

Acute myeloid leukemia therapy – it's time for an update of the therapeutic armamentarium



K. Venkov, K. Krysteva, P. Ganeva, B. Spassov

Clinic for clinical hematology, Specialized hospital for active treatment of hematological diseases – NSHATHD, Sofia, Bulgaria

keywords:

acute myeloid leukemia, targeted therapy, inhibitors

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy that is caused by the uncontrolled proliferation of undifferentiated myeloid precursors. It has been known to man for more than 120 years, with established fundamentals of chemotherapeutic regimens for more than 40 years. However, it's still a disease where more than half of the patients die. With aging of the population the risk of developing AML is increasing and the rate reaches approximately 25 per 100 000 persons in octogenarians. With this in mind, as well as the presence of comorbidities are making the aggressive induction chemotherapy an approach bringing more risks than benefits. Medicine is constantly evolving field and this put the basics of targeted therapy in different oncologic conditions, including AML. In the last years many new drugs were used in clinical trials with the goal of improving overall survival and quality of life of patients with AML. Several of them gained approval for their usage in clinical practice – FLT3 inhibitors in FLT3 mutated AML, Gemtuzumab ozogamicin in CD33(+) positive AML, IDH inhibitors in IDH1 or IDH2 mutated cases, inhibitors of BCL-2 and Hedgehog signal transduction pathways. We expect that the future will bring more new drugs, with good toxicity profiles as well as improved efficacy in the treatment of AML.

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРАТА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ

Време е за обновяване на арсенала



**К. Венков,
К. Кръстева,
П. Ганева,
Б. Спасов**

Клиника по клинична хематология, Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (СБА/ХЗ), гр. София

ключови думи:

остра миелоидна левкемия, таргетна терапия, инхибитори

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е малигнено хематологично заболяване, което се дължи на неконтролираната пролиферация на незрели миелоидни прекурсори. Познато на човек от преди повече от 120 години, с построени основи на полихимиотерапевтичните режими от над 40 години, ОМЛ обаче все още представлява заболяване, при което над половината от болните загиват. Със застаряването на населението се увеличава рискът от развитие на ОМЛ, като честотата достига до около 25 на 100 000 души население при осемдесетгодишните. При възрастните пациенти прилагането на агресивна индукционна полихимиотерапия е подход, който носи повече рискове отколкото ползи, поради наличието на придружаващи заболявания. С развитието на медицината се положиха основите на таргетната терапия при различни онкологични заболявания, в това число и ОМЛ. В последните години редица медикаменти бяха включени в клинични проучвания с цел да се подобри преживяемостта и качеството на живот на пациентите с това злокачествено хематологично заболяване. Няколко от тях получиха одобрение за използването им в клиничната практика – FLT3 инхибиторите при FLT3 (+) положителни ОМЛ, Gemtuzumab ozogamicin при CD33(+) положителна ОМЛ, IDH инхибиторите при наличие на мутации в гените за IDH1 или IDH2, инхибиторите на BCL-2 и Hedgehog сигнални пътища и други. Очакванията са, че в бъдеще ще навлязат още лекарства, които да редуцират токсичността и да подобрят ефикасността на лечението на ОМЛ.



Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е злокачествено заболяване, което се характеризира с неконтролирана пролиферация и натрупване на незрели миелоидни прекурсори най-често в костния мозък, водещо до потискане на нормалната хемопоеза и при липса на лечение – неминуема смърт. Според Националния раков регистър за 2014 г. в България има регистрирани 54 нови случая на ОМЛ, от които 24 мъже и 30 жени, като болните по-всяка вероятност са повече на брой. По световни данни заболяемостта се увеличава с напредване на възрастта, като повече от половината диагностицирани пациенти са над 65-годишна възраст^[1]. ОМЛ е водещата причина за смърт от левкемия при възрастни в световен мащаб, като 5-годишната преживяемост е под 30%. Една от водещите причини за високия морталитет е рефрактерната и/или рецидивирала болест. Гръбнакът на индукционната терапия на ОМЛ е т.нар. режим „7+3“, създаден преди повече

