

老年初治急性髓系白血病的治疗进展

吴志伟, 黄曦*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

急性髓系白血病(Acute myeloid Leukemia, AML)是一种血液系统恶性肿瘤,在骨、血液以及其他造血组织的浸润为显著特征。该病在老年人中的发病率急剧上升。老年AML因其基础疾病多、体能状态差、器官功能减退等因素,因此AML治疗缓解率极低且常具有耐药性。尽管这些年来,对于急性髓系白血病的诊疗取得相当大的进展,但是由于老年患者合并许多基础疾病且提示预后不良等突变特征,在老年患者研究中结局仍然不佳。老年初治急性髓系白血病的管理是极其复杂的,对专业知识的需求特别大。为提高老年AML患者的诊治水平,充分了解最新诊疗进展,在这篇综述中,我们回顾了标准治疗方案,总结了老年初治急性髓系白血病的最新诊疗进展,并且提出了未来的研究方向。

关键词

白血病, 初治急性髓系白血病, 急性髓系白血病, 老年

Advances in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in the Elderly

Zhiwei Wu, Xi Huang*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant hematologic neoplasm characterized by prominent infiltration of bone, blood, and other hematopoietic tissues. The incidence of the disease increases sharply with advancing age. In elderly individuals, AML presents with a high burden of comorbidities.

*通讯作者。

ties, poor performance status, and organ dysfunction factors that contribute to markedly low treatment remission rates and frequent drug resistance. Although substantial progress has been made in the diagnosis and management of AML in recent years, outcomes remain unfavorable in elderly patients, who often harbor multiple underlying diseases and adverse prognostic mutations. Management of newly diagnosed AML in the elderly is exceptionally complex and demands specialized expertise. To enhance the diagnostic and therapeutic capabilities for elderly AML patients and to comprehensively understand the latest advances, this review summarizes standard treatment approaches, reviews the most recent diagnostic and therapeutic progress in newly diagnosed elderly AML, and outlines future research directions.

Keywords

Leukemia, Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, Elderly

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)是一种血液系统恶性肿瘤。其以低分化、单克隆、增殖性的造血细胞,在骨、血液以及其他造血组织的浸润为显著特征为大多数人所熟知[1]。AML被认为是老年疾病,近年来社会人口老龄化不断加深,导致老年 AML 治疗被逐渐重视[2]。老年患者常合并基础疾病、体能状态差、脏器功能减退及药物代谢能力减弱等因素,导致老年 AML 对化疗药物的耐受性较差、疾病缓解率低、复发性高[3]。因此,提高老年急性髓系白血病初始治疗缓解率为后续接受造血干细胞移植、提高总生存率是十分重要的。针对老年急性髓系白血病患者,初始诱导治疗方案仍然是传统的“3+7方案”(3天柔红霉素+7天阿糖胞苷)[4][5]。但是,诱导化疗方案对于老年患者的治疗缓解率仍是令人沮丧的,5年生存率低于10%~15%,治疗相关毒副作用发生率较高[6][7]。因此,在老年患者中,较低强度的化疗方案似乎有利于患者。虽然不如强诱导化疗方案有效,但是毒副作用发生率相应降低了。另外,近年来,随着人口老龄化,老年 AML 的发病率逐年上升,且该群体预后极差,针对老年急性髓系白血病的研究增多,许多治疗方案的大量引入,改善了老年患者的毒副作用及缓解率[8]。综述各类新兴药物(特别是维奈克拉及靶向药物)在这一特定人群中的应用具有较高的临床相关性和现实意义。

2. 目前治疗方法

2.1. “3+7”治疗方案

“3+7”诱导诱导化疗方案(3天使用多柔比星和7天使用阿糖胞苷)长期以来一直是急性髓系白血病(AML)的主要一线治疗方案,但老年患者通常伴有较高的合并症负担、较差的化疗耐受性、不良预后核型等,导致治疗相关的不良反应事件增加和总体生存率降低[9]。此外,老年 AML 患者的强化诱导化疗(IC)与开始治疗后30天内死亡的可能性较高相关。一项回顾性研究分析维奈克拉联合低甲基化药物诱导治疗老年 AML 的感染发生率,并将这些发现与传统诱导方案及低剂量化疗进行对比。研究显示接受治疗的老年 AML 患者中,有3名出现感染诱发的多器官功能障碍综合征(i-MODSE),且均属于传统诱导化疗组[10]。PETHEMA 的大型队列,纳入1999~2013年诊断的≥60岁急性髓系白血病(AML)患者,总共纳入387个 AML 患者,并对其总生存(OS)、无事件生存期(EFS)、无病生存期(DFS)等结局进行分析[11]。研究结

