

Az akut myeloid leukaemia gyógyszeres kezelése

Jelenlegi lehetőségek, jövőbeli kilátások

Telek Béla dr.¹ ■ Rejtő László dr.² ■ Batár Péter dr.¹
Miltényi Zsófia dr.¹ ■ Reményi Gyula dr.¹ ■ Simon Zsófia dr.¹
Ujj Zsófia dr.¹ ■ Mezei Gabriella dr.¹ ■ Szász Róbert dr.¹
Kiss Attila dr.¹ ■ Udvardy Miklós dr.¹ ■ Illés Árpád dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

²Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

Az akut myeloid leukaemia heterogén betegség. A mutációs vizsgálatoknak köszönhetően genetikailag és molekulárisan is jellemezhető típusok váltak ismertté. 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/m²) a 60–65 év alatti, jó állapotú betegeknél 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. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(22), 843–848.

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

Drug treatment of acute myelogenous leukaemia

Current options and future perspectives

Acute myelogenous leukemia 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 the “3 + 7” induction treatment has been the gold standard in the past 40 years. While the dose of cytarabine has not been changed, escalating daunorubicine dose in younger (<60 years) patients with good performance status to 90 mg/m² had a positive impact on overall survival. High dose chemotherapy is tolerated poorly in 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 is beneficial and can provide additional advantage over supportive care. Innovative and targeted therapy approaches might give promise to better management of patients with acute myelogenous leukemia.

Keywords: acute myeloid leukaemia, genetic mutations, “3 + 7” regimen, high dose daunorubicine, decitabine, azacitidine, novel therapy

Telek, B., Rejtő, L., Batár, P., Miltényi, Zs., Reményi, Gy., Simon, Zs., Ujj, Zs., Mezei, G., Szász, R., Kiss, A., Udvardy, M., Illés, Á. [Drug treatment of acute myelogenous leukaemia. Current options and future perspectives]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(22), 843–848.

(Beérkezett: 2016. február 23.; elfogadva: 2016. március 27.)

Rövidítések

AML = akut myeloid leukaemia; APL = akut promyelocytás leukaemia; ARA-C = cytosin arabinosid; ATRA = all-trans retinoic acid; CBF = core-binding factor; CR = komplett remisszió; DNR = daunorubicin; 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; IDA = idarubicin; IDH = isocitrate dehydrogenase; IDR = idararubin; LDAC = low-dose ARA-C; MDS = myelodysplasticus szindróma; OS = overall survival; PR = parciális remisszió; RFS = relapse-free survival; SDAC = standard dózisú ARA-C; SDCA = standard adagú cytarabin

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 citogenetikai eltérések alapján kedvező, kedvezőtlen és intermedier prognózisú csoportba sorolható. A citogenetika 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, ASXL1, PHF-6) mellett rövidebb túlélés várható. *Nahaajevszky és mtsai* [1] szerint a JAK2 (Janus kinase 2) 46/1 haplotípus szintén kedvezőtlen prognózist jelez normális citogenetikájú AML-es betegekben. A mutációs profil alapján a normális karyotipusú betegek kedvező, intermedier és kedvezőtlen prognózisú csoportba sorolhatók. Kedvező mutációs státusz esetén standard indukciós és konszolidációs kezelés ajánlott. A molekulárisan kedvezőtlen kockázatú 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) citogenetikai eltérések esetén a mutációk szerepe kisebb, ilyenkor a kromoszomális laesiók a meghatározók [2–4]. Az egyre nagyobb számú specifikus mutáció szerepének a megítélését nehezíti a vizsgált betegek és klinikai tanulmányok viszonylag kis száma. A prognózist a leukaemiás sejtek citogenetikai-molekuláris jellemzői mellett az AML-t megelőző myelodysplasticus szindróma (MDS), a kor és az fvs.-szám határozza meg. Kedvezőtlen citogenetikai 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 kezelésé-

re nem megfelelően reagáló, terápiarefrakter 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 terápiájával. A terápia alapját jelenleg is az 1973-ban leírt „3 + 7” (három napig anthracyclin [daunorubicin], hét napig cytosin arabinosid [ARA-C]) protokoll képezi [5]. Azóta a daunorubicin (DNR) adagja folyamatosan módosult, és egyre inkább kirajzolódik az optimális dózis és az optimális anthracyclin. A kezdeti „standard dózis” (45 mg/m²) helyett a betegek egy részében mára a nagy adagú (90 mg/m²) DNR alkalmazása került előtérbe. A nagy dózisú DNR-rel kezeltékben ugyanis a komplett remisszió (CR) aránya és a túlélés is javul. A klinikai tanulmányok során nemcsak az anthracyclinek adagját, hanem a különböző anthracyclinkészítményeket is vizsgálták.

