

急性骨髄性白血病の治療における諸問題 Problems in Treatment of Acute Myeloid Leukemia

伊 藤 良 和
Yoshikazu ITO

東京医科大学血液内科学分野
Department of Hematology, Tokyo Medical University

【要旨】 本邦における急性骨髄性白血病の罹患数または死亡数は、いずれも半数以上が高齢者で占められる。若年者では多剤併用化学療法に続く造血幹細胞移植により予後が改善されつつあるが、高齢者の予後は不良で、標準治療がないことが大きな問題である。予後不良因子として、白血病側因子以外に多くの宿主側因子も関与しているため、化学療法適応とならない患者も多いことが、治療成績の改善を困難にしている。化学療法の用量、薬剤追加、新規治療薬との併用などの試みは、いずれも生存率の改善にはつながっておらず、今後の治療法開発研究に期待が寄せられる。

はじめに

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML と略す) は、分化・成熟が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性異常増殖と正常造血能低下をきたす疾患である。原因として様々な遺伝子異常の関与が示唆されており、極めて多様である。過去の放射線治療、抗腫瘍薬使用も発症要因として関与する場合がある。発症経過から、*de novo* AML、先行造血異常を伴う AML、治療関連 AML に大別できる。歴史的には 1976 年に French-American-British (FAB と略す) 分類が提唱され、これに基づく形態学的診断手法が確立した¹⁾。その後、染色体異常や遺伝子異常の関与が次第に判明し、World Health Organization (WHO と略す) 分類により整理されて

いるが、2008 年の第 4 版でも分類法は発展途上である²⁾。治療は主に多剤併用化学療法を用い、1980 年代以降に徐々に確立してきた。本邦では Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG と略す) がその治療研究を主導してきたが、FAB 分類の M3 を除く AML では、化学療法のみによる生存率の改善はあまりみられていない。近年の生存率向上には同種造血幹細胞移植が大きな役割を果たしている。一方、再発・難治例の治療は困難であり、過半数を占める 65 歳以上の高齢者では、新規発症例の長期生存率が 10~25% 程度に低迷している。本稿では、AML の標準的な薬物治療と、高齢者を中心とした難治性 AML の諸問題について概説する。

平成 28 年 5 月 31 日受付、平成 28 年 6 月 2 日受理

キーワード：急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia)、高齢者 (elderly people)、化学療法 (chemotherapy)、生存期間 (survival)

(別冊請求先：〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学血液内科学分野 伊藤良和)

TEL : 03-3342-6111 内線 5895 FAX : 03-5381-6651

1. 65歳未満の de novo AML に対する治療戦略

治癒を目指し強力な多剤併用化学療法を行う。化学療法の適応は年齢や様々な臓器機能、全身状態により決定される。通常は、performance status (PS と略す) 2 以下、左室駆出率 50% 以上、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂ と略す) 90% 以上、血清ビリルビン 2.0 mg/dl 以下、血清クレアチニン施設基準値上限の 1.5 倍以下、コントロールができない感染症がない症例を治療適応と判断する。これに当てはまらない症例の治療適応は個々の施設や医師の判断となる。

寛解導入療法としての化学療法は anthracycline 系薬剤 3 日間と代謝拮抗薬 7 日間の「3+7 療法」が世界的に広く用いられている。Fernandez らは、daunorubicin (DNR と略す) 90 mg/m² を 3 日間と cytarabine (Ara-C と略す) 100 mg/m² を 7 日間持続点滴による初回治療が、DNR 45 mg/m² を 3 日間と Ara-C 100 mg/m² を 7 日間用いる治療群に比べ、長期予後が有意に良好であったと報告した³⁾。本邦では JALSG の多施設共同ランダム化比較試験である AML201 試験により、DNR 50 mg/m² を 5 日間と Ara-C 100 mg/m² を 7 日間持続点滴する方法が、idarubicin (IDR と略す) 12 mg/m² を 3 日間と Ara-C 同量で 7 日間を併用する標準治療に対し、非劣性であることが示され⁴⁾、いずれかの寛解導入療法が用いられる。標準的な「3+7 療法」に寛解導入時に他の薬剤を追加する試みや、初回治療として Ara-C 大量療法を用いる試みは有意な全生存率の改善が得られていない⁵⁻⁷⁾。1 回の化学療法で寛解に達しなかった場合は、2 回目までは同じ治療を繰り返すのが原則である。1 回目が全く無効であった場合に 2 回目の治療を別レジメンに変更すべきかどうかを明らかにしたエビデンスはない。最大 2 回の寛解導入療法による完全寛解率は AML201 試験で 78.2~78.5% であった。

