

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία στους Ηλικιωμένους

Ιφιγένεια Α. Τζάννου¹ και Νικόλαος Α. Χαρχαλάκης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με νέα διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι άνω των 65 ετών. Όμως μόνο 40% των ασθενών αυτών λαμβάνουν ειδική αντιλευχαιμική αγωγή, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ειδική αγωγή έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου. Η επιλογή της βέλτιστης θεραπείας αποτελεί πρόκληση και θα πρέπει να εξαρτάται από την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί επιθετική θεραπεία. Στην αυξημένη τοξικότητα και θνητότητα από τη θεραπεία στους ηλικιωμένους ασθενείς συμβάλλουν παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τη βιολογία του νοσήματος όσο και με τα χαρακτηριστικά του ίδιου του ασθενούς. Προκειμένου να καθοριστεί με ακρίβεια ποιοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από το κάθε είδος θεραπείας, έχουν δημιουργηθεί ειδικοί προγνωστικοί αλγόριθμοι με στόχο να εκτιμήσουν τον κίνδυνο θανάτου από τη θεραπεία και την πιθανότητα επίτευξης πλήρους ύφεσης. Σε περίπτωση χαμηλού κινδύνου, ο ασθενής μπορεί να ωφεληθεί από επιθετική θεραπεία με τα κλασικά σχήματα εφόδου. Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να επιλέγονται ηπιότερα σχήματα ή μόνο υποστηρικτική αγωγή. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να προταθεί σε επιλεγμένους ασθενείς. Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στην κατανόηση και την αντιμετώπιση της ΟΜΛ των ηλικιωμένων, τα αποτελέσματα παραμένουν πτωχά, ώστε θεωρείται χρήσιμη η ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες με βελτιωμένο προφίλ τοξικότητας.

Haema 2017; 8(2): 188-199 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας, η συχνότητα της νόσου όμως αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, έτσι ώστε η διάμεση ηλικία των ασθενών με νέα διάγνωση ΟΜΛ είναι τα 66 έτη, ενώ το 1/3 των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΟΜΛ είναι μεγαλύτεροι των 65 ετών.^{1,2} Ο ρόλος της ηλικίας ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα για την επίτευξη πλήρους ύφεσης, τη σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα, την πιθανότητα υποτροπής, την επιβίωση χωρίς νόσο και τη συνολική επιβίωση είναι αποδεδειγμένος.³⁻⁵ Η δε σημασία της είναι τέτοια ώστε η 5-ετής επιβίωση για τους ασθενείς >65 ετών δεν ξεπερνά το 5%, σε αντί-

θεση με τους νεότερους ενήλικες όπου η 5-ετής επιβίωση φτάνει πλέον το 40%.^{6,7} Η δυσμενέστερη έκβαση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ οφείλεται τόσο στην προχωρημένη ηλικία καθαυτή και την επακόλουθη συννοσηρότητα, όσο και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ΟΜΛ των ηλικιωμένων. Από την άλλη πλευρά, η ανησυχία για την αυξημένη τοξικότητα των ειδικών θεραπειών είχε ως αποτέλεσμα μόνο το 40% των ασθενών >65 ετών με νέα διάγνωση ΟΜΛ να υποβληθούν σε ειδική αντιλευχαιμική θεραπεία, όπως προέκυψε από τη μεγάλη μελέτη του Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)², παρόλο που έχει φανεί ότι η διάμεση επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) είναι μεγαλύτερη από εκείνων που λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική αγωγή (7 μήνες και 1.5 μήνας, αντίστοιχα).⁸ Είναι γεγονός ότι η ΟΜΛ των ηλικιωμένων αποτελεί διαφορετική νοσολογική οντότητα από την ΟΜΛ των νεότερων ενηλίκων και επομένως απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Δικτύου Λευχαιμίας (European Leukemia Net, ELN)⁹ και του Εθνικού Ολοκληρωμένου Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer

¹Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

²Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική, ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Νικόλαος Χαρχαλάκης, Αιματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός», Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα, Τηλ.: +30 210 7201724, Fax: +30 210 7248313, E-mail: niharl@otenet.gr

Institute, NCCI)¹⁰ η θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να εξατομικεύεται κυρίως με βάση ειδικούς προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο και την κλινική κατάσταση του ασθενούς και όχι τόσο με τη χρονολογική ηλικία του. Όμως, δεν έχει καταστεί ακόμα απόλυτα σαφές πώς πρέπει να καθορίζονται οι διάφορες ομάδες κινδύνου, αλλά ούτε και ποια είναι η ενδεικνυόμενη θεραπεία για κάθε μια από τις ομάδες αυτές.

Προγνωστικοί παράγοντες

Βιολογικά χαρακτηριστικά του νοσήματος

Η διαφοροποίηση της OMA των ηλικιωμένων ως προς την κλινική πορεία οφείλεται πιθανότατα στη φυσιολογική γήρανση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Αυτή εμφανίζεται ως βλάβη στο DNA και ειδικότερα μεταλλάξεις γονιδίων που επηρεάζουν τη μυελοποίηση και τη λειτουργικότητα της μυελικής σειράς, βράχυνση των τελομερών και αυξημένη ανθεκτικότητα στο οξειδωτικό στρες. Η δευτεροπαθής OMA και η λευκοκυττάρωση κατά τη διάγνωση, που απαντώνται συχνότερα στους ηλικιωμένους, αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες για την ανταπόκριση στη ΧΜΘ και τη συνολική επιβίωση, ανεξάρτητα από την ηλικία.¹¹ Όσον αφορά στα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά της OMA, σε μια μελέτη από τη Γαλλία διαπιστώθηκε ότι, ειδικά για τους ηλικιωμένους τα βλαστικά κύτταρα ήταν συχνότερα CD33(+)/CD34(+) ή CD33(-)/CD34(-) και οι συγκεκριμένοι φαινότυποι συσχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση, συγκριτικά με τους CD33(+)/CD34(-) και CD33(-)/CD34(+).¹²

Τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά είναι αναμφισβήτητα ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας στην OMA και επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, την υποτροπή και την ελεύθερη νόσου επιβίωση, ανεξάρτητα από την ηλικία.^{13,14} Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με OMA εμφανίζουν συχνότερα δυσμενή καρύοτυπο (ανωμαλίες στα χρωμοσώματα 5 και 7, 11q, 17p, inv3 και σύνθετο καρύοτυπο που συνήθως περιλαμβάνει >3 ανωμαλίες), ενώ οι ευνοϊκής πρόγνωσης καρύοτυποι inv(16), t(8;21), t(15;17) είναι εξαιρετικά σπάνιοι, αφού ανευρίσκονται μόλις σε 3% του συνόλου των ασθενών.¹⁵ Στα πλαίσια της μελέτης AML-11 αναλύθηκαν δεδομένα από 1065 ηλικιωμένους ασθενείς με OMA που έλαβαν ΧΜΘ με ανθρακυκλίνη. Από αυτούς μόνο 7.3% είχαν ευνοϊκό καρύοτυπο, 79.1% ενδιάμεσο και 13.6% δυσμενή και η 5-ετής επιβίωση για την κάθε ομάδα βρέθηκε 34%, 13%, and 2%, αντίστοιχα.^{4,16} Η μελέτη των Prebet και συν επιβεβαίωσε τη θετική προγνωστική αξία των χρωμοσωμικών διαταραχών inv(16) και t(8;21) σε ασθενείς >60 ετών, με ποσοστό πλήρους ύφεσης 88% μετά από επιθετική θεραπεία εφόδου και με

