

• 综 述 •

吉妥珠单抗在 CD33 阳性急性髓系白血病中的研究进展*

王晓青 杜文 成娟 综述 赵丽 审校

摘要 目前,通过运用传统化疗或造血干细胞移植治疗急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)虽然取得一定疗效,但远期预后仍存在局限性。为改善这一缺陷,抗体偶联药物将可能成为这部分患者的最佳选择。吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin, GO)是一种由人源化抗 CD33 单抗与脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)嵌入剂卡奇霉素(calicheamicin, CLM)形成的抗体偶联药物。CD33 表达于 90% 的 AML 细胞表面,不表达于正常造血干细胞和成熟粒细胞。因此,其成为 AML 靶向治疗的良好靶点。已有许多研究报道,GO 无论是单药还是联合治疗,均能改善 CD33 阳性 AML 患者的预后。本文主要就 GO 的特征及其在 CD33 阳性 AML 中的研究进展进行综述。

关键词 吉妥珠单抗 CD33 阳性 急性髓系白血病

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20210377

Research progress of gemtuzumab ozogamicin in CD33-positive acute myeloid leukemia

Xiaoqing Wang, Wen Du, Juan Cheng, Li Zhao

Correspondence to: Li Zhao; E-mail: zhaoli@lzu.edu.cn

The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Key Laboratory of Genetic Study of Hematopathy, Lanzhou 730000, China

This work was supported by Fund of The First Hospital of Lanzhou University (No. ldyyn2017-03)

Abstract Although traditional chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation have each achieved beneficial effects in treating acute myeloid leukemia (AML), effects on long-term prognosis are still limited. To improve upon their deficits, antibody-drug conjugates (ADCs) may be the best choice for patients with AML. Gemtuzumab ozogamicin (GO) is an ADC composed of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody linked to the DNA intercalator calicheamicin (CLM). CD33 is an antigen expressed on the surface of more than 90% of AML cells, but not on normal hematopoietic stem cells or mature granulocytes, making it a promising specific target for targeted AML therapy. Many studies have shown that GO monotherapy or combination therapy can improve prognosis for patients with CD33 positive AML. In this review, progress in researches aimed at mechanistically understanding GO therapy in patients with CD33 positive AML is briefly summarized.

Keywords: gemtuzumab ozogamicin (GO), CD33 positive, acute myeloid leukemia (AML)

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最为常见的成人急性白血病类型,是由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疾病^[1]。据统计美国每年 AML 发病率约为 2 万例^[2],对于年龄≤60 岁的患者,其 5 年总生存率(overall survival, OS)为 35%~40%;而年龄>60 岁的患者 5 年 OS 为 5%~15%^[3]。标准诱导化疗及中大剂量阿糖胞苷为主的巩固化疗或异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT)是目前治疗 AML 的标准方案,但预后仍不理想、最终复发^[1]。因此,临床迫切需要探寻一种高效低毒、特异性针对

AML 的治疗药物。吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin, GO)是一种由人源化抗 CD33 单抗与脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)嵌入剂卡奇霉素(calicheamicin, CLM)形成的抗体偶联药物^[4]。由于 CD33 表达于 90% 的 AML 原始细胞表面,不表达于正常造血干细胞,其成为 AML 抗体靶向治疗的良好靶点^[2,5]。美国食品药品监督管理局(FDA)于 2000 年 5 月正式批准 GO 用于治疗 CD33 阳性不宜接受化疗的 60 岁以上首次复发的 AML 患者^[4]。随后由于存在一定安全隐患,于 2010 年主动退市^[4]。在调整剂量并开展大量临床试验后,该药的获益-风险比最终得到认

作者单位:兰州大学第一临床医学院,兰州大学第一医院血液科,甘肃省血液病遗传研究重点实验室(兰州市730000)

*本文课题受兰州大学第一医院院内基金项目(编号:ldyyyn2017-03)资助

通信作者:赵丽 zhaoli@lzu.edu.cn

可, FDA 于 2017 年重新批准 GO 用于初诊及复发难治性 CD33 阳性 AML 患者^[4,6]。本文主要就 GO 的特征及其在 CD33 阳性 AML 中的研究进展进行综述。