寛解後療法において、JALSG AML201 試験では Ara-C 大量療法 3 コースの anthracycline 系薬剤と通常量 Ara-C の併用による地固め療法 4 コースに対する優越性を検証した。全例の解析では優越性を認めなかったが、サブグループ解析では、core-binding factor (CBF と略す) 白血病で有意に Ara-C 大量群の無病生存率 (DFS と略す) が優れていた。よって、地固め療法は CBF 白血病では Ara-C 大量療法を 3

コース、それ以外の症例では通常量化学療法を 4 コース行うことが本邦の標準となった。AML201 試験では 5 年の全生存率 (OS と略す) は 48% であった⁴⁾。

2. AML の予後を規定する因子

標準的な治療を行っても本邦における AML の OS は 50% 台に満たない。つまり治療適応の AML のうち約半数は再発・治療抵抗例となる。AML が予後不良となる因子は様々であるが、近年の大規模な研究として、英国の MRC/NCRI、オランダの HOVON、スイスの SAKK、米国の SWOG と MD Anderson Cancer Center における臨床試験参加者 4,601 名を対象にした解析がある⁹⁾。15~90 歳 (中央値 52 歳) が対象で、再発・治療抵抗性となりやすい因子として、加齢、PS2 以上、白血球数増加、二次性白血病、予後不良核型、FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication (*FLT3*-ITD と略す) 変異ありかつ *Nucleophosmin 1* (*NPM1* と略す) 変異なしの 6 因子が挙げられている。一方、染色体検査にて予後良好な核型、*NPM1* 変異ありかつ *FLT3*-ITD 変異なしの 2 因子は予後良好因子であった。予後因子は白血病側因子 (核型、遺伝子異常、二次性白血病)、宿主側因子 (加齢、PS) の他、腫瘍量を反映する因子 (白血球数) に大別される。

特に白血病側の因子に関する研究は多く、遺伝子異常や染色体異常に基づく予後因子について様々な解析が行われている。代表的なものとして European LeukemiaNet によるものがある¹⁰⁾。予後良好群には、t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13.1q22)、t(16;16)(p13.1;q22)、正常核型で *NPM1* 変異あり *FLT3*-ITD 変異なし、正常核型で CCAAT/enhancer binding protein α (*CEBPA* と略す) 変異ありが含まれ、中間 I 群には、正常核型で *NPM1* 変異あり *FLT3*-ITD 変異あり、正常核型で *NPM1* 野生型 (*FLT3*-ITD の状態は問わない) が含まれ、中間 II 群には、t(9;11)(p22;q23)、染色体異常があるが他のどの群にも入らないものが含まれ、予後不良群には、inv(3)(q21;q26.2)、t(3;3)(q21;q26.2)、t(6;9)(p23;q34)、t(v;11)(v;q23)、-5、del(5q)、-7、17p 異常、複雑型染色体異常が含まれる。

3. 65歳以上の患者増加とエビデンス

1956年に国際連合が「高齢化率」の定義に用い

た年齢基準により、65歳以上を高齢者とする人が多い。高齢者AMLの長期生存率は化学療法を行っても10~25%と不良である。高齢者では化学療法の適応とならない患者も多く存在するため、実際の予後はさらに悪い。米国におけるがんの疫学研究 (SEER と略す) によると、65歳未満では年代を追ってAML生存率は確実に改善しているが、65-74歳の生存率改善はごく僅かで10%前後、75歳以上では全く改善がみられず生存率4%未満であることが分かる (Fig. 1)。一方、本邦では人口構成が相対的に高齢化しており、これに伴い高齢者白血病も増加の一途を辿っている。国立がんセンターのがん登録・統計によると、65歳以上の全白血病患者の10年間の推移は、罹患数で約1.5倍 (2001年に4,632名から2011年に6,862名)、死亡数で約1.4倍 (2004年に4,651名から2014年に6,413名) に増加している (Fig. 2)。全白血病罹患数の約56% (2011年)、全白血病死亡数の約78% (2014年) が65歳以上の患者で占められている。先に示した標準治療のエビデンスはあくまでも65歳未満のデータであり、過半