от 40 години^[2], е 7-дневна инфузия на Cytarabine + 3 дневно приложение на антрациклин (в световен мащаб това най-често е Daunorubicin, в различни дозировки). За съжаление, във високорисковата група, която са немалка част от пациентите с ОМЛ, при използване на стандартна полихимиотерапия процентът на постигнатата пълна ремисия е много нисък, вследствие на това и общата преживяемост е редуцирана. Друг все по-актуален проблем е лечението на възрастните пациенти (над 65 години) и тези с тежки придружаващи заболявания, непозволяващи използването на интензивна химиотерапия. Подобряването на разбиранията ни за патогенезата на ОМЛ, доведе до появата на т.нар. „таргетни“ молекули за лечението ѝ. Тези лекарства са насочени специфично срещу левкемичните клетки, с минимален токсичен ефект върху останалите, като през последните години няколко от тях получиха одобрение за използването им с цел да

помогнат на пациентите в борбата с тежкото заболяване. Тук ще се спрем на няколко от тях:

Инхибитори на FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)

FLT3 е клетъчен рецептор от групата на тирозин-киназните рецептори. В нормални условия при свързването на FLT3 лиганд с FLT3 се задейства вътреклетъчен сигнален път, водещ в крайна сметка до стимулиране на пролиферацията на клетката^[3]. Мутация в гена, кодиращ белтъчната структура на рецептора, води до активиране на съответните сигнални пътища, без да е необходимо свързването на лиганда, което води до неконтролирано делене на клетката^[3]. За пръв път аномалията е описана през 1996 г. и се среща при около 30% от случаите с ОМЛ^[4]. Важните последиствия

за патогенезата на заболяването, които са вследствие мутацията в FLT3 гена, доведоха до развитието на нов клас медикаменти за лечение – т.нар. FLT3 инхибитори.

Midostaurin е първият одобрен FLT3 инхибитор. Освен FLT3 той инхибира и редица други кинази като cKIT, PDGFR alpha/beta, VEGFR2, PKC, което е довело до първоначалните опити за лечение на солидни тумори. В областта на терапията на пациенти с ОМЛ, ключовото проучване, което доведе до одобрението му е Randomized AML Trial in FLT3 Young patients (RATIFY), в което са включени 717 пациенти с новооткрита FLT3(+) положителна ОМЛ. В едното рамо към индукционна терапия 7 + 3 с Cytarabine и Daunorubicin е добавен Midostaurin в доза 2 x 50 mg/d/p.o. в периода 8-21 дни след началото на индукционното и всяко консолидиращо лечение (до 4) с високи дози Cytarabine, след което пациентите са оставени на поддържащо лечение с Midostaurin в същата дозировка в дни 1-14 от всеки 28-дневен цикъл (до 12). Пациентите в другото рамо са лекувани с посочената по-горе стандартна химиотерапия + плацебо. Медианата на общата преживяемост в групата с Midostaurin е 74.7 месеца, а в тази на стандартна химиотерапия е 25.6 месеца^[5]. Сигнификантното подобрение в общата преживяемост доведе до одобрението на Midostaurin от Food and Drug Administration (FDA) и European Medical Agency (EMA), в комбинация със стандартна химиотерапия като първа линия на лечението на възрастни пациенти с FLT3 (+) пол. ОМЛ. В нашата страна от 2020 г. също е възможно използването на мидостаурин, като медикаментът се реимбурсира от НЗОК.

Gilteritinib е второ поколение FLT3 инхибитор, който инхибира и AXL рецептора, който пък от своя страна е свързан с „избягващ“ механизъм и поява на химиорезистентност^[6]. В проучване, проведено с 252 пациенти, страдащи от рефрактерна/ рецидивирала ОМЛ, съпоставящо Gilteritinib в доза 120 mg/d/p.os срещу стандартна „salvage“ (спасителна) химиотерапия са отчетени подобрения на процента постигната пълна ремисия – 21.1% срещу 10.5% и медианата на обща преживяемост – 9.3 срещу 5.6 месеца съответно в рамките с FLT3 инхибитора срещу полихимиотерапия^[7]. В момента се провеждат проучвания с Gilteritinib в комбинация с Azacitidine (NCT02752035) и стандартна индукционна терапия (NCT02236013) с цел да се установи дали комбинираното им използване ще доведе до подобрение в общата преживяемост спрямо самостоятелната им употреба.

