

·述 评·

# 急性髓细胞白血病的治疗进展

唐庆华, 贡铁军, 马 军

(哈尔滨血液病肿瘤研究所, 哈尔滨 150010)

[关键词] 急性髓细胞白血病; 靶向治疗; 免疫治疗

[中图分类号] R733.71

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2022.02.002

**Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia//**

TANG Qing-hua, GONG Tie-jun, MA Jun

**Key words:** acute myeloid leukemia; targeted therapy; immunotherapy**Authors' address:** Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人急性白血病中最常见的类型,是一组基因改变导致的造血干细胞克隆性增殖失调的高度异质性的血液系统恶性疾病。标准化疗及联合造血干细胞移植是60岁以下AML患者的主要治疗手段。在20世纪70年代提出“3+7方案”(3d柔红霉素+7d阿糖胞苷),长期以来一直被认为是标准治疗,可长期治愈30%~40%的年轻AML患者<sup>[1-5]</sup>。国内外较早期的AML研究主要集中在50~55岁的患者,报告5年生存率为40%~45%。后来的研究扩大到60岁的AML患者,报告5年生存率为30%~35%,这些强化化疗方案用于60岁以上的老年患者,5年生存率低于10%~15%<sup>[6-7]</sup>。显而易见,有60%的年轻AML患者会进展为复发/难治状态,老年和体弱的患者大多数无法耐受强化甚至常规的化疗方案,AML的治疗仍存在巨大的临床需求。随着近年对AML相关基因探索的突破,2017年以后众多新药、新疗法的出现改善了AML

患者的治疗情况,提高了生存率。本文将对老年AML、AML缓解后的维持治疗以及复发的AML的治疗进展进行介绍和述评。

## 1 老年AML患者的治疗现状及研究进展

### 1.1 老年AML的治疗现状

近年来,随着人口老龄化、化学毒物接触史增加及其他恶性肿瘤放化疗治疗史,老年AML发病率显著增加,其发病的中位年龄为68岁,且1/3以上的患者发病时年龄大于75岁。老年AML患者长期生存率较低,5年生存率仅5%<sup>[8]</sup>。老年AML患者的治疗现状根据患者身体状态可分为3种情况,目前多采用Ferrara的标准判断患者是否为unfit患者。对于fit的老年AML患者,可使用标准的“3+7”进行治疗;对于unfit型老年AML患者,可使用去甲基化单药(hypomethylating agents, HMA)治疗或联合小剂量阿糖胞苷,或给予最佳支持治疗。

### 1.2 新药在老年AML患者中的研究进展

在老年AML患者中,低剂量阿糖胞苷(low-dose cytarabine, LDAC)可作为一种治疗选择,但是有效率较低,完全缓解(complete response, CR)/血细胞计数未完全恢复的CR(CR with incomplete blood count recovery, CRi)为11%~19%,中位总生存期(overall survival, OS)为6个月<sup>[9-10]</sup>。B细胞淋巴瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抑制剂、异柠檬酸脱氢酶-1(isocitrate-dehydrogenase-1, IDH1)抑制剂、FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)抑制剂等靶向治疗药物的问世,改变老年AML的治疗困境,其中Bcl-2抑制剂维奈克拉(venetoclax)的出现为老年AML的治疗带来了较大的改变。维奈克拉是一种选择性的Bcl-2抑制剂,可特异性地结合于抗凋亡蛋白Bcl-2的BH3结构域,从而解除Bcl-2对促凋亡蛋白的抑制作用,