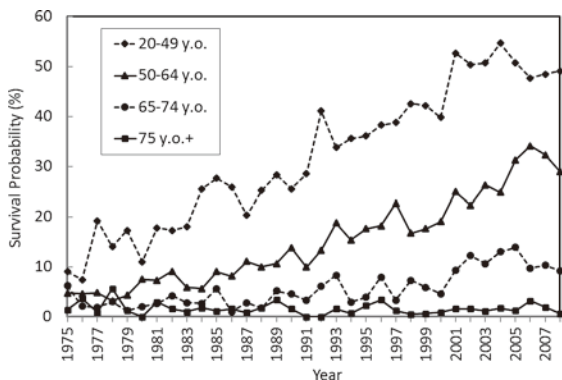


Fig. 1 Change in survival of AML according to Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of National Cancer Institute (NCI)

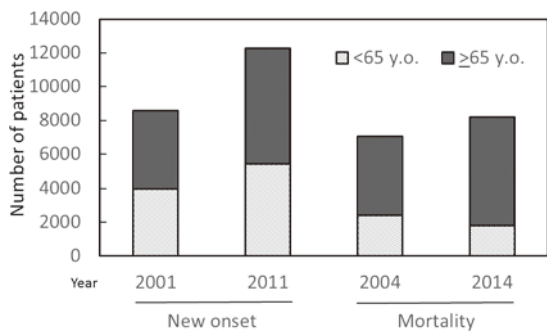


Fig. 2 New onset and mortality in all leukemia according to cancer registries of National Cancer Center in Japan

数を占める65歳以上の患者では標準治療が確立していないのが現実である。

4. 高齢者 AML の予後因子

高齢者にみられる白血病側の予後因子として、前述の染色体異常や遺伝子異常の他に、先行造血異常を伴う白血病、治療関連白血病がある。一方高齢者の特有の事情として、宿主側因子の重要度が増す。高齢者対象の既報では、完全寛解率と早期死亡に対する予後因子として、体温、年齢、治療関連白血病、血色素、血小板数、フィブリノーゲン、血清LDHがあるという報告や¹¹⁾、年齢、染色体異常、PS、血清クレアチニンが完全寛解率と死亡率に対する因子という報告があった¹²⁾。これ以外にも各種臓器機能低下も予後に関わると推測される。しかし、既報の予後因子解析では明らかになっていない。予後因子解析は臨床試験に登録した患者を対象に行われることが多いが、高齢者では化学療法の適応がない患者が多く、解析の対象になっていないことが大きな理由である。さらに高齢者では複雑な事情が予後に関与する。身体機能や認知機能低下がOSに対する予後因子として報告され¹³⁾、併存疾患が多いことも予後に関与する。併存疾患の評価には Comorbidity Index が用いられ、Charlson Comorbidity Index (CCI と略す) または Hematopoietic cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI と略す) が良く知られた方法である¹⁴⁾¹⁵⁾。

5. 高齢者 AML 治療における工夫 ～薬剤量の増減

高齢者 AML 治療に関する工夫として最初に考えられる戦略は、治療薬の増減である。AML の寛解導入療法は「3+7」を基本に考えることは前述した。「7」の部分では Ara-C が用いられることが一般的である。三リン酸化された活性型 Ara-C が、DNA ポリメラーゼを競合阻害して DNA 合成を選択的に阻害するのが機序である。骨髄抑制と嘔気・嘔吐以外の毒性が少ないため、通常量の約30倍の大量療法が可能であるが、反対に通常量の約1/10の少量でも有効で Ara-C 少量療法と呼ばれる。