Az idararubin (IDR, a DNR lipofil analógja) szintén hatékony. A 60-65 év alatti kezeletlen AML-es betegekben a standard adagú IDR (12 mg/m² × 3 nap) nagyobb arányú CR-t eredményezett a 45 mg/m² dózisú DNR-nél (69%, illetve 55% és 88%, illetve 70%) [6, 7]. A nagy dózisú 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) anthracenedionszármazék, a DNR szintetikus analógja. Indukciós kezelésre nem ajánlott, nagy dózisú ARA-C-vel kombinálva viszont gyakran alkalmazzák a relabált és a terápiarefrakter betegekben. A HAM (high dose ARA-C + mitoxantron) protokollként nálunk is elterjedt kezelés során a betegek 12 óránként 3 g/m² ARA-C- (1–4. napon) és 12 mg/m² 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 anthracyclinekhez 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 dózisú DNR-t tartalmazó „3 + 7”. A kezelés okozta (főleg) hepaticus toxicitás és elhúzódó thrombocytopenia végül az Amerikai Egyesült Államok piacáról való kivonását eredményezte [12, 13]. A szer azonban újból érdeklődésre tarthat számot, mivel bizonyos esetekben (például kedvező rizikó, CBF-pozitivitás stb.) hatékony és kemoterápiával kombinálva növeli a túlélést. Bár vannak újabb és biztonságosabb ígérkező próbálkozások, a GO alkalmazása jelen-

leg 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 betegeknél a kezelése.

Fiatal (60–65 év alatti) betegek kezelése

A remisszió indukciós kezelésére a 60-65 év alatti betegeknél általában elfogadott a „3 + 7” protokoll. A cytosin arabinosid dózisa a legtöbb esetben 100–200 mg/m² (hét napon át, folyamatos infúzió formájában). A standard adagú cytarabinhoz (SDCA) képest az indukció során alkalmazott nagy dózisú cytarabin (high-dose cytarabin – HDAC) ugyan csökkenti a relapsusarányt, de nem növeli sem a CR-t, sem az ötéves 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 intermedier rizikójú citogenetikai sajátosságokkal rendelkező betegek esetén a nagy dózisú DNR előnyös. A 90 mg/m² dózisú DNR a 45 mg/m² 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 citogenetikai és számos molekuláris biológiai eltérés esetén. *Luskin és mtsai* [15] szerint a nagy dózisú DNR 60 év alatt valamennyi citogenetikai csoportban (a kedvezőtlenben is) és az FLT3-ITD mutáns betegeknél is javítja a túlélést. Tisztázatlan, hogy a 45–90 mg/m² DNR ugyanolyan vagy kevésbé hatékony, mint a 90 mg/m². Egy jelenlegi tanulmányban, összehasonlítva a 60 mg/m² és a 90 mg/m² DNR indukciós dózist, a 90 mg/m² DNR növelte a 60 napon belüli mortalitást, és a túlélés szempontjából sem bizonyult előnyösnek [16]. A klinikai tanulmányok megítélését és értékelését azonban nehezíti, hogy a tanulmányokba bevont betegek jellemzői és az alkalmazott terápia gyakran eltérőek. A European LeukemiaNet (ELN) a 18–60 év közötti betegek indukciós kezelésére 60 mg/m² vagy ennél nagyobb (90 mg/m²) DNR alkalmazását ajánlja [17]. Az indukciós kezelés ismételt, de szerepe CR esetén vitatott. Közel CR, illetve áramlási citometriával kimutatható residuales leukaemia esetén sokan, általában mi is, a második indukció hívei vagyunk. A „3 + 7” protokoll egyéb szerekkel (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 (például FLAG-Ida) ajánlott.

A remissziót követő posztremissziós (konszolidációs) kezelés során, a 60 évnél fiatalabb betegeknél, elsősorban HDAC alkalmazása terjedt el. A többnyire 1., 3. és 5. napon 12 óránként adott ARA-C dózisa általában 3 g/m², a ciklusok száma változó (1–4 közötti), de egyéb adagolás is ismert. Nagyszámú beteg adatát feldolgozó metaanalízis szerint a HDCA-konszolidáció az SDCA-hoz képest a kedvező rizikójú AML-ben növeli a relapsusmentes túlélést (RFS), a túlélésre (overall survival – OS) vonatkozóan, valamint az intermedier és a nagy rizikójú betegeknél 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 időskorban kerülendő.

Idős (60–65 év feletti) betegek kezelése

Az időskorú betegek kezelése megoldatlan. Időskorban, 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 citogenetika, a gyakori előzetes MDS miatt is rosszul tolerálják az intenzív kemoterápiát. Klinikai tanulmányok szerint időskorban az indukciós kezelés okozta mortalitás 15–20% [20]. Míg 60 év alatt a CR 72%, az ötéves túlélés 40%, 60 év felett a CR és az ötéves túlélés 48%, illetve 10% [21, 22].

