



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Ostra białaczka szpikowa u osób w wieku podeszłym***Acute myeloid leukemia in the elderly people***Agnieszka Wierzbowska*, Magdalena Czemerska**

Katedra i Klinika Hematologii UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 08.01.2013

Zaakceptowano: 21.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- chorzy starsi
- leczenie
- rokowanie

Keywords:

- Acute myeloid leukemia
- Elderly
- Treatment
- Prognosis

A B S T R A C T

The majority of patients with acute myeloid leukemia are elderly. The introduction of new more aggressive treatment regimens with allogeneic stem cell transplantation have resulted in improvement in clinical outcome of younger AML patients, but analogous improvement in older patients has not been realized. There is evidence that AML in elderly represents a biologically distinct disease that is more aggressive and less responsive to chemotherapy. The important task is to use prognostic factors and predictive modeling to distinguish patients who will benefit from intensive remission-induction approaches and allogeneic transplantation and others who should be managed with less aggressive strategies or novel agents.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Ostra białaczka szpikowa (AML; *acutemyeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Zapadalność na AML wynosi średnio 3,5:100 000 mieszkańców

na rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10:100 000 na rok u osób powyżej 60. rż. oraz 25:100 000 na rok u osób >80. rż.) [1]. Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat, co wskazuje, że ponad połowa wszystkich chorych to osoby starsze (>60. rż.).

Wprowadzenie w ostatnich 2 dekadach nowych strategii leczniczych, w tym wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą alogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (alloSCT; *allogeneic stem cell*

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93-513 Łódź. Tel.: +42 6895191; fax: +426895192.

Adres email: agawierzbowska@wp.pl (A. Wierzbowska).

transplantation), znacząco poprawiło rokowanie u chorych młodszych, natomiast wyniki leczenia u osób starszych nie zmieniły się istotnie w ciągu ostatnich 10 lat i nadal są niezadowalające. Uważa się, że gorsze rokowanie wynika z odmiennej biologii AML w tej grupie wiekowej, a także współistnienia innych osobniczo zależnych czynników.

Odmienności biologii AML u chorych starszych

U chorych powyżej 60. roku życia częściej niż u osób młodszych stwierdza się obecność niekorzystnych czynników rokowniczych. Kariotyp klonu białaczkowego jest jednym z najistotniejszych, niezależnych czynników prognostycznych [2]. W populacji chorych o prawidłowym kariotypie analiza mutacji somatycznych związanych z białaczką (np. FLT3-ITD, NPM1, CEBPA) dostarcza dodatkowych informacji rokowniczych [3]. U chorych starszych anomalie cytogenetyczne związane ze względnie dobrym rokowaniem, takie jak t(8;21), inv(16) i t(15;17), obserwowane są stosunkowo rzadko [4], natomiast znacznie częściej stwierdza się niekorzystne rokowniczo monosomie chromosomu 5 i/lub 7, delecje 5(q) i 7(q), aberracje 3q, 11(q23) oraz kariotyp monosomalny [5-7]. Wyniki badań wskazują, że w populacji chorych >60. rz. mutacja genu nukleofozminy (NPM1) występuje z podobną częstością jak w grupie chorych młodszych, a jej obecność również wiąże się z korzystnym rokowaniem [8, 9]. Mutacje kinazy tyrozynowej FLT3 (FMS-liketyrosinekinase 3) u chorych >60. rz. obserwuje się rzadziej niż u chorych młodszych.

Nadmierna ekspresja genów oporności wielolekowej jest kolejnym czynnikiem decydującym o złym rokowaniu w grupie chorych powyżej 60. rz. Gen oporności wielolekowej-1 (MRD-1; *multidrugresistance gen 1*) znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7 i koduje specyficzne, przezłonowe białko, tzw. glikoproteinę P(gpP), które czynnie usuwa cytostatyki z wnętrza komórki. W licznych badaniach *in vitro* potwierdzono, że linie komórkowe o wysokiej ekspresji gpP wykazują oporność na działanie niektórych cytostatyków stosowanych rutynowo w leczeniu AML (np. antracyklin, pochodnych podofilotoksyny). W prospektywnych badaniach grupy SWOG (*South West Oncology Group*), ekspresję MDR-1 i obecność gpP w komórkach białaczkowych obserwowano blisko 2-krotnie częściej u chorych powyżej 55. rz. niż u osób młodszych (73% vs 37%) [10, 11]. Obserwacje te tłumaczą większą oporność na konwencjonalną chemioterapię i niezadowalające wyniki leczenia w grupie chorych starszych. Wykazano, że inne geny oporności wielolekowej, m.in. MPR (*multidrug resistant related protein*) czy LRP (*lung-related protein*) mogą również mieć negatywny wpływ na przebieg kliniczny AML [12].

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekłe choroby mieloproliferacyjne poprzedzające AML są uznanym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Morfologiczne cechy trójliniowej dysplazji stwierdza się co najmniej u 30% chorych powyżej 60. rz. w chwili rozpoznania AML [13]. W grupie tej częściej obserwuje się niekorzystne rokowniczo anomalie cytogenetyczne, przetrwałe zmiany dysplastyczne w okresie remisji, a także oporność na konwencjonalną chemioterapię [14]. Ponadto u chorych starszych częściej stwierdza się

ekspresję antygenu CD34⁺ na komórkach białaczkowych, co wskazuje, że nowotworowej transformacji ulegają młodsze, prekursorowe komórki układu krwiotwórczego. Fialkow i wsp. [15], potwierdzili, że u osób starszych erytrocyty i płytki często należą do klonu białaczkowego, podczas gdy u osób młodszych krwinki te wywodzą się z prawidłowej komórki macierzystej.

