

# ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО НА НОВОДИАГНОСТИЦИРАНИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ВТОРИЧНА ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ-КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Стела Димитрова, Илина Мичева

Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,  
Медицински университет – Варна

## THE THERAPEUTIC APPROACH IN THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED ELDERLY PATIENTS WITH SECONDARY ACUTE MYELOID LEUKEMIA—A CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Stela Dimitrova, Ilina Micheva

Clinic of Hematology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) представлява терапевтично предизвикателство при по-възрастни пациенти поради биологията на левкемията и влошения функционален статус на болния. Свързаната с предходно лечение остра миелоидна левкемия (t-ОМЛ) се определя като отделен подвид ОМЛ, чиято патогенеза се свързва с ефектите от предишната цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия. Резултатите от терапевтичното повлияване на пациенти с t-ОМЛ са ограничени, като оптималното лечение при тези болни е още по-голямо предизвикателство.

Касае се за жена на 68 години, която е хоспитализирана по повод изолирана анемия. Пациентката е с диагностициран карцином на млечна жлеза през 1996 година и овариален карцином през 2014 година, които са в ремисия. От направените диагностични процедури се доказва свързан с предишно лечение миелодиспластичен синдром (t-МДС) с комплексен кариотип. Болната се стратифицира като висок риск според ревизираната IPSS. Болната е провела субституираща терапия. Два месеца по-късно болната е хоспитализирана повторно по повод фебрилитет, прогресираща слабост и умора, стомашен дискомфорт, безапетитие. Лабораторните изслед-

### ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a therapeutic challenge in elderly patients because of the biology of the leukemia and the poor functional status of the patient. Acute myeloid leukemia following previous treatment (t-AML) is defined as a separate subtype of AML, which is associated with the late effects of previous chemotherapy or radiotherapy. The therapeutic results of patients with t-AML are limited and optimal treatment in these patients is an even greater challenge.

Our patient is a 68-year-old woman who was hospitalized due to isolated anemia. The patient was diagnosed with breast cancer in 1996 and ovarian cancer in 2014, which were in remission at the time of the present hospitalization. Diagnostic procedures revealed therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) with a complex karyotype. The patient was stratified as high risk according to the revised IPSS. The patient received the best supportive care. Two months later, she was re-hospitalized due to fever, progressive weakness and fatigue, stomach discomfort, loss of appetite. Laboratory tests showed pancytopenia with 25% of myeloblasts in peripheral blood. The reassessment of the disease revealed evolution to t-AML with MDS-associated changes. Treatment with a hypomethylating agent was initiated. Unfortunately, the patient died with the symptoms of sudden cardiac death.

вания показват панцитопения с наличие на 25% миелобласти в периферна кръв. От направената преценка на заболяването се доказва еволюция в t-ОМЛ при предшестващ миелодиспластичен синдром. Сарттирано е лечение с хипометилиращ агент. В хода на лечението пациентката загива с картината на внезапна сърдечна смърт. Изборът на терапия при възрастни пациенти с t-ОМЛ е труден и многофакторен. Комбинации на вече одобрени агенти и нови молекули в бъдеще ще подобрят и разнообразят терапевтичния избор при възрастни пациенти с високорискова ОМЛ.

**Ключови думи:** остра миелоидна левкемия, t-ОМЛ, възрастни пациенти

*The therapeutic decision in elderly patients with t-AML is difficult and multifactorial. Combinations of already approved agents and new molecules will improve and diversify the therapeutic choices in elderly patients with high-risk AML.*

**Keywords:** acute myeloid leukemia, t-AML, elderly patients

## ВЪВЕДЕНИЕ

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) се среща предимно във възрастта между 68–70 години (1). Тя представлява терапевтично предизвикателство при по-възрастни пациенти поради биологията на левкемията и носителството на високорискови мутации, определящи химиорезистентност, както и поради влошения функционален статус на болния, водещ до повишена токсичност, свързана с терапията (2,3,4).