A nagy dózisú DNR (90 mg/m²), illetve a dózisintenzifikáció előnyei a kor előrehaladtával, valamint a kedvezőtlen citogenetikájú és rizikójú betegeknél csökkennek. A 60–65 év közöttiekben azonban a 90 mg/m² DNR előnyös lehet. A CR 73%, a kétéves túlélés pedig 38% volt a nagy dózisú DNR-rel kezelt betegeknél, míg konvencionális dózis (45 mg/m²) esetén a CR és a kétéves túlélés csak 51%-nak, illetve 23%-nak felelt meg [23, 24]. A 60–65 év közötti korcsoportban (és a core-binding factor pozitív idősokban) a DNR dózisének növelésével tehát javul a CR aránya és a teljes túlélés.

Az ennél idősebb betegek prognózisa rendkívül kedvezőtlen, és a túlélés heteken-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. Időskorban 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 alkalmas betegeknél 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 időskorban kisebb korai mortalitást és hasonló túlélést eredményez [25, 26].

Idős betegek kis intenzitású kezelése

A korábban alkalmazott LDCA helyét időskorban egyre inkább az epigenetikus terápia váltja fel. A legtöbb tapasztalat az MDS-ben kedvező hatású azacitidinnel és a decitabinnal van. Az azacitidinnel (75 mg/m² sc. hét napig, 28 napos ciklusokban) és a hagyományos módon (hidroxiurea, szupportív terápia) kezelt idős betegek 2 éves túlélése 38%, illetve 0% volt [27]. A decitabin (ciklusonként 20 mg/m² iv. naponta, öt napig) az intenzív kemoterápiára alkalmatlan 65 év feletti betegekben szintén hatékonyabbnak bizonyult a konvencionális kezelésnél [28]. A hipometilálószeres 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 Amerikai Egyesült Államokban) az időskorú AML-es betegekben. Az LDAC előnye, hogy jól tolerálható, ambuláns adható és (az epigenetikus terápiahoz hasonlóan) hatékonyabb, mint a szupportív kezelés. Az azacitidinnel és decitabinnal kezelt betegekben inkább a cytopenia, az LDAC esetén pedig inkább a gastrointestinalis mellékhatások (hányás, hasmenés stb.) gyakoribbak a kezdeti ciklusok során [29].

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

Új (innovatív) terápiás lehetőségek

Az AML molekuláris patológiájának 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 például az FLT3 és az isocitrate dehydrogenase (IDH1, IDH2) géneknél bekövetkező mutáció, amelyek befolyásolásával a prognózis javulása remélhető. Az FLT3-internal tandem duplication (FLT3-ITD) AML-ben gyakori, a betegek 25–30%-ában kimutatható, prognózisuk kedvezőtlen. Ígéretesnek tűnik az FLT3-aktivitást gátló kinázinhibitorok (midostaurin, sorafenib) alkalmazása. Sorafenibre, cytarabinnal és IDR-rel kombinálva, az FLT3-mutáns betegek 93%-a reagált [33]. Az „első generációs” inhibitorok mellett a

„második generációs” (Quizartinib) és a pánszelektív FLT3-inhibitorral (Crenolanib) is van már tapasztalat. Quizartinibre a relabált/refrakter FLT3-pozitív AML-es betegek mintegy 60–70%-a reagált, a medián válasz 11–13 hét volt. Az IDH2-inhibitor AG-221-terápiára, a relabált/refrakter IDH2-mutáns betegekben a válaszoló aránya 41% volt. Az IDH2-mutáció a felnőttkori AML-es betegek 10–15%-ában fordul elő, ezek 30%-a kóros citogenetikai 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 hatékonysága, de a klinikai tanulmányok eddig nem igazolták a túlélés jelentős javulását.

Számos egyéb gyógyszerrel (bortezomib [proteaszómainhibitor], sapacitabin [nukleozidanalóg], clofarabin [nukleozidanalóg], lenalidomid [immunmoduláns szer – IMiD], vorinostat [HDAC-inhibitor], barasertib [Aurora B kinázinhibitor], tipifarnib [farnesiltranszferáz-inhibitor] stb.) vannak próbálkozások [29, 34].

Jelenleg az AML kezelésében a kemoterápia a meghatározó. Kivételek 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 patogenezisében, 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 inhibitorok ritkán eredményeznek valódi komplett remissziót, az FLT3 mellett ugyanis az egyéb mutációknak is szerepük van (lehet) a betegség patogenezisében. 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 (vakcinaterápia, 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 bortezomibkezelés (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.