Czynniki osobnicze wpływające na odmienny przebieg AML u chorych starszych

Poprawa wyników AML u osób młodych wynika przede wszystkim ze stosowania bardziej agresywnej chemioterapii. W grupie tej prawdopodobieństwo zgonu z powodu powikłań chemioterapii indukującej remisję nie przekracza 5-10%, natomiast u chorych >60. rz. ryzyko wystąpienia śmiertelnych powikłań wzrasta do 30% [16]. Główną przyczyną zgonu są ciężkie infekcje w okresie głębokiej aplazji po chemioterapii. Częste współwystępowanie poważnych chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, niewydolność serca, upośledzenie funkcji nerek, znacząco pogarsza przebieg nieuniknionych powikłań infekcyjnych i zwiększa śmiertelność w przebiegu chemioterapii u osób starszych. Zmniejszona rezerwa komórek macierzystych szpiku i błon śluzowych sprzyja upośledzonej odnowie tych tkanek i w konsekwencji przedłuża okres ciężkiej neutropenii, małopłytkowości i zapalenia błon śluzowych po chemioterapii, przez co zwiększa ryzyko groźnych dla życia powikłań infekcyjnych i krwotocznych [17]. Ponadto, na skutek zależnego od wieku upośledzenia funkcji wielu narządów, metabolizm leków może być znacznie zmniejszony, co prowadzi do ekspozycji na wyższe dawki cytostatyków i większej toksyczności [18, 19].

Leczenie AML u osób starszych

Chorzy na AML >60. rz. wymagają odrębnego postępowania terapeutycznego uwzględniającego odmienną biologię choroby w tej grupie wiekowej, a także współistnienie innych obciążających rokowanie chorób. Przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić: 1) czynniki predykcyjne śmiertelności wczesnej związanej z leczeniem (TID; *treatment induced death*), takie jak stan ogólny chorego i indeks chorób dodatkowych, oraz 2) czynniki predykcyjne chemiooporności (cytogenetyka, AML *de novo* wtórna oraz stan mutacji NPM1 i FLT-3). Z praktycznego punktu, do oceny śmiertelności wczesnej związanej z leczeniem wykorzystuje się klasyfikacje ECOG lub Karnofsky'ego oraz zaadaptowany z transplantologii indeks chorób dodatkowych (HCT-CI; *hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index*) [20] (Tab. 1). W badaniu Giles i wsp. [21] potwierdzono, że HCT-CI dobrze koreluje z TID u chorych > 60. rz. otrzymujących standardową chemioterapię indukującą. Zgon w ciągu pierwszych 28 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano odpowiednio u 3% chorych z niskim indeksem HCT-CI, u 11% chorych z ryzykiem pośrednim i u 29% chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Niezwykle istotnym czynnikiem warunkującym wybór leczenia jest wynik badania cytogenetycznego uzupełniony

Tabela I – Indeks chorób towarzyszących (HCT-CI)
Table I – Hematopoietic cell transplantation comorbidity index

Choroby towarzyszące		Liczba punktów
Arytmie	Migotanie lub trzepotanie przedsionków, zespół chorej zatoki, arytmie komorowe	1
Układ krążenia	Choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność krążenia, zawał serca, EF <50%	1
Zapalne choroby jelit	Choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1
Cukrzyca	Wymagająca leczenia insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi	1
Zaburzenia krążenia mózgowego	Przemijający napad niedokrwieny, udar mózgu	1
Zaburzenia psychiatryczne	Stany lękowe lub depresja wymagające konsultacji lub leczenia psychiatrycznego	1
Łagodne zaburzenia funkcji wątroby	Przewlekłe zapalenia wątroby, bilirubina >GGN do 1,5xGGN, AST/ALT >GGN do 2,5xGGN	1
Otyłość	BMI >35 kg/m ²	1
Infekcja	Wymagająca leczenia po dniu 0	1
Choroby reumatyczne	Toczeń rumieniowaty układowy, RZS, zapalenie wielomięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej, polimialgia reumatyczna	2
Wrzód żołądka	Wymagający leczenia	2
Umiarkowane/ciężkie zaburzenia funkcji nerek	Kreatynina >2 mg/dl, niewydolność nerek wymagająca dializ, stan po przeszczepie nerki	2
Umiarkowane zaburzenia funkcji układu oddechowego	DLCO i/lub FEV 66–80% lub duszność podczas niewielkiego wysiłku	2
Guz lity	Niezależnie od wieku, w którym pacjent był leczony; nie dotyczy nieczerniakowych nowotworów skóry	3
Choroby zastawek serca	Z wyjątkiem wypadania płatką zastawki dwudzielnej	3
Ciężkie zaburzenia funkcji układu oddechowego	DLCO i/lub FEV <65% lub duszność spoczynkowa wymagająca tlenoterapii	3
Umiarkowane/ciężkie zaburzenia funkcji wątroby	Marskość wątroby, bilirubina >1,5xGGN, AST/ALT >2,5xGGN	3
Suma punktów		
GGN – górna granica normy DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla Interpretacja wyniku: niskie ryzyko – 0 pkt. pośrednie ryzyko – 1–2 pkt. wysokie ryzyko – ≥ 3 pkt.		

o badania molekularne. Wyniki leczenia AML ze złożonym karyotypem za pomocą standardowej chemioterapii indukującej są wybitnie niezadowolające, dlatego też ta grupa chorych powinna być w miarę możliwości kwalifikowana do leczenia w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków [22] (Tab. II). Z drugiej strony, chorzy z tzw. białaczkami z grupy CBF (*core binding factor*) [t(8;21) i inv(16)]

lub z AML o prawidłowym karyotypie z towarzyszącą mutacją NPM1 bez mutacji FLT-3 odnoszą szczególną korzyść ze standardowej chemioterapii. W grupie chorych starszych z CBF AML leczonych standardowo 3-letnie całkowite przeżycie (OS; *overall survival*) obserwuje się u 25% chorych [23]. W badaniu grupy CLGB (*Cancer and Leukemia Group B*) wykazano, że spośród 83 chorych >60. rż. z prawidłowym