果揭示强化诱导化疗方案对老年急性髓系白血病患者显示出 OS 改善, 但生存收益获益有限。另外, “3 + 7” 强化化疗方案也是符合异基因造血干细胞移植患者的基础治疗方案, 但老年 AML 患者通常无法耐受该治疗方案, 预后极差[12]。尽管预后较差, 但与支持性治疗和姑息性化疗相比, 诱导化疗方案仍可提高老年患者的生存率。因此对评估为适合强诱导化疗方案的老年急性髓系白血病患者, “3 + 7” 治疗方案目前仍是一种治疗方案选择。

2.2. 低甲基化药物

传统上用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的低甲基化药物在老年 AML 患者中也显示出疗效, 并且成为不适合强化化疗老年 AML 患者的重要治疗选择[13]。目前包括阿扎胞苷和地西他滨在内的低甲基化药物(HMA)用于治疗老年 AML, 且显示出一定疗效。一项 III 期研究将 485 例 65 岁或以上的新诊断的老年急性髓系白血病患者随机给予地西他滨和支持性治疗[14]。与支持性治疗相比, 地西他滨组的中位生存期为 7.7 个月, 而支持性治疗为 5 个月。这导致欧洲药品管理局(EMA)批准地西他滨用于治疗老年 AML 患者。另外, 一项类似的研究(AZA-AML-001)结果显示阿扎胞苷治疗与较长的生存期相关(中位数 10.4 vs 6.5 个月; $P = 0.06$) [15]。但是, 有研究提出低甲基化药物单药治疗后缓解持续时间较短, 多数患者会经历疾病稳定或进展, 并且使用 HMA 治疗失败后老年 AML 患者的预后非常差, 中位 OS 为 2 个月[16]。

2.3. 维奈克拉

维奈克拉作为 BH3 模拟物, 可以与肿瘤细胞中 BH3 结构域结合, 从而抑制抗凋亡蛋白表达及生成凋亡蛋白。该药物是一种选择性 BCL-2 抑制剂, 被设计为保留对抗凋亡蛋白 BCL-2 的特异性。AML 原始细胞和 AML 干细胞依赖于 BCL-2 存活, 但正常造血干细胞依赖于 MCL-1。这为维奈克拉在 AML 中的研究提供了依据。在 2020 年, 因为 VIALE-A 试验令人惊喜的缓解率及极低的毒副作用, FDA 批准维奈克拉联合 HMA 用于 75 岁及以上的患者以及不适合强诱导化疗方案的患者的一线治疗方案[17]。该实验在初治老年急性髓系白血病患者中比较了单用阿扎胞苷治疗和阿扎胞苷联合维奈克拉治疗, 结果提示阿扎胞苷联合维奈克拉治疗方案存在明显的生存优势, 中位生存率显著提高、CR 率提高(36.7% vs 17.9%; $P < 0.001$)、毒副作用减轻。但是, 联合治疗组感染发生率显著高于阿扎胞苷单药治疗组。最近, 针对 VIALE-A 的长期随访研究, 联合用药的持续生存率高于阿扎胞苷单药治疗[18]。除了对照临床研究之外, 现实世界的其他相关研究也提出了一些令人欣喜的临床结局。在 230 名老年 AML 患者或者不适合强诱导化疗方案的成年 AML 患者中, 接受 HMA + 维奈克拉化疗方案取得 OOR 为 72%, 然而接受 HMA 单独治疗患者为 46% [19]。在一项 III 期试验中, 211 例患者随机接受维奈克拉联合 LDAC 治疗或 LDAC 联合安慰剂治疗[20]。研究人群的中位年龄为 76 岁, 且超过一半的患者年龄为 75 岁。在随访 12 个月后, 维奈克拉组的中位生存期高于 LDAC 单独治疗、CR 率也更高。在 AML 相关基因突变类型中, 显示出维奈克拉在 IDH 突变的急性髓系白血病获益更多。维奈克拉联合 LDAC 目前已经被 FDA 批准用于 75 岁及以上急性髓系白血病患者或者不适合强诱导化疗方案的成年患者的一线治疗。目前尚未针对 HMA 联合维奈克拉以及 LDAC 联合维奈克拉方案治疗效果的比较。另外, 一项 II 期研究, 维奈克拉和克拉屈滨(CLAD)/阿糖胞苷(LDAC)联合使用维奈克拉和 5-AZA 交替治疗老年(60 岁以上)或新诊断的急性白血病患者同样取得了令人鼓舞的疗效。该研究中, 有 60 名接受治疗的患者中有 56 名有反应(ORR: 93%), 84% 的患者的可测量残余病灶(MRD)呈阴性[21]。