Következtetések

Az AML kezelésében ma még a kemoterápia („3 + 7” protokoll) a meghatározó. A 60–65 év alatti betegek esetén nagy dóziszú (90 mg/m²) 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.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. B., R. L., B. P.: A kézirat megszövegezése. M. Zs., R. Gy., S. Zs., U. Zs., Sz. R., K. A.: A betegek kezelése. M. G., U. M.: A betegek innovatív kezelése. I. Á.: A betegek innovatív kezelése, a cikk végleges átnézése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

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. *Haematologica*, 2011, 96, 1613–1618.
- [2] Patel, J. P., Gönen, M., Figueroa, M. E., et al.: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(12), 1079–1089.
- [3] Patel, J. P., Levine, R. L.: How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *Hematology ASH Education Program Book*, 2012, 2012(1), 28–34.
- [4] Telek, B., Rejtő, L., Kiss, A., et al.: Current treatment of acute myeloid leukaemia in adults. [A felnőttkori heveny myeloid leukaemia korszerű kezelése.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(7), 243–249. [Hungarian]
- [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 1*, 1973, 57(4), 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(7), 1103–1111.
- [7] Wiernik, P. H., Banks, P. L., Case, D. C. Jr., et al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 1992, 79(2), 313–319.
- [8] Ohtake, S., Miyawaki, S., Fujita, 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(8), 2358–2365.
- [9] Pautas, C., Merabet, F., Thomas, X., 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(5), 808–814.
- [10] Dombret, H., Gardin, C.: An update of current treatments for adult 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(3), 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 gemtuzumab ozogamicin versus no additional therapy for previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood*, 2009, 114(22), Abstract 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(13), 1249–1259.
- [15] Lusk, 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. *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/m² vs. 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*, 2015, 125(25), 3878–3885.
- [17] Döhmer, H., Estey, E. H., Amadori, S., et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 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(10), e110153.
- [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(4), 495–501.
- [21] Kantarjian, H., O'Brien, S.: Questions regarding frontline therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer*, 2010, 116(21), 4896–4901.
- [22] Burnett, A., Wetzler, M., Löwenberg, B.: Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(5), 487–494.
- [23] Löwenberg, B., Ossenkoppele, G. J., van Putten, W., et al.: High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(13), 1235–1248.
- [24] Amadori, S., Breccia, M., Stasi, R.: Acute myeloid leukemia in older patients: conventional and new therapies. *Education, EHA, Haematologica*, 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(2), 272–279.
- [26] Quintás-Cardama, A., Ravandi, F., Liu-Dumlao, 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(24), 4840–4845.
- [27] *Fenaux, P., Muftić, G. J., Hellström-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(4), 562–569.
- [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(4), 556–561.
- [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(2), 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(25), 3884–3891.
- [31] *Soriano, A. O., Yang, H., Faderl, 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(7), 2302–2308.
- [32] *Selmececi, A., Udvardy, M., Illés, Á., et al.*: Treatment of acute myeloid leukemia – a single center experience (2007–2013). [Heveny myeloid leukaemiás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (2007–2013).] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(17), 653–658. [Hungarian]
- [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(11), 1856–1862.
- [34] *Stein, E. M.*: Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Hematology ASH Education Program Book*, 2015, 2015(1), 579–583.
- [35] *Buckley, S. A., Walter, R. B.*: Antigen-specific immunotherapies for acute myeloid leukemia. *Hematology ASH Education Program Book*, 2015, 2015(1), 584–595.

(Telek Béla dr.,
Debreceen, Pf. 20, 4012
e-mail: btelek@med.unideb.hu)

HIRDETMÉNY

A Magyar Pathológusok Társasága és a Magyar Onkológusok Társasága a 2016. évi KROMPECHER ÖDÖN-pályamunka

díjazására **150 000 Ft** (Százötvenezer Ft) pályadíjat tűz ki
orvostanhallgatók és fogorvostan-hallgatók számára.

A pályamunka címe: „**Immunológiai folyamatok szerepe a daganatok progressziójában és terápiájában**”

A pályamunka **terjedelme** az irodalommal és a dokumentációval együtt **maximum 80 oldal** lehet.

A munkán csak a **jelige** szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével.

A nevet, az évfolyamot, a pontos lakcímet, a telefonszámot és az e-mail címet a lezárt borítékban kell megadni.

A pályamunka beadási határideje: 2016. november 30.

Helye: Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet – 1091 Budapest, Üllői út 93.

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka **szakdolgozat**-ként való elfogadására.

Budapest, 2016. április 6.

Magyar Pathológusok Társasága
és
Magyar Onkológusok Társasága
vezetősége