Tabela II – Wyniki leczenia u chorych na AML > 55. rż. w zależności od ryzyka cytogenetycznego [22]
Table II – Results of treatment of AML patients > 55 years according to cytogenetic risk [22]

Karyotyp	Liczba chorych	CR	Śmiertelność związana z indukacją	5-letnie przeżycie	Sugerowane leczenie
Prawidłowy	507	63%	20%	15%	Badania kliniczne lub 3+7 a następnie RIC-alloSCT
Złożony	145	26%	19%	2%	Badania kliniczne

CR – całkowita remisja (*completeremission*); RIC-alloSCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem (*reduced intensity stem cell transplantation*)

Tabela III – Leczenie indukujące u chorych na AML > 60. rż
Table III – Induction treatment in AML patients >60 years

Schemat leczenia	Liczba chorych	Wiek	CR	OS (m-ce)	Autor	Uwagi
DNR 30 mg/m ² d 1.–3. + Ara-C 100 mg/m ² /d 1.–7.	73	>60. rż.	47%	NA	Yates i wsp. [27]	Odsetek CR znamienne większy w porównaniu z DNR 45 mg/m ² /d
TAD+/-HAM	297	>60. rż.	60%	10	Büchner i wsp. [37]	
DNR 45 mg/m ² d 1.–3. + Ara-C 200 mg/m ² d 1.–7.	411	Me 67	54%	2-letnie przeżycie 26%	Löwenberg i wsp. [31]	
DNR 90 mg/m ² d 1.–3. + Ara-C 200 mg/m ² d 1.–7.	402	Me 67	64%	2-letnie przeżycie 31%	Löwenberg i wsp. [31]	Największą korzyść z eskalowanych dawek DNR odnoszą chorzy w wieku 60–65 lat
m-FLAI	108	Me 68,4	56,5%	10,2	Kim i wsp. [80]	
IDA 8 mg/m ² d 1.–5. + Ara-C 100 mg/m ² d 1.–7.	112	55.–75. rż.	68%	NA	Reiffers i wsp. [81]	U chorych w wieku 55–65 lat znamienne wyższy odsetek CR w porównaniu z DNR 50 mg/m ²

DNR – daunorubicyna; Ara-C – arabinozyd cytozyny; IDA – idarubicyna; NA – (not available) niedostępny.
TAD – 6-tioguanina 100 mg/m² 2xdz p.o. d 3.–9., Ara-C 100 mg/m² iv d 1.–2. i 2xdz d 3.–8.; DNR 60 mg/m² iv d 3.–5.
HAM –Ara-C 1 g/m² iv 2xdz d 1.–3., mitoksantron 10 mg/m² iv d 3.–5.
m-FLAI – fludarabina 25 mg/m²d 1.–4., Ara-C 1 g/m² d 1.–4., IDA 5 mg/m² d 1.–3.

kariotypem i fenotypem NPM1^{mut}FLT3-ITD^{neg} otrzymujących chemioterapię 3+7, 84% uzyskało CR, 3-letnie przeżycie bez objawów choroby (DFS; *disease free survival*) obserwowano u 23%, a 3-letnie OS u 35% chorych.

Uważa się, że chemioterapia powinna być postępowaniem z wyboru w leczeniu AML u chorych starszych. Wyniki licznych badań wskazują, że standardowa chemioterapia indukująca poprawia jakość życia i wydłuża całkowite przeżycie w porównaniu ze strategią *watch and wait* (mediana OS 21 vs 11 tygodni; 2-letnie OS 17% vs 0%) [24–26].

Standardowa chemioterapia indukująca

W intensywnej chemioterapii indukującej u osób starszych przez wiele lat standardowo stosowano daunorubicynę (DNR) w dawce 30–45 mg/m² przez 3 dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) w dawce 100 mg/m² przez 7 dni. Leczenie to pozwala uzyskać CR u 30–50% chorych [27, 28] (Tab. III). Oporność na chemioterapię i zgon w okresie leczenia indukującego obserwowano odpowiednio u 15–41% i 22–54% chorych. W kolejnych wieloośrodkowych badaniach grupy brytyjskiej *British Research Council* i niemieckiej *German AML Cooperative Group* (AMLG) wykazano przewagę wyższych dawek DNR (45–60 mg/m²) nad dawkami niższymi [29, 30]. W obu badaniach w wyniku bardziej intensywnego leczenia uzyskano znamienne wyższy odsetek CR i dłuższy OS bez istotnego wpływu na wzrost śmiertelności. Ostatnio, w badaniu międzynarodowej grupy HOVON/SAAK/AMLSG wykazano, że podwojenie dawki DNR (90 mg/m² przez 3 dni) w pojedynczym cyklu skutkuje zwiększeniem odsetka CR w całej populacji leczonych chorych, natomiast nie zwiększa istotnie śmiertelności wczesnej, nie wydłuża mielosupresji ani czasu hospitalizacji, a także nie zwiększa zapotrzebowania na przetoczenia preparatów krwi [31]. Szczególną korzyść z intensyfikacji leczenia indukującego (zwiększenie odsetka CR, wydłużenie OS i przeżycia wolnego od zdarzeń) obserwowano u chorych

w przedziale wieku 60–65 lat oraz niezależnie od wieku w białaczkach z grupy CBF.

W licznych badaniach oceniano skuteczność innych antybiotyków antracyklinowych (mitoksantron, idarubicyna) w leczeniu indukującym u osób starszych, jednakże nie wykazano przewagi żadnego z tych dwóch cytostatyków nad DNR [32, 33].

