

Hogyan változott az akut myeloid leukaemiás betegek túlélése a terápiás lehetőségek bővülésével az elmúlt 10 évben klinikánkon?

Gaál Lilla oh.¹ ▪ Ruff Eszter oh.¹ ▪ Wiedemann Ádám dr.²
 Svorenj Szabolcs dr.² ▪ Szita Virág Réka dr.² ▪ Tóth András Dávid dr.²
 Masszi András dr.² ▪ Horváth Laura dr.² ▪ Szombath Gergely dr.²
 Nagy Zsolt dr.² ▪ Várkonyi Judit dr.² ▪ **Benedek Szabolcs dr.²**
 Farkas Péter dr.² ▪ Bödör Csaba dr.³
 Masszi Tamás dr.² ▪ Varga Gergely dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Bevezetés: Az akut myeloid leukaemia (AML) nagy mortalitású hematológiai malignitás, amelynek kezelése különösen a betegek többségét alkotó 65 év feletti korcsoportban nagy kihívás. Míg korábban az intenzív indukciós terápiára nem alkalmas betegek számára csupán palliatív cytoreductio és szupportív ellátás jöhetett szóba, 2018-tól új kezelési lehetőségként az azacitidin–venetoklax-kombináció is megjelent. Klinikai vizsgálatokban ez a kezelés jelentős túlélési előnnyel járt, arról azonban, hogy mennyire befolyásolta a mindennapi klinikai gyakorlatot és a teljes betegpopuláció túlélését, kevés adat áll rendelkezésre.

Célkitűzés: Azt szeretnénk volna megvizsgálni, hogy az azacitidin–venetoklax-kombináció elérhetősége hogyan változtatta meg az AML kezelést és a betegek túlélését klinikánkon.

Módszer: Kutatásunkban retrospektíven vizsgáltuk minden, 2011. január 1. és 2021. december 31. között a III. Sz. Belgyógyászati (2020 óta Belgyógyászati és Hematológiai) Klinikán AML-lel diagnosztizált beteg túlélési adatait a kapott kezelés és a kezelési időszak (2011–2017 vagy 2018–2021) függvényében. A kutatásból kizártuk a promyelocytás leukaemiával diagnosztizált betegeket.

Eredmények: A vizsgált időszakban összesen 423 AML-beteget diagnosztizáltunk. Az esetszámok jelentősen nőttek: míg az első 7 évben 184 beteget kezeltünk, addig a második időszak csupán 4 éve alatt már 239-et. A betegek medián életkora 67,6 év, több mint 60%-uk 65 év feletti volt. A teljes várható túlélés javuló trendet mutatott: 2011 és 2017 között $4,8 \pm 0,9$ hónap, míg 2018 és 2021 között $8,3 \pm 1,4$ hónap volt ($p = 0,051$). Szignifikánsan javult a teljes túlélés a 65 év feletti betegek esetén: $3,1 \pm 0,5$ és $4,9 \pm 0,6$ hónap ($p = 0,01$). A javulás háttérében elsősorban az állhat, hogy a 65 év feletti, korábban csak szupportívan kezelt betegek jelentős részét tudtuk aktívan kezelni azacitidin–venetoklax-kombinációval: az aktívan kezelt betegek aránya a második időszakban 57,1%-ról 75,3%-ra nőtt.

Következtetés: A 65 év feletti, kuratív terápiára nem alkalmas betegek túlélése fokozatos javulást mutatott, amihez valószínűleg nagyban hozzájárult az újabb terápiás alternatívák klinikai gyakorlatban történő elterjedése.

Orv Hetil. 2023; 164(45): 1787–1794.

Kulcsszavak: akut myeloid leukaemia, azacitidin, venetoklax, túlélés, 'real-world'

How did the survival of acute myeloid leukemia change over the last ten years in our unit?

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy with high mortality rate. The treatment is especially challenging in patients older than 65 years, which is the large majority of those. For patients unfit for intensive chemotherapy regimens, only palliative cytoreduction and basic supportive care used to be the options in our unit. However, from 2018, the azacitidine–venetoclax combination has been a new therapeutic alternative. This

treatment resulted in marked survival benefit in clinical trials, however, its impact on the daily clinical practice and the entire patient population is unclear.

Objective: Our goal was to evaluate how the application of azacitidine–venetoclax changed the treatment and survival of AML patients in our practice.

Method: We retrospectively analyzed the available clinical data of all AML patients treated consecutively between January 1, 2011 and December 31, 2021 at the 3rd Department of Internal Medicine (from 2020 onward called Department of Internal Medicine and Hematology), examining their treatment depending on the time period of therapy (2011–2017 and 2018–2021). Patients with acute promyelocytic leukemia were excluded.

Results: 423 patients were diagnosed during this period. The number of cases showed a marked increase: in the first 7 years of our study, 184 patients were diagnosed, while this rose to 239 during the subsequent 4 years. The median age of patients was 67.6 years, with more than 60% of patients aged over 65. An improving trend can be observed in the overall survival: between 2011 and 2017, the median overall survival was 4.8 ± 0.9 months, while between 2018 and 2021, it was 8.3 ± 1.4 months ($p = 0.051$). Moreover, in the case of patients over 65 there was a significant overall survival improvement: 3.1 ± 0.5 vs. 4.9 ± 0.6 months ($p = 0,01$). The main factor behind this improvement could be that a large proportion of over 65 patients previously only fit for supportive care could now be treated with azacitidine–venetoclax: the percentage of actively treated patients grew from 57.1% to 75.3% in the second period.

