

去甲基化药物联合非化疗药物治疗老年急性髓系白血病的研究进展

邵嵘焱, 刘辉*

北京医院 血液科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】急性髓系白血病(AML)发病率随年龄增长而增加。约60%老年患者由于高龄、生理、认知功能损害及合并症增多等原因不能耐受常规化疗;未接受常规化疗的老年患者中位生存期仅为2个月。美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的各种肿瘤临床实践指南优先推荐去甲基化药物联合B淋巴细胞瘤-2基因(BCL-2)抑制剂用于不适合强化治疗的老年AML患者。阿扎胞苷和地西他滨是临床上常用的2种去甲基化药物。本文主要对去甲基化药物联合BCL-2抑制剂、FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(IDH)1/2抑制剂等小分子靶向药物,以及联合程序性死亡受体1(PD-1)单抗等免疫治疗及其他非化疗药物的研究进展进行综述。

【关键词】去甲基化药物;非化疗药物;急性髓系白血病

【中图分类号】R979.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2022)08-0001-06

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.001

Advances of demethylating agents combined with non-chemotherapeutic drugs for elderly patients with acute myeloid leukemia

SHAO Rong-yan, LIU Hui*

Department of Hematology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 The incidence of acute myeloid leukemia (AML) increases with age. About 60% of elderly patients could not tolerate conventional chemotherapy due to old age, physiological and cognitive impairment and increased complications. The median survival of elderly patients who did not receive routine chemotherapy was only 2 months. Various tumor clinical practice guidelines issued by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preferentially recommend demethylating agents combined with B-cell lymphoma-2 (BCL-2) inhibitors for elderly AML patients who are not suitable for intensive therapy. Azacitidine and Decitabine are two kinds of demethylating agents commonly used in clinical practice. In this paper, we mainly review the research progress of demethylating agents combined with small molecule targeted drugs such as BCL-2 inhibitors, FMS like tyrosine kinase-3 (FLT3) inhibitors, isocitrate dehydrogenase (IDH) 1/2 inhibitors, and immunotherapy such as programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibodies and other non-chemotherapeutic drugs.

【Key words】 demethylating agents; non-chemotherapeutic drugs; acute myeloid leukemia

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人最常见的急性白血病类型,发病率从50岁开始随年龄增长而增加^[1-2],确诊时的中位年龄为67岁。与年轻人相比,老年患者因不良染色体核型占比增多、对传统化疗的耐受性差、合并症增多及生理、认知功能损害等原因常导致约60%老年患者不能耐受传

统的化疗方案;未接受常规化疗的老年患者中位生存期仅为2个月^[3-5]。2021年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的第3版AML临床实践指南中,对于年龄≥60岁不适合传统化疗方案的AML患者优先推荐去甲基化药物联合B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)

*通信作者:刘辉,博士,主任医师,研究方向:老年白血病、老年淋巴瘤、骨髓瘤诊治、造血干细胞移植等。E-mail:liuhui8140@126.com

抑制剂^[6]。阿扎胞苷和地西他滨是临床上常用的2种去甲基化药物。去甲基化药物联合BCL-2抑制剂等非化疗药物已成为目前研究热点,本文主要对去甲基化药物联合BCL-2抑制剂、FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase-3, FLT3)抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1/2抑制剂等小分子靶向药物;去甲基化药物联合程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单抗等免疫治疗及联合其他非化疗药物研究进展进行综述。

1 去甲基化药物联合小分子靶向药物治疗急性髓系白血病的进展

1.1 去甲基化药物联合B淋巴细胞瘤-2基因抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

BCL超家族包括BCL-2、BCL-XL、MCL-1等^[7],在癌症发生、发展以及调节化疗耐药方面起着重要作用^[8]。BCL-2蛋白是线粒体凋亡途径的关键调控因子,对AML细胞生长及增殖有着重要作用,维奈克拉是一种有高选择性口服BCL-2抑制剂^[9]。BCL-XL、MCL-1的表达上调是维奈克拉耐药的主要决定因素^[10]。有研究显示,阿扎胞苷可明显降低细胞中MCL-1的浓度^[11];并且有研究证实,与单独使用去甲基化药物相比,去甲基化药物和维奈克拉联合治疗增加了线粒体凋亡途径的诱导和凋亡^[12],这些研究结果为2种药物联合治疗AML提供了理论基础。