在以维奈克拉为基础的治疗方案中, 未来还会涉及更多的用药组合, 如: 维奈克拉与 Gemtuzumab ozogamicin、维奈克拉与靶向药物(FLT3 抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂抑制剂)、维奈克拉联合免疫治疗药物(PD-1/PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂、CAR-T 细胞治疗等)。药物组合方案旨在提高缓解率并

改善总体生存(OS)和无事件生存(EFS)、探索在特定分子亚型中的协同效应、增强对白细胞恶性克隆的免疫清除能力。

2.4. CPX-351

CPX-351 是一种阿糖胞苷和柔红霉素以固定摩尔比(5:1)组成的脂质体制剂[22]。CPX-351 中的活性剂与常规“7+3”诱导化疗方案中的活性剂相同,但 CPX-351 脂质体在药物药代动力学、维持协同药物比例、靶向性以及减少药物毒性方面提供益处[23]。近年来,该药物在继发性急性髓系白血病患者人群中的显著优势,被批准用于新诊断的继发性急性髓系白血病患者治疗中[22]。CPX-351 被批准是由于一项关键性随机、III 期试验。该试验证实了 CPX-351 显著改善了新诊断的高危 sAML 老年患者的预后[3]。一共有 309 位患者入组该试验,结果显示 CPX-351 组的中位生存期(9.56 个月)显著优于“3+7”化疗方案组(5.95 个月)。CPX-351 的 CR + CRi (48%)率也显著高于 7+3 (33%)。

3. 潜在治疗方式

3.1. IDH 抑制剂

Ivosidenib 是一种针对 IDH1 的小分子抑制剂。IDH1 在急性髓系白血病患者中突变率位 6%~16% [24] [25]。在复发 IDH1 突变急性髓系白血病的早期试验中,使用 Ivosidenib 的 ORR 为 41.6%, CR/CRi 为 30.4%, 中位生存率为 6.5 个月。提示该药物在 IDH1 突变的急性髓系白血病患者中具有疗效优势。在随后一项 II 期研究中, Ivosidenib 联合阿扎胞苷与阿扎胞苷单药治疗进行比较,结果显示联合治疗的中位生存率剂 CR 率都显著高于单药治疗,这导致 Ivosidenib 首次获批用于急性髓系白血病患者。如果急性髓系白血病患者完善基因检查提示 IDH1 突变,可以使用 Ivosidenib 单药治疗。目前, FDA 已经批准 Ivosidenib 单药治疗年龄超过 75 岁及以上或者不适合强诱导化疗方案的 IDH1 突变的新诊断的急性髓系白血病患者以及复发难治性急性髓系白血病患者。Olutasidenib 是另一种 IDH1 抑制剂,最近被批准用于治疗复发性/难治性 IDH1 突变的急性髓系白血病患者[26]。维奈克拉对 IDH 突变的急性髓系白血病的疗效也引人注目[27]。维奈克拉联合 HMA 的疗效以及 Ivosidenib 联合 HMA 的获益也显著高于 HMA 单药治疗[8] [28]。在未来这些药物可能会在 IDH 突变患者中进一步进行研究。

3.2. FLT3 抑制剂

在成人急性髓系白血病中,约有 18%~31%的患者出现 FLT3 突变,通常与预后不良相关。目前, FLT3 突变抑制剂常用的有 sorafenib (索拉非尼)、midostaurin、quizartinib 和 Gilteritinib。FLT3 突变抑制剂使用在老年或者不能耐受强化诱导治疗的成人的研究相对减少。在一项涉及 60 岁或 60 岁以上 AML 患者的随机安慰剂对照试验中,研究发现在“3+7”强化诱导方案的基础上加入索拉非尼并没有带来显著的临床益处。索拉非尼组和安慰剂组的 EFS 和 OS 相似,但是索拉非尼组死亡率高于对照组(17% VS 7%, P = 0.052) [29]。然而最近一项研究表明 midostaurin 在老年人群中具有较强的适用性[30]。该研究中 86 名年龄为 61~70 岁的 FLT3 突变 AML 患者接受了“3+7”强化诱导方案联合 midostaurin 诱导治疗,随后接受了维持治疗。结果显示老年患者与年轻患者的缓解率相似(75.8% vs 77.9%, P = 0.76),但老年组的死亡率更高(10.5% vs 3.5%, P = 0.03)。有研究显示, midostaurin 的药物剂量需在老年患者中严格把控。一项研究使用 75 mg 每天 2 次作为 midostaurin 的剂量联合阿扎胞苷用于老年患者,研究中出现 24 例患者有 8 例因药物不良反应退出治疗[31]。Gilteritinib 是一种具有高度选择性的 FLT 和 AXL 双重抑制剂。在一项 III 期试验中, FLT-3 突变的难治性急性髓系白血病患者接受 Gilteritinib 口服治疗,显示出生存期得到改善[32]。因此, Gilteritinib 成为难治复发性急性髓系白血病 FLT-3 突变的标准治疗方案。一项 III 期

