



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.004

· 综述与讲座 ·

急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后 靶向药物维持治疗研究进展

江中慧 宣丽

【摘要】 急性髓系白血病(AML)是成人中最常见的急性白血病类型,严重危害人类健康。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗 AML 的主要手段。白血病复发是 AML 患者治疗失败的主要原因,包括接受 allo-HSCT 治疗的 AML 患者。新近研究表明,AML 患者可能受益于移植后靶向药物维持治疗,特别是高危 AML 患者。本综述总结了靶向药物如去甲基化药物、FLT3 抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂和 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)抑制剂等在 AML 患者 allo-HSCT 后维持治疗的研究进展。

【关键词】 急性髓系白血病; 异基因造血干细胞移植; 靶向药物; 维持治疗

【中图分类号】 R733.71 **【文献标识码】** A

急性髓系白血病(AML)是成年人白血病中最常见的一组高度异质性克隆性疾病,经诱导化疗缓解率仅为 70% 左右。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗 AML 的主要手段,甚至是治愈某些类型的唯一方法。白血病复发是 AML 患者治疗失败的主要原因,包括接受 allo-HSCT 的 AML 患者。因此,迫切需要一种有效、安全的方法来改善患者的生存状况。近年来随着高通量测序等技术的飞速进步,对 AML 的发病机制有了全新的认识,各种基于不同机制的靶向药物不断涌现,这些靶向药物被应用于 AML 的诱导、巩固和维持治疗,包括 allo-HSCT 后的维持治疗,使 AML 治疗步入了个体化精准治疗的新时代。本文就 AML 患者 allo-HSCT 后的靶向药物维持治疗研究进展综述如下。

一、维持治疗的定义

维持治疗的广义定义包括基于微小残留病(MRD)的抢先治疗和不基于 MRD 的预防性治疗,其狭义定义则仅指后者。在减少 AML 患者白血病复发和改善生存方面,抢先治疗和预防性治疗孰优孰劣仍有待讨论。本文主要关注移植后预防性治疗。

二、靶向药物维持治疗

1. 去甲基化药物

去甲基化药物如阿扎胞苷(azacitidine)和地西他滨(decitabine)作为诱导治疗在 AML 患者中显示出良好的疗效和耐受性,尤其是不能耐受强化化疗的老年患者^[1-2]。一些回顾性和小样本前瞻性研究结果表明,移植后使用去甲基化药物维持治疗安全,可减少复发,从而延长 AML 患者生存率,特别是对于高危 AML 患者^[3-5]。相反,另一些研究表明,AML 患者 allo-HSCT 后去甲基化药物维持治疗可能不获益^[6-7]。一项前瞻性 II 期试验结果显示,对于化疗或 allo-HSCT 后获完全缓解(CR)的高危 AML 或骨髓增生异常综合征(MDS)患者,基于 MRD 的阿扎胞苷抢先治疗可预防或延迟血液学复发^[8]。另一项前瞻性 I/II 期研究结果表明,AML 或 MDS 患者 allo-HSCT 后使用口服阿扎胞苷 CC-486 作为维持治疗的耐受性良好,1 年复发率为 21%^[9]。遗憾的是,这两项研究均为单臂研究。张曦教授团队在 2016 年 4 月发起了一项 II 期随机对照试验(RCT),以评估 MRD 阴性的高危 AML 患者 allo-HSCT 后小剂量地西他滨(5 mg/m²、第 1~5 天)联合重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF, 100 μg/m²、第 0~5 天)维持治疗的有效性和安全性,结果发现 allo-HSCT 后小剂量地西他滨联合 rhG-CSF 维持治疗(每 6~8 周给药 1 次,最多 6 个疗程)可降低复发率,维持组和未维持组患者 2 年复发率分别为 15.0% 和 38.3%^[10]。Oran 等^[11]

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2502605);国家自然科学基金面上项目(82170213);南方医科大学南方医院临床研究专项(2021CR002)