Leczenie poremisyjne

Postępowanie lecznicze po uzyskaniu CR u chorych >60. rż. pozostaje nadal kontrowersyjnym zagadnieniem. W licznych nierandomizowanych badaniach oceniano skuteczność różnych strategii leczenia poremisyjnego, m.in. konsolidację za pomocą cytostatyków stosowanych uprzednio w indukcji, intensyfikację z wykorzystaniem wysokich dawek Ara-C, przedłużone leczenie podtrzymujące oraz transplantację macierzystych komórek krwiotwórczych (Tab. IV). Jednakże, niezależnie od rodzaju postępowania leczniczego, mediana OS i DFS nie przekraczała zwykle 12 miesięcy [34].

U chorych, którzy uzyskali CR po leczeniu indukującym, zwykle stosuje się leczenie konsolidujące za pomocą kilku cykli chemioterapii z Ara-C. Istnieją dowody, że większa liczba kursów mniej intensywnej chemioterapii daje porównywalne, a niekiedy nawet lepsze wyniki leczenia niż 1–2 kursów wysokodawkowanej chemioterapii [35]. Jednakże pomimo leczenia konsolidującego nadal u ponad 75% chorych dochodzi do nawrotu choroby [36].

Skuteczność standardowej chemioterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych starszych jest umiarkowana [22, 24, 37], dlatego nadal duże zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania nowych leków lub immunoterapii dla podtrzymania remisji [38].

Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych z kondycjonowaniem mieloablacyjnym nie jest rekomendowany u większości chorych ze względu na wysoką toksyczność. U chorych w CR z obecnością korzystnych czynników

Tabela IV – Leczenie polemisyjne u starszych chorych na AML
Table IV – Postremission therapy in elderly patients with AML

Schemat leczenia I	Schemat leczenia II	Wiek chorych	Liczba chorych	Wyniki	Autor
DAT 2 + 7	DAT 2+7, COAP, DAT 2 +5 i COAP	>60. rż.	150 vs 152	Brak istotnych różnic dla OS, DFS i ryzyka nawrotu	Goldstone i wsp. [82]
Ara-C 100 mg/m ² iv d 1.-5. (4 cykle)	Ara-C 500 mg/m ² 2xdz iv + mitoksantron 5 mg/m ² 2xdz iv (6 dawek, 2 cykle)	>60. rż.	82 vs 87	Brak istotnych różnic dla DFS i odsetka nawrotów. Schemat II bardziej toksyczny	Stone i wsp. [83]
Ara-C 100 mg/m ² 2xdz sc d 1.-5. + DNR/6-T/CP/6-T*	S-HAM	>60. rż.	60 vs 45	Dłuższe DFS w schemacie I	Büchner i wsp. [37]
DNR 45 mg/m ² lub IDA 9 mg/m ² d 1. + Ara-C 60 mg/m ² 2xdz sc d 1.-5. (6 cykli podawanych ambulatoryjnie)	DNR 45 mg/m ² lub IDA 9 mg/m ² d 1.-4. + Ara-C 200 mg/m ² iv d 1.-7.	Me 71 vs 72	82 vs 82	OS i DFS znacznie dłuższe, krótsze hospitalizacje, mniej transfuzji w schemacie I.	Gardin i wsp. [35]
IDA 5 mg p.o. d 1., 4., 7., 10., 13.; etopozyd 100 mg p.o. d 1. i 13. (12 cykli)	IDA 12 mg/m ² iv d 1. i 3., etopozyd 100 mg/m ² iv d 1.-5.	Me 65,6 vs 65	49 vs 47	OS 14,3 vs 22,3 m-ca (p=0,04)	Schlenkiwsp.[84]

DNR – daunorubicyna; Ara-C – arabinozyd cytozynowy; IDA – idarubicyna; 6-T – tioguanina; CP – cyklofosfamid.
 •DAT 2+7: DNR 50 mg/m² iv d 1., 3.; Ara-C 100 mg/m² 2xdz iv d 1.-7.; 6-T 100 mg/m² 2xdz p.o. d 1.-7. •COAP: CP 600 mg/m² iv d 1.; winkrystyna 1,5 mg/m² (max. 2 mg/m²) d 1.; Ara-C 100 mg/m² sc d 1.-5.; prednison 60 mg/m² p.o. d 1.-5. •DAT 2+5: DNR 50 mg/m² iv d 1., 3.; Ara-C 100 mg/m² 2xdz iv d 1.-5. •DNR 45 mg/m² iv d 3.-4. (cykl 1), 6-T 100 mg/m² 2xdz p.o. d 1.-5. (cykl 2), CP 1 g/m² iv d 3. (cykl 3), 6-T (cykl 4), powtarzane przez 3 lata. •S-HA: Ara-C 500 mg/m² 2xdz iv d 1.-2., 8.-9., mitoksantron 10 mg/m² iv d 3.-4., 10.-11.

rokowniczych i z dobrą tolerancją dotychczasowej chemioterapii należy rozważyć allogeniczną przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-alloSCT; *reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation*). Badania retrospektywne porównujące RIC-alloSCT z leczeniem konsolidującym u osób starszych wskazują na lepsze wyniki w grupie leczonej za pomocą transplantacji [39], jednakże dla potwierdzenia tych obserwacji niezbędne są dalsze prospektywne badania. Istotnym ograniczeniem RIC-alloSCT jest wysoki odsetek nawrotów sięgający w niektórych badaniach do 60% [40-42].

