

# Äge müeloidleukeemia

Epp Valter<sup>1</sup>, Katrin Palk<sup>1</sup>

Eesti Arst 2020;  
99(5):296–300

Saabunud toimetusse:  
01.10.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
13.02.2020  
Avaldatud internetis:  
27.05.2020

<sup>1</sup> Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla  
onkoloogia- ja  
hematoloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:  
Epp Valter  
eppvalter@hotmail.com

Võtmesõnad:  
äge müeloidleukeemia,  
ülevalde, uued  
ravimid, riskihinnang,  
personaliseeritud meditsiin

Äge müeloidleukeemia on geneetiliselt, fenotüübiliselt ja prognostiliselt heterogeenne vereloome tüvirakkude haigus, mida on seni ravitud tavapärase keemiaravi ja allogeensete tüvirakkude siirdamisega. Viimase kahe aastakümne jooksul on molekulaarsete tehnikate tohtu areng võimaldanud avastada ägeda müeloidleukeemia patsientidel suurel hulgal molekulaarseid kõrvalekaldeid, oluliselt on edenenud arusaamad haiguse patofüsioloogiast ja riskidest, võimalik on haiguse submikroskoopiline jälgimine. Uued teadmised võimaldavad välja töötada personaliseeritud ravimeetodeid.

24.–27. veebruarini 2019 toimus 17. korda Saksamaal Münchenis rahvusvaheline sümposium „Acute leukemias XVII. Biology and Treatment Strategies“ (ISAL 2019), kuhu olid kogunenud erialaspetsialistid kogu maailmast. Tegemist on koolitusega, kus antakse ülevalde kõige värskematest uudistest ägeda leukeemia kohta. 2019. aastal oli uudiseid nii haiguse bioloogiast kui ka ravist, mis olid ravivastust puudutavates küsimustes personaliseeritumad kui kunagi varem.

Äge müeloidleukeemia (ÄML) on fenotüübilt ja prognoosilt heterogeenne klonaalne pahaloomuline haigus, mida iseloomustab müeloidsete eellasrakkude pidurdamatu proliferatsioon ja lüüdi supressioon. Tegemist on sagedasima täiskasvanutel esineva ägeda leukeemia vormiga, mis moodustab 70% ägeda leukeemia juhtudest. Igal aastal haigestub maailmas 3–5 isikut 100 000 inimese kohta. Ka Eesti haigestumusnäitaja sarnaneb teistes riikides esinevaga, jäädes aastas 40 esmasjuhu piiresse. Tegemist on ülekaalukalt vanemaealiste haigusega: mediaanvanus haigestumisel on jämedalt võttes 70 eluaastat (1).

ÄMLi puhul jääb haiguse tekkepõhjus tihtipeale teadmatuks. Tähtsamad riskitegurid haiguse kujunemisel on varasem hematoloogiline haigus (müelodüsplastiline sündroom (MDS), müelodüsplastilis-müeloproliferatiivne ja müeloproliferatiivne haigus) ja eelnev tsütotoksiline ravi. Etioloogilistest teguritest ei saa mainimata jätta ka keskkonna (sh pestitsiidid, radiatsioon, benseen jt) mõju. Viimasel ajal on pakkunud kõlapinda ka perekondlikult päritava ÄMLi juhud, mille kujunemisel on kirjeldatud ligikaudu kümnet patogeneetiliselt olulist

geenimutatsiooni. Perekondlikule vormile võiks mõelda eelkõige lapsega ÄMLi korral.

Haiguse ravi on seni rajanenud konventsionaalsel keemiaravil ja allogeensel vereloome tüvirakkude siirdamisel ning on püsinud aastakümneid, 1970. aastatest alates muutumatuna. Edusammud patsientide elulemuses on saavutatud eelkõige allogeense siirdamise paremate tulemuste ning toetava ravi paranemise arvelt. Viimase paari kümnendi jooksul on molekulaarsete tehnikate arenemise ja uute diagnostiliste võimaluste taustal teadmised ÄMLi genoomikast olulisel määral täienenud. Need teadmised molekulaarsete muutuste kohta on loonud võimalused paremini mõista ÄMLi patofüsioloogiat ja prognostilisi markereid ning täiendada haiguse klassifikatsiooni, hinnata riski, aga ka ravivastust submikroskoopilisel tasemel (minimaalse jääkhaiguse jälgimine).