5-ετή επιβίωση 27% και 31%, αντίστοιχα.¹⁷

Για τους ασθενείς με φυσιολογικό καρύοτυπο, οι μεταλλάξεις στα γονίδια της Fms τυροσινικής κινάσης (*FLT3*), νουκλεοφωσμίνης-1 (*NPM1*) και CCAAT/enhancer binding protein alpha (*CEBPA*) έχουν σαφή προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση και τη συνολική επιβίωση των ασθενών με OMA. Οι Schneider και συν παρατήρησαν ότι στους ασθενείς με φυσιολογικό καρύοτυπο, η επίπτωση των μεταλλάξεων *FLT3* και *NPM1* ελαττώνεται προοίως της ηλικίας- *FLT3*-ITD 35% στους νέους ενήλικες και 20% σε ασθενείς >60 ετών και *NPM1* >50% έναντι 37% αντίστοιχα.¹⁸ Έτσι, στην ομάδα των ηλικιωμένων η αναλογία διπλά αρνητικών OMA είναι μεγαλύτερη. Πάντως, η προγνωστική αξία των μεταλλάξεων αυτών στους ασθενείς >65 ετών δεν είναι σαφής. Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 99 ηλικιωμένοι ασθενείς, η παρουσία μετάλλαξης *NPM1* με ταυτόχρονη απουσία *FLT3*-ITD σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό πλήρους ύφεσης (80% έναντι 40.5% στους *NPM1* αρνητικούς, $p=.03$), χωρίς όμως σαφή επίδραση στη συνολική επιβίωση.¹⁷ Στην ίδια μελέτη η παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο *FLT3* συσχετίστηκε με μειωμένη συνολική επιβίωση ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη μετάλλαξης στο γονίδιο *NPM1*. Πιο πρόσφατη μελέτη από τις ομάδες Southwest Oncology Group (SWOG) και UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council επίσης αμφισβητεί την ευνοϊκή προγνωστική αξία του *NPM1*+/*FLT3*-ITD- γονότυπου στους ασθενείς >65 ετών, καθώς η 2-ετής επιβίωση των ασθενών αυτών δεν ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς με άλλους γονότυπους. (36% έναντι 26%, $p=.062$).¹⁹ Σχετικά με τις μεταλλάξεις στα γονίδια *CEBPA* και *DNMT3A*, η συχνότητα αλλά και η προγνωστική σημασία αυτών δε φάνηκε να μεταβάλλεται με την ηλικία.¹⁸

Τέλος, τα ίδια τα βλαστικά κύτταρα της OMA των ηλικιωμένων είναι ιδιαίτερα ανθεκτικά στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, γεγονός που οφείλεται μεταξύ άλλων στη συχνή έκφραση (έως και 70%) του γονιδίου MDR1 (Multidrug Resistance) με συνέπεια την υπερπαραγωγή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, που είναι μία μεμβρανική αντλία υπεύθυνη για την αποβολή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων από το κύτταρο με επακόλουθο την αναστολή της απόπτωσης.^{14,20,21} Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στη μελέτη της SWOG, από την οποία προέκυψε ότι ηλικιωμένοι ασθενείς με de novo OMA, ευνοϊκό ή ενδιάμεσο καρύοτυπο και απουσία MDR1 πέτυχαν πλήρη ύφεση σε ποσοστό 81%, έναντι μόλις 12% των ασθενών με δευτεροπαθή OMA, δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και έκφραση MDR1.²¹

Χαρακτηριστικά ασθενούς

Είναι γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας

που περιλαμβάνουν τα κλασικά σχήματα εφόδου και σταθεροποίησης. Η δυσανεξία αυτή έχει αποδοθεί στην περιορισμένη δυνατότητα προσαρμογής των διαφόρων συστημάτων (αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, ουροποιητικού, ήπατος) στη τοξικότητα της θεραπευτικής αγωγής, στη φυσιολογική λόγω ηλικίας έκπτωση της ανοσολογικής απάντησης με αποτέλεσμα αδυναμία ελέγχου των συστηματικών λοιμώξεων κατά την ουδετεροπενική φάση και στην αυξημένη αιμορραγική διάθεση.¹³

Πέραν της καθιερωμένης θεραπείας εφόδου «3+7» με αρασιτίνη και ανθρακυκλίνη, άλλες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν τα μειωμένης έντασης σχήματα (αναστολείς της μεθυλίωσης, χαμηλές δόσεις αρασιτίνης), κλινικές μελέτες με νέους θεραπευτικούς παράγοντες και συνδυασμούς ή, τέλος, μόνο υποστηρικτική αγωγή. Προκειμένου να χορηγείται κατά περίπτωση η βέλτιστη θεραπεία, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι κινδύνου που συνεκτιμούν διάφορους παράγοντες, όπως συνυπάρχοντα χρόνια νοσήματα, ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων καθώς και τη λειτουργικότητα και τη γνωσιακή και κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του ασθενούς. Μέχρι σήμερα, όμως, δεν έχει καθιερωθεί απόλυτα η χρήση κανενός από αυτούς στην κλινική πράξη.

Η ποιότητα ζωής (Quality of Life, QOL) κατά τη διάγνωση όπως αυτή εκτιμάται από τον ίδιο τον ασθενή με βάση τα ερωτηματολόγια της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου-EORTC (EORTC QLQ-C30 και QOL-E, ειδικά για ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα) εξετάστηκε από τους Oliva και συν σε μια μελέτη 113 ασθενών >70 ετών. Η QOL φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη συνολική επιβίωση.²² Αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα μελέτης από τους Timilshina και συν όπου συμμετείχαν 97 ηλικιωμένοι ασθενείς. Στην περίπτωση αυτή συνυπολογίστηκαν η QOL σε συνδυασμό με τη φυσική κατάσταση που εκτιμήθηκε από τον θεράποντα με κλινικά κριτήρια. Δεν υπήρχε καμία προγνωστική αξία για τη θνητότητα εντός 60 ημερών, την εισαγωγή σε μονάδα

εντατικής θεραπείας και την επίτευξη πλήρους ύφεσης.²³ Πάντως έχει παρατηρηθεί ότι η QOL και η φυσική κατάσταση των ασθενών >60 ετών βελτιώνονται σημαντικά όταν το νόσημα τίθεται σε ύφεση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η QOL πιθανώς αντικατοπτρίζει περισσότερο την επίδραση της ΟΜΑ στην κατάσταση του ασθενούς παρά τις εφεδρείες του οργανισμού του.²⁴