LACEWING 试验使用 Gilteritinib 联合阿扎胞苷用于新诊断的 FLT3 突变的 AML 患者(他们不符合强诱导化疗方案的条件)与单用阿扎胞苷作比较[33]。结果显示联合治疗组缓解率高于单用阿扎胞苷组(58.1% vs 26.5%, $P < 0.001$)。目前针对老年急性髓系白血病患者, 有研究采用三药联合方案似乎有更好的治疗前景, 如 HMA + Venetoclax + gilteritinib/quizartinib、HMA + Venetoclax + IDHi 等。

3.3. Hedgehog 抑制剂

Hedgehog 信号通路主要针对白血病细胞的自我更新以及对化疗药物的耐药特性起着重要作用[34]。Glasdegib 是 smoothened 的选择性小分子口服抑制剂。Smoothened 与 CD34 + 急性髓系白血病相关, 可以调节 Hedgehog 通路[35]。在一项 II 期试中, 不适合强诱导化疗的新诊断的急性髓系白血病接受 glasdegib 联合 LDAC 治疗以及 LDAC 单药治疗[36]。联合治疗的中位生存率、CR 率显著高于单药治疗。仅有 5% 的患者在接受 Glasdegib 治疗后出现 QT 间期延长。因此在 2018 年, FDA 批准 glasdegib 联合 LDAC 治疗老年或不适合强诱导化疗方案的初诊的急性髓系白血病。在未来针对基于该药物的联合治疗方案值得进一步研究。

3.4. 抗 CD47 抑制剂

CD47 是一种跨膜蛋白。它在吞噬细胞的细胞膜上被发现, 起到信号调节的作用[37]。如果 CD47 激活, 它会抑制吞噬细胞的吞噬作用, 导致肿瘤细胞逃脱被灭活[38]。Magrolimab 是一种针对 CD47 的药物, 被证实具有诱导巨噬细胞吞噬的作用。有研究表明 CD47 的存在与 FLT-ITD 突变相关。一些研究已经将抗 CD47 抑制剂用于急性髓系白血病患者。如: 将抗 CD47 抗体联合阿扎胞苷治疗用于不适合强诱导化疗的急性髓系白血病患者中, 取得了较高的 ORR 缓解率及 CR 缓解率[39]。一项 Ib 期探索 Magrolimab 联合阿扎胞苷在不适合强化疗 AML 患者(包含 TP53 突变的患者)的疗效。87 名患者入组并接受治疗, 72 名(82.8%)患有 TP 53 突变。该研究中 28 名(32.2%)患者实现 CR, 其中包括 23 名(31.9%)具有 TP 53 突变的患者。这项研究显示出 Magrolimab 联合阿扎胞苷在该人群中具有较好的疗效[40]。TP53 突变的 AML 与高龄、治疗相关疾病、复杂核型和非常差的预后有关。具有 TP53 突变的患者常具有对多种化疗药物耐药、疾病快速进展等特征。现实世界研究常现实 TP53 突变 AML 治疗难度高, 多采用新型治疗方案。鉴于该药物在具有 TP53 突变患者中疗效较好, III 期 ENHANCE-2 试验进一步评估了抗 CD 47 单克隆抗体 Magrolimab + 阿扎胞苷(Magro/Aza)治疗既往未经治疗的 TP 53 突变 AML 的疗效[41]。但是, 该研究在非强化治疗组提前终止。研究结果显示 Magrolimab + 阿扎胞苷在 TP53 突变 AML 的非强化治疗人群中未能改善 OS, 且总体反应率较对照组低。另一项 III 期 ENHANCE-3 研究探索 Magrolimab 与维奈托克和阿扎胞苷联合使用在不适合强化疗 AML 成年患者中的疗效, 并且与安慰剂组进行对比。结果显示两组之间在缓解率及生存率上未见明显差异。另外, 两组之间任何级别感染、发热性中性粒细胞减少症和中性粒细胞减少症的发生率相似[42]。抗 CD47 抑制剂在老年初治急性髓系白血病中的疗效可能并不如预期。