Conclusion: The survival of patients unfit for curative therapy and older than 65 showed a steady increase which can be attributed to the introduction of new therapeutic alternatives.

Keywords: acute myeloid leukemia, azacitidine, venetoclax, survival, real-world

Gaál L, Ruff E, Wiedemann Á, Svorenj Sz, Szita VR, Tóth AD, Masszi A, Horváth L, Szombath G, Nagy Zs, Várkonyi J, Benedek Sz, Farkas P, Bödör Cs, Masszi T, Varga G. [How did the survival of acute myeloid leukemia change over the last ten years in our unit?]. *Orv Hetil.* 2023; 164(45): 1787–1794.

(Beérkezett: 2023. július 27.; elfogadva: 2023. szeptember 3.)

Rövidítések

AML = akut myeloid leukaemia; ELN = (European Leukemia Net) Európai Leukaemia Hálózat; Flag-Ida = fludarabin + citozin-arabinozid + granulocytakolónia-stimuláló faktor + idarubicin; FLT3 = (fms-like tyrosine kinase) fms-szerű tirozin-kináz; IDH = izocitrát-dehidrogenáz; ITD = (internal tandem duplication) belső tandem duplikáció; NPM1 = (nucleophosmin 1) nucleofoszmin-1

Az akut myeloid leukaemia (AML) nagy mortalitású hematológiai malignitás. Mivel incidenciája az életkorral nő, a betegek jelentős része 65 év feletti. Az utóbbi évtized szignifikáns molekuláris diagnosztikai fejlődése és új, célzott terápiás lehetőségei ellenére az AML kezelése továbbra is nagy kihívásnak számít – ez hatványozottan igaz a 65 év feletti, allogén őssejt-transzplantációra alkalmatlan, gyakran multimorbid betegcsoportra, amely a betegpopuláció nagyobbik hányadát alkotja. Számukra korábban két, intenzitásában és lehetséges toxicitásában jelentősen különböző opció állhatott rendelkezésre: intenzív kemoterápia vagy szupportív kezelés, az utóbbi szükség szerint alacsony intenzitású cytoreductív kezeléssel kiegészítve. Az utóbbi esetben a túlélés általában csak hónapokban mérhető [1–3].

Az azacitidin ± venetoclax teljes várható túlélésre és relapsusmentes túlélésre gyakorolt pozitív hatását számos nemzetközi klinikai vizsgálat igazolta [4, 5]. A klinikai vizsgálatok szigorú beválasztási kritériumai, intenzív betegmonitorozása és speciális betegellátása azonban nem tükrözi a tényleges kórházi körülményeket, ennek

következtében a túlélési adatok a való életben jellemzően rosszabbak [6–8], a leginkább a kevésbé szelektált, idősebb és rosszabb állapotú betegek miatt. Ha egy új terápiás modalitás csak a betegek kis töredékénél alkalmazható, hiába lehet igen hatékony, a napi klinikai gyakorlatot csak kismértékben fogja megváltoztatni. Vizsgálatunkban azt szerettük volna felmérni, hogy az azacitidin–venetoclax-kombináció elérhetővé válása 2018-ban mennyire változtatta meg az AML-ben szenvedő betegek terápiáját és túlélését klinikánkon, illetve milyen túléléssel járt a klinikai vizsgálatokban elért eredményekhez képest.

Módszer

Kutatásunkban az összes (423), 2011. január 1. és 2021. december 31. között a III. Sz. Belgyógyászati (2020 óta Belgyógyászati és Hematológiai) Klinikán AML-lel diagnosztizált beteg adatait elemeztük. Az akut promyelocytás leukaemiával diagnosztizált betegeket (8 fő) kizártuk a vizsgálatból az itt alkalmazott teljesen más kezelési protokoll és az eltérő prognózis miatt. A biopsziás és aspirációs minták elemzése az adott időszakban érvényes WHO-klasszifikáció alapján történt a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében [9].

A betegek retrospektív rizikóbesorolása az ELN (European Leukemia Net) 2017. évi ajánlásán alapult [10], melyet az elérhető adatok függvényében tudunk alkalmazni.

Csak szupportív kezelésnek tekintettük a csak transzfúziós ellátás mellett a kis dóziszú citozin-arabinozid, valamint hidroxürea- és etopozid-monoterápiát, melyeket nem választottunk szét. Indukciós kemoterápiának a standard „7 + 3” kezelés (citozin-arabinozid + doxorubicin) mellett az idősebbekben néha alkalmazott „5 + 2” változatot, illetve a Flag-Ida- (fludarabin + citozin-arabinozid + granulocytakolónia-stimuláló faktor + idarubicin) protokollt tekintettük. A fentiekől külön elemeztük a vizsgálatunk fókuszában lévő azacitidin ± venetoklax protokollal kezelt csoportot, illetve a transzplantált betegek csoportját.

A statisztikai analízist IBM SPSS 28 szoftverrel (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) végeztük, Kaplan–Meier-görbékkel és log-rank tesztekkel hasonlítva össze a túlélési adatokat.

Eredmények

Betegek

A vizsgált 11 év alatt összesen 423 AML-beteget kezeltünk a klinikán, közöttük a nemek eloszlása csaknem egyenlő volt (200 nő és 223 férfi). A vizsgált időszakban az évente diagnosztizált betegek száma több mint két-

szerezésre nőtt: míg 2011 és 2017 között átlagosan évi 26, addig 2018 és 2021 között átlagosan évi 59 új beteget diagnosztizáltunk. A betegek medián életkora mindkét időszakban 67,6 év volt, a betegek több mint fele, 62%-a volt 65 év feletti, vagyis transzplantációra alkalmatlan. A betegség a kialakulását tekintve 65,5%-ban (277 eset) *de novo* AML, 34,5%-ban (146 eset) pedig szekunder (postmyelodysplasia, illetve terápiához társult) AML volt (1. táblázat).