[作者简介] 唐庆华(1977-),女,黑龙江哈尔滨人,主治医师,医学硕士,主要研究方向为急性髓系白血病的分子发病机制。

[通讯作者] 马军, Tel: 0451-84883471, E-mail: majun0322@126.com

最终促进白血病细胞凋亡<sup>[11]</sup>。鉴于其在AML中优越的疗效,2018年11月21日美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)加急批准了维奈克拉与HMA或LDAC联合应用于>75岁的老年初治AML患者或不耐受强化疗患者,该药于2020年12月在国内获批。一项旨在研究维奈克拉+LDAC方案有效性及安全性的Ⅲ期随机双盲安慰剂对照临床试验,纳入新诊断18岁以上不能耐受强化化疗的AML患者,211例患者按2:1的比例随机分为维奈克拉组( $n=143$ )或安慰剂( $n=68$ ),28 d为一周期,加上LDAC从第1天至第10天。主要研究终点为总生存率;次要终点包括应答率,摆脱输血和无事件生存率。入组患者中位年龄为76岁(范围36~93岁),38%患有继发性AML,20%曾使用过HMA。初步分析结果,维奈克拉联合LDAC组与单独使用LDAC组比较可降低25%的死亡风险[风险比(hazard ratio, HR)0.75,95%可信区间(confidence interval, CI)0.52~1.07,  $P=0.11$ ],无统计学意义;但是维奈克拉+LDAC组中位生存期(8.4个月 vs. 4.1个月)及应答率(48% vs. 13%)显著优于LDAC单药组。同时,这一临床试验也很好的展示了维奈克拉联合LDAC具有良好的耐受性和可控的安全性<sup>[12]</sup>。目前维奈克拉联合HMA或LDAC是治疗老年AML的优选方案,对于不良反应的处理、药物剂量及疗程的调整是临床医师们关注的重点。

蒽环类药物联合阿糖胞苷的诱导缓解方案(“3+7”)是成人AML患者应用最广泛的治疗方案。对于无不良合并症、无高危遗传学异常的fit的老年AML患者,标准“3+7”化疗方案仍然可以作为这类老年AML患者的治疗选择,能够给这部分fit的老年AML带来更高的CR率和无意外事件生存率,使这类患者受益。CPX-351(vyxeos)是一种柔红霉素与阿糖胞苷按照1:5比例组合的脂质体,2017年也获FDA批准上市。一项CPX-351的Ⅲ期研究(NCT01696084)纳入309例年龄60~75岁的老年初诊高危/继发性AML患者,分为CPX-351组( $n=153$ ),3+7组( $n=156$ )。Kaplan-Meier生存分析结果显示,CPX-351组的3年及5年生存率均高于“3+7”组(分别为21% vs. 9%,18% vs. 8%)。CPX-351在获得CR/CRi的患者中的安全性与总体研究人群和“3+7”方案已知的安全性一致。在达到CR/CRi的患者中,研究期间最常见的 $\geq 3$ 级治疗引发不良事件(treatment-emergent adverse events,

TEAE; $\geq 10\%$ )是发热性中性粒细胞减少症(CPX-351组:79% vs. “3+7”组:77%)、高血压(14% vs. 6%)、肺炎(12% vs. 15%)、菌血症(11% vs. 2%)、败血症(6% vs. 10%)和肺水肿(3% vs. 10%)。发热性中性粒细胞减少症(CPX-351组:15% vs. “3+7”组:12%)是最常见的严重TEAE。CPX-351组的1例患者因TEAE(心脏衰竭)而停药。这项大型、多中心、随机对照的Ⅲ期临床研究表明,与传统的“3+7”方案相比,CPX-351可使高危/继发性老年AML患者实现更深的缓解,从而改善OS,且安全性相当<sup>[13]</sup>。

## 2 AML是否需要维持治疗?

强化诱导和巩固治疗后复发仍然是AML治疗失败的最重要原因。在AML中,除急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)外,维持治疗不是常用的策略,这可能是由于缺乏相对无毒和便捷的方案可以作为CR患者的维持治疗。既往研究尝试继续标准化疗方案或使用LDAC作为维持治疗来降低疾病复发风险,尽管这些研究延长了无复发生存期(recurrence-free survival, RFS),但没有改善OS,部分原因是因为维持方案增加了治疗毒性。