Umiarkowanie intensywne leczenie indukujące

Wielu chorych starszych, którzy zostali zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek (>75. r.ż) lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych (HCT-CI >3) może odnieść korzyść z umiarkowanie intensywnej chemioterapii. Zazwyczaj stosowane są niskie dawki Ara-C (LD-Ara-C; *low-dose Ara-C*). W randomizowanych badaniach porównujących LD-Ara-C z konwencjonalnym leczeniem indukującym obserwowano istotnie wyższy odsetek CR (52% vs 32%), ale również istotnie wyższą TID (31% vs 10%) w grupie chorych leczonych intensywnie. Odmiennie, w grupie leczonej LD-Ara-C stwierdzono większy odsetek PR (22% vs 2%), krótszy czas hospitalizacji i mniejsze zapotrzebowanie na preparaty krwi [43].

Alternatywnym postępowaniem dla LD-Ara-C jest stosowanie doustnej postaci idarubicyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Postępowanie takie ma wprawdzie udowodniony efekt leczniczy (23-60% CR), jednakże charakteryzuje się wysoką toksycznością, porównywalną z toksycznością intensywnej chemioterapii [44-46].

Nowe możliwości lecznicze

Dotychczasowe wyniki leczenia AML są nadal niezadowalające, dlatego wiele uwagi poświęca się poszukiwaniom nowych strategii leczniczych. Główne kierunki badań nad nowymi lekami obejmują m.in.: 1) terapię celowaną, 2) nowe cytostatyki, 3) leczenie epigenetyczne, 4) leczenie przełamujące pierwotną lekooporność, 5) immunoterapię, 6) leczenie antyangiogenne [47, 48].

Inhibitory kinaz tyrozynowych

Obecnie w leczeniu AML u chorych starszych w ramach badań klinicznych stosowane są inhibitory kinazy FLT3 (PKC-412, CEP-701, SU11248), inhibitory kinazy c-kit (imatinib; Gleevec) oraz inhibitory transferazy farnesylowej (tipifarnib; Zarnestra). Skuteczność inhibitorów kinazy FLT3 w monoterapii jest niezadowalająca [49-52]. W badaniu II fazy z PKC-412 oraz I i II fazy z CEP-701 żaden chory nie uzyskał CR, jednakże u części chorych obserwowano redukcję liczby blastów w szpiku kostnym i we krwi obwodowej [49, 50]. Przepuszczalnie leki te znajdują większe zastosowanie w skojarzeniu ze standardową chemioterapią lub z innymi lekami celowanymi. Podejmowane są również próby zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu CBF-AML

z towarzyszącą mutacją KIT. Na modelu mysim wykazano istotną aktywność przeciwnowotworową inhibitora transferazy farnazylowej (tipifamib; Zarnestra). W badaniach klinicznych II fazy stwierdzono, że tipifamib stosowany doustnie w monoterapii pozwala na uzyskanie 23% odpowiedzi, w tym 14% CR, u chorych starszych (>60. rż) z nowo rozpoznaną AML, natomiast u chorych z oporną i nawrotową AML odsetek odpowiedzi nie przekraczał 8%. Jednakże nie stwierdzono korelacji pomiędzy zahamowaniem aktywności RAS a odpowiedzią na leczenie, co wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu poznania dodatkowych mechanizmów działania tipifarnibu [53, 54].

Nowe leki cytostaticzne

Klofarabina jest analogiem deoksyadenozyny, który łączy właściwości kladrybiny i fludarabiny. Mechanizm działania klofarabiny jest złożony i polega na hamowaniu replikacji i naprawy DNA oraz na uszkodzeniu mitochondriów komórki prowadzącym do apoptozy. Klofarabina oddziałuje zarówno na komórki w fazie podziału, jak i na komórki pozostające w fazie spoczynku. Zachęcające wyniki badania II fazy (48% CR), w którym klofarabina stosowana była w monoterapii (w dawce 30 mg/m²) u chorych >65. rż. z nowo rozpoznaną AML, stworzyły podstawę dla prowadzenia kolejnych badań oceniających jej skuteczność w skojarzeniu z innymi cytostatykami [55].

Leczenie epigenetyczne

Nieprawidłowa metylacja DNA lub deacetylacja białek histonowych prowadząca do utraty funkcji („utajnienia”) strukturalnie prawidłowych genów (*epigeneticsilencing*) kluczowych dla proliferacji i różnicowania komórek odgrywa istotną rolę w procesie leukemogenezy [56]. Odmiennie niż w aberracjach cytogenetycznych związanych z delecją chromosomu i nieodwracalnym brakiem funkcji genu, zaburzenia funkcji genu indukowane przez zmiany epigenetyczne, mogą być „naprawione” poprzez farmakologiczne zahamowanie metylotransferazy DNA (DNMT) lub deacetylazyhistonowej (HDAC).

Obecnie dwa leki hamujące DNMT zatwierdzone przez FDA do leczenia zespołów mielodysplastycznych (5-azacytydina; Vidaza oraz decytabina; Dacogen) znajdują się w fazie badań klinicznych w leczeniu AML. Cashen i wsp. [57] ocenili skuteczność i toksyczność niskich dawek decytabiny u 27 chorych z dotychczas nieleczoną AML, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii. Chorzy otrzymywali decytabinę w dawce 20 mg/m² w jednogodzinym wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni, co 4 tygodnie. Odpowiedź na leczenie uzyskano u (7/27) 26% chorych, w tym 3 CR. W perspektywnym, randomizowanym badaniu III fazy Kantarijan i wsp. [58] porównali skuteczność decytabiny z niskimi dawkami cytarabiny (LD-Ara-C) i/lub najlepszym leczeniem wspomagającym u chorych starszych (>65. rż.) z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. W ramieniu z decytabiną w porównaniu z ramieniem kontrolnym stwierdzono wyższy odsetek remisji (17,8% vs 7,8%) i dłuższy OS (Me 7,7 m-ca vs 5 m-cy). W innym badaniu wykazano, że leczenie azacytydyną pozwala na uzyskanie

podobnego odsetka CR (18%) i dwukrotnie wydłuża OS u chorych starszych z AML i odsetkiem blastów w szpiku w przedziale (20–30%) [59]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że podawanie leków demetylujących przez długi czas maksymalizuje odpowiedź na leczenie w tej grupie chorych. Wkrótce zostaną opublikowane wyniki randomizowanego badania porównującego leczenie azacytydyną z inną „najlepszą opcją terapeutyczną” u chorych >65. rż. z nowo rozpoznaną AML.

