 7018
- [30] 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
- [31] DÖHNER K, THIEDE C, JAHN N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 135(5): 371–380
- [32] MAZIARZ R T, LEVIS M, PATNAIK M M, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(5): 1180–1189
- [33] CORTES J E, TALLMAN M S, SCHILLER G J, et al. Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML[J]. *Blood*, 2018, 132(6): 598–607
- [34] CORTES J E, KHALED S, MARTINELLI G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 984–997
- [35] CORTES J, PERL A E, DÖHNER H, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 889–903
- [36] WANG E S, GOLDBERG A D, WALTER R B, et al. Long-term results of a phase 2 trial of crenolanib combined with 7+3 chemotherapy in adults with newly diagnosed FLT3 mutant AML[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 7007
- [37] SALLMAN D A, DEZERN A E, GARCIA-MANERO G, et al. Eprentapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1584–1594
- [38] CLUZEAU T, SEBERT M, RAHMÉ R, et al. Eprentapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the groupe francophone des myélodysplasies (GFM)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1575–1583
- [39] MISHRA A, TAMARI R, DEZERN A E, et al. Eprentapopt plus azacitidine after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for TP53-mutant acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3985–3993
- [40] ISSA G C, ALDOSS I, DIPERSIO J F, et al. The menin inhibitor SNDX-5613 (revumenib) leads to durable responses in patients (Pts) with KMT2A-rearranged or NPM1 mutant AML: updated results of a phase (Ph) I study[J]. *Blood*, 2022, 140(1): 150–152
- [41] ERBA H P, FATHI A T, ISSA G C, et al. Update on a phase 1/2 first-in-human study of the menin-KMT2A (MLL) inhibitor ziftomenib (KO-539) in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2022, 140(1): 153–156
- [42] ISSA G C, CUGLIEVAN B, STEIN E, et al. Outcomes after transplant in relapsed/refractory KMT2Ar (MLLr) and mNPM1 (NPM1c) leukemia patients achieving remissions after menin inhibition: SNDX-5613 (revumenib) Ph1 experience[J]. *Blood*, 2022, 140(1): 914–916

[收稿日期] 2024-07-13

(本文编辑:唐震)