在过去10年中,随着HMA地西他滨和阿扎胞苷的广泛应用,研究者对于将其作为AML的维持治疗开展了多项临床试验。一项随机Ⅲ期研究(HOVON97)中,对于AML或骨髓增生异常综合征伴难治性贫血伴原始细胞增多(myelodysplastic syndromes-refractory anemia with excess blasts, MDS-RAEB)的老年患者( $\geq 60$ 岁),在至少2个强化疗周期后获得CR/CRi后,研究人员评估了阿扎胞苷作为缓解后维持治疗的价值。共有116例符合条件的患者被随机(1:1)分配到观察组( $n=60$ )或阿扎胞苷维持组( $n=56$ ; 50 mg/m<sup>2</sup>, s.c., d1~d5, 4 w),直至疾病复发或满12个周期。55例患者接受至少1个周期的阿扎胞苷,46例接受至少4个周期,35例患者接受至少12个周期。研究结果显示在阿扎胞苷治疗组(log-rank;  $P=0.04$ ),无病生存率(disease free survival, DFS)明显要更好。阿扎胞苷组的12个月DFS估计为64%,对照组为42%。因此,研究人员得出结论,强化疗CR后使用阿扎胞苷维持是可行的,并可以显著改善DFS。在QUAZAR AML-001研究中,472例 $\geq 55$ 岁原发或继发性AML患者(接受阿糖胞苷联合蒽环类药物的

标准诱导化疗,进行或未进行巩固治疗,并且首次缓解后不适合进行异基因造血干细胞移植)随机接受CC-486(阿扎胞苷的口服制剂300 mg/d,14 d)或安慰剂治疗。大多数患者(两组中均约80%)接受了至少1个周期的巩固治疗。接受CC-486维持治疗患者的OS得到显著改善(中位OS:24.7个月 vs. 14.8个月, $P=0.0009$ ,HR 0.69)。对于RFS也报告了相似的优势。口服药物耐受性良好,预期的副作用包括骨髓抑制和恶心,而且两组的健康相关生活质量评分相当。因此,CC-486被FDA批准用于AML维持治疗的第1种药物<sup>[14]</sup>。这2项研究对AML缓解后的维持治疗做出了重要贡献。诱导缓解和巩固治疗被认为是AML患者治疗过程的“第二步”。对于AML的维持治疗,尽管我们还没有达到这“第二步”,但我们肯定已经非常接近了。

### 3 复发/难治AML的免疫治疗进展

AML是一种高度异质性的疾病<sup>[15]</sup>。尽管自2017年以后批准了几种新药,但仍有部分AML患者对诱导治疗无反应,即原发性诱导失败(primary induction failure, PIF)或6个月内复发[早期复发(early relapse, ER)]<sup>[15-16]</sup>。原发难治和早期复发(relapsed/refractory, R/R)AML通常被视为统一的临床实体。对R/R AML进行挽救性治疗,受个体之间差异的影响治疗有效率较低<sup>[17-20]</sup>。因此,探索新的治疗方法以改善R/R AML患者的不良预后和长期生存是迫切需要解决且极具挑战的临床问题。

针对AML细胞表面抗原探索靶向治疗药物有望成为R/R AML治疗方法的新突破,这种治疗的优势在于特异性杀伤靶细胞,而对正常细胞的影响较小,具有良好的临床应用前景<sup>[21]</sup>。CD123又称白细胞介素-3受体(interleukin-3 receptor, IL-3R) $\alpha$ ,即IL-3R的 $\alpha$ 链,IL-3R $\alpha$ 与IL-3结合后进而与IL-3R的 $\beta$ 链形成复合体,可级联激活细胞内下游信号JAK2,介导细胞的增殖与存活。CD123通常在造血干细胞上表达,也在AML、急性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病等肿瘤细胞上过表达,促进肿瘤细胞的过度增殖,因此,CD123已成为AML治疗的重要靶点之一,各种类型的CD123靶向抑制剂正在研发中,包括单克隆抗体,抗体-药物偶联物,化学药物或者小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)的靶向递送系统,以及嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗

法等,展现出了优秀的抗AML活性<sup>[22]</sup>。多特异性抗体是将来自2个或者多个单克隆抗体的抗原识别位点结合成1个单一结构,使其可同时与多个靶点结合。贝林妥单抗被批准用于R/R急性B淋巴细胞白血病(B-cell lymphoblastic leukemia, B-ALL)治疗的靶向CD3和CD19的细胞衔接双特异性分子(bispecific T-cell engager, BiTE)<sup>[23]</sup>。