1.1.1 在初治急性髓系白血病患者中的安全性和疗效 Courtney等^[13]进行了一项维奈克拉与去甲基化药物联合治疗老年AML患者的多中心Ib期临床试验(M14-358研究),入组了57例年龄≥65岁且不适合强化治疗的初诊AML患者,中位随访12.4个月,61%患者达到完全缓解(complete response, CR)或CR伴血细胞不完全恢复(CR with incomplete hematological recovery, CRi);30 d内的死亡率为7%,死因分别为败血症、菌血症、肺部感染以及呼吸衰竭;最常见的3~4级不良反应为血小板减少、粒细胞减少伴发热、粒细胞减少,其发病率分别为47%、42%和40%。试验中维奈克拉的最大使用剂量为1200 mg每日1次,未达到维奈克拉最大耐受剂量,并确定每日400 mg是维奈克拉联合去甲基化药物敏感的最佳剂量。

在该试验的基础上,DiNardo等^[14]进行了Ⅲ期随机对照试验(Viale-A研究),入组了431例不适合强化治疗的老年初治AML患者,按2:1分为两组:286例患者入阿扎胞苷/维奈克拉组,145例患者入阿扎胞苷/安慰剂(对照)组。在20.5个月的中位随访中,阿扎胞苷/维奈克拉组的中位总生存期(median overall survival, mOS)为14.7个月,对照组为9.6个月;与对照组相比,阿扎胞苷/维奈克拉组具有更高CR率及CR/CRi率(分别为36.7%比17.5%;66.4%比28.3%);CR/CRi的中位持续时间阿扎胞苷/维奈克拉组为17.5个月,对照组为13.4个月;达到CR/CRi患者中,阿扎胞苷/维奈克拉组23.4%患者微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性,对照组仅为7.6%;主要不良事件包括恶心(阿扎胞苷/维奈克拉组44%比对照组35%)和3级及以上血小板减少症(45%比38%)、中性粒细胞减少症(42%比28%)和发热性中性粒细胞减少症(42%比19%);在分子亚型分析中,IDH1或IDH2突变的患者,阿扎胞苷/维奈克拉组的CR/CRi率为75.4%,对照组为10.7%;FLT3突变患者两组CR/CRi率分别为72.4%和36.4%,NPM1突变患者两组CR/CRi率分别为66.7%和23.5%,TP53突变患者两组CR/CRi率分别为55.3%和0%。以上2个研究提示在老年不适合标准化疗的初治AML患者,维奈克拉可以提高去甲基化药物的疗效,维奈克拉联合去甲基化药物已成为老年初治不适合标准化疗AML患者的标准治疗。

1.1.2 在复发/难治性急性髓系白血病患者中的安全性和疗效 维奈克拉/去甲基化药物在复发/难治性AML患者中的研究主要为回顾性研究。Morsia等^[15]回顾了86例初治和复发/难治性AML患者接受去甲基化药物和维奈克拉联合治疗的反应率、生存情况及其影响因素,其中42例复发/难治性AML患者中,14例(33.3%)达到CR/CRi,14例CR/CRi患者中6例用骨髓流式细胞仪检测MRD,其中5例MRD阴性;突变亚组分析显示,FLT3、IDH2、RUNX1和TP53突变患者的完全缓解率相似($P=0.77$);DNMT3A和BCOR突变均表现出良好的反应,所有患者均获得了CR,并且一半患者MRD阴性;80% JAK2突变患者获得CR/CRi;所有患者mOS为5个月,获得CR/CRi的患者mOS为15个月,未获得CR/CRi的患者为3个月。

Aldoss等^[16]回顾了50例接受维奈克拉/去甲基化药物治疗的FLT3突变型AML患者(17例初治患者,33例复发/难治患者,中位年龄66岁),总CR/CRi率为60%(初治患者CR/CRi率为94%,复发/难治性患者为42%),60 d内治疗相关的死亡率分别为0%和2%。提示复发/难治性AML患者维奈克拉联合去甲基化药物治疗显示出一定疗效,部分分子亚型疗效满意。