Rizikóbesorolás

Karyotipus-meghatározás a betegek 78%-ában (n = 330), molekuláris genetikai vizsgálat pedig 50%-ukban (n = 215) történt. Az utóbbi száma a két időszak között emelkedett: míg 2011 és 2017 között csak 71 betegnél (38,6%) történt meg, addig 2018 és 2021 között 162-re (67,8%) nőtt. A kedvezőtlen prognózissal társuló FLT3-ITD önmagában 10,7%-ban (n = 25) fordult elő. Az NPM1-mutáció incidenciája megegyezett a nemzetközi adatokkal (29,1%, n = 68), 16,7%-ban (n = 39) FLT3-ITD mutációval kombinálva fordult elő [11]. IDH1-mutációt 10 esetben (4,3%), míg IDH2-mutációt 20 betegnél (8,6%) mutattak ki.

1. táblázat | Betegadatok a kezeléseik típusa szerint

Kezelés	Szupportív kezelés	Azacitidin ± venetoklax	Indukciós kemoterápia	Transzplantáció	Összes
<i>Betegszám (n)</i>					
2011–2021	138	52	187	46	423
1. éra: 2011–2017	79 (42,9%)	3 (1,6%)	86 (46,7%)	16 (8,7%)	184
2. éra: 2018–2021	59 (24,7%)	49 (20,5%)	101 (42,3%)	30 (12,6%)	239
<i>Kor (év, átlag, min–max.)</i>					
2011–2021	75,1 (53,1–95,3)	72,3 (46,0–88,7)	62,2 (22,1–89,0)	47,0 (19,1–67,7)	66,0 (19,1–95,3)
1. éra: 2011–2017	75,9 (57,2–95,3)	69,5 (62,2–75,3)	61,9 (26,9–83,1)	47,6 (23,5–67,7)	66,8 (23,5–95,3)
2. éra: 2018–2021	74,0 (53,1–89,2)	72,5 (46,0–88,7)	62,5 (22,1–89,0)	46,7 (19,1–65,7)	65,4 (19,1–89,2)
<i>Rizikóbesorolás (az ELN-2017 alapján)</i>					
I. Kedvező	3 (2,2%)	2 (3,8%)	28 (15,0%)	6 (13,0%)	39 (9,2%)
II. Intermedier	11 (8,0%)	10 (19,2%)	47 (25,1%)	26 (56,5%)	94 (22,2%)
III. Kedvezőtlen	8 (5,8%)	7 (13,5%)	39 (20,9%)	5 (10,9%)	59 (13,9%)
IV. ND	116 (84,0%)	33 (63,5%)	73 (39,0%)	9 (19,6%)	231 (54,6%)
<i>Rizikóbesorolás (az elérhető adatok alapján)</i>					
I. Kedvező	3 (2,2%)	2 (3,8%)	29 (15,5%)	6 (13,0%)	40 (9,5%)
II. Intermedier	44 (31,9%)	24 (46,2%)	75 (40,1%)	29 (63,1%)	172 (40,7%)
III. Kedvezőtlen	41 (29,7%)	14 (26,9%)	58 (31,0%)	5 (10,9%)	118 (27,9%)
IV. ND	50 (36,2%)	12 (23,1%)	25 (13,4%)	6 (13,0%)	93 (21,9%)
<i>Diagnózis</i>					
AML	73 (52,8%)	28 (66,6%)	135 (72,2%)	41 (89,1%)	277 (65,5%)
Szekunder AML	65 (47,1%)	24 (33,3%)	52 (27,8%)	5 (10,9%)	146 (34,5%)

AML = akut myeloid leukaemia; ND = nem dokumentált

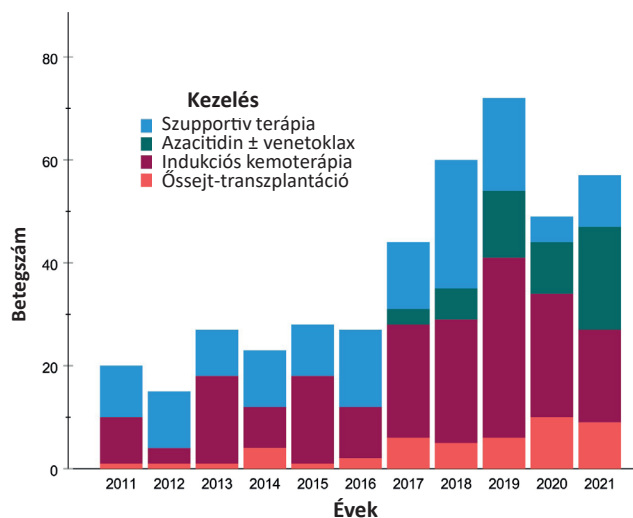
A betegek rizikócsoportha sorolását más, hosszabb időszakot átfogó egycentrumos tanulmányokhoz hasonlóan az elérhető legjobb adat (molekuláris genetikai vizsgálat hiányában csak karyotipus) alapján végeztük [12, 13]. A 2017. évi ELN prognosztikai besoroláshoz szükséges NPM1- és FLT3-eredmény a betegek 45%-ánál (n = 192) állt rendelkezésre, míg 138 beteget (33%) karyotipus alapján soroltunk be.