3.5. Menin 抑制剂

Menin 是 KMT2A 与 HOX 基因启动子的结合辅因子, 可以导致 NPM1 突变及 KMT2A 突变的急性髓系白血病发生[43]。Menin 抑制剂以 Menin 和 KMT2A 的相互作用为靶点, 被认为对 KMT2A 突变及 NPM1 突变的急性髓系白血病患者有效。KMT24 突变发生在 5%~10%的急性髓系白血病患者中, 与不良预后相关。AUGMENT 试验是一项多中心前瞻性试验[44]。该试验研究了 Menin 抑制剂在 KMT2A 突变或 NPM1 突变急性髓系白血病患者显示出令人欣喜的疗效。该实验入组患者包括老年患者或不适合强诱导化疗的成年患者。目前已有研究证实了 Menin 抑制剂单药治疗或者联合其他药物的疗效, 如 BCL-2 抑制剂。在

未来的研究中, 可能会将该药物联合标准化治疗, 用于老年新诊断的急性髓系白血病伴有 KMT2A 突变或者 NPM1 突变中。

3.6. 抗体偶联药物

抗体偶联药物为靶向免疫细胞治疗方式提供了新的治疗途径。白血病细胞上存在着许多细胞表面蛋白, 目前最受关注的是 CD33 和 CD123 [9]。Getuzumab ozogamicin (GO) 是一种与 Calicheamicin 偶联的人源化 CD33 重组抗体。GO 最初于 2000 年被 FDA 批准用于治疗 60 岁或以上首次复发的 CD33 阳性 AML 患者。在 2010 年 6 月, GO 被营销制药公司撤出市场后于 2017 年获得美国食品和药物管理局重新批准用于新诊断的急性白血病患者。在导致 GO 重新批准的关键 ALFA 0701 研究中, GO 组患者的中位 FSG 显着改善(19.6 个月 vs 11.9 个月; $P = 0.00018$)和 OS (34 个月 vs 19.2 个月; $P = 0.046$) [45]。虽然该结果未见显著的统计学意义, 但是 ALFA 0701 试验中的更长的 OS 与 META 分析中发现的结果一致。近年来, 一项 II/III 期临床试验中, 相较于支持性治疗, GO 单药治疗在老年初治急性髓系白血病中表现出更好的生存优势[46] [47]。另外一项 III 期研究, 使用诱导治疗(idarubicin + cytarabine + etoposide)联合全反式维甲酸加或不加 GO 治疗新诊断的 NPM1 突变急性髓系白血病患者, 该研究中包含了老年急性髓系白血病患者, 结果显示 GO 药物在 NPM1 突变急性髓系白血病中的抗白血病功效为减少复发率[48]。因此, 对于有良好或中等特征的老年患者来说, 特别是在不强烈考虑移植后的情况下, GO 是一个合适的选择。然而, 在具有不利细胞遗传学特征的患者中, GO 的益处尚未得到明确证明, 因此不建议使用 GO。

4. 未来治疗方向

老年 AML 患者具有独特的生物学特征和治疗挑战, 针对个体化的治疗方案是必要的。预测生物标志物及基因突变测定在抗白血病药物的开发中越来越关键, 能够区分可能受益的患者亚群, 也在逐渐改变老年 AML 的治疗模式。针对 70 岁以上老年 AML 患者的研究显示, 即使高龄患者存在较多的合并症、耐药发生率更高等因素, 也能从特定 AML 治疗中获益。但是需要更精确的预后预测模型来指导老年 AML 治疗决策, 针对不同类型的老年患者选用最合适的治疗方案。

老年 AML 的治疗策略已从传统的单纯支持治疗逐步转变为支持治疗与靶向药物联合的治疗措施。联合治疗方式可以实现药物作用之间互补机制, 进而延长患者的生存期, 在未来治疗方向中起到非常重要的作用。急性髓系白血病的未来治疗包括三药联合, 将药物加到 HMA + 维奈克拉中。但多药物联合治疗可能会加重药物毒副作用。因此, 我们在采取药物联合治疗同时, 应将毒性作用降至最低。目前已有一些多药联合治疗方案取得可观的治疗效果, 如: 维奈克拉 + 低甲基化药物 + Menin 抑制剂/FLT3 抑制剂/IDH 抑制剂、强化治疗方案 + 抗 CD33 偶联药物等。

5. 结论

老年急性髓系白血病的诊疗仍有很大的研究空间。由于老年人合并许多危险因素, 因此针对该群体采取个性化治疗措施是十分必要的。在对这些患者进行治疗时, 应该充分评估其适应性、功能、认知、社会因素等。全面评估患者疾病状态对于改善患者生存期极其重要。