Οι κλίμακες Karnofsky και ECOG²⁵ (Πίνακας 1) αποτελούν βασικά εργαλεία για την εκτίμηση της κατάστασης ικανότητας (Performance Status-PS) ασθενών με συμπαγείς όγκους προκειμένου να ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις, ενώ η χρησιμότητά τους στους αιματολογικούς ασθενείς δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη.²⁶ Για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΑ μελέτη της SWOG έδειξε ότι η κακή κατάσταση ικανότητας αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, καθώς άτομα με PS>2 κατά ECOG έχουν αυξημένη πιθανότητα πρόιμου θανάτου κατά τη θεραπεία εφόδου. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με PS 0 η πιθανότητα πρόιμου θανάτου ήταν χαμηλή για όλους τους ασθενείς >56 ετών (11-15%), ενώ για άτομα με PS 3 η πιθανότητα πρόιμου θανάτου υπολογίστηκε στο 29% έως τα 65 έτη και αύξανε προοίους της ηλικίας, έτσι ώστε σε ασθενείς >75 ετών ανήλθε στο 82%.³

Βασικό μειονέκτημα των κλιμάκων ECOG και Karnofsky είναι ότι η εκτίμηση του PS από τον ιατρό είναι τελικά υποκειμενική και δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτική της λειτουργικότητας του ασθενούς, που ορίζεται ως η ικανότητα του ατόμου να αυτοεξυπηρετείται και να εκτελεί τις καθημερινές του δραστηριότητες. Έτσι μελετήθηκαν οι κλίμακες ADL (Activities of Daily Living) και IADL (Instrumental Activities of Daily Living), οι οποίες θα πρέπει να θεωρηθούν συμπληρωματικές και εστιάζουν αντίστοιχα στη δυνατότητα του ασθενούς να αυτοεξυπηρετηθεί και να είναι ανεξάρτητος στην κοινωνία.^{27,28} Η κλίμακα IADL αξιολογήθηκε από τους Wedding και συν και διαπιστώθηκε ότι η ανικανότητα, όπως ορίζεται από αυτή τη κλίμακα, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών.²⁹

Πίνακας 1. Κατάσταση Ικανότητας κατά ECOG

Περιγραφή	Βαθμός
Πλήρως ενεργός, ικανός να επιτελεί τις συνήθεις δραστηριότητες χωρίς περιορισμούς	0
Περιορισμένη ικανότητα να εκτελεί φυσικές δραστηριότητες που απαιτούν προσπάθεια, αλλά περιπατητικός και ικανός να εκτελεί ελαφρά εργασία	1
Περιπατητικός και ικανός προς αυτοεξυπηρέτηση, αλλά ανίκανος να επιτελεί εργασία. Περισσότερο από 50% της ημέρας εκτός κρεβατιού	2
Ικανός προς μερική μόνο αυτοεξυπηρέτηση. Περιορισμένος στο κρεβάτι ή την καρέκλα για περισσότερο από 50% της ημέρας	3
Πλήρως ανενεργός. Ανίκανος προς αυτοεξυπηρέτηση. Πλήρως κατάκοιτος	4
Θάνατος	5

Εκτός από την κατάσταση ικανότητας, η παρουσία συνοδών παθήσεων πρέπει επίσης να συνεκτιμάται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Για την εκτίμηση της συννοσηρότητας έχουν μελετηθεί οι δείκτες Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI)³⁰ και Charlson Comorbidity Index (CCI) (Πίνακας 2).³¹ Ο δείκτης HCT-CI, που αρχικά δημιουργήθηκε για την εκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ), μελετήθηκε από τους Giles και συν σε 177 ασθενείς με ΟΜΛ και ηλικία >60 ετών που έλαβαν θεραπεία εφόδου και φάνηκε ότι έχει πράγματι προγνωστική αξία. Για την ομάδα χαμηλού κινδύνου με HCT-CI 0 τα ποσοστά πλήρους ύφεσης και πρώιμου θανάτου ήταν 64% και 3% αντίστοιχα, για τους ασθενείς με δείκτη 1-2 ήταν 43% και 11% και για τους ασθενείς με υψηλό δείκτη συννοσηρότητας 42% και 29%, αντίστοιχα. Η διάμεση ολική επιβίωση διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων και ήταν 45, 31 και 19 εβδομάδες, αντίστοιχα.³² Παρόμοια, για τον δείκτη CCI, ασθενείς >70 ετών με CCI 0-1 είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά πλήρων υφέσεων (63%) μετά από εντατική ΧΜΘ, έναντι 35% στην ομάδα των ασθενών με CCI>1 ($p=.03$), με τάση καλύτερης 2-ετούς επιβίωσης για την ομάδα χαμηλού κινδύνου (30% έναντι 24%).³³ Οι Harb και συν συνέκριναν τους δύο δείκτες σε μια κλινική μελέτη όπου συμμετείχαν 92 υπερήλικες (>80 ετών) ασθενείς με ΟΜΛ, 64% των οποίων έλαβαν εντατική ΧΜΘ, διαπιστώθηκε ότι οι δείκτες HCT-CI και CCI είχαν την

ίδια ειδικότητα και ευαισθησία ως προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση των ασθενών.³⁴

Η συνολική γηριατρική εκτίμηση (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) επιτρέπει πιο σφαιρική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς. Εξετάζει και συνεκτιμά τη φυσική κατάσταση ικανότητας, τις συνοδές παθήσεις, τη διανοητική κατάσταση, το κοινωνικό περιβάλλον, τη θρέψη και την ικανότητα λήψης φαρμάκων και έχει αποδειχθεί ότι έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα.³⁵ Πρόκειται όμως για περίπλοκο σύστημα, έτσι ώστε για ασθενείς με ΟΜΛ αντ' αυτού έχουν μελετηθεί άλλα, απλούστερα εργαλεία. Σε μια προοπτική μελέτη η κατάσταση ικανότητας 74 ηλικιωμένων ασθενών υπολογίστηκε με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων της ECOG, σε συνδυασμό με αντικειμενικά τεστ φυσικής επίδοσης και αντοχής (Short Physical Performance Battery-SPPB, Πίνακας 3)³⁶ και γνωσιακής κατάστασης (Modified Mini-mental State Exam, MMSE, Πίνακας 4)³⁷ πριν την έναρξη εντατικής ΧΜΘ για ΟΜΛ. Ενώ 74.8% είχαν PS 0-1 κατά ECOG, η συνολική επιβίωση δε συσχετίστηκε με την κατάσταση ικανότητας. Αντίθετα, ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη για τους ασθενείς με κακή γνωσιακή ικανότητα με MMSE <77 (5.2 μήνες έναντι 15.6 για τους ασθενείς με MMSE ≥77, $p=.002$) και μειωμένη φυσική επίδοση και αντοχή με SPPB <9 (6 έναντι 16.8 μηνών, $p=.018$).³⁸ Μια άλλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη όπου 107 ασθενείς που δεν έλαβαν εντατική ΧΜΘ εκτιμήθηκαν με 8 διαφορετικά προγνωστικά εργαλεία, κατέληξε ότι η περιορισμένη ενασχόληση με καθημερινές δραστηριότητες, PS <80% κατά Karnofsky και καταβολή >50 κατά QOL ήταν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση (HR 2.94, 2.34 και 1.77 αντίστοιχα).³⁹ Τέλος, οι Sherman και συν σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 101 ασθενείς διεπίστωσαν, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, ότι η λειτουργική κατάσταση και πτυχές της ποιότητας ζωής του ασθενούς, η συννοσηρότητα (HCT-CI>1) και τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του νοσήματος ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης.⁴⁰

Παρά την πληθώρα των δεδομένων που περιληπτικά αναφέρθηκαν παραπάνω, προς το παρόν δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη ένας συγκεκριμένος απόλυτα αποδεκτός προγνωστικός αλγόριθμος για την εκτίμηση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ και την κατάταξή τους σε ομάδες προγνωστικού κινδύνου που θα διευκολύνουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Υπάρχουν βέβαια σχετικές προτάσεις (δες παρακάτω).