W trakcie badań klinicznych jest także duża grupa związków hamujących aktywność deacetylazy histonowej. Wyniki pierwszych badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów HDAC w leczeniu AML są niezadowolające, jednakże istnieją przesłanki wskazujące na potencjalną korzyść wynikającą ze skojarzenia tej grupy leków z inhibitorami DNMT lub standardową chemioterapią [60].

Leczenie przełamujące pierwotną lekooporność

Początkowe badania mechanizmów oporności na cytostatyki wykazały, że nadmierna ekspresja genu MDR-1 i jego produktu glikoproteiny P (gpP) wiąże się z opornością komórek nowotworowych na chemioterapię [61]. Jednakże większość badań klinicznych nie potwierdziła korzyści ze skojarzenia standardowej chemioterapii z lekami przełamującymi lekooporność, takimi jak cyklosporyna lub PSC833 [62, 63].

BCL-2 jest białkiem antyapoptotycznym, które stabilizuje błonę mitochondrialną i blokuje aktywację kaskady kaspaz w komórce, przez co wydłuża jej czas przeżycia. Nadmierna ekspresja BCL-2 w komórkach białaczkowych wiąże się z opornością na chemioterapię i jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na AML [64, 65]. Wyniki wstępnych badań wskazują, że obniżenie ekspresji BCL-2 w komórce nowotworowej może przywrócić jej wrażliwość na działanie cytostatyków. Zachęcające wyniki uzyskano u chorych starszych z nowo rozpoznaną AML, u których oligonukleotydy antysensowe (oblimersen sodu, Genasense) stosowano w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą wg programu „3+7”. Odsetek odpowiedzi wynosił 58% (17/29), w tym odsetek CR 48% (14/29) [66]. Wkrótce podsumowane zostaną wyniki randomizowanego badania grupy CLAGB.

Wiele zainteresowania budzi również inhibitor proteasomu (bortezomib; Velcade). W badaniu I fazy skojarzenie standardowej chemioterapii „3+7” z bortezomibem pozwoliło na uzyskanie CR u 58% chorych w starszym wieku z dotychczas nieleczoną AML bez osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) leku [67].

Immunoterapia

Gemtuzumab ozogamycyny (GO; Mylotarg) jest humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym anty-CD33 sprzężonym z kalichecyną. Monoterapia GO u chorych starszych stosowana zarówno w pierwszej linii leczenia [68, 69], jak i w nawrocie [70], jest nieskuteczna, natomiast odsetek odpowiedzi zwiększa się po skojarzeniu GO ze standardową chemioterapią [71]. Obserwacje te wskazują, że w przyszłości GO może znaleźć zastosowanie w leczeniu

osób starszych jako element konsolidacji lub podtrzymywania albo w skojarzeniu z mniej intensywnym leczeniem (azacytydyna, LD-Ara-C) [70, 72-74].

Leczenie antyangiogenne

Angiogeneza odgrywa istotną rolę w patofizjologii AML, jednakże leki antyangiogenne stosowane w monoterapii nie spełniły pokładanych w nich oczekiwań [75-78]. Najbardziej obiecującym lekiem u osób starszych jest lenalidomid [79]. Obecnie prowadzone są liczne badania oceniające jego skuteczność w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami.

Podsumowanie

AML u osób >60. rż. odmiennie niż u chorych młodszych wywodzi się z młodszych komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, charakteryzuje się znaczną lekoopornością i upośledzoną odnową hematopoezy po chemioterapii, a także częstym występowaniem niekorzystnych aberracji cytogenetycznych. Obecnie przyjmuje się, że biologiczne cechy AML i współistnienie innych niekorzystnych czynników prognostycznych bardziej niż sam wiek decydują o gorszej odpowiedzi na leczenie i złym rokowaniu. Wybór odpowiedniego leczenia zależy przede wszystkim od czynników predykcyjnych wczesnego zgonu i lekooporności. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez niekorzystnych aberracji cytogenetycznych i z niskim indeksem HCT-CI powinni otrzymać intensywne leczenie indukujące. Chorzy z niekorzystną cytogenetyką, a w szczególności ze złożonym kariotypem lub kariotypem monosomalnym mają nikłe szanse na powodzenie standardowej chemioterapii. Grupa ta powinna być leczona nowymi lekami w ramach badań klinicznych. Zadaniem na przyszłość jest opracowanie bardziej skutecznej terapii dla źle rokujących chorych i rozwój nowych strategii leczniczych uwzględniających odmienności AML u osób starszych.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. www.seer.cancer.gov.
- [2] Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333.
- [3] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-1918.
- [4] Rowley JD. Chromosome abnormalities in human acute nonlymphocytic leukemia: relationship to age, sex, and exposure to mutagens. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982;60:17-23.
- [5] Appelbaum FR. What is the impact of hematopoietic cell transplantation (HCT) for older adults with acute myeloid leukemia (AML)? *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21:667-675.
- [6] Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010;116:2224-2228.
- [7] 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.
- [8] Scholl S, Theuer C, Scheble V, Kunert C, Heller A, Mügge LO, et al. Clinical impact of nucleophosmin mutations and FLT3 internal tandem duplications in patients older than 60 yr with acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2008;80:208-215.
- [9] Wilson CS, Davidson GS, Martin SB, Andries E, Potter J, Harvey R, et al. Gene expression profiling of adult acute myeloid leukemia identifies novel biologic clusters for risk classification and outcome prediction. *Blood* 2006;108:685-696.
- [10] Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, 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.
- [11] Willman CL. The prognostic significance of the expression and function of multidrug resistance transporter proteins in acute myeloid leukemia: studies of the Southwest Oncology Group Leukemia Research Program. *Semin Hematol* 1997;34:25-33.
- [12] Borg AG, Burgess R, Green LM, Scheper RJ, Yin JA. Overexpression of lung-resistance protein and increased P-glycoprotein function in acute myeloid leukaemia cells predict a poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J Haematol* 1998;103:1083-1091.
- [13] Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987;66:445-450.