## KLIIINILINE PILT

Esmane käsitlus haiguse kompleksseks diagnoosimiseks rajaneb anamneesil ja objektiivsel leiul. Haiguse anamnees on üldjuhul lühike. Tüüpilised on mittespetsiifilised sümptomid, mis on seotud leukeemilise infiltratsiooniga ning pantsütopeeniaga: väsimus, nõrkus, kaalulangus, luuvalud, palavik, infektsioonid, veritsusilmingud. Leukeemilisest infiltratsioonist võivad olla haaratud mis tahes elundid. Ligikaudu veerandil patsientidest võib täheldada maksa ja/või põrna suurenemist, aga ka lümfadenopaatiat, igemete hüpertroofiat, leukemiide nahal (nn *leukaemia cutis*). Harvem võivad müeloidsed kasvajakud moodustada ekstramedullaarse pehmekoelise massi, mida nimetatakse müeloidsarkoomiks.

## DIAGNOOSIMINE

Täisvereanalüüs käib käsikäes ägepreparaadi mikroskoopilise hindamisega, kus peaaegu alati ilmneb blastne infiltratsioon. Diagnoos põhineb luuüdi morfoloogilisel, immuunfenotüübilisel, tsüto- ja molekulaargeneetilistel uuringutel. Ägeda müeloidse leukeemia diagnoosimiseks on vajalik  $\geq 20\%$  müeloblastide olemasolu luuüdis ja/või veres. Erandiks on spetsiifiliste tsütogeneetiliste muutustega ÄMLi (sh t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(9;11), t(6;9), inv(3)/t(3;3), t(1;22) geneetiliste muutustega) alavormid, kus blastide vähemalt 20%-se kriteeriumi täitmine ei ole tingimata tarvilik (2).

Konventsionaalne tsütogeneetika kuulub praeguseni ägedate leukeemiate diagnostilise algoritmi kuldseesse standardisse. ÄMLile on iseloomulik kromosomaalsete kõrvalekallete, geenimutatsioonide ja -ekspressiooni suur heterogeensus. Konventsionaalse tsütogeneetika ja *in situ* fluorestsentshübridisatsiooni (FISH) uuringuga tuvastatavaid kromosomaalseid muutusi (sh balanseeritud translokatsioone, inversioone kui ka mittebalanseeritud muutusi) võib täheldada ligikaudu pooltel kõikidest täiskasvanud ÄMLi-patsientidest. Suurim osa muutustest on seotud balanseeritud translokatsioonide ning fusioongenide tekkimisega (3).

Poleemikat on tõstatanud aga tsütogeneetilistelt korrektsed, s.t normaalse karütüübiga ÄMLi (NK-ÄML) juhud. Vaatamata kromosoomi struktuursete muutuste puudumisele on nimetatud patsientide rühmas nii kliinilistelt sümptomitelt kui ka ravialluvuselt äärmiselt heterogeenne pilt. See on rajanud tee molekulaargeneetiliste uuringute olulisele rollile ÄMLi käsitluses. Viimase kümnendi jooksul on tuvastatud ÄMLi kujunemisel suur hulk geenimutatsioone, mille olemasolu või puudumine ja/või geeniekspressiooni staatus võimaldavad hinnata haiguse prognoosi ning olla seejuures aluseks haiguse täpsemal klassifitseerimisel. Muutused hõlmavad fms-iga seotud türosiinkinaas 3 (FLT3), nukleofosmiin 1 (NPM1) sagedasi mutatsioone ning mõnevõrra harvem CEBPA, KIT, KMT2A, RUNX1, ASXL1, WT1, NRAS, KRAS geeni mutatsioone. Kõikide mutatsioonide esinemissagedus on suurem NK-ÄMLi korral.