1 GO 的作用机制

CD33 分子是一种 67 kDa 跨膜糖蛋白, 特异性表达于髓系白血病细胞表面, 可以作为唾液酸依赖的细胞黏附分子发挥作用, 在唾液酸环境下介导分子间的相互作用, 进而调节靶细胞增殖和分化^[7]。目前, 针对 CD33 抗原开发的单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 种类众多, 其中最具意义的两种 mAb 是 GO 和 SGN-CD33A^[8]。GO 是人源化抗 CD33 单抗与 DNA 嵌入剂 CLM 形成的抗体偶联物^[4]。当接受 GO 治疗时, 它能够识别髓系白血病细胞表面高表达的 CD33 抗原并与之结合, 形成抗原-抗体复合物介导细胞的内吞作用, 在细胞内卡奇霉素从偶联物上水解游离, 进入细胞核, 导致双链 DNA 断裂、肿瘤细胞凋亡^[9]。由于 CD33 表达于 90% 的 AML 细胞表面, 不表达于正常造血干细胞^[5]。当 GO 治疗 AML 患者时, 通过靶向清除 CD33 阳性细胞产生抗肿瘤效应、恢复细胞造血功能, 而正常造血细胞因为缺乏 CD33 的表达, 不受 GO 的影响^[10]。体外研究表明, GO 诱导的细胞毒性与 CD33 表达水平呈正相关, CD33 表达水平越高, GO 与 CD33 抗原位点结合越强, 从而增强了对 AML 细胞的清除率^[7]。Olombel 等^[11]发现, CD33 的表达是 GO 反应的重要预处理生物标志物。

2 临床药理学

在 I 期剂量递增临床试验中, GO 剂量从 0.25 ~ 9.00 mg/m² (1/2 周, 共 2 剂) 逐渐增加, 用药后 GO 在患者体内呈非线性药代动力学特征, 分布体积约为 21.4 L, 第 1 次给药后的血浆终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 62 h, 第 2 次给药后的 $t_{1/2}$ 为 90 h。同时发现, 年龄、种族、性别等参数以及轻、中度的肾脏损伤和轻度肝脏损伤对 GO 的药代动力学性质无显著影响^[3,9]。GO 的暴露效应分析表示, 随着 GO 剂量的增加, 药物峰浓度 (maximum concentration, C_{max}) 和药时曲线下面积 (area under curve, AUC) 成比例增加, 首次服用 GO 后的 C_{max} 与发生静脉闭塞性疾病 (veno-occlusive disease, VOD) 的可能性相关, 但 C_{max} 和 AUC 与完全缓解 (complete remission, CR) 率之间无相关性^[4]。因此, 对 GO 的反应并非严格取决于剂量。有研究发现, 白血病母细胞表面的 CD33 抗原结合位点高比例与抗体结合时, 能使卡奇霉素在白血病母细胞内的分布量达到最大^[7]。当患者接受 2 mg/m² 以上的 GO 时, CD33 可达 90% 以上的饱和度, 且在第 1 次用药后 72 h 内, CD33 可以在细胞表面快速循环和重新表达^[4,9]。因此, 3 d 接受 1 次低剂量 GO 治疗可以使 CD33 受