1.2 去甲基化药物联合FMS样酪氨酸激酶3抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

FLT3是一种跨膜酪氨酸激酶,可刺激髓系祖细胞的存活和增殖^[17],该基因近膜区的内部串联重复(internal tandem duplication, ITD)是最常见的突变,与AML的不良结局有关^[18-19]。第1代FLT3抑制剂代表药物有米哚妥林、索拉非尼、Lestaurtinib、Sunitinib、Tandutinib等;第2代抑制剂代表药物有吉列替尼、奎扎替尼、Crenolanib等。

1.2.1 去甲基化药物联合第1代FMS样酪氨酸激酶3抑制剂治疗急性髓系白血病的效果 Strati等^[20]对米哚妥林联合阿扎胞苷治疗AML和高危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者进行了研究,共纳入54例年龄>18岁不适合或拒绝接受强化化疗的初治或复发/难治性AML、MDS患者,总体反应率(overall response rate, ORR)为26%,中位缓解持续时间(remission duration, RD)为20周,38例(70%)患者有3~4级非血液学毒性,最常见的是感染(56%),其次为射血分数降低(11%)和腹泻(9%)。Ravandi等^[21]进行了阿扎胞苷联合索拉非尼治疗复发/难治性AML的Ⅱ期临床研究,共纳入43例患者(中位年龄64岁),CR、CR/CRi和部分缓解(partial remission, PR)率分别为16%、27%和3%,CR/CRi的中位持续缓解时间为2.3个月。Lestaurtinib、Sunitinib及Tandutinib因治疗上无明显优势,临床试验较少。

1.2.2 去甲基化药物联合第2代FMS样酪氨酸激酶3抑制剂治疗急性髓系白血病的效果 第2代FLT3抑制剂中,一项针对新诊断的不适合强化化疗的AML患者吉列替尼联合阿扎胞苷与阿扎胞苷单药治疗的随机对照Ⅱ期临床试验(NCT02752035)正在进行中。在一项开放Ⅰ/Ⅱ期试验研究了奎扎替尼联合阿扎胞苷或低剂量地西他滨治疗具有FLT3-ITD突变的首次复发AML患者及年龄>60岁初治AML/MDS

患者的效果^[22]。结果显示,初治的患者中,奎扎替尼联合阿扎胞苷治疗的CR/CRi率为87%,mOS为19.2个月,在首次复发的患者中,奎扎替尼联合阿扎胞苷治疗的CR/CRi率为64%,mOS为12.8个月。此外,有体外研究发现阿扎胞苷联合Crenolanib可抑制伴有FLT3-ITD突变的AML中残留白血病细胞的扩增^[23]。提示对于FLT3突变的AML患者,FLT3抑制剂联合去甲基化药物治疗有效,尤其是奎扎替尼联合阿扎胞苷对于初治及首次复发患者疗效满意。

1.3 去甲基化药物联合异柠檬酸脱氢酶1/2抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

IDH是三羧酸循环中催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸的代谢酶,突变的IDH蛋白将 α -酮戊二酸还原为R-2-羟基戊二酸(α -hydroxyglutaric acid, R-2-HG),异常产生的R-2-HG会导致DNA和组蛋白超甲基化并损害造血分化,最终促进AML的发生^[24]。

1.3.1 去甲基化药物联合异柠檬酸脱氢酶1抑制剂治疗急性髓系白血病的效果 IDH1突变在AML患者中发生率约为6%~16%,艾伏尼布是高选择性的口服IDH1抑制剂。DiNardo等^[25]进行了艾伏尼布联合阿扎胞苷治疗新诊断具有IDH1突变的AML患者的Ⅰb期临床试验,入组23例患者,总有效率为78%,CR率为61%,中位随访时间为16个月,12个月预计生存率为82%,约71%患者IDH1突变基因消除,由此可见,艾伏尼布联合阿扎胞苷可实现深度、持续缓解。进一步比较艾伏尼布联合阿扎胞苷与阿扎胞苷单药的Ⅲ期随机对照临床研究(NCT03173248)正在进行中。