Ara-C 大量療法の65歳未満のCBF白血病に対する地固め療法としての有効性は前述の通りであるが、65歳以上の高齢者に対する効果は不明である¹⁶⁾。Ara-C 少量療法に代表される低用量化学療法

も高齢者の生存率が改善することはなく¹⁶⁾、病勢をコントロールしてQOLを維持することが治療目標となる。Ara-C少量療法の応用で、CAG療法(Ara-C少量+G-CSF+aclarubicin)もしばしば用いられる。染色体が良好/中間核型の症例では、良好な完全寛解率を示すが、OS中央値は15ヶ月であった¹⁷⁾。

「3+7」の「3」にはanthracycline系抗腫瘍薬が用いられる。60歳以上813名でDNR用量を増量する試験が行われ、Ara-C 200 mg/m²(24時間点滴7日間)とDNR 45または90 mg/m² 3日間併用が比較されたが、65歳以上のOS、無イベント生存率(EFSと略す)の改善はみられなかった¹⁸⁾。

6. 高齢者AML治療における工夫 ～他の薬剤の追加

「3+7」に他の薬剤を追加して治療効果を改善することが多く試みられた。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSFと略す)やgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSFと略す)などの造血因子を用いて、プライミング効果(G0期腫瘍細胞を細胞周期に入れS期に作用するAra-Cの感受性を高める効果)と骨髄抑制からの早期回復を期待した治療が行われた。高齢者AMLに対しては、一部で好中球減少期間短縮効果を認めたが、ほとんどの研究でOSの改善はみられなかった¹⁶⁾。薬剤耐性モジュレーターの効果を見る試験として、60歳以上の患者にAra-C 100 mg/m²を7日間、DNR 60 mg/m²を3日間、etoposide 100 mg/m²を3日間併用する化学療法へPSC-833を追加する群と対照群の比較が試みられたが、PSC追加群で早期死亡が多いという結果であった¹⁹⁾。抗体薬物複合体の1つであるgemtuzumab ozogamicin (GOと略す)は、抗CD33抗体・calicheamicin複合体であり、CD33陽性AMLへの効果が期待される。しかし、抗体、リンカー、抗腫瘍薬物であるcalicheamicinの3要素で構成され、CD33と結合した後に細胞内に取り込まれ、リソソーム内環境に暴露されるとリンカーが外れ、calicheamicinが細胞内に放出される。標的となった細胞の崩壊に伴って細胞外にもcalicheamicinが放出されるため、骨髄抑制や肝中心静脈閉塞症などの有害事象が問題となる薬剤である。GO単剤では十分な効果は示されていない²⁰⁾。

GOと化学療法の併用療法については様々な検討がある。Amadoriらは61~75歳を対象にGO 6mg/

m²を化学療法にシーケンシャルに先行させる群と化学療法のみ群(mitoxantrone 7 mg/m²を隔日3日間、etoposide 100 mg/m²を3日間、Ara-C 100 mg/m² 24時間点滴を7日間)を比較した²¹⁾。OSに有意差はなく、60日死亡率はGO群が高いという結果だった。GOと化学療法の同時併用効果を見た第3相試験が3つある。SWOGは18~60歳を対象とし、3+7のday 4にGO 6 mg/m²を加えた群と3+7群のランダム化²²⁾、ALFA試験では50~70歳を対象に、3+7のday 1, 4, 7にそれぞれGO 3 mg/m²を加えて地固め療法にもGO 1回併用をした群と化学療法のみランダム化比較²³⁾、MRCでは60歳未満を対象に2種類の化学療法にGO 3 mg/m²を併用する群と化学療法のみランダム化比較がなされた²⁴⁾。結果は三者三様で、SWOGではOSに差がなくGO群の致死の有害事象が増加、ALFAではEFS、OSで有意にGO併用群が良好、MRCでは全例解析で有意差ないが予後良好核型例でGO併用群のOSが有意に良好であった。この他に、51歳~84歳のAMLまたは高リスクMDSを対象に、化学療法(DNRとAra-C併用またはDNRとclofarabine併用)にGO 3 mg/m²を併用した試験が実施され、3年OSがGO併用群で有意に良好となった²⁵⁾。