体饱和度维持在 90% 以上, 与 14 d 接受 1 次大剂量给药相比, 前者抗白血病活性和安全性更佳^[9]。

3 临床研究

3.1 GO 在 CD33 阳性复发难治性急性髓系白血病中的应用

对于首次复发的 AML 患者, 预后因年龄、细胞遗传学风险、首次 CR 持续时间等因素的差异, 5 年 OS 为 4% ~ 46%。可耐受强化化疗的患者可获得 30% ~ 70% 的 CR, 但接受低强度治疗 [如去甲基化药物 (HMAs) 和低剂量阿糖胞苷 (LAra-C)] 的患者仅获得 10% ~ 17% 的 CR^[4]。复发难治性急性髓系白血病 (relapsed/refractory acute myeloid leukemia, R/R-AML) 患者预后更差^[4]。因此, 对于 R/R-AML 患者仍需探索更为有效的疗法。Sievers 等^[12]将 GO (9 mg/m², 1/2 周, 共 2 剂) 用于治疗年龄 > 60 岁首次复发的 CD33 阳性 AML 患者, 试验结果获得 30% 的总反应率 (overall response rate, ORR), 16% 的 CR, 14% 的 CR 伴细胞计数不完全恢复 (CR with incomplete blood count recovery, CRi)。MyloFrance-1 临床试验中, 对 57 例首次复发的 CD33 阳性 AML 患者给予分次低剂量 GO (3 mg/m², d1、d4、d7) 诱导治疗, 15 例获得 CR (26%) 和 7 例在 GO 治疗后接受造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), 中位无复发生存期 (median relapse-free survival, mRFS) 达到 11.6 个月, 未发现 3 级以上的肝脏毒性^[13]。有研究显示, GO 联合 HMAs 也可治疗 CD33 阳性 R/R-AML 患者, 观察到患者的 CR/CRi 和中位生存期 (median overall survival, mOS) 显著提高^[14-15]。同时进行的体外研究发现, 阿扎胞苷预处理后的 AML 细胞对 GO 治疗的反应增强^[14-15]。综上所述, GO 在 CD33 阳性 R/R-AML 患者中显示出良好的疗效和安全性。

近几年, 关于 AML 患儿的治疗获得很大改善, 但 R/R-AML 患儿的预后仍然较差^[16]。Penel-Page 等^[17]报道, 8 例 CD33 阳性 AML 难治性患儿接受 GO (3 mg/m², d1、d4、d7) 联合阿糖胞苷 (200 mg/m², d1 ~ d5) 和氟达拉滨 (30 mg/m², d1 ~ d5) 治疗, 观察到 5 例获得 CR, 未发现 VOD 病例。然后所有患儿再接受 HSCT, 发现 6 例患儿获得 CR 和 1 例 VOD。尽管本研究仅纳入 8 例患者, 但值得注意的是, 大多数挽救疗法仅能获得 30% ~ 50% 的 ORR。由此可见, GO 可作为挽救方案在 CD33 阳性 R/R-AML 患儿中显示出良好的耐受性和疗效。已有相关研究报道, GO 无论是单药还是与阿糖胞苷和蒽环类药物联合治疗 CD33 阳性 R/R-AML 患儿, ORR 可达 73%^[16]。另有临床研究证实, 当与化疗药联合还能降低伴 FLT3-ITD 突变 AML 患儿的远期复发风险, 尤其是后续采

取 HSCT 的患者,GO 组复发风险为 15%,对照组则高达 53%($P=0.007$)^[18]。但是,GO 组较对照组可使患儿的治疗相关死亡率提高 12%($P=0.300$)。综上所述,GO 对于 R/R-AML 患儿的疗效和安全性与成人相似,但是关于 GO 在 CD33 阳性 R/R-AML 患儿中的最佳剂量、方案以及在疗效和不良反应之间的平衡仍需大量临床数据进一步探索。

3.2 allo-HSCT 后复发的 AML 应用

对 allo-HSCT 后复发的患者,其 ORR 和 OS 仍不容乐观,关于抢救方案尚无共识。Genthon 等^[19]报道 18 例 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,接受分次低剂量 GO 联合阿糖胞苷(100 mg/m^2 , d1~5)和蒽环类药物诱导化疗,结果显示获得 72% 的 ORR 和 42% 的 OS,CR/CRi 为 13 例。在所有首次缓解患者中有 5 例进行第 2 次 allo-HSCT(移植后的患者 60% 无复发),未发现治疗相关死亡及 VOD 病例。常见不良反应为骨髓抑制(严重感染为 56%、出血为 22%)和肝脏毒性(常见于转氨酶升高、高胆红素血症)。Debureau 等^[20]研究与其结果一致,28 例该类患者接受类似治疗方案,结果显示改善了患者 2 年无事件生存时间(event-free survival, EFS)和 OS(57% 和 69%),以及降低了死亡率(16%),仅发现 3 例 VOD。综合上述数据表明,对于 allo-HSCT 后复发以及无法耐受条件性化疗和第 2 次清髓性预处理方案,而经常使用减低剂量预处理方案移植的肿瘤负荷高的 AML 患者而言,GO 联合强化化疗作为挽救方案增加抗肿瘤功效是可行、安全和有效的^[21]。其可能是通向第 2 次移植成功的桥梁。