作者单位:510000 广州,南方医科大学南方医院血液内科

通讯作者:宣丽, E-mail: annieshizi@126.com

报道了第 1 个关于阿扎胞苷 allo-HSCT 后维持治疗的 RCT, 结果显示该治疗没有改善高危 AML 和 MDS 患者移植后的无复发生存 (RFS) 率。伴 TP53 突变的 AML 和 MDS 患者预后差。新近一项前瞻性 II 期临床研究结果表明, 对于 TP53 突变的 AML 和 MDS 患者, p53 激活剂 (eprenetapopt) 联合阿扎胞苷用于 allo-HSCT 后维持治疗耐受性良好, 1 年 RFS 率为 59.9%, 1 年总生存 (OS) 率为 78.8%^[12]。

2. FLT3 抑制剂

FLT3 内部串联重复 (FLT3-ITD) 突变发生在约 25% 的成人 AML 患者中。与 FLT3 野生型 AML 相比, FLT3-ITD 突变 AML 患者的缓解持续时间更短, 复发率更高^[13-14]。Allo-HSCT 可改善 FLT3-ITD 突变 AML 患者的生存率, 但移植后白血病复发率仍较高^[13-15]。目前, 多种 FLT3 抑制剂被广泛应用于临床, 包括索拉非尼 (sorafenib)、米哚妥林 (midostaurin)、吉瑞替尼 (gilteritinib) 和奎扎替尼 (quizartinib) 等。多项研究探索了 FLT3 抑制剂在 FLT3-ITD 突变 AML 患者不同疾病状态下的应用情况, 包括诱导、缓解后维持及难治复发的挽救治疗^[13-18]。越来越多的证据表明, FLT3-ITD 突变 AML 患者获益于 allo-HSCT 后 FLT3 抑制剂维持治疗^[14, 19-21]。

最近, 两项背靠背 RCT 包括 SORMAIN 和我们团队的 RCT 均证实 FLT3-ITD 突变 AML 患者 allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗可预防复发、改善生存^[22-23]。SORMAIN 研究由于招募患者缓慢而提前终止, 最终仅纳入 83 例患者, 其被随机分配接受 24 个月索拉非尼或安慰剂治疗 (移植后 60 ~ 100 天开始), 结果表明索拉非尼组和安慰剂组患者 2 年 RFS 率分别为 85.0% 和 53.3%, 提示移植后索拉非尼维持治疗可降低 FLT3-ITD 突变 AML 患者复发和死亡风险^[22]。我们发起了国际首个索拉非尼预防 FLT3-ITD 突变 AML 移植后复发的 III 期 RCT, 共纳入 202 例患者, 其被随机分配至索拉非尼组 (移植后 30 ~ 60 天开始索拉非尼维持治疗至移植后 180 天) 和对照组 (不接受索拉非尼维持治疗), 结果显示索拉非尼组复发和生存情况均优于对照组, 索拉非尼组患者 2 年复发率和 OS 率分别为 11.9% 和 82.1%, 而对照组为 31.6% 和 68.0%^[23]。后续, 我们报告了该试验的 5 年长期随访数据, 结果表明移植后索拉非尼维持治疗可改善 FLT3-ITD 突变 AML 患者长期预后, 且未增加长期不良事件^[24]。索拉非尼除直接抗白血病作用外, 多项研究包括我们的研究均表明索拉非尼和同种异体 T 淋巴细胞 (简称 T 细胞) 可协同增强移植抗白血病作用^[23, 25-26]。因此, 我们正在开展一项多中心 RCT (NCT04674345) 以探讨 FLT3 阴性