С увеличаване на възрастта, отговорът от лечение с интензивна терапия намалява, докато рискът от ранна смърт се увеличава. Доказано е, че резултатите от лечение при по-възрастните пациенти са изключително лоши, като постигнатият клиничен отговор с настоящите терапевтични възможности е незадоволителен. Проучванията доказват, че хипометилиращите агенти азацитидин и децитабин имат до 28% и съответно 26% постигнат пълнен отговор (CR), докато CR при лечение с ниски дози цитарабин (LDAC) е едва 11–18%. Съответно на това, приблизително една трета от пациентите над 75 години с новодиагностицирана ОМЛ получават единствено палиативна грижа (5,6,7,8).

Класификацията на Световната здравна организация (СЗО) от 2016 г. дефинира свързаната с предходно лечение остра миелоидна левкемия (t-ОМЛ) като отделен подвид

ОМЛ, чиято патогенеза се свързва с ефектите от предшестваща цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия (9). Няма конкретна дефиниция за вторична ОМЛ (s-ОМЛ), но тя включва ОМЛ с миелодисплазия-свързани промени, ОМЛ трансформация след миелопротиферативна неоплазия, както и t-ОМЛ (10).

Редица проучванията показват, че напредналата възраст е независим неблагоприятен прогностичен фактор за преживяемост при пациенти с t-ОМЛ (11,12). Въпреки че t-ОМЛ има по-лоша прогноза от de novo възникналата ОМЛ, средната обща преживяемост (ОП) е силно повлияна и от генетичния профил на заболяването (13). Честотата на цитогенетичните рискови категории при t-ОМЛ варира въз основа на различни проучвания: едва 1 до 26% от болните са с благоприятен цитогенетичен профил, 26 до 52% са с интермедиерен цитогенетичен профил и 31 до 67% са с неблагоприятен цитогенетичен профил (13,14,15). Въз основа на това прогнозираната ОП при пациенти с t-ОМЛ може да варира от >2 години при благоприятен цитогенетичен профил до <6 месеца в групата с неблагоприятна цитогенетика (13,16,17). От друга страна мутация в гена за tumor protein 53 (TP53) се наблюдава при 20 до 50% от пациентите с t-ОМЛ, което е значително по-висока честота от установената при пациентите с de novo ОМЛ. Наличието на TP53 мута-

ция се асоциира с неблагоприятен генетичен профил, повишен брой хромозомни аномалии, терапевтична резистентност и по-лоша прогноза (15,18).

Проспективни данни от резултатите от терапевтичното повлияване на пациенти с t-ОМЛ/ s-ОМЛ са ограничени, с единични такива, екстраполирани от големи проучвания за ОМЛ. Оптималното лечение при тези болни е още по-голямо предизвикателство и трябва да се базира на свързани с пациента, заболяването и терапията фактори. Трансплантацията на хематопоеични стволови клетки е единствената възможност за излекуване на заболяването, като такава се препоръчва при млади пациенти със запазен функционален статут и интермедиерен или неблагоприятен генетичен профил на t-ОМЛ или пациенти с t-ОМЛ с добър риск и доказано минимално остатъчно заболяване. За пациенти, които не са подходящи за алогенна стволовоклетъчна трансплантация и особено такива, които са с неблагоприятен генетичен профил, се препоръчва участие в клинични проучвания (19).

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 68 години, която постъпва в Клиника по хематология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна за първи път през месец 05.2021 г. по повод изолирана нормоцитна, нормохромна анемия. Към момента на хоспитализацията болната е с придружаващи заболявания – артериална хипертония и захарен диабет II тип, които контролира медикаментозно.

От миналата анамнеза се установява, че през 1996 г. пациентката е диагностицирана с карцином на дясна млечна жлеза, по повод на което е осъществена мамектомия, последвана от адювантна химио- и лъчетерапия с постигната ремисия на заболяването. През 2014 г. е диагностицирана с нискодиференциран овариален серозен кистаденокарцином с инвазия на капсулата. Осъществено е оперативно лечение, последвано от адювантна химиотерапия. От направената преценка болната е с данни за прогресия на заболяването с метастази в перитонеум и плевра. Проведена е втора линия на лечение – осем курса с карбоплатина/паклитаксел/бевацизумаб. Постигнат е пълен метаболитен отговор и лечението е продължено с поддържаща

терапия с олапариб за три години, като към момента на хоспитализацията в Клиника по хематология – Варна, болната е в ремисия на онкологичните заболявания.