1.3.2 去甲基化药物联合异柠檬酸脱氢酶2抑制剂治疗急性髓系白血病的效果 IDH2突变在AML患者中发生率约为8%~19%,恩西地平是高选择性口服IDH2抑制剂。在新诊断的具有IDH2突变且不适合强化治疗的AML患者中正在进行一项恩西地平联合阿扎胞苷与单用阿扎胞苷的Ⅰ/Ⅱ期随机对照研究(NCT02677922),初步研究表明,与单用阿扎胞苷相比,恩西地平联合阿扎胞苷的缓解率更高:ORR分别为68%和42%,CR率分别为50%和12%^[26]。

IDH1抑制剂和IDH2抑制剂与去甲基化药物阿扎胞苷联合使用对于具有IDH1或IDH2突变的患者疗效

好,尤其是对不能耐受标准化疗的患者带来了福音。

2 去甲基化药物联合免疫检查点抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)和PD-1是T细胞的主要靶向共抑制信号^[27],通过抑制免疫细胞的增殖帮助肿瘤细胞免疫逃逸。免疫检查点抑制剂是针对T细胞抑制信号的抗体,用来调节免疫细胞和肿瘤细胞之间的相互作用^[28]。有研究发现,PD-1的上调可能促进患者对去甲基化药物的耐药性^[29];PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)抑制剂可以激活T细胞,提高抗体依赖的细胞毒作用,而去甲基化药物可上调免疫检查点抑制性信号通路的表达,增强抗肿瘤免疫反应^[30]。这些研究结果表明2种药物联合使用可产生协同作用。

一项非随机、开放性Ⅱ期研究中,进行了阿扎胞苷联合纳武单抗治疗难治/复发性AML研究^[31],共入组70例复发/难治性AML患者(中位年龄为70岁),总有效率为33%,其中15例(22%)患者获得CR/CRi,1例PR,7例血液学改善持续>6个月,6例(9%)病情稳定>6个月,8例(11%)患者发生3~4级免疫相关不良事件。

在此基础上,Daver等^[32]又进行了阿扎胞苷联合纳武单抗和伊匹单抗治疗31例复发/难治性AML患者(中位年龄71岁)的临床试验,9例(36%)达CR/CRi,另外2例(8%)患者血液学缓解(hematology improves,HI)维持>6个月,4例(16%)疾病稳定(stable disease,SD),4周和8周死亡率分别为0%和8%,1年总生存期达到45%,在6例患者(25%)中观察到3~4级免疫介导的毒性反应,阿扎胞苷联合伊匹单抗和纳武单抗、阿扎胞苷联合纳武单抗mOS分别为10.5、6.4个月,该团队以去甲基化药物单药治疗相似情况患者的mOS为4.6个月^[32],可见,阿扎胞苷联合伊匹单抗和纳武单抗及阿扎胞苷联合纳武单抗对患者的总生存期有所提升。

免疫检查点抑制剂靶向治疗在许多实体肿瘤中可见显著疗效,根据以上结果,去甲基化药物与免疫检查点抑制剂联合治疗难治/复发性AML与去甲基化药物

单药治疗相比疗效虽有提升但整体效果仍差强人意。

3 去甲基化药物联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

启动子区的高甲基化及组蛋白尾部的去乙酰化会导致抑癌基因及其他负责细胞分化凋亡的相关基因转录沉默,因此,组蛋白去乙酰酶抑制剂与去甲基化药物联用可使失活的抑癌基因恢复功能,协同抑制肿瘤细胞生长^[33]。

Guillermo等^[34]进行了阿扎胞苷联合组蛋白去乙酰酶抑制剂Pracinostat治疗老年初治AML的Ⅱ期研究。共入组了50例年龄≥65岁、不适合强化治疗的AML患者,总体CR/CRi/形态学无白血病状态(morphologically leukemia-free status,MLFS)率为52%,mOS及无进展生存期(progression-free survival,PFS)分别为19.1和12.6个月,1年总生存率估计为62%,43例患者(86%)经历了至少1次3级及以上的不良事件,其中感染(52%)、血小板减少(46%)和中性粒细胞减少伴发热(44%)最常见,目前Ⅲ期临床试验(NCT03151408)正在进行中^[35]。