Θεραπευτική προσέγγιση

Εντατική θεραπεία εφόδου

Είναι γενικά παραδεκτό ότι ασθενείς με κατάσταση ικανότητας ECOG 0-2, χωρίς συνοδά νοσήματα και ΟΜΛ

Πίνακας 2. Τροποποιημένο Charlson Comorbidity Index – CCI*

Νοσολογική Κατάσταση	Βαθμολογία
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	1
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	1
Πεπτικό έλκος	1
Ηπατική νόσος (ήπια)	1
Σακχαρώδης Διαβήτης (ήπιος/μέτριος)	1
Πνευμονική νόσος (ήπια/μέτρια)	1
Νόσος συνδετικού ιστού	1
Σακχαρώδης διαβήτης (βαρύς- βλάβη τελικών οργάνων)	2
Νεφρική νόσος (μέτρια/σοβαρή)	2
Συμπαγής όγκος (χωρίς μεταστάσεις)	2
Ηπατική νόσος (μέτρια/σοβαρή)	3
Συμπαγής όγκος (μεταστατικός)	6

* Ελληνική απόδοση και βιβλιογραφική παραπομπή στο κείμενο

Πίνακας 3. Short Physical Performance Battery Score – SPPB*

Κατηγορία	Περιγραφή Εξέτασης	Μέγιστη βαθμολογία
Ισορροπία	Ο ασθενής στέκεται όρθιος με τα πόδια ενωμένα για 10"	1
	Ο ασθενής στέκεται όρθιος με τον μέγα δάκτυλο του ενός ποδιού να αγγίζει την πτέρνα του άλλου με το ένα πόδι σε έξω στροφή για 10"	1
	Ο ασθενής στέκεται όρθιος με τον μέγα δάκτυλο του ενός ποδιού να αγγίζει την πτέρνα του άλλου για 10"	2
Βηματισμός (ταχύτητα)	Ο ασθενής ακολουθεί τη διαδρομή που του υποδεικνύει ο εξεταστής, περπατώντας φυσιολογικά	4
	Επανάληψη της προηγούμενης άσκησης	4
Κάθισμα και Έγερση	Ο ασθενής σηκώνεται από μια καρέκλα, χωρίς να χρησιμοποιήσει τα χέρια του	Επί επιτυχίας, συνεχίζει με την επόμενη άσκηση
	Ο ασθενής επαναλαμβάνει την προηγούμενη άσκησης 5 φορές όσο ταχύτερα μπορεί	4

* Ελληνική απόδοση και βιβλιογραφική παραπομπή στο κείμενο

Πίνακας 4. Modified Mini Mental State Examination – MMMSE*

Ερωτήσεις	Μέγιστη βαθμολογία
Πότε και πού γεννηθήκατε;	5
Ο εξεταστής λέει αργά και καθαρά 3 λέξεις, άσχετες μεταξύ τους και ζητάει από τον ασθενή να τις επαναλάβει	3
Αντίστροφη μέτρηση από το 100, αφαιρώντας κάθε φορά 7	7
Αναγραμματισμός μιας λέξης από το τέλος προς την αρχή	9
Ο ασθενής επαναλαμβάνει τις 3 λέξεις που άκουσε νωρίτερα	9
Τι ημερομηνία έχουμε σήμερα; (ημέρα, μήνας, χρονολογία, εποχή, ημέρα της εβδομάδας)	15
Πού βρισκόμαστε; (χώρα, νομός, πόλη, νοσοκομείο ή σπίτι, διεύθυνση, όροφος)	5
Ο ασθενής ονοματίζει 5 σημεία του σώματος που του δείχνει ο εξεταστής	5
Ο ασθενής ονοματίζει όσα περισσότερα τετράποδα ζώα μπορεί σε 30'	10
Ο ασθενής πρέπει να εντοπίσει ομοιότητες ή διαφορές σε 3 ζεύγη λέξεων	6
Επαναλαμβάνει τη φράση "Θα ήθελα να πάω σπίτι μου" (χωρίς να πει "αν", "και", "αλλά")	5
Ο ασθενής πρέπει να διαβάσει κάτι και να κάνει αυτό που λέει. Η γραπτή εντολή είναι: "Κλείστε τα μάτια σας"	3
Ο ασθενής γράφει μια δική του πρόταση γραμματικά και συντακτικά σωστή σε 1'	5
Ο ασθενής αντιγράφει 2 πεντάγωνα	10
Ο ασθενής πρέπει να πάρει ένα κομμάτι χαρτί από τον εξεταστή, να το διπλώσει στη μέση και να το τοποθετήσει στο πάτωμα	3

* Ελληνική απόδοση και βιβλιογραφική παραπομπή στο κείμενο

χαμηλού κινδύνου με βάση τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, πιθανότατα θα ωφεληθούν από το κλασικό σχήμα εφόδου "3+7". Ήδη από το 1989 μελέτη της EORTC έδειξε ότι οι ασθενείς >65 ετών που έλαβαν το συνδυασμό αρασιτίνης με ανθρακυκλίνη (n=31) είχαν καλύ-

τερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο υποστηρικτική αγωγή (n=29)- διάμεση επιβίωση 21 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων και επιβίωση στα 2.5 έτη 13% έναντι 0%, χωρίς η εντατική ΧΜΘ να οδηγεί σε παράταση της νοσηλείας.⁴¹

Μετέπειτα μελέτες έδειξαν ότι η επιλογή της ανθρακυκλίνης (νταουνορουμπισίνη, ινταρουμπισίνη ή μιτοξανδρόνη) στο σχήμα εφόδου, δεν διαφοροποιεί την έκβαση της θεραπείας.⁴²⁻⁴⁴ Η βέλτιστη δόση της ανθρακυκλίνης εξετάστηκε τα πλαίσια συνεργατικής μελέτης από τις ομάδες Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON), German AML Study Group (AMLSG) και Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Ασθενείς >60 ετών έλαβαν συμβατική δόση νταουνορουμπισίνης (45 mg/m²) (n=411) ή αυξημένη δόση (90 mg/m²) (n=402). Διαπιστώθηκε ότι η υψηλή δόση ήταν εξίσου καλά ανεκτή με τη συμβατική και οδήγησε σε πλήρη ύφεση 64% των ασθενών έναντι 54% στην ομάδα της συμβατικής δόσης (p=.002). Όμως, αντίστοιχη βελτίωση στην ελεύθερη συμβαμάτων (29% έναντι 14%), και τη συνολική επιβίωση (38% έναντι 23%) παρατηρήθηκε μόνο στην ηλικιακή ομάδα 60-65 ετών.⁴⁵