Gemtuzumab ozogamicin (GO)

GO представлява медикамент от групата на конюгатите антитяло-лекарство. Антитялото (антити-CD33) е свързано с антитуморен антибиотик от енедиеновата група – калихеамицин, получен от бактерия *Micromonospora echinospora*^[8]. Механизмът на действие на този медикамент се обуславя от свързването на антитялото със своя таргет (CD33), след което целият комплекс навлиза в клетката, освобождава се цитотоксичната съставка (калихеамицин), която се свързва с ДНК молекулата, водещо до разкъсването на двойната верига и клетъчна смърт^[9]. Тъй като CD33 рецепторът се експресира

предимно върху миелоидни прогенитори, GO атакува специфично левкемичните бласти. За съжаление, CD33 се открива и върху купферовите клетки, синусоидалните ендотелни клетки на черния гроб, което води до по-висока честота на синдрома на синусоидалната обструкция (ССО или вено-оклузивна болест – ВОВ) при пациенти, лекувани с GO^[10]. Проведено е клинично проучване, в което 280 пациенти на възраст между 50-70 год., с новооткрита ОМЛ, са рандомизирани в две рамена, в едното от които получават GO за общо 5 дози – ден 1, 4, 7 от индукцията и ден 1 от всяка една от двете консолидации заедно със стандартна химиотерапия, а в другото – стандартна полихимиотерапия. При пациентите, лекувани с GO, е установено подобрение в 2-годишната преживяемост без събития – 40.8% срещу 17.1% съответно, и общата преживяемост на втората година от рандомизацията – 53.2% срещу 41.9%^[11]. От проведен мета-анализ на няколко рандомизирани клинични проучвания се потвърждава положителният ефект на GO в добавка към стандартна химиотерапия и се отчита, че този ефект е най-значим при благоприятната и интермедиерната рискови групи^[12]. Натрупването на клинични данни за ефикасността на GO доведе до одобряването му за лечение на ОМЛ от FDA и EMA. В България е възможно прилагането му при пациенти с новодиагностицирана CD33(+) положителна ОМЛ, в комбинация с Cytarabine и Daunorubicin. Медикаментът се реимбурсира от НЗОК.

Изоцитрат дехидрогеназа

1 и 2 (Isocitrate dehydrogenase, IDH) инхибитори

Ензимите от групата на изоцитрат дехидрогеназите катализират реакцията на декарбоксилиране на изоцитрата, при която се получава алфа-кетоглутарат и CO₂. IDH съществува в три изоформи, като IDH3 участва в цикъла на Кребс и не е свързана с малигнени заболявания. IDH1 се локализира в цитозола, а IDH2 в митохондриите, като при тези две изоформи често се наблюдават мутации, асоциирани с различни неоплазии (глиом, глиобластом, колоректален карцином, миелодиспластичен синдром и ОМЛ)^[13-15]. Променените ензими придобиват неоморфна активност и се стига до натрупване на онкометаболит (2-хидроксиглутарат), който нарушава регулацията на транскрипцията на редица гени, най-вече на епигенетично ниво и в резултат на това се наблюдава блок в диференцията на миелоидните прогенитори^[16].

Ivosidenib е IDH1 инхибитор и ефикасността му е изследвана в клинично проучване на 179 пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОМЛ с доказана мутация в IDH1 гена. Пълна ремисия е постигната при 21.6% от болните и средната продължителност на задържане на постигнатия отговор е 9.3 месеца^[17]. Одобен е за използване от FDA при рефрактерни/рецидивирала ОМЛ с мутация в IDH1 гена или като първа линия терапия при пациенти над 75 години или такива, които не са подходящи за интензивна химиотерапия^[18].

Enasidenib е IDH2 инхибитор и е използван в клинично проучване на 199 пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОМЛ с мутация в IDH2 гена.

Пълна ремисия е отчетена при 19.3% от пациентите. Общата преживяемост на цялата кохорта е 9.3 месеца, като при тези, при които е отчетен оптимален отговор, е 19.7 месеца^[19]. Enasidenib е одобрен от FDA за лечение на рефрактерна/рецидивирала ОМЛ с IDH2 мутация^[20].

Инхибитори на B-cell Lymphoma 2 (BCL-2) пътя

BCL-2 е ген, кодиращ протеин, който е от групата на анти-апоптотичните белтъци, блокиращи процеса на апоптоза и по този начин подпомага оцеляването на левкемичните клетки^[21]. Venetoclax (ABT-199) е първият одобрен BCL-2 инхибитор за приложение в клинична практика, като първоначално е използван за лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия^[22]. Предклинични данни показват, че инхибирането на BCL-2 е свързано с подобряване на чувствителността на миелоидните бласти към хипометилиращи агенти, което води до синергичен ефект между Azacitidine/Decitabine и Venetoclax^[23]. В клинично проучване, проведено със 145 пациенти над 65-годишна възраст с новооткрита ОМЛ, които не са подходящи за интензивна химиотерапия, комбинацията от BCL-2 инхибитора в доза 400 mg/d/p.o.s и един от двата хипометилиращи агента – Azacitidine 75 mg/m²/d/s.c. за 7 дни или Decitabine 20 mg/m²/d/i.v. за 5 дни е довела до честота на пълна ремисия от 73%^[24]. В подгрупов анализ е установена висока честота на отговор при пациенти с мутации в IDH 1 и 2 гените, както и при такива от високорисковата група и по-специално