以上研究显示,阿扎胞苷联合Pracinostat治疗老年AML对mOS有明显改善,去甲基化药物联合组蛋白去乙酰化酶抑制物在老年AML患者中能否获益仍需扩大样本进一步研究。

4 去甲基化药物联合其他非化疗药物治疗急性髓系白血病的进展

4.1 去甲基化药物联合RAS途径抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

阿扎胞苷联合RAS途径抑制剂Rigosertib治疗初治及复发/难治性的MDS或AML患者Ⅰ期临床试验(NCT01926587)结果显示,患者的中位耐受范围为4个周期,未观察到剂量限制性毒性,因此,没有达到最大耐受剂量。最常见的不良反应有腹泻(50%)、便秘、疲劳和恶心(各44%)以及肺炎和背痛(各33%),总有效率为56%^[36]。

4.2 去甲基化药物联合Hedgehog通路抑制剂治疗急性髓系白血病的进展

阿扎胞苷联合Hedgehog通路抑制剂格拉吉布治

疗初诊老年AML(中位年龄74岁)的Ⅰ期临床试验结果显示,AML患者中位治疗时间为19.2周,中位随访时间为7.8个月,20%患者达到CR,6个月生存率是70%^[37],药物安全性与阿扎胞苷单药治疗相比无明显差异。一项随机Ⅲ期临床试验正在进行中(NCT03416179)^[38]。

4.3 去甲基化药物联合KIR2DL1/2/3特异性单克隆抗体治疗急性髓系白血病的进展

有研究发现,阻断KIR2DL1/2/3受体可诱导增强NK细胞介导的肿瘤细胞裂解^[39]。Lirilumab(KIR2DL1/2/3特异性单克隆抗体)通过阻滞KIR受体可能会提高AML患者对去甲基化药物的反应率。Daver等^[40]进行的阿扎胞苷联合Lirilumab治疗复发/难治性AML的Ⅱ期研究(NCT02399917)显示,4例(11%)患者达到CR/CRi/CR伴血小板不完全恢复,1例(3%)患者达到血液学缓解,总效率为14%,在4例患者(16%)中观察到免疫介导的2~4级毒性,主要为肺炎、结肠炎,在这初步研究数据中可见患者对阿扎胞苷和Lirilumab耐受良好。

综上所述,去甲基化药物联合BCL-2抑制剂等小分子靶向药物在治疗老年AML及难治/复发性AML患者中取得了良好的进展,为老年AML患者疾病控制、生存时间延长和生存质量提高等方面提供机会,已成为不能耐受标准强度化疗的一线选择。我国不适合强化治疗的老年AML患者可行去甲基化药物单药治疗,经济或身体条件允许也可联合BCL-2抑制剂或新型药物临床试验来进行治疗。

【参考文献】

- [1] Juliusson G, LAzarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3890-3899.
- [2] Ferrara F. Guadecitabine: a new therapeutic option for acute myeloid leukaemia?[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1287-1288.
- [3] Loh K, Klepin H. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7): 225.
- [4] Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Ann Hematol*, 2013, 93(1): 47-55.
- [5] Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study[J]. *Haematol*, 2012, 97(12): 1916-1924.
- [6] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 16-27.
- [7] Tsao T, Shi Y, Kornblau S, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(12): 1861-1870.
- [8] McBride A, Houtmann S, Wilde L, et al. The role of inhibition of apoptosis in acute leukemias and myelodysplastic syndrome [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:192.
- [9] Huang S, Li C, Zhang X, et al. Abivertinib synergistically strengthens the anti-leukemia activity of venetoclax in acute myeloid leukemia in a BTK-dependent manner [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(10): 2560-2573.
- [10] Bose P, Gandhi V, Konopleva M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9): 2026-2039.
- [11] Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, 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.
- [12] Nguyen LXT, Troadec E, Kalvala A, et al. The BCL-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14040-14049.
- [13] Courtney D, DiNardo KWP, 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.
- [14] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-629.
- [15] Morsia E, McCullough K, Joshi M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1511-1521.
- [16] Aldoss I, Zhang J, Mei M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in FLT3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(10): 1193-1199.
- [17] Yoshimoto G, Miyamoto T, Jabbarzadeh-Tabrizi S, et al. FLT3-ITD up-regulates MCL-1 to promote survival of stem cells in acute myeloid leukemia via FLT3-ITD-specific STAT5 activation [J]. *Blood*, 2009, 114(24): 5034-5043.
- [18] Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(26): 3403-3406.
- [19] Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2527-2537.
- [20] Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): 276-281.
- [21] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation [J]. *Blood*, 2013, 121(23): 4655-4662.
- [22] Swaminathan M, Kantarjian HM, Levis M, et al. A phase I/II study of the combination of quizartinib with azacitidine or low-dose cytarabine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Haema-*