急性白血病 allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗的有效性和安全性。

其他 FLT3 抑制剂也被用于 FLT3-ITD 突变 AML 移植后维持治疗。RADIUS 研究是一项移植后米哚妥林维持治疗的 II 期 RCT, 共 60 例患者纳入研究, 被随机分配至标准治疗联合米哚妥林组 (移植后 28 ~ 60 天开始米哚妥林维持治疗, 维持 1 年) 和标准治疗组, 结果显示米哚妥林组和标准治疗组患者 18 个月的 RFS 率分别为 89% 和 76%, 两组患者 RFS 率比较差异无统计学意义, 但亚组分析结果显示移植后米哚妥林维持治疗可能使一些亚群患者获益^[27]。2023 年欧洲血液学年会 (EHA) 报道了 FLT3-ITD 突变 AML 患者 allo-HSCT 后吉瑞替尼维持治疗的 III 期双盲 RCT, 结果发现吉瑞替尼组与安慰剂组患者的 2 年 RFS 率、OS 率比较差异均无统计学意义, 但亚组分析结果显示移植后吉瑞替尼维持治疗可显著改善 MRD 阳性患者的 RFS 率^[28]。2023 年欧洲血液与骨髓移植学会 (EBMT) 报道了一项关于初治 FLT3-ITD 突变 AML 患者采用化疗联合奎扎替尼或安慰剂进行诱导、巩固和维持治疗包括移植后维持治疗的研究, 结果发现奎扎替尼组患者较安慰剂组有更长的 OS (31.9 个月比 15.1 个月)^[29]。目前, 对于 FLT3-ITD 突变 AML 患者, 哪种 FLT3 抑制剂移植后维持治疗最有效尚有待进一步研究。

3. 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 抑制剂

AML 患者中约 15% ~ 20% 存在 IDH1 和 IDH2 基因突变, 伴有 IDH 突变的 AML 患者对传统化疗反应较差, 复发率较高。新近研究表明 IDH1 和 IDH2 可抑制剂艾伏尼布 (ivosidenib) 和恩西地平 (enasidenib) 在复发难治性或新诊断 IDH 突变 AML 患者中显示出良好的临床反应^[30-31]。Fathi 等^[32]报道了一项多中心、I 期临床试验, 以探讨 IDH1 突变 AML 患者 allo-HSCT 后艾伏尼布维持治疗的有效性和安全性。该研究共纳入了 16 例患者, 移植后第 30 ~ 90 天开始使用艾伏尼布每日 500 mg 维持治疗, 每 28 天为 1 个周期、持续 12 个周期, 结果显示 2 年无进展生存 (PFS) 率为 81%, 2 年 OS 率为 88%, 提示移植后艾伏尼布维持治疗有良好的疗效, 安全且耐受性良好。目前正在进行一项关于 IDH2 突变髓系肿瘤患者 allo-HSCT 后恩西地平维持治疗的 I 期试验 (NCT03515512)。

4. B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 抑制剂

维奈克拉 (venetoclax) 是一种选择性的 Bcl-2 小分子抑制剂, 已被证实其单药或与其他药物联合对 AML 患者包括复发难治性 AML 患者有效且耐受性良好, 特别是不适合强化疗的老年患者, 总体应答率为 19% ~ 72%^[33-34]。Kent 等^[35]报道了 AML 患者 allo-HSCT 后维

奈克拉单药维持治疗的有效性和安全性,共 49 例高危 AML 患者被纳入研究,移植后 30 ~ 100 天开始维奈克拉维持治疗,持续至移植后 1 年,结果显示 1 年 OS 率和 RFS 率分别为 70% 和 67%,且安全性良好。Garcia 等^[36]前期研究表明,高危 MDS/AML 患者采用维奈克拉与氟达拉滨/白消安(VenFluBu2)联合的减低强度预处理方案安全性良好。2022 年美国血液学会年会(ASH)团队报道了接受 VenFluBu2 减低强度预处理方案的高危 MDS/AML 患者移植后应用维奈克拉联合阿扎胞苷维持治疗的有效性和安全性。共 27 例患者纳入该研究,其中 22 例移植后接受了维奈克拉联合阿扎胞苷维持治疗,1 年 OS 率、PFS 率、非复发死亡率及复发率分别为 70%、57%、0% 和 43%,提示维奈克拉联合阿扎胞苷移植后维持治疗安全^[37]。2022 年 ASH 还报道了一项评估维奈克拉联合阿扎胞苷移植后维持治疗有效性和安全性的 II 期临床试验,该研究总共纳入 30 例急性白血病患者,其中 27 例为 AML、3 例为急性淋巴细胞白血病,截至 ASH 报道,中位随访时间 8.67 个月,中位 RFS 及 OS 均未达到,预计 1 年 RFS 率和 OS 率分别为 69.2% 和 90.2%^[38]。