7. その他の薬剤

プリンヌクレオシドアナログであるclofarabineは急性リンパ性白血病の治療薬として実用化されている。AMLに対するclofarabineとAra-C少量療法の効果を比較する試験が行われた。化学療法非適応例をclofarabine群(20 mg/m²を5日間)とAra-C少量群(20 mgを1日2回、10日間、6週毎)にランダム化した。完全寛解率はclofarabineが良好であったが、生存率に差はなかった²⁶⁾。

DNA脱メチル化薬であるazacitidine (AZAと略す)は骨髄異形成症候群に広く使われている薬剤である。細胞内でリン酸化を受けRNAまたはDNAに取り込まれ、タンパク質合成阻害による殺細胞効果と異常なDNAメチル化の阻害により効果を発揮するとされている。65歳以上、骨髄の芽球30%以上、白血球数15,000/μl以下のAMLに対するAZA 75 mg/m²を7日間、28日間隔投与群と対照治療群(化学療法、減量化学療法、支持療法から事前に選択)のランダム化比較ではOSでAZAが優っていた²⁷⁾。寛解後療法として使用した報告はいずれも少数例

Table 1 Recent reports using new agents to treat AML

Agents	Mechanism	n	age	Randomi- zation	Control	OS*	ED*
CPX-351 ³⁰⁾	Liposomal formulation of Ara-C and DNR	126	60-75	Yes	3+7	14.7m vs 12.9m	4.7% vs 14.6%
Sapacitabine ³¹⁾	Nucleoside analogue	143	54-84	Yes	LD Ara-C	12% vs 11%(2y)	32% vs 23%
Ara-C+ Amonafide L-malate ³²⁾	Topoisomerase II inhibitor	433	19-84	Yes	3+7	36% vs 31%(1y)	28% vs 21%
Sorafenib + “3+7” ³³⁾	FLT3 inhibitor	197	61-80	Yes	3+7	13m vs 15m	17% vs 7%
Sunitinib + “3+7” ³⁴⁾	FLT3 inhibitor	22	>60	No		1.6y	9.10%
Volasertib + “D Ara-C” ³⁵⁾	Polo-like kinase 1 inhibitor	87	57-86	Yes	LD Ara-C	8.0m vs 5.2m	8.9% vs 9.5%
Barasertib ³⁶⁾	Aurora B kinase inhibitor	74	>60	Yes	LD Ara-C	8.2m vs 4.5m	13% vs 12%

LD : low dose

OS : overall survival

m : month

y : year

ED : early death

で、2年 OS は 20~20.4 ヶ月であった²⁸⁾²⁹⁾。

AML に対して様々な新規薬剤が開発されてきた (Table 1)。いずれの薬剤も有意に OS を改善していない。CPX-351 は Ara-C と DNR を 5:1 に配合したりポソーム製剤である³⁰⁾。白血病細胞がリポソームを優先的に取り込んで、薬剤が細胞内に放出されるのが機序である。Sapacitabine は 2'-deoxycytidine 型ヌクレオシドアナログで DNA を傷害する³¹⁾。Amonafide L-malate は新規トポイソメラーゼ II 阻害薬であり、Ara-C との併用で 3+7 との比較が行われた³²⁾。FLT3 は多くの AML 細胞に発現し、患者の約 30% に遺伝子異常が検出される。FLT3 阻害薬の開発は血中濃度の維持困難、薬剤耐性、有害事象など、多くの問題がある。Sorafenib または sunitinib と 3+7 の併用の報告があるが、完全寛解率、OS とともに改善はみられなかった³³⁾³⁴⁾。セリン/スレオニン蛋白質リン酸化酵素ファミリーに属する polo-like kinase 1 (PLK1 と略す) は AML 細胞で過剰発現している。これを治療標的とした volasertib は PLK1 の ATP 結合ポケットに結合しリン酸化酵素を選択的に阻害する³⁵⁾。同様に細胞周期を阻害する薬剤として、ATP 競合型 Aurora B kinase 阻害薬の barasertib も臨床試験が行われている³⁶⁾。