Болната постъпва с оплаквания от прогресираща астено-адинамия, слабост, загуба на апетит, умора при физически усилия. Не съобщава за наличие на B-симптоми. От физикалния статус е с бледи кожа и видими лигавици, без лимфаденомегалия и абдоминална органомегалия; установява се оперативен цикатрикс от мамектомия вдясно и цикатрикс от срединна лапаротомия.

От периферната кръвна картина (ПМК) се установява Hb-78 g/L, левкоцити -  $9.70 \times 10^9/L$ ; абсолютен неутрофилен брой (ANC) –  $3.40 \times 10^9/L$  и тромбоцити –  $151 \times 10^9/L$ . Морфологичният анализ на диференциалната кръвна картина показва следното разпределение: сегментоядрени гранулоцити – 38%; еозинофили – 2%; моноцити – 12%; лимфоцити – 48%; данни за анизоцитоза при еритроцитите и наличие на псевдо-Пелгер гранулоцити.

Осъществената костномозъчна аспирация показва наличие на хиперцелуларен костен мозък с еритроидна хиперплазия, наличие на многоядрени еритробласти, стоп в зреенето и диференцирането на гранулоцитния ред с хипогланулирани миелоцити, микромегакариоцити и миелобласти <5%. От направената биопсия на костен мозък също се установява хиперцелуларен костен мозък с данни за диеритропоеза, дисгранулопоеза и дисмегакариоцитопоеза; фиброза – степен 1 и бласти <5%. От конвенционалната цитогенетика на костен мозък се установява комплексен кариотип: 44,XX,t(1;5)(q?42;q13), t(3;7)(p13;q11.2), add(11)(p15),-12,-20 (20).

На база на проведените изследвания при пациентката се установява свързан с предишно лечение миелодиспластичен синдром (t-МДС) – определен като интермедиерен I риск според интернационалната прогностична скорингова система (IPSS), но като висок риск според ревизираната IPSS. Болната е провела субституираща терапия.

През месец 07.2021 г. е хоспитализирана повторно в Клиника по хематология по повод фебрилитет, прогресираща слабост и умора, стомашен дискомфорт, безапетитие. От проведената ПМК се установява: лев-

коцити -  $6.00 \times 10^9/L$ ; ANC -  $0.40 \times 10^9/L$ ; Hb -  $64 \text{ g/L}$ ; тромбоцити -  $15 \times 10^9/L$ ; кръвната натривка показва - сегментоядрени гранулоцити - 10%; еозинофили - 1%; моноцити - 14%; лимфоцити - 50%, наличие на миелобласти - 25%. Костномозъчната аспирация е „суха“ стернална пункция. Осъщественият флуоцитометричен анализ на периферната кръв показва наличие на миелобластна популация със следния фенотип: CD 34++, CD117++, HLA-DR++, CD 45 low +. От направената преоценка на заболяването се доказва еволюция в t-ОМЛ при предшествващ миелодиспластичен синдром. На база на възрастта, коморбидния индекс и общото състояние на болната е взето решение за лечение с хипометилиращ агент (Азациитидин), като е осъществен един курс. В хода на лечението пациентката загива с картината на внезапна сърдечна смърт.

## ДИСКУСИЯ

Изборът на терапия при t-ОМЛ се определя от възрастта на пациента, съпътстващите коморбидитети, физиологичния статус и цитогенетичните и молекулярните характеристики на заболяването - фактори, които влияят на постигнатия отговор и на ОП. При възрастни пациенти с t-ОМЛ се препоръчва участие в клинични изпитвания, ако това е възможно (20). При пациенти със запазен функционален статус опциите за интензивна химиотерапия включват CPX-351 или „7 + 3“ режим (цитарабин за 7 дни и антрациклин за 3 дни). CPX-351 е липозомна капсула на даунорубицин и цитарабин в моларно съотношение 1:5. Липозомното капсулиране поддържа съотношението в плазмата в продължение на 24 часа след инжектирането (21,22). В клинично изпитване фаза III, CPX-351 е сравнен със стандартен режим 7+3 при новодиагностицирани пациенти със s-ОМЛ на възраст между 60 и 75 години. Проучването включва пациенти с t-ОМЛ, ОМЛ с МДС-свързани промени с и без история за предшествващо лечение с хипометилиращи агенти и ОМЛ след хронична миеломоноцитна левкемия. В проучването средната обща преживяемост е значително по-висока в рамото с CPX-351 в сравнение със „7 + 3“ протокола (9.7 срещу 5.9 месеца;  $p < 0.003$ ). Използването на CPX-351, в сравнение със стандартна терапия подобрява CR/CRi (пълно отговор с не-