在 allo-HSCT 后复发且对再次诱导化疗不耐受或无效的 AML 患者中,进行第 2 次 allo-HSCT 预后极差。因此,需要更为有效、不良反应更低的预处理方案。Sumiyoshi 等^[22]报道 1 例 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,在阿扎胞苷维持治疗基础上,接受 GO 单药治疗作为第 2 次 HSCT 的预处理方案,结果患者获得 18 个月的 CR。提示 GO 单药疗法可能足以在一些肿瘤负荷较低的 AML 病例中诱导 CR,但由于研究例数较少,需要通过开展更大的研究进一步评估。

3.3 GO 在 CD33 阳性初诊 AML 的应用

AML 患者多见于老年人,与年轻患者相比,预后更差,目前尚无标准治疗方案。在 AML-19 临床试验中^[6,9],比较了 GO 与最佳支持治疗(best supportive care, BSC)对于年龄>60 岁不适合强化化疗 CD33 阳性初诊 AML 患者的疗效。GO 组诱导剂量在第 1 天为 6 mg/m^2 ,第 8 天为 3 mg/m^2 ,诱导后无疾病进展或明显不良反应的患者给予最多 8 个疗程 GO(d1, 2 mg/m^2 , 1/4 周)持续治疗;BSC 包括标准的维持性

护理措施和羟基脲或其他用于缓解病情的抗代谢药物。提示 GO 组和对照组的 mOS 分别为 4.9 个月和 3.6 个月($P=0.005$),死亡率分别为 18% 和 30%。该研究发现,GO 尤其对 CD33 阳性高表达、良好/中危细胞遗传学患者疗效最佳。这使不适合强化化疗的 CD33 阳性初诊 AML 老年患者生存获益。也有研究发现^[14,23-24],GO 还可与低强度治疗(如 HMAs、LAra-C)联合,能够改善不适合强化化疗 CD33 阳性初诊 AML 老年患者的 ORR 及 OS。其可能是因为 DNA 异常甲基化可抑制 GO 药效相关的蛋白激酶脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)的表达,削弱 GO 对 AML 细胞的抗增殖作用,HMAs 可通过恢复 Syk 的表达从而提高 AML 细胞对 GO 的敏感性。

Lambert 等^[25]报道 ALFA-0701 研究结果,271 例 CD33 阳性初诊 AML 患者随机分为两组(1:1)进行治疗,基本诱导化疗方案为 DA(DNR+Ara-C)或 DA 联合 GO(3 mg/m^2 , d1、d4、d7),获得 CR 的患者继续给予 2 个疗程 DA 或 DA+GO(3 mg/m^2 , d1)巩固化疗,结果与 Burnett 等^[26]的报道类似(诱导方案包括 DNR+Ara-c/氟达拉滨、DNR+Ara-C+依托泊苷或去甲氧柔红霉素+Ara-C+氟达拉滨+粒细胞集落刺激因子或上述 3 种方案在治疗第 1 天联合 3 mg/m^2 GO),GO 组与对照组在 CR 率及治疗相关死亡率上无差异,但 GO 组的无病生存期和 RFS 高于对照组,分别为 13.6、8.5、28.0 和 11.8 个月。同样,联合 GO 治疗改善了预后良好组和预后中等组的 OS(50.3%),但不能改善预后不良组的 OS。此研究扩大了成人 CD33 阳性初诊 AML 患者的一线治疗选择。EMA 荟萃分析也证实^[9],GO 联合 DA 化疗可以显著降低年龄 ≥ 15 岁 CD33 阳性初诊 AML 患者的复发风险,并提高了 5 年 OS。