Η προσθήκη στο «3+7» του συνδεδεμένου με τον κυτταροτοξικό παράγοντα calicheamicin μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD33 (Gentuzumab Ozogamicin-GO), μελετήθηκε στην προοπτική κλινική δοκιμή UK AML 16, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ηλικιωμένοι ασθενείς (διάμεση ηλικία 67 έτη) με OML ή υψηλού κινδύνου Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εντατική ΧΜΘ εφόδου με (n=559) ή χωρίς (n=556) GO 3 mg/m² την 1η ημέρα της θεραπείας. Η τοξικότητα και η συνολική ανταπόκριση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων, όμως η αθροιστική επίπτωση υποτροπής βρέθηκε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν GO (68% έναντι 76%, p=.007), ενώ βελτιωμένη φάνηκε και η 3-ετής επιβίωση (25% έναντι 20%, p=.05).⁴⁶ Ανάλογα αποτελέσματα είχε και η μελέτη ALFA-0701 από τους Castaigne και συν.⁴⁷ Όμως, στη συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν GO εμφάνισαν συχνότερα αιματολογική τοξικότητα (κυρίως θρομβοπενία), ενώ το θεραπευτικό όφελος παρατηρήθηκε μόνο στις περιπτώσεις με ευνοϊκής ή ενδιάμεσης πρόγνωσης κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά. Πάντως, προς το παρόν το GO διατίθεται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Με βάση αυτά τα δεδομένα το NCCN και το ELN, για τους ηλικιωμένους ασθενείς με OML που κρίνονται κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν ισχυρή ΧΜΘ, συνιστούν το κλασικό σχήμα αρασυτίνης (100–200 mg/m² CI x 7 ημέρες) σε συνδυασμό με ινταρουμπισίνη 12 mg/m² ή νταουνορουμπισίνη 60–90 mg/m² ή μιτοξανδρόνη 12 mg/m² x 3 ημέρες.

Σχήματα Μειωμένης έντασης

Στους ασθενείς που δεν κρίνονται ικανοί να λάβουν εντατική ΧΜΘ εφόδου μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία μειωμένης έντασης. Στην περίπτωση αυτή

ο στόχος είναι περισσότερο η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η επιμήκυνση της επιβίωσης, παρά η ίαση. Χαμηλές δόσεις αρασυτίνης (Low Dose Cytarabine-LDAC) χορηγούνται εδώ και δεκαετίες στους ασθενείς που δεν δύνανται να λάβουν ισχυρή ΧΜΘ. Το θεραπευτικό όφελος αυτής της προσέγγισης διαπιστώθηκε σε μια μελέτη 217 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αρασυτίνη (20 mg sc δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες με επανάληψη κάθε 4-6 εβδομάδες) ή υδροξουρία. Τα ποσοστά ύφεσης ήταν ανώτερα στην ομάδα της LDAC (18% έναντι 1%, p=.00006), ενώ μεγαλύτερη βρέθηκε και η συνολική επιβίωση. Όμως, για τους ασθενείς με υψηλό κινδύνου κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά η έκβαση ήταν κακή ανεξαρτήτως θεραπείας.⁴⁸ Με την προσθήκη GO (5 mg την 1^η ημέρα θεραπείας) βελτιώθηκαν μεν τα ποσοστά ύφεσης (30% έναντι 17% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο LDAC (p=.006), αλλά δεν υπήρξε επίδραση στη συνολική επιβίωση.⁴⁹ Έχουν δοκιμαστεί και άλλοι συνδυασμοί φαρμάκων με την LDAC, όπως το αρσενικό και η βασαροζίνη, χωρίς όμως περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων.^{50,51}

Οι αναστολείς της μεθυλίωσης (δεσιταβίνη και αζακυτιδίνη) κερδίζουν συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια. Τα πρώτα ενδιαφέροντα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην πολυκεντρική μελέτη AML-MDS-001.⁵² Σε αυτήν τη μελέτη συμμετείχαν 113 ηλικιωμένοι με OML (διάμεση ηλικία 70 έτη) εκ των οποίων 86% είχαν θεωρηθεί ακατάλληλοι να λάβουν εντατική ΧΜΘ. Οι 55 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αζακυτιδίνη και 58 συμβατικές θεραπείες, κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού. Η διάμεση συνολική καθώς και η 2-ετής προβαλλόμενη επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν αζακυτιδίνη ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν άλλες θεραπείες (24.5 έναντι 16 μήνες, p=.005 και 51% έναντι 13%, p=.003 αντίστοιχα). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι συγκριτικά με την LDAC, η αζακυτιδίνη δεν υπερείχε όσον αφορά στη συνολική επιβίωση.⁵³ Ακολούθησε η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη AZA-AML-001 όπου συμμετείχαν 448 ασθενείς ηλικίας >65 ετών με πρωτοδιαγνωσθείσα OML. Οι 241 έλαβαν αζακυτιδίνη και οι 247 έλαβαν άλλες συμβατικές θεραπείες (εντατική ΧΜΘ, LDAC ή μόνο υποστηρικτική αγωγή). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν και πάλι καλύτερη για την ομάδα του πειραματικού φαρμάκου, ενώ η επιβίωση ενός έτους για τους ασθενείς που δεν έλαβαν στη συνέχεια άλλη αντιλευχαιμική θεραπεία ήταν 50,7% για την ομάδα της αζακυτιδίνης και 37,7% για την ομάδα ελέγχου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη η συνολική επιβίωση βρέθηκε βελτιωμένη ακόμα και στις ομάδες των ασθενών με δυσμενή κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ή δευτεροπαθή OML.⁵⁴

Ο δεύτερος αναστολέας, η δεσιταβίνη, μελετήθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε μια πολυκεντρική μελέ-

τη φάσης III από τους Kantarjian και συν.⁵⁵ Τετρακόσιοι ογδόντα πέντε ασθενείς ηλικίας >65 ετών τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν δεσιταβίνη (20 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 4 εβδομάδες) ή μόνο υποστηρικτική αγωγή ή LDAC. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης στις δύο ομάδες ήταν 17,8% και 7,8% αντίστοιχα ($p=.001$). Παρόλο που η αρχική ανάλυση έδειξε μη στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα της δεσιταβίνης (7,7 έναντι 5 μήνες), μεταγενέστερη, μη προγραμματισμένη ανάλυση κατέληξε ότι η διαφορά στην ολική επιβίωση ήταν τελικά στατιστικά σημαντική ($p=.037$). Με βάση τις προαναφερθείσες μελέτες οι δύο υπομεθυλιωτικοί παράγοντες πήραν έγκριση και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με OMA οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι να αντιμετωπιστούν με επιθετικά σχήματα εφόδου.