пълно хематологично възстановяване) (48% срещу 33%) и двегодишната ОП (31% срещу 12%) сред възрастните пациенти със s-ОМЛ, ОМЛ при предшествваща миелодисплазия и t-ОМЛ (23).

От друга страна ретроспективно едноцентрово проучване на пациенти със s-ОМЛ показва, че средната обща преживяемост е значимо по-добра при лечение с режими с ниска интензивност (хипометилиращи агенти и LDAC), в сравнение с интензивна химиотерапия („7+3“ и CPX-351) при възрастни хора, неподходящи за аlogenна трансплантация (6.9 срещу 5.4 месеца;  $p < 0.04$ ) (24). Хипометилиращите агенти азациитидин и децитабин са предпочитани терапевтични средства в групата болни, неподходящи за трансплантация. Доказано е, че лечението с азациитидин води до CR/CRi от 28% и средна ОП от 10 месеца. Десетдневният курс с децитабин увеличава постигнатия CR/CRi до приблизително 40-50% със средна ОП от приблизително 1 година.

Добавянето и на нови биологични таргети към вече съществуващите медикаменти значимо подобрява общия отговор и средната преживяемост при поносима толерантност към лечението и запазено качество на живот на възрастните пациенти с ОМЛ. Две проучвания в ранна фаза показват, че комбинацията на BLC-2 инхибитора venetoclax и хипометилиращи агенти или LDAC е показала ефективност при пациенти със s-ОМЛ. Лечение с venetoclax и хипометилиращи агенти в група пациенти със s-ОМЛ демонстрира, че общата преживяемост не е достигната по време на анализа (диапазон от 14.6 месеца до момента на анализ на данните), а при комбинацията venetoclax и LDAC средната обща преживяемост е 4 месеца (диапазон от 3-6,5 месеца). Комбинацията от venetoclax и хипометилиращи агенти повишава CR/CRi до 63% или повече, в сравнение с лечение само с хипометилиращи агенти като монотерапия. Постигнатата ремисията може да бъде трайна и в някои случаи се свързва с неизмерима минимална резидуална болест (25-30).

Сравнителен анализ на резултатите от лечението с комбинацията хипометилиращи агенти/venetoclax и интензивната химиотерапия показва подобни резултати по отношение на постигнат общ отговор и ОП, но



с по-ниска ранна смъртност, по-малко тежки токсични усложнения и намален болничен престой при болните, лекувани с нискоинтензивния режим (31). Отговор от лечение се постига бързо (средно ~1 месец от стартиране на лечението) при практически липса на клинични и/или лабораторни данни за тумор лизис синдром и ниска ранна (30-дневна) смъртност (3–6%). На база на тези обещаващи резултати, venetoclax в комбинация с хипометилиращи агенти или LDAC за нелекувани преди това пациенти с ОМЛ на възраст над 75 години или неподходящи за интензивна химиотерапия е одобрен от Food and Drug Administration (FDA) на 21 ноември 2018 г. (28, 32). В България одобрение се очаква през 2022 г.