Így a betegek 9,5%-a (n = 40) tartozott a kedvező, 40,6%-a (n = 172) az intermedier, 27,9%-a (n = 118) pedig a kedvezőtlen rizikócsoportha. Karyotipus-eredmény hiányában 22%-uk (n = 93) nem volt besorolható, ők a nem dokumentált csoportba kerültek (1. táblázat).

Kezelések az egyes időszakokban

Négy terápiás kategóriába soroltuk be a betegeket. (1) 32,6%-uk (n = 138) kapott szupportív kezelést, amelynek csak transfúziós ellátásban, illetve kis dózisú kemoterápiában (hidroxiurea, kis dózisú citozin-arabinozid vagy monoterápiában etopozid) részesültek. (2) Első vonalban azacitidin-monoterápiát a betegek 5,9%-a (n = 25), azacitidin-venetoklax-kombinációt 6,4%-uk (n = 27) kapott. Klinikai vizsgálatokban az azacitidin-venetoklax-kombináció előnyösebbnek mutatkozott az azacitidin-monoterápiához képest [14], kutatásunkban azonban nem jelentkezett szignifikáns különbség a két kezelés között, ezért – a kis esetszámokra is tekintettel – a statisztikai elemzés során egy csoportba soroltuk őket (12,2%; n = 52). (3) Indukciós kemoterápiát 44,2%-uk (n = 187) kapott transzplantáció nélkül, valamint (4) külön csoportként kezeltük az összejt-transzplantáción átesett betegeket (10,9%, n = 46).

A vizsgált időintervallumok között a terápiás modalitások megoszlása teljesen átalakult. Míg 2018-tól 2021-ig hasonló arányban kezelték a betegeket azacitidinnel (n = 49; 20,5%), mint ahányan szupportációban

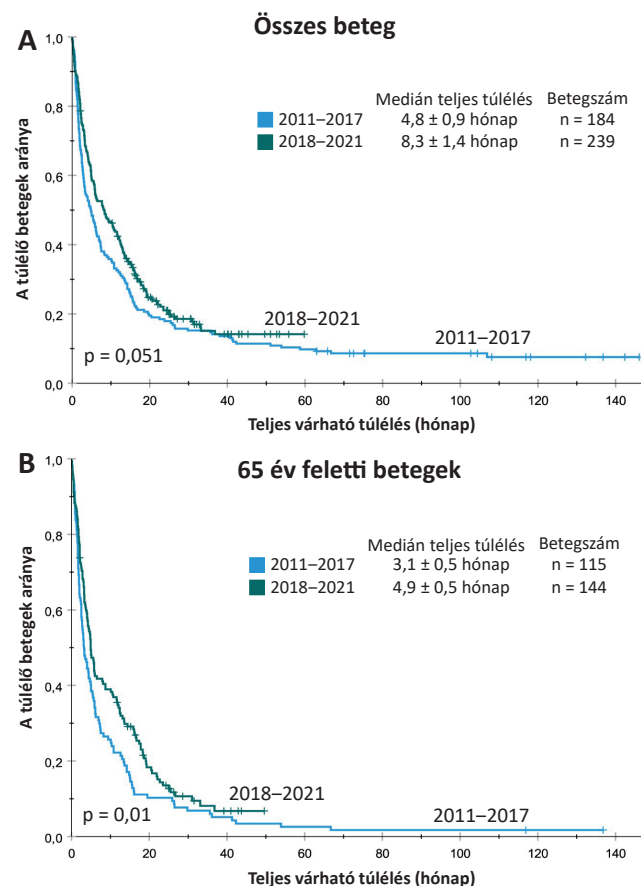


1. ábra Alkalmazott terápiás modalitások a vizsgált évek szerint
n = abszolút betegszám

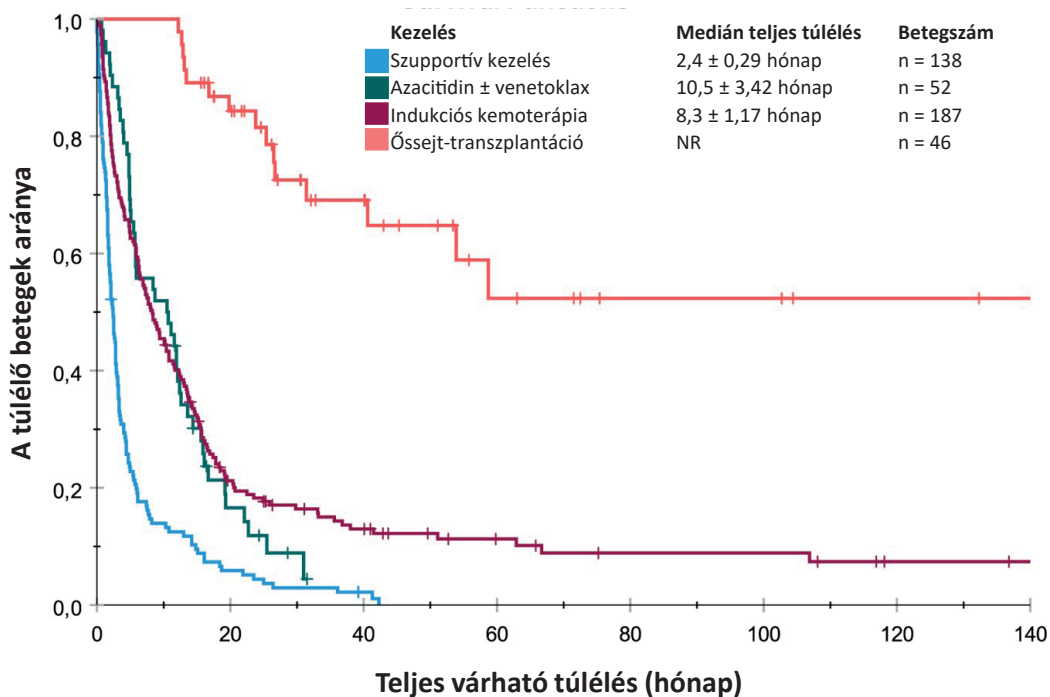
részesültek (n = 59; 24,7%), addig az azacitidin szinte teljesen hiányzott a korábbi időszakban, és a betegek jóval nagyobb hányada kapott csak szupportív kezelést (n = 79; 42,9%). Ebből látszik, hogy az azacitidin ± venetoklax elsősorban az idős, polimorbid, korábban csak szupportációra alkalmas populáció számára jelent terápiás alternatívát. A két vizsgált időszak között az összejt-transzplantáció aránya 8,7%-ról (n = 16) 12,6%-ra (n = 30) emelkedett, míg a csak indukciós kemoterápia aránya 46,7%-ról (n = 86) 42,3%-ra (n = 101) csökkent, reflektálva, hogy ebből a csoportból több beteget sikerült a transzplantációig eljuttatni (1. ábra). A már a rutinvizsgálathoz tartozó FLT3-ITD mutáció gátlószereit, a midosztaurint 14 és a gilteritinibet 9 betegnél alkalmaztuk, az ismét engedélyezett gentuzumab ozogamicint pedig 12 betegünk kapta.