Taas kord on haiguse kompleksseks hindamiseks oluline praegu määrata rutiinselt vähemalt kuue (European Leuke-

miaNeti (ELN) soovitus) geenimutatsiooni võimalikku olemasolu. Nendeks on 1) NPM1, CEBPA, RUNX1, mis määravad ÄMLi klassifikatsiooni eraldiseisvad alarühmad; 2) FLT3 (ITD, TKD), millel on prognostiline ning võimalik ravivalikut määrav väärtus; 3) TP53, ASXL1, mida seostatakse halva prognoosiga. Praegusi uusi ravivõimalusi arvestades kuuluvad ka IDH1 ja IDH2 geenimutatsioonid diagnostiliselt oluliste markerite hulka (4, 5, 6).

Lähitulevikus on oodata molekulaargeneetilistelt määratavate markerite osakaalu märkimisväärset kasvu igapäevapraktikas.

## MINIMAALNE JÄÄKHAIGUS (MRD – MINIMAL/MEASURABLE RESIDUAL DISEASE) (7)

Prognoosi korrektne hindamine ÄMLi-patsientidel on oluline, kuna neil patsientidel tuleb kaaluda riski ja kasu vahekorda erinevate ÄMLi raviviiside (keemiaravi, uued sihtmärkravimid, allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine) rakendamise korral, sest haiguse eri raviviisidel on erinev raviga seotud suremuse ja retsidiivi riski määr.

Haiguse prognoosi määramisel on vaja hinnata ravielseid (vanus, kaasuvad haigused, tsütogeneetilised ja molekulaarsed analüüsid) ning ravijärgseid (MRD) parameetreid.

Isegi kui pärast ÄMLi intensiivset keemiaravi hävineb enamik kasvajalistest leukeemilistest rakkudest, jääb organismi väike kogus residuaalseid leukeemilisi rakke, mida on morfoloogiliste uurimismeetoditega võimatu tuvastada. Residuaalsed leukeemilised rakud on lahjendatud normaalses raku-populatsioonis ja neid saab määrata ainult väga tundlike määramismetoodikatega, nagu läbivoolutsütomeetria ja polümeraasi ahelreaktsioon.

MRDd saab määrata luuüdiuuringul, kasutades leukeemilisele blastile iseloomuliku immuunfenotüübi määramiseks multiparameetrilist läbivoolutsütomeetriat (MFC, edukas enam kui 90%-l juhtudest) või reaalaja kvantitatiivset polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-qPCR). Viimast uurimismeetodit saab kasutada, kui molekulaarne marker, mida konkreetsel patsiendil jälgida, on leitud (edukas vähem kui 60%-l juhtudest).

Patsientidel, kes ei saavuta täielikku ravi-vastust pärast esimest keemiaravitsükli,

on suur risk haiguse retsidiiviks. Kui ÄMLi-patsientidel jääb pärast induktsioon- ja konsolidatsioonkeemiaravi MRD positiivseks, siis halvendab see nende patsientide prognoosi. Oluline on prognoosi aspektist ka MRD positiivsus/negatiivsus enne allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Lisaks on võimalik MRD abil patsiente regulaarselt jälgida, ning kui tekib MRD tõus, siis ennustab see ka kliinilise retsidiivi teket.

## RAVI

Kuni praeguseni on ÄMLi spetsiifilises ravis kasutusel olnud keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine. Eristada saab intensiivset ja mitteintensiivset lähenemist. Esimesel juhul on tegemist potentsiaalselt tervistava raviga, mispuhul on raviga seotud suremuse suurem risk ning seetõttu on see kasutusel eelkõige noorematel väheste kaasuvate haiguste ja suurema vastupanuvõimega patsientidel. Teisel juhul on ravi eesmärk parandada elukvaliteeti ning pikendada eluiga ning see lähenemine sobib halvema funktsionaalse reserviga patsientidele.