- tologica, 2021, 106(8): 2121–2130.
- [23] Garz AK, Habringer S, Wolf S, et al. Azacitidine in combination with the selective FLT3 kinase inhibitor crenolanib effectively disrupts stromal protection of CD₃₄⁺ leukemia-initiating cells (LIC) in FLT₃-ITD⁺ acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2015, 126(23): 676.
- [24] Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib [J]. Blood, 2019, 133(7): 676–687.
- [25] DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase (mIDH) inhibitors, enasidenib or ivosidenib, in combination with azacitidine (AZA): preliminary results of a phase 1b/2 study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2017, 130(Suppl): S639.
- [26] DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Eidsidenib plus azacitidine significantly improves complete remission and overall response compared with azacitidine alone in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) mutations: interim phase II results from an ongoing, randomized study [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S643.
- [27] McCoy KD, Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses [J]. Immunol Cell Biol, 1999, 77(1): 1–10.
- [28] Alfayez M, Borthakur G. Checkpoint inhibitors and acute myelogenous leukemia: promises and challenges [J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(5): 373–389.
- [29] Daver N, Basu S, Garcia-Manero G, et al. Phase I b/II study of nivolumab in combination with azacitidine (AZA) in patients (pts) with relapsed acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2016, 128(22): 763–763.
- [30] Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1094–1105.
- [31] Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study [J]. Cancer Discov, 2019, 9(3): 370–383.
- [32] Daver NG, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Azacitidine (AZA) with nivolumab (Nivo), and AZA with nivo + ipilimumab (Ipi) in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a non-randomized, prospective, phase 2 study [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S830.
- [33] Herceg Z, Lambert MP, van Veldhoven K, et al. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(9): 1955–1967.
- [34] Garcia-Manero G, Abaza Y, Takahashi K, et al. Pracinostat plus azacitidine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a phase 2 study [J]. Blood Adv, 2019, 3(4): 508–518.
- [35] Garcia-Manero G, Kaźmierczak M, Fong CY, et al. A phase 3 randomized study (PRIMUM) of the epigenetic combination of pracinostat, a pan-histone deacetylase (HDAC) inhibitor, with azacitidine (AZA) in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) unfit for standard intensive chemotherapy (IC) [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S2652.
- [36] Navada SC, Garcia-Manero G, Odchimar-Reissig R, et al. Rigosertib in combination with azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: results of a phase 1 study [J]. Leuk Res, 2020, 94: 106369.
- [37] Sekeres MA, Schuster MW, Joris M, et al. A phase 1b study of glasdegib in combination with azacitidine in patients with untreated higher-risk myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S177.
- [38] Zeidan AM, Schuster MW, Krauter J, et al. Clinical benefit of glasdegib in combination with azacitidine or low-dose cytarabine in patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2019, 134(Suppl): S3916.
- [39] Johansson SE, Hejdeman B, Hinkula J, et al. NK cell activation by KIR-binding antibody 1-7F9 and response to HIV-infected autologous cells in viremic and controller HIV-infected patients [J]. Clin Immunol, 2010, 134(2): 158–168.
- [40] Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, et al. Phase I b/II study of lirilumab with azacitidine (AZA) in relapsed AML [J]. Blood, 2017, 130(Suppl): S2634.

收稿日期: 2022-02-10

本文编辑: 杨昕