Teljes várható túlélés változása a két időszakban

Legfontosabb eredményünk, hogy az összes beteg teljes várható túlélésében javuló tendencia mutatkozott: a 2011–2017. és a 2018–2021. évi időszak között a medián teljes túlélés $4,8 \pm 0,9$ hónapról $8,3 \pm 1,4$ hónapra nőtt ($p = 0,051$; 2/A ábra).



2. ábra Teljes várható túlélés 2018 előtt és után az összes (A), illetve a 65 év feletti betegeknek (B). Közel szignifikáns javulás látható a két éra között az összes betegnél, és szignifikáns a 65 év feletti betegek esetében
n = abszolút betegszám



3. ábra

Teljes várható túlélés a különböző kezelési csoportokban az összes betegnél. A transzplantált betegek eredményei a legjobbak, de az azacitidin ± venetoklax csoport eredményei gyakorlatilag megegyeznek a nagy dózisu kemoterápiával kezeltékével

n = abszolút betegszám; NR = nem elérhető

A különböző kezelési modalitásokat vizsgálva a várható túlélés a leghosszabb a transzplantált betegek esetében volt: $89,7 \pm 10,8$ hónap ($p < 0,001$). Őket követte az azacitidin ± venetoklax medián $10,5 \pm 3,4$ hónappal. Rövidebb teljes várható túlélése volt azon betegeknek, akik nagy dózisu kemoterápiában részesültek, de ezt nem követte transzplantáció, a medián itt $8,3 \pm 1,2$ hónap volt. E két utóbbi csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget ($p = 0,68$). Ennél is rosszabb volt a szupportív kezelésben részesültek túlélése (medián $2,4 \pm 0,3$ hónap; 3. ábra).

Kutatásunk tárgyát képezte, hogy a 65 év feletti, transzplantációra nem alkalmas betegek melyik terápiából profitálhatnak a leginkább. Ehhez a két vizsgált érában összehasonlítottuk a teljes várható túlélésüket. 2011 és 2017 között összesen 115 beteget kezeltünk a 65 év feletti korcsoportban, közülük mindössze kettőt azacitidinnel. A csak szupportív csoport $2,5 \pm 0,5$ hónap medián várható túlélésénél szignifikánsan jobb volt az indukciós kemoterápiával kezelt betegeké: $5,9 \pm 1,3$ hónap ($p = 0,004$), azonban a betegek 60,9%-a ($n = 70$) a csak szupportíván kezelt csoportba tartozik, ezért az érá összes 65 év feletti betegére vonatkozó medián várható túlélés csak $3,1 \pm 0,5$ hónap.