おわりに

日本の人口構成は高齢化が急速に進んでいる。新規に発症する AML の過半数が 65 歳以上であることは治療成績の上で大きな問題である。治療研究は試行錯誤の連続であり、予後を大きく改善する治療法の開発はまだ先である。今後の研究が発展するこ

とを願いたい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C : Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* **33** : 451-458, 1976
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW : WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008
- 3) Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS : Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **361** : 1249-1259, 2009
- 4) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R : 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* **117** : 2358-2365, 2011
- 5) Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, Whiteside MG, Kronenberg H, Ma D, Dodds A, Herrmann R, Szer J, Wolf MM, Young G, for the Australian Leukemia Study

- Group: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood* **75** : 27-32, 1990
- 6) Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobcroft R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson OM, Juneja S : A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* **87** : 1710-1717, 1996
 - 7) Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M : A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia : a Southwest Oncology Group study. *Blood* **88** : 2841-2851, 1996
 - 8) Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R : A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults : the JALSG AML201 Study. *Blood* **117** : 2366-2372, 2011
 - 9) Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, Hills RK, Ravandi F, Pabst T, Evans A, Pierce SR, Vekemans MC, Appelbaum FR, Estey EH : Resistance prediction in AML : analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia* **29** : 312-320, 2015
 - 10) Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD ; European LeukemiaNet : Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **115** : 453-474, 2010
 - 11) Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, Thiede C, Kramer M, Braess J, Spiekermann K, Haferlach T, Haferlach C, Koschmieder S, Rohde C, Serve H, Wörmann B, Hiddemann W, Ehninger G, Berdel WE, Büchner T, Müller-Tidow C ; German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group ; Study Alliance Leukemia Investigators : Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia : A web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* **376** : 2000-2008, 2010
 - 12) Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, Wierda W, Kadia T, Pierce S, Shan J, Keating M, Freireich EJ : Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* **116** : 4422-4429, 2010
 - 13) Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, Ellis LR, Powell BL : Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* **121** : 4287-4294, 2013
 - 14) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J : Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* **47** : 1245-1251, 1994
 - 15) Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B : Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* **106** : 2912-2919, 2005
 - 16) Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, Kern W, Aul C, Lengfelder E, Schumacher A, Reichle A, Staib P, Balleisen L, Eimermacher H, Grüneisen A, Rasche H, Sauerland MC, Heinecke A, Mesters RM, Serve HL, Kienast J, Hiddemann W : Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* **56** : 247-259, 2005
 - 17) Wei G, Ni W, Chiao JW, Cai Z, Huang H, Liu D : A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Hematol Oncol* **4** : 46, 2011
 - 18) Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J, Jongen-Lavrencic M, von Lilienfeld-Toal M, Biemond BJ, Vellenga E, van Marwijk Kooy M, Verdonck LF, Beck J, Döhner H, Gratwohl A, Pabst T, Verhoef G ; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) ; German AML Study Group (AMLSG) ; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group : High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **361** : 1235-1248, 2009
 - 19) Baer MR, George SL, Dodge RK, O'Loughlin KL, Minderman H, Caligiuri MA, Anastasi J, Powell BL, Kolitz JE, Schiffer CA, Bloomfield CD, Larson RA : Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia : Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood* **100** : 1224-1232, 2002
 - 20) Löwenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W,