ÄMLi molekulaarse bioloogilise olemuse avastamine on käivitanud uue ajastu haiguse ravis, millesse on kaasatud senise konventsionaalse keemiaravi kõrval sihtmärkravimeid. Siia hulka kuulub muu hulgas FLT3 inhibiitorina midostauriin, mis on esimene FLT3 mutatsiooniga noorematele patsientidele konventsionaalse keemiaravi komplekti lisandunud sihtmärkravim. Nüüd juba ka teise põlvkonna FLT3 inhibiitorite (gilteritiniib, kvisartiniib, krenolaniib) kõrvale on tekkinud epigeneetilisi sihtmärke tabava ravimirühmana IDH (isotsitraadi dehüdrogenaasi) inhibiitorid, antiapoptoetilisi mehhanisme mõjutavad BCL inhibiitorid, aga ka pahaloomulise rakuklooni pinnamarkerite vastu suunatud preparaadid (gemtusumabosogamitsiin) ning juba pikka aega kasutusel olnud klassikaliste keemiaravimite uued farmakokineetilised kombineeritud ravimpreparaadid (CPX-351) (8, 9, 10).

Eelnimetatud ravimid on saamas igapäevaseks osaks ÄMLi ravis ning on heaks kiidetud või heakskiitmisel paljudes maailma, k.a Euroopa riikides. Olles praegu küll veel kliinilistes uuringutes ning igapäevapraktikas kasutusel teise või enama ravi-alikuna, on paljud nendest uuringute faasis kasutusel nii esimeses ravi-etapis (kombi-

natsioonis konventsionaalsete keemiaravimitega, hüpometüleerivate ravimitega) kui ka säilitusravis. Seega võib kinnitada, et senine ühetaoline ravi klassikaliste keemiaravimitega on nüüdseks ÄMLi puhul asendumas personaalsema käsitlusega.

## LÜHIKOKKUVÕTE UUTEST RAVIMITEST

### FLT3 inhibiitorid

FLT3 (fms-iga seotud türosiini kinaas 3) kui tsütokiini retseptor on suuremas osas ekspresseeritud hematopoeetilistel rakkudel ning mängib olulist rolli nende jagunemise ja küpsemise protsessis. ÄMLi puhul on esindatud valdavalt kaks FLT3 geeniga seotud mutatsiooni: FLT3-ITD (intertandemne duplikatsioon, esineb ca 25%-l patsientidest) ja FLT3-TKD (türosiinkinaasi domeen, esineb ca 5–10%-l patsientidest). Mõlemad mutatsioonid viivad antiapoptoetiliste signaaliradade aktiveerumiseni. FLT3-ITD-d seostatakse suure riskiga haigusega.

Esimese põlvkonna FLT3 inhibiitorid nagu midostauriin ja sorafeniib näitavad aktiivsust lisaks ka sihtmärkide KIT, PDGFR ja VEGFR vastu. 2017. aastal kiideti türosiinkinaasi inhibiitor midostauriin heaks nii Euroopa Liidus kui ka Ameerika Ühendriikides. Tegemist on mitteselektiivse türosiinkinaasi inhibiitoriga, mis toimib FLT3 mutatsiooniga ÄMLi-haigetel ning on näidustatud nimetatud mutatsiooni olemasolu korral täiskasvanud patsientidele kombinatsioonis standardse daunorubitsiini ja tsütarabiini induktsioonraviga ning koos suure annuses tsütarabiini konsolideeriva raviga.

Nüüdseks on olemas ka teise põlvkonna potentsemad ning selektiivsemad FLT3 inhibiitorid kvisartiniib, krenolaniib, gilteritiniib. Ka uuema põlvkonna türosiinkinaasi inhibiitorite probleemiks on siiski raviresistentsus ning haiguse relapsid (11, 12).

### Antikeha ja ravimi konjugaat gemtusumabosogamitsiin

Antikeha ja ravimi konjugaadid ühendavad endas tsütotoksilist ühendit konkreetse sihtmärgiga, tagades selliselt suurema efektiivsuse madalama toksilisuse juures. Gemtusumabosogamitsiin koosneb CD33 pinnamarkeri vastu suunatud monoklonaalsest antikehast ja sellega kovalentselt seotud tsütotoksilisest aineksest N-atsetüülgamma-kalihheamütsiinist. CD33 pinnamarker on

sageli ekspresseeritud leukeemilisel blastil (aga ka normaalsel müeloidisel eellasrakul ning maksa sinusoidil).