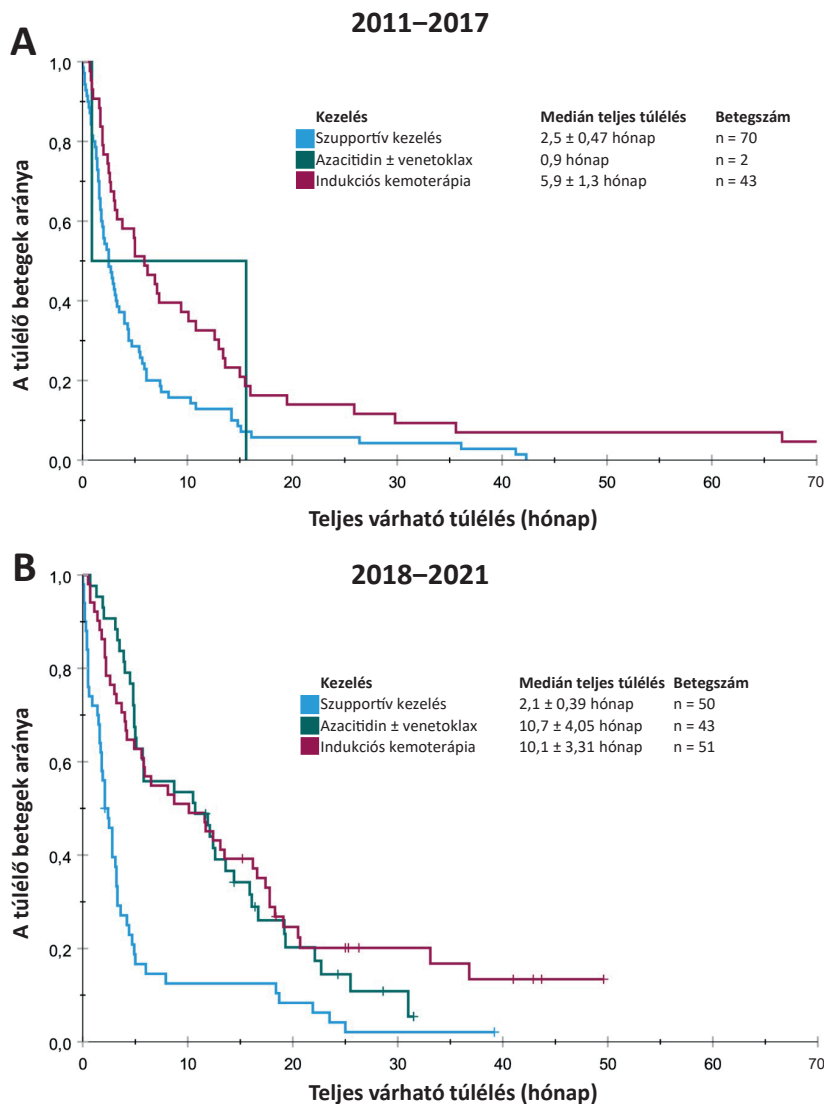
2018 és 2021 között a terápiás modalitások megoszlása változott, mindhárom kezelési csoportba közel azonos számú beteg tartozott. A 144 betegből 34,7%-ra ($n = 50$) csökkent a csak szupportív, 29,9%-ra ($n = 43$) nőtt az azacitidinnel ± venetoklaxszal kezelt aránya, míg az indukciós kemoterápiás csoport arányában nem

változott (35,4%, $n = 51$) az előző érához viszonyítva. A várható medián túlélés szignifikánsan hosszabb volt ($p < 0,001$) azacitidin ± venetoklax esetén: $10,7 \pm 4,1$ hónap a szupportíván kezelt betegcsoport $2,1 \pm 0,4$ hónapjához képest. Az indukciós kemoterápiával kezelt betegek várható medián túlélése is javuló tendenciát mutatott: $5,9 \pm 1,3$ hónapról $10,1 \pm 3,3$ hónapra nőtt, két év múlva 20%-uk életben volt (4. ábra). A fent említett változások eredőjeként az összes 65 év feletti beteg túlélése szignifikánsan javult ($3,1 \pm 0,5$ vs. $4,9 \pm 0,6$, $p = 0,01$; 2/B ábra).

Az összes beteget vizsgálva a kedvezőtlen kórjóslatú betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt a másik két csoporténál (medián $5,9 \pm 0,7$ hónap; $p = 0,002$, illetve $p < 0,001$). A kedvező rizikójú csoport medián teljes túlélése nem volt szignifikánsan jobb az intermedier rizikócsoporténál ($17,4 \pm 3,1$, illetve $10,3 \pm 1,6$ hónap; $p = 0,118$). További alcsoportbontásokra a kis esetszámok már nem adtak lehetőséget.

Megbeszélés

A 11 évet átfedő retrospektív vizsgálatunk során javuló tendencia volt kimutatható a klinikán kezelt AML-betegek teljes várható túlélésében a 2018 előtti és utáni időszak összehasonlításakor. Ehhez hozzájárult, hogy az azacitidin klinikai gyakorlatban való elérhetővé válásával szignifikánsan növelhető a korábban csak szupportív kezelésre alkalmas idősebb, kuratív célú kemoterápiát nem



4. ábra A teljes várható túlélés a különböző kezelési csoportokban a 65 év feletti betegeknek a két érában összehasonlítva (2011–2017 [A], 2018–2021 [B]). A kezelt betegek eredményei javultak, a palliatív csoport aránya csökkent
n = abszolút betegszám

toleráló AML-betegek túlélése, akik a korral növekvő AML-incidencia miatt a kezelték nagyobb részét alkotják. Az azacitidininterápiás alternatívával az aktív kezelést kapó betegek aránya a két időszak között 57,1%-ról 75,3%-ra nőtt, és jelentős számú beteg került át az azacitidin ± venetoklax csoportba, élvezve az ott elért 8 hónappal hosszabb túlélést, ami nagyságrendileg megegyező a nemzetközi irodalmi adatokkal [4, 13, 15–17]. Fontos változás, hogy a fentiek mellett a 65 év feletti betegcsoportban az indukciós kemoterápiával kezelt betegek túlélése is jelentős mértékben javult. Ennek hátterében a jobb szupportív kezelés mellett elsősorban az állt, hogy az új, köztes terápiás alternatívával, a hipometiláló szerekekkel javult az indukciós kemoterápiára alkalmas betegek szelekciója. Azaz olyanoknak, akiknek a korábbi időszakban csak jobb lehetőség híján adtunk kemoterápiát sokszor jelentős toxicitás árán, most az