- Schouten HC, Verdonck LF, Ferrant A, Sonneveld P, Jongen-Lavrencic M, von Lilienfeld-Toal M, Biemond BJ, Vellenga E, Breems D, de Muijnck H, Schaafsma R, Verhoef G, Döhner H, Gratwohl A, Pabst T, Ossenkoppele GJ, Maertens J; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON); German Austrian AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK): Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood* **115**: 2586-2591, 2010
- 21) Amadori S, Suci S, Stasi R, Salih HR, Selleslag D, Muus P, De Fabritiis P, Venditti A, Ho AD, Lübbert M, Thomas X, Latagliata R, Halkes CJ, Falzetti F, Magro D, Guimaraes JE, Berneman Z, Specchia G, Karrasch M, Fazi P, Vignetti M, Willemze R, de Witte T, Marie JP: Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* **31**: 4424-4430, 2013
- 22) Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, Larson RA, Erba HP, Stiff PJ, Stuart RK, Walter RB, Tallman MS, Stenke L, Appelbaum FR: A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **121**: 4854-4860, 2013
- 23) Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordesoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association: Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **379**: 1508-1516, 2012
- 24) Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, Yin JA, Hunter A, Goldstone AH, Wheatley K: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: Results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* **29**: 369-377, 2011
- 25) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, Hunter AE, Yin J, Craddock CF, Dufva IH, Wheatley K, Milligan D: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **30**: 3924-3931, 2012
- 26) Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, Milligan D, Knapper S, Wheatley K, Yin J, McMullin MF, Ali S, Bowen D, Hills RK; UK National Cancer Research Institute AML Working Group: Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* **122**: 1384-1394, 2013
- 27) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* **126**: 291-299, 2015
- 28) Grövdal M, Karimi M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, Bernell P, Engström LM, Kjeldsen L, Linder O, Nilsson L, Olsson A, Holm MS, Tangen JM, Wallvik J, Oberg G, Hokland P, Jacobsen SE, Porwit A, Hellström-Lindberg E: Maintenance treatment with azacitidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. *Br J Haematol* **150**: 293-302, 2010
- 29) Griffin PT, Komrokji RS, De Castro CM, Rizzieri DA, Melchert M, List AF, Lancet JE: A multicenter, phase II study of maintenance azacitidine in older patients with acute myeloid leukemia in complete remission after induction chemotherapy. *Am J Hematol* **90**: 796-799, 2015
- 30) Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacovics TJ, Damon LE, Komrokji R, Solomon SR, Kolitz JE, Cooper M, Yeager AM, Louie AC, Feldman EJ: Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* **123**: 3239-3246, 2014
- 31) Burnett AK, Russell N, Hills RK, Panoskaltis N, Khwaja A, Hemmaway C, Cahalin P, Clark RE, Milligan D: A randomised comparison of the novel nucleoside analogue sapacitabine with low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* **29**: 1312-1319, 2015
- 32) Stone RM, Mazzola E, Neuberg D, Allen SL, Pigneux A, Stuart RK, Wetzler M, Rizzieri D, Erba HP, Damon L, Jang JH, Tallman MS, Warzocha K, Masszi T, Sekeres MA, Egyed M, Horst HA, Selleslag D, Solomon SR, Venugopal P, Lundberg AS, Powell B: Phase III open-label randomized study of cytarabine in combination with amonafide L-malate or daunorubicin as induction therapy for patients with secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **33**: 1252-1257, 2015
- 33) Serve H, Krug U, Wagner R, Sauerland MC, Hei-

- necke A, Brunnberg U, Schaich M, Ottmann O, Duyster J, Wandt H, Fischer T, Giagounidis A, Neubauer A, Reichle A, Aulitzky W, Noppeney R, Blau I, Kunzmann V, Stuhlmann R, Krämer A, Kreuzer KA, Brandts C, Steffen B, Thiede C, Müller-Tidow C, Ehninger G, Berdel WE : Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia : results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **31** : 3110-3118, 2013
- 34) Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, Götze K, Weber D, Göhring G, Teleanu V, Thol F, Heuser M, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF : A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol* **169** : 694-700, 2015
- 35) Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, Lepretre S, Reman O, Turlure P, Ottmann OG, Müller-Tidow C, Krämer A, Raffoux E, Döhner K, Schlenk RF, Voss F, Taube T, Fritsch H, Maertens J : Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood* **124** : 1426-1433, 2014
- 36) Kantarjian HM, Martinelli G, Jabbour EJ, Quintás-Cardama A, Ando K, Bay JO, Wei A, Gröpper S, Papayannidis C, Owen K, Pike L, Schmitt N, Stockman PK, Giagounidis A ; SPARK-AML1 Investigators : Stage I of a phase 2 study assessing the efficacy, safety, and tolerability of barasertib (AZD1152) versus low-dose cytosine arabinoside in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* **119** : 2611-2619, 2013