GREY'S ANATOMY™

© ABC Studios

PROFESSIONAL WEAR
BY BARCO

ACTIVE



**Медицинско облекло,
уникално като вас,
не може да бъде копирано!**

0884 212 117
www.shop.capresto.eu

тези с мутации на FLT3 или TP53^[24]. Venetoclax в комбинация с хипометилиращ агент е одобрен от FDA за лечение на пациенти над 75 години с новооткрита ОМЛ или такива, които са неподходящи за прилагане на интензивна химиотерапия.

Инхибитори на Hedgehog (HH) сигналния път

HH сигналният път е с много важна роля в ембрионалното развитие и нормалната матурация на хемопетичните прогенитори^[25]. Установена е и връзката му със солидни тумори и малигнени хематологични заболявания и по-конкретно с ОМЛ^[26]. Vismodegib е инхибитор на HH сигналния път и е одобрен от FDA за лечение на базално-клетъчен карцином. Glasdegib е медикамент от същата група, който е използван в клинично проучване на 111 пациенти в комбинация с ниски дози цитарабин за лечение на възрастни пациенти над 75 год. или такива, които не са подходящи за интензивна химиотерапия. Отчетена е пълна ремисия при 18.2% от пациентите и обща преживяемост от 8.3 месеца, в рамките с инхибитора на HH сигналния път, срещу 2.6% и 4.3 месеца съответно при тези лекувани само с ниски дози Cytarabine^[27]. Понастоящем Glasdegib в доза 100 mg/d/p.o. ген 1-28, от 28 дневен цикъл е одобрен от FDA в комбинация с ниски дози Cytarabine 2 x 20 mg/d/s.c. ген 1-10 за лечение на възрастни пациенти над 75 години или такива, които са с коморбидност, непозволяваща използването на интензивна химиотерапия.

Придобиването на нови познания за вътреклетъчната сигнализация в

клетката, за регулацията на експресията на различни гени и епигенетичния контрол доведе до появата на нови медикаменти, които да се включат в борбата на пациентите с ОМЛ. Очакванията са, че бъдещето ще предложи нови и по-добри решения на настоящите проблеми в лечението на това малигнено хематологично заболяване. ■

Книгопис:

- National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2015: Overview, median age at diagnosis. 2018.
- Lichtman, M.A. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells* 2013, 50, 119-130. doi:10.1016/j.bccm.2012.10.005.
- Scholl, C.; Gilliland, D.G.; Frohling, S. Deregulation of signaling pathways in acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 2008, 35, 336-345. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.04.004.
- Nakao, M.; Yokota, S.; Iwai, T.; Kaneko, H.; Horiike, S.; Kashima, K.; Sonoda, Y.; Fujimoto, T.; Misawa, S. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996, 10, 1911-1918.
- Stone, R.M.; Mandrek, S.J.; Sanford, B.L.; Laumann, K.; Geyer, S.; Bloomfield, C.D.; Thiede, C.; Prior, T.W.; Dohner, K.; Marcucci, G.; et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl. J. Med.* 2017, 377, 454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359.
- Dumas PY, Naudin C, Maetin-Lannerée S, et al. Hematopoietic niche drives FLT3-ITD acute myeloid leukemia resistance to quizartinib via STAT5- and hypoxia- dependent up-regulation of AXL. *Haematologica*. 2019;104(10):2017-2027.
- Peri AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381:1728-40.
- Maiese, William M; Lechevalier, Mary P.; Lechevalier, Hubert A; Korshalla, Joseph; Kuck, Nydia; Fantini, Amadeo; Wildey, Mary Jo; Thomas, John; Greenstein, Michael (April 1989). "Calicheamicins, a novel family of antitumor antibiotics: taxonomy, fermentation and biological properties". *Journal of Antibiotics*. 42 (4): 558-63. doi:10.7164/antibiotics.42.558
- van Der Velden VH, te Marvelde JG, Hoogveen PG, Bernstein ID, Houtsmuller AB, et al. (2001) Targeting of the CD33-calicheamicin immunconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood* 97: 3197-3204.
- Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy. *Blood*. 2002;99(7):2310-2314.