Съществуват и предварителни резултати от изпитване фаза 1b с venetoclax в комбинация с интензивна химиотерапия (5-дневен цитарабин и 2-дневен идарубицин) при по-възрастни хора, които не са лекувани с индукционно лечение. Те показват CR/CRi от 95% при de novo ОМЛ, 42% при s/t-AML, 46% при ОМЛ с високориска цитогенетика и 33% при TP53 мутирала ОМЛ (33). Извън стандартната химиотерапия и новите нискоинтензивни протоколи, като лечението с хипометилиращи агенти, както и venetoclax в комбинация с хипометилиращи агенти и LDAC се обсъждат и редица нови молекули, като монотерапия с ivosidenib и enasidenib (IDH-блокери) или комбинации, като uproleselan (GMI-1271) и 7+3, певонедистат и азациитидин, прациностат и азациитидин или гуадецитабин. Всички показват обещаващи резултати при пациенти с високориска ОМЛ, основно тези със s-ОМЛ, t-ОМЛ, високориска ОМЛ с мутирал TP53 ген или ОМЛ с промени, свързани с предшестваща миелодисплазия (34).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одобренията на нови лекарства значително обогатяват спектъра на лечение на ОМЛ и предоставят нови възможности, но също и нови предизвикателства. Комбинации на вече одобрени агенти и нови молекули в бъдеще ще подобрят и разнообразят терапевтичния избор при възрастни пациенти с високориска ОМЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. eds. SEER cancer statistics review, 1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2019.
2. Song X, Peng Y, Wang X, et al. Incidence, survival, and risk factors for adults with acute myeloid leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2001-2013. *Acta Haematol* 2018;139:115-27.
3. Tsai CH, Hou HA, Tang JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(7):1485-1492.
4. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016;122(24):3821-3830
5. Kantarjian HM 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(21):2670-2677.
6. Dombret H 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(3):291-299.
7. Burnett AK 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(6):1114-1124
8. 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(7):1127-1138
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
10. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27:141-53
11. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent

- prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2003; 18:120-5.
12. Xu XQ, Wang JM, Gao L, et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: a retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *Am J Hematol* 2014; 89:874-81.
  13. Kern W, Haferlach T, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 2004; 22:2510-1.
  14. Boddu PC, Kantarjian HM1, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer* 2017; 123:3050-60.
  15. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. *J Hematol Oncol* 2015; 8:45.
  16. Alam N, Atenafu EG, Kuruvilla J, et al. Outcomes of patients with therapy-related AML/myelodysplastic syndrome (t-AML/MDS) following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:1180-6.
  17. Sasaki K, Jabbour E, Cortes J, et al. Outcome of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with or without a history of myelodysplasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16:616-24.
  18. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015; 125:1367-76.
  19. Dhakal P, Pyakuryal B, Pudasainee P, Rajasurya V, Gundabolu K, Bhatt VR. Treatment Strategies for Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Mar;20(3):147-155. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.007. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31953046.
  20. Dhakal P, Pyakuryal B, Pudasainee P, Rajasurya V, Gundabolu K, Bhatt VR. Treatment Strategies for Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Mar;20(3):147-155. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.007. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31953046.
  21. Luskin MR, Lee JW, Fernandez HF, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. *Blood* 2016; 127: 1551-8.
  22. Tardi P, Johnstone S, Harasym N, et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine: daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res* 2009; 33:129-39.
  23. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36:2684-92
  24. Boddu PC, Kantarjian HM1, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer* 2017; 123:3050-60
  25. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, Geyer S, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:7473-8.
  26. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375:2023-36.
  27. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19:216-28.
  28. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7-17.
  29. Pollyea DA, Stevens BM, Winters A, Minhajuddin M, Gutman JA, Purev E, et al. Venetoclax (Ven) with Azacitidine (Aza) for Untreated Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (Pts) Unfit for Induction Chemotherapy: Single Center Clinical Experience and Mechanistic Insights from Correlative Studies. *Blood*. 2017;130:181-.
  30. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126:291-9.
  31. Tiong IS, Wei AH. New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Dec;58(12):903-914. doi: 10.1002/gcc.22750. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30861214.

32. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, et al. Phase 1/2 Study of Venetoclax with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Chemotherapy: 1-Year Outcomes. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):890-890.
33. Wei AH, Chua CC, Tiong IS, Fong CY, Ting SB, Macrauld S, et al. Molecular Patterns of Response and Outcome in the Chemotherapy and Venetoclax in Elderly AML Trial (CAVEAT study). *Blood*. 2018;132:333.
34. Raj Bhatt, V., Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: Role of geriatric assessment and genetic profiling, *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* (2019).

---

**Адрес за кореспонденция:**  
Стела Димитрова  
Клиника по хематология  
УМБАЛ „Св. Марина“  
бул. Христо Смирненски 1  
9010 Варна  
e-mail: stelladimitrova@abv.bg

---