Θεραπεία σταθεροποίησης

Με τη θεραπεία εφόδου μπορεί να επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Όμως το πρόβλημα και με τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι ότι στη συντριπτική τους πλειοψηφία αργά ή γρήγορα υποτροπιάζουν και τελικά καταλήγουν. Για το λόγο αυτό θεωρήθηκε απαραίτητη η χορήγηση θεραπείας σταθεροποίησης.⁴⁴ Η ομάδα Cancer and Leukemia Group B (CALGB) σχεδίασε μια μελέτη όπου ασθενείς με OMA έλαβαν ως θεραπεία σταθεροποίησης 4 κύκλους αρασιτίνης στην καθιερωμένη δόση (100 mg/m² CI ημερησίως για 5 ημέρες), ενδιάμεσες δόσεις (200 mg/m² CI ημερησίως για 5 ημέρες) ή υψηλές δόσεις (3 g/m² δις ημερησίως τις ημέρες 1, 3 και 5- High Dose Aracytin, HiDAC). Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 346 ασθενείς >60 ετών. Το σχήμα HiDAC ήταν ιδιαίτερα τοξικό για την ομάδα των ηλικιωμένων, προκαλώντας σοβαρή νευρολογική τοξικότητα στο 1/3 των ασθενών και σημαντική θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Όμως τελικά και στις τρεις ομάδες η πιθανότητα 4-ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο βρέθηκε ιδιαίτερα χαμηλή (<16%), θέτοντας υπό αμφισβήτηση τη χρησιμότητα της θεραπείας σταθεροποίησης.⁵⁶ Αντίθετα, η συνεργατική μελέτη EORTC/HOVON, όμως έδειξε ότι η θεραπεία σταθεροποίησης με αρασιτίνη, υπερτερεί της παρακολούθησης, με 3-ετή επιβίωση χωρίς νόσο 20% και 3% αντίστοιχα ($p=.006$), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στην 5-ετή επιβίωση.⁵⁷ Τέλος, στις 2 γαλλικές μελέτες ALFA 9081 και ALFA 9083, 103 ασθενείς 65-70 ετών μετά από την επίτευξη πλήρους ύφεσης έλαβαν σταθεροποίηση με έναν ή δύο κύκλους εντατικής χημειοθεραπείας ή έξι κύκλους ήπιας χημειοθεραπείας που χορηγούνταν σε εξωτερική βάση. Η συνολική 2-ετής επιβίωση δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τρεις ομάδες (55%, 41% και 58% αντίστοιχα, $p=.34$).⁵⁸ Ενώ φαίνεται ότι η εντατικοποιημένη

θεραπεία σταθεροποίησης δεν ωφελεί τους ηλικιωμένους ασθενείς περισσότερο από τα χαμηλής έντασης σχήματα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι για την τυχαιοποίηση στις παραπάνω μελέτες δεν ελήφθησαν υπόψη τα χαρακτηριστικά του νοσήματος ή η γενικότερη κατάσταση των ασθενών. Ως εκ τούτου τα ερωτήματα σχετικά με τη χρησιμότητα της θεραπείας σταθεροποίησης και το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα, χρειάζονται παραπέρα διερεύνηση.

Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

Η θέση της αλλο-ΜΑΚ στη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών με OMA έχει επίσης μελετηθεί, δεδομένου ότι με μόνη τη χορήγηση ΧΜΘ η έκβαση παραμένει δυσμενής ακόμα και σε περιπτώσεις με ευνοϊκά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά. Όμως, η αυξημένη τοξικότητα της αλλο-ΜΑΚ αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την επιλογή αυτής της θεραπείας. Η εισαγωγή στην κλινική πράξη σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης (Reduced Intensity Conditioning-RIC) οδήγησε στην αύξηση των αλλο-ΜΑΚ στους ασθενείς 60-70 ετών. Μάλιστα, μια αναδρομική μελέτη 1080 ασθενών που υποβλήθηκαν σε RIC αλλο-ΜΑΚ έδειξε ότι η ηλικία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίπτωση στην έκβαση της αλλο-ΜΑΚ, όσον αφορά στη θνητότητα από τη θεραπεία, στην υποτροπή, στην επιβίωση χωρίς νόσο και στη συνολική επιβίωση ($p=.3$). Συγκεκριμένα, η 2-ετής επιβίωση για τους ασθενείς με OMA στις ηλικιακές ομάδες 40-54, 55-59, 50-64 και >64 ήταν 44%, 50%, 34% και 36% αντίστοιχα ($p=.6$). Αντίθετα, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη 2-ετή επιβίωση αναγνωρίστηκε η κατάσταση ικανότητας πριν τη μεταμόσχευση.⁵⁹ Νεότερη προοπτική κλινική δοκιμή της ομάδας CALGB μελέτησε 114 ασθενείς 60-74 ετών που έλαβαν RIC αλλο-ΜΑΚ σε πρώτη πλήρη ύφεση. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιλάμβαναν την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG, αλλά και την καλή λειτουργία των διαφόρων οργάνων του ασθενούς. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά με συνολική και επιβίωση χωρίς νόσο στα 2 έτη 48% και 42% αντίστοιχα, ενώ η θνητότητα χωρίς νόσο ήταν 15% και επίπτωση οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (βαθμού 2-4) 9.6%.⁶⁰ Φαίνεται λοιπόν, ότι η RIC αλλο-ΜΑΚ μπορεί να ωφελήσει ηλικιωμένους ασθενείς με OMA σε πρώτη πλήρη ύφεση. Ιδιαίτερη σημασία έχει, όμως, η προσεκτική επιλογή των ασθενών που μπορούν να ανεχθούν την τοξικότητα που συνοδεύει τη μεταμόσχευση. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ειδικό score πρόγνωσης κινδύνου για την αλλο-ΜΑΚ ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Κάποιες πληροφορίες προκύπτουν από μελέτη των Elsayy και συν, οι οποίοι συνδύασαν τον αλγόριθμο European Bone Marrow Transplantation (EBMT)⁶¹ με το δείκτη

συννοσηρότητας HCT-CI. Με το μοντέλο αυτό εκτιμήθηκαν 1616 ασθενείς, εκ των οποίων 42% επρόκειτο να υποβληθούν σε RIC αλλο-ΜΑΚ και παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός των δύο αλγορίθμων μπορούσε να προβλέψει καλύτερα τη συνολική επιβίωση, σε σχέση με τον κάθε έναν ξεχωριστά.⁶²

Νέοι παράγοντες

Μικρή μόνο πρόοδος έχει συντελεστεί στην αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ και, κατά συνέπεια, υπάρχουν μεγάλα περιθώρια βελτίωσης τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια των θεραπειών. Στο σημείο αυτό, η ένταξη νέων παραγόντων στην κλινική πράξη παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Αντικείμενο έρευνας αποτελούν ανοσολογικές παρεμβάσεις και θεραπείες στόχευσης αλλά και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες με χαμηλό προφίλ τοξικότητας.

Η βοσαροξίνη είναι ένας νέος αναστολέας της τοποϊσομεράσης II που επιπλέον παρεντίθεται στο DNA του κυττάρου. Χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη φάσης III όπου ασθενείς με ανθεκτική νόσο ή υποτροπή ΟΜΛ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν αραсутίνη σε συνδυασμό με βοσαροξίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo). Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν βελτιωμένα στην ομάδα της αραсутίνης/βοσαροξίνης και ειδικότερα στους ασθενείς >60 ετών (31,9% έναντι 13,8% για την ομάδα αραсутίνης/placebo, $p < .0001$), ενώ ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για τη συνολική επιβίωση (7,1 μήνες έναντι 5 μηνών για την ομάδα ελέγχου, $p = .003$).⁶³

Ο παράγοντας CPX-351 είναι ένα λιποσωμιακό σκεύασμα αραсутίνης και νταουνουρουμισίνης σε αναλογία 5:1. Μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II συγκριτικά με το «3+7». Παρά το γεγονός ότι ο CPX-351 σχετίστηκε με μεγαλύτερη αιματολογική τοξικότητα, η πρόωγη θνητότητα ήταν τελικά στατιστικά σημαντικά μικρότερη (4,7% έναντι 14,6%).⁶⁴ Αναμένονται με ενδιαφέρον τα τελικά αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης φάσης III με ασθενείς με δευτεροπαθή ΟΜΛ. Πρόσφατα, πάντως, ανακοινώθηκε ότι τα ποσοστά πλήρους ύφεσης και η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν CPX-351 (47,7% έναντι 33,3%, $p = .016$ και 9,56 μήνες έναντι 5,95, $p = .005$ αντίστοιχα).⁶⁵

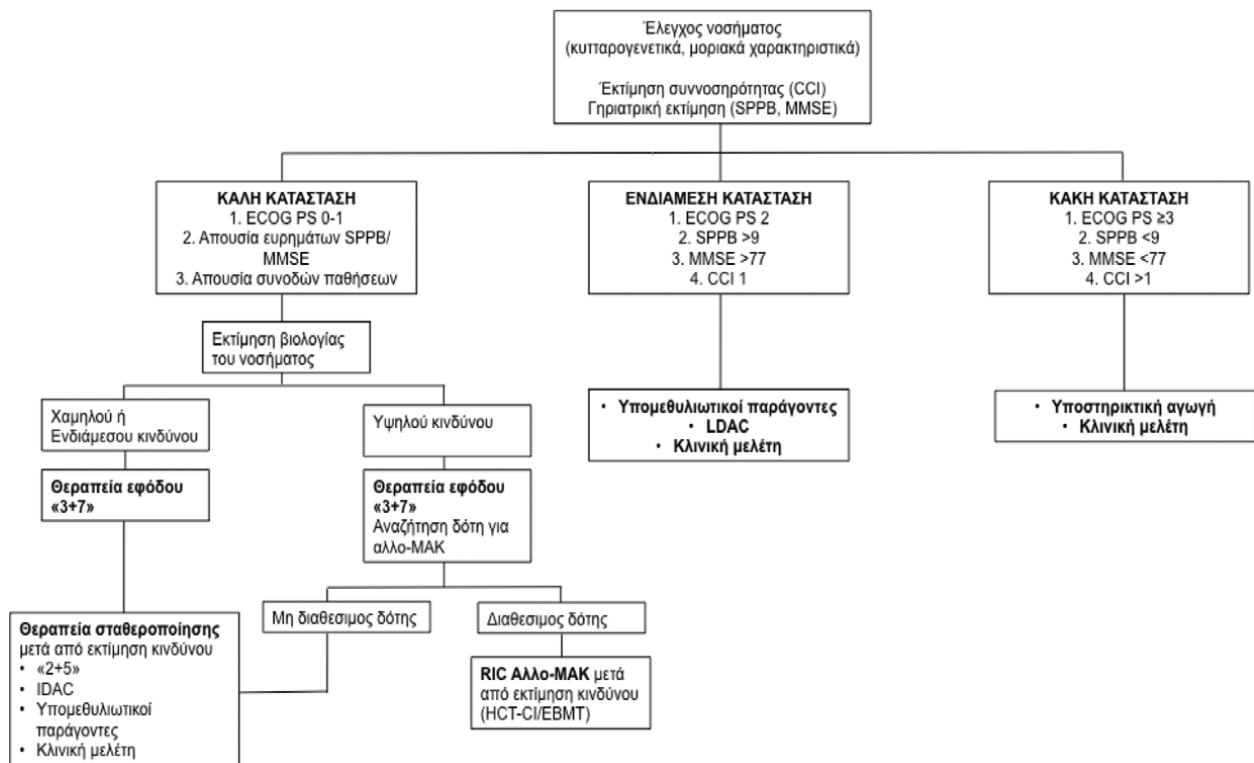
Ένας ακόμα παράγοντας που μελετήθηκε σε συνδυασμό με LDAC σε ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΟΜΛ που δεν είναι υποψήφιοι για επιθετική θεραπεία είναι το volasertib, ειδικός αναστολέας των κινασών polo-like. 82 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 75 έτη έλαβαν LDAC ή LDAC με volasertib. Ο συνδυασμός οδήγησε σε αυξημένη τοξικότητα, αλλά είχε σαφές θεραπευτικό όφελος όσον αφορά στην ανταπόκριση στη θεραπεία (πλήρης

ύφεση 31% έναντι 13,3%) και στη συνολική επιβίωση (5,6 μήνες έναντι 2,3).⁶⁶

Πλήθος άλλων παραγόντων που βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά η χρησιμότητά τους στην αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται μονοκλωνικά αντισώματα (αντι-CD33 και αντι-CD123), από του στόματος αναστολείς της ισοκιτρικής δεϋδρογενάσης (IDH) 1 (AG-120) και 2 (AG-221- enasidenib), αναστολείς της FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) για περιπτώσεις με μετάλλαξη στο εν λόγω γονίδιο (midostaurin, quizartinib).⁶⁷⁻⁷⁰

Συμπεράσματα

Η αντιμετώπιση της ΟΜΛ στους ηλικιωμένους αποτελεί ιατρική πρόκληση. Η επιθετική βιολογία του νοσήματος και η αυξημένη τοξικότητα με αποτέλεσμα την πρόωγη θνητότητα αποτελούν σημαντικά προβλήματα. Κατά συνέπεια, η αναγνώριση των ασθενών εκείνων που μπορούν να ανεχθούν και τελικά να ωφεληθούν από επιθετική θεραπεία έχει ιδιαίτερη σημασία και είναι πλέον σίγουρο ότι δεν πρέπει να στηρίζεται μόνο στη χρονολογική ηλικία. Αντίθετα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά του νοσήματος, η κατάσταση ικανότητας, η συννοσηρότητα, αλλά και η φυσική και διανοητική κατάσταση του ασθενούς. Ασθενείς με καλή κατάσταση ικανότητας φαίνεται ότι ανέχονται καλά το κλασικό σχήμα εφόδου «3+7». Ειδικότερα για τους ασθενείς με σχετικά υψηλού κινδύνου ΟΜΛ, εφόσον πετύχουν πλήρη ύφεση με τη θεραπεία εφόδου, μπορούν να ωφεληθούν από RIC αλλο-ΜΑΚ. Για τους υπόλοιπους ασθενείς, που αποτελούν και την πλειοψηφία, τα δεδομένα δεν είναι σαφή. Πιθανώς ένας ακριβής αλγόριθμος εκτίμησης κινδύνου θα βοηθήσει στη σωστότερη επιλογή θεραπείας και την περαιτέρω βελτίωση της έκβασης των ασθενών αυτών. Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί αρκετά εργαλεία εκτίμησης κινδύνου, απαιτείται αξιολόγησή τους σε κλινικές μελέτες, πριν την ένταξή τους στην κλινική πράξη. Παράλληλα, ιδιαίτερη προσπάθεια καταβάλλεται και προς την κατεύθυνση διερεύνησης νέων αποτελεσματικών παραγόντων με περιορισμένη τοξικότητα. Ήδη τα τελευταία χρόνια έχουν προστεθεί στη θεραπευτική φαρμάκων δύο νέοι υπομεθυλωτικοί παράγοντες. Όμως, παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στην αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, τόσο το ELN όσο και ο NCCN, αναγνωρίζουν τα κενά που εξακολουθούν και υπάρχουν και συνιστούν την ένταξη των ασθενών αυτών σε κλινικές μελέτες. Η εικόνα 1 συνοψίζει όλα τα παραπάνω σε έναν αλγόριθμο για την αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με νέα διάγνωση ΟΜΛ.⁷²



Εικόνα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ (Τροποποιημένο από Rao AV et al²). Συντμήσεις: CCI: Charlson Comorbidity Index, SPPB: Short Physical Performance Battery, MMSE: Modified Mini-Mental State Exam, ECOG-PS: ECOG Performance Status, LDAC: Low Dose Aracytine, IDAC: Intermediate Dose Aracytin, RIC: Reduced Intensity Conditioning, HCT-CI/EBMT: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index/European Bone and Marrow Transplantation. Οι Ελληνικές αποδόσεις στο κείμενο.

Acute Myeloid Leukemia in the Elderly

by Ifigeneia A. Tzannou¹ and Nicolaos Charchalakis²

¹Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, ²Haematology - Lymphomas Department and BMT Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: More than half of the patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia re over 65 years old. However, only 40% of these patients receive chemotherapy, even though treated patients have shown a significantly lower risk of death compared to untreated patients. Selecting the optimal treatment strategy is challenging. It should be based on the patient's eligibility to receive intensive chemotherapy. The elderly experience increased toxicity and treatment-related mortality, which are due to both disease- and patient-related characteristics. It is therefore important to assess patient fitness for induction therapy. A number of assessment tools have been developed to help estimate the treatment-related mortality and the chance of complete remission. Low risk patients will likely benefit from intensive induction chemotherapy and allogeneic stem cell transplant, if needed. High risk patients, on the other hand, should be treated with low intensity therapies or best supportive care. Although our understanding of AML in the elderly is now better and the treatment options have expanded, the outcomes remain poor, so that enrolment in clinical trials with novel, less toxic, agents should be considered for this group of patients.

Βιβλιογραφία

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
2. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol.* 2015;94:1127-1138.
3. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107:3481-3485.
4. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood.* 2006;108:3280-8.
5. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113:4179-4187.
6. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *Journal of Ger Oncol.* 2015;6:262-271.
7. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:1597-1603.
8. Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology, American Society of Hematology Education Program.* 2007; pp. 420-428.
9. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:424-447.
10. National, Leukemia CCNAM, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
11. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol.* 2014;32:2541-2552.
12. Plesa C, Chelghoum Y, Plesa A, et al. Prognostic value of immunophenotyping in elderly patients with acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Cancer.* 2008;112:572-580.
13. Ossenkoppele GJ, Lowenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015, 2014;125:767-774.
14. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96:4075-4083.
15. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T, Schoch C. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2005;90:1502-1510.
16. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001;98:1312-1320.
17. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27:4747-4753.
18. Schneider F, Hoster E, Schneider S, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). *Ann Hematol.* 2012;91:9-18.
19. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol.* 2015;33:1157-1164.
20. Garrido SM, Cooper JJ, Appelbaum FR, Willman CL, Kopecky K, Banker DE. Blasts from elderly acute myeloid leukemia patients are characterized by low levels of culture- and drug-induced apoptosis. *Leuk Res.* 2001;25:23-32.
21. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1997;89:3323-3329.
22. Oliva EN, Nobile F, Alimena G, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Haematologica.* 2011;96:696-702.
23. Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? *Ann Oncol.* 2014;25:883-888.
24. Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. *J Ger Oncol.* 2014;5:89-105.
25. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
26. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:1582-1587.
27. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Amer Ger Soc.* 1983;31:721-727.
28. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9:179-186.
29. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Fricke HJ, Sayer HG, Hoffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Can Res Clin Oncol.* 2006;132:665-671.
30. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106:2912-2919.
31. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validated

- tion of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-1251.
32. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;136:624-627.
 33. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2007;109:1376-1383.
 34. Harb AJ, Tan W, Wilding GE, et al. Treating octogenarian and nonagenarian acute myeloid leukemia patients--predictive prognostic models. *Cancer.* 2009;115:2472-2481.
 35. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 2005;104:1998-2005.
 36. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49:M85-94.
 37. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry.* 1987;48:314-318.
 38. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2013;121:4287-4294.
 39. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica.* 2013;98:208-216.
 40. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res.* 2013;37:998-1003.
 41. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 1989;7:1268-1274.
 42. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 2002;100:3869-3876.
 43. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood.* 2007;109:5129-5135.
 44. Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood.* 2004;103:479-485.
 45. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361:1235-1248.
 46. 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 Clin Oncol.* 2012;30:3924-3931.
 47. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379:1508-1516.
 48. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, 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. *Cancer.* 2007;109:1114-1124.
 49. 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. *Leukemia.* 2013;27:75-81.
 50. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia.* 2011;25:1122-1127.
 51. Burnett AK, Russell NH, Culligan D, et al. The addition of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, to low dose cytarabine does not improve outcome for older patients with AML. *Br J Haematol.* 2012;158:519-522.
 52. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223-32.
 53. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:562-569.
 54. 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. *Blood.* 2015;126:291-299.
 55. Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Oral sapacitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia in elderly patients: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1096-1104.
 56. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med.* 1994;331:896-903.
 57. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute

- myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:872-881.
58. Itzykson R, Gardin C, Pautas C, et al. Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. *Haematologica.* 2011;96:837-844.
 59. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2010;28:1878-1887.
 60. Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol.* 2015;33:4167-4175.
 61. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet.* 1998;352:1087-1092.
 62. ElSawy M, Storer BE, Sorror ML. "To combine or not to combine": optimizing risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1455-1456.
 63. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1025-1036.
 64. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood.* 2014;123:3239-3246.
 65. Lancet JE, Uy GL, Cortes J, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol.* 2016;34:Abstract 7000.
 66. Dohner H, Lubbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood.* 2014;124:1426-1433.
 67. Cooper BW, Kindwall-Keller TL, Craig MD, et al. A phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML patients. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15:428-432 e2.
 68. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol.* 2013;31:3681-3687.
 69. 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. *Am J Hematol.* 2015;90:276-281.
 70. Stein EM, Altman JK, Collins R, et al. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant metabolic enzyme, induces durable remissions in a phase I study in patients with IDH2 mutation positive advanced hematologic malignancies. *Blood.* 2014;124:Abstract 115.