azacitidin–venetoklax-kombinációt ajánlhatjuk helyette hasonló túlélési eredményekkel [13, 16, 18–20]. Ezáltal jobban kiválaszthatók azok az idős betegek, akiknél az intenzív kemoterápia hosszú távú túlélési előnyei igenis megmutatkozhatnak. Az adatok arra mutatnak, hogy kedvezőtlen prognózissal járó molekuláris eltérések, komplex karyotypus, postmyelodysplasiás AML vagy terápiához társult AML esetén az idősebb korcsoportban terápiás előny mutatkozik azacitidinkezeléskor [1, 12, 21]. Ismert, hogy az IDH1-mutációt hordozó betegek kiválóan reagálnak az azacitidinre, különösen az IDH1-gátló ivosidenibbel kombinálva [22]. Emiatt egyre fontosabbá válik a molekuláris diagnosztika szerepe, akár az idősebb betegpopulációnál is, amit a 2022. évi ELN-ajánlások is tükröznek [23]. A változó kezelési szemléletmódnak megfelelően az általunk vizsgált időszakban a klinikán is kétszeresére nőtt az elvégzett molekuláris

genetikai vizsgálatok száma, így a javuló prognózishoz hozzájárulhat az emelkedő számú, újabban törzskönyvezett célzott terápiás lehetőség is [24].

Vizsgálatunkban külön elemeztük a transzplantált betegek túlélését, és leválasztottuk arról a csoportról, amelynek tagjai nagy dózisu kemoterápiát kaptak, de nem lettek transzplantálva. Ennek fő oka az volt, hogy amikor az azacitidin–venetoklax-protokoll eredményeit összevetettük a nagy dózisu kemoterápiáéval, szerettük volna kiküszöbölni a sikeres transzplantációknak csak az utóbbi csoportban érvényesülő erős pozitív hatását, viszont retrospektíven nem volt lehetséges eldönteni, hogy a nagy dózisu kemoterápiát kapott betegek közül kinél lett volna eredetileg cél a transzplantáció, és kinél eleve nem jött szóba. Ugyanakkor hamis lenne összevetni a transzplantált és a nem transzplantált csoport túlélését, mert míg a transzplantált betegek csoportjába csak az kerülhetett, aki túlélte kezelése első 4–6 hónapját, és eljutott a transzplantációig, addig azok, akiknél ez lett volna a cél, de korábban meghaltak, rontották a nagy dózisu kemoterápiás csoport eredményét (immortality bias) [25]. Azáltal, hogy külön vizsgáltuk a transzplantált betegeket, látható a transzplantációval kapcsolatos javuló attitűd eredménye. Egy harmadik, újabban megjelent szempont, hogy néhány beteg, akinél a kezelés azacitidin–venetoklax-kombinációval indult, szintén részesedhet később a transzplantáció előnyeiből [26], de ilyen beteg a jelen analízisben még nem szerepel.

Érdekes adat az évente diagnosztizált AML-betegek számának jelentős emelkedése. Négy éve, még az azacitidinterápia térnyerése előtt hasonló jellegű beszámoló született a Semmelweis Egyetem akkori másik hematológiai centrumából *Raska és mtsai* tollából, akik szintén leírták ezt az évről évre emelkedő esetszámot [3]. A növekvő élettartam az AML incidenciájának emelkedésével jár, de ez a jelenség mégis a leginkább talán az ellátásszervezés megváltozására, a csökkenő számú hematológiai ellátóhelyre vezethető vissza. A következményes, egyre centralizáltabb betegellátás persze növekvő terhet ró az ezt felvállaló intézményekre, ugyanakkor javíthatja az így centrumba jutó betegek kezelési esélyeit.

Nagyon lényeges kérdés, hogy melyik az a csoport, amelyik ebből a kezelésből igazán profitál. Sokszor nehéz eldönteni, hogy a rossz általános állapot mennyire a krónikus társbetegségek és mennyire az AML direkt következménye (anaemia, neutropenia, infekció). Az utóbbi esetben inkább lehet számítani javulásra a kezelés hatására, az előbbinél kevésbé. A szélesebb körű prognosztikai vizsgálatok segíthetik a klinikusok döntését a kezelés helyes megválasztásakor. Jelenleg nincs nemzetközileg elfogadott, objektív standard a beteg intenzív kemoterápiára való alkalmasságának megítélésére, ezért ez gyakran a klinikusok tapasztalatain alapuló, szubjektív döntés. Ezek a paraméterek nehezen mérhetőek, a jelen analízisnek sem sikerült olyan paramétert találnia, amely összefüggött volna azzal, hogy a betegek mennyire tolerálják a kezelést. Ehhez hozzájárul az is, hogy az intol-

rancia és a hatástalanság itt kéz a kézben jár: akinek használna a gyógyszer, annál kevesebb toxicitás várható, mint akinél továbbra is leukaemiás sejtekkel van tele a csontvelő. Az ezek objektivizálására irányuló modellek kifejlesztésére egyre több vizsgálat irányul, amely nagyobb valószínűséggel becsüli meg az újonnan diagnosztizált AML-beteg konvencionális kemoterápiára való alkalmasságát, illetve az ezzel korreláló terápiaasszociált halálozást [16, 27].