利益冲突

本文章不涉及任何利益冲突。

参考文献

- [1] Döhner, H., Weisdorf, D.J. and Bloomfield, C.D. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*,

- 373, 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/nejmra1406184>
- [2] Juliusson, G., Lazarevic, V., Hörstedt, A., Hagberg, O. and Höglund, M. (2012) Acute Myeloid Leukemia in the Real World: Why Population-Based Registries Are Needed. *Blood*, **119**, 3890-3899. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-379008>
- [3] Lancet, J.E., Uy, G.L., Cortes, J.E., Newell, L.F., Lin, T.L., Ritchie, E.K., *et al.* (2018) CPX-351 (Cytarabine and Daunorubicin) Liposome for Injection versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients with Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2684-2692. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6112>
- [4] Fernandez, H.F., Sun, Z., Yao, X., Litzow, M.R., Luger, S.M., Paietta, E.M., *et al.* (2009) Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **361**, 1249-1259. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0904544>
- [5] Löwenberg, B., Ossenkoppele, G.J., van Putten, W., Schouten, H.C., Graux, C., Ferrant, A., *et al.* (2009) High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **361**, 1235-1248. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0901409>
- [6] Büchner, T., Berdel, W.E., Haferlach, C., Haferlach, T., Schnittger, S., Müller-Tidow, C., *et al.* (2009) Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 61-69. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.4245>
- [7] Kantarjian, H., Kadia, T., DiNardo, C., Daver, N., Borthakur, G., Jabbour, E., *et al.* (2021) Acute Myeloid Leukemia: Current Progress and Future Directions. *Blood Cancer Journal*, **11**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3>
- [8] DiNardo, C.D., Pratz, K., Pullarkat, V., Jonas, B.A., Arellano, M., Becker, P.S., *et al.* (2019) Venetoclax Combined with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **133**, 7-17. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>
- [9] Choi, J.H., Shukla, M. and Abdul-Hay, M. (2023) Acute Myeloid Leukemia Treatment in the Elderly: A Comprehensive Review of the Present and Future. *Acta Haematologica*, **146**, 431-457. <https://doi.org/10.1159/000531628>
- [10] Zhu, W., Zhu, L., Hu, X., *et al.* (2024) Safety and Infection Risk Factors in Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients Undergoing Induction Therapy with Venetoclax Combined with Hypomethylating Agents. *American Journal of Cancer Research*, **14**, 5897-5908. <https://doi.org/10.62347/vzv6163>
- [11] Martínez-Cuadrón, D., Serrano, J., Gil, C., Tormo, M., Martínez-Sánchez, P., Pérez-Simón, J.A., *et al.* (2020) Evolving Treatment Patterns and Outcomes in Older Patients (≥ 60 Years) with AML: Changing Everything to Change Nothing? *Leukemia*, **35**, 1571-1585. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01058-4>
- [12] De Kouchkovsky, I. and Abdul-Hay, M. (2016) Acute Myeloid Leukemia: A Comprehensive Review and 2016 Update. *Blood Cancer Journal*, **6**, e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
- [13] Kennedy, V.E., Keegan, T.H.M., Li, Q., Maguire, F.B. and Muffly, L.S. (2021) Frontline Treatment Patterns and Outcomes among Older Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Population-Based Analysis in the Modern Era. *Cancer*, **128**, 139-149. <https://doi.org/10.1002/cncr.33873>
- [14] Mayer, J., Arthur, C., Delaunay, J., Mazur, G., Thomas, X.G., Wierzbowska, A., *et al.* (2014) Multivariate and Subgroup Analyses of a Randomized, Multinational, Phase 3 Trial of Decitabine vs Treatment Choice of Supportive Care or Cytarabine in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and Poor- or Intermediate-Risk Cytogenetics. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-69>
- [15] Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J.H., *et al.* (2015) International Phase 3 Study of Azacitidine vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with $> 30\%$ Blasts. *Blood*, **126**, 291-299. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
- [16] Nanah, R., McCullough, K., Hogan, W., Begna, K., Patnaik, M., Elliott, M., *et al.* (2017) Outcome of Elderly Patients after Failure to Hypomethylating Agents Given as Frontline Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Single Institution Experience. *American Journal of Hematology*, **92**, 866-871. <https://doi.org/10.1002/ajh.24780>
- [17] DiNardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., Thirman, M.J., Garcia, J.S., Wei, A.H., *et al.* (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 617-629. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012971>
- [18] Pratz, K.W., Panayiotidis, P., Recher, C., Wei, X., Jonas, B.A., Montesinos, P., *et al.* (2022) Venetoclax Combinations Delay the Time to Deterioration of HRQoL in Unfit Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood Cancer Journal*, **12**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00668-8>
- [19] Candoni, A., Lazzarotto, D., Papayannidis, C., Piccini, M., Nadali, G., Dargenio, M., *et al.* (2023) Prospective Multicenter Study on Infectious Complications and Clinical Outcome of 230 Unfit Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving First-Line Therapy with Hypomethylating Agents Alone or in Combination with Venetoclax. *American Journal of He-*