- [14] Gahn B, Haase D, Unterhalt M, Drescher M, Schoch C, Fonatsch C, et al. De novo AML with dysplastic hematopoiesis: cytogenetic and prognostic significance. *Leukemia* 1996;10:946-951.
- [15] Fialkow PJ, Singer JW, Raskind WH, Adamson JW, Jacobson RJ, Bernstein ID, et al. Clonal development, stem-cell differentiation, and clinical remissions in acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1987;317:468-473.
- [16] Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- [17] Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000;36:1741-1754.
- [18] Rubin EH, Andersen JW, Berg DT, Schiffer CA, Mayer RJ, Stone RM. Risk factors for high-dose cytarabine neurotoxicity: an analysis of a cancer and leukemia group B trial in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992;10:948-953.
- [19] Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Razenberg PP. Prevalence of co-morbidity in newly diagnosed patients with cancer: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:97-100.
- [20] Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
- [21] Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, 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.
- [22] Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, 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.
- [23] Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, Slovak ML, Gundacker HM, Kim HT, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol* 2006;135:165-173.
- [24] Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, 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.
- [25] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, 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.
- [26] López A, de la Rubia J, Martín G, Martínez J, Cervera J, Jarque I, et al. Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2001;25:685-692.
- [27] Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982;60:454-462.
- [28] Arlin Z, Case DC, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. *Leukemia* 1990;4:177-183.
- [29] Rees JK, Gray RG, Wheatley K. Dose intensification in acute myeloid leukaemia: greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical Research Council's AML9 study. MRC Leukaemia in Adults Working Party. *Br J Haematol* 1996;94:89-98.
- [30] Buchner T, Hiddeman W, Löffler H. Treatment of AML in the elderly: Full dose versus reduced dose induction treatment. *Blood* 1995;(suppl):434a.
- [31] Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248.
- [32] Rowe J, Neuberg D, Friendenberg W. A phase III study of daunorubicin vs idarubicin vs mitoxantrone for older patients (>55 yrs) with acute myelogenous leukemia (AML): A study of Eastern Cooperative Oncology Group (E3993). *Blood* 1998;1284a.
- [33] Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses 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.
- [34] Latagliata R, Petti MC, Mandelli F. Acute myeloid leukemia in the elderly: 'per aspera ad astra'? *Leuk Res* 1999;23:603-613.
- [35] Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, 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.
- [36] Schiller GJ. Postremission therapy of acute myeloid leukemia in older adults. *Leukemia* 1996;10(Suppl 1):S18-S20.
- [37] Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Fonatsch C, et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4496-4504.
- [38] Li L, Giannopoulos K, Reinhardt P, Tabarkiewicz J, Schmitt A, Greiner J, et al. Immunotherapy for patients with acute myeloid leukemia using autologous dendritic cells generated from leukemic blasts. *Int J Oncol* 2006;28:855-861.
- [39] Mohty M, de Lavallade H, Ladaique P, Faucher C, Vey N, Coso D, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005;19:916-920.
- [40] Gupta V, Daly A, Lipton JH, Hasegawa W, Chun K, Kamel-Reid S, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:764-772.
- [41] Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:9387-9393.
- [42] Koreth J, Aldridge J, Kim HT, Alyea 3rd EP, Cutler C, Armand P, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years: hematologic