Az egycentrumos, retrospektív kutatás limitáló tényezői a hiányos betegadatok, az eltérő utánkötési időtartam, a kis betegszám az egyes vizsgált alcsoportokban, valamint hogy kontrollcsoportok hiányában az ok-okozati összefüggések érvényessége a teljes betegpopulációra vonatkozóan kérdéses [28–30]. Vizsgálatunk mégis átfogó képet ad a klinikán történő kezelések megoszlásáról és a várható beteg túléléséről, amelyek előzetes adatokként szolgálnak a későbbi prospektív kutatások megtervezéséhez. A daganatellenes szerek esetén egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a 'real-world' adatoknak, amelyek kiegészítik a klinikai vizsgálatokból származó eredményeket. A saját adatainkkal történő szembenézés fontos visszajelzés a klinikusok számára – biztató látni a javuló tendenciát a teljes túlélésben. Egyúttal az új betegek tájékoztatásában ezek az adatok realisabb támpontot jelenthetnek, mint ha külföldi vizsgálatok adatait kell idéznünk [16, 31, 32].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Az adatgyűjtést, az adatfeldolgozást és a cikkírást G. L. végezte, V. G. felügyelete mellett. A betegek ellátásában minden szerző részt vett. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 274–287.
- [2] Daver N, Wei AH, Pollyea DA, et al. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer J.* 2020; 10: 107.
- [3] Raska A, Krizsán Sz, Nagy Zs, et al. Evaluation of acute myeloid leukemia patients treated between 2007 and 2017 at the 1st Department of Internal Medicine, Semmelweis University. [Akut myeloid leukémiával 2007–2017 között a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt betegek adatainak elemzése.] *Hematol Transzfuziol.* 2019; 52: 215–224. [Hungarian]
- [4] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383: 617–629.
- [5] Telek B, Rejtő L, Batár P, et al. Drug treatment of acute myelogenous leukemia. Current options and future perspectives. [Az akut myeloid leukaemia gyógyszeres kezelése. Jelenlegi lehetősé-

- gek, jövőbeli kilátások.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 843–848. [Hungarian]
- [6] Löwenberg B, Ossenkuppe GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1235–1248. Erratum: *N Engl J Med.* 2010; 362: 1155.
- [7] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? *N Engl J Med.* 2016; 375: 2293–2297.
- [8] Weisinger J, Tárkányi I, Hanna E, et al. Retrospective analysis of chronic myeloid leukemia patients treated in the Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, between 2003 and 2019. [Krónikus myeloid leukaemia miatt 2003 és 2019 között a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján kezelt betegek adatainak elemzése.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1297–1302. [Hungarian]
- [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: 2391–2405.
- [10] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.
- [11] Hindley A, Catherwood MA, McMullin MF, et al. Significance of NPM1 gene mutations in AML. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10040.
- [12] Cherry EM, Abbott D, Amaya M, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021; 5: 5565–5573.
- [13] Begna KH, Gangat N, Al-Kali A, et al. Acute myeloid leukemia after age 70 years: a retrospective comparison of survival following treatment with intensive versus HMA ± venetoclax chemotherapy. *Am J Hematol.* 2021; 96: E108–E111.
- [14] Báez-Gutiérrez N, Rodríguez-Ramallo H, Moreno MA, et al. Venetoclax combination therapy with hypomethylating agents in young adults with relapsed/refractory acute myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol.* 2021; 12: 20406207211040335.
- [15] Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol.* 2021; 96: 208–217.
- [16] Oshikawa G, Sasaki K. Optimizing treatment options for newly diagnosed acute myeloid leukemia in older patients with comorbidities. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2399.
- [17] Sanford D, Desjardins P, Leber B, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in Canadian patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy. *Curr Oncol.* 2022; 29: 6794–6806.
- [18] Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer* 2017; 123: 3050–3060.
- [19] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291–299.
- [20] Kadia TM, Wei AH. Evolution of therapy for older patients with acute myeloid leukemia: how should we use currently available agents? *Cancer J.* 2022; 28: 67–72.
- [21] Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2017; 8: 79126–79136.
- [22] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022; 386: 1519–1531.
- [23] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140: 1345–1377.
- [24] Szakács Z, Alizadeh H. New perspectives in treating acute myeloid leukemia: driving towards a patient-tailored strategy. [Az akut mieloid leukémia kezelésének új lehetőségei: út a személyre szabott terápiás stratégiák felé.] *Hematol Transzfuziol.* 2022; 55: 95–114. [Hungarian]
- [25] Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, et al. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010; 340: b5087.
- [26] Gopcsa L, Alizadeh H, Andrikovics H, et al. Results of allogenic stem cell transplantation followed by primary venetoclax-azacitidine (VEN-AZA) induction treatment in acute myeloid leukemia. [AML-ben primer venetoclax-azacitidin (VEN-AZA) indukciós kezelést követően végzett allogén őssejt-transzplantációk eredményei. Előadáskivonat. Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXIX. Kongresszusa, Esztergom, 2023. május 25–27.] *Hematol Transzfuziol.* 2023; 56(Suppl 1): 1–65. [Hungarian]
- [27] Maiti A, Qiao W, Sasaki K, et al. Venetoclax with decitabine vs intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a propensity score matched analysis stratified by risk of treatment-related mortality. *Am J Hematol.* 2021; 96: 282–291.
- [28] Toftagen C. Threats to validity in retrospective studies. *J Adv Pract Oncol.* 2012; 3: 181–183.
- [29] Carbonell AL, de Lourdes Chauffaille M. Limitations of performance status assessment in elderly with acute myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37: 259–262.
- [30] Daragó A, Schwegler G, Szabó E, et al. Early postoperative effects of kidney transplantation on the cardiovascular system in our clinical practice. [A vesetranszplantáció korai posztoperatív hatásai a szív- és érrendszeri betegségekre klinikai gyakorlatunkban.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1052–1062. [Hungarian]
- [31] Mahendraratnam N, Mercon K, Gill M, et al. Understanding use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decisions on medical product effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111: 150–154.
- [32] Bartlett VL, Dhruva SS, Shah ND, et al. Feasibility of using real-world data to replicate clinical trial evidence. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1912869.

(Varga Gergely dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: vargager@gmail.com)