- Castaing S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legendre O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijaki 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* 2012; 379:1508-16.
- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY, Récher C, Chilton L, Moorman AV, Burnett AK. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014; 15:986-96.
- Han, M.; Jia, L.; Lv, W.; Wang, L.; Cui, W. Epigenetic Enzyme Mutations: Role in Tumorigenesis and Molecular Inhibitors. *Front. Oncol.* 2019, 9, 194. doi:10.3389/fonc.2019.00194.
- Parsons, D.W.; Jones, S.; Zhang, X.; Lin, J.C.; Leary, R.J.; Angenendt, P.; Mankoo, P.; Carter, H.; Siu, I.M.; Gallia, G.L.; et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008, 321, 1807-1812. doi:10.1126/science.1164382.
- Yen, K.E.; Bittinger, M.A.; Su, S.M.; Fantin, V.R. Cancer-associated IDH mutations: Biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene* 2010, 29, 6409-6417. doi:10.1038/ncr.2010.444.
- Ward, P.S.; Patel, J.; Wise, D.R.; Abdel-Wahab, O.; Bennett, B.D.; Collier, H.A.; Cross, J.R.; Fantin, V.R.; Hedvat, C.V.; Peri, A.E.; et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010, 17, 225-234. doi:10.1016/j.ccr.2010.01.020.
- DiNardo, C.D.; Stein, E.M.; de Botton, S.; Roboz, G.J.; Altman, J.K.; Mims, A.S.; Swords, R.; Collins, R.H.; Mannis, G.N.; Pollyea, D.A.; et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl. J. Med.* 2018, 378, 2386-2398. doi:10.1056/NEJMoa1716984.
- Dhillon, S. Ivosidenib: First Global Approval. *Drugs* 2018, 78, 1509-1516. doi:10.1007/s40265-018-0978-3.
- Stein, E.M.; DiNardo, C.D.; Pollyea, D.A.; Fathi, A.T.; Roboz, G.J.; Altman, J.K.; Stone, R.M.; DeAngelo, D.J.; Levine, R.L.; Flinn, I.W.; et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017, 130, 722-731. doi:10.1182/blood-2017-04-779405.
- Kim, E.S. Enasidenib: First Global Approval. *Drugs* 2017, 77, 1705-1711. doi:10.1007/s40265-017-0813-2.
- Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, Cortes J, DeAngelo DJ, Debose L, Mu H, Döhner H, Gaidzik VI, Galsinsky I, Goltman LS, Haflerlach T, Harutyunyan KG, Hu J, Levenson JD, Marcucci G, Müschen M, Newman R, Park E, Ruvolo PP, Ruvolo V, Ryan J, Schindela S, Zweidler-McKay P, Stone RM, Kantarjian H, Andreeff M, Konopleva M, Letai AG. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014; 4: 362-75.
- Roberts, Aw; Huang, Dcs (January 2017). "Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies: Basic science and clinical application of venetoclax". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 101 (1): 89-98. doi:10.1002/cpt.553
- Bogenberger JM, Kombal SM, Pierceall WE, Lena R, Chow D, Shi CX, Mantei J, Ahmann G, Gonzales IM, Choudhary A, Valdez R, Camoriano J, Fauble V, Tiedemann RE, Qiu YH, Coombes KR, Cardone M, Braggio E, Yin H, Azorsa DO, Mesa RA, Stewart AK, Tibes R. BCL-2 family proteins as 5-Azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. *Leukemia* 2014; 28:1657-65.
- DiNardo, C.D.; Pratz, K.; Pullarkat, V.; Jonas, B.A.; Arellano, M.; Becker, P.S.; Frankfurt, O.; Konopleva, M.; Wei, A.H.; Kantarjian, H.M.; et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019, 133, 7-17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752.
- Perrimon N, Mahowald AP. Multiple functions of segment polarity genes in *Drosophila*. *Dev Biol* 1987; 119:587-600.
- Ok CY, Singh RR, Vega F. Aberrant Activation of the Hedgehog Signaling Pathway in Malignant Hematological Neoplasms. *Am J Pathol* 2012; 180: 2-11.
- Cortes, J.E.; Heidel, F.H.; Hellmann, A.; Fiedler, W.; Smith, B.D.; Robak, T.; Montesinos, P.; Pollyea, D.A.; DesJardins, P.; Ottmann, O.; et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019, 33, 379-389. doi:10.1038/s41375-018-0312-9.