- matology*, **98**, E80-E83. <https://doi.org/10.1002/ajh.26846>
- [20] Wei, A.H., Montesinos, P., Ivanov, V., DiNardo, C.D., Novak, J., Laribi, K., *et al.* (2020) Venetoclax Plus LDAC for Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. *Blood*, **135**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004856>
- [21] Kadia, T.M., Reville, P.K., Wang, X., Rausch, C.R., Borthakur, G., Pemmaraju, N., *et al.* (2022) Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine Plus Low-Dose Cytarabine Alternating with 5-Azacitidine in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3848-3857. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02823>
- [22] Ossenkoppele, G. and Montesinos, P. (2019) Challenges in the Diagnosis and Treatment of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **138**, 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.003>
- [23] Kim, H.P., Gerhard, B., Harasym, T.O., Mayer, L.D. and Hogge, D.E. (2011) Liposomal Encapsulation of a Synergistic Molar Ratio of Cytarabine and Daunorubicin Enhances Selective Toxicity for Acute Myeloid Leukemia Progenitors as Compared to Analogous Normal Hematopoietic Cells. *Experimental Hematology*, **39**, 741-750. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2011.04.001>
- [24] Ward, P.S., Patel, J., Wise, D.R., *et al.* (2010) The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α -Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. *Cancer Cell*, **17**, 225-234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171147/>
- [25] DiNardo, C.D., Ravandi, F., Agresta, S., Konopleva, M., Takahashi, K., Kadia, T., *et al.* (2015) Characteristics, Clinical Outcome, and Prognostic Significance of IDH Mutations in AML. *American Journal of Hematology*, **90**, 732-736. <https://doi.org/10.1002/ajh.24072>
- [26] de Botton, S., Fenaux, P., Yee, K., Récher, C., Wei, A.H., Montesinos, P., *et al.* (2023) Olutasidenib (FT-2102) Induces Durable Complete Remissions in Patients with Relapsed or Refractory *IDH1*-Mutated Aml. *Blood Advances*, **7**, 3117-3127. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009411>
- [27] Chan, S.M., Thomas, D., Corces-Zimmerman, M.R., Xavy, S., Rastogi, S., Hong, W., *et al.* (2015) Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations Induce BCL-2 Dependence in Acute Myeloid Leukemia. *Nature Medicine*, **21**, 178-184. <https://doi.org/10.1038/nm.3788>
- [28] Montesinos, P., Recher, C., Vives, S., Zarzycka, E., Wang, J., Bertani, G., *et al.* (2022) Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1519-1531. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117344>
- [29] Serve, H., Krug, U., Wagner, R., Sauerland, M.C., Heinecke, A., Brunnberg, U., *et al.* (2013) Sorafenib in Combination with Intensive Chemotherapy in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3110-3118. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.4990>
- [30] Schlenk, R.F., Weber, D., Fiedler, W., Salih, H.R., Wulf, G., Salwender, H., *et al.* (2019) Midostaurin Added to Chemotherapy and Continued Single-Agent Maintenance Therapy in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD. *Blood*, **133**, 840-851. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453>
- [31] Tomlinson, B.K., Gallogly, M.M., Kane, D.M., Metheny, L., Lazarus, H.M., William, B.M., *et al.* (2020) A Phase II Study of Midostaurin and 5-Azacitidine for Untreated Elderly and Unfit Patients with FLT3 Wild-Type Acute Myelogenous Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **20**, 226-233.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.10.018>
- [32] Perl, A.E., Martinelli, G., Cortes, J.E., *et al.* (2019) Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1728-1740.
- [33] Wang, E.S., Montesinos, P., Minden, M.D., Lee, J., Heuser, M., Naoe, T., *et al.* (2022) Phase 3 Trial of Gilteritinib Plus Azacitidine vs Azacitidine for Newly Diagnosed *FLT3*^{mut+} AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*, **140**, 1845-1857. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014586>
- [34] Aberger, F., Hutterer, E., Sternberg, C., del Burgo, P.J. and Hartmann, T.N. (2017) Acute Myeloid Leukemia—Strategies and Challenges for Targeting Oncogenic Hedgehog/GLI Signaling. *Cell Communication and Signaling*, **15**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0163-4>
- [35] Fukushima, N., Minami, Y., Kakiuchi, S., Kuwatsuka, Y., Hayakawa, F., Jamieson, C., *et al.* (2016) Small-Molecule Hedgehog Inhibitor Attenuates the Leukemia-initiation Potential of Acute Myeloid Leukemia Cells. *Cancer Science*, **107**, 1422-1429. <https://doi.org/10.1111/cas.13019>
- [36] Cortes, J.E., Heidel, F.H., Hellmann, A., Fiedler, W., Smith, B.D., Robak, T., *et al.* (2018) Randomized Comparison of Low Dose Cytarabine with or without Glasdegib in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia*, **33**, 379-389. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9>
- [37] Barclay, A.N. and Brown, M.H. (2006) The SIRP Family of Receptors and Immune Regulation. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 457-464. <https://doi.org/10.1038/nri1859>