Flotetuzumab (MGD006)是一种基于CD3 $\epsilon$ 和CD123的双特异性抗体分子,以双亲和再靶向抗体(dual affinity retargeting, DART)形式设计,能够靶向CD123+白血病细胞并诱导T细胞活化,对AML细胞株和原代AML细胞均具有浓度依赖性的杀伤作用<sup>[24-25]</sup>。在www.clinicaltrials.gov登记为#NCT02152956的一项多中心、开放标签、1/2期研究,该研究的理论基础是基于免疫浸润肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)与阿糖胞苷的化疗耐药相关,但对flotetuzumab有治疗反应。共纳入88例R/R AML成人患者,主要目的是评估flotetuzumab (MGD006)在PIF/ER AML患者中的抗肿瘤活性,主要研究终点是CR+血细胞计数部分恢复的CR(CR with partial hematological recovery, CRh)。具有免疫浸润TME的PIF/ER患者临床获益增加,在30例接受推荐II期剂量(recommended phase II dose, RP2D)治疗的PIF/ER患者中,CR/CRh率为26.7%,总缓解率(CR/CRh/CRi)为30.0%。在达到CR/CRh的PIF/ER患者中,中位OS为10.2个月(1.87个月~27.27个月),6个月和12个月生存率分别为75%(95%CI 0.450~1.05)和50%(95%CI 0.154~0.846)。最常见的不良事件是输注相关反应(infusion-related reactions, IRRs)/细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),主要为1~2级。在第1周通过逐步给药、地塞米松预处理、及时使用托珠单抗和临时剂量减少/中断成功预防了严重的IRR/CRS<sup>[26]</sup>。Floteuzumab代表了一种创新性的实验性治疗方法,在PIF/ER患者中展现出了可接受的安全性和令人鼓舞的治疗活性。

### 4 AML未来的发展方向

整体来看,近几年新药应用的趋势为从难治复发时使用到成为一线药物或在维持治疗时使用,从作为单药使用到联合其他药物使用,适用对象也从老年人群扩大到对年轻人群也适用。对于AML未来的治疗主要集中在3个方面。

首先是精准化治疗,最重要的是诱导分层,诱导治疗不能像传统那样仅仅是“3+7”方案,而是要根据其分子学改变选择“3+7+X”方案,这个X就取决于靶基因的突变状态<sup>[27]</sup>。在未来,我们可能仅依据分子学改变即可做出选择。

其次是治疗理念的改变,目前年轻的成人AML患者的治疗以强化化疗序贯巩固治疗(包括大剂量阿糖胞苷、自体及异基因造血干细胞移植)为主。随着FLT3抑制剂、IDH1抑制剂在国内上市,包括在维持、复发难治甚至诱导治疗中均有大量的临床试验,部分结果写入指南,对于R/R患者的髓系CAR-T治疗的临床试验也在开展。未来随着新型靶向药物、抗体类药物、细胞治疗药物的引入,部分患者的治疗可能会向chemo-free或细胞毒性药物比重降低的方向发展。对于老年AML患者未来的治疗目标也将发生变化,我们的治疗目标将不仅仅着眼于“治愈”和“姑息”,中间还会有“持续带瘤状态”。

最后是对免疫系统监测的重视,AML患者的白血病细胞应该存在相关机制助其逃脱宿主的免疫监控,因此AML患者的整体治疗过程中有必要对免疫系统进行监测以便调整治疗方式。希望未来能有更多关于AML患者免疫状态这方面的研究,为AML的治疗策略带来更多启示。