Kapp-Schwoerer 等^[27]还评估了 NPM1 突变初诊 AML 患者的微小残留病变(minimal residual disease, MRD)状态对预后影响,以及 GO 联合强化诱导化疗对 NPM1 突变 AML 患者的 MRD 水平影响,观察到在治疗 2 个周期和治疗结束后,骨髓和外周血中 NPM1 突变的 MRD 阴性均与较低的累积复发率显著相关。多变量分析显示骨髓和外周血中的 MRD 阳性为患者不良预后因素。添加 GO 治疗的患者在治疗结束后 MRD 阴性率显著增加;在治疗 2 个周期后 MRD 仍阳性的患者中,联合 GO 治疗能更有效地降低 NPM1 突变转录水平从而使患者累积复发率显著降低。上述研究方案与最近的 AML 小鼠模型研究相符^[28],说明 GO 联合强化化疗所带来的生存获益可能源于白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)的增强减少。而 LSCs 被认为是化疗耐药、MRD 持续存在和

CR 后复发的主要原因之一。

综上表明,GO 无论是单药还是联合治疗均可减缓疾病进展,对 CD33 阳性初诊 AML 患者是安全、有效和可行的,尤其是不适合强化化疗的老年患者。然而,对于高度细胞遗传学及分子生物学异常的患者,需要权衡 GO 治疗的潜在效益和个体可能出现的风险。

4 安全性与不良反应

在 GO 的早期临床试验中多采用 9 mg/m² 的剂量,观察到治疗相关不良反应发生率较高^[4,7,12]。但是,后续开展的一系列临床试验中,采用分次低剂量 GO(3~6 mg/m²)方案,未观察到肝毒性或骨髓抑制等不良反应增加。Burnett 等^[26,29]报道的两个较大规模的随机临床试验 MRCAML15 和 AML16,诱导化疗第 1 天添加 3 mg/m² GO 未发现 3 级以上的肝毒性或 VOD 病例。类似研究,在 ALFA-0701 或 AML-19 临床试验中,尽管骨髓抑制在 GO 诱导过程中普遍可见,但 3 级以上不良事件发生率和死亡率无增加^[6,25]。Taksin 等^[13]研究发现,在 allo-HSCT 前后不接受 GO 治疗患者的 VOD 发生率仅为 0.9%,而接受 GO 治疗患者的 VOD 发生率有所升高,当 HSCT 与 GO 治疗间隔超过 3.5 个月,VOD 发生率显著降低。

上述研究表明,GO 治疗相关毒性在血液学方面,最常见的是可逆性骨髓抑制,特别是中性粒细胞缺乏和血小板减少,这可能与 CD33 表达于一些正常的早期分化的各系祖细胞及幼稚粒单核细胞表面有关。在非造血系统方面主要包括转氨酶升高、高胆红素血症和 VOD 在内的肝脏毒性,这与 GO 可被 CD33 阳性的肝细胞吸收并代谢、肝脏 Kupffer 细胞表达 CD33、卡奇霉素与抗体解离时被肝脏网状内皮系统吸收而产生不良反应有关。而这些不良反应的发生与 GO 剂量呈正相关,分次低剂量给药导致的 C_{max} 降低将会降低 GO 治疗相关毒性的发生率,但不影响疗效,因为患者对 GO 疗效的反应并非严格取决于剂量。

5 结语与展望

由于以往化疗或 HSCT 存在一定局限性,白血病一直是临床治疗的难点,抗体偶联药物的使用可以提高靶向性和降低不良反应。GO 作为第一个上市的 CD33 靶向抗体偶联药物,应用前景广阔。相关临床试验证实 GO 无论是单药还是联合治疗,均在 CD33 阳性 AML 患者中显示出明显的临床益处。但关于如何降低不良反应、克服耐药性和规范联合方案、治疗剂量及间隔周期的问题,仍需继续探索。GO 对低 CD33 表达、细胞遗传学不良的 AML 患者无益,因此接受 GO 治疗前进行细胞遗传学和分子谱分析至关重要。综上所述,随着临床研究的深入及诊疗技术的