Esiolgu oli ravim heaks kiidetud 2000. aastal, kuid eemaldati turult liigse toksilisuse tõttu. Uute uuringute taustal toodi ravim tagasi turule 2017. aastal näidustusega täiskasvanutel esmaselt diagnoositud või enam kui 2 aasta jooksul retsidiveerunud CD33+ ÄMLi patsientidele. Elulemuse paranemist on nimetatud ravim näidanud eelkõige väikse riskiga haiguse korral (11, 13).

### IDH inhibiitorid

Isotsitraadi dehüdrogenaasid IDH1 ja IDH2 on ensüümid, mis osalevad raku mitokondris ja tsütoplasmas isotsitraadi katalüüsides alfa-ketoglutaradiks. Vastavad geenid on muteerunud summaarselt ligikaudu 20%-l ÄMLi-patsientidel ning takistavad lõpptulemusena rakkude diferentseerumist. Ivosideniib on IDH1 ja enasideniib on IDH2 inhibiitor, mis on näidustatud relapseerunud või ravile halvasti reageeriva ÄMLi puhul vastava mutatsiooni olemasolu korral. I ja II faasi uuringutes on nimetatud ravimid näidanud head efektiivsus- ja toksilisusprofiili, kui neid on kombineeritud nii konventsionaalse keemiaravi kui ka hüpomütüleerivate ravimitega (11, 14).

### BCL2 inhibiitor venetoklaks

BCL2 perekonna valgud klassifitseeruvad olemasolevast domeenist lähtudes pro- ja antiapoptootilisteks valkudeks. Antiapoptootiliste BCL valkude (nagu BCL2, BCL2L1, MCL1) üleekspressioon ÄMLi puhul on seotud kasvaja progressiooni, raviresistentsusega. Venetoklaks on suukaudne preparaat, mille toime seisneb antiapoptootilise valgu inhibitsioonis. Ravim on kasutusel kombinatsioonis hüpomütüleerivate ravimite (asatsitidiin ja detsitabiin) ning väikses annuses tsütaraabiiniga neil patsientidel, kellel intensiivne ravi ei ole näidustatud (11).

### CPX 351

Tegemist on tsütaraabiini ja daunorubiitsiini liposomaalse vormiga, mille erinev farmakokineetika tagab ravimite pikemaajalise ekspositsiooni kasvajakudele. Ravim on näidanud efektiivsust halva prognoosiga sekundaarse ÄMLi puhul (11, 15).

Eelnimetatud ravimite kõrval on veel mitmeid paljulubavaid uusi sihtmärke ründavaid ravimeid, mille puhul on kaasatud

nii BET-regulaatorid, DOT1L ja LSD1 kui ka KMT2A inhibiitorid (10).

### Bispetsiifilised antikehad ja CAR-T ravi

Lisaks on ka ägeda müeloidse leukeemia kontekstis kõlapinda leidnud bispetsiifilised antikehad (CD33/CD3 või CD123/CD3) ja CAR-T-rakud (kimäärsed antigeeni retseptori T-rakud). Bispetsiifilised antikehad kui tsütotoksiliste T-rakkude kasvajakude vastu suunatud otsese toimega ravimirühm on praegu kasutusel retsidiveerunud ja ravile halvasti reageeriva ägeda lümfoblastse leukeemia (ÄLL) ravis (CD19/CD3).

ÄMLi puhul on käimas mitmed uuringud CD33 ja CD123 pinnamarkerite kombineerimisel tsütotoksiliste T-rakkudega. CAR-T rakuteraapia kui autoloogsete tsütotoksiliste T-rakkude *ex vivo* geneetiliselt modifitseeritud kasvajakoe vastu suunatud ravi on olnud hematoloogias suureks edulooks. Seni on ravimeetod heaks kiidetud kuni 25aastastel patsientidel, kel on retsidiveerunud või ravile halvasti reageeriv (r/r) ÄLL või r/r difuusne B-suurrakklümfoom. Erinevalt lümfoproliferatiivsetest haigustest on ÄMLi kontekstis korraldatud üksikud uuringud, mis käsitlevad CAR-T-ravi, ja seda just müeloidsete rakkude geneetilise heterogeensuse tõttu (10, 16).