- malignancy outcomes are not impaired in advanced age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:792-800.
- [43] Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prisé PY, Tertian G, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990;8:272-279.
- [44] Ruutu T, Almqvist A, Hallman H, Honkanen T, Järvenpää E, Järventie G, et al. Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a randomized comparison with 5-day TAD. *Finnish Leukemia Group. Leukemia* 1994;8:11-15.
- [45] Lowenthal RM, Chesterman CN, Griffiths JD, Manoharan A, Harris MG, Herrmann RP, et al. Oral idarubicin as single-agent treatment of acute nonlymphocytic leukemia in poor-risk patients. *Cancer Treat Rep* 1987;71:1279-1281.
- [46] Jackson GH, Taylor PR, Iqbal A, Galloway MJ, Turner G, Haynes A, et al. The use of an all oral chemotherapy (idarubicin and etoposide) in the treatment of acute myeloid leukaemia in the elderly: a report of toxicity and efficacy. *Leukemia* 1997;11:1193-1196.
- [47] Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin Ther* 2009;31(Pt2): 2349-2370.
- [48] Robak T, Szmigielska-Kapłon A, Pluta A, Grzybowska-Izdyrczyk O, Wolska A, Czemerska M, et al. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. *Curr Med Chem* 2011;18:638-666.
- [49] Smith BD, Levis M, Beran M, Giles F, Kantarjian H, Berg K, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103: 3669-3676.
- [50] Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, Galinsky I, Estey E, Nimer SD, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood* 2005;105: 54-60.
- [51] O'Farrell AM, Yuen HA, Smolich B, Hannah AL, Louie SG, Hong W, et al. Effects of SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, on FLT3 expression and phosphorylation in patients with refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004;28:679-689.
- [52] Giles FJ, Stopeck AT, Silverman LR, Lancet JE, Cooper MA, Hannah AL, et al. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Blood* 2003;102:795-801.
- [53] Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, Feldman EJ, Greer J, Liesveld JL, et al. A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007;109:1387-1394.
- [54] Harausseu JL, Lancet JE, Reiffers J, Lowenberg B, Thomas X, Hugué F, et al. A phase 2 study of the oral farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:5151-5156.
- [55] Burnett A, Baccarani M, Johnson P. A phase II study (Biov-121) of clofarabine monotherapy first line in patients aged 65 years or older with acute myeloid leukemia for whom standard intensive chemotherapy is not considered suitable. *Blood* 2006;108:425a.
- [56] Bhalla KN. Epigenetic and chromatin modifiers as targeted therapy of hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:3971-3993.
- [57] Cashen A, Schiller G, Larsen J. Phase II study of low-dose decitabine for the front line treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006;108:561a.
- [58] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677.
- [59] Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, 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.
- [60] Gore SD, Baylin S, Sugar E, Carraway H, Miller CB, Carducci M, et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 2006;66:6361-6369.
- [61] Debenham PG, Kartner N, Siminovitch L, Riordan JR, Ling V. DNA-mediated transfer of multiple drug resistance and plasma membrane glycoprotein expression. *Mol Cell Biol* 1982;2:881-889.
- [62] Dorr R, Karanes C, Spier C, Grogan T, Greer J, Moore J, et al. Phase I/II study of the P-glycoprotein modulator PSC 833 in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:1589-1599.
- [63] List AF, Spier C, Greer J, Wolff S, Hutter J, Dorr R, et al. Phase I/II trial of cyclosporine as a chemotherapy-resistance modifier in acute leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11: 1652-1660.
- [64] Karakas T, Maurer U, Weidmann E, Miething CC, Hoelzer D, Bergmann L. High expression of bcl-2 mRNA as a determinant of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 1998;9:159-165.
- [65] Moore J, Seiter K, Koltz J, Stock W, Giles F, Kalaycio M, et al. A Phase II study of Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) combined with gemtuzumab ozogamicin in older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2006;30:777-783.
- [66] Marcucci G, Moser B, Blum W. A phase III randomized trial of intensive induction and consolidation chemotherapy +/- oblimersen, a pro-apoptotic Bcl-2 antisense oligonucleotide in untreated acute myeloid leukemia patients > 60 years old. *J Clin Oncol* 2007;360a.
- [67] Attar EC, De Angelo DJ, Supko JG, D'Amato F, Zahrieh D, Sirulnik A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bortezomib in combination with idarubicin and cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2008;14:1446-1454.
- [68] Laubach J, Rao AV. Current and emerging strategies for the management of acute myeloid leukemia in the elderly. *Oncologist* 2008;13:1097-1108.
- [69] Nabhan C, Rundhaugen LM, Riley MB, Rademaker A, Boehlke L, Jatoi M, Tallman MS. Phase II pilot trial of gemtuzumab ozogamicin (GO) as first line therapy in acute myeloid leukemia patients age 65 or older. *Leuk Res* 2005;29:53-57.
- [70] Löwenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W, Schouten HC, Verdonck LF, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood* 2010;115: 2586-2591.
- [71] Amadori S, Suci S, Willemze R, Mandelli F, Selleslag D, Stauder R, et al. Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups. *Haematologica* 2004;89:950-956.
- [72] Piccaluga PP, Martinelli G, Rondoni M, Malagola M, Gaitani S, Visani G, Baccarani M, et al. First experience with gemtuzumab ozogamicin plus cytarabine as continuous

- infusion for elderly acute myeloid leukaemia patients. *Leuk Res* 2004;28:987-990.
- [73] Fianchi L, Pagano L, Leoni F, Storti S, Voso MT, Valentini CG, et al. Gemtuzumab ozogamicin, cytosine arabinoside, G-CSF combination (G-AraMy) in the treatment of elderly patients with poor-prognosis acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2008;19:128-134.
- [74] Nand S, Godwin J, Smith S, Barton K, Michaelis L, Alkan S, et al. Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2141-2147.
- [75] Reichert F, Barak V, Tarshis M, Prindull G, Tarshis E, Ben-Ishay Z, et al. Anti-angiogenic effects and regression of localized murine AML produced by anti-VEGF and anti-Flk-1 antibodies. *Eur J Haematol* 2005;75:41-46.
- [76] Smolich BD, Yuen HA, West KA, Giles FJ, Albitar M, Cherrington JM, et al. The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts. *Blood* 2001;97:1413-1421.
- [77] Mesters RM, Padró T, Bieker R, Steins M, Kreuter M, Göner M, et al. Stable remission after administration of the receptor tyrosine kinase inhibitor SU5416 in a patient with refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:241-243.
- [78] Fiedler W, Serve H, Döhner H, et al. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood* 2005;105:986-993.
- [79] Fehniger TA, Byrd JC, Marcucci G, Abboud CN, Kefauver C, Payton JE, et al. Single-agent lenalidomide induces complete remission of acute myeloid leukemia in patients with isolated trisomy 13. *Blood* 2009;113:1002-1005.
- [80] Kim I, Koh Y, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim DY, et al. Fludarabine, cytarabine, and attenuated-dose idarubicin (m-FLAI) combination therapy for elderly acute myeloid leukemia patients. *Am J Hematol* 2013;88:10-15.
- [81] Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, Molina L, Marit G, Attal M, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996;10:389-395.
- [82] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98:1302-1311.
- [83] Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001;98:548-553.
- [84] Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, Del Valle F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia* 2006;20:748-750.