### [参 考 文 献]

- [1] KANTARJIAN H. Acute myeloid leukemia-Major progress over four decades and glimpses into the future [J]. *Am J Hematol*, 2016,91(1):131-145.
- [2] SHORT N J, RYTTING M E, CORTES J E. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2018,392(10147):593-606.
- [3] KADIA T M, RAVANDI F, CORTES J, et al. Toward individualized therapy in acute myeloid leukemia: A contemporary review[J]. *JAMA Oncol*, 2015,1(6):820-828.
- [4] KADIA T M, RAVANDI F, O' BRIEN S, et al. Progress in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015,15(3):139-151.
- [5] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [6] LÖWENBERG B, OSSENKOPPELE G J, VAN PUTTEN W, et al. High - dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13): 1235-1248.
- [7] FERNANDEZ H F, SUN Z, YAO X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009,361(13):1249-1259.
- [8] KANTARJIAN H, KADIA T, DINARDO C, et al. Acute myeloid leukemia: Current progress and future directions [J]. *Blood Cancer J*, 2021,11(2):41.
- [9] BURNETT A K, MILLIGAN D, PRENTICE A G, et al. A comparison of low - dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment [J]. *Cancer*, 2007, 109(6): 1114-1124.
- [10] DENNIS M, HILLS R K, RUSSELL N H, et al. An evaluation of 17 years of low dose cytarabine as therapy for AML patients not fit for intensive treatment, including patients with adverse cytogenetics, shows improving survival, potential underutilisation and highlights the need for new therapy [J]. *Blood*, 2017,130(1S):3874.
- [11] MIHALYOVA J, JELINEK T, GROWKOVA K, et al. Venetoclax: A new wave in hematocology [J]. *Exp Hematol*, 2018,61:10-25.
- [12] 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.
- [13] LANCET J E, UY G L, NEWELL L F, et al. CPX-351 versus 3+7 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]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(7): e481-e491.
- [14] WEI A H, DÖHNER H, POCOCCO C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(26):2526-2537.
- [15] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [16] 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.
- [17] DAVER N, KANTARJIAN H, RAVANDI F, et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 268-273.
- [18] JABBOUR E, GARCIA-MANERO G, CORTES J, et al. Twice-daily fludarabine and cytarabine combination with or without gemtuzumab ozogamicin is effective in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia, high - risk myelodysplastic syndrome, and blast-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012,12(4):244-251.

## [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] BURNETT A K, MILLIGAN D, PRENTICE A G, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment [J]. *Cancer*, 2007, 109(6):1114-1124.
- [4] DENNIS M, HILLS R K, RUSSELL N H, et al. An evaluation of 17 years of low dose cytarabine therapy for AML patients not fit for intensive treatment, including patients with adverse cytogenetics, shows improving survival, potential underutilization and highlights the need for new therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(1): Abstr3874.
- [5] 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.
- [6] DINARDO C D, MAITI A, RAUSCH C R, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: A single-centre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(10):e724-e736.
- [7] DINARDO C D, PRATZ K W, LETAI A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: A non-randomised, open-label, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2):216-228.
- [8] 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 I b/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1277-1284.

[收稿日期] 2022-01-21

(上接第83页)

- [19] LITZOW M R, OTHUS M, CRIPE L D, et al. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: A report from the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(2):217-225.
- [20] WILLEMZE R, SUCIU S, ARCHIMBAUD E, et al. A randomized phase II study on the effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine combined with either amsacrine or idarubicin in patients with relapsed acute leukemia: An EORTC Leukemia Cooperative Group phase II study (06893) [J]. *Leukemia*, 1997, 11(1S):S24-S27.
- [21] JIN L, WU L. Recent advances in characterization of pre-leukemic / leukemic stem cells in acute myeloid leukemia [J]. *Cell Mol Med Res*, 2017, 2(1):44-51.
- [22] XU S, XU H. Advances in application of CD123 targeting inhibitors in acute myeloid leukemia treatment [J]. *International Journal of Blood Transfusion and Hematology*, 2021, 44(2):122-131. [许仕琳, 许海燕. CD123靶向抑制剂治疗急性髓细胞白血病的研究新进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2021, 44(2):122-131.]
- [23] GARFIN P M, FELDMAN E J. Antibody-based treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(6):545-552.
- [24] AL-HUSSAINI M, RETTIG M P, RITCHEY J K, et al. Targeting CD123 in acute myeloid leukemia using a T-cell-directed dual-affinity retargeting platform [J]. *Blood*, 2016, 127(1):122-131.
- [25] CHICHILI G R, HUANG L, LI H, et al. A CD3 × CD123 bispecific DART for redirecting host T cells to myelogenous leukemia: Preclinical activity and safety in nonhuman primates [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(289):282r-289r.
- [26] UY G L, ALDOSS I, FOSTER M C, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2021, 137(6):751-762.
- [27] TANG K, SCHUH A C, YEE K W. 3 + 7 combined chemotherapy for acute myeloid leukemia: Is it time to say goodbye? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(10):120.

[收稿日期] 2022-03-14