- [38] Wang, C., Sun, C., Li, M., Xia, B., Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2020) Novel Fully Human Anti-CD47 Antibodies Stimulate Phagocytosis and Promote Elimination of AML Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 4470-4481. <https://doi.org/10.1002/jcp.30163>
- [39] Feng, D., Gip, P., McKenna, K.M., Zhao, F., Mata, O., Choi, T.S., *et al.* (2018) Combination Treatment with 5F9 and Azacitidine Enhances Phagocytic Elimination of Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **132**, 2729-2729. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-120170>
- [40] Daver, N.G., Vyas, P., Kambhampati, S., Al Malki, M.M., Larson, R.A., Asch, A.S., *et al.* (2023) Tolerability and Efficacy of the Anticlust of Differentiation 47 Antibody Magrolimab Combined with Azacitidine in Patients with Previously Untreated AML: Phase IB Results. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4893-4904. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02604>
- [41] Zeidner, J.F., Sallman, D.A., Récher, C., Daver, N.G., Leung, A.Y.H., Hiwase, D.K., *et al.* (2025) Magrolimab Plus Azacitidine vs Physician's Choice for Untreated *tp53*-Mutated Acute Myeloid Leukemia: The ENHANCE-2 Study. *Blood*, **146**, 590-600. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027408>
- [42] Daver, N., Vyas, P., Huls, G., Döhner, H., Maury, S., Novak, J., *et al.* (2025) The ENHANCE-3 Study: Venetoclax and Azacitidine Plus Magrolimab or Placebo for Untreated AML Unfit for Intensive Therapy. *Blood*, **146**, 601-611. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027506>
- [43] Issa, G.C., Ravandi, F., DiNardo, C.D., Jabbour, E., Kantarjian, H.M. and Andreeff, M. (2021) Therapeutic Implications of Menin Inhibition in Acute Leukemias. *Leukemia*, **35**, 2482-2495. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01309-y>
- [44] Issa, G.C., Aldoss, I., DiPersio, J., Cuglievan, B., Stone, R., Arellano, M., *et al.* (2023) The Menin Inhibitor Revumenib in KMT2A-Rearranged or NPM1-Mutant Leukaemia. *Nature*, **615**, 920-924. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05812-3>
- [45] Castaigne, S., Pautas, C., Terré, C., Raffoux, E., Bordessoule, D., Bastie, J., *et al.* (2012) Effect of Gemtuzumab Ozogamicin on Survival of Adult Patients with De-Novo Acute Myeloid Leukaemia (ALFA-0701): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **379**, 1508-1516. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60485-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60485-1)
- [46] Amadori, S., Suci, S., Selleslag, D., Stasi, R., Alimena, G., Baila, L., *et al.* (2010) Randomized Trial of Two Schedules of Low-Dose Gemtuzumab Ozogamicin as Induction Monotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia in Older Patients Not Considered Candidates for Intensive Chemotherapy. a Phase II Study of the EORTC and GIMEMA Leukaemia Groups (AML-19). *British Journal of Haematology*, **149**, 376-382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08095.x>
- [47] Amadori, S., Suci, S., Selleslag, D., Aversa, F., Gaidano, G., Musso, M., *et al.* (2016) Gemtuzumab Ozogamicin versus Best Supportive Care in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 972-979. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.0060>
- [48] Döhner, H., Weber, D., Krzykalla, J., *et al.* (2023) Intensive Chemotherapy with or without Gemtuzumab Ozogamicin in Patients with NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukaemia (AMLSG 09-09): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Haematology*, **10**, e495-e509.