提升,在未来 GO 可能成为治疗 CD33 阳性 AML 患者的最佳选择。

参考文献

- [1] Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(6):721-749.
- [2] De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update[J]. *Blood cancer journal*, 2016, 6(7):e441.
- [3] Ali S, Dunmore HM, Karres D, et al. The EMA review of mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5):e171-e179.
- [4] Norsworthy KJ, Ko CW, Lee JE, et al. FDA approval summary: mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia[J]. *Oncologist*, 2018, 23(9):1103-1108.
- [5] Goldenson BH, Goodman AM, Ball ED. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia in adults[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 32(4):1-14.
- [6] Jen EY, Ko CW, Lee JE, et al. FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14):3242-3246.
- [7] Fenwarth L, Fournier E, Cheok M, et al. Biomarkers of gemtuzumab ozogamicin response for acute myeloid leukemia treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5626.
- [8] Stein EM, Walter RB, Erba HP, et al. A phase 1 trial of vadastuximab talirine as monotherapy in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(4):387-396.
- [9] Baron J, Wang ES. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(6):549-559.
- [10] Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):1855-1868.
- [11] Olombel G, Guerin E, Guy J, et al. The level of blast CD33 expression positively impacts the effect of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(17):2157-2160.
- [12] Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse[J]. *Clin Oncol*, 2001, 19(13):3244-3254.
- [13] Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group[J]. *Leukemia*, 2007, 21(1):66-71.
- [14] 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.
- [15] Medeiros BC, Tanaka TN, Balaian L, et al. A phase I / II trial of the combination of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for treatment of relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(5):346-352.

- [16] Niktoreh N, Lerijs B, Zimmermann M, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by berlin-frankfurt-münster study group[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):120-127.
- [17] Penel-Page M, Plesa A, Girard S, et al. Association of fludarabine, cytarabine, and fractionated gemtuzumab followed by hematopoietic stem cell transplantation for first-line refractory acute myeloid leukemia in children: a single-center experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(6):e28305.
- [18] Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Gemtuzumab ozogamicin reduces relapse risk in FLT3/ITD acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1951-1957.
- [19] Genthon A, Brissot E, Malard F, et al. Gemtuzumab ozogamicin combined with intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(12):791-796.
- [20] Debureaux PE, Labopin M, Mamez AC, et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin in association with high dose chemotherapy: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in refractory and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(2):452-460.
- [21] Ho VT, Martin AS, Pérez WS, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure in adults with acute myeloid leukemia does not increase hepatic veno-occlusive disease risk after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5):884-892.
- [22] Sumiyoshi R, Tashiro H, Saito S, et al. Gemtuzumab ozogamicin monotherapy prior to stem cell infusion induces sustained remission in a relapsed acute myeloid leukemia patient after allogeneic stem cell transplantation: a case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99(35):e22064.
- [23] Nand S, Othman M, Godwin JE, et al. A phase 2 trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 122(20):3432-3439.
- [24] Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1):75-81.
- [25] Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):113-119.
- [26] Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):369-377.
- [27] Kapp-Schworer S, Weber D, Corbacioglu A, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial[J]. *Blood*, 2020, 136(26):3041-3050.
- [28] Zhang CC, Yan Z, Pascual B, et al. Gemtuzumab ozogamicin (GO) inclusion to induction chemotherapy eliminates leukemic initiating cells and significantly improves survival in mouse models of acute myeloid leukemia[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(1):1-11.
- [29] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 3924-3931.

(2021-03-02 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 周晓颖)

作者简介

王晓青 专业方向为血液肿瘤的诊断及治疗。

E-mail: 2625902810@qq.com