### KOKKUVÕTE

Äge müeloidleukeemia on geneetiliselt, fenotüübiliselt ja prognostiliselt heterogeenne vereloome tüvirakkude haigus, mida on siiani ravitud tavapärase keemiaravi ja allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Viimase kahe aastakümne jooksul on molekulaarsete tehnikate, eriti uue põlvkonna sekveneerimise tohtu progress aidanud avastada ÄMLiga patsientidel suurel hulgal uusi molekulaarseid kõrvalekaldeid. See on oluliselt edendanud meie arusaama haiguse patofüsioloogiast, võimaldades paremat klassifikatsiooni ja täpsemat riskihinnangut ning haiguse submikroskoopilist jälgimist.

Peale selle on suure riskiga molekulaarse ÄMLi bioloogiliste teadmiste täienemise tulemusel alanud sihipäraste ravimeetodite väljatöötamine, mis on suunatud just molekulaarsete muutuste mõjutamiseks. Pärast aastakümneid ilma oluliste edusammudeta püsinud kemoteraapial põhinevat ravi on viimase 2 aasta jooksul maailmas heaks

kiidetud 8 uut ÄMLi preparaati. Väljakutseks saab olema uute ravimite lõimimine praegustesse ravi algoritmidesse, et pakkuda personaalset käsitlust, lähtudes ÄMLi-patsientide molekulaarsest infost. Selline käsitus võimaldab loodetavasti tervistuda suuremal hulgal patsientidel või pikendada seni väga fataalse haigusega patsientide elulemust ja parandada nende elukvaliteeti. Jääme põnevusega ootama edasisi kliinilist igapäevapraktikat muutvaid avastusi.

## HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil pole seoses artikliga huvide konflikti.

## SUMMARY

### An update of the current diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia

Epp Valter<sup>1</sup>, Katrin Palk<sup>1</sup>

Acute myeloid leukemia (AML) is a genetically, phenotypically, prognostically heterogeneous disease which has been treated with conventional chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation until today. Recent advances in genomics and molecular biology have led to a greatly improved understanding of the pathophysiology, which enables a better classification, risk assessment and submicroscopic tracking of the disease.

Following long term stagnation in the anti-leukemia drug development process, the clinical options are now changing fast with 8 new recently approved drugs. This includes therapies targeting molecular aberrations, anti-apoptotic pathways, surface antigens on leukemic cells and new pharmacokinetic compositions of classical

cytostatic drugs. Integration of the new drugs into current treatment algorithms in order to offer a more personalized therapy will be a challenge. This approach hopefully enables to cure more AML patients, as well as to prolong their life expectancy and life quality. We are looking forward to see the upcoming discoveries.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Acute myeloid leukemia. Kätesaadav lehel: [http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.htm?statfacts\\_page=amyl.html&x=15&y=17](http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.htm?statfacts_page=amyl.html&x=15&y=17).
2. 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.
3. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18:115–36.
4. 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;129:424–47.
5. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157–64.
6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209–21.
7. Schuurhuis G, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: consensus document from ELN MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275–91.
8. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018;93:1267–91.
9. Talati C, Sweet K. Recently approved therapies in acute myeloid leukemia: A complex treatment landscape. *Leukemia Research* 2018;73:58–66.
10. Winer ES, Stone RM. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. *Ther Adv Hematol* 2019;10:1–18.
11. Luppi M, Fabbiano F, Visani G, et al. Novel agents for acute myeloid leukemia. *Cancers* 2018;10:429.
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–64.
13. Lambert J, Pautas C, Terre C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104:113–9.
14. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;30:722–31.
15. Lancet JE, Uy G, Cortes J, 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;36:2684–94.
16. Hofmann S, Schubert ML, Wang L, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in acute myeloid leukemia (AML). *J Clin Med* 2019;8:200.

<sup>1</sup> Oncology and Hematology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to:  
Epp Valter  
[eppvalter@hotmail.com](mailto:eppvalter@hotmail.com)

**Keywords:**  
acute myeloid leukemia,  
review, novel treatments,  
risk-stratification,  
personalized medicine