5. 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂和其他靶向药物

HDAC 抑制剂(HDACi)是一种表观遗传学药物,可诱导 AML 细胞的细胞周期停滞、分化和凋亡。帕比司他(panobinostat)是一种口服 HDACi,一项 I/II 期研究结果显示,高危 MDS 或 AML 患者移植后接受帕比司他维持治疗的 2 年 OS 率和 RFS 率分别是 81% 和 75%,与文献报道的同类患者相比,显示出良好的生存结果^[39]。Hedgehog 信号通路在胚胎发育中起到关键作用,异常激活的 Hedgehog 信号通路与急性白血病发生发展相关^[40]。格拉吉布(glasdegib)是一种 Hedgehog 通路抑制剂,Kent 等^[41]报道高复发风险 AML 和 MDS 患者移植后使用 glasdegib 维持治疗,结果显示该治疗并未改善患者的 1 年 RFS 率。阿伐替尼(avapritinib)是一种口服酪氨酸激酶抑制剂,用于选择性靶向 kit 和血小板衍生生长因子受体 α 。最近一项回顾性研究表明,对于 allo-HSCT 后 MRD 阳性免疫治疗失败的伴 kit 突变的 t(8;21) AML 患者,阿伐替尼抢先治疗有效且耐受性良好^[42]。

三、维持治疗持续时间

迄今为止,移植后靶向药物维持治疗的最佳持续时间尚未明确。在一些回顾性和前瞻性研究中,移植后靶向药物的维持通常持续 1-2 年^[14,20-21]。目前,缺乏针对移植后靶向药物不同维持时间的 RCT。在我

们的 III 期 RCT 中,索拉非尼在移植后 30 ~ 60 天开始给药,并持续至第 180 天,2 年无白血病生存(LFS)率和 OS 率分别为 78.9% 和 82.1%^[23]。在 SORMAIN 研究中,索拉非尼持续给药 24 个月,2 年 LFS 率和 OS 率分别为 85.0% 和 90.5%^[22]。虽然索拉非尼维持时间在耐受性、患者生活质量和成本效益方面对患者有利,但移植后延长索拉非尼维持治疗至 1 年或更长时间可能给患者带来更多的获益。此外,受体和非受体相关突变、表观遗传学改变和信号通路改变可能导致 FLT3 抑制剂的耐药^[43]。长期暴露于索拉非尼是否会诱导继发性基因突变和药物耐药仍不清楚。我们的研究结果显示,只有 1 例索拉非尼维持治疗患者在复发时发生了 FLT3 酪氨酸激酶结构域突变,两组患者中复发挽救治疗后的 CR 率和 OS 率相似,提示移植后 6 个月索拉非尼维持治疗不会增加突变和耐药的风险^[23]。

四、小结

在过去的十年中,一些新的靶向药物已被探索用于 AML 患者移植后维持治疗,并显示出相当大的发展潜力。两项背靠背 RCT 均显示,allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗可预防 FLT3-ITD 突变 AML 复发,从而获得生存获益。然而,大多数关于 AML 患者 allo-HSCT 后维持治疗的研究均为回顾性和非随机。目前,对于靶向药物预防复发的最佳持续时间尚无共识,且长期使用靶向药物是否会诱导耐药也尚不清楚。哪些特定的 AML 患者亚群更受益于移植后维持治疗仍有待进一步研究。因此,需要精心设计前瞻性试验来解决这些临床尚未解决的问题,以进一步改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Dombret H, Seymour JF, 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 HM, Thomas XG, 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] De Lima M, Giral S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study[J]. Cancer, 2010, 116(23): 5420-5431.
- [4] Ma Y, Qu C, Dai H, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to prevent relapse of high-risk acute myeloid leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(6): 1206-1208.
- [5] Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(10): 1761-1769.
- [6] Maples KT, Sabo RT, Mccarty JM, et al. Maintenance azacitidine after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(12): 2836-2841.
- [7] Oshikawa G, Kakihana K, Saito M, et al. Post-transplant maintenance

- therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (5) : 756-759.
- [8] Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (12) : 1668-1679.
 - [9] De Lima M, Oran B, Champlin RE, et al. CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (10) : 2017-2024.
 - [10] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (36) : 4249-4259.
 - [11] Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (21) : 5580-5588.
 - [12] Mishra A, Tamari R, Dezern AE, et al. Eprexapopt 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.
 - [13] Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (3) : 682-696.
 - [14] Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (6) : 1507-1516.
 - [15] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer*, 2018, 124 (9) : 1954-1963.
 - [16] Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (16) : 1691-1699.
 - [17] Xuan L, Wang Y, Chen J, et al. Sorafenib Therapy Is Associated with Improved Outcomes for FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (8) : 1674-1681.
 - [18] Yilmaz M, Alfayez M, Dinardo CD, et al. Outcomes with sequential FLT3-inhibitor-based therapies in patients with AML [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1) : 132.
 - [19] Lai C, Doucette K, Norsworthy K. Recent drug approvals for acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1) : 100.
 - [20] Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (4) : 519-530.
 - [21] Molica M, Breccia M, Foa R, et al. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (11) : 1254-1265.
 - [22] Burchert A, Bug G, Fritz LV, 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] Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10 (8) : e600-e611.
 - [25] Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (3) : 282-291.
 - [26] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (11) : 2353-2359.
 - [27] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, 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.
 - [28] Levis MJ, Hamadani M, Logan B, et al. BMT-CTN 1506 (MORPHO): A randomized trial of the FLT3 inhibitor gilteritinib as post-transplant maintenance for FLT3-ITD AML [R]. Frankfurt: EHA Library, 2023.
 - [29] Schlenk RF, Montesinos P, Romero-Aguilar A, et al. Impact of allo-HCT in first complete remission (Cr1) in addition to FLT3 inhibition with quizartinib in AML with FLT3-ITD: results from the QuANTUM-First [J]. *Hemasphere*, 2023, 7 (Suppl) : e61150fb.
 - [30] Stein EM, Dinardo CD, Fathi AT, 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.
 - [31] Yen K, Travins J, Wang F, et al. AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic IDH2 Mutations [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (5) : 478-493.
 - [32] Fathi AT, Kim HT, Soiffer RJ, 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.
 - [33] Chua CC, Roberts AW, Reynolds J, et al. Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase Ib Dose-Escalation Study of Venetoclax Combined With Modified Intensive Chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (30) : 3506-3517.
 - [34] Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (10) : 1106-1117.
 - [35] Kent A, Schwartz M, McMahon C, et al. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58 (8) : 849-854.
 - [36] Garcia JS, Kim HT, Murdock HM, et al. Adding venetoclax to fludarabine/busulfan RIC transplant for high-risk MDS and AML is feasible, safe, and active [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (24) : 5536-5545.
 - [37] Garcia JS, Kim HT, Brock J, et al. Maintenance Therapy with Venetoclax/Azacitidine Can be Safely Given after Venetoclax/FluBu2 RIC Allogeneic Transplantation for the Treatment of High Risk MDS/AML: Results of a Phase 1 Study [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1) : 917-919.
 - [38] Oran B, Champlin RE, Thall PF, et al. Phase II Trial of Venetoclax (Ven) in Combination with Azacitidine (AZA) As Maintenance Therapy for High-Risk Acute Leukemia Following Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1) : 10561-10562.
 - [39] Bug G, Burchert A, Wagner EM, et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial) [J]. *Leukemia*, 2017, 31 (11) : 2523-2525.
 - [40] Wellbrock J, Latuske E, Köhler J, et al. Expression of Hedgehog Pathway Mediator GLI Represents a Negative Prognostic Marker in Human Acute Myeloid Leukemia and Its Inhibition Exerts Antileukemic Effects [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (10) : 2388-2398.
 - [41] Kent A, Vasu S, Schatz D, et al. Glasdegib as maintenance therapy for patients with AML and MDS patients at high risk for post-allogeneic stem cell transplant relapse [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (13) : 3102-3108.
 - [42] Kong J, Zheng FM, Wang ZD, et al. Avapritinib is effective for treatment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) and kit mutation failing to immunotherapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58 (7) : 777-783.
 - [43] Gebru MT, Wang HG. Therapeutic targeting of FLT3 and associated drug resistance in acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1) : 155.

(收稿日期: 2023-08-15)

(本文编辑: 余晓曼)