

## **Az akut myeloid leukaemia (AML) gyógyszeres kezelése. Jelenlegi lehetőségek, jövőbeli kilátások**

**Telek Béla dr.<sup>1</sup>, Rejtő László dr.<sup>2</sup>, Batár Péter dr.<sup>1</sup>, Miltényi Zsófia dr.<sup>1</sup>, Reményi Gyula dr.<sup>1</sup>, Simon Zsófia dr.<sup>1</sup>, Ujj Zsófia dr.<sup>1</sup>, Mezei Gabriella dr.<sup>1</sup>, Szász Róbert dr.<sup>1</sup>, Kiss Attila dr.<sup>1</sup>, Udvardy Miklós dr.<sup>1</sup> és Illés Árpád dr.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

Az akut myeloid leukaemia (AML) klonális betegség. A leukaemiás transzformáció érésgátlást és proliferációt eredményez, amely a myeloid progenitorok (myeloblastok) felhalmozódásához vezet. A leukaemiás sejtek infiltrálják a csontvelőt, arányuk definíció szerint a csontvelőben meghaladja a 20%-ot, megjelennek a perifériás vérben, de bármely szerv érintett lehet. A betegség morfológiailag, genetikailag és molekulárisan is heterogén, a prognózis sem egységes. Az AML a cytogenetikai eltérések alapján kedvező, kedvezőtlen és intermedier prognózisú csoportba sorolható. A cytogenetika mellett egyre nagyobb szerepe van a mutációs analízisnek. A beteg mutációs profilja ugyanis szintén befolyásolja a várható prognózist. A specifikus mutációknak és/vagy ezek kombinációinak elsősorban az intermedier (normális) karyotipusú betegek esetében van jelentősége. Kedvező genetikai markerek (FLT3-ITD-negatív, NPM/IDH mutáns betegek) esetén jobb, bizonyos mutációk (TET2, MLL-PTD, ASXLI, PHF-6) mellett rövidebb túlélés várható. Nahajevszky és mtsai. (1) szerint a JAK2 (Janus kinase 2) 46/1 haplotípus szintén kedvezőtlen prognózist jelez normális cytogenetikájú AML-es betegekben. A mutációs profil alapján a normális karyotipsú betegek kedvező, intermedier és kedvezőtlen prognózisú csoportba sorolhatók. Kedvező mutációs státus esetén standard indukciós és konszolidáció kezelés ajánlott. A molekulárisan kedvezőtlen rizikójú betegekben azonban a kemoterápia nem kuratív, ezekben klinikai tanulmányba vétel (új szerek alkalmazása) és/vagy allogén transzplantáció a választandó kezelés. Kedvező vagy kedvezőtlen (a betegek mintegy 40%-a) cytogenetikai eltérések esetén a mutációk szerepe kisebb, ilyenkor a chromosomális léziók a meghatározók (2, 3, 4).

Az egyre nagyobb számú specifikus mutáció szerepének a megítélését nehezíti a vizsgált betegek és klinikai tanulmányok viszonylag kis száma. A prognózist a leukaemiás sejtek cytogenetikai-molekuláris jellemzői mellett az AML-t megelőző myelodysplastikus szindróma (MDS), a kor és az fvs-szám határozza meg. Kedvezőtlen cytogenetikai és molekuláris eltérések, az MDS-t követő szekunder AML, 60 év feletti kor és nagy fvs-szám esetén ugyanis rövidebb túlélés várható. A remisszió indukciós kezelésre nem megfelelően reagáló terápia refrakter betegek prognózisa különösen kedvezőtlen. Ők és a kedvezőtlen prognosztikai tényezőkkel bíró nagy rizikójú betegek kezdettől fogva az allogén transzplantáció jelöltjei.

### **Az AML terápiaja**

Az AML heterogén, azonban a kezelése egységes és az akut promyelocytás leukaemia (APL) kivételével nem rendelkezünk a genetikailag jellemezhető egyéb típusok hatékony terápiajával. A terápia alapját jelenleg is az 1973-ban leírt „3+7” (három napig anthracyclin /daunuribicin/, hét napig cytosin arabinosid /ARA-C/) protokoll képezi (5). Azóta a daunurubicin (DNR) adagja folyamatosan módosult és egyre inkább kirajzolódik az optimális dózis és az optimális anthracyclin. A kezdeti „standard dózis” ( $45 \text{ mg/m}^2$ ) helyett a betegek egy részében mára a nagy adagú ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) DNR alkalmazása került előtérbe. A nagy dóziséjú DNR-el kezeltékben ugyanis a komplett remisszió (CR) aránya és a túlélés is javul. A klinikai tanulmányok során nemcsak az anthracyclinek adagját, hanem a különböző anthracyclin készítményeket is vizsgálták.

Az idararubin (IDR, a DNR lipophil analógja) szintén hatékony. A 60-65 év alatti kezeletlen AML-es betegekben a standard adagú IDR ( $12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ nap}$ ) nagyobb arányú CR-t eredményezett a  $45 \text{ mg/m}^2$  dóziséjú DNR-nél (69%, illetve 55% és 88%, illetve 70%) (6, 7). A nagy dóziséjú DNR alkalmazásával azonban a CR és a túlélés az IDR-hez hasonló, míg a toxicitás mérsékeltebb (8, 9). A két szer antileukaemiás aktivitásában és toxicitásában végül is nincs lényeges különbség (10).

A mitoxantron (Novantron) anthracenedion származék, a DNR szintetikus analógja. Indukciós kezelésre nem ajánlott, nagy dóziséjú ARA-C-vel kombinálva viszont gyakran alkalmazzák a relabált és a terápia refrakter betegekben. A HAM (high dose ARA-C +

mitoxantron) protokollként nálunk is elterjedt kezelés során a betegek 12 óránként 3 g/m<sup>2</sup> ARA-C (1-4 napon) és 12 mg/m<sup>2</sup> mitoxantron (3., 4. és 5. nap) kezelésben részesülnek. A betegek felében CR-t eredményez, a protokoll azonban toxikus (11). Az amsacrin (szintén anthracyclin) alkalmazása, meggyőző tapasztalatok és adatok hiányában, nem terjedt el a gyakorlatban.

Vizsgálták a calicheamicinnel (az antracyclinekhez hasonló DNS intercaláló szer) konjugált CD33 elleni monoklonális antitest szerepét is. A gemtuzumab ozogamicinnel GO) kiegészített 3 + 7 protokoll, azonban nem hatékonyabb, de toxikusabb, mint a nagy dózisu DNR-t tartalmazó „3+7”. A kezelés okozta (főleg) hepatikus toxicitás és elhúzódó thrombocytopenia végül az USA piacáról való kivonását eredményezte (12, 13). A szer azonban újból érdeklődésre tarthat számot, mivel bizonyos esetekben (pl. kedvező rizikó, CBF pozitivitás, stb.) hatékony és kemoterápiával kombinálva növeli a túlélést. Bár vannak újabb és biztatónak ígérkező próbálkozások, a GO alkalmazása jelenleg klinikai tanulmányok keretein kívül nem engedélyezett. Egyelőre úgy tűnik, hogy a remisszió elérésére a napi rutinban nincs a „3+7”-nél hatékonyabb protokoll.

A dolgozatnak nem tárgya az allogén (autológ) transzplantáció szerepének vizsgálata, valamint az APL-nek és a relabált/refrakter betegeknek a kezelése.

### **Fiatal (60-65 év alatti) betegek kezelése**

A remisszió indukciós kezelésre a 60-65 év alatti betegben általánosan elfogadott a „3+7” protokoll. A cytosin arabinosid dózisa a legtöbb esetben 100-200 mg/m<sup>2</sup> (hét napon át, folyamatos infúzió formájában). A standard adagú cytarabinhoz (SDCA) képest az indukció során alkalmazott nagy dózisu cytarabin (high-dose cytarabin, HDAC) ugyan csökkenti a relapszus arányt, de nem növeli sem a CR-t, sem az öt éves túlélést. Az anthracyclin (általában DNR, három napig, intravénásan) adagja azonban nem egységes. A 60 év, de különösen az 50 év alatti, jó biológiai állapotú, a kedvező és az intermediér rizikójú cytogenetikai sajátosságokkal rendelkező betegek esetén a nagy dózisu DNR előnyös. A 90 mg/m<sup>2</sup> dózisu DNR a 45 mg/m<sup>2</sup> DNR-hez képest a CR-t 57,6%-ról 70,6%-ra, a medián túlélést 15,7 hónapról 27,3 hónapra növelte (13,14). Bizonyos mutációk (DNMT3A, MLL fúzió, stb.)

mellett szintén kedvező a nagy adagú DNR. A nagy adagú DNR NPM1, DNMT3A mutáció és MLL transzlokáció esetén a 3 éves túlélést 25%-ról 44%-ra növelte a standard dózisú DNR-hez képest (3). Kérdéses azonban az előnye kedvezőtlen cytogenetikai és számos molekuláris biológiai eltérések esetén. **Luskin és mtsai.** (15) szerint a nagy dózisú DNR 60 év alatt valamennyi cytogenetikai csoportban (a kedvezőtlenben is) és az FTL3-ITD mutáns betegekben is javítja a túlélést. Tisztázatlan, hogy a  $45 \text{ mg/m}^2$  –  $90 \text{ mg/m}^2$  DNR ugyanolyan vagy kevésbé hatékony, mint a  $90 \text{ mg/m}^2$ ? Egy jelenlegi tanulmányban, összehasonlítva a  $60 \text{ mg/m}^2$  és a  $90 \text{ mg/m}^2$  DNR indukciós dózist, a  $90 \text{ mg/m}^2$  DNR növelte a 60 napon belüli mortalitást és a túlélésre sem bizonyult előnyösnek (16). A klinikai tanulmányok megítélését és értékelését azonban nehezíti, hogy a tanulmányokba bevont betegek jellemzői és az alkalmazott terápia gyakran eltérőek. Az European LeukemiaNet (ELN) a 18-60 év közötti betegek indukciós kezelésére  $60 \text{ mg/m}^2$ , vagy ennél nagyobb ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) DNR alkalmazását ajánlja (17). Az indukciós kezelés ismételhető, de szerepe CR esetén vitatott. Közel CR, illetve áramlási cytometriával kimutatható reziduális leukaemia esetén sokan, általában mi is a második indukció hívei vagyunk. A „3+7” protokoll egyéb szerekekkel (GO, clofarabin, sorafinib, stb.) való kiegészítésével a tapasztalatok változóak, alkalmazásuk a klinikai gyakorlatban nem terjedt el (10). A nem reagálóban (parciális remisszió /PR/ vagy ennél rosszabb minőségű remisszió) nagy dózisú ARA-C-t tartalmazó salvage protokoll (pl. FLAG-Ida) ajánlott.

A remissziót követő postremissziós (konszolidációs) kezelés során, a 60 évnél fiatalabb betegekben, elsősorban HDAC alkalmazása terjedt el. A többnyire 1., 3. és 5. napon 12 óránként adott ARA-C dózisa általában  $3 \text{ g/m}^2$ , a ciklusok száma változó (1-4 közötti), de egyéb adagolás is ismert. Nagy számú beteg adatát feldolgozó meta-analízis szerint a HDCA konszolidáció az SDCA-hoz képest a kedvező rizikójú AML-ben növeli a relapszus mentes túlélést (RFS), a túlélésre (OS, overall survival) valamint az intermedier és a nagy rizikójú betegekben azonban kevésbé előnyös. Autológ/allogén transzplantációval a HDAC-nél jobb RFS érhető el, de az általános túlélés (OS) hasonló (18). Az AML indukciós és konszolidációs kezelése során az optimális dózisú és hatású HDAC megállapítására további tanulmányok szükségesek (19). A HDCA toxikus és idős korban kerülendő.

## **Idős (60-65 év feletti) betegek kezelése**

Az időskorú betegek kezelése megoldatlan. Idős korban, főleg 75 év felett, a kronológiai kor, a kísérő betegségek, a rossz általános és fizikális állapot, a kóros mentális és kognitív funkciók miatt a túlélés egyaránt kedvezőtlen. A betegek 60 év felett nemcsak a rossz általános állapot, hanem a kedvezőtlen cytogenetika, a gyakori előzetes MDS miatt is rosszul tolerálják az intenzív kemoterápiát. Klinikai tanulmányok szerint idős korban az indukciós kezelés okozta mortalitás 15-20% (20). Míg 60 év alatt a CR 72%, az öt éves túlélés 40%, 60 év felett a CR és az öt éves túlélés 48%, illetve 10%. (21, 22).

A nagy dózisú DNR ( $90 \text{ mg/m}^2$ ), illetve a dózis intenzifikáció előnyei a kor előrehaladtával, valamint a kedvezőtlen cytogenetikájú és rizikójú betegekben csökkennek. A 60-65 év közöttiekben azonban a  $90 \text{ mg/m}^2$  DNR előnyös lehet. A CR 73%, a két éves túlélés pedig 38% volt a nagy dózisú DNR-el kezeltékben, míg konvencionális dózis ( $45 \text{ mg/m}^2$ ) esetén a CR és a két éves túlélés csak 51%-nak, illetve 23%-nak felelt meg (23, 24). A 60-65 közötti korcsoportban (és a core-binding faktor pozitív idősekben) a DNR dózisának növelésével tehát javul a CR aránya és a teljes túlélés.

Az ennél idősebb betegek prognózisa rendkívül kedvezőtlen és a túlélés hetekben-hónapokban mérhető. Számos lehetőség (a standard „3+7” protokoll, kis dózisú ARA-C, decitabin, azacitidin, szupportív kezelés, stb.) ellenére sincs azonban egységesen elfogadott indukciós terápia. Idős korban jelenleg a terápia palliatív, a cél a CR helyett inkább a túlélés növelése és az életminőség fenntartása. Mérlegelni kell a nagy korai mortalitással járó intenzív (potencionálisan kuratív), valamint a hasonló túlélést és megfelelő életminőséget biztosító kevésbé intenzív (de nem kuratív) kezelés között. Napjainkban az intenzív kemoterápiára alkalmatlan betegekben a kevésbé toxikus, az életminőséget is kevésbé befolyásoló kis intenzitású terápia alkalmazása került előtérbe. Az intenzív kemoterápiával ugyan nagyobb arányú CR érhető el, de a kis dózisú ARA-C (low-dose cytarabin, LDAC) és az azacitidin-decitabin alapú kezelés idős korban kisebb korai mortalitást és hasonló túlélést eredményez (25, 26).

## **Idős betegek kis intenzitású kezelése**

A korábban alkalmazott LDCA helyét idős korban egyre inkább az epigenetikus terápia váltja fel. A legtöbb tapasztalat az MDS-ben kedvező hatású azacitidinnel és a decitabinnel van. Az azacitidinnel (75 mg/m<sup>2</sup> s.c. hét napig, 28 napos ciklusokban) és a hagyományos módon (hydroxyurea, szupportív terápia) kezelt idős betegek 2 éves túlélése 38%, illetve 0% volt (27). A decitabin (ciklusonként 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. naponta, öt napig) az intenzív kemoterápiára alkalmatlan 65 év feletti betegekben szintén hatékonyabbnak bizonyult a konvencionális kezeléshöz képest (28). A hypometiláló szerek hátránya a késői, több ciklust követően kialakuló hatás. A CR és PR kialakulásáig növekszik a csontvelői elégtelenséggel járó szövődmények száma, kedvezőtlenül befolyásolva a túlélést. Az azacitidint és a decitabint gyakran alkalmazzák (főleg az USA-ban) az idős korú AML-es betegekben. A LDAC előnye, hogy jól tolerálható, ambulánsan adható és (az epigenetikus terápiához hasonlóan) hatékonyabb, mint a szupportív kezelés. Az azacitidinnel és decitabinnal kezelt betegekben inkább a cytopenia, a LDAC esetén pedig inkább a gastrointestinalis mellékhatások (hányás, hasmenés, stb.) gyakoribbak a kezdeti ciklusok során (29).

Decitabin és azacitiden monoterápiával a CR 50-60%, a túlélés pedig 12, illetve 14 hónap körüli. A hypometiláló szerek hatékonyabbak és nem toxikusabbak az LDAC-nél, alkalmazásuk széleskörű az idős (intenzív kezelésre nem alkalmas) AML-es betegekben. Igéretesnek tűnik az epigenetikus terápia egymással és egyéb szerekkel (clofarabin, stb) való kombinációja is (24, 30, 31). A 60 év alatti és feletti betegeknek kuratív, palliatív és szupportív kezelésével szerzett tapasztalatainkat korábban ismertettük (32).

### **Új (innovatív) terápiás lehetőségek**

Az AML molekuláris pathológiájának jobb megismerése már eddig is új terápiás beavatkozások lehetőségét nyitotta meg. Az ismertté vált genetikai mutációkkal ugyanis célzott (targeted) terápiára van lehetőség. Klinikai tanulmányok témája pl. az FLT3 és az isocitrat dehydrogenas (IDH1, IDH2) génekben bekövetkező mutáció, melyek befolyásolásával a prognózis javulása remélhető. Az FLT3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) AML-ben gyakori, a betegek 25-30%-ban kimutatható, prognózisuk kedvezőtlen. Igéretesnek tűnik az FLT3 aktivitású kináz inhibitorok (midostaurin, sorafenib) alkalmazása.

Sorafenibre, cytarabinnal és IDR-nal kombinálva, az FLT3 mutáns betegek 93%-reagált (33). Az „első-generációs” inhibítorok mellett a „második-generációs” (Quizartinib) és a pan-szelektív FLT3 inhibítorral (Crenolanib) is van már tapasztalat. Quizartinibre a relabált/refrakter FLT3 pozitív AML-es betegek mintegy 60-70% reagált, a medián válasz 11-13 hét volt. Az IDH2 inhibítor AG-221 terápiára, a relabált/refrakter IDH2 mutáns betegekben a válaszolók aránya 41% volt. Az IDH2 mutáció a felnőttkori AML-es betegek 10-15%-ban fordul elő, ezek 30%-a kóros cytogenetikai eltérést mutat. IDH mutációk esetén a BCL-2 inhibitor ABT-199 is hatékony a kezdeti tapasztalatok szerint. Változó a kis intenzitású terápia (azacitidin, decitabin vagy LDAC) és az új szerek kombinációjának a hatékonysága, de a klinikai tanulmányok eddig nem igazolták a túlélés jelentős javulását.

Számos egyéb gyógyszerrel (bortezomib /proteasoma inhibitor/, sapacitabin /nucleosid analóg/, clofarabin /nucleosid analóg/, lenalidomid /immunmodulans szer, IMiD/, vorinostat /HDAC inhibitor/, barasertib /Aurora B kinas inhibitor/, tipifarnib /farnesyltransferase inhibitor/, stb. vannak próbálkozások (29, 34).

Jelenleg az AML kezelésében a kemoterápia a meghatározó. Kivétel az APL, amely az AML ritka, molekulárisan jól jellemezhető típusa. A t(15;17) transzlokáció és a PML/RARA fúziós gén ugyanis meghatározó az APL pathogenesisében, az all-trans retinoic acid (ATRA) és az arzén- trioxid bevezetése jelentősen javította a betegek prognózisát.

Az AML többi típusának a kialakulásáért, azonban nem egy, hanem több mutáció és molekuláris változás felelős. Ezzel magyarázható, hogy az FLT3 inhibítorok ritkán eredményeznek valódi komplett remissziót, az FLT3 mellett ugyanis az egyéb mutációknak is szerepük van (lehet) a betegség pathogenesisében. A mutáns gének terápiás szuppressziója új mutációkat eredményezhet, közben a régi mutációk (újra) aktiválódása és megjelenése relapsushoz vezethet. Terápiás nehézséget okoznak a kezdeti klónban meglévő, de fel nem ismert mutációk és a klonális evolúció során bekövetkező genetikai változások is. A leukaemia sikeresebb kezeléséhez valószínűleg a célzott (targeted) terápiának a kemoterápiával való kombinálására lesz szükség (34).

Új lehetőség az AML-es betegek immunterápiája. A monoklonális antitestek közül a GO alkalmazásával van a legtöbb tapasztalat, de számos egyéb antigén ellen irányuló konjugált és nem-konjugált antitest ismert. Az antitestek és az egyéb immunterápiás

beavatkozások (vaccina terápia, CAR T-sejt terápia, stb.) klinikai és experimentális vizsgálatok tárgyát képezik. Az innovatív és immunterápiával átütő eredmények eddig nem születtek. Az AML kezelésében betöltött helyük és szerepük megállapításához még hosszú idő (legalább 5-10 év) szükséges (34, 35).

Az újabb szerek közül a legtöbb tapasztalatunk a bortezomib (Velcade) kezeléssel van. A bortezomib kezelés (35 terápiarefrakter és/vagy rossz prognózisú AML-es beteg) eredményeit korábban ismertettük (4). Az egyéb készítményekkel (decitabin, tipifarnib /farnesyl transferase inhibitor/, GO /Mylotarg/, clofarabin, stb.) kezelt betegek száma kevés (öt alatti), érdemi következtetés levonására nem alkalmas.

**Összegezve:** Az AML kezelésében ma még a kemoterápia („3+7” protokoll) a meghatározó. A 60 – 65 év alatti betegek esetén nagy dózisu (90 mg/m<sup>2</sup>) DNR ajánlott, ezzel a túlélés javítható. A rossz állapotú és intenzív kemoterápiára alkalmatlan betegekben kis intenzitású kemoterápia (elsősorban decitabin és azacitidin) vagy palliatív kezelés indokolt. Idősekben a kezelés nem kuratív, a cél a megfelelő életminőség fenntartása. Az új (innovatív) szerekkel a tapasztalatok kezdetiek, alkalmazásuk átütő és jelentős javulást eddig nem eredményezett.



## Irodalom

1. Nahajevszky, S., Andrikovics, H., Batai, A. et. al.: The prognostic impact of germline 46/1 haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Hematologica*, 2011, 96, 1613-1618.
2. Patel, J.P., Gonen, M., Figueroa, M.E., et. al.: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukaemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366 (12), 1079-1089.
3. Patel, J.P. és Levine, R.L.: How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *Hematology*, 2012, ASH, Education program, 28-34.
4. Telek, B., Rejtő, L., Kiss, A., et. al.: A felnőttkori heveny myeloid leukaemia korszerű kezelése. *Orv. Hetil.*, 2012, 153 (7), 243-249.
5. Yates, J.W., Wallace, H.J., Jr., Ellison, R.R., et. al.: Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep Part.* 1973, 57, 485-488.
6. Vogler, W.R., Velez-Garcia, E., Weiner, R.S., et. al.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia. A Southeastern Cancer Study Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 1103-1111.
7. Wiernik, P.H., Banks, P.I., Case, D.C., et. al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 1992, 79, 313-319.
8. Ohtake, S., Miyawaki, S., Fujiita, H., et. al.: Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia. The JALSG AML201 Study. *Blood*, 2011, 117, 2358-2365.

9. Pautas, C., Merabet, F., Thomas, X., et. al.: Randomized study of intensified anthracycline dose for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 Study. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 808-814.
10. Dombret, H., Gardin, C.: An update of current treatments for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2016, 127 (1), 53-61.
11. Hiddemann, W., Kreutzmann, H., Straif, K., et. al.: High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood*, 1987, 69, 744-749.
12. Petersdorf, S., Kopecky, K., Stuart, R.K., et. al.: Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study SO106: An international intergroup phase 3 randomized trial comparing the addition of gemtuzumab ozogamicin to standard induction therapy versus standard induction therapy followed by a second randomization to post-consolidation gemuzumab ozogamicin versus no additional therapy for previously untreated acute myeloid leukemia. 2009, ASH Annual Meeting Abstracts, 114, 790.
13. Padron, E., Fernandez, H.: Anthracycline dose intensification in young adults with acute myeloid leukaemia. *Ther. Adv. Hematol.*, 2011, 3 (1), 17-27.
14. Fernandez, H.F., Sun, Z., Yao, X., et. al.: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1249-1259.
15. Luskin, M.R., Lee, J-W., Fernandez, H.F., et. al.: High dose daunorubicin improves survival in AML up to age 60, across all cytogenetic risk groups including patients with unfavorable cytogenetic risk and FLT3-ITD mutant AML: updated analysis from Eastern Cooperative Oncology Trial E1900 (abstract). *Blood*, 2014, 124 (21). Abstract 373.
16. Burnett, A.K., Russell, N.H., Hills, R.K., et. al.: A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML 17 trial in 1206 patients. *Blood*, 2015, 125 (25), 3878-3885.
17. Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., et. al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adult: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010, 115 (3), 453-474.
18. Li, W., Gong, X., Sun, M., et. al.: High-Dose Cytarabine in Acute Myeloid Leukemia Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2014, 9, 1-12.

19. Löwenberg, B.: Sense and nonsense of high dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2013, 121 (1), 26-28.
20. Erba, H.P.: Has there been progress in the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2010, 23, 495-501.
21. Kantarjian, H., O'Brien, S.: Questions regarding frontline therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer*, 2010, 116, 4896-901.
22. Burnett, A., Wetzler, M., Lowenberg, B.: Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29 (5), 487-494.
23. Lowenberg, B., Ossenkoppele, G.J., Putten, W., et al.: High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1235-1248.
24. Amadori, S., Breccia, M., Stasi, R.: Acute myeloid leukemia in older patients: conventional and new therapies. *Hematology Education, EHA*, 2013, 7, 41-48.
25. Tilly, H., Castaigne, S., Bordessoule, D., et al.: Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8, 272-9.
26. Quintás-Cardama, A., Ravandi, F., Liu-Dumiao, T., et al.: Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*, 2012, 120, 4840-5.
27. Fenaux, P., Multi, G.I., 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, 562-9.
28. Cashen, A.F., Schiller, G.J., O'Donnell, M.R., et al.: Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 556-61.
29. Erba, H.P.: Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leuk Res.* 2015, 39, 183-191.
30. Blum, W., Klisovic, R.B., Hackanson, B., et al.: Phase I study of decitabine alone or in combination with valproic acid in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 3884-91.
31. Soriano, A.O., Yang, H., Faderi, S., et al.: Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2007, 110, 2302-8.

32. Selmeczi A., Udvardy, M. Illés, Á., et. al.: Heveny myeloid leukaemiás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (2007-2013). Orv. Hetil., 2014, 155 (17), 653-658.
33. Ravandi, F., Cortes, J.E., Jones, D., et. al.: Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol., 2010, 28, 1856-1862.
34. Stein, E.M.: Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia. Hematology, 2015, ASH, Education program, 579-583.
35. Buckley, S.A., Walter, R.B.: Antigen-specific immunotherapies for acute myeloid leukemia. Hematology, 2015, ASH, Education program, 584-595.

## **Az akut myeloid leukaemia (AML) gyógyszeres kezelése. Jelenlegi lehetőségek, jövőbeli kilátások**

**Telek Béla dr.<sup>1</sup>, Rejtő László dr.<sup>2</sup>, Batár Péter dr.<sup>1</sup>, Miltényi Zsófia dr.<sup>1</sup>, Reményi Gyula dr.<sup>1</sup>, Simon Zsófia dr.<sup>1</sup>, Ujj Zsófia dr.<sup>1</sup>, Mezei Gabriella dr.<sup>1</sup>, Szász Róbert dr.<sup>1</sup>, Kiss Attila dr.<sup>1</sup>, Udvardy Miklós dr.<sup>1</sup>. és Illés Árpád dr.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

Az akut myeloid leukaemia (AML) heterogén betegség. A mutációs vizsgálatoknak köszönhetően genetikailag és molekulárisan is jellemezhető típusok váltak ismertté. Az AML kezelése, az akut promyelocytás leukaemia kivételével, egyforma. Kezelésében több, mint 40 éve a „3+7” protokoll a meghatározó. Míg a cytarabin dózisa az eltelt idő során nem változott, a daunorubicin adagjának növelése (90 mg/m<sup>2</sup>) a 60-65 év alatti, jó állapotú betegekben javította a túlélést. A 60 évnél idősebbek, azonban az intenzív kemoterápiát általában rosszul tolerálják. Időskorban a kezelés nem kuratív, a cél a hosszabb túlélés és a megfelelő életminőség biztosítása. A szupportív kezelés mellett újabban a kis intenzitású terápia (azacitidin, decitabin) kerül előtérbe. Az innovatív terápiától a jövőben további javulás remélhető.

**Kulcsszavak:** akut myeloid leukaemia, gén mutációk, „3+7” protokoll, nagy dózisú daunorubicin, decitabin, azacitidin, innovatív terápia

## Rövidítések

AML = akut myeloid leukaemia; APL = akut promyelocytás leukaemia; ARA-C = cytosin arabinosid; ATRA = all-trans retinoic acid; CBF = core-binding faktor, CR = komplett remisszió, FLAG-Ida = fludarabin, nagy dózisú ARA-C, granulocytakolónia-stimuláló faktor, idarubicin; FLT3-ITD = FLT3-internal tandem duplication; GO = gemtuzumab ozogamicin; HAM = nagy dózisú ARA-C, mitoxantron; HDAC = nagy dózisú ARA-C; DNR = daunoribicin; IDA = idarubicin; IDH = isocitrat –dehydrogenas; LDAC = low-dose ARA-C; MDS = myelodysplaticus szindróma PR = parciális remisszió; RSF = relapse free survival; SDAC = standard dózisú ARA-C

(Telek Béla dr.,

Debrecen, Pf. 20, 4012

e-mail: [btelek@med.unideb.hu](mailto:btelek@med.unideb.hu))

## Summary

Acute myelogenous leukemia (AML) is a heterogeneous disease. Recent molecular mutational analysis techniques have shed more light on different, genetically well characterised types of the disease. Treatment approach is uniform except for acute promyelocytic leukemia. Application of "3+7" induction treatment has been the gold standard in the past 40 years. While dose of cytarabine has not been changed, escalating daunorubicine dose in younger (<60 years) patients with good performance status to 90 mg/m<sup>2</sup> had a positive impact on overall survival. High dose chemotherapy is tolerated poorly by patients older than 60 years of age and as treatment is not curative in the elderly, improvement of overall survival and quality of life remains the main goal of management in these patients. Low intensity treatment with azacitidine and decitabine are beneficial and can provide additional advantage over supportive care. Innovative and targeted therapy approaches might give promise to better management of patients with AML.

**Key words:** acute myeloid leukaemia, genetic mutations, „3+7“ regimen, high dose daunorubicine, decitabine